



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT.
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

05-123296

54 TITULO ANALOGOS DE NUCLEOS DO FLUORINADOS
MODIFICADOS

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AGIK 38/00, C07 H19/06
AGIK 3/064 AGIK 31/12

71 SOLICITANTE PHARMASET, INC

DOMICILIO NEW JERSEY, E U A.

74 APODERADO DILIA RODRIGUEZ D ALCAMINO

22 BOGOTA D C DEC 25/05

57
33 3 3 ()
3 3 3 ()

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Radicación: 05123256 00000000 Folios: 531
Fecha (AMB): 2005-12-05 16:53:39
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE S PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 30-12-05

- 1) SOLICITUD DE:
- ☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2) SOLICITANTE (71)	Nombre: PHARMASSET, INC. Dirección: 303 A College Road East Princeton, New Jersey 08540, Estados Unidos Nacionalidad o domicilio: New Jersey, Estados Unidos Lugar de constitución: New Jersey, Estados Unidos	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ Cual _____ NÚMERO _____
Teléfono: _____ Fax: _____ E. Mail: _____		
3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C. Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.634.352 TP: 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: CLARK, Jeremy Dirección: 2883 Quinbery Drive Snellville, Georgia 30039, Estados Unidos de America Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de America	

5) PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT US2004/012472 Fecha: Abril 21, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/003147 A2 Fecha: Enero 13, 2005

6) Título (54) ANALOGOS DE NUCLEOSIDO FLUORINADOS MODIFICADOS

7) Clasificación Internacional: A61K38/00; C07H19/06; A61K31/7064; A61P31/12

8) PRIORIDAD SI ☒ NO ☐	33) País de Origen Estados Unidos	(32) Fecha Mayo 30, 2003	(31) Número de Solicitud 60/474.355
---	---	--	---

9) Comprobante de pago N°. 05-90.624 Fecha: Noviembre 25, 2005

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

R715
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 90,624
FECHA : NOVIEMBRE 25 DE 2005

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05123296 00000000 Folios: 591
Fecha (MMDD): 2005-12-05 16:53:29
Tramite : 011 PCT/PATENT 379 FASE INICI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE NOBET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	42212701	25/11/2005	4,397,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud ✓
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona Jurídica
- ☐ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos). ✓
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicación, Dibujos) ✓
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros:
 - 1. Notificación de un cambio. ✓

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

12) Solicitud concesión de la patente,

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824-63J

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 January 2005 (13.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/003147 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07H 19/00
(21) International Application Number:
PCT/US2004/012472
(22) International Filing Date: 21 April 2004 (21.04.2004)
(25) Filing Language: English
(26) Publication Language: English
(30) Priority Data:
60474,368 30 May 2003 (30.05.2003) US

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

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

(71) Applicant (for all designated States except US): PHARMASSET, LTD. [US/US]; The Financial Services, Centre Bishop's Court Hill, P.O. Box 111, St. Michael, Barbados (BB).

(72) Inventor; and
(73) Inventor/Applicant (for US only): CLARK, Jeremy [US/US]; 2883 Quinbury Drive, Snellville, GA (US).

(74) Agent: BRUESS, Steven C.; Merchant & Gould, P.C., P.O. Box 2903, Minneapolis, MN 55402-0903 (US).

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2005/003147 A2

(54) Title: MODIFIED FLUORINATED NUCLEOSIDE ANALOGUES

(57) Abstract: The disclosed invention provides compositions and methods of treating a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus, yellow fever virus, and a rhinovirus infection in a host, including animals, and especially humans, using a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleosides, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

5/1

MODIFIED FLUORINATED NUCLEOSIDE ANALOGUES

This application is being filed on 21 April 2004 as a PCT International Patent application in the name of PHARMASSET LTD. a US resident, applicants for all designations except the US.

5

FIELD OF THE INVENTION

The present invention includes (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleosides having the natural β -D configuration and methods for the treatment of *Flaviviridae* infections, especially hepatitis C virus (HCV).

BACKGROUND OF THE INVENTION

10

15

20

25

Hepatitis C virus (HCV) infection is a major health problem that leads to chronic liver disease, such as cirrhosis and hepatocellular carcinoma, in a substantial number of infected individuals, estimated to be 2-15% of the world's population. There are an estimated 4.5 million infected people in the United States alone, according to the U.S. Center for Disease Control. According to the World Health Organization, there are more than 200 million infected individuals worldwide, with at least 3 to 4 million people being infected each year. Once infected, about 20% of people clear the virus, but the rest can harbor HCV the rest of their lives. Ten to twenty percent of chronically infected individuals eventually develop liver-destroying cirrhosis or cancer. The viral disease is transmitted parenterally by contaminated blood and blood products, contaminated needles, or sexually and vertically from infected mothers or carrier mothers to their offspring. Current treatments for HCV infection, which are restricted to immunotherapy with recombinant interferon- α alone or in combination with the nucleoside analog ribavirin, are of limited clinical benefit as resistance develops rapidly. Moreover, there is no established vaccine for HCV. Consequently, there is an urgent need for improved therapeutic agents that effectively combat chronic HCV infection.

The HCV virion is an enveloped positive-strand RNA virus with a single oligoribonucleotide genomic sequence of about 9600 bases which encodes a

polyprotein of about 3,010 amino acids. The protein products of the HCV gene consist of the structural proteins C, E1, and E2, and the non-structural proteins NS2, NS3, NS4A and NS4B, and NS5A and NS5B. The nonstructural (NS) proteins are believed to provide the catalytic machinery for viral replication. The NS3 protease releases NS5B, the RNA-dependent RNA polymerase from the polyprotein chain. HCV NS5B polymerase is required for the synthesis of a double-stranded RNA from a single-stranded viral RNA that serves as a template in the replication cycle of HCV. Therefore, NS5B polymerase is considered to be an essential component in the HCV replication complex (K. Ishi, et al., "Expression of Hepatitis C Virus NS5B Protein: Characterization of Its RNA Polymerase Activity and RNA Binding," *Hepatology*, 29: 1227-1235 (1999); V. Lohmann, et al., "Biochemical and Kinetic Analysis of NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase of the Hepatitis C Virus," *Virology*, 249: 108-118 (1998)). Inhibition of HCV NS5B polymerase prevents formation of the double-stranded HCV RNA and therefore constitutes an attractive approach to the development of HCV-specific antiviral therapies.

HCV belongs to a much larger family of viruses that share many common features.

Flaviviridae Viruses

The Flaviviridae family of viruses comprises at least three distinct genera: *pestiviruses*, which cause disease in cattle and pigs; *flaviviruses*, which are the primary cause of diseases such as dengue fever and yellow fever; and *hepaciviruses*, whose sole member is HCV. The flavivirus genus includes more than 68 members separated into groups on the basis of serological relatedness (Calisher et al., *J. Gen. Virol.*, 1993, 70, 37-43). Clinical symptoms vary and include fever, encephalitis and hemorrhagic fever (*Fields Virology*, Editors: Fields, B. N., Knipe, D. M., and Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1996, Chapter 31, 931-959). Flaviviruses of global concern that are associated with human disease include the Dengue Hemorrhagic Fever viruses (DHF), yellow fever virus, shock syndrome and Japanese encephalitis virus (Halstead, S. B., *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6, 251-264; Halstead, S. B., *Science*, 239:476-481, 1988; Monath, T. P., *New Eng. J. Med.*, 1988, 319, 641-643).

The pestivirus genus includes bovine viral diarrhea virus (BVDV), classical swine fever virus (CSFV, also called hog cholera virus) and border disease virus (BDV) of sheep (Moennig, V. et al. *Adv. Vir. Res.* 1992, 41, 53-98). Pestivirus infections of domesticated livestock (cattle, pigs and sheep) cause significant economic losses worldwide. BVDV causes mucosal disease in cattle and is of significant economic importance to the livestock industry (Meyers, G. and Thiel, H.J., *Advances in Virus Research*, 1996, 47, 53-118; Moennig V., et al, *Adv. Vir. Res.* 1992, 41, 53-98). Human pestiviruses have not been as extensively characterized as the animal pestiviruses. However, serological surveys indicate considerable pestivirus exposure in humans.

Pestiviruses and hepaciviruses are closely related virus groups within the Flaviviridae family. Other closely related viruses in this family include the GB virus A, GB virus A-like agents, GB virus-B and GB virus-C (also called hepatitis G virus, HGV). The hepacivirus group (hepatitis C virus; HCV) consists of a number of closely related but genotypically distinguishable viruses that infect humans. There are at least 6 HCV genotypes and more than 50 subtypes. Due to the similarities between pestiviruses and hepaciviruses, combined with the poor ability of hepaciviruses to grow efficiently in cell culture, bovine viral diarrhea virus (BVDV) is often used as a surrogate to study the HCV virus.

The genetic organization of pestiviruses and hepaciviruses is very similar. These positive stranded RNA viruses possess a single large open reading frame (ORF) encoding all the viral proteins necessary for virus replication. These proteins are expressed as a polyprotein that is co- and post-translationally processed by both cellular and virus-encoded proteinases to yield the mature viral proteins. The viral proteins responsible for the replication of the viral genome RNA are located within approximately the carboxy-terminal. Two-thirds of the ORF are termed nonstructural (NS) proteins. The genetic organization and polyprotein processing of the nonstructural protein portion of the ORF for pestiviruses and hepaciviruses is very similar. For both the pestiviruses and hepaciviruses, the mature nonstructural (NS) proteins, in sequential order from the amino-terminus of the nonstructural protein coding region to the carboxy-terminus of the ORF, consist of p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, and NS5B.

B ✓

The NS proteins of pestiviruses and hepaciviruses share sequence domains that are characteristic of specific protein functions. For example, the NS3 proteins of viruses in both groups possess amino acid sequence motifs characteristic of serine proteinases and of helicases (Gorbalenya et al. (1988) *Nature* 333:22; Bazan and Fletterick (1989) *Virology* 171:637-639; Gorbalenya et al. (1989) *Nucleic Acid Res.* 17:3889-3897). Similarly, the NS5B proteins of pestiviruses and hepaciviruses have the motifs characteristic of RNA-directed RNA polymerases (Koonin, E.V. and Dolja, V.V. (1993) *Crit. Rev. Biochem. Molec. Biol.* 28:375-430).

The actual roles and functions of the NS proteins of pestiviruses and hepaciviruses in the lifecycle of the viruses are directly analogous. In both cases, the NS3 serine proteinase is responsible for all proteolytic processing of polyprotein precursors downstream of its position in the ORF (Wiskerchen and Collett (1991) *Virology* 184:341-350; Bartenschlager et al. (1993) *J. Virol.* 67:3835-3844; Eckart et al. (1993) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 192:399-406; Grakoui et al. (1993) *J. Virol.* 67:2832-2843; Grakoui et al. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:10583-10587; Hijikata et al. (1993) *J. Virol.* 67:4665-4675; Tome et al. (1993) *J. Virol.* 67:4017-4026). The NS4A protein, in both cases, acts as a cofactor with the NS3 serine protease (Bartenschlager et al. (1994) *J. Virol.* 68:5045-5055; Failla et al. (1994) *J. Virol.* 68: 3753-3760; Xu et al. (1997) *J. Virol.* 71:53 12-5322). The NS3 protein of both viruses also functions as a helicase (Kim et al. (1995) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 215: 160-166; Jin and Peterson (1995) *Arch. Biochem. Biophys.*, 323:47-53; Warrenner and Collett (1995) *J. Virol.* 69:1720-1726). Finally, the NS5B proteins of pestiviruses and hepaciviruses have the predicted RNA-directed RNA polymerase activity (Behrens et al. (1996) *EMBO.* 15:12-22; Lechmann et al. (1997) *J. Virol.* 71:8416-8428; Yuan et al. (1997) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 232:231-235; Hagedorn, PCT WO 97/12033; Zhong et al. (1998) *J. Virol.* 72:9365-9369).

Treatment of HCV Infection with Interferon

Interferons (IFNs) have been commercially available for the treatment of chronic hepatitis for nearly a decade. IFNs are glycoproteins produced by immune cells in response to viral infection. IFNs inhibit replication of a number of viruses,

including HCV, and when used as the sole treatment for hepatitis C infection, IFN can in certain cases suppress serum HCV-RNA to undetectable levels. Additionally, IFN can normalize serum amino transferase levels. Unfortunately, the effect of IFN is temporary and a sustained response occurs in only 8%-9% of patients chronically infected with HCV (Gary L. Davis. Gastroenterology 18:S104-S114, 2000). Most patients, however, have difficulty tolerating interferon treatment, which causes severe flu-like symptoms, weight loss, and lack of energy and stamina.

A number of patents disclose Flaviviridae, including HCV, and treatments using interferon-based therapies. For example, U.S. Patent No. 5,980,884 to Blatt et al. discloses methods for retreatment of patients afflicted with HCV using consensus interferon. U.S. Patent No. 5,942,223 to Bazer et al. discloses an anti-HCV therapy using ovine or bovine interferon-tau. U.S. Patent No. 5,928,636 to Alber et al. discloses the combination therapy of interleukin-12 and interferon alpha for the treatment of infectious diseases including HCV. U.S. Patent No. 5,849,696 to Chretien et al. discloses the use of thymosins, alone or in combination with interferon, for treating HCV. U.S. Patent No. 5,830,455 to Valtuena et al. discloses a combination HCV therapy employing interferon and a free radical scavenger. U.S. Patent No. 5,738,845 to Imakawa discloses the use of human interferon tau proteins for treating HCV. Other interferon-based treatments for HCV are disclosed in U.S. Patent No. 5,676,942 to Testa et al., U.S. Patent No. 5,372,808 to Blatt et al., and U.S. Patent No. 5,849,696. A number of patents also disclose pegylated forms of interferon, such as U.S. Patent Nos. 5,747,646, 5,792,834 and 5,834,594 to Hoffmann-La Roche; PCT Publication No. WO 99/32139 and WO 99/32140 to Enzon; WO 95/13090 and U.S. Patent Nos. 5,738,846 and 5,711,944 to Schering; and U.S. Patent No. 5,908,621 to Glue et al.

Interferon alpha-2a and interferon alpha-2b are currently approved as monotherapy for the treatment of HCV. ROFERON®-A (Roche) is the recombinant form of interferon alpha-2a. PEGASYS® (Roche) is the pegylated (i.e. polyethylene glycol modified) form of interferon alpha-2a. INTRON®A (Schering Corporation) is the recombinant form of Interferon alpha-2b, and PBG-INTRON® (Schering Corporation) is the pegylated form of interferon alpha-2b.

Other forms of interferon alpha, as well as interferon beta, gamma, tau and omega are currently in clinical development for the treatment of HCV. For example, INFERGEN (interferon alphacon-1) by InterMune, OMNIFERON (natural interferon) by Viragen, ALBUFERON by Human Genome Sciences, REBIF
5 (interferon beta-1a) by Arce-Serono, Omega Interferon by BioMedicina, Oral Interferon Alpha by Amarillo Biosciences, and interferon gamma, interferon tau, and interferon gamma-1b by InterMune are in development.

Ribavirin

Ribavirin (1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide) is a
10 synthetic, non-interferon-inducing, broad spectrum antiviral nucleoside analog sold under the trade name, Virazole (The Merck Index, 11th edition, Editor: Budavari, S., Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, p1304, 1989). United States Patent No. 3,798,209 and RE29,835 disclose and claim ribavirin. Ribavirin is structurally similar to guanosine, and has in vitro activity against several DNA and RNA viruses including
15 *Flaviviridae* (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118: 5104-5114, 2000).

Ribavirin reduces serum amino transferase levels to normal in 40% of patients, but it does not lower serum levels of HCV-RNA (Gary L. Davis, 2000). Thus, ribavirin alone is not effective in reducing viral RNA levels. Additionally, ribavirin has significant toxicity and is known to induce anemia. Ribavirin is not
20 approved for monotherapy against HCV. It has been approved in combination with interferon alpha-2a or interferon alpha-2b for the treatment of HCV.

Ribavirin is a known inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor that does not have specific anti-HCV activity in the HCV replicon system (Stuyver et al. *Journal of Virology*, 2003, 77, 10689-10694).

25 *Combination of Interferon and Ribavirin*

The current standard of care for chronic hepatitis C is combination therapy with an alpha interferon and ribavirin. The combination of interferon and ribavirin for the treatment of HCV infection has been reported to be effective in the treatment of interferon naive patients (Battaglia, A.M. et al., *Ann. Pharmacother.* 34:487-494,
30 2000), as well as for treatment of patients when histological disease is present

(Berenguer, M. et al. *Antivir. Ther.* 3(Suppl. 3):125-136, 1998). Studies have shown that more patients with hepatitis C respond to pegylated interferon-alpha/ribavirin combination therapy than to combination therapy with unpegylated interferon alpha. However, as with monotherapy, significant side effects develop during combination therapy, including hemolysis, flu-like symptoms, anemia, and fatigue. (Gary L. Davis, 2000). Combination therapy with PEG-INTRON® (peginterferon alpha-2b) and REBETOL® (Ribavirin, USP) capsules are available from Schering Corporation. REBETOL® (Schering Corporation) has also been approved in combination with INTRON® A (Interferon alpha-2b, recombinant, Schering Corporation). Roche's PEGASYS® (pegylated interferon alpha-2a) and COPEGUS® (ribavirin), as well as Three River Pharmaceutical's Ribosphere® are also approved for the treatment of HCV.

PCT Publication Nos. WO 99/59621, WO 00/37110, WO 01/81359, WO 02/32414 and WO 03/02446 1 by Schering Corporation disclose the use of pegylated interferon alpha and ribavirin combination therapy for the treatment of HCV. PCT Publication Nos. WO 99/15 194, WO 99/64016, and WO 00/24355 by Hoffmann-La Roche Inc. also disclose the use of pegylated interferon alpha and ribavirin combination therapy for the treatment of HCV.

Additional Methods to Treat Flaviviridae Infections

The development of new antiviral agents for *Flaviviridae* infections, especially hepatitis C, is currently underway. Specific inhibitors of HCV-derived enzymes such as protease, helicase, and polymerase inhibitors are being developed. Drugs that inhibit other steps in HCV replication are also in development, for example, drugs that block production of HCV antigens from the RNA (IRRS inhibitors), drugs that prevent the normal processing of HCV proteins (inhibitors of glycosylation), drugs that block entry of HCV into cells (by blocking its receptor) and nonspecific cytoprotective agents that block cell injury caused by the virus infection. Further, molecular approaches are also being developed to treat hepatitis C, for example, ribozymes, which are enzymes that break down specific viral RNA molecules, antisense oligonucleotides, which are small complementary segments of DNA that bind to viral RNA and inhibit viral replication, and RNA interference

Substrate-based NS3 protease inhibitors (Attwood et al., PCT WO 98/22496, 1998; Attwood et al., *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1999, 10, 259-273; Attwood et al., Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents, German Patent Pub. DE 19914474; Tung et al. Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease, PCT WO 98/17679), including
5 aliphaketoamides and hydrazinoureas, and inhibitors that terminate in an electrophile such as a boronic acid or phosphonate (Llinas-Brunet et al, Hepatitis C inhibitor peptide analogues, PCT WO 99/07734) are being investigated.

Non-substrate-based NS3 protease inhibitors such as 2,4,6-trihydroxy-3-
10 nitro-benzamide derivatives (Sudo K. et al., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 238, 643-647; Sudo K. et al. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 1998, 9, 186), including RD3-4082 and RD3-4078, the former substituted on the amide with a 14 carbon chain and the latter processing a para-phenoxyphenyl group are also being investigated.

SCH 68631, a phenanthrenequinone, is an HCV protease inhibitor (Chu M.
15 et al., *Tetrahedron Letters* 37:7229-7232, 1996). In another example by the same authors, SCH 351633, isolated from the fungus *Penicillium griseofulvum*, was identified as a protease inhibitor (Chu M. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9:1949-1952). Nanomolar potency against the HCV NS3
20 protease enzyme has been achieved by the design of selective inhibitors based on the macromolecule eglin c. Eglin c, isolated from leech, is a potent inhibitor of several serine proteases such as *S. griseus* proteases A and B, α -chymotrypsin, chymase and subtilisin (Qasim M.A. et al., *Biochemistry* 36:1598-1607, 1997).

Several U.S. patents disclose protease inhibitors for the treatment of HCV.
25 For example, U.S. Patent No. 6,004,933 to Spruce et al. discloses a class of cysteine protease inhibitors for inhibiting HCV endopeptidase 2. U.S. Patent No. 5,990,276 to Zhang et al. discloses synthetic inhibitors of hepatitis C virus NS3 protease. The inhibitor is a subsequence of a substrate of the NS3 protease or a substrate of the NS4A cofactor. The use of restriction enzymes to treat HCV is disclosed in U.S.
30 Patent No. 5,538,865 to Reyes et al. Peptides as NS3 serine protease inhibitors of HCV are disclosed in WO 02/008251 to Corvus International, Inc. and WO

13 7

techniques are under investigation (Bymoock et al. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11:2; 79-95 (2000); De Francesco et al. in *Antiviral Research*, 58: 1-16 (2003); and Kronke et al., *J. Virol.*, 78:3436-3446 (2004).

5 Bovine viral diarrhea virus (BVDV) is a pestivirus belonging to the family *Flaviviridae* and has been used as a surrogate for *in vitro* testing of potential antiviral agents. While activity against BVDV may suggest activity against other flaviviruses, often a compound can be inactive against BVDV and active against another flavivirus. Sommadossi and La Colla have revealed ("Methods and compositions for treating flaviviruses and pestiviruses", PCT WO 01/92282) that
10 ribonucleosides containing a methyl group at the 2' "up" position have activity against BVDV. However, it is unclear whether these compounds can inhibit other flaviviruses, including HCV in cell culture or at the HCV NS5B level. Interestingly while this publication discloses a large number of compounds that are 2'-methyl-2'-X-ribonucleosides, where X is a halogen, fluorine is not considered. Furthermore, a
15 synthetic pathway leading to nucleosides halogenated at the 2' "down" position is not shown by these inventors.

Dengue virus (DENV) is the causative agent of Dengue hemorrhagic fever (DHF). According to the world Health Organization (WHO), two fifths of the world
20 population are now at risk for infection with this virus. An estimated 500,000 cases of DHF require hospitalization each year with a mortality rate of 5% in children.

West Nile virus (WNV), a flavivirus previously known to exist only in
intertropical regions, has emerged in recent years in temperate areas of Europe and North America, presenting a threat to public health. The most serious manifestation of WNV infection is fatal encephalitis in humans. Outbreaks in New York City and
25 sporadic occurrences in the Southern United States have been reported since 1999.

There is currently no preventive treatment of HCV, Dengue virus (DENV) or West Nile virus infection. Currently approved therapies, which exist only against HCV, are limited. Examples of antiviral agents that have been identified as active against the hepatitis C flavivirus include:

30 1) Protease inhibitors:

171

- 02/08187 and WO 02/008256 to Schering Corporation. HCV inhibitor tripeptides are disclosed in U.S. Patent Nos. 6,534,523, 6,410,531, and 6,420,380 to Boehringer Ingelheim and WO 02/060926 to Bristol Myers Squibb. Diaryl peptides as NS3 serine protease inhibitors of HCV are disclosed in WO 02/48172 to Schering Corporation. Imidazoleidinones as NS3 serine protease inhibitors of HCV are disclosed in WO 02/08198 to Schering Corporation and WO 02/48157 to Bristol Myers Squibb. WO 98/17679 to Vertex Pharmaceuticals and WO 02/48116 to Bristol Myers Squibb also disclose HCV protease inhibitors.
- 2) Thiazolidine derivatives which show relevant inhibition in a reverse-phase HPLC assay with an NS3/4A fusion protein and NS5A/5B substrate (Sudo K. et al., *Antiviral Research*, 1996, 32, 9-18), especially compound RD-1-6250, possessing a fused cinnamoyl moiety substituted with a long alkyl chain, RD4 6205 and RD4 6193;
- 3) Thiazolidines and benzanilides identified in Kakiuchi N. et al. *J. EBS Letters* 421, 217-220; Takeahita N. et al. *Analytical Biochemistry*, 1997, 247, 242-246;
- 4) A phenanthrenequinone possessing activity against protease in a SDS-PAGE and autoradiography assay isolated from the fermentation culture broth of *Streptomyces* sp., Sch 68631 (Chu M. et al., *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 7229-7232), and Sch 351633, isolated from the fungus *Penicillium griseofulvum*, which demonstrates activity in a scintillation proximity assay (Chu M. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952);
- 5) Helicase inhibitors (Diana G.D. et al., Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C, U.S. Pat. No. 5,633,358; Diana G.D. et al., Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C, PCT WO 97/36554);
- 6) Nucleotide polymerase inhibitors and gliotoxin (Ferrari R. et al. *Journal of Virology*, 1999, 73, 1649-1654), and the natural product cerulenin (Lohmann V. et al, *Virology*, 1998, 249, 108-118);
- 7) Antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides (S-ODN) complementary to sequence stretches in the 5' non-coding region (NCR) of the virus (Alt M. et al.,

S E

Hepatology, 1995, 22, 707-717), or nucleotides 326-348 comprising the 3' end of the NCR and nucleotides 371-388 located in the core coding region of the HCV RNA (Alt M. et al., *Archives of Virology*, 1997, 142, 589-599; Galderisi U. et al., *Journal of Cellular Physiology*, 1999, 181, 251-257);

5 8) Inhibitors of IRES-dependent translation (Ikeda N. et al., Agent for the prevention and treatment of hepatitis C, Japanese Patent Pub. JP-8268890; Kai Y. et al. Prevention and treatment of viral diseases, Japanese Patent Pub. JP-101 01591);

9) Ribozymes, such as nuclease-resistant ribozymes (Maccjak, D. J. et al., *Hepatology* 1999, 30, abstract 995) and those disclosed in U.S. Patent No. 6,043,077
10 to Barber et al., and U.S. Patent Nos. 5,869,253 and 5,610,054 to Draper et al.;

10) Nucleoside analogs have also been developed for the treatment of Flaviviridae infections.

Idenix Pharmaceuticals discloses the use of certain branched nucleosides in the treatment of flaviviruses (including HCV) and pestiviruses in International
15 Publication Nos. WO 01/90121 and WO 01/92282. Specifically, a method for the treatment of hepatitis C virus infection (and flaviviruses and pestiviruses) in humans and other host animals is disclosed in the Idenix publications that includes administering an effective amount of a biologically active 1', 2', 3' or 4'-branched β -D or β -L nucleosides or a pharmaceutically acceptable salt or derivative thereof,
20 administered either alone or in combination with another antiviral agent, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier.

WO 2004/002422 to Idenix published January 8, 2004 discloses a family of 2'-methyl nucleosides for the treatment of flavivirus infections. WO 2004/002999 to Idenix, published January 8, 2004 discloses a series of 2' or 3' prodrugs of 1', 2', 3',
25 or 4' branch nucleosides for the treatment of flavivirus infections including HCV infections.

Other patent applications disclosing the use of certain nucleoside analogs to treat hepatitis C virus infection include: PCT/CAOO/01316 (WO 01/32153; filed November 3, 2000) and PCT/CAOI/00197 (WO 01/60315; filed February 19, 2001)
30 filed by BioChem Pharma, Inc. (now Shire Biochem, Inc.); PCT/USO2/01531 (WO

02/057425; filed January 18, 2002) and PCT/U502/03086 (WO 02/057287; filed January 18, 2002) filed by Merck & Co., Inc., PCT/EPOT/09633 (WO 02/18404; published August 21, 2001) filed by Roche, and PCT Publication Nos. WO 01/79246 (filed April 13, 2001), WO 02/32920 (filed October 18, 2001) and WO 02/48 165 by Pharmasset, Ltd.

WO 2004/007512 to Merck & Co. discloses a number of nucleoside compounds disclosed as inhibitors of RNA-dependent RNA viral polymerase. The nucleosides disclosed in this publication are primarily 2'-methyl-2'-hydroxy substituted nucleosides. WO 02/057287 to Merck et al. published July 25, 2002, discloses a large genus of pyrimidine derivative nucleosides of the 2'-methyl-2'-hydroxy substitutions. WO 2004/009020 to Merck et al. discloses a series of thionucleoside derivatives as inhibitors of RNA dependent RNA viral polymerase. WO 03/105770 to Merck et al. discloses a series of carbocyclic nucleoside derivatives that are useful for the treatment of HCV infections.

PCT Publication No. WO 99/43691 to Emory University, entitled "2'-Fluoronucleosides" discloses the use of certain 2'-fluoronucleosides to treat HCV. U.S. Patent No. 6,348,587 to Emory University entitled "2'-fluoronucleosides" discloses a family of 2'-fluoronucleosides useful for the treatment of hepatitis B, HCV, HIV and abnormal cellular proliferation. The 2' substituent is disclosed to be in either the "up" or "down" position.

Eldrup et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, Ga.)) described the structure activity relationship of 2'-modified nucleosides for inhibition of HCV.

Bhat et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, Ga.); p A75) describe the synthesis and pharmacokinetic properties of nucleoside analogues as possible inhibitors of HCV RNA replication. The authors report that 2'-modified nucleosides demonstrate potent inhibitory activity in cell-based replicon assays.

1

Olsen et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16th International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, Ga.) p A76) also described the effects of the 2'-modified nucleosides on HCV RNA replication.

5 11) Other miscellaneous compounds including 1-amino-alkylcyclohexanes (U.S. Patent No. 6,034,134 to Gold et al.), alkyl lipids (U.S. Pat. No. 5,922,757 to Chojkier et al.), vitamin E and other antioxidants (U.S. Pat. No. 5,922,757 to Chojkier et al.), squalene, amantadine, bile acids (U.S. Pat. No. 5,846,964 to Ozeki et al.), N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid, (U.S. Pat. No. 5,830,905 to Diana et al.), benzenedicarboxamides (U.S. Pat. No. 5,633,388 to Diana et al.), polyadenylic acid derivatives (U.S. Pat. No. 5,496,546 to Wang et al.), 2,3-dideoxyinosine (U.S. Pat. No. 5,026,687 to Yarchoan et al.), benzimidazoles (U.S. Pat. No. 5,891,874 to Colacino et al.), plant extracts (U.S. Patent No. 5,837,257 to Tsai et al., U.S. Patent No. 5,725,859 to Omer et al., and U.S. Patent No. 6,056,961), and piperidines (U.S. Patent No. 5,830,905 to Diana et al.).

12) Other compounds currently in preclinical or clinical development for treatment of hepatitis C virus infection include: Interleukin-10 by Schering-Plough, IP-SOI by Intemuron, Merimebodib (VX-497) by Vertex, AMANTADINE® (Symmetrel) by Endo Labs Solvay, HEPATAZYME® by RPI, IDN-6556 by Idun Pharma., XTL-002 by XTL, HCV/MFS9 by Chiron, CIVACIR® (hepatitis C Immune Globulin) by NABI, LEVOVIRIN® by ICN/Ribapharm, VIRAMIDINE® by ICN/Ribapharm, ZADAXIN® (thymosin alpha-1) by SciClone, thymosin plus pegylated interferon by Sci Clone, CEPLENE® (histamine dihydrochloride) by Maxxim, VX 950 / LY 570310 by Vertex/Eli Lilly, ISIS 14803 by Isis Pharmaceutical/Elan, IDN-6556 by Idun Pharmaceuticals, Inc., JTK 003 by AKROS Pharma, BILN-2061 by Boehringer Ingelheim, CellCept (mycophenolate mofetil) by Roche, T67, a β -tubulin inhibitor, by Tularik, a therapeutic vaccine directed to E2 by Immunogenetics, FK788 by Fujisawa Healthcare, Inc., IdB 1016 (Siliphos, oral silybin-phosphatidylcholine phytosome), RNA replication inhibitors (VP50406) by ViroPharma/Wyeth, therapeutic vaccine by Intercell, therapeutic vaccine by Epimmune/Genencor, IRES inhibitor by Anadys, ANA 245 and ANA 246 by Anadys, immunotherapy (Therapore) by Avant, protease inhibitor by Corvas/Schering, helicase inhibitor by Vertex, fusion inhibitor

by Trimeris, T cell therapy by CellExSys, polymerase inhibitor by Biocryst, targeted RNA chemistry by PTC Therapeutics, Dication by Immtech, Int., protease inhibitor by Agouron, protease inhibitor by Chiron/Medivir, antisense therapy by AVI BioPharma, antisense therapy by Hybridon, hemopurifier by Aethlon Medical, therapeutic vaccine by Merix, protease inhibitor by Bristol-Myers Squibb/Axys, Chron-VacC, a therapeutic vaccine, by Tripep, UT 231 B by United Therapeutics, protease, helicase and polymerase inhibitors by Genelabs Technologies, IRES inhibitors by Immusol, R803 by Rigel Pharmaceuticals, INFERGEN® (interferon alphacon-1) by InterMune, OMNIFERON® (natural interferon) by Viragen, ALBUFERON® by Human Genome Sciences, REBIF® (interferon beta-1a) by Ares-Serono, Omega Interferon by BioMedicine, Oral Interferon Alpha by Amarillo Biosciences, interferon gamma, interferon tau, and Interferon gamma-1b by InterMune. Rigel Pharmaceuticals is developing a non-nucleoside HCV polymerase inhibitor, R803, that shows promise as being synergistic with IFN and ribavirin.

13) A summary of several investigational drugs, including several discussed above, that are currently in various phases of development for the treatment of HCV, are summarized below:

Drug	Mechanism / Target	Company	U.S. Status
BILN-2061	NS3 Serine-protease inhibitor	Boehringer Ingelheim	Phase II
ISIS 14803	Antisense / Prevent Translation of RNA	ISIS / Elan	Phase II
Viramidine	Prodrug of Ribavirin	Ribapharm	Phase II
NM 283	Inhibitor of HCV RNA Polymerase	Idenix	Phase II / III
VX-497	IMPDH Inhibitor	Vertex	Phase I / II
JKT-003	Inhibitor of HCV RNA Polymerase	Japan Tobacco / Akros	Phase I / II
Levovirin	L-Ribavirin analog	Ribapharm / Roche	Phase I / II
Isatoribine; ANA245	Nucleoside analog Interact with TLR7 receptor	Anadys	Phase I
Albupheron	Immune modulator	Human Genome Sciences	Phase I

Peg-Infergen	Immune modulator	Intermune	Phase I
VX-950	Inhibitor of HCV NS3-4A protease	Vertex	Preclinical
SCH 6	Inhibitor of HCV NS3-4A protease	Schering Plough	Preclinical
R803	Inhibitor of HCV RNA polymerase	Rigel	Phase I
HCV-086	—	ViroPharma/Wyeth	Phase I
R1479	Inhibitor of HCV RNA polymerase	Roche	Phase I

5 Nucleoside prodrugs have been previously described for the treatment of other forms of hepatitis. WO 00/09531 and WO 01/96353 to Idenix Pharmaceuticals, discloses 2'-deoxy- β -L-nucleosides and their 3'-prodrugs for the treatment of HBV. U.S. Patent No. 4,957,924 to Beauchamp discloses various therapeutic esters of acyclovir.

10 In light of the fact that HCV infection has reached epidemic levels worldwide, and has tragic effects on the infected patient, there remains a strong need to provide new effective pharmaceutical agents to treat hepatitis C that have low toxicity to the host.

Further, given the rising threat of other flaviviridae infections, there remains a strong need to provide new effective pharmaceutical agents that have low toxicity to the host.

SUMMARY OF THE INVENTION

15 There is currently no preventive treatment of Hepatitis C virus (HCV), Dengue virus (DENV) or West Nile virus (WNV) infection, and currently approved therapies, which exist only against HCV, are limited. Design and development of pharmaceutical compounds is essential, especially those that are synergistic with other approved and investigational *Flaviviridae*, and in particular HCV, therapeutics

for the evolution of treatment standards, including more effective combination therapies.

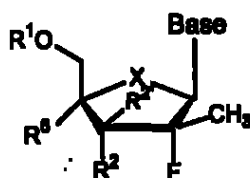
The present invention provides a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D or β -L), or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, and the use of such compounds for the treatment of a host infected with a virus belonging to the *Flaviviridae* family, including hepatitis C, West Nile Virus and yellow fever virus. In addition, the nucleosides of the present invention show actively against rhinovirus. Rhinoviruses (RVs) are small (30 nm), nonenveloped viruses that contain a single-strand ribonucleic acid (RNA) genome within an icosahedral (20-sided) capsid. RVs belong to the *Picornaviridae* family, which includes the genera Enterovirus (polioviruses, coxsackieviruses groups A and B, echoviruses, numbered enteroviruses) and Hepatovirus (hepatitis A virus). Approximately 101 serotypes are identified currently. Rhinoviruses are most frequently associated with the common cold, nasopharyngitis, croup, pneumonia, otitis media and asthma exacerbations.

The inventor has made the unexpected discovery that the 2' substitutions on the β -D or β -L nucleosides of the present invention impart greater specificity for hepatitis C virus as well as exhibiting lower toxicity following administration to a host. The invention also includes a method for treating a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus and yellow fever virus and rhinovirus infection, that includes the administration of an anti-virally effective amount of a β -D or β -L nucleoside disclosed herein, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, optionally in combination or alternation with another effective antiviral agent.

The nucleosides of the present invention, possess the unique properties of having greater specificity for the hepatitis C virus and lower toxicity in culture or when administered into an animal. One potential, but non-limiting reason for this is the presence of the 2'-fluoro substitution on the ribose ring. For example, U.S. Patent No. 6,348,587 to Schinazi et al., discloses a family of 2'-fluoro nucleoside compounds that are useful in the treatment of hepatitis C virus infection. In contrast, are 2'-methyl substitutions such as found in 2'-*C*-methylcytidine as shown in WO

2004/02999 to Idenix wherein the 2'-methyl substitution on the nucleoside ring at the 2' position is not specific to hepatitis C.

Thus, in one aspect, the antivirally effective nucleoside is a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D or β -L) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the general formula:



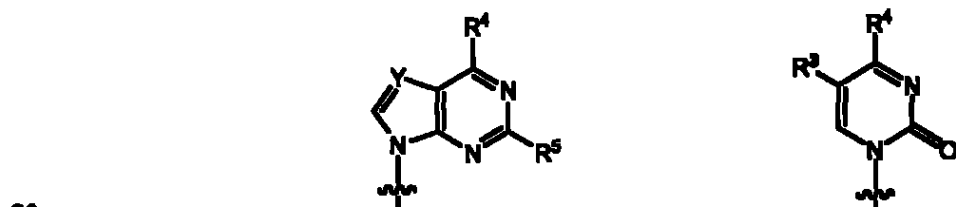
wherein

- (a) Base is a naturally occurring or modified purine or pyrimidine base;
- (b) X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (*R,S*, or racemic), C(W)₂,
 10 wherein W is F, Cl, Br, or I;
- (c) R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including 5'-monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including
 15 lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable
 20 leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate; R² is OH or phosphate; R¹ and R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group; and
- (d) R² and R⁷ are independently H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, vinyl, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl),
 25 C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl),

$\text{SO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkynyl})$, $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkenyl})$, $\text{O}_3\text{S}(\text{C}_{1-4} \text{ acyl})$,
 $\text{O}_3\text{S}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{O}_3\text{S}(\text{C}_{1-4} \text{ alkenyl})$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkenyl})$,
 $\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkynyl})$, $\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ acyl})$, $\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $\text{N}(\text{C}_{1-18} \text{ acyl})_2$, wherein
 5 alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N_3 , CN, one to
 three halogen (Cl, Br, F, I), NO_2 , $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$,
 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkynyl})$, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkenyl})$, $\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ acyl})$, $\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{O}(\text{C}_{1-4} \text{ alkenyl})$,
 $\text{S}(\text{C}_{1-4} \text{ acyl})$, $\text{S}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{S}(\text{C}_{1-4} \text{ alkynyl})$, $\text{S}(\text{C}_{1-4} \text{ alkenyl})$, $\text{SO}(\text{C}_{1-4} \text{ acyl})$,
 $\text{SO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{SO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkynyl})$, $\text{SO}(\text{C}_{1-4} \text{ alkenyl})$, $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ acyl})$,
 $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkynyl})$, $\text{SO}_2(\text{C}_{1-4} \text{ alkenyl})$, $\text{O}_3\text{S}(\text{C}_{1-4} \text{ acyl})$,
 10 $\text{O}_3\text{S}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{O}_3\text{S}(\text{C}_{1-4} \text{ alkenyl})$, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$, $\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkenyl})$,
 $\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ alkynyl})$, $\text{NH}(\text{C}_{1-4} \text{ acyl})$, $\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ acyl})_2$, R^2 and R^2
 can be together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N_3 ,
 CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , OR^7 and

(e) R^6 is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano
 15 (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hydroxy methyl (CH_2OH), fluoromethyl
 (CH_2F), azido (N_3), CHCN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 alkyne (optionally substituted), or fluoro.

In various aspects of the invention, the Base can be selected from



wherein

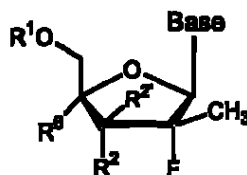
- (a) Y is N or CH.
 (b) R^3 , R^4 and R^5 are independently H, halogen (including F, Cl, Br, I), OH, OR^1 , SH, SR^1 , NH_2 , NHR^1 , NR^1_2 , lower alkyl of
 25 $\text{C}_1\text{-C}_6$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of $\text{C}_1\text{-C}_6$ such as CF_3 and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, lower alkenyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$ such as $\text{CH}=\text{CH}_2$,

2

halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

wherein R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆ or optionally substituted acyl.

In still another aspect, the (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof can be of the formula:



wherein

(a) Base, Y, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ and R' are as described above.

Various aspects of the present invention also include pharmaceutical compositions comprising any of the (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D or β-L) described herein or their pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention also provides in various aspects, methods for the treatment or prophylaxis of hepatitis C virus infection, West Nile virus infection, a yellow fever viral infection or a rhinovirus infection comprising administering to a host an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside disclosed herein. The invention also includes methods for treating or preventing *Flaviviridae* infection, including all members of the *Hepacivirus* genus

42

(HCV), Pestivirus genus (BVDV, CSFV, BDV), or Flavivirus genus (Dengue virus, Japanese encephalitis virus group (including West Nile Virus), and Yellow Fever virus).

5 In various aspects, the (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl β -D-nucleoside has an EC₅₀ (effective concentration to achieve 50% inhibition) when tested in an appropriate cell-based assay, of less than 15 micromolar, and more particularly, less than 10 or 5 micromolar. In other aspects, the nucleoside is enantiomerically enriched.

10 The present invention also provides methods for the treatment or prophylaxis of a hepatitis C virus infection, West Nile virus infection, a yellow fever viral infection or a rhinovirus infection in a host comprising administering an effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleosides (β -D or β -L) disclosed herein, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, in combination or alternation with one or more other effective antiviral agent(s), optionally in a
15 pharmaceutically acceptable carrier or diluent thereof, as described herein. Nonlimiting examples of the types of antiviral agents or their prodrugs that can be used in combination with the compounds disclosed herein include, but are not limited to: interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon, interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega;
20 an interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon in combination with ribavirin; a protease inhibitor including NS3 inhibitor; a helicase inhibitor; a polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a thiazolidine derivative; a benzanilide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-
25 alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazoles; thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

30 The following non-limiting aspects illustrate some general methodology to obtain the nucleosides of the present invention. Specifically, the synthesis of the present nucleosides can be achieved by either of two general means:

23

1) alkylating the appropriately modified carbohydrate building block, subsequent fluoroination, followed by coupling to form the nucleosides of the present invention (Scheme 1) or

5 2) glycosylation to form the nucleoside followed by alkylation and fluorination of the pre-formed nucleosides of the present invention (Scheme 2).

In addition, the L-enantiomers corresponding to the compounds of the invention can be prepared following the same general methods (Schemes 1 or 2), beginning with the corresponding L-carbohydrate building block or nucleoside L-enantiomer as the starting material.

10 Thus, the present invention includes at least the following general features:

- (a) β -D and β -L nucleosides of the general formulas disclosed, or their pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof, as described herein;
- (b) processes for the preparation of the β -D and β -L nucleosides of the general formula disclosed, or their pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof, as described herein;
- 15 (c) pharmaceutical compositions comprising a β -D or β -L nucleoside of the general formulas disclosed, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent thereof, as described herein, for the treatment or prophylaxis of a viral infection in a host;
- 20 (d) pharmaceutical compositions comprising a β -D or β -L nucleoside of the general formulas disclosed, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, in combination with one or more other effective antiviral agent(s), optionally in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent thereof, as described herein, for the treatment or prophylaxis of a viral infection in a host;
- 25 (e) methods for the treatment or prophylaxis of a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus and yellow fever virus and rhinovirus infection in a host comprising administering an effective

amount of a β -D or β -L nucleoside of the general formulas disclosed, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent thereof, as described herein;

- 5 (f) methods for the treatment or prophylaxis of a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus and yellow fever virus and rhinovirus infection in a host comprising administering an effective amount of a β -D or β -L nucleoside of the general formulas disclosed, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, in combination or
- 10 alternation with one or more other effective antiviral agent(s), optionally in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent thereof, as described herein;
- (g) use of a β -D or β -L nucleoside of the general formulas disclosed, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a
- 15 pharmaceutically acceptable carrier, as described herein, for the treatment or prophylaxis of a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus and yellow fever virus and rhinovirus infection in a host;
- (h) use of a β -D or β -L nucleoside of the general formulas disclosed, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, in combination or
- 20 alternation with one or more other effective antiviral agent(s), optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, as described herein, for the treatment or prophylaxis of a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus and yellow fever virus and rhinovirus infection in a host;
- 25 (i) use of a β -D or β -L nucleoside of the general formulas disclosed, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, as described herein, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus and
- 30 yellow fever virus and rhinovirus infection in a host;

- (j) use of a β -D or β -L nucleoside of the general formulas disclosed, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, in combination or alternation with one or more other effective antiviral agent(s), optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, as described herein, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus and yellow fever virus and rhinovirus infection in a host;
- (k) use of a β -D or β -L nucleoside of the general formulas disclosed, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, as described herein, in a medical therapy, i.e. as antiviral for example for the treatment or prophylaxis of a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus and yellow fever virus and rhinovirus infection;
- (l) use of a β -D or β -L nucleoside of the general formulas disclosed, as described herein, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, i.e. as antiviral agent, in combination or alternation with one or more other effective therapeutic agent(s), i.e. another antiviral agent, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, as described herein, in a medical therapy, for example for the treatment or prophylaxis of a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus and yellow fever virus and rhinovirus infection in a host.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 is a graphical depiction of the dose-dependant reduction of the replicon HCV RNA based on the treatment with β -D-(2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine. (A): The viral reduction was compared to the reduction of cellular RNA levels (ribosomal RNA) to obtain therapeutic index values. EC_{90} which represents the effective concentration 90% at 96 hours following the dose dependant administration of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine was determined to be 5 μ M. (B): HCV RNA was significantly reduced in a dose-dependent manner for 7 days following treatment with 25 μ M.

20 22

Figure 2 depicts the average weight change (%) of female Swiss mice in the toxicity study of β -D-(2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine at various doses. Intraperitoneal injections were given on days 0 to day 5 of the 0, 3.3, 10, 33, 100 mg/kg. Each dosing group contained 5 mice and no mice died during the 30-day study.

Figure 3 depicts the pharmacokinetics of β -D-(2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine in Rhesus monkeys given a single dose (33.3 mg/kg) oral or intravenous dose of β -D-(2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

Various embodiments of the invention are now described in detail. As used in the description herein and throughout the claims that follow, the meaning of "a," "an," and "the" includes plural reference unless the context clearly dictates otherwise. Also, as used in the description herein and throughout the claims that follow, the meaning of "in" includes "in" and "on" unless the context clearly dictates otherwise.

The terms used in this specification generally have their ordinary meanings in the art, within the context of the invention, and in the specific context where each term is used. Certain terms that are used to describe the invention are discussed below, or elsewhere in the specification, to provide additional guidance to the practitioner in describing the compositions and methods of the invention and how to make and use them. For convenience, certain terms may be highlighted, for example using italics and/or quotation marks. The use of highlighting has no influence on the scope and meaning of a term; the scope and meaning of a term is the same, in the same context, whether or not it is highlighted. It will be appreciated that the same thing can be said in more than one way. Consequently, alternative language and synonyms may be used for any one or more of the terms discussed herein, nor is any special significance to be placed upon whether or not a term is elaborated or discussed herein. Synonyms for certain terms are provided. A recital of one or more synonyms does not exclude the use of other synonyms. The use of examples anywhere in this specification, including examples of any terms discussed herein, is illustrative only, and in no way limits the scope and meaning of the

invention or of any exemplified term. Likewise, the invention is not limited to various embodiments given in this specification.

5 As used herein, "about" or "approximately" shall generally mean within 20 percent, preferably within 10 percent, and more preferably within 5 percent of a given value or range. Numerical quantities given herein are approximate, meaning that the term "about" or "approximately" can be inferred if not expressly stated.

10 The present invention provides (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleosides and their pharmaceutically acceptable salts and prodrugs for the treatment of hepatitis C virus infection, West Nile virus infection, a yellow fever viral infection or a rhinovirus infection in a host.

15 The disclosed compounds or their pharmaceutically acceptable derivatives or salts or pharmaceutically acceptable formulations containing these compounds are useful in the prevention and treatment of HCV infections. In addition, these compounds or formulations can be used prophylactically to prevent or retard the progression of clinical illness in individuals who are anti-HCV antigen positive or who have been exposed to HCV.

20 The compounds disclosed herein can be converted into a pharmaceutically acceptable ester by reaction with an appropriate esterifying agent, for example, an acid halide or anhydride. The compound or its pharmaceutically acceptable derivative can be converted into a pharmaceutically acceptable salt thereof in a conventional manner, for example, by treatment with an appropriate base. The ester or salt of the compound can be converted into the parent compound, for example, by hydrolysis.

Definitions

The term "independently" is used herein to indicate that the variable, which is independently applied, varies independently from application to application. Thus, in a compound such as R^aX^bYR^a, wherein R^a is "independently carbon or nitrogen", both R^a can be carbon, both R^a can be nitrogen, or one R^a can be carbon and the other R^a nitrogen.

As used herein, the terms "enantiomerically pure" or "enantiomerically enriched" refers to a nucleoside composition that comprises at least approximately 95%, and preferably approximately 97%, 98%, 99% or 100% of a single enantiomer of that nucleoside.

As used herein, the term "substantially free of" or "substantially in the absence of" refers to a nucleoside composition that includes at least 85 or 90% by weight, preferably 95% to 98% by weight, and even more preferably 99% to 100% by weight, of the designated enantiomer of that nucleoside. In a preferred embodiment, in the methods and compounds of this invention, the compounds are substantially free of enantiomers.

Similarly, the term "isolated" refers to a nucleoside composition that includes at least 85 or 90% by weight, preferably 95% to 98% by weight, and even more preferably 99% to 100% by weight, of the nucleoside, the remainder comprising other chemical species or enantiomers.

The term "alkyl," as used herein, unless otherwise specified, refers to a saturated straight, branched, or cyclic, primary, secondary, or tertiary hydrocarbon of typically C₁ to C₁₀, and specifically includes methyl, trifluoromethyl, ethyl, propyl, isopropyl, cyclopropyl, butyl, isobutyl, *t*-butyl, pentyl, cyclopentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, cyclohexyl, cyclohexylmethyl, 3-methylpentyl, 2,2-dimethylbutyl, and 2,3-dimethylbutyl. The term includes both substituted and unsubstituted alkyl groups. Alkyl groups can be optionally substituted with one or more moieties selected from the group consisting of hydroxyl, amino, alkylamino, arylamino, alkoxy, aryloxy, nitro, cyano, sulfonic acid, sulfate, phosphonic acid, phosphate, or phosphonate, or any other viable

functional group that does not inhibit the pharmacological activity of this compound, either unprotected, or protected, as necessary, as known to those skilled in the art, for example, as taught in T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999, hereby incorporated by reference.

5

The term "lower alkyl," as used herein, and unless otherwise specified, refers to a C₁ to C₄ saturated straight, branched, or if appropriate, a cyclic (for example, cyclopropyl) alkyl group, including both substituted and unsubstituted forms. Unless otherwise specifically stated in this application, when alkyl is a suitable moiety, lower alkyl is preferred. Similarly, when alkyl or lower alkyl is a suitable moiety, unsubstituted alkyl or lower alkyl is preferred.

10

The terms "alkylamino" or "arylamino" refer to an amino group that has one or two alkyl or aryl substituents, respectively.

The term "protected," as used herein and unless otherwise defined, refers to a group that is added to an oxygen, nitrogen, or phosphorus atom to prevent its further reaction or for other purposes. A wide variety of oxygen and nitrogen protecting groups are known to those skilled in the art of organic synthesis. Non-limiting examples include: C(O)-alkyl, C(O)Ph, C(O)aryl, CH₃, CH₂-alkyl, CH₂-alkenyl, CH₂Ph, CH₂-aryl, CH₂O-alkyl, CH₂O-aryl, SO₂-alkyl, SO₂-aryl, *tert*-butyldimethylsilyl, *tert*-butyldiphenylsilyl, and 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxanylidene).

15

20

The term "aryl," as used herein, and unless otherwise specified, refers to phenyl, biphenyl, or naphthyl, and preferably phenyl. The term includes both substituted and unsubstituted moieties. The aryl group can be substituted with one or more moieties selected from the group consisting of hydroxyl, amino, alkylamino, arylamino, alkoxy, aryloxy, nitro, cyano, sulfonic acid, sulfate, phosphonic acid, phosphate, or phosphonate, either unprotected, or protected as necessary, as known to those skilled in the art, for example, as taught in T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999.

25

The terms "alkaryl" or "alkylaryl" refer to an alkyl group with an aryl substituent. The terms "aralkyl" or "arylalkyl" refer to an aryl group with an alkyl substituent.

The term "halo," as used herein, includes chloro, bromo, iodo and fluoro.

5 The term "acyl" refers to a carboxylic acid ester in which the non-carbonyl moiety of the ester group is selected from straight, branched, or cyclic alkyl or lower alkyl, alkoxyalkyl including methoxymethyl, aralkyl including benzyl, aryloxyalkyl such as phenoxymethyl, aryl including phenyl optionally substituted with halogen (F, Cl, Br, I), C₁ to C₄ alkyl or C₁ to C₄ alkoxy, sulfonate esters such as alkyl or
10 aralkyl sulphonyl including methanesulfonyl, the mono, di or triphosphate ester, trityl or monomethoxytrityl, substituted benzyl, trialkylsilyl (e.g. dimethyl-t-butylsilyl) or diphenylmethylsilyl. Aryl groups in the esters optimally comprise a phenyl group.

15 The term "lower acyl" refers to an acyl group in which the non-carbonyl moiety is lower alkyl.

20 The term "purine" or "pyrimidine" base includes, but is not limited to, adenine, N⁶-alkylpurines, N⁶-acylpurines (wherein acyl is C(O)(alkyl, aryl, alkylaryl, or arylalkyl), N⁶-benzylpurine, N⁶-halopurine, N⁶-vinylpurine, N⁶-acetylenic purine, N⁶-acyl purine, N⁶-hydroxyalkyl purine, N⁶-allylaminopurine, N⁶-thioalkyl purine, N²-alkylpurines, N²-alkyl-6-thiopurines, thymine, cytosine, 5-fluorocytosine, 5-methylcytosine, 6-azapyrimidine, including 6-azacytosine, 2-and/or 4-mercaptopyrimidine, uracil, 5-halouracil, including 5-fluorouracil, C⁵-alkylpyrimidines, C⁵-benzylpyrimidines, C⁵-halopyrimidines, C⁵-vinylpyrimidine, C⁵-acetylenic pyrimidine, C⁵-acyl pyrimidine, C⁵-hydroxyalkyl purine, C⁵-amidopyrimidine, C⁵-cyanopyrimidine, C⁵-iodopyrimidine, C⁶-iodo-pyrimidine, C⁵-Br-vinyl pyrimidine, C⁶-Br-vinyl pyrimidine, C⁵-nitropyrimidine, C⁵-amino-pyrimidine, N²-alkylpurines, N²-alkyl-6-thiopurines, 5-azacytidinyl, 5-aza-uracilyl, triazolopyridinyl, imidazolopyridinyl, pyrrolopyrimidinyl, and pyrazolopyrimidinyl. Purine bases include, but are not limited to, guanine, adenine, hypoxanthine, 2,6-
30 diaminopurine, and 6-chloropurine. Functional oxygen and nitrogen groups on the base can be protected as necessary or desired. Suitable protecting groups are well

known to those skilled in the art, and include trimethylsilyl, dimethylhexylsilyl, *t*-butyldimethylsilyl, and *t*-butyldiphenylsilyl, trityl, alkyl groups, and acyl groups such as acetyl and propionyl, methanesulfonyl, and *p*-toluenesulfonyl.

The term "acyl" or "O-linked ester" refers to a group of the formula C(O)R', wherein R' is an straight, branched, or cyclic alkyl (including lower alkyl), amino acid, aryl including phenyl, alkenyl, aralkyl including benzyl, alkoxyalkyl including methoxymethyl, aryloxyalkyl such as phenoxymethyl; or substituted alkyl (including lower alkyl), aryl including phenyl optionally substituted with chloro, bromo, fluoro, iodo, C₁ to C₄ alkyl or C₁ to C₄ alkoxy, sulfonate esters such as alkyl or aralkyl sulphonyl including methanesulfonyl, the mono, di or triphosphate ester, trityl or monomethoxy-trityl, substituted benzyl, alkaryl, aralkyl including benzyl, alkoxyalkyl including methoxymethyl, aryloxyalkyl such as phenoxymethyl. Aryl groups in the esters optimally comprise a phenyl group. In particular, acyl groups include acetyl, trifluoroacetyl, methylacetyl, cyclopropylacetyl, cyclopropyl carboxy, propionyl, butyryl, hexanoyl, heptanoyl, octanoyl, neo-heptanoyl, phenylacetyl, 2-acetoxy-2-phenylacetyl, diphenylacetyl, α -methoxy- α -trifluoromethyl-phenylacetyl, bromoacetyl, 2-nitro-benzeneacetyl, 4-chloro-benzeneacetyl, 2-chloro-2,2-diphenylacetyl, 2-chloro-2-phenylacetyl, trimethylacetyl, chlorodifluoroacetyl, perfluoroacetyl, fluoroacetyl, bromodifluoroacetyl, methoxyacetyl, 2-thiopheneacetyl, chlorosulfonylacetyl, 3-methoxyphenylacetyl, phenoxyacetyl, *tert*-butylacetyl, trichloroacetyl, monochloroacetyl, dichloroacetyl, 7H-dodecafluoro-heptanoyl, perfluoro-heptanoyl, 7H-dodecafluoroheptanoyl, 7-chlorododecafluoro-heptanoyl, 7-chloro-dodecafluoro-heptanoyl, 7H-dodecafluoroheptanoyl, 7H-dodeca-fluoroheptanoyl, nona-fluoro-3,6-dioxahexanoyl, nonafluoro-3,6-dioxahexanoyl, perfluoroheptanoyl, methoxybenzoyl, methyl 3-amino-5-phenylthiophene-2-carboxyl, 3,6-dichloro-2-methoxy-benzoyl, 4-(1,1,2,2-tetrafluoro-ethoxy)-benzoyl, 2-bromo-propionyl, omega-aminocapryl, decanoyl, *n*-pentadecanoyl, stearyl, 3-cyclopentyl-propionyl, 1-benzene-carboxyl, O-acetylmandelyl, pivaloyl acetyl, 1-adamantane-carboxyl, cyclohexane-carboxyl, 2,6-pyridinedicarboxyl, cyclopropane-carboxyl, cyclobutane-carboxyl, perfluorocyclohexyl carboxyl, 4-methylbenzoyl, chloromethyl isoxazolyl carbonyl, perfluorocyclohexyl carboxyl, crotonyl, 1-methyl-1H-indazole-3-carbonyl, 2-

34

propenyl, isovaleryl, 1-pyrrolidinecarbonyl, 4-phenylbenzoyl. When the term acyl is used, it is meant to be a specific and independent disclosure of acetyl, trifluoroacetyl, methylacetyl, cyclopropylacetyl, propionyl, butyryl, hexanoyl, heptanoyl, octanoyl, neo-heptanoyl, phenylacetyl, diphenylacetyl, *ct*-trifluoromethyl-phenylacetyl, bromoacetyl, 4-chloro-benzeneacetyl, 2-chloro-2,2-diphenylacetyl, 2-chloro-2-phenylacetyl, trimethylacetyl, chlorodifluoroacetyl, perfluoroacetyl, fluoroacetyl, bromodifluoroacetyl, 2-thiopheneacetyl, *tert*-butylacetyl, trichloroacetyl, monochloro-acetyl, dichloroacetyl, methoxybenzoyl, 2-bromo-propionyl, decanoyl, *n*-pentadecanoyl, stearyl, 3-cyclopentyl-propionyl, 1-benzene-carboxyl, pivaloyl acetyl, 1-adamantane-carboxyl, cyclohexane-carboxyl, 2,6-pyridinedicarboxyl, cyclopropane-carboxyl, cyclobutane-carboxyl, 4-methylbenzoyl, crotonyl, 1-methyl-1H-indazole-3-carbonyl, 2-propenyl, isovaleryl, 4-phenylbenzoyl.

The term "amino acid" includes naturally occurring and synthetic α , β , γ or δ amino acids, and includes but is not limited to, amino acids found in proteins, i.e. glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, methionine, phenylalanine, tryptophan, proline, serine, threonine, cysteine, tyrosine, asparagine, glutamine, aspartate, glutamate, lysine, arginine and histidine. In a preferred embodiment, the amino acid is in the L-configuration. Alternatively, the amino acid can be a derivative of alanyl, valinyl, leucinyl, isoleucinyl, prolinyl, phenylalaninyl, tryptophanyl, methioninyl, glyciny, serinyl, threoninyl, cysteinyl, tyrosinyl, asparaginyl, glutaminyl, aspartoyl, glutaroyl, lysinyl, argininyl, histidinyl, β -alanyl, β -valinyl, β -leucinyl, β -isoleucinyl, β -prolinyl, β -phenylalaninyl, β -tryptophanyl, β -methioninyl, β -glyciny, β -serinyl, β -threoninyl, β -cysteinyl, β -tyrosinyl, β -asparaginyl, β -glutaminyl, β -aspartoyl, β -glutaroyl, β -lysiny, β -argininyl or β -histidinyl. When the term amino acid is used, it is considered to be a specific and independent disclosure of each of the esters of α , β , γ or δ glycine, alanine, valine, leucine, isoleucine, methionine, phenylalanine, tryptophan, proline, serine, threonine, cysteine, tyrosine, asparagine, glutamine, aspartate, glutamate, lysine, arginine and histidine in the D and L-configurations.

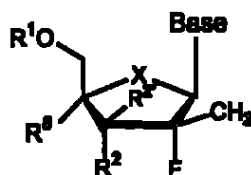
The term "host," as used herein, refers to a unicellular or multicellular organism in which the virus can replicate, including cell lines and animals, and preferably a human. Alternatively, the host can be carrying a part of the viral

genome, whose replication or functions can be altered by the compounds of the present invention. The term host specifically refers to infected cells, cells transfected with all or part of the viral genome, and animals, in particular, primates and humans. In most animal applications of the present invention, the host is a human patient. Veterinary applications, in certain indications, however, are clearly anticipated by the present invention.

The term "pharmaceutically acceptable salt or prodrug" is used throughout the specification to describe any pharmaceutically acceptable form (such as an ester, phosphate ester, salt of an ester or a related group) of a compound which, upon administration to a patient, provides the active compound. Pharmaceutically acceptable salts include those derived from pharmaceutically acceptable inorganic or organic bases and acids. Suitable salts include those derived from alkali metals such as potassium and sodium, alkaline earth metals such as calcium and magnesium, among numerous other acids well known in the pharmaceutical art. Pharmaceutically acceptable prodrugs refer to a compound that is metabolized, for example hydrolyzed or oxidized, in the host to form the compound of the present invention. Typical examples of prodrugs include compounds that have biologically labile protecting groups on a functional moiety of the active compound. Prodrugs include compounds that can be oxidized, reduced, aminated, deaminated, hydroxylated, dehydroxylated, hydrolyzed, dehydrolyzed, alkylated, dealkylated, acylated, deacylated, phosphorylated, dephosphorylated to produce the active compound.

I. Active Compound, and Physiologically Acceptable Derivatives and Salts Thereof

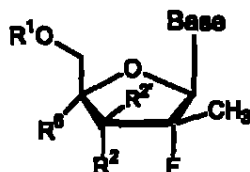
A (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof is provided of the structure:



alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl),
 SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄
 4 acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄
 alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl),
 5 N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷, R² and R² can be linked
 together to form a vinyl optionally substituted by one or two
 of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂; and

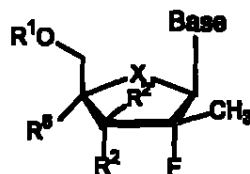
R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano
 (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH),
 10 fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂,
 CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkyne (optionally substituted), or
 fluoro.

In a second embodiment, a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside
 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof is provided of the
 15 structure:



wherein Base, R¹, R², R², R⁶ and R⁷ are as defined above.

A third embodiment provides a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl
 nucleoside or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the structure:

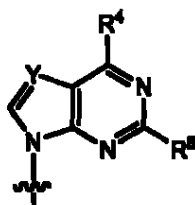


20

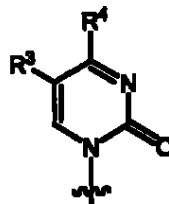
wherein X, R¹, R², R², R⁶ and R⁷ are as defined above, and

Base is selected from

38



(a)



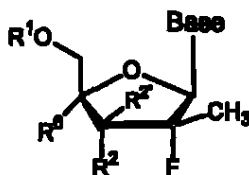
(b)

Y is N or CH;

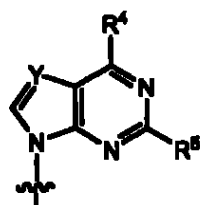
5 R^3 , R^4 and R^5 are independently H, halogen (including F, Cl, Br, I), OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

15 R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆ or optionally substituted acyl.

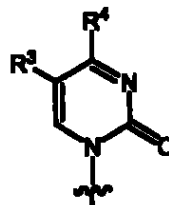
20 In a fourth embodiment, a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof is provided of the structure:



wherein Base is selected from



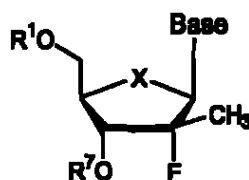
(a)



(b)

and, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 and Y are as defined above.

A fifth embodiment provides a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl
5 nucleoside or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the structure:



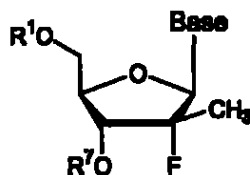
wherein Base refers to a naturally occurring or modified purine or
pyrimidine base;

R^7 is independently H, phosphate, including monophosphate,
10 diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug,
H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl,
including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl,
including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its
peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or
15 arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl,
wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid,
including a phospholipid, an L or D-amino acid, a
carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other
pharmaceutically acceptable leaving group which when
20 administered *in vivo* is capable of providing a compound
wherein R^1 or R^7 is independently H or phosphate; R^1 and R^7
can also be linked with cyclic phosphate group; and

wherein X and R^1 are as defined above.

40

In a sixth embodiment, a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof is provided of the structure:

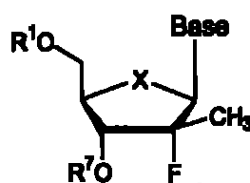


5

wherein Base refers to a naturally occurring or modified purine or pyrimidine base; and

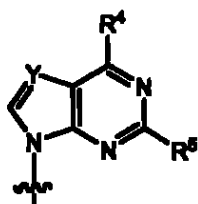
wherein R¹ and R⁷ are as defined above.

A seventh embodiment provides a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the structure:

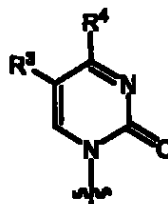


10

wherein Base is selected from



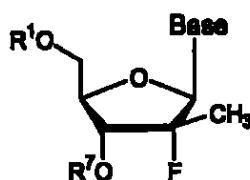
(a)



(b)

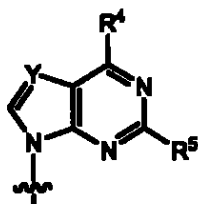
and wherein X, Y, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷ and R' are as defined above.

In an eighth embodiment, a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof is provided of the structure:

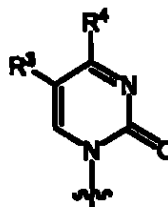


5

wherein Base is selected from



(a)

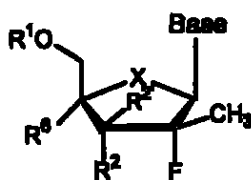


(b)

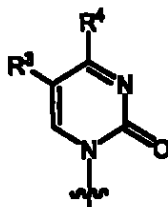
and, wherein Y, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷ and R⁸ are as defined above.

10

A ninth embodiment provides a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the structure:

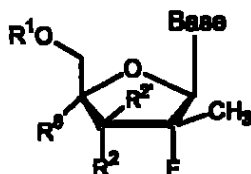


wherein Base is:



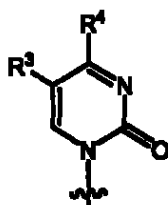
and wherein X is defined as above, R¹ is H, R² is OH, R³ is H, R⁴ is NH₂ or OH, and R⁶ is H.

In a tenth embodiment, a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof is provided of the structure:



5

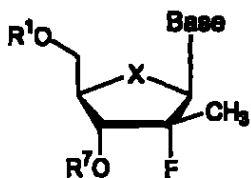
wherein Base is:



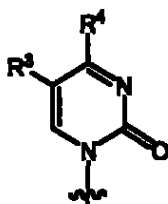
and wherein R¹ is H, R² is OH, R³ is H, R⁴ is NH₂ or OH, and R⁶ is H.

10

An eleventh embodiment provides a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the structure:



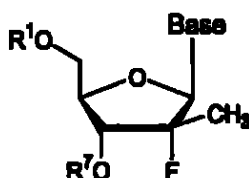
wherein Base is:



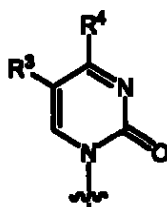
15

and wherein X is defined as above, R¹ is H, R³ is H, R⁴ is NH₂ or OH, R⁶ is H, and R⁷ is H.

In a twelfth embodiment, a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof is provided of the structure:

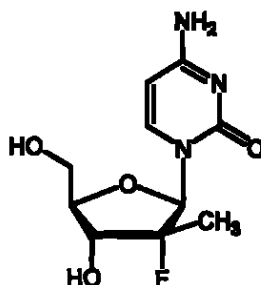


wherein Base is:



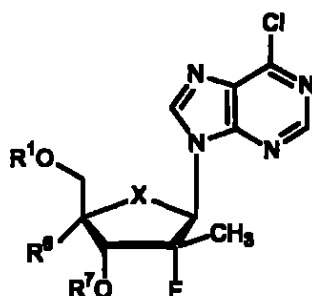
and wherein R¹ is H, R³ is H, R⁴ is NH₂ or OH, and R⁷ is H.

A thirteenth embodiment provides a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the structure:



In a fourteenth embodiment, a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside, its pharmaceutically acceptable salt or product thereof is provided by the structure:

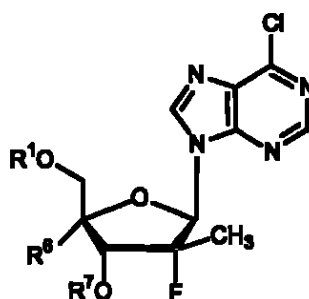
44



wherein X, R¹, R⁶ and R⁷ are as defined above.

In a fifteenth embodiment, a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside, its pharmaceutically acceptable salt or product thereof is provided by the structure:

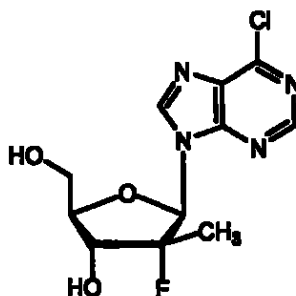
5



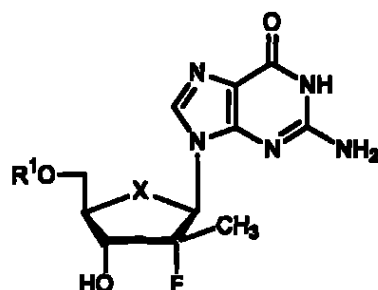
wherein R¹, R⁶ and R⁷ are as defined above.

In a sixteenth embodiment, a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside nucleoside, its pharmaceutically acceptable salt or product thereof is provided by the structure:

10

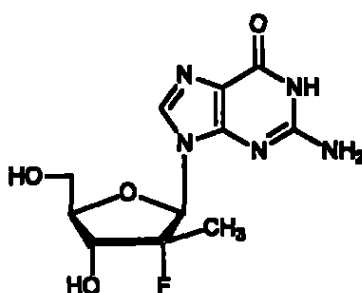


In a seventeenth embodiment, a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside, its pharmaceutically acceptable salt or product thereof is provided by the structure:

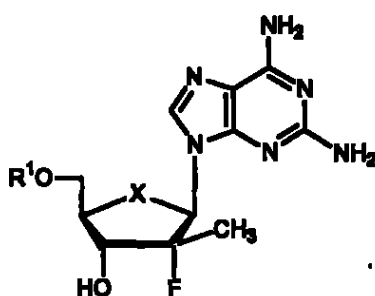


5 wherein X and R¹ are as defined above.

In an eighteenth embodiment, a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside, its pharmaceutically acceptable salt or product thereof is provided by the structure:

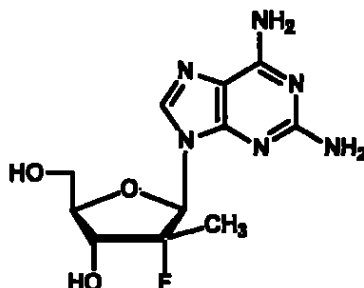


10 In a nineteenth embodiment, a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside, its pharmaceutically acceptable salt or product thereof is provided by the structure:



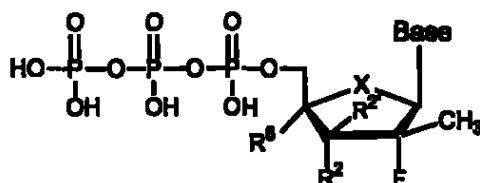
wherein X and R¹ are as defined above.

In a twentieth embodiment, a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside, its pharmaceutically acceptable salt or product thereof is provided by the structure:



5

The present invention also contemplates 5'-triphosphate triphosphoric acid ester derivatives of the 5'-hydroxyl group of a nucleoside compound of the present invention having the following general structural formula:

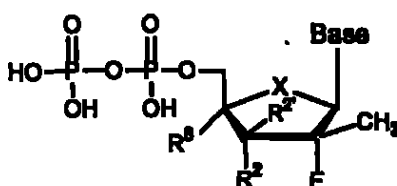


10

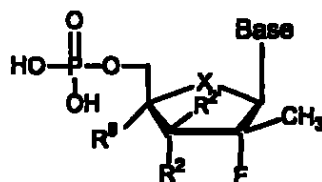
wherein Base, X, R², R^{2'}, and R⁶ are as defined as above.

The compounds of the present invention are also intended to include pharmaceutically acceptable salts of the triphosphate ester as well as pharmaceutically acceptable salts of 5'-diphosphate and 5'-monophosphate ester derivatives of the following structural formulae, respectively.

15

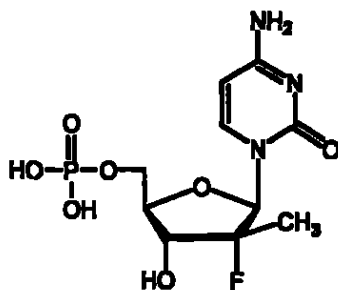


47

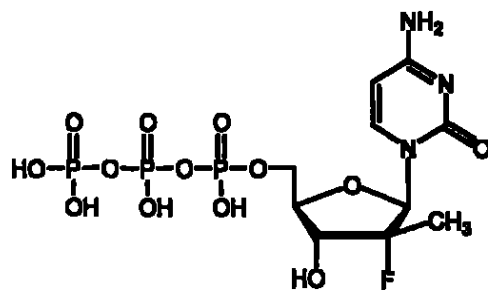
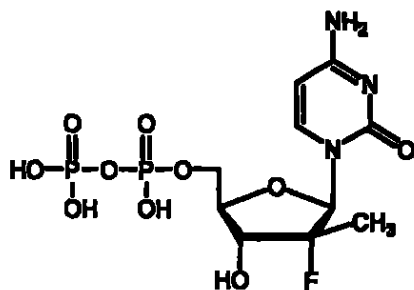


wherein Base, X, R¹, R² and R³ are as defined above.

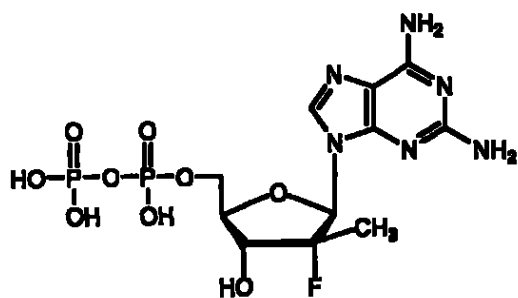
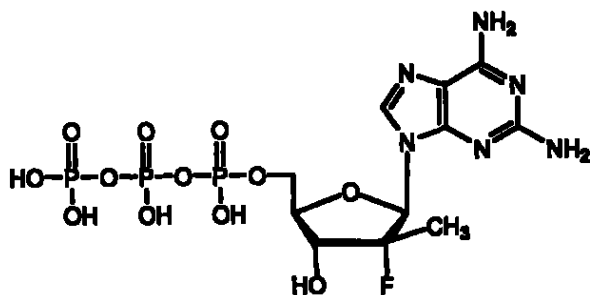
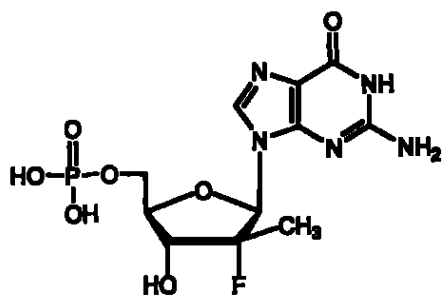
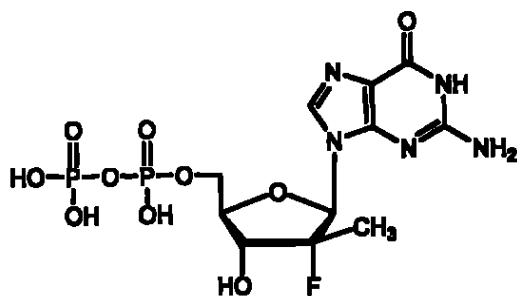
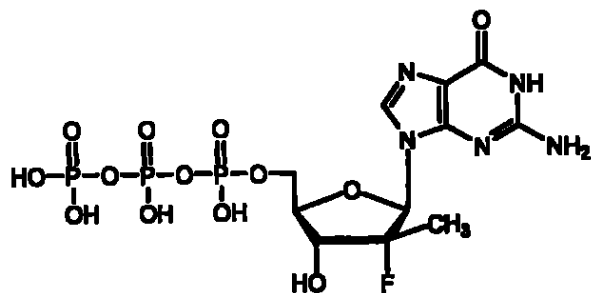
Further non-limiting examples of phosphoric acid derivatives are the nucleosides of the present invention are shown below:



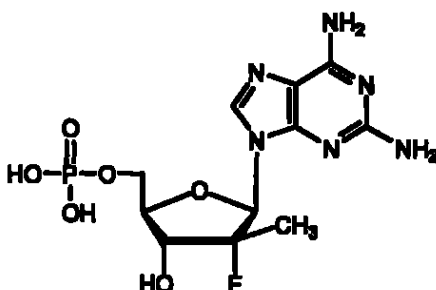
5



98
7102



44



The present invention also contemplates that any phosphate nucleoside derivative can include a 5'-(*S*-acyl-2-fluoroethyl)phosphate or "SATE" mono or di-ester derivative of the 5'-monophosphates.

5 Alternative embodiments are also contemplated wherein the N-4 amino group on a phosphate nucleoside derivative can be replaced with H, F, Cl, Br or I.

Additional embodiments include 3' and/or 5' prodrugs as described in more detail herein.

10 In the various embodiments, the fluorinated derivatives are preferred. Fluorine is viewed as "isosteric" with hydrogen because of its size (Van der Waals radii for H is 1.20Å and for F 1.35Å). However, the atomic weight (18.998) and electronegativity of fluorine (4.0 [Pauling's scale], 4.000 [Sanderson's scale]) are more similar to oxygen (3.5 [Pauling], 3.654 [Sanderson]) than hydrogen (2.1 [Pauling], 2.592 [Sanderson]) (March, J., "Advances in Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" Third edition, 1985, p. 14., Wiley Interscience, New York). Fluorine is known to be capable of forming a hydrogen bond, but unlike a hydroxyl group (which can act both as proton acceptor and proton donor) fluorine acts only as a proton acceptor. On the other hand, 2'-fluoro-ribonucleosides can be viewed as analogues of both ribonucleosides and deoxynucleosides. They may be better recognized by viral RNA polymerase at the triphosphate level than by the host RNA polymerase thus selectively inhibiting the viral enzyme.

II. Pharmaceutically Acceptable Salts and Prodrugs

25 In cases where compounds are sufficiently basic or acidic to form stable nontoxic acid or base salts, administration of the compound as a pharmaceutically

acceptable salt may be appropriate. Pharmaceutically acceptable salts include those derived from pharmaceutically acceptable inorganic or organic bases and acids. Suitable salts include those derived from alkali metals such as potassium and sodium, alkaline earth metals such as calcium and magnesium, among numerous other acids well known in the pharmaceutical art. In particular, examples of pharmaceutically acceptable salts are organic acid addition salts formed with acids, which form a physiological acceptable anion, for example, tosylate, methanesulfonate, acetate, citrate, malonate, tartarate, succinate, benzoate, ascorbate, α -ketoglutarate, and α -glycerophosphate. Suitable inorganic salts may also be formed, including, sulfate, nitrate, bicarbonate, and carbonate salts.

Pharmaceutically acceptable salts may be obtained using standard procedures well known in the art, for example by reacting a sufficiently basic compound such as an amine with a suitable acid affording a physiologically acceptable anion. Alkali metal (for example, sodium, potassium or lithium) or alkaline earth metal (for example calcium) salts of carboxylic acids can also be made.

Any of the nucleosides described herein can be administered as a nucleotide prodrug to increase the activity, bioavailability, stability or otherwise alter the properties of the nucleoside. A number of nucleotide prodrug ligands are known. In general, alkylation, acylation or other lipophilic modification of the mono, di or triphosphate of the nucleoside will increase the stability of the nucleotide. Examples of substituent groups that can replace one or more hydrogens on the phosphate moiety are alkyl, aryl, steroids, carbohydrates, including sugars, 1,2-diacylglycerol and alcohols. Many are described in R. Jones and N. Bischofberger, *Antiviral Research*, 27 (1995) 1-17. Any of these can be used in combination with the disclosed nucleosides to achieve a desired effect.

The active nucleoside can also be provided as a 5'-phosphoether lipid or a 5'-ether lipid, as disclosed in the following references, which are incorporated by reference herein: Kucera, L.S., N. Iyer, R. Leake, A. Raben, Modest R.K., D.L.W., and C. Piantadosi. 1990. "Novel membrane-interactive ether lipid analogs that inhibit infectious HIV-1 production and induce defective virus formation." *AIDS Res. Hum. Retro Viruses*. 6:491-501; Piantadosi, C., J. Marasco C.J., S.L. Morris-

- Natschke, K.L. Meyer, F. Gurnus, J.R. Surles, K.S. Ishaq, L.S. Kucera, N. Iyer, C.A. Wallen, S. Piantadosi, and B.J. Modest. 1991. "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV activity." *J. Med. Chem.* 34:1408.1414; Hosteller, K.Y., D.D. Richman, D.A. Carson, L.M. Stuhmiller, G.M. T. van Wijk, and H. van den Bosch. 1992. "Greatly enhanced inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in CEM and HT4-6C cells by 3'-deoxythymidine diphosphate dimyristoylglycerol, a lipid prodrug of 3'-deoxythymidine." *Antimicrob. Agents Chemother.* 36:2025.2029; Hosetler, K.Y., L.M. Stuhmiller, H.B. Lenting, H. van den Bosch, and D.D. Richman, 1990. "Synthesis and antiretroviral activity of phospholipid analogs of azidothymidine and other antiviral nucleosides." *J. Biol. Chem.* 265:61127.

Nonlimiting examples of U.S. patents that disclose suitable lipophilic substituents that can be covalently incorporated into the nucleoside, preferably at the 5'-OH position of the nucleoside or lipophilic preparations, include U.S. Patent Nos. 5,149,794; 5,194,654; 5,223,263; 5,256,641; 5,411,947; 5,463,092; 5,543,389; 5,543,390; 5,543,391; and 5,554,728, all of which are incorporated herein by reference. Foreign patent applications that disclose lipophilic substituents that can be attached to the nucleosides of the present invention, or lipophilic preparations, include WO 89/02733, WO 90/00555, WO 91/16920, WO 91/18914, WO 93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0 350 287, EP 93917054.4, and WO 91/19721.

III. Pharmaceutical Compositions

Pharmaceutical compositions based upon a β -D or β -L compound disclosed herein or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug can be prepared in a therapeutically effective amount for treating a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus, yellow fever virus, and a rhinovirus infection, optionally in combination with a pharmaceutically acceptable additive, carrier or excipient. The therapeutically effective amount may vary with the infection or condition to be treated, its severity, the treatment regimen to be employed, the pharmacokinetics of the agent used, as well as the patient treated.

In one aspect according to the present invention, the compound according to the present invention is formulated preferably in a mixture with a pharmaceutically

52 N

acceptable carrier. In general, it is preferable to administer the pharmaceutical composition in orally administrable form, but formulations may be administered via parenteral, intravenous, intramuscular, transdermal, buccal, subcutaneous, suppository or other route. Intravenous and intramuscular formulations are preferably administered in sterile saline. One of ordinary skill in the art may modify the formulation within the teachings of the specification to provide numerous formulations for a particular route of administration without rendering the compositions of the present invention unstable or compromising its therapeutic activity. In particular, a modification of a desired compound to render it more soluble in water or other vehicle, for example, may be easily accomplished by routine modification (salt formulation, esterification, etc.).

In certain pharmaceutical dosage forms, the prodrug form of the compound, especially including acylated (acetylated or other) and ether derivatives, phosphate esters and various salt forms of the present compounds, is preferred. One of ordinary skill in the art will recognize how to readily modify the present compound to a prodrug form to facilitate delivery of active compound to a targeted site within the host organism or patient. The artisan also will take advantage of favorable pharmacokinetic parameters of the prodrug form, where applicable, in delivering the desired compound to a targeted site within the host organism or patient to maximize the intended effect of the compound in the treatment of a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus, yellow fever virus, and a rhinovirus infection.

The amount of compound included within therapeutically active formulations, according to the present invention, is an effective amount for treating the infection or condition, in preferred embodiments, a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus, yellow fever virus, and a rhinovirus infection. In general, a therapeutically effective amount of the present compound in pharmaceutical dosage form usually ranges from about 50 mg to about 2,000 mg or more, depending upon the compound used, the condition or infection treated and the route of administration. For purposes of the present invention, a prophylactically or preventively effective amount of the compositions, according to the present invention, falls within the same concentration range as set forth above for

53 

therapeutically effective amount and is usually the same as a therapeutically effective amount.

Administration of the active compound may range from continuous (intravenous drip) to several oral administrations per day (for example, Q.I.D., B.I.D., etc.) and may include oral, topical, parenteral, intramuscular, intravenous, subcutaneous, transdermal (which may include a penetration enhancement agent), buccal and suppository administration, among other routes of administration. Enteric-coated oral tablets may also be used to enhance bioavailability and stability of the compounds from an oral route of administration. The most effective dosage form will depend upon the pharmacokinetics of the particular agent chosen, as well as the severity of disease in the patient. Oral dosage forms are particularly preferred, because of ease of administration and prospective favorable patient compliance.

To prepare the pharmaceutical compositions according to the present invention, a therapeutically effective amount of one or more of the compounds according to the present invention is preferably mixed with a pharmaceutically acceptable carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques to produce a dose. A carrier may take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration, e.g., oral or parenteral. In preparing pharmaceutical compositions in oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media may be used. Thus, for liquid oral preparations such as suspensions, elixirs and solutions, suitable carriers and additives including water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents and the like may be used. For solid oral preparations such as powders, tablets, capsules, and for solid preparations such as suppositories, suitable carriers and additives including starches, sugar carriers, such as dextrose, mannitol, lactose and related carriers, diluents, granulating agents, lubricants, binders, disintegrating agents and the like may be used. If desired, the tablets or capsules may be enteric-coated for sustained release by standard techniques. The use of these dosage forms may significantly impact the bioavailability of the compounds in the patient.

For parenteral formulations, the carrier will usually comprise sterile water or aqueous sodium chloride solution, though other ingredients, including those that aid dispersion, also may be included. Where sterile water is to be used and maintained as sterile, the compositions and carriers must also be sterilized. Injectable
5 suspensions may also be prepared, in which case appropriate liquid carriers, suspending agents and the like may be employed.

Liposomal suspensions (including liposomes targeted to viral antigens) may also be prepared by conventional methods to produce pharmaceutically acceptable carriers. This may be appropriate for the delivery of free nucleosides, acyl
10 nucleosides or phosphate ester prodrug forms of the nucleoside compounds according to the present invention.

In particularly preferred embodiments according to the present invention, the compounds and compositions are used to treat, prevent or delay the onset of a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus, yellow fever
15 virus, and a rhinovirus infection. The present compounds are preferably administered orally, but may be administered parenterally, topically or in suppository form.

The compounds according to the present invention, because of their low toxicity to host cells in certain instances, may be advantageously employed
20 prophylactically to prevent a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus, yellow fever virus, and a rhinovirus infection or to prevent the occurrence of clinical symptoms associated with the viral infection or condition. Thus, the present invention also encompasses methods for the prophylactic treatment of viral infection, and in particular a *Flaviviridae* infection, including
25 hepatitis C virus, West Nile Virus, yellow fever virus, and a rhinovirus infection. In this aspect, according to the present invention, the present compositions are used to prevent or delay the onset of a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus, yellow fever virus, and a rhinovirus infection. This prophylactic method comprises administration to a patient in need of such treatment, or who is at
30 risk for the development of the virus or condition, an amount of a compound according to the present invention effective for alleviating, preventing or delaying

the onset of the viral infection or condition. In the prophylactic treatment according to the present invention, it is preferred that the antiviral compound utilized should be low in toxicity and preferably non-toxic to the patient. It is particularly preferred in this aspect of the present invention that the compound that is used should be maximally effective against the virus or condition and should exhibit a minimum of toxicity to the patient. In the case of a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus, yellow fever virus, and a rhinovirus infection, compounds according to the present invention, which may be used to treat these disease states, may be administered within the same dosage range for therapeutic treatment (i.e., about 250 micrograms up to 1 gram or more from one to four times per day for an oral dosage form) as a prophylactic agent to prevent the proliferation of the viral infection, or alternatively, to prolong the onset of the viral infection, which manifests itself in clinical symptoms.

In addition, compounds according to the present invention can be administered in combination or alternation with one or more antiviral agents, including other compounds of the present invention. Certain compounds according to the present invention may be effective for enhancing the biological activity of certain agents according to the present invention by reducing the metabolism, catabolism or inactivation of other compounds and as such, are co-administered for this intended effect.

IV. Stereoisomerism and Polymorphism

It is appreciated that nucleosides of the present invention have several chiral centers and may exist in and be isolated in optically active and racemic forms. Some compounds may exhibit polymorphism. It is to be understood that the present invention encompasses any racemic, optically active, diastereomeric, polymorphic, or stereoisomeric form, or mixtures thereof, of a compound of the invention, which possess the useful properties described herein. It being well known in the art how to prepare optically active forms (for example, by resolution of the racemic form by recrystallization techniques, by synthesis from optically-active starting materials, by chiral synthesis, or by chromatographic separation using a chiral stationary phase).

Carbons of the nucleoside are chiral, their nonhydrogen substituents (the base and the CHOR groups, respectively) can be either *cis* (on the same side) or *trans* (on opposite sides) with respect to the sugar ring system. The four optical isomers therefore are represented by the following configurations (when orienting the sugar moiety in a horizontal plane such that the oxygen atom is in the back): *cis* (with both groups "up", which corresponds to the configuration of naturally occurring β -D nucleosides), *cis* (with both groups "down", which is a nonnaturally occurring β -L configuration), *trans* (with the C2' substituent "up" and the C4' substituent "down"), and *trans* (with the C2' substituent "down" and the C4' substituent "up"). The "D-nucleosides" are *cis* nucleosides in a natural configuration and the "L-nucleosides" are *cis* nucleosides in the nonnaturally occurring configuration.

Likewise, most amino acids are chiral (designated as L or D, wherein the L enantiomer is the naturally occurring configuration) and can exist as separate enantiomers.

Examples of methods to obtain optically active materials are known in the art, and include at least the following.

- i) physical separation of crystals - a technique whereby macroscopic crystals of the individual enantiomers are manually separated. This technique can be used if crystals of the separate enantiomers exist, i.e., the material is a conglomerate, and the crystals are visually distinct;
- ii) simultaneous crystallization - a technique whereby the individual enantiomers are separately crystallized from a solution of the racemate, possible only if the latter is a conglomerate in the solid state;
- iii) enzymatic resolutions - a technique whereby partial or complete separation of a racemate by virtue of differing rates of reaction for the enantiomers with an enzyme;
- iv) enzymatic asymmetric synthesis - a synthetic technique whereby at least one step of the synthesis uses an enzymatic reaction to obtain an

37
\$

enantiomerically pure or enriched synthetic precursor of the desired enantiomer;

- 5 v) chemical asymmetric synthesis - a synthetic technique whereby the desired enantiomer is synthesized from an achiral precursor under conditions that produce asymmetry (i.e., chirality) in the product, which may be achieved using chiral catalysts or chiral auxiliaries;
- 10 vi) diastereomer separations - a technique whereby a racemic compound is reacted with an enantiomerically pure reagent (the chiral auxiliary) that converts the individual enantiomers to diastereomers. The resulting diastereomers are then separated by chromatography or crystallization by virtue of their now more distinct structural differences and the chiral auxiliary later removed to obtain the desired enantiomer;
- 15 vii) first- and second-order asymmetric transformations - a technique whereby diastereomers from the racemate equilibrate to yield a preponderance in solution of the diastereomer from the desired enantiomer or where preferential crystallization of the diastereomer from the desired enantiomer perturbs the equilibrium such that eventually in principle all the material is converted to the crystalline diastereomer from the desired enantiomer. The desired enantiomer is then released from the
- 20 diastereomer;
- 25 viii) kinetic resolutions - this technique refers to the achievement of partial or complete resolution of a racemate (or of a further resolution of a partially resolved compound) by virtue of unequal reaction rates of the enantiomers with a chiral, non-racemic reagent or catalyst under kinetic conditions;
- ix) enantiospecific synthesis from non-racemic precursors - a synthetic technique whereby the desired enantiomer is obtained from non-chiral starting materials and where the stereochemical integrity is not or is only minimally compromised over the course of the synthesis;

50

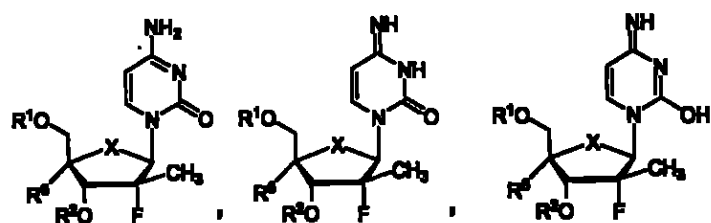
- x) chiral liquid chromatography - a technique whereby the enantiomers of a racemate are separated in a liquid mobile phase by virtue of their differing interactions with a stationary phase. The stationary phase can be made of chiral material or the mobile phase can contain an additional chiral material to provoke the differing interactions;
- xi) chiral gas chromatography - a technique whereby the racemate is volatilized and enantiomers are separated by virtue of their differing interactions in the gaseous mobile phase with a column containing a fixed non-racemic chiral adsorbent phase;
- xii) extraction with chiral solvents - a technique whereby the enantiomers are separated by virtue of preferential dissolution of one enantiomer into a particular chiral solvent;
- xiii) transport across chiral membranes - a technique whereby a racemate is placed in contact with a thin membrane barrier. The barrier typically separates two miscible fluids, one containing the racemate, and a driving force such as concentration or pressure differential causes preferential transport across the membrane barrier. Separation occurs as a result of the non-racemic chiral nature of the membrane which allows only one enantiomer of the racemate to pass through.
- Chiral chromatography, including simulated moving bed chromatography, is used in one embodiment. A wide variety of chiral stationary phases are commercially available.

Some of the compounds described herein contain olefinic double bonds and unless otherwise specified, are meant to include both E and Z geometric isomers.

In addition, some of the nucleosides described herein, may exist as tautomers, such as, keto-enol tautomers. The individual tautomers as well as mixtures thereof are intended to be encompassed within the compounds of the present invention as illustrated below.

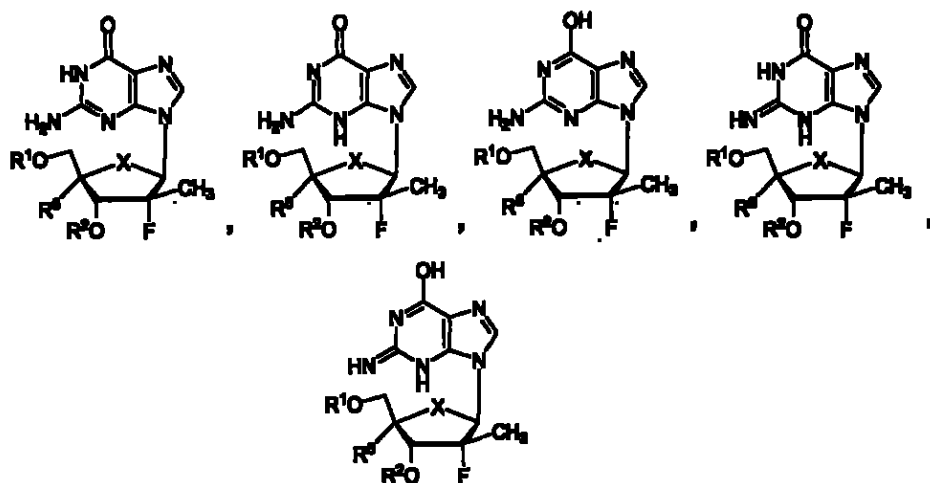
A (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine:

59
5

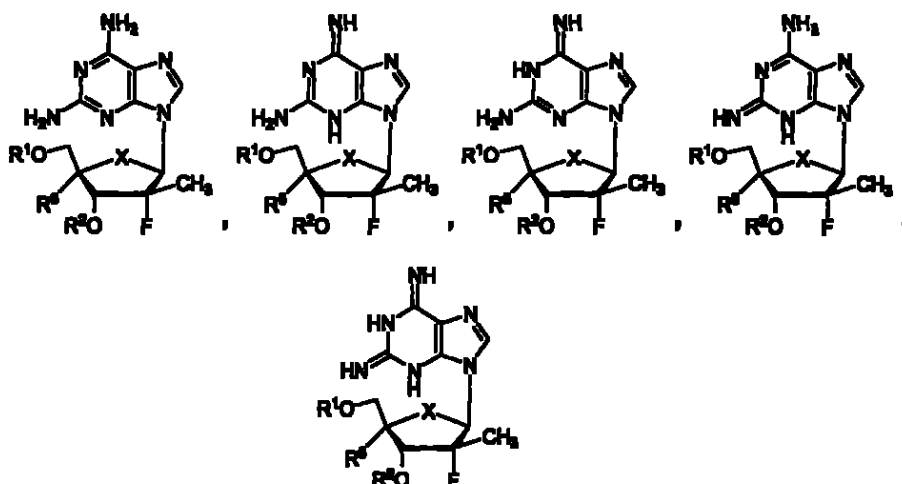


5

A (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methylguanosine:



A (2'*R*)-2-amino-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyladenosine:



In each example above, the first drawn structure is the preferred form.

V. Prodrugs and Derivatives

The active compound can be administered as any salt or prodrug that upon administration to the recipient is capable of providing directly or indirectly the parent compound, or that exhibits activity itself. Nonlimiting examples are the pharmaceutically acceptable salts (alternatively referred to as "physiologically acceptable salts"), and a compound, which has been alkylated, acylated, or otherwise modified at the 5'-position, or on the purine or pyrimidine base (a type of "pharmaceutically acceptable prodrug"). Further, the modifications can affect the biological activity of the compound, in some cases increasing the activity over the parent compound. This can easily be assessed by preparing the salt or prodrug and testing its antiviral activity according to the methods described herein, or other methods known to those skilled in the art.

15 Pharmaceutically Acceptable Salts

In cases where compounds are sufficiently basic or acidic to form stable nontoxic acid or base salts, administration of the compound as a pharmaceutically acceptable salt may be appropriate. Examples of pharmaceutically acceptable salts are organic acid addition salts formed by addition of acids, which form a physiological acceptable anion, for example, tosylate, methanesulfonate, acetate, citrate, malonate, tartarate, succinate, benzoate, ascorate, α -ketoglutarate, α -

glycerophosphate, formate, fumarate, propionate, glycolate, lactate, pyruvate, oxalate, maleate, and salicylate. Suitable inorganic salts may also be formed, including, sulfate, nitrate, bicarbonate, carbonate salts, hydrobromate and phosphoric acid. In a preferred embodiment, the salt is a mono- or di- hydrochloride salt.

Pharmaceutically acceptable salts may be obtained using standard procedures well known in the art, for example by reacting a sufficiently basic compound such as an amine with a suitable acid affording a physiologically acceptable anion. Alkali metal (for example, sodium, potassium or lithium) or alkaline earth metal (for example calcium) salts of carboxylic acids can also be made. In one embodiment, the salt is a hydrochloride, hydrobromide, or mesylate salt of the compound. In another embodiment, the pharmaceutically acceptable salt is a dihydrochloride, dihydrobromide, or dimesylate salt.

Nucleotide Prodrug Formulations

The nucleosides described herein can be administered as a nucleotide prodrug to increase the activity, bioavailability, stability or otherwise alter the properties of the nucleoside. A number of nucleotide prodrug ligands are known. In general, alkylation, acylation or other lipophilic modification of the mono-, di- or triphosphate of the nucleoside reduces polarity and allows passage into cells. Examples of substituent groups that can replace one or more hydrogens on the phosphate moiety are silyl, aryl, steroids, carbohydrates, including sugars, 1,2-diacylglycerol and alcohols. Many are described in R. Jones and N. Bischofberger, Antiviral Research, 1995, 27:1-17. Any of these can be used in combination with the disclosed nucleosides to achieve a desired effect.

In an alternative embodiment, the nucleoside is delivered as a phosphonate or a SATE derivative.

The active nucleoside can also be provided as a 2'-, 3'- and/or 5'-phosphoether lipid or a 2'-, 3'- and/or 5'-ether lipid. Non-limiting examples are described include the following references, which are incorporated by reference herein: Kucera, L.S., N. Iyer, B. Leake, A. Raben, Modest E.K., D.L.W., and C.

- Piantadosi. 1990. "Novel membrane-interactive ether lipid analogs that inhibit infectious HIV-1 production and induce defective virus formation." *AIDS Res. Hum. Retro Viruses*. 6:491-501; Piantadosi, C., J. Marasco C.J., S.L. Morris-Natschke, K.L. Meyer, F. Gumma, J.R. Surles, K.S. Ishaq, L.S. Kucera, N. Iyer, CA. Wallen, S. Piantadosi, and E.J. Modest. 1991. "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV activity." *J. Med Chem.* 34:1408.1414; Hostetler, K.Y., D.D. Richman, D.A. Carson, L.M. Stuhmiller, G.M. T. van Wijk, and H. van den Bosch. 1992. "Greatly enhanced inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in CEM and HT4-6C cells by 3'-deoxythymine diphosphate dimyristoylglycerol, a lipid prodrug of 3'-deoxythymine." *Antimicrob. Agents Chemother.* 36:2025.2029; Hostetler, K.Y., L.M. Stuhmiller, H.B. Lenting, H. van den Bosch, and D.D. Richman, 1990. "Synthesis and antiretroviral activity of phospholipid analogs of azidothymidine and other antiviral nucleosides." *J. Biol. Chem.* 265:61127.

- Nonlimiting examples of U.S. patents that disclose suitable lipophilic substituents that can be covalently incorporated into the nucleoside, preferably at the 2', 3' and/or 5'-OH position of the nucleoside or lipophilic preparations, include U.S. Patent Nos. 5,149,794 (Sep. 22, 1992, Yatvin et al.); 5,194,654 (Mar. 16, 1993, Hostetler et al.); 5,223,263 (June 29, 1993, Hostetler et al.); 5,256,641 (Oct. 26, 1993, Yatvin et al.); 5,411,947 (May 2, 1995, Hostetler et al.); 5,463,092 (Oct. 31, 1995, Hostetler et al.); 5,543,389 (Aug. 6, 1996, Yatvin et al.); 5,543,390 (Aug. 6, 1996, Yatvin et al.); 5,543,391 (Aug. 6, 1996, Yatvin et al.); and 5,554,728 (Sep. 10, 1996; Basava et al.), all of which are incorporated herein by reference. Foreign patent applications that disclose lipophilic substituents that can be attached to the nucleosides of the present invention, or lipophilic preparations, include WO 89/02733, WO 90/00555, WO 91/16920, WO 91/18914, WO 93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0350287, EP 93917054.4, and WO 91/19721.

- Aryl esters, especially phenyl esters, are also provided. Nonlimiting examples are disclosed in DeLambert et al., *J. Med. Chem.* 37: 498 (1994). Phenyl esters containing a carboxylic ester ortho to the phosphate are also provided. Khanine and Torrence, *J. Med. Chem.*; 39:41094115 (1996). In particular, benzyl esters, which generate the parent compound, in some cases using substituents at the

ortho- or para-position to accelerate hydrolysis, are provided. Examples of this class of prodrugs are described by Mitchell et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2345 (1992); Brook, et al. WO 91/19721; and Glazier et al. WO 91/1 9721.

5 Cyclic and noncyclic phosphonate esters are also provided. Nonlimiting examples are disclosed in Hunston et al., *J. Med. Chem.* 27: 440-444 (1984) and Starrett et al. *J. Med. Chem.* 37: 1857-1864 (1994). Additionally, cyclic 3',5'-phosphate esters are provided. Nonlimiting examples are disclosed in Meier et al. *J. Med. Chem.* 22: 811-815 (1979). Cyclic 1',3'-propanyl phosphonate and phosphate esters, such as ones containing a fused aryl ring, i.e. the cyclosaligenyl ester, are also provided (Meier et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7: 99-104 (1997)). Unsubstituted
10 cyclic 1',3'-propanyl esters of the monophosphates are also provided (Farquhar et al., *J. Med. Chem.* 26: 1153 (1983); Farquhar et al., *J. Med. Chem.* 28: 1358 (1985)) were prepared. In addition, cyclic 1',3'-propanyl esters substituted with a pivaloyloxy methyloxy group at C-1' are provided (Freed et al., *Biochem. Pharmac.*
15 38: 3193 (1989); Biller et al., U.S. Pat. No. 5,157,027).

 Cyclic phosphoramidates are known to cleave in vivo by an oxidative mechanism. Therefore, in one embodiment of the present invention, a variety of substituted 1',3' propanyl cyclic phosphoramidates are provided. Non-limiting
20 examples are disclosed by Zon, *Progress in Med. Chem.* 19, 1205 (1982). Additionally, a number of 2'- and 3'- substituted proesters are provided. 2'-Substituents include methyl, dimethyl, bromo, trifluoromethyl, chloro, hydroxy, and methoxy; 3'-substituents including phenyl, methyl, trifluoromethyl, ethyl, propyl, i-propyl, and cyclohexyl. A variety of 1'-substituted analogs are also provided.

 Cyclic esters of phosphorus-containing compounds are also provided. Non-limiting examples are described in the following:

25

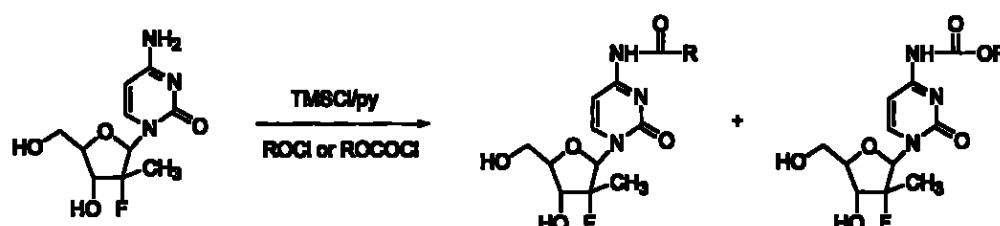
- di and tri esters of phosphoric acids as reported in Nifantsev et al., *Phosphorus, Sulfur Silicon and Related Elements*, 113: 1 (1996); Wijnberg et al., EP-180276 A1;
- phosphorus (III) acid esters. Kryuchkov et al., *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 6:1244 (1987). Some of the compounds were claimed to be useful for
30

the asymmetric synthesis of L-Dopa precursors. Sylvain et al., DE35 12781 A1;

- phosphoramidates. Shili et al., Bull. Inst. Chem. Acad. Sin, 41: 9 (1994); Edmundson et al., J. Chem. Res. Synop. 5:122 (1989); and
- phosphonates. Neidlein et al., Heterocycles 35: 1185 (1993).

N⁴-acyl Prodrugs

The invention also provides N⁴-acyl prodrugs. A non-limiting example of an N⁴-acyl derivative of (2'*R*)-2'-F-2'-C-methylcytidine is shown below:

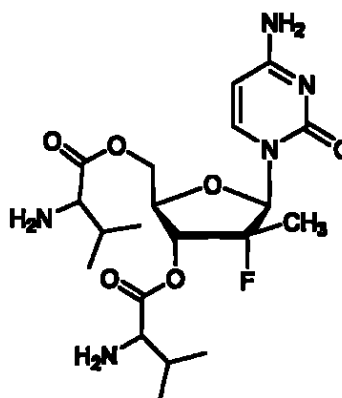
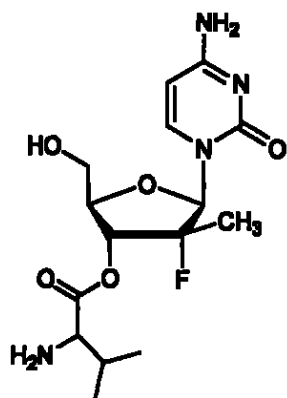


wherein R can be any acyl group as described herein.

The invention also contemplates other embodiments, wherein the prodrug of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L) includes biologically cleavable moieties at the 3' and/or 5' positions. Preferred moieties are natural or synthetic D or L amino acid esters, including D or L -valyl, though preferably L -amino acids esters, such as L -valyl, and alkyl esters including acetyl. Therefore, this invention specifically includes 3'- L or D - amino acid ester and 3', 5'- L or D - diamino acid ester of (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L) nucleosides, preferably L -amino acid, with any desired purine or pyrimidine base, wherein the parent drug optionally has an EC₅₀ of less than 15 micromolar, and even more preferably less than 10 micromolar; 3'-(alkyl or aryl) ester or 3',5'- L - di(alkyl or aryl) ester of (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L) with any desired purine or pyrimidine base, wherein the parent drug optionally has an EC₅₀ of less than 10 or 15 micromolar; and prodrugs of 3',5'-diesters of (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleosides (β -D or β -L) wherein (i) the 3' ester is an amino acid ester and the 5'-ester is an alkyl or aryl ester; (ii) both esters are amino acid esters; (iii) both esters are independently alkyl or aryl esters; and (iv) the 3'

ester is independently an alkyl or aryl ester and the 5'-ester is an amino acid ester, wherein the parent drug optionally has an EC₅₀ of less than 10 or 15 micromolar.

Non-limiting examples of prodrugs falling within the invention are:



5

VI. Combination or Alternation Therapy

In another embodiment, for the treatment, inhibition, prevention and/or prophylaxis of any viral infection described herein, the active compound or its derivative or salt can be administered in combination or alternation with another antiviral agent. In general, in combination therapy, effective dosages of two or more agents are administered together, whereas during alternation therapy, an effective dosage of each agent is administered serially. The dosage will depend on absorption, inactivation and excretion rates of the drug as well as other factors known to those of skill in the art. It is to be noted that dosage values will also vary with the severity of the condition to be alleviated. It is to be further understood that for any particular subject, specific dosage regimens and schedules should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions.

It has been recognized that drug-resistant variants of flaviviruses, pestiviruses or HCV can emerge after prolonged treatment with an antiviral agent. Drug resistance most typically occurs by mutation of a gene that encodes for an enzyme used in viral replication. The efficacy of a drug against the viral infection can be prolonged, augmented, or restored by administering the compound in

combination or alternation with a second, and perhaps third, antiviral compound that induces a different mutation from that caused by the principle drug. Alternatively, the pharmacokinetics, biodistribution or other parameter of the drug can be altered by such combination or alternation therapy. In general, combination therapy is typically preferred over alternation therapy because it induces multiple simultaneous stresses on the virus.

For example, one skilled in the art will recognize that any antiviral drug or therapy can be used in combination or alternation with any nucleoside of the present invention. Any of the viral treatments described in the Background of the Invention can be used in combination or alternation with the compounds described in this specification. Nonlimiting examples of the types of antiviral agents or their prodrugs that can be used in combination with the compounds disclosed herein include: interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon, interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor; a helicase inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a thiazolidine derivative; a benzanilide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazole; thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an IMPDH inhibitor, silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

Further nonlimiting examples of the types of drugs or their prodrugs described above include: acyclovir (ACV), ganciclovir (GCV or DHPG) and its prodrugs (e.g. valyl-ganciclovir), E-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine (BVDU), (E)-5-vinyl-1- β -D-arabonosyluracil (VaraU), (E)-5-(2-bromovinyl)-1- β -D-arabinosyluracil (BV-araU), 1-(2-deoxy-2-fluoro- β -D-arabinosyl)-5-iodocytosine (D-FIAC), 1-(2-deoxy-2-fluoro- β -L-arabinosyl)-5-methyluracil (L-FMAU, or

clevidine), (S)-9-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)adenine [(S)-HPMPA],
 (S)-9-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)-2,6-diaminopurine [(S)-
 HPMPDAP], (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonyl-methoxypropyl)cytosine [(S)-
 HPMPA], or cidofovir], and (2 S,4S)-1-[2-(hydroxymethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]-5-
 5 iodouracil (L-5-IddU), entecavir, lamivudine (3TC), LdT, LdC, tenofovir, and
 adefovir, the (-)-enantiomer of 2-hydroxymethyl-5-(5-fluorocytosin-1-yl)-1,3-
 oxathiolane ((-)-FTC); the (-)-enantiomer of 2-hydroxymethyl-5-(cytosin-1-yl)-1,3-
 oxathiolane (3TC); carbovir, acyclovir, famciclovir, penciclovir, AZT, DDI, DDC,
 L-(-)-FMAU, D4T, amoxovir, Reverset, Racivir, abacavir, L-DDA phosphate
 10 prodrugs, and β -D-dioxolanyl-6-chloropurine (ACP), non-nucleoside RT inhibitors
 such as nevirapine, MKC-442, DMP-226 (sustiva), protease inhibitors such as
 indinavir, saquinavir, Kaletra, atazanavir; and anti-HIV compounds such as BILN-
 2061, ISIS 14803; viramidine, NM 283, VX-497, JKT-003, levovirin, isatoribine,
 albuferon, Peg-infergen, VX-950, R803, HCV-086, R1479 and DMP45.

15 Pharmaceutical Compositions

Hosts, including humans, infected with pestivirus, flavivirus, HCV infection,
 or any other condition described herein, or another organism replicating through a
 RNA-dependent RNA viral polymerase, or for treating any other disorder described
 herein, can be treated by administering to the patient an effective amount of the
 20 active compound or a pharmaceutically acceptable prodrug or salt thereof in the
 presence of a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The active materials
 can be administered by any appropriate route, for example, orally, parenterally,
 intravenously, intradermally, subcutaneously, or topically, in liquid or solid form.

A preferred dose of the compound for a *Flaviviridae* infection, including
 25 hepatitis C virus, West Nile Virus and yellow fever virus and rhinovirus infection
 will be in the range from about 50 to about 2000 mg one to four times per day.
 Lower doses may be useful, and thus ranges can include from 50 – 1,000 mg one to
 four times per day. The effective dosage range of the pharmaceutically acceptable
 salts and prodrugs can be calculated based on the weight of the parent nucleoside to
 30 be delivered. If the salt or prodrug exhibits activity in itself the effective dosage can

68 8

be estimated as above using the weight of the salt or prodrug, or by other means known to those skilled in the art.

The compound is conveniently administered in unit any suitable dosage form, including but not limited to one containing 25 to 3000 mg, preferably 50 to 2000 mg of active ingredient per unit dosage form. An oral dosage of 50-1000 mg is usually convenient, including in one or multiple dosage forms of 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 or 1000 mgs. Also contemplated are doses of 0.1-50 mg, or 0.1-20 mg or 0.1-10.0 mg. Furthermore, lower doses may be utilized in the case of administration by a non-oral route, as, for example, by injection or inhalation.

Ideally the active ingredient should be administered to achieve peak plasma concentrations (C_{max}) of the active compound of from about 5.0 to 70 μ M, preferably about 5.0 to 15 μ M. This may be achieved, for example, by the intravenous injection of a 0.1 to 5% solution of the active ingredient, optionally in saline, or administered as a bolus of the active ingredient.

The concentration of active compound in the drug composition will depend on absorption, inactivation and excretion rates of the drug as well as other factors known to those of skill in the art. It is to be noted that dosage values will also vary with the severity of the condition to be alleviated. It is to be further understood that for any particular subject, specific dosage regimens should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions, and that the concentration ranges set forth herein are exemplary only and are not intended to limit the scope or practice of the claimed composition. The active ingredient may be administered at once, or may be divided into a number of smaller doses to be administered at varying intervals of time.

A preferred mode of administration of the active compound is oral. Oral compositions will generally include an inert diluent or an edible carrier. They may be enclosed in gelatin capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, the active compound can be incorporated with excipients

and used in the form of tablets, troches, or capsules. Pharmaceutically compatible binding agents, and/or adjuvant materials can be included as part of the composition.

The tablets, pills, capsules, troches and the like can contain any of the following ingredients, or compounds of a similar nature: a binder such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin; an excipient such as starch or lactose, a disintegrating agent such as alginic acid, Primogel, or corn starch; a lubricant such as magnesium stearate or Sterotes; a glidant such as colloidal silicon dioxide; a sweetening agent such as sucrose or saccharin; or a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate, or orange flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it can contain, in addition to material of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil. In addition, dosage unit forms can contain various other materials which modify the physical form of the dosage unit, for example, coatings of sugar, shellac, or other enteric agents.

The compound can be administered as a component of an elixir, suspension, syrup, wafer, chewing gum or the like. A syrup may contain, in addition to the active compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings and flavors.

The compound or a pharmaceutically acceptable prodrug or salts thereof can also be mixed with other active materials that do not impair the desired action, or with materials that supplement the desired action, such as antibiotics, antifungals, anti-inflammatories, or other antivirals, including other nucleoside compounds. Solutions or suspensions used for parenteral, intradermal, subcutaneous, or topical application can include the following components: a sterile diluent such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents; antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl parabens; antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite; chelating agents such as ethylenediaminetetraacetic acid; buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for the adjustment of tonicity such as sodium chloride or dextrose. The parental preparation can be enclosed in ampoules, disposable syringes or multiple dose vials made of glass or plastic.

If administered intravenously, preferred carriers are physiological saline or phosphate buffered saline (PBS).

In a preferred embodiment, the active compounds are prepared with carriers that will protect the compound against rapid elimination from the body, such as a controlled release formulation, including implants and microencapsulated delivery systems. Biodegradable, biocompatible polymers can be used, such as ethylene vinyl acetate, polyanhydrides, polyglycolic acid, collagen, polyorthoesters and polylactic acid. Methods for preparation of such formulations will be apparent to those skilled in the art. The materials can also be obtained commercially from Alza Corporation.

Liposomal suspensions (including liposomes targeted to infected cells with monoclonal antibodies to viral antigens) are also preferred as pharmaceutically acceptable carriers. These may be prepared according to methods known to those skilled in the art. For example, liposome formulations may be prepared by dissolving appropriate lipid(s) (such as stearyl phosphatidyl ethanolamine, stearyl phosphatidyl choline, arachadyl phosphatidyl choline, and cholesterol) in an inorganic solvent that is then evaporated, leaving behind a thin film of dried lipid on the surface of the container. An aqueous solution of the active compound or its monophosphate, diphosphate, and/or triphosphate derivatives is then introduced into the container. The container is then swirled by hand to free lipid material from the sides of the container and to disperse lipid aggregates, thereby forming the liposomal suspension.

VII. Biological Methods

Antiviral Testing Of Candidate Compounds With HCV Replicon System In Huh7 Cells.

Huh7 cells harboring the HCV replicon can be cultivated in DMEM media (high glucose, no pyruvate) containing 10% fetal bovine serum, 1X non-essential Amino Acids, Pen-Strep-Glu (100 units/liter, 100 microgram/liter, and 2.92 mg/liter, respectively) and 500 to 1000 microgram/milliliter G418. Antiviral screening assays can be done in the same media without G418 as follows: in order to keep cells in logarithmic growth phase, cells are seeded in a 96-well plate at low density,

for example 1000 cells per well. The test compound is added immediately after seeding the cells and incubate for a period of 3 to 7 days at 37°C in an incubator. Media is then removed, and the cells are prepared for total nucleic acid extraction (including replicon RNA and host RNA). Replicon RNA can then be amplified in a Q-RT-PCR protocol, and quantified accordingly. The observed differences in replicon HCV RNA levels compared to the untreated control is one way to express the antiviral potency of the test compound.

In another typical setting, a compound might reduce the viral RNA polymerase activity, but not the host RNA polymerase activity. Therefore, quantification of *v*RNA or beta-actin *m*RNA (or any other host RNA fragment) and comparison with RNA levels of the no-drug control is a relative measurement of the inhibitory effect of the test compound on cellular RNA polymerases.

Phosphorylation Assay of Nucleoside to Active Triphosphate

To determine the cellular metabolism of the compounds, Huh-7 cells are obtained from the American Type Culture Collection (Rockville, MD), and are grown in 225 cm² tissue culture flasks in minimal essential medium supplemented with non-essential amino acids, 1% penicillin-streptomycin. The medium is renewed every three days, and the cells are sub cultured once a week. After detachment of the adherent monolayer with a 10 minute exposure to 30 mL of trypsin-EDTA and three consecutive washes with medium, confluent Huh-7 cells are seeded at a density of 2.5 x 10⁶ cells per well in a 6-well plate and exposed to 10 µM of [³H] labeled active compound (500 dpm/pmol) for the specified time periods. The cells are maintained at 37 °C under a 5% CO₂ atmosphere. At the selected time points, the cells are washed three times with ice-cold phosphate-buffered saline (PBS). Intracellular active compound and its respective metabolites are extracted by incubating the cell pellet overnight at -20 °C with 60% methanol followed by extraction with an additional 20 µL of cold methanol for one hour in an ice bath. The extracts are then combined, dried under gentle filtered air flow and stored at -20 °C until HPLC analysis.

Bioavailability Assay in Cynomolgus Monkeys

Within 1 week prior to the study initiation, the cynomolgus monkey is surgically implanted with a chronic venous catheter and subcutaneous venous access port (VAP) to facilitate blood collection and underwent a physical examination including hematology and serum chemistry evaluations and the body weight was recorded. Each monkey (six total) receives approximately 250 μ Ci of ^{3} H-labeled compound combined with each dose of active compound at a dose level of 10 mg/kg at a dose concentration of 5 mg/mL, either via an intravenous bolus (3 monkeys, IV), or via oral gavage (3 monkeys, PO). Each dosing syringe is weighed before dosing to gravimetrically determine the quantity of formulation administered. Urine samples are collected via pan catch at the designated intervals (approximately 18-0 hours pre-dose, 0-4, 4-8 and 8-12 hours post-dosage) and processed. Blood samples are collected as well (pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 6, 8, 12 and 24 hours post-dosage) via the chronic venous catheter and VAP or from a peripheral vessel if the chronic venous catheter procedure should not be possible. The blood and urine samples are analyzed for the maximum concentration (C_{max}), time when the maximum concentration is achieved (T_{max}), area under the curve (AUC), half life of the dosage concentration ($T_{1/2}$), clearance (CL), steady state volume and distribution (V_m) and bioavailability (F).

Bone Marrow Toxicity Assay

Human bone marrow cells are collected from normal healthy volunteers and the mononuclear population are separated by Ficoll-Hypaque gradient centrifugation as described previously by Sommadossi J-P, Carlisle R. "Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine for normal human hematopoietic progenitor cells in vitro" Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1987; 31:452-454; and Sommadossi J-P, Schinazi RF, Chin CK, Xie M-Y. "Comparison of cytotoxicity of the (-)- and (+)-enantiomer of 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine in normal human bone marrow progenitor cells" Biochemical Pharmacology 1992; 44:1921-1925. The culture assays for CFU-GM and BFU-E are performed using a bilayer soft agar or methylcellulose method. Drugs are diluted in tissue culture medium and filtered. After 14 to 18 days at 37 °C in a humidified atmosphere of 5% CO₂ in air, colonies of greater than 50 cells are counted using an

37

inverted microscope. The results are presented as the percent inhibition of colony formation in the presence of drug compared to solvent control cultures.

Mitochondria Toxicity Assay

Fifty microliters of 2X drug dilutions were added per well in a 96 well plate. A "no drug" (media only) control was used to determine maximum amount of mitochondrial DNA produced and ribosomal DNA. 3TC @ 10 μ M was used as a negative control, and ddC @ 10 μ M was used as a toxic control. Ribosomal DNA levels were used to determine specific toxicity to mitochondria or generally cytotoxicity. HepG2 cells (5,000 cells/well at 50 μ l) were added to the plate. The plate was incubated at 37°C in a humidified 5% CO₂ atmosphere for 7 days. After incubation, the supernatant was removed and stored for lactic acid quantification, and total DNA was extracted from cells as described in the RNeasy 96 handbook (February 1999), pages 22-23. No DNA digestions were performed, therefore total RNA and DNA were extracted.

The extracted DNA was amplified and the change in mitochondrial DNA and ribosomal DNA for each sample was determined. The fold difference in mitochondrial DNA normalized for ribosomal DNA relative to control was calculated.

Lactic acid quantification was performed by the D-Lactic Acid/ L-Lactic acid test kit (Boehringer Mannheim/ R-Biopharm/ Roche). The total amount of lactic acid produced for each sample was found as well as the fold change in lactic acid production (% of lactic acid / % of rDNA) as described in the manufacturers instructions.

Cytotoxicity Assay

50 μ l of 2X drug dilutions were added per well in a 96 well plate. Final concentrations of drug ranged from 1 to 100 μ M. A "no drug" (media only) control was used to determine the minimum absorbance values and a "cells + media only" control was used for maximum absorbance value. A solvent control was also used. Cells were then added (PBM: 5 x 10⁴ cells/well; CEM : 2.5 x 10³ cells/well; Vero, HepG2, Huh-7, and Clone A: 5 x 10³ cells/well) and incubated at 37°C in a

humidified 5% CO₂ atmosphere for 3-5 days (PBM :5 days; CEM : 3 days, all others :4 days). After incubation, 20 µl of MTS dye was added from Cell Titer Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay to each well and the plate was re-incubated for 2-4 hours. The absorbance (490 nm) was then read on an ELISA plate reader using the media only/ no cell wells as blanks. Percent inhibition was found and used to calculate the CC₅₀.

In vivo Toxicity in Mice

In vivo toxicity was also determined following injections into female Swiss mice of the various nucleosides disclosed in the present invention. Intraperitoneal injections were given on days 0, day 1, day 2, day 3, and day 5 of varying doses of the particular nucleoside. Separate animals were injected with vehicle as control groups. In these studies, each dosing group contained 5-10 mice. The average weight change in each of the mice was measured as a sign of toxicity of the compound.

(BVDV) Yield Reduction Assay

Madin-Darby Bovine Kidney (MDBK) cells were grown in Dulbecco's modified eagle medium supplemented with 10% horse serum and 100µg/ml penicillin-streptomycin. Cells were seeded in a 96-well plate at 5×10^3 cells /well and incubated for 72h at 37°C in a humidified 5% CO₂ atmosphere. Cells were infected with either cytopathic (NADL strain) or noncytopathic (SD-1 strain) BVDV at a virus dilution of 10^{-2} and incubated for 45 min. Cell monolayers were washed three times with medium. Fresh medium-containing test compounds in dose response concentrations or ribavirin, as a positive control, were added to cultures and medium containing no drug was added to the no-drug controls. After 72h incubation, supernatant was collected and viral RNA was extracted using the QIAmp Viral RNA Mini Kit (Qiagen, CA). Viral load was determined by Q-RT-PCR using primers specific for either NADL or SD-1 (1).

VIII. Synthetic Protocol

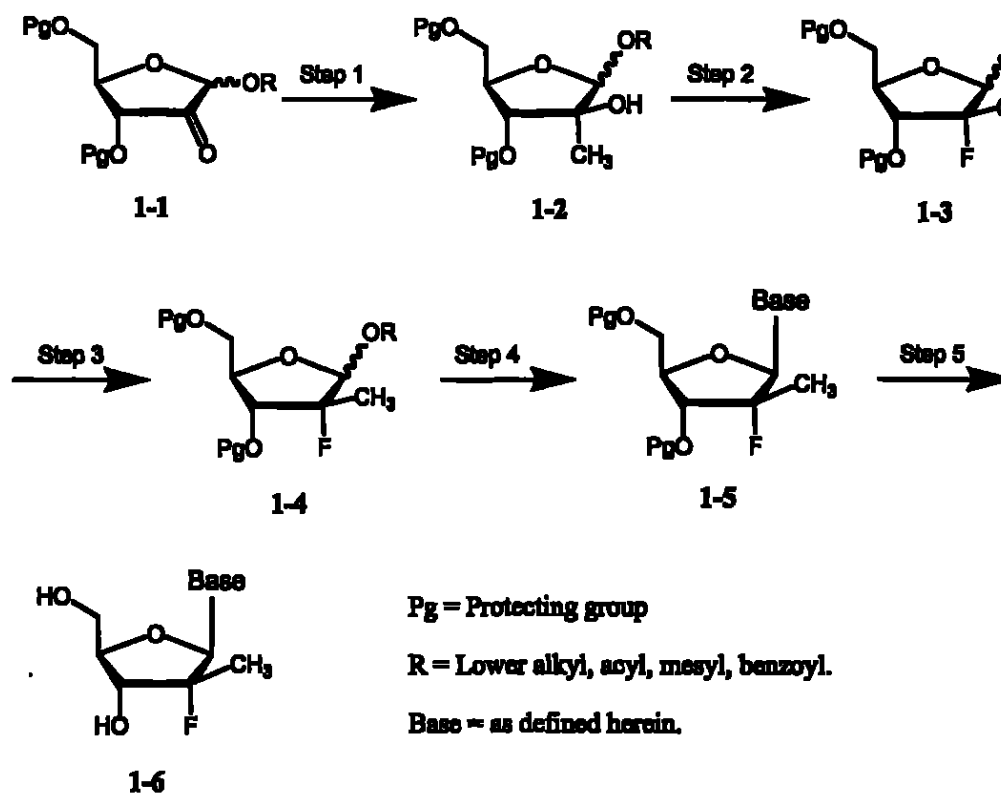
5 The following non-limiting embodiments illustrate some general methodologies to obtain the nucleosides of the present invention. Two representative general methods for the preparation of compounds of the present invention are outlined in Schemes 1 and 2 while more specific examples of these general methods are provided in Scheme 3 (Example 1), Scheme 4 (Example 2), Scheme 5 (Example 3), and Scheme 6 (Example 4). Scheme 1 represents a generalized process starting from a (2*R*) 2-deoxy-2-methyl-2-fluoro-carbohydrate and forms the nucleosides of the present invention by condensing with a nucleobase. Scheme 2 starts from a pre-formed, purine or pyrimidine nucleoside, optionally substituted at C-4' and constructs the C-2' (*R*) methyl, fluoro nucleosides of the present invention. While these schemes illustrate the syntheses of compounds of the present invention of general formulas (I) and (II) wherein there is a furanose ring in the β -D-ribo configuration, this is not intended to be a limitation on the scope of the process invention in any way, and they should not be so construed. Those skilled in the art of nucleoside and nucleotide synthesis will readily appreciate that known variations of the conditions and processes of the following preparative procedures and known manipulations of the nucleobase can be used to prepare these and other compounds of the present invention. Additionally, the L-enantiomers corresponding to the compounds of the invention can be prepared following the same methods, beginning with the corresponding L-carbohydrate building block or nucleoside L-enantiomer as the starting material.

10
15
20

96

1. Glycosylation of the nucleobase with an appropriately modified sugar

Scheme 1



5 Step 1 in Scheme 1 introduces the 2-methyl group by using an appropriate
 alkylating agent such as methyl lithium, trimethylaluminum, or methylmagnesium
 bromide in an anhydrous solvent such as tetrahydrofuran (THF), chloroform, or
 diethyl ether. Compounds 1-1 through 1-4 can be purely α or β or they may exist as
 an anomeric mixture containing both α and β anomers in any ratio. However, the
 10 preferred anomeric configuration of structure 1-1 is β .

Step 2 introduces the fluorine atom at the 2- position of the alkyl furanoside.
 This can be achieved by treatment of the tertiary alcohol, 1-2, with a commercially
 available fluorinating reagent such as (diethylamino)sulfur trifluoride (DAST) or
 Deoxofluor in an anhydrous, aprotic solvent such as tetrahydrofuran, chloroform,
 15 dichloromethane, or toluene. Preferably the stereochemistry proceeds with inversion
 of configuration at C-2. That is, starting from a C-2 hydroxyl "up" (or

arabinofuranoside) in structure 1-2, the C-2 fluorine is "down" in the intermediate ribofuranoside 1-3.

In step 3, the optional protecting groups (Pg) can be deprotected and reprotected to groups more suitable for the remaining manipulations (T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999). For example, benzyl ethers (Bn) may be difficult to remove in the protected nucleoside, 1-5 and may be deprotected and replaced with a group more facile to remove from the nucleoside of structural type 1-5. Furthermore, the anomeric position (C-1) can also be optionally manipulated to a suitable group for the coupling reaction with the nucleobase (step 4). Several methods for anomeric manipulations are established to those skilled in the art of nucleoside synthesis. Some non-limiting examples by treatment of the alkyl furanoside (1-3, R = alkyl) with a mixture of acetic anhydride, acetic acid, and a catalytic amount of sulfuric acid (acetolysis) to provide structure 1-4 where R = Ac, with optional protecting groups. Also, the alkyl group in 1-3 may be converted to an acetate, benzoate, mesylate, tosylate, triflate, or tosylate, for example, by first hydrolyzing the 1-*O*-alkyl group to a 1-hydroxyl group by using a mineral acid consisting of but not limited to sulfuric acid, hydrochloric acid, and hydrobromic acid or an organic acid consisting of but not limited to trifluoroacetic acid, acetic acid, and formic acid (at ambient temperature or elevated temperature). The reducing sugar could then be converted to the desired carbohydrate by treatment with acetyl chloride, acetic anhydride, benzoyl chloride, benzoic anhydride, methanesulfonyl chloride, triflic anhydride, triflyl chloride, or tosyl chloride in the presence of a suitable base such as triethylamine, pyridine, or dimethylaminopyridine.

The nucleosidic linkage is constructed by treatment of intermediate 1-3 or 1-4 with the appropriate peralkylated nucleobase in the presence of a Lewis acid such as tin tetrachloride, titanium tetrachloride, trimethylsilyltriflate, or a mercury (II) reagent (HgO/HgBr₂) usually at an elevated temperature in an aprotic solvent such as toluene, acetonitrile, benzene, or a mixture of any or all of these solvents.

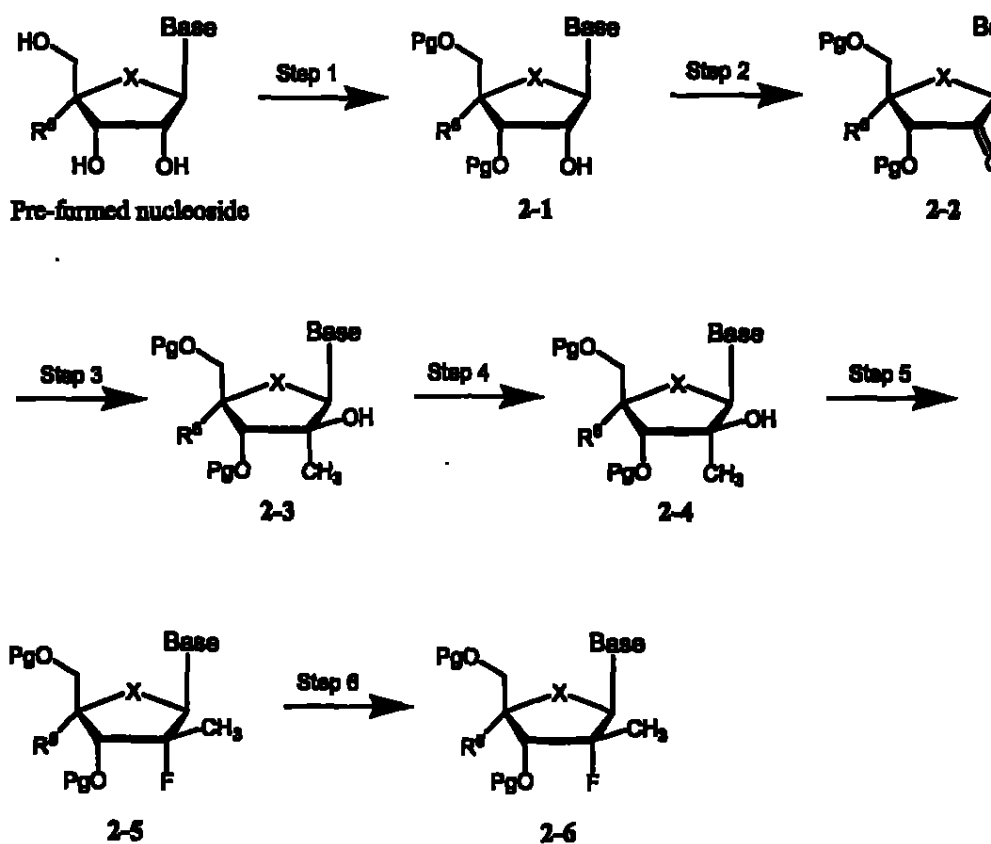
The optional protecting groups in the protected nucleosides or structural formula 1-5 can be cleaved following established deprotection methodologies (T.W.

78

Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999).

2. Modification of a pre-formed nucleoside

Scheme 2



Pg = Protecting group

Base = as defined herein (optionally protected)

X = as defined herein

R⁶ = as defined herein

5

The starting material for this process is an appropriately substituted purine or pyrimidine nucleoside with a 2'-OH and 2'-H. The nucleoside can be purchased or

79 2

can be prepared by any known means including standard coupling techniques. The nucleoside can be optionally protected with suitable protecting groups, preferably with acyl or silyl groups, by methods well known to those skilled in the art, as taught by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999.

The purine or pyrimidine nucleoside can then be oxidized at the 2'-position with the appropriate oxidizing agent in a compatible solvent at a suitable temperature to yield the 2'-modified nucleoside. Possible oxidizing agents are a mixture of dimethylsulfoxide, trifluoroacetic anhydride or acetic anhydride (a Swern/Moffat oxidation), chromium trioxide or other chromate reagent, Dess-Martin periodinane, or by ruthenium tetroxide/sodium periodate.

The optionally protected nucleoside 2'-ketone is then alkylated using such alkylating agents methyllithium, trimethylaluminum, methylmagnesium bromide, or similar reagents in an anhydrous solvent such tetrahydrofuran (THF), chloroform, or diethyl ether usually at temperatures below 0 °C. Compounds of the structural formula 2-3 are preferred to have the 2'(*S*) or 2'-methyl "down", 2'-OH "up" configuration.

The nucleoside of structure 2-3 can be deprotected and reprotected with a number of protecting groups such as an *O*-acyl (alkyl or aryl), *O*-sulfonyl, or an *N*-acyl (alkyl or aryl) for the base. This optional reprotection step need not be limited to protecting groups that function as chemical protecting groups. Other protecting groups such as long chain acyl groups of between 6 and 18 carbon units or amino acids can be introduced independently on the nucleobase or the sugar. The protecting groups can serve as prodrugs of the active substance.

Step 5 introduces the fluorine atom at the 2' position of the pre-formed nucleoside. This can be achieved by treatment of the tertiary alcohol, 2-4, with a commercially available fluorinating reagent such as (diethylamino)sulfur trifluoride (DAST) or Deoxofluor in an anhydrous, aprotic solvent such as tetrahydrofuran, chloroform, dichloromethane, or toluene. Preferably the stereochemistry proceeds with inversion of configuration at the 2' position. That is, starting from a C-2' hydroxyl "up" (or arabinonucleoside) in structure 2-4, the C-2' fluorine is "down" in

the intermediate nucleoside 2-5. The absolute configuration of a nucleoside of structure 2-4 is (2'S) while the absolute configuration of a nucleoside of structure 2-5 is (2'R).

5 Subsequently, the nucleosides of structural type 2-5 can be deprotected by methods well known to those skilled in the art, as taught by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd ed., John Wiley & Sons, 1999.

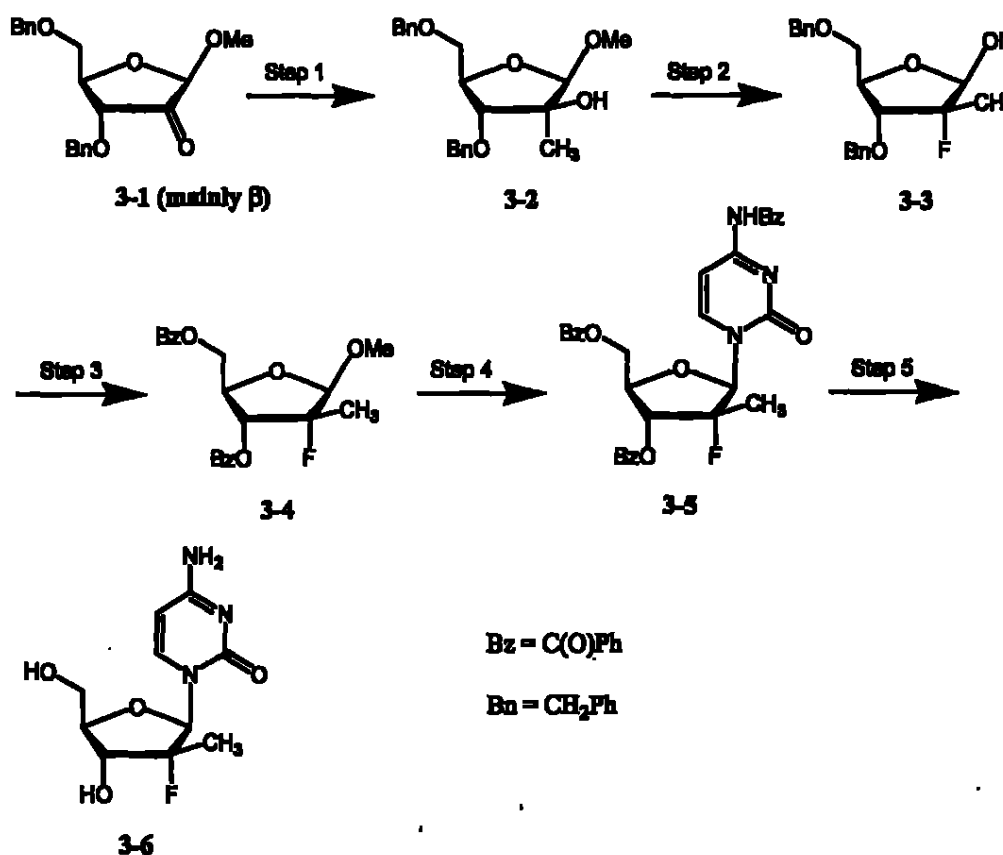
10 The following working examples provide a further understanding of the method of the present invention and further exemplify the general examples in Schemes 1 and 2 above. These examples are of illustrative purposes, and are not meant to limit the scope of the invention. Equivalent, similar or suitable solvents, reagents or reaction conditions may be substituted for those particular solvents, reagents or reaction conditions described without departing from the general scope of the method.

15

EXAMPLES

Example 1

Synthesis of (2'R)-2'-Deoxy-2'-Fluoro-2'-C-Methylcytidine Starting from a Carbohydrate

Scheme 3

- Step 1:** Compound 3-1 (7.7 g, 0.022 mmol) was dissolved in anhydrous diethyl ether and cooled to $-78^{\circ}C$. To this solution was added MeLi (30 mL, 1.6 M in diethyl ether). After the reaction was complete, the mixture was treated with ammonium chloride (1 M, 65 mL) and the organic phase was separated, dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to dryness. Silica gel chromatography followed by crystallization from diethyl ether-hexanes afforded pure compound 3-2 (6.31 g).
- ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.40 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.49 (dd, 1H, $J = 10.3, 6.89$ Hz), 3.57 (dd, 1H, $J = 10.3, 3.88$ Hz), 3.84 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 4.03 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.58 (m, 3H), 4.83 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz), 7.31–7.36 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 18.4, 55.4, 72.2, 73.4, 79.5, 80.2, 84.7, 107.4, 127.7, 127.8, 127.83, 128.5, 138.2, 138.3.

2

Step 2: Compound 3-2 was dissolved in CH_2Cl_2 and was treated with DAST (4.0 mL, 30.3 mmol) at room temperature. The solution was stirred at room temp overnight. The so-obtained mixture was poured into sat NaHCO_3 (100 mL) and washed with sat NaHCO_3 (1 x 15 mL). The organic layer was further worked up in the usual manner. Silica gel chromatography (1:5 EtOAc-hexanes) gave crude compound 3-3 (0.671 g) that was sufficiently pure for the next step. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.43 (d, 3H, $J = 22.8$ Hz), 3.35 (s, 3H), 3.49 (dd, 1H, $J = 10.5, 5.4$ Hz), 3.55 (dd, 1H, $J = 10.5, 4.1$ Hz), 3.87 (dd, 1H, $J = 23.5, 7.5$ Hz), 4.26 (m, 1H), 4.56 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 4.66 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 4.72 (d, 1H, $J = 10.8$ Hz), 7.29–7.36 (m, 10H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 17.0 (d, $J = 24.4$ Hz), 55.2, 77.1, 73.4, 73.8, 77.3, 80.3, 81.2 (d, $J = 16$ Hz), 99.7 (d, $J = 178.9$ Hz), 106.8 (d, $J = 32.0$ Hz), 127.7, 127.8, 128.1, 128.3, 128.5, 128.6, 137.8, 138.3; ^{19}F NMR (100 MHz, CDCl_3): δ -8.2 (m, 1F).

Step 3: Compound 3-3 (0.39 g, 1.1 mmol) was dissolved in 1:2 EtOH-EtOAc and treated with Pd/C (~0.1 g) and cyclohexene (~1 mL). The mixture was heated to reflux overnight and then filtered through celite. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in pyridine (~5 mL). To this solution was added benzoyl chloride (0.22 mL, 1.83 mmol) and the mixture was stirred at room temp overnight. The pyridine was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between CH_2Cl_2 and sat NaHCO_3 (10.0 mL). The organic phase was dried (Na_2SO_4), filtered, and the solution was concentrated to dryness. Column chromatography provided 0.350 g of pure compound 3-4. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.53 (d, 3H, $J = 22.4$ Hz), 3.39 (s, 3H), 4.46 (dd, 1H, $J = 11.6, 4.7$ Hz), 4.58 (m, 1H), 4.65 (dd, 1H, $J = 11.6, 3.9$ Hz), 4.87 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 5.64 (dd, 2H, $J = 24.1, 7.8$ Hz), 7.29–7.36 (m, 10H); ^{19}F NMR (100 MHz, CDCl_3): δ -7.5 (m, 1F).

Step 4: A solution of bis(trimethylsilyl)-*N*-benzoylcytosine (0.28 g, 0.77 mmol) and compound 3-4 (0.20 g, 0.5 mmol) in 1,2 dichloroethane (2 mL) and toluene (2 mL) was treated with TMSOTf (0.15 mL, 0.77 mmol). After most of the starting material disappeared as judged by TLC, the solution was cooled to room temp, washed with water (1 x 5 mL), brine (1 x 5 mL), dried (Na_2SO_4), filtered, and concentrated to dryness. Flash chromatography followed by crystallization from CH_2Cl_2 -hexanes afforded compound 3-5 (68 mg). mp 241 °C; ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ 1.49 (d, 3H, *J* = 22.4 Hz), 4.64 (dd, 1H, *J* = 12.9, 3.4 Hz), 4.73 (app d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 4.89 (dd, 1H, *J* = 12.7, 2.2 Hz), 5.56 (dd, 1H, *J* = 20.7, 8.6 Hz), 6.52 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 7.38–7.67 (m, 10H), 7.89 (d, 2H, *J* = 6.9 Hz), 8.07–8.11 (m, 5H), 8.67 (s, 1H); ¹⁹F NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 2.85 (m, 1F).

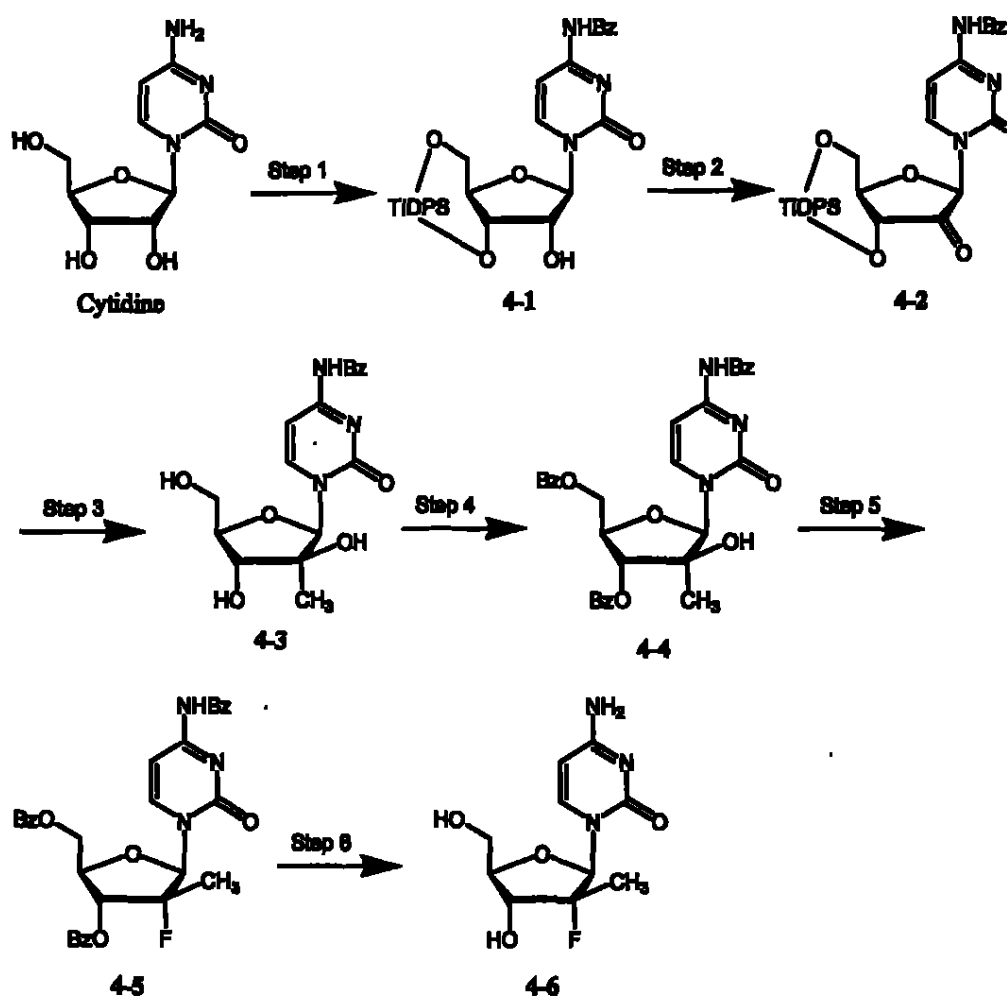
- 5 **Step 5:** Compound 3-5 (40 mg, 0.05 mmol) was dissolved in methanolic ammonia and stirred at room temp for 48 h. The solution was concentrated to dryness and chromatographed (SiO₂) eluting with 1:4 EtOH-CH₂Cl₂. The yield was about 12 mg of pure (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine, 3-6. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.16 (d, 3H, *J* = 22.0 Hz), 3.61 (dd, 1H, *J* = 11.6, 5.2 Hz),
- 10 3.60–3.83 (m, 3H, *J* = 10.5, 5.4 Hz), 5.24 (s, 1H, exchangeable with D₂O), 5.59 (s, 1H, exchangeable with D₂O), 5.71 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz), 6.08 (d, 1H, *J* = 19.0 Hz), 7.24 (d, 1H, *J* = 17.7 Hz, exchangeable with D₂O), 7.87 (d, 1H); ¹⁹F NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 4.13 (m, 1F).

Example 2

- 15 *Synthesis of (2'*R*)-2'-Deoxy-2'-Fluoro-2'-C-Methylcytidine Starting from Cytidine*

24

Scheme 4



TIDPS = 1,3-(1,1,3,3-Tetraisopropylidioxanylidene)

- 5 **Step 1:** To a suspension of cytidine (100 g, 0.411 mol) in DMF (2.06 L) is added benzoic anhydride (102.4 g, 0.452 mol). The mixture was stirred at room temperature for 20 h. The DMF was removed *in vacuo* and the residue was triturated with diethyl ether. The resulting solid was collected by suction filtration and washed with diethyl ether (2 x 200 mL). Further drying *in vacuo* at room
- 10 temperature gave the *N*⁴ benzamide (140.6 g, 98.3%). A portion of this material

(139.3 g, 0.401 mol) was dissolved in anhydrous pyridine (1.2 L) and was treated with 1,3-dichloro-1,1,3,3-tetraisopropyl-disiloxane (141.4 mL, 0.441 mol) at room temp. The solution was stirred at room temperature overnight. The mixture was concentrated to near dryness *in vacuo* and coevaporated with toluene (3 x 200 mL).
5 The residue was treated with EtOAc (1.8 L) and washed with HCl (2 x 200 mL, 0.05 N), NaHCO₃ (5 %, 2 x 400 mL). The organic layer was washed dried (Na₂SO₄), filtered, and evaporated to dryness. Compound 4-1 (256.5 g, >100%) was isolated as a white foam and used without further purification.

Step 2: Compound 4-1 (236.5 g, 0.40 mol) was dissolved in dry THF (1.22 L). Anhydrous dmsO (180.8 mL, 2.1 mol) was added and the resulting solution was cooled to between -20 °C and -15 °C. Trifluoroacetic anhydride (90.6 mL, 0.64 mol) was added dropwise over 45 minutes and the solution was stirred between -20 °C and -15 °C for 2 hrs after which anhydrous triethylamine (223.5 mL, 1.6 mol) was added over 20 min. The crude reaction containing ketone 4-2 was dissolved in EtOAc (500 mL), and the resulting solution was washed with H₂O (3 x 400 mL), dried (Na₂SO₄) and the solvents were removed *in vacuo* to give a yellow solid that was purified on a silica gel column eluting with a stepwise gradient of Et₂O (0-60%) in hexanes followed by a stepwise gradient of EtOAc (50-100%) in hexanes. The crude ketone so-obtained (~192 g) was crystallized from petroleum ether to give ketone 4-2 (138.91 g, 57.5% from cytidine) as a white solid and 22 g of unreacted starting material, 4-1, as a yellow solid.
10
15
20

Step 3: Compound 4-2 (48.57 g, 8.26 mmol) was dissolved in anhydrous toluene (~400 mL) and the solvent was removed *in vacuo* with exclusion of moisture. The residue was then further dried *in vacuo* (oil pump) for another 2 h. With strict exclusion of moisture, the residual foam was dissolved in anhydrous diethyl ether (1.03 L) under argon. The resulting solution was cooled to -78 °C under argon and MeLi (1.6 M, 258.0 mL, 0.413 mol) was added dropwise via additional funnel. After the addition was complete, the mixture was stirred for 2 h at -78 °C. Aqueous 1 M NH₄Cl (500 mL) was added slowly. After warming to room temperature, the mixture was washed with H₂O (2 x 500 mL), dried (Na₂SO₄), and then concentrated to dryness to give a brown foam (~60 g, >100%).
25
30

The reaction was performed two more times using 37.62 g and 56.4 g of compound 4-2. The combined crude products (128.0 g, 0.212 mol) were dissolved in THF (1.28 L) and treated with concd HOAc (23 mL, 0.402 mol). To the solution was added TBAF (384.0 mL, 1 M in THF). The solution was stirred at room temp for 0.75 h and the mixture was treated with silica gel (750 g) and concentrated to dryness. The powder was placed on a silica gel column packed in CH₂Cl₂. Elution with 1:7 EtOH-CH₂Cl₂ afforded a dark waxy solid that was pre-adsorbed on silica gel (300 g) and chromatographed as before. Compound 4-3 (46.4 g, 53.0 % from 4-2) was isolated as an off-white solid. ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.20 (s, 3H, CH₃), 3.62–3.69 (m, 2H), 3.73–3.78 (m, 2H), 5.19 (t, 1H, J = 5.4 Hz, OH-5'), 5.25 (s, 1H, OH-2'), 5.52 (d, 1H, J = 5.0 Hz, OH-3'), 5.99 (s, 1H, H-1'), 7.32 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 7.50 (Pt, 2H, J = 7.7 Hz), 7.62 (Pt, 1H, J = 7.3 Hz), 8.00 (d, 2H, J = 7.3 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 11.22 (s, 1H, NH). Anal. Calcd for C₁₇H₁₉N₃O₆ • 0.5 H₂O: C, 55.13; H, 5.44; N, 11.35. Found: C, 55.21; H, 5.47; N, 11.33.

Step 4: Compound 4-3 (46.0 g, 0.13 mol) was dissolved in anhydrous pyridine and concentrated to dryness *in vacuo*. The resulting syrup was dissolved in anhydrous pyridine under argon and cooled to 0 °C with stirring. The brown solution was treated with benzoyl chloride (30 mL, 0.250 mol) dropwise over 10 min. The ice bath was removed and stirring continued for 1.5 h whereby TLC showed no remaining starting material. The mixture was quenched by the addition of water (5 mL) and concentrated to dryness. The residue was dissolved in a minimal amount of CH₂Cl₂ and washed with satd NaHCO₃ (1 x 500 mL) and H₂O (1 x 500 mL). The organic phase was dried (Na₂SO₄) and filtered, concentrated to dryness and chromatographed on silica gel eluting with a stepwise gradient of EtOAc-hexanes (25–60%) to provide compound 4-4 as yellow foam (48.5 g, 67%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.64 (s, 3H, CH₃), 4.50 (m, 1H, H-4), 4.78–4.85 (m, 2H, H-5', 5a'), 5.50 (d, 1H, J = 3.4 Hz, H-3'), 6.42 (s, 1H, H-1'), 7.44–7.54 (m, 7H, Ar), 7.57–7.66 (m, 3H, Ar), 7.94 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 8.05–8.09 (m, 4H, Ar), 8.21 (d, 1H, J = 7.3 Hz). Anal. Calcd for C₃₁H₂₇N₃O₈: C, 65.37; H, 4.78; N, 7.38. Found: C, 65.59; H, 4.79; N, 7.16.

Step 5: Compound 4-4 (7.50 g, 0.013 mol) was dissolved in anhydrous toluene (150 mL) under argon and cooled to -20 °C. DAST (2.5 mL, 18.9 mmol)

was added slowly and the cooling bath was removed after the addition was complete. Stirring was continued for 1 h and the mixture was poured into satd NaHCO₃ (100 mL) and washed until gas evolution ceased. The organic phase was dried (Na₂SO₄), concentrated, and purified by silica gel chromatography eluting with 1:1 EtOAc-hexanes. Yield was 1.22 g (16.3%) of pure 4-5 as a white solid. mp 241 °C (CH₂Cl₂-hexanes); ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.49 (d, 3H, J = 22.4 Hz, CH₃), 4.64 (dd, 1H, J = 3.44, 12.9 Hz, H-5'), 4.73 (d, 1H, J = 9.5 Hz, H-4'), 4.90 (dd, 1H, J = 2.4, 12.7 Hz, H-5a'), 5.56 (dd, 1H, J = 8.6, 20.7 Hz, H-3'), 6.52 (d, 1H, J = 18.0 Hz, H-1'), 7.47-7.57 (m, 7H, Ar), 7.62-7.71 (m, 3H, Ar), 7.89 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 8.07-8.11 (m, 5H, Ar), 8.67 (bs, 1H, NH). ¹⁹F NMR (CDCl₃): δ 3.3 (m). Anal. Calcd for C₃₁H₂₅FN₃O₇ • 0.7 H₂O: C, 63.74; H, 4.72; N, 7.20. Found: C, 63.71; H, 4.54; N, 7.20.

Step 6: Compound 4-5 (6.30 g, 0.011 mol) was suspended in methanolic ammonia (ca 7 N, 150 mL) and stirred at room temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo*, co-evaporated with methanol (1 x 20 mL), and pre-adsorbed onto silica gel. The white powder was placed onto a silica gel column (packed in CHCl₃) and the column was eluted with 9% EtOH in CHCl₃, then 17% EtOH and finally 25% EtOH in CHCl₃. Concentration of the fractions containing the product, filtration through a 0.4 μm disk, and lyophilization from water afforded compound 4-6, 2.18 g (76%). ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.17 (d, 3H, J = 22.3 Hz, CH₃), 3.63 (dd, 1H, J = 2.7, 13.7 Hz, H-5'), 3.70-3.84 (m, 3H, H-3', H-4', H-5a'), 5.24 (app s, 1H, OH-3'), 5.60 (d, 1H, J = 5.4 Hz, H-5'), 5.74 (d, 1H, J = 7.71 Hz, H-5), 6.07 (d, 1H, J = 18.9 Hz, H-1'), 7.31 (s, 1H, NH₂), 7.42 (s, 1H, NH₂), 7.90 (d, 1H, J = 7.3 Hz, H-6). ¹⁹F NMR (DMSO-d₆): δ 2.60 (m). Anal. Calcd for C₁₀H₁₄FN₃O₄ • 1.4 H₂O: C, 44.22; H, 5.95; N, 14.77. Found: C, 42.24; H, 5.63; N, 14.54. Compound 4-6 (0.10 g, 0.386 mmol) was converted to the hydrochloride salt by dissolving in water (2 mL) and adjusting the pH to approximately 3.0 with 1 M HCl. The water was removed *in vacuo* and the residue was crystallized from aqueous EtOH to give 4-6 as the hydrochloride salt (71.0 mg). mp 243 °C (dec); ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1.29 (d, 3H, J = 22.6 Hz, CH₃), 3.65 (dd, 1H, J = 2.3, 12.7 Hz, H-5'), 3.76-3.90 (m, 3H, H-3', H-4', H-5a'), 5.96 (d, 1H, J = 17.3 Hz, H-1'), 6.15 (d, 1H, J = 7.9 Hz, H-5), 8.33 (d, 1H, J = 7.9 Hz, H-6), 8.69 (s, 1.5H, NH), 9.78 (s, 1.5H, NH). ¹⁹F

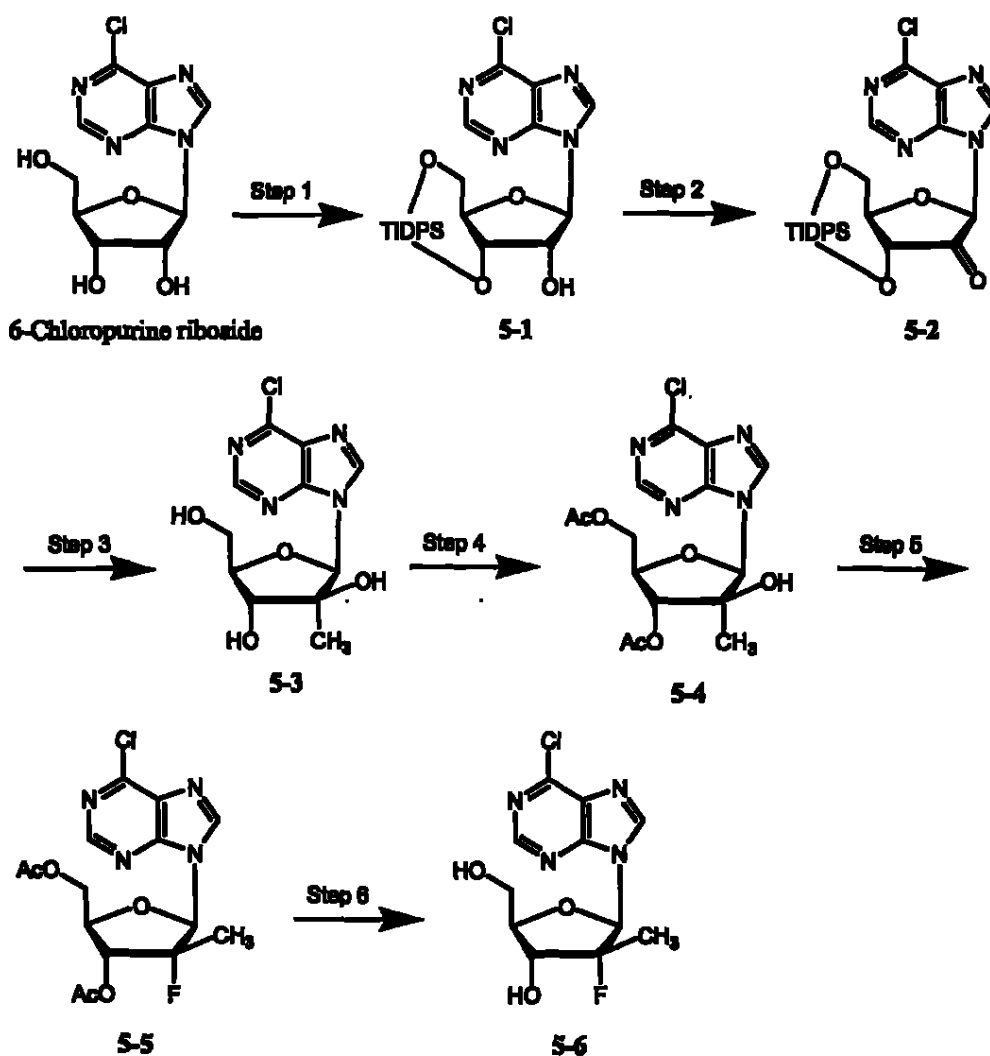
NMR (DMSO- d_6): δ 1.69 (m). Anal. Calcd for $C_{10}H_{14}FN_3O_4 \cdot HCl$: C, 40.62; H, 5.11; N, 14.21. Found: C, 40.80; H, 5.09; N, 14.23.

Example 3

Synthesis of (2'R)-6-Chloro-2'-Deoxy-2'-Fluoro-2'-C-Methylpurine Starting from 6-Chloropurine Riboside.

5

Scheme 5



TIDPS = 1,3-(1,1,3,3-Tetraisopropylidisiloxanylidene)

89 87

Step 1: The nucleoside, 6-chloropurine riboside, (3.18 g, 11.09 mmol) was dissolved in anhydrous pyridine (300 mL) and was treated dropwise with 1,3-dichloro-1,1,3,3-tetraisopropyl-disiloxane (4.08 mL, 12.75 mmol) at 0 °C under an argon atmosphere. The solution was brought to room temp and stirred overnight.

5 The mixture was concentrated to near dryness *in vacuo*, dissolved in a minimal amount of chloroform, and washed with HCl (100 mL, 0.05 N) and NaHCO₃ (5%, 100 mL). The organic layer was dried (Na₂SO₄), filtered, and evaporated to dryness to afford compound 5-1 as an amber glass (6.10 g, >100%) that was used without further purification. ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.01–1.13 (m, 24H), 4.03–4.18 (m, 3H),

10 4.58 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz), 5.01 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.71 (s, 1H).

Step 2: Compound 5-1 (7.13 g, 13.47 mmol) was dissolved in dry THF (35 mL). Anhydrous DMSO (5.11 mL, 72.06 mmol) was added and the resulting solution was cooled to between -20°C and -15°C. Trifluoroacetic anhydride (3.06 mL, 21.69 mmol) was added dropwise over 45 minutes and the solution was stirred

15 between -20 °C and -15 °C for 2 hrs after which anhydrous triethylamine (8.08 mL, 57.92 mmol) was added over 20 min. The crude reaction containing ketone 5-2 was dissolved in Et₂O (25 mL), and the resulting solution was washed with H₂O (2 x 50 mL), dried (Na₂SO₄) and the solvents were removed *in vacuo* to give a yellow solid that was purified on a silica gel column eluting with a stepwise stepwise gradient of

20 0–50% petroleum ether-diethyl ether afforded compound 5-2 as a mixture with the corresponding geminal diol. The glass was dissolved in CH₂Cl₂ and stirred over an excess of MgSO₄ for 36 h. The mixture, free from the geminal diol, was filtered, and evaporated to dryness to afford compound 5-2 as an amber glass (7.0 g, 97%). ¹H NMR (CDCl₃): δ 1.01–1.13 (m, 24H), 4.09–4.22 (m, 3H), 5.55 (d, 1H, *J* = 9.6

25 Hz), 5.80 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

Step 3: A solution of compound 5-2 (7.0 g, 13.26 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (45 mL) was cooled to -78 °C with stirring under an argon atmosphere. To the solution was added methylmagnesium bromide (15.85 mL, 3.0 M in ethyl ether) dropwise over a 30 min period. After stirring for an additional 3 h

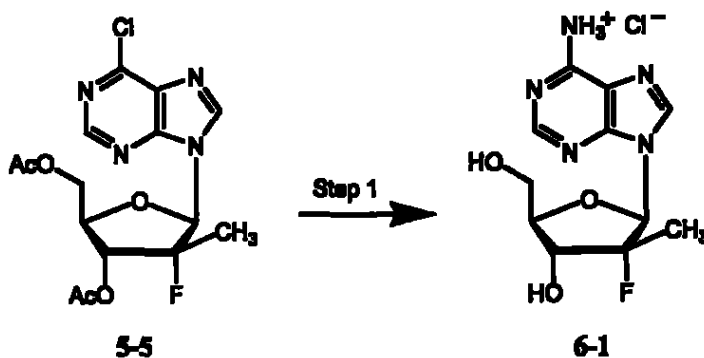
30 at -78 °C, the reaction was quenched by the careful addition of aqueous 1 M NH₄Cl (50.0 mL). After warming to room temperature, the mixture was washed with H₂O

(2 x 500 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated to dryness to give a brown foam (3.8 g) that was dissolved in tetrahydrofuran (50 mL) and treated with a solution of TBAF (18.9 mL, 1 M solution in THF) and glacial acetic acid (0.85 mL) at room temp. The solution was stirred at room temp for 2h, concentrated to dryness, and purified by silica gel chromatography to give compound 5-3 (2.0 g, 50%).

Step 4: Compound 5-3 (0.491 g, 1.63 mmol) was dissolved in pyridine (3 mL) and treated with acetic anhydride (0.38 mL, 4.08 mmol) at room temp. The solution was stirred at room temp for 2 h after which time, the solution was concentrated to dryness and treated with diethyl ether (10 mL) and water (5 mL). The organic layer was further washed with water (2 x 10 mL), dried (Na_2SO_4), filtered, and evaporated to dryness to give compound 5-4 as a foam (0.450 g, 91.0%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.39 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.27 (m, 1H), 4.49 (dd, 1H, $J = 4.2, 11.9$ Hz), 4.57 (dd, 1H, $J = 6.16, 11.9$ Hz), 5.14 (d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 6.25 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.75 (s, 1H).

Step 5: Compound 5-4 (0.100 g, 0.259 mmol) was dissolved in anhydrous toluene (3.0 mL) under argon and cooled to -20°C . DAST (0.2 mL, 1.55 mmol) was added slowly and the cooling bath was removed after the addition was complete. Stirring was continued for 1 h and the mixture was poured into satd NaHCO_3 (100 mL) and washed until gas evolution ceased. The organic phase was dried (Na_2SO_4), concentrated, and purified by silica gel chromatography eluting with 30% Et_2O -petroleum ether gave pure 5-5 (0.028 g, 27.9%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.24 (d, 3H, $J = 22.8$ Hz), 2.20 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4.41-4.55 (m, 3H), 4.47 (dd, 1H, $J = 9.2, 22.0$ Hz), 6.37 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz), 8.45 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

Step 6: Compound 5-5 (0.018 g, 0.047 mmol) was dissolved in methanol (5 mL) and treated with a solution of sodium methoxide (3.6 mg, 0.67 mmol) in methanol (5 mL). The solution was stirred at room temp for 1 h, neutralized with concd acetic acid and chromatographed on silica gel eluting with a stepwise gradient of Et_2O /methanol (0-5%) to afford compound 5-6 (0.010 g, 70.9%). ^1H NMR (CDCl_3): δ 1.23 (d, 3H, $J = 22.4$ Hz), 4.04 (dd, 1H, $J = 2.11, 12.5$ Hz), 4.17 (dd, 1H, $J = 1.5, 9.2$ Hz), 4.25 (dd, 1H, $J = 1.9, 12.3$ Hz), 4.61 (dd, 1H, $J = 9.2, 22.3$ Hz), 6.37 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz), 8.70 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

Example 4**Synthesis of (2'R)-2'-Deoxy-2'-Fluoro-2'-C-Methyladenosine Starting from (2'R)-6-Chloro-2'-Deoxy-2'-Fluoro-2'-C-Methylpurine****Scheme 6**

5

Step 1: Compound 5-5 (0.100 g, 0.26 mmol) was heated in a pressure tube with methanolic ammonia (ca. 7 N, 25 mL) at 80 °C for 12 h. The crude reaction was pre-adsorbed onto silica gel and purified by column chromatography eluting with a stepwise gradient of Et₂O-MeOH (0-5%). The impure product was converted to the hydrochloride salt by dissolving the compound in a minimal amount of ethanol and treating the solution with 0.5 mL of a 0.6 M HCl solution. Concentration to near dryness gave compound 6-1 as off-white crystals (0.020g, 24.2%). ¹H NMR (CD₃OD): δ 1.19 (d, 3H, *J* = 22.3 Hz), 3.88 (dd, 1H, *J* = 2.7, 12.7 Hz), 4.06 (dd, 1H, *J* = 2.1, 12.5 Hz), 4.11 (app d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 4.35 (dd, 1H, *J* = 9.4, 24.5 Hz), 6.35 (d, 1H, *J* = 16.5 Hz), 8.43 (s, 1H), 8.85 (s, 1H).

15

Example 5**Antiviral Activity of (2'R)-2'-Deoxy-2'-Fluoro-2'-C-Methylcytidine****HCV Replicon Assay**

The anti-flavivirus activity of the compounds was determined as described by Stuyver, et al. ("Ribonucleoside analogue that blocks replication of bovine viral diarrhea and hepatitis C viruses in culture", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 47:244-254 (2003)). The compound was dissolved in DMSO and

20

92 52

added to the culture media at final concentrations ranging from 3 to 100 μM . A 4-days incubation resulted in dose-dependant reduction of the replicon HCV RNA (Figure 1A). A 1-log reduction of replicon RNA (or EC_{50} value) was reached at approximately 2.5 μM . Measurement of the reduction of rRNA gave an indication of the inhibitory effect on cellular polymerases. Subtraction of this cellular toxicity value from the antiviral values resulted in the therapeutic index line and EC_{50} value. Based on these calculations, an average EC_{50} value, corrected for cellular toxicity, of approximately 2.5 μM was obtained. Figure 1A shows the dose-dependant reduction of the replicon HCV RNA based on the treatment with (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine. The viral reduction was compared to the reduction of cellular RNA levels (ribosomal RNA) to obtain therapeutic index values. EC_{50} represents the effective concentration 90% at 96 hours following the dose dependant administration of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine. Figure 1B shows the prolonged reduction in replicon HCV RNA up to 7 days following treatment with 5 and 25 μM .

The activity of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine in the replicon system is summarized in Table 1. The EC_{50} values for (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine as well as 2'-C-methylcytidine and 2'-C-methyladenosine are shown for three separate replicon clones (HCV-WT (Wild Type), 9-13 and 21-5) as well as two other clones (S282T and rRNA). The EC_{50} values for (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine were in the range of 1.6 to 4.6 μM for the replicon clones. In contrast the EC_{50} values for 2'-C-methylcytidine were in the range of 6.6-37.4 μM . Interestingly, the EC_{50} values for 2'-C-methyladenosine were comparable to those of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine. The activity of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine and 2'-C-methylcytidine in other replicons tested is shown in Table 2.

Polymerase Assay

Table 3 shows the potency of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine-5'-triphosphate (TP) in the NS5B polymerase assay. The inhibitory concentration 50% was determined to be in the range of 1.7 to 7.7 μM .

q3 4

Toxicity

A summary of the toxicity data for (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine using the mitochondrial toxicity assay is shown in Tables 6 and 7. Table 7 shows the lack of effects of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine and 2'-C-methylcytidine on mitochondrial DNA synthesis and lack of effects on lactic acid increase in this assay. Results shows the relative lack of toxicity of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine. Table 6 shows a cytotoxicity analysis in various cell lines (Clone A, Huh7, HepG2, MDBK, FBM, CEM, Vero, MRC-5). Cytotoxic concentration 50% (CC₅₀) was greater than 75-100µM in all clones tested for (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine as well as 2'-C-methylcytidine. In contrast is the relative toxicity of 2'-C-methyladenosine.

The effects the nucleoside analogs tested on human bone marrow cells is depicted in Table 9. As shown, the IC₅₀ values for 2'-methyl-2'-fluorocytidine were significantly higher (98.2, BFU-E) and 93.9 (CFU-GM) as compared to 2'-methylcytidine or AZT. Results show that 2'-methyl-2'-fluorocytidine was significantly less toxic than compared to the other nucleoside compounds.

Animal Studies

Figure 2 depicts the average weight change (%) of female Swiss mice in vivo the toxicity analysis of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine at various doses. Intraperitoneal injections were given on days 0 to day 5 of the 0, 3.3, 10, 33, 100 mg/kg. Each dosing group contained 5 mice and no mice died during the 30-day study. No significant toxicity was observed in the mice.

Figure 3 and Table 6 summarize the pharmacokinetic parameters of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine in Rhesus monkeys given a single dose (33.3 mg/kg) oral (Table 6, Figure 3) or intravenous dose (Figure 3) of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine.

Other Antiviral Activity

94 ~~95~~

Summary of the range of antiviral activity of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine is shown in Table 4. Table shows that in addition to HCV virus (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine shows activity against Rhinovirus, West Nile virus, Yellow Fever virus, and Dengue virus.

5 Table 5 shows the lack of activity of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine on HCV surrogate models BVDV as well as other viruses including HIV, HBV and Corona virus. In contrast, 2'-C-methylcytidine and 2'-C-methyladenosine show greater activity in the HCV surrogate model, BVDV. These results show the necessity for screening this series of compounds against the HCV replicon system versus surrogate HCV systems.

10

Table 1: Summary of the Anti-HCV Replicon Activity of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine*

Replicon	(2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine	2'-C-methylcytidine	2'-C-methyladenosine
HCV-WT 1b	4.6 ± 2.0	21.9 ± 4.3	2.1 ± 0.27
S282T mut. 1b	30.7 ± 11.7	37.4 ± 12.1	>100
9-13 (subgenomic)	4.6 ± 2.3	13.0	0.7
21-5 (full-length)	1.6 ± 0.7	6.6	0.6

* Values represent EC₅₀ (μM)

95 4

Table 2: Activity of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine and 2'-C-methylcytidine in other Replicons

	(2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine			2'-C-methylcytidine		
Replicon	EC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)		EC ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)	
		GAPDH	MTT		GAPDH	MTT
1b (Ntat)	3.8	>100	>100	27.2	>100	>100
1b (Btat)	11.5	>100	>100	31.1	>100	>100
1a (pp1aSI-7)	34.7	>100	>100	35.0	>100	>100

Table 3: HCV 1b NS5B Polymerase Assay (IC₅₀, μM)

	(2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine TP	2'-C-methylcytidine TP	2'-C-methyladenosine TP
Wild-Type NS5B	1.7 ± 0.4 ^a	6.0 ± 0.5	20.6 ± 5.2
	7.7 ± 1.2 ^b		
S282T	2.0 ^a	26.9 ± 5.5	>100
	8.3 ± 2.4 ^c		

5 ^a Values determined using batch 1; ^b Value determined using batch 2 and 3; and ^c Value determined using batch 2.

96 ~~76~~

Table 4: Summary of Antiviral Activity of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine

Virus	Cell	EC ₅₀ , CPE (μM)	EC ₅₀ , NR ^a (μM)	CC ₅₀ , CPE (μM)	CC ₅₀ , NR ^a (μM)
West Nile	Vero	32	12	>100	32
Dengue Type 2	Vero	32/55	>100/>100	>100	>100
Yellow Fever	Vero	19/3.2	32/12	>100	>100
Influenza A (H1N1)	MDCK	>100	>100	>100	>100
Influenza A (H3N2)	MDCK	>100	>100	>100	>100
Influenza B	MDCK	>100	>100	>100	>100
Rhinovirus Type 2	KB	25	20	>100	>100
VRE	Vero	>100	>100	>100	>100
SARSCoV	Vero	>100	>100	>100	>100

^aNR = Neutral Red.

5 Table 5: Summary of Antiviral Activity of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine

Virus	(2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine (EC ₅₀ , μM)	2'-C-methylcytidine (EC ₅₀ , μM)	2'-C-methyladenosine (EC ₅₀ , μM)
BVDV _{nsp}	>22	0.5	1.2
BVDV _{cp}	>100	2	1.5
RSV	>100	>100	>100
HIV ^a	>100	ND	ND
HBV	>10	>10	ND
Coronavirus 229E	>100	ND	ND

ND = Not determined.

97 ~~5~~

Table 6: Cytotoxicity Studies^a

Cell Line	(2' <i>R</i>)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'- <i>C</i> -methylcytidine CC ₅₀ , μ M	2'- <i>C</i> -methylcytidine CC ₅₀ , μ M	2'- <i>C</i> -methyladenosine CC ₅₀ , μ M
CloneA	>100	>100	37
Hnh7	>100	>100	30
HepG2	75	>100	58
MDBK	>100	>100	
PBM	>100		
CEM	>100		
Vero	>100		
MRC-5	>100		

^aResults determined using MTS assay.

5

Table 7: Mitochondrial Toxicity Study

Compound	mtDNA Synthesis (IC ₅₀ , μ M)	Lactic Acid Increase
(2' <i>R</i>)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'- <i>C</i> -methylcytidine	>25	No effect $\geq 33\mu$ M
2'- <i>C</i> -methylcytidine	>25	No effect $\geq 33\mu$ M

10

Table 8: Preliminary PK Parameters in Rhesus Monkeys Following a Single Oral Dose of (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methylcytidine at 33.3 mg/kg

98 ~~99~~

Parameter	Units	Mean ± SD
C _{max}	μM	9.6 ± 2.7
T _{max}	hours	2 ± 1
AUC _{0-12h}	μMxh	44.2 ± 22.2
T 1/2	hours	3.9 ± 0.1
Bioavailability	F%	21 ± 11

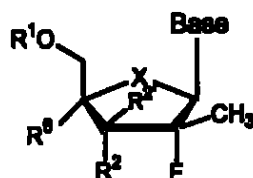
Table 9: Effect of Nucleoside Analogs on Human Bone Marrow Cells

Compound (β-D-analog)	BFU-E	CFU-GM
	IC ₅₀ (μM)	
2'-fluoro-2'-C-methylcytidine	98.2	93.9
2'-C-methylcytidine	20.1	13.2
AZT	0.08	0.95

99 ~~10~~

WE CLAIM:

1. A (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L) of the formula:



5

wherein

Base is a purine or pyrimidine base;

X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (R, S, or racemic), C(W)₂,
wherein W is F, Cl, Br, or I;

10

R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate; R² is H or phosphate; R¹ and R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

15

20

25

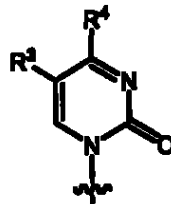
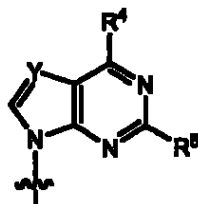
R² and R² are independently H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, vinyl, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄

alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl),
 SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄
 acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄
 alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl),
 5 N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl
 and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three
 halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄
 alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄
 acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄
 10 alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄
 alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl),
 SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄
 acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄
 alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl),
 15 N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R^{2'} can be linked
 together to form a vinyl optionally substituted by one or two
 of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂; and

R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano
 (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH),
 20 fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂,
 CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkyne (optionally substituted), or
 fluoro;

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

2. The (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D or β-L) of
 25 claim 1 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein Base
 is selected from the group consisting of:



(a)

(b)

wherein

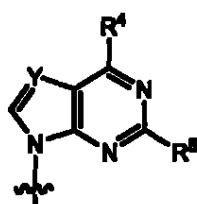
Y is N or CH.

5 R^3 , R^4 and R^5 are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; and,

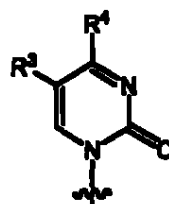
15 R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆ or optionally substituted acyl.

20 3. The (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D) of claim 1 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof,

wherein Base is selected from the group consisting of (a) or (b):



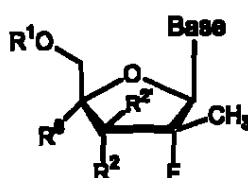
(a)



(b)

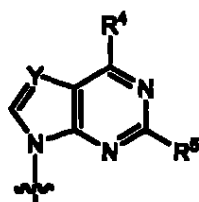
and wherein R^1 is H, R^2 is OH, R^3 is H, R^4 is H, and R^5 is NH_2 or OH, and R^6 is NH_2 or OH, and R^7 is NH_2 .

4. A (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L) of the
5 formula:

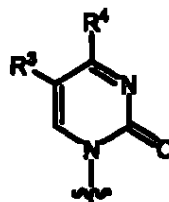


wherein

Base is selected from the group consisting of



(a)



(b)

Y is N or CH;

R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other

pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate; R² is H or phosphate; R¹ and R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

5 R² and R^{2'} are independently H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, vinyl, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R^{2'} can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

30 R³, R⁴ and R⁵ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆

5 such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

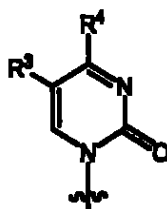
R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆ or optionally substituted acyl;

10 R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH), fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

15 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

5. The (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D) of claim 4 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, wherein

Base is

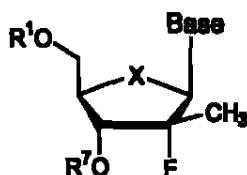


20

and R¹ is H, R² is OH, R⁵ is H, R³ is H, R⁴ is NH₂ or OH, and R⁶ is H.

PS
4

6. A (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D or β -L) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the structure:



wherein Base is a purine or pyrimidine base;

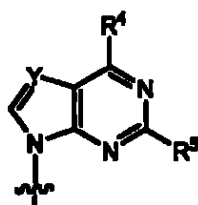
5 X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), C(W)₂, wherein W is F, Cl, Br, or I; and,

R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ or R⁷ is independently H or phosphate; R¹ and R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group.

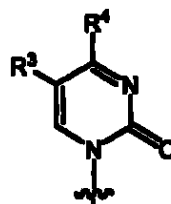
7. The (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D or β -L) of claim 6 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof,

wherein Base is selected from the group consisting of:

106
106



(a)



(b)

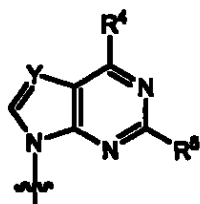
Y is N or CH;

R³, R⁴ and R⁵ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; and,

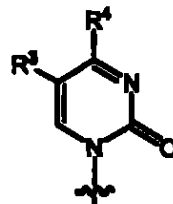
R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl.

8. The (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D) of claim 6 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof,

wherein Base is selected from the group consisting of (a) or (b):



(a)



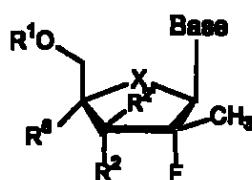
(b)

and wherein R^1 and R^7 are H, R^3 is H, and R^4 is NH_2 or OH, and R^5 is NH_2 .

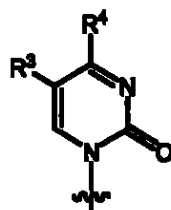
5

9. A (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L) of the formula:

10



wherein Base is



X is O, S, CH_2 , Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), $C(W)_2$,
wherein W is F, Cl, Br, or I;

15

R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl,

including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzy, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate; R² is H or phosphate; R¹ and R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

R² and R⁷ are independently H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, vinyl, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₁₈ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R⁷ can be linked

together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

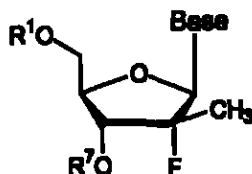
5 R³ and R⁴ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆ halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂ halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; and,

15 R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆ or optionally substituted acyl.

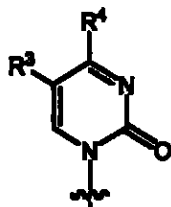
20 R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH), fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkynes (optionally substituted), or fluoro;

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

25 10. A (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D or β-L) of the formula



wherein Base is



5 **R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its**
 10 **peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other**
 15 **pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate; R² is H or phosphate; R¹ and R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;**

20 **R³ and R⁴ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆**

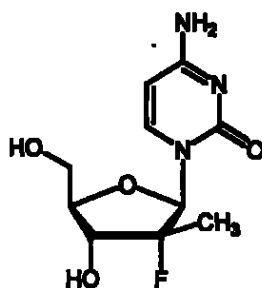
5

such as $C\equiv CH$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C_2-C_6 , lower alkoxy of C_1-C_6 such as CH_2OH and CH_2CH_2OH , halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C_1-C_6 , CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, $CH=CHCO_2R'$;

R' is an optionally substituted alkyl of C_1-C_{12} (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C_2-C_6 , optionally substituted lower alkenyl of C_2-C_6 , or optionally substituted acyl;

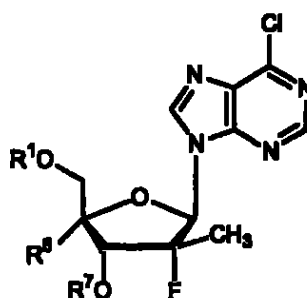
10 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

11. A (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the formula:



15

12. A (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the formula:

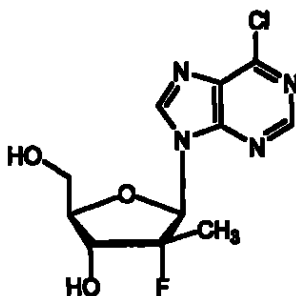


wherein

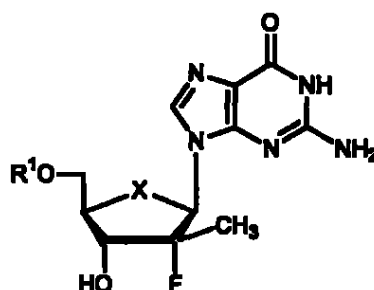
R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 or R^7 is independently H or phosphate; R^1 and R^7 can also be linked with cyclic phosphate group; and,

R^6 is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hydroxy methyl (CH_2OH), fluoromethyl (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alkyne (optionally substituted), or fluoro.

13. A (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the formula:



14. A (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the formula:



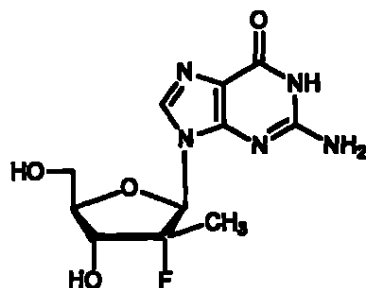
wherein

5 X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), C(W)₂, wherein W is F, Cl, Br, or I; and

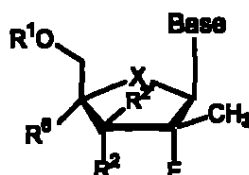
10 R¹ is H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, 15 including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate.

20

15. A (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the formula:



16. A pharmaceutical composition comprising a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D or β -L) of the formula:



5

wherein

Base is a purine or pyrimidine base;

X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), C(W)₂, wherein W is F, Cl, Br, or I;

10

R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound

15

20

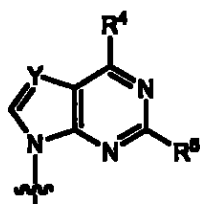
wherein R¹ is H or phosphate; R² is H or phosphate; R¹ and R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

R² and R⁷ are independently H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, vinyl, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkynyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkynyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R⁷ can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

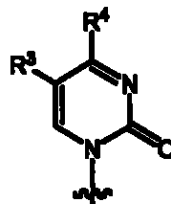
R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH), fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, a pharmaceutically acceptable carrier.

17. The composition of claim 16, wherein Base is selected from the group consisting of:



(a)



(b)

5

wherein

Y is N or CH.

10

R^3 , R^4 and R^5 are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH_2 , NHR' , NR'_2 , lower alkyl of C_1-C_6 , halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C_1-C_6 such as CF_3 and CH_2CH_2F , lower alkenyl of C_2-C_6 such as $CH=CH_2$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C_2-C_6 such as $CH=CHCl$, $CH=CHBr$ and $CH=CHI$, lower alkynyl of C_2-C_6 such as $C\equiv CH$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C_2-C_6 , lower alkoxy of C_1-C_6 such as CH_3OH and CH_2CH_2OH , halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C_1-C_6 , CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, $CH=CHCO_2R'$; and,

15

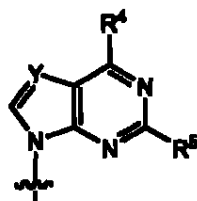
20

R^1 is an optionally substituted alkyl of C_1-C_{12} (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C_2-C_6 , optionally substituted lower alkenyl of C_2-C_6 , or optionally substituted acyl.

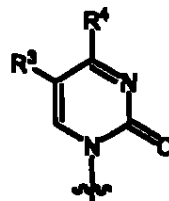
18. The composition of claim 16, wherein

Base is selected from the group consisting of (a) or (b):

117



(a)

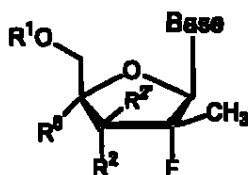


(b)

and wherein R^1 is H, R^2 is OH, R^3 is H, R^4 is H, and R^5 is NH_2 or OH, and R^6 is NH_2 .

5

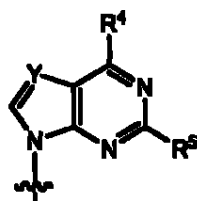
19. A pharmaceutical composition comprising a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L) of the formula:



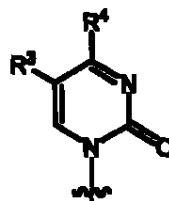
10

wherein

Base is selected from the group consisting of



(a)



(b)

Y is N or CH;

15

R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl,

110
9d
7

including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate; R² is H or phosphate; R¹ and R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

R² and R^{2'} are independently H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, vinyl, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkynyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₁₈ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkynyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R^{2'} can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

119

R^3 , R^4 and R^5 are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₃OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

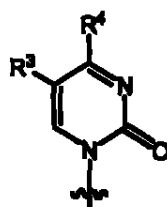
R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl;

R^6 is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH), fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof in a pharmaceutically acceptable carrier.

20. The composition of claim 19, wherein

Base is

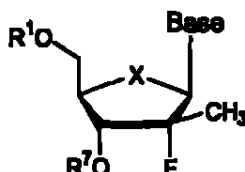


115

20

and R^1 is H, R^2 is OH, R^3 is H, R^4 is NH_2 or OH, and R^6 is H.

- 5 21. A pharmaceutical composition comprising a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, in a pharmaceutically acceptable carrier, of the structure:



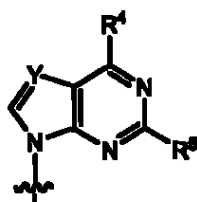
wherein Base is a purine or pyrimidine base;

- 10 X is O, S, CH_2 , Se, NH, N-alkyl, CHW (R, S, or racemic), $C(W)_2$,
wherein W is F, Cl, Br, or I; and,

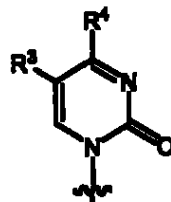
- 15 R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid,
20 including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 or R^7 is independently H or phosphate; R^1 and R^7
25 can also be linked with cyclic phosphate group.

22. The composition of claim 21, wherein

Base is selected from the group consisting of:



(a)



(b)

5

Y is N or CH;

10

R^3 , R^4 and R^5 are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; and,

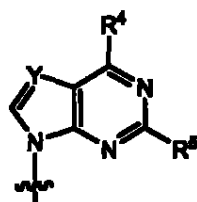
15

R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆ or optionally substituted acyl.

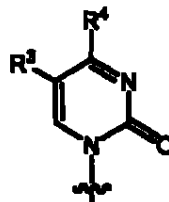
20

23. The composition of claim 21, wherein

Base is selected from the group consisting of (a) or (b):



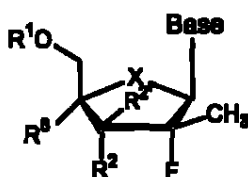
(a)



(b)

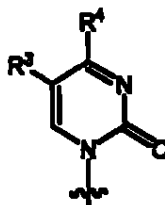
and wherein R^1 and R^7 are H, R^3 is H, and R^4 is NH_2 or OH, and R^5 is NH_2 .

- 5 24. A pharmaceutical composition comprising a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L) of the formula:



wherein

Base is



10

X is O, S, CH_2 , Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), $C(W)_2$,
wherein W is F, Cl, Br, or I;

15

R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl,

wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate; R² is H or phosphate; R¹ and R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

R² and R^{2'} are independently H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, vinyl, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkynyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₁₈ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkynyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R^{2'} can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

R³ and R⁴ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃

5 and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, lower alkenyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$ such as $\text{CH}=\text{CH}_2$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$ such as $\text{CH}=\text{CHCl}$, $\text{CH}=\text{CHBr}$ and $\text{CH}=\text{CHI}$, lower alkynyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$ such as $\text{C}\equiv\text{CH}$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$, lower alkoxy of $\text{C}_1\text{-C}_6$ such as CH_2OH and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of $\text{C}_1\text{-C}_6$, CO_2H , $\text{CO}_2\text{R}'$, CONH_2 , CONHR' , CONR'_2 , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}'$;

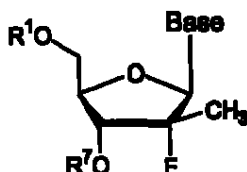
10 R' is an optionally substituted alkyl of $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$, optionally substituted lower alkenyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$, or optionally substituted acyl; and

15 R^6 is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hydroxy methyl (CH_2OH), fluoromethyl (CH_2F), azido (N_3), CHCN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

20

25. A pharmaceutical composition comprising a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside ($\beta\text{-D}$ or $\beta\text{-L}$) of the formula:

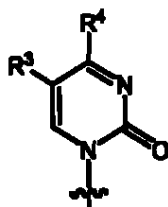


25

wherein

Base is

125 127



5 R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid,
 10 including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 or R^7 is independently H or phosphate; R^1 and R^7
 15 can also be linked with cyclic phosphate group;

20 R^3 and R^4 are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆
 25 such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

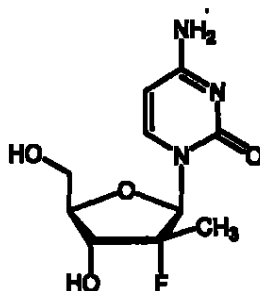
R^7 is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally

substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl;

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, in a pharmaceutically acceptable carrier.

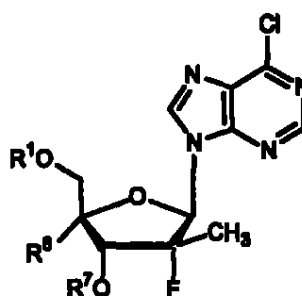
5

26. A pharmaceutical composition comprising a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, in a pharmaceutically acceptable carrier of the formula:



10

27. A pharmaceutical composition comprising a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L), or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, in a pharmaceutically acceptable carrier, of the formula:



15

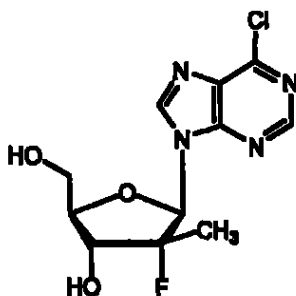
wherein

R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl,

including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ or R⁷ is independently H or phosphate; R¹ and R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group; and,

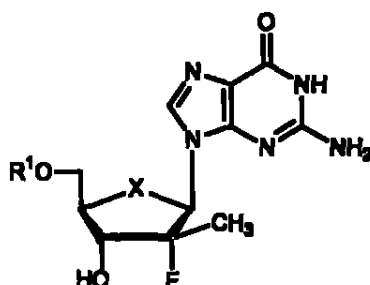
R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH), fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkyne (optionally substituted), or fluoro.

28. A pharmaceutical composition comprising a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, in a pharmaceutically acceptable carrier, of the formula:



128 9

29. A pharmaceutical composition comprising a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof in a pharmaceutically acceptable carrier of the formula:



5

wherein

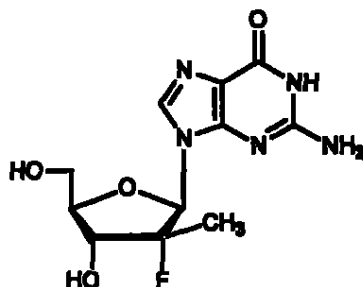
X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), C(W)₂,
wherein W is F, Cl, Br, or I; and

R¹ is H, phosphate, including monophosphate, diphosphate,
triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-
phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl,
including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl,
including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its
peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or
arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl,
wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid,
including a phospholipid, an L or D-amino acid, a
carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other
pharmaceutically acceptable leaving group which when
administered *in vivo* is capable of providing a compound
wherein R¹ is H or phosphate;

20

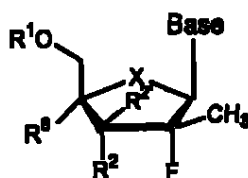
12/2

30. A pharmaceutical composition comprising a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, in a pharmaceutically acceptable carrier, of the structure:



5

31. Use of an an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D or β -L) of the formula:



10

wherein

Base is a purine or pyrimidine base;

X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), C(W)₂,
wherein W is F, Cl, Br, or I;

15

R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid,

20

130 75

including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate; R² is H or phosphate; R¹ and R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

R² and R^{2'} are independently H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, vinyl, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkynyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₁₈ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkynyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R^{2'} can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

R⁴ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH), fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂,

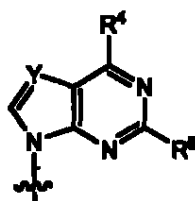
131 5

CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, alkynes (optionally substituted), or fluoro;

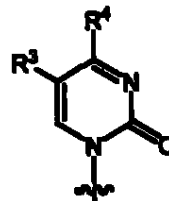
or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of hepatitis C infection in a host.

32. The use of claim 31,

wherein Base is selected from the group consisting of:



(a)



(b)

Y is N or CH.

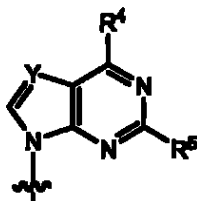
R^3 , R^4 and R^5 are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH_2 , NHR' , NR'_2 , lower alkyl of $\text{C}_1\text{-C}_6$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of $\text{C}_1\text{-C}_6$ such as CF_3 and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, lower alkenyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$ such as $\text{CH}=\text{CH}_2$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$ such as $\text{CH}=\text{CHCl}$, $\text{CH}=\text{CHBr}$ and $\text{CH}=\text{CHI}$, lower alkynyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$ such as $\text{C}\equiv\text{CH}$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$, lower alkoxy of $\text{C}_1\text{-C}_6$ such as CH_2OH and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of $\text{C}_1\text{-C}_6$, CO_2H , $\text{CO}_2\text{R}'$, CONH_2 , CONHR' , CONR'_2 , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}'$; and,

R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl.

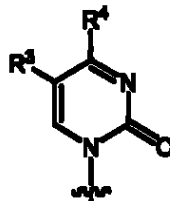
5

33. The use of claim 31, wherein

Base is selected from the group consisting of (a) or (b):



(a)



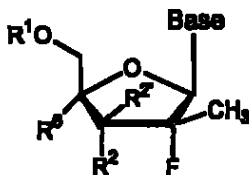
(b)

10

and wherein R¹ is H, R² is OH, R³ is H, R⁴ is H,
and R⁵ is NH₂ or OH, and R⁶ is NH₂.

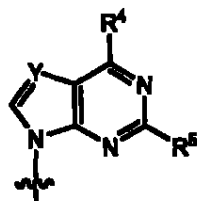
34. Use of an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D or β-L) of the formula:

15

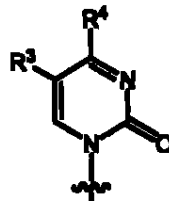


wherein

Base is selected from the group consisting of



(a)



(b)

and wherein Y is N or CH;

R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 is H or phosphate; R^2 is H or phosphate; R^1 and R^2 or R^7 can also be linked with cyclic phosphate group;

R^2 and R^2 are independently H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, vinyl, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkynyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkenyl), $O(C_{1-4}$ acyl), $O(C_{1-4}$ alkyl), $O(C_{1-4}$ alkenyl), $S(C_{1-4}$ acyl), $S(C_{1-4}$ alkyl), $S(C_{1-4}$ alkynyl), $S(C_{1-4}$ alkenyl), $SO(C_{1-4}$ acyl), $SO(C_{1-4}$ alkyl), $SO(C_{1-4}$ alkynyl), $SO(C_{1-4}$ alkenyl), $SO_2(C_{1-4}$ acyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkynyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkenyl), $O_3S(C_{1-4}$ acyl), $O_3S(C_{1-4}$ alkyl), $O_3S(C_{1-4}$ alkynyl), NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alkyl), $NH(C_{1-4}$ alkenyl), $NH(C_{1-4}$ alkynyl), $NH(C_{1-4}$ acyl), $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $N(C_{1-18}$ acyl) $_2$, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N_3 , CN, one to three

5 halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R³ can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

15 R³, R⁴ and R⁵ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

25 R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl;

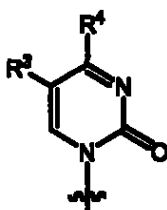
30 R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH), fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NECH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

135
4
D

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of hepatitis C infection in a host.

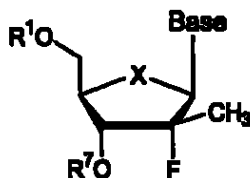
5 35. The use of claim 34, wherein

Base is



10 and R¹ is H, R² is OH, R³ is H, R⁴ is NH₂ or OH, and R⁵ is H.

36. Use of an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D or β-L) of the structure:



15 wherein Base is a purine or pyrimidine base;

X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (R, S, or racemic), C(W)₂, wherein W is F, Cl, Br, or I; and,

20 R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl,

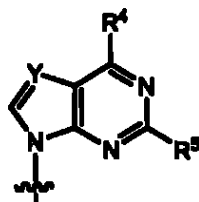
136
78

including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ or R² is independently H or phosphate; R¹ and R² can also be linked with cyclic phosphate group; and

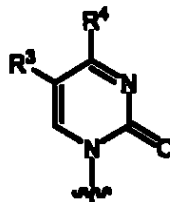
or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of hepatitis C infection in a host.

37. The use of claim 36, wherein

Base is selected from the group consisting of:



(a)



(b)

Y is N or CH;

R³, R⁴ and R⁵ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as

137

5

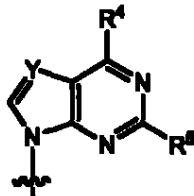
CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; and,

10

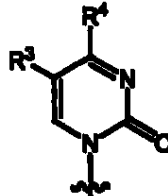
R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl.

38. The use of claim 36, wherein

Base is selected from the group consisting of (a) or (b):



(a)



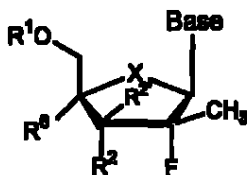
(b)

15

and wherein R¹ and R⁷ are H, R³ is H, and R⁴ is NH₂ or OH, and R⁵ is NH₂.

20

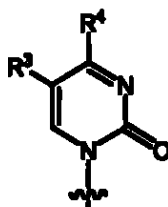
39. Use of an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D or β-L) of the formula:



138 2/

wherein

Base is



5 X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (R, S, or racemic), C(W)₂,
wherein W is F, Cl, Br, or I;

10 R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate; R² is H or phosphate; R¹ and R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

20 R² and R^{2a} are independently H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, vinyl, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄

139 ~~138~~

alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl),
 N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₁₈ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl
 and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three
 halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄
 5 alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄
 acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄
 alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄
 alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl),
 SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄
 10 acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄
 alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl),
 N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R² can be linked
 together to form a vinyl optionally substituted by one or two
 of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

15 R³ and R⁴ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH,
 OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆,
 halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃
 and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂,
 halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as
 20 CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆
 such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-
 C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH,
 halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H,
 CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H,
 25 CH=CHCO₂R';

R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the
 alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally
 substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower
 alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl;

30 R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano
 (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH),

140

fluoromethyl (CH_2F), azido (N_3), CHCN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

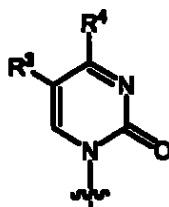
5 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier for the treatment or prophylaxis of hepatitis C infection in a host

40. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L) of the formula:



wherein

Base is



15 R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its
20 peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a

H1

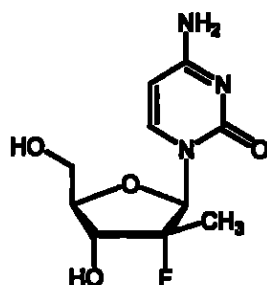
carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ or R⁷ is independently H or phosphate; R¹ and R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

R³ and R⁴ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆ halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl.

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of hepatitis C infection in a host

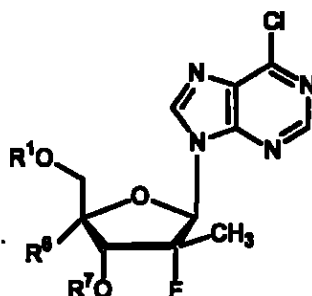
41. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D) of the formula:



or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier for the treatment or prophylaxis of hepatitis C infection in a host.

5

42. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D) of the formula:



wherein

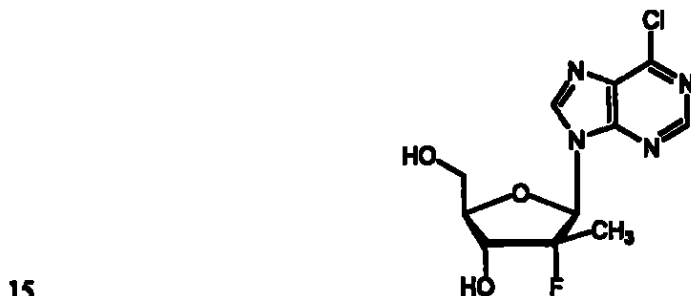
10 R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its
15 peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other
20 pharmaceutically acceptable leaving group which when

administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 or R^7 is independently H or phosphate; R^1 and R^7 can also be linked with cyclic phosphate group; and,

5 R^6 is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hydroxy methyl (CH_2OH), fluoromethyl (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

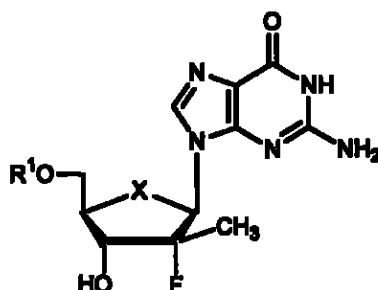
10 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier for the treatment or prophylaxis of hepatitis C infection in a host

43. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D) of the formula:



or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of hepatitis C infection in a host

20 44. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D) of the formula:

144
774

wherein

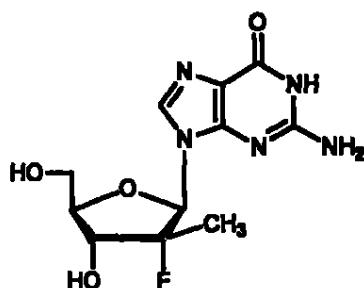
X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), C(W)₂,
wherein W is F, Cl, Br, or I; and

5 R¹ is H, phosphate, including monophosphate, diphosphate,
triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-
phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl,
including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl,
including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its
10 peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or
arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl,
wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid,
including a phospholipid, an L or D-amino acid, a
carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other
15 pharmaceutically acceptable leaving group which when
administered *in vivo* is capable of providing a compound
wherein R¹ is H or phosphate;

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a
pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of hepatitis C
20 infection in a host

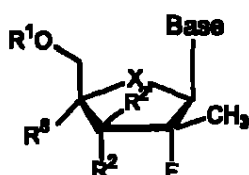
45. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-
2'-C-methyl nucleoside (β-D) of the formula:

5/5



or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of hepatitis C infection in a host.

- 5 46. A method for the treatment or prophylaxis of a rhinovirus infection comprising administering to a host an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L) of the formula:



wherein

- 10 Base is a purine or pyrimidine base;

X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (R, S, or racemic), C(W)₂,
wherein W is F, Cl, Br, or I;

- 15 R¹ and R² are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other
- 20

pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 is H or phosphate; R^2 is H or phosphate; R^1 and R^2 or R^7 can also be linked with cyclic phosphate group;

5 R^2 and R^{2a} are independently H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, vinyl, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $C(O)O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $C(O)O(C_{1-4} \text{ alkynyl})$, $C(O)O(C_{1-4} \text{ alkenyl})$, $O(C_{1-4} \text{ acyl})$, $O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $O(C_{1-4} \text{ alkenyl})$, $S(C_{1-4} \text{ acyl})$, $S(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $S(C_{1-4} \text{ alkynyl})$, $S(C_{1-4} \text{ alkenyl})$, $SO(C_{1-4} \text{ acyl})$, $SO(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $SO(C_{1-4} \text{ alkynyl})$, $SO(C_{1-4} \text{ alkenyl})$, $SO_2(C_{1-4} \text{ acyl})$, $SO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $SO_2(C_{1-4} \text{ alkynyl})$, $SO_2(C_{1-4} \text{ alkenyl})$, $O_3S(C_{1-4} \text{ acyl})$, $O_3S(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $O_3S(C_{1-4} \text{ alkenyl})$, NH_2 , $NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $NH(C_{1-4} \text{ alkenyl})$, $NH(C_{1-4} \text{ alkynyl})$, $NH(C_{1-4} \text{ acyl})$, $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $N(C_{1-4} \text{ acyl})_2$, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N_3 , CN, one to three halogen (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $C(O)O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $C(O)O(C_{1-4} \text{ alkynyl})$, $C(O)O(C_{1-4} \text{ alkenyl})$, $O(C_{1-4} \text{ acyl})$, $O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $O(C_{1-4} \text{ alkenyl})$, $S(C_{1-4} \text{ acyl})$, $S(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $S(C_{1-4} \text{ alkynyl})$, $S(C_{1-4} \text{ alkenyl})$, $SO(C_{1-4} \text{ acyl})$, $SO(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $SO(C_{1-4} \text{ alkynyl})$, $SO(C_{1-4} \text{ alkenyl})$, $SO_2(C_{1-4} \text{ acyl})$, $SO_2(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $SO_2(C_{1-4} \text{ alkynyl})$, $SO_2(C_{1-4} \text{ alkenyl})$, $O_3S(C_{1-4} \text{ acyl})$, $O_3S(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $O_3S(C_{1-4} \text{ alkenyl})$, NH_2 , $NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $NH(C_{1-4} \text{ alkenyl})$, $NH(C_{1-4} \text{ alkynyl})$, $NH(C_{1-4} \text{ acyl})$, $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $N(C_{1-4} \text{ acyl})_2$, OR⁷; R^2 and R^{2a} can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 ;

20 R^6 is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hydroxy methyl (CH_2OH), fluoromethyl (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

47

pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 is H or phosphate; R^2 is H or phosphate; R^1 and R^2 or R^7 can also be linked with cyclic phosphate group;

5 R^2 and R^2 are independently H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, vinyl, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkynyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkenyl), $O(C_{1-4}$ acyl), $O(C_{1-4}$ alkyl), $O(C_{1-4}$ alkenyl), $S(C_{1-4}$ acyl), $S(C_{1-4}$ alkyl), $S(C_{1-4}$ alkynyl), $S(C_{1-4}$ alkenyl), $SO(C_{1-4}$ acyl), $SO(C_{1-4}$ alkyl), $SO(C_{1-4}$ alkynyl), $SO(C_{1-4}$ alkenyl), $SO_2(C_{1-4}$ acyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkynyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkenyl), $O_3S(C_{1-4}$ acyl), $O_3S(C_{1-4}$ alkyl), $O_3S(C_{1-4}$ alkenyl), NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alkyl), $NH(C_{1-4}$ alkenyl), $NH(C_{1-4}$ alkynyl), $NH(C_{1-4}$ acyl), $N(C_{1-4}$ alkyl)₂, $N(C_{1-18}$ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N_3 , CN, one to three halogen (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkynyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkenyl), $O(C_{1-4}$ acyl), $O(C_{1-4}$ alkyl), $O(C_{1-4}$ alkenyl), $S(C_{1-4}$ acyl), $S(C_{1-4}$ alkyl), $S(C_{1-4}$ alkynyl), $S(C_{1-4}$ alkenyl), $SO(C_{1-4}$ acyl), $SO(C_{1-4}$ alkyl), $SO(C_{1-4}$ alkynyl), $SO(C_{1-4}$ alkenyl), $SO_2(C_{1-4}$ acyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkynyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkenyl), $O_3S(C_{1-4}$ acyl), $O_3S(C_{1-4}$ alkyl), $O_3S(C_{1-4}$ alkenyl), NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alkyl), $NH(C_{1-4}$ alkenyl), $NH(C_{1-4}$ alkynyl), $NH(C_{1-4}$ acyl), $N(C_{1-4}$ alkyl)₂, $N(C_{1-4}$ acyl)₂, OR⁷; R^2 and R^2 can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 ;

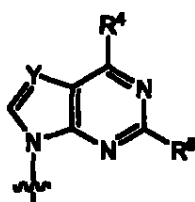
30 R^6 is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hydroxy methyl (CH_2OH), fluoromethyl (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

148
179

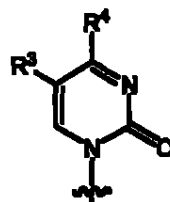
or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier.

47. The method of claim 46,

5 wherein Base is selected from the group consisting of:



(a)



(b)

Y is N or CH.

10 R³, R⁴ and R⁵ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₃OH and CH₃CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; and,

15

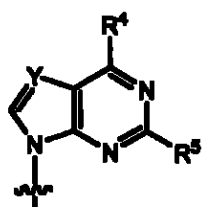
20

wherein R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl.

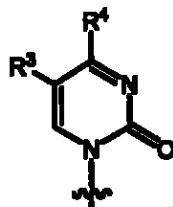
49
5/15

48. The method of claim 46, wherein

Base is selected from the group consisting of (a) or (b):



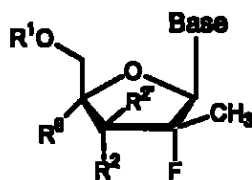
(a)



(b)

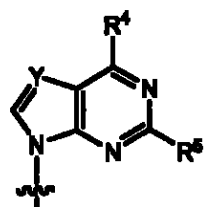
and wherein R^1 is H, R^2 is OH, R^3 is H, R^4 is H, and R^5 is NH_2 or OH, and R^6 is NH_2 .

49. A method for the treatment or prophylaxis of a rhinovirus infection comprising administering to a host an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L) of the formula:

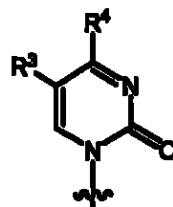


wherein

Base is selected from the group consisting of



(a)



(b)

and wherein Y is N or CH;

R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate; R² is H or phosphate; R¹ and R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

R² and R^{2a} are independently H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, vinyl, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkynyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₁₈ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋

acyl), $O_3S(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $O_3S(C_{1-4} \text{ alkenyl})$, NH_2 , $NH(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $NH(C_{1-4} \text{ alkenyl})$, $NH(C_{1-4} \text{ alkynyl})$, $NH(C_{1-4} \text{ acyl})$, $N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $N(C_{1-4} \text{ acyl})_2$, OR^7 ; R^3 and R^2 can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N_3 , CN , Cl , Br , F , I , NO_2 ;

R^3 , R^4 and R^5 are independently H , halogen including F , Cl , Br , I , OH , OR' , SH , SR' , NH_2 , NHR' , NR'_2 , lower alkyl of C_1-C_6 halogenated (F , Cl , Br , I) lower alkyl of C_1-C_6 such as CF_3 and CH_2CH_2F , lower alkenyl of C_2-C_6 such as $CH=CH_2$ halogenated (F , Cl , Br , I) lower alkenyl of C_2-C_6 such as $CH=CHCl$, $CH=CHBr$ and $CH=CHI$, lower alkynyl of C_2-C_6 such as $C\equiv CH$, halogenated (F , Cl , Br , I) lower alkynyl of C_2-C_6 , lower alkoxy of C_1-C_6 such as CH_3OH and CH_3CH_2OH , halogenated (F , Cl , Br , I) lower alkoxy of C_1-C_6 , CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, $CH=CHCO_2R'$;

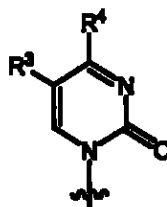
R' is an optionally substituted alkyl of C_1-C_{12} (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C_2-C_6 , optionally substituted lower alkenyl of C_2-C_6 , or optionally substituted acyl;

R^6 is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hydroxy methyl (CH_2OH), fluoromethyl (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier.

50. The method of claim 49, wherein

Base is

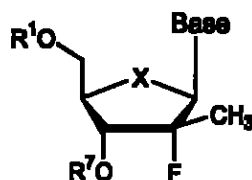


5

and R^1 is H, R^2 is OH, R^2 is H, R^3 is H, R^4 is NH_2 or OH, and R^6 is H.

10

51. A method for the treatment or prophylaxis of a rhinovirus infection comprising administering to a host an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D or β -L) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the structure:



wherein Base is a purine or pyrimidine base;

X is O, S, CH_2 , Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), $C(W)_2$, wherein W is F, Cl, Br, or I; and,

15

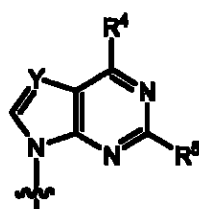
R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid,

20

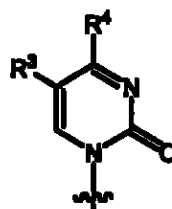
or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier.

47. The method of claim 46,

5 wherein Base is selected from the group consisting of:



(a)



(b)

Y is N or CH.

10 R³, R⁴ and R⁵ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₃OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; and,

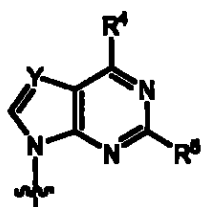
15

20

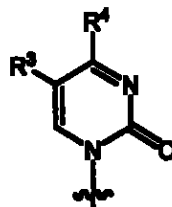
wherein R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl.

48. The method of claim 46, wherein

Base is selected from the group consisting of (a) or (b):



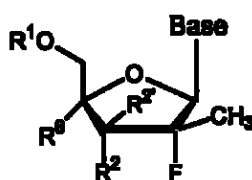
(a)



(b)

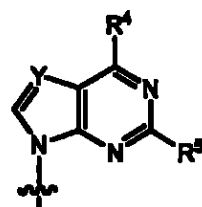
and wherein R¹ is H, R² is OH, R³ is H, R⁴ is H,
and R⁴ is NH₂ or OH, and R⁵ is NH₂.

49. A method for the treatment or prophylaxis of a rhinovirus infection comprising administering to a host an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D or β-L) of the formula:

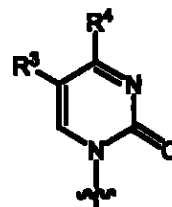


wherein

Base is selected from the group consisting of



(a)



(b)

and wherein Y is N or CH;

R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 is H or phosphate; R^2 is H or phosphate; R^1 and R^2 or R^7 can also be linked with cyclic phosphate group;

R^2 and R^4 are independently H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, vinyl, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkynyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkenyl), $O(C_{1-4}$ acyl), $O(C_{1-4}$ alkyl), $O(C_{1-4}$ alkenyl), $S(C_{1-4}$ acyl), $S(C_{1-4}$ alkyl), $S(C_{1-4}$ alkynyl), $S(C_{1-4}$ alkenyl), $SO(C_{1-4}$ acyl), $SO(C_{1-4}$ alkyl), $SO(C_{1-4}$ alkynyl), $SO(C_{1-4}$ alkenyl), $SO_2(C_{1-4}$ acyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkynyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkenyl), $O_3S(C_{1-4}$ acyl), $O_3S(C_{1-4}$ alkyl), $O_3S(C_{1-4}$ alkynyl), NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alkyl), $NH(C_{1-4}$ alkenyl), $NH(C_{1-4}$ alkynyl), $NH(C_{1-4}$ acyl), $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $N(C_{1-18}$ acyl) $_2$, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N_3 , CN, one to three halogen (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkynyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkenyl), $O(C_{1-4}$ acyl), $O(C_{1-4}$ alkyl), $O(C_{1-4}$ alkenyl), $S(C_{1-4}$ acyl), $S(C_{1-4}$ alkyl), $S(C_{1-4}$ alkynyl), $S(C_{1-4}$ alkenyl), $SO(C_{1-4}$ acyl), $SO(C_{1-4}$ alkyl), $SO(C_{1-4}$ alkynyl), $SO(C_{1-4}$ alkenyl), $SO_2(C_{1-4}$ acyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkynyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkenyl), $O_3S(C_{1-4}$ acyl), $O_3S(C_{1-4}$ alkyl), $O_3S(C_{1-4}$ alkynyl), $O_3S(C_{1-4}$ alkenyl), NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alkyl), $NH(C_{1-4}$ alkenyl), $NH(C_{1-4}$ alkynyl), $NH(C_{1-4}$ acyl), $N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$, $N(C_{1-18}$ acyl) $_2$.

4 acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R^{2a} can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

R³, R⁴ and R⁵ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

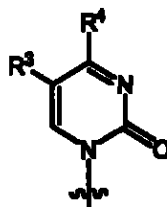
R⁶ is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl;

R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH), fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier.

50. The method of claim 49, wherein

Base is

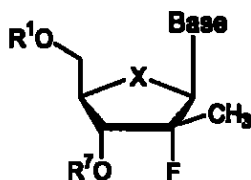


and R¹ is H, R² is OH, R³ is H, R⁴ is
NH₂ or OH, and R⁶ is H.

5

51. A method for the treatment or prophylaxis of a rhinovirus infection comprising administering to a host an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D or β-L) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the structure:

10



wherein Base is a purine or pyrimidine base;

X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (R, S, or racemic), C(W)₂,
wherein W is F, Cl, Br, or I; and,

15

R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid,

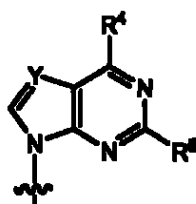
20

150

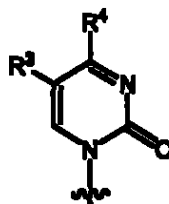
including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 or R^7 is independently H or phosphate; R^1 and R^7 can also be linked with cyclic phosphate group; optionally in a pharmaceutically acceptable carrier.

52. The method of claim 51, wherein

Base is selected from the group consisting of:



(a)



(b)

Y is N or CH;

R^3 , R^4 and R^5 are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH_2 , NHR' , NR'_2 , lower alkyl of $\text{C}_1\text{-C}_6$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of $\text{C}_1\text{-C}_6$ such as CF_3 and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, lower alkenyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$ such as CH=CH_2 , halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$ such as CH=CHCl , CH=CHBr and CH=CHI , lower alkynyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$ such as $\text{C}\equiv\text{CH}$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$, lower alkoxy of $\text{C}_1\text{-C}_6$ such as CH_3OH and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of $\text{C}_1\text{-C}_6$, CO_2H , $\text{CO}_2\text{R}'$, CONH_2 , CONHR' , CONR'_2 , $\text{CH=CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH=CHCO}_2\text{R}'$; and,

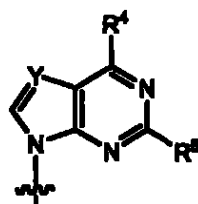
B9 4/7

R¹ is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl.

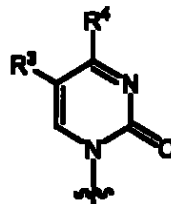
5

53. The method of claim 51, wherein

Base is selected from the group consisting of (a) or (b):



(a)

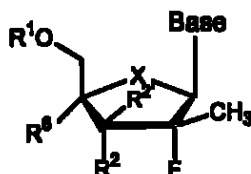


(b)

10

and wherein R¹ and R⁷ are H, R³ is H, and R⁴ is NH₂ or OH, and R⁵ is NH₂.

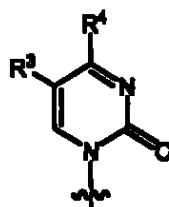
54. A method for the treatment or prophylaxis of a rhinovirus infection comprising administering to a host an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D or β-L) of the formula:



15

wherein

Base is



X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (R, S, or racemic), C(W)₂,
wherein W is F, Cl, Br, or I;

R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate,
diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug,
5 H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl,
including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl,
including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its
peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or
arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl,
10 wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid,
including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic
mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other
pharmaceutically acceptable leaving group which when
administered *in vivo* is capable of providing a compound
15 wherein R¹ is H or phosphate; R² is H or phosphate; R¹ and
R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

R² and R² are independently H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl,
vinyl, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄
20 alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄
acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄
alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄
alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl),
SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄
25 acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄
alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl),
N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₁₈ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl
and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three
halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄
30 alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄
acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄
alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄
alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl),

5 SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R³ can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

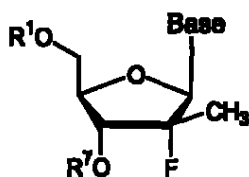
10 R³ and R⁴ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆ halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₃OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

20 R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkynyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl;

25 R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH), fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier.

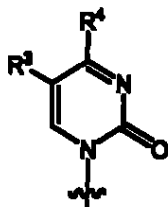
55. A method for the treatment or prophylaxis of a rhinovirus infection comprising administering to a host an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D or β -L) of the formula:



5

wherein

Base is



10

15

20

R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 or R^7 is independently H or phosphate; R^1 and R^7 can also be linked with cyclic phosphate group;

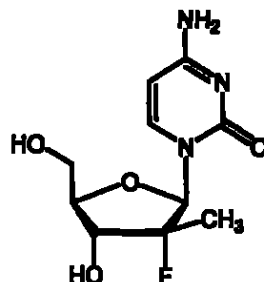
R^3 and R^4 are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆,

halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl;

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier.

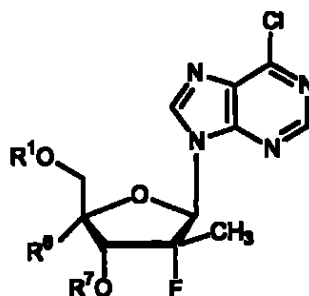
56. A method for the treatment or prophylaxis of a rhinovirus infection comprising administering to a host an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the formula:



optionally in a pharmaceutically acceptable carrier.

57. A method for the treatment or prophylaxis of a rhinovirus infection comprising administering to a host an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-

deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the formula:



wherein

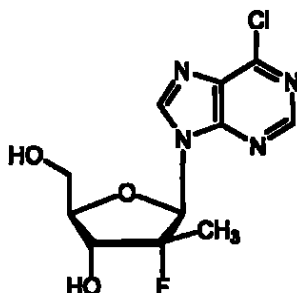
5 R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its
10 peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other
15 pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 or R^7 is independently H or phosphate; R^1 and R^7 can also be linked with cyclic phosphate group; and,

20 R^6 is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hydroxy methyl (CH_2OH), fluoromethyl (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alkyne (optionally substituted), or fluoro; and

optionally in a pharmaceutically acceptable carrier.

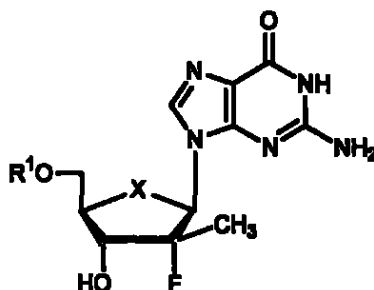
25

58. A method for the treatment or prophylaxis of a rhinovirus infection comprising administering to a host an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the formula:



optionally in a pharmaceutically acceptable carrier.

59. A method for the treatment or prophylaxis of a rhinovirus infection comprising administering to a host an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the formula:



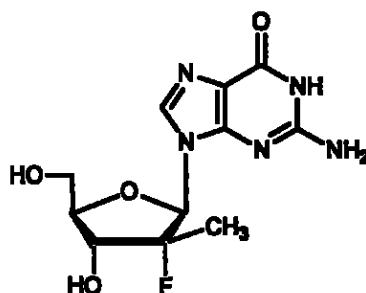
wherein

X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (R, S, or racemic), C(W)₂,
wherein W is F, Cl, Br, or I; and

R¹ is H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl,

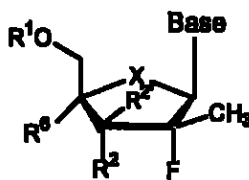
- including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate;
- optionally in a pharmaceutically acceptable carrier.

60. A method for the treatment or prophylaxis of a a rhinovirus infection comprising administering to a host an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β-D) or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof of the formula:



optionally in a pharmaceutically acceptable carrier.

61. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β-D or β-L) of the formula:



wherein

Base is a purine or pyrimidine base;

X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), C(W)₂,
wherein W is F, Cl, Br, or I;

5 R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate,
diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug,
H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl,
including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl,
including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its
10 peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or
arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl,
wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid,
including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic
mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other
15 pharmaceutically acceptable leaving group which when
administered *in vivo* is capable of providing a compound
wherein R¹ is H or phosphate; R² is H or phosphate; R¹ and
R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

20 R² and R²⁴ are independently H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl,
vinyl, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄
alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄
acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄
alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄
alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl),
25 SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄
acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄
alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl),
N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₁₈ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl
and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three
30 halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄
alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄

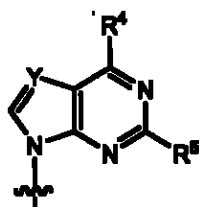
acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkynyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R² can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH), fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

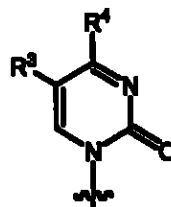
or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a yellow fever virus infection in a host.

62. The use of claim 61,

wherein Base is selected from the group consisting of:



(a)



(b)

Y is N or CH.

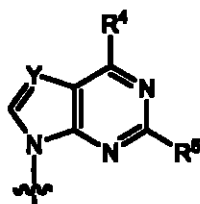
169 65

R^3 , R^4 and R^5 are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; and,

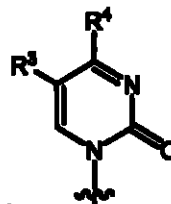
R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl.

63. The use of claim 61, wherein

Base is selected from the group consisting of (a) or (b):



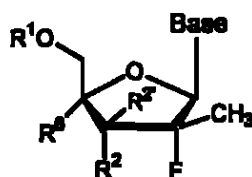
(a)



(b)

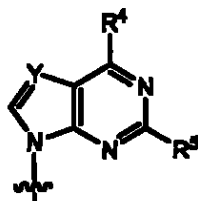
and wherein R^1 is H, R^2 is OH, R^2 is H, R^3 is H, and R^4 is NH₂ or OH, and R^5 is NH₂.

64. Use of an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D or β-L) of the formula:

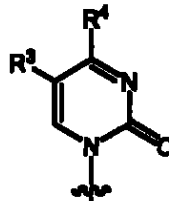


wherein

Base is selected from the group consisting of



(a)



(b)

Y is N or CH;

R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 is H or phosphate; R^2 is H or phosphate; R^1 and R^3 or R^7 can also be linked with cyclic phosphate group;

R^2 and R^4 are independently H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, vinyl, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(C_{1-4} \text{ alkyl})$, $C(O)O(C_{1-4} \text{ alkyl})$.

4 alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄
 acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄
 alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄
 alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl),
 5 SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄
 acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄
 alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl),
 N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₁₈ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl
 and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three
 10 halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄
 alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄
 acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄
 alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄
 alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl),
 15 SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄
 acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄
 alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl),
 N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R³ can be linked
 together to form a vinyl optionally substituted by one or two
 20 of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

R³, R⁴ and R⁵ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I,
 OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆,
 halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃
 and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂,
 25 halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as
 CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆
 such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-
 C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH,
 halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H,
 30 CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H,
 CH=CHCO₂R';

221

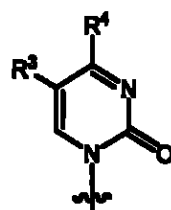
R⁵ is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl;

5 R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH), fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

10 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a yellow fever virus infection in a host.

65. The use of claim 64, wherein

15 Base is

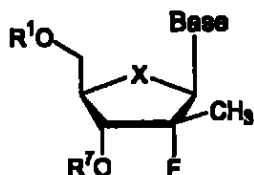


and R¹ is H, R² is OH, R³ is H, R⁴ is NH₂ or OH, and R⁵ is H.

20

66. Use of an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D or β-L) of the structure:

173 7



wherein Base is a purine or pyrimidine base;

X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (R, S, or racemic), C(W)₂,

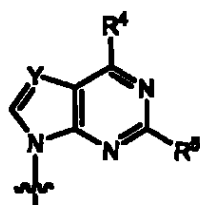
wherein W is F, Cl, Br, or I; and,

5 R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other
10 pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ or R⁷ is independently H or phosphate; R¹ and R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group and

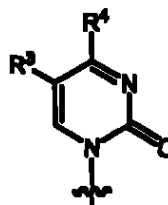
or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a
20 pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a yellow fever virus infection in a host

67. The use of claim 66, wherein

Base is selected from the group consisting of:



(a)



(b)

Y is N or CH;

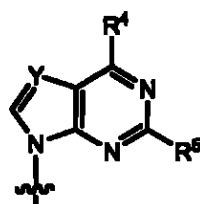
R³, R⁴ and R⁵ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; and,

R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl.

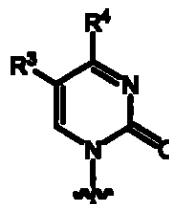
68. The use of claim 66, wherein

Base is selected from the group consisting of (a) or (b):

561



(a)

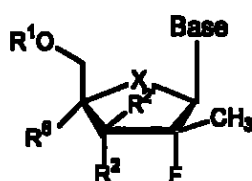


(b)

and wherein R^1 and R^7 are H, R^3 is H, and R^4 is NH_2 or OH, and R^5 is NH_2 .

5

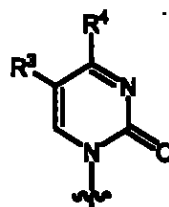
69. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L) of the formula:



wherein

10

Base is



X is O, S, CH_2 , Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), $C(W)_2$, wherein W is F, Cl, Br, or I;

15

R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or

5 arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate; R² is H or phosphate; R¹ and R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

10 R³ and R⁴ are independently H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, vinyl, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkynyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₁₈ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three
20 halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R³ can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two
30 of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

R³ and R⁴ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆,

1261

5 halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₃CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

10 R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl;

15 R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH), fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

20 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a yellow fever virus infection in a host

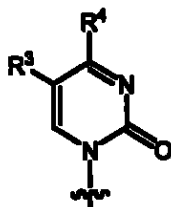
70. Use of antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D or β-L) of the formula:



178 21

wherein

Base is



5 R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 or R^7 is independently H or phosphate; R^1 and R^7 can also be linked with cyclic phosphate group;

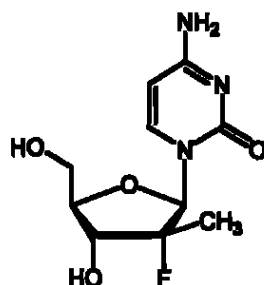
20 R^3 and R^4 are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

179 5

R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl.

- 5 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a yellow fever virus infection in a host.

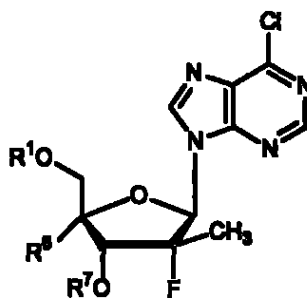
- 10 71. Use of an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D) of the formula:



or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a yellow fever virus infection in a host.

15

72. Use of an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D) of the formula:



180 3/07

wherein

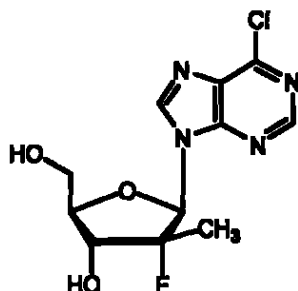
5 R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, 10 including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ or R⁷ is independently H or phosphate; R¹ and R⁷ 15 can also be linked with cyclic phosphate group; and,

 R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH), fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkyne (optionally substituted), or 20 fluoro, and

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a yellow fever virus infection in a host.

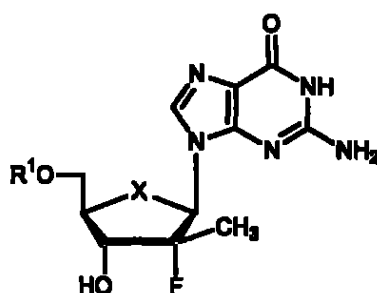
25 73. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D) of the formula:

131 97



or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a yellow fever virus infection in a host.

- 5 74. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β-D) of the formula:



wherein

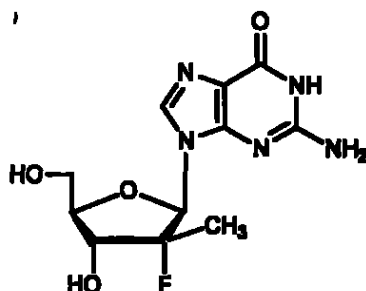
- 10 X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), C(W)₂,
wherein W is F, Cl, Br, or I; and

- 15 R¹ and R² are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other

pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate;

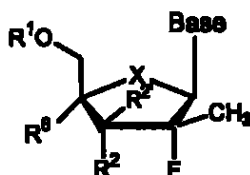
or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a yellow fever virus infection in a host.

75. Use of an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D) of the formula:



or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a yellow fever virus infection in a host.

15 76. Use an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L) of the formula:



wherein

Base is a purine or pyrimidine base;

X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (R, S, or racemic), C(W)₂,
wherein W is F, Cl, Br, or I;

R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate,
diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug,
5 H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl,
including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl,
including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its
peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or
arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl,
10 wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid,
including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic
mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other
pharmaceutically acceptable leaving group which when
administered *in vivo* is capable of providing a compound
15 wherein R¹ is H or phosphate; R² is H or phosphate; R¹ and
R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

R² and R²⁴ are independently H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl,
vinyl, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄
4 alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄
20 acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄
alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄
alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl),
SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄
4 acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄
25 alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl),
N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₁₈ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl
and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three
halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄
alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄
30 acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄
alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄
alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl),

B4 / 12

5

SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R^{2a} can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

10

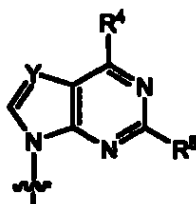
R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH), fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a West Nile virus infection in a host.

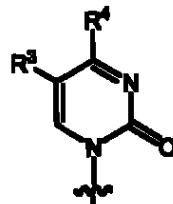
15

77. The use of claim 76,

wherein Base is selected from the group consisting of:



(a)



(b)

20

Y is N or CH.

R³, R⁴ and R⁵ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂,

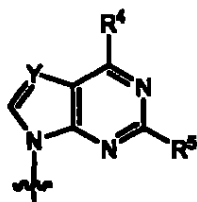
105 4

5 halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; and,

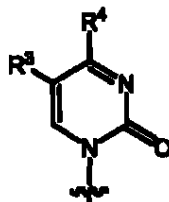
10 R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl.

78. The use of claim 76, wherein

Base is selected from the group consisting of (a) or (b):



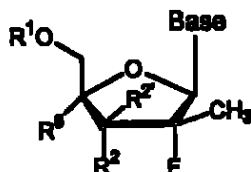
(a)



(b)

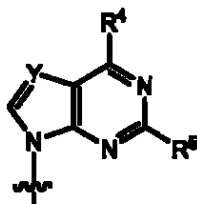
and wherein R¹ is H, R² is OH, R^{2a} is H, R³ is H,
and R⁴ is NH₂ or OH, and R⁵ is NH₂.

20 79. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D) of the formula:

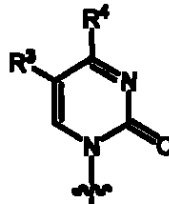
B6
79

wherein

Base is selected from the group consisting of



(a)



(b)

5

Y is N or CH;

R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 is H or phosphate; R^2 is H or phosphate; R^1 and R^2 or R^7 can also be linked with cyclic phosphate group;

10

15

20

R^2 and R^2 are independently H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, vinyl, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkynyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkenyl), $O(C_{1-4}$

B7
fig

- acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkynyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkynyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R² can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;
- R³, R⁴ and R⁵ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₃OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

133
25/

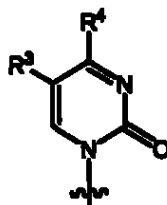
R⁷ is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl;

5 R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH), fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

10 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a West Nile virus infection in a host.

80. The use of claim 79, wherein

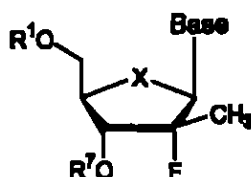
15 Base is



and R¹ is H, R² is OH, R³ is H, R⁴ is NH₂ or OH, and R⁶ is H.

20

81. Use of an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D or β-L) of the structure:



wherein Base is a purine or pyrimidine base;

X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (R, S, or racemic), C(W)₂,

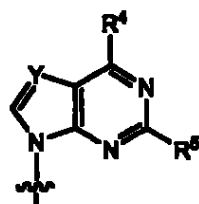
wherein W is F, Cl, Br, or I; and,

- 5 R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its
- 10 peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other
- 15 pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ or R⁷ is independently H or phosphate; R¹ and R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

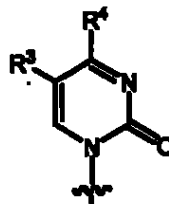
- 20 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a West Nile virus infection in a host.

82. The use of claim 81, wherein

Base is selected from the group consisting of:

190
7/0/

(a)



(b)

Y is N or CH;

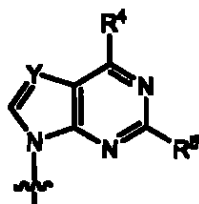
5 R^3 , R^4 and R^5 are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONER', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; and,

15 R^6 is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl.

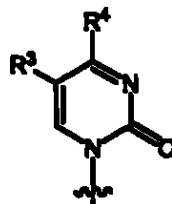
20 83. The use of claim 81, wherein

Base is selected from the group consisting of (a) or (b):

191



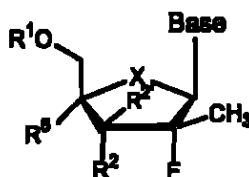
(a)



(b)

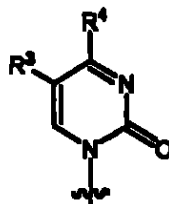
and wherein R^1 and R^7 are H, R^3 is H, and R^4 is NH_2 or OH, and R^5 is NH_2 .

- 5 84. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D or β -L) of the formula:



wherein

Base is



10

X is O, S, CH_2 , Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), $C(W)_2$,
wherein W is F, Cl, Br, or I;

15

R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl,

192
752

wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate; R² is H or phosphate; R¹ and R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

R² and R^{2'} are independently H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, vinyl, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkynyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkynyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R^{2'} can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

R³ and R⁴ are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃

193
422

5 and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, lower alkenyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$ such as $\text{CH}=\text{CH}_2$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$ such as $\text{CH}=\text{CHCl}$, $\text{CH}=\text{CHBr}$ and $\text{CH}=\text{CHI}$, lower alkynyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$ such as $\text{C}\equiv\text{CH}$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$, lower alkoxy of $\text{C}_1\text{-C}_6$ such as CH_2OH and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of $\text{C}_1\text{-C}_6$, CO_2H , $\text{CO}_2\text{R}'$, CONH_2 , CONHR' , CONR'_2 , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}'$;

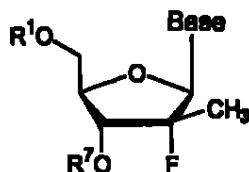
10 R' is an optionally substituted alkyl of $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$, optionally substituted lower alkenyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$, or optionally substituted acyl;

15 R^6 is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hydroxy methyl (CH_2OH), fluoromethyl (CH_2F), azido (N_3), CHCN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

20 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a West Nile virus infection in a host.

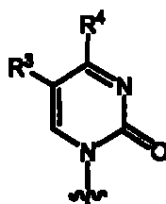
25

85. Use of an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside ($\beta\text{-D}$ or $\beta\text{-L}$) of the formula:

194
247

wherein

Base is



5

10

15

20

R^1 and R^2 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl, sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 or R^2 is independently H or phosphate; R^1 and R^2 can also be linked with cyclic phosphate group;

R^3 and R^4 are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkanyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkanyl of C₂-C₆ such as

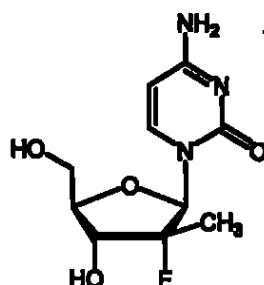
25
42

5 CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

10 R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl;

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a West Nile virus infection in a host.

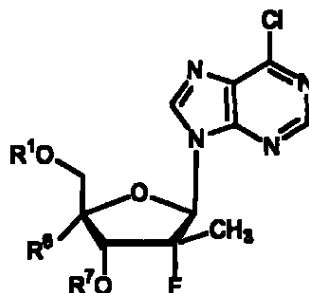
15 86. Use of an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D) of the formula:



20 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a West Nile virus infection in a host.

196
79

87. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D) of the formula:

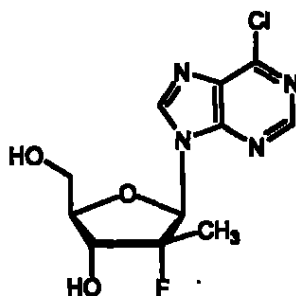


wherein

- 5 R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its
- 10 peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other
- 15 pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 or R^7 is independently H or phosphate; R^1 and R^7 can also be linked with cyclic phosphate group; and,
- 20 R^6 is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hydroxy methyl (CH_2OH), fluoromethyl (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alkyne (optionally substituted), or fluoro and,
- 25 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a West Nile virus infection in a host.

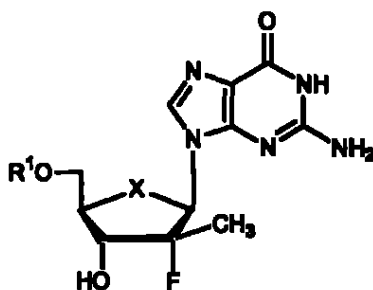
197

88. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D) of the formula:



5 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a West Nile virus infection in a host.

89. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D) of the formula:



wherein

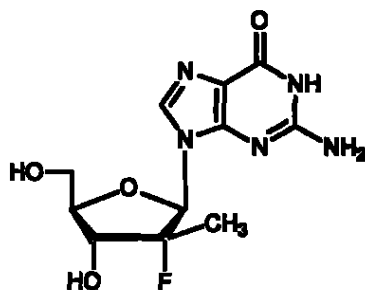
X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), C(W)₂, wherein W is F, Cl, Br, or I; and

15 R¹ is H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl,

198
1/2

- 5 including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate;
- 10 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a West Nile virus infection in a host.

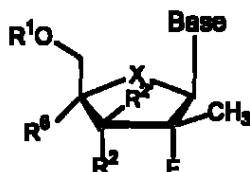
90. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D) of the formula:
- 15



199
1/2/

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a West Nile virus infection in a host.

91. Use an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L) of the formula:



wherein

Base is a purine or pyrimidine base;

X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (R, S, or racemic), C(W)₂,
wherein W is F, Cl, Br, or I;

R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate; R² is H or phosphate; R¹ and R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

R² and R² are independently H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, vinyl, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄

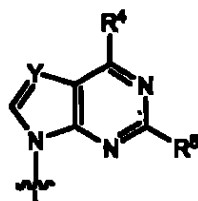
acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkynyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₁₈ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkynyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R² can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH), fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

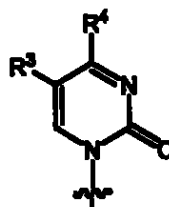
or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a Dengue virus infection in a host.

92. The use of claim 91,

wherein Base is selected from the group consisting of:



(a)



(b)

Y is N or CH.

5 R^3 , R^4 and R^5 are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; and,

10

15

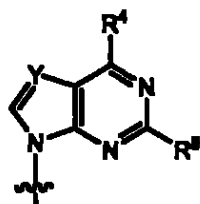
R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl.

20

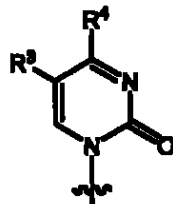
93. The use of claim 91, wherein

Base is selected from the group consisting of (a) or (b):

202



(a)

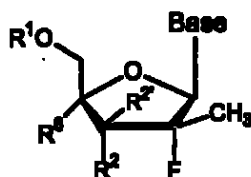


(b)

and wherein R^1 is H, R^2 is OH, R^3 is H, R^4 is NH_2 or OH, and R^5 is NH_2 .

5

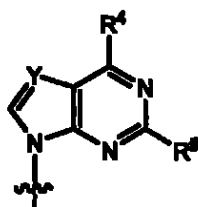
94. Use of an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D) of the formula:



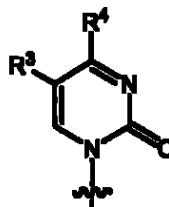
10

wherein

Base is selected from the group consisting of



(a)



(b)

Y is N or CH;

15

R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl,

502

including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate; R² is H or phosphate; R¹ and R² or R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group;

R² and R^{2'} are independently H, C₁₋₄ alkyl, C₁₋₄ alkenyl, C₁₋₄ alkynyl, vinyl, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₁₈ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N₃, CN, one to three halogen (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkyl), C(O)O(C₁₋₄ alkynyl), C(O)O(C₁₋₄ alkenyl), O(C₁₋₄ acyl), O(C₁₋₄ alkyl), O(C₁₋₄ alkenyl), S(C₁₋₄ acyl), S(C₁₋₄ alkyl), S(C₁₋₄ alkynyl), S(C₁₋₄ alkenyl), SO(C₁₋₄ acyl), SO(C₁₋₄ alkyl), SO(C₁₋₄ alkynyl), SO(C₁₋₄ alkenyl), SO₂(C₁₋₄ acyl), SO₂(C₁₋₄ alkyl), SO₂(C₁₋₄ alkynyl), SO₂(C₁₋₄ alkenyl), O₃S(C₁₋₄ acyl), O₃S(C₁₋₄ alkyl), O₃S(C₁₋₄ alkenyl), NH₂, NH(C₁₋₄ alkyl), NH(C₁₋₄ alkenyl), NH(C₁₋₄ alkynyl), NH(C₁₋₄ acyl), N(C₁₋₄ alkyl)₂, N(C₁₋₄ acyl)₂, OR⁷; R² and R^{2'} can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

204
205

5 R^3 , R^4 and R^5 are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH_2 , NHR' , NR'_2 , lower alkyl of C_1-C_6 , halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C_1-C_6 such as CF_3 and CH_2CH_2F , lower alkenyl of C_2-C_6 such as $CH=CH_2$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C_2-C_6 such as $CH=CHCl$, $CH=CHBr$ and $CH=CHI$, lower alkynyl of C_2-C_6 such as $C\equiv CH$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C_2-C_6 , lower alkoxy of C_1-C_6 such as CH_2OH and CH_2CH_2OH , halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C_1-C_6 , CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, $CH=CHCO_2R'$;

15 R' is an optionally substituted alkyl of C_1-C_{12} (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C_2-C_6 , optionally substituted lower alkenyl of C_2-C_6 or optionally substituted acyl;

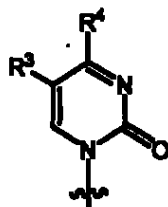
20 R^6 is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hydroxy methyl (CH_2OH), fluoromethyl (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a Dengue virus infection in a host.

25 95. The use of claim 94, wherein

Base is

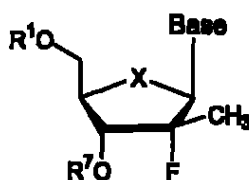
205



and R^1 is H, R^2 is OH, R^3 is H, R^4 is NH_2 or OH, and R^5 is H.

5

96. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L) of the structure:



wherein Base is a purine or pyrimidine base;

10

X is O, S, CH_2 , Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), $C(W)_2$, wherein W is F, Cl, Br, or I; and,

15

20

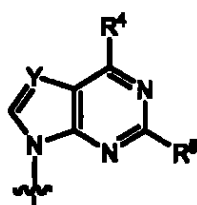
R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound

wherein R^1 or R^7 is independently H or phosphate; R^1 and R^7 can also be linked with cyclic phosphate group;

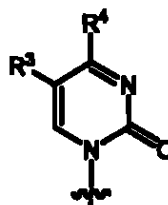
or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a Dengue virus infection in a host.

97. The use of claim 96, wherein

Base is selected from the group consisting of:



(a)



(b)

Y is N or CH;

R^3 , R^4 and R^5 are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, lower alkyl of C₁-C₆, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C₁-C₆ such as CF₃ and CH₂CH₂F, lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CH₂, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C₂-C₆ such as CH=CHCl, CH=CHBr and CH=CHI, lower alkynyl of C₂-C₆ such as C≡CH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C₂-C₆, lower alkoxy of C₁-C₆ such as CH₂OH and CH₂CH₂OH, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; and,

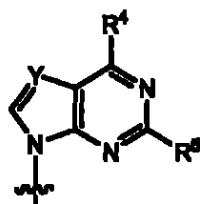
R' is an optionally substituted alkyl of C₁-C₁₂ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally

602

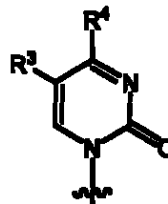
substituted alkynyl of C₂-C₆, optionally substituted lower alkenyl of C₂-C₆, or optionally substituted acyl.

98. The use of claim 96, wherein

5 Base is selected from the group consisting of (a) or (b):



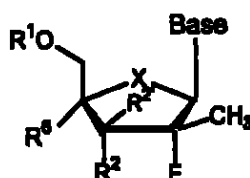
(a)



(b)

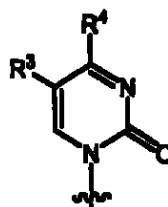
and wherein R¹ and R² are H, R³ is H, and R⁴ is NH₂ or OH, and R⁵ is NH₂.

10 99. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D or β-L) of the formula:



wherein

Base is



15

X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), C(W)₂,
wherein W is F, Cl, Br, or I;

200
2001

5 R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid (or racemic mixture), a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 is H or phosphate; R^2 is H or phosphate; R^1 and R^2 or R^7 can also be linked with cyclic phosphate group;

15 R^2 and R^4 are independently H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkenyl, C_{1-4} alkynyl, vinyl, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkynyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkenyl), $O(C_{1-4}$ acyl), $O(C_{1-4}$ alkyl), $O(C_{1-4}$ alkenyl), $S(C_{1-4}$ acyl), $S(C_{1-4}$ alkyl), $S(C_{1-4}$ alkynyl), $S(C_{1-4}$ alkenyl), $SO(C_{1-4}$ acyl), $SO(C_{1-4}$ alkyl), $SO(C_{1-4}$ alkynyl), $SO(C_{1-4}$ alkenyl), $SO_2(C_{1-4}$ acyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkynyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkenyl), $O_3S(C_{1-4}$ acyl), $O_3S(C_{1-4}$ alkyl), $O_3S(C_{1-4}$ alkenyl), NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alkyl), $NH(C_{1-4}$ alkenyl), $NH(C_{1-4}$ alkynyl), $NH(C_{1-4}$ acyl), $N(C_{1-4}$ alkyl)₂, $N(C_{1-18}$ acyl)₂, wherein alkyl, alkynyl, alkenyl and vinyl are optionally substituted by N_3 , CN, one to three halogen (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkynyl), $C(O)O(C_{1-4}$ alkenyl), $O(C_{1-4}$ acyl), $O(C_{1-4}$ alkyl), $O(C_{1-4}$ alkenyl), $S(C_{1-4}$ acyl), $S(C_{1-4}$ alkyl), $S(C_{1-4}$ alkynyl), $S(C_{1-4}$ alkenyl), $SO(C_{1-4}$ acyl), $SO(C_{1-4}$ alkyl), $SO(C_{1-4}$ alkynyl), $SO(C_{1-4}$ alkenyl), $SO_2(C_{1-4}$ acyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkynyl), $SO_2(C_{1-4}$ alkenyl), $O_3S(C_{1-4}$ acyl), $O_3S(C_{1-4}$ alkyl), $O_3S(C_{1-4}$ alkenyl), NH_2 , $NH(C_{1-4}$ alkyl), $NH(C_{1-4}$ alkenyl), $NH(C_{1-4}$ alkynyl), $NH(C_{1-4}$ acyl),

209
234

$N(C_{1-4} \text{ alkyl})_2$, $N(C_{1-4} \text{ acyl})_2$, OR^7 ; R^2 and R^3 can be linked together to form a vinyl optionally substituted by one or two of N_3 , CN , Cl , Br , F , I , NO_2 ;

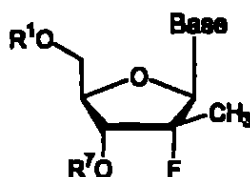
5 R^3 and R^4 are independently H , halogen including F , Cl , Br , I , OH , OR' , SH , SR' , NH_2 , NHR' , NR'_2 , lower alkyl of C_1-C_6 , halogenated (F , Cl , Br , I) lower alkyl of C_1-C_6 such as CF_3 and CH_2CH_2F , lower alkenyl of C_2-C_6 such as $CH=CH_2$, halogenated (F , Cl , Br , I) lower alkenyl of C_2-C_6 such as $CH=CHCl$, $CH=CHBr$ and $CH=CHI$, lower alkynyl of C_2-C_6
10 such as $C\equiv CH$, halogenated (F , Cl , Br , I) lower alkynyl of C_2-C_6 , lower alkoxy of C_1-C_6 such as CH_2OH and CH_2CH_2OH , halogenated (F , Cl , Br , I) lower alkoxy of C_1-C_6 , CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, $CH=CHCO_2R'$;

15 R' is an optionally substituted alkyl of C_1-C_{12} (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of C_2-C_6 , optionally substituted lower alkenyl of C_2-C_6 , or optionally substituted acyl;

20 R^6 is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hydroxy methyl (CH_2OH), fluoromethyl (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alkyne (optionally substituted), or fluoro;

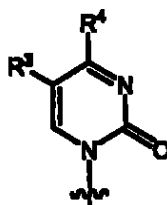
25 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a Dengue virus infection in a host.

100. Use of an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D or β -L) of the formula:



wherein

Base is



5

10

15

R^1 and R^7 are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 or R^7 is independently H or phosphate; R^1 and R^7 can also be linked with cyclic phosphate group;

20

25

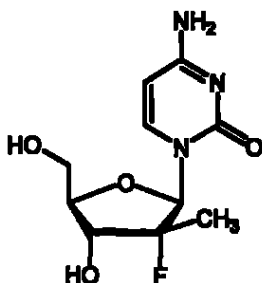
R^3 and R^4 are independently H, halogen including F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH_2 , NHR' , NR'_2 , lower alkyl of C_1-C_6 , halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkyl of C_1-C_6 such as CF_3 and CH_2CH_2F , lower alkenyl of C_2-C_6 such as $CH=CH_2$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkenyl of C_2-C_6 such as $CH=CHCl$, $CH=CHBr$ and $CH=CHI$, lower alkynyl of C_2-C_6 such as $C\equiv CH$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkynyl of C_2-C_6 , lower alkoxy of C_1-C_6 such as

CH_2OH and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, halogenated (F, Cl, Br, I) lower alkoxy of $\text{C}_1\text{-C}_6$, CO_2H , $\text{CO}_2\text{R}'$, CONH_2 , CONHR' , CONR'_2 , $\text{CH=CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH=CHCO}_2\text{R}'$;

5 R' is an optionally substituted alkyl of $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ (particularly when the alkyl is an amino acid residue), cycloalkyl, optionally substituted alkynyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$, optionally substituted lower alkenyl of $\text{C}_2\text{-C}_6$, or optionally substituted acyl.

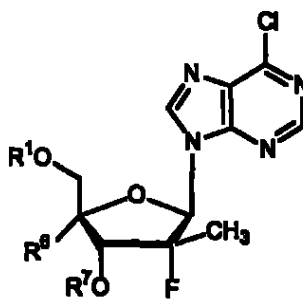
or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a Dengue virus
10 infection in a host.

101. Use of an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D) of the formula:



15 or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a Dengue virus infection in a host.

20 102. Use of an antivirally effective amount of a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β -D) of the formula:



201

wherein

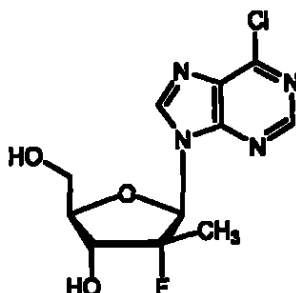
R¹ and R⁷ are independently H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid, including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ or R⁷ is independently H or phosphate; R¹ and R⁷ can also be linked with cyclic phosphate group; and,

R⁶ is an optionally substituted alkyl (including lower alkyl), cyano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hydroxy methyl (CH₂OH), fluoromethyl (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alkyne (optionally substituted), or fluoro and,

or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a Dengue virus infection in a host.

103. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D) of the formula:

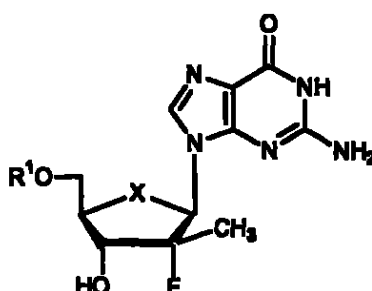
213 213



or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a Dengue virus infection in a host.

5

104. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D) of the formula:



wherein

10

X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), C(W)₂, wherein W is F, Cl, Br, or I; and

15

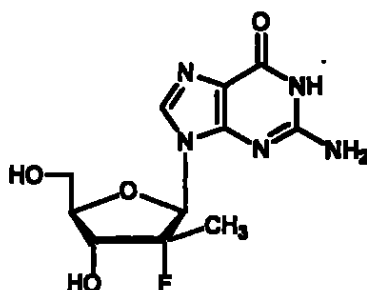
R¹ is H, phosphate, including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug, H-phosphonate, including stabilized H-phosphonates, acyl, including optionally substituted phenyl and lower acyl, alkyl, including lower alkyl, O-substituted carboxyalkylamino or its peptide derivatives, sulfonate ester, including alkyl or arylalkyl sulfonyl, including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted, a lipid,

21A

including a phospholipid, an L or D-amino acid, a carbohydrate, a peptide, a cholesterol, or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is H or phosphate;

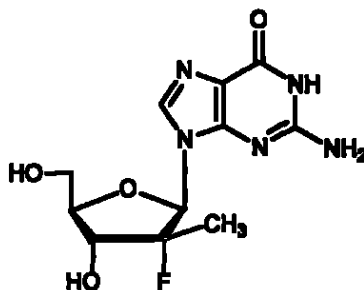
or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a Dengue virus infection in a host.

105. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D) of the formula:



or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a Dengue virus infection in a host.

106. Use of an antivirally effective amount of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside (β-D) of the formula:



or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier, for the treatment or prophylaxis of a West Nile virus infection in a host.

5 107. The use claim 31, wherein the antivirally effective amount of (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside is administered in combination or alternation with at least one treatment selected from the group consisting of: interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon, interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an
10 interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor, a helicase inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B
15 polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a thiazolidine derivative; a benzanilide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazole; thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an
20 IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

 108. The use claim 41, wherein the antivirally effective amount of (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside is administered in combination or alternation with at least one treatment selected from the group consisting of:
25 interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon, interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a
30 protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor; a helicase inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a

thiazolidine derivative; a benzanilide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazoles; thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an IMPDH inhibitor, silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

109. The use of claim 43, wherein the antivirally effective amount of (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside is administered in combination or alternation with at least one treatment selected from the group consisting of: interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon, interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor, a helicase inhibitor, a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a thiazolidine derivative; a benzanilide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazoles; thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an IMPDH inhibitor, silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

110. The use of claim 45, wherein the antivirally effective amount of (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside is administered in combination or alternation with at least one treatment selected from the group consisting of: interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon, interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a

protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor, a helicase inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a thiazolidine derivative; a benzanilide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside
 5 prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazoles; thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

10

111. The use of claim 46, wherein the antivirally effective amount of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside is administered in combination or
 alternation with at least one treatment selected from the group consisting of:
 interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon,
 15 interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor; a helicase inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B
 20 polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a thiazolidine derivative; a benzanilide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazoles;
 25 thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

112. The use of claim 56, wherein the antivirally effective amount of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside is administered in combination or
 30 alternation with at least one treatment selected from the group consisting of:
 interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon,

2/8
2/2

interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor, a helicase inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a thiazolidine derivative; a benzanilide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazoles; thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

113. The use of claim 58, wherein the antivirally effective amount of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside is administered in combination or alternation with at least one treatment selected from the group consisting of: interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon, interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor, a helicase inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a thiazolidine derivative; a benzanilide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazoles; thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

219 2/2

114. The use of claim 60, wherein the antivirally effective amount of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside is administered in combination or alternation with at least one treatment selected from the group consisting of: interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon, interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor, a helicase inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a thiazolidine derivative; a benzamide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazole; thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

115. The use of claim 61, wherein the antivirally effective amount of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside is administered in combination or alternation with at least one treatment selected from the group consisting of: interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon, interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor, a helicase inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a thiazolidine derivative; a benzamide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazole;

220 227

thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

116. The use of claim 71, wherein the antivirally effective amount of
5 (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside is administered in combination or
alternation with at least one treatment selected from the group consisting of:
interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon,
interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an
interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha
10 or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a
protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor, a helicase
inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B
polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a
thiazolidine derivative; a benzanilide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside
15 prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexanes; an antioxidant
including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-
aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazole;
thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an
IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

20

117. The use of claim 73, wherein the antivirally effective amount of
(2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside is administered in combination or
alternation with at least one treatment selected from the group consisting of:
interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon,
25 interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an
interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha
or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a
protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor, a helicase
inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B
30 polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a
thiazolidine derivative; a benzanilide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside

prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazoles; thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

118. The use of claim 75, wherein the antivirally effective amount of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside is administered in combination or alternation with at least one treatment selected from the group consisting of:
 10 interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon, interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor; a helicase
 15 inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a thiazolidine derivative; a benzanilide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-
 20 aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazoles; thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

119. The use of claim 76, wherein the antivirally effective amount of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside is administered in combination or alternation with at least one treatment selected from the group consisting of:
 25 interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon, interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a
 30 protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor; a helicase

inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a thiazolidine derivative; a benzanilide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazole; thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

10 120. The use of claim 86, wherein the antivirally effective amount of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside is administered in combination or alternation with at least one treatment selected from the group consisting of: interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon, interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an
15 interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor; a helicase inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a
20 thiazolidine derivative; a benzanilide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazole; thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an
25 IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

 121. The use of claim 88, wherein the antivirally effective amount of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside is administered in combination or alternation with at least one treatment selected from the group consisting of:
30 interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon, interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an

interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor; a helicase inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a thiazolidine derivative; a benzamide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazoles; thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

122. The use of claim 90, wherein the antivirally effective amount of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside is administered in combination or alternation with at least one treatment selected from the group consisting of: interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon, interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor; a helicase inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a thiazolidine derivative; a benzamide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazoles; thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

123. The use of claim 91, wherein the antivirally effective amount of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside is administered in combination or

alternation with at least one treatment selected from the group consisting of:
 interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon,
 interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an
 interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha
 5 or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a
 protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor, a helicase
 inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B
 polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a
 thiazolidine derivative; a benzanilide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside
 10 prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant
 including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-
 aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazoles;
 thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an
 IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

15 124. The use of claim 101, wherein the antivirally effective amount of
 (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside is administered in combination or
 alternation with at least one treatment selected from the group consisting of:
 interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon,
 interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an
 20 interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha
 or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a
 protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor, a helicase
 inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B
 polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a
 25 thiazolidine derivative; a benzanilide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside
 prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant
 including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-
 aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazoles;
 thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an
 30 IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

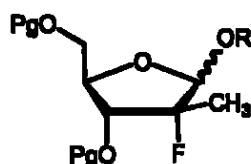
125. The use of claim 103, wherein the antivirally effective amount of
 (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside is administered in combination or

alternation with at least one treatment selected from the group consisting of: interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon, interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor; a helicase inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a thiazolidine derivative; a benzamide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazole; thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

126. The use of claim 105, wherein the antivirally effective amount of (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleoside is administered in combination or alternation with at least one treatment selected from the group consisting of: interferon, including interferon alpha 2a, interferon alpha 2b, a pegylated interferon, interferon beta, interferon gamma, interferon tau and interferon omega; an interleukin, including interleukin 10 and interleukin 12; ribavirin; interferon alpha or pegylated interferon alpha in combination with ribavirin or levovirin; levovirin; a protease inhibitor including an NS3 inhibitor, a NS3-4A inhibitor; a helicase inhibitor; a polymerase inhibitor including HCV RNA polymerase and NS5B polymerase inhibitor; gliotoxin; an IRES inhibitor; and antisense oligonucleotide; a thiazolidine derivative; a benzamide, a ribozyme; another nucleoside, nucleoside prodrug or nucleoside derivative; a 1-amino-alkylcyclohexane; an antioxidant including vitamin E; squalene; amantadine; a bile acid; N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid; a benzenedicarboxamide; polyadenylic acid; a benzimidazole; thymosin; a beta tubulin inhibitor; a prophylactic vaccine; an immune modulator, an IMPDH inhibitor; silybin-phosphatidylcholine phytosome; and mycophenolate.

922

127. A method of synthesizing a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D or β -L) comprising glycosylation of a nucleobase with an intermediate structure:

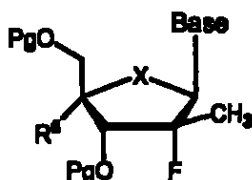


1-4

5 wherein R is lower alkyl, acyl, benzoyl, or mesyl; and Pg is any acceptable protecting group consisting of but not limited to C(O)-alkyl, C(O)Ph, C(O)aryl, CH₃, CH₂-alkyl, CH₂-alkenyl, CH₂Ph, CH₂-aryl, CH₂O-alkyl, CH₂O-aryl, SO₂-alkyl, SO₂-aryl, *tert*-butyldimethylsilyl, *tert*-butyldiphenylsilyl, or both Pg's may come together to form a 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxanylidene).

10

128. A method of synthesizing a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D or β -L) comprising selective deprotection of either Pg in an intermediate of the structure:



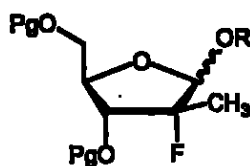
2-5

15

wherein, X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (*R*, *S*, or racemic), C(W)₂, wherein W is F, Cl, Br, or I; and Pg is independently any pharmaceutically acceptable protecting group selected from the group consisting of C(O)-alkyl, C(O)Ph, C(O)aryl, CH₃, CH₂-alkyl, CH₂-alkenyl, CH₂Ph, CH₂-aryl, CH₂O-alkyl, CH₂O-aryl, SO₂-alkyl, SO₂-aryl, *tert*-butyldimethylsilyl, *tert*-butyldiphenylsilyl, or both Pg's may come together to form a 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxanylidene).

20

129. An intermediate in the synthesis of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D or β -L), wherein the intermediate is of the structure:

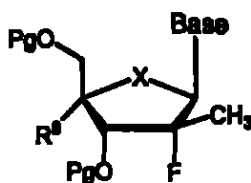


1-4

5 wherein R is lower alkyl, acyl, benzoyl, or mesyl; and Pg is any acceptable protecting group consisting of but not limited to C(O)-alkyl, C(O)Ph, C(O)aryl, CH₃, CH₂-alkyl, CH₂-alkenyl, CH₂Ph, CH₂-aryl, CH₂O-alkyl, CH₂O-aryl, SO₂-alkyl, SO₂-aryl, *tert*-butyldimethylsilyl, *tert*-butyldiphenylsilyl, or both Pg's may come together to form a 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxanylidene).

10

130. An intermediate in the synthesis of a (2'*R*)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-*C*-methyl nucleoside (β -D or β -L), wherein the intermediate is of the structure:



2-5

15 wherein, X is O, S, CH₂, Se, NH, N-alkyl, CHW (R, S, or racemic), C(W)₂, wherein W is F, Cl, Br, or I; and Pg is independently any pharmaceutically acceptable protecting group selected from the group consisting of C(O)-alkyl, C(O)Ph, C(O)aryl, CH₃, CH₂-alkyl, CH₂-alkenyl, CH₂Ph, CH₂-aryl, CH₂O-alkyl, CH₂O-aryl, SO₂-alkyl, SO₂-aryl, *tert*-butyldimethylsilyl, *tert*-butyldiphenylsilyl, or both Pg's may
20 come together to form a 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropylidisiloxanylidene).

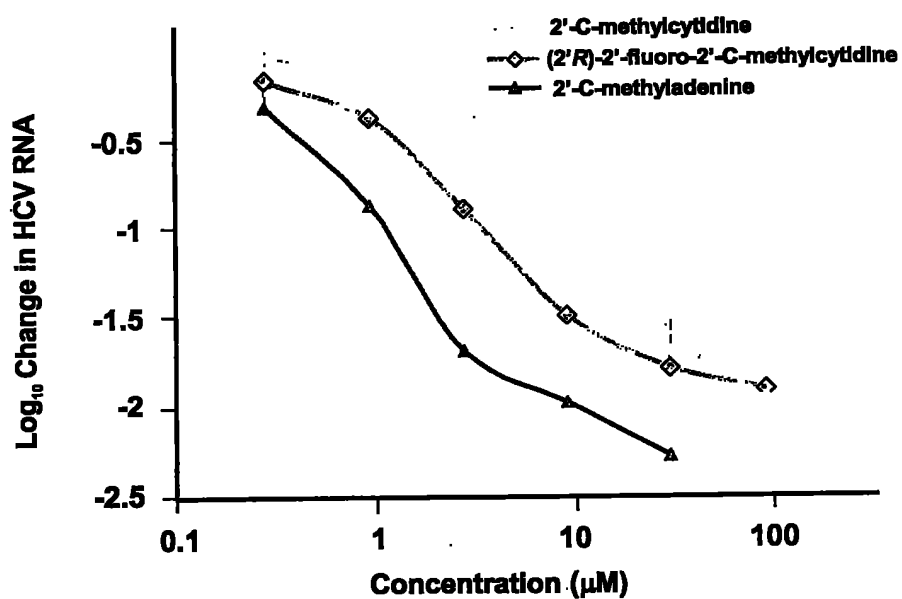


Figure 1A

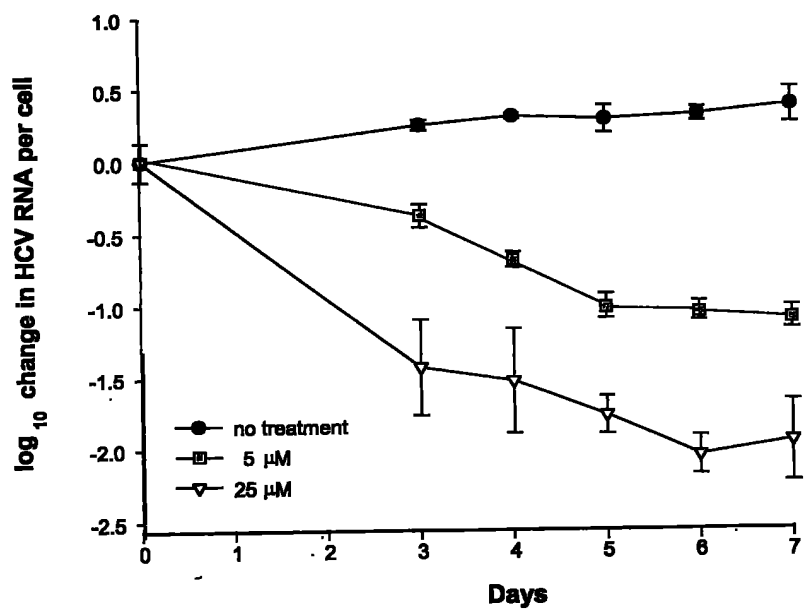


Figure 1B

229

235

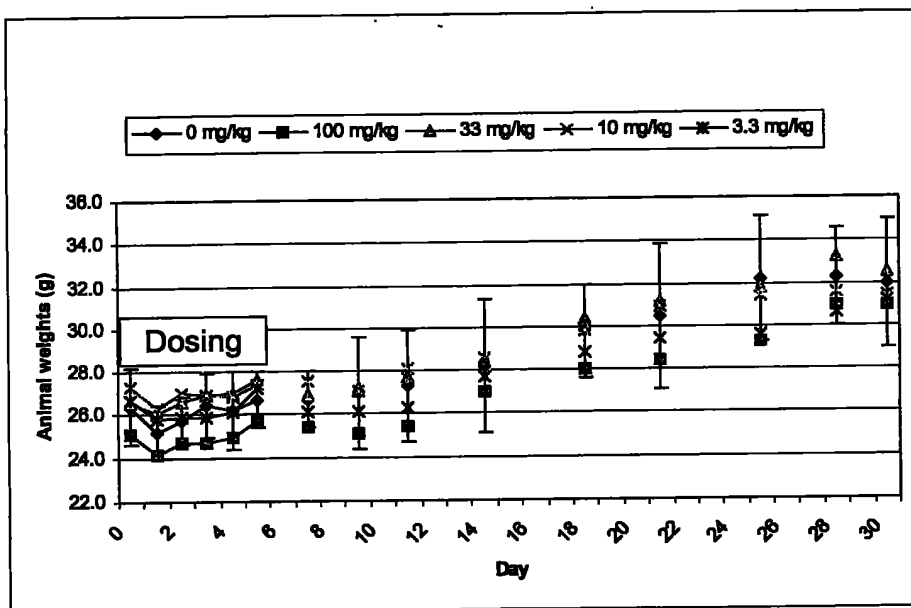


Figure 2

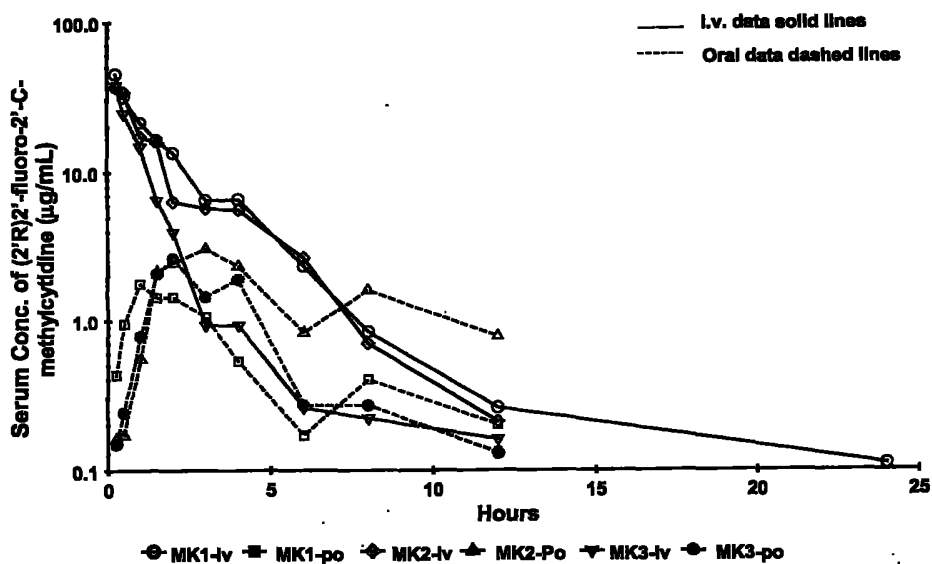


Figure 3

152

Re Item III.

Claims 31-126 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

For the assessment of the present claims 31-126 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item V.

- 1 The following document is referred to in this communication:
D1 : US 2003/060400 A1 (LACOLLA PAULO ET AL) 27 March 2003 (2003-03-27)
- 2 Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses modified nucleosides having a 2'-methyl function for the treatment of Flaviviridae infections.
From this, the subject-matter of claims 1-130 differs in that nucleosides containing a 2'-methyl and a 2'-fluoro function are claimed for the same use.
 - 2.1 The subject-matter of claims 1-130 is therefore novel (Article 33(2) PCT)
The problem to be solved by the present invention may be regarded as:
the provision of further compounds for the treatment of Flaviviridae infections
 - 2.2 The solution to this problem proposed in claims 1-130 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/012472

It is not obvious for the skilled person to substitute the 2'-position with a methyl and a fluoro function, nor is there an incentive in D1 to do so.

Form PCT/Separate Sheet/237 (Sheet 2) (EPO-January 2004)

WO (57) Abstract: The disclosed invention provides compositions and methods of treating a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus, yellow fever virus, and a rhinovirus infection in a host, including animals, and especially humans, using a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleosides, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 January 2005 (13.01.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/003147 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07H 19/06,
19/16, 19/14, A61K 31/7064, 31/7076, A61P 31/12

(21) International Application Number:
PCT/US2004/012472

(22) International Filing Date: 21 April 2004 (21.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/474,368 30 May 2003 (30.05.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PHAR-
MASSET, LTD. [US/US]; The Financial Services, Centre
Bishop's Court Hill, P.O. Box 111, St. Michael, Barbados
(BB).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): CLARK, Jeremy
[US/US]; 2883 Quinbery Drive, Snellville, GA (US).

(74) Agent: BRUESS, Steven C.; Merchant & Gould, P.C.,
P.O. Box 2903, Minneapolis, MN 55402-0903 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

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

Published:

- with International search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the International search report:
3 March 2005

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: MODIFIED FLUORINATED NUCLEOSIDE ANALOGUES

(57) Abstract: The disclosed invention provides compositions and methods of treating a *Flaviviridae* infection, including hepatitis C virus, West Nile Virus, yellow fever virus, and a rhinovirus infection in a host, including animals, and especially humans, using a (2'R)-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyl nucleosides, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

WO 2005/003147 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2004/012472

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07H19/06 C07H19/16 C07H19/14 A61K31/7064 A61K31/7076
A61P31/12

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2003/060400 A1 (LACOLLA PAULO ET AL) 27 March 2003 (2003-03-27) abstract figures	1,31

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

E earlier document but published on or after the international filing date

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

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

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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 December 2004

Date of mailing of the international search report

30/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5516 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 spo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

de Nooy, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2004/012472

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 31-126 (in part)
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 31-126 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2004/012472

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2003060400 A1	27-03-2003	US 6787526 B1	07-09-2004
		US 2004097462 A1	20-05-2004
		US 2004063622 A1	01-04-2004
		US 2004102414 A1	27-05-2004
		AU 7292301 A	11-12-2001
		BR 0111196 A	06-04-2004
		CA 2410579 A1	06-12-2001
		CN 1468249 T	14-01-2004
		CZ 20024225 A3	15-10-2003
		EP 1294735 A2	26-03-2003
		JP 2004510698 T	08-04-2004
		NO 20025600 A	17-01-2003
		PL 359169 A1	23-08-2004
		WO 0192282 A2	06-12-2001

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 60137.2WOU1

Box No. I TITLE OF INVENTION

MODIFIED FLUORINATED NUCLEOSIDE ANALOGUES

Box No. II APPLICANT

☐

This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

PHARMASSET, LTD.
The Financial Services Centre Bishop's Court Hill
P.O. Box 111
St. Michael, Georgia
Barbados

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's Registration No. with Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☒

all designated States except the United States of America

☐

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

CLARK, Jeremy
2883 Quinberry Drive
Snellville, Georgia 30039
United States of America

This person is:

☐

applicant only

☒

applicant and inventor

☐

inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No with Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐

all designated States

☐

all designated States except the United States of America

☒

the United States of America only

☐

the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒

agent

☐

common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

BRUESS, Steven C.
Merchant & Gould P.C.
P.O. Box 2903
Minneapolis, Minnesota 55402-0903
United States of America

Telephone No.
612/ 336-4711Facsimile No.
(612) 336-4751

Teleprinter No.

Agent's Registration No. with Office
34,130☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

432

Box No. V

DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection
 ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection
 ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the coexisting of the effect, under the national law, of an earlier national application from which the priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain of States.)

Box No. VI

PRIORITY CLAIM

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 30 May 2003 30.05.2003	60/474,368	US		
item (2)				
item (3)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☒ all items
 ☐ item (1)
 ☐ item (2)
 ☐ item (3)
 ☐ other, see Supplemental Box

Where the earlier application is an AIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)).

Box No. VII

INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA)
(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):
 ISA / EP

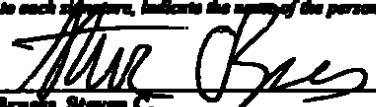
Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year): Number: Country (or regional Office):

Box No. VIII

DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):		Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to identity of the inventor	:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as to the international filing date, to file and be granted a patent	:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as to the international filing date, to the priority of the earlier application.	:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designations of the United States of America)	:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	:

Box No. IX	CHECK LIST; LANGUAGE	FILING																																		
This international application contains: (a) In paper form, the following number of sheets: <table style="width: 100%;"> <tr> <td>request (including declaration sheets)</td> <td style="text-align: right;">: 4</td> </tr> <tr> <td>description (excluding sequence listing and/or tables related thereto)</td> <td style="text-align: right;">: 94</td> </tr> <tr> <td>claims</td> <td style="text-align: right;">: 123</td> </tr> <tr> <td>abstract</td> <td style="text-align: right;">: 1</td> </tr> <tr> <td>drawings</td> <td style="text-align: right;">: 4</td> </tr> <tr> <td>Sub-total number of sheets</td> <td style="text-align: right;">: 226</td> </tr> <tr> <td>sequence listing</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> <tr> <td>tables related thereto</td> <td style="text-align: right;">:</td> </tr> </table> <i>(For both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i> Total number of sheets : 226 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listing: ☐ tables related thereto: <i>(Additional copies to be indicated under items 9(ii) and for 10(ii), in right column)</i>			request (including declaration sheets)	: 4	description (excluding sequence listing and/or tables related thereto)	: 94	claims	: 123	abstract	: 1	drawings	: 4	Sub-total number of sheets	: 226	sequence listing	:	tables related thereto	:																		
request (including declaration sheets)	: 4																																			
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto)	: 94																																			
claims	: 123																																			
abstract	: 1																																			
drawings	: 4																																			
Sub-total number of sheets	: 226																																			
sequence listing	:																																			
tables related thereto	:																																			
This international application is accompanied by the item(s) marked below: <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 80%;">1. ☒ fee calculation sheet</td> <td style="width: 20%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>2. ☐ original separate power of attorney</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>3. ☐ original general power of attorney</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>5. ☐ statement explaining lack of signature</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6. ☐ priority document(s) identified in Box No VI as item(s):</td> <td></td> </tr> <tr> <td>7. ☐ translation of international application into (language):</td> <td></td> </tr> <tr> <td>8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td> <td></td> </tr> <tr> <td>9. ☐ sequence listing in computer readable form (Indicate type and number of carriers)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column</td> <td></td> </tr> <tr> <td>10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (Indicate type and number of carriers)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column</td> <td></td> </tr> <tr> <td>11. ☒ Other (specify): Gen. Transmittal (In dupl). Return Postcard.</td> <td></td> </tr> </table>			1. ☒ fee calculation sheet	1	2. ☐ original separate power of attorney	0	3. ☐ original general power of attorney	0	4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	0	5. ☐ statement explaining lack of signature		6. ☐ priority document(s) identified in Box No VI as item(s):		7. ☐ translation of international application into (language):		8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material		9. ☐ sequence listing in computer readable form (Indicate type and number of carriers)		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)		(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column		10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (Indicate type and number of carriers)		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)		(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column		11. ☒ Other (specify): Gen. Transmittal (In dupl). Return Postcard.	
1. ☒ fee calculation sheet	1																																			
2. ☐ original separate power of attorney	0																																			
3. ☐ original general power of attorney	0																																			
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	0																																			
5. ☐ statement explaining lack of signature																																				
6. ☐ priority document(s) identified in Box No VI as item(s):																																				
7. ☐ translation of international application into (language):																																				
8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material																																				
9. ☐ sequence listing in computer readable form (Indicate type and number of carriers)																																				
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)																																				
(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter																																				
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column																																				
10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (Indicate type and number of carriers)																																				
(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)																																				
(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)																																				
(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column																																				
11. ☒ Other (specify): Gen. Transmittal (In dupl). Return Postcard.																																				
Figure of the drawings which should accompany the abstract: 0 Language of filing of the international application: English																																				
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i> By <u></u> Bruns, Steven C.																																				

For receiving Office use only		
1. Date of actual receipt of the purported international application: 3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application: 4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2): 5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received: 6. Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

239 234

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA210 (second sheet)Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA220FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 belowInternational application No.
PCT/US2004/012472International filing date (day/month/year)
21.04.2004Priority date (day/month/year)
30.05.2003International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07H19/06, C07H19/16, C07H19/14, A61K31/7064, A61K31/7076, A61P31/12Applicant
PHARMASSET, INC.

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 or 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"). However, 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 three months from the date of mailing of Form PCT/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA220.

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 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

de Nooy, A

Telephone No. +31 70 340-2338



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/012472

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, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto 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.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

242
International application No.
PCT/US2004/012472

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(a)).

☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43*bis*.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. ☐ It has not been possible to consider the validity of the priority claim because a copy of the priority document was not available to the ISA at the time that the search was conducted (Rule 17.1). This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

4. Additional observations, if necessary:

243

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 31-126 (in part)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 31-126 (in part) relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/012472

244

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-130
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-130
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-30, 127-130
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

KLW

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

To:

BRUESS, Steven C.
Merchant & Gould, P.C.
P.O. Box 2903
Minneapolis, MN 55402-0903
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 17 October 2005 (17.10.2005)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 60137.2WOU1✓	
International application No. PCT/US2004/012472	International filing date (day/month/year) 21 April 2004 (21.04.2004)

1. The following indications appeared on record concerning:

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

Name and Address

PHARMASSET, LTD.
The Financial Services
Centre Bishop's Court Hill
P.O. Box 111
St. Michael
Barbados
BarbadosState of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Name and Address

PHARMASSET, INC.
303A College Road East
Princeton, NJ 08450
United States of AmericaState of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

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

☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.75	Authorized officer Rosana REYES (Fax : 338 89 75) Telephone No. (41-22) 338 8471
--	--

P-715

ANÁLOGOS DE NUCLEÓSIDO FLUORINADOS MODIFICADOS

Esta solicitud se presentó el 21 de Abril 2004 como una solicitud de Patente Internacional PCT a nombre de PHARMASSET LTD. Un residente en los Estados Unidos, solicitantes para todas las designaciones excepto para los Estados Unidos.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención incluye nucleósidos (2R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo que tienen la configuración β -D natural y métodos para el tratamiento de infecciones de Flaviviridae, especialmente virus de hepatitis C (HCV).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La infección del virus de la Hepatitis C (HCV) es un gran problema de salud que conduce a la enfermedad crónica del hígado, tal como cirrosis y carcinoma hepatocelular, en un número sustancial de individuos infectados, que se estima que son del 2-15% de la población mundial. Existe un estimado de 4.5 millones de personas infectadas en los Estados Unidos solamente, de acuerdo con el Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos. De acuerdo con la

Organización Mundial de la Salud, existen más de 200 millones de individuos infectados mundialmente, con al menos 3 a 4 millones de personas que se infectan cada año. Una vez infectadas, aproximadamente el 20% de las personas limpian el virus, pero el resto pueden permanecer con HCV el resto de sus vidas. 10 a 20% de los individuos crónicamente infectados eventualmente desarrollan cirrosis de estructura del hígado o cáncer. La enfermedad viral es transmitida parenteralmente por sangre contaminada y productos sanguíneos, agujas contaminadas, o sexualmente o verticalmente de madres infectadas o madres portadoras a su descendencia. Los tratamientos habituales para infección de HCV, que están restringidos a inmunoterapia con interferón- α están restringidos a inmunoterapia con interferón- α recombinante solo o en combinación con el análogo de nucleósido ribavirina, son de beneficio clínico limitado en razón a que la resistencia se desarrolla rápidamente. Más aún, no existe una vacuna establecida para HCV. Consecuentemente, existe necesidad urgente para mejorar los agentes terapéuticos que combates efectivamente la infección de HCV crónica.

El virión de HCV es un virus de ARN envuelto con una secuencia genómica de oligonucleótido de aproximadamente 9600 bases que codifica una poliproteína de aproximadamente 3.010 aminoácidos. Los productos de proteína del gen HCV consisten

de las proteínas estructurales C, E1, y E2, y las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A y NS4B, y NS5A y NS5B. Las proteínas no estructurales (NS) se cree que suministran la maquinaria catalítica para replicación viral. La proteasa NS3 libera NS5B, la polimerasa ARN dependiente de ARN de la cadena de poliproteína. La polimerasa HCV NS5B se requiere para la síntesis de un ARN de doble hebra proveniente de un ARN viral de hebra simple que sirve como molde en el sitio de replicación del HCV. Por lo tanto, la polimerasa NS5B se considerada como un componente esencial en el complejo de replicación de HCV (K. Ishi, et al., "Expression of Hepatitis C Virus NS5B Protein: Characterization of Its RNA Polymerase Activity and RNA Binding," *Heptology*, 29: 1227-1235 (1999); V. Lohmann, et al., "Biochemical and Kinetic Analysis of NS5B RNA-Dependent RNA Polymerase of the Hepatitis C Virus," *Virology*, 249: 108-118 (1998)). La inhibición de la polimerasa HCV NS5B evita la formación de ARN HCV de hebra doble y por lo tanto constituye una aproximación atractiva para el desarrollo de terapias antivirales específicas de HCV.

El HCV pertenece a una familia mucho mayor de virus que comparte muchas características comunes.

Virus Flaviviridae

La familia de virus Flaviviridae comprende al menos tres géneros distintos: pestivirus, que se pueden originar en el ganado y en cerdos; flavivirus, que son la causa primaria de enfermedades tales como la fiebre de dengue y la fiebre amarilla; y hepacivirus, cuyo solo miembro es el HCV. El género flavivirus incluye más de 68 miembros separados en grupos sobre la base de relaciones sexológicas (Calisher et al., J Gen. Virol, 1993,70, 37-43). Los síntomas clínicos varían e incluyen fiebre, encefalitis y fiebre hemorrágica, (Fields Virology, Editors: Fields, B. N., Knipe, D. M., y Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, 1996, Capítulo 31, 931-959). Los Flavivirus de preocupación mundial que están asociados con la enfermedad humana incluyen el virus de la fiebre hemorrágica del dengue (DHF), el virus de fiebre amarilla, el síndrome de choque y el virus de la encefalitis Japonesa (Halstead, S. B., Rev. Infect. Dis., 1984,6, 251-264; Halstead, S. B., Science, 239: 476-481, 1988; Monath, T. P., New Eng. J. Med, 1988, 319,64 1-643).

El género pestivirus incluye virus de diarrea viral bovina (BVDV), virus de fiebre de cerdo clásica (CSFV, también denominado cólera de cerdo) y virus de enfermedad de frontera (BDV) de oveja (Moennig, V. et al. Adv. Vir. Res. 1992,41, 53-98). Las infecciones de Pestivirus de rebaños domesticados

(ganado, cerdos y ovejas) originan pérdidas económicas significativas a nivel mundial. Las BVDV originan enfermedad de mucosa en el ganado y son de importancia económica significativa para la industria ganadera (Meyers, G. y Thiel, H. J., *Advances in Virus Research*, 1996, 47, 53-118; Moennig V., et al, *Adv. Vir. Res.* 1992, 41, 53-98). Los pestivirus humanos no han sido tan extensivamente caracterizados como los pestivirus animales. Sin embargo, los estudios serológicos indican exposición considerable a pestivirus humanos.

Los pestivirus y hepacivirus son grupos de virus cercanamente relacionados dentro de la familia Flaviviridae. Otros virus cercanamente relacionados en esta familia incluyen el virus A GB, agentes similares a virus A GB, virus-B GB y virus-C GB (también denominado virus de la hepatitis G, HGV). El grupo de los hepacivirus (virus de hepatitis C; HCV) consiste de un número de virus cercanamente relacionados pero genotípicamente distinguibles que infectan los humanos. Estos son por lo menos 6 genotipos HCV y más de 50 subtipos. Debido a la similitud entre los pestivirus y los hepacivirus, combinado con una pobre capacidad de los hepacivirus a crecer eficientemente en cultivo celular, el virus de la diarrea viral bovina (BVDV) se utiliza a menudo como un subrogado para estudiar los virus HCV virus.

La organización genética de los pestivirus y de los hepacivirus es muy similar. Estos virus ARN de hebra positiva poseen una estructura de lectura abierta larga simple (ORF) que codifica todas las proteínas virales necesarias para la replicación de virus. Estas proteínas se expresan como una poliproteína que es co y pos transduccionalmente procesada mediante las proteinasas codificadas celular y de virus para producir la proteína viral madura. Las proteínas virales responsables de la replicación del ARN de genoma viral están localizadas en aproximadamente en el terminal. Dos tercios de los ORF son denominados proteínas no estructurales (NS). La organización genética de la poliproteína que procesa la porción de la proteína no estructural del ORF para los pestivirus y los hepacivirus es muy similar. Para ambos los pestivirus y hepacivirus, las proteínas no estructurales maduras (NS), en orden secuencial desde el aminoterminal de la región codificante de proteína no estructural al carboxiterminal del ORF, consiste de p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B. Las proteínas NS de los pestivirus y los hepacivirus comparte dominios de secuencia que son característicos de funciones de proteína específicos. Por ejemplo, las proteínas NS3 de los virus en ambos grupos posee características de motivos de secuencias de aminoácido de serina proteinasas y de helicasas. (Gorbalenya et al. (1988)

Nature 333: 22; Bazan y Fletterick (1989) Virology 171: 637-639; Gorbalenya et al. (1989) Nucleic Acid Res. 17:3889-3897). De forma similar, las proteínas NS5B de pestivirus y hepacivirus tienen las características de motivos de ARN polimerasas dirigidas por ARN (Koonin, E. V. y Dolja, V. V. (1993) Crit. Rev. Biochem. Molec. Biol. 28: 375-430).

Los papeles y las funciones actuales de las proteínas NS de los pestivirus y hepacivirus en el ciclo de vida de los virus son directamente análogas. En ambos casos, la serina proteinasa NS3 es responsable por todo el procesamiento proteolítico de los precursores de poliproteína corriente debajo de su posición en el ORF (Wiskerchen y Collett (1991) Virology 184: 341-350; Bartenschlager et al. (1993) J. Virol. 67: 3835-3844; Eckart et al. (1993) Biochem. Biophys. Res. Comm. 192: 399-406; Grakoui et al. (1993) J. Virol. 67: 2832-2843; Grakoui et al. (1993) Proc. Natl. Acad Sci. USA 90: 10583-10587; Hijikata et al. (1993) J. Virol. 67: 4665-4675; Tome et al. (1993) J Virol. 67: 4017-4026). Las proteínas NS4A, en ambos casos, actúan como un cofactor con la serina proteasa NS3 (Bartenschlager et al. (1994) J. Virol. 68: 5045-5055; Failla et al. (1994) J. Virol. 68: 3753-3760; Xu et al. (1997) J. Viral. 71: 53 12-5322). Las proteínas NS3 de ambos virus también funciona como una helicasa (Kim et al. (1995) Biochem. Biophys. Res. Comm. 215: 160-166; Jin y

Peterson (1995) Arch. Biochem. Biophys., 323: 47-53; Warrener y Collett (1995) J. Virol. 69: 1720-1726). Finalmente, las proteínas NS5B de los pestivirus y hepacivirus tienen la actividad de ARN polimerasa dirigidas por ARN predichas (Behrens et al. (1996) EMBO. 15: 12-22; Lechmann et al. (1997) J. Virol. 71: 8416-8428; Yuan et al. (1997) Biochem. Biophys. Res. Comm. 232: 231-235; Hagedorn, PCT WO 97/12033; Zhong et al. (1998) J. Virol. 72.9365-9369).

Tratamiento de infecciones HCV con interferón

Los interferones (IFN) han estado comercialmente disponibles para el tratamiento de la hepatitis crónica por aproximadamente una década. Los IFN son glicoproteínas producidas mediante células inmunes en respuesta a la infección viral. Los IFN inhiben la replicación de un número de virus, que incluye el HCV, y cuando se utilizan como el tratamiento solo para la infección de hepatitis C, el IFN puede en ciertos casos suprimir el HCV - ARN del suero a niveles indetectables. Adicionalmente, el IFN puede normalizar los niveles de aminotransferasa del suero. Desafortunadamente, el efecto del IFN es temporal y ocurre una respuesta sostenida en solamente 8%-9% de los pacientes crónicamente infectados con HCV (Gary L. Davis. Gastroenterology 18: S104-S114, 2000). La mayoría de los

pacientes, sin embargo, tiene la dificultad para tolerar un tratamiento con interferón, que origina síntomas similares a gripa severa, pérdida de peso, y falta de energía y vigor.

Un número de patentes describe los Flaviviridae, que incluye HCV, y tratamientos que utilizan terapias a base de interferón. Por ejemplo. La Patente U.S. No. 5,980,884 otorgada a Blatt et al. Describe métodos para el tratamiento de pacientes afligidos con HCV que utilizan interferón consensus. La Patente U. S. No. 5,942, 223 otorgada a Bazer et al. describe una terapia anti-HCV utilizando interferón-tau ovino o bovino. La Patente U. S. No. 5,928,636 otorgada a Alber et al. describe la terapia de combinación de interleucina-12 e interferón alfa para el tratamiento de enfermedades infecciosas que incluyen HCV. La Patente U. S. No. 5,849,696 otorgada a Chretien et al. describe el uso de limosinas, solas o en combinación con interferón, para el tratamiento de HCV. La Patente U. S. No. 5,830,455 otorgada a Valtuena et al. describe una terapia HCV de combinación que emplea interferón y un absorbedor de radicales libres. La Patente No. 5,738,845 otorgada a Imakawa describe el uso de proteínas de interferón tau humano para el tratamiento de HCV. Otros tratamientos basados en interferón para HCV se describen en la Patente No. 5,676,942 otorgada a Testa et al., la Patente U. S. No. 5,372,808 otorgada a Blatt et al.,

y la Patente U. S. No. 5,849,696. Un número de patentes también describe formas pegiladas de interferón, tal como la Patente U. S. Nos. 5,747,646, 5,792,834 y 5,834,594 otorgada a Hoffmann-La Roche; Publicación PCT No. WO 99/32139 y WO 99/32140 de Enzon; WO 95/13090 y Patente U. S. Nos. 5,738,846 y 5,711,944 de Schering; y la Patente U. S. No. 5,908,621 de Glue et al.

El Interferón alfa-2a y interferón alfa-2b están actualmente aprobados como monoterapia para el tratamiento de HCV. El ROYERON®-A (Roche) es la forma recombinante del interferón alfa-2a. El PEGASYS® (Roche) es la forma pegilada, (es decir polietilenglicol modificado) de interferón alfa-2a. INTRON®A (Schering Corporation) es la forma recombinante del Interferón alfa-2b, y el PEG-INTRON (Schering Corporation) es la forma pegilada de interferón alfa-2b.

Otras formas de interferón alfa, así como también el interferón beta, gamma, tau y omega están actualmente en desarrollo clínico para el tratamiento de HCV. Por ejemplo, el INFERGEN (interferón alfacon-1) de InterMune, OMNIFERON (interferón natural) de Viragen, ALBUFERON de Human Genome Sciences, REBIF (interferón beta-1a) de Ares-Serono, Omega Interferón de BioMedicina, Oral Interferón Alfa de Amarillo

Biosciences, y interferón gamma, interferón tau, y interferón gamma-lb de InterMune están en desarrollo.

Ribivarina

La Ribavirina (1- β -D-ribofuranosil-1-1,2,4-triazol-3-carboxamida) es un análogo de nucleósido antiviral de amplio espectro que no induce interferón sintético vendido bajo el nombre comercial Virazole (The Merck Index, 11ma edición, Editor: Budavari, S., Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, p1304, 1989). La Patente U.S. No. 3,798,209 y RE29,835 describe y reivindica la Ribavirina. La Ribavirina es estructuralmente a la guanosina, y tiene una actividad in Vitro contra varios virus de DNA y RNA que incluyen Flaviviridae (Gary L. Davis. Gastroenterology 118: 5104-5114, 2000).

La ribavirina reduce los niveles de amino transferasa del suero a niveles normales en el 40% de los pacientes pero esta no disminuye los niveles de suero de HCV-RNA (Gary L. Davis, 2000). Así, la ribavirina sola no es efectiva para reducir los niveles de ARN viral. Adicionalmente, la ribavirina tiene toxicidad significativa y es conocida por inducir anemia. La ribavirina no está aprobada para monoterapia contra HCV. Se ha aprobado en combinación con interferón alfa-2a o interferón alfa-2b para el tratamiento de HCV.

2.13
257

La ribavirina es un inhibidor de inopina monofosfato deshidrogenada conocido que no tiene actividad anti-HCV específica en el sistema replicón (Stuyver et al. Journal de Virology, 2003,77, 10689-10694).

Combinación de Interferón y Ribavirina

El estándar actual de cuidado para hepatitis C crónica es la terapia de combinación con un interferón- α y ribavirina. La combinación de interferón y ribavirina para el tratamiento de infección HCV se ha reportado como efectiva en el tratamiento de pacientes naturales de interferón (Battaglia, A. M. et al., Ann. Pharmacoter. 34: 487-494, 2000), así como también para el tratamiento de pacientes cuando la enfermedad histológica está presente (Berenguer, M. et al. Antivir. Ther. 3 (Suppl. 3): 125-136,1998). Los estudios han mostrado que más pacientes con hepatitis C responden a terapia de combinación de interferón-alfa/ribavirina pegilada a terapia de combinación interferón alfa notegilado. Sin embargo, como con la monoterapia, se desarrollan efectos colaterales significativos durante la terapia de combinación, incluyendo hemólisis, síntomas similares a resfriado, anemia, y fatiga (Gary L. Davis, 2000). La terapia de combinación con PEG-INTRON® (peginterferón alfa-2b) y REBETOLO® (Ribavirin, USP)

capsulas están disponibles Schering Corporation. El REBETOL® (Schering Corporation) ha sido aprobado en combinación con el INTRON® A (Interferón alfa-2b, recombinante, Schering Corporation). El PEGASYS® de Roche (interferón alfa-2^a pegilado) y COPEGUS® (ribavirin), así como también la Ribosfera® Three River Pharmaceutical's están aprobados para el tratamiento de HCV.

La publicación PCT No. WO 99/59621, WO 00/37110, WO 01/81359, WO 02/32414 y WO 03/02446 1 de Schering Corporación describen el uso de interferona alfa pegilado y terapia de combinación de ribavirina para el tratamiento de HCV. La publicación PCT No. WO 99/15 194, WO 99/64016, y WO 00/24355 de Hoffmann-La Roche Inc. también describen el uso de interferón alfa pegilado y terapia de combinación con ribavirina para el tratamiento de HCV.

Métodos adicionales para el tratamiento de infecciones de Flaviviridae

El desarrollo de nuevos agentes antivirales para la infecciones de Flaviviridae especialmente hepatitis C, está actualmente en camino. Los inhibidores específicos de enzimas derivadas de HCV como los inhibidores proteasa, helicas y polimerasa están siendo desarrollados. Drogas que inhiben

287
259

otras etapas de la replicación HCV también están en desarrollo, por ejemplo, drogas que bloquean la producción de antígenos HCV de ARN (inhibidores IRES), drogas que evitan el procesamiento normal de proteínas HCV (inhibidores de glicosilación), drogas que bloquean la entrada de HCV a las células (al bloquear su receptor) y agentes citoprotectores no específicos que bloquean el daño celular causado por la infección viral. Adicionalmente, la aproximaciones moleculares también están siendo desarrolladas para tratar hepatitis C, por ejemplo, ribozimas, que son enzimas que rompen las moléculas de ARN viral específicas, oligonucleótidos contrasentido, que son segmentos complementarios pequeños de ADN que se unen ARN viral y que inhiben la replicación viral y técnicas de interferencia de ARN están bajo investigación (Bymock et al. Antiviral Chemistry & Chemoterapy, 11: 2; 79-95 (2000); De Francesco et al. En Antiviral Research, 58: 1-16 (2003); y Kronke et al., J; Virol., 78: 3436-3446 (2004).

El virus de la diarrea viral bovina (BVDV) es un pestivirus que pertenece a la familia Flaviviridae y ha sido utilizado para subrogar un ensayo in Vitro de agentes antivirales potenciales. Aunque la actividad contra BVDV puede sugerir actividad contra otros flavivirus, a menudo un compuesto puede ser inactivo contra BVDV y activo contra otros

flavivirus. Sommadossi y La Colla han revelado ("Methods y compositions for treating flavivirus and pestivirus", PCT WO 01/92282) que los ribonucleósidos que contienen el grupo metilo en la posición 2' "arriba" tienen actividad contra BVDV. Sin embargo, no es claro si estos compuestos pueden inhibir otros flavivirus, que incluyen HCV en cultivo celular o en el nivel HCV NS5B. De manera interesante en que esta publicación describe un gran número de compuesto que son 2'-metil-2'-X-ribonucleósidos, donde X es un halógeno, el flúor no se considera. Adicionalmente, una senda sintética que conduce a los nucleósidos halogenados en la posición 2' "baja" no es mostrado por estos inventores.

El virus del Dengue (DENV) es el agente causante de la fiebre hemorrágica del Dengue (DHF). De acuerdo con la organización mundial de la salud (OMS), quintos de la población mundial están ahora en riesgo de infección con este virus. Unos 500.000 casos estimados de DHF requieren hospitalización cada año con una proporción de mortalidad del 5% en niños.

El virus de Nilo Occidental (WNV), un flavivirus previamente conocido por existir solamente en regiones intertropicales, ha emergido en los años recientes en áreas templadas de Europa y Norte América, presentando una amenaza a la salud pública. La manifestación más seria de infección WNV es la

encefalitis fatal en humanos. Las irrupciones en la ciudad de Nueva York y las ocurrencias esporádicas en el Sur de los Estados Unidos han sido reportadas desde 1999.

No existe un tratamiento preventivo de HCV, virus del Dengue (DENV) o infección del virus del Nilo Occidental. Actualmente las terapias aprobadas, que existen solamente contra HCV, son limitadas. Ejemplos de agente antivirales que han sido identificados como activo contra el flavivirus hepatitis C incluyen: 1) Inhibidor de de proteasa NS3 basados en sustratos (Attwood et al., PCT WO 98/22496, 1998; Attwood et al., Antiviral Chemistry y Chemoterapy 1999,10, 259-273; Attwood et al., Preparación y use de aminoácido derivatives as anti-viral agents, German Patent Pub. DE 19914474; Tung et al. Inhibitors de serine proteases, particularmente virus de hepatitis C NS3 protease, PCT WO 98/17679), que incluyen alfacetoamidas y hidrazinoureas, e inhibidores que terminan en un electrófilo tal como ácido borónico o fosfonato (Llinas-Brunet et al, Hepatitis C inhibitor peptide analogues, PCT WO 99/07734) están siendo investigados.

Los inhibidores de NS3 proteasa no basados en sustrato tales como derivados 2,4,6-trihidroxi-3-nitro-benzamida (Sudo K. et al., Biochemical y Biofysical Research Communications, 1997, 238, 643-647; Sudo K. et al. Antiviral Chemistry y

Chemoterapy, 1998,9, 186), que incluyen RD3-4082 y RD3-4078, de sustituyente anterior en la amida con una cadena de 14 carbono y el último procesando un grupo para fenoxifenilo también están SINDO investigados.

El SCH 68631, una fenantrenoquinona, es un inhibidor de proteasa HCV (Chu M. et al., Tetrahedron Letters 37: 7229-7232,1996). En otro ejemplo de los mismos autores, el SCH 351633, aislado del hongo *Penicillium griseofulvum*, se identificó como un inhibidor de proteasa (Chu M. et al., Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters 9: 1949-1952). La potencia Narmolar contra la enzima de NS3 proteasa de HCV se ha logrado mediante el diseño de inhibidores selectivos basados en la macromolécula eglin c. El eglin c, aislado de la sanguijuela, es un potente inhibidor de varias serinas proteasas tales como las proteasas de *S. griseus* proteases A y B, α -quimotrypsina, quimasa y subtilisina (Qasim M. A. et al., Biochemistry 36: 1598-1607, 1997).

Varias patentes estadounidense describen inhibidores de proteasa para el tratamiento de HCV. Por ejemplo, la Patente U. S. No. 6,004, 933 de Spruce et al., describe una clase de inhibidores de cisterna proteasa para inhibir la endopeptidasa 2 de HCV. La Patente U. S. No. 5,990, 276 de Zhang et al. Describe los inhibidores sintéticos de la NS3

proteasa del virus de la hepatitis C. el inhibidor es una subsecuencia de un sustrato de NS3 proteasa o un sustrato del cofactor NS4A. El uso de enzimas de restricción para tratar HCV se describe en la Patente U. S. No. 5,538, 865 de Reyes et al. Los peptidos como los inhibidores de serina proteasa NS3 de HCV se describe WO 02/008251 de Corvas International, Inc. y WO 02/08187 y WO 02/008256 to Schering Corporation. Los tripeptidos inhibidores de HCV se describen en la Patente U. S. No. 6,534, 523,6, 410,531, y 6,420, 380 de Boehringer Ingelheim y WO 02/060926 de Bristol Myers Squibb. Los diaril péptidos como inhibidores de serina proteasa de NS3 de HCV se describen en la WO 02/48172 de Schering Corporation. Las imidazoleidinonas como los inhibidores de serina proteasa NS3 de HCV se describen en la WO 02/08198 de Schering Corporación y WO 02/48157 de Bristol Myers Squibb. La WO 98/17679 de Vertex Pharmaceuticals y WO 02/48116 de Bristol Myers Squibb también describe inhibidores de proteasa HCV.

2) Los derivados de tiazolidina que muestran inhibición relevante en un HPLC de fase inversa en un ensayo de HPLC de fase inversa con una proteína de fusión NS3/4A y un sulfato NS5A/5B (Suko K. et al., *Antiviral Research*, 1996,32, 9-18), especialmente el compuesto RD-1-6250, que posee una porción

cinnamoil fusionada sustituida con una cadena de alquilo larga, RD4 6205 y RD4 6193;

3) Las tiazolidinas y benzanilidos identificados en Kakiuchi N. et al. *J. EBS Letters* 421,217-220; Takeshita N. et al. *Analytical Biochemistry*, 1997,247, 242-246;

4) Una fenantrenoquinona que posee actividad contra proteasa en SDS-PAGE y ensayo de auto radiografía aislado del caldo de cultivo fermentación de *Streptomyces* sp., Sch 68631 (Chu M. et al., *Tetrahedron Letters*, 1996,37, 7229-7232), y Sch 351633, aislado del hongo *Penicillium griseofulvum*, que demuestra actividad en un ensayo de proximidad de centelleo (Chu M. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952);

5) Los inhibidores Helicasa (Diana G. D. et al., Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C, Pat. U. S. No. 5,633, 358; Diana G. D. et al., Piperidin derivatives, pharmaceutical composition thereof and their use in the treatment of hepatitis C, PCT WO 97/36554);

6) Los inhibidores de polimerasa de nucleótido y gliotoxina (Ferrari R. et al. *Journal of Virology*, 1999,73, 1649-1654),y

el producto natural cerulenina (Lohmann V. et al, *Virology*, 1998,249, 108-118);

7) Los oligodesoxinucleotidos de fosforotioato antisentido (S-ODN) complementarios a las porciones de secuencia en la región no codificante 5' (NCR) del virus (Alt M. et al., *Hepatology*, 1995,22, 707-717), o los nucleótidos 326-348 que comprenden el extremo 3' NCR y los nucleótidos 371-388 localizados en la región codificante núcleo HCV ARN (Alt M. et al., *Archives of Virology*, 1997,142, 589-599; Galderisi U. et al., *Journal of Cellular Physiology*, 1999,181, 251-257);

8) Los inhibidores de la traducción dependiente IRES-(Ikeda N. et al., Agente para la prevención y tratamiento de hepatitis C, Pub. Patente Japonesa. JP-8268890; Kai Y. et al. Prevención y tratamiento de enfermedad viral, Pub. Patente Japonesa JP-10101591);

9) Los ribosomas, tales como los ribosomas resistentes a nucleasa (Maccjak, D. J. et al., *Hepatology* 1999,30, resumen 1995) y aquellos descritos en la patente U. S. No. 6,043, 077 de Barber et al., y la patente U. S. Nos. 5,869, 253 y 5,610, 054 de Draper et al;

10) Los análogos de nucleótido también se han desarrollado para el tratamiento de infecciones con Flavivirus.

Idenix Pharmaceuticals describe el uso de ciertos nucleótidos con ramas en el tratamiento de flavivirus (incluyendo HCV) y pestivirus en las publicaciones internacionales Nos. WO 01/90121 y WO 01/92282. Específicamente toma, un método para el tratamiento de infección con virus de la hepatitis C (y flavivirus y pestivirus) en humanos y otros animales huéspedes se describe en las publicaciones de Idenix que incluyen administrar una cantidad efectiva del 1', 2', 3' o 4'-ramificado β -D o β -L nucleósidos biológicamente activos o una sal farmacéuticamente aceptable o derivados de estos, administrada sola o en combinación con otro agente viral, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable.

La WO 2004/002422 de Idenix publicada en junio 8, 2004 describió una familia de 2'-metilo nucleósidos para el tratamiento de infecciones flavivirus. WO 2004/002999 de Idenix, en la publicación de junio 8, 2004 describe una serie de prodrogas 2' o 3' de nucleósidos 1', 2', 3', o 4' ramificados para el tratamiento de infecciones con flavivirus que incluye infecciones HCV.

Otras solicitudes de patente que describen el uso de ciertos análogos de nucleósido para tratar la infección del virus de la hepatitis C incluyen: PCT/CA00/01316 (WO 01/32153; presentado en Noviembre 3,2000) y PCT/CA01/00197 (WO 01/60315; presentado en Febrero 19,2001) presentado en by BioChem Pharma, Inc. (ahora Shire Biochem, Inc.); PCT/US02/01531 (WO 02/057425; presentado en Junio 18,2002) y PCT/U502/03086 (WO 02/057287; presentado en Junio 18,2002) presentado en by Merck & Co., Inc., PCT/EPOT/09633 (WO 02/18404; publicado en agosto 21,2001) presentado en by Roche, y PCT Publicación Nos. WO 01/79246 (filed April 13,2001), WO 02/32920 (finalizo en octubre 18,2001) y WO 02/48 165 by Pharmasset, Ltd.

La WO 2004/007512 de Merck & Co. Describe un número de compuestos de nucleótido descritos como inhibidores de polimerasa viral de ARN dependiente de ARN. Los nucleósidos descritos en esta publicación son primariamente 2'-metil-2'-hidroxi sustituidos. WO 02/057287 de Merck et al. Publicado en julio 25,2002, describe un genero grande de nucleósidos derivados de pirimidina de las sustituciones 2'-metil-2'-hidroxi. WO 2004/009020 de Merck et al. Describe una serie de derivados de tionucleósido como inhibidores de la polimerasa viral ARN dependiente de ARN. WO 03/105770 de Merck et al. Describe una serie de molécula de derivados nucleósidos

~~268~~
268

carboxílicos que son útiles para el tratamiento de infecciones HCV.

La publicación PCT No. WO 99/43691 de Emory University, titulada "2'-fluoronucleósidos" describe el uso de ciertos 2'-fluoronucleósidos para tratar HCV. La patente U. S. No. 6, 348, 587 de Emory University titulada "2'-fluoronucleósidos" describe una familia 2'-fluoronucleósidos útiles para el tratamiento de la hepatitis B, HCV, HIV y proliferación celular anormal. El 2'sustituyente se describe por estar en cualquier pudrición "arriba" o "abajo".

Eldrup et al. (Oral Sesión V, Hepatitis C Virus, Flavivirus; 16 conferencia internacional de Antiviral hecha (Abril 27,2003, Savannah, Ga.)) Describe la relación de actividad de estructura de los nucleósidos de 2'-modificados para la inhibición HCV.

Bhat et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flavivirus; 16t conferencia internacional de antiviral hecha en (Abril 27,2003, Savannah, Ga.); p A75) describe la síntesis y las propiedades farmacocinéticas de los análogos de nucleósidos como posibles inhibidores de la replicación de ARN HCV. Los autores reportan que los nucleósidos 2'-modificados

265
269

demuestran actividad inhibitoria potente en los ensayos replicón basados en células.

Olsen et al. (Oral Session V, Hepatitis C Virus, Flaviviridae; 16t International Conference on Antiviral Research (April 27, 2003, Savannah, Ga.) p A76) también describe los efectos de los nucleósidos 2'-modificados sobre la replicación del ARN HCV.

11) Otros compuestos misceláneos que incluyen 1-amino-alquilciclohexanos (Patente U. S. No. 6,034, 134 otorgada a Gold et al.), alquil lípidos (Pat. U. S. No. 5,922, 757 otorgada a Chojkier et al.), la vitamina E y otros antioxidantes (Pat. U. S. No. 5,922, 757 otorgada a Chojkier et al.), esqualeno, amantadina, ácidos de bilis (U. S. Pat. No. 5,846, 964 otorgada a Ozeki et al.), ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico, (Pat. U. S. No. 5,830,905 otorgada a Diana et al.), benzenodicarboxamidas (Pat. U. S. No. 5,633,388 otorgada a Diana et al.), derivados de ácido poliadenílico (Pat. U. S. No. 5,496,546 otorgada a Wang et al.), 2,3-didesoxiinosina (Pat. U. S. No. 5,026,687 otorgada a Yarchoan et al.), benzimidazoles (Pat. U. S. No. 5,891,874 otorgada a Colacino et al.), extractos de plantas (Patente U. S. No. 5,837,257 otorgada a Tsai et al., Patente U. S. No. 5,725,859 otorgada a Omer et al., y Patente U. S. No.

6,056,961), y piperidinas (Patente U. S. No. 5,830,905 otorgada a Diana et al.).

12) Otros compuestos habitualmente en desarrollo preclínico o clínico para el tratamiento de infección por el virus de la hepatitis C incluyen: Interleuquina-10 de Schering-Plough, IP-S01 de Intemeuron, Merimebodib (VX-497) de Vertex, AMANTADINE® (Symmetrel) de Endo Labs Solvay, HEPTAZYME® de RPI, IDN-6556 de Idun Pharma., XTL-002 de XTL., HCV/MFS9 de Chiron, CIVACIR® (Inmuno globulina de hepatitis C) de NABI, LEVOVIRIN® de ICN/Ribafan-n, VIRAMIDINE® de ICN/Ribafarm, ZADAXIN® (timosina alfa-1) de SciClone, timosina más interferón pegilado de Sci Clone, CEPLENE® (diclorhidrato de histamina) de Maxim, VX 950/LY 570310 de Vertex/Eli Lilly, ISIS 14803 de Isis Pharmaceutical/Elan, IDN-6556 de Idun Pharmaceuticals, Inc., JTK 003 de AKROS Pharma, BILN-2061 de Boehringer Ingelheim, CellCept (micofenolato mofetil) de Roche, T67, un inhibidor β -tubulina, de Tularik, una vacuna terapéutica dirigida a E2 de Innogenetics, FK788 de Fujisawa Healthcare, Inc., 1dB 1016 (Silifos, fitosoma silibin-fosfatdilcolina oral), inhibidores para replicación de ARN (VP50406) por ViroPharma/Wyet, vacuna terapéutica de Intercell, vacuna terapéutica de Epimmune/Genencor, inhibidor de IRES de Anadys, ANA 245 y ANA 246 de Anadys, inmunoterapia (Therapore) de Avant, inhibidor de proteasa por

Corvas/SChering, inhibidor de helicasa de Vertex, inhibidor fusión de Trimeris, terapia de célula T de CellExSys, inhibidor de polimerasa de Biocryst, química de ARN objetivada de PTC Therapeutics, Dicación de Immtech, Int., inhibidor de proteasa de Agouron, inhibidor de proteasa de Chiron/Medivir, terapia antisentido de AVI BioPharma, terapia antisentido de Hybridon, hemopurificador de Aetlon Medical, vacuna terapéutica de Merix, inhibidor de proteasa de Bristol-Myers Squibb/Axys, Chron-VacC, una vacuna terapéutica, de Tripep, UT 231 B de United Therapeutics, inhibidores proteasa, helicasa y polimerasa de Genelabs Technologies, IRES inhibidores de Immusol, R803 de Rigel Pharmaceuticals, INFERGEN® (interferón alfacon-1) de InterMune, OMNIFERON® (natural interferón) de Viragen, ALBUFERON® de Human Genome Sciences, REBIF® (interferón beta-la) de Ares-Serono, Omega Interferón de BioMedicina, Oral Interferón Alfa de Amarillo Biosciences, interferón gamma, interferón tau, e Interferón gamma-lb de InterMune. Rigel Pharmaceuticals está desarrollando un inhibidor de polimerasa HCV no nucleósido, R803, que muestra promesa por ser sinérgico con IFN y ribavirina.

13) Un resumen de varias drogas en investigación, incluyen varias discutidas anteriormente, están actualmente en varias

272
272

fases de desarrollo para el tratamiento de HCV, se resumen adelante:

Droga	Mecanismo/objetivo	Compañía	Estado U.S.
BILN-2061	inhibidor NS3 Serina-proteasa	Boehringer Ingelheim	Fase II
ISIS 14803	Contrasentido/traducción del ARN	ISIS/Elan	Fase II
Viramidina	Prodroga de Ribavirina	Ribafarm	Fase II
NM 283	Inhibidor de polimerasa de ARN HCV	Idenix	Fase II/III
VX-497	Inhibidor de IMPDH	Vertex	Fase I/II
JKT-003	Inhibidor de polimerasa ARN HCV	Japan Tobacco/Akros	Fase I/II
Levovirina	Análogo de L-Ribavirina	Ribafarm/Roche	Fase I/II
Isatoribina; ANA245	Análogo de nucleósido interactúa con el receptor TLR7	Anadys	Fase I
Albuferon	Modulador inmune	Human Genome Sciences	Fase I
Peg-Infergen	Modulador inmune	Intermune	Fase I
VX-950	Inhibidor de proteasa NS3-4A HCV	Vertex	Preclínico
SCH 6	Inhibidor de proteasa NS3-4A HCV	Schering Plough	Preclínico
R803	Inhibidor de polimerasa ARN HCV	Rigel	Fase I
HCV-086	--	ViroPharma/Wyet	Fase I
R1479	Inhibidor de polimerasa ARN HCV	Roche	Fase I

Las prodrogas de nucleósido han sido previamente descritas para el tratamiento de otras formas de hepatitis. La WO 00/09531 y WO 01/96353 de Idenix Pharmaceuticals, describe 2'-desoxi- β -L-nucleósidos y sus 3'-prodrogas para el tratamiento de HBV. La Patente U. S. No. 4,957,924 de Beauchamp describe varios ésteres terapéuticos de aciclovir.

A la luz del hecho de que la infección por HCV ha alcanzado niveles epidémicos a nivel mundial, y tiene efectos trágicos en el paciente infectado, subsiste una fuerte necesidad de suministrar nuevos agentes farmacéuticos efectivos para tratar la hepatitis C que tienen baja toxicidad en el huésped.

Además, dada la creciente amenaza de otras infecciones de Flaviviridae subsiste una fuerte necesidad de suministrar nuevos agentes farmacéuticos efectivos que tengan baja toxicidad para el huésped.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

No existe actualmente un tratamiento preventivo contra el virus de la hepatitis C (HCV), el virus del dengue (DENV) o la infección del virus del Nilo Occidental (WNV), y terapias actualmente aprobadas, que existen solo contra HCV, son

limitadas. El diseño y desarrollo de compuestos farmacéuticos es esencial, especialmente aquellos que son sinérgicos con otros aprobados y Flaviviridae de investigación, y en particular HCV, terapéuticos para la evolución de los estándares de tratamiento, que incluyen las terapias de combinación más efectivas.

La presente invención suministra a (2R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo nucleósido (β -D o β -L), o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos, y el uso de tales compuestos para el tratamiento de un huésped infectado con un virus que pertenece a la familia Flaviviridae, que incluye hepatitis C, Virus del Nilo Occidental y virus de fiebre amarilla. Adicionalmente, los nucleósidos de la presente invención muestran ser activos contra rinovirus. Los rinovirus (RV) son virus pequeños (30 nm), no envueltos que contienen un genoma de ácido ribonucleico de hebra simple (RNA) dentro del cápsido icosaédrico (20-lados). Los RV pertenecen a la familia *Picornaviridae*, que incluye incluye el género Enterovirus (poliovirus, coxsackievirus grupos A y B, ecovirus, enterovirus numerados) y Hepatovirus (virus hepatitis A).

Aproximadamente 101 serotipos están identificados actualmente. Los rinovirus están más frecuentemente asociados

275

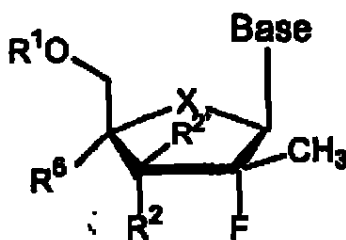
con el resfriado común, nasofaringitis, garrotillo, neumonía, otitis media y exacerbaciones de asma.

El inventor ha hecho el experimento inesperado de que las sustituciones 2' sobre los nucleósidos β -D o β -L de la presente invención imparten mayor especificidad para el virus de la hepatitis C así como también exhibe baja toxicidad luego de administración al huésped. La invención también incluye un método para tratar una infección con Flaviviridae, que incluye virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental y virus de fiebre amarilla e infección por rinovirus, que incluye la administración de una cantidad antiviralmente efectiva de nucleósido β -D o β -L descrito aquí, o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga, opcionalmente en un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en combinación o alternando con otros agentes antivirales efectivos.

Los nucleósidos de la presente invención, poseen las propiedades únicas de tener mayor especificidad para el virus de la hepatitis C y menor toxicidad en cultivo o cuando se administra a un animal. Otra razón potencial pero no limitante para esto es la presencia de la sustitución 2'-fluoro en el anillo de ribosa. Por ejemplo, la Patente U. S. No. 6,348,587 otorgada a Schinazi et al., describe una

familia de compuestos de nucleósido 2'-fluoro que son útiles en el tratamiento de la infección del virus de la hepatitis C. Como contraste, la sustituciones 2'-metilo tal como la encontrada en la 2'-C-metilcitidina como se muestra en la WO 2004/02999 otorgada a Idenix en donde la sustitución 2'-metilo sobre el anillo de nucleósido en la posición 2' no es específico para la hepatitis C.

Así, en un aspecto, el nucleósido antiviralmente efectivo es un (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos de la fórmula general:



en donde

(a) La base es una base de purina o pirimidina de ocurrencia natural o modificada;

(b) X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R,S, o racémico), C (W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I;

275
277

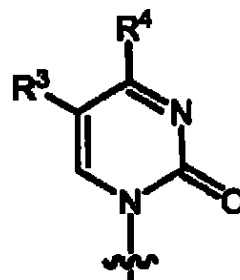
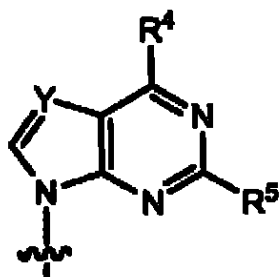
(c) R^1 y R^7 son independientemente H, fosfato, que incluye 5'-monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquilo o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 es H o fosfato; R^2 es OH o fosfato; R^1 y R^2 o R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico; y

(d) R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , 1-4 alquinilo, vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{Co } 4 \text{ alquenilo})$, $S(\text{Cl } \text{acilo})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{Cl } 4 \text{ alquenilo})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$,

$O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 ,
 $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{Co } 4 \text{ alquenilo})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$,
 $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{Ci-is acil})_2$, en donde
alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente
sustituídos por N_3 , CN , uno a tres halógenos (Cl , Br , F , I),
 NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$,
 $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$,
 $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(Cl \text{ alquinilo})$,
 $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$,
 $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{Cm acilo})$,
 $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$,
 $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 ,
 $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$,
 $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-4})_2$, R^2 y $R^{2'}$ pueden
estar juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido
por uno o dos de N_3 , CN , Cl , Br , F , I , NO_2 ; OR^7 y

(e) R^6 es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye
alquilo inferior), ciano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hidroximetilo (CH_2OH),
fluorometilo (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 ,
 CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro.

En varios aspectos de la invención, la base se puede seleccionar a partir de

277
279

en donde

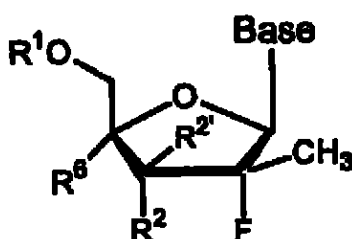
(a) Y es N o CH.

(b) R^3 , R^4 y R^5 son independientemente H, halógeno (que incluye F, Cl, Br, I), OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquenilo inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquinilo inferior de C₂-C₆ tal como C=CH, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

en donde R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido

de C₂-C₆, alqueno inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido.

En todavía otro aspecto, el nucleósido (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos puede ser de la fórmula:



en donde

(a) Base, Y, R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y R' son como se describió anteriormente.

Varios aspectos de la presente invención también incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de nucleósido (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D o β-L) descrito aquí en sus sales farmacéuticamente aceptables o prodrogas de estos y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también suministra en varios aspectos, métodos para el tratamiento o profilaxis de infección del

virus de hepatitis C, infección por virus del Nilo Occidental, una infección viral de fiebre amarilla o una infección por rinovirus que comprende administrar a un huésped una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo descrito aquí. La invención también incluye métodos para tratar o prevenir infección por Flaviviridae, que incluye todos los miembros del género Hepacivirus (HCV), género Pestivirus (BVDV, CSFV, BDV), o género Flavivirus (virus del Dengue, virus del grupo de la encefalitis Japonesa (que incluye Virus del Nilo Occidental), y virus de la Fiebre Amarilla).

En varios aspectos, el (2R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metil β -D-nucleósido tiene un EC_{50} (concentración efectiva para lograr 50% inhibición) cuando se ensaya en un ensayo de célula apropiado basado en ensayo, de menos de 15 micromolar, y más particularmente, menos de 10 o 5 micromolar. En otro aspecto, el nucleósido es enriquecido enantioméricamente.

La presente invención también suministra métodos para el tratamiento o profilaxis de infección de virus de hepatitis C, infección por virus del Nilo Occidental, una infección viral de fiebre amarilla o una infección por rinovirus en un huésped que comprende administrar una cantidad efectiva de un nucleósido de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilos (β -D o

βL) descritos aquí, o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos, en combinación o alternación con uno o más de otros agentes antivirales efectivos, opcionalmente en un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable de estos, como se describe aquí. Ejemplos no limitantes de los tipos de agentes antivirales o sus prodrogas que se pueden utilizar en combinaciones con los compuestos descritos aquí incluyen, pero no están limitados a: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, a pegilado interferón, interferón beta, interferón gamma, interferón tau y interferón omega; una interleuquina, que incluye interleuquina 10 e interleuquina 12; ribavirina; interferón en combinación con ribavirina; un inhibidor de proteasa que incluye inhibidor NS3; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidina; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, derivado de prodroga de nucleósido o nucleósido; un 1-amino-alquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualene; amantadina; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadnéilico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; fitosoma silibin-fosfatidilcolina; y micofenolato.

Los siguientes aspectos no limitativos ilustran alguna metodología general para obtener los nucleósidos de la presente invención. Específicamente, la síntesis de los presentes nucleósidos se puede lograr por cualquiera de dos medios generales:

1) alquilar el bloque de construcción de carbohidrato apropiadamente modificado, la posterior fluoroalquilación, seguido por el acoplamiento para formar los nucleósidos de la presente invención (Esquema 1) o

2) glicosilación para formar el nucleósido seguido por alquilación y fluorinación de los nucleósidos preformados de la presente invención (Esquema 2).

Adicionalmente, los L-enantiómeros que corresponden a los compuestos de la invención se pueden preparar siguiendo los mismos métodos generales (Esquemas 1 o 2), iniciando con el correspondiente bloque de construcción de L-carbohidrato o el nucleósido L-enantiómero como el material de partida.

Así, la presente invención incluye por lo menos las siguientes características generales:

(a) β -D y β -L nucleósidos de la fórmula general descrita, o sus sales farmacéuticamente aceptables o prodrogas de este, como se describe aquí;

(b) proceso para la preparación de β D y β -L nucleósidos de fórmula general descrita, o sus sales farmacéuticamente aceptables o prodrogas de este, como se describe aquí;

(c) composiciones farmacéuticas que comprende un nucleósido β -D o β -L de las fórmulas generales descritas, o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos, en un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable de estos, como se describe aquí, para el tratamiento o profilaxis de una infección viral en un huésped;

(d) composiciones farmacéuticas que comprende un nucleósido β D o β -L de las fórmulas generales descritas, o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos, en combinación con uno o más de otros agentes antivirales efectivos, opcionalmente en un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable de estos, como se describe aquí, para el tratamiento o profilaxis de una infección viral en un huésped;

(e) métodos para el tratamiento o profilaxis de una infección con Flaviviridae, que incluye virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental y virus de fiebre amarilla e infección por rinovirus en un huésped que comprende administrar una cantidad efectiva de un nucleósido β -D o β -L de las fórmulas generales descritas, o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos, opcionalmente en un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable de estos, como se describe aquí;

(f) métodos para el tratamiento o profilaxis de una infección por Flaviviridae, que incluye virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental y virus de fiebre amarilla e infección por rinovirus en un huésped que comprende administrar una cantidad efectiva de β D o β -L nucleósido de las fórmulas generales descritas, o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos, en combinación o alternación con uno o más de otros agentes antivirales efectivos, opcionalmente en un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable de estos, como se describe aquí;

(g) el uso de un nucleósido β -D o β -L de las fórmulas generales descritas, o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, como se describe aquí, para el tratamiento o profilaxis de una infección por Flaviviridae,

que incluye virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental y virus de fiebre amarilla e infección por rinovirus en un huésped;

(h) uso de un nucleósido β -D o β -L de las fórmulas generales descritas, o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos, en combinación o alternación con uno o más de otros agentes antivirales efectivos, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, como se describe aquí, para el tratamiento o profilaxis de una infección por Flaviviridae, que incluye virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental y virus de fiebre amarilla e infección por rinovirus en un huésped;

(i) el uso de un nucleósido β -D o β -L de las fórmulas generales descritas, o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección por Flaviviridae, que incluye virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental y virus de fiebre amarilla e infección por rinovirus en un huésped;

(j) el uso de un nucleósido β -D o β -L de las fórmulas generales descritas, o su sal farmacéuticamente aceptable o

prodroga de estos, en combinación o alternación con uno o más de otros agentes antivirales efectivos, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, como se describe aquí, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una infección por Flaviviridae, que incluye virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental y virus de fiebre amarilla e infección por rinovirus en un huésped;

(k) use de a β -D o β -L nucleósido de las fórmulas generales descritas, o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente, como se describe aquí, en una terapia médica, es decir as antiviral por ejemplo para el tratamiento o profilaxis de una infección por Flaviviridae, que incluye virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental y virus de fiebre amarilla e infección por rinovirus;

(l) el uso de un nucleósido β -D o β -L de las fórmulas generales descritas, como se describe aquí, o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de estos, es decir as agente antiviral, en combinación o alternación con uno o más de otros agentes terapéuticamente efectivos, es decir, otro agente antiviral, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente, como se describe aquí, en una terapia médica, por ejemplo para el tratamiento

o profilaxis de una infección por Flaviviridae, que incluye infección por virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental y virus de fiebre amarilla y rinovirus en un huésped.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La figura 1 es una descripción gráfica de una reducción dependiente de dosis del replicón ARN HCV basado en el tratamiento con β -D-(2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina. (A): La reducción viral se comparó con la reducción de los niveles de ARN celular (ARN ribosomal) para obtener valores de índice terapéutico. EC₉₀ que representa la concentración 90% a 96 horas luego de la administración dependiente de dosis de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina se determinó por ser 5 μ M. (B): ARN HCV se redujo significativamente de una manera dependiente de dosis de 7 luego de tratamiento con 25, μ M.

Figure 2 describe un cambio de peso promedio (%) de ratones suizos hembra en un estudio de toxicidad de β -D-(2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina en varias dosis. Las inyecciones intraperitoneales se dieron en los días 0 al día 5 del 0, 3.3, 10, 33, 100 mg/kg. Cada grupo de dosis contenía 5 ratones y ningún ratón murió durante los 30 días de estudio.

327
289

Figure 3 describe la farmacocinética del β -D-(2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina en monos Rhesus dada una dosis simple (33.3 mg/kg) dosis oral o intravenosa de β -D-(2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES

Varias modalidades de la invención se describen ahora en detalle. Como se utiliza en detalle aquí, y a través de las reivindicaciones que siguen, el significado de "un", "una", y "el" incluye los plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. También, como se utiliza en la descripción aquí y a través de las reivindicaciones que siguen, el significado de "en" incluye "en" y "sobre" a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

Los términos utilizados en esta especificación generalmente tienen sus significados ordinarios en la técnica, dentro del contexto de la invención, y en el contexto específico donde cada término se utiliza. Ciertos términos que son utilizados para describir la invención se discuten adelante, o de otra forma en la especificación, para suministrar guía adicional al practicante para describir las composiciones y métodos de la invención y como hacerlas y utilizarlas. Por conveniencia,

250
200

ciertos términos pueden ser resaltados, por ejemplo, utilizando itálicas y/o comillas. El uso del resaltado no tiene influencia en el alcance y significado de un término; el alcance y significado de un término es el mismo, en el mismo contexto, sea o no resaltado. Se apreciará que la misma cosa se puede decir de más de una forma. Consecuentemente, el lenguaje alternativo y los sinónimos se pueden utilizar para cualquiera uno o más de los términos discutidos aquí, no tiene ningún significado especial estar ubicado luego sea o no el término elaborado o discutido aquí. Se suministran los sinónimos para ciertos términos. Una cita de uno o más sinónimos no excluye el uso de otros sinónimos. El uso de ejemplos en cualquier parte en esta especificación, que incluyen ejemplos de cualquiera de los términos discutidos aquí, es solamente ilustrativo y de ninguna manera limitan el alcance y significado de la invención o de cualquier término ejemplificado. De manera similar, la invención no está limitada a varias modalidades dadas en esta especificación.

Como se utiliza aquí, "alrededor" o "aproximadamente" debe significar de manera general dentro el 20%, preferiblemente dentro del 10%, y más preferiblemente dentro del 5% de un valor o rango dado. Las cantidades numéricas dadas aquí son aproximadas, significando que el término "alrededor" o

27
291

"aproximadamente" puede ser inferido si no se establece expresamente.

La presente invención suministra parte de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metil nucleósidos y sus sales y prodrogas farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de la infección del virus de la hepatitis C ,la infección del virus del Nilo Occidental, y la infección del virus de la fiebre amarilla o una infección por rinovirus en un huésped.

Los compuestos descritos de sus derivados o sales farmacéuticamente aceptables o las formulaciones farmacéuticamente aceptables que contienen estos compuestos son útiles en la prevención y tratamiento de infección de HCV. Además, estos compuestos o formulaciones se pueden utilizar profilácticamente para evitar o retardar la progresión de la enfermedad clínica en individuos que son antígeno anti-HCV positivo o que han estado expuestos al HCV.

Los compuestos descritos aquí se pueden convertir en un éster farmacéuticamente aceptable mediante la reacción con un agente esterificante apropiado, por ejemplo, haluro o anhídrido ácido. El compuesto o su derivado farmacéuticamente aceptable se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable de una manera convencional como por ejemplo,

382
292

durante el tratamiento con una base apropiada. El éster o sal del compuesto se puede convertir en el compuesto padre, por ejemplo, mediante hidrólisis.

Definiciones

El término "independientemente" como se utiliza aquí indica que la variable, que es independientemente aplicada, varía independientemente de aplicación en aplicación. Así como en un compuesto tal como R^aXYR^a , en donde R^a es "independientemente carbono o nitrógeno", ambos R^a pueden ser carbono, como ambos R^a pueden ser nitrógeno, o un R^a puede ser carbono y el otro R^a puede ser nitrógeno.

Como se utilizan aquí, los términos "enantioméricamente puros" o "enantioméricamente enriquecidos" se refiere la composición de nucleósidos que comprenden al menos aproximadamente 95%, y preferiblemente aproximadamente 97%, 98%, 99% o 100% de un enantiómero simple de ese nucleósido.

Como se utiliza aquí, el término "substancialmente libre de" o "substancialmente en ausencia de el" se refiere a una composición de nucleósido que incluye al menos 85% o 90% del peso, preferiblemente 95% a 98% por peso, y aún más preferiblemente 99% a 100% por peso, del enantiómero

designado de ese nucleósido. En una modalidad preferida, en los métodos y compuestos de esta invención, los compuestos son substancialmente libres de enantiómeros.

De manera similar, el término "aislado" se refiere a una composición de nucleósido que incluye al menos 85% o 90% por peso, preferiblemente 95% a 98% por peso, y aún más preferiblemente 99% a 100% por peso, del nucleósido, comprendiendo el resto otras especies de enantiómeros químicos.

El término "alquilo", como se utiliza aquí, a menos que se especifique otra cosa, se refiere a un hidrocarburo recto saturado, ramificado, o cíclico, primario, secundario, o terciario de típicamente C₁ a C₁₀, y específicamente incluye metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, y 2,3-dimetilbutil. El término incluye ambos grupos alquilo sustituidos y no sustituidos. En los grupos Alquilo pueden ser opcionalmente sustituidos con uno o más porciones seleccionada del grupo que consiste de hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido, sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato, o

fosfonato, o cualquier otro grupo funcional que no inhiba la actividad farmacológica de este compuesto, bien sea no protegido, o protegido, según sea necesario, de acuerdo con el conocimiento de aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, como se enseña en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Syntesis", 3ra ed., John Wiley & Sons, 1999, incorporada aquí como referencia.

El término "alquilo inferior", como se utiliza aquí, y a menos que se especifique otra cosa, se refiere a un grupo alquilo C₁ a C₄ recto saturado, calificado, o si es apropiado, cíclico (por ejemplo, ciclopropilo), que incluye tanto las formas sustituidas como no sustituidas. Al menos que se establezca específicamente otra cosa, en esta solicitud, cuando el alquilo es una porción adecuada, se prefiere el alquilo inferior. Similarmente, cuando el alquilo o el alquilo inferior es una porción adecuada, el alquilo no sustituido o el alquilo inferior son los preferidos.

Los términos "alquilamino" o "arilamino" se refieren a un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo o arilo, respectivamente.

El término "protegido", como se utiliza aquí y a menos que se defiera otra cosa, se refiere a un grupo que se agrega a un

átomo de oxígeno, nitrógeno, o fósforo para evitar su reacción adicional o para otros propósitos. Una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno son conocidos por aquellos expertos en la técnica de síntesis orgánica. Ejemplos no limitantes incluyen C (O)-alquilo, C (O) Ph, C (O) arilo, CH₃, CH₂-alquilo, CH₂-alquenilo, CH₂Ph, CH₂-arilo, CH₂O-alquilo, CH₂O-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, terc-butildimetilsilil, terc-butildifenilsilil, y 1, 3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

El término "arilo", como se utiliza aquí, y a menos que se especifique otra cosa, se refiere a fenilo, bifenilo, o naftilo, y preferiblemente fenil. El término incluye tanto las expresiones sustituidas como no sustituidas. El grupo arilo puede ser sustituido con uno o más porciones seleccionadas del grupo que consiste de hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato, o fosfonato, o desprotegido, o protegido según sea necesario, como es conocido por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo, como se enseña en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ra ed., John Wiley & Sons, 1999.

Los términos "alcarilo" o "alquilarilo" se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente arilo. Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo con un sustituyente alquilo.

El término "halo" como se utiliza aquí, incluye cloro, bromo, yodo y fluoro.

El término "acilo" se refiere a un éster de ácido carboxílico en el cual la porción no carbonilo del grupo éster es seleccionada de alquilo recto, ramificado o cíclico o alquilo inferior, alcoxialquilo que incluye metoximetilo, aralquilo, incluyendo benzilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo, arilo incluyendo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno (F, Cl, Br, I), C₁ a C₄ alquilo o C₁ a C₄ alcoxi, ésteres de sulfonatos tal como alquilo o aralquil sulfonilo incluyendo metanosulfonilo, el mono, di o trifosfato éster, trítalo o monometoxitritilo, benzilo sustituido, trialquilsililo (por ejemplo dimetil-t-butílsililo) o difenilmetílsililo. Los grupos arilo en los esteres óptimamente comprenden un grupo fenilo.

El término "acilo inferior" se refiere a un grupo acilo en cual la posición de un carbonilo es alquilo inferior.

277
297

El término base de "purina" o "pirimidina" incluye, pero no está limitado a, adenina, N⁶-alquilpurinas, N⁶-acilpurinas (en donde acilo es C (O) (alquilo, arilo, alquilarilo, o arilalquilo), N⁶-benzilpurina, N⁶-halopurina, N⁶-vinilpurina, N⁶-acetilenica purina, N⁶-acil purina, N⁶-hidroxialquil purina, N⁶-allicilaminopurina, N⁶-tioallicil purina, N²-alquilpurinas, N²-alquilo-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, que incluye 6-azacitosina, 2-y/o 4-mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo, que incluye 5-fluorouracilo, C⁵-alquilpirimidinas, C⁵-benzilpirimidinas, C⁵-halopirimidinas, C⁵-vinilpirimidina, C⁵-pirimidina acetilenica, C⁵-acil pirimidina, C⁵-hidroxialquil purina, C⁵-amidopirimidina, C⁵-cianopirimidina, C⁵-yodopirimidina, C⁶-yodo-pirimidina, C⁵-Br-vinil pirimidina, C⁶-Br-vinil pirimidina, C⁵-nitropirimidina, C⁵-amino-pirimidina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, 5-azacytidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, y pirazolopirimidinil. Las bases Purinas incluyen, pero no están limitadas a, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina, y 6-cloropurina. Los grupos oxígeno y nitrógeno funcionales sobre la base pueden ser protegidos según sea necesario o se desee. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, t-

butildimetilsililo, y t-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo, y grupos acilo tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo, y p-toluenesulfonilo.

El término "acilo" o "éster O-ligado" se refiere a un grupo de la fórmula $C(O)R'$, en donde R' es un alquilo recto, ramificado, o cíclico (que incluye alquilo inferior), aminoácido, arilo que incluye fenilo, alcarilo, aralquilo que incluye benzilo, alcoxialquilo que incluye metoximetilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo; o alicilo sustituido (que incluye alquilo inferior), arilo que incluye fenilo opcionalmente sustituido con cloro, bromo, flúor, yodo, alquilo C_1 a C_4 o alcoxi C_1 a C_4 , éster de sulfonatos tal como alquil o aralquil sulfonil que incluye metanosulfonilo, el mono, di o triéster de fosfato, tritilo o monometoxi-tritilo, benzilo sustituido, alcarilo, aralquilo que incluye benzilo, alcoxialicilo que incluye metoximetilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo. Los grupos arilo en los ésteres óptimamente comprenden un grupo fenilo. En particular, los grupos acilo incluyen acetilo, trifluoroacetilo, metilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropil carboxi, propionilo, butirilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, neo-heptanoilo, fenilacetilo, 2-acetoxi-2-fenilacetilo, difenilacetilo, α -metoxi- α trifluorometil-fenilacetilo, bromoacetilo, 2-nitro-benzenoacetilo, 4-cloro-benzenoacetilo,

2R
299

2-cloro-2,2-difenilacetilo, 2-cloro-2-fenilacetilo, trimetilacetilo, clorodifluoroacetilo, perfluoroacetilo, fluoroacetilo, bromodifluoroacetilo, metoxiacetilo, 2-tiofenoacetilo, clorosulfonilacetilo, 3-metoxifenilacetilo, fenoxiacetilo, terc-butilacetilo, tricloroacetilo, monocloroacetilo, dicloroacetilo, 7H-dodecafluoro-heptanoilo, perfluoro-heptanoilo, 7H-dodeca-fluoroheptanoilo, 7-clorododecafluoro-heptanoilo, 7H-dodecafluoroheptanoilo, 7H-dodecafluoroheptanoilo, nona-fluoro-3,6-dioxa-heptanoilo, nonafluoro-3,6-dioxaheptanoilo, perfluoroheptanoilo, metoxibenzoilo, metil 3-amino-5-feniltiofeno-2-carboxilo, 3,6-dicloro-2-metoxi-benzoilo, 4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoilo, 2-bromo-propionilo, omega-aminocaprilo, decanoilo, n-pentadecanoilo, estearilo, 3-ciclopentil-propionilo, 1-benzeno-carboxilo, O-acetiimandelilo, pivaloil acetilo, 1-adamantano-carboxilo, ciclohexano-carboxilo, 2,6-piridinodicarboxilo, ciclopropano-carboxilo, ciclobutano-carboxilo, perfluorociclohexil carboxilo, 4-metilbenzoilo, clorometil isoxazolil carbonilo, perfluorociclohexil carboxilo, crotonilo, 1-metil-1H-indazol-3-carbonilo, 2-propenilo, isovalerilo, 1-pirrolidinocarbonilo, 4-fenilbenzoilo. Cuando el término acilo se utiliza, este significa ser una descripción específica e independiente de acetilo, trifluoroacetilo, metilacetilo, ciclopropilacetilo,

propionilo, butirilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, neo-heptanoilo, fenilacetilo, difenilacetilo, ct-trifluorometil-fenilacetilo, bromoacetilo, 4-cloro-benzenoacetilo, 2-cloro-2,2-difenilacetilo, 2-cloro-2-fenilacetilo, trimetilacetilo, clorodifluoroacetilo, perfluoroacetilo, fluoroacetilo, bromodifluoroacetilo, 2-tiofenoacetilo, terc-butilacetilo, tricloroacetilo, monocloro-acetilo, dicloroacetilo, metoxibenzoilo, 2-bromo-propionilo, decanoilo, n-pentadecanoilo, estearilo, 3-ciclopentil-propionilo, 1-benzeno-carboxilo, pivaloil acetilo, 1-adamantano-carboxilo, ciclohexano-carboxilo, 2,6-piridinodicarboxilo, ciclopropano-carboxilo, ciclobutano-carboxilo, 4-metilbenzoilo, crotonilo, 1-metil-1H-indazol-3-carbonilo, 2-propenilo, isovalerilo, 4-fenilbenzoilo.

El término "aminoácido" incluye aminoácidos de ocurrencia natural o sintéticos α , β y δ , e incluye pero no está limitado a, aminoácidos encontrados en proteínas, es decir, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptofan, prolina, serina, treonina, cisteina, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina y histidina. En una modalidad preferida, el aminoácido está en la configuración L. Alternativamente, el aminoácido puede ser un derivado de alanilo, valinilo, leucinilo, isoleucinilo, prolinilo, fenilalaninilo,

triptofanilo, metioninilo, glicinilo, serinilo, treoninilo, cisteinilo, tirosinilo, asparaginilo, glutaminilo, aspartoilo, glutaroilo, lisinilo, argininilo, histidinilo, β -alanilo, β -valinilo, β -leucinilo, β -isoleucinilo, β -prolinilo, β -fenilalaninilo, β -triptofanilo, β -metioninilo, β -glicinilo, β -serinilo, β -treoninilo, β -cisteinilo, β -tirosinilo, β -asparaginilo, β -glutaminilo, β -aspartoilo, β -glutarilo, $\beta\beta$ -lisinilo, β -argininilo o β -histidinilo. Cuando el término aminoácido se utiliza, se considera que es una descripción específica independiente de cada uno de los ésteres de α , β y o δ glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptofan, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina y histidina en las configuraciones D y L.

El término "huésped", como se utiliza aquí, se refiere a un organismo unicelular o multicelular en el cual los virus pueden replicar, que incluye líneas celulares y animales, y preferiblemente un humano. Alternativamente, el huésped se puede llevar una parte del genoma viral, cuya replicación o funciones se pueden alterar mediante los compuestos de la presente invención. El término huésped específicamente se refiere a células infectadas, células transfectadas con todo

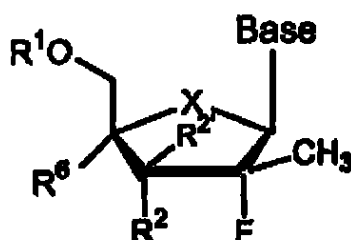
o parte del genoma viral, y animales, en particular, primates y humanos. En la mayoría de las aplicaciones animales de la presente invención, el huésped es un paciente humano. Las aplicaciones veterinarias, en ciertas indicaciones, sin embargo, son claramente anticipadas por la presente invención.

El término "sal farmacéuticamente aceptable o prodroga" se utiliza a través de la especificación para describir cualquier forma farmacéuticamente aceptable (tal como un éster, éster de fosfato, sal de un éster o un grupo relacionado) de un compuesto el cual, luego de administración a un paciente, suministra el compuesto activo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalino térreos tales como calcio y magnesio, entre otros numerosos ácido bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las prodrogas farmacéuticamente aceptables se refieren a un compuesto que es metabolizado, por ejemplo, hidrolizado u oxidado, en el huésped para formar el compuesto de la presente invención. Ejemplos típicos de prodrogas incluyen compuestos que tienen grupos protectores lábiles sobre una porción funcional del compuesto activo. Las prodrogas

incluyen compuestos que se pueden oxidar, reducir, aminor, desaminar, hidroxilar, deshidroxilar, hidrolizar, deshidrolizar, alquilar, desalquilar, acilar, acilar, desafilar, fosforilar, desfosforilar para producir el compuesto activo.

I. Compuesto Activo, y Derivados Fisiológicamente Aceptables y Sales de Éste

Un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste se suministra de la estructura:



en donde Base se refiere a una purina de ocurrencia natural o modificada o base de pirimidina; X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW, C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I;

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H

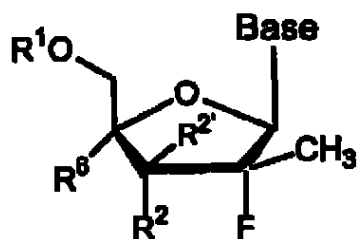
estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 es H o fosfato; R^2 es OH o fosfato; R^1 y R^2 o R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico; y

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquil } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-4})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente

sustituidos por N₃, CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquinilo C₁₋₄), C(O)O(alquenilo C₁₋₄), O(acilo C₁₋₄), O(alquilo C₁₋₄), O(alquenilo C₁₋₄), S(acilo C₁₋₄), S(alquilo C₁₋₄), S(alquinilo C₁₋₄), S(alquenilo C₁₋₄), SO(acilo C₁₋₄), SO(alquilo C₁₋₄), SO(alquinilo C₁₋₄), SO(alquenilo C₁₋₄), SO₂(acilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquinilo C₁₋₄), SO₂(alquenilo C₁₋₄), O₃S(acilo C₁₋₄), O₃S(alquilo C₁₋₄), O₃S(alquenilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alquenilo C₁₋₄), NH(alquinilo C₁₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₄)₂, OR⁷, R² y R^{2'} pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂; y

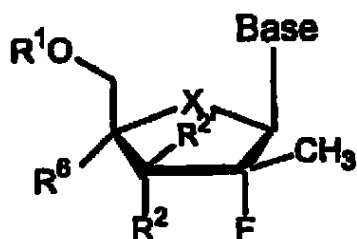
R⁶ es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hidroximetilo (CH₂OH), fluorometilo (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro.

En una segunda modalidad, se suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la estructura:



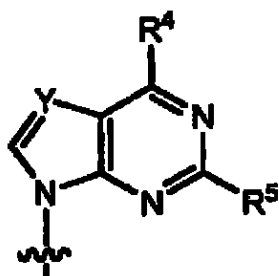
en donde Base, R¹, R², R²', R⁶ y R⁷ son como se definió anteriormente.

Una tercera modalidad suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la estructura:

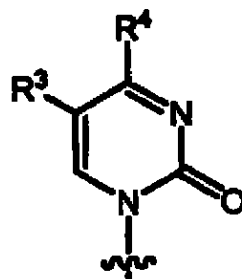


en donde X, R¹, R², R²', R⁶ y R⁷ son como se definió anteriormente, y Base se selecciona de

~~307~~
307



(a)



(b)

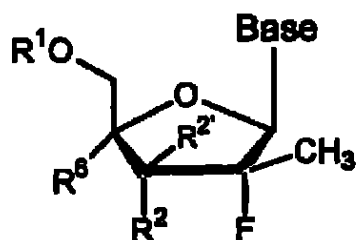
Y es N o CH;

R^3 , R^4 y R^5 son independientemente H, halógeno (que incluye F, Cl, Br, I), OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquénilo inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alquénilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquínilo inferior de C₂-C₆ tal como C≡CH, alquínilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

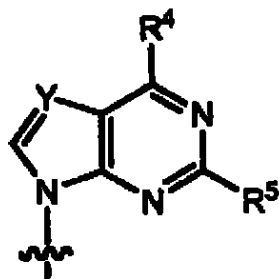
R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquínilo opcionalmente sustituido

de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido.

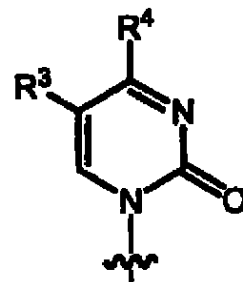
En una cuarta modalidad, se suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la estructura:



en donde Base se selecciona de



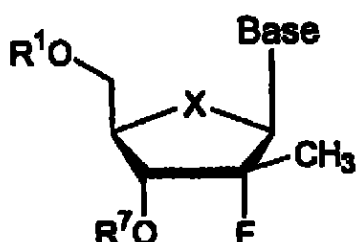
(a)



(b)

y, en donde R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Y son como se definió anteriormente.

Una quinta modalidad suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la estructura:



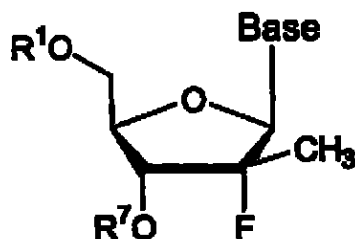
en donde Base se refiere a una base pirimidina o purina modificada o de ocurrencia natural;

R⁷ es independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ o R⁷ es

independientemente H o fosfato; R^1 y R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico; y

en donde X y R^1 son como se definió anteriormente.

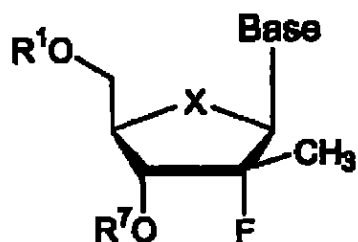
En una sexta modalidad, se suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la estructura:



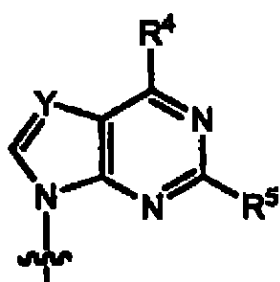
en donde Base se refiere a una base pirimidina o purina modificada o de ocurrencia natural;

y en donde R^1 y R^7 son como se definió anteriormente.

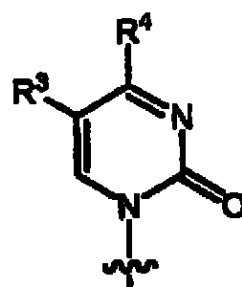
Una séptima modalidad suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la estructura:



en donde Base se selecciona de



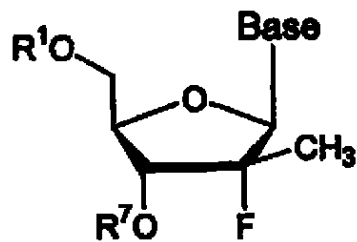
(a)



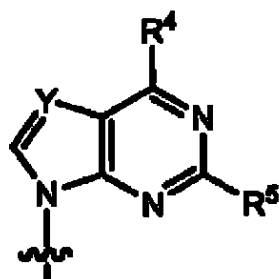
(b)

y en donde X, Y, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷ y R' son como se definió anteriormente.

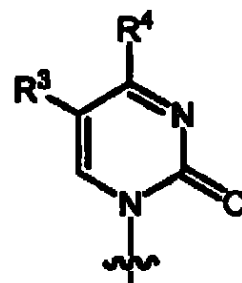
En una octava modalidad, se suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la estructura:



en donde Base se selecciona de



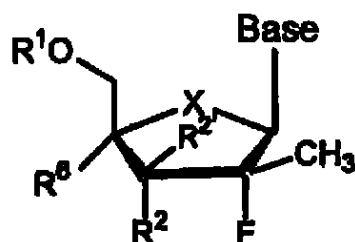
(a)



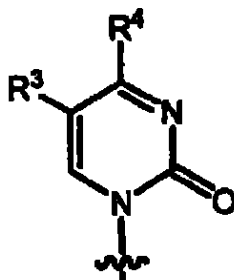
(b)

y, en donde Y, R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷ y R' son como se definió anteriormente.

Una novena modalidad suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la estructura:

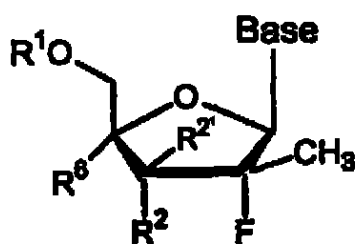


en donde Base es:

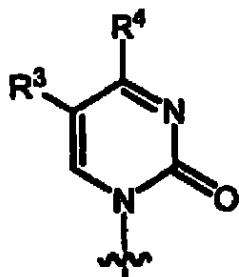


y en donde X es como se definió anteriormente, R^1 es H, R^2 es OH, $R^{2'}$ es H, R^3 es H, R^4 es NH_2 u OH, y R^6 es H.

En una décima modalidad, se suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la estructura:

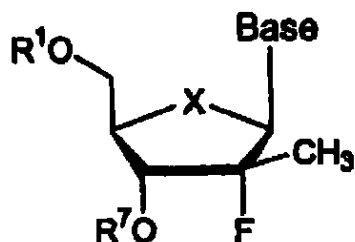


en donde Base es:

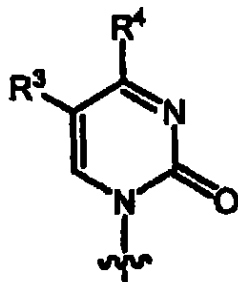


y en donde R¹ es H, R² es OH, R² es H, R³ es H, R⁴ es NH₂ u OH, y R⁶ es H.

Una undécima modalidad suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la estructura:

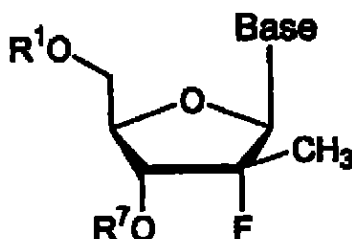


en donde Base es:

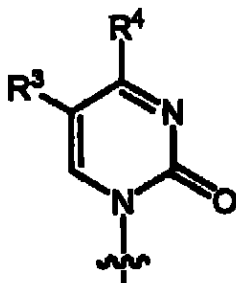


y en donde X es como se definió anteriormente, R^1 es H, R^3 es H, R^4 es NH_2 u OH, R^6 es H, y R^7 es H.

En una duodécima modalidad, se suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la estructura:



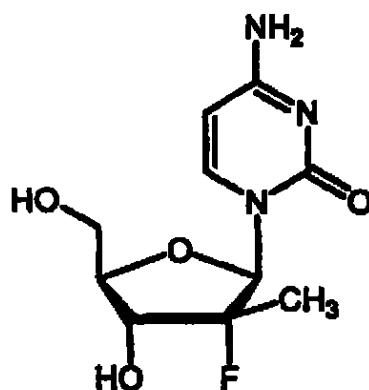
en donde Base es:



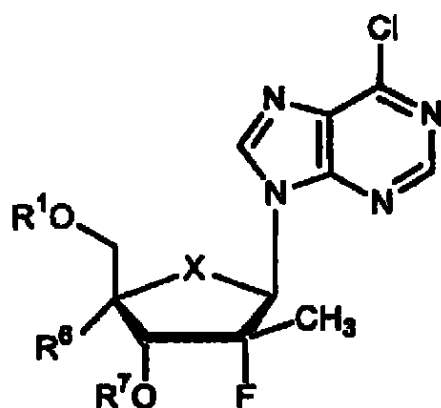
y en donde R^1 es H, R^3 es H, R^4 es NH_2 u OH, y R^7 es H.

Una décimo tercera modalidad suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo o su sal

farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la estructura:



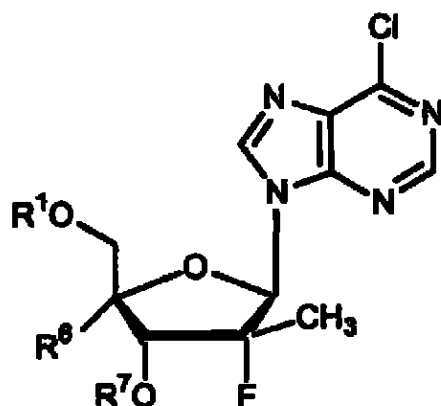
En una décimo cuarta modalidad, se suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo, su sal farmacéuticamente aceptable o producto de éste por la estructura:



en donde X, R¹, R⁶ y R⁷ son como se definió anteriormente.

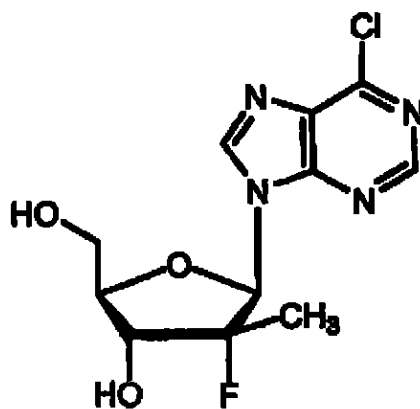
217
317

En una décimo quinta modalidad, se suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo, su sal farmacéuticamente aceptable o producto de éste por la estructura:

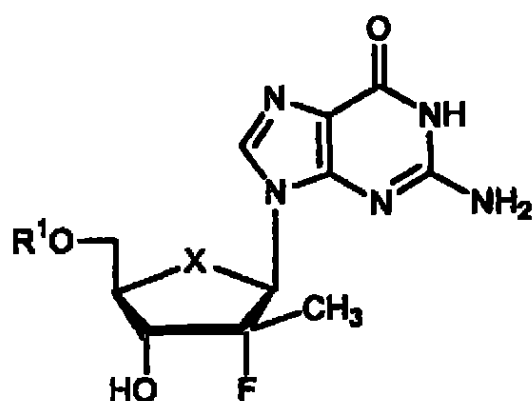


en donde R¹, R⁶ y R⁷ son como se definió anteriormente.

En una décimo sexta modalidad, se suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo, su sal farmacéuticamente aceptable o producto de éste por la estructura:

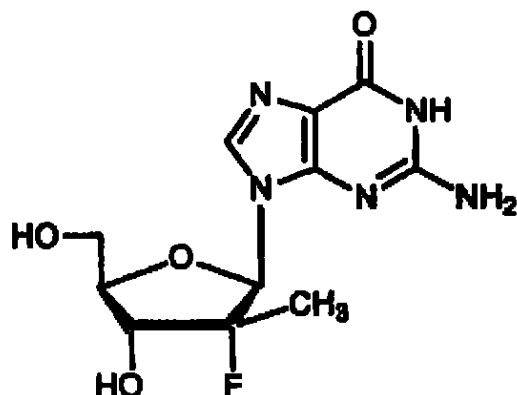


En una décimo séptima modalidad, se suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo, su sal farmacéuticamente aceptable o producto de éste por la estructura:

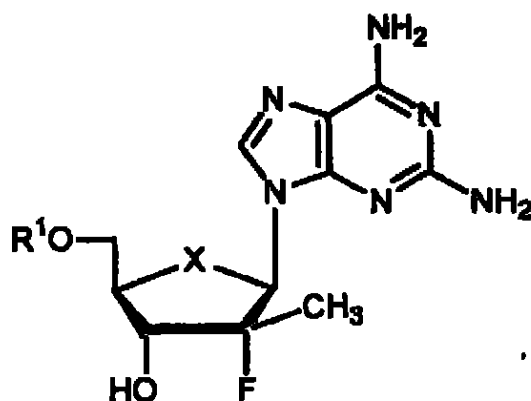


en donde X y R¹ son como se definió anteriormente.

En una décimo octava modalidad, se suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo, su sal farmacéuticamente aceptable o producto de éste por la estructura:

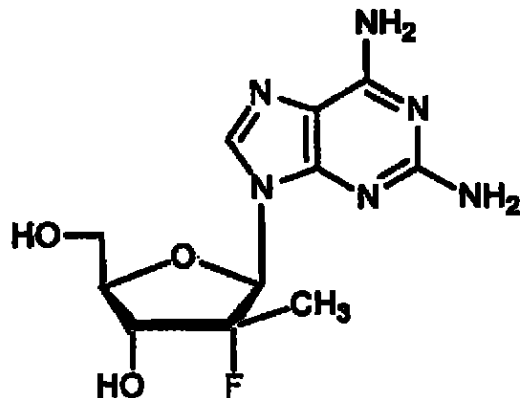


En una décimo novena modalidad, se suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo, su sal farmacéuticamente aceptable o producto de éste se suministra por la estructura:

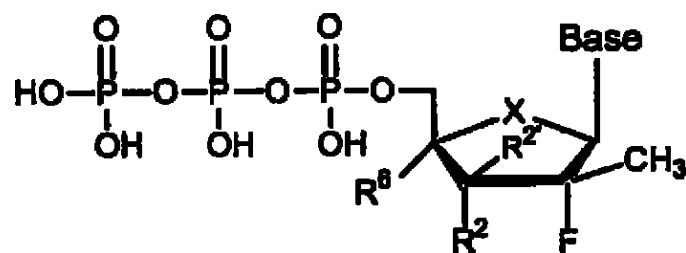


en donde X y R¹ son como se definió anteriormente.

En una vigésima modalidad, se suministra un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo, su sal farmacéuticamente aceptable o producto de éste por la estructura:



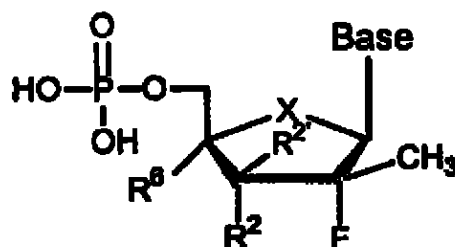
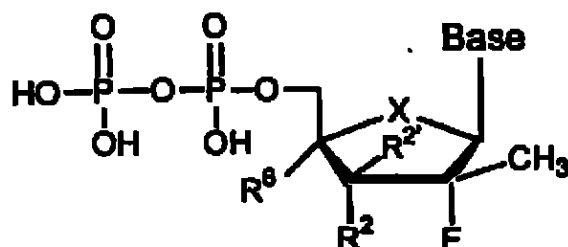
La presente invención también contempla derivados de éster de ácido 5'-trifosfato trifosfórico del grupo 5'-hidroxilo de un compuesto nucleósido de la presente invención que tiene la siguiente fórmula estructural general:



en donde Base, X, R, R², y R⁶ son como se definió anteriormente.

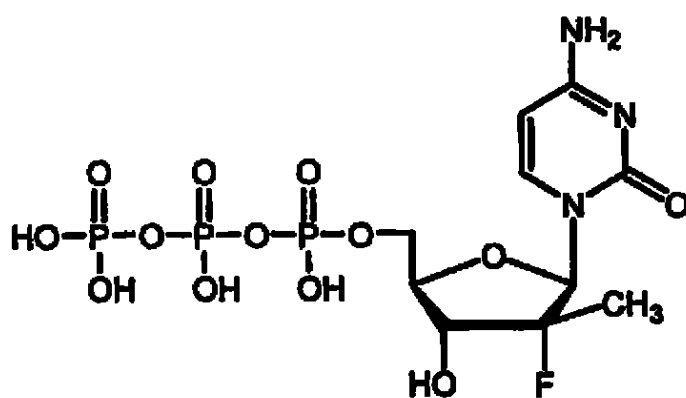
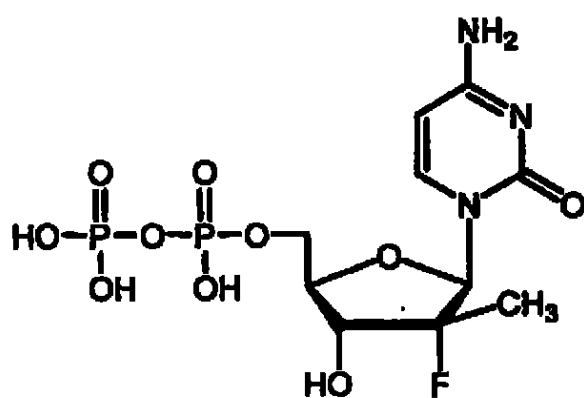
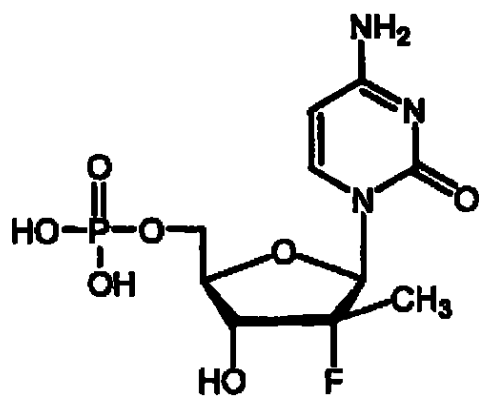
Los compuestos de la presente invención también son propuestos para incluir sales farmacéuticamente aceptables del éster de trifosfato así como también sales

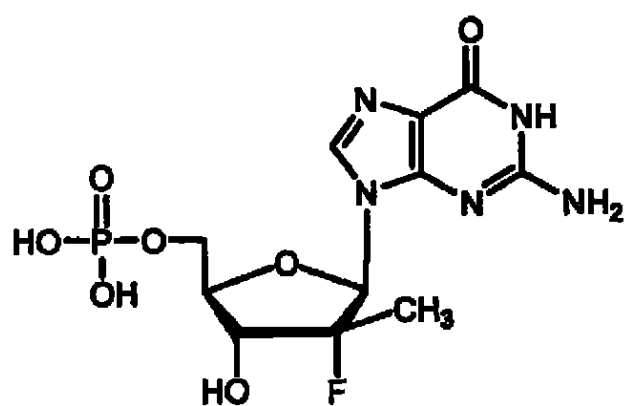
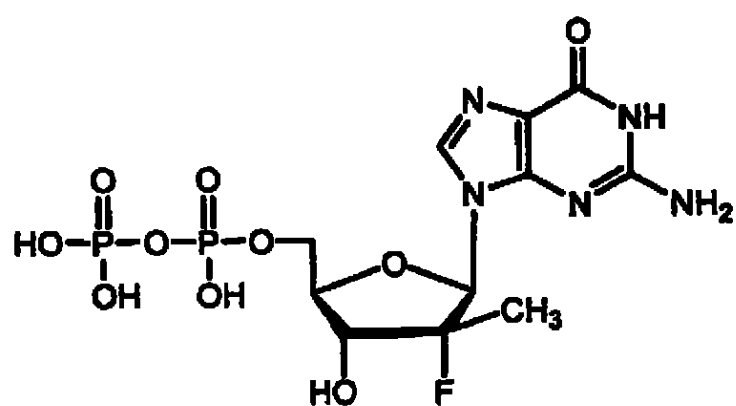
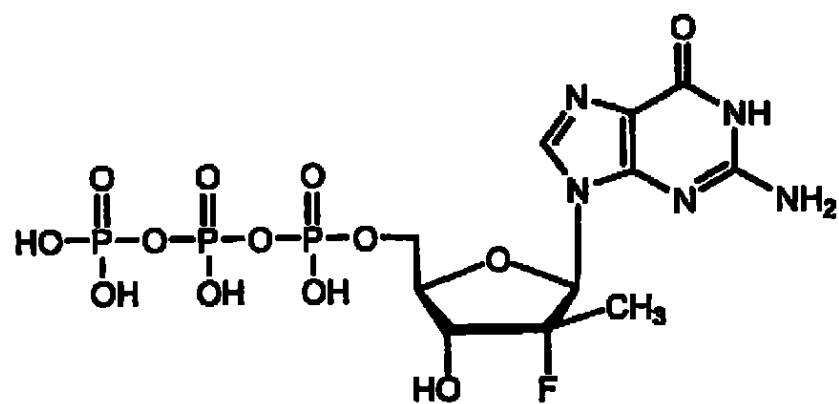
farmacéuticamente aceptables de derivados de éster de 5'-difosfato y 5'-monoéster de las siguientes fórmulas estructurales, respectivamente.

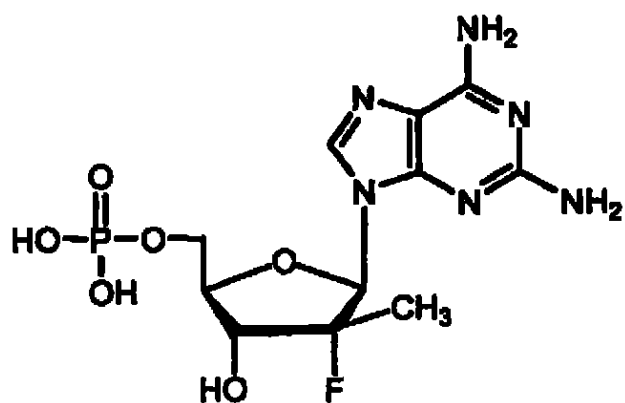
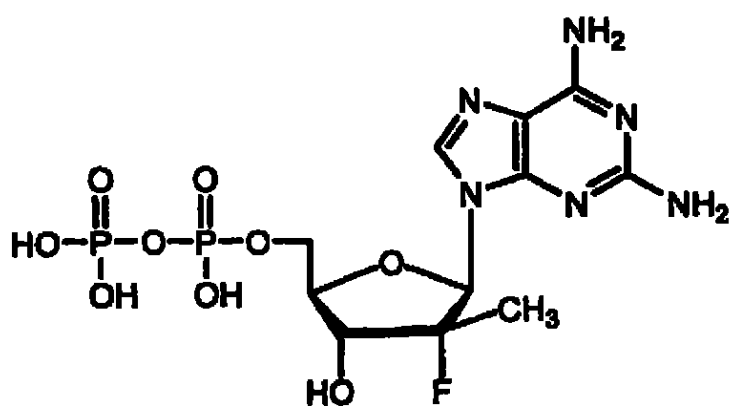
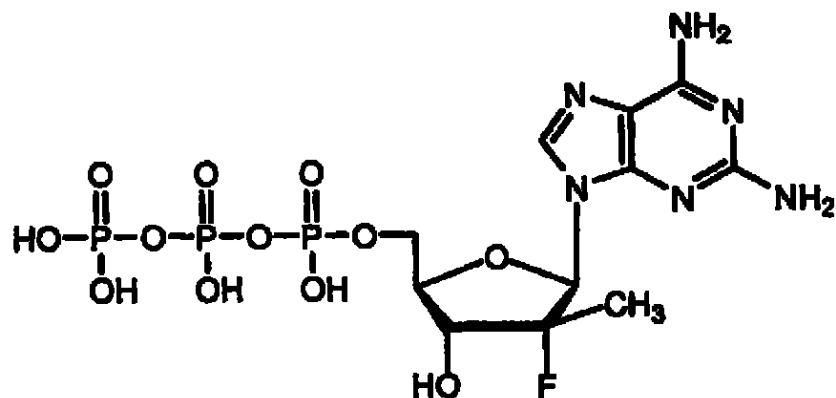


en donde Base, X, R^2 , $\text{R}^{2'}$ y R^6 son como se definió anteriormente.

Ejemplos no limitantes adicionales de derivados de ácido fosfórico son los nucleósidos de la presente invención como se muestran adelante:







La presente invención también contempla que cualquier derivado de nucleósido de fosfato pueda incluir un 5'-(S-acil-2-tioetil) fosfato o derivado "SATE" mono o di-éster de 5'-monofosfatos.

Las modalidades alternativas también están contempladas en donde el grupo N-4 amino sobre un derivado de nucleósido de fosfato puede ser reemplazado con H, F, Cl, Br o I.

Las modalidades adicionales incluyen las prodrogas 3' y/o 5' como se describió con más detalle aquí.

En varias modalidades, los derivados fluorinados son preferidos. El flúor es visto como "isostérico" con hidrógeno en razón de su tamaño (radios de Van der Waals para H son de 1.20^Å y para F 1.35^Å). Sin embargo, el peso atómico (18.998) y la electronegatividad del flúor (4.0 [escala de Pauling], 4.000 [escala de Sanderson']) son más similares al oxígeno (3.5 [Pauling], 3.654 [Sanderson]) que el hidrógeno (2.1 [Pauling], 2.592 [Sanderson]) (March, J., "Advances in Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" Third edición, 1985, p. 14., Wiley Interscience, New York). El flúor es conocido por ser capaz de formar un enlace de hidrógeno, pero a diferencia del grupo hidroxilo (el cual puede actuar tanto como aceptador de protones como donador de protones) el flúor actúa solamente como un aceptador de protones. De otra parte, los 2'-fluoro-ribonucleósidos se pueden ver como análogos de tanto los ribonucleótidos como los desoxinucleósidos. Ellos pueden ser mejor reconocidos por

la ARN polimerasa viral en el nivel trifosfato que por la ARN polimerasa huésped inhibiendo así selectivamente la enzima viral.

II. Prodrogas y Sales Farmacéuticamente aceptables

En los casos donde los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácido o base no tóxicas de forma estable, la administración del compuesto como una sal farmacéuticamente aceptable puede ser apropiada. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalino térreos tales calcio y magnesio, entre numerosos otros ácidos bien conocidos en la técnica farmacéutica. En particular, ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos, que forman un anión fisiológico aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato, y α -glicerofosfato. Las sales inorgánicas adecuadas pueden ser formadas, incluyendo, sulfato, nitrato, bicarbonato, y sales carbonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser obtenidas utilizando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo, al hacer reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado logrando un anión fisiológicamente aceptable. Los metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o sales de metales alcalino térreos (por ejemplo calcio) de ácidos carboxílicos también se pueden hacer.

Cualquiera de los nucleósidos descritos aquí se puede administrar como una prodroga de nucleósido para incrementar la actividad, y biodisponibilidad, estabilidad o alterar de otra manera las propiedades del nucleósido. Un número de ligandos de prodroga de nucleótido son conocidos. En general, la alquilación, acilación y otra modificación lipofílica del mono, di o trifosfato del nucleósido incrementará la estabilidad del nucleósido. Ejemplos de grupos sustituyentes que puedan reemplazar uno o más hidrógenos sobre la porción fosfato son alquilo, arilo, esteroides, carbohidratos, incluyendo azúcares, 1,2-diacilglicerol y alcoholes. Muchos son descritos en R. Jones y N. Bischofberger, Antiviral Research, 27 (1995) 1-17. Cualquiera de estos se puede utilizar en combinación con los nucleósidos descritos para lograr un efecto deseado.

El nucleósido activo también puede ser suministrado como un lípido 5'-fosfoéter o un lípido 5'-éter, como se describe en las siguientes referencias, que se incorporan mediante referencia aquí: Kucera, L.S., N. Iyer, E. Leake, A. Raben, Modest E.K., D.L.W., y C. Piantadosi. 1990. "Novel membrane-interactive ether lipid analogs that inhibit infectious HIV-1 producción and induce defective virus formation." *AIDS Res. Hum. Retro Viruses*. 6: 491-501; Piantadosi, C., J. Marasco C. J., S. L. Morris-Natschke, K. L. Meyer, F. Gumus, J. R. Surles, K. S. Ishaq, L. S. Kucera, N. Iyer, C. A. Wallen, S. Piantadosi, y E. J. Modest. 1991. "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV activity." *J. Med. Chem.* 34: 1408.1414; Hosteller, K. Y., D. D. Richman, D. A. Carson, L. M. Stuhmiller, G. M. T. van Wijk, y H. van den Bosch. 1992. "Greatly enhanced inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication en CEM y HT4-6C cells by 3'-deoxythymidine difosfate dimyristoylglycerol, a lipid prodrug of 3'-deoxythymidine." *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2025.2029; Hosetler, K. Y., L. M. Stuhmiller, H. B. Lenting, H. van den Bosch, y D. D. Richman, 1990. "Synthesis y antiretroviral activity de phospholipid analogs of azidothymidine and other antiviral nucleosides." *J. Biol. Chem.* 265: 61127.

325
329

Ejemplos no limitantes de las Patentes U.S. que describen sustituyente lipofílicos adecuados que puedan ser covalentemente incorporados en el nucleósido, preferiblemente la posición 5'-OH del nucleósido o preparaciones lipofílicas, incluyen las Patentes U.S. Nos. 5,149,794; 5,194,654; 5,223,263; 5,256,641; 5,411,947; 5,463,092; 5,543,389; 5,543,390; 5,543,391; y 5,554,728, todas las cuales se incorporan aquí como referencia. Las solicitudes de patente extranjeras que describen sustituyentes lipofílicos que pueden estar unidos a los nucleósidos de la presente invención, o preparaciones lipofílicas, incluyen la WO 89/02733, WO 90/00555, WO 91/16920, WO 91/18914, WO 93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0 350 287, EP 93917054.4, y WO 91/19721.

III. Composiciones Farmacéuticas

Composiciones farmacéuticas basadas en un compuesto β -D o β -L descritas aquí o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga se puede preparar en una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar una infección Flaviviridae, que incluye infección por virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental, virus de fiebre amarilla, y por rinovirus, opcionalmente en combinación con un aditivo, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. La cantidad

terapéuticamente efectiva puede variar con la infección o condición a ser tratada, su severidad, el régimen de tratamiento a ser empleado, las farmacocinéticas o el agente utilizado, así como también el paciente tratado.

En un aspecto de acuerdo con la presente invención, el compuesto de acuerdo con la presente invención se formula preferiblemente en una mezcla con un portador farmacéuticamente aceptable. En general, es preferible administrar la composición farmacéutica en forma oralmente administrable, pero las formulaciones para ser administradas por vía parenteral, intravenosa, intramuscular, transdérmica, bucal, subcutánea, de supositorio u otra ruta. Las formulaciones intravenosas e intramusculares son preferiblemente en solución salina estéril. Un experto en la técnica puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para suministrar numerosas formulaciones de una ruta particular de administración sin hacer que las composiciones de la presente invención sean inestables o comprometer su actividad terapéutica. En particular, la modificación de un compuesto deseado lo hace más soluble en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede ser fácilmente logrado mediante modificación de rutina (formulación de sal, esterificación, etc.).

En ciertas formas de dosis farmacéuticas, la forma de prodroga del compuesto, especialmente incluyendo derivados acilados (acetilados u otros) y éter, ésteres de fosfato y varias formas de sales de los presentes compuestos, se prefieren. Un experto en la técnica reconocerá que tan fácilmente modificar el presente compuesto a una forma de prodroga para facilitar el suministro del compuesto activo a un sitio blanco dentro del organismo o paciente huésped. El versado también tendrá la ventaja de los parámetros farmacocinéticos favorables de la forma de la prodroga, donde sea aplicable, en suministro del compuesto deseado a un sitio blanco dentro del organismo o paciente huésped para maximizar el efecto pretendido del compuesto en el tratamiento de una infección con *flaviviridae*, que incluye infección por virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental, virus de fiebre amarilla, y por rinovirus.

La cantidad de compuesto incluida dentro de las formulaciones terapéuticamente activas, de acuerdo con la presente invención, es una cantidad efectiva para tratar la infección o condición, en modalidades preferidas, una infección por *Flaviviridae*, que incluye infección con virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental, virus de fiebre amarilla, y rinovirus. En general, una cantidad terapéuticamente efectiva del presente compuesto en forma de dosis farmacéutica

usualmente varía desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2,000 mg o más, dependiendo del compuesto utilizado, la condición o infección tratada y la ruta de administración. Para los propósitos de la presente invención, una cantidad profiláctica o preventivamente efectiva de las composiciones, de acuerdo con la presente invención, cae dentro del mismo rango de concentración como se estableció anteriormente para la cantidad terapéuticamente efectiva y es usualmente la misma que una cantidad terapéuticamente efectiva.

La administración del compuesto activo puede variar desde continua (gota intravenosa) a varias administraciones orales por día (por ejemplo, Q.I.D., B.I.D., etc.) y pueden incluir administración oral, tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente de mejoramiento de penetración), bucal y de supositorio administración, entre otras rutas de administración. Las tabletas orales recubiertas entéricas también pueden ser utilizadas para mejorar la biodisponibilidad y estabilidad de los compuestos de una ruta oral de administración. La forma de dosis más efectiva depende de las farmacocinéticas del agente particular escogido, así como también de la severidad de la enfermedad en el paciente. Las formas de dosis oral son particularmente

preferidas, por la facilidad de la administración y la prospectiva del cumplimiento favorable del paciente.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención, una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención es preferiblemente mezclado con un portador farmacéuticamente aceptable de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencional para producir una dosis. Un portador puede tener amplia variedad de formas dependiendo de la forma de la preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral. Para preparar las composiciones farmacéuticas en forma de dosis oral, se puede utilizar cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Así, para las preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones, portadores y aditivos adecuados, incluyendo agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, preservativos, agentes colorantes y similares pueden ser utilizados. Para las preparaciones orales sólidas tales como polvos, tabletas, cápsulas y para las preparaciones sólidas tales como supositorios, pueden ser utilizados portadores y aditivos adecuados que incluyen almidones, portadores de azúcar, tales como dextrosa, manitol, lactosa, y portadores relacionados, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, ligadores,

agentes desintegrantes y similares. Si se desea, las tabletas o cápsulas pueden ser recubiertas entéricas para liberación sostenida mediante técnicas estándar. El uso de estas formas de dosis puede impactar significativamente la biodisponibilidad de los compuestos en el paciente.

Para formulaciones parenterales, el portador usualmente comprenderá una solución de agua estéril o de cloruro de sodio acuoso, aunque otros ingredientes, incluyendo aquellos que ayudan a la dispersión, también se pueden incluir. Cuando el agua estéril va a ser utilizada y mantenida como estéril, las composiciones y portadores también deben ser esterilizados. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados.

Las suspensiones liposomales (incluyendo liposomas blanco a los antígenos virales) también se pueden preparar mediante métodos convencionales para producir portadores farmacéuticamente aceptables. Esto puede ser apropiado para el suministro de nucleósidos libres, nucleósido de acilo o formas de prodroga de éster de fosfato de los compuestos de nucleósido de acuerdo con la presente invención.

En modalidades particularmente preferidas de acuerdo con la presente invención, los compuestos y las composiciones son utilizados para tratar, prevenir o retrasar el ataque de una infección de *Flaviviridae*, incluyendo infección con virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental, virus de fiebre amarilla, y rinovirus. Los presentes compuestos son preferiblemente administrados de manera oral, pero pueden también ser administrados parenteralmente, tópicamente o en forma de supositorio.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, en razón de su baja toxicidad a las células huéspedes en ciertos casos, pueden ser ventajosamente empleados profilácticamente para evitar la infección con *Flaviviridae*, incluyendo infección con virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental, virus de fiebre amarilla, y rinovirus o para evitar la ocurrencia de síntomas clínicos asociados con la infección o condición viral. Así, la presente invención también comprende métodos para el tratamiento profiláctico de la infección viral, y en particular una infección con *Flaviviridae*, que incluye infección con virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental, virus de fiebre amarilla, y rinovirus. En este aspecto, de acuerdo con la presente invención, las presentes composiciones son utilizadas para evitar o retrasar el ataque de una infección de *Flaviviridae*,

que incluye infección con virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental, virus de fiebre amarilla, y rinovirus. Este método profiláctico comprende la administración a un paciente necesitado de tal tratamiento, o quien esté en riesgo de desarrollar el virus o una condición, una cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención efectiva para aliviar, prevenir o retrasar el inicio de la infección o condición viral. En el tratamiento profiláctico de acuerdo con la presente invención, se prefiere que el compuesto antiviral utilizado deba ser bajo en toxicidad y preferiblemente no tóxico al paciente. Es particularmente preferido en este aspecto de la presente invención que el compuesto que sea utilizado deba ser máximamente efectivo contra el virus o condición y deba exhibir un mínimo de toxicidad al paciente. En el caso de una infección de *Flaviviridae*, que incluye infección con virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental, virus de fiebre amarilla, y rinovirus, los compuestos de acuerdo con la presente invención, que se pueden utilizar para tratar estos estados de enfermedad, se pueden administrar dentro del mismo rango de dosis para el tratamiento terapéutico (es decir, aproximadamente 250 microgramos hasta 1 gramo o más de una a cuatro veces por día para forma de dosis oral) como un agente profiláctico para evitar la proliferación de la infección viral, o alternativamente, para prolongar el ataque de la

infección viral, que se manifiesta en sí misma en los síntomas clínicos.

Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden administrar en combinación o alternativamente con uno o más agentes antivirales, que incluyen otros compuestos de la presente invención. Ciertos compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser efectivos para mejorar la actividad biológica de ciertos agentes de acuerdo con la presente invención para reducir el metabolismo, catabolismo o inactivación de otros compuestos y como tales, son co-administrados para este efecto pretendido.

IV. Estereoisomerismo y Polimorfismo

Se apreciará que los nucleósidos de la presente invención tienen varios centro quirales y pueden existir y estar aislados en formas óptimamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Se debe entender que la presente invención comprende cualquier forma racémica, óptimamente activa, diastereomérica, polimórfica, o estereoisomérica, o mezclas de estas, de un compuesto de la invención, que posea las propiedades útiles descritas aquí. Siendo bien conocido en la técnica como preparar las formas óptimamente activas (por ejemplo, mediante resolución de

forma racémica por técnicas de recristalización, mediante síntesis de materiales de partida óptimamente activos, mediante síntesis quirál, o mediante separación cromatográfica utilizando una fase estacionaria quirál).

Los carbonos del nucleósido son quirales, sus sustituyentes diferentes a hidrógeno (la base y los grupos CHOR, respectivamente) pueden ser *cis* (sobre el mismo lado) o *trans* (en lados opuestos) con respecto al sistema de anillo del azúcar. Los cuatro isómeros ópticos por lo tanto están representados mediante las siguientes configuraciones (cuando orientan la porción de azúcar en un plano horizontal de tal forma que el átomo de oxígeno está al respaldo): *cis* (con ambos grupos "arriba", que corresponde a la configuración de nucleósidos β -D de ocurrencia natural), *cis* (con ambos grupos "abajo", que es una configuración nucleósidos β -L de ocurrencia no natural), *trans* (con el sustituyente C2' "arriba" y el sustituyente C4' "abajo"), y *trans* (con el sustituyente C2' "abajo" y el sustituyente C4' "arriba"). Los "nucleósido D" son nucleósidos *cis* en una configuración natural y los "nucleósidos L" son nucleósidos *cis* en la configuración de ocurrencia no natural.

De manera similar, la mayoría de los aminoácidos son quirales (designados como L o D, en donde el enantiómero L es la

~~337~~
339

configuración de ocurrencia natural) y puede existir como enantiómeros separados.

Ejemplos de métodos para obtener materiales óptimamente activos son conocidos en la técnica, e incluyen al menos los siguientes.

- i) Separación física de cristales - una técnica por medio de la cual cristales microscópicos de los enantiómeros individuales son manualmente separados. Esta técnica se puede utilizar si los cristales de los enantiómeros separados existen, es decir, el material es un conglomerado, y los cristales son visualmente distintos.
- ii) cristalización simultánea - una técnica por medio de la cual los enantiómeros individuales son separadamente cristalizados de una solución del racemato, posiblemente solo si el último es un conglomerado en el estado sólido;
- iii) resoluciones enzimáticas - una técnica por medio de la cual la separación parcial o completa del racemato en virtud de diferentes proporciones de reacción para enantiómeros con una enzima;

- iv) síntesis asimétrica enzimática - una técnica sintética por la cual al menos una etapa de la síntesis utiliza una reacción enzimática para obtener un precursor sintético enantioméricamente puro o enriquecido del enantiómero deseado.
- v) Síntesis asimétrica química - una técnica sintética por la cual el enantiómero deseado es sintetizado de un precursor aquiral bajo condiciones que producen asimetría (es decir, quiralidad) en el producto, que puede ser lograda utilizando catalizadores quirales o auxiliares quirales.
- vi) Separaciones de diastereómero - una técnica por la cual un compuesto racémico reacciona con un reactivo enantioméricamente puro (el auxiliar quiral) que convierte los enantiómeros individuales a diastereómeros. Los diastereómeros resultantes son entonces separados mediante cromatografía o cristalización en virtud de sus ahora diferencias estructurales distintas y el auxiliar quiral último removido para obtener el enantiómero deseado.

vii) Transformaciones asimétricas de primero y segundo orden - una técnica por la cual los diastereómeros de un raceniato se equilibran para producir una preponderancia de la solución de los diastereómeros del enantiómero deseado y donde la cristalización preferencial del diastereómero del enantiómero deseado perturba el equilibrio de tal forma que eventualmente en principio todo el material es convertido al diastereómero cristalino del enantiómero deseado. El enantiómero deseado es luego liberado del diastereómero,

viii) Resoluciones cinéticas - esta técnica se refiere al logro de una resolución parcial o completa de un racemato (o de una resolución adicional de una pluralidad de compuestos resueltos) en virtud de proporciones de reacción no iguales de los enantiómeros con un reactivo o catalizador quiral, no racémico bajo condiciones cinéticas;

ix) Síntesis enantioespecífica de precursores no racémicos - una técnica sintética por medio de la cual el enantiómero deseado se obtiene de un material de partida no quiral y en donde la integridad

estereoquímica no es o está solamente mínimamente comprometida sobre el curso de la síntesis;

- x) Cromatografía líquida quiral - una técnica por medio de la cual los enantiómeros de un racemato son separados en una fase móvil líquida en virtud de sus interacciones diferentes con la fase estacionaria. La fase estacionaria puede ser hecha de material quiral o la fase móvil puede contener un material quiral adicional para provocar las diferentes interacciones;
- xi) Cromatografía de gas quiral - una técnica por la cual el racemato es volatilizado y los enantiómeros son separados en virtud de sus diferentes interacciones en la fase móvil gaseosa con una columna que contiene una fase adsorbente quiral no racémica fija;
- xii) Extracción con solventes quirales - una técnica por la cual los enantiómeros son separados en virtud de la disolución preferencial de un enantiómero en un solvente quiral particular;
- xiii) Transporte a través de membranas quirales - una técnica por la cual un racemato es ubicado en contacto con una barrera de membrana delgada. La

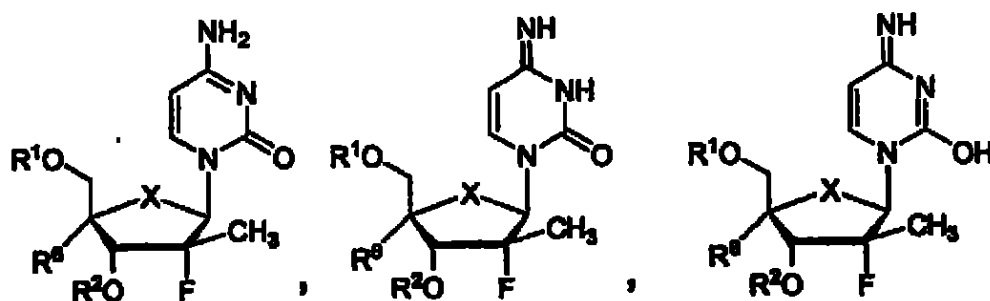
barrera típicamente separa dos fluidos miscibles, uno que contiene el racemato, y una fuerza de manejo tal como concentración o presión diferencial origina el transporte preferencial a través de la barrera de membrana. La separación ocurre como resultado de la naturaleza quiral no racémica de la membrana que permite solamente que un enantiómero del racemato pase a través.

La cromatografía quiral, que incluye cromatografía de lecho movible simulado, se utiliza en una modalidad. Una amplia variedad de fases estacionarias quirales están comercialmente disponibles.

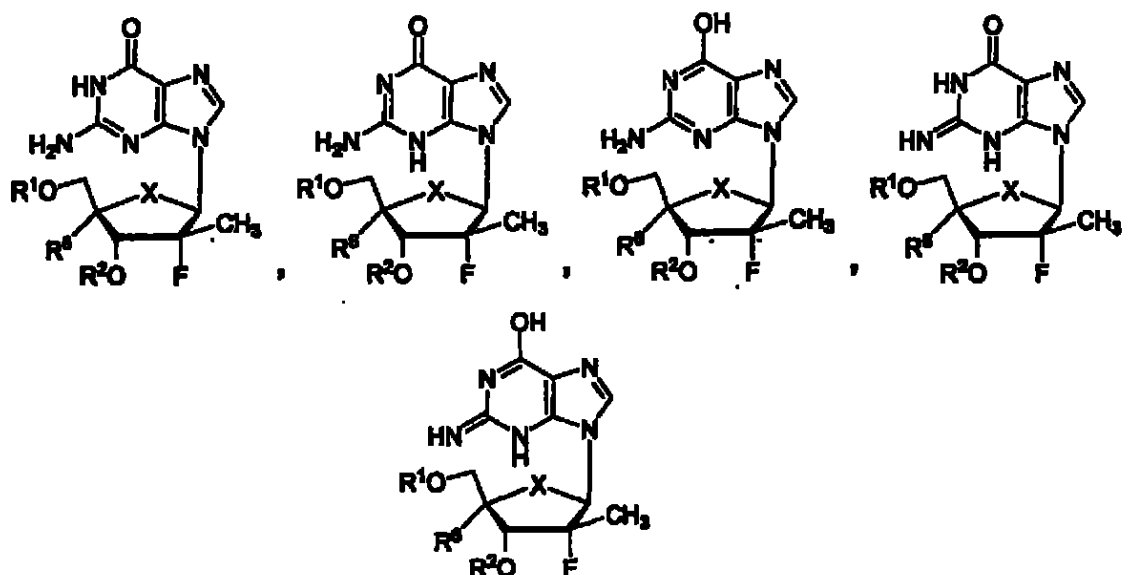
Algunos de los compuestos descritos aquí contienen dobles enlaces olefínicos y a menos que se especifique otra cosa, pretenden incluir tanto los isómeros geométricos E como Z.

Además, algunos de los nucleósidos descritos aquí, pueden existir como tautómeros, tal como, tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales así como también las mezclas de estos pretenden estar comprendidos dentro de los compuestos de la presente invención como se ilustra adelante.

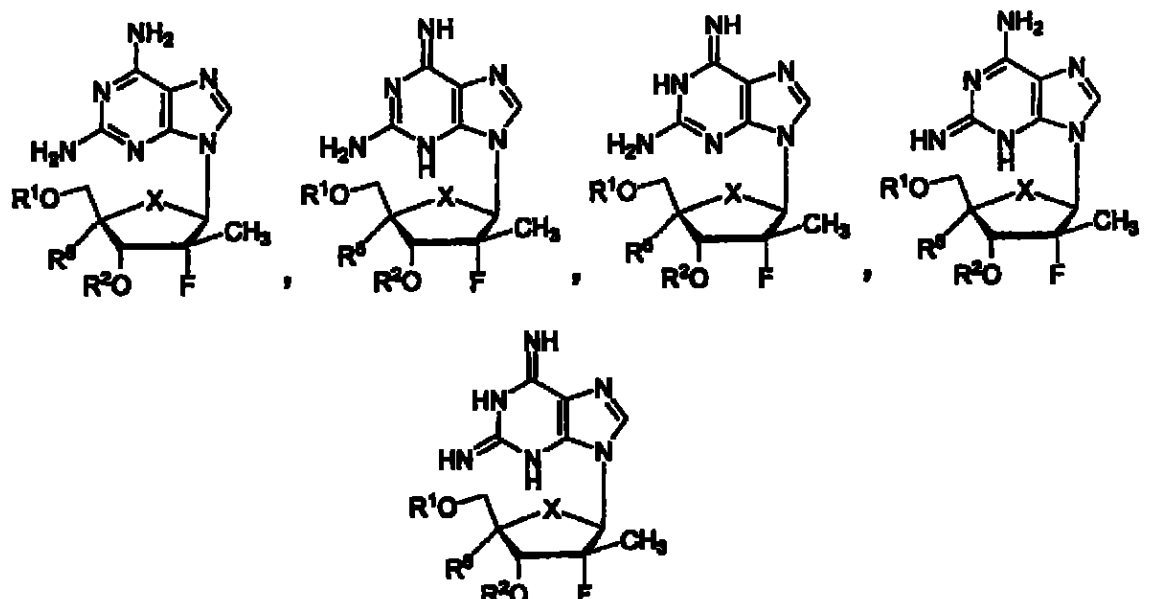
Una (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina:



Una (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilguanosina:



Una (2'R)-2-amino-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metiladenosina:



En cada ejemplo anterior, la primera estructura dibujada es la forma preferida.

V. Prodrogas y Derivados

El compuesto activo se puede administrar como cualquier sal o prodroga que luego de la administración al receptor es capaz de suministrar directa o indirectamente el compuesto padre, o que exhibe actividad por sí mismo. Ejemplos no limitantes son las sales farmacéuticamente aceptables (alternativamente denominadas como "sales fisiológicamente aceptables"), y un compuesto, que ha sido alquilado, acilado, o modificado de otra manera en la posición 5', o en una base de purina o pirimidina (un tipo de "prodroga farmacéuticamente aceptable"). Además, las modificaciones pueden afectar la

actividad biológica del compuesto, en algunos casos incrementar la actividad sobre el compuesto padre. Esto puede fácilmente ser evaluado al preparar la sal o prodroga y ensayar su actividad antiviral de acuerdo con los métodos descritos aquí, o con otros métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica.

Sales Farmacéuticamente Aceptables

En casos donde los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácido o base no tóxicas estables, la administración del compuesto de la sal farmacéuticamente aceptable puede ser apropiada. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido orgánico formadas mediante la adición de ácidos, que forman un anión fisiológico aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorato, α -cetoglutarato, α -glicerofosfato, formato, fumarato, propionato, glicolato, lactato, piruvato, oxalato, maleato, y salicilato. Las sales inorgánicas adecuadas también se pueden formar, incluyendo, sulfato, nitrato, bicarbonato, sales de carbonato, hidrobromato y ácido fosfórico. En una modalidad preferida, la sal es una sal mono- o di-clorhidrato.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener utilizando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo al hacer reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado logrando un anión fisiológicamente aceptable. Los metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio, o litio) o metales alcalino térreos (por ejemplo, calcio) sales de ácidos carboxílicos también se pueden hacer. En una modalidad, la sal es un clorhidrato, bromohidrato, o sal de mesilato del compuesto. En otra modalidad, la sal farmacéuticamente aceptable es un clorhidrato, bromohidrato, o sal de dimesilato.

Formulaciones de Prodroga de Nucleótido

Los nucleósidos descritos aquí se pueden administrar como una prodroga de nucleótido para incrementar la actividad, biodisponibilidad, estabilidad, o de otra manera alterar las propiedades del nucleósido. Un número de ligandos de prodroga de nucleótidos son conocidos. En general, la alquilación, acilación u otra modificación lipofílica del mono-, di- o trifosfato del nucleósido reduce la polaridad y permite el paso a las células. Ejemplos de grupos sustituyentes que pueden reemplazar uno o más hidrógenos sobre la porción

fosfato son alicilo, arilo, esteroides, carbohidratos, que incluyen azucares, 1,2-diacilglicerol y alcoholes. Muchos son descritos en R. Jones y N. Bisehoferger, Antiviral Research, 1995, 27: 1-17. Cualquiera de estos se puede utilizar en combinación con los nucleósidos descritos para lograr un efecto deseado.

En una modalidad alternativa, el nucleósido se suministra como un fosfonato o un derivado SATE.

El nucleósido activo también se puede suministrar como un lípido de 2'-, 3'- y/o 5'-fosfoéter o un lípido de 2'-, 3'- y/o 5'-éter. Se describen ejemplos no limitantes que incluyen las siguientes referencias, que se incorporan mediante referencia aquí: Kucera, L. S., N. Iyer, E. Leake, A. Raben, Modest E. K., D. L. W., y C. Piantadosi. 1990. "Novel membrane-interactive ether lipid analogs that inhibit infectious HIV-1 production and induce defective virus formation." AIDS Res. Hum. Retro Viruses. 6: 491-501; Piantadosi, C., J. Marasco C. J., S. L. Morris-Natschke, K. L. Meyer, F. Gumus, J. R. Surles, K. S. Ishaq, L. S. Kucera, N. Iyer, CA. Wallen, S. Piantadosi, y E. J. Modest. 1991. "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV activity." J. Med Chem. 34: 1408.1414; Hosteller, K. Y., D. D. Richman, D. A. Carson, L.

249
349

M. Stuhmiller, G. M. T. van Wijk, y H. van den Bosch. 1992. "Greatly enhanced inhibición of human immunodeficiency virus type 1 replication in CEM and HT4-6C cells by 3'-deoxytymine diphosphato dimyristoylglycerol, a lipid prodrug of 3,-deoxytymina." Antlnzicrob. Agents Chemoter. 36: 2025.2029; Hosetler, K. Y., L. M. Stuhmiller, H. B. Lenting, H. van den Bosch, y D. D. Richman, 1990. "Synthesis and antiretroviral activity of phospholipid analogs of azidotymidine and other antiviral nucleosides." J. Biol. Chem. 265: 61127.

Ejemplos no limitantes de las patentes U.S. que describen sustituyente lipofílicos adecuados pueden ser covalentemente incorporados en el nucleósido, preferiblemente en la posición 2'-, 3'- y/o 5'-OH del nucleósido o las preparaciones lipofílicas, incluyen las Patentes U.S. Nos. 5,149,794 (Sep. 22, 1992, Yatvin et al.); 5,194,654 (Mar. 16, 1993, Hostetler et al., 5,223,263 (Junio 29, 1993, Hostetler et al.); 5,256,641 (Oct. 26, 1993, Yatvin et al.); 5,411,947 (Mayo 2, 1995, Hostetler et al.); 5,463,092 (Oct. 31, 1995, Hostetler et al.); 5,543,389 (Agosto 6, 1996, Yatvin et al.); 5,543,390 (Agosto. 6, 1996, Yatvin et al.); 5,543,391 (Agosto. 6, 1996, Yatvin et al.); y 5,554,728 (Sep. 10, 1996; Basava et al.), todas las cuales se incorporan aquí como referencia. Las solicitudes de patente extranjeras que describen sustituyentes lipofílicos que se pueden unir a los

~~388~~
350

nucleósidos de la presente invención, o preparaciones lipofílicas, incluyen la WO 89/02733, WO 90/00555, WO 91/16920, WO 91/18914, WO 93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0350287, EP 93917054.4, y WO 91/19721.

También se suministran ésteres de arilo, especialmente los ésteres de fenilo. Son descritos ejemplos no limitantes en DeLambert et al., J. Med. Chem. 37: 498 (1994). También se suministran ésteres de fenilo que contienen un éster carboxílico orto en el fosfato. Khaniney y Torrence, J. Med. Chem.; 39: 41094115 (1996). En particular, se suministran ésteres de benzilo, que generan el compuesto padre, en algunos casos utilizando sustituyentes en las posiciones orto- o para- para acelerar la hidrólisis. Se describen ejemplos de esta clase de prodrogas por Mitchell et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 2345 (1992); Brook, et al. WO 91/19721; y Glazier et al. WO 91/1 9721.

También se suministran los ésteres de fosfonato cíclicos y no cíclicos. Se describen ejemplos no limitantes por Hunston et al., J. Med. Chem. 27: 440-444 (1984) y Starrett et al. J. Med. Chem. 37: 1857-1864 (1994). Adicionalmente, se suministran ésteres de 3',5'-fosfato cíclicos. Se describen ejemplos no limitantes por Meier et al. J. Med. Chem. 22: 811-815 (1979). También se suministran ésteres de 1',3'-

propanil fosfonato y fosfato cíclicos, tales como aquellos que contienen un anillo de arilo fusionado, es decir el éster de ciclosaligenilo (Meier et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 7: 99-104 (1997)). También se suministran ésteres de 1',3'-propanilo cíclicos no sustituidos de los monofosfatos (Farquhar et al., J Med. Chem. 26: 1153 (1983); Farquhar et al., J. Med. Chem. 28: 1358 (1985)) los cuales fueron preparados. Además, se suministran ésteres de 1',3'-propanilo cíclicos sustituidos con un grupo pivaloiloxi metiloxi en C-1' (Freed et al., Biochem. Pharmac. 38: 3193 (1989); Biller et al., Pat. U. S. No. 5,157, 027).

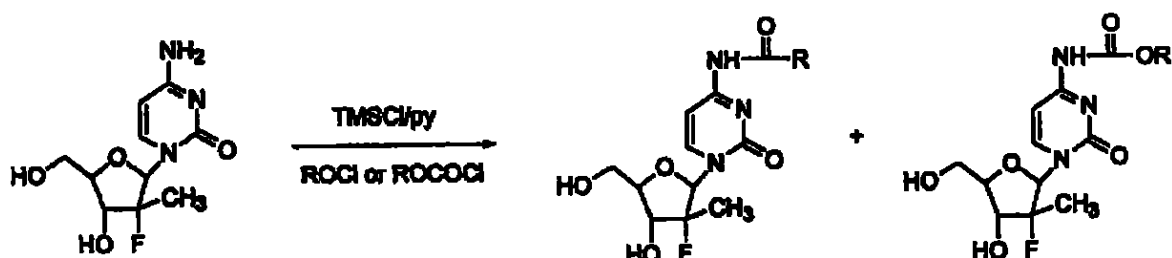
Los fosforamidatos cíclicos son conocidos por clivar in vivo mediante un mecanismo oxidativo. Por lo tanto, en una modalidad de la presente invención, se suministra una variedad de fosforamidatos cíclicos de 1',3' propanil sustituidos. Ejemplos no limitantes se describen en Zon, Progress en Med. Chem. 19,1205 (1982). Adicionalmente, se suministra un número de proésteres 2'- y 3'-sustituidos. Los sustituyentes 2'- incluyen metilo, dimetilo, bromo, trifluorometilo, cloro, hidroxilo, y metoxi; los sustituyentes 3'-incluyen fenilo, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, i-propilo, y ciclohexilo. También se suministra una variedad de análogos 1'-sustituidos.

Los ésteres cíclicos de compuestos que contienen fósforo también se suministran. Ejemplos no limitantes se describen en lo siguiente:

- Di y tri ésteres de ácidos fosfóricos reportados en Nifantsev et al., Phosphorus, Sulfur Silicon and Related Elements, 113: 1 (1996); Wijnberg et al., EP-180276 A1;
- Ésteres de ácido fosforoso (III). Kryuchkov et al., Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 6: 1244 (1987). Algunos de los compuestos fueron reivindicados por ser útiles para la síntesis asimétrica de los precursores L-Dopa. Sylvain et al., DE35 12781 A1;
- Fosforamidatos. Shili et al., Bull. Inst. Chem. Acad. Sin, 41: 9 (1994); Edmundson et al., J. Chem. Res. Synop. 5: 122 (1989); y
- Fosfonatos. Neidlein et al., Heterocycles 35: 1185 (1993).

Prodrogas N⁴-acilo

La invención también suministra prodrogas N⁴-acilo. Un ejemplo no limitante de un derivado de N⁴-acilo de (2'R)-2'-F-2'-C-metilcitidina se muestra adelante:

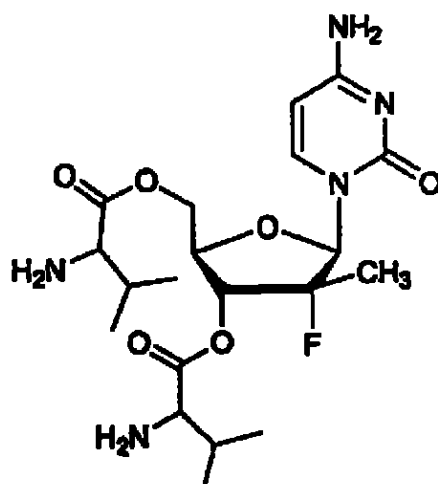
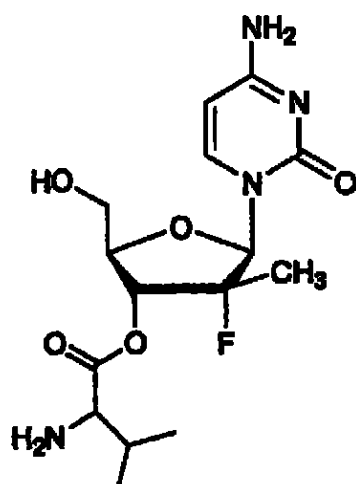


en donde R puede ser un grupo acilo como se describe aquí.

La invención también contempla otras modalidades, en donde la prodroga de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) incluye porciones biológicamente clivables en las posiciones 3' y/o 5'. Las porciones preferidas son ésteres de aminoácido D o L naturales o sintéticos, que incluyen D o L-valilo, aunque preferiblemente ésteres de L-aminoácidos, tal como L-valilo, y alquil ésteres incluyendo acetilo. Por lo tanto, esta invención incluye específicamente ésteres de 3'- L o D-aminoácidos y ésteres de 3',5'-L o D-diaminoácidos del nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) nucleósidos, preferiblemente L-aminoácido, con cualquier base de purina o pirimidina deseada, en donde la droga padre opcionalmente tiene un EC₅₀ de menos de 15 micromolar, y aún más preferiblemente menos de

10 micromolar; 3'-(alquil o aril) éster o 3',5'-L-di(alquil o aril) éster de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) con cualquier base de purina o pirimidina deseada, en donde la droga padre opcionalmente tiene un EC_{50} de menos de 10 o 15 micromolar; y prodrogas de 3',5'-diésteres del nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) en donde (i) el 3'éster es un éster de aminoácido y el 5'-éster es un éster de alquilo o arilo; (ii) ambos ésteres son ésteres de aminoácido; (iii) ambos ésteres son independientemente ésteres de alquilo o arilo; y (iv) el 3'-éster es independientemente un éster de alquilo o arilo y el 5'-éster es un éster de aminoácido, en donde la droga padre opcionalmente tiene un EC_{50} de menos de 10 o 15 micromolar.

Ejemplos no limitantes de prodrogas que caen dentro de esta invención son.



VI. Terapia de Alternación o de Combinación

En otra modalidad, para el tratamiento, inhibición, prevención y/o profilaxis de cualquier infección viral descrita aquí, el compuesto activo o su derivado o sal se puede administrar en combinación o alternativamente con otro agente antiviral. En general, en terapia de combinación, las dosis efectivas de dos o más agentes son administradas juntas, mientras que durante la terapia alternativa, una dosis efectiva de cada agente es administrada en serie. La dosis dependerá de la adsorción, inactivación y proporción de excreción de la droga así como también otros factores conocidos por aquellos expertos en la técnica. Se debe notar que los valores de dosis también variarán con la severidad de la condición a ser aliviada. Se debe entender adicionalmente que para un sujeto particular, los regimenes específicos de dosis y las programaciones se deben ajustar durante el tiempo

de acuerdo con la necesidad individual y el juicio del profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

Se ha reconocido que las variantes resistentes a la droga de flavivirus, pestivirus o HCV pueden emerger después de tratamientos prolongados con un agente antiviral. La resistencia a la droga típicamente ocurre mayormente mediante mutación de un gen que codifica para una enzima utilizada en la replicación viral. La eficacia de una droga contra la infección viral puede ser prolongada, aumentada, o restaurada al administrar el compuesto en combinación o alternación con un segundo, y quizás tercer, compuesto antiviral que induce una mutación diferente de aquella causada por la droga principal. Alternativamente, las farmacocinéticas, biodistribución y otros parámetros de la droga se pueden alterar mediante tal terapia de combinación o alternación. En general, la terapia de combinación es típicamente preferida sobre la terapia de alternación porque esta induce múltiples tensiones simultáneas sobre el virus.

Por ejemplo, un experto en la técnica reconocerá que cualquier droga o terapia antiviral se puede utilizar en combinación o alternación con cualquier nucleósido de la presente invención. Cualquiera de los tratamientos virales

descritos en el antecedente de la invención se pueden utilizar en combinación o alternación con los compuestos descritos en esta especificación. Ejemplos no limitantes de los tipos de los agentes antivirales o sus prodrogas que se pueden utilizar en combinación con los compuestos descritos aquí incluyendo: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau y interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor de helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye polimerasa ARN HCV e inhibidor de polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-aminoalquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor de beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

Los ejemplos no limitantes adicionales de los tipos de drogas o sus prodrogas descritas anteriormente incluyen: aciclovir (ACV), ganciclovir (GCV o DHPG) y sus prodrogas (por ejemplo, valil-ganciclovir), E-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina (BVDU), (E)-5-vinil-1- β -D-arabonosiluracilo (VaraU), (E)-5-(2-bromovinil)-1- β -D-arabinosiluracilo (BV-araU), 1-(2-desoxi-2-fluoro- β -D-arabinosil)-5-yodocitosina (D-FIAC), 1-(2-deoxi-2-fluoro-(3-L-arabinosil)-5-metiluracilo (L-FMAU, o clevudina), (S)-9-(3-hidroxi-2-fosfonihnetoxipropil) adenina [(S)-HPMPA], (S)-9-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil)-2,6-diaminopurina [(S)-HPMPDAP], (S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil)citosina [(S)-HPMPC, o cidofivir], y (2S, 4S)-1-[2-(hidroximetil)-1,3-dioxolan-4-il]-5-yodouracilo (L-5-IoddU), entecavir,, lamivudina (3TC), LdT, LdC, tenofovir, y adefovir, el (-)-enantiómero de 2-hidroximetil-5-(5-fluorocitosin-1-il)-1,3-oxatiolano ((-)-FTC); el (-)-enantiómero de 2-hidroximetil-5-(citosin-1-il)-1,3-oxatiolano (3TC); carbovir, aciclovir, famciclovir, penciclovir, AZT, DDI, DDC, L-(-)-FMAU, D4T, amdoxovir, Reverset, Racivir, abacavir, prodrogas de L-DDA fosfato, y β -D-dioxolanil-6-cloropurina (ACP), inhibidores RT no nucleósidos tales como nevirapina, MKC-442, DMP-226 (sustiva), inhibidores de proteasa tales como indinavir, saquinavir, Kaletra, atazanavir; y compuestos anti-HIV tales como BILN-2061, ISIS

359
359

14803; viramidina, NM 283, VX-497, JKT-003, levovirina, isatoribina, albuferon, Peg-infergen, VX-950, R803, HCV-086, R1479 y DMP45.

Composiciones farmacéuticas

Los huéspedes, incluyendo los humanos, infectados con pestivirus, flavivirus, infección de HCV, o cualquier otra condición descrita aquí, u otro organismo que replica a través de un ARN viral polimerasa dependiente de ARN, o para el tratamiento de cualquier otro desorden descrito aquí, puede ser tratado al administrar al paciente una cantidad efectiva del compuesto activo o una prodroga o sal farmacéuticamente aceptable de éste en la presencia de un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los materiales activos se pueden administrar mediante cualquier ruta apropiada, por ejemplo, oralmente, parenteralmente, intravenosamente, intradérmicamente, subcutáneamente, o tópicamente, en forma líquida o sólida.

Una dosis preferida del compuesto para una infección con *Falviviridae*, que incluye infección con virus de hepatitis C, Virus del Nilo Occidental y virus de fiebre amarilla y rinovirus estará en el rango de aproximadamente 50 a aproximadamente 2000 mg una a cuatro veces por día. Dosis

inferiores pueden ser útiles, y así los rangos pueden incluir de 50 - 1000 mg una a cuatro veces por día. El rango de dosis efectiva de las sales farmacéuticamente aceptables y prodrogas se puede calcular con base en el peso del nucleósido padre a ser suministrado. Si la sal o la prodroga exhiben actividad en si misma la dosis efectiva se puede estimar como anteriormente utilizando el peso de la sal o prodroga, o mediante otros medios conocidos por aquellos expertos en la técnica.

El compuesto es convenientemente administrado en cualquier forma de dosis unitaria, incluyendo pero no estando limitado a una que contiene 25 a 3000 mg, preferiblemente 50 a 2000 mg del ingrediente activo por forma de dosis unitaria. Una dosis oral de 50-1000 mg es usualmente conveniente, incluyendo una de formas de dosis múltiples de 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 o 1000 mgs. También se contemplan dosis de 0.1-50 mg, o 0.1-20 mg o 0.1-10.0 mg. Adicionalmente, las dosis inferiores se pueden utilizar en el caso de administración por una ruta no oral, como, por ejemplo, por inyección o inhalación.

Idealmente el ingrediente activo se debe administrar para lograr concentraciones de plasma pico (C_{max}) del compuesto activo desde aproximadamente 5.0 a 70 μM , preferiblemente

aproximadamente 5.0 a 15 μ M. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante inyección intravenosa de una solución de 0.1 a 5% del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o administrado como un bolo del ingrediente activo.

La concentración del compuesto activo de la composición de droga dependerá de las proporciones de absorción, inactivación o excreción de la droga así como también otros factores conocidos por aquellos expertos en la técnica. Se debe notar que los valores de dosis variarán también con la severidad de la condición a ser aliviada. Se deben entender adicionalmente que para cualquier sujeto particular, los regimenes de dosis específicos se deben ajustar durante el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de la composición, y que los rangos de concentración establecidos aquí son solamente ejemplos y no pretenden limitar el alcance de la práctica de la composición reivindicada. El ingrediente activo también se puede administrar de una vez, o se puede dividir en un número de pequeñas dosis para ser administrado a intervalos variantes de tiempo.

Un modo preferido de administración del compuesto activo es oral. Las composiciones orales generalmente incluirán un

diluyente inerte como un portador comestible. Ellas pueden estar incluidas en cápsulas de gelatina o comprimidas en tabletas. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede incorporar con excipientes y utilizar en la forma de tabletas, pastillas, o cápsulas. Los agentes de unión farmacéuticamente compatibles, y/o los materiales adyuvantes se pueden incluir como parte de la composición.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, pastillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un ligador tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un abrillantante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente endulzante tal como sucrosa o sacarina; o un agente saborizante tal como pimienta, metil salicilato o sabor a naranja. Cuando la forma de dosis unitaria es una cápsula, esta puede contener, además del material del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso. Además, las formas de dosis unitarias pueden contener varios otros materiales que modifican la forma física de la forma

unitaria, por ejemplo, recubrimiento de azúcar, shellac, u otros agentes entéricos.

El compuesto se puede administrar como un componente de un elixir, suspensión, melaza, galleta, goma de mascar o similar. Una melaza puede contener, además de los compuestos activos, sucrosa como un agente endulzante y ciertos preservativos, tintes y colorantes y saborizantes.

El compuesto o la prodroga farmacéuticamente aceptable o las sales de ésta pueden también ser mezcladas con otros materiales activos que no le imparten la acción deseada, o con materiales que suplementan la acción deseada, tales como antibióticos, antifungosos, anti-inflamatorios, y otros antivirales, incluyendo otros compuestos de nucleósido. Las soluciones o suspensiones utilizadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijados, polietilen glicoles, glicerina, propilen glicoles u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como benzil alcohol o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tal como ácido etilenodiaminotetraacético, amortiguadores tales como acetatos, citratos, o fosfatos y agentes para el

tratamiento de tonicidad tal como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral se puede incluir en ampollas, jeringas desechables o frascos de dosis múltiple hechos de vidrio o plástico.

Si se administra intravenosamente, los portadores preferidos son soluciones salinas fisiológicas o soluciones salinas amortiguadas de fosfato (PBS).

En la presente modalidad, los compuestos activos son preparados que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de suministro microencapsulado. Se pueden utilizar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etil vinil acetato, polianhidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para aquellos expertos en la técnica. Los materiales también pueden ser obtenidos comercialmente de Alza Corporation.

Las suspensiones liposomales (que incluyen liposomas blanco de células infectadas con anticuerpos monoclonales a antígenos virales) también son preferidas como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar de

acuerdo con los métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones de liposoma se pueden preparar al disolver lípido o lípidos apropiados (tales como estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidil colina, aracadoil fosfatidil colina, y colesterol) en un solvente inorgánico que es luego evaporado, dejando detrás una película delgada de lípido seca sobre la superficie del recipiente. Una solución acuosa del compuesto activo o sus derivados monofosfato, difosfato, y/o trifosfato son entonces introducidas en un recipiente. El recipiente es luego agitado con la mano para liberar material de lípido de los lados del recipiente y dispersar los agregados de lípido, formando de esta manera la suspensión liposomal.

VII. Métodos Biológicos

Ensayo Antiviral de Compuestos Candidatos con Sistema Replicon HCV en Células Huh7.

Las células Huh7 que permanecen en el replicón HCV se pueden cultivar en un medio DMEM (glucosa alta, sin piruvato) que contiene 10% de suero bovino fetal, Aminoácidos 1X no esenciales, Pen-Strep-Glu (100 unidades/litro, 100 microgramos/litro, y 2.92 mg/litro, respectivamente) y 500 a 1000 microgramos/mililitro G418. Los ensayos de selección

antiviral se pueden hacer en el mismo medio sin G418 como sigue: con el fin de mantener las células en fase de crecimiento logarítmico, las células son sembradas en placas de 96 pozos a baja densidad, por ejemplo 1000 células por pozo. El compuesto de ensayo se agrega inmediatamente después de sembrar las células e incubar durante un periodo de 3 a 7 días a 37° C en una incubadora. El medio es entonces removido, y las células son preparadas para la extracción de ácido nucleico total (que incluye el ARN replicón y el ARN huésped). El ARN replicón puede entonces ser amplificado en un protocolo Q-RT-PCR, y de acuerdo con esto cuantificado. Las diferencias observadas en los niveles de ARN de HCV replicón comparados con el control no tratado es una manera de expresar la potencia antiviral del compuesto de ensayo.

En otra configuración típica, un compuesto podría reducir la actividad de la ARN polimerasa viral, pero no la actividad de la ARN polimerasa huésped. Por lo tanto, la cuantificación del rARN o mARN de beta-actina (o cualquier otro fragmento de ARN) y la comparación con los niveles de ARN del control sin droga es una medida relativa del efecto inhibitorio del compuesto de ensayo sobre la ARN polimerasa celular.

Ensayo de Fosforilación de Nucleósido para Trifosfato Activo

Para determinar el metabolismo celular de los compuestos, células Huh-7 se obtienen del American Type Culture Collection (Rockville, MD), y se hacen crecer en frascos de cultivo de tejido de 225 cm² en un medio esencial mínimo suplementado con aminoácidos no esenciales, 1% de penicilina-estreptomicina. El medio es removido cada tres días, y las células son sub cultivadas una vez por semana. Después del despegue de la monocapa adherente con una exposición de 10 minutos a 30 mL de tripsina-EDTA y tres lavados consecutivos con medio, las células Huh-7 confluyentes son sembradas a una densidad de 2.5×10^6 células por pozo en una placa de 6 pozos y expuestas a 10 μ M de compuesto activo marcado [³H] (500 dpm/pmol) durante periodos específicos de tiempo. Las células son mantenidas a 37° C bajo una atmósfera de CO₂ al 5%. En los puntos de tiempo seleccionados, las células son lavadas tres veces con solución salina amortiguada con fosfato frío (PBS). El compuesto activo intracelular y su respectivos metabolitos son extraídos al incubar el glóbulo de célula durante toda la noche a -20° C con 60% de metanol seguido por la extracción con 20 μ L adicionales de metanol frío durante una hora en un baño de hielo. Los extractos son entonces combinados, secados bajo flujo de aire filtrado suave y almacenados a -20° C hasta análisis HPLC.

Ensayo de Biodisponibilidad en Monos Cinomólogos

En la semana 1 antes de la iniciación del estudio, se registraron monos cinomólogo implantados quirúrgicamente con un catéter venoso crónico y un puerto de acceso venoso subcutáneo (VAP) para facilitar la recolección de sangre y tener un examen físico que incluye hematología y evaluaciones de química del suero y de peso corporal. Cada mono (seis en total) reciben aproximadamente 250 μCi de un compuesto ^3H -marcado combinado con cada dosis de compuesto activo a un nivel de dosis de 10 mg/kg en una concentración de dosis de 5 mg/mL, por vía del bolo intravenoso (3 monos, IV), o por vía de gavage oral (3 monos, PO). Cada jeringa de dosificación es pesada antes de dosificar para determinar gravimétricamente la cantidad de formulación administrada. Las muestras de orina son recolectadas por vía de un recipiente tomados a intervalos designados (aproximadamente 18-0 horas pre-dosis, 0-4, 4-8 y 8-12 horas post-dosis) y procesadas. Las muestras de sangre son recolectadas también (pre-dosis, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 6, 8, 12, y 24 horas post-dosis) por vía de un catéter venoso crónico y VAP o desde un recipiente periférico si el procedimiento de catéter venoso crónico no es posible. Las muestras de sangre y orina son analizadas para la concentración máxima (C_{max}), tiempo cuando se logra la concentración máxima (T_{max}), área bajo la curva (AUC), vida media de la concentración de dosis ($T_{1/2}$), depuración (CL),

distribución y volumen de estado constante (V_{ss}) y biodisponibilidad (F).

Ensayo de Toxicidad de Médula Ósea

Células de médula ósea humana son recolectadas de voluntarios saludables normales y población mononuclear son separadas mediante centrifugación de gradiente Ficoll-Hypaque como se describió previamente por Sommadossi J-P, Carlisle R. "Toxicity of 3'-azido-3'-deoxytymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine for normal human hematopoietic progenitor cells en vitro" Antimicrobial Agents y Chemotherapy 1987; 31: 452-454; y Sommadossi J-P, Schinazi RF, Chu CK, Xie M-Y. "Comparison de cytotoxicity of the (-)- and (+)-enantiomer de 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine in normal human bone marrow progenitor cells" Biochemical Pharmacology 1992; 44: 1921-1925. Los ensayos de cultivo para CFU-GM y BFU-E son desarrollados utilizando agar suave bicapa o un método de metilcelulosa. Las drogas son diluidas en medio de cultivo de tejido y filtradas. Después de 14 a 18 días a 37° C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5% en aire, las colonias de más de 50 células son contadas utilizando un microscopio invertido. Los resultados son presentados como la inhibición porcentual de la formación de colonias en la

presencia de droga comparada con los cultivos de control de solvente.

Ensayo de Toxicidad de Mitochondria

Cincuenta microlitros de diluciones de droga 2X fueron agregados por pozo en una placa de 96 pozos. Un control "sin droga" (medio solamente) fue usado para determinar la cantidad máxima de ADN mitocondrial producido mediante ADN ribosomal. 3TC @ 10 μ M se utilizaron como control negativo, y ddC @ 10 μ M se utilizó como control tóxico. Los niveles de ADN ribosomal se utilizaron para determinar la toxicidad específica de la mitochondria o en general la citotoxicidad. Las células HepG2 (5000 células/pozo en 50 μ l) fueron agregadas a la placa. La placa se incubó a 37° C en una atmósfera de CO₂ al 5% humidificada durante 7 días. Después de incubación, el supernadante se removió y se almacenó para cuantificación del ácido láctico, y el ADN total se extrajo de las células como se describió en el manual RNeasy 96 (Febrero 1999), páginas 22-23. No se desarrollaron digestiones de ADN, por lo tanto se extrajo el ARN y ADN total.

El ADN extraído se amplificó y se determinó el cambio en el ADN mitocondrial y el ADN ribosomal para cada muestra. Se

calculó la diferencia doble en el ADN mitocondrial normalizado para ADN ribosomal con relación al control.

Se desarrolló la cuantificación de ácido láctico mediante un kit de ensayo D-Ácido Láctico/L-Ácido Láctico (Boehringer Mannheim/R-Biofarm/Roche). La cantidad total de ácido láctico producida para cada muestra se encontró también como el cambio doble en la producción de ácido láctico (% de ácido láctico/% de rADN) como se describió en las instrucciones del fabricante.

Ensayo de Citotoxicidad

50 µl de 2X diluciones de droga fueron agregados por pozo en una placa de 96 pozos. Las concentraciones finales de la droga variaron de 1 a 100 µM. Un control "sin droga" (medio solamente" se utilizó para determinar los valores de absorbancia mínima y un control "células + medio solamente" se utilizó para valor de absorbancia máxima. También se utilizó un control de solvente. Fueron entonces agregadas células (PBM: 5×10^4 células/pozo; CEM: 2.5×10^3 células/pozo; Vero, Hep2G, Huh-7, y Clon A: 5×10^3 células/pozo) y se incubaron a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% humidificada durante 3-5 días (PBM: 5 días; CEM: 3 días, todos los otros: 4 días). Después de la incubación, se

agregaron 20µl de tinte MTS proveniente de Cell Titer Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay para cada pozo y la placa fue reincubada durante 2-4 horas. La absorbancia (490 nm) fue entonces leída sobre un lector de placa ELISA utilizando pozos de medio solamente/sin célula como moldes. Se encontró la inhibición porcentual y se utilizó para calcular el CC₅₀.

Toxicidad In vivo en Ratones

La toxicidad *in vivo* también se determinó luego de inyecciones en ratones Suizos hembra de los varios nucleósidos descritos en la presente invención. Las inyecciones intraperitoneales fueron dadas en los días 0, día 1, día 2, día 3, y día 5 de dosis variantes de nucleósido particular. Los animales separados fueron inyectados con vehículo como grupos de control. En estos estudios, cada grupo de dosificación contenía 5-10 ratones. El cambio de peso promedio en cada uno de los ratones fue medido como un signo de toxicidad del compuesto.

Ensayo de Reducción de Producción (BVDV)

Células de Riñón Bovino Madin-Darby (MDBK) se hicieron crecer en un medio eagle modificado de Dulbecco suplementado con 10%

de suero de caballo y 100µg/ml de penicilina-estreptomicina. Las células fueron sembradas en una placa de 96 pozos a 5×10^3 células/pozo e incubadas durante 72 h a 37° C y en una atmósfera de CO₂ al 5% humidificada. Las células fueron infectadas con BVDV citopático (cepa NADL) o no citopático (cepa SD-1) en una dilución de virus de 10^{-2} e incubada durante 45 minutos. Las monocapas de células fueron lavadas tres veces con medio. Los compuestos de ensayo que contienen medio fresco en concentraciones de respuesta de dosis o ribavirina, como un control positivo, se agregaron a los cultivos y el medio que no contenía droga se agregó a los controles sin droga. Después de incubación durante 72h, se recolectó el supernadante y se extrajo el ARN viral utilizando el QIAmp Viral RNA Mini Kit (Qiagen, CA). Se determinó la carga viral mediante Q-RT-PCR utilizando iniciadores específicos para el NADL o el SD-1 (1).

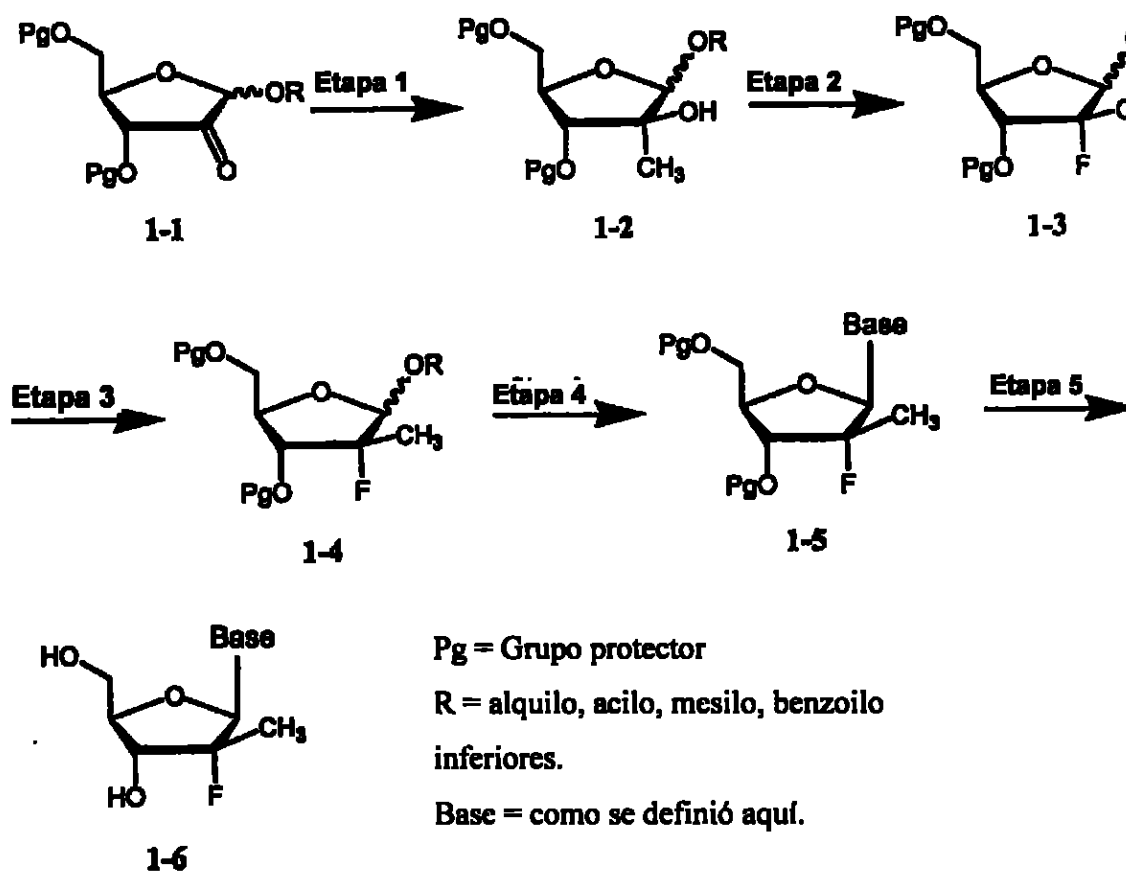
VIII. Protocolo Sintético

Las siguientes modalidades no limitativas ilustran algunas metodologías generales para obtener nucleósidos de la presente invención. Dos métodos generales representativos para la preparación de compuestos de la presente invención se bosquejan en los esquemas 1 y 2 mientras que ejemplos mas específicos de estos métodos generales se suministran en el

esquema 3 (ejemplo 1), esquema 4 (ejemplo 2), esquema 5 (ejemplo 3), y esquema 6 (ejemplo 4). El esquema 1 representa un proceso generalizado que parte de un 2-desoxi-2-metil-2-fluoro-carbohidrato (2R) y forman los nucleósidos de la presente invención al condensarse con un nucleobase. El esquema 2 se inicia desde un nucleósido de pirimidina o purina preformado opcionalmente sustituido en C-4' y construye. Los nucleósidos fluoro, metilo (R) C-2' de la siguiente invención. Mientras estos esquemas ilustran la síntesis de los compuestos de la presente invención de las fórmulas generales (I) y (II) en donde existe un anillo de furanosa en la configuración β -D-ribo, esta no se pretende que sea una limitación del alcance de los procesos de la invención en ninguna forma, y ellas no deben ser construidas de tal forma. Aquellos expertos en la técnica de la síntesis de nucleótido y nucleósido apreciarán fácilmente que las variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos y las manipulaciones conocidas de la nucleobase pueden ser utilizadas para preparar estos y otros compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los L-enantiómeros que corresponden a los compuestos de la invención pueden ser preparados siguiendo los mismos métodos, que comienzan con el bloque de construcción L-carbohidrato correspondiente o L-enantiómero de nucleósido como el material de partida.

1. Glicosilación de la nucleobase con una azúcar modificada apropiadamente.

Esquema 1



La etapa 1 en el esquema 1 introduce el grupo 2-metilo al utilizar un agente de alquilación apropiado tal como metillitio, trimetilaluminio, bromuro metilmagnesio en un solvente anhidro tal como tetrahidrofurano (THF), cloroformo o dietiléter. Los compuestos 1-1 a 1-4 pueden ser α o β puros o ellos pueden existir como una mezcla anomérica que contiene

α y β anómeros en cualquier proporción. Sin embargo, la configuración anomérica preferida la estructura 1-1 en β .

La etapa 2 introduce el átomo de flúor en la posición 2 de la furanosida de alquilo. Esta se puede alcanzar mediante tratamiento del alcohol terciario, 1-2, con un reactivo de fluorinación disponible comercialmente tal como trifluoruro de azufre, (dietalimino) (DAST) o desoxoflúor en un solvente aprótico anhidro tal como tetrahidrofurano, cloroformo, diclorometano, o tolueno. Preferiblemente la estequiometría procede con la inversión de la configuración en C-2. Esto es, partiendo de un hidroxilo C-2 "arriba" (o arabinofuranosida) en la estructura 1-2 el flúor C-2 de "baja" en la ribofuranosida 1-3.

En la etapa 3, los grupos protectores opcionales (Pg) pueden desproteger y reprotger a grupos más adecuados para manipulaciones restantes (T.W. Greene y P.G.M. Wust, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera, ed John Wiley & Sons, 1999). Por ejemplo, éteres de benzilo (Bn) puede ser difícil remover en nucleósido protegido, 1-5 y puede ser desprotegido y reemplazado por un grupo mas fácil de remover del nucleósido de tipo de estructura 1-5. Adicionalmente, la posición anomérica (C-1) también puede ser opcionalmente manipulada para un grupo adecuado para la reacción de

acoplamiento con la nucleobase (etapa 4). Varios métodos para manipulaciones anoméricas se establecen para aquellos expertos en la técnica de la síntesis de nucleósido. Algunos ejemplos no limitativos para el tratamiento de furanosida de alquilo (1-3, R = alquilo) con una mezcla de anhídrido acético, ácido acético, y una cantidad catalítica de ácido sulfúrico (acetolisis) para suministrar una estructura 1-4 en donde R = Ac, con grupos protectores opcionales. También, el grupo alquilo en 1-3 puede ser convertido a un acetato, benzoato, masilato, tosilato, triflato, o tosilato, por ejemplo, al hidrolizar primero el grupo 1-Oalquilo a un grupo 1-hidroxilo al utilizar un ácido mineral que consiste pero no esta limitado a ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, y ácido bromhídrico o un ácido orgánico que consiste de pero no este limitado a ácido trifluoroacético, ácido acético, y ácido fórmico (a temperatura ambiente o temperatura elevada). La reducción de azúcar puede entonces ser convertida al carbohidrato deseado mediante tratamiento con cloruro de acetil, anhídrido acético, cloruro de benzoilo anhídrido benzódico, cloruro de metanolsufonilo, anhídrido triflico, cloruro de trifilo o cloruro de tosilo en la presencia de una base adecuada tal como trietilamina, piridina, o dimetilanopiridina.

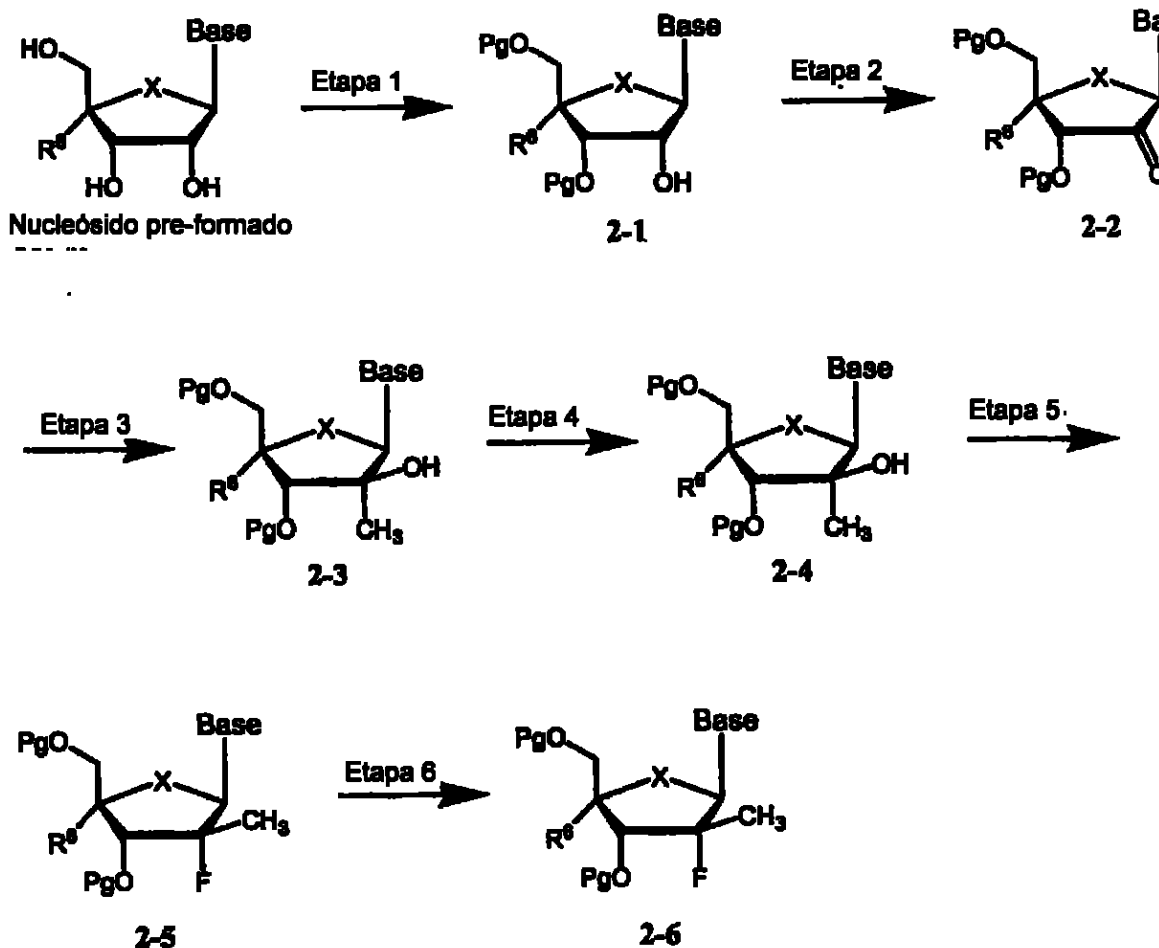
La unión nucleosídica se construye mediante tratamiento de intermedio 1-3 o 1-4 con una nucleobase persililada apropiada en la presencia de un ácido lewis tal como tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio, trimeltisiltriflato, un reactivo de mercurio (II) (HgO/HgBr_2) usualmente en una temperatura elevada en un solvente aprótico tal como tolueno, acetonitrilo, benceno, o una mezcla de cualquiera o todos de estos solventes.

Los grupos protectores opcionales en los nucleósidos protegidos o de fórmula estructural 1-5 pueden ser clivados siguiendo las metodologías de desprotección establecidas (T.W. Greene y P.G.M. Wust, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera, ed John Wiley & Sons, 1999).

2. Modificación de un nucleósido preformado.

Esquema 2

379



Pg = Grupo protector

Base = como se define aquí (opcionalmente protegido)

X = como se define aquí

R^6 = como se define aquí

El material de partida para este proceso es una purina sustituida apropiadamente o nucleósido de pirimidina con un 2'-OH y 2'-H. El nucleósido puede ser comprado o puede ser preparado mediante cualquier medio conocido que incluye las técnicas de acoplamiento estándar. El nucleósido puede ser opcionalmente protegido con grupos protectores adecuados,

preferiblemente con grupos acilo o sililo, mediante métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, como se enseña por T.W. Greene y P.G.M. Wust, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera, ed John Wiley & Sons, 1999.

La purina o nucleósido de pirimidina puede ser luego oxidado en la posición 2' con el agente de oxidación apropiado en un solvente compatible en una temperatura para producir en nucleósido 2' modificado. Los posibles agentes oxidantes son una mezcla de dimetilsufóxido, anhídrido trifluoracético o anhídrido acético (una oxidación Swern/Moffat), trióxido de cromo u otro reactivo de cromato, periodidano- Martin, o mediante periodato de tetróxido/sodio de rutenio.

La cetona 2' de nucleósido opcionalmente protegida es luego alquilada utilizando tales agentes de alquilación de metilicio, trimetilaluminio bromuro de metilmagnesio, o reactivo similares, en un solvente anhidro tal como hidrofurano (THF), cloroformo, o dietiléter usualmente a temperaturas por debajo de 0° C. compuestos de la fórmula estructural de la formula 2-3 se prefieren para tener la configuración 2' (S) o 2'-metil "abajo", 2'-OH "arriba".

El nucleósido de la estructura 2-3 puede ser desprotegido y reprottegido con un numero de grupos protectores tales como un

281

O-acilo (alquilo o arilo), O-sulfonilo, o un N-acilo (alquilo o arilo) para la base. Esta etapa de reprotcción opcional no necesita ser limitado a grupos protectores que funciones como grupos protectores químicos. Otros grupos protectores tales como los grupos de acilo de cadena larga de entre 6 y 18 unidades de carbono o aminoácidos pueden ser introducidos independientemente en la nucleobase o azúcar. Los grupos protectores pueden servir como prodrogas de la sustancia activa.

La etapa 5 introduce el átomo de flúor en la posición 2' del nucleósido preformado. Este puede ser alcanzado mediante tratamiento de alcohol terciario, 2-4, con un reactivo de fluorinación comercialmente disponible, tal como (trifloruro de dietilamino) azufre, (DAST) o desoxoflúor en un solvente aprótico anhídrido tal como tetrahidrafurano, cloroformo, diclorometano, o tolueno. Preferiblemente la estequiometría procede con la inversión de la configuración 2'. Esto es, partiendo de un hidroxilo C-2' "arriba" (o arabinonucleósido) en la estructura -4, el flúor C-2' esta "abajo" en el nucleósido intermedio 2-5. La configuración absoluta de un nucleósido de la estructura 2-4 es (2'S) mientras que la configuración absoluta de un nucleósido de la estructura 2-5 es (2'R).

Posteriormente, los nucleósidos del tipo de estructura 2-5 pueden ser desprotegidos mediante los métodos bien conocidos por aquellos conocidos en la técnica, como lo enseña T.W. Greene y P.G.M. Wust, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera, ed John Wiley & Sons, 1999.

Los siguientes ejemplos de trabajo suministran un mayor entendimiento del método de la presente invención y ejemplifican además los ejemplos generales en los esquemas 1 y 2 anteriores. Estos ejemplos son de propósito ilustrativo y no significa que limiten el alcance de la invención. Condiciones de reacción o reactivos, solventes adecuados o similares, equivalentes pueden ser sustituidos por aquellos solventes particulares, reactivos o condiciones de reacción descritos sin apartarse del alcance general del método.

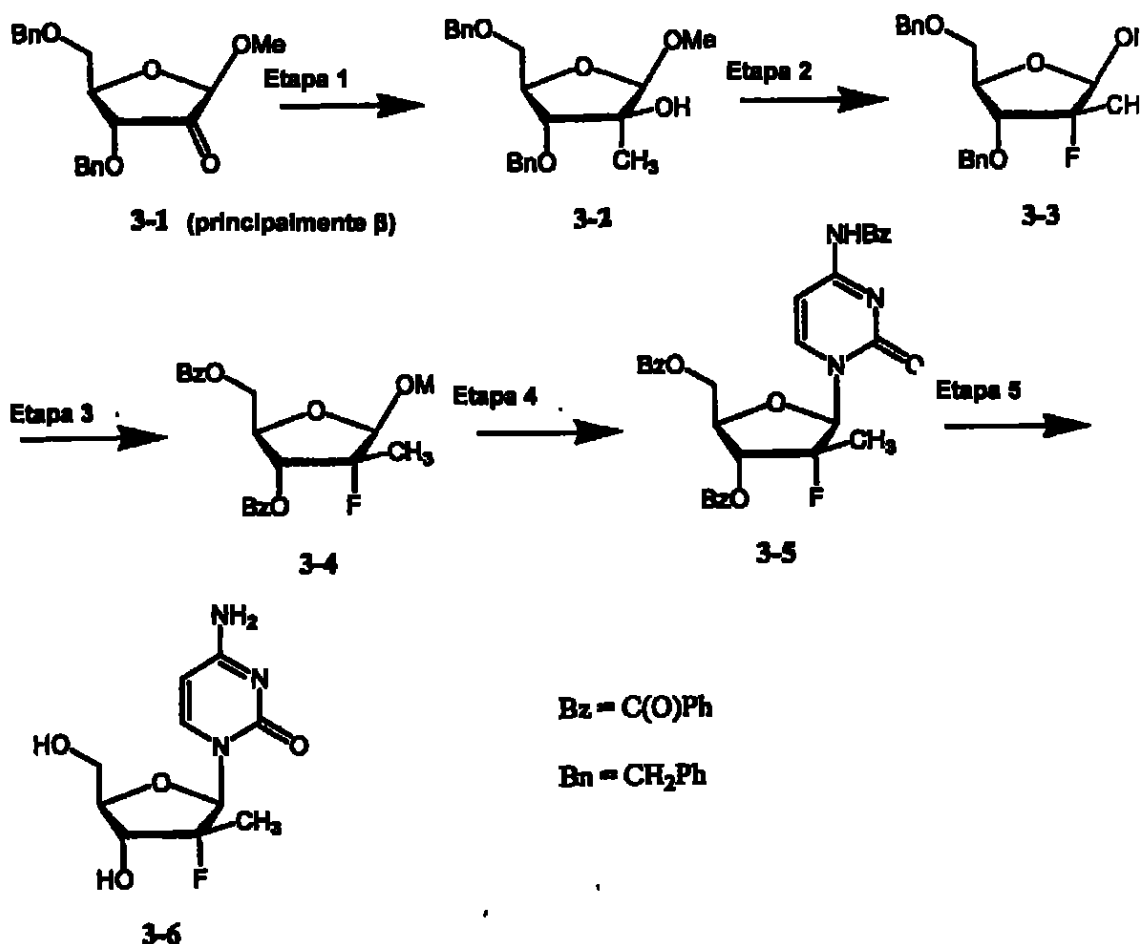
EJEMPLOS

Ejemplo 1

Síntesis de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina

Partiendo de un Carbohidrato.

Esquema 3



Etapas: se disolvió el compuesto 3-1 (7.7 g, 0.022 mmol) en dietil éter anhidro y se enfrió a menos 78° C. A esta solución se agregó MeLi (30 mL, 1.6 M en dietil éter). Después de que se completó la reacción, la mezcla se trató con cloruro de amonio (1 M, 65 mL) y la fase orgánica se separó, se seco (Na₂SO₄), se filtró y se concentró hasta secado. Cromatografía de gel de sílice seguido por cristalización de hexanos de dietil éter produjeron el compuesto puro 3-2 (6.31 g).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.49 (dd, 1H, J = 10.3, 6.89 Hz), 3.57 (dd, 1H, J = 10.3, 3.88 Hz), 3.84 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 4.03 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.58 (m, 3H), 4.83 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 7.31-7.36 (m, 10H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 18.4, 55.4, 72.2, 73.4, 79.5, 80.2, 84.7, 107.4, 127.7, 127.8, 127.83, 128.5, 138.2, 138.3.

Etapas 2: se disolvió el compuesto 3-2 en CH_2Cl_2 y se trató con DAST (4.0 mL, 30.3 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se así obtenida se vertió en NaHCO_3 saturado (100 mL) y se lavó con NaHCO_3 (1 x 15 mL). La capa orgánica fue trabajada adicionalmente de la forma usual. La cromatografía de gel de sílice (1: 5 EtOAc-hexanos) dio el compuesto crudo 3-3 (0.671 g) que fue suficientemente puro para la siguiente etapa. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.43 (d, 3H, J = 22.8 Hz), 3.35 (s, 3H), 3.49 (dd, 1H, J = 10.5, 5.4 Hz), 3.55 (dd, 1H, J = 10.5, 4.1 Hz), 3.87 (dd, 1H, J = 23.5, 7.5 Hz), 4.26 (m, 1H), 4.56 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 4.66 (d, 2H, J = 8.2 Hz), 4.72 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 7.29-7.36 (m, 10H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 17.0 (d, J = 24.4 Hz), 55.2, 77.1, 73.4, 73.8, 77.3, 80.3, 81.2 (d, J = 16 Hz), 99.7 (d, J = 178.9 Hz), 106.8 (d, J = 32.0 Hz), 127.7, 127.8, 128.1, 128.3, 128.5, 128.6, 137.8, 138.3; ^{19}F RMN (100 MHz, CDCl_3): δ -8.2 (m, 1F).

Etapla 3: el compuesto 3-3 (0.39 g, 1.1 mmol) se disolvió en 1:2 EtOH-EtOAc y se trató con Pd/C (~0.1 g) y ciclohexano (~1 mL). La mezcla se calentó hasta reflujo durante la noche y luego se filtró a través de celita. El solvente se removió en vacuo y el residuo se disolvió en piridina (~5 mL). A esta solución se agregó cloruro de benzoilo (0.22 mL, 1.83 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se removió piridina in vacuo y el residuo se particionó entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado (10.0 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y la solución se concentró hasta secado. La cromatografía de columna suministró 0.350 g del compuesto puro 3-4. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1.53 (d, 3H, J= 22.4 Hz), 3.39 (s, 3H), 4.46 (dd, 1H, J= 11.6, 4.7 Hz), 4.58 (m, 1H), 4.65 (dd, 1H, J= 11.6, 3.9 Hz), 4.87 (d, 1H, J= 9.9 Hz), 5.64 (dd, 2H, J= 24.1, 7.8 Hz), 7.29-7.36 (m, 10H); ¹⁹F RMN (100 MHz, CDCl₃): δ -7.5 (m, 1F).

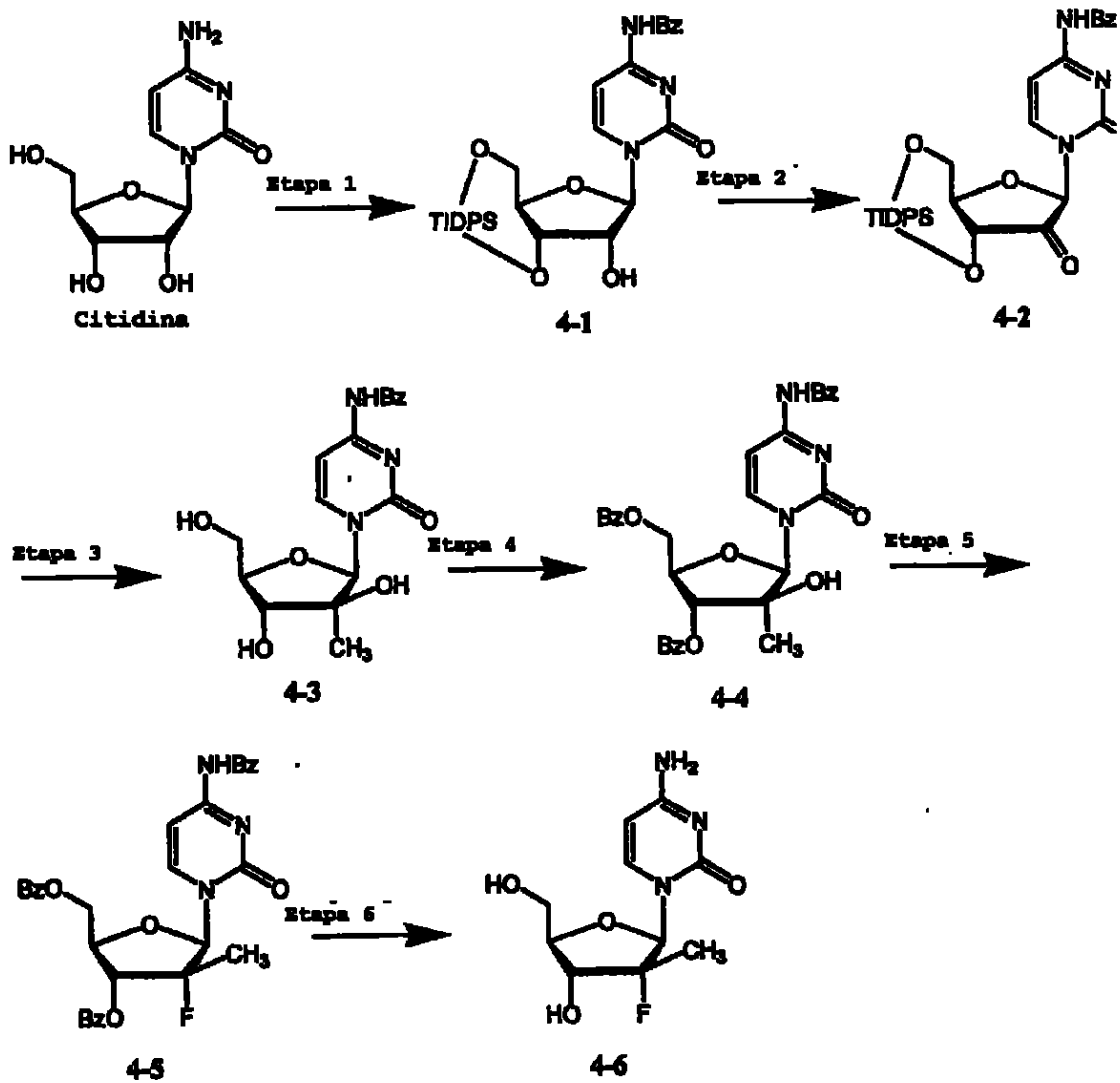
Etapla 4: una solución de bis(trimetilsilil)-N-benzoilcitosina (0.28 g, 0.77 mmol) y el compuesto 3-4 (0.20 g, 0.5 mmol) en 1,2 dicloroetano (2 mL) y tolueno (2 mL) se trató con TMSOTf (0.15 mL, 0.77 mmol). Después que la mayoría de material de partida desapareció como se juzgó mediante el TLC, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua, (1 x 5 mL), solución salina (1 x 5 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró hasta secado. Cromatografía flash

seguida por cristalización de hexanos CH_2Cl_2 produjo el compuesto 3-5 (68 mg). pf 241 °C ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.49 (d, 3H, $J = 22.4$ Hz), 4.64 (dd, 1H, $J = 12.9, 3.4$ Hz), 4.73 (app d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 4.89 (dd, 1H, $J = 12.7, 2.2$ Hz), 5.56 (dd, 1H, $J = 20.7, 8.6$ Hz), 6.52 (d, 1H, $J = 15.9$ Hz), 7.38-7.67 (m, 10H), 7.89 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 8.07-8.11 (m, 5H), 8.67 (s, 1H); ^{19}F RMN (100 MHz, CDCl_3) : δ 2.85 (m, 1F).

Etapas 5: el compuesto 3-5 (40 mg, 0.05 mmol) se disolvió en amonio metanólico y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h la solución se concentró hasta secado y se cromatografió (SiO_2) eluyendo con 1:4 EtOH- CH_2Cl_2 . El rendimiento fue de cerca de 12 mg de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina puro, 3-6. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.16 (d, 3H, $J = 22.0$ Hz), 3.61 (dd, 1H, $J = 11.6, 5.2$ Hz), 3.60-3.83 (m, 3H, $J = 10.5, 5.4$ Hz), 5.24 (s, 1H, intercambiable con D_2O), 5.59 (s, 1H, intercambiable con D_2O), 5.71 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 6.08 (d, 1H, $J = 19.0$ Hz), 7.24 (d, 1H, $J = 17.7$ Hz, intercambiable con D_2O), 7.87 (d, 1H); ^{19}F RMN (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 4.13 (m, 1F).

Ejemplo 2

Síntesis de (2'R)-2'-desoxi-2'-Fluoro-2'-C-Metilcitidina
Partiendo de Citidina

Esquema 4

TIDPS= 1,3-(1,1,3,3-Tetraisopropildisiloxanilideno)

Etapa 1: a una suspensión de citidina (100 g, 0.411 mol) en DMF (2.06 L) se agrega anhídrido benzoico (102.4 g, 0.452 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h.

DMF se removió in vacuo y el residuo se trituro con dietil éter. El sólido resultante se recolecto mediante filtración de succión y se lavó con dietil éter (2 x 200 mL). Secado adicional in vacua a temperatura ambiente dio benzamida N⁴ (140.6 g, 98.3%). Una porción de este material (139.3 g, 0.401 mol) se disolvió en piridina anhidra (1.2 L) y se trató con 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano (141.4 mL, 0.441 mol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró hasta cerca de secado en vacío y se coevaporó con tolueno (3 x 200 mL). El residuo se trató con EtOAc (1.8 L) y se lavó HCl (2 x 200 mL, 0.05 N), NaHCO₃ (5 %, 2 x 400 mL). La capa orgánica se lavó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y evaporó hasta secado. El compuesto 4-1 (256.5 g, >100%) se aisló como una espuma blanca y se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2: el compuesto 4-1 (236.5 g, 0.40 mol) se disolvió en THF (1.22 L). dmsó anhidro (180.8 mL, 2.1 mol) se agregó y la solución resultante se enfrió entre -20 °C y -15 °C. se agregó anhídrido trifluoroacético (90.6 mL, 0.64 mol) gota a gota durante 45 minutos y la solución se agitó entre -20 °C y -15 °C durante 2 horas después de lo cual se agregó trietilamina anhidra (223.5 mL, 1.6 mol) durante 20 min. La reacción cruda que contiene cetona 4-2 se disolvió en EtOAc (500 mL), y la solución resultante se lavó con H₂O (3 x 400

~~389~~
389

mL), secado (Na_2SO_4) y los solventes se removieron en vacío para dar un sólido amarillo que se purificó sobre columna de gel de sílice que eluye con un gradiente por etapas de Et_2O (0-60%) en hexanos seguido por un gradiente por etapas de EtOAc (50-100%) en hexanos. La cetona cruda así obtenida (~192 g) se cristalizó a partir de éter de petróleo para dar cetona 4-2 (138.91 g, 57.5% de citidina) como un sólido blanco y 22 g del material de partida que no ha reaccionado, 4-1, como un sólido amarillo.

Etapas 3: se disolvió el compuesto 4-2 (48.57 g, 8.26 mmol) en tolueno anhidro (~400 mL) y el solvente se removi6 in vacuo con exclusi6n de humedad. El residuo fue luego secado adicionalmente in vacuo (bomba de aceite) durante otras 2 h. Con exclusi6n estricta de humedad, la espuma residual se disolvi6 en dietil 6ter anhidro (1.03 L) bajo arg6n. La soluci6n resultante se enfri6 a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo y MeLi (1.6 M, 258.0 mL, 0.413 mol) se agreg6 gota a gota por v6a de t6nel adicional. Despu6s qe se complet6 la adici6n, la mezcla se agit6 durante 2 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agreg6 lentamente 1 M NH_4Cl acuoso (500 mL). Despu6s de calentarse temperatura ambiente, la mezcla se lav6 con H_2O (2 x 500 mL), se sec6 (Na_2SO_4), y se concentr6 hasta secado para dar una espuma marr6n (~60 g, >100%). La reacci6n se desarroll6 dos veces m6s utilizando 37.62 g y 56.4 g del compuesto 4-2. Los productos crudos

combinados (128.0 g, 0.212 mol) se disolvieron en THF (1.28 L) y se trató con HOAc condicionado (23 mL, 0.402 mol). A la solución se agregó TBAF (384.0 mL, 1 M en THF). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 0.75 h y la mezcla se trató con gel de sílice (750 g) y se concentró hasta secado. El polvo se colocó sobre un paquete de columna de gel de sílice en CH₂Cl₂. la elusión con 1:7 EtOH-CH₂Cl₂ produjo un sólido ceroso oscuro que fue preadsorbido sobre gel de sílice (300 g) y se cromatografió como se hizo anteriormente. El compuesto 4-3 (46.4 g, 53.0 % de 4-2) se aisló como un sólido blanco. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1.20 (s, 3H, CH₃), 3.62-3.69 (m, 2H,), 3.73-3.78 (m, 2H,), 5.19 (t, 1H, J= 5.4 Hz, OH-5'), 5.25 (s, 1H, OH-2'), 5.52 (d, 1H, J= 5.0 Hz, OH-3'), 5.99 (s, 1H, H-1'), 7.32 (d, 1H, J= 5.8 Hz), 7.50 (ψt, 2H, J= 7.7 Hz), 7.62 (ψt, 1H, J= 7.3 Hz), 8.00 (d, 2H, J= 7.3 Hz), 8.14 (d, 1H, J= 6.9 Hz), 11.22 (s, 1H, NH). Analisi calculado para C₁₇H₁₉N₃O₆-0.5 H₂O: C, 55.13; H, 5.44; N, 11.35. Encontrado: C, 55.21; H, 5.47; N, 11.33.

Etapas 4: se disolvió el compuesto 4-3 (46.0 g, 0.13 mol) en piridina anhidra y se concentró hasta secado in vacuo. El jarabe resultante se disolvió en piridina anhidra bajo argón y se enfrió a 0 °C con agitación. La solución marrón se trató con cloruro de benzoil (30 mL, 0.250 mol) gota a gota durante 10 min. El baño de hielo se removió y se agitó continuamente

durante 1.5 h por lo cual TLC no mostró material de partida restante. La mezcla se apagó mediante la adición de agua (5 mL) y se concentró hasta secado. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 saturado (1 x 500 mL) y H_2O (1 x 500 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se filtró, se concentró hasta secado y se cromatografió sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente por etapas de EtOAc-hexanos (25-60%) para suministrar el compuesto 4-4 como una espuma amarilla (48.5 g, 67%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 1.64 (s, 3H, CH_3), 4.50 (m, 1H, H-4), 4.78-4.85 (m, 2H, H-5', 5a'), 5.50 (d, 1H, $J = 3.4$ Hz, H-3'), 6.42 (s, 1H, H-1'), 7.44-7.54 (m, 7H, Ar), 7.57-7.66 (m, 3H, Ar), 7.94 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz), 8.05-8.09 (m, 4H, Ar), 8.21 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz). Análisis calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_8$: C, 65.37; H, 4.78; N, 7.38. Encontrado: C, 65.59; H, 4.79; N, 7.16.

Etapas 5: el compuesto 4-4 (7.50 g, 0.013 mol) se disolvió en tolueno anhidro (150 mL) bajo argón y se enfrió a -20°C . se agregó lentamente DAST (2.5 mL, 18.9 mmol) y se removió el baño de enfriamiento después de que se completó la adición. Se continuó la agitación durante 1 h y la mezcla se vertió dentro de NaHCO_3 saturado (100 mL) y se lavó hasta que cesó la evolución del gas. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró, y se purificó por cromatografía de gel sílice que eluye con 1:1 EtOAc-hexanos. El producto fue 1.22 g (16.3%)

392
392

de 4-5 puro como un sólido blanco. Pf 241 °C (CH₂Cl₂-hexanos);
¹H RMN (CDCl₃): δ 1.49 (d, 3H, J = 22.4 Hz, CH₃), 4.64 (dd, 1H, J= 3.44, 12.9 Hz, H-5'), 4.73 (d, 1H, J= 9.5 Hz, H-4'), 4.90 (dd, 1H, J= 2.4, 12.7 Hz, H-5a'), 5.56 (dd, 1H, J= 8.6, 20.7 Hz, H-3'), 6.52 (d, 1H, J= 18.0 Hz, H-1'), 7.47-7.57 (m, 7H, Ar), 7.62-7.71 (m, 3H, Ar), 7.89 (d, 2H, J= 6.9 Hz), 8.07-8.11 (m, 5H, Ar), 8.67 (bs, 1H, NH). ¹⁹F RMN (CDCl₃): δ 3.3 (m). Análisis calculado para C₃₁H₂₆FN₃O₇ · 0.7 H₂O: C, 63.74; H, 4.72; N, 7.20. Encontrado: C, 63.71; H, 4.54; N, 7.20.

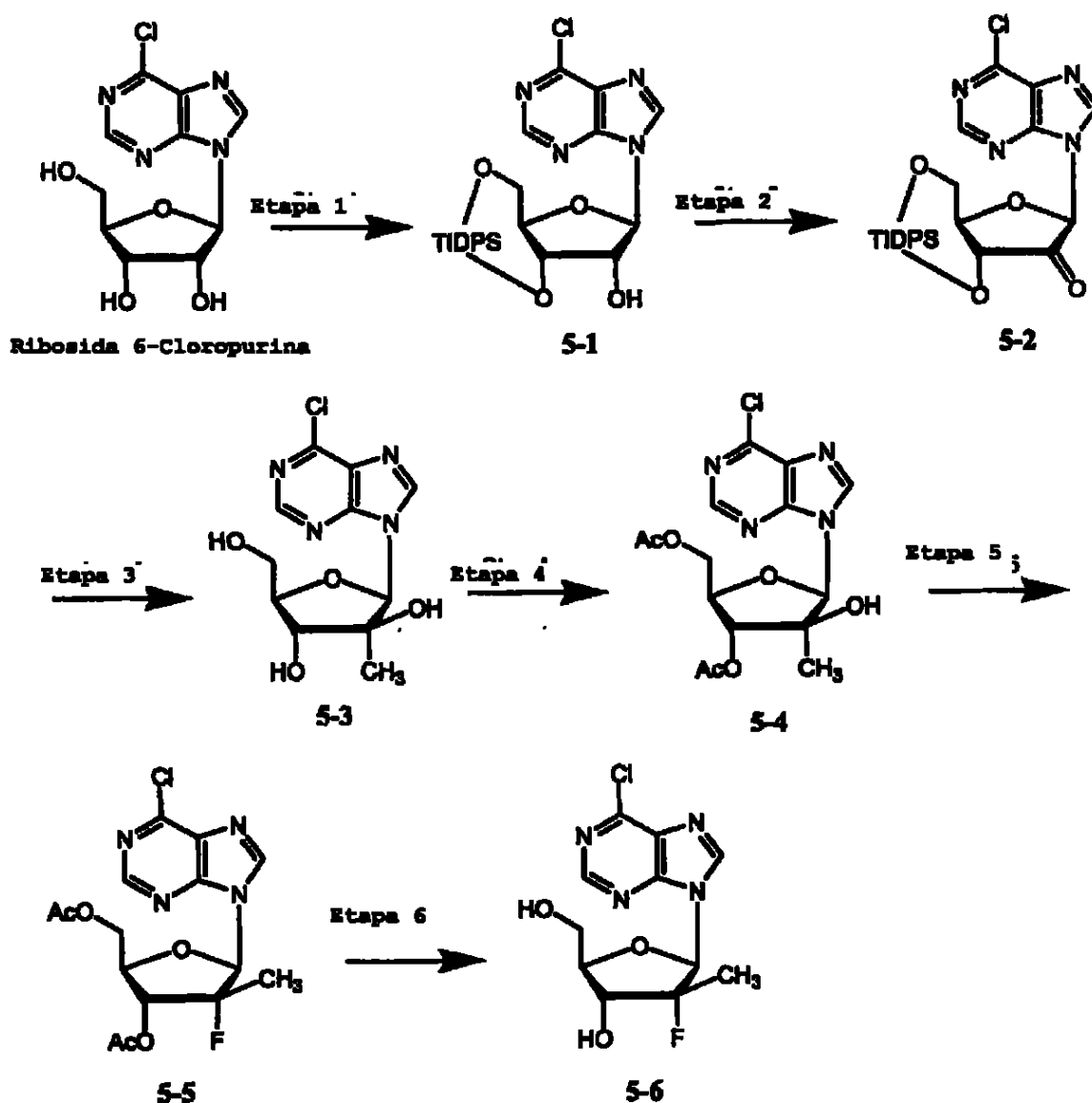
Etapas 6: se suspendió el compuesto 4-5 (6.30 g, 0.011 mol) en amoníaco metanólico (ca 7 N, 150 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se removi6 in vacuo, se co-evapor6 con metanol (1 x 20 mL), y preabsorbi6 sobre gel de sílice. El polvo blanco se coloc6 sobre una columna de gel de sílice (empacado CHCl₃) y la columna se eluy6 con 9% de EtOH en CHCl₃, luego 17% EtOH y finalmente 25% EtOH en CHCl₃. la concentración de las fracciones que contienen el producto, filtraci6n a trav6s de un disco de 0.4µm, y liofilizaci6n a partir de agua producida del compuesto 4-6, 2.18 g (76%). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 1.17 (d, 3H, J = 22.3 Hz, CH₃), 3.63 (dd, 1H, J= 2.7, 13.7 Hz, H-5'), 3.70-3.84 (m, 3H, H-3', H-4', H-5a'), 5.24 (app s, 1H, OH-3'), 5.60 (d, 1H, J= 5.4 Hz, H-5'), 5.74 (d, 1H, J= 7.71 Hz, H-5), 6.07 (d, 1H, J= 18.9 Hz, H-1'), 7.31 (s, 1H, NH₂), 7.42 (s, 1H, NH₂), 7.90

(d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-6). ^{19}F RMN (DMSO- d_6): δ 2.60 (m).
Análisis calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 1.4 \text{ H}_2\text{O}$: C, 44.22; H, 5.95; N, 14.77. Encontrado: C, 42.24; H, 5.63; N, 14.54. El compuesto 4-6 (0.10 g, 0.386 mmol) se convirtió a la sal de clorhidrato al disolver en agua (2 mL) y ajustar el pH a aproximadamente 3.0 con 1 M HCl. El agua se removió in vacuo y el residuo se cristalizó a partir de EtOH acuoso para dar 4-6 como una sal de clorhidrato (71.0 mg). Pf 243 °C (dec); ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 1.29 (d, 3H, $J = 22.6$ Hz, CH_3), 3.65 (dd, 1H, $J = 2.3, 12.7$ Hz, H-5'), 3.76-3.90 (m, 3H, H-3', H-4', H-5a'), 5.96 (d, 1H, $J = 17.3$ Hz, H-1'), 6.15 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-5), 8.33 (d, 1H, $J = 7.9$ Hz, H-6), 8.69 (s, 1.5H, NH), 9.78 (s, 1.5H, NH). ^{19}F RMN (DMSO- d_6): δ 1.69 (m). Análisis calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$: C, 40.62; H, 5.11; N, 14.21. Encontrado: C, 40.80; H, 5.09; N, 14.23.

Ejemplo 3

Síntesis de (2'R)-6-Cloro-2'-desoxi-2'-Fluoro-2'-C-Metilpurina Partiendo de Ribosida de 6-Cloropurina.

Esquema 5



TIDPS= 1,3-(1,1,3,3-Tetraisopropildisiloxanilideno)

Etapa 1: El nucleósido, ribosida de 6-cloropurina (3.18 g, 11.09 mmol) se disolvió en piridina anhidro (300ml) y se trató gota a gota con 1,1,3,3-tetraisopropil-disiloxano (4.08 ml, 12.75 mmol) a 0° C bajo una atmósfera de argón. La solución se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante

la noche. La mezcla se concentró cerca de secado in vacuo se disolvió en una cantidad mínima de cloroformo, y se lavó con HCL (100 ml, 0.05 N) y NaHCO₃ (5%, 100 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se evaporó hasta secado para producir el compuesto 5-1 como un vidrio ámbar (6.10 g, >100%) que se utilizó sin purificaron adicional. ¹H RMN (CDCl₃): δ 1.01-1.13 (m, 24H), 4.03-4.18 (m, 3H), 4.58 (d, 1H, J= 5.2 Hz), 5.01 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.71 (s, 1H).

Etapa 2: Se disolvió el compuesto 5-1 (7.13 g, 13.47 mmol) en THF (35 mL). DMSO Anhidro se agregó (5.11 mL, 72.06 mmol) y la solución resultante se enfrió entre -20°C y -15°C. Se agregó anhídrido trifluoroacético (3.06 mL, 21.69 mmol) gota a gota durante 45 minutos y la solución se agregó entre -20°C y -15°C durante 2 hrs después que se agregó trietilamina anhidro (8.08 mL, 57.92 mmol) durante 20 min. La reacción cruda que contiene cetona 5-2 se disolvió en Et₂O (25 mL), y la solución resultante se lavó con H₂O (2 x 50 mL), se secó (Na₂SO₄) y los solventes se removieron in vacuo para dar un sólido amarillo que fue purificado sobre una columna de gel de sílice que eluye con un gradiente por pasos de 0-50% de éter de dietilo-éter de petróleo produjo el compuesto 5-2 como una mezcla con el diol germinal correspondiente. El vidrio se disolvió en CH₂Cl₂ y se agitó sobre un exceso de

MgSO₄ durante 36 h. la mezcla, libre del diol geminal se filtró, y evaporó hasta secado para producir el compuesto 5-2 como un vidrio ámbar (7.0 g, 97%). ¹H RMN (CDCl₃) : δ 1.01-1.13 (m, 24H), 4.09-4.22 (m, 3H), 5.55 (d, 1H, J= 9.6 Hz), 5.80 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

Etapas 3: una solución de compuesto 5-2 (7.0 g, 13.26 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (45 mL) se enfrió a a-78°C con agitación bajo una atmósfera de argón. A la solución se agregó bromuro de metilmagnesio (15.85 mL, 3.0 M en éter de etilo) gota a gota durante un periodo de 30 min. Después de agitar durante 3 h adicional a-78 °C, la reacción se apago mediante adición cuidadosa de NH₄Cl 1 M acuoso (50.0 mL). Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con H₂O (2 x 500 mL), se secó (Na₂SO₄), y se concentró hasta secado para dar un espuma marrón (3.8 g) que se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL) y se trató con una solución de TBAF (18.9 mL, 1 M solución en THF) y ácido acético glacial (0.85 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2h, y se concentró hasta secado, y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para dar el compuesto 5-3 (2.0 g, 50%).

Etapas 4: se disolvió el compuesto 5-3 (0.491 g, 1.63 mmol) en piridina (3 mL) y se trató con anhídrido acético (0.38 mL,

394
397

4. 08 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h después de tal tiempo, la solución se concentró hasta secado y se trató con dietil éter (10 mL) y agua (5 mL). La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (2 x 10 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y evaporó hasta secado para dar un compuesto 5-4 como una espuma (0.450 g, 91. 0%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 1.39 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 4.27 (m, 1H), 4.49 (dd, 1H, $J=4.2, 11.9$ Hz), 4. 57 (dd, 1H, $J=6.16, 11.9$ Hz), 5.14 (d, 1H, $J=3.1$ Hz), 6.25 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.75 (s, 1H).

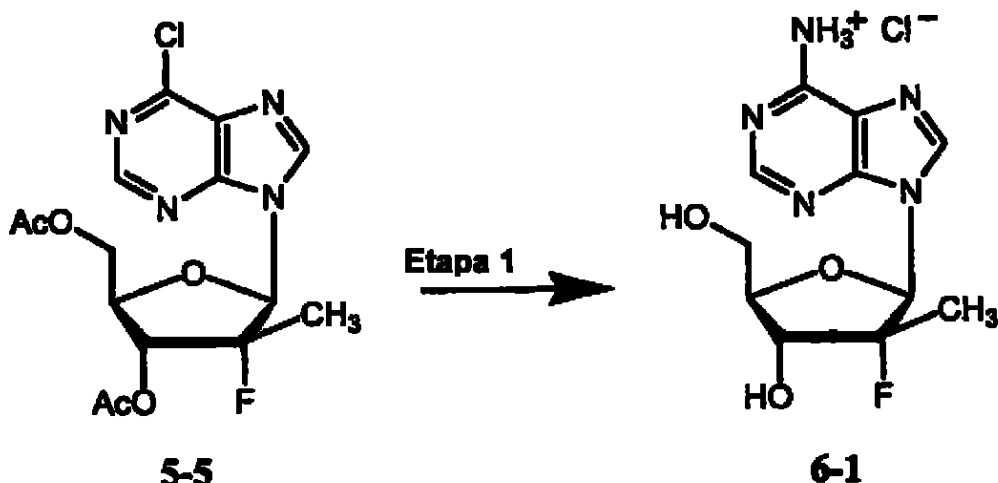
Etapas 5: Se disolvió el compuesto 5-4 (0.100 g, 0.259 mmol) en tolueno anhidro (3.0 mL) bajo argón y se enfrió a -20°C . Se agregó DAST (0.2 mL, 1.55 mmol) lentamente y el baño de enfriamiento se removió después que se completo la adición. La agitación se continuó durante 1 h y la mezcla se vertió en NaHCO_3 saturado (100 mL) y se lavó hasta que cesó la evolución del gas. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice que elua con 30% de éter de petróleo Et20 que dio 5-5 puro (0. 028 g, 27. 9%). ^1H RMN (CDCl_3): δ 1.24 (d, 3H, $J=22.8$ Hz), 2.20 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 4. 41-4. 55 (m, 3H), 4.47 (dd, 1H, $J=9.2, 22.0$ Hz), 6.37 (d, 1H, $J=17. 6$ Hz), 8.45 (s, 1H), 8.82 (s, 1H).

Etapas 6: Se disolvió el compuesto 5-5 (0.018 g, 0.047 mmol) en metanol (5 mL) y se trató con una solución de metóxido de sodio (3.6 mg, 0.67 mmol) en metanol (5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se neutralizó con ácido acético concentrado y se cromatografió sobre gel de sílice que elúa con un gradiente por pasos de Et₂O/metanol (0-5%) para producir el compuesto 5-6 (0.010 g, 70.9%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1.23 (d, 3H, J = 22.4 Hz), 4.04 (dd, 1H, J = 2.11, 12.5 Hz), 4.17 (dd, 1H, J = 1.5, 9.2 Hz,), 4.25 (dd, 1H, J = 1.9, 12.3 Hz), 4.61 (dd, 1H, J = 9.2, 22.3 Hz), 6.37 (d, 1H, J = 17.3 Hz), 8.70 (s, 1H), 8.78 (s, 1H).

Ejemplo 4

*Síntesis de (2'R)-2'-Desoxi-2'-Fluoro-2'-C-Metiladenosina
partiendo de (2'R)-6-Cloro-2'-Desoxi-2'-Fluoro-2'-C-
Metilpurina*

Esquema 6

~~277~~
399

Etapa 1: se calentó el Compuesto 5-5 (0.100 g, 0.26 mmol) en un tubo de presión con amoníaco metanólico (ca. 7 N, 25 mL) a 80°C durante 12 h. La reacción cruda fue pre-adsorbida sobre gel de sílice y purificada mediante cromatografía de columna que elúa con un gradiente por etapas de Et2O-MeOH (0-5%). El producto impuro se convirtió a la sal de clorhidrato al disolver el compuesto en una cantidad mínima de etanol y tratar la solución con 0.5 mL de una solución de 0.6 M HCl. La concentración cerca de secado dio compuesto 6-1 como cristales blancos (0.020g, 24. 2%). ¹H RMN (CD₃OD) : δ 1. 19 (d, 3H, J = 22.3 Hz), 3.88 (dd, 1H, J= 2.7, 12.7 Hz), 4.06 (dd, 1H, J= 2.1, 12.5 Hz,), 4.11 (app d, 1H, J= 9.2 Hz), 4.35 (dd, 1H, J= 9.4, 24.5 Hz), 6. 35 (d, 1H, J= 16.5 Hz), 8.43 (s, 1H), 8. 85 (s, 1H).

Ejemplo 5

Actividad Antiviral de (2'R)-2'-Desoxi-2'-Fluoro-2'-C-Metilecitidina

Ensayo de Replicación HCV

La actividad del anti-flavivirus de los compuestos se determinó como se describe por Stuyver, et al. ("Análogo de ribonucleósido que bloquea la replicación de virus de hepatitis c y de diarrea viral bobina en cultivos", agentes antimicrobiales y de quimioterapia 47: 244-254 (2003)). El compuesto se disolvió en DMSO y se agregó al medio de cultivo en concentraciones finales que varían de 3 a 100 μ M. Una incubación de 4 días resultó en reducción de dosis dependiente de RNA HCV replicón (Figura 1A). Una reducción de 1-log de RNA de replicón (o valor EC₉₀) se alcanzo en aproximadamente 2.5 μ M. La medición de la reducción del rRNA dio una indicación del afecto inhibitorio sobre las polimerasas celulares. La sustracción de este valor de toxicidad celular de los valores antivirales resultó en la línea de índice terapéutico y valor EC₉₀. Basado en estos cálculos, un valor es EC₉₀ promedio, corregido para toxicidad celular, de aproximadamente 2.5 μ M se obtuvo. La figura 1A muestra la reducción dependiente de dosis del RNA HCV replicón basado en el tratamiento con (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina. La reducción viral de comparo con

901
401

la reacción de los niveles RNA celular (RNA ribosomal) para obtener valores de índice terapéutico. El EC₉₀ representa la concentración efectiva 90% a 96 horas luego de la administración dependiente de dosis de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina. La Figura 1B muestra la reducción prolongada en el RNA HCV replicón hasta 7 días luego del tratamiento con 5 y 25, µM.

La actividad de (2R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina en el sistema replicón se resume en la tabla 1. Los valores EC₉₀ para (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina así como también 2'-C-metilcitidina y 2'-C-metiladenosina se muestran para 3 clones replicón separados (HCV-WT (tipo silvestre), 9-13 y 21-5) así como también otros dos clones (S282T y rRNA). Los valores EC₉₀ para (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina estaban en el rango de 1.6 a 4.6, µM para los clones replicón. En contraste los valores EC₉₀ para 2'-C-metilcitidina estaban en el rango de 6.6-37. 4 µM. De forma interesante, los valores EC₉₀ para 2'-C-metiladenosina fueron comparables con aquellos de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina. La actividad de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina y 2'-C-metilcitidina y otros replicones ensayados se muestra en la tabla 2.

Ensayo de Polimerasa

402
432

La tabla 3 muestra la potencia de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina-5'-trifosfato (TP) en el ensayo de polimerasa NS5B. La concertación inhibitoria 50% se determinó para estar en el rango de 1.7 a 7.7, μM .

Toxicidad

Un resumen de los datos de toxicidad para (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina que utiliza el ensayo de toxicidad mitocondrial se muestra en las tablas 6 y 7. La tabla 7 muestra la falta de efectos de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina y 2'-C-metilcitidina en la síntesis de ADN mitocondrial y la falta de efectos sobre el incremento de ácido láctico en este ensayo. Los resultados muestran la falta relativa de toxicidad de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina. La tabla 6 muestra un análisis de citotoxicidad en varias líneas de células (Clon A, Huh7, HepG2, MDBK, PBM, CEM, Vero, MRC-5). 50% de concentración de citotoxicidad (CC50) fue mayor que 75-100 μM en todos los clones ensayados para (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina así como también 2'-C-metilcitidina. En contraste es la toxicidad relativa de 2'-C-metiladenosina.

~~403~~
403

Los efectos de los análogos de nucleósido ensayados sobre células de medula de hueso humana se describen en la tabal 9. Como se muestra los valores IC_{50} para 2'-metil-2'-fluorocitidino fueron significativamente mayores (98.2, BFU-E) y 93.9 (CFU-GM) según se comparo con 2'-metilcitadina o AZT. Los resultados muestran que 2'-metil-2'-fluorocitidina era significativamente menos toxico que el comparado con los otros compuestos de nucleósido.

Estudios en Animales

La figura 2 describe el cambio de peso promedio (%) de ratones suizos hembra in vivo del análisis de toxicidad de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina en varias dosis. Se dan inyecciones intraperitoneales en los días 0 a días 5 de los 0,3. 3,10, 33, 100 mg/kg. Cada grupo de dosificación contenía 5 ratones y ningún ratón murió durante los 30 días de estudio. No se observo toxicidad importante en los ratones.

La figura 3 y la tabla 6 resumen los parámetros farmacocinéticos de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina en monos Rhesus dada una dosis sencilla (33.3 mg/kg) oral (tabla 6, Figure 3) o dosis intravenosa (Figure 3) de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina.

504
404

Otra actividad antiviral

El resumen del rango de la actividad antiviral de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina se muestra en la Tabla 4. La tabla muestra que además que (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina de virus HCV muestra actividad contra Rinovirus, virus del Nilo Occidental, virus de Fiebre Amarilla, y virus del Dengue.

La Tabla 5 muestra la falta de actividad de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina en modelos sustitutos de HCV BVDV así como también otros virus que incluyen HIV, HBV y virus Corona. En contraste, 2'-C-metilcitidina y 2'-C-metiladenosina muestras mayor actividad en el modelo sustituto de HCV, BVDV. Estos resultados muestran la necesidad de seleccionar esta serie de compuestos contra el sistema replicón HCV versus los sistemas HCV sustitutos.

Tabla 1: Resumen de la Actividad Replicón Anti-HCV de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina*

Replicón	(2'R)-2'-desoxi-2'-C-metilcitidina	2'-C-metilcitidina	2'-C-metiladenosina
----------	------------------------------------	--------------------	---------------------

405

HCV-WT 1b	4.6 ± 2.0	21.9 ± 4.3	2.1 ± 0.27
S282T mut. 1b	30.7 ± 11.7	37.4 ± 12.1	>100
9-13 (subgenómico)	4.6 ± 2.3	13.0	0.7
21-5 (longitud completa)	1.6 ± 0.7	6.6	0.6

*Valores que representan EC₉₀ (μM)

Tabla 2: Actividad de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina y 2'-C-metilcitidina en otros Replicones

Replicón	(2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C-metilcitidina			2'-C-metilcitidina		
	EC ₉₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)		EC ₉₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)	
		GAPDH	MTT		GAPDH	MTT
1b (Ntat)	3.8	>100	>100	27.2	>100	>100
1b (Btat)	11.5	>100	>100	31.1	>100	>100
1a (pp1aSI-7)	34.7	>100	>100	35.0	>100	>100

Tabla 3: Ensayo de Polimerasa HCV 1b NS5B (IC₅₀, μM)

	(2'R)-2'-	2'-C-	2'-C-
--	-----------	-------	-------

406

	desoxi-2'- fluoro-2'-C- metilcitidina	metilcitidina TP	metiladenosina TP
NS5B Tipo Silvestre	1.7 ± 0.4 ^a	6.0 ± 0.5	20.6 ± 5.2
6	7.7 ± 1.2 ^b		
S282T	2.0 ^a	26.9 ± 5.5	>100
	8.3 ± 2.4 ^c		

^aValores determinados utilizando lote 1; ^bValor determinado utilizando lote 2 y 3; y ^cValor determinado utilizando lote 2.

Tabla 4: Resumen de Actividad Antiviral de (2'R)-2'-desoxi-
2'-fluoro-2'-C-metilcitidina

Virus	Célula	EC ₅₀ , CPE (µM)	EC ₅₀ , NR ^a (µM)	CC ₅₀ , CPE (µM)	CC ₅₀ , NR ^a (µM)
Nilo Occidental	Vero	32	12	>100	32
Dengue Tipo 2	Vero	32/55	>100/>100	>100	>100
Fiebre Amarilla	Vero	19/3.2	32/12	>100	>100
Influenza A (H1N1)	MDCK	>100	>100	>100	>100
Influenza A (H3N2)	MDCK	>100	>100	>100	>100
Influenza	MDCK	>100	>100	>100	>100

407

B					
Rinovirus Tipo 2	KB	25	20	>100	>100
VEE	Vero	>100	>100	>100	>100
SARSCoV	Vero	>100	>100	>100	>100

^aNR = Red. Neutro

**Tabla 5: Resumen de Actividad Antiviral de (2'R)-2'-desoxi-
2'-fluoro-2'-C-metilcitidina**

Virus	(2'R)-2'- desoxi-2'- fluoro-2'-C- metilcitidina (EC ₉₀ , μM)	2'-C- metilcitidina (EC ₉₀ , μM)	2'-C- metiladenosina (EC ₉₀ , μM)
BVDVncp	>22	0.5	1.2
BVDVcp	>100	2	1.5
RSV	>100	>100	>100
HIV ^a	>100	ND	ND
HBV	>10	>10	ND
Coronavirus 229E	>100	ND	ND

ND = No determinado

Tabla 6: Estudios de Citotoxicidad^a

Línea	de	(2'R)-2'-	2'-C-	2'-C-
-------	----	-----------	-------	-------

célula	desoxi-2'- fluoro-2'-C- metilcitidina CC ₅₀ , µM	metilcitidina CC ₅₀ , µM	metiladenosina CC ₅₀ , µM
ClonA	>100	>100	37
Huh7	>100	>100	30
HepG2	75	>100	58
MDBK	>100	>100	
PBM	>100		
CEM	>100		
Vero	>100		
MRC-5	>100		

^aResultados determinados utilizando el ensayo MTS.

Tabla 7: Estudio de Toxicidad Mitocondrial

Compuesto	Síntesis mtADN (IC ₅₀ , µM)	Incremento de Ácido Láctico
(2'R)-2'-desoxi-2'- fluoro-2'-C- metilcitidina	>25	Sin efecto≥33µM
2'-C-metilcitidina	>25	Sin efecto≥33µM

**Tabla 8: Parámetros PK Preliminares en Monos Rhesus que
Siguen una Dosis Oral Sencilla de (2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-
2'-C-metilcitidina a 33.3 mg/kg**

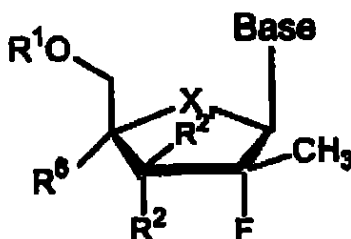
Parámetro	Unidades	Media ± SD
C _{max}	μM	9.6 ± 2.7
T _{max}	Horas	2 ± 1
AUC _{0-último}	μMxh	44.2 ± 22.2
T 1/2	Horas	3.9 ± 0.1
Biodisponibilidad	F%	21 ± 11

Tabla 9: Efecto de Análogos de Nucleósido en Células de Médula Ósea Humanas

Compuesto (β-D-análogo)	BFU-E	CFU-GM
	IC ₅₀ (μM)	
2'-fluoro-2'-C-metilcitidina	98.2	93.9
2'-C-metilcitidina	20.1	13.2
AZT	0.08	0.95

REIVINDICACIONES

1. Un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la fórmula:



en donde Base es una base de purina o pirimidina;

X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I;

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro

grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 es H o fosfato; R^2 es H o fosfato; R^1 y R^2 o R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-18})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 ,

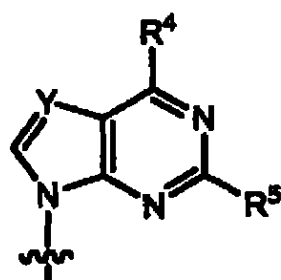
412

NH(alquilo C₁₋₄), NH(alquenilo C₁₋₄), NH(alquinilo C₁₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₄)₂, OR⁷; R² y R^{2'} pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂; y

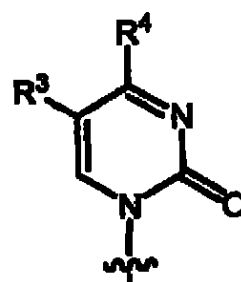
R⁶ es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hidroximetilo (CH₂OH), fluorometilo (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste.

2. El nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D o P-L) de la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de:



(a)



(b)

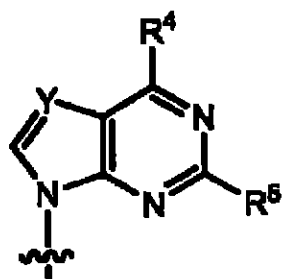
413
413

en donde Y es N o CH.

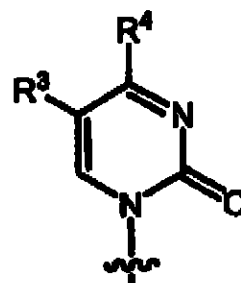
R³, R⁴ y R⁵ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alqueno inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquino inferior de C₂-C₆ tal como C≡CH, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; y,

R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquino opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alqueno inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido.

3. El nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D) de la reivindicación 1 o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de (a) o (b):



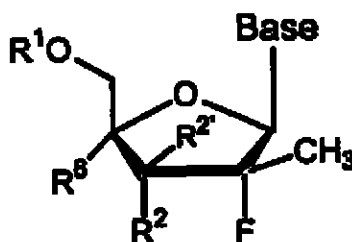
(a)



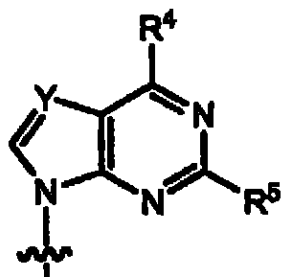
(b)

y en donde R^1 es H, R^2 es OH, R^2 es H, R^3 es H, y R^4 es NH_2 u OH, y R^5 es NH_2 .

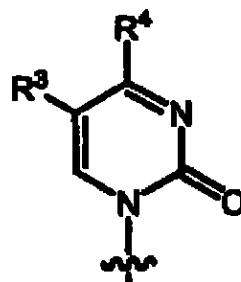
4. Un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la fórmula:



en donde Base se selecciona del grupo que consiste de

415
415

(a)



(b)

Y es N o CH;

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ es H o fosfato; R² es H o fosfato; R¹ y R² o R⁷ también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

STG
416

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-18})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-4})_2$, OR^7 ; R^2 y $R^{2'}$ pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 ;

SHF
417

R³, R⁴ y R⁵ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquenilo inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquinilo inferior de C₂-C₆ tal como C=CH, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

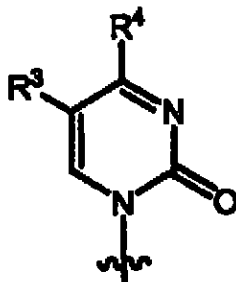
R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido;

R⁶ es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hidroximetilo (CH₂OH), fluorometilo (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste.

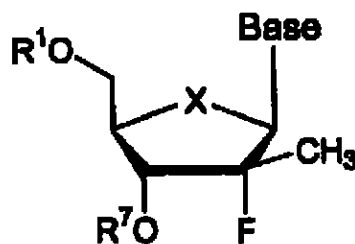
318
418

5. El nucleósido de (2'R)-2-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la reivindicación 4 o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, en donde Base es



y R^1 es H, R^2 es OH, $R^{2'}$ es H, R^3 es H, R^4 es NH_2 u OH, y R^6 es H.

6. Un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la estructura:



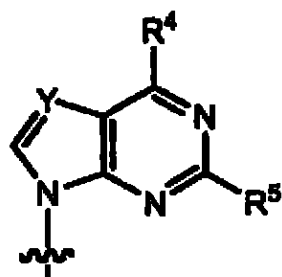
en donde Base es una base de purina o pirimidina;

579
419

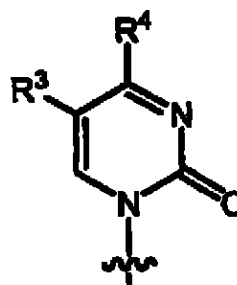
X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I; y,

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ o R⁷ es independientemente H o fosfato; R¹ y R⁷ también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico.

7. El nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D o β-L) de la reivindicación 6 o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de:



(a)



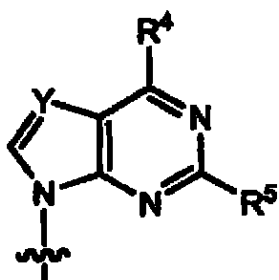
(b)

Y es N o CH;

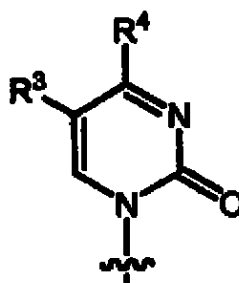
R^3 , R^4 y R^5 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquenilo inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquinilo inferior de C₂-C₆ tal como C≡CH, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; y,

R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido.

8. El nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la reivindicación 6 o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de (a) o (b):



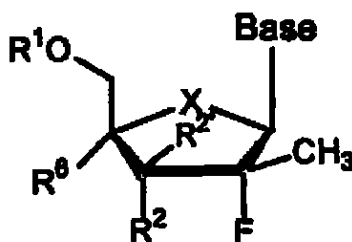
(a)



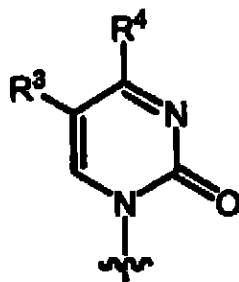
(b)

y en donde R^1 y R^7 son H, R^3 es H, y R^4 es NH_2 u OH, y R^5 es NH_2 .

9. Un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la fórmula:



en donde Base es



X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I;

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ es H o fosfato; R² es H o fosfato; R¹ y R² o R⁷ también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-18})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-4})_2$, OR^7 ; R y $R^{2'}$ pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 ;

R^3 y R^4 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH_2 , NHR' , NR'_2 , alquilo inferior de C_1-C_6 , alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_1-C_6 tal como CF_3 y CH_2CH_2F , alquenilo inferior de C_2-C_6 tal como $CH=CH_2$, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_2-C_6 tal como $CH=CHCl$, $CH=CHBr$ y $CH=CHI$, alquinilo inferior de C_2-C_6 tal como $C=CH$, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_2-C_6 , alcoxi inferior de C_1-C_6 tal como CH_2OH y CH_2CH_2OH , alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_1-C_6 , CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, $CH=CHCO_2R'$; y,

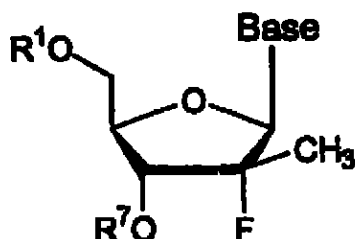
R' es un alquilo opcionalmente sustituido Of C_1-C_{12} (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C_2-C_6 , alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C_2-C_6 , o acilo opcionalmente sustituido.

R^6 es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hidroximetilo (CH_2OH), fluorometilo (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

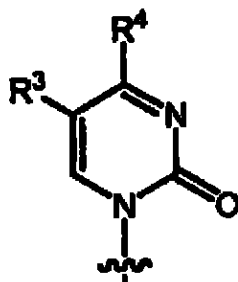
o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste.

925
925

10. Un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la fórmula



en donde Base es



R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que

incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 es H o fosfato; R^2 es H o fosfato; R^1 y R^2 o R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

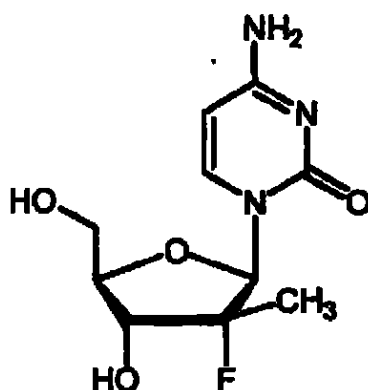
R^3 y R^4 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH_2 , NHR' , NR'_2 , alquilo inferior de C_1-C_6 , alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_1-C_6 tal como CF_3 y CH_2CH_2F , alquenilo inferior de C_2-C_6 tal como $CH=CH_2$, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_2-C_6 tal como $CH=CHCl$, $CH=CHBr$ y $CH=CHI$, alquinilo inferior de C_2-C_6 tal como $C=CH$, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_2-C_6 , alcoxi inferior de C_1-C_6 tal como CH_2OH y CH_2CH_2OH , alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_1-C_6 , CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, $CH=CHCO_2R'$;

R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C_1-C_{12} (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C_2-C_6 , alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C_2-C_6 , o acilo opcionalmente sustituido;

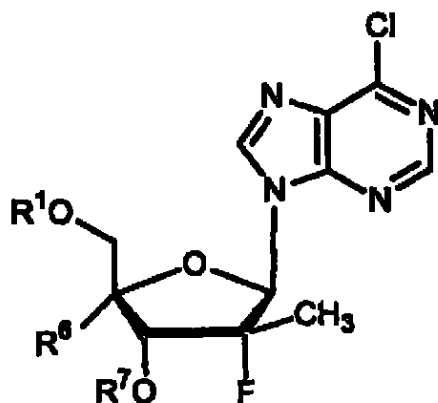
o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste.

~~427~~
427

11. Un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D) o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la fórmula:



12. Un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D) o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la fórmula:



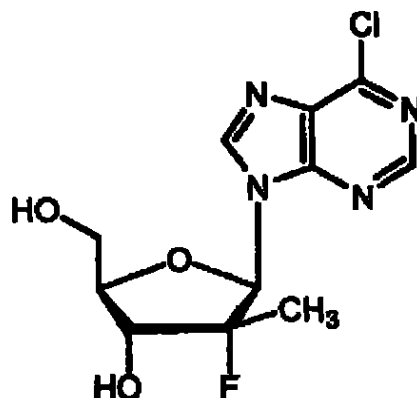
en donde R^1 y R^7 son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de

fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 o R^7 es independientemente H o fosfato; R^1 y R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico; y,

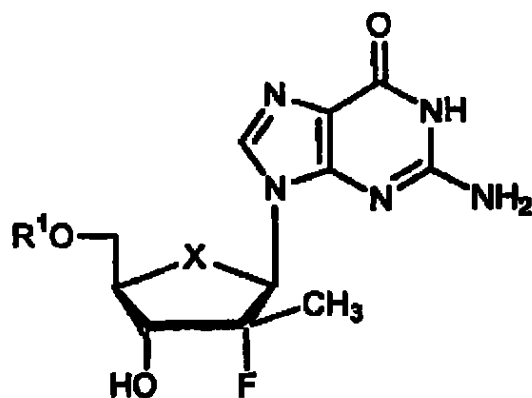
R^6 es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hidroximetilo (CH_2OH), fluorometilo (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro.

13. Un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la fórmula:

429



14. Un nucleósido de (2'R)-2-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la fórmula:

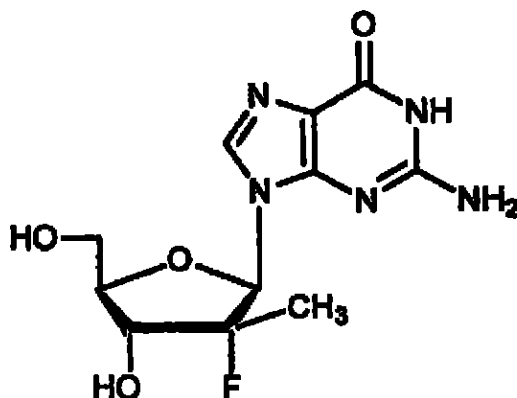


en donde X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I; y

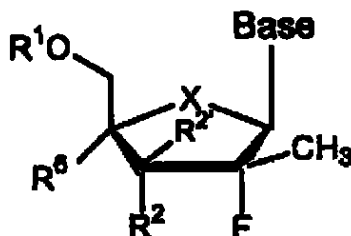
R¹ es H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo,

que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ es H o fosfato.

15. Un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D) o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la fórmula:



16. Una composición farmacéutica que comprende un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D o β-L) de la fórmula:



en donde Base es una base de purina o pirimidina;

X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I;

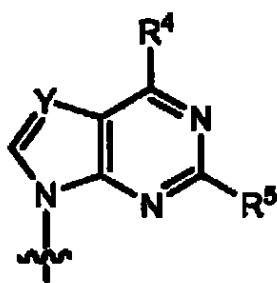
R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ es H o fosfato; R² es H o fosfato; R¹ y R² o R⁷ también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-18})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-4})_2$, OR^7 ; R^2 y $R^{2'}$ pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 ;

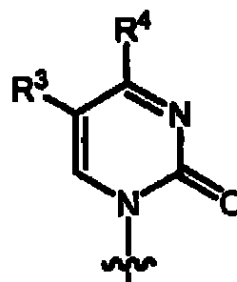
R^6 es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hidroximetilo (CH_2OH), fluorometilo (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, un portador farmacéuticamente aceptable.

17. La composición de la reivindicación 16, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de:



(a)



(b)

en donde Y es N o CH.

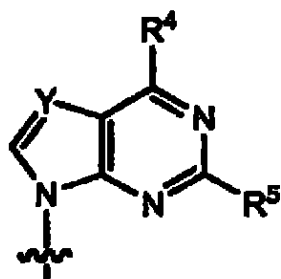
R^3 , R^4 y R^5 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR' , SH, SR' , NH_2 , NHR' , NR'_2 , alquilo inferior de C_1-C_6 , alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_1-C_6

~~434~~
434

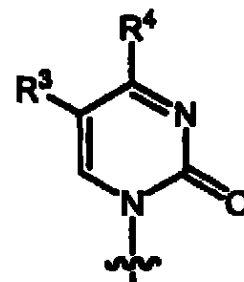
tal como CF_3 y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, alqueno inferior de $\text{C}_2\text{-C}_6$ tal como $\text{CH}=\text{CH}_2$, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $\text{C}_2\text{-C}_6$ tal como $\text{CH}=\text{CHCl}$, $\text{CH}=\text{CHBr}$ y $\text{CH}=\text{CHI}$, alquino inferior de $\text{C}_2\text{-C}_6$ tal como $\text{C}=\text{CH}$, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi inferior de $\text{C}_1\text{-C}_6$ tal como CH_2OH y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $\text{C}_1\text{-C}_6$, CO_2H , $\text{CO}_2\text{R}'$, CONH_2 , CONHR' , CONR'_2 , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}'$; y,

R' es un alquilo opcionalmente sustituido de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquino opcionalmente sustituido de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alqueno inferior opcionalmente sustituido de $\text{C}_2\text{-C}_6$, o acilo opcionalmente sustituido.

18. La composición de la reivindicación 16, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de (a) o (b):



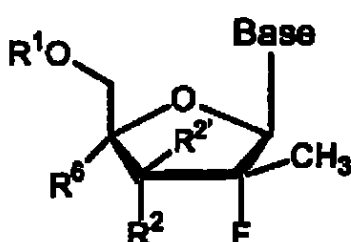
(a)



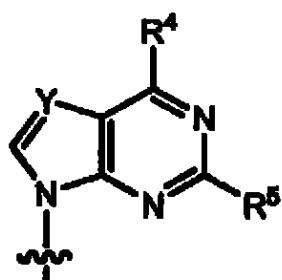
(b)

y en donde R^1 es H, R^2 es OH, $R^{2'}$ es H, R^3 es H, y R^4 es NH_2 u OH, y R^5 es NH_2 .

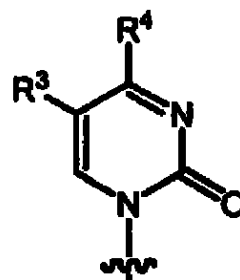
19. Una composición farmacéutica que comprende un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la fórmula:



en donde Base se selecciona del grupo que consiste de



(a)



(b)

Y es N o CH;

R^1 y R^7 son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato

estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ es H o fosfato; R² es H o fosfato; R¹ y R² o R⁷ también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R² y R^{2'} son independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, vinilo, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquinilo C₁₋₄), C(O)O(alquenilo C₁₋₄), O(acilo C₁₋₄), O(alquilo C₁₋₄), O(alquenilo C₁₋₄), S(acilo C₁₋₄), S(alquilo C₁₋₄), S(alquinilo C₁₋₄), S(alquenilo C₁₋₄), SO(acilo C₁₋₄), SO(alquilo C₁₋₄), SO(alquinilo C₁₋₄), SO(alquenilo C₁₋₄), SO₂(acilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquinilo C₁₋₄), SO₂(alquenilo C₁₋₄), O₃S(acilo C₁₋₄), O₃S(alquilo C₁₋₄), O₃S(alquenilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alquenilo C₁₋₄), NH(alquinilo C₁₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₁₈)₂, en donde

alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N₃, CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquinilo C₁₋₄), C(O)O(alquenilo C₁₋₄), O(acilo C₁₋₄), O(alquilo C₁₋₄), O(alquenilo C₁₋₄), S(acilo C₁₋₄), S(alquilo C₁₋₄), S(alquinilo C₁₋₄), S(alquenilo C₁₋₄), SO(acilo C₁₋₄), SO(alquilo C₁₋₄), SO(alquinilo C₁₋₄), SO(alquenilo C₁₋₄), SO₂(acilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquinilo C₁₋₄), SO₂(alquenilo C₁₋₄), O₃S(acilo C₁₋₄), O₃S(alquilo C₁₋₄), O₃S(alquenilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alquenilo C₁₋₄), NH(alquinilo C₁₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₄)₂, OR⁷; R² y R^{2'} pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

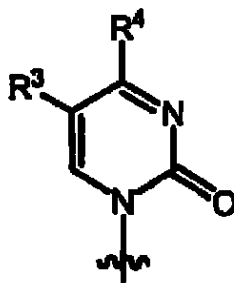
R³, R⁴ y R⁵ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquenilo inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquinilo inferior de C₂-C₆ tal como C≡CH, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido;

R⁶ es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hidroximetilo (CH₂OH), fluorometilo (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

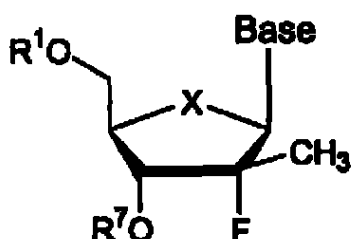
o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste en un portador farmacéuticamente aceptable.

20. La composición de la reivindicación 19, en donde Base es



y R¹ es H, R² es OH, R^{2'} es H, R³ es H, R⁴ es NH₂ u OH, y R⁶ es H.

21. Una composición farmacéutica que comprende un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, en un portador farmacéuticamente aceptable, de la estructura:



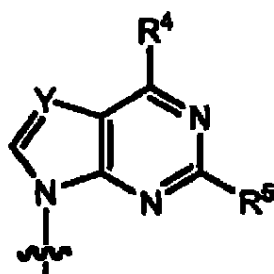
en donde Base es una base de purina o pirimidina;

X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I; y,

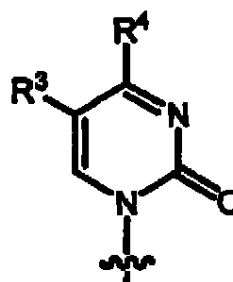
R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato,

un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 o R^7 es independientemente H o fosfato; R^1 y R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico.

22. La composición de la reivindicación 21, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de:



(a)



(b)

Y es N o CH;

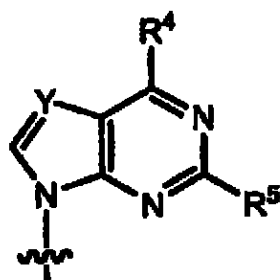
R^3 , R^4 y R^5 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alqueno inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquino inferior de C₂-C₆ tal como C≡CH, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br,

99f

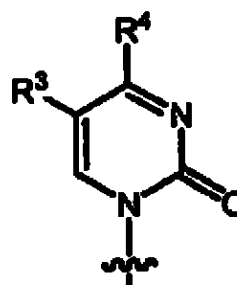
I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; y,

R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido.

23. La composición de la reivindicación 21, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de (a) o (b):



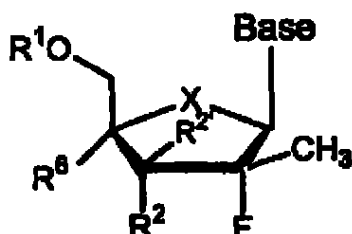
(a)



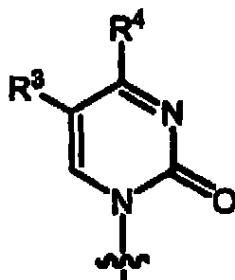
(b)

y en donde R¹ y R⁷ son H, R³ es H, y R⁴ es NH₂ u OH, y R⁵ es NH₂.

24. Una composición farmacéutica que comprende un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la fórmula:



en donde Base es



X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I;

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de

péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 es H o fosfato; R^2 es H o fosfato; R^1 y R^2 o R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-18})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$,

O(alquenilo C₁₋₄), S(acilo C₁₋₄), S(alquilo C₁₋₄), S(alquinilo C₁₋₄), S(alquenilo C₁₋₄), SO(acilo C₁₋₄), SO(alquilo C₁₋₄), SO(alquinilo C₁₋₄), SO(alquenilo C₁₋₄), SO₂(Co4 acilo), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquinilo C₁₋₄), SO₂(alquenilo C₁₋₄), O₃S(acilo C₁₋₄), O₃S(alquilo C₁₋₄), O₃S(alquenilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alquenilo C₁₋₄), NH(alquinilo C₁₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₄)₂, OR⁷; R² y R^{2'} pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

R³ y R⁴ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquenilo inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquinilo inferior de C₂-C₆ tal como C≡CH, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

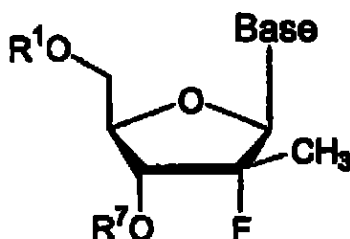
R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido

de C₂-C₆, alqueno inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido; y

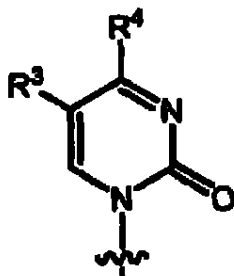
R⁶ es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hidroximetilo (CH₂OH), fluorometilo (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste y un portador farmacéuticamente aceptable.

25. Una composición farmacéutica que comprende un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D o β-L) de la fórmula:



en donde Base es



R^1 y R^7 son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 o R^7 es independientemente H o fosfato; R^1 y R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal

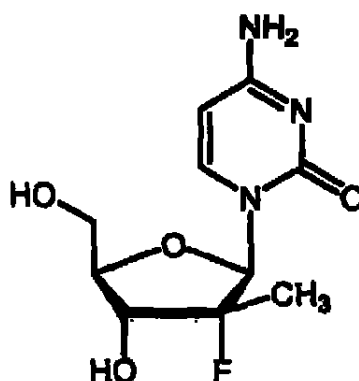
~~447~~
447

como CF_3 y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, alquenilo inferior de $\text{C}_2\text{-C}_6$ tal como $\text{CH}=\text{CH}_2$, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $\text{C}_2\text{-C}_6$ tal como $\text{CH}=\text{CHCl}$, $\text{CH}=\text{CHBr}$ y $\text{CH}=\text{CHI}$, alquinilo inferior de $\text{C}_2\text{-C}_6$ tal como $\text{C}=\text{CH}$, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi inferior de $\text{C}_1\text{-C}_6$ tal como CH_2OH y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $\text{C}_1\text{-C}_6$, CO_2H , $\text{CO}_2\text{R}'$, CONH_2 , CONHR' , CONR'_2 , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}'$;

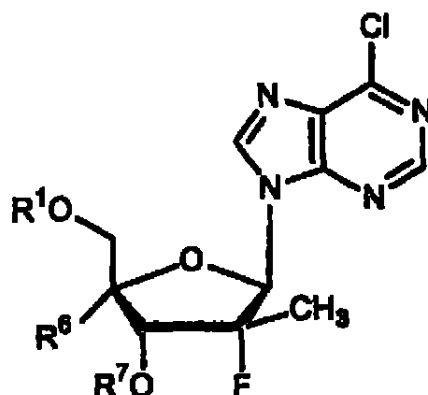
R' es un alquilo opcionalmente sustituido de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de $\text{C}_2\text{-C}_6$, o acilo opcionalmente sustituido;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, en un portador farmacéuticamente aceptable.

26. Una composición farmacéutica que comprende a un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo ($\beta\text{-D}$) o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, en un portador farmacéuticamente aceptable de la fórmula:



27. Una composición farmacéutica que comprende un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L), o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, en un portador farmacéuticamente aceptable, de la fórmula:

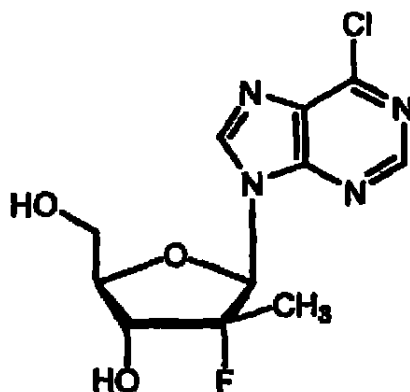


en donde R^1 y R^7 son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de

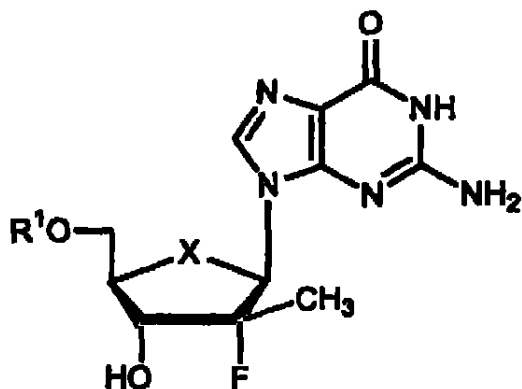
péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ o R⁷ es independientemente H o fosfato; R¹ y R⁷ también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico; y,

R⁶ es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hidroximetilo (CH₂OH), fluorometilo (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro.

28. Una composición farmacéutica que comprende un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D) o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, en un portador farmacéuticamente aceptable, de la fórmula:



29. Una composición farmacéutica que comprende un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste en un portador farmacéuticamente aceptable de la fórmula:

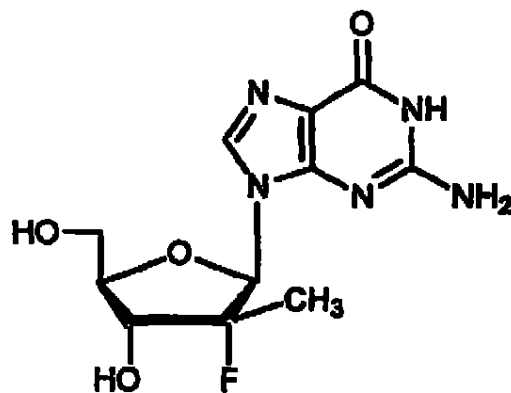


en donde X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I; y

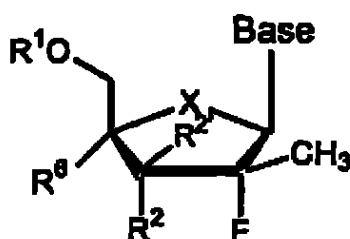
R¹ es H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye

fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ es H o fosfato;

30. Una composición farmacéutica que comprende un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, en un portador farmacéuticamente aceptable, de la estructura:



31. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la fórmula:



en donde Base es una base de purina o pirimidina;

X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I;

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro

grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 es H o fosfato; R^2 es H o fosfato; R^1 y R^2 o R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-18})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 ,

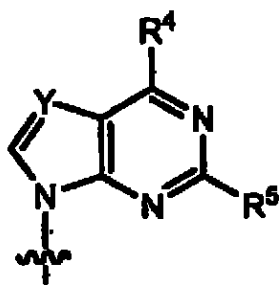
454

NH(alquilo C₁₋₄), NH(alquenilo C₁₋₄), NH(alquinilo C₁₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₄)₂, OR⁷; R² y R^{2'} pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

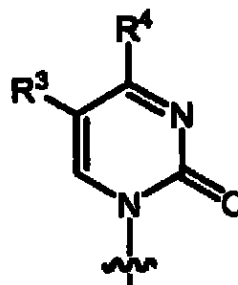
R⁶ es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hidroximetilo (CH₂OH), fluorometilo (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de infección por hepatitis C en un huésped.

32. El uso de la reivindicación 31, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de:



(a)



(b)

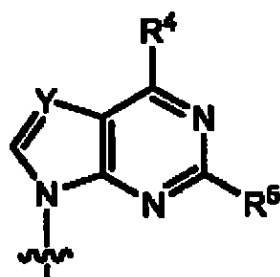
955

Y es N o CH.

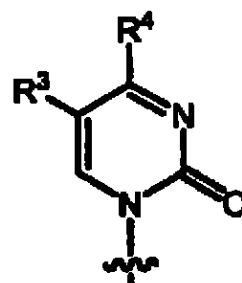
R³, R⁴ y R⁵ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alqueno inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquino inferior de C₂-C₆ tal como C=CH, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; y,

R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquino opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alqueno inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido.

33. El uso de la reivindicación 31, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de (a) o (b):

~~486~~
456

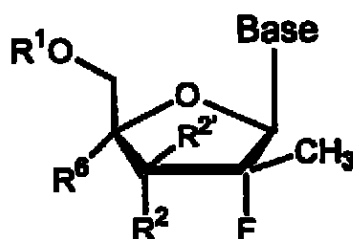
(a)



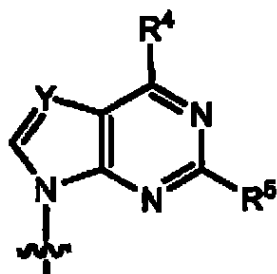
(b)

y en donde R^1 es H, R^2 es OH, $R^{2'}$ es H, R^3 es H, y R^4 es NH_2 u OH, y R^5 es NH_2 .

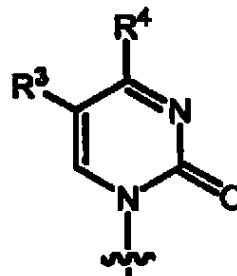
34. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la fórmula:



en donde Base se selecciona del grupo que consiste de



(a)



(b)

y en donde Y es N o CH;

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ es H o fosfato; R² es H o fosfato; R¹ y R² o R⁷ también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

~~458~~
458

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acil } C_{1-18})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-4})_2$, OR^7 ; R^2 y $R^{2'}$ pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 ;

~~459~~
459

R^3 , R^4 y R^5 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alqueno inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquino inferior de C₂-C₆ tal como C≡CH, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

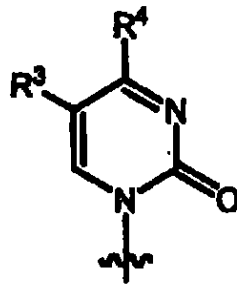
R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquino opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alqueno inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido;

R⁶ es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hidroximetilo (CH₂OH), fluorometilo (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable,

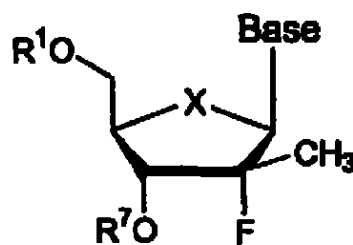
para el tratamiento o profilaxis de infección por hepatitis C en un huésped.

35. El uso de la reivindicación 34, en donde Base es



y R^1 es H, R^2 es OH, $R^{2'}$ es H, R^3 es H, R^4 es NH_2 u OH, y R^6 es H.

36. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la estructura:



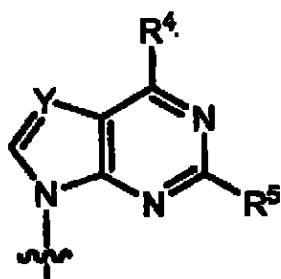
en donde Base es una base de purina o pirimidina;

X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I; y,

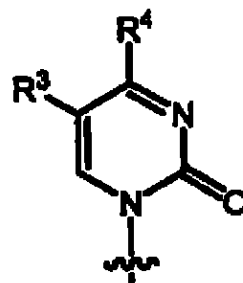
R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ o R⁷ es independientemente H o fosfato; R¹ y R⁷ también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

y o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de infección por hepatitis C en un huésped.

37. El uso de la reivindicación 36, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de:



(a)



(b)

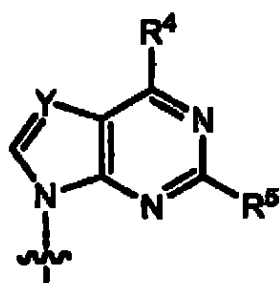
Y es N o CH;

R^3 , R^4 y R^5 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR' , SH, SR' , NH_2 , NHR' , NR'_2 , alquilo inferior de C_1-C_6 , alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_1-C_6 tal como CF_3 y CH_2CH_2F , alqueno inferior de C_2-C_6 tal como $CH=CH_2$, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_2-C_6 tal como $CH=CHCl$, $CH=CHBr$ y $CH=CHI$, alquino inferior de C_2-C_6 tal como $C\equiv CH$, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_2-C_6 , alcoxi inferior de C_1-C_6 tal como CH_2OH y CH_2CH_2OH , alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_1-C_6 , CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, $CH=CHCO_2R'$; y,

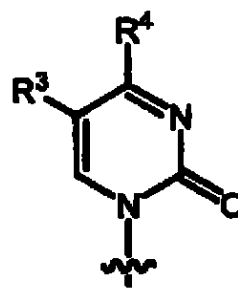
R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C_1-C_{12} (particularmente cuando el alquilo es un residuo de

aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido.

38. El uso de la reivindicación 36, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de (a) o (b):



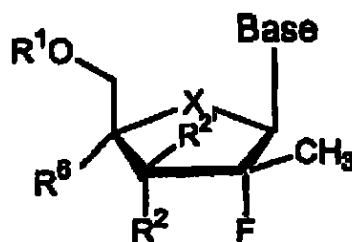
(a)



(b)

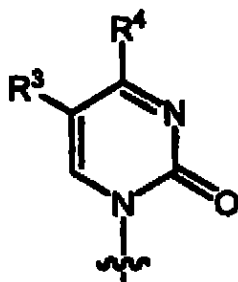
y en donde R¹ y R⁷ son H, R³ es H, y R⁴ es NH₂ u OH, y R⁵ es NH₂.

39. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D o β-L) de la fórmula:



~~964~~
464

en donde Base es



X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I;

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en

465
465

donde R^1 es H o fosfato; R^2 es H o fosfato; R^1 y R^2 o R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acil } C_{1-18})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquil } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-4})_2$, OR^7 ; R^2 y $R^{2'}$

~~966~~
466

pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

R³ y R⁴ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquenilo inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquinilo inferior de C₂-C₆ tal como C=CH, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

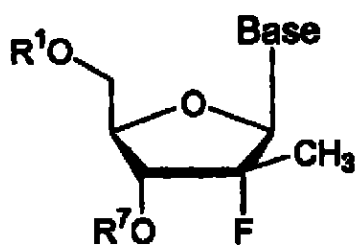
R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido;

R⁶ es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hidroximetilo (CH₂OH), fluorometilo (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

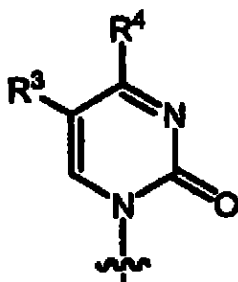
~~563~~
467

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable para el tratamiento o profilaxis de infección por hepatitis C en un huésped

40. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la fórmula:



en donde Base es



R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H

~~268~~
468

estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 o R^7 es independientemente H o fosfato; R^1 y R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

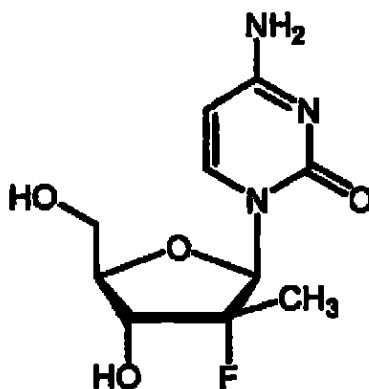
R^3 y R^4 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquenilo inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquinilo inferior de C₂-C₆ tal como C=CH, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

~~469~~
469

R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de infección por hepatitis C en un huésped

41. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D) de la fórmula:

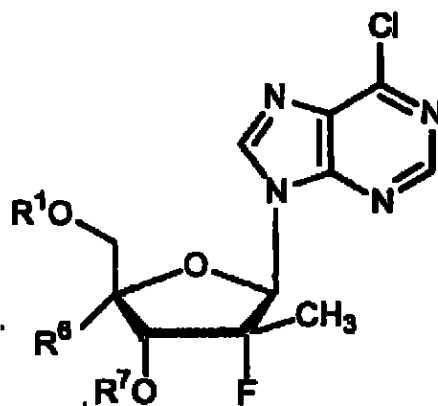


o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable para

~~470~~
470

el tratamiento o profilaxis de infección por hepatitis C en un huésped.

42. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:



en donde R^1 y R^7 son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente

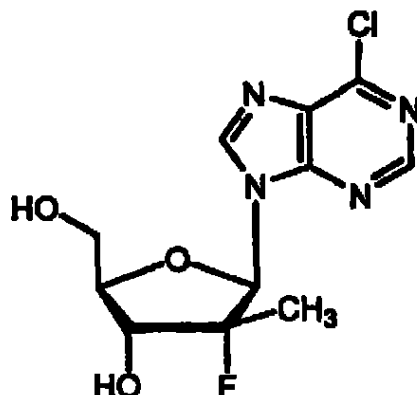
43T
471

farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 o R^7 es independientemente H o fosfato; R^1 y R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico; y,

R^6 es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hidroximetilo (CH_2OH), fluorometilo (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

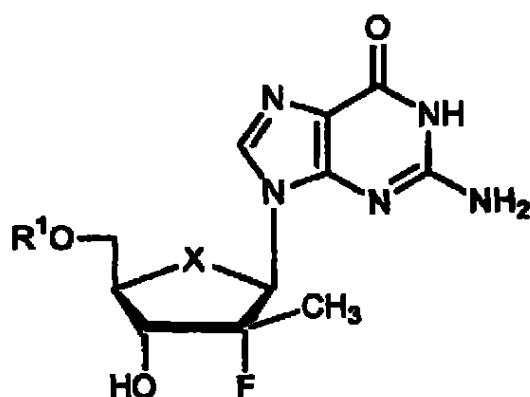
o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable para el tratamiento o profilaxis de infección por hepatitis C en un huésped.

43. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:

~~472~~
472

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de infección por hepatitis C en un huésped.

44. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:



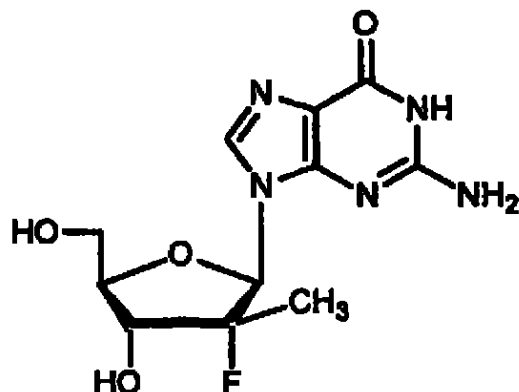
en donde X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I; y

43

R¹ es H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ es H o fosfato;

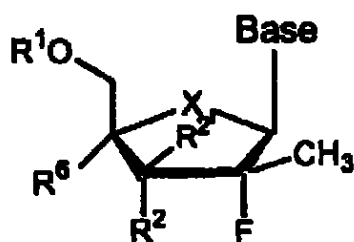
o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de infección por hepatitis C en un huésped.

45. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:

~~474~~
474

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de infección por hepatitis C en un huésped.

46. Un método para el tratamiento o profilaxis de una infección por rinovirus que comprende administrar a un huésped una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la fórmula:



en donde Base es una base de purina o pirimidina;

AFS
475

X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I;

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ es H o fosfato; R² es H o fosfato; R¹ y R² o R⁷ también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

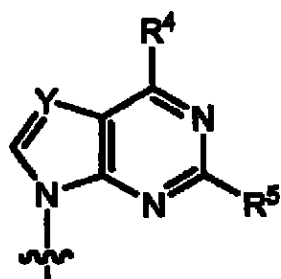
R² y R^{2'} son independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, vinilo, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquinilo C₁₋₄), C(O)O(alquenilo C₁₋₄), O(acilo C₁₋₄), O(alquilo C₁₋₄), O(alquenilo C₁₋₄), S(acilo C₁₋₄), S(alquilo C₁₋₄), S(alquinilo C₁₋₄), S(alquenilo C₁₋₄), SO(acilo C₁₋₄), SO(alquilo C₁₋₄),

SO(alquiniilo C₁₋₄), SO(alqueniilo C₁₋₄), SO₂(acilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquiniilo C₁₋₄), SO₂(alqueniilo C₁₋₄), O₃S(acilo C₁₋₄), O₃S(alquilo C₁₋₄), O₃S(alqueniilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alqueniilo C₁₋₄), NH(alquiniilo C₁₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₁₈)₂, en donde alquilo, alquiniilo, alqueniilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N₃, CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alqueniilo C₁₋₄), C(O)O(alquiniilo C₁₋₄), C(O)O(alqueniilo C₁₋₄), O(acilo C₁₋₄), O(alquilo C₁₋₄), O(alqueniilo C₁₋₄), S(acilo C₁₋₄), S(alquilo C₁₋₄), S(alquiniilo C₁₋₄), S(alqueniilo C₁₋₄), SO(acilo C₁₋₄), SO(alquilo C₁₋₄), SO(alquiniilo C₁₋₄), SO(alqueniilo C₁₋₄), SO₂(acilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquiniilo C₁₋₄), SO₂(alqueniilo C₁₋₄), O₃S(acilo C₁₋₄), O₃S(alquilo C₁₋₄), O₃S(alqueniilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alqueniilo C₁₋₄), NH(alquiniilo C₁₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₄)₂, OR⁷; R² y R^{2'} pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

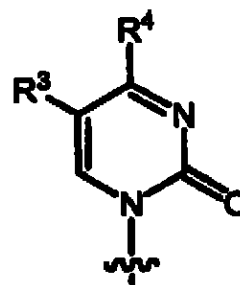
R⁶ es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hidroximetilo (CH₂OH), fluorometilo (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable.

47. El método de la reivindicación 46, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de:



(a)



(b)

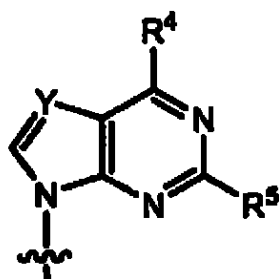
Y es N o CH.

R³, R⁴ y R⁵ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alqueno inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquino inferior de C₂-C₆ tal como C≡CH, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; y,

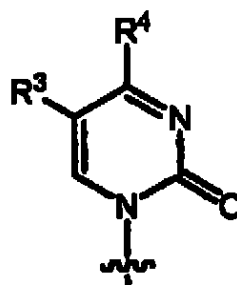
47B
47B

en donde R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido.

48. El método de la reivindicación 46, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de (a) o (b):



(a)

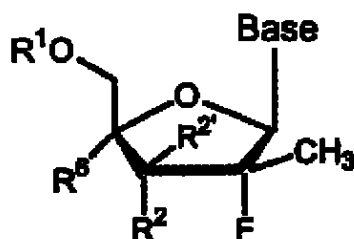


(b)

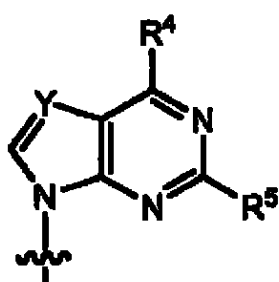
y en donde R¹ es H, R² es OH, R^{2'} es H, R³ es H, y R⁴ es NH₂ u OH, y R⁵ es NH₂.

49. Un método para el tratamiento o profilaxis de una infección por rinovirus que comprende administrar a un huésped una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D o β-L) de la fórmula:

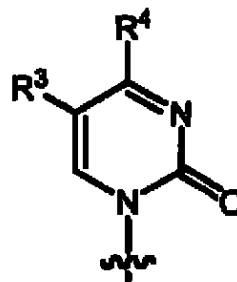
477
479



en donde Base se selecciona del grupo que consiste de



(a)



(b)

y en donde Y es N o CH;

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el

grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 es H o fosfato; R^2 es H o fosfato; R^1 y R^2 o R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-18})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$,

SO(alquinilo C₁₋₄), SO(alquenilo C₁₋₄), SO₂(acilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquinilo C₁₋₄), SO₂(alquenilo C₁₋₄), O₃S(acilo C₁₋₄), O₃S(alquilo C₁₋₄), O₃S(alquenilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alquenilo C₁₋₄), NH(alquinilo C₁₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquil C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₄)₂, OR⁷; R² y R^{2'} pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

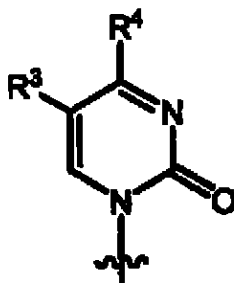
R³, R⁴ y R⁵ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquenilo inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquinilo inferior de C₂-C₆ tal como C=CH, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido;

R⁶ es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hidroximetilo (CH₂OH), fluorometilo (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable.

50. El método de la reivindicación 49, en donde Base es

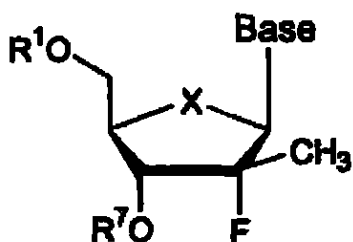


y R¹ es H, R² es OH, R^{2'} es H, R³ es H, R⁴ es NH₂ u OH, y R⁶ es H.

51. Un método para el tratamiento o profilaxis de una infección por rinovirus que comprende administrar a un huésped una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D o β-L) o su sal

433
433

farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la estructura:



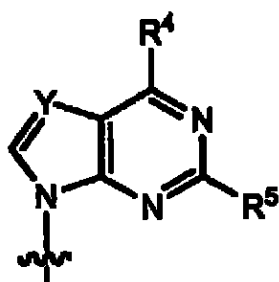
en donde Base es una base de purina o pirimidina;

X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I; y,

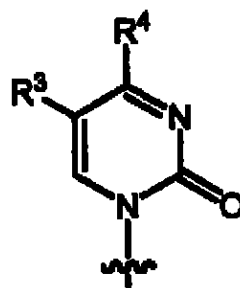
R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ o R⁷ es

independientemente H o fosfato; R^1 y R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico; opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable.

52. El método de la reivindicación 51, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de:



(a)



(b)

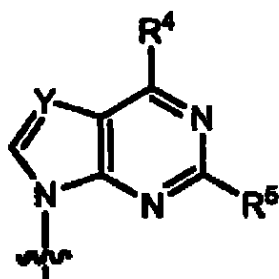
Y es N o CH;

R^3 , R^4 y R^5 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alqueno inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquino inferior de C₂-C₆ tal como C≡CH, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y

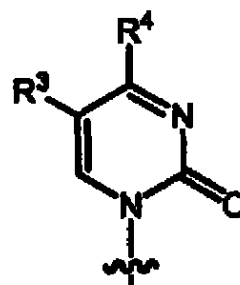
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $\text{C}_1\text{-C}_6$, CO_2H , $\text{CO}_2\text{R}'$, CONH_2 , CONHR' , CONR'_2 , $\text{CH=CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH=CHCO}_2\text{R}'$; y,

R' es un alquilo opcionalmente sustituido de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de $\text{C}_2\text{-C}_6$, o acilo opcionalmente sustituido.

53. El método de la reivindicación 51, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de (a) o (b):



(a)

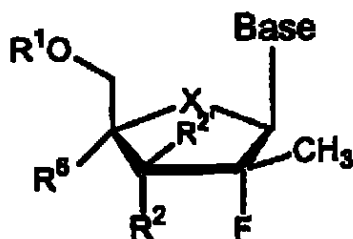


(b)

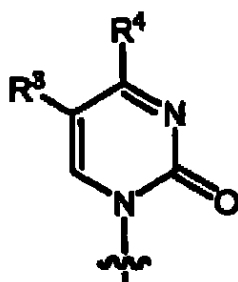
y en donde R^1 y R^7 son H, R^3 es H, y R^4 es NH_2 u OH, y R^5 es NH_2 .

54. Un método para el tratamiento o profilaxis de una infección por rinovirus que comprende administrar a un huésped una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido

de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la fórmula:



en donde Base es



X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I;

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil

~~487~~
487

sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 es H o fosfato; R^2 es H o fosfato; R^1 y R^2 o R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acil } C_{1-18})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$

C₁₋₄), S(alquenoilo C₁₋₄), SO(acilo C₁₋₄), SO(alquilo C₁₋₄), SO(alquenoilo C₁₋₄), SO(alquenoilo C₁₋₄), SO₂(acilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquenoilo C₁₋₄), SO₂(alquenoilo C₁₋₄), O₃S(acilo C₁₋₄), O₃S(alquilo C₁₋₄), O₃S(alquenoilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alquenoilo C₁₋₄), NH(alquenoilo C₁₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N (acil C₁₋₄)₂, OR'; R² y R^{2'} pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

R³ y R⁴ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquenoilo inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alquenoilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquenoilo inferior de C₂-C₆ tal como C-CH, alquenoilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

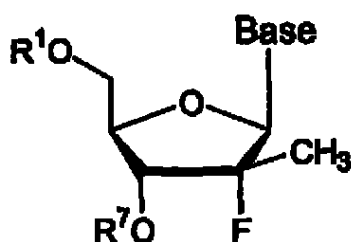
R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquenoilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenoilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido;

489
489

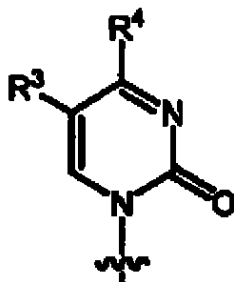
R^6 es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hidroximetilo (CH_2OH), fluorometilo (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable.

55. Un método para el tratamiento o profilaxis de una infección por rinovirus que comprende administrar a un huésped una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la fórmula:



en donde Base es

~~SP~~
490

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ o R⁷ es independientemente H o fosfato; R¹ y R⁷ también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R³ y R⁴ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal

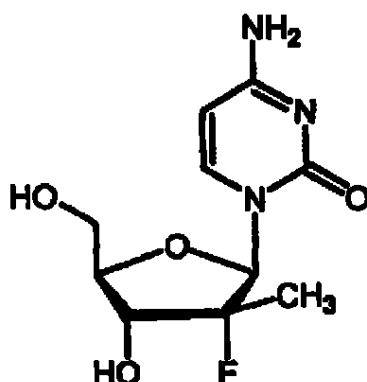
3/9/05
491

como CF_3 y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, alqueno inferior de $\text{C}_2\text{-C}_6$ tal como $\text{CH}=\text{CH}_2$, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $\text{C}_2\text{-C}_6$ tal como $\text{CH}=\text{CHCl}$, $\text{CH}=\text{CHBr}$ y $\text{CH}=\text{CHI}$, alquino inferior de $\text{C}_2\text{-C}_6$ tal como $\text{C}\equiv\text{CH}$, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi inferior de $\text{C}_1\text{-C}_6$ tal como CH_2OH y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $\text{C}_1\text{-C}_6$, CO_2H , $\text{CO}_2\text{R}'$, CONH_2 , CONHR' , CONR'_2 , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}'$;

R' es un alquilo opcionalmente sustituido de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquino opcionalmente sustituido de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alqueno inferior opcionalmente sustituido de $\text{C}_2\text{-C}_6$, o acilo opcionalmente sustituido;

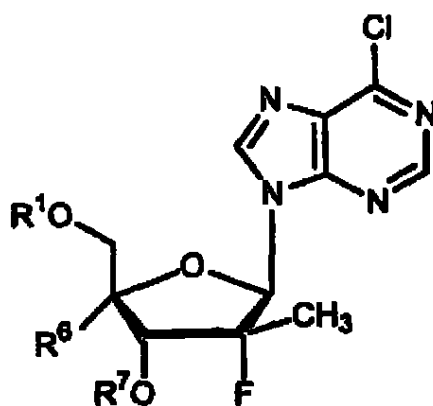
o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable.

56. Un método para el tratamiento o profilaxis de una infección por rinovirus que comprende administrar a un huésped una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la fórmula:

492
492

opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable.

57. Un método para el tratamiento o profilaxis de una infección por rinovirus que comprende administrar a un huésped una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la fórmula:



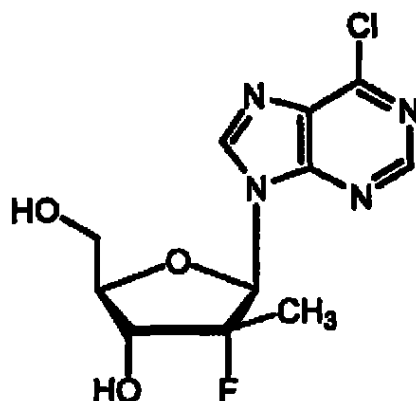
en donde R^1 y R^7 son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H

8/13
493

estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 o R^7 es independientemente H o fosfato; R^1 y R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico; y,

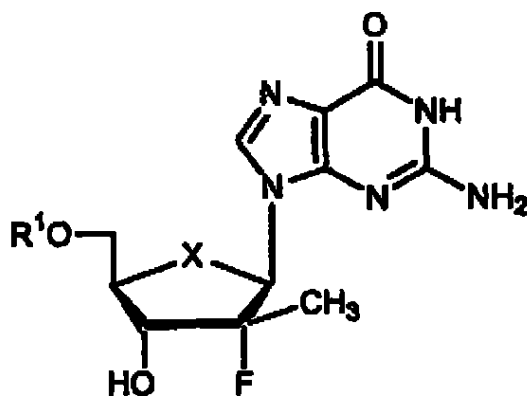
R^6 es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hidroximetilo (CH_2OH), fluorometilo (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro; y opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable.

58. Un método para el tratamiento o profilaxis de una infección por rinovirus que comprende administrar a un huésped una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la fórmula:



opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable.

59. Un método para el tratamiento o profilaxis de una infección por rinovirus que comprende administrar a un huésped una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la fórmula:

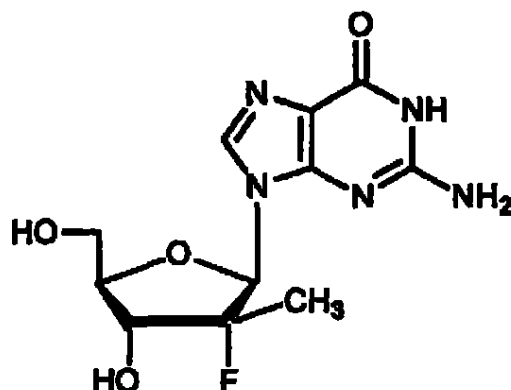


en donde X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I; y

495
495

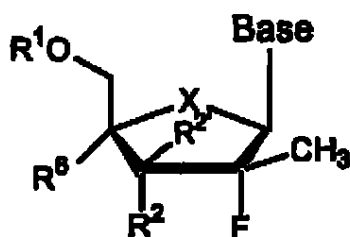
R^1 es H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 es H o fosfato; opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable.

60. Un método para el tratamiento o profilaxis de una infección por rinovirus que comprende administrar a un huésped una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste de la fórmula:



opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable.

61. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la fórmula:



en donde Base es una base de purina o pirimidina;

X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I;

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato

~~57F~~
497

estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ es H o fosfato; R² es H o fosfato; R¹ y R² o R⁷ también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R² y R^{2'} son independientemente H, alquilo C₁₋₄, alquenilo C₁₋₄, alquinilo C₁₋₄, vinilo, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquinilo C₁₋₄), C(O)O(alquenilo C₁₋₄), O(acilo C₁₋₄), O(alquilo C₁₋₄), O(alquenilo C₁₋₄), S(acilo C₁₋₄), S(alquilo C₁₋₄), S(alquinilo C₁₋₄), S(alquenilo C₁₋₄), SO(acilo C₁₋₄), SO(alquilo C₁₋₄), SO(alquinilo C₁₋₄), SO(alquenilo C₁₋₄), SO₂(acilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquinilo C₁₋₄), SO₂(alquenilo C₁₋₄), O₃S(acilo C₁₋₄), O₃S(alquilo C₁₋₄), O₃S(alquenilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alquenilo C₁₋₄), NH(alquinilo C₁₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₄)₂, en donde

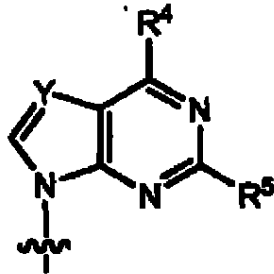
alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-4})_2$, OR^7 ; R^2 y $R^{2'}$ pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 ;

R^6 es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hidroximetilo (CH_2OH), fluorometilo (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

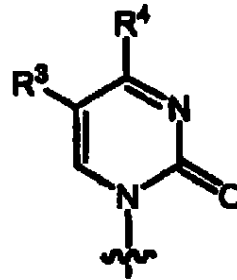
o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus de fiebre amarilla en un huésped.

~~45~~
499

62. El uso de la reivindicación 61, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de:



(a)



(b)

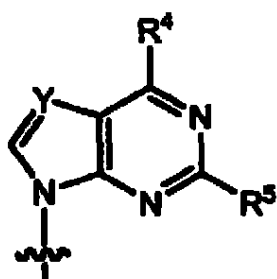
Y es N o CH.

R³, R⁴ y R⁵ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquenilo inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquinilo inferior de C₂-C₆ tal como C=CH, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; y,

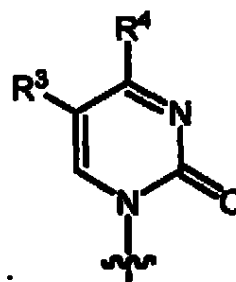
R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de

aminoácido), cicloalquilo, alquínilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido.

63. El uso de la reivindicación 61, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de (a) o (b):



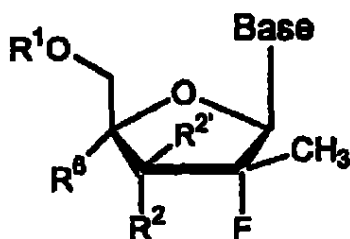
(a)



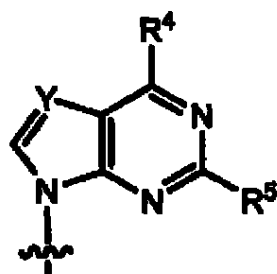
(b)

y en donde R¹ es H, R² es OH, R^{2'} es H, R³ es H, y R⁴ es NH₂ u OH, y R⁵ es NH₂.

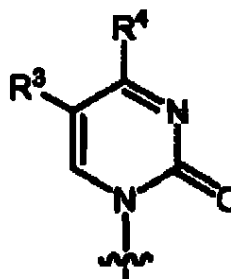
64. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D o β-L) de la fórmula:



en donde Base se selecciona del grupo que consiste de



(a)



(b)

Y es N o CH;

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en

donde R^1 es H o fosfato; R^2 es H o fosfato; R^1 y R^2 o R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-4})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-4})_2$, OR^7 ; R^2 y $R^{2'}$

pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

R³, R⁴ y R⁵ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquenilo inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquinilo inferior de C₂-C₆ tal como C≡CH, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

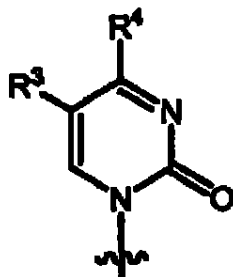
R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido;

R⁶ es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hidroximetilo (CH₂OH), fluorometilo (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

~~Fig~~
504

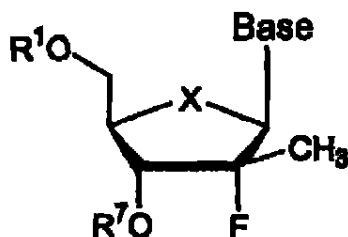
o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus de fiebre amarilla en un huésped.

65. El uso de la reivindicación 64, en donde Base es



y R¹ es H, R² es OH, R^{2'} es H, R³ es H, R⁴ es NH₂ u OH, y R⁶ es H.

66. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D o β-L) de la estructura:



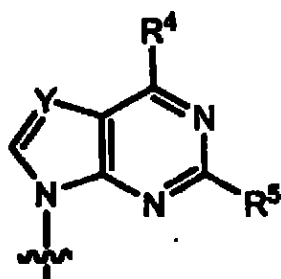
en donde Base es una base de purina o pirimidina;

X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I; y,

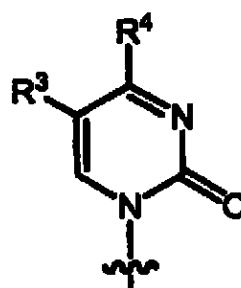
R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ o R⁷ es independientemente H o fosfato; R¹ y R⁷ también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico y

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus de fiebre amarilla en un huésped.

67. El uso de la reivindicación 66, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de:



(a)



(b)

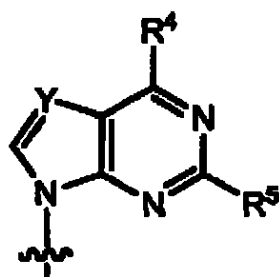
Y es N o CH;

R^3 , R^4 y R^5 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alqueno inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquino inferior de C₂-C₆ tal como C≡CH, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; y,

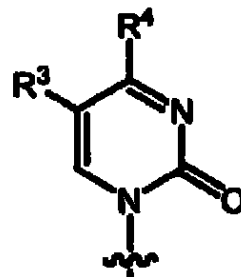
~~507~~
507

R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido.

68. El uso de la reivindicación 66, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de (a) o (b):



(a)

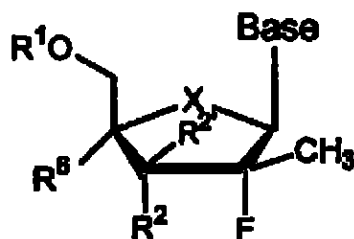


(b)

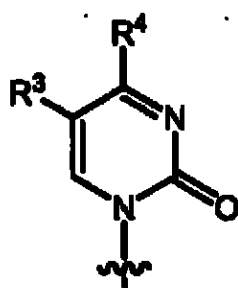
y en donde R¹ y R⁷ son H, R³ es H, y R⁴ es NH₂ u OH, y R⁵ es NH₂.

69. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D o β-L) de la fórmula:

503
508



en donde Base es



X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I;

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que

incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 es H o fosfato; R^2 es H o fosfato; R^1 y R^2 o R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R^2 y R^2' son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$; $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-18})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(C_{1-4} \text{ alquinil})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$,

SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquinilo C₁₋₄), SO₂(alquenilo C₁₋₄), O₃S(acilo C₁₋₄), O₃S(alquilo C₁₋₄), O₃S(alquenilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alquenilo C₁₋₄), NH(alquinilo C₁₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₄)₂, OR⁷; R² y R^{2'} pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

R³ y R⁴ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquenilo inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquinilo inferior de C₂-C₆ tal como C≡CH, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

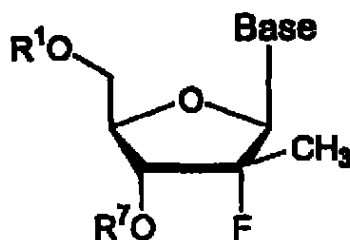
R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido;

2/11
5/11

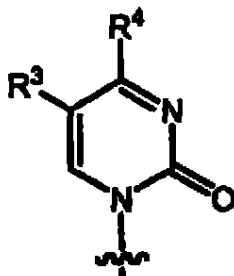
R⁶ es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hidroximetilo (CH₂OH), fluorometilo (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus de fiebre amarilla en un huésped.

70. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D o β-L) de la fórmula:



en donde Base es



R^1 y R^7 son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 o R^7 es independientemente H o fosfato; R^1 y R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

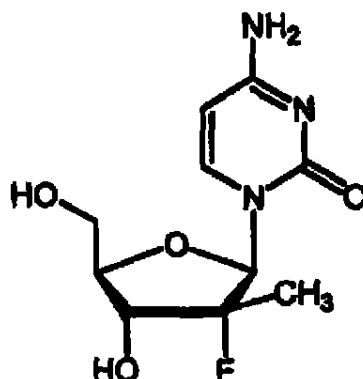
R^3 y R^4 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal

como CF_3 y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, alqueno inferior de $\text{C}_2\text{-C}_6$ tal como $\text{CH}=\text{CH}_2$, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $\text{C}_2\text{-C}_6$ tal como $\text{CH}=\text{CHCl}$, $\text{CH}=\text{CHBr}$ y $\text{CH}=\text{CHI}$, alquino inferior de $\text{C}_2\text{-C}_6$ tal como $\text{C}\equiv\text{CH}$, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi inferior de $\text{C}_1\text{-C}_6$ tal como CH_2OH y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $\text{C}_1\text{-C}_6$, CO_2CH , $\text{CO}_2\text{R}'$, CONH_2 , CONHR' , CONR'_2 , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}'$;

R' es un alquilo opcionalmente sustituido de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquino opcionalmente sustituido de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alqueno inferior opcionalmente sustituido de $\text{C}_2\text{-C}_6$, o acilo opcionalmente sustituido;

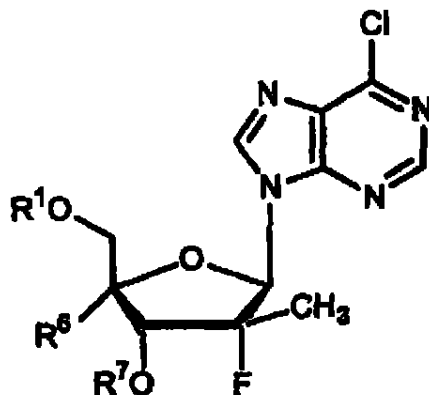
o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus de fiebre amarilla en un huésped.

71. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo ($\beta\text{-D}$) de la fórmula:



o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus de fiebre amarilla en un huésped.

72. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:



en donde R^1 y R^7 son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de

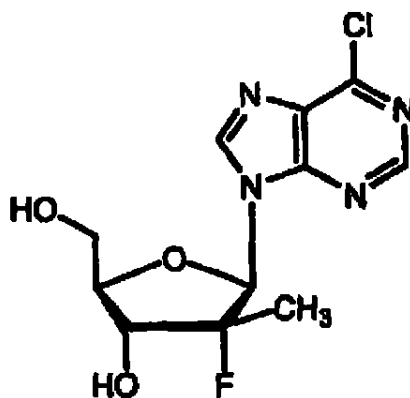
5/5

fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 o R^7 es independientemente H o fosfato; R^1 y R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico; y,

R^6 es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hidroximetilo (CH_2OH), fluorometilo (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro, y

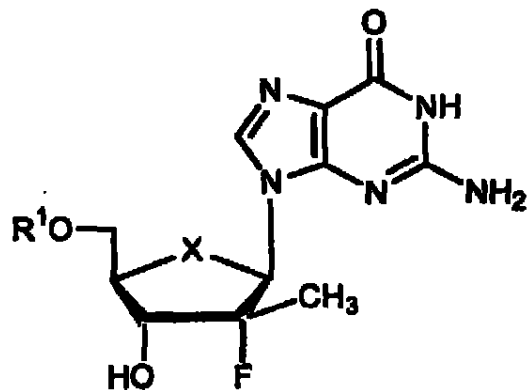
o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus de fiebre amarilla en un huésped.

73. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:



o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus de fiebre amarilla en un huésped.

74. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:

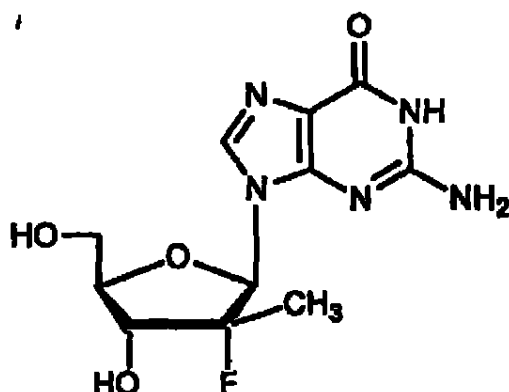


en donde X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I; y

R¹ y R² son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ es H o fosfato;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus de fiebre amarilla en un huésped.

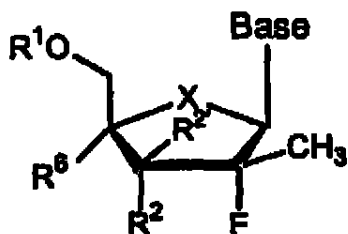
75. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:



o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus de fiebre amarilla en un huésped.

76. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2R)-2-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la fórmula:

519



en donde Base es una base de purina o pirimidina;

X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I;

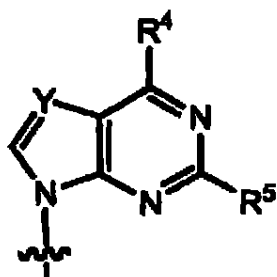
R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ es H o fosfato; R² es H o fosfato; R¹ y R² o R⁷ también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-18})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquil } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-4})_2$, OR^7 ; R^2 y $R^{2'}$ pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 ;

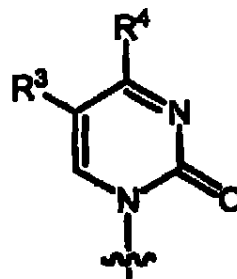
R⁶ es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hidroximetilo (CH₂OH), fluorometilo (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Nilo Occidental en un huésped.

77. El uso de la reivindicación 76, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de:



(a)



(b)

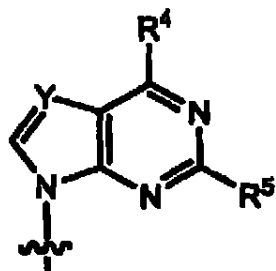
Y es N o CH.

R^3 , R^4 y R^5 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alqueno inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquino inferior de C₂-C₆ tal como C=CH, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; y,

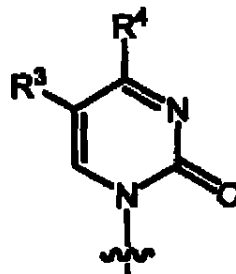
R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquino opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alqueno inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido.

78. El uso de la reivindicación 76, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de (a) o (b):

523



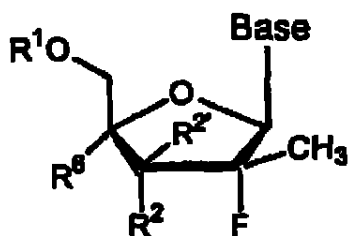
(a)



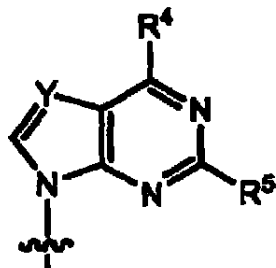
(b)

y en donde R^1 es H, R^2 es OH, $R^{2'}$ es H, R^3 es H, y R^4 es NH_2 u OH, y R^5 es NH_2 .

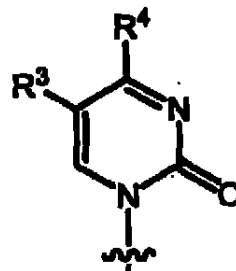
79. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:



en donde Base se selecciona del grupo que consiste de



(a)



(b)

Y es N o CH;

R^1 y R^7 son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 es H o fosfato; R^2 es H o fosfato; R^1 y R^2 o R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico; y

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-18})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-4})_2$, OR^7 ; R^2 y $R^{2'}$ pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 ;

R^3 , R^4 y R^5 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH_2 , NHR', NR'_2 , alquilo inferior de C_1-C_6 , alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_1-C_6 tal como CF_3 y CH_2CH_2F , alqueno inferior de C_2-C_6 tal como $CH=CH_2$, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_2-C_6 tal como $CH=CHCl$, $CH=CHBr$ y $CH=CHI$, alquino inferior de C_2-C_6 tal como $C\equiv CH$, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_2-C_6 , alcoxi inferior de C_1-C_6 tal como CH_2OH y CH_2CH_2OH , alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_1-C_6 , CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, $CH=CHCO_2R'$;

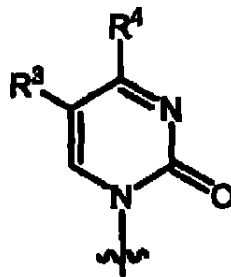
R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C_1-C_{12} (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquino opcionalmente sustituido de C_2-C_6 , alqueno inferior opcionalmente sustituido de C_2-C_6 , o acilo opcionalmente sustituido;

R^6 es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hidroximetilo (CH_2OH), fluorometilo (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable,

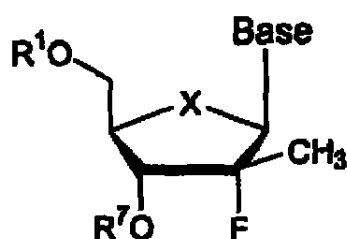
para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Nilo Occidental en un huésped.

80. El uso de la reivindicación 79, en donde Base es



y R^1 es H, R^2 es OH, $R^{2'}$ es H, R^3 es H, R^4 es NH_2 u OH, y R^6 es H.

81. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la estructura:



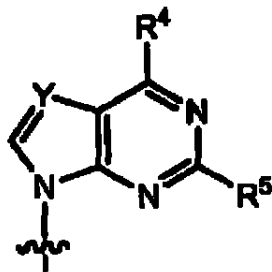
en donde Base es una base de purina o pirimidina;

X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I; y,

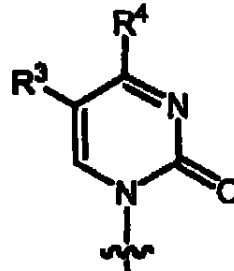
R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ o R⁷ es independientemente H o fosfato; R¹ y R⁷ también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Nilo Occidental en un huésped.

82. El uso de la reivindicación 81, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de:



(a)



(b)

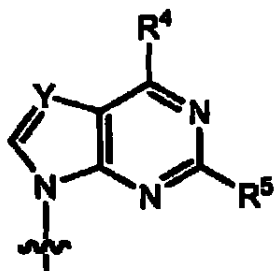
Y es N o CH;

R³, R⁴ y R⁵ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alqueno inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquino inferior de C₂-C₆ tal como C=CH, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; y,

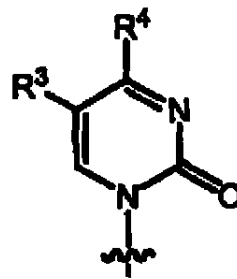
R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de

aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido.

83. El uso de la reivindicación 81, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de (a) o (b):



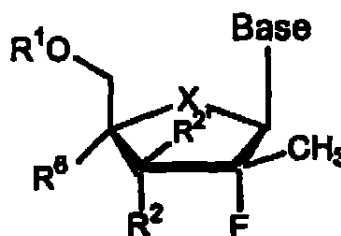
(a)



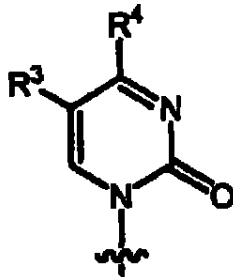
(b)

y en donde R¹ y R⁷ son H, R³ es H, y R⁴ es NH₂ u OH, y R⁵ es NH₂.

84. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D o β-L) de la fórmula:



en donde Base es



X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I;

R¹ y R² son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en

donde R^1 es H o fosfato; R^2 es H o fosfato; R^1 y R^2 o R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, C_{1-4} alquilo, alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-4})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(C_{1-4} \text{ acilo})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-4})_2$, OR^7 ; R^2 y $R^{2'}$

pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

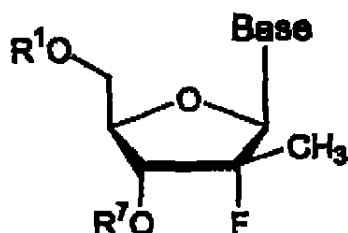
R³ y R⁴ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR',, SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquenilo inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquinilo inferior de C₂-C₆ tal como C≡CH, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

R' es un alquilo opcionalmente sustituido Of C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido;

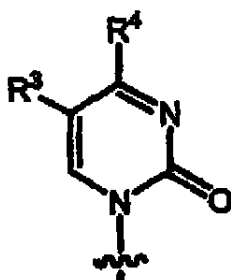
R⁶ es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hidroximetilo (CH₂OH), fluorometilo (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Nilo Occidental en un huésped.

85. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la fórmula:



en donde Base es



R^1 y R^7 son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H

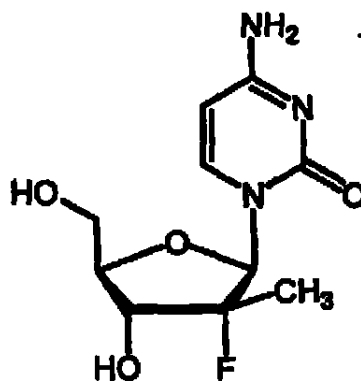
estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 o R^7 es independientemente H o fosfato; R^1 y R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R^3 y R^4 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH_2 , NHR' , NR'_2 , alquilo inferior de C_1-C_6 , alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_1-C_6 tal como CF_3 y CH_2CH_2F , alquenilo inferior de C_2-C_6 tal como $CH=CH_2$, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_2-C_6 tal como $CH=CHCl$, $CH=CHBr$ y $CH=CHI$, alquinilo inferior de C_2-C_6 tal como $C=CH$, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_2-C_6 , alcoxi inferior de C_1-C_6 tal como CH_2OH y CH_2CH_2OH , alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C_1-C_6 , CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, $CH=CHCO_2R'$;

R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Nilo Occidental en un huésped.

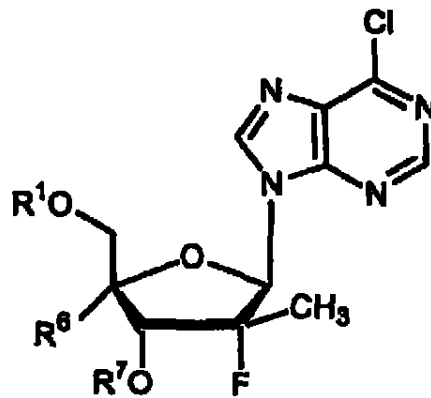
86. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:



o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable,

para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Nilo Occidental en un huésped.

87. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:



en donde R^1 y R^7 son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente

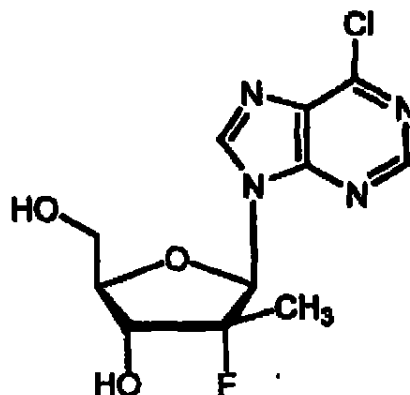
farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 o R^7 es independientemente H o fosfato; R^1 y R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico; y,

R^6 es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hidroximetilo (CH_2OH), fluorometilo (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro y,

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Nilo Occidental en un huésped.

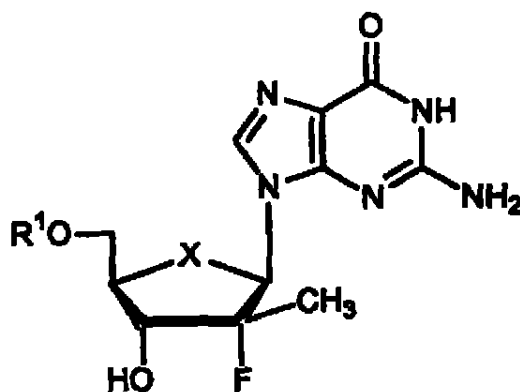
88. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:

525
539



o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Nilo Occidental en un huésped.

89. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:

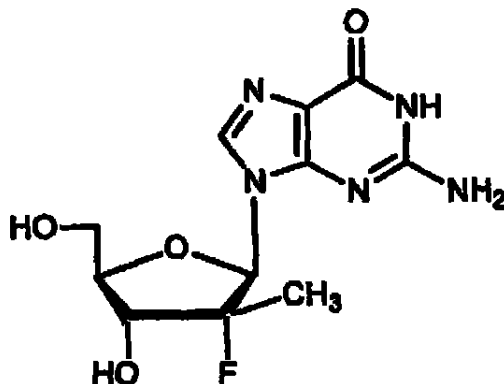


en donde X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I; y

R^1 es H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 es H o fosfato;

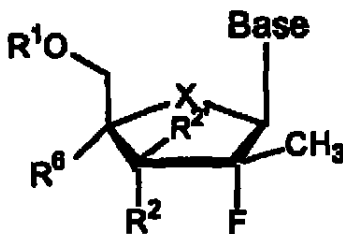
o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Nilo Occidental en un huésped.

90. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:



o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Nilo Occidental en un huésped.

91. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la fórmula:



en donde Base es una base de purina o pirimidina;

X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I;

542
542

R^1 y R^7 son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 es H o fosfato; R^2 es H o fosfato; R^1 y R^2 o R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{Co4 alquenilo})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$,

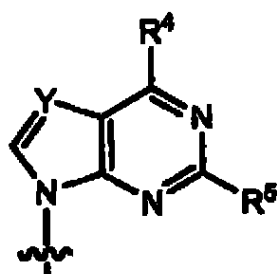
$O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquil } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-18})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN , uno a tres halógenos (Cl , Br , F , I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-4})_2$, OR^7 ; R^2 y $R^{2'}$ pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N_3 , CN , Cl , Br , F , I , NO_2 ;

R^6 es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hidroximetilo (CH_2OH), fluorometilo (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

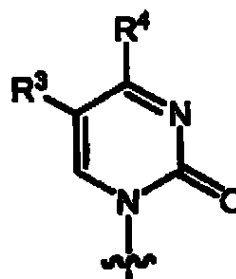
o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable,

para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Dengue en un huésped.

92. El uso de la reivindicación 91, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de:



(a)



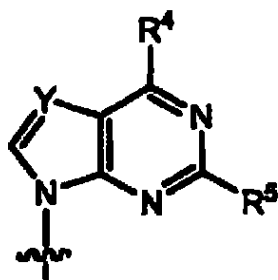
(b)

Y es N o CH.

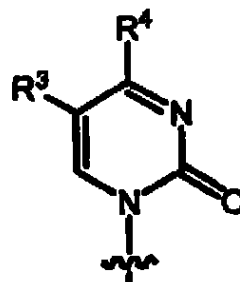
R³, R⁴ y R⁵ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alqueno inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alqueno inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquino inferior de C₂-C₆ tal como C≡CH, alquino inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; y,

R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alqueno inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido.

93. El uso de la reivindicación 91, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de (a) o (b):



(a)

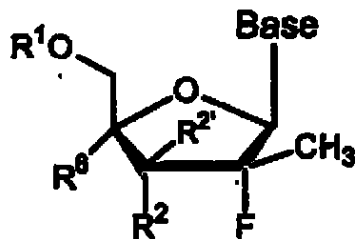


(b)

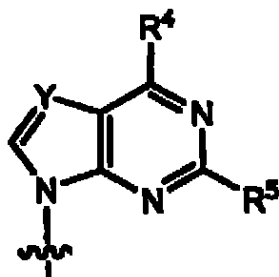
y en donde R¹ es H, R² es OH, R^{2'} es H, R³ es H, y R⁴ es NH₂ u OH, y R⁵ es NH₂.

94. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D) de la fórmula:

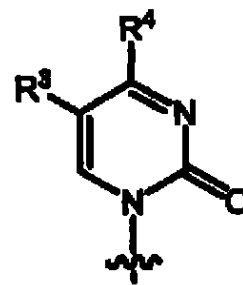
446
546



en donde Base se selecciona del grupo que consiste de



(a)



(b)

Y es N o CH;

R^1 y R^7 son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que

incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 es H o fosfato; R^2 es H o fosfato; R^1 y R^2 o R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , d-4 alquinilo, vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-18})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$,

SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(C₁₋₄ alquinilo), SO₂(alquenilo C₁₋₄), O₃S(acilo C₁₋₄), O₃S(alquilo C₁₋₄), O₃S(alquenilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alquenilo C₁₋₄), NH(alquinilo C₁₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₄)₂, OR⁷; R² y R^{2'} pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

R³, R⁴ y R⁵ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquenilo inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquinilo inferior de C₂-C₆ tal como C=CH, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

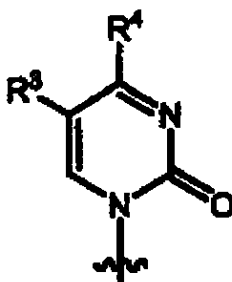
R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido;

~~45~~
549

R^6 es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hidroximetilo (CH_2OH), fluorometilo (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

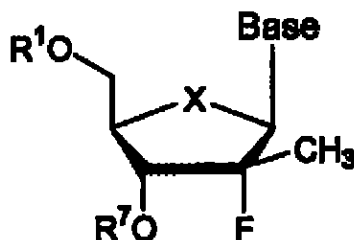
o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Dengue en un huésped.

95. El uso de la reivindicación 94, en donde Base es



y R^1 es H, R^2 es OH, $R^{2'}$ es H, R^3 es H, R^4 es NH_2 u OH, y R^6 es H.

96. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la estructura:



en donde Base es una base de purina o pirimidina;

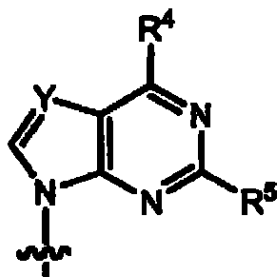
X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I; y,

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o a stabilized fosfato, prodroga, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ o R⁷ es

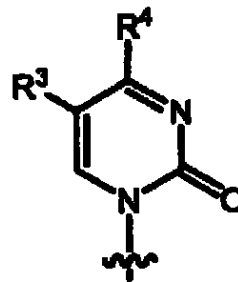
independientemente H o fosfato; R^1 y R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Dengue en un huésped.

97. El uso de la reivindicación 96, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de:



(a)



(b)

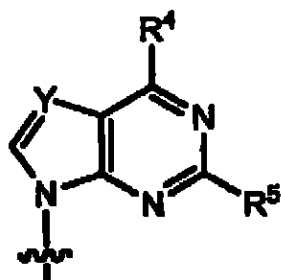
Y es N o CH;

R^3 , R^4 y R^5 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquenilo inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆

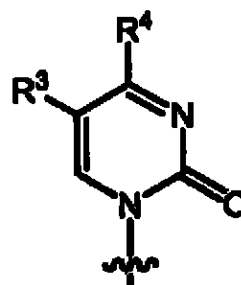
tal como $\text{CH}=\text{CHCl}$, $\text{CH}=\text{CHBr}$ y $\text{CH}=\text{CHI}$, alquinilo inferior de $\text{C}_2\text{-C}_6$ tal como $\text{C}=\text{CH}$, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi inferior de $\text{C}_1\text{-C}_6$ tal como CH_2OH y $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de $\text{C}_1\text{-C}_6$, CO_2H , $\text{CO}_2\text{R}'$, CONH_2 , CONHR' , CONR'_2 , $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{R}'$; y,

R' es un alquilo opcionalmente sustituido de $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de $\text{C}_2\text{-C}_6$, o acilo opcionalmente sustituido.

98. El uso de la reivindicación 96, en donde Base se selecciona del grupo que consiste de (a) o (b):



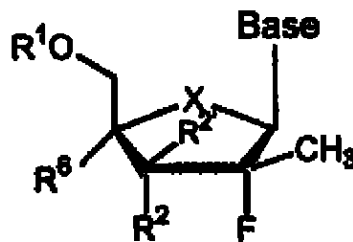
(a)



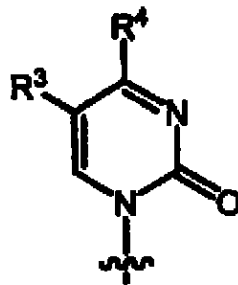
(b)

y en donde R^1 y R^7 son H, R^3 es H, y R^4 es NH_2 u OH, y R^5 es NH_2 .

99. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) de la fórmula:



en donde Base es



X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I;

R¹ y R⁷ son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de

péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D (o mezcla racémica), un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 es H o fosfato; R^2 es H o fosfato; R^1 y R^2 o R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

R^2 y $R^{2'}$ son independientemente H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $S(\text{acilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{acilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $SO_2(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{acilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquilo } C_{1-4})$, $O_3S(\text{alquenilo } C_{1-4})$, NH_2 , $NH(\text{alquilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $NH(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $NH(\text{acilo } C_{1-4})$, $N(\text{alquilo } C_{1-4})_2$, $N(\text{acilo } C_{1-18})_2$, en donde alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo son opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquinilo } C_{1-4})$, $C(O)O(\text{alquenilo } C_{1-4})$, $O(\text{acilo } C_{1-4})$, $O(\text{alquilo } C_{1-4})$,

555

O(alquenilo C₁₋₄), S(acilo C₁₋₄), S(alquilo C₁₋₄), S(alquinilo C₁₋₄), S(alquenilo C₁₋₄), SO(acilo C₁₋₄), SO(alquilo C₁₋₄), SO(alquinilo C₁₋₄), SO(alquenilo C₁₋₄), SO₂(acilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquinilo C₁₋₄), SO₂(alquenilo C₁₋₄), O₃S(acilo C₁₋₄), O₃S(alquilo C₁₋₄), O₃S(alquenilo C₁₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(Cl alquenilo), NH(alquinilo C₁₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(C₁₋₄ alquil)₂, N(acilo C₁₋₄)₂, OR⁷; R² y R^{2'} pueden ser ligados juntos para formar un vinilo opcionalmente sustituido por uno o dos de N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂;

R³ y R⁴ son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquenilo inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquinilo inferior de C₂-C₆ tal como C-CH, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

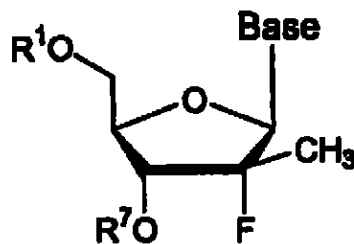
R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido

de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido;

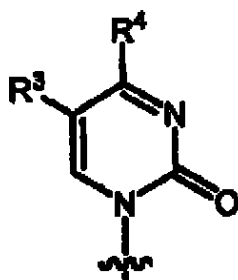
R⁶ es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, hidroximetilo (CH₂OH), fluorometilo (CH₂F), azido (N₃), CHCN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro;

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Dengue en un huésped.

100. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D o β-L) de la fórmula:



en donde Base es



R^1 y R^7 son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 o R^7 es independientemente H o fosfato; R^1 y R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico;

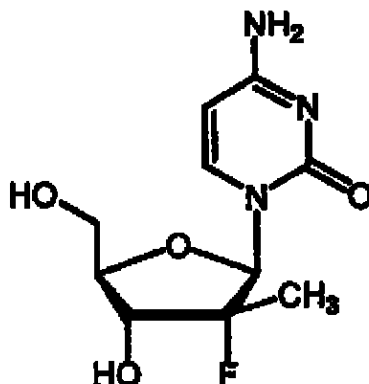
R^3 y R^4 son independientemente H, halógeno que incluye F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como CF₃ y CH₂CH₂F, alquenilo inferior de C₂-C₆ tal como

CH=CH₂, alquenilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr y CH=CHI, alquinilo inferior de C₂-C₆ tal como C≡CH, alquinilo inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₂-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH y CH₂CH₂OH, alcoxi inferior halogenado (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R';

R' es un alquilo opcionalmente sustituido de C₁-C₁₂ (particularmente cuando el alquilo es un residuo de aminoácido), cicloalquilo, alquinilo opcionalmente sustituido de C₂-C₆, alquenilo inferior opcionalmente sustituido de C₂-C₆, o acilo opcionalmente sustituido;

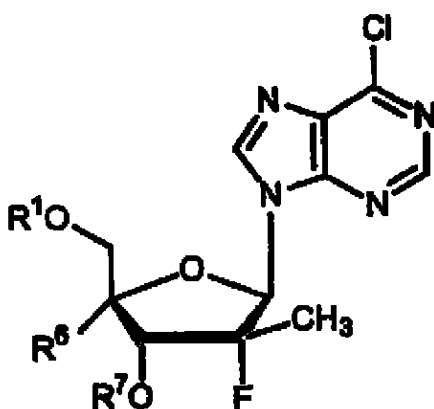
o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Dengue en un huésped.

101. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β-D) de la fórmula:

889
559

o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Dengue en un huésped.

102. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:



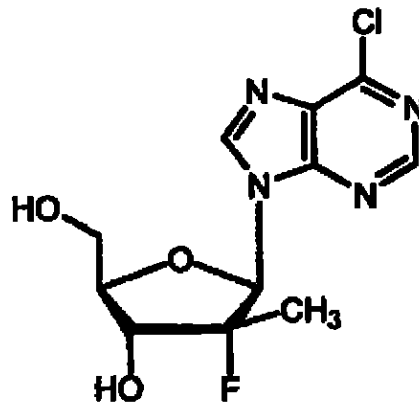
en donde R^1 y R^7 son independientemente H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de

fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de suministrar un compuesto en donde R^1 o R^7 es independientemente H o fosfato; R^1 y R^7 también se pueden ligar con el grupo fosfato cíclico; y,

R^6 es un alquilo opcionalmente sustituido (que incluye alquilo inferior), ciano (CN), CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , hidroximetilo (CH_2OH), fluorometilo (CH_2F), azido (N_3), $CHCN$, CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, alquino (opcionalmente sustituido), o fluoro y,

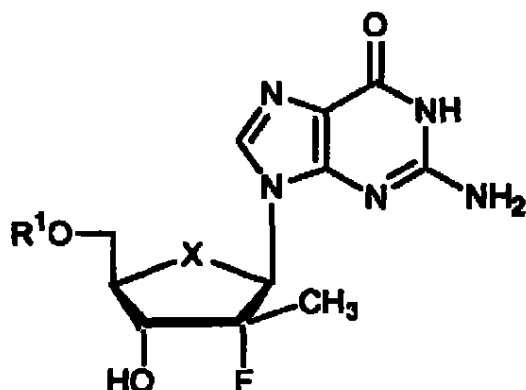
o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Dengue en un huésped.

103. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:



o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Dengue en un huésped.

104. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:

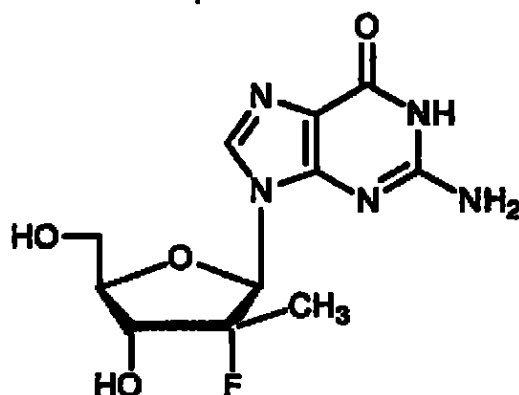


en donde X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I; y

R¹ es H, fosfato, que incluye monofosfato, difosfato, trifosfato, o una prodroga de fosfato estabilizado, fosfonato H, que incluye fosfonatos H estabilizados, acilo, que incluye fenilo opcionalmente sustituido y acilo inferior, alquilo, que incluye alquilo inferior, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados de péptido, éster de sulfonato, que incluye alquil o arilalquil sulfonilo, que incluye metanosulfonilo y benzilo, en donde el grupo fenilo es opcionalmente sustituido, un lípido, que incluye un fosfolípido, un aminoácido L o D, un carbohidrato, un péptido, un colesterol, u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de suministrar un compuesto en donde R¹ es H o fosfato;

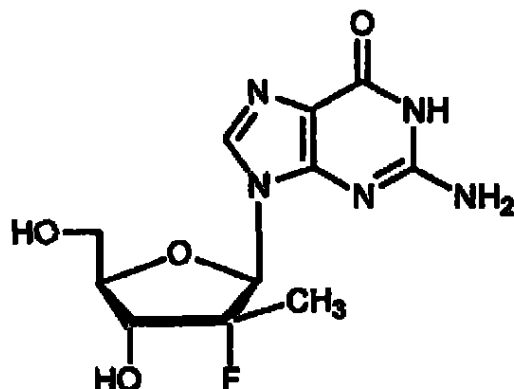
o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Dengue en un huésped.

105. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:



o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Dengue en un huésped.

106. El uso de una cantidad efectiva antiviralmente de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D) de la fórmula:



o su sal farmacéuticamente aceptable o prodroga de éste, opcionalmente en un portador farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus del Nilo Occidental en un huésped.

107. El uso de la reivindicación 31, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye Inhibidor de polimerasa ARN HCV y

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-aminoalquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; Ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

108. El uso de la reivindicación 41, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-aminoalquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; Ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

109. El uso de la reivindicación 43, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-amino-alquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; Ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

110. El uso de la reivindicación 45, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

568

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-aminoalquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

111. El uso de la reivindicación 46, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-amino-alquilociclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

112. El uso de la reivindicación 56, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

50

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-aminoalquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

113. El uso de la reivindicación 58, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-amino-alquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

114. El uso de la reivindicación 60, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-amino-alquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

115. El uso de la reivindicación 61, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-amino-alkilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

116. El uso de la reivindicación 71, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

574

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-aminoalquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

117. El uso de la reivindicación 73, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

525

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-amino-alkilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

118. El uso de la reivindicación 75, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

536

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-aminoalquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

119. El uso de la reivindicación 76, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

577

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-aminoalquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

120. El uso de la reivindicación 86, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

578

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-aminoalquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

121. El uso de la reivindicación 88, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-amino-alquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

122. El uso de la reivindicación 90, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

~~580~~
580

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-aminoalquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodícarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

123. El uso de la reivindicación 91, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-amino-alquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

124. El uso de la reivindicación 101, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

582

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-aminoalquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

125. El uso de la reivindicación 103, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón⁴ gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

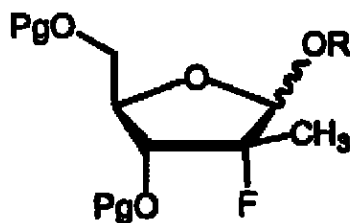
polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-amino-alkilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

126. El uso de la reivindicación 105, en donde la cantidad efectiva antiviralmente de nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo se administra en combinación o alternación con por lo menos un tratamiento seleccionado del grupo que consiste de: interferón, que incluye interferón alfa 2a, interferón alfa 2b, un interferón pegilado, interferón beta, interferón gamma, interferón tau e interferón omega; una interleucina, que incluye interleucina 10 e interleucina 12; ribavirina; interferón alfa o interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina o levovirina; levovirina; un inhibidor de proteasa que incluye un inhibidor NS3, un inhibidor NS3-4A; un inhibidor helicasa; un inhibidor de polimerasa que incluye inhibidor de polimerasa ARN HCV y

584

polimerasa NS5B; gliotoxina; un inhibidor IRES; y oligonucleótido antisentido; un derivado de tiazolidino; una benzanilida, una ribozima; otro nucleósido, prodroga de nucleósido o derivado de nucleósido; un 1-amino-alquilciclohexano; un antioxidante que incluye vitamina E; esqualeno; amantadino; un ácido de bilis; ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico; una benzenodicarboxamida; ácido poliadenílico; unos benzimidazoles; timosina; un inhibidor beta tubulina; una vacuna profiláctica; un modulador inmune, un inhibidor IMPDH; silibin-fosfatidilcolina fitosoma; y micofenolato.

127. Un método para sintetizar un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) que comprende glicosilación de una nucleobase con una estructura intermedia:



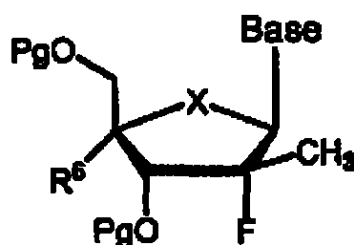
1-4

en donde R es alquilo, acilo, benzoilo, o mesilo inferior; y Pg es cualquier grupo protector aceptable que consiste de

585

pero no está limitado a(O)-alquilo, C(O)Ph, C(O)arilo, CH₃, CH₂-alquilo, CH₂-alquenilo, CH₂Ph, CH₂-arilo, CH₂O-alquilo, CH₂O-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, o ambos Pg pueden llegar juntos para un 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

128. Un método para sintetizar un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L) que comprende la desprotección selectiva de Pg en un intermedio de la estructura:

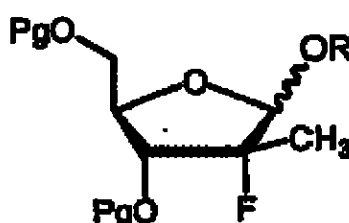


2-5

en donde, X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I; y Pg es independientemente cualquier grupo protector farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste de C(O)-alquilo, C(O)Ph, C(O)arilo, CH₃, CH₂-alquilo, CH₂-alquenilo, CH₂Ph, CH₂-arilo, CH₂O-alquilo, CH₂O-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, terc-butildimetilsililo, terc-

butildifenilsililo, o ambos Pg pueden llegar juntos para un 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

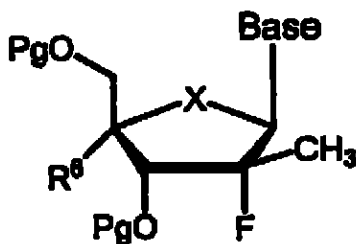
129. Un intermedio en la síntesis de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L), en donde el intermedio es de la estructura:



1-4

en donde R es alquilo, acilo, benzoilo, o mesilo inferior; y Pg es cualquier grupo protector aceptable que consiste de pero no está limitado a C(O)-alquilo, C(O)Ph, C(O)arilo, CH₃, CH₂-alquilo, CH₂-alquenilo, CH₂Ph, CH₂-arilo, CH₂O-alquilo, CH₂O-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, o ambos Pg pueden llegar juntos para un 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

130. Un intermedio en la síntesis de un nucleósido de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metilo (β -D o β -L), en donde el intermedio es de la estructura:



2-5

en donde, X es O, S, CH₂, Se, NH, N-alquilo, CHW (R, S, o racémico), C(W)₂, en donde W es F, Cl, Br, o I; y Pg es independientemente cualquier grupo protector farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste de C(O)-alquilo, C(O)Ph, C(O)arilo, CH₃, CH₂-alquilo, CH₂-alquenilo, CH₂Ph, CH₂-arilo, CH₂O-alquilo, CH₂O-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, o ambos Pg pueden llegar juntos para un 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

588

WO 2005/003147

1/4

PCT/US2004/012472

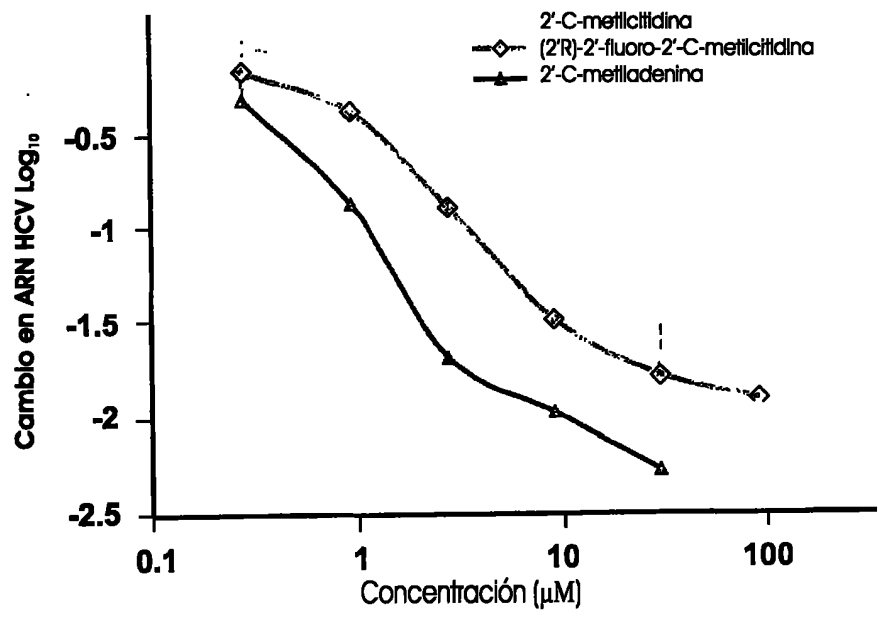


Figura 1A

588

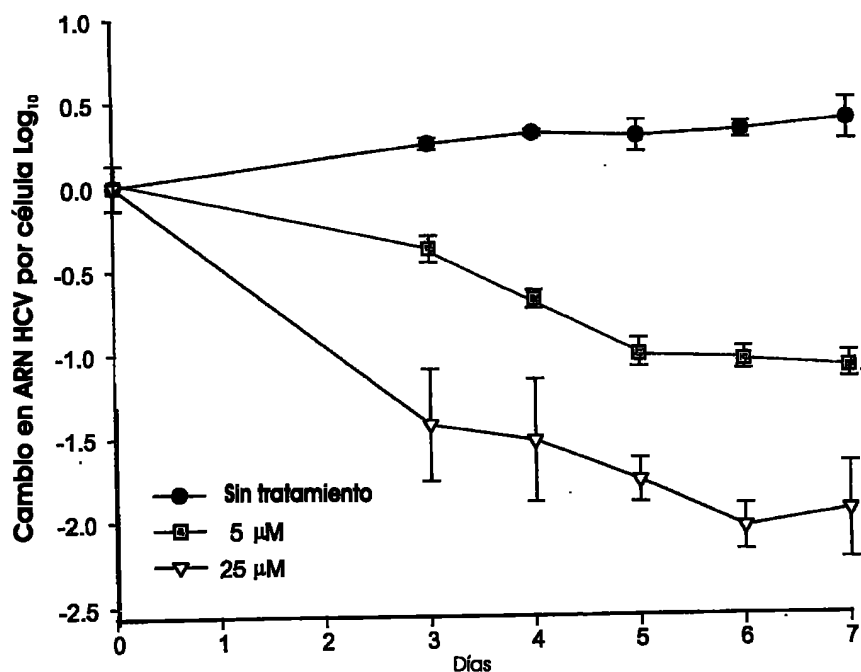


Figura 1B

589

590

590

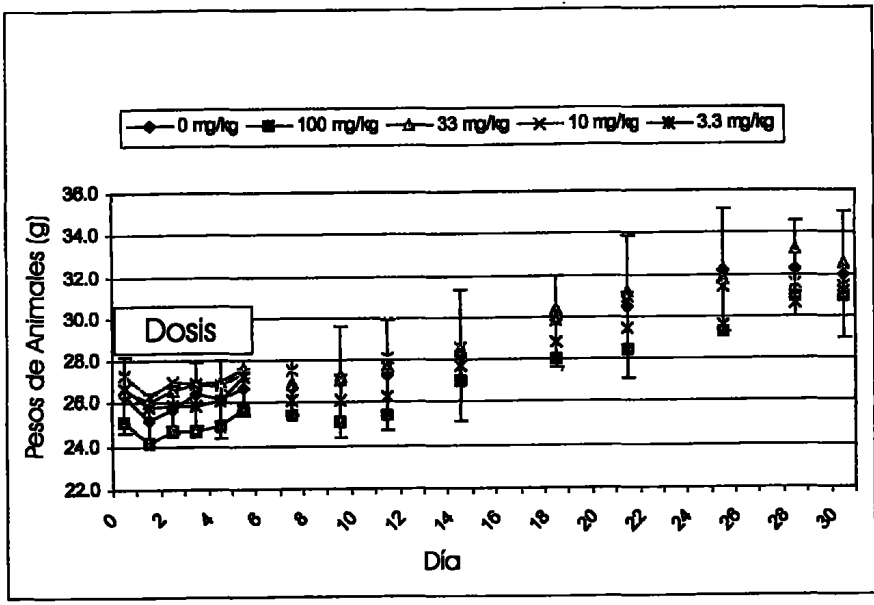


Figura 2

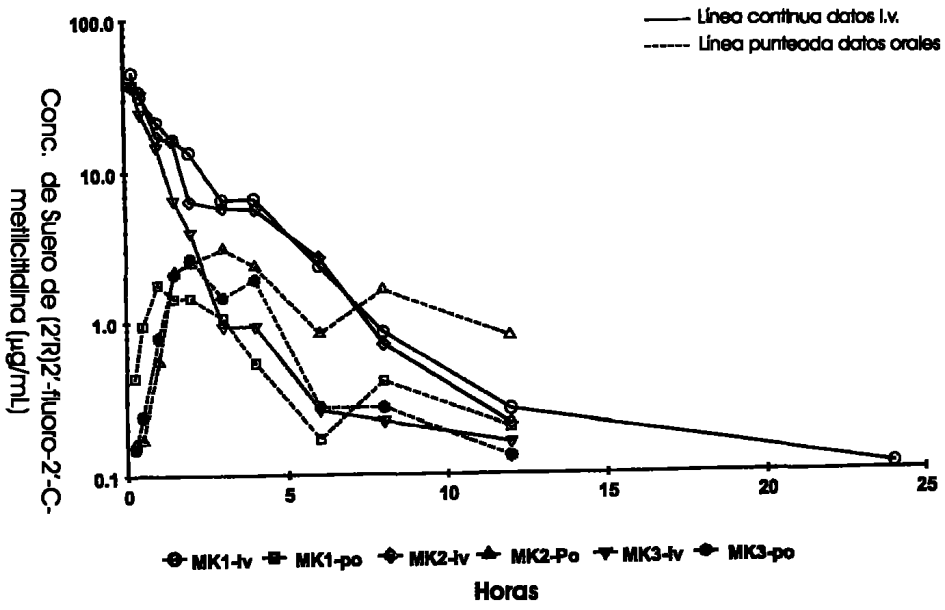


Figura 3

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>PCI</i> MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	~~()~~
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	~~()~~
- Descripción de la invención.	()	~~()~~
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	~~()~~
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	~~()~~
COMPLETA <i>X</i> INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

[Handwritten Signature]