



No. 14-106193-00000-0000

Fecha: 2014-05-16 16:38:22
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 15

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“DERIVADOS NUCLEÓSIDOS CON SUSTITUCIÓN
2',4'-DIFLUORO-2'-METILO COMO INHIBIDORES DE
LA REPLICACIÓN DEL ARN DEL VHC”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07H 19/06**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA.**

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

22. BOGOTÁ, D.C. **16 MAY 2014**

	Espacio reservado para el adhesivo de radicación SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-106193- -00000-0000 Fecha: 2014-05-16 16:38:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 15
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/075779	Fecha 17/12/12
Publicación Internacional No.		WO 2013/092481 A1	Fecha 27/06/13
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"DERIVADOS NUCLEÓSIDOS CON SUSTITUCIÓN 2',4'-DIFLUORO-2'-METILO COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL ARN DEL VHC"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07H 19/06			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		IDENTIFICACIÓN	TIPO
4. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Basilea	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE SUIZA
PAÍS DE RESIDENCIA		Suiza	CONSTITUCIÓN
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ZHANG		Jing	Estados Unidos de América
2. ZHANG		Zhuming	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Estados Unidos de América	New Jersey	Parsippany	1. 161 Carlton Drive, Parsippany, New Jersey 07054, Estados Unidos de América.
	New Jersey	Hillsborough	2. 59 Wesley Road, Hillsborough, New Jersey 08844, Estados Unidos de América.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Bogotá	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS		Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de América		US	61/577,707	11/12/20
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de Internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0012361	Fecha 03-02-2014	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante, y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P.53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 47		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 20		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

•

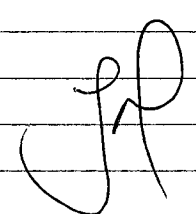
VER ANEXO CD

•

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: 14 / 5 / 16 AAAA MM DD	Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	16-106193	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

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

Observaciones: EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 8 ARCHIVOS: 8 EN FORMATO PDF, LOS CUALES FUERON PROTEGIDOS. EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO (3)


SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012361

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 16:41:13

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	12353	03/02/2014		332.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133678	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133679	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133680	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133681	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133682	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133683	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133684	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133685	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133686	24/12/2013		505.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			<u>\$515.000.00</u>

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-106193- -00000-0000

Fecha: 2014-05-16 16:38:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 15

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

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

Febrero 3 de 2014 - 16:41:15



No. 14-106193- -00000-0000

Fecha: 2014-05-16 16:38:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 15



AL SEÑOR MINISTRO DE INDUSTRIA Y COMERCIO

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

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

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

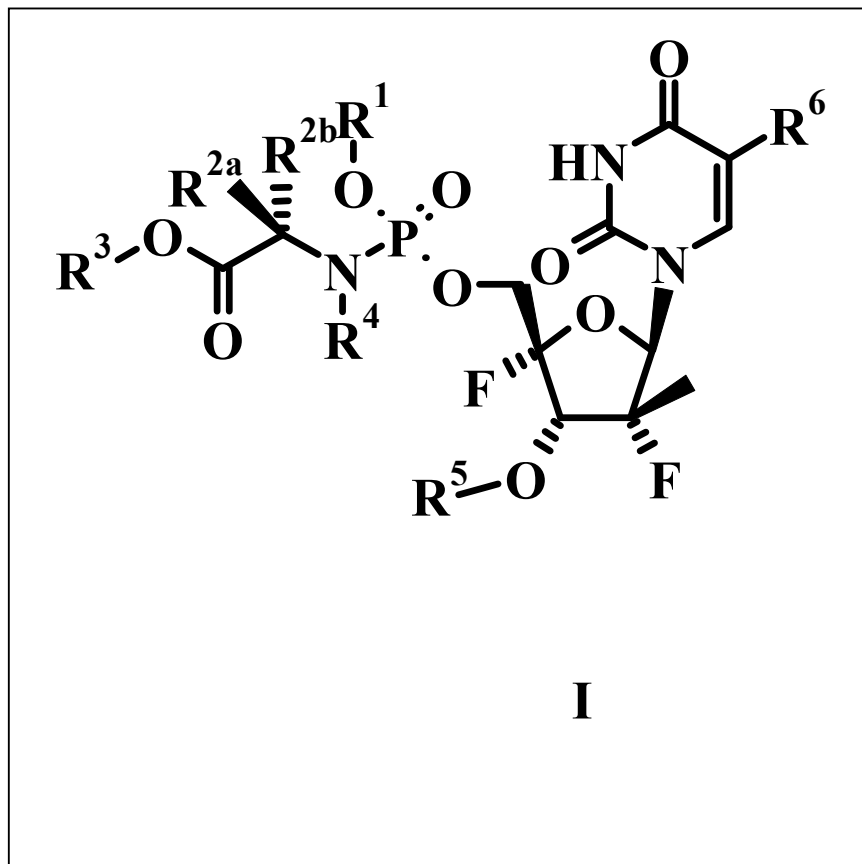
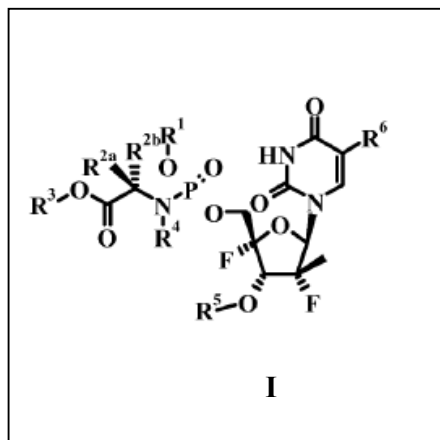
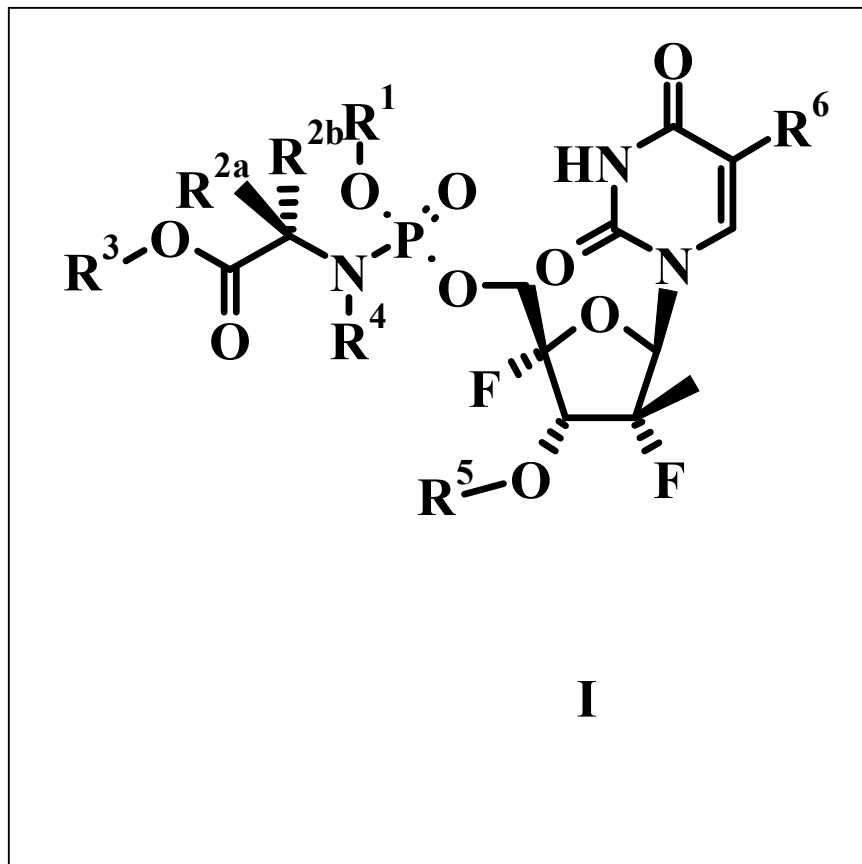
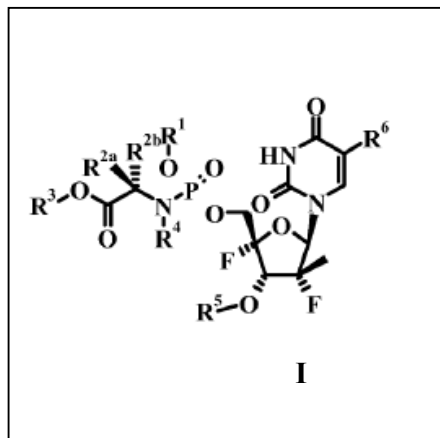
(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

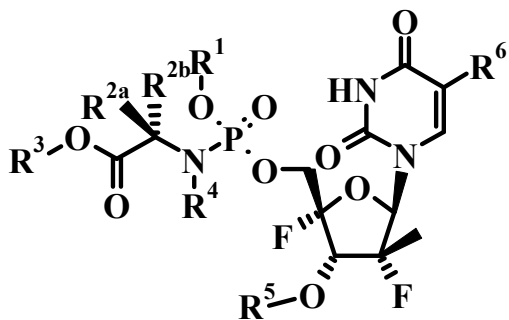
- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



DERIVADOS NUCLEÓSIDOS CON SUSTITUCIÓN 2',4'-DIFLUORO-2'-METILO COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL ARN DEL VHC

RESUMEN/OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 La presente exposición se refiere a compuestos de Fórmula I:



I

También se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula I, a métodos de utilización de los compuestos de Fórmula I y/o a composiciones
10 que comprenden los compuestos de Fórmula I para el tratamiento del VHC.

SECTOR: Sector Farmacéutico. Compuestos derivados de nucleósidos, los cuales son inhibidores de la replicación del ARN del VHC.

15

20

25

DERIVADOS NUCLEÓSIDOS CON SUSTITUCIÓN 2',4'-DIFLUORO-2'-METILO COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL ARN DEL VHC

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a derivados nucleósidos como inhibidores de la replicación del ARN del VHC. En particular, la invención se refiere a la utilización de derivados nucleósido purina y pirimidina como inhibidores de la replicación de ARN subgenómica del virus de la hepatitis C (VHC) y a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

El virus de la hepatitis C es la causa principal de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. Los pacientes infectados por VHC presentan un riesgo de desarrollar cirrosis hepática y posterior carcinoma hepatocelular y, por lo tanto, el VHC es la indicación principal de trasplante de hígado. Actualmente sólo se dispone de dos terapias aprobadas para el tratamiento de la infección por VHC (R. G. Gish, Sem. Liver. Dis. 19:35, 1999). Éstas son la monoterapia de interferón- α y, más recientemente, la terapia de combinación con el análogo de nucleósido ribavirina (Virazol) e interferón- α .

Muchos de los fármacos aprobados para el tratamiento de las infecciones víricas son nucleósidos o análogos de nucleósido y la mayoría de estos fármacos análogos de nucleósidos inhiben la replicación vírica, tras la conversión en los trifosfatos correspondientes, mediante la inhibición de los enzimas polimerasas víricos. Esta conversión en el trifosfato comúnmente se encuentra mediada por quinasas celulares y, por lo tanto, la evaluación directa de los nucleósidos como inhibidores de la replicación del VHC sólo se lleva a cabo convenientemente utilizando un ensayo de tipo celular. Para VHC no se dispone de un ensayo de replicación vírica de tipo celular o modelo animal real de infección.

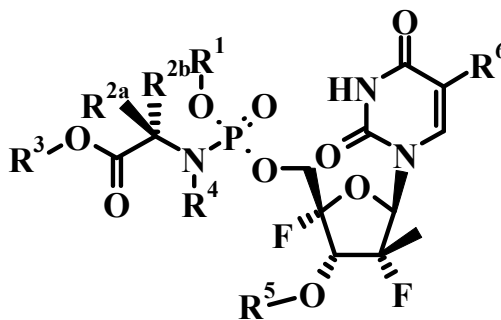
El virus de la hepatitis C pertenece a la familia *Flaviridae*. Es un virus ARN, codificando el genoma de ARN una gran poliproteína que tras el procesamiento produce la maquinaria de replicación necesaria para garantizar la síntesis de la progenie de ARN. Se cree que la mayoría de las proteínas no estructuras codificadas por el genoma de ARN del VHC participan en la replicación del ARN. Lohmann *et al.* [V. Lohmann *et al.*, Science 285:110-113, 1999] han descrito la construcción de una línea celular de hepatoma humano (Huh7) en la que se han introducido moléculas subgenómicas de ARN del VHC y se ha demostrado que se replican con elevada eficiencia. Se cree que el mecanismo de replicación del ARN en estas líneas celulares es idéntico a la replicación del genoma de ARN del VHC de longitud completa en los hepatocitos infectados. Los clones de ADNc del VHC subgenómico utilizados para el

aislamiento de estas líneas celulares ha formado la base para el desarrollo de un ensayo de tipo celular para la identificación de inhibidores de análogos de nucleósido de la replicación del VHC.

5 DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

Los compuestos de fórmula I resultan útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por el virus de la hepatitis C (VHC) y para las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

R^1 es H, haloalquilo inferior o arilo, en el que arilo es fenilo o naftilo, sustituido opcionalmente con uno o más de entre alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior, halo, haloalquilo inferior, $-N(R^{1a})_2$, acilamino, $-SO_2N(R^{1a})_2$, $-COR^{1b}$, $-SO_2(R^{1c})$, $-NHSO_2(R^{1c})$, nitro o ciano,

cada R^{1a} es independientemente H o alquilo inferior,

cada R^{1b} es, independientemente, $-OR^{1a}$ o $-N(R^{1a})_2$,

cada R^{1c} es alquilo inferior,

R^{2a} and R^{2b} son (i) independientemente H, alquilo inferior, $-(CH_2)_rN(R^{1a})_2$, hidroxialquilo inferior, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_pS(O)_pMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1*H*-indol-3-il)metilo, (1*H*-indol-4-il)metilo, $-(CH_2)_mC(=O)R^{1b}$, arilo y aril-alquilo inferior, en el que el arilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más de entre hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, nitro o ciano, (ii) R^{2a} es H y R^{2b} y R^4 conjuntamente forman $(CH_2)_3$; (iii) R^{2a} y R^{2b} conjuntamente forman $(CH_2)_n$, o (iv) R^{2a} y R^{2b} son ambos alquilo inferior,

R^3 es H, alquilo inferior, haloalquilo inferior, fenilo o fenil-alquilo inferior,

R^4 es H, alquilo inferior o R^{2b} y R^4 conjuntamente forman $(CH_2)_3$,

R^5 es H, $C(=O)R^{1c}$, $C(=O)R^{1b}$, $P(=O)(OR^1)(OR^{1a})$ o $P(=O)(OR^1)(NR^4R^7)$,

R⁶ es H, metilo o halo,

$$R^7 \text{ es } C(R^{2a}R^{2b})COOR^3$$

m es 0 a 3,

n es 4 ó 5.

p es 0 a 2, y

res 1 a 6.

o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

La solicitud proporciona un método para tratar una infección por virus de la hepatitis C (VHC) que comprende administrar en un paciente que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

La solicitud proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Se ha demostrado que los compuestos de Fórmula I son inhibidores de la replicación subgenómica del virus de la hepatitis C en una línea celular de hepatoma. Estos compuestos presentan el potencial de resultar eficaces como fármacos antivíricos para el tratamiento de las infecciones por VHC en el ser humano.

El término "alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 12 átomos de carbono. Preferentemente, el término "alquilo" se refiere a un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 7 átomos de carbono. Resultan más preferentes metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc- butilo o pentilo. El alquilo puede encontrarse no sustituido o sustituido. Los sustituyentes se seleccionan de entre uno o más de entre cicloalquilo, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo y cicloalquilcarbonilo.

El término "cicloalquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido opcionalmente que contiene 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término "alcoxi" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada sustituido opcionalmente en el que la parte "alquilo" es tal como se ha definido anteriormente, tal como metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-

propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, terc- butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, incluyendo los isómeros de los mismos.

El término "alcoxialquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo alcoxi tal como se ha definido anteriormente que se encuentra unido a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente. Son ejemplos metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, propiloxipropilo, metoxibutilo, etoxibutilo, propiloxibutilo, butiloxibutilo, terc- -butiloxibutilo, metoxipentilo, etoxipentilo, propiloxipentilo, incluyendo los isómeros de los mismos.

El término "alqueno" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical cadena hidrocarburo no sustituido o sustituido con 2 a 7 átomos de carbono, preferentemente entre 2 y 4 átomos de carbono, y que presenta uno o dos dobles enlaces olefínicos, preferentemente un doble enlace olefínico. Son ejemplos vinilo, 1-propeno, 2-propeno (alilo) ó 2-butenilo (crotilo).

El término "alquino" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical cadena hidrocarburo no sustituido o sustituido con 2 a 7 átomos de carbono, preferentemente entre 2 y 4 átomos de carbono, y que presenta uno, o en caso posible dos triples enlaces, preferentemente un triple enlace. Son ejemplos etino, 1-propino, 2-propino, 1-butino, 2-butino ó 3-butino.

El término "hidroxialquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tal como se ha definido anteriormente en el que se sustituyen 1, 2, 3 ó más átomos de hidrógeno con un grupo hidroxilo. Son ejemplos hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, hidroxisopropilo, hidroxibutilo y similares.

El término "haloalquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tal como se ha definido anteriormente en el que se sustituyen 1, 2, 3 ó más átomos de hidrógeno por un halógeno. Son ejemplos 1-fluorometilo, 1-clorometilo, 1-bromometilo, 1-yodometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-iodoetilo, 2,2-dicloroetilo, 3-bromopropilo ó 2,2,2-trifluoroetilo y similares.

El término "alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo (alquil) de cadena lineal o ramificada en el que la parte "alquilo" es tal como se

ha definido anteriormente. Son ejemplos metiltio, etiltio, n-propiltio, i-propiltio, n-butiltio, i-butiltio o terc-butiltio.

El término "arilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un fenilo sustituido opcionalmente y naftilo (por ejemplo 1-naftilo, 2-naftilo ó 3-naftilo). Los sustituyentes adecuados para el arilo pueden seleccionarse de entre los indicados para el alquilo, además, sin embargo, pueden añadirse a la selección halógeno, hidroxilo y los sustituyentes sustituidos opcionalmente alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino y arilo.

El término "heterociclilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a sistemas heterocíclicos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos parcialmente insaturados o aromáticos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre que también pueden fusionarse con un carbociclo o heterociclo monocíclico saturado, parcialmente saturado o aromático sustituido opcionalmente.

Son ejemplos de heterociclos adecuados, oxazolilo, isoxazolilo, furilo, tetrahydrofurilo, 1,3-dioxolanilo, dihidropirano, 2-tienilo, 3-tienilo, pirazinilo, isotiazolilo, dihidrooxazolilo, pirimidinilo, tetrazolilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, pirrolidinonilo, (N-óxido)-piridinilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, triazolilo, por ejemplo 1,2,3-triazolilo ó 1,2,4-triazolilo, 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, 4-pirazolilo, piperidinilo, morfolinilo (por ejemplo 4-morfolinilo), tiomorfolinilo (por ejemplo 4-tiomorfolinilo), tiazolilo, piridinilo, dihidrotiazolilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, piperazinilo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, tiadiazolilo, por ejemplo 1,2,3-tiadiazolilo, 4-metilopiperazinilo, 4-hidroxipiperidín-1-ilo.

Los sustituyentes adecuados para el heterociclilo pueden seleccionarse de entre los indicados para el alquilo, además, sin embargo, pueden añadirse a la selección los sustituyentes sustituidos opcionalmente alquilo, alqueno, alquino, un grupo oxo (=O) o aminosulfonilo.

El término "acilo" ("alquilcarbonilo") tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula $C(=O)R$, en la que R es hidrógeno, un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada no sustituido o sustituido que contiene 1 a 7 átomos de carbono o un grupo fenilo. Son grupos acilo más preferentes aquellos en los que R es hidrógeno, un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada no sustituido que contiene 1 a 4 átomos de carbono o un grupo fenilo.

El término halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente flúor, cloro y bromo.

En la representación gráfica de los compuestos proporcionados en toda la presente solicitud, una línea gruesa decreciente () indica un sustituyente en la parte superior del anillo al que pertenece el carbono asimétrico y una línea de puntos () indica un sustituyente que se encuentra en la parte inferior del anillo al que pertenece el carbono asimétrico.

Los compuestos de fórmula I muestran estereoisomerismo. Estos compuestos pueden ser cualquier isómero del compuesto de fórmula I ó mezclas de estos isómeros. Los compuestos e intermediarios de la presente invención que presentan uno o más átomos de carbono asimétrico pueden obtenerse en forma de mezclas racémicas de estereoisómeros que pueden resolverse.

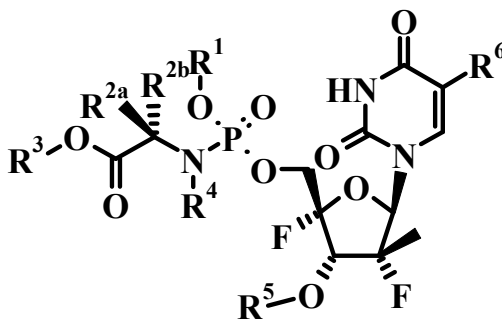
Los compuestos de fórmula I muestran tautomerismo, lo que significa que los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de dos o más compuestos químicos que son capaces de fácil interconversión. En muchos casos meramente se refiere al intercambio de un átomo de hidrógeno entre otros dos átomos, con cualquiera de los cuales forma un enlace covalente. Los compuestos tautoméricos existen en un equilibrio móvil entre sí, de manera que los intentos de preparar las sustancias separadas habitualmente resulta en la formación de una mezcla que muestra todas las propiedades químicas y físicas esperables a partir de las estructuras de los componentes.

El tipo más común de tautomerismo es el que implica compuestos carbonilo o ceto y compuestos hidroxilo insaturados, o enoles. El cambio estructural es el desplazamiento de un átomo de hidrógeno entre átomos de carbono y oxígeno, con la reorganización de los enlaces. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, tales como acetaldehído, la forma ceto es la predominante; en los fenoles, la forma enol es el componente principal.

Los compuestos de fórmula I que son básicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos, tales como ácidos hidrohálicos (por ejemplo ácido clorhídrico y ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y similares, y con ácidos orgánicos (por ejemplo con ácido acético, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido salicílico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico y similares). La formación y aislamiento de dichas sales puede llevarse a cabo según métodos conocidos de la técnica.

Inhibidores del VHC

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I:



I

en la que:

- 5 R^1 es H, haloalquilo inferior o arilo, en el que arilo es fenilo o naftilo, sustituido opcionalmente con uno o más de entre alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior, halo, haloalquilo inferior, $-N(R^{1a})_2$, acilamino, $-SO_2N(R^{1a})_2$, $-COR^{1b}$, $-SO_2(R^{1c})$, $-NH SO_2(R^{1c})$, nitro o ciano,
- 10 cada R^{1a} es independientemente H o alquilo inferior, cada R^{1b} es, independientemente, $-OR^{1a}$ o $-N(R^{1a})_2$, cada R^{1c} es alquilo inferior,
- 15 R^{2a} and R^{2b} son (i) independientemente H, alquilo inferior, $-(CH_2)_rN(R^{1a})_2$, hidroxialquilo inferior, $-CH_2SH$, $-(CH_2)_pS(O)_pMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1*H*-indol-3-il)metilo, (1*H*-indol-4-il)metilo, $-(CH_2)_mC(=O)R^{1b}$, arilo y aril-alquilo inferior, en el que el arilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más de entre hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, nitro o ciano, (ii) R^{2a} es H y R^{2b} y R^4 conjuntamente forman $(CH_2)_3$; (iii) R^{2a} y R^{2b} conjuntamente forman $(CH_2)_n$, o (iv) R^{2a} y R^{2b} son ambos alquilo inferior,
- 20 R^3 es H, alquilo inferior, haloalquilo inferior, fenilo o fenil-alquilo inferior,
- R^4 es H, alquilo inferior o R^{2b} y R^4 conjuntamente forman $(CH_2)_3$, R^5 es H, $C(=O)R^{1c}$, $C(=O)R^{1b}$, $P(=O)(OR^1)(OR^{1a})$ o $P(=O)(OR^1)(NR^4R^7)$,
- 25 R^6 es H, metilo o halo, R^7 es $C(R^{2a}R^{2b})COOR^3$
- m es 0 a 3,
- n es 4 ó 5,
- 30 p es 0 a 2, y
- r es 1 a 6,

o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^4 es H.

5 La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^6 es H o Br.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^6 es H.

10 La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^6 es Br.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^4 es H y R^6 es H o Br.

15 La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^4 es H y R^6 es Br.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^1 es naftilo o fenilo.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^1 es naftilo.

20 La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^1 es fenilo.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^1 es fenilo y R^4 es H.

25 La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^1 es fenilo y R^6 es H y R^4 es H.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^1 es naftilo y R^4 es H.

30 La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^1 es naftilo y R^4 es H y R^6 es H.

35 La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^1 es naftilo y R^3 es isopropilo.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^1 es naftilo y R^4 es H y R^3 es isopropilo.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H y R³ es isopropilo.

5 La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H y R³ es isopropilo.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, R^{2b} es metilo y R³ es isopropilo.

10 La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R⁵ es H.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es naftilo y R⁵ es H.

15 La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H y R⁵ es H.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H y R⁵ es H.

20 La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H y R⁵ es H.

25 La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, R^{2b} es metilo y R⁵ es H.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, R^{2b} es metilo, R³ es isopropilo y R⁵ es H.

30 La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R⁵ es C(=O)R^{1c}.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, R^{2b} es metilo, R³ es isopropilo y R⁵ es C(=O)R^{1c}.

35 La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R^{1c} es etilo.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, R^{2b} es metilo, R³ es isopropilo y R⁵ es C(=O)CH₂CH₃.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R⁵ es P(=O)(OR¹)(NR⁴R⁷).

5 La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, R^{2b} es metilo, R³ es isopropilo y R⁵ es P(=O)(OR¹)(NR⁴R⁷).

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es naftilo.

10 La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, R^{2b} es metilo, R³ es isopropilo, R⁵ es P(=O)(OR¹)(NR⁴R⁷) y R¹ es naftilo.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R⁴ es H y R⁷ es CH(CH₃)C(=O)OCH(CH₃)₂.

15

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que R¹ es naftilo, R⁴ es H, R⁶ es H, R^{2a} es H, R^{2b} es metilo, R³ es isopropilo, R⁵ es P(=O)(OR¹)(NR⁴R⁷), R¹ es naftilo, R⁴ es H y R⁷ es CH(CH₃)C(=O)OCH(CH₃)₂.

20 La solicitud proporciona un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste de:

Isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico;
Isopropil-ester de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
Isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
isopropil ester de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-[[[(S)-1-isopropoxycarbonil-etilamino]-(naftalén-2-iloxi)-fosforiloxi]-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-4-metil-3-propioniloxi-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;

isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
isopropil ester de ácido (S)-2-{(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furán-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico;
isopropil-éster de ácido (S)-2-{(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furán-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico;
isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;
isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico, y
isopropil-éster de ácido (S)-2-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico.

La solicitud proporciona un método para tratar una infección por virus de la hepatitis C (VHC) que comprende administrar en un paciente que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

La solicitud proporciona el método anteriormente indicado, que comprende además administrar un modulador del sistema inmunológico o un agente antivírico que inhibe la replicación del VHC o una combinación del mismo.

5 La solicitud proporciona el método anteriormente indicado, en el que el modulador del sistema inmunológico es un interferón o interferón derivatizado químicamente.

10 La solicitud proporciona los métodos anteriormente indicados, en el que el agente antivírico se selecciona de entre el grupo que consiste de un inhibidor de proteasa del VHC, un inhibidor de polimerasa del VHC, un inhibidor de helicasa del VHC, un inhibidor de primasa del VHC, un inhibidor de fusión del VHC y una combinación de los mismos.

15 La solicitud proporciona un método para inhibir la replicación del VHC en una célula, que comprende administrar un compuesto de fórmula I.

La solicitud proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 La solicitud proporciona la utilización del compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del VHC.

La solicitud proporciona un compuesto, composición o método tal como se describe en la presente memoria.

25

Compuestos

30 En la Tabla, posteriormente, se proporcionan ejemplos de compuestos representativos comprendidos en la presente invención y dentro del alcance de la misma. Estos ejemplos y preparaciones siguientes se proporcionan con el fin de permitir al experto en la materia que entienda más claramente y ponga en práctica la presente invención. No debe considerarse que son limitativos del alcance de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos de la misma.

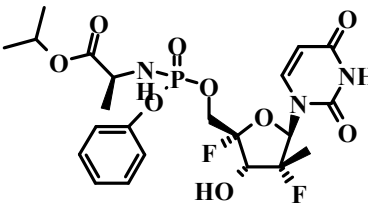
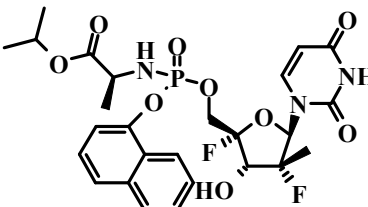
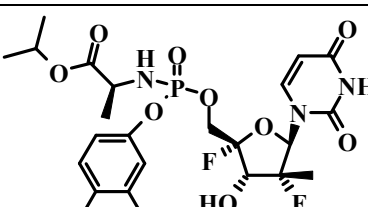
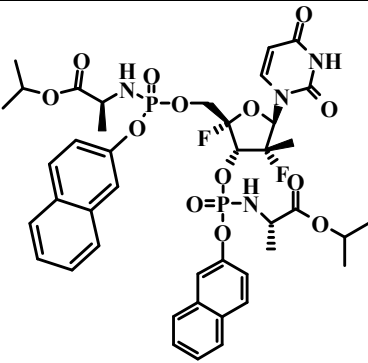
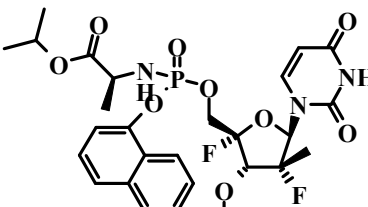
35

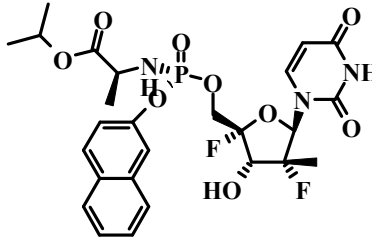
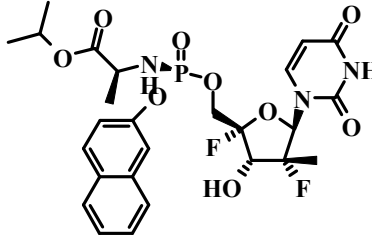
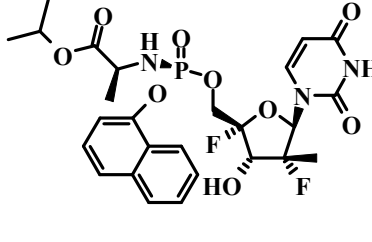
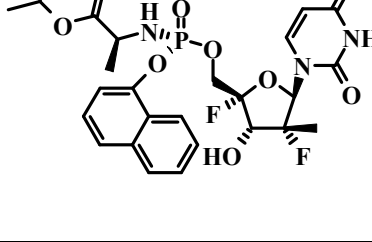
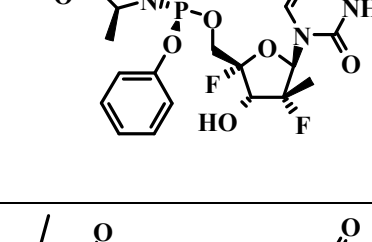
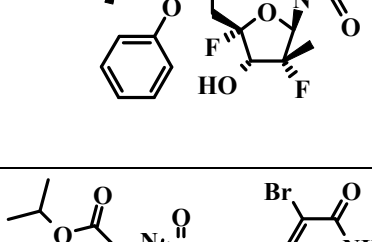
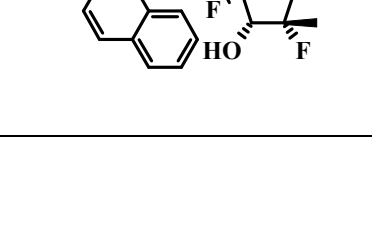
En general, la nomenclatura utilizada en la presente solicitud se basa en AutoNomTM v.4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. En caso de discrepancia entre una estructura ilustrada y un nombre dado a dicha estructura, la estructura ilustrada debe

predominar. Además, en el caso de que la estereoquímica de una estructura o de una parte de una estructura no se encuentre indicada mediante, por ejemplo, negrita o líneas discontinuas, la estructura o la parte de la estructura debe interpretarse que comprende la totalidad de los estereoisómeros de la misma.

5

La TABLA I ilustra ejemplos de compuestos según la Fórmula I genérica.

compuesto n°	Estructura	Nombre
I-1		isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico
I-2		isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico
I-3		isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico
I-4		isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-(((S)-1-isopropoxycarbonil-etilamino)-(naftalén-2-iloxi)-fosforiloxi)-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico
I-5		isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-4-metil-3-propioniloxi-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico

I-6		isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico
I-7		isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico
I-8		isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico
I-9		isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico
I-10		isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico
I-11		isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico
I-12		isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico

I-13		isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico
I-14		isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico
I-15		isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico
I-16		isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico

Síntesis

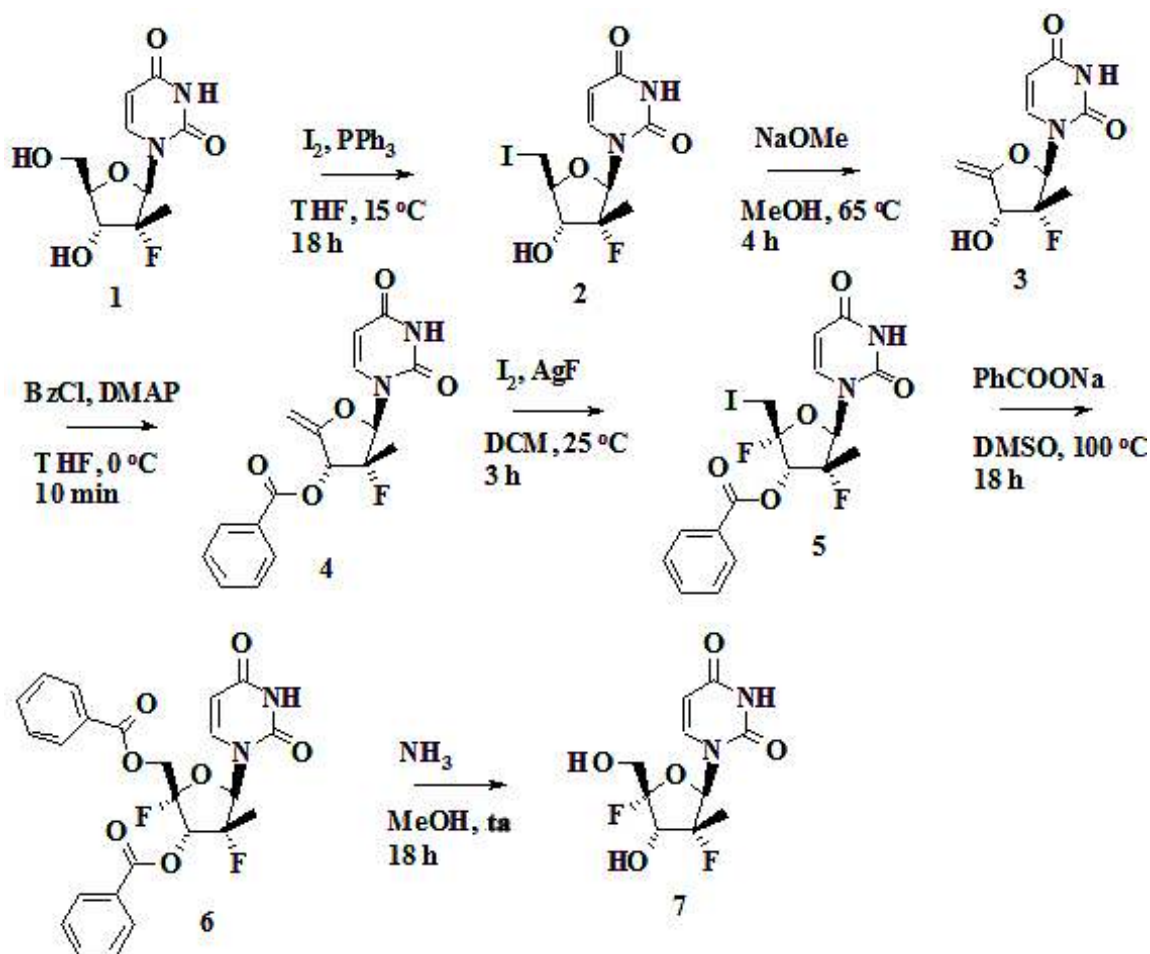
Esquemas generales

5 Los métodos comentados anteriormente describen en mayor detalle a continuación:

El material de partida **1** puede prepararse según los procedimientos descritos en Sofia, M. J. et al, *J. Med. Chem.* 53(19),7202-7218, 2010, y en Clark, J. L. et al, *J. Med.*
10 *Chem.* 48(17):5504-5508, 2005. La yodación seguido de la eliminación del yodo bajo condiciones básicas condujo al intermediario **3**, en el que la protección del 3'-hidroxi con el grupo benzoilo condujo al intermediario **4**. La reacción estereoespecífica de conversión del intermediario **4** en **5** es la etapa crucial. Una transformación similar para instalar un flúor en la posición 4' α ha sido descrita anteriormente por Ajmera, S. et al, *J.*
15 *Med. Chem.* 31(6):1094-1098, 1988, y en Moffatt J.G. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 93(17):4323-4324, 1971. El desplazamiento del yoduro 5' con benzoato sódico proporcionó el intermediario **6**. Finalmente, la desprotección de los grupos 3', 5'-benzoilo en el intermediario **6** proporcionó el intermediario nucleósido **7** (**Esquema 1**).

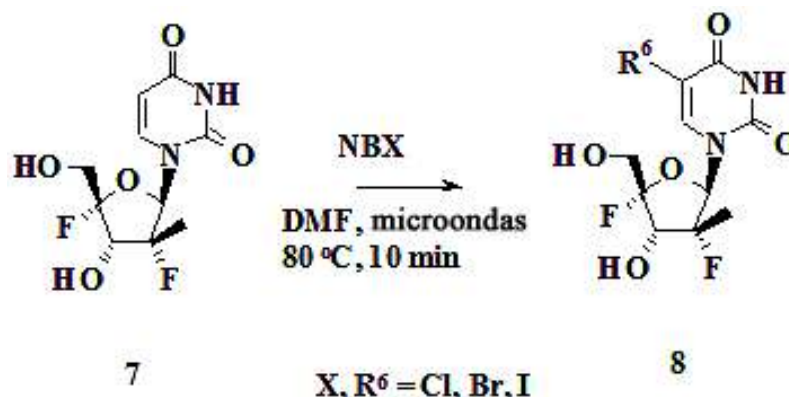
En los Esquemas generales a continuación, R^1 puede ser H, haloalquilo inferior o arilo, en el que arilo puede ser fenilo o naftilo, sustituido opcionalmente con uno o más de entre alquilo inferior, alqueno inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior, halo, haloalquilo inferior, $-N(R^{1a})_2$, acilamino, $-\text{SO}_2N(R^{1a})_2$, $-\text{COR}^{1b}$, $-\text{SO}_2(R^{1c})$, $-\text{NHSO}_2(R^{1c})$, nitro o ciano, cada R^{1a} puede ser independientemente H o alquilo inferior, cada R^{1b} puede ser independientemente $-\text{OR}^{1a}$ o $-N(R^{1a})_2$, cada R^{1c} puede ser alquilo inferior, R^{2a} y R^{2b} son (i) independientemente H, alquilo inferior, $-(\text{CH}_2)_rN(R^{1a})_2$, hidroxialquilo inferior, $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{O})_p\text{Me}$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, (1*H*-indol-3-il)metilo, (1*H*-indol-4-il)metilo, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{O})R^{1b}$, arilo y arilalquilo inferior, en los que arilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más de entre hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, nitro o ciano; (ii) R^{2a} puede ser H y R^{2b} y R^4 conjuntamente forman $(\text{CH}_2)_3$; (iii) R^{2a} y R^{2b} conjuntamente forman $(\text{CH}_2)_n$; o (iv) R^{2a} y R^{2b} son ambos alquilo inferior, R^3 puede ser H, alquilo inferior, haloalquilo inferior, fenilo o fenilalquilo inferior, R^4 puede ser H, alquilo inferior o R^{2b} y R^4 conjuntamente forman $(\text{CH}_2)_3$, R^5 puede ser H, $\text{C}(=\text{O})R^{1c}$, $\text{C}(=\text{O})R^{1b}$, $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)(\text{OR}^{1a})$, o $\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^1)(\text{NR}^4\text{R}^7)$, R^6 puede ser H, metilo o halo, R^7 puede ser $\text{C}(R^{2a}R^{2b})\text{COOR}^3$, m puede ser 0 a 3, n puede ser 4 ó 5, p puede ser 0 a 2, y r puede ser 1 a 6.

Esquema 1.

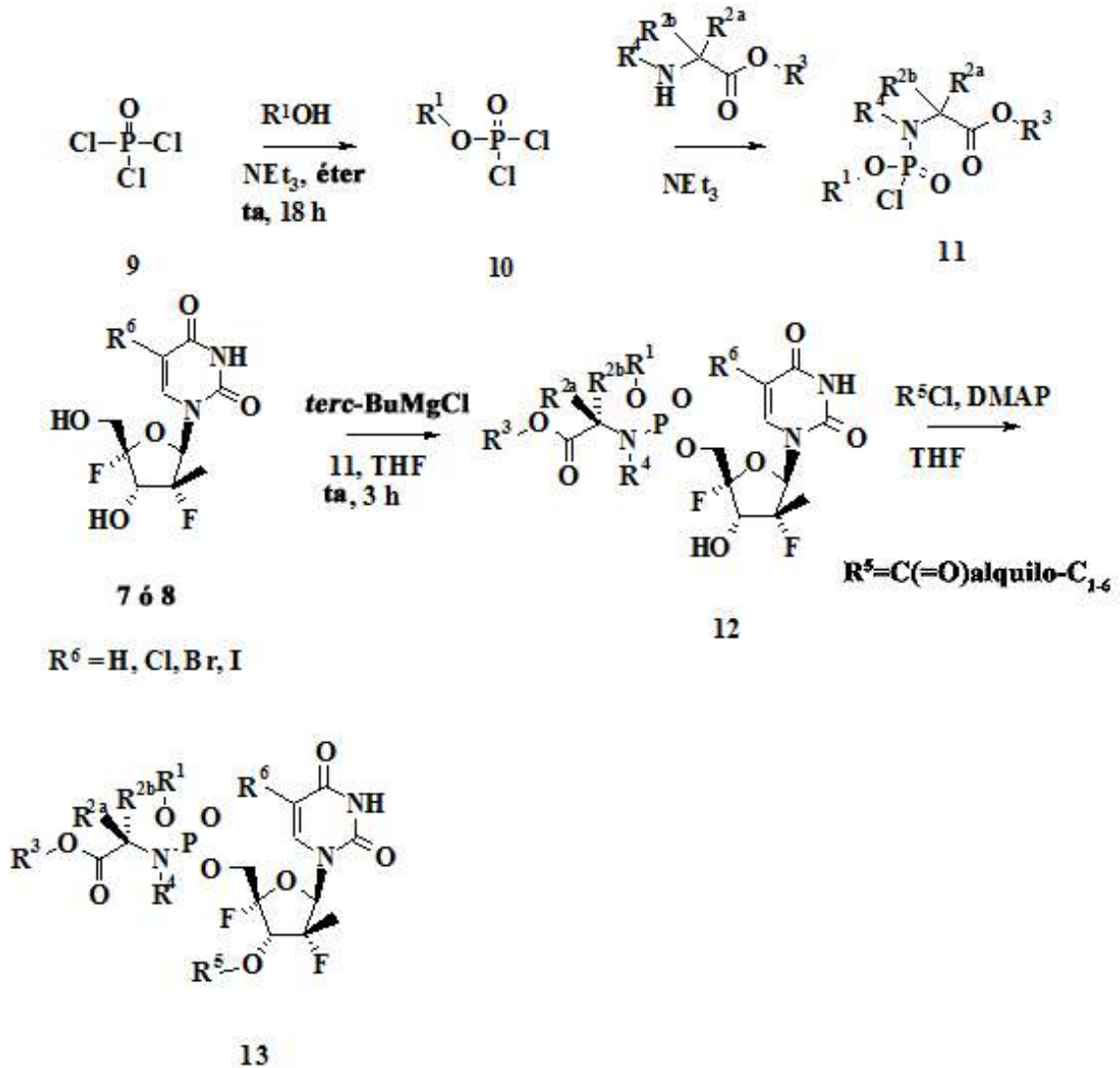


El nucleósido **7** también puede convertirse suavemente en el intermediario 5'-halógeno **8** mediante la reacción con NCS, NBS o NIS bajo las condiciones apropiadas (**Esquema 2**).

5 **Esquema 2.**



Los compuestos fosforamido de la presente invención pueden prepararse mediante condensación del nucleósido **7** ó **8** con un compuesto fosfocloridato convenientemente sustituido **11** en presencia de una base fuerte (**Esquema 3**). La condensación puede llevarse a cabo en el nucleósido **7** ó **8** no protegido. El producto acoplado **12** en la fórmula I puede derivatizarse adicionalmente en producto **13**. Tanto el producto **12** como el **13** en la fórmula I se obtienen como mezcla de dos diastereómeros inicialmente bajo la reacción de acoplamiento y pueden separarse en sus enantiómeros quirales correspondientes en una columna quiral, HPLC quiral o cromatografía SFC quiral.

Esquema 3.**Dosificación y administración:**

5 Tal como se muestra en la Tabla, anteriormente, los compuestos de fórmula I presentan el potencial de resultar eficaces como fármacos antivíricos para el tratamiento de las infecciones por VHC en el ser humano o resultan metabolizados en un compuesto que muestra dicha actividad.

10 En otra realización de la invención, el compuesto activo o su derivado o sal puede administrarse en combinación con otro agente antivírico, tal como un agente antihepatitis, incluyendo los de fórmula I. En el caso de que se administre el compuesto activo o su derivado o sal en combinación con otro agente antivírico, la actividad puede incrementarse respecto al compuesto parental. Lo anterior puede evaluarse fácilmente

15 mediante la preparación del derivado y sometiendo a ensayo su actividad anti-VHC según el método descrito en la presente memoria.

La administración del compuesto activo puede ser desde continua (goteo intravenoso) a varias administraciones orales al día (por ejemplo Q.I.D.) y puede incluir

20 la administración oral, tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea,

transdérmica (que puede incluir un agente de potenciación de la penetración), bucal y con supositorio, entre otras vías de administración.

Los derivados nucleósidos con sustitución 4'-F, así como las sales farmacéuticamente utilizables de los mismos, pueden utilizarse como medicamentos en la forma de cualquier formulación farmacéutica. La formulación farmacéutica puede administrarse por vía entérica, oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones, o rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios. También pueden administrarse parenteralmente (intramuscularmente, intravenosamente, subcutáneamente o mediante inyección intraesternal o técnicas de infusión), por ejemplo en forma de soluciones para inyección, nasalmente, por ejemplo en forma de sprays nasales o spray para inhalación, tópicamente, etc.

Para la preparación de preparaciones farmacéuticas, los derivados nucleósidos con sustitución en 4', así como las sales farmacéuticamente utilizables de los mismos, pueden formularse con un excipiente inorgánico u orgánico terapéuticamente inerte, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones.

Los compuestos de fórmula I pueden formularse en mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse oralmente en forma de sales farmacológicamente aceptables. Debido a que los compuestos de la presente invención mayoritariamente son solubles en agua, pueden administrarse intravenosamente en solución salina fisiológica (por ejemplo tamponados a un pH de entre aproximadamente 7,2 y 7,5). Algunos tampones convencionales, tales como fosfatos, bicarbonatos o citratos pueden utilizarse con este fin. Evidentemente el experto ordinario en la materia puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria con el fin de proporcionar numerosas formulaciones para una vía particular de administración sin provocar que las composiciones de la presente invención sean inestables o comprometer su actividad terapéutica. En particular, la modificación de los presentes compuestos para que sean más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede conseguirse fácilmente mediante modificaciones menores (formulación como sal, esterificación, etc.) que se encuentran perfectamente comprendidas dentro de los conocimientos del experto ordinario en la materia. También se encuentra perfectamente comprendido dentro de los conocimientos del experto ordinario en la materia modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un

compuesto particular con el fin de controlar la farmacocinética de los presentes compuestos para el máximo efecto beneficioso en los pacientes.

Para las formulaciones parenterales, el portador habitualmente comprende una solución estéril de agua o acuosa de cloruro sódico, aunque pueden incluirse otros
5 ingredientes, incluyendo los adyuvantes de dispersión. Evidentemente, en el caso de que deba utilizarse agua estéril y mantenerse estéril, las composiciones y portadores también deben esterilizarse. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden utilizarse portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados.

10 Los excipientes adecuados para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura son, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz y derivados de los mismos, talco y ácido esteárico o sus sales.

15 Si se desea, las tabletas o cápsulas pueden prepararse mediante técnicas estándares con un recubrimiento entérico o ser de liberación sostenida.

Son excipientes adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos.

20 Son excipientes adecuados para soluciones para inyección, por ejemplo, agua, solución salina, alcoholes, polioles, glicerina o aceites vegetales.

25 Son excipientes adecuados para los supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos o líquidos.

Son excipientes adecuados para soluciones y jarabes para la utilización entérica, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa.

30 Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención también pueden proporcionarse en forma de formulaciones de liberación sostenida u otras formulaciones apropiadas.

35 Las preparaciones farmacéuticas pueden contener, además, conservantes, solubilizadores, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para el ajuste de la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores o antioxidantes.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además otros agentes terapéuticamente activos conocidos de la técnica.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y evidentemente se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. Para la administración oral una dosis diaria de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día debería resultar apropiada en monoterapia y/o en terapia de combinación. Una dosis diaria preferente se encuentra comprendida entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de entre 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal y todavía más preferentemente de entre 1,0 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. Una preparación típica contendrá entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95% de compuesto activo (p/p). La dosis diaria puede administrarse en forma de una dosis única o en dosis divididas, típicamente entre 1 y 5 dosis al día.

En determinadas formas de dosificación farmacéutica, la forma profármaco de los compuestos, especialmente incluyendo los derivados acilados (acetilados u otros), ésteres de piridina y diversas formas salinas de los presentes compuestos, resultan preferentes. El experto ordinario en la materia reconocerá como modificar fácilmente los presentes compuestos en formas de profármaco para facilitar la administración de compuestos activos en un sitio diana dentro del organismo huésped o paciente. El experto ordinario en la materia también aprovechará los parámetros farmacocinéticos favorables de las formas profármaco, en caso aplicable, en la administración de los presentes compuestos en el sitio diana dentro del organismo huésped o paciente con el fin de maximizar el efecto deseado del compuesto.

Indicaciones y método de tratamiento

Los compuestos de la invención y sus formas isoméricas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos resultan útiles en el tratamiento y prevención de la infección por VHC.

La solicitud proporciona un método para tratar una infección por virus de la hepatitis C (VHC) que comprende administrar en un paciente que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

La solicitud proporciona un método para inhibir la replicación del VHC en una célula, que comprende administrar un compuesto de fórmula I.

Terapia de combinación

Los compuestos de la invención y sus formas isoméricas y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos resultan útiles en el tratamiento y la prevención de la infección por VHC solos o al utilizarlos en combinación con otros compuestos con diana en elementos o funciones víricos o celulares implicados en el ciclo celular del VHC. Entre las clases de compuestos que resultan útiles en la invención se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, todas las clases de antivíricos del VHC.

Para las terapias de combinación, entre las clases mecánísticas de agentes que pueden resultar útiles al combinarlos con los compuestos de la invención se incluyen, por ejemplo, nucleósidos e inhibidores no nucleósidos de la polimerasa del VHC, inhibidores de proteasa, inhibidores de helicasa, inhibidores de NS4B y agentes medicinales que inhiben funcionalmente el sitio interno de entrada ribosómica (IRES) y otros medicamentos que inhibe la unión celular del VHC o la entrada vírica, la traducción del ARN del VHC, la transcripción del ARN del VHC, la replicación o la maduración, ensamblaje o liberación del virus VHC. Entre los compuestos específicos en estas clases y que resultan útiles en la invención se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, inhibidores de proteasa de VHC macrocíclicos, heterocíclicos y lineales, tales como telaprevir (VX-950), boceprevir (SCH-503034), narlaprevir (SCH-9005 18), ITMN-191 (R-7227), TMC-435350 (también conocido como TMC-435), MK- 7009, BI-201335, BI-2061 (ciluprevir), BMS-650032, ACH-1625, ACH-1095 (inhibidor cofactor de la proteasa NS4A de VHC), VX-500, VX-8 13, PHX-1766, PHX2054, IDX- 136, IDX-3 16, ABT-450 EP-0 13420 (y afines) y VBY-376; entre los inhibidores nucleosídicos de polimerasa (replicasa) del VHC (replicase) útiles en la invención se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, R7128, PSI-785 1, IDX-184, IDX-102, R1479, UNX-08 189, PSI-6130, PSI-938 y PSI-879 y diversos otros análogos de nucleósido y nucleótidos e inhibidores del VHC, incluyendo (aunque sin limitación) los derivados como nucleós(t)idos modificados con 2'-C-metilo, nucleós(t)idos modificados con 4'-aza y los nucleós(t)idos modificados con 7'-deaza. Entre los inhibidores no nucleósidos de polimerasa (replicasa) de VHC que resultan útiles en la invención se incluyen, aunque sin limitación, HCV-796, HCV-371, VCH-759, VCH-916, VCH- 222, ANA-598, MK-3281, ABT-333, ABT-072, PF-00868554, BI-207127, GS-9190, A- 837093, JKT-109, GL-59728 y GL-60667.

Además, los compuestos de la invención pueden utilizarse en combinación con antagonistas de ciclofilina e inmunofilina (por ejemplo, sin limitación, compuestos DEBIO, NM-811, así como ciclosporina y sus derivados), inhibidores de quinasa, inhibidores de proteínas de choque térmico (por ejemplo HSP90 y HSP70), otros

agentes inmunomoduladores, entre los que pueden incluirse, aunque sin limitación, interferones (-alfa, -beta, -omega, -gamma, -lambda o sintéticos), tales como intron-A, roferon-A, canferon-A300, advaferon, infergen, humoferon, sumiferon MP, alfaferona, IFN- β , feron y similares; compuestos de interferón derivatizados con polietilenglicol (pegilados), tales como PEG-interferón- α -2a (Pegasys), PEG-interferón- α -2b (PEGIntron), IFN- α -con1 pegilado y similares; formulaciones de acción prolongada y derivatizaciones de compuestos de interferón, tales como interferón fusionado con albúmina, albuferon, locteron y similares; interferones con diversos tipos de sistemas de administración controlada (por ejemplo ITCA-638, omega-interferón administrado mediante el sistema de administración subcutánea DUROS); compuestos que estimulan la síntesis de interferón en las células, tales como resiquimod y similares; interleuquinas; compuestos que incrementan el desarrollo de la respuesta de las células T ayudantes de tipo 1, tales como SCV-07 y similares; agonistas de receptor de tipo TOLL, tales como CpG-10101 (actilón), isotorabina, ANA773 y similares; timosina α -1; ANA-245 y ANA-246; dihidrocloruro de histamina; propagermanio; tetraclorodecaóxido; amplígeno; IMP-321; KRN-7000; anticuerpos, tales como civacir, XTL-6865 y similares y vacunas profilácticas y terapéuticas, tales como InnoVac C, VHC E1E2/MF59 y similares. Además, cualquiera de los métodos anteriormente descritos que implica administrar un inhibidor de NS5A, un agonista de receptor de interferón de tipo I (por ejemplo una IFN- α) y un agonista de receptor de interferón de tipo II (por ejemplo una IFN- γ) puede potenciarse mediante la administración de una cantidad eficaz de un antagonista de TNF- α . Entre los antagonistas de TNF- α no limitantes ejemplares que resultan adecuados para la utilización en dichas terapias de combinación se incluyen ENBREL, REMICADE y HUMIRA.

Además, pueden utilizarse compuestos de la invención en combinación con antiprotzoáricos y otros antivíricos considerados eficaces en el tratamiento de la infección por VHC, tales como, aunque sin limitación, el profármaco nitazoxanida. La nitazoxanida puede utilizarse como agente en combinación con los compuestos dados a conocer en la presente invención, así como en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento de la infección por VHC, tales como peg-interferón- α -2a y ribavirina.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse con formas alternativas de interferones e interferones pegilados, ribavirina o sus análogos (por ejemplo tarabavarina, levoviron), microARN, compuestos de ARN interfiriente pequeño (por ejemplo SIRPLEX-140-N y similares), análogos de nucleótidos o nucleósidos, inmunoglobulinas, hepatoprotectores, agentes antiinflamatorios y otros inhibidores de NS5A. Entre los inhibidores de otras dianas en el ciclo celular del VHC se incluyen inhibidores de la helicasa NS3, inhibidores del cofactor NS4A, inhibidores de

oligonucleótidos antisentido, tales como ISIS-14803, AVI-4065 y similares; horquillas cortas de ADN codificadas en vectores (ARNsh); ribozimas específicos, tales como heptazima, RPI, 13919 y similares; inhibidores de la entrada, tales como HepeX-C, HuMax-HepC y similares; inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como celgosivir, UT-231B y similares; KPE-02003002 y BIVN 401 e inhibidores de IMPDH. Entre otros compuestos inhibidores de VHC ilustrativos se incluyen los dados a conocer en las publicaciones siguientes: patentes US nº 5.807.876, nº 6.498.178, nº 6.344.465 y nº 6.054.472; solicitudes publicadas de patente PCT nº WO97/40028; WO98/4038 1; WO00/56331, WO02/04425; WO03/007945; WO03/010141; WO03/000254; WO01/32153; WO00/06529; WO00/18231; WO00/10573; WO00/13708; WO01/85172; WO03/037893; WO03/037894; WO03/037895; WO02/100851; WO02/100846; WO99/01582; WO00/09543; WO02/18369; WO98/17679, WO00/056331; WO98/22496; WO99/07734; WO05/073216, WO05/073195 y WO08/021927.

Además, pueden administrarse combinaciones de, por ejemplo, ribavirina e interferón, en forma de terapia de combinación múltiple con por lo menos uno de los compuestos de la invención. La presente invención no se encuentra limitada a las clases o compuestos anteriormente indicados y contempla compuestos conocidos y nuevos y combinaciones de agentes biológicamente activos. Se pretende que las terapias de combinación de la presente invención incluyan cualquier combinación químicamente compatible de un compuesto del presente grupo de la invención con otros compuestos del grupo de la invención u otros compuestos fuera del grupo de la invención, con la condición de que la combinación no elimine la actividad antivírica del compuesto del presente grupo de la invención o la actividad antivírica de la composición farmacéutica misma.

La terapia de combinación puede ser secuencial, es decir, el tratamiento con un agente en primer lugar y después con un segundo agente (por ejemplo en el que cada tratamiento comprende un compuesto diferente de la invención o en el que un tratamiento comprende un compuesto de la invención y el otro comprende uno o más agentes biológicamente activos) o el tratamiento puede realizarse con ambos agentes simultáneamente (concurrentemente). La terapia secuencial puede incluir un tiempo razonable tras completar la primera terapia antes de iniciar la segunda terapia. El tratamiento con ambos agentes simultáneamente puede ser en la misma dosis diaria o en dosis separadas. La terapia de combinación no es necesario que se encuentre limitada a dos agentes y puede incluir tres o más agentes. Las dosis para la terapia de combinación tanto concurrente como secuencial dependerá de las tasas de absorción, distribución, metabolismo y excreción de los componentes de la terapia de combinación, así como de otros factores conocidos por el experto en la materia. Los

valores de dosis también variarán con la severidad de la condición que debe aliviarse. Debe entenderse además que, para cualquier sujeto particular, pueden ajustarse regímenes y programas de dosificación específicos en el tiempo según las necesidades del individuo y el criterio del experto en la materia que administra o que supervisa la administración de la terapia de combinación.

La solicitud proporciona un método para tratar una infección por virus de la hepatitis C (VHC) que comprende administrar en un paciente que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I.

La solicitud proporciona el método anteriormente indicado, que comprende además administrar un modulador del sistema inmunológico o un agente antivírico que inhibe la replicación del VHC o una combinación del mismo.

La solicitud proporciona el método anteriormente indicado, en el que el modulador del sistema inmunológico es un interferón o interferón derivatizado químicamente.

La solicitud proporciona los métodos anteriormente indicados, en el que el agente antivírico se selecciona de entre el grupo que consiste de un inhibidor de proteasa del VHC, un inhibidor de polimerasa del VHC, un inhibidor de helicasa del VHC, un inhibidor de primasa del VHC, un inhibidor de fusión del VHC y una combinación de los mismos.

EJEMPLOS

Entre las abreviaturas utilizadas en la presente solicitud se incluyen: acetilo (Ac), ácido acético (HOAc), azo-*bis*-isobutirilnitrilo (AIBN), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBT), atmósferas (Atm), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN or BBN), metilo (Me), *terc*-butoxicarbonilo (Boc), acetonitrilo (MeCN), pirocarbonato de di-*terc*-butilo o anhídrido de Boc (BOC₂O), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), benzoilo (Bz), bencilo (Bn), ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), butilo (Bu), metanol (MeOH), benciloxycarbonilo (cbz o Z), punto de fusión (pf), carbonil-diimidazol (CDI), MeSO₂- (mesilo o Ms), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), espectro de masas (em) trifluoruro de dietilamino-azufre (DAST), *t*-butil-éter metílico (MTBE), dibencilidenacetona (Dbi), N-carboxianhídrido (NCA), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), N-bromosuccinimida (NBS), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), 1,2-dicloroetano (DCE), clorocromato de piridinio (PCC), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), dicromato de piridinio (PDC), diclorometano (DCM), propilo (Pr), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), fenilo (Ph), di-

iso-propilazodicarboxilato, DIAD, libras por pulgada cuadrada (psi), di-*iso*-propiletilamina (DIPEA), piridina (pyr), hidruro de di-*iso*-butilaluminio, DIBAL-H, temperatura ambiente, ta o TA, N,N-dimetil-acetamida (DMA), *terc*-butildimetilsililo o *t*-BuMe₂Si, (TBDMS), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina (Et₃N o TEA), N,N-dimetilformamida (DMF), triflato o CF₃SO₂⁻ (Tf), dimetilsulfóxido (DMSO), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)etano (dppe), 2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), cromatografía en capa fina (CCF), acetato de etilo (EtOAc), tetrahidrofurano (THF), éter dietílico (Et₂O), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), etilo (Et), monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (TsOH o pTsOH), hexametil-disilazano de litio (LiHMDS), 4-Me-C₆H₄SO₂⁻ o tosilo (Ts), *iso*-propilo (*i*-Pr), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA), etanol (EtOH). La nomenclatura convencional, incluyendo los prefijos *normal* (*n*), *iso* (*i*-), *secundario* (*sec*-), *terciario* (*terc*-) y *neo* presentan sus significados habituales al utilizarse con una fracción alquilo (J. Rigaudy y D. P. Klesney, *Nomenclature in Organic Chemistry*, IUPAC **1979** Pergamon Press, Oxford).

Condiciones generales

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una diversidad de métodos ilustrados en los esquemas de reacción sintética ilustrativos que se describen posteriormente, en la sección de Ejemplos.

Los materiales de partida y reactivos utilizados en la preparación de dichos compuestos generalmente son los disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por el experto en la materia siguiendo procedimientos proporcionados en referencias tales como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: New York, 1991, volúmenes 1 a 15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, volúmenes 1 a 5 y suplementos, y Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, 1991, volúmenes 1 a 40. Debería apreciarse que los esquemas de reacción sintética mostrados en la sección de Ejemplos son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los que pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, y pueden realizarse, y el experto en la materia podrá concebir, diversas modificaciones de estos esquemas de reacción sintética tras hacer referencia a la exposición contenida en la presente solicitud.

Los materiales de partida y los intermediarios de los esquemas de reacción sintética pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo, aunque sin limitación la filtración, la destilación, la cristalización, la

cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse por medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

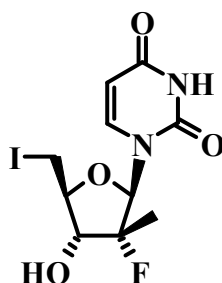
A menos que se indique lo contrario, las reacciones descritas en la presente memoria típicamente se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica en un intervalo de temperaturas de entre -78°C y aproximadamente 150°C, más preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 125°C, y más frecuente y convenientemente a aproximadamente la temperatura de laboratorio (o ambiente), por ejemplo a aproximadamente 20°C.

Pueden encontrarse presentes diversos sustituyentes en los compuestos de la invención, en los compuestos de partida, añadidos a cualquiera de los intermediarios, o añadidos tras la formación de los productos finales mediante métodos conocidos de sustitución o reacciones de conversión. En el caso de que los sustituyentes mismos sean reactivos, los sustituyentes pueden protegerse ellos mismos siguiendo técnicas conocidas. Se conocen de la técnica y puede utilizarse una diversidad de grupos protectores. Pueden encontrarse ejemplos de muchos de los posibles grupos en "Protective Groups in Organic Synthesis", de Green *et al.*, John Wiley and Sons, 1999. Por ejemplo, pueden añadirse grupos nitro mediante nitración y el grupo nitro puede convertirse en otros grupos, tales como amino, mediante reducción, y halógeno mediante diazotización del grupo amino y sustitución del grupo diazo con halógeno. Pueden añadirse grupos acilo mediante la acilación de Friedel-Crafts. A continuación, los grupos acilo pueden transformarse en los grupos alquilo correspondientes mediante diversos métodos, incluyendo la reducción de Wolff-Kishner y la reducción de Clemmenson. Los grupos amino pueden alquilarse para formar grupos mono- y di-alquilamino, y los grupos mercapto e hidroxilo pueden alquilarse para formar los éteres correspondientes. Los alcoholes primarios pueden oxidarse con agentes oxidantes conocidos de la técnica para formar ácidos o aldehídos carboxílicos, y los alcoholes secundarios pueden oxidarse para formar cetonas. De esta manera, pueden utilizarse reacciones de sustitución o alteración para proporcionar una diversidad de sustituyentes en toda la molécula del material de partida, intermediarios o el producto final, incluyendo productos aislados.

Ejemplos preparativos

Preparación 1.

Preparación del intermediario 1-((2R,3R,4R,5S)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(yodometil)-3-metil-tetrahidrofuran-2-il)pirimidín-2,4(1H,3H)-diona quiral



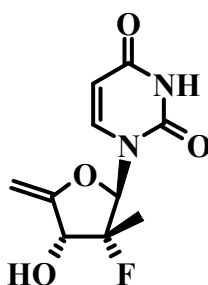
P.M. 370,12 $C_{10}H_{12}FIN_2O_4$

Se añadieorn 1-((2R,3R,4R,5R)-3-fluoro-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidro-
 5 furán-2-il)-1H-pirimidín-2,4-diona quiral (6,14 g, 23,6 mmoles), PPh_3 (9 g, 34,4 mmoles),
 imidazol (2,4 g, 34,4 mmoles) y THF seco (100 ml) a un matraz de 3 cuellos (500 ml),
 la mezcla se agitó a 20°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 20 min. A
 continuación, se añadió I_2 (6,6 g, 26 mmoles) disuelto en THF seco (100 ml) en la
 mezcla gota a gota a 20°C durante 30 min.; tras la adición, toda la mezcla se agitó a
 10 20°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La CCF mostró que la MP se
 habían consumido; a continuación se añadió agua (50 ml), la mezcla se extrajo con EA
 (150 mlx3), se lavó la capa orgánica con solución hipersalina, se secó sobre Na_2SO_4 ,
 se eliminó el solvente mediante presión reducida, se purificó el residuo en una columna
 de cromatografía con gel de sílice (DCM: MeOH = 100 : 1 to 50 : 1), proporcionando el
 15 compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,2 g, 94%).

CL-EM $(M+H)^+ = 371,0$.

Preparación 2.

Preparación del intermediario 1-((2R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-3-metil-5-
 20 metilén-tetrahidrofuran-2-il)pirimidín-2,4(1H,3H)-diona quiral



P.M. 242,21 $C_{10}H_{11}FN_2O_4$

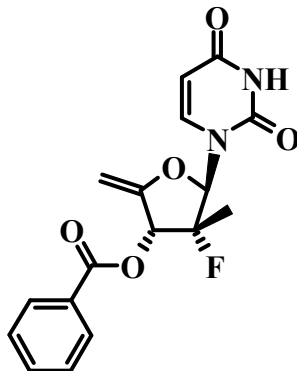
Se disolvió 1-((2R,3R,4R,5S)-3-fluoro-4-hidroxi-5-(yodometil)-3-metil-
 25 tetrahidrofuran-2-il)pirimidín-2,4(1H,3H)-diona quiral (8,2 g, 22 mmoles) en MeOH (100
 ml) y NaOMe (3,73 g, 69 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno; tras la adición, la
 mezcla se calentó a 65°C y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 14 h; la
 CCF mostró que el MP se había consumido; después la mezcla se enfrió hasta la t.a.;
 se añadió a la misma resina de intercambio iónico IR-120 (H) para ajustar el pH a 8, se
 30 filtró y se eliminó el solvente mediante presión reducida; el producto en bruto se purificó

mediante columna de cromatografía en gel de sílice (DCM: MeOH = 15 : 1), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,3 g, 59%).

CL-EM (M+H)⁺=243,1.

5 Preparación 3.

Preparación del intermediario (3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-4-fluoro-4-metil-2-metilén-tetrahidro-furán-3-il-éster de ácido benzoico quiral



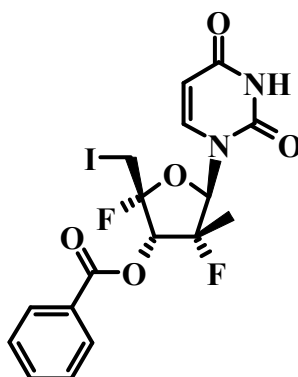
P.M. 346,32 C₁₇H₁₅FN₂O₅

A una mezcla de 1-((2R,3R,4R)-3-fluoro-4-hidroxi-3-metil-5-metilén-tetrahidrofuran-2-il)pirimidín-2,4-(1H,3H)-diona quiral (18,3 g, 75,6 mmoles) y DMAP (27,7 g, 227 mmoles) en THF anhidro (900 ml) a 0°C se añadió BzCl (15,9 g, 113,4 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h, después se añadió NaHCO₃ sat. para desactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EA (300 mlx3). El extracto orgánico agrupado se lavó con H₂O, solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice (DCM: MeOH = 160 : 1 to 120 : 1), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (17 g, 65%).

CL-EM (M+H)⁺=347,1.

Preparación 4.

Preparación del intermediario benzoato de (2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidín-1(2H-il)-2,4-difluor-O-2-(yodometil)-4-metil-tetrahidrofuran-3-ilo quiral



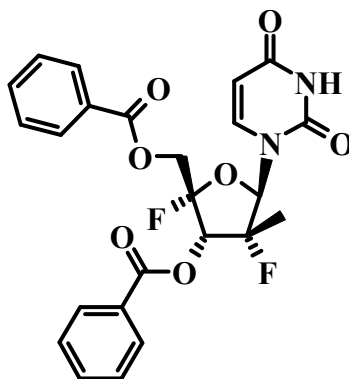
P.M. 492,22 C₁₇H₁₅F₂IN₂O₅

A una mezcla de (3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-4-fluoro-4-metil-2-metilén-tetrahidro-furán-3-il-éster de ácido benzoico quiral (17 g, 49 mmoles) y AgF (31 g, 245 mmoles) en THF anhidro (600 ml) a 0°C se añadió una solución de THF (600 ml) de I₂ (24,8 g, 98 mmoles) gota a gota. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. El análisis de CCF indicó que el material de partida se había consumido por completo y la formación del producto deseado. La reacción se desactivó con una solución acuosa de NaS₂O₃ (al 5%, 300 ml). La mezcla se extrajo con EA (350 mlx3). El extracto orgánico agrupado se lavó con solución hipersalina, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna con gel de sílice (DCM: MeOH = 120 : 1), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (11 g, 45%).

CL-EM (M+H)⁺=493,0.

Preparación 5.

Preparación del intermediario benzoato de (2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidín-1(2H-il)-2,4-difluoro-O-2-benzoilmetil-4-metil-tetrahidrofurán-3-ilo quiral



P.M. 486,46 C₂₄H₂₀F₂N₂O₇

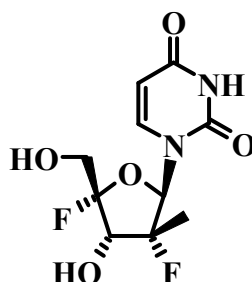
Se suspendieron en DMSO (20 ml) benzoato de (2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidín-1(2H-il)-2,4-difluoro-O-2-(yodometil)-4-metil-tetrahidrofurán-3-ilo quiral

(0,56 g, 1,15 mmoles), benzoato sódico (0,825 g, 5,73 mmoles) y 18-corona-6 (0,03 g, 0,115 mmoles); la solución se calentó a 100°C y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 18 h, después se enfrió hasta la t.a., se añadió agua (30 ml), la mezcla se extrajo con EA (30 mlx3), la capa orgánica se lavó con H₂O, solución hipersalina y H₂O, se eliminó el solvente mediante presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (PE: EA = 1 : 2), proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,34 g, 61%).

CL-EM (M+Na)⁺=509,1.

Preparación 6.

Preparación del intermediario 1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidrofuran-2-il)pirimidín-2,4(1H,3H)-diona quiral



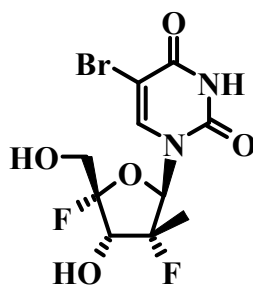
P.M. 278,21 C₁₀H₁₂F₂N₂O₅

Se disolvió benzoato de (2R,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidín-1(2H-il)-2,4-difluoro-O-2-benzoilmetil-4-metil-tetrahidrofuran-3-ilo quiral (0,34 g, 0,7 mmoles) en metanol y se añadió una solución de amonio en metanol (7 N, 20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 20 : 1), y pre-HPLC, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,074 g, 38%).

CL-EM (M+H)⁺ = 279.1; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,575 (s, 1 H), 7,666-7,639 (d, 1 H, J = 8,1 Hz), 6,324-6,266 (d, 1 H, J = 17,4 Hz), 6,056-6,037 (d, 1 H, J = 5,7 Hz), 5,821 (brs, 1 H), 5,713-5,686 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,057-4,023 (m, 1H), 3,636 (s, 2 H), 1,313-1,238 (d, 3H, J = 22,5 Hz)

Preparación 7.

Preparación del intermediario 5-bromo-1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-difluoro-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metil-tetrahidrofuran-2-il)-1H-pirimidín-2,4-diona quiral



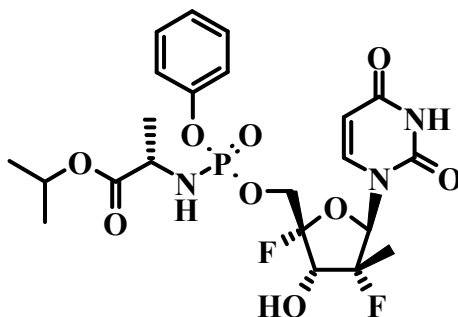
P.M. 357,11 C₁₀H₁₁BrF₂N₂O₅

En un vial para microondas de 2 ml, se disolvió 1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metil-tetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona quiral (70 mg, 0,252 mmoles) y NBS (67,2 mg, 0,377 mmoles) en DMF (0,7 ml). Se tapó la mezcla y se calentó bajo irradiación de microondas a 80°C durante 10 min. El análisis de CL/EM indicó que el material de partida se había consumido por completo y la formación del producto deseado como el único producto principal. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó con un cartucho de gel de sílice 2x4 g, se eluyó con EtOAc 0-70% en hexanos, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (94 mg, 90%).

EM (M)⁺ = 358; RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD): δ(ppm) 8,41 (s, 1H), 6,40-6,35 (d, 1H), 4,28-4,18 (m, 1H), 3,80-3,76 (d, 2H), 1,45-1,37 (d, 3H)

Ejemplo 1.

Preparación de isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico



I-1

P.M. 547,45 C₂₂H₂₈F₂N₃O₉P

Etapas A.

Se suspendieron en DCM anhidro (25 ml) hidrocloreto de 2-aminopropanoato de (S)-isopropilo (Oakwood, 500 mg, 2,98 mmoles) y fosforodichloridato de fenilo (Aldrich, 662 mg, 2,98 mmoles). La reacción se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota trietilamina (604 mg, 830 µl, 5,97 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h; después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se

agitó durante la noche. Se eliminó el solvente y se lavó el residuo con éter seco. Se concentró el filtrado, proporcionando 2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-isopropilo en bruto en forma de un aceite amarillo pálido (0,8 g, 88%) y se utilizó sin purificación adicional.

5

Etapla B.

A una solución de 1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirimidín-2,4(1H,3H)-diona quiral (42 mg, 151 μ moles) preparada en **Preparación 6** en THF (8,00 ml) se añadió una solución de THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *terc*-butilmagnesio (377 μ l, 377 μ moles) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, seguido de la adición de solución de THF (0,5 M) de 2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-isopropilo (755 μ l, 377 μ moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de la adición de solución de THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *terc*-butilmagnesio (189 μ l, 189 μ moles) y solución de THF (0,5 M) de 2-(cloro(fenoxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-isopropilo (378 μ l, 189 μ moles). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió metanol (2 ml) para desactivar la reacción. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, MeOH al 0-15% en DCM) y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido (18 mg, 22%).

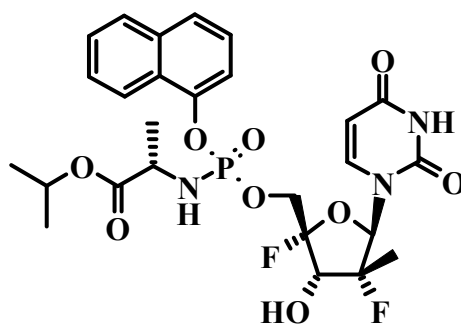
20

CL-EM (M+H)⁺=548,1.

Ejemplo 2

Preparación de isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico

25



I-2

P.M. 597,51 C₂₆H₃₀F₂N₃O₉P

30

Etapla A.

Se suspendieron naftalén-1-ol (Aldrich, 1,5 g, 10,4 mmoles) y oxiclورو de fósforo (V) (Aldrich, 1,6 g, 0,97 ml, 10,4 mmoles) en éter anhidro (37,5 ml) y la temperatura se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota trietilamina (1,05 g, 1,45 ml, 10,4 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó

hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se filtró la mezcla y el filtrado se concentró, proporcionando fosforocloridato de naftalén-1-ilo en bruto en forma de un aceite amarillo pálido (2 g, 74%) y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

5

Etapla B.

Se suspendieron en hidrocloreto de 2-aminopropanoato de (S)-isopropilo (Oakwood, 1,28 g, 7,64 mmoles) y fosforodichloridato de naftalén-1-ilo (2 g, 7,66 mmoles) en DCM anhidro (35 ml). La reacción se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota trietilamina (1,55 g, 2,13 ml, 15,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h y después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Se eliminó el solvente y el residuo se lavó con éter etílico seco y se filtró. Se concentró el filtrado, proporcionando 2-(cloro(naftalén-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-isopropilo en bruto en forma de un aceite amarillo pálido (2,5 g, 92%) y se utilizó sin purificación adicional.

15

Etapla C.

A una solución de 1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-difluoro-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirimidín-2,4(1H,3H)-diona quiral (150 mg, 539 μ moles) preparada en **Preparación 6** en THF (24 ml) se añadió una solución de THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *tert*-butilmagnesio (1,35 ml, 1,35 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, seguido de la adición de solución de THF (0,5 M) de 2-(cloro(naftalén-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-isopropilo (2,7 ml, 1,35 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de la adición de solución de THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *tert*-butilmagnesio (0,68 ml, 0,68 mmoles) y solución de THF (0,5 M) de 2-(cloro(naftalén-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-isopropilo (1,35 ml, 0,68 mmoles). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió metanol (6 ml) para desactivar la reacción. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, MeOH al 0-15% en DCM) y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,2 g, 62%).

25

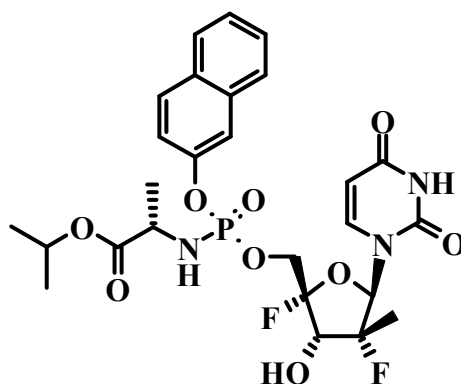
30

CL-EM (M+H)⁺=596,0.

Ejemplo 3

35

Preparación de isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico



I-3

P.M. 597,51 C₂₆H₃₀F₂N₃O₉P5 **Etapa A.**

Se suspendieron naftalén-2-ol (Aldrich, 2 g, 13,9 mmoles) y oxiclورو de fósforo (V) (Aldrich, 2,13 g, 1,29 ml, 13,9 mmoles) en éter anhidro (50 ml) y la temperatura se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota trietilamina (1,4 g, 1,93 ml, 13,9 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se filtró la mezcla y el filtrado se concentró, proporcionando fosforocloridato de naftalén-2-ilo en bruto en forma de un aceite amarillo pálido (2,5 g, 69%) y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

15 **Etapa B.**

Se suspendieron en hidroc্লورو de 2-aminopropanoato de (S)-isopropilo (Oakwood, 500 mg, 2,98 mmoles) y fosforodiclورidato de naftalén-2-ilo (724 mg, 2,98 mmoles) en DCM anhidro (25 ml). La reacción se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota trietilamina (604 mg, 830 µl, 5,97 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h y después se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Se eliminó el solvente y el residuo se lavó con éter etílico seco y se filtró. Se concentró el filtrado, proporcionando 2-(cloro(naftalén-2-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-isopropilo en bruto en forma de un aceite amarillo pálido (0,8 g, 75%) y se utilizó sin purificación adicional.

25 **Etapa C.**

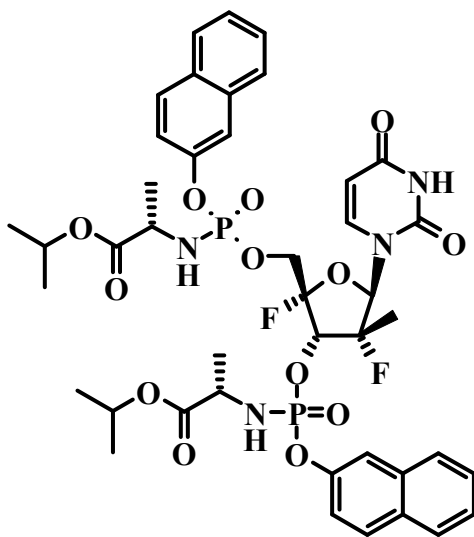
A una solución de 1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-difluoro-4-hidroxil-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona quiral (60 mg, 216 µmoles) preparada en **Preparación 6** en THF (8 ml) se añadió una solución de THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *tert*-butilmagnesio (539 µl, 539 µmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, seguido de la adición de solución de THF (0,5 M) de 2-(cloro(naftalén-2-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-isopropilo

(1,08 ml, 539 μ moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de la adición de solución de THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *terc*-butilmagnesio (270 μ l, 270 μ moles) y solución de THF (0,5 M) de 2-(cloro(naftalén-2-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2*S*)-isopropilo (0,54 ml, 270 μ moles). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió metanol (2 ml) para desactivar la reacción. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, MeOH al 1-18% en DCM) y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (75 mg, 58%).

CL-EM (M+H)⁺=596,1.

Ejemplo 4

Preparación de isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-[[[(*S*)-1-isopropoxycarbonil-etilamino)-(naftalén-2-iloxi)-fosforiloxi]-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico



I-4

P.M. 916,81 C₄₂H₄₈F₂N₄O₁₃P₂

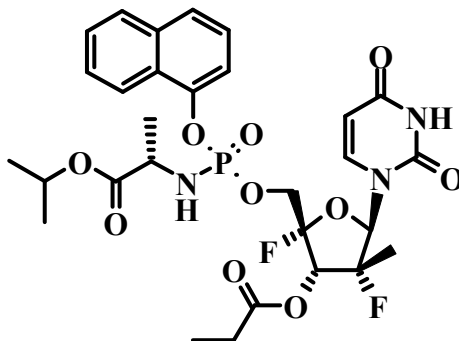
En el método descrito para la preparación de isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidrofurán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico en el Ejemplo 3, Etapa C, se obtuvo como segundo producto isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-[[[(*S*)-1-isopropoxycarbonil-etilamino)-(naftalén-2-iloxi)-fosforiloxi]-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico: sólido blanco (8 mg, 4%).

CL-EM (M+H)⁺=917,2.

Ejemplo 5

Preparación de isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-4-metil-3-propioniloxi-tetrahidro-furán-2-

ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico



I-5

P.M. 653,58 C₂₉H₃₄F₂N₃O₉P

5

10

15

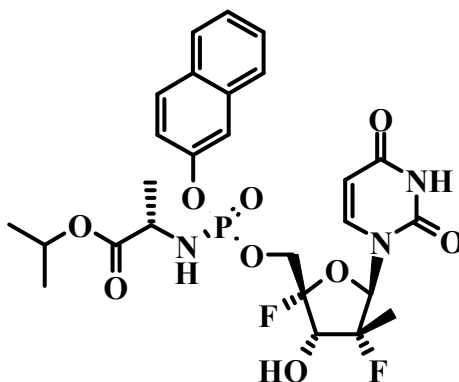
A una solución de isopropil-éster de ácido (S)-2-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico preparada en el Ejemplo 2 (86 mg, 144 μmoles) en THF (10 ml) se añadieron cloruro de propionilo (66,6 mg, 720 μmoles) y DMAP (87,9 mg, 720 μmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y solución hipersalina. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía flash (gel de sílice, 40 g, MeOH al 0-15% en DCM), proporcionando el compuesto del título en forma de sólido blanco (45 mg, 48%).

CL-EM (M+H)⁺=652,1.

Ejemplo 6

20

Preparación de isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico



I-6

P.M. 597,51 C₂₆H₃₀F₂N₃O₉P

25

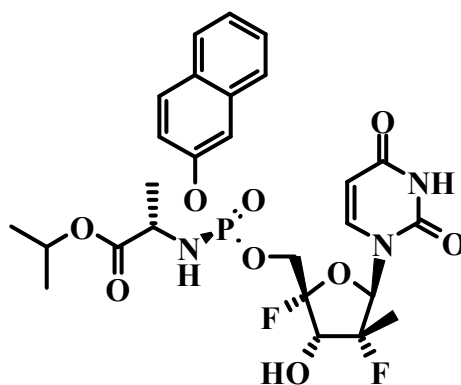
Se separó mediante cromatografía SFC quiral isopropil-éster de ácido (S)-2-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-

tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico en el Ejemplo 3 (50 mg), proporcionando isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico en forma de un sólido blanco (27 mg, 54%).

CL-EM (M+H)⁺=596,1.

Ejemplo 7

Preparación de isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral



I-7

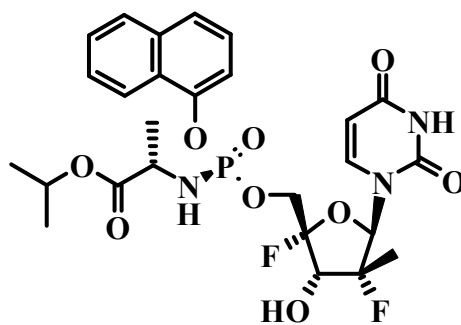
P.M. 597,51 C₂₆H₃₀F₂N₃O₉P

Se separó mediante cromatografía SFC quiral isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico en el Ejemplo 3 (50 mg), proporcionando isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral en forma de un sólido blanco (12 mg, 24%).

CL-EM (M+H)⁺=596,1.

Ejemplo 8

Preparación de isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral



I-8

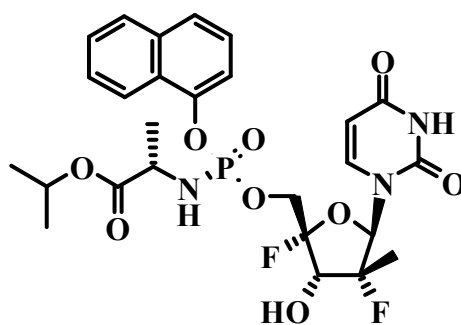
P.M. 597,51 C₂₆H₃₀F₂N₃O₉P

5 Se separó mediante cromatografía SFC quiral isopropil-éster de ácido (S)-2-
 [[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-
 tetrahidrofurán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico en el Ejemplo 2
 (100 mg), proporcionando isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-
 dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-
 10 ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral en forma de un sólido blanco
 (24 mg, 24%).

CL-EM (M+H)⁺=596,1.

Ejemplo 9

15 **Preparación de isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-
 3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-
 ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico**



I-9

P.M. 597,51 C₂₆H₃₀F₂N₃O₉P

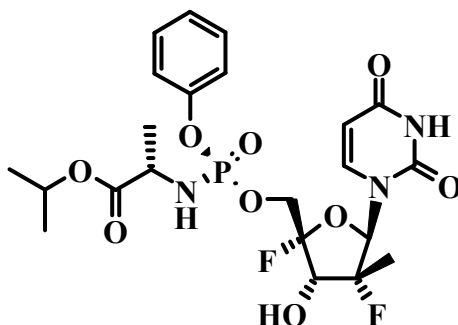
20

25 Se separó mediante cromatografía SFC quiral isopropil-éster de ácido (S)-2-
 [[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-
 tetrahidrofurán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico en el Ejemplo 2
 (100 mg), proporcionando isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-
 dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-
 ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral en forma de un sólido blanco
 (53 mg, 53%).

CL-EM (M+H)⁺=596,1.

Ejemplo 10

Preparación de isopropil-éster de ácido (S)-2-**{[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furán-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}**-propiónico quiral



I-10

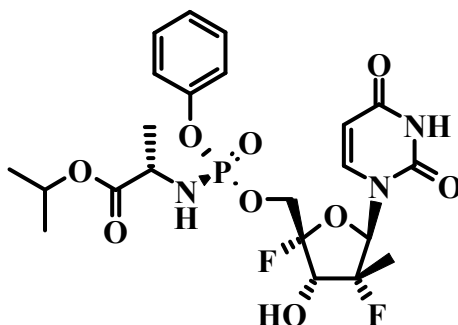
P.M. 547,45 C₂₂H₂₈F₂N₃O₉P

Se separó mediante cromatografía SFC quiral isopropil-éster de ácido (S)-2-**{[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydrofurán-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}**-propiónico en el Ejemplo 1 (0,18 g), proporcionando isopropil-éster de ácido (S)-2-**{(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furán-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}**-propiónico quiral en forma de un sólido blanco (60 mg, 33%).

CL-EM (M+H)⁺=548,0.

Ejemplo 11

Preparación de isopropil-éster de ácido (S)-2-**{(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahydro-furán-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}**-propiónico quiral



I-11

P.M. 547,45 C₂₂H₂₈F₂N₃O₉P

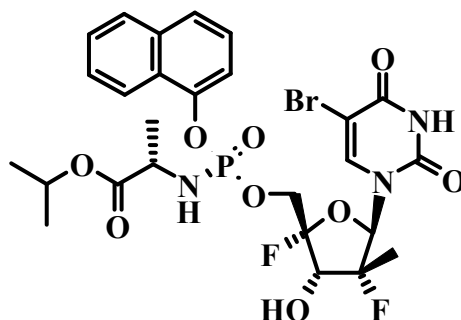
Se separó mediante cromatografía SFC quiral isopropil-éster de ácido (S)-2-**{[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-**

tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico en el Ejemplo 1 (0,18 g), proporcionando isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino}-propiónico quiral en forma de un sólido blanco (28 mg, 16%).

CL-EM (M+H)⁺=548,0.

Ejemplo 12

Preparación de isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral



I-12

P.M. 676,41 C₂₉H₃₉Br₂N₃O₉P

Etapas A.

A una solución de 5-bromo-1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-difluoro-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metiltetrahidrofuran-2-il)-1H-pirimidín-2,4-diona quiral (50 mg, 0,14 mmoles) preparada en **Preparación 7** en THF (3 ml) a 0°C se añadió una solución de THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *tert*-butilmagnesio (0,35 ml, 0,35 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min, seguido de la adición de solución de THF (0,5 M) de 2-(cloro(naftalén-1-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-isopropilo preparado en el Ejemplo 2, Etapa B (2,7 ml, 0,35 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió metanol (2 ml) para desactivar la reacción. La mezcla se purificó mediante cromatografía flash (MeOH al 5-10% en DCM), proporcionando isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico en forma de un sólido blanco (50 mg, 52%).

Etapas B.

Se separó mediante cromatografía SFC quiral isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico en el Ejemplo 2 (50 mg), proporcionando isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-

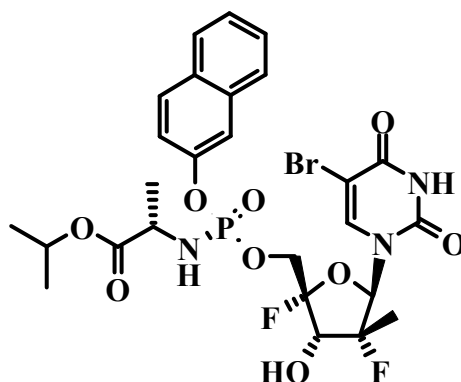
[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral en forma de un sólido blanco (11 mg, 22%).

CL-EM (M)⁺=676,0.

5

Ejemplo 13

Preparación de isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral



I-13

P.M. 676,41 C₂₉H₃₉Br₂N₃O₉P

10

Se separó mediante cromatografía SFC quiral isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidrofurán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico en el Ejemplo 2 (50 mg), proporcionando isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-2-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral en forma de un sólido blanco (27 mg, 54%).

15

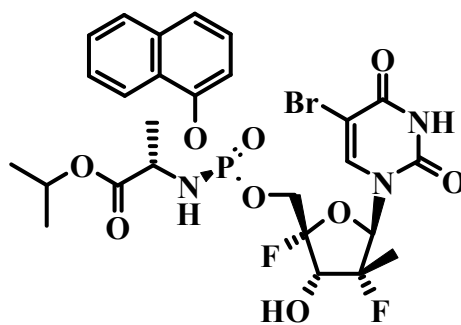
20

CL-EM (M)⁺=676,0.

Ejemplo 14

Preparación de isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral

25



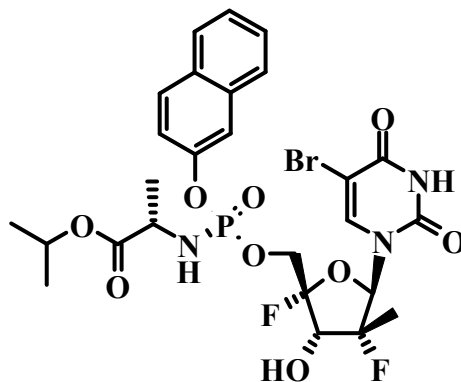
I-14

P.M. 676,41 C₂₉H₃₉Br₂N₃O₉P

5 Durante la separación mediante cromatografía SFC quiral en el Ejemplo 12, Etapa B, de isopropil-éster de ácido (S)-2-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico (50 mg) se obtuvo isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral como el segundo producto: sólido blanco (8 mg, 16%).

CL-EM (M)⁺=676,0.**Ejemplo 15**

15 **Preparación de isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral**



I-15

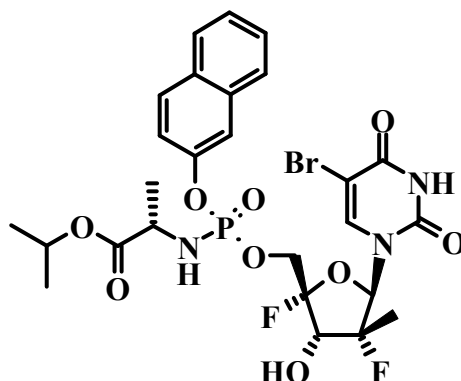
P.M. 676,41 C₂₉H₃₉Br₂N₃O₉P

20 Durante la separación mediante cromatografía SFC quiral de isopropil-éster de ácido (S)-2-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidrofuran-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico preparado en el Ejemplo 16 (50 mg) se obtuvo isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furan-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral como el segundo producto: sólido blanco (16 mg, 32%).

CL-EM (M)⁺=675,9.

Ejemplo 16

Preparación de isopropil-éster de ácido (S)-2-[[[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico quiral



I-16

P.M. 676,41 C₂₉H₃₉Br₂N₃O₉P

A una solución de 5-bromo-1-((2R,3R,4S,5S)-3,5-difluoro-4-hidroxi-5-hidroximetil-3-metiltetrahidrofuran-2-il)-1H-pirimidín-2,4-diona quiral (92 mg, 0,26 mmoles) preparada en **Preparación 7** en THF (3 ml) a 0°C se añadió una solución de THF (Aldrich, 1 M) de cloruro de *terc*-butilmagnesio (0,35 ml, 0,64 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min, seguido de la adición de solución de THF (0,5 M) de 2-(cloro(naftalén-2-iloxi)fosforilamino)propanoato de (2S)-isopropilo preparado en el Ejemplo 3, Etapa B (1,29 ml, 0,64 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se añadió metanol (2 ml) para desactivar la reacción. El producto se purificó mediante cromatografía flash (MeOH al 5-10% en DCM), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (56 mg, 32%).

CL-EM (M)⁺=676,0.

Ejemplos biológicos

Ensayo de replicón de VHC

El presente ensayo mide la capacidad de los compuestos de fórmula I de inhibir la replicación del ARN del VHC, y por lo tanto, de su utilidad potencial en el tratamiento de las infecciones por el VHC. El ensayo utiliza un informador como lectura simple del nivel de ARN de replicón del VHC. Se introduce el gen de la luciferasa de *Renilla* en el primer marco de lectura abierto de un constructo de replicón NK5.1 del genotipo 1b (N. Krieger *et al.*, J. Virol. 75(10):4614, 2001), inmediatamente después de la secuencia del sitio interno de entrada ribosómica (IRES) y se fusiona con el gen de la neomicina

fosfotransferasa (NPTII) mediante un péptido de autocorte 2A del virus de la fiebre aftosa (M.D. Ryan y J. Drew, EMBO 13(4):928-933, 1994). Tras la transcripción *in vitro*, el ARN se electroporó en células del hepatoma Huh7 humano y se aislaron y expandieron colonis resistentes a G418. La línea celular establemente seleccionada 2209-23 contiene ARN subgenómico del VHC replicante y la actividad de la luciferasa de *Renilla* expresada por el replicón se refleja en su nivel de ARN en las células. El ensayo se llevó a cabo en placas por duplicado, una blanca opaca y una transparente, con el fin de medir la actividad antivírica y la citotoxicidad de un compuesto químico en paralelo, lo que garantizaba que la actividad observada no se debía a una proliferación celular reducida o a muerte celular.

Se cultivaron células de replicón de VHC (2209-23), que expresan informador de luciferasa de *Renilla*, en MEM de Dulbecco (Invitrogen, nº de cat. 10569-010) con suero de feto bovino al 5% (FBS, Invitrogen nº de cat. 10082-147) y se sembraron en una placa de 96 pocillos a razón de 5.000 células en cada pocillo y se incubaron durante la noche. Veinticuatro horas después se añadieron a las células diferentes diluciones de los compuestos químicos en el medio de cultivo, que seguidamente se incubaron adicionalmente a 37°C durante tres días. Al final del tiempo de incubación se recolectaron las células en las placas blancas y se midió la actividad de luciferasa mediante la utilización del sistema de ensayo de luciferasa de R. (Promega, nº de cat. E2820). Todos los reactivos indicados en el párrafo siguiente se encontraban incluidos en el kit del fabricante y se siguieron las instrucciones del fabricante para las preparaciones de los reactivos. Las células se lavaron una vez con 100 µl de solución salina tamponada con fosfato (pH 7,0) (PBS) en cada pocillo y se lisaron con 20 µl de 1x tampón de lisis del ensayo de luciferasa de R. antes de la incubación a temperatura ambiente durante 20 min. A continuación la placa se insertó en el luminómetro de microplacas Centro LB 960 (Berthold Technologies) y se inyectaron 100 µl de tampón de ensayo de luciferasa de R. en cada pocillo y se midió la señal utilizando un programa de medición cada 2 segundos con un retardo de 2 segundos. La IC₅₀, la concentración de fármaco necesaria para reducir el nivel de replicón en un 50% en relación al valor de control de células no tratadas, puede calcularse a partir del gráfico de reducción en porcentaje de la actividad de la luciferasa frente a la concentración de fármaco, tal como se ha indicado anteriormente.

Para el ensayo de citotoxicidad se utilizó el reactivo WST-1 de Roche Diagnostic (nº de cat. 1644807). Se añadieron diez microlitros de reactivo WST-1 a cada pocillo de las placas transparentes, incluyendo pocillos que contenían medio solo, a modo de blancos. A continuación se incubaron las células durante 2 h a 37°C y se midió el valor de DO utilizando el lector de placas de microtitulación MRX Revelation (Lab System) a

450 nm (filtro de referencia a 650 nm). Nuevamente, la CC₅₀, la concentración de fármaco necesaria para reducir la proliferación celular en un 50% en relación al valor de control de células no tratadas, puede calcularse a partir del gráfico de reducción en porcentaje del valor de WST-1 frente a la concentración de fármaco, tal como se ha indicado anteriormente.

Se muestran en la Tabla II a continuación datos biológicos representativos.

TABLA II.

Compuest o	Replic. de VHC a IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ de citotoxicidad de WST-1 (μM)
I-1	0,424	>100
I-2	0,1149	>100
I-3	0,15768	>100
I-4	7,19	>100
I-5	0,1515	67,8
I-6	0,05374	>100
I-7	0,20155	>100
I-8	1,02945	>100
I-9	0,06016	>100
I-10	0,17082	>100
I-11	1,30888	95,6
I-12	17,365	34,8
I-13	38,465	>100
I-14	9,641	50,8
I-15	13,175	38,5
I-16	77,61	>100

Se entenderá que las referencias en la presente memoria al tratamiento se extienden a la profilaxis además de al tratamiento de condiciones existentes, y que el tratamiento de los animales incluye el tratamiento de seres humanos, así como de otros mamíferos. Además, el tratamiento de una infección por virus de la hepatitis C (VHC), tal como se utiliza en la presente memoria, también incluye el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o de una condición asociada o mediada por la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), o de los síntomas clínicos de la misma.

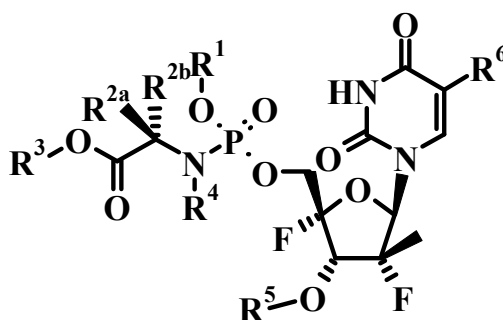
Las características dadas a conocer en la descripción anteriormente proporcionada, o en las reivindicaciones, posteriormente, o en los dibujos adjuntos, expresadas en sus formas específicas o en términos de medios para llevar a cabo la función dada a conocer, o un método o procedimiento para alcanzar el resultado dado a conocer, según resulte apropiado, pueden utilizarse separadamente, o en cualquier combinación de dichas características, para la realización de la invención en las diversas formas de la misma.

La invención anteriormente proporcionada ha sido descrita en cierto detalle a modo ilustrativo y ejemplar, en aras de la claridad y la comprensión. Resultará evidente para el experto en la materia que pueden ponerse en práctica cambios y modificaciones dentro del alcance según las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, debe entenderse que la descripción anteriormente proporcionada pretende ser ilustrativa y no limitativa. Por lo tanto, el alcance de la invención debería determinarse no en referencia a la descripción anterior, sino, por el contrario, determinarse en referencia a las reivindicaciones adjuntas siguientes, conjuntamente con el alcance completo de los equivalentes a los que tales reivindicaciones dan derecho.

Todas las patentes, solicitudes y publicaciones de patente citadas en la presente solicitud se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad a todos los fines en la misma medida en que se incorporarían si cada patente, solicitud o publicación de patente individual se citase individualmente de esta manera.

REIVINDICACIONES

Compuesto de fórmula I:



I

en la que:

R^1 es H, haloalquilo inferior o arilo, en el que arilo es fenilo o naftilo, sustituido opcionalmente con uno o más de entre alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcoxi inferior, halo, haloalquilo inferior, $-N(R^{1a})_2$, acilamino, $-SO_2N(R^{1a})_2$, $-COR^{1b}$, $-SO_2(R^{1c})$, $-NH-SO_2(R^{1c})$, nitro o ciano,

cada R^{1a} es independientemente H o alquilo inferior,

cada R^{1b} es, independientemente, $-OR^{1a}$ o $-N(R^{1a})_2$,

cada R^{1c} es alquilo inferior,

R^{2a} and R^{2b} son (i) independientemente H, alquilo inferior, $-(CH_2)_rN(R^{1a})_2$, hidroxialquilo inferior, $-CH_2SH$, $-(CH_2)S(O)_pMe$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1*H*-indol-3-il)metilo, (1*H*-indol-4-il)metilo, $-(CH_2)_mC(=O)R^{1b}$, arilo y aril-alquilo inferior, en el que el arilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más de entre hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, nitro o ciano, (ii) R^{2a} es H y R^{2b} y R^4 conjuntamente forman $(CH_2)_3$; (iii) R^{2a} y R^{2b} conjuntamente forman $(CH_2)_n$, o (iv) R^{2a} y R^{2b} son ambos alquilo inferior,

R^3 es H, alquilo inferior, haloalquilo inferior, fenilo o fenil-alquilo inferior,

R^4 es H, alquilo inferior o R^{2b} y R^4 conjuntamente forman $(CH_2)_3$,

R^5 es H, $C(=O)R^{1c}$, $C(=O)R^{1b}$, $P(=O)(OR^1)(OR^{1a})$ o $P(=O)(OR^1)(NR^4R^7)$,

R^6 es H, metilo o halo,

R^7 es $C(R^{2a}R^{2b})COOR^3$

m es 0 a 3,

n es 4 ó 5,

p es 0 a 2, y

r es 1 a 6,

o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 es H.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^6 es H o Br.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R^1 es naftilo o fenilo.
5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R^{2a} es H.
- 5 6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R^{2b} es metilo.
7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que R^3 es isopropilo.
- 10 8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R^5 es H.
9. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R^5 es $C(=O)R^{1c}$.
10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R^{1c} es etilo.
- 15 11. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R^5 es $P(=O)(OR^1)(NR^4R^7)$.
12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que R^1 es naftilo.
- 20 13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que R^4 es H y R^7 es $CH(CH_3)C(=O)OCH(CH_3)_2$.
14. Compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste de:

isopropil-éster de ácido (S)-2-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-fenoxi-fosforilamino]-propiónico;

isopropil-éster de ácido (S)-2-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;

isopropil-éster de ácido (S)-2-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;

isopropil-éster de ácido (S)-2-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-(((S)-1-isopropoxycarbonil-etilamino)-(naftalén-2-iloxi)-fosforiloxi)-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;

isopropil-éster de ácido (S)-2-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-4-metil-3-propioniloxi-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-

(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;

isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;

isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;

isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;

isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;

isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-phenoxi-fosforilamino]-propiónico;

isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-phenoxi-fosforilamino]-propiónico;

isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;

isopropil-éster de ácido (S)-2-[(S)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;

isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-Bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-1-iloxi)-fosforilamino]-propiónico;

isopropil-éster de ácido (S)-2-[(R)-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico; y

isopropil-éster de ácido (S)-2-[(2S,3S,4R,5R)-5-(5-bromo-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidín-1-il)-2,4-difluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidro-furán-2-ilmetoxi]-(naftalén-2-iloxi)-fosforilamino]-propiónico.

15. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para la utilización como sustancias terapéuticamente activas.

16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera

de las reivindicaciones 1 a 14 y un portador terapéuticamente inerte.

17. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

18. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

19. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para el tratamiento o profilaxis de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC).

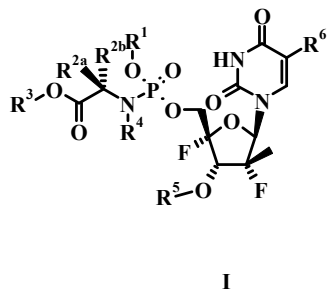
20. Método para tratar una infección por virus de la hepatitis C (VHC) que comprende administrar en un paciente que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 16-05-14 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/577,707 (32) Fecha 20-12-11 (33) País US (51) Int Cl: C07H 19/06 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (72) Inventor(es): ZHANG, Jing y ZHANG, Zhuming. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-07-14 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 17-12-12 No. de solicitud: PCT/EP2012/075779 (87) Publicación internacional Fecha: 27-06-13 No. publicación: WO 2013/092481 A1	
(54) Título: “DERIVADOS NUCLEÓSIDOS CON SUSTITUCIÓN 2',4'-DIFLUORO-2'-METILO COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL ARN DEL VHC”	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

La presente exposición se refiere a compuestos de Fórmula I:



También se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula I, a métodos de utilización de los compuestos de Fórmula I y/o a composiciones que comprenden los compuestos de Fórmula I para el tratamiento del VHC.

Sector: Sector Farmacéutico. Compuestos derivados de nucleósidos, los cuales son inhibidores de la replicación del ARN del VHC.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

20.10.13 SCO
no reply PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2012/075779

International filing date (day/month/year)
17.12.2012

Priority date (day/month/year)
20.12.2011

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07H19/06 A61K31/7072 A61P31/14

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

English, Russell

Telephone No. +31 70 340-2860



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2012/075779

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-20</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

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

see separate sheet

Re Item V

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

Reference is made to the following documents:

D1: US 2010/0016251 A1 (M.J. Sofia, *et al.*) 21 January 2010

D2: M.J. Sofia, *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53(19), 7202-7218 (XP055004442)

1. Subject-matter

The present application concerns pyrimidine nucleoside derivatives of formula (I) as inhibitors of subgenomic hepatitis C virus RNA replication suitable for use in the treatment or prophylaxis of HCV infection.

2. Method of treatment by therapy

Claims 17 and 20 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rules 39.1(iv) and 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

Patentability, in particular novelty and inventive step, of claims 17 and 20 has been assessed on the basis of purpose-limited product claims taking into account the alleged effects of the substances or compositions.

3. Novelty

Documents D1 and D2 disclose similar pyrimidine nucleoside derivatives useful in the treatment of HCA infection (D1: claims 1, 3 and 5; D2: compounds 12-49, tables 1-5)

Careful selection among the variables in claim 1 of D1 would lead to the compounds of the present application. In particular, compounds of D1 in which the base is formula (b), R⁵ and X are F, R⁶ is a methyl group and Y is OH or one of the other groups linked through O (e.g. examples 15, 25, 27, 28, 36, 39, 53 and 54) are compounds of the present application. However, no examples with this particular

combination of these variables are provided in D1. Thus, the present application represents a novel selection from the subject-matter of D1.

The compounds of D2 do not possess the fluorine substituent in the 4'-position of the ribose ring.

The subject-matter of present claims 1-20 is therefore new (Article 33(2) PCT).

4. Inventive step

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1-20, and discloses pyrimidine nucleoside derivatives useful in the treatment of HCA infection. The compounds specifically disclosed in the examples of D1 differ from the compounds of the present application by not having a fluorine substituent in the 4'-position of the ribose ring.

No comparison can be made between the activity of the compounds of the present application as inhibitors of subgenomic hepatitis C virus RNA replication and that of the compounds in the examples of D1 since the data are presented in an incompatible way. Thus, no effect can be identified arising out of adding a fluorine substituent to the 4'-position of the ribose ring in the compounds of the examples in D1.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as the provision of alternative compounds suitable for use in the treatment or prophylaxis of HCV infection. The applicant proposes the compounds of formula I as defined in claim 1 as a solution to this problem, supported by pharmacological data (page 49).

As noted above, the compounds of the present invention are in part a selection of the compounds claimed generically in D1 and in the light of D1 are therefore expected to be suitable for use in the treatment or prophylaxis of HCV infection.

Without an unexpected effect arising from adding a fluorine substituent to the compounds specifically disclosed in D1 (e.g. the compounds of examples 15, 25, 27, 28, 36, 39, 53 and 54), no inventive step can be acknowledged for the subject-matter of present claims 1-20 to the extent that it overlaps with the scope of D1 (Article 33(3) PCT).

Re Item VII

Certain defects in the international application

5. The particular subject-matter of each of the claims 5-13 does not find support in the description as required by Article 6 PCT (cf. PCT Guidelines, 5.43).

6. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in document D1 is not mentioned in the description, nor is this document identified therein.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

7. The terms "lower haloalkyl", "lower alkyl", "lower alkenyl", "lower alkynyl" and "lower alkoxy" as used in claim 1 are relative terms and do not have a well-recognised meaning in organic chemistry, thereby rendering the scope of the claim unclear (Article 6 PCT). These terms should be replaced by exact terms indicating the number of carbon atoms comprised by the alkyl group.

8. The vague and imprecise statement in the description on page 50, lines 14-17 (particularly the final clause) implies that the subject-matter for which protection is sought may extend beyond that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity (Article 6 PCT) when used to interpret them.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

ZONA SET - 3 P 12:12

Para Urcochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

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

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

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

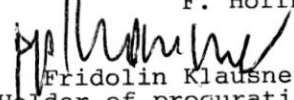
Dado y firmado

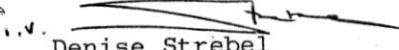
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial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

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

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

Given and signed this *17th day of August 2009.*
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strébel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stöbel, ambos ciudadanos y residentes suizos, de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Stöbel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Procl.

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

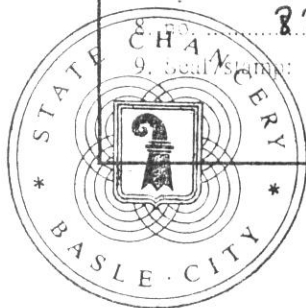
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **8835 / 10 376**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]





(51) International Patent Classification:

C07H 19/06 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)

A61K 31/7072 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/075779

(22) International Filing Date:

17 December 2012 (17.12.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/577,707 20 December 2011 (20.12.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(71) Applicants (for US only): **ZHANG, Jing** [US/US]; 161 Carlton Drive, Parsippany, New Jersey 07054 (US). **ZHANG, Zhuming** [US/US]; 59 Wesley Road, Hillsborough, New Jersey 08844 (US).

(74) Agent: **ZHUANG PLODECK, Jianping**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,

BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

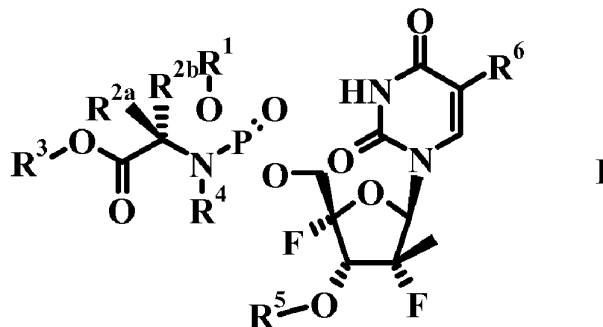
Declarations under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: 2',4'-DIFLUORO-2'-METHYL SUBSTITUTED NUCLEOSIDE DERIVATIVES AS INHIBITORS OF HCV RNA REPLICATION



(57) Abstract: The present disclosure relates to compounds of Formula (I). Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising compounds of Formula (I), methods of using the compounds of Formula (I) and/or compositions comprising the compounds of Formula (I) for the treatment of HCV.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 30770 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/075779	International filing date (<i>day/month/year</i>) 17/12/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 20/12/2011
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2012/075779

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07H19/06 A61K31/7072 A61P31/14
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07H A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/016251 A1 (M.J. SOFIA, ET AL.) 21 January 2010 (2010-01-21) claims 1, 3, 5; examples 15, 25, 27, 28, 36, 39, 53, 54	1-20
A	----- M.J. SOFIA, ET AL.: "Discovery of a beta-D-2'-deoxy-2'-alpha-fluoro-2'-beta-C- methyluridine nucleotide prodrug (PSI-7977) for the treatment of hepatitis C virus", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 53, no. 19, 16 September 2010 (2010-09-16), pages 7202-7218, XP055004442, American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/jm100863x cited in the application tables 1-5; compounds 12-49 -----	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April 2013

Date of mailing of the international search report

18/04/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, Russell

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/075779

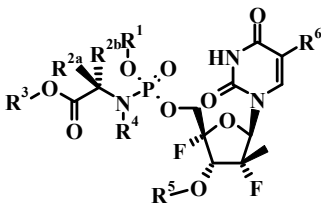
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010016251	A1	21-01-2010	
		AR 066898 A1	23-09-2009
		AU 2008232827 A1	09-10-2008
		CA 2682230 A1	09-10-2008
		CN 101918425 A	15-12-2010
		CO 6260023 A2	22-03-2011
		EP 2203462 A2	07-07-2010
		IL 201239 A	24-03-2013
		JP 2010532747 A	14-10-2010
		JP 2012121903 A	28-06-2012
		KR 20100016041 A	12-02-2010
		KR 20120034801 A	12-04-2012
		NZ 579880 A	25-05-2012
		SG 179445 A1	27-04-2012
		TW 200904453 A	01-02-2009
		US 2010016251 A1	21-01-2010
		US 2011257122 A1	20-10-2011
		US 2013029929 A1	31-01-2013
		WO 2008121634 A2	09-10-2008



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

PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 16-05-14	
(51) Clasificación Internacional: C07H 19/06			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es): ZHANG, Jing y ZHANG, Zhuming.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/577,707	(32) Fecha 20-12-11	(33) País US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-07-14		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 17-12-12 No. de solicitud: PCT/EP2012/075779		Fecha: 27-06-13 No. Publicación: WO 2013/092481 A1	



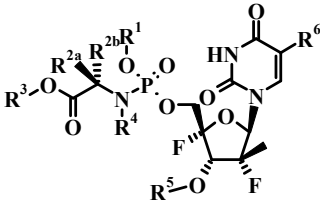
I

(54) Título: **DERIVADOS NUCLEÓSIDOS CON SUSTITUCIÓN 2',4'-DIFLUORO-2'-METILO COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL ARN DEL VHC.**

(57) Resumen:

Resumen.-

La presente exposición se refiere a compuestos de Fórmula I:



I

También se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula I, a métodos de utilización de los compuestos de Fórmula I y/o a composiciones que comprenden los compuestos de Fórmula I para el tratamiento del VHC.

Sector: Sector Farmacéutico. Compuestos derivados de nucleósidos, los cuales son inhibidores de la replicación del ARN del VHC.



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

PATENTE DE INVENCION PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 16-05-14	
(51) Clasificación Internacional: C07H 19/06			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es): ZHANG, Jing y ZHANG, Zhuming.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/577,707	(32) Fecha 20-12-11	(33) País US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 20-07-14		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 17-12-12 No. de solicitud: PCT/EP2012/075779		Fecha: 27-06-13 No. publicación: WO 2013/092481 A1	

(54) Título: **DERIVADOS NUCLEÓSIDOS CON SUSTITUCIÓN 2',4'-DIFLUORO-2'-METILO COMO INHIBIDORES DE LA REPLICACIÓN DEL ARN DEL VHC.**