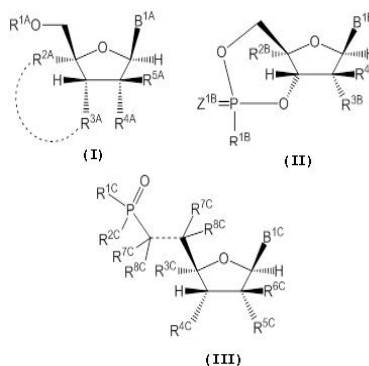


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS, NUCLEÓTIDOS Y ANÁLOGOS DE LOS MISMOS			
2	Datos del Solicitante / Titular		
Nombre:	ALIOS BIOPHARMA, INC.	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	260 E. Grand Ave. 2nd Floor, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos de América.	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - CALIFORNIA - SOUTH SAN FRANCISCO
Identificación:			

☐ CEDULA DE CIUDADANIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ NIT

Número:

2213573204-

3

Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social

Tipo

Identificación

1. ALIOS BIOPHARMA, INC.

EE

2213573204

4

Datos del Inventor

Nombre:

Leonid
BEIGELMAN

**Dirección
Electrónica:**

notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Dirección:

991 East Grant
Place, San
Mateo, CA
94402, Estados
Unidos de
América.

**Domicilio/País
de
constitución:**

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA -
CALIFORNIA - SAN MATEO

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA
☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE
☐ NIT
☒ No Aplica

Número:

-

5

Inventor(es)

Apellidos - Nombres

Domicilio

1. BEIGELMAN Leonid

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

2. WANG Guangyi

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

3. SMITH David Bernard

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

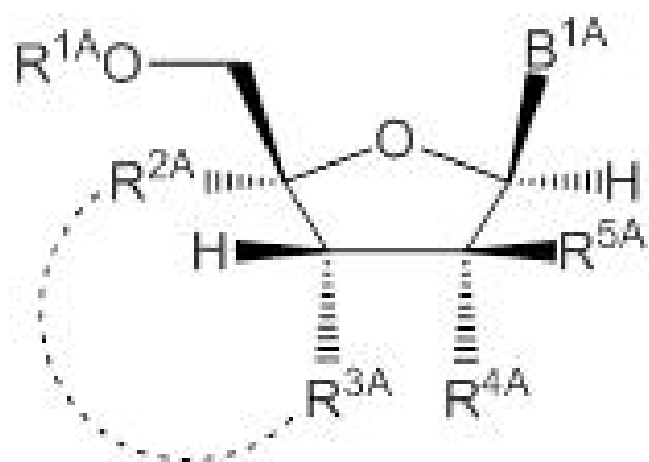
4.	DEVAL Jerome	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		
5.	PRHAVC Marija	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA		
6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	CALIFORNIA	SAN MATEO	991 East Grant Place, San Mateo, CA 94402, Estados Unidos de América.
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	CALIFORNIA	CARLSBAD	5066 Millay Court, Calsbad, CA 92008, Estados Unidos de América.
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	CALIFORNIA	SAN MATEO	218 W. 40th Avenue, San Mateo, CA 94403, Estados Unidos de América.
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	CALIFORNIA	PACIFICA	143 Carmel Ave., Pacifica, CA 94044, Estados Unidos de América.
5.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	CALIFORNIA	ENCINITAS	1122 Cambria Way, Encinitas, CA 92024, Estados Unidos de América.
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
	Nombre:	ALICIA LLOREDA RICAURTE	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com

Dirección:		calle 72 No. 5-83 Piso 5	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 53215-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2012/071063	Fecha Solicitud:	20/12/2012
Número Publicacion:		WO 2013/096679 A1	Fecha Publicacion:	27/06/2013
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/579,560	(32) Fecha 22/12/2011
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/613,836	21/03/2012
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		243	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro				

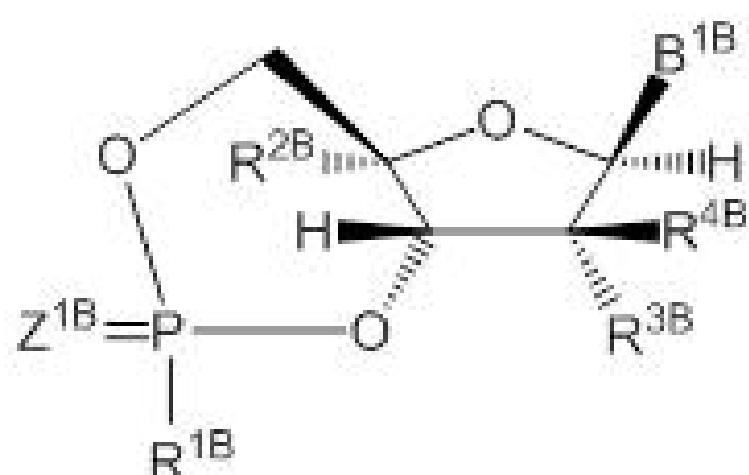
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12 Documentos Anexos

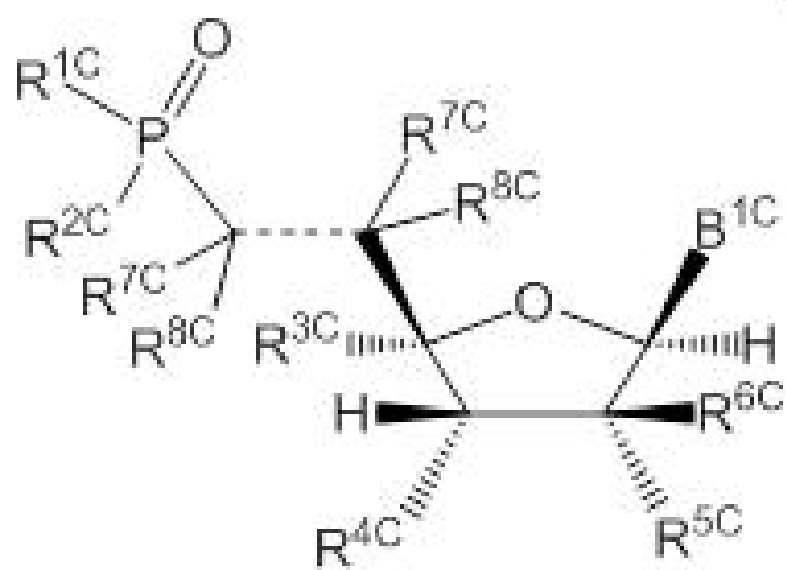
- ☒ Reivindicaciones
- ☒ Descripción
- ☒ Dibujos y/o Figuras
- ☒ Resumen
- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional
- ☐ Listado de secuencias
- ☒ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos



(I)



(II)



(III)

**MODIFICACIONES AL CAPITULO DESCRIPTIVO Y
REIVINDICATORIO PRESENTADAS EN FASE
INTERNACIONAL
(INDICADAS EN EL REPORTE PRELIMINAR SOBRE
PATENTABILIDAD)**

Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Descriptivo y Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fueron modificados en dicha instancia bajo el Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS, NUCLEÓTIDOS Y ANÁLOGOS DE LOS MISMOS

ANTECEDENTES

Campo

[0001] La presente solicitud se refiere a los campos de la química, bioquímica y medicina. Más en particular, en la presente se describen nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos, composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos, y métodos para sintetizar todos ellos. También se describen en la presente métodos para mejorar y/o tratar una infección viral causada por un paramixovirus y/o un ortomixovirus con uno o más nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos.

Descripción

[0002] Las infecciones respiratorias virales, incluidas las infecciones virales de las vías respiratorias superiores e inferiores, afectan a millones de personas cada año y es la principal causa de su muerte. Las infecciones virales de las vías respiratorias superiores comprometen la nariz, los senos nasales, la faringe y/o laringe. Las infecciones virales de las vías respiratorias inferiores afectan el sistema respiratorio por debajo de las cuerdas vocales, lo cual incluye la tráquea, los bronquios primarios y los pulmones.

[0003] Los análogos de nucleósidos son una clase de compuestos que han demostrado ejercer actividad antiviral tanto *in vitro* como *in vivo* y, por ende, han sido objeto de una intensa investigación para el tratamiento de infecciones virales. Los análogos de nucleósidos, por lo general, son compuestos terapéuticamente inactivos que son convertidos por el hospedador o las enzimas virales en sus respectivos antimetabolitos activos, que, a su vez, pueden inhibir las polimerasas que participan en la proliferación viral o celular. La activación se produce por una variedad de mecanismos, tales como el agregado de uno o más grupos fosfato y, o en combinación con, otros procesos metabólicos.

SUMARIO

[0004] Algunas formas de realización divulgadas en la presente se refieren a un compuesto de la fórmula (I), de la fórmula (II) y/o de la fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede.

[0005] Ciertas formas de realización aquí presentadas se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección viral por paramixovirus que puede incluir administrar a un sujeto que padece la infección viral por paramixovirus, una

cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y/o de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y/o de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede. Otras formas de realización descritas en el presente documento se refieren al uso de uno o más compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y/o de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o tratar una infección viral por paramixovirus. Otras formas de realización más descritas en el presente documento se refieren a compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y/o de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, que puede usarse para mejorar y/o tratar una infección viral por paramixovirus. Otras formas de realización más todavía que se describen en la presente se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección viral por paramixovirus que puede incluir poner en contacto una célula infectada por paramixovirus con una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y/o de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y/o de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede. Ciertas formas de realización que se divulgan en este documento se refieren a métodos para inhibir la replicación de un paramixovirus, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el paramixovirus con una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y/o de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y/o de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede. Por ejemplo, la infección viral por paramixovirus puede producirse por un henipavirus, un morbillivirus, un respirovirus, un rubulavirus, un pneumovirus (incluida una infección por el virus sincitial respiratorio), un metapneumovirus, hendravirus, virus Nipah, sarampión, virus Sendai, paperas, un virus de parainfluenza humana (HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 y HPIV-4) y/o un metapneumovirus.

[0006] Ciertas formas de realización que se divulgan en este documento se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección viral por ortomixovirus, que puede incluir administrar a un sujeto que padece la infección viral por ortomixovirus una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y/o de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, o una composición farmacéutica que incluye uno o más

compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y/o de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede. Otras formas de realización descritas en el presente documento se refieren al uso de uno o más compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y/o de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o tratar una infección viral por ortomixovirus. Otras formas de realización más descritas en el presente documento se refieren a compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y/o de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, que puede usarse para mejorar y/o tratar una infección viral por ortomixovirus. Otras formas de realización más todavía que se describen en la presente se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección viral por ortomixovirus, que puede incluir poner en contacto una célula infectada por ortomixovirus con una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y/o de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y/o de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede. Ciertas formas de realización que se divulgan en este documento se refieren a métodos para inhibir la replicación de un ortomixovirus, que puede incluir poner en contacto una infección celular con el ortomixovirus con una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y/o de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y/o de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede. Por ejemplo, la infección viral por ortomixovirus puede ser una infección viral por influenza (tales como influenza A, B y/o C).

[0007] Ciertas formas de realización que se divulgan en este documento se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección viral por paramixovirus y/o una infección viral por ortomixovirus, que puede incluir administrar a un sujeto que padece de la infección viral una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, uno o más compuestos de las fórmulas (I), (II) y/o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede), o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente, en combinación con uno o más agentes que se describen en este documento. Ciertas formas de realización que se divulgan en este documento se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección viral por paramixovirus y/o una infección viral por ortomixovirus, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el

virus con una cantidad efectiva de un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, uno o más compuestos de las fórmulas (I), (II) y/o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede), o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente, en combinación con uno o más agentes que se describen en este documento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0008] La figura 1 muestra agentes RSV ejemplares.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0009] La familia *Paramyxoviridae* es una familia de virus de ARN monocatenarios. Hay varios géneros de la familia *paramyxoviridae*, entre los que se incluyen el henipavirus, el morbillivirus, el respirovirus, el rubulavirus, el pneumovirus y el metapneumovirus. Estos virus pueden transmitirse de persona a persona, por contacto directo o cercano con minúsculas gotas de respiración contaminadas o fómites. Las especies de henipavirus incluyen hendravirus y virus Nipah. Una especie del morbillivirus es el sarampión. Las especies de respirovirus incluyen el virus Sendai y los virus de parainfluenza humana 1 y 3; y las especies de rubulavirus incluyen el virus de las paperas y los virus de parainfluenza humana 2 y 4. Una especie de metapneumovirus es el metapneumovirus humano.

[0010] El virus sincitial respiratorio (RSV, *Respiratory Syncytial Virus*) humano, una especie de pneumovirus, puede causar infecciones respiratorias, y se lo puede asociar con bronquiolitis y neumonía. Los síntomas de una infección por el RSV incluyen tos, estornudos, goteo nasal, fiebre, pérdida del apetito y sibilancia. El RSV es la causa más común de bronquiolitis y neumonía en niños menores de un año de edad en el mundo y puede causar traqueobronquitis en niños mayores y adultos. En los Estados Unidos, entre 75.000 y 125.000 bebés se internan todos los años con RSV. Entre los adultos de más de 65 años de edad, un estimativo de 14.000 muertes y 177.000 internaciones se ha atribuido al RSV.

[0011] En la actualidad, las opciones terapéuticas para las personas infectadas con el RSV son limitadas. Los antibióticos —que normalmente se recetan para tratar las infecciones bacterianas y los medicamentos de venta libre— no son eficaces para tratar el RSV y pueden servir solo para aliviar algunos de los síntomas. En los casos graves, es posible prescribir nebulizaciones con algún broncodilator, tal como el albuterol, para aliviar algunos de los síntomas, tales como la sibilancia. Para el tratamiento del RSV, se han aprobado los siguientes medicamentos: RespiGram® (RSV-IGIV, MedImmune, aprobado para niños hasta los 24 meses de edad y con un alto riesgo), Synagis® (palivizumab, MedImmune, aprobado para niños hasta los 24 meses de edad y con un alto

riesgo) y Virzole® (ribavirina en aerosol, ICN pharmaceuticals).

[0012] Los síntomas del sarampión incluyen: fiebre, tos, goteo nasal, enrojecimiento de los ojos y una erupción cutánea generalizada. Algunos individuos con sarampión pueden contraer neumonía, infecciones de oídos y bronquitis. Las paperas conducen a la inflamación de las glándulas salivales. Los síntomas de paperas incluyen: fiebre, pérdida del apetito y fatiga. A menudo, a los individuos se los inmuniza contra el sarampión y las paperas, con una vacuna triple MMR (*measles, mumps, and rubella*, sarampión, paperas y rubéola). El virus de parainfluenza humana incluye cuatro serotipos y puede causar infecciones en las vías respiratorias superiores e inferiores. El virus de parainfluenza humana 1 (HPIV-1) puede asociarse con el crup; el virus de parainfluenza humana 3 (HPIV-3) puede asociarse con la bronquiolitis y la neumonía. De acuerdo con los Centros para el Control y la Prevención de las Enfermedades (CDC, *Centers of Enfermedad Control and Prevention*), no existen vacunas para combatir el virus de la parainfluenza humana.

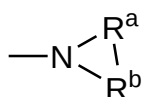
[0013] La influenza es un virus de ARN monocatenario y miembro de la familia *Orthomyxoviridae*. Hoy en día hay tres especies de influenza: la influenza A, la influenza B y la influenza C. La influenza A se ha clasificado, además, según las proteínas de la superficie viral, en hemaglutinina (H o HA) y neuramididasa (N). Existen aproximadamente 16 antígenos H (H1 a H16) y 9 antígenos N (N1 a N9). La influenza A incluye varios subtipos, entre los que se encuentran los siguientes: H1N1, H1N2, H2N2, H3N1, H3N2, H3N8, H5N1, H5N2, H5N3, H5N8, H5N9, H7N1, H7N2, H7N3, H7N4, H7N7, H9N2, H10N7. Al igual que con el RSV, los virus de la influenza pueden transmitirse de una persona a otra mediante contacto directo con las secreciones infectadas y/o con las superficies u objetos contaminados. Las complicaciones que surgen de una infección viral por influenza incluyen: neumonía, bronquitis, deshidratación e infecciones sinusales y de oídos. Las medicaciones aprobadas actualmente por la FDA contra una infección por influenza incluyen: amantadina, rimantadina, Relenza® (zanamivir, GlaxoSmithKline) y Tamiflu® (oseltamivir, Genentech).

Definiciones

[0014] Salvo que se defina de otro modo, todos los términos científicos usados en la presente tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto con los conocimientos comunes en la técnica. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones a las que se hace referencia en la presente se incorporan por referencia en su totalidad, salvo que se indique lo contrario. En caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término mencionado en este documento, prevalecerán los de esta sección salvo

que se indique lo contrario.

[0015] Conforme se usa en la presente, cualquier grupo “R”, tales como, sin limitación, R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , R^{10A} , R^{11A} , R^{12A} , R^{13A} , R^{14A} , R^{15A} , R^{16A} , R^{17A} , R^{18A} , R^{19A} , R^{20A} , R^{21A} , R^{22A} , R^{23A} , R^{24A} , R^{25A} , R^{26A} , R^{27A} , R^{28A} , R^{29A} , R^{30A} , R^{31A} , R^{32A} , R^{33A} , R^{34A} , R^{35A} , R^{36A} , R^{37A} , R^{38A} , R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} , R^{5B} , R^{6B} , R^{7B} , R^{8B} , R^{9B} , R^{10B} , R^{11B} , R^{12B} , R^{13B} , R^{14B} , R^{1C} , R^{2C} , R^{3C} , R^{4C} , R^{5C} , R^{6C} , R^{7C} , R^{8C} , R^{9C} , R^{10C} , R^{11C} , R^{12C} , R^{13C} , R^{14C} , R^{15C} , R^{16C} , R^{17C} , R^{18C} , R^{19C} , R^{20C} , R^{21C} , R^{22C} y R^{23C} representan sustituyentes que se pueden unir al átomo indicado. Un grupo R puede estar sustituido o insustituido. Si dos grupos “R” se describen como “tomados en conjunto”, los grupos R y los átomos a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Por ejemplo, sin limitación, si R^a y R^b de un grupo $NR^a R^b$ se indican como “tomados en conjunto” significa que están unidos covalentemente entre sí para formar un anillo:



Además, si dos “R” grupos se describen como “tomados en conjunto” con el o los átomos a los cuales están unidos para formar un anillo como una alternativa, los grupos R no se limitan a las variables o sustituyentes antes definidos.

[0016] Cada vez que se describe un grupo como “opcionalmente sustituido”, ese grupo puede estar insustituido o sustituido con uno o más los sustituyentes indicados. El mismo modo, cuando un grupo se describe como que está “insustituido o sustituido”, si en efecto está sustituido, el o los sustituyentes puede seleccionarse entre uno o más de los sustituyentes indicados. Si no se indican sustituyentes, significa que el grupo “opcionalmente sustituido” o “sustituido” indicado puede estar sustituido con uno o más grupos, que se seleccionan de un modo individual e independiente entre alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclicilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroalícilil)alquilo, hidroxil, hidroxilo protegido, alcoxi, ariloxi, acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometansulfonilo, trihalometansulfonamido, un amino, un grupo amino mono-sustituido y un grupo amino di-sustituido y derivados protegidos de los mismos.

[0017] Conforme se usa en la presente, “ C_a a C_b ” donde “a” y “b” son números enteros se refieren al número de átomos de carbono en un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo o el número de átomos de carbono en el anillo de un grupo

cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heteroalíciclico. Es decir, el alquilo, alquenilo, alquinilo, anillo de cicloalquilo, anillo de cicloalquenilo, anillo de cicloalquinilo, anillo de arilo, anillo de heteroarilo o anillo de heteroalíciclico pueden contener de “a” hasta “b”, inclusive, átomos de carbono. De este modo, por ejemplo, un grupo “alquilo C₁ a C₄” se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- y (CH₃)₃C-. Si no se designan “a” y “b” con respecto a un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heteroalíciclico, debe suponerse el rango más amplio indicado en estas definiciones.

[0018] Conforme se usa en la presente, “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburos recta o ramificada que comprende un grupo de hidrocarburos totalmente saturado (sin enlaces dobles ni triples). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (cada vez que aparezca mencionado allí, un rango numérico como por ejemplo “1 a 20” se refiere a cada número entero en el rango dado; por ejemplo, “1 a 20 átomos de carbono” significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 20 átomos de carbono inclusive, aunque la presente definición también cubre la aparición del término “alquilo” en el que no se designa rango numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio, que tenga de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo también podría ser un alquilo inferior, que tenga de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos puede designarse como “alquilo C₁-C₄” o con denominaciones similares. A modo de ejemplo solamente, “alquilo C₁-C₄” indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona entre: metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, aunque de ningún modo taxativamente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo y hexilo. El grupo alquilo puede estar sustituido o insustituido.

[0019] Conforme se usa en la presente, “alquenilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene, en la cadena de hidrocarburos recta o ramificada, uno o más enlaces dobles. Un grupo alquenilo puede estar insustituido o sustituido.

[0020] Conforme se usa en la presente, “alquinilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene, en la cadena de hidrocarburos recta o ramificada uno o más enlaces triples. Un grupo alquinilo puede estar insustituido o sustituido.

[0021] Conforme se usa en la presente, “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos completamente saturado (sin enlaces dobles ni triples) mono- o multi-cíclicos. Cuando está compuesto por dos o más anillos,

los anillos pueden unirse entre sí por fusión. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 10 átomos en el o los anillos o 3 a 8 átomos en el o los anillos. Un grupo cicloalquilo puede estar insustituido o sustituido. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, aunque de ningún modo taxativamente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

[0022] Conforme se usa en la presente, “cicloalquenilo” se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos mono- o multi-cíclicos, que contiene uno o más enlaces dobles en al menos un anillo; sin embargo, si hay más de uno, los enlaces dobles no pueden formar un sistema de pi-electrones totalmente deslocalizado en todos los anillos (de lo contrario, el grupo sería “arilo”, conforme se define en la presente). Cuando se compone de dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos entre sí por fusión. Un grupo cicloalquenilo puede estar insustituido o sustituido.

[0023] Conforme se usa en la presente, “cicloalquinilo” se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburos mono- o multi-cíclicos, que contiene uno o más enlaces triples en al menos un anillo. Si hay más de un enlace triple, los enlaces triples no pueden formar un sistema de pi-electrones totalmente deslocalizado en todos los anillos. Cuando está compuesto por dos o más anillos, los anillos pueden unirse entre sí por fusión. Un grupo cicloalquinilo puede estar insustituido o sustituido.

[0024] Conforme se usa en la presente, “arilo” se refiere a un sistema de anillos aromáticos carbocíclicos (todos carbonos), mono-cíclicos o multi-cíclicos (incluso los sistema de anillos fusionados donde dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de pi-electrones totalmente deslocalizado en todos los anillos. El número de átomos de carbono en un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un arilo grupo C_6-C_{14} , un grupo arilo C_6-C_{10} o un grupo arilo C_6 . Los ejemplos de grupos arilo incluyen, aunque no taxativamente, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido o insustituido.

[0025] Conforme se usa en la presente, “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos aromáticos mono- o multi-cíclicos (un sistema de anillos con sistema de pi-electrones totalmente deslocalizado), que contiene uno o más heteroátomos, es decir, un elemento distinto del carbono, incluso, de un modo no taxativo, nitrógeno, oxígeno y azufre. El número de átomos en el o los anillos de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener de 4 a 14 átomos en el o los anillos, 5 a 10 átomos en el o los anillos o 5 a 6 átomos en el o los anillos. Asimismo, el término “heteroarilo” incluye un sistema de anillos fusionados, donde dos anillos, tales como al menos, un anillo de

arilo y al menos un anillo de heteroarilo, o al menos dos anillos de heteroarilo, comparten al menos un enlace químico. Los ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, aunque no taxativamente, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, benzimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinnolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o insustituido.

[0026] Conforme se usa en la presente, “heterociclilo” o “heteroalíciclilo” se refiere a sistema de anillos de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez y hasta 18 miembros, monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos, donde los átomos de carbono junto con 1 a 5 heteroátomos constituyen dichos sistemas de anillos. Un heterociclo puede contener, de un modo opcional, uno o más enlaces insaturados, situados de modo tal, no obstante ello, que no haya un sistema de pi-electrones totalmente deslocalizado en todos los anillos. El o los heteroátomos son elementos distintos del carbono, que incluyen, aunque en forma no taxativa, oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede contener, asimismo, uno o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo, para hacer que la definición incluya sistemas oxo y sistemas tio, tales como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando están compuestos por dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos por fusión. Por otro lado, cualquier nitrógeno presente en un heteroalíciclilo puede estar cuaternizado. Los grupos heterociclilo o heteroalíciclilo pueden estar insustituidos o sustituidos. Los ejemplos de tales grupos “heterociclilo” o “heteroalíciclilo” incluyen, aunque no taxativamente, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiina, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidrouracilo, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, piperidin-*N*-Óxido, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidrotiopirano, tiamorfolina, sulfóxido de tiamorfolina, sulfona de tiamorfolina y sus análogos con fusión benzo (por ejemplo, benzimidazolidinona, tetrahidroquinolina y 3,4-metilendioxifenilo).

[0027] Conforme se usa en la presente, “aralquilo” y “aril(alquilo)” se refieren a un grupo arilo unido, como sustituyente, mediante un grupo alquileo

inferior. El grupo alquileo inferior y el grupo arilo de un aralquilo puede estar sustituido o insustituido. Los ejemplos incluyen aunque no taxativamente, bencilo, 2-fenilalquilo, 3-fenilalquilo y naftilalquilo.

[0028] Conforme se usa en la presente, “heteroaralquilo” y “heteroaril(alquilo)” se refiere a un grupo heteroarilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileo inferior. El grupo heteroarilo y alquileo inferior del heteroaralquilo puede estar sustituido o insustituido. Los ejemplos incluyen, aunque no taxativamente, 2-tienilalquilo, 3-tienilalquilo, furilalquilo, tienilalquilo, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo, imidazolilalquilo y sus análogos con fusión benzo.

[0029] Un “(heteroalícilil)alquilo” y “(heterocicilil)alquilo” se refieren a un grupo heterocíclico o heteroalíclico conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileo inferior. El heterocicilo y alquileo inferior de un (heteroalícilil)alquilo puede estar sustituido o insustituido. Los ejemplos incluyen aunque en forma no taxativa: tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, (piperidin-4-il)etilo, (piperidin-4-il)propilo, (tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metilo y (1,3-tiazinan-4-il)metilo.

[0030] Los “grupos alquileo inferior” son grupos de enlace $-CH_2-$ de cadena recta, que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares mediante sus átomos de carbono terminales. Los ejemplos incluyen, aunque no taxativamente, metilen- $(-CH_2-)$, etilen- $(-CH_2CH_2-)$, propilen- $(-CH_2CH_2CH_2-)$ y butilen- $(-CH_2CH_2CH_2CH_2-)$. Un grupo alquileo inferior puede sustituirse reemplazando uno o más hidrógenos del grupo alquileo inferior con uno o más sustituyentes mencionados bajo la definición de “sustituido”.

[0031] Conforme se usa en la presente, “alcoxi” se refiere a la fórmula $-OR$, en la cual R es un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heteroarilocicilo, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heterocicilil)alquilo un cicloalquinilo, como se define en la presente. Una lista no limitativa de alcoxis son metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, fenoxi y benzoxi. Un alcoxi puede estar sustituido o insustituido.

[0032] Conforme se usa en la presente, “acilo” se refiere a un hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, o arilo conectado, como sustituyentes, mediante un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo y acrilo. Un acilo puede estar sustituido o insustituido.

[0033] Conforme se usa en la presente, “hidroxialquilo” se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan mediante un grupo hidroxilo. Los grupos hidroxialquilo ejemplares incluyen, aunque no taxativamente, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 2,2-

dihidroxietilo. Un hidroxialquilo puede estar sustituido o insustituido.

[0034] Conforme se usa en la presente, “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan mediante un halógeno (por ejemplo, mono-haloalquilo, di-haloalquilo y tri-haloalquil). Tales grupos incluyen, aunque no taxativamente, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-2-fluorometilo y 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o insustituido.

[0035] Conforme se usa en la presente, “haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan mediante un halógeno (por ejemplo, mono-haloalcoxi, di-haloalcoxi y tri-haloalcoxi). Tales grupos incluyen, aunque no taxativamente, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-cloro-2-fluorometoxi y 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede estar sustituido o insustituido.

[0036] Conforme se usa en la presente, “ariltio” se refieren a RS-, donde R es un arilo, como, aunque en forma no taxativa, fenilo. Un ariltio puede estar sustituido o insustituido.

[0037] Un grupo “sulfenilo” se refiere a un grupo “-SR” en el cual R puede ser un hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroalíciclico)alquilo. Un sulfenilo puede estar sustituido o insustituido.

[0038] Un grupo “sulfinilo” se refiere a un grupo “-S(=O)-R”, en el cual R puede ser tal como se definió con respecto al sulfenilo. Un sulfinilo puede estar sustituido o insustituido.

[0039] Un grupo “sulfonilo” se refiere a un grupo “SO₂R”, en el cual R puede ser tal como se definió con respecto al sulfenilo. Un sulfonilo puede estar sustituido o insustituido.

[0040] Un grupo “O-carboxi” se refiere a un grupo “RC(=O)O-”, en el cual R puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroalíciclico)alquilo, conforme se define en la presente. Un O-carboxi puede estar sustituido o insustituido.

[0041] Los términos “éster” y “C-carboxi” se refieren a un grupo “-C(=O)OR”, en el cual R puede ser tal como se definió con respecto a O-carboxi. Un éster y un C-carboxi pueden estar sustituido o insustituido.

[0042] Un grupo “tiocarbonilo” se refiere a un grupo “-C(=S)R”, en el cual R puede ser tal como se definió con respecto al O-carboxi. Un tiocarbonilo puede estar sustituido o insustituido.

[0043] Un grupo “trihalometansulfonilo” se refiere a un grupo “X₃CSO₂-”,

en el cual cada X es un halógeno.

[0044] Un grupo “trihalometansulfonamido” se refiere a un grupo “ $X_3CS(O)_2N(R_A)-$ ”, en el cual cada X es un halógeno y un R_A hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroalíciclico)alquilo.

[0045] El término “amino”, conforme se usa en la presente, se refiere a un grupo $-NH_2$.

[0046] Conforme se usa en la presente, el término “hidroxi” se refiere a un grupo $-OH$.

[0047] Un grupo “ciano” se refiere a un grupo “ $-CN$ ”.

[0048] El término “azido” conforme se usa en la presente se refiere a un grupo $-N_3$.

[0049] Un grupo “isocianato” se refiere a un grupo “ $-NCO$ ”.

[0050] Un grupo “tiocianato” se refiere a un grupo “ $-CNS$ ”.

[0051] Un grupo “isotiocianato” se refiere a un grupo “ $-NCS$ ”.

[0052] Un grupo “mercapto” se refiere a un grupo “ $-SH$ ”.

[0053] Un grupo “carbonilo” se refiere a un grupo $C=O$.

[0054] Un grupo “S-sulfonamido” se refiere a un grupo “ $-SO_2N(R_AR_B)-$ ”, en el cual R_A y R_B pueden ser, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroalíciclico)alquilo. Un S-sulfonamido puede estar sustituido o insustituido.

[0055] Un grupo “N-sulfonamido” se refiere a un grupo “ $RSO_2N(R_A)-$ ”, en el cual R y R_A pueden ser, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroalíciclico)alquilo. Un N-sulfonamido puede estar sustituido o insustituido.

[0056] Un grupo “O-carbamilo” se refiere a un grupo “ $-OC(=O)N(R_AR_B)-$ ”, en el cual R_A y R_B pueden ser, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroalíciclico)alquilo. Un O-carbamilo puede estar sustituido o insustituido.

[0057] Un grupo “N-carbamilo” se refiere a un grupo “ $ROC(=O)N(R_A)-$ ”, en el cual R y R_A pueden ser, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroalíciclico)alquilo. Un N-carbamilo puede estar sustituido o insustituido.

[0058] Un grupo “O-tiocarbamilo” se refiere a un grupo

“-OC(=S)-N(R_AR_B)” en el cual R_A y R_B pueden ser, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroalíciclico)alquilo. Un O-tiocarbamilo puede estar sustituido o insustituido.

[0059] Un grupo “N-tiocarbamilo” se refiere a un grupo “ROC(=S)N(R_A)-“, en el cual R y R_A pueden ser, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroalíciclico)alquilo. Un N-tiocarbamilo puede estar sustituido o insustituido.

[0060] Un grupo “C-amido” se refiere a un grupo “-C(=O)N(R_AR_B)”, en el cual R_A y R_B pueden ser, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroalíciclico)alquilo. Un C-amido puede estar sustituido o insustituido.

[0061] Un grupo “N-amido” se refiere a un grupo “RC(=O)N(R_A)-“, en el cual R y R_A pueden ser, independientemente, hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroalíciclico, aralquilo, (heteroaril)alquilo o (heteroalíciclico)alquilo. Un N-amido puede estar sustituido o insustituido.

[0062] La frase “átomo de halógeno” o el término “halógeno” conforme se usa en la presente, se refiere a uno cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla periódica de los elementos, tales como, flúor, cloro, bromo y yodo.

[0063] Cuando no se especifiquen los números de sustituyentes (por ejemplo, haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, “haloalquilo” puede incluir uno o más de halógenos iguales o diferentes. A modo de otro ejemplo, “alcoxifenilo C₁-C₃” puede incluir uno o más de los mismos grupos alcoxi o de otros diferentes que contengan uno, dos o tres átomos.

[0064] Conforme se usa en la presente, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos, a menos que se indique lo contrario, concuerdan con su utilización común, abreviaturas reconocidas o la Comisión sobre la Nomenclatura Bioquímica IUPAC-IUB (véase, Biochem. 11:942-944 (1972)).

[0065] El término “nucleósido” se emplea en la presente en su sentido común, según lo entienden los expertos en la técnica y se refiere a un compuesto integrado, por una parte de pentosa opcionalmente sustituida o parte de pentosa modificada unida a una base heterocíclica o tautómero de la misma, por medio de un enlace N-glicosídica, por ejemplo, unida por la posición 9 de una base de

purina o la posición 1 de una base de pirimidina. Los ejemplos incluyen, aunque no taxativamente, un ribonucleósido que comprende una parte de ribosa y un desoxirribonucleósido, que comprende una parte de desoxirribosa. Una parte de pentosa modificada es una parte de pentosa, en la cual un átomo de oxígeno se ha reemplazado por un carbono y/o un carbono se ha reemplazado por un azufre o un átomo de oxígeno. Un “nucleósido” es un monómero que puede tener una base sustituida y/o una parte de azúcar. Por otro lado, es posible incorporar un nucleósido en un ADN mayor y/o polímeros y oligómeros de ARN. En ciertas instancias, el nucleósido puede ser un fármaco análogo de nucleósido.

[0066] El término “nucleótido” se emplea en la presente en su sentido vulgar, según lo entienden los expertos en la técnica y se refiere a un nucleósido que tiene un éster de fosfato unido a la parte de pentosa, por ejemplo, en la posición 5’.

[0067] Conforme se usa en la presente, el término “base heterocíclica” se refiere a un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido que puede estar unido a una parte de pentosa opcionalmente sustituida o parte de pentosa modificada. En ciertas formas de realización, la base heterocíclica puede seleccionarse de una base de purina opcionalmente sustituida, una base de pirimidina opcionalmente sustituida y una base de triazol opcionalmente sustituido (por ejemplo, un 1,2,4-triazol). La frase “base de purina” se emplea en la presente en su sentido vulgar, según lo entienden los expertos en la técnica e incluye sus tautómeros. De un modo similar, el término “base de pirimidina” se emplea en la presente en su sentido vulgar, según lo entienden los expertos en la técnica e incluye sus tautómeros. Una lista no limitativa de bases de purina opcionalmente sustituidas incluye purina, adenina, guanina, hipoxantina, xantina, aloxantina, 7-alquilguanina (por ejemplo, 7-metilguanina), teobromina, cafeína, ácido úrico e isoguanina. Los ejemplos de bases de pirimidina incluyen, aunque no taxativamente, citosina, timina, uracilo, 5,6-dihidrouracilo y 5-alquilocitosina (por ejemplo, 5-metilcitosina). Un ejemplo de una base de triazol opcionalmente sustituida es la 1,2,4-triazol-3-carboxamida. Otros ejemplos no limitativos de bases heterocíclicas incluyen diaminopurina, 8-oxo-N⁶-alquiladenina (por ejemplo, 8-oxo-N⁶-metiladenina), 7-deazaxantina, 7-deazaguanina, 7-deazaadenina, N⁴,N⁴-etanocitosina, N⁶,N⁶-etano-2,6-diaminopurina, 5-halouracilo (por ejemplo, 5-flourouracilo y 5-bromouracilo), pseudoisocitosina, isocitosina, isoguanina y otras bases heterocíclicas que se describen en los documentos de patente de los Estados Unidos con los números 5.432.272 y 7.125.855, que se incorporan en la presente por referencia con el fin limitado de dar a conocer bases heterocíclicas adicionales. En ciertas formas de realización, una base heterocíclica puede estar

opcionalmente sustituida con una amina o uno o más grupos protectores enol.

[0068] La frase “aminoácido unido a –N–” se refiere a un aminoácido que está unido a la parte indicada, mediante grupo amino de cadena principal o grupo amino mono-sustituido. Cuando el aminoácido está unido en un aminoácido unido a –N–, uno de los hidrógenos que forman parte del grupo amino de cadena principal o grupo amino mono-sustituido no está presente y el aminoácido se une mediante el nitrógeno. Los aminoácidos con enlace N pueden estar sustituidos o insustituidos.

[0069] La frase “derivado de éster de aminoácido unido a –N–” se refiere a un aminoácido en el cual un grupo de ácido carboxílico de cadena principal se ha convertido en un grupo éster. En ciertas formas de realización, el grupo éster tiene una fórmula seleccionada entre: alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-. Una lista no limitativa de grupos éster incluye versiones sustituidas e insustituidas de lo siguiente: metil-O-C(=O)-, etil-O-C(=O)-, n-propil-O-C(=O)-, isopropil-O-C(=O)-, n-butil-O-C(=O)-, isobutil-O-C(=O)-, terc-butil-O-C(=O)-, neopentil-O-C(=O)-, ciclopropil-O-C(=O)-, ciclobutil-O-C(=O)-, ciclopentil-O-C(=O)-, ciclohexil-O-C(=O)-, fenil-O-C(=O)-, benzil-O-C(=O)- y naftil-O-C(=O)-. Los derivados de éster de aminoácido unidos a –N pueden ser sustituidos o insustituidos.

[0070] La frase “aminoácido unido a –O–” se refiere a un aminoácido que está unido a la parte indicada mediante el hidroxilo de su grupo de ácido carboxílico de cadena principal. Cuando el aminoácido está unido en un aminoácido unido a –O–, el hidrógeno que forma parte del hidroxilo de su grupo de ácido carboxílico de cadena principal no está presente y el aminoácido está unido mediante el oxígeno. Los aminoácidos unidos a O pueden estar sustituidos o insustituidos.

[0071] Conforme se usa en la presente, el término “aminoácido” se refiere a cualquier aminoácido (tanto aminoácidos convencionales como no convencionales), incluso, aunque en forma no taxativa, α -aminoácidos, β -aminoácidos, γ -aminoácidos y δ -aminoácidos. Los ejemplos de aminoácidos adecuados incluyen, aunque no taxativamente: alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Los ejemplos adicionales de aminoácidos adecuados incluyen, aunque no taxativamente, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, dehidroalanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina.

[0072] Los términos “fosforotioato” y “fosfotioato” se refieren a un

compuesto de la fórmula general $\begin{array}{c} \text{O}^- \\ | \\ \text{S}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$, sus formas protonadas (por

ejemplo, $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{S}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$ y $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{S}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$) y sus tautómeros (tales como $\begin{array}{c} \text{SH} \\ | \\ \text{O}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$).

[0073] Conforme se usa en la presente, el término “fosfato” se emplea en su sentido vulgar, según lo entienden los expertos en la técnica e incluye sus

formas protonadas (por ejemplo, $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{O}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$ y $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{O}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$). Conforme se usa en la presente, los términos “monofosfato”, “difosfato” y “trifosfato” en su sentido vulgar, según lo entienden los expertos en la técnica e incluyen las formas protonadas.

[0074] Las frases “grupo protector” y “grupos protectores”, conforme se usan en la presente, se refieren a cualquier átomo o grupo de átomos que se agrega a una molécula, para evitar que los grupos existentes en la molécula se sometan a reacciones químicas no deseadas. Los ejemplos de las partes de grupos protectores se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999 y en J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Química* Plenum Press, 1973, ambos incorporados en la presente por referencia, con el fin limitado de dar a conocer grupos protectores adecuados. La parte del grupo protector puede seleccionarse de manera tal que sean estables en ciertas condiciones de reacción y que puedan eliminarse fácilmente en una etapa conveniente, usando la metodología conocida en la técnica. Una lista no limitativa de grupos protectores incluyen bencilo; bencilo sustituido; alquilcarbonilos y alcocarbonilos (por ejemplo, t-butoxicarbonilo (BOC), acetilo o isobutirilo); arilalquilcarbonilos y arilalcocarbonilos (por ejemplo, benciloxycarbonilo); éter metílico sustituido (por ejemplo, éter metoxi-metílico); éter etílico sustituido; un éter bencílico sustituido; éter de tetrahidropiraniolo; sililos (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, tri-iso-propilsililoximetilo, [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo o t-butildifenilsililo); ésters (por ejemplo, éster de benzoato); carbonatos (por ejemplo, metoximetilcarbonato); sulfonatos (por ejemplo, tosilato o mesilato); cetal acíclico (por ejemplo, dimetil-acetal); cetales cíclicos (por ejemplo, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolanos y los descriptos en la presente); acetal acíclico; acetal cíclico (por ejemplo, los descriptos en la presente); hemiacetal acíclico; hemiacetal cíclico; ditiocetales cíclicos (por ejemplo, 1,3-ditiano o 1,3-ditiolano); ortoésteres (por ejemplo, los descriptos en la

presente) y grupos triarilmetilo (por ejemplo, tritilo; monometoxitritilo (MMTr); 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr); 4,4',4"-trimetoxitritilo (TMTr) y los descriptos en la presente).

[0075] La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no causa una irritación significativa a un organismo al cual se administra y no abroga la actividad biológica y propiedades del compuesto. En ciertas formas de realización, la sal es una sal de adición ácida del compuesto. Las sales farmacéuticas se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos, tales como ácido halhídrico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. También pueden obtenerse sales farmacéuticas haciendo reaccionar un compuesto con un ácido orgánico, tales como los ácidos alifático o aromático, carboxílico o sulfónico, por ejemplo, ácido fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metansulfónico, etansulfónico, p-toluensulfónico, salicílico o naftalensulfónico. Las sales farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto con una base, para formar una sal, tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tales como una sal de sodio o una sal de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tales como una sal de calcio o una sal de magnesio, una sal de bases orgánicas, tales como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil) metilamina, alquilamina C₁-C₇, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina y sales con aminoácidos, tales como arginina y lisina.

[0076] Los términos y las frases usadas en esta solicitud y las variaciones de las mismas, en especial, en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se establezca expresamente, deben interpretarse como abiertas, en contraposición a la limitación. Como ejemplos de lo que antecede, la frase 'que incluye/n' debe interpretarse como 'que incluye/n sin limitación', 'incluso, de un modo no taxativo' o similares; el término 'que comprende/n' conforme se usa en la presente es un sinónimo de 'que incluye/n', 'que contiene/n' o 'caracterizado/s por' y es inclusiva o de final abierto y no excluye elementos adicionales, no mencionados explícitamente o pasos de métodos; el término 'que tiene/n' debe interpretarse como 'que tiene/n al menos'; el término 'incluye/n' debe interpretarse como 'incluye/n aunque no en forma taxativa'; el término 'ejemplo' se emplea para brindar instancias ejemplares del elemento en discusión, no una lista exhaustiva o limitativa de los mismos; y el uso de términos como 'preferiblemente', 'preferido/s', 'deseado/s' o 'deseable/s' y palabras de un significado similar no debe interpretarse como que implica que ciertas características son críticas, esenciales o incluso importantes para la estructura o función de la invención, sino que en cambio se limite meramente a destacar características alternativas o adicionales que pueden o no utilizarse en una forma de realización en particular. Además, el

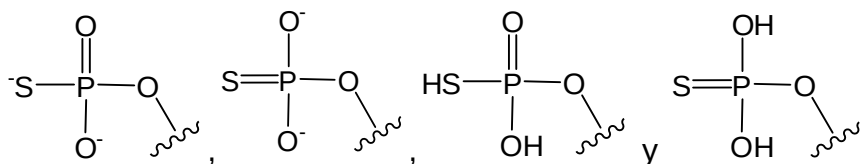
término “que comprende/n” debe entenderse como sinónimo con las frases “que tiene/n al menos” o “que incluye/n al menos”. Cuando se usa en el contexto de un proceso, el término “que comprende” significa que el proceso incluye al menos los pasos nombrados, pero pueden incluir pasos adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto, una composición o un dispositivo, la frase “que comprende/n” significa que el compuesto, la composición o el dispositivo incluye al menos las características o componentes mencionados, aunque también pueden incluir características o componentes adicionales. Del mismo modo, un grupo de elementos unidos con la conjunción ‘y’ no debe interpretarse como un requisito de que todos y cada uno de los elementos deben estar presentes en los grupos, sino que es ‘y/o’, salvo que se indique expresamente de otro modo. De un modo similar, un grupo de elementos unidos con la conjunción ‘o’ no debe interpretarse como un requisito de exclusividad mutua dentro de ese grupo, sino que debe interpretarse como ‘y/o’, salvo que se estipule expresamente lo contrario.

[0077] Con respecto al uso de sustancialmente cualquier término en plural y/o en singular mencionados en la presente, los expertos en esta área pueden traducir de una forma a otra según resulte apropiado en el contexto y/o la aplicación. Las diversas permutaciones de singular/plural pueden estipularse expresamente en este documento por cuestiones de claridad. El artículo indefinido “un/a” o “unos/unas” no excluye la pluralidad. Un solo procesador u otra unidad puede satisfacer las funciones de varios elementos mencionados en las reivindicaciones. El mero hecho de que se citen ciertas medidas en reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que no pueda usarse una combinación de estas medidas si ello fuera ventajoso. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no debe interpretarse como limitativo del alcance.

[0078] Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en la presente que tenga uno o más centros quirales, si no se indica expresamente la estereoquímica absoluta, entonces cada centro puede ser de la configuración R o de la configuración S o una mezcla de ambas cosas. De este modo, los compuestos aquí provistos pueden ser enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, una mezcla racémica, diastioméricamente puros, diastioméricamente enriquecidos o una mezcla estereoisomérica. Además, se entiende que, en cualquier compuesto descrito en la presente que tenga uno o más enlaces dobles que generan isómeros geométricos que se puedan definir como E o Z, cada enlace doble puede ser, independientemente, E o Z una mezcla de ambos.

[0079] Del mismo modo, debe entenderse que, en cualquier compuesto

descripto, todas las formas tautoméricas también han de incluirse. Por ejemplo, se entiende que deben incluirse todos los tautómeros de un grupo fosfato y un grupo fosforotioato. Los ejemplos de tautómeros de un fosforotioato incluyen los siguientes:



Asimismo, todos los tautómeros de bases heterocíclicas conocidos en la técnica quedan incluidos, lo cual comprende a los tautómeros de bases de purinas y bases de pirimidinas naturales y no naturales.

[0080] Debe entenderse que cuando los compuestos divulgados en la presente tengan valencias insatisfechas, las valencias deben completarse con hidrógenos o isótopos de los mismos, por ejemplo, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio).

[0081] Se entiende que los compuestos descritos en la presente pueden marcarse isotópicamente. La sustitución con isótopos tales como el deuterio pueden ofrecer ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, tales como, por ejemplo, requisitos de una semivida más prolongada *in vivo* o una dosificación reducida. Cada elemento químico tal como está representado en una estructura del compuesto puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en una estructura del compuesto, puede divulgarse específicamente un átomo hidrógeno o puede entenderse que el mismo está presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en el que pueda estar presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, incluso, de un modo no taxativo, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Así, la referencia que se haga aquí a un compuesto abarca todas las formas isotópicas potenciales, salvo que el contexto dicte claramente lo contrario.

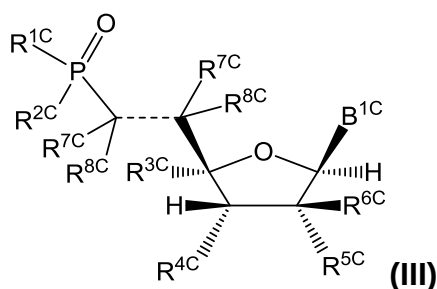
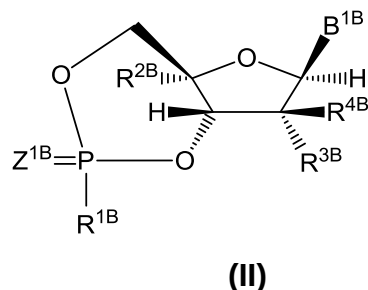
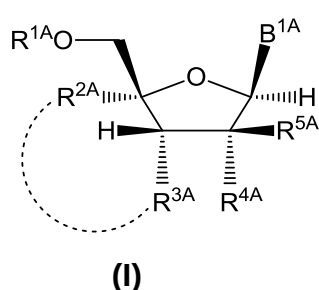
[0082] Se entiende que los métodos y combinaciones aquí descritos incluyen formas cristalinas (también conocidas como polimorfos, los cuales incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamientos cristalinos de la misma composición elemental de un compuesto), fases amorfas, sales, solvatos e hidratos. En ciertas formas de realización, los compuestos descritos en la presente se presentan en formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol o similares. En otras formas de realización, los compuestos descritos en la presente se presentan en una forma no solvatada. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente y pueden formarse durante el proceso de

crystalización con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol o similares. Los hidratos formados cuando el solvente es agua o los alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol. Además, los compuestos aquí provistos pueden presentarse tanto en formas solvatadas como no solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y métodos aquí estipulados.

[0083] Cuando se provee un rango de valores, se entiende que el límite superior y el inferior y cada valor comprendido entre ellos dentro del rango quedan comprendidos dentro de las formas de realización.

Compuestos

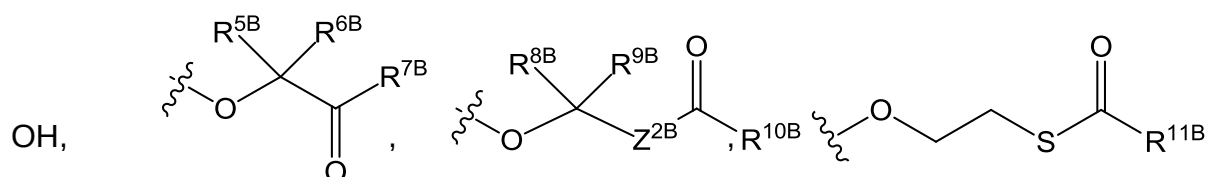
[0084] Ciertas formas de realización que se divulgan en este documento se refieren a un compuesto seleccionado entre la fórmula (I), la fórmula (II) y la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede:



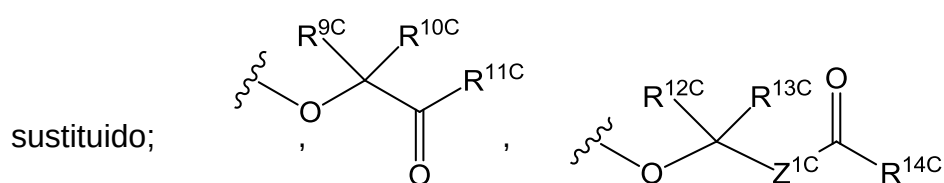
en la cual: B^{1A} , B^{1B} y B^{1C} pueden ser, independientemente, una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido; R^{1A} puede seleccionarse entre hidrógeno, un acilo opcionalmente sustituido, un aminoácido con enlace O opcionalmente sustituido,

$R^{6A}O-P(=Z^{1A})(OR^{7A})$, $R^{8A}O-P(=Z^{2A})(R^{9A})$ y $R^{10A}-P(=Z^{3A})(R^{11A})$; cuando la línea punteada (-----) de la fórmula (I) es un enlace simple, R^{2A} puede ser CH_2 y R^{3A} puede ser O (oxígeno); cuando la línea punteada (-----) de la fórmula (I) está ausente, R^{2A} puede seleccionarse de un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} sustituido, un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un $-O-$ alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un $-O-$

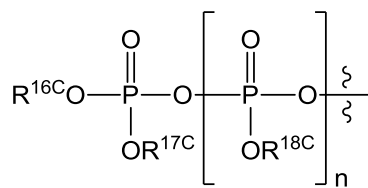
alquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un -O- alquinilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y ciano y R^{3A} puede seleccionarse entre OH, -OC(=O)R^A y un aminoácido con enlace O opcionalmente sustituido; R^{1B} puede seleccionarse entre O⁻,



un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido; R^{1C} y R^{2C} pueden seleccionarse, independientemente, entre O⁻, OH, un alcoxi C₁₋₆ opcionalmente

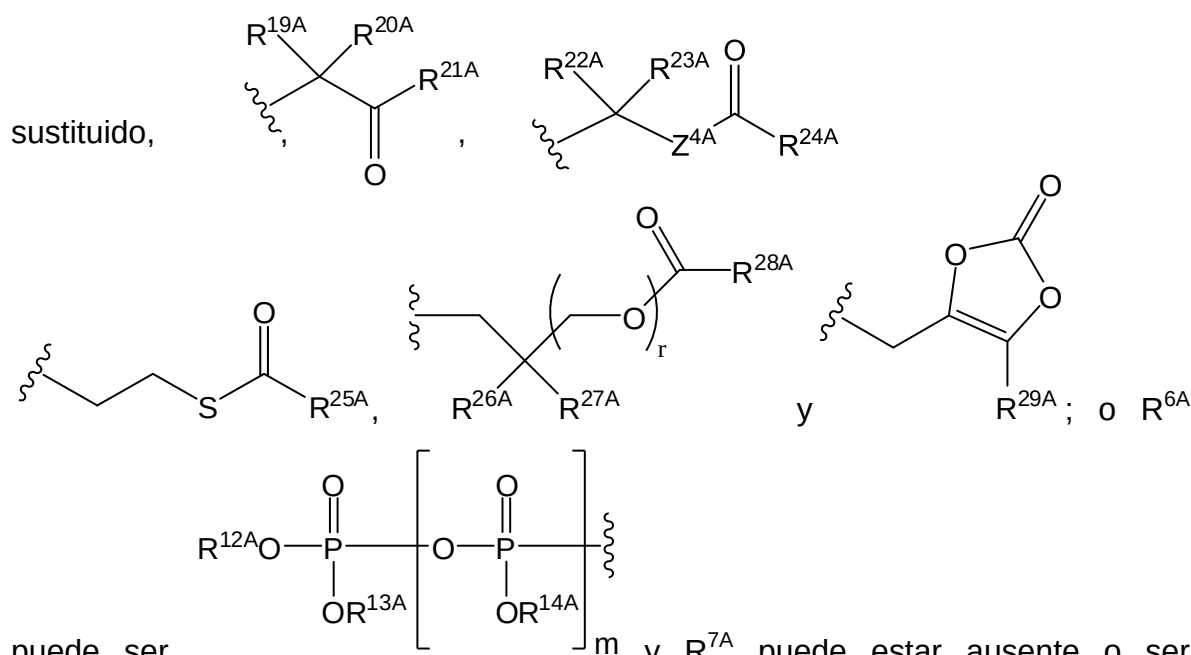


un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido; o R^{1C} puede ser

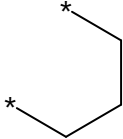
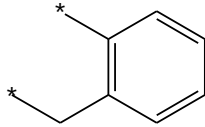


y R^{2C} puede ser O⁻ u OH;

R^{2B} y R^{3C} pueden seleccionarse, independientemente, entre un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un -O-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un -O-alquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un -O-alquinilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y ciano; R^{4C} puede seleccionarse entre OH, -OC(=O)R^C y un aminoácido con enlace O opcionalmente sustituido; R^{4A}, R^{3B} y R^{5C} pueden ser, independientemente, un halógeno; R^{5A}, R^{4B} y R^{6C} pueden ser, independientemente, hidrógeno o halógeno; R^{6A}, R^{7A} y R^{8A} pueden seleccionarse, independientemente, entre estar ausentes o ser hidrógeno, un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido, un $^{*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O}$ -alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un $^{*-(CR^{17A}R^{18A})_q-O}$ -alquenilo C₁₋₂₄ opcionalmente

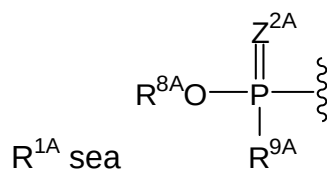


hidrógeno; o R^{6A} y R^{7A} pueden tomarse en conjunto para formar una parte

seleccionada entre un  opcionalmente sustituido y un  opcionalmente sustituido, donde los oxígenos conectados a R^{6A} y R^{7A} , el fósforo y la parte forman un sistema de anillos de seis a diez miembros;

R^{9A} puede seleccionarse, independientemente, entre un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquínilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, $NR^{30A}R^{31A}$, aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido; R^{10A} y R^{11A} pueden ser, independientemente, un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido; R^{12A} , R^{13A} y R^{14A} pueden, independientemente, estar ausentes o ser hidrógeno; cada R^{15A} , cada R^{16A} , cada R^{17A} y cada R^{18A} pueden ser, independientemente, hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido o alcoxi; R^{19A} , R^{20A} , R^{22A} , R^{23A} , R^{5B} , R^{6B} , R^{8B} , R^{9B} , R^{9C} , R^{10C} , R^{12C} y R^{13C} pueden seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R^{21A} , R^{24A} , R^{7B} , R^{10B} , R^{11C} y R^{14C} pueden seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un $-O-$ alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un $-O-$ arilo opcionalmente sustituido; R^{25A} , R^{29A} , R^{11B} y R^{15C} pueden seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R^{16C} , R^{17C} y R^{18C} pueden, independientemente, estar ausentes o ser hidrógeno; R^{26A} y R^{27A} pueden ser, independientemente, -

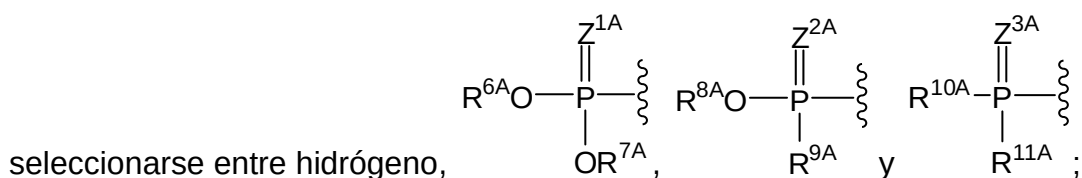
$C\equiv N$ o un sustituyente opcionalmente sustituido seleccionado entre organilcarbonilo C_{2-8} , alcoxicarbonilo C_{2-8} y organilaminocarbonilo C_{2-8} ; R^{28A} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido; R^{30A} y R^{31A} pueden seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido; para la fórmula (III),----- puede ser un enlace simple o un enlace doble; cuando ----- es un enlace simple, cada R^{7C} y cada R^{8C} pueden ser, independientemente, hidrógeno o halógeno; y cuando ----- es un enlace doble, cada R^{7C} está ausente y cada R^{8C} puede ser, independientemente, hidrógeno o halógeno; R^A y R^C pueden ser, independientemente, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, m y n pueden ser, independientemente, 0 o 1; p y q pueden seleccionarse, independientemente, entre 1, 2 y 3; r puede ser 1 o 2; Z^{1A} , Z^{2A} , Z^{3A} , Z^{4A} , Z^{1B} , Z^{2B} y Z^{1C} pueden ser, independientemente, O o S; y con la condición de que cuando la línea punteada (-----) de la fórmula (I) esté ausente;



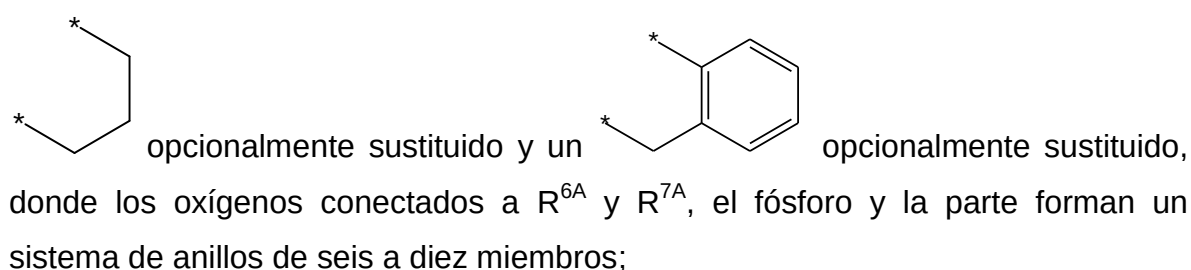
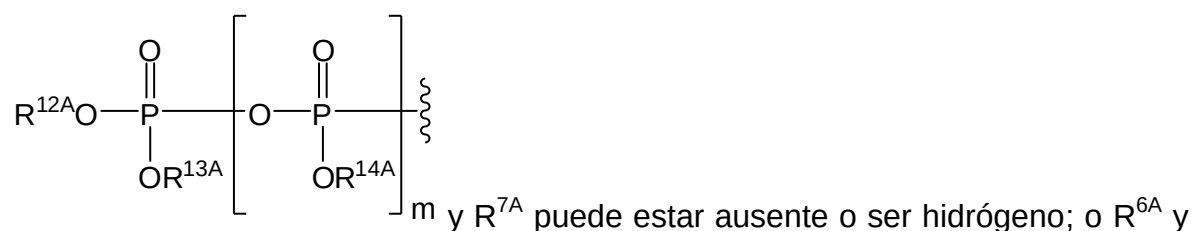
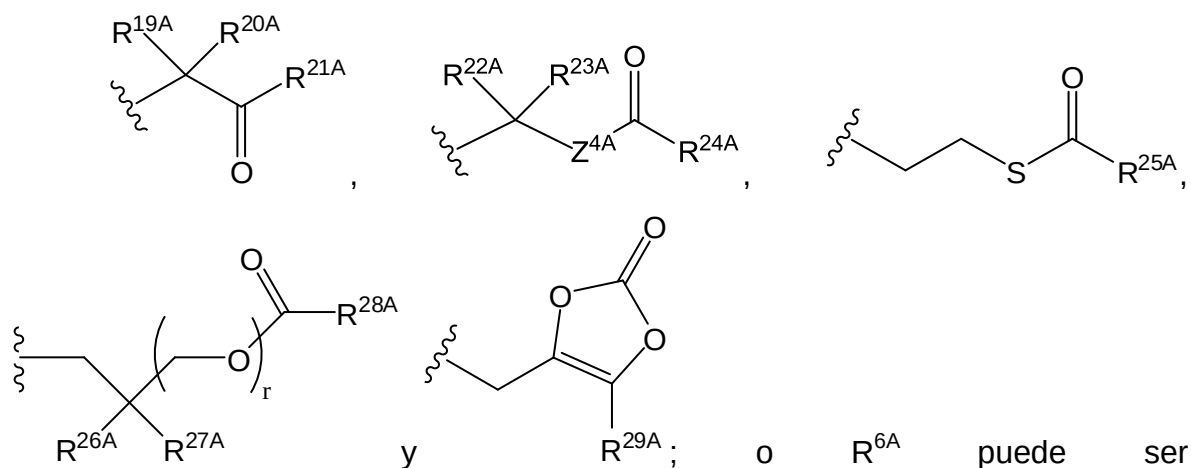
en la cual R^{8A} sea un alquilo C_{1-4} insustituido o fenilo, opcionalmente para-sustituido con un halógeno o metilo y R^{9A} sea éster metílico, éster etílico, éster isopropílico, éster n-butílico, éster bencílico o éster fenílico de un aminoácido seleccionado entre glicina, alanina, valina, leucina, fenilalanina, triptófano, metionina y prolina; R^{3A} sea OH; R^{4A} sea fluoro; R^{5A} sea fluoro o hidrógeno; y B^{1A} sea un uracilo insustituido; entonces R^{2A} no pueda ser $-OCH_3$; con la condición de que cuando la línea punteada (-----) de la fórmula (I) esté ausente; R^{1A} sea H; R^{3A} sea OH; R^{4A} sea fluoro; R^{5A} sea fluoro; y B^{1A} sea una citosina insustituida; entonces R^{2A} no puede ser alenilo; con la condición de que cuando la línea punteada (-----) de la fórmula (I) esté ausente; R^{1A} sea H; R^{3A} sea OH; R^{4A} sea fluoro; R^{5A} sea hidrógeno; y B^{1A} sea una timina insustituida; entonces R^{2A} no pueda ser alquilo C_1 sustituido con un N-amido opcionalmente sustituido (por ejemplo, $-NC(=O)CF_3$); y con la condición de que cuando la línea punteada (-----) de la fórmula (I) esté ausente; R^{1A} sea H; R^{3A} sea OH; R^{4A} sea fluoro; R^{5A} sea fluoro; y B^{1A} sea una citosina insustituida; entonces R^{2A} no pueda ser etinilo.

[0085] En ciertas formas de realización, el compuesto puede ser un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

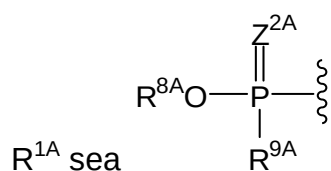
la cual: B^{1A} puede ser una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido; R^{1A} puede



cuando la línea punteada (-----) de la fórmula (I) es un enlace simple, R^{2A} es CH₂ y R^{3A} es O (oxígeno); cuando la línea punteada (-----) de la fórmula (I) está ausente, R^{2A} puede seleccionarse de un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un -O-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un -O-alquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un -O-alquinilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y ciano y R^{3A} es OH; R^{4A} puede ser un halógeno; R^{5A} puede ser hidrógeno o halógeno; R^{6A}, R^{7A} y R^{8A} pueden seleccionarse, independientemente, entre estar ausentes o ser hidrógeno, un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido, un $-(\text{CR}^{15\text{A}}\text{R}^{16\text{A}})_p\text{-O}$ -alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un $-(\text{CR}^{17\text{A}}\text{R}^{18\text{A}})_q\text{-O}$ -alquenilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido,

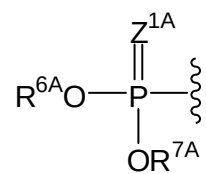


R^{9A} puede seleccionarse, independientemente, entre un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, $NR^{30A}R^{31A}$, aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido; R^{10A} y R^{11A} pueden ser, independientemente, un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido; R^{12A} , R^{13A} y R^{14A} pueden, independientemente, estar ausentes o ser hidrógeno; cada R^{15A} , cada R^{16A} , cada R^{17A} y cada R^{18A} pueden ser, independientemente, hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido o alcoxi; R^{19A} , R^{20A} , R^{22A} y R^{23A} pueden seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R^{21A} y R^{24A} pueden seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un $-O-$ alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un $-O-$ arilo opcionalmente sustituido; R^{25A} y R^{29A} pueden seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R^{26A} y R^{27A} pueden ser, independientemente, $-C\equiv N$ o un sustituyente opcionalmente sustituido seleccionado entre organilcarbonilo C_{2-8} , alcoxycarbonilo C_{2-8} y organilaminocarbonilo C_{2-8} ; R^{28A} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido; R^{30A} y R^{31A} pueden seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido; m puede ser 0 o 1; p y q pueden seleccionarse, independientemente, entre 1, 2 y 3; r puede ser 1 o 2; Z^{1A} , Z^{2A} , Z^{3A} y Z^{4A} pueden ser, independientemente, O o S. En ciertas formas de realización, un compuesto de la fórmula (I) puede tener una estructura como la que se muestra en la presente, con la condición de que cuando la línea punteada (-----) de la fórmula (I) está ausente;



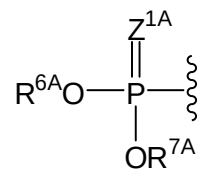
en la cual R^{8A} sea un alquilo C_{1-4} insustituido o fenilo, opcionalmente, para-sustituido con un halógeno o metilo y R^{9A} sea éster metílico, éster etílico, éster isopropílico, éster n-butílico, éster bencílico o éster fenílico de un aminoácido

seleccionado entre glicina, alanina, valina, leucina, fenilalanina, triptófano, metionina y prolina; R^{3A} sea OH; R^{4A} sea fluoro; R^{5A} sea fluoro o hidrógeno; y B^{1A} sea un uracilo insustituido; entonces R^{2A} no pueda ser $-OCH_3$; con la condición de que cuando la línea punteada (-----) de la fórmula (I) esté ausente; R^{1A} sea H; R^{3A} sea OH; R^{4A} sea fluoro; R^{5A} sea fluoro; y B^{1A} sea una citosina insustituida; entonces R^{2A} no pueda ser alenilo; con la condición de que cuando la línea punteada (-----) de la fórmula (I) esté ausente; R^{1A} sea H; R^{3A} sea OH; R^{4A} sea fluoro; R^{5A} sea hidrógeno; y B^{1A} sea una timina insustituida; entonces R^{2A} no pueda ser alquilo C_1 sustituido con un N-amido; y con la condición de que cuando la línea punteada (-----) de la fórmula (I) esté ausente; R^{1A} sea H; R^{3A} sea OH; R^{4A} sea fluoro; R^{5A} sea fluoro; y B^{1A} sea una citosina insustituida; entonces R^{2A} no pueda ser etinilo.



[0086] En ciertas formas de realización, R^{1A} puede ser

En ciertas formas de realización, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos hidrógeno. En otras formas de realización, R^{6A} y R^{7A} pueden estar los dos ausentes. En otras formas de realización más, R^{6A} o R^{7A} , al menos uno de ellos, puede estar ausente. En otras formas de realización más todavía, R^{6A} o R^{7A} , al menos uno de ellos, puede ser hidrógeno. Los expertos en la técnica entienden que cuando R^{6A} y/o R^{7A} están ausentes, el o los oxígenos asociados tendrán una carga negativa. Por ejemplo, cuando R^{6A} está ausente, el oxígeno asociado con R^{6A} tendrá una carga negativa. En ciertas formas de realización, Z^{1A} puede ser O (oxígeno). En otras formas de realización, Z^{1A} puede ser S (azufre). En ciertas formas de realización, R^{1A} puede ser un monofosfato. En otras formas de realización, R^{1A} puede ser un monotiofosfato.



[0087] En ciertas formas de realización, cuando R^{1A} es

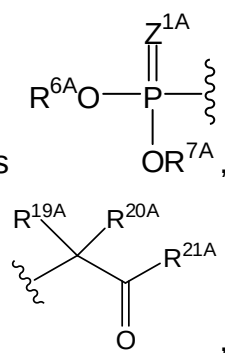
R^{6A} o R^{7A} uno de ellos, puede ser hidrógeno y el otro R^{6A} o R^{7A} se selecciona entre un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{6A} o R^{7A} uno de ellos puede ser hidrógeno y el otro R^{6A} o R^{7A} puede

ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden seleccionarse, independientemente, entre un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden ser un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{6A} y R^{7A} pueden ser, independientemente, una versión opcionalmente sustituido de lo siguiente: miristoleilo, miristilo, palmitoleilo, palmitilo, sapienilo, oleilo, elaidilo, vaccenilo, linoleilo, α -linolenilo, araquidonilo, eicosapentaenilo, erucilo, docosahexaenilo, caprililo, caprilo, laurilo, estearilo, araquidilo, behenilo, lignocerilo y cerotilo.

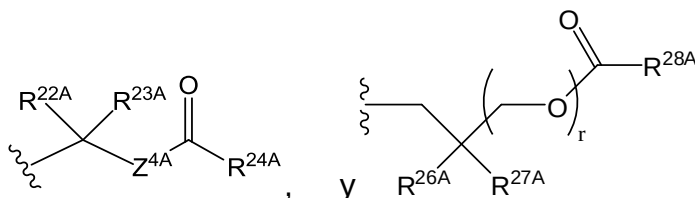
[0088] En ciertas formas de realización, R^{6A} o R^{7A} al menos uno de ellos puede ser $^{*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O}$ alquilo C_{1-24} . En otras formas de realización, R^{6A} y R^{7A} ambos pueden ser $^{*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O}$ alquilo C_{1-24} . En ciertas formas de realización, cada R^{15A} y cada R^{16A} son hidrógeno. En otras formas de realización, R^{15A} o R^{16A} al menos uno de ellos es un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{15A} o R^{16A} al menos de ellos es alcoxi (por ejemplo, benzoxi). En ciertas formas de realización, p puede ser 1. En otras formas de realización, p puede ser 2. En otras formas de realización más, p puede ser 3.

[0089] En ciertas formas de realización, R^{6A} o R^{7A} al menos uno de ellos puede ser $^{*-(CR^{17A}R^{18A})_q-O}$ alquenilo C_{2-24} . En otras formas de realización, R^{6A} y R^{7A} ambos pueden ser $^{*-(CR^{17A}R^{18A})_q-O}$ alquenilo C_{2-24} . En ciertas formas de realización, cada R^{17A} y cada R^{18A} son hidrógeno. En otras formas de realización, R^{17A} o R^{18A} , al menos uno de ellos es un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, q puede ser 1. En otras formas de realización, q puede ser 2. En otras formas de realización más, q puede ser 3. Cuando R^{6A} o R^{7A} al menos uno de ellos es $^{*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O}$ alquilo C_{1-24} o $^{*-(CR^{17A}R^{18A})_q-O}$ alquenilo C_{2-24} , el alquilo C_{1-24} puede seleccionarse entre: caprililo, caprilo, laurilo, miristilo, palmitilo, estearilo, araquidilo, behenilo, lignocerilo y cerotilo y el alquenilo C_{2-24} puede seleccionarse entre miristoleilo, palmitoleilo, sapienilo, oleilo, elaidilo, vaccenilo, linoleilo, α -linolenilo, araquidonilo, eicosapentaenilo, erucilo y docosahexaenilo.

[0090] En ciertas formas de realización, cuando R^{1A} es

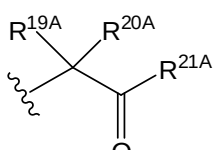
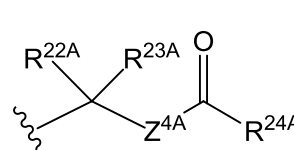


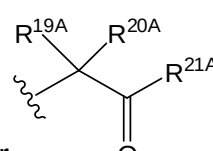
R^{6A} o R^{7A} , al menos uno de ellos, puede seleccionarse de

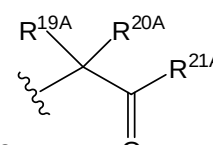


; y el otro, R^{6A} o R^{7A} puede seleccionarse entre estar ausente, ser hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido.

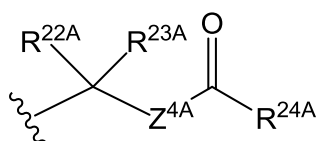
[0091] En ciertas formas de realización, R^{6A} o R^{7A} , al menos uno de

ellos, puede ser  o . En ciertas formas de

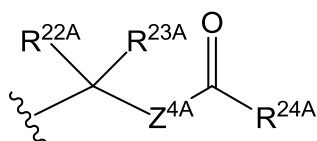
realización, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden ser . Cuando R^{6A} o R^{7A} , ya

sea uno de ellos o los dos, son , R^{19A} y R^{20A} pueden seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; y R^{21A} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un $-O-$ alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un $-O-$ arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{19A} y R^{20A} pueden ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{19A} o R^{20A} al menos uno de ellos, puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{21A} puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R^{21A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, R^{21A} puede ser un $-O-$ alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido o un $-O-$ arilo opcionalmente sustituido.

[0092] En ciertas formas de realización, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden ser

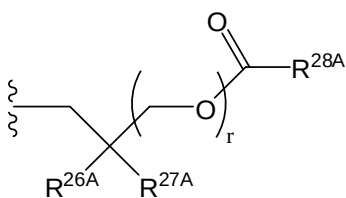


. Cuando R^{6A} o R^{7A} , ya sea uno de ellos o ambos, son

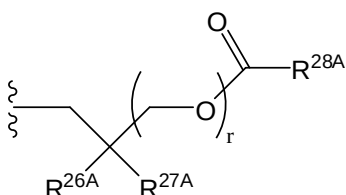


, R^{22A} y R^{23A} puede seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R^{24A} puede seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un $-O-$ alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un $-O-$ arilo opcionalmente sustituido; y Z^{4A} puede ser, independientemente, O (oxígeno) o S (azufre). En ciertas formas de realización, R^{22A} y R^{23A} pueden ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{22A} o R^{23A} , al menos uno de ellos puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{24A} puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R^{24A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, R^{24A} puede ser un $-O-$ alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido o un $-O-$ arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, Z^{4A} puede ser O (oxígeno). En otras formas de realización, Z^{4A} puede ser S (azufre). En ciertas formas de realización, R^{6A} o R^{7A} , uno de ellos o ambos, puede ser isopropilcarboniloximetilo. En ciertas formas de realización, R^{6A} o R^{7A} , uno de ellos o ambos, puede ser pivaloiloximetilo.

[0093] En ciertas formas de realización, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden ser

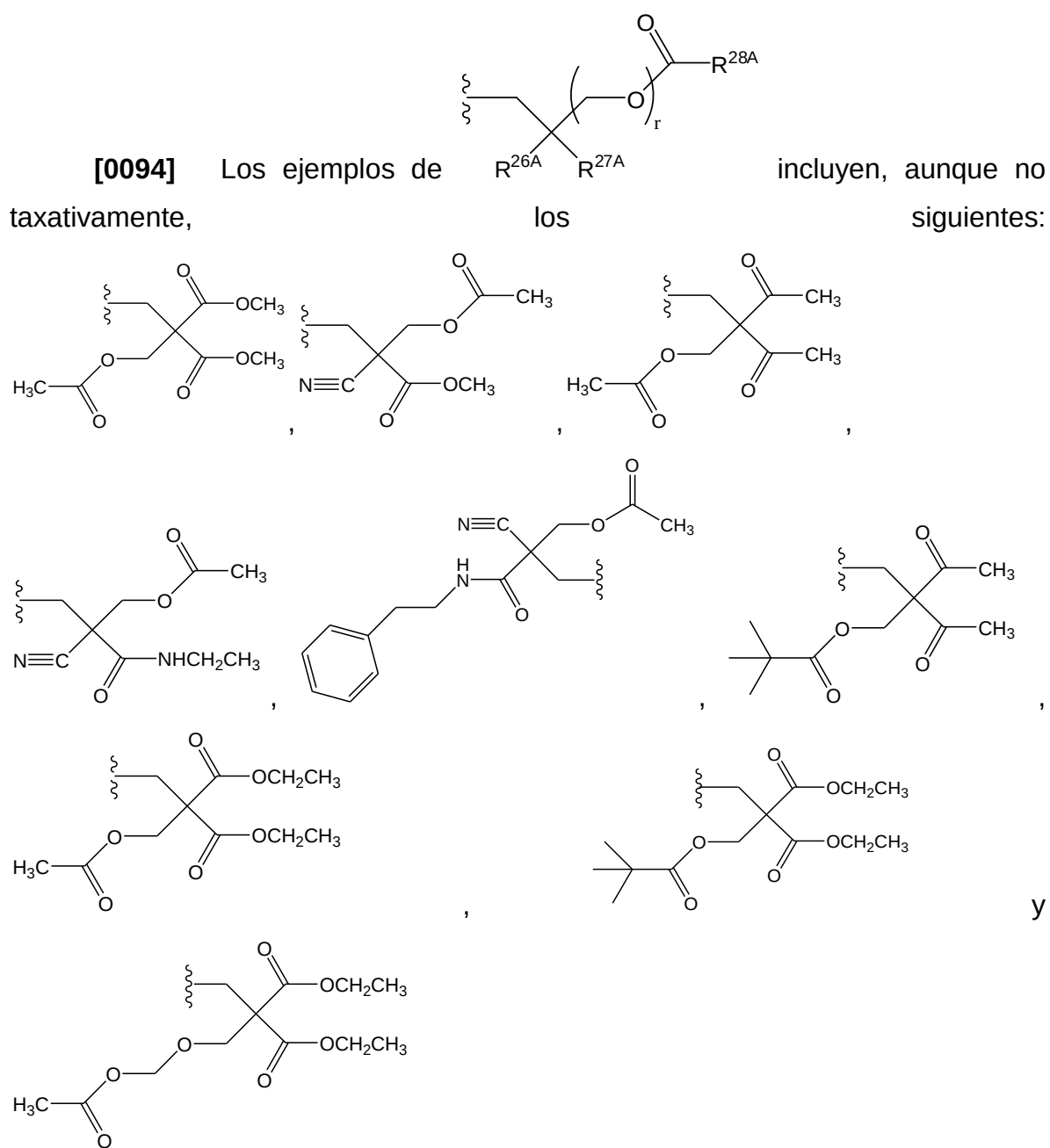


. Cuando R^{6A} o R^{7A} , uno de ellos o ambos, son



, R^{26A} y R^{27A} pueden ser, independientemente, $-C\equiv N$ o un sustituyente opcionalmente sustituido seleccionado entre organilcarbonilo C_{2-8} , alcoxicarbonilo C_{2-8} y organilaminocarbonilo C_{2-8} ; R^{28A} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alqueno C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquino C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un cicloalqueno C_{3-6} opcionalmente sustituido; y r puede ser 1 o 2. En ciertas formas de realización, R^{26A} puede ser -

$C\equiv N$ y R^{27A} puede ser un alcóxicarbonilo C_{2-8} opcionalmente sustituido, tales como $-C(=O)OCH_3$. En otras formas de realización, R^{26A} puede ser $-C\equiv N$ y R^{27A} puede ser un organilaminocarbonilo C_{2-8} opcionalmente sustituido, por ejemplo, $-C(=O)NHCH_2CH_3$ y $-C(=O)NHCH_2CH_2$ fenilo. En ciertas formas de realización, tanto R^{26A} como R^{27A} pueden ser un organilcarbonilo C_{2-8} opcionalmente sustituido, tales como $-C(=O)CH_3$. En ciertas formas de realización, tanto R^{26A} como R^{27A} pueden ser un alcóxicarbonilo C_{1-8} opcionalmente sustituido, por ejemplo, $-C(=O)OCH_2CH_3$ y $-C(=O)OCH_3$. En ciertas formas de realización, incluidas las que se describen en este párrafo, R^{28A} puede ser un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido. En cierta forma de realización, R^{28A} puede ser metilo o terc-butilo. En ciertas formas de realización, r puede ser 1. En otras formas de realización, r puede ser 2.

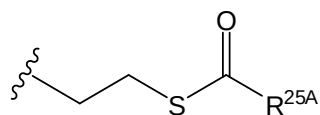


[0095] En ciertas formas de realización, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos un anillo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{6A} o R^{7A} , al

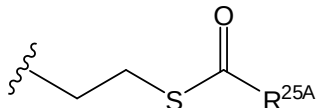
menos uno de ellos, puede ser un arilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden ser un fenilo opcionalmente sustituido o un naftilo opcionalmente sustituido. Cuando está sustituido, el arilo sustituido puede estar sustituido con 1, 2, 3 o más de 3 sustituyentes. Cuando hay más de dos sustituyentes presentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En ciertas formas de realización, cuando R^{6A} o R^{7A} , al menos uno de ellos, es un fenilo sustituido, el fenilo sustituido puede ser un para-, orto- o meta- fenilo sustituido.

[0096] En ciertas formas de realización, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{6A} o R^{7A} , al menos uno de ellos puede ser un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden ser un bencilo opcionalmente sustituido. Cuando está sustituido, el grupo bencilo sustituido puede estar sustituido con 1, 2, 3 o más de 3 sustituyentes. Cuando hay más de dos sustituyentes presentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En ciertas formas de realización, el grupo arilo del aril(alquilo C_{1-6}) puede ser un para-, orto- o meta-fenilo sustituido.

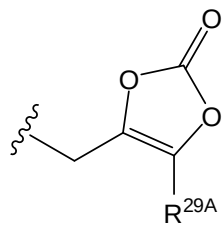
[0097] En ciertas formas de realización, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos



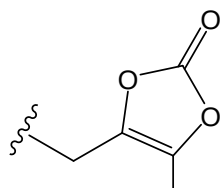
. En ciertas formas de realización, R^{6A} o R^{7A} , al menos uno

de ellos pueden ser . En ciertas formas de realización, R^{25A} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{25A} puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, R^{25A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{25A} puede ser un alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena recta y ramificada) y hexilo (de cadena recta y ramificada).

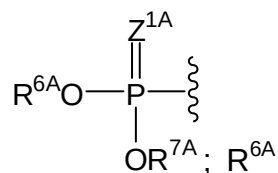
[0098] En ciertas formas de realización, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos



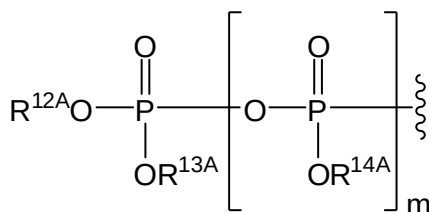
. En ciertas formas de realización, R^{6A} o R^{7A} , al menos uno de



ellos, puede ser R^{29A} . En ciertas formas de realización, R^{29A} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{29A} puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{29A} puede ser un C_{1-4} alquilo, tales como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo y t-butilo. En otras formas de realización más, R^{29A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido, tales como un fenilo opcionalmente sustituido o un naftilo opcionalmente sustituido.

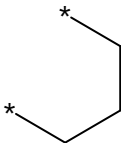


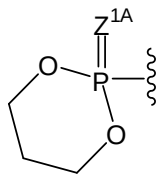
[0099] En ciertas formas de realización, R^{1A} puede

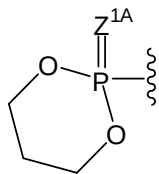


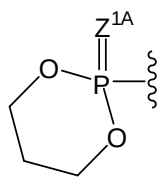
puede ser R^{12A} , R^{13A} y R^{14A} pueden, independientemente, estar ausentes o ser hidrógeno; y m puede ser 0 o 1. En ciertas formas de realización, m puede ser 0 y R^{7A} , R^{12A} y R^{13A} pueden, independientemente, estar ausentes o ser hidrógeno. En otras formas de realización, m puede ser 1 y R^{7A} , R^{12A} , R^{13A} y R^{14A} pueden, independientemente, estar ausentes o ser hidrógeno. Los expertos en la técnica entienden que cuando m es 0, R^{6A} puede ser difosfato, cuando Z^{1A} es oxígeno, o un alfa-tiodifosfato, cuando Z^{1A} es azufre. Del mismo modo, los expertos en la técnica entienden que cuando m es 1, R^{6A} puede ser trifosfato, cuando Z^{1A} es oxígeno, o un alfa-tiotrifosfato, cuando Z^{1A} es azufre.

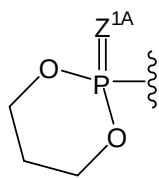
[0100] En ciertas formas de realización, R^{6A} y R^{7A} pueden tomarse en

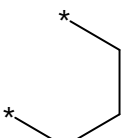
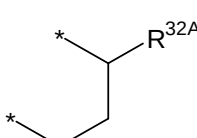
conjunto para formar un  opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^{1A}



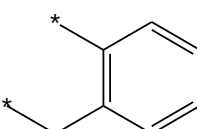
puede ser un  opcionalmente sustituido. Cuando está sustituido, el anillo puede estar sustituido 1, 2, 3 o 3 o más veces. Cuando está sustituido con múltiples sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En

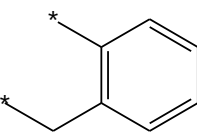


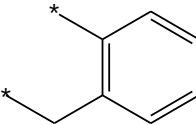
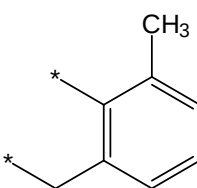
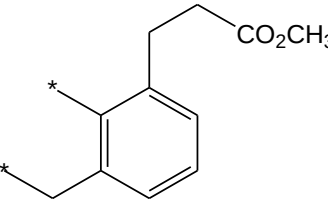
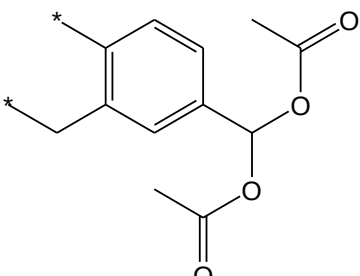
ciertas formas de realización, cuando R^{1A} es , el anillo puede estar sustituido con un grupo arilo opcionalmente sustituido y/o un heteroarilo opcionalmente sustituido. Un ejemplo de un heteroarilo adecuado es el piridinilo. En ciertas formas de realización, R^{6A} y R^{7A} pueden tomarse en conjunto para

formar un  opcionalmente sustituido, tal como , en la cual R^{32A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido.

[0101] En ciertas formas de realización, R^{6A} y R^{7A} pueden tomarse en

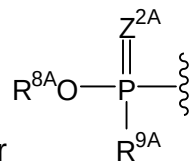
conjunto para formar un  opcionalmente sustituido, donde los oxígenos conectados a R^{6A} y R^{7A} , el fósforo y la parte forman un sistema de anillos

de seis a diez miembros. Los ejemplos de un  opcionalmente

sustituido incluyen , ,  y .

[0102] En ciertas formas de realización, R^{6A} y R^{7A} pueden ser iguales. En ciertas formas de realización, R^{6A} y R^{7A} pueden ser diferentes.

[0103] En ciertas formas de realización, Z^{1A} puede ser oxígeno. En otras formas de realización, Z^{1A} puede ser azufre.



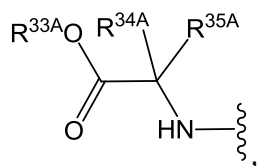
[0104] En ciertas formas de realización, R^{1A} puede ser

En ciertas formas de realización, R^{8A} puede seleccionarse entre estar ausente o ser hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_2 .

²⁴ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido; y R^{9A} puede seleccionarse, independientemente, entre un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

[0105] En ciertas formas de realización, R^{8A} puede ser hidrógeno y R^{9A} puede ser un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C₁₋₆ adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena recta y ramificada) y hexilo (de cadena recta y ramificada). En otras formas de realización, R^{8A} puede ser hidrógeno y R^{9A} puede ser NR^{30A}R^{31A}, en la cual R³⁰ y R³¹ pueden seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

[0106] En ciertas formas de realización, R^{8A} puede estar ausente o ser hidrógeno; y R^{9A} puede ser un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R^{8A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido; y R^{9A} puede ser un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, R^{8A} puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^{9A} puede ser un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{9A} puede seleccionarse entre alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y derivados de éster de los mismos. Los ejemplos de un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituidos incluyen las versiones opcionalmente sustituidas de lo siguiente: éster isopropílico de alanina, éster ciclohexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina y éster isopropílico de leucina. En ciertas formas de realización, R^{9A} puede tener la estructura

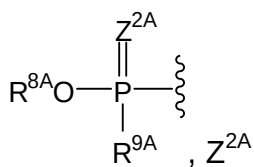
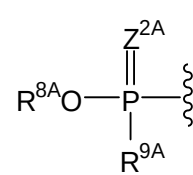


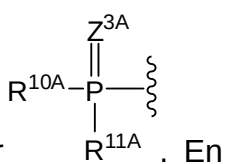
en la cual R^{33A} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo

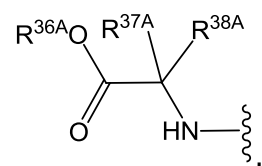
opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R^{34A} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₁₀ opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido; y R^{35A} puede ser hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido; o R^{34A} y R^{35A} pueden tomarse en conjunto para formar un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

[0107] Cuando R^{34A} está sustituido, R^{34A} puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En ciertas formas de realización, R^{34A} puede ser un insustituido alquilo C₁₋₆, tales como los descritos en la presente. En ciertas formas de realización, R^{34A} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{34A} puede ser metilo. En ciertas formas de realización, R^{33A} puede ser un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C₁₋₆ opcionalmente sustituidos incluyen variantes opcionalmente sustituidas de lo siguiente: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena recta y ramificada) y hexilo (de cadena recta y ramificada). En ciertas formas de realización, R^{33A} puede ser metilo o isopropilo. En ciertas formas de realización, R^{33A} puede ser etilo o neopentilo. En otras formas de realización, R^{33A} puede ser un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. Los ejemplos de cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de lo siguiente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una forma de realización, R^{33A} puede ser un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, R^{33A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido, tales como fenilo y naftilo. En otras formas de realización más todavía, R^{33A} puede ser un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{33A} puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{33A} puede ser un haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, por ejemplo, CF₃. En ciertas formas de realización, R^{35A} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{35A} puede ser un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una forma de realización, R^{35A} puede ser metilo. En ciertas formas de realización, R^{34A} y R^{35A} pueden tomarse en conjunto para formar un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. Los ejemplos de cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de lo siguiente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Según los grupos que se seleccionen para R^{34A} y R^{35A}, el

carbono al que R^{34A} y R^{35A} están unidos puede ser un centro quiral. En cierta forma de realización, el carbono al cual R^{34A} y R^{35A} están unidos puede ser un centro quiral(R)-+. En otras formas de realización, el carbono al cual R^{34A} y R^{35A} están unidos puede ser un centro quiral (S).

[0108] En ciertas formas de realización, cuando R^{1A} es , Z^{2A} puede ser O (oxígeno). En otras formas de realización, cuando R^{1A} es , Z^{2A} puede ser S (azufre).

[0109] En ciertas formas de realización, R^{1A} puede ser . En ciertas formas de realización, R^{10A} y R^{11A} pueden ser ambos un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{10A} y R^{11A} pueden seleccionarse, independientemente, entre alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y derivados éster de los mismos. En ciertas formas de realización, R^{10A} y R^{11A} pueden ser una versión opcionalmente sustituida de lo siguiente: éster isopropílico de alanina, éster ciclohexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina y éster isopropílico de leucina. En ciertas formas de realización, R^{10A} y R^{11A} pueden tener, independientemente, la estructura

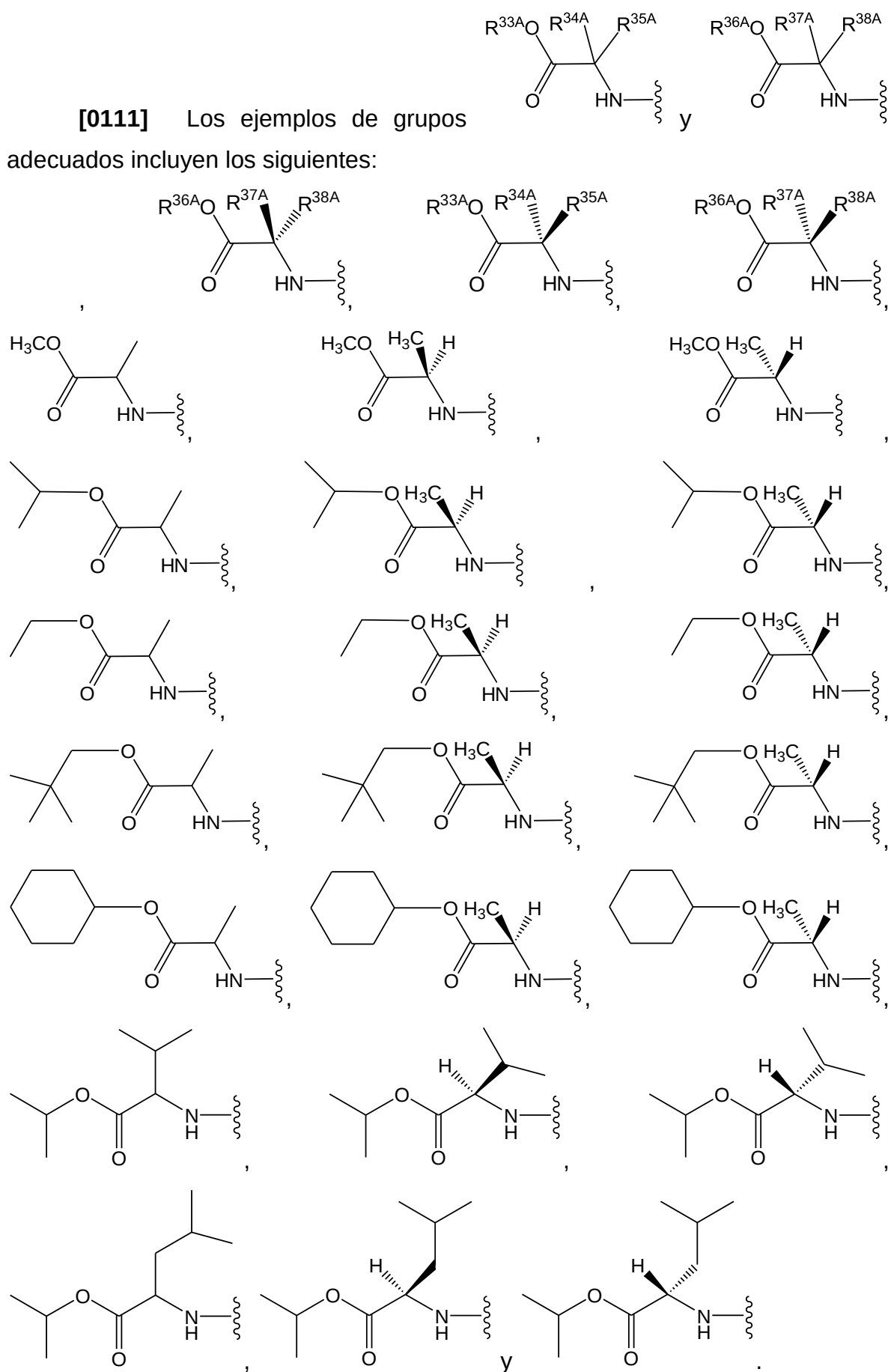


en la cual R^{36A} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R^{37A} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{38A} puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-4}

opcionalmente sustituido; o R^{37A} y R^{38A} pueden tomarse en conjunto para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido .

[0110] Cuando R^{37A} está sustituido, R^{37A} puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En ciertas formas de realización, R^{37A} puede ser un alquilo C_{1-6} insustituido, tales como los descritos en la presente. En ciertas formas de realización, R^{37A} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{37A} puede ser metilo. En ciertas formas de realización, R^{36A} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C_{1-6} opcionalmente sustituidos incluyen variantes opcionalmente sustituidas de lo siguiente: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena recta y ramificada) y hexilo (de cadena recta y ramificada). En ciertas formas de realización, R^{36A} puede ser metilo o isopropilo. En ciertas formas de realización, R^{36A} puede ser etilo o neopentilo. En otras formas de realización, R^{36A} puede ser un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de lo siguiente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una forma de realización, R^{36A} puede ser un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, R^{36A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido, tales como fenilo y naftilo. En otras formas de realización más todavía, R^{36A} puede ser un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{36A} puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{36A} puede ser un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, por ejemplo, CF_3 . En ciertas formas de realización, R^{38A} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{38A} puede ser un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una forma de realización, R^{38A} puede ser metilo. En ciertas formas de realización, R^{37A} y R^{38A} pueden tomarse en conjunto para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de lo siguiente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Según los grupos que se seleccionen para R^{37A} y R^{38A} , el carbono al cual R^{37A} y R^{38A} están unidos puede ser un centro quiral. En cierta forma de realización, el carbono al cual R^{37A} y R^{38A} están unidos puede ser un centro quiral(R). En otras formas de realización, el carbono al cual R^{37A} y R^{38A} están unidos puede ser un centro quiral (S).

[0111] Los ejemplos de grupos adecuados incluyen los siguientes:



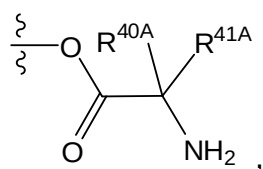
[0112] En ciertas formas de realización, R^{10A} y R^{11A} pueden ser iguales. En ciertas formas de realización, R^{10A} y R^{11A} pueden ser diferentes.

[0113] En ciertas formas de realización, Z^{3A} puede ser O (oxígeno). En otras formas de realización, Z^{3A} puede ser S (azufre).

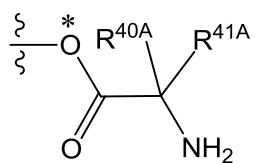
[0114] En ciertas formas de realización, R^{1A} puede ser hidrógeno. En

ciertas formas de realización, R^{1A} puede ser un acilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R^{1A} puede ser $-C(=O)R^{39A}$, en la cual R^{39A} puede seleccionarse entre un alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C_{5-8} opcionalmente sustituido, un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un heterocicliil(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{39A} puede ser un alquilo C_{1-12} sustituido. En otras formas de realización, R^{39A} puede ser un alquilo C_{1-12} insustituido.

[0115] En otras formas de realización más, R^{1A} puede ser un aminoácido con enlace O opcionalmente sustituido. Los ejemplos de aminoácidos con enlace O adecuados incluyen: alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Los ejemplos adicionales de aminoácidos adecuados incluyen, aunque no taxativamente, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina. En ciertas formas de realización, el aminoácido con enlace O puede tener la estructura



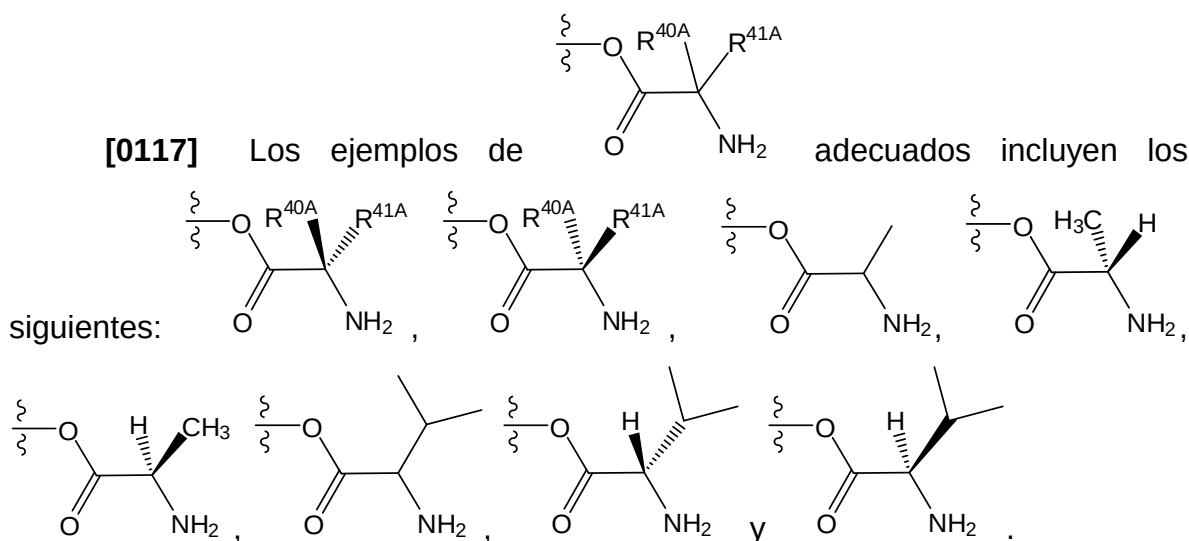
en la cual R^{40A} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{41A} puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^{40A} y R^{41A} pueden tomarse en conjunto para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Los expertos en la técnica entienden que cuando R^{1A} es un aminoácido con enlace O opcionalmente sustituido, el oxígeno de $R^{1A}O^-$ de la fórmula (I) es parte del aminoácido con enlace O opcionalmente sustituido. Por ejemplo, cuando R^{1A} es



, el oxígeno indicado con “*” es el oxígeno de $R^{1A}O^-$ de la

fórmula (I).

[0116] Cuando R^{40A} es sustituido, R^{40A} puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En ciertas formas de realización, R^{40A} puede ser un alquilo C_{1-6} insustituido, tales como los descritos en la presente. En ciertas formas de realización, R^{40A} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{40A} puede ser metilo. En ciertas formas de realización, R^{41A} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{41A} puede ser un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una forma de realización, R^{41A} puede ser metilo. Según los grupos que se seleccionen para R^{40A} y R^{41A} , el carbono al cual R^{40A} y R^{41A} están unidos puede ser un centro quiral. En cierta forma de realización, el carbono al cual R^{40A} y R^{41A} están unidos puede ser un centro quiral (R). En otras formas de realización, el carbono al cual R^{40A} y R^{41A} están unidos puede ser un centro quiral (S).



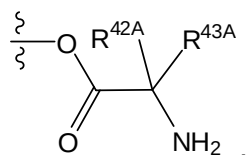
[0118] En ciertas formas de realización, la línea punteada (-----) puede ser un enlace simple, R^{2A} puede ser CH_2 y R^{3A} puede ser O (oxígeno). Cuando la línea punteada (-----) es un enlace simple, R^{2A} es CH_2 y R^{3A} es O (oxígeno), se forma un anillo de 4 miembros que incluye el 2'-carbono y el 3'-carbono del anillo de pentosa. En otras formas de realización, la línea punteada (-----) puede estar ausente, R^{2A} puede seleccionarse de un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un -O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un -O-alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un -O-alquinilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y ciano y R^{3A} puede seleccionarse entre OH, $-C(=O)R^A$ y un aminoácido con enlace O, $OC(=O)R^A$ opcionalmente sustituido.

[0119] Son varios los grupos que pueden unirse en la posición 4' del anillo de pentosa. En ciertas formas de realización, R^{2A} puede ser un alquilo C_{1-6}

opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C_{1-6} adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena recta y ramificada) y hexilo (de cadena recta y ramificada). En ciertas formas de realización, R^{2A} puede ser un alquilo C_{1-6} insustituido. En otras formas de realización, R^{2A} puede ser un alquilo C_{1-6} sustituido. Por ejemplo, R^{2A} puede ser un alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno, un alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, un alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi o un alquilo C_{1-6} sustituido con sulfenilo (por ejemplo, alquilo $-C_{1-6}-S$ -alquilo C_{1-6}). En otras formas de realización, R^{2A} puede ser un haloalquilo C_{1-6} . En otras formas de realización, R^{2A} puede ser un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{2A} puede ser un alquenilo C_{2-6} sustituido. En otras formas de realización, R^{2A} puede ser un alquenilo C_{2-6} insustituido. Por ejemplo, R^{2A} puede ser etenilo, propenilo o alenilo. En otras formas de realización más, R^{2A} puede ser un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{2A} puede ser un alquinilo C_{2-6} sustituido. En otras formas de realización, R^{2A} puede ser un alquinilo C_{2-6} insustituido. Los alquinilos C_{2-6} adecuados incluyen etinilo y propinilo. En otras formas de realización más todavía, R^{2A} puede ser un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{2A} puede ser un cicloalquilo C_{3-6} sustituido. En otras formas de realización, R^{2A} puede ser un cicloalquilo C_{3-6} insustituido. Una lista no limitativa de cicloalquilos C_{3-6} incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R^{2A} puede ser un $-O$ -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{2A} puede ser un $-O$ -alquilo C_{1-6} sustituido. En otras formas de realización, R^{2A} puede ser un $-O$ -alquilo C_{1-6} insustituido. Los ejemplos de los grupos O -alquilo C_{1-6} adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi (de cadena recta y ramificada) y hexoxi (de cadena recta y ramificada). En otras formas de realización, R^{2A} puede ser un $-O$ -alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{2A} puede ser un $-O$ -alquenilo C_{3-6} sustituido. En otras formas de realización, R^{2A} puede ser un $-O$ -alquenilo C_{2-6} insustituido. En otras formas de realización más, R^{2A} puede ser un $-O$ -alquinilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{2A} puede ser un $-O$ -alquinilo C_{3-6} sustituido. En otras formas de realización, R^{2A} puede ser un alquinilo $-O-C_{3-6}$ insustituido. En otras formas de realización más todavía, R^{2A} puede ser ciano.

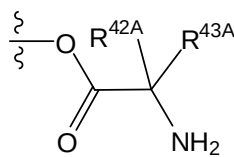
[0120] Los grupos unidos en la posición 3' del anillo de pentosa pueden variar. En ciertas formas de realización, incluidas las del párrafo [0119], R^{3A} puede ser OH. En otras formas de realización, incluidas las del párrafo [0119], R^{3A} puede ser un aminoácido con enlace O opcionalmente sustituido. Los ejemplos de

aminoácidos con enlace O adecuados incluyen alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Los ejemplos adicionales de aminoácidos adecuados incluyen, aunque no taxativamente, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina. En ciertas formas de realización, el aminoácido con enlace O puede tener la estructura

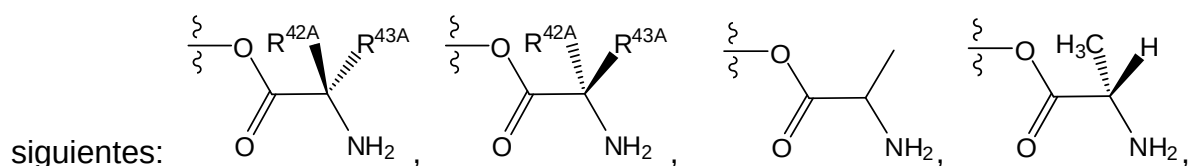


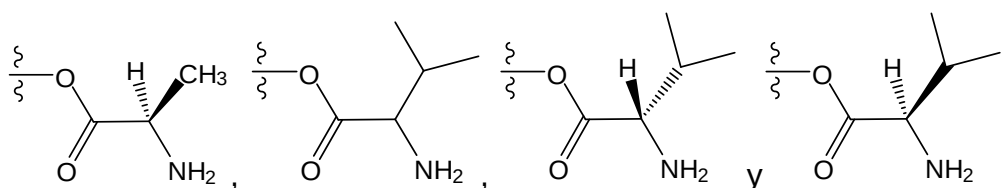
en la cual R^{42A} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{43A} puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^{42A} y R^{43A} pueden tomarse en conjunto para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

[0121] Cuando R^{42A} está sustituido, R^{42A} puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En ciertas formas de realización, R^{42A} puede ser un alquilo C_{1-6} insustituido, tales como los descritos en la presente. En ciertas formas de realización, R^{42A} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{42A} puede ser metilo. En ciertas formas de realización, R^{43A} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{43A} puede ser un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una forma de realización, R^{43A} puede ser metilo. Según los grupos que se seleccionen para R^{42A} y R^{43A} , el carbono al cual R^{42A} y R^{43A} están unidos puede ser un centro quiral. En cierta forma de realización, el carbono al cual R^{42A} y R^{43A} están unidos puede ser un centro quiral (R). En otras formas de realización, el carbono al cual R^{42A} y R^{43A} están unidos puede ser un centro quiral (S).



[0122] Los ejemplos de adecuados incluyen los



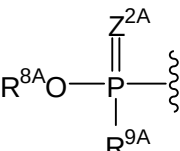


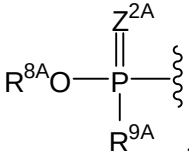
[0123] En otras formas de realización más, incluidas las del párrafo [0119], R^{3A} puede ser $-OC(=O)R^{A}$, en la cual R^{A} puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{A} puede ser un alquilo C_{1-8} sustituido. En otras formas de realización, R^{A} puede ser un alquilo C_{1-8} insustituido. En otras formas de realización más, incluidas las del párrafo [0119], R^{3A} puede ser un $-O$ -acilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más todavía, incluidas las del párrafo [0119], R^{3A} puede ser $-OC(=O)R^{44A}$, en la cual R^{44A} puede seleccionarse de un alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C_{5-8} opcionalmente sustituido, un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un heterocicli(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{44A} puede ser un alquilo C_{1-12} sustituido. En otras formas de realización, R^{44A} puede ser un alquilo C_{1-12} insustituido.

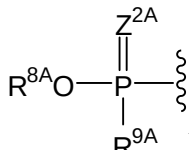
[0124] Diversos sustituyentes pueden estar presentes en la posición 2' del anillo de pentosa. En ciertas formas de realización, R^{5A} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{5A} puede ser halógeno, por ejemplo, fluoro. En ciertas formas de realización, R^{4A} puede ser halógeno, tales como fluoro. En ciertas formas de realización, R^{5A} puede ser hidrógeno y R^{4A} puede ser halógeno. En otras formas de realización, R^{4A} y R^{5A} pueden ser ambos halógeno.

[0125] En ciertas formas de realización, ---- puede ser un enlace simple, R^{4A} puede ser fluoro, R^{5A} puede ser hidrógeno y R^{2A} puede ser un C_{1-6} haloalquilo. En ciertas formas de realización, ---- puede ser un enlace simple, R^{4A} puede ser fluoro, R^{5A} puede ser hidrógeno, R^{2A} can puede ser un haloalquilo C_{1-6} y B^{1A} puede ser una citosina.

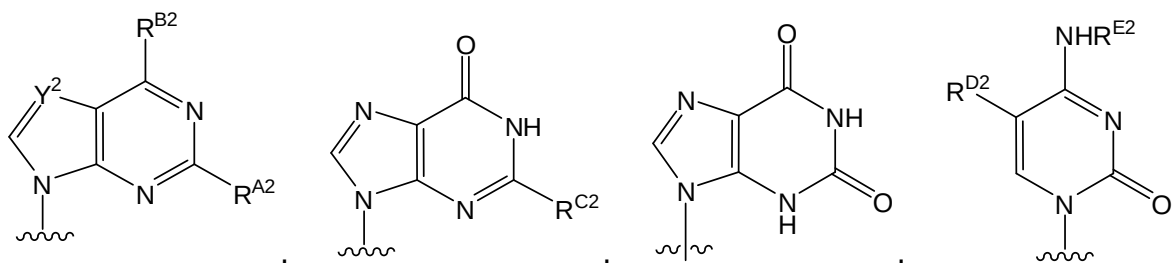
[0126] En ciertas formas de realización, R^{2A} no puede ser metoxi. En ciertas formas de realización, R^{2A} no puede ser metoxi cuando B^{1A} es uracilo sustituido o insustituido. En ciertas formas de realización, B^{1A} es citosina sustituido o insustituido. En otras formas de realización, B^{1A} es timina sustituida o insustituida. En otras formas de realización más, B^{1A} no puede ser un uracilo insustituido. En ciertas formas de realización, R^{2A} no puede ser metoxi cuando Z^{1A}

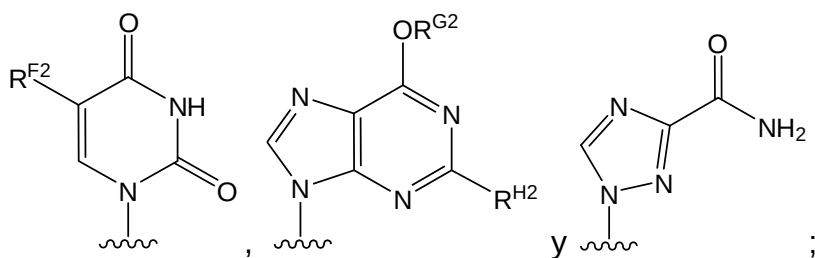
es , donde R^{8A} es un alquilo C_{1-6} insustituido o un fenilo para-sustituido; y R^{9A} es un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{2A} no puede ser metoxi cuando Z^{1A} es

. En ciertas formas de realización, R^{2A} no puede ser un alcoxi (por

ejemplo, cuando Z^{1A} es ). En ciertas formas de realización, B^{1A} no puede ser citosina cuando R^{2A} es un alquenilo insustituido o un alquinilo insustituido. En ciertas formas de realización, B^{1A} no puede ser timina cuando R^{2A} es un opcionalmente sustituido alquilo. En ciertas formas de realización, R^{2A} no puede ser un alcoxi insustituido (tal como metoxi), un opcionalmente sustituido alquenilo (tal como alenilo), un alquinilo insustituido (tal como etinilo) o un alquilo C_1 sustituido con un sustituyente no halogénico. En ciertas formas de realización, R^{2A} no puede ser un alcoxi insustituido (tal como metoxi), un alquenilo opcionalmente sustituido (tal como alenilo), un alquinilo opcionalmente sustituido (tal como etinilo) o un alquilo C_{1-4} sustituido con un sustituyente no halogénico. En ciertas formas de realización R^{1A} no puede ser H. En ciertas formas de realización R^{1A} no puede ser H cuando B^{1A} es una citosina opcionalmente sustituida o una timina opcionalmente sustituida.

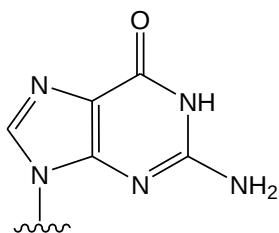
[0127] Varias bases heterocíclicas opcionalmente sustituidas pueden unirse al anillo de pentosa. En ciertas formas de realización, uno o más de los grupos amina y/o amino pueden estar protegidos con un grupo protector adecuado. Por ejemplo, puede protegerse un grupo amino transformando el grupo amina y/o amino en una amida o un carbamato. En ciertas formas de realización, una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con uno o más grupos amino protegidos pueden tener una de las siguientes estructuras:



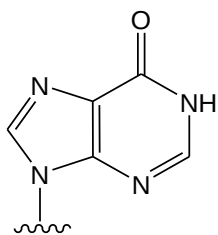


en las cuales: R^{A2} puede seleccionarse entre hidrógeno, halógeno y NHR^{J2} , en la cual R^{J2} puede seleccionarse entre hidrógeno, $-C(=O)R^{K2}$ y $-C(=O)OR^{L2}$; R^{B2} puede ser halógeno o NHR^{W2} , en la cual R^{W2} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{M2}$ y $-C(=O)OR^{N2}$; R^{C2} puede ser hidrógeno o NHR^{O2} , en la cual R^{O2} puede seleccionarse entre hidrógeno, $-C(=O)R^{P2}$ y $-C(=O)OR^{Q2}$; R^{D2} puede seleccionarse entre hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido; R^{E2} puede seleccionarse entre hidrógeno, hidroxilo, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{R2}$ y $-C(=O)OR^{S2}$; R^{F2} puede seleccionarse entre hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido; Y^2 e Y^3 pueden ser, independientemente, N (nitrógeno) o CR^{I2} , en la cual R^{I2} puede seleccionarse entre hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido; R^{G2} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; R^{H2} puede ser hidrógeno o NHR^{T2} , en la cual R^{T2} puede seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, $-C(=O)R^{U2}$ y $-C(=O)OR^{V2}$; y R^{K2} , R^{L2} , R^{M2} , R^{N2} , R^{P2} , R^{Q2} , R^{R2} , R^{S2} , R^{U2} y R^{V2} puede seleccionarse, independientemente, entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo, heteroalíclicilo, aril(alquilo C_{1-6}), heteroaril(alquilo C_{1-6}) y heteroalícicil(alquilo C_{1-6}). En ciertas formas de realización, las estructuras que se mostraron anteriormente pueden ser modificadas reemplazando uno o más hidrógenos con sustituyentes seleccionados de la lista de sustituyentes provista para la definición de “sustituido”.

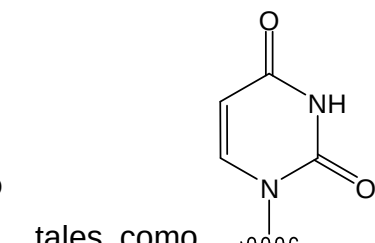
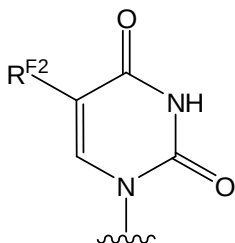
[0128] En ciertas formas de realización, B^{1A} puede ser



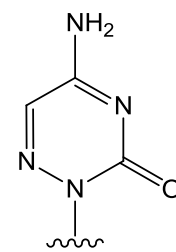
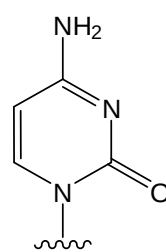
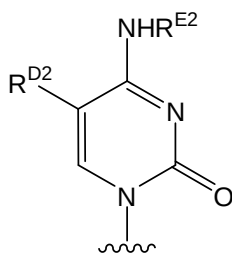
. En otras formas de realización, B^{1A} puede ser



. En otras formas de realización más, B^{1A} puede ser



, tales como , En otras formas de realización más

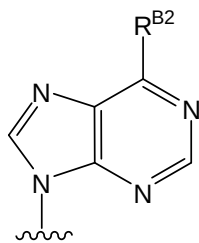


todavía, B^{1A} puede ser

, por ejemplo,

o

En ciertas formas de realización, R^{D2} puede ser hidrógeno. En otras formas de

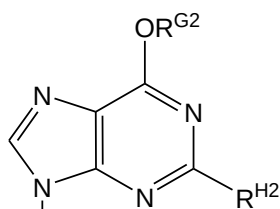


realización, B^{1A} puede ser

. En ciertas formas de realización, R^{B2}

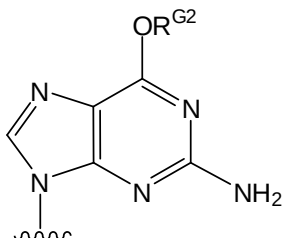
puede ser NH_2 . En otras formas de realización, R^{B2} puede ser NHR^{W2} , en la cual

R^{W2} puede ser $-C(=O)R^{M2}$ o $-C(=O)OR^{N2}$. En otras formas de realización más, B^{1A}



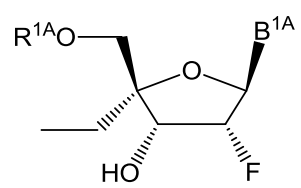
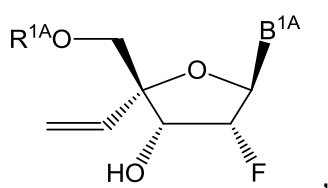
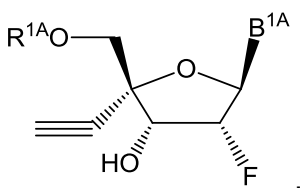
puede ser

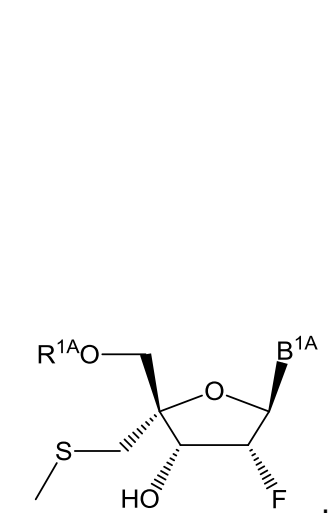
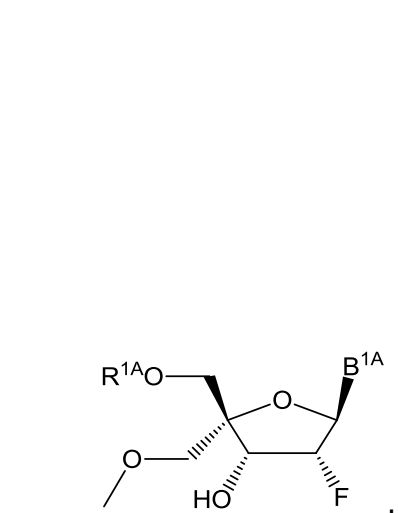
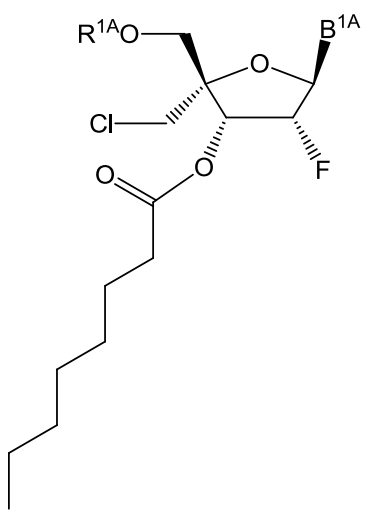
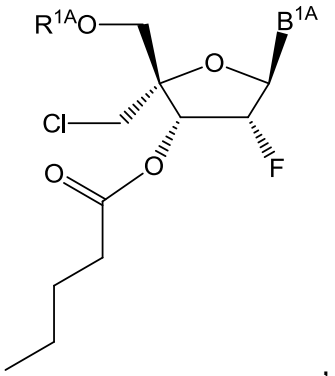
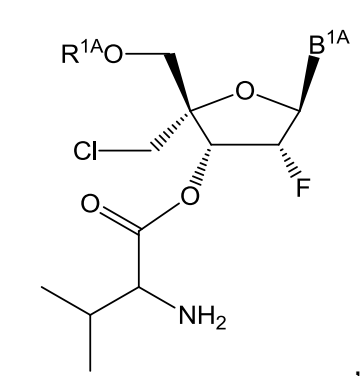
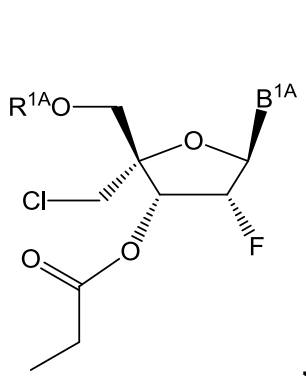
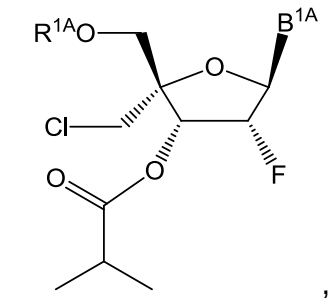
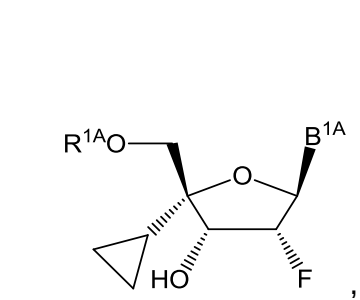
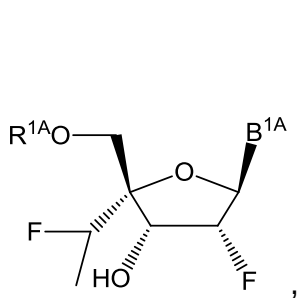
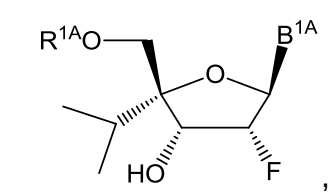
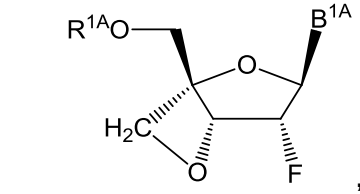
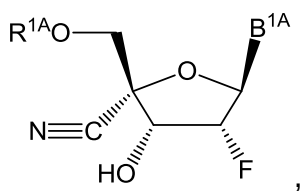
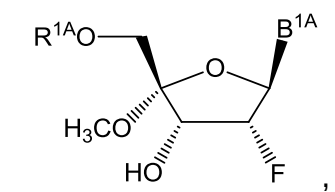
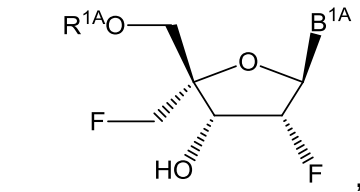
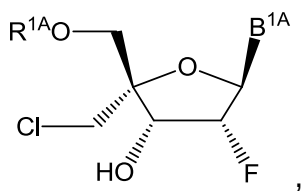
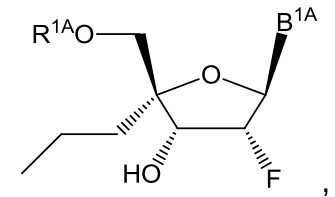
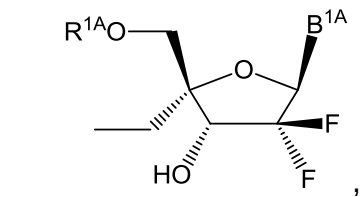
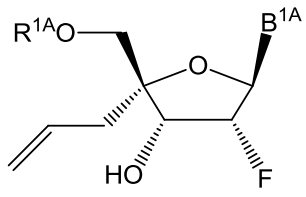
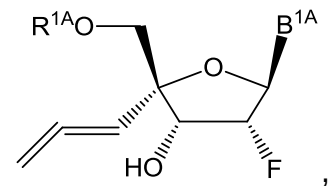
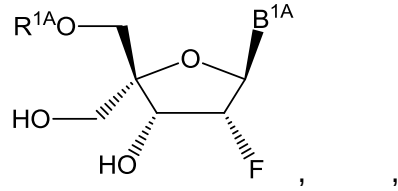
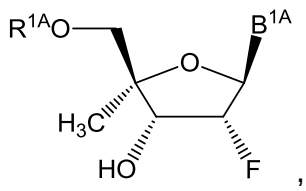
. En ciertas formas de realización, B^{1A} puede ser

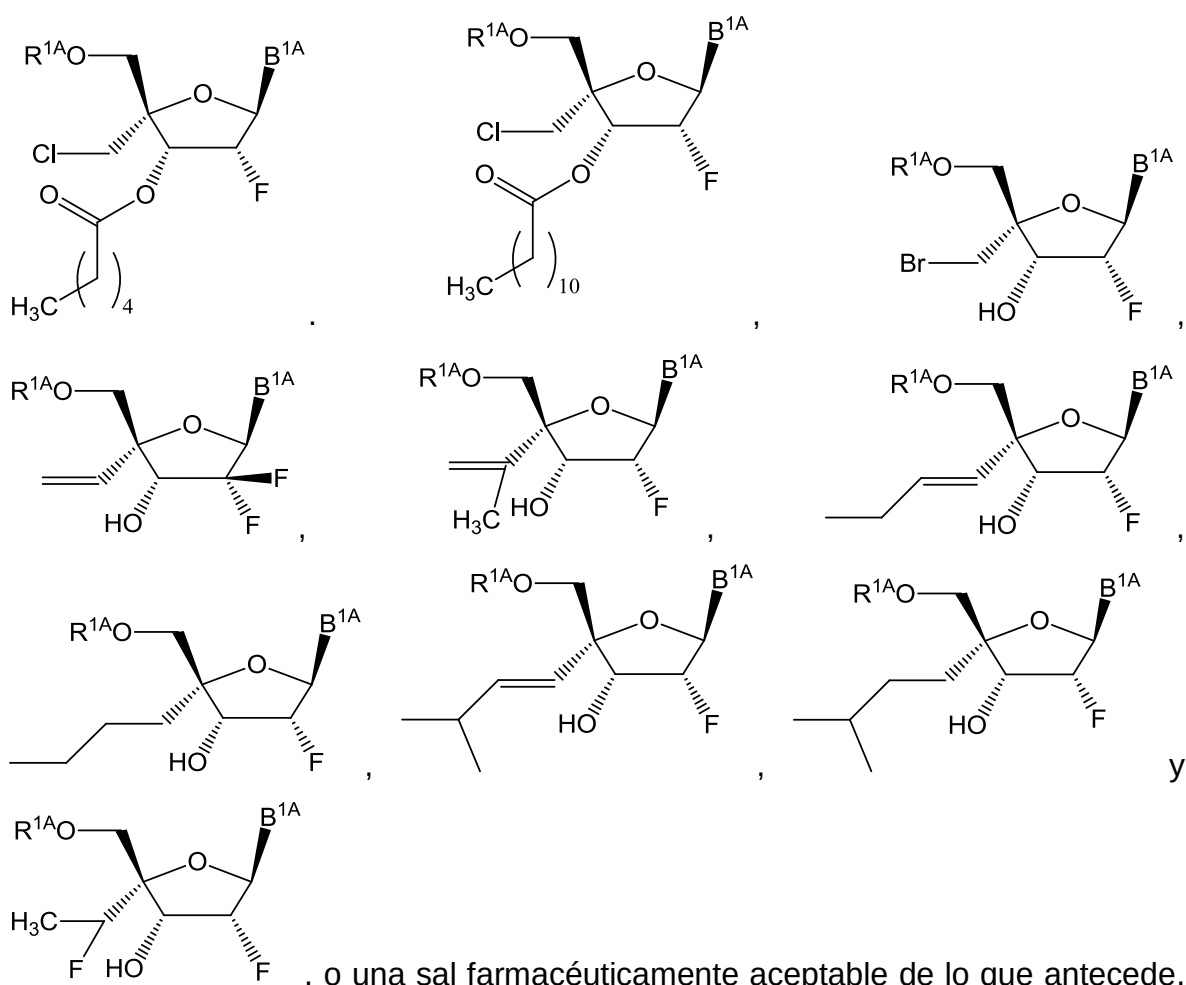


[0129] En ciertas formas de realización, un compuesto de la fórmula (I)

puede tener una estructura seleccionada de una de las siguientes:



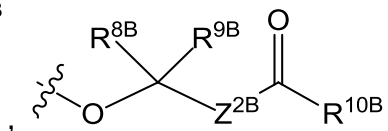
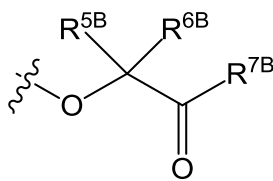
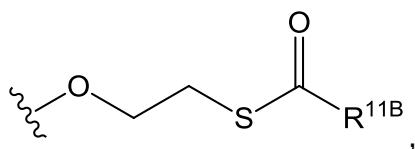




En ciertas formas de realización de este párrafo, B^{1A} puede ser una base de purina opcionalmente sustituida. En otras formas de realización de este párrafo, B^{1A} puede ser una base de pirimidina opcionalmente sustituida. En ciertas formas de realización de este párrafo, B^{1A} puede ser guanina. En otras formas de realización de este párrafo, B^{1A} puede ser timina. En otras formas de realización más de este párrafo, B^{1A} puede ser citosina. En otras formas de realización más de este párrafo, B^{1A} puede ser uracilo. En ciertas formas de realización de este párrafo, B^{1A} puede ser adenina. En ciertas formas de realización de este párrafo, R^{1A} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización de este párrafo, R^{1A} puede ser un opcionalmente sustituido acilo. En otras formas de realización más de este párrafo, R^{1A} puede ser mono-, di- o tri-fosfato. En otras formas de realización más de este párrafo, R^{1A} puede ser fosforoamidato. En ciertas formas de realización de este párrafo, R^{1A} puede ser una prodroga de ésterfosfato de aciloxialquilo.

[0130] En ciertas formas de realización, el compuesto puede ser un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la cual: B^{1B} puede ser una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido; R^{1B}

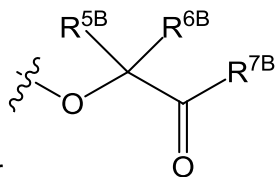
puede seleccionarse entre O^- , OH ,



un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido; R^{2B} puede seleccionarse de un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un $-O-$ alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un $-O-$ alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un $-O-$ alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y ciano; R^{3B} puede ser un halógeno; R^{4B} puede ser hidrógeno o halógeno; R^{5B} , R^{6B} , R^{8B} y R^{9B} puede seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R^{7B} y R^{10B} pueden seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un $-O-$ alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un $-O-$ arilo opcionalmente sustituido; R^{11B} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; Z^{1B} y Z^{2B} pueden ser, independientemente, O o S.

[0131] En ciertas formas de realización, R^{1B} puede ser O^- . En otras formas de realización, R^{1B} puede ser OH .

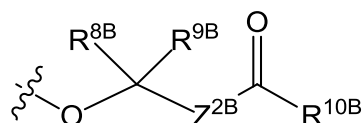
[0132] En ciertas formas de realización, R^{1B} puede ser



en la cual R^{5B} y R^{6B} puede seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; y R^{7B} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un $-O-$ alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un $-O-$ arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{5B} y R^{6B} pueden ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{5B} o R^{6B} , al menos uno de ellos, pueden ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{7B} puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R^{7B} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En otras

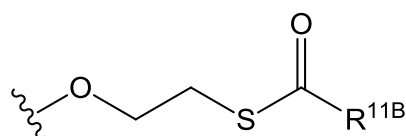
formas de realización más, R^{7B} puede ser un $-O-$ alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido o un $-O-$ arilo opcionalmente sustituido.

[0133] En ciertas formas de realización, R^{1B} puede ser



en la cual R^{8B} y R^{9B} pueden seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R^{10B} puede seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un $-O-$ alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un $-O-$ arilo opcionalmente sustituido; y Z^{2B} puede ser, independientemente, O (oxígeno) o S (azufre). En ciertas formas de realización, R^{8B} y R^{9B} pueden ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{8B} o R^{9B} , al menos uno de ellos, pueden ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{10B} puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R^{10B} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, R^{10B} puede ser un $-O-$ alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido o un $-O-$ arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, Z^{2B} puede ser O (oxígeno). En otras formas de realización, Z^{2B} puede ser S (azufre). En ciertas formas de realización, R^{1B} puede ser isopropilcarboniloxi-metiloxi. En ciertas formas de realización, R^{1B} puede ser pivaloiloximetiloxi.

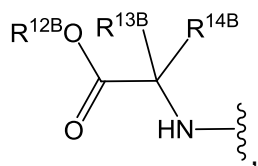
[0134] En ciertas formas de realización, R^{1B} puede ser



En ciertas formas de realización, R^{11B} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{11B} puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, R^{11B} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{11B} puede ser un alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena recta y ramificada) y hexilo (de cadena recta y ramificada).

[0135] En ciertas formas de realización, R^{1B} puede ser un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^{1B} puede ser una versión opcionalmente sustituida de lo siguiente: alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y derivados éster de los mismos. En ciertas formas de realización, R^{1B} puede

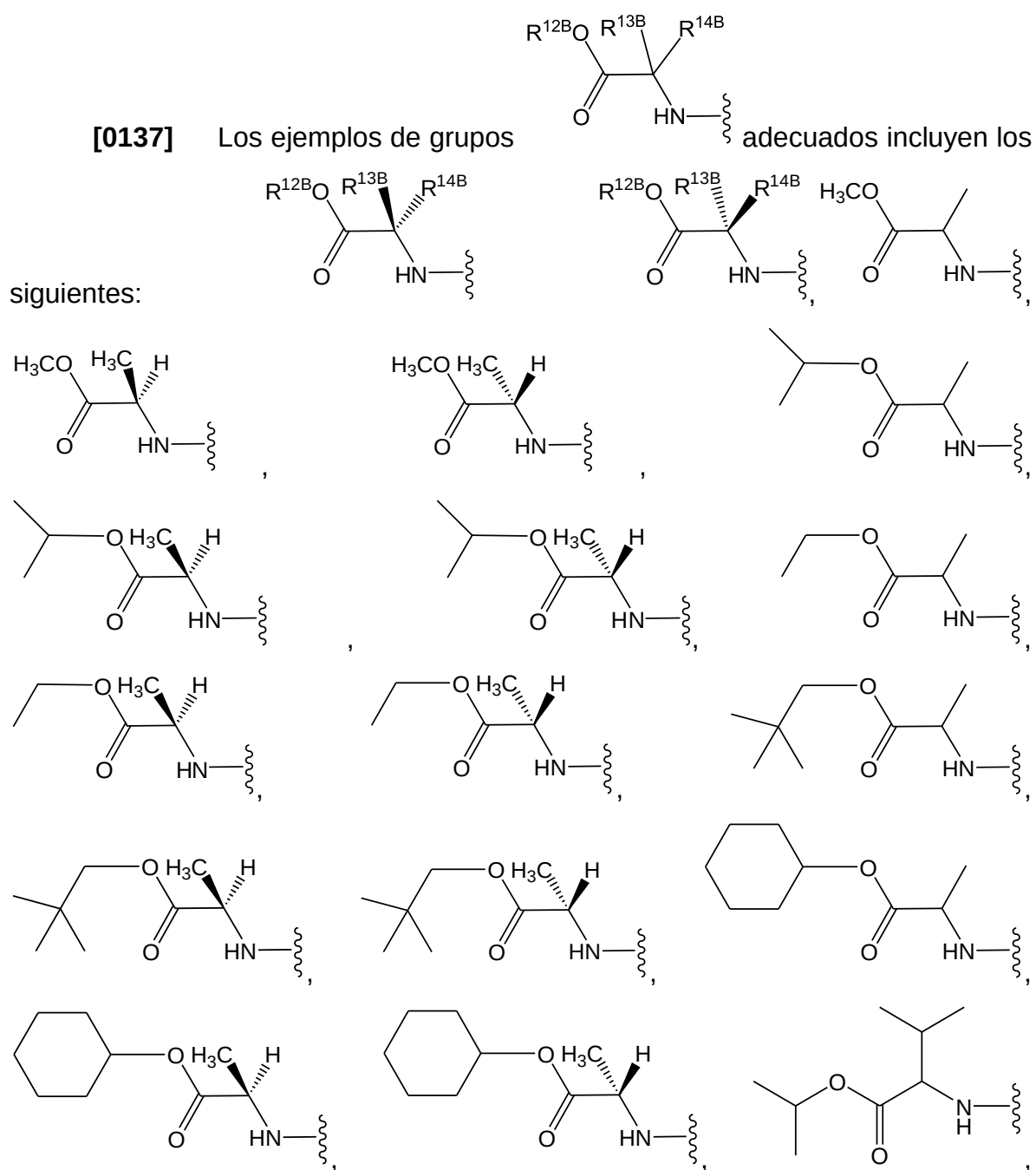
seleccionarse de éster isopropílico de alanina, éster ciclohexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina y éster isopropílico de leucina. En ciertas formas de realización, R^{1B} puede tener la estructura

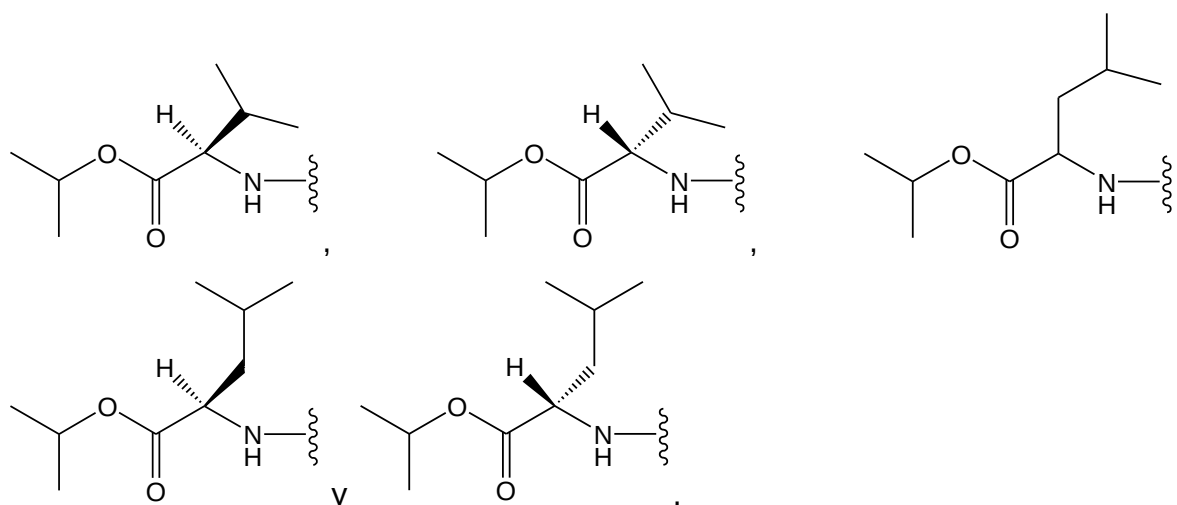


en la cual R^{12B} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R^{13B} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{14B} puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^{13B} y R^{14B} pueden tomarse en conjunto para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

[0136] Cuando R^{13B} está sustituido, R^{13B} puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En ciertas formas de realización, R^{13B} puede ser un alquilo C_{1-6} insustituido, tales como los descritos en la presente. En ciertas formas de realización, R^{13B} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{13B} puede ser metilo. En ciertas formas de realización, R^{12B} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C_{1-6} opcionalmente sustituidos incluyen variantes opcionalmente sustituidas de lo siguiente: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena recta y ramificada) y hexilo (de cadena recta y ramificada). En ciertas formas de realización, R^{12B} puede ser metilo o isopropilo. En ciertas formas de realización, R^{12B} puede ser etilo o neopentilo. En otras formas de realización, R^{12B} puede ser un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de lo siguiente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una forma de realización, R^{12B} puede ser un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, R^{12B} puede ser un arilo opcionalmente sustituido, tales como fenilo y naftilo. En otras formas de realización más todavía, R^{12B} puede ser un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{12B} puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{12B} puede ser un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, por

ejemplo, CF_3 . En ciertas formas de realización, $\text{R}^{14\text{B}}$ puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, $\text{R}^{14\text{B}}$ puede ser un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una forma de realización, $\text{R}^{14\text{B}}$ puede ser metilo. En ciertas formas de realización, $\text{R}^{13\text{B}}$ y $\text{R}^{14\text{B}}$ pueden tomarse en conjunto para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de lo siguiente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Según los grupos que se seleccionen para $\text{R}^{13\text{B}}$ y $\text{R}^{14\text{B}}$, el carbono al cual $\text{R}^{13\text{B}}$ y $\text{R}^{14\text{B}}$ están unidos puede ser un centro quiral. En cierta forma de realización, el carbono al cual $\text{R}^{13\text{B}}$ y $\text{R}^{14\text{B}}$ están unidos puede ser un centro quiral (R). En otras formas de realización, el carbono al cual $\text{R}^{13\text{B}}$ y $\text{R}^{14\text{B}}$ están unidos puede ser un centro quiral (S).





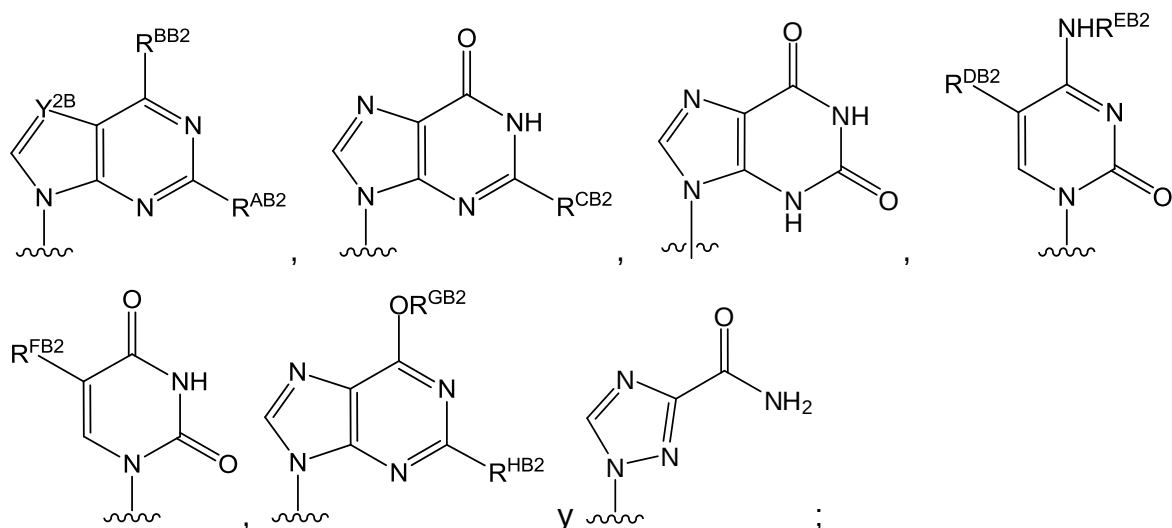
[0138] Una variedad de sustituyentes pueden estar presentes en la posición 4' del anillo de pentosa. En ciertas formas de realización, R^{2B} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C_{1-6} adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena recta y ramificada) y hexilo (de cadena recta y ramificada). En ciertas formas de realización, R^{2B} puede ser un alquilo C_{1-6} insustituido. En otras formas de realización, R^{2B} puede ser un alquilo C_{1-6} sustituido. Por ejemplo, R^{2B} puede ser un alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno, un alquilo C_{1-6} sustituido con hidroxilo, un alquilo C_{1-6} sustituido con alcoxi o un alquilo C_{1-6} sustituido con sulfenilo (por ejemplo, alquilo- C_{1-6} -S-alquilo C_{1-6}). En otras formas de realización, R^{2B} puede ser un haloalquilo C_{1-6} . En otras formas de realización, R^{2B} puede ser un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{2B} puede ser un alquenilo C_{2-6} sustituido. En otras formas de realización, R^{2B} puede ser un alquenilo C_{2-6} insustituido. Por ejemplo, R^{2B} puede ser etenilo, propenilo o alenilo. En otras formas de realización más, R^{2B} puede ser un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{2B} puede ser un alquinilo C_{2-6} sustituido. En otras formas de realización, R^{2B} puede ser un alquinilo C_{2-6} insustituido. Los alquinilos C_{2-6} adecuados incluyen etinilo y propinilo. En otras formas de realización más todavía, R^{2B} puede ser un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{2B} puede ser un cicloalquilo C_{3-6} sustituido. En otras formas de realización, R^{2B} puede ser un cicloalquilo C_{3-6} insustituido. Una lista no limitativa de cicloalquilos C_{3-6} incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R^{2B} puede ser un -O-alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{2B} puede ser un -O-alquilo C_{1-6} sustituido. En otras formas de realización, R^{2B} puede ser un -O-alquilo C_{1-6} insustituido. Los ejemplos de grupos O-alquilo C_{1-6} adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi (de cadena recta y ramificada) y hexoxi (de cadena recta y ramificada). En otras formas de realización, R^{2B} puede ser un -O-alquenilo

C₃₋₆ opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{2B} puede ser un –O–alqueno C₃₋₆ sustituido. En otras formas de realización, R^{2B} puede ser un –O–alqueno C₂₋₆ insustituido. En otras formas de realización más, R^{2B} puede ser un –O–alqueno C₃₋₆ opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{2B} puede ser un –O–alqueno C₃₋₆ sustituido. En otras formas de realización, R^{2B} puede ser un –O–alqueno C₃₋₆ insustituido. En otras formas de realización más todavía, R^{2B} puede ser ciano.

[0139] Diversos sustituyentes pueden estar presentes en la posición 2' del anillo de pentosa. En ciertas formas de realización, R^{4B} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{4B} puede ser halógeno, tales como fluoro. En ciertas formas de realización, R^{3B} puede ser halógeno, tales como fluoro. En ciertas formas de realización, R^{4B} puede ser hidrógeno y R^{3B} puede ser halógeno. En otras formas de realización, R^{3B} y R^{4B} pueden ser ambos halógeno. Por ejemplo, R^{3B} y R^{4B} pueden ser ambos fluoro.

[0140] En ciertas formas de realización, Z^{1B} puede ser O (oxígeno). En otras formas de realización, Z^{1B} puede ser S (azufre).

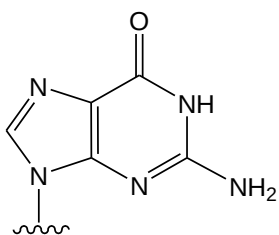
[0141] Diversas bases heterocíclicas opcionalmente sustituidas puede unirse al anillo de pentosa. En ciertas formas de realización, uno o más de los grupos amina y/o amino pueden estar protegidos con un grupo protector adecuado. Por ejemplo, es posible proteger un amino grupo transformando el grupo amina y/o amino en una amida o un carbamato. En ciertas formas de realización, una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con uno o más grupos amino protegidos pueden tener una de las siguientes estructuras:



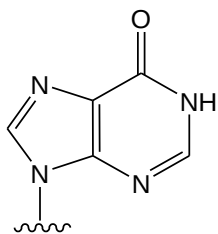
en la cual: R^{AB2} puede seleccionarse entre hidrógeno, halógeno y NHR^{JB2}, en la cual R^{JB2} puede seleccionarse entre hidrógeno, –C(=O)R^{KB2} y –C(=O)OR^{LB2}; R^{BB2} puede ser halógeno o NHR^{WB2}, en la cual R^{WB2} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂₋₆

opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, -C(=O)R^{MB2} y -C(=O)OR^{NB2}; R^{CB2} puede ser hidrógeno o NHR^{OB2}, en la cual R^{OB2} puede seleccionarse de hidrógeno, -C(=O)R^{PB2} y -C(=O)OR^{QB2}; R^{DB2} puede seleccionarse entre hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido y un alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido; R^{EB2} puede seleccionarse entre hidrógeno, hidroxilo, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, -C(=O)R^{RB2} y -C(=O)OR^{SB2}; R^{FB2} puede seleccionarse entre hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido y un alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido; Y^{2B} y Y^{3B} puede ser, independientemente, N (nitrógeno) o CR^{IB2}, en la cual R^{IB2} puede seleccionarse entre hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido y un alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido; R^{GB2} puede ser un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido; R^{HB2} puede ser hidrógeno o NHR^{TB2}, en la cual R^{TB2} puede seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, -C(=O)R^{UB2} y -C(=O)OR^{VB2}; y R^{KB2}, R^{LB2}, R^{MB2}, R^{NB2}, R^{PB2}, R^{QB2}, R^{RB2}, R^{SB2}, R^{UB2} y R^{VB2} pueden seleccionarse, independientemente, entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, heteroalíclicilo, aril(alquilo C₁₋₆), heteroaril(alquilo C₁₋₆) y heteroalícicilil(alquilo C₁₋₆). En ciertas formas de realización, las estructuras que se mostraron con anterioridad se pueden modificar reemplazando uno o más hidrógenos con sustituyentes seleccionados de la lista de sustituyentes provista para la definición de “sustituido.”

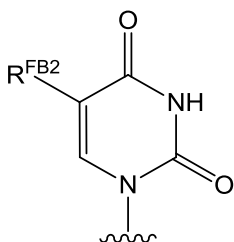
[0142] En ciertas formas de realización, B^{1B} puede ser



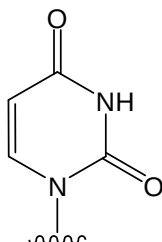
. En otras formas de realización, B^{1B} puede ser



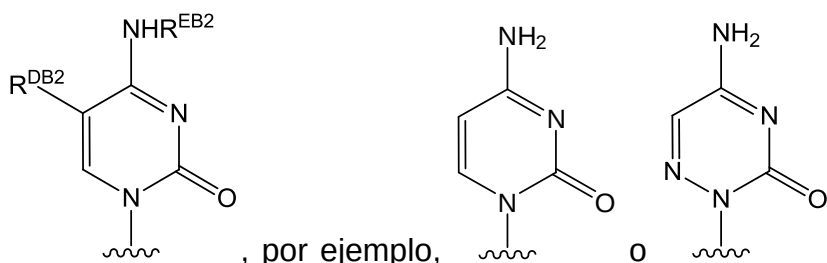
. En otras formas de realización más, B^{1B} puede ser



, tales como



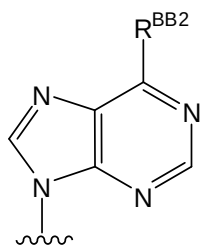
. En otras formas de realización más



todavía, B^{1B} puede ser

, por ejemplo,

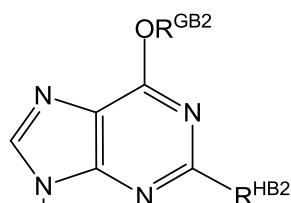
En ciertas formas de realización, R^{DB2} puede ser hidrógeno. En otras formas de



realización, B^{1B} puede ser

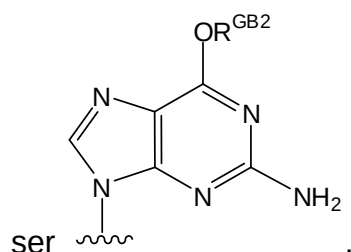
. En ciertas formas de realización, R^{BB2}

puede ser NH_2 . En otras formas de realización, R^{BB2} puede ser NHR^{WB2} , en la cual R^{WB2} puede ser $-C(=O)R^{MB2}$ o $-C(=O)OR^{NB2}$. En otras formas de realización más,



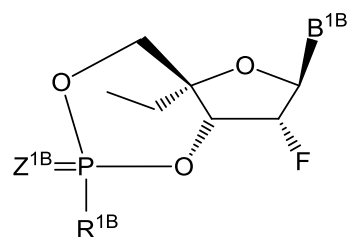
B^{1B} puede ser

. En ciertas formas de realización, B^{1B} puede



ser

[143] En ciertas formas de realización, un compuesto de la fórmula (II) puede tener la siguiente estructura:

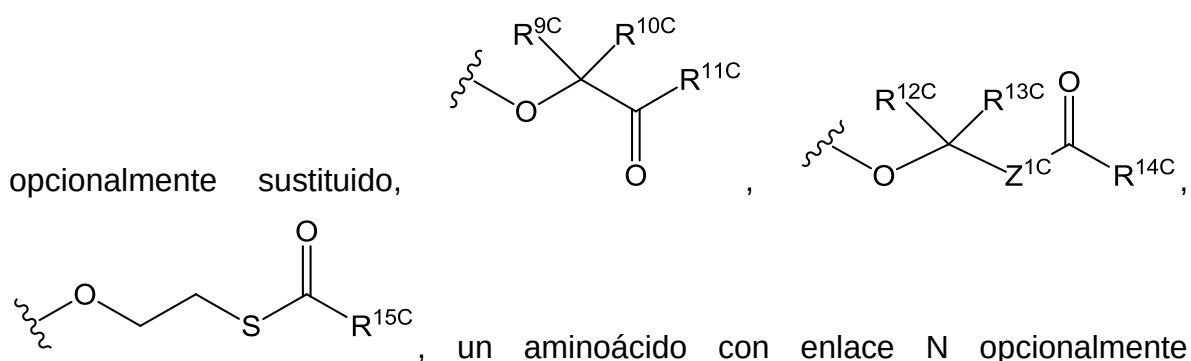


, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que

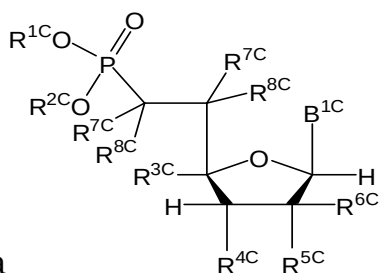
antecede. En ciertas formas de realización de este párrafo, B^{1B} puede ser una base de purina opcionalmente sustituida. En otras formas de realización de este párrafo, B^{1B} puede ser una base de pirimidina opcionalmente sustituida. En ciertas formas de realización de este párrafo, B^{1B} puede ser guanina. En otras formas de realización de este párrafo, B^{1B} puede ser timina. En otras formas de realización más de este párrafo, B^{1B} puede ser citosina. En otras formas de realización más de este párrafo, B^{1B} puede ser uracilo. En ciertas formas de realización de este

párrafo, B^{1B} puede ser adenina. En ciertas formas de realización de este párrafo, Z^{1B} puede ser oxígeno. En ciertas formas de realización de este párrafo, Z^{1B} puede ser azufre. En otras formas de realización más de este párrafo, R^{1B} puede ser alquilcarboniloxialcoxi.

[0144] En ciertas formas de realización, el compuesto puede ser un compuesto de la fórmula (III), o un sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde: B^{1C} puede ser una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido; R^{1C} y R^{2C} pueden seleccionarse, independientemente, entre O^- , OH , un alcoxi C_{1-6}

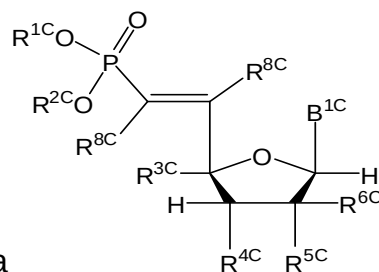


[0145] En ciertas formas de realización, ----- puede ser un enlace simple de manera tal que la fórmula (III) tenga la



estructura , en la cual cada R^{7C} y cada R^{8C} puede ser independientemente hidrógeno o halógeno. En ciertas formas de realización, los grupos R^{7C} y el R^{8C} pueden ser todos hidrógeno. En otras formas de realización, un R^{7C} puede ser halógeno, un R^{7C} puede ser hidrógeno y ambos grupos R^{8C} pueden ser todos hidrógeno. En otras formas de realización más, un R^{7C} puede ser halógeno, un R^{7C} puede ser hidrógeno, un R^{8C} puede ser halógeno y un R^{8C} puede ser hidrógeno. En ciertas formas de realización, el carbono adyacente al fósforo y el carbono 5' pueden ser, independientemente un centro quiral (S). En ciertas formas de realización, el carbono adyacente al fósforo y el carbono 5' pueden ser, independientemente un centro quiral (R).

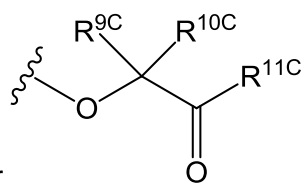
[0146] En ciertas formas de realización, ----- puede ser un enlace doble



de modo tal que la fórmula (III) tenga la estructura , en la cual cada R^{7C} esté ausente y cada R^{8C} pueda ser independientemente hidrógeno o halógeno. En ciertas formas de realización, los dos grupos R^{8C} pueden ser hidrógeno. En otras formas de realización, un R^{8C} puede ser halógeno y el otro R^{8C} puede ser hidrógeno. En ciertas formas de realización, los dos grupos R^{8C} pueden ser halógeno. En ciertas formas de realización, el enlace doble tiene una configuración (Z). En ciertas formas de realización, el enlace doble tiene una configuración (E).

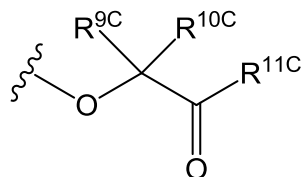
[0147] En ciertas formas de realización, R^{1C} y/o R^{2C} pueden ser O^- . En otras formas de realización, R^{1C} y/o R^{2C} pueden ser OH. En ciertas formas de realización, R^{1C} y R^{2C} pueden ser ambos OH.

[0148] En ciertas formas de realización, R^{1C} y/o R^{2C} pueden



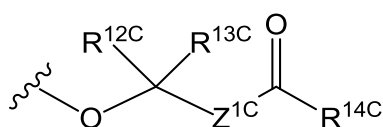
ser , donde R^{9C} y R^{10C} puede seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; y R^{11C} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un $-O-$

alquilo $-C_{1-24}$ opcionalmente sustituido y un $-O-$ arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{9C} y R^{10C} pueden ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{9C} o R^{10C} , al menos uno de ellos, puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{11C} puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R^{11C} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, R^{11C} puede ser un $-O-$ alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido o un $-O-$ arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de

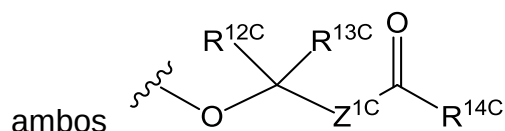


realización, R^{1C} y R^{2C} pueden ser ambos

[0149] En ciertas formas de realización, R^{1C} y/o R^{2C} pueden ser

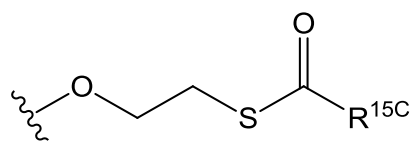


donde R^{12C} y R^{13C} pueden seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R^{14C} puede seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un $-O-$ alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un $-O-$ arilo opcionalmente sustituido; y Z^{1C} puede ser independientemente O (oxígeno) o S (azufre). En ciertas formas de realización, R^{12C} y R^{13C} pueden ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{12C} o R^{13C} , al menos uno de ellos, puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{14C} puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R^{14C} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, R^{14C} puede ser un $-O-$ alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido o un $-O-$ arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, Z^{1C} puede ser O (oxígeno). En otras formas de realización, Z^{1C} puede ser S (azufre). En ciertas formas de realización, R^{1C} y/o R^{2C} pueden ser isopropilcarboniloximetoxi. En ciertas formas de realización, R^{1C} y/o R^{2C} pueden ser pivaloiloximetoxi. En ciertas formas de realización, R^{1C} y R^{2C} pueden ser

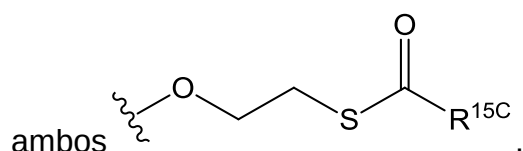


ambos R^{1C} y R^{2C} pueden ser ambos isopropilcarboniloximetoxi. En otras formas de realización, R^{1C} y R^{2C} pueden ser los dos pivaloiloximetoxi.

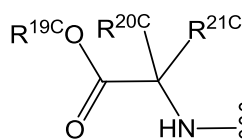
[0150] En ciertas formas de realización, R^{1C} y/o R^{2C} pueden ser



. En ciertas formas de realización, R^{15C} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{15C} puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, R^{15C} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{15C} puede ser un alquilo C_{1-6} , por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena ramificada y recta), y hexilo (de cadena ramificada y recta). En ciertas formas de realización, R^{1C} y R^{2C} pueden ser



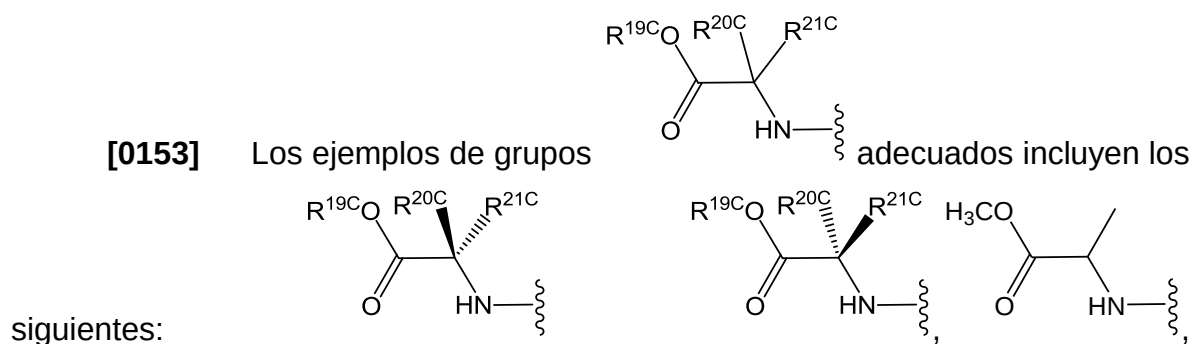
[0151] En ciertas formas de realización, R^{1C} y/o R^{2C} pueden ser un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^{1C} y/o R^{2C} pueden ser una versión opcionalmente sustituida de lo siguiente: alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y derivados éster de los mismos. En ciertas formas de realización, R^{1C} y/o R^{2C} pueden seleccionarse entre éster isopropílico de alanina, éster ciclopropílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina y éster isopropílico de leucina. En ciertas formas de realización, R^{1C} y/o R^{2C}

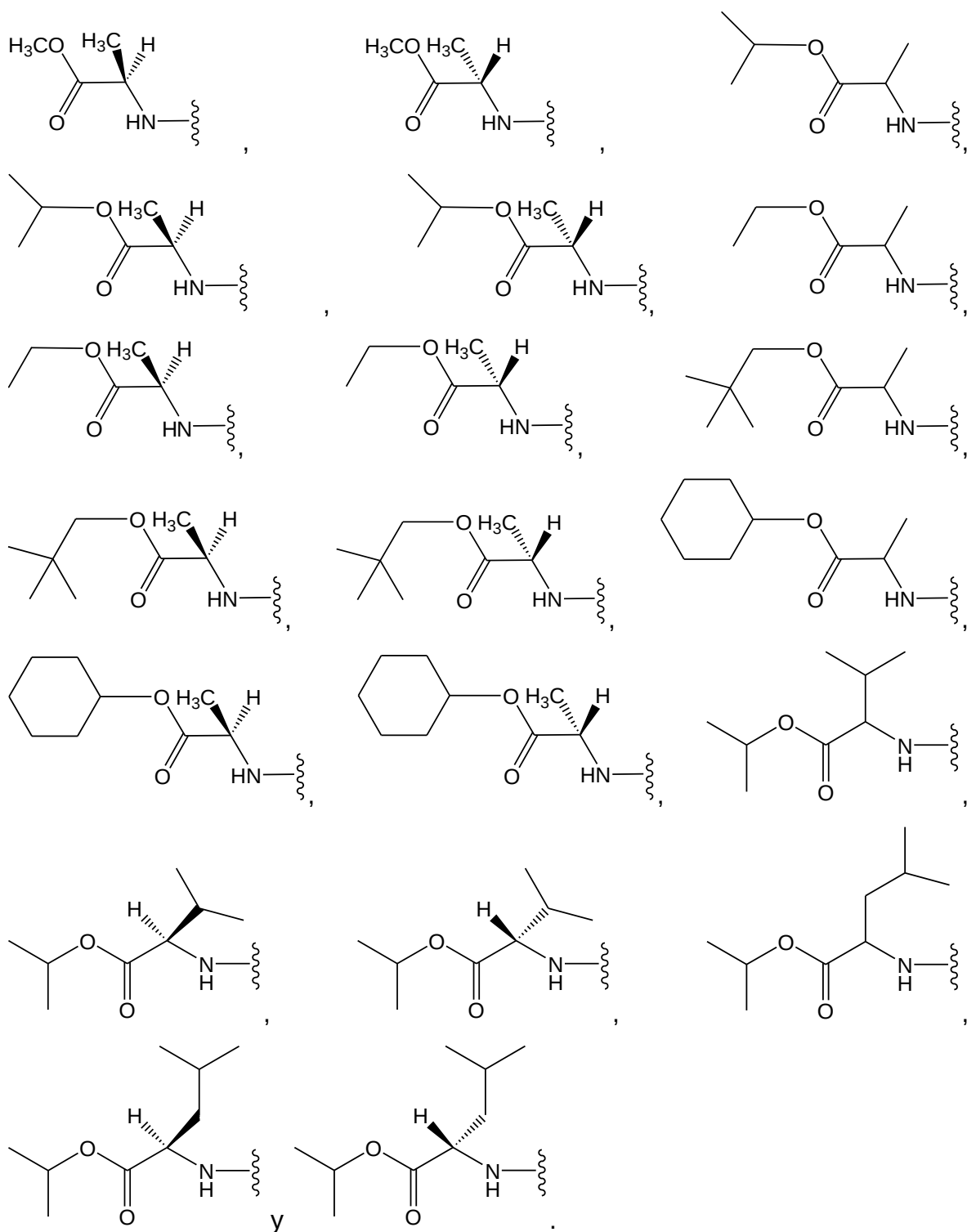


pueden tener la estructura en la cual R^{19C} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R^{20C} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{21C} puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^{20C} y R^{21C} pueden tomarse en conjunto para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

[0152] Cuando R^{20C} está sustituido, R^{20C} puede estar sustituido uno o más sustituyentes seleccionados entre N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-

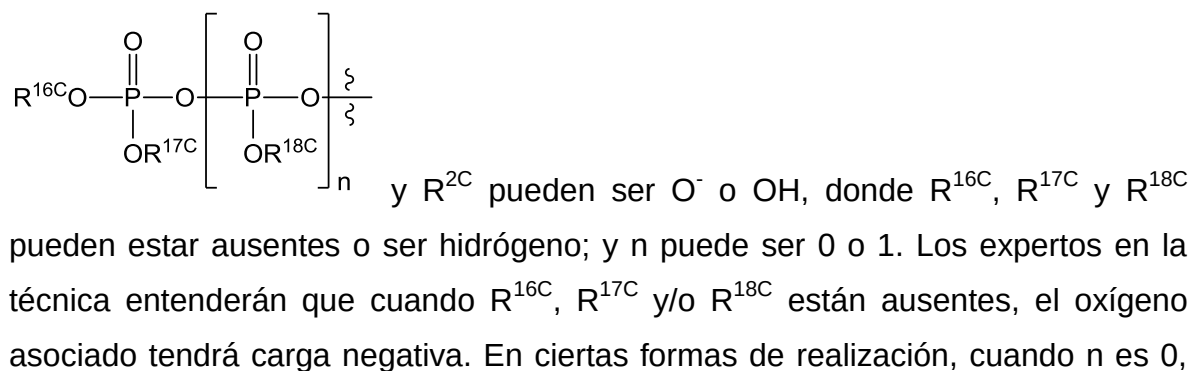
carboxi, y amino. En ciertas formas de realización, R^{20C} puede ser un alquilo C_{1-6} insustituido, tal como los que se describen en la presente. En ciertas formas de realización, R^{20C} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{20C} puede ser metilo. En ciertas formas de realización, R^{19C} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C_{1-6} opcionalmente sustituidos incluyen variantes opcionalmente sustituidas de lo siguiente: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, pentilo (de cadena ramificada y recta) y hexilo (de cadena ramificada y recta). En ciertas formas de realización, R^{19C} puede ser metilo o isopropilo. En ciertas formas de realización, R^{19C} puede ser etilo o neopentilo. En otras formas de realización, R^{19C} puede ser un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido opcionalmente incluyen las variantes opcionalmente sustituidas de lo siguiente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una forma de realización, R^{19C} puede ser un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más, R^{19C} puede ser un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo y naftilo. En otras formas de realización más, R^{19C} puede ser un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{19C} puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{19C} puede ser un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, por ejemplo, CF_3 . En ciertas formas de realización, R^{21C} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{21C} puede ser un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una forma de realización, R^{21C} puede ser metilo. En ciertas formas de realización, R^{20C} y R^{21C} puede tomarse en conjunto para formar un opcionalmente sustituido C_{3-6} cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido incluyen las variantes de lo siguiente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Dependiendo de los grupos que están seleccionados para R^{20C} y R^{21C} , el carbono al que R^{20C} y R^{21C} están unidos puede ser un centro quiral. En cierta forma de realización, el carbono al que R^{20C} y R^{21C} están unidos puede ser un centro quiral (R). En otras formas de realización, el carbono al que R^{20C} y R^{21C} están unidos puede ser un centro quiral (S).





[0154] En ciertas formas de realización, R^{1C} y R^{2C} pueden ser iguales. En otras formas de realización, R^{1C} y R^{2C} pueden ser diferentes.

[0155] En ciertas formas de realización, R^{1C} puede ser

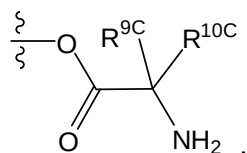


el compuesto de la fórmula (III) será un difosfato. En otras formas de realización, cuando n es 1, el compuesto de la fórmula (III) será un trifosfato.

[0156] Puede haber una variedad de sustituyentes presentes en la posición 4' del anillo de pentosa. En ciertas formas de realización, R^{3C} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Los ejemplos de alquilos C_{1-6} adecuados incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo (de cadena ramificada y recta), y hexilo (de cadena ramificada y recta). En ciertas formas de realización, R^{3C} puede ser un alquilo C_{1-6} insustituido. En otras formas de realización, R^{3C} puede ser un alquilo C_{1-6} sustituido. Por ejemplo, R^{3C} puede ser un alquilo C_{1-6} sustituido con halógeno. En otras formas de realización, R^{3C} puede ser un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{3C} puede ser un alquenilo C_{2-6} sustituido. En otras formas de realización, R^{3C} puede ser un alquenilo C_{2-6} insustituido. Por ejemplo, R^{3C} puede ser etenilo, propenilo o alenilo. En otras formas de realización más, R^{3C} puede ser un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{3C} puede ser un alquinilo C_{2-6} sustituido. En otras formas de realización, R^{3C} puede ser un alquinilo C_{2-6} insustituido. Los alquínulos C_{2-6} adecuados incluyen etinilo y propinilo. En otras formas de realización más todavía, R^{3C} puede ser un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{3C} puede ser un cicloalquilo C_{3-6} sustituido. En otras formas de realización, R^{3C} puede ser un cicloalquilo C_{3-6} insustituido. Una lista no limitativa de cicloalquilos C_{3-6} incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En ciertas formas de realización, R^{3C} puede ser un $-O$ -alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{3C} puede ser un $-O$ -alquilo C_{1-6} sustituido. En otras formas de realización, R^{3C} puede ser un $-O$ -alquilo C_{1-6} insustituido. Los ejemplos de grupos O -alquilo C_{1-6} adecuados incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, pentoxi (de cadena recta y ramificada) y hexoxi (de cadena recta y ramificada). En otras formas de realización, R^{3C} puede ser un $-O$ -alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{3C} puede ser un $-O$ -alquenilo C_{2-6} sustituido. En otras formas de realización, R^{3C} puede ser un $-O$ -alquenilo C_{3-6} insustituido. En otras formas de realización más, R^{3C} puede ser un $-O$ -alquinilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{3C} puede ser un $-O$ -alquinilo C_{3-6} sustituido. En otras formas de realización, R^{3C} puede ser un $-O$ -alquinilo C_{3-6} insustituido. En otras formas de realización más todavía, R^{3C} puede ser ciano.

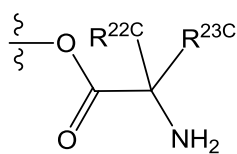
[0157] Los sustituyentes que pueden estar presentes en la posición 3' del anillo de pentosa pueden variar. En ciertas formas de realización, R^{4C} puede ser OH. En otras formas de realización, R^{4C} puede ser un aminoácido con enlace

O opcionalmente sustituido. Los ejemplos de aminoácidos con enlace O adecuados incluyen alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Los ejemplos adicionales de aminoácidos adecuados incluyen, aunque no taxativamente, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina. En ciertas formas de realización, el aminoácido con enlace O puede tener la estructura

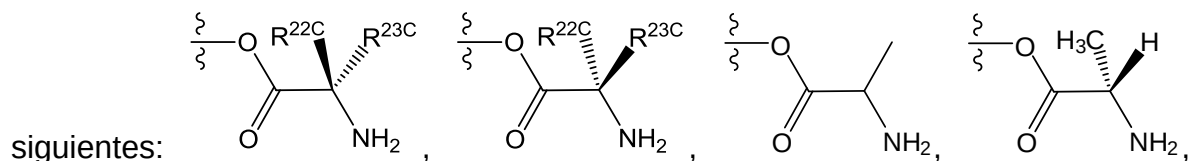


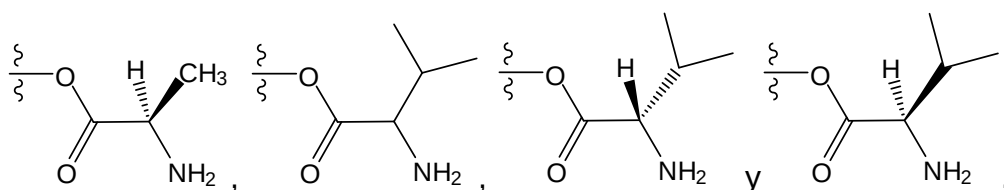
en la cual R^{22C} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{23C} puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^{22C} y R^{23C} pueden tomarse en conjunto para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

[0158] Cuando R^{22C} está sustituido, R^{22C} puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En ciertas formas de realización, R^{22C} puede ser un alquilo C_{1-6} insustituido, tales como los descritos en la presente. En ciertas formas de realización, R^{22C} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{22C} puede ser metilo. En ciertas formas de realización, R^{23C} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{23C} puede ser un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una forma de realización, R^{23C} puede ser metilo. Según los grupos que se seleccionen para R^{22C} y R^{23C} , el carbono al cual R^{22C} y R^{23C} están unidos puede ser un centro quiral. En cierta forma de realización, el carbono al cual R^{9C} y R^{10C} están unidos puede ser un centro quiral (R). En otras formas de realización, el carbono al cual R^{22C} y R^{23C} están unidos puede ser un centro quiral (S).



[0159] Los ejemplos de adecuados incluyen los

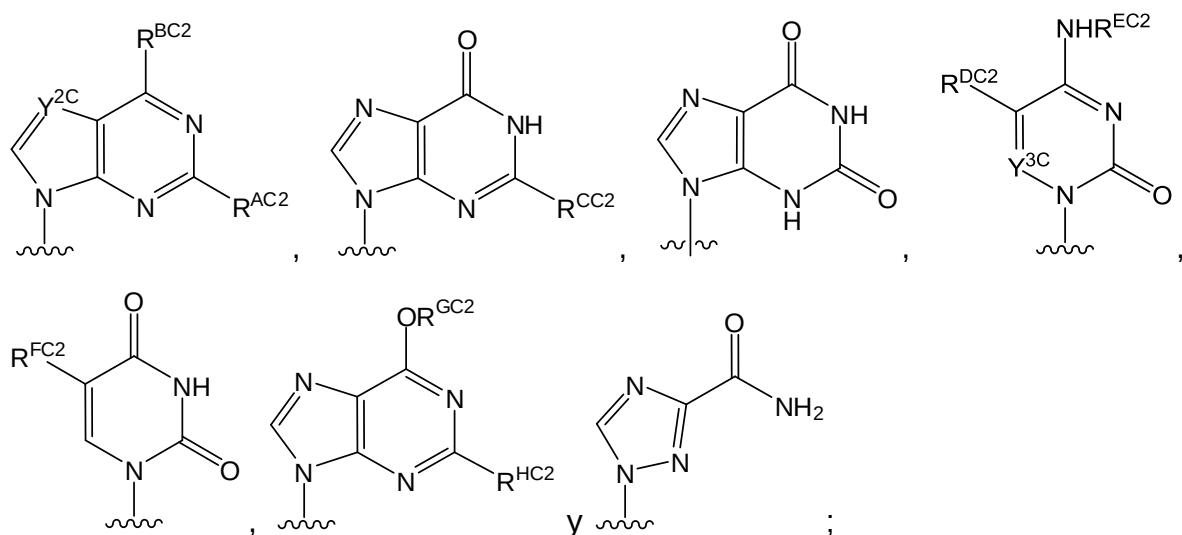




[0160] En otras formas de realización más, R^{4C} puede ser $-OC(=O)R^{nC}$, en la cual R^{nC} puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{nC} puede ser un alquilo C_{1-12} sustituido. En otras formas de realización, R^{nC} puede ser un alquilo C_{1-12} insustituido. En otras formas de realización más, R^{nC} puede ser un alquilo C_{1-8} sustituido. En otras formas de realización más todavía, R^{nC} puede ser un alquilo C_{1-8} insustituido. En ciertas formas de realización, R^{4C} puede ser un acilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización, R^{4C} puede ser $-OC(=O)R^{nC}$, en la cual R^{nC} puede seleccionarse entre un alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C_{5-8} opcionalmente sustituido, un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En ciertas formas de realización, R^{nC} puede ser un alquilo C_{1-12} sustituido. En otras formas de realización, R^{nC} puede ser un alquilo C_{1-12} insustituido.

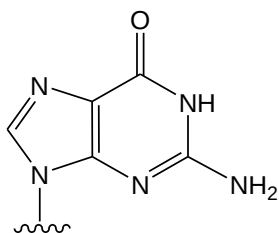
[0161] También puede haber una variedad de sustituyentes presentes en la posición 2' del anillo de pentosa. En ciertas formas de realización, R^{6C} puede ser hidrógeno. En otras formas de realización, R^{6C} puede ser halógeno, tales como fluoro. En ciertas formas de realización, R^{5C} puede ser halógeno, tales como fluoro. En ciertas formas de realización, R^{5C} puede ser hidrógeno y R^{5C} puede ser halógeno. En otras formas de realización, R^{5C} y R^{6C} pueden ser ambos halógeno. Por ejemplo, R^{5C} y R^{6C} pueden ser ambos fluoro.

[0162] Diversas bases heterocíclicas opcionalmente sustituidas puede unirse al anillo de pentosa. En ciertas formas de realización, uno o más de los grupos amina y/o amino pueden estar protegidos con un grupo protector adecuado. Por ejemplo, un amino grupo puede protegerse transformando el grupo amina y/o amino en una amida o un carbamato. En ciertas formas de realización, una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con uno o más grupos amino protegidos pueden tener una de las siguientes estructuras:

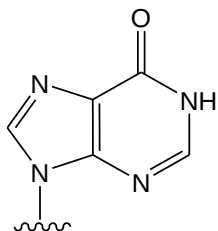


en la cual: R^{AC2} puede seleccionarse entre hidrógeno, halógeno y NHR^{JC2} , en la cual R^{JC2} puede seleccionarse entre hidrógeno, $-C(=O)R^{KC2}$ y $-C(=O)OR^{LC2}$; R^{BC2} puede ser halógeno o NHR^{WC2} , en la cual R^{WC2} puede seleccionarse entre hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{MC2}$ y $-C(=O)OR^{NC2}$; R^{CC2} puede ser hidrógeno o NHR^{OC2} , en la cual R^{OC2} puede seleccionarse entre hidrógeno, $-C(=O)R^{PC2}$ y $-C(=O)OR^{QC2}$; R^{DC2} puede seleccionarse entre hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido; R^{EC2} puede seleccionarse entre hidrógeno, hidroxilo, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{RC2}$ y $-C(=O)OR^{SC2}$; R^{FC2} puede seleccionarse entre hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido; Y^{2C} e Y^{3C} pueden ser, independientemente, N (nitrógeno) o CR^{IC2} , en la cual R^{IC2} puede seleccionarse entre hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido; R^{GC2} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; R^{HC2} puede ser hidrógeno o NHR^{TC2} , en la cual R^{TC2} puede seleccionarse, independientemente, entre hidrógeno, $-C(=O)R^{UC2}$ y $-C(=O)OR^{VC2}$; y R^{KC2} , R^{LC2} , R^{MC2} , R^{NC2} , R^{PC2} , R^{QC2} , R^{RC2} , R^{SC2} , R^{UC2} y R^{VC2} puede seleccionarse, independientemente, entre alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo, heteroalíclicilo, aril(alquilo C_{1-6}), heteroaril(alquilo C_{1-6}) y heteroalícicil(alquilo C_{1-6}). En ciertas formas de realización, las estructuras que se mostraron con anterioridad se pueden modificar reemplazando uno o más hidrógenos con sustituyentes seleccionados de la lista de sustituyentes provista para la definición de “sustituido”.

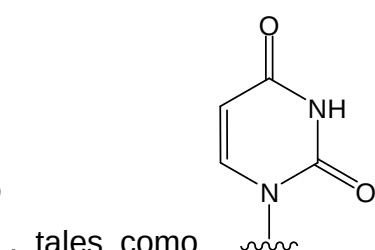
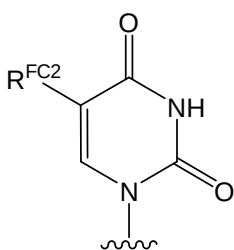
[0163] En ciertas formas de realización, B^{1C} puede ser



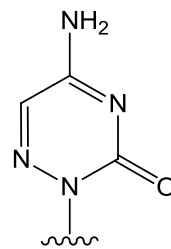
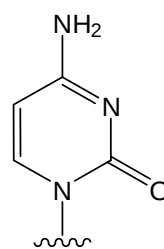
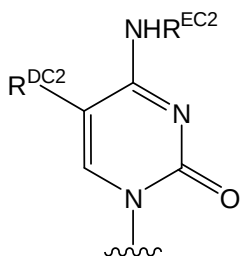
. En otras formas de realización, B^{1C} puede ser



. En otras formas de realización más, B^{1C} puede ser



, tales como . En otras formas de realización más



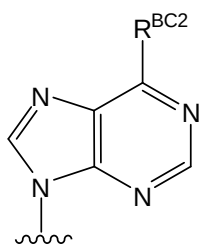
todavía, B^{1C} puede ser

, por ejemplo,

o

.

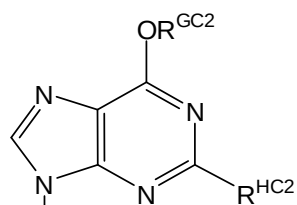
En ciertas formas de realización, R^{DC2} puede ser hidrógeno. En otras formas de



realización, B^{1C} puede ser

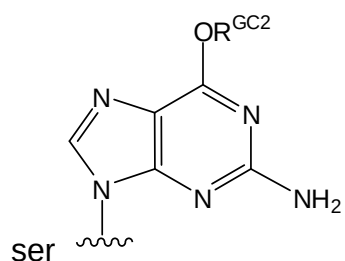
. En ciertas formas de realización, R^{BC2}

puede ser NH_2 . En otras formas de realización, R^{BC2} puede ser NHR^{WC2} , en la cual R^{WC2} puede ser $-C(=O)R^{MC2}$ o $-C(=O)OR^{NC2}$. En otras formas de realización más,



B^{1C} puede ser

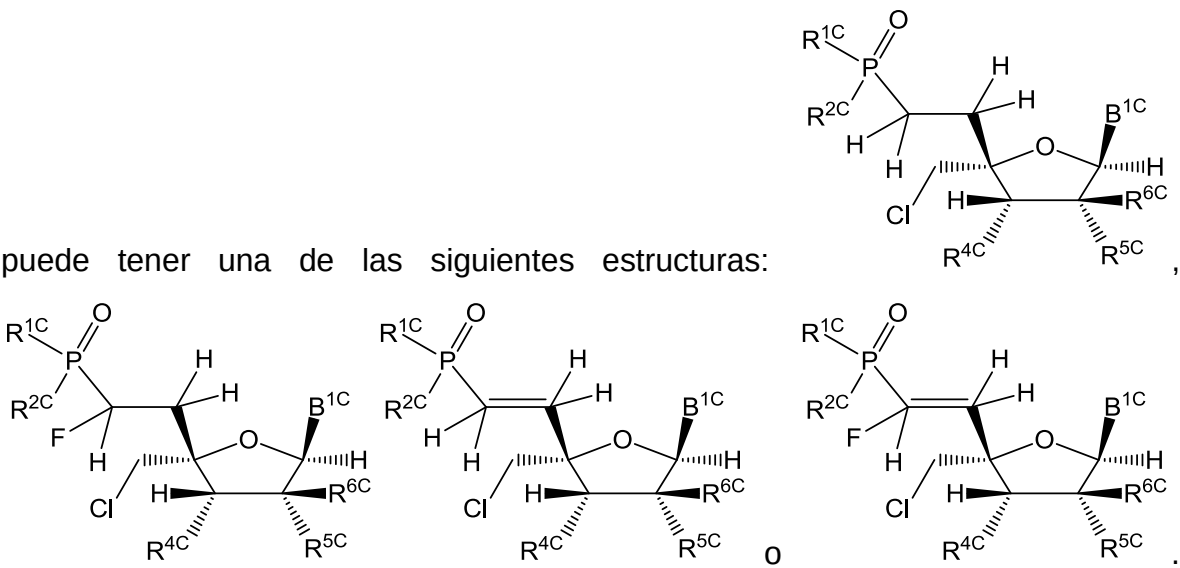
. En ciertas formas de realización, B^{1C} puede



ser

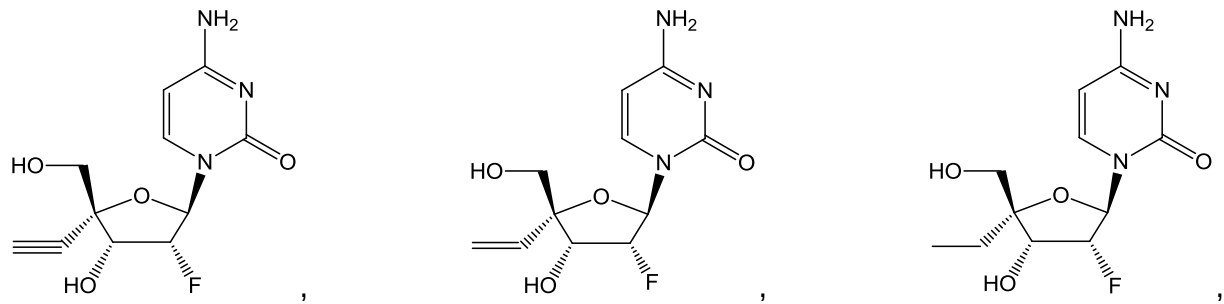
[0164] En ciertas formas de realización, el compuesto de la fórmula (III)

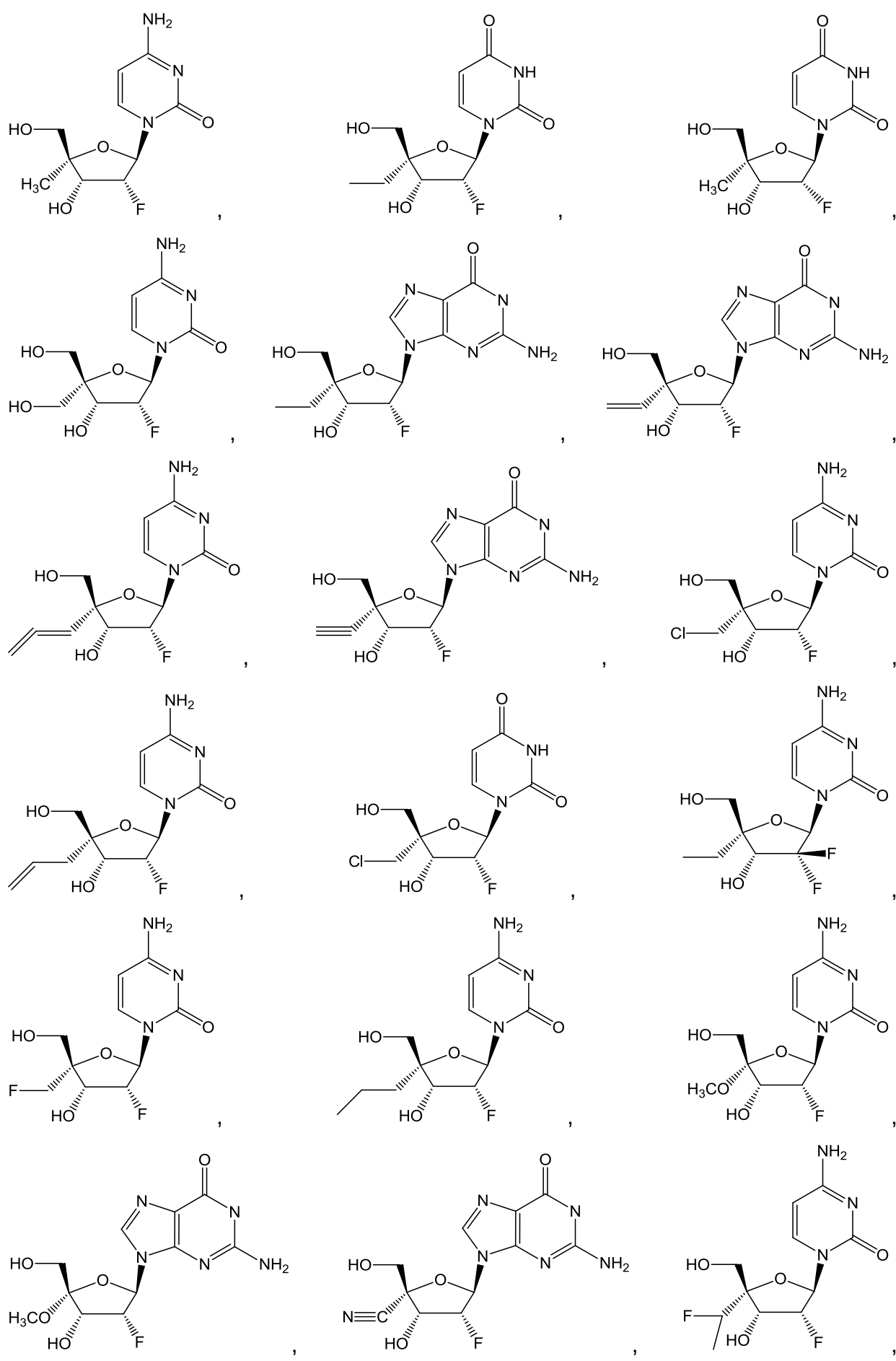
puede tener una de las siguientes estructuras:

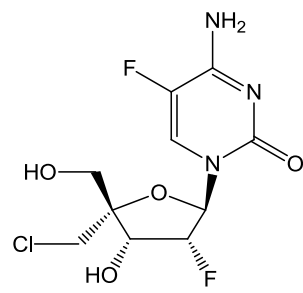
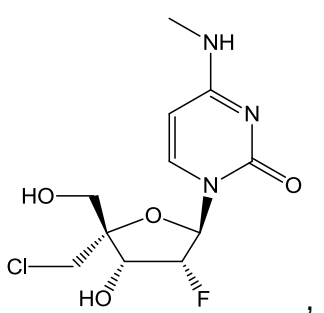
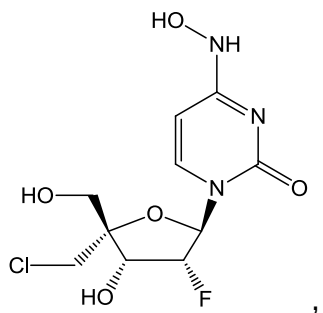
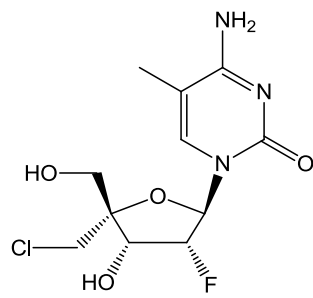
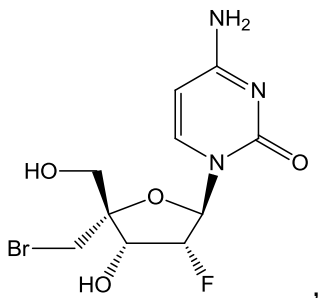
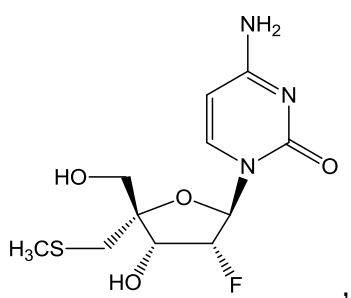
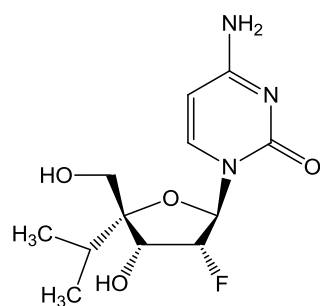
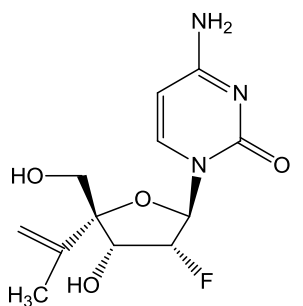
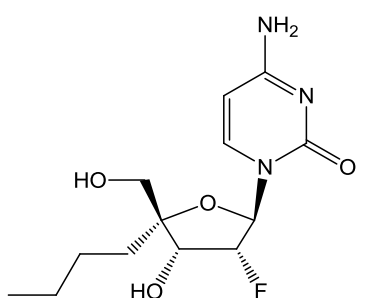
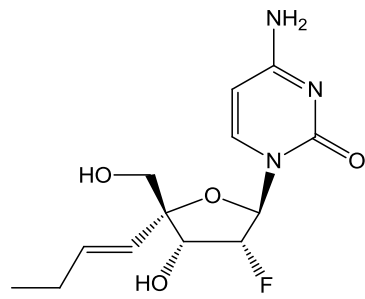
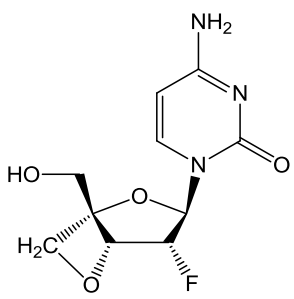
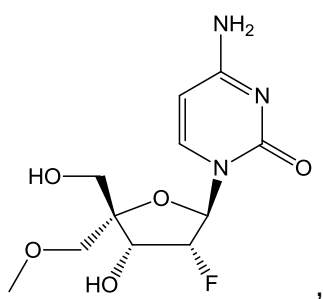
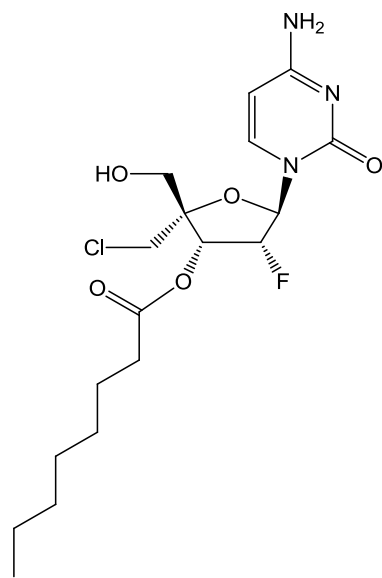
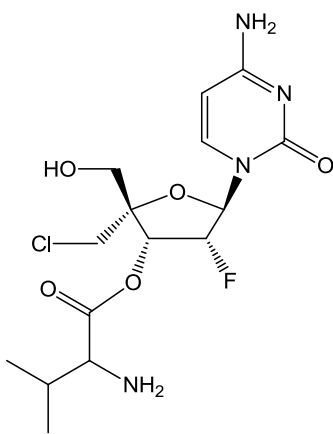
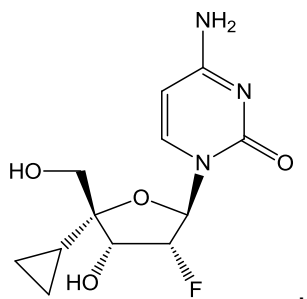


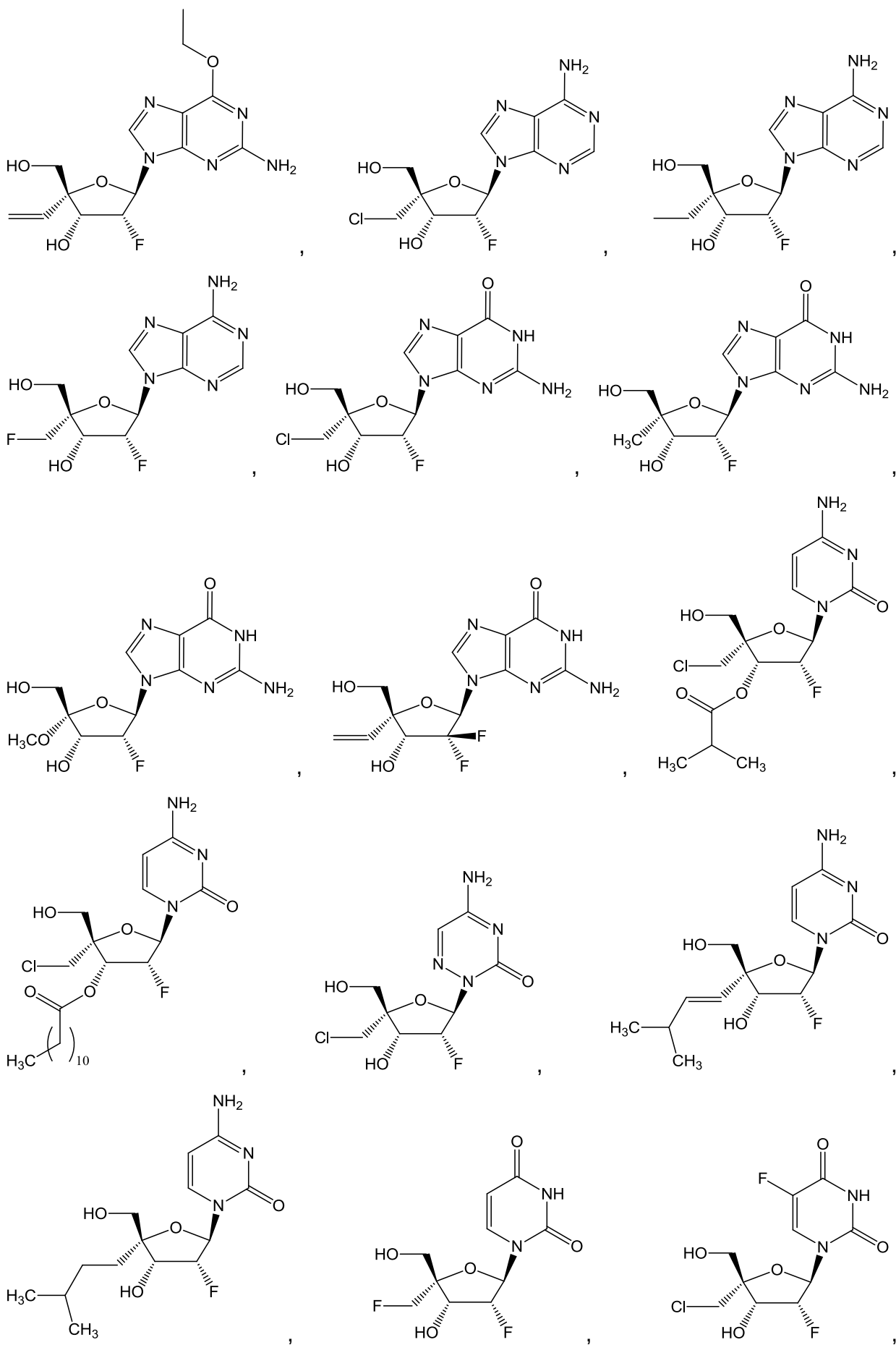
En ciertas formas de realización de este párrafo, B^{1C} puede ser una base de purina opcionalmente sustituida. En otras formas de realización de este párrafo, B^{1C} puede ser una base de pirimidina opcionalmente sustituida. En ciertas formas de realización de este párrafo, B^{1C} puede ser guanina. En otras formas de realización de este párrafo, B^{1C} puede ser timina. En otras formas de realización más de este párrafo, B^{1C} puede ser citosina. En otras formas de realización más de este párrafo, B^{1C} puede ser uracilo. En ciertas formas de realización de este párrafo, B^{1C} puede ser adenina. En ciertas formas de realización de este párrafo, R^{1C} y R^{2C} pueden ser un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido. En otras formas de realización de este párrafo, R^{1A} puede ser un acilo opcionalmente sustituido. En otras formas de realización más de este párrafo, R^{1C} y R^{2C} pueden formar un mono-, di- o tri-fosfato. En otras formas de realización más de este párrafo, R^{1C} y R^{2C} cada uno de ellos, pueden ser un alquilcarboniloxialcoxi. En ciertas formas de realización de este párrafo, R^{4C} puede ser OH. En ciertas formas de realización de este párrafo, R^{5C} puede ser F y, R^{6C} puede ser hidrógeno.

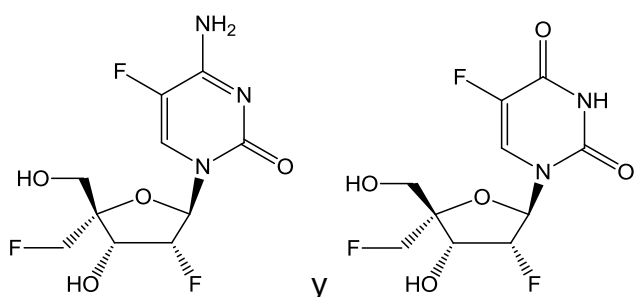
[0165] Los ejemplos de compuestos de la fórmula (I) adecuados incluyen, aunque no taxativamente, los siguientes:





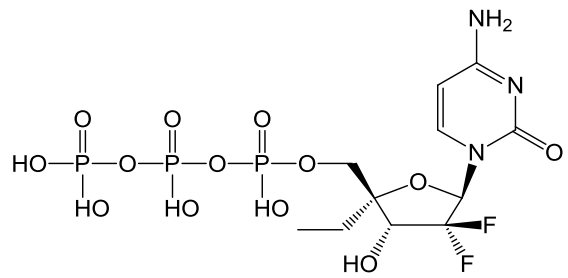
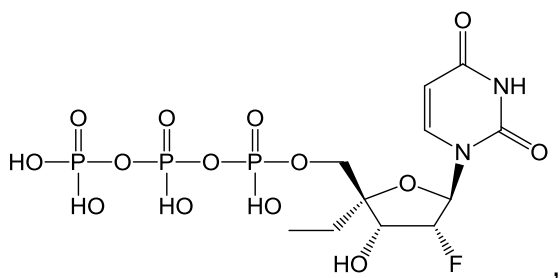
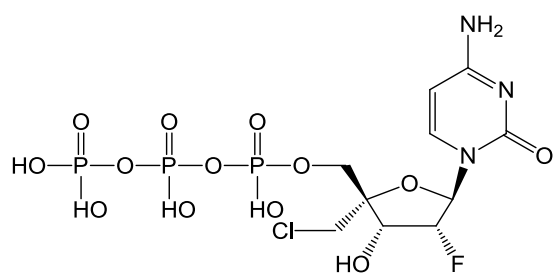
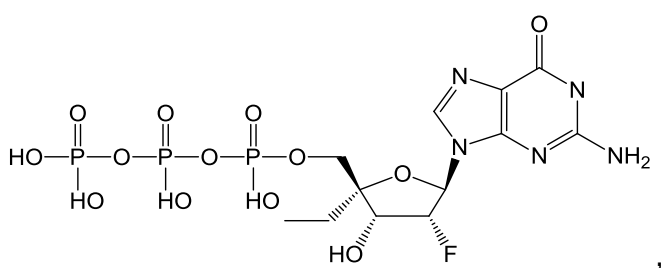
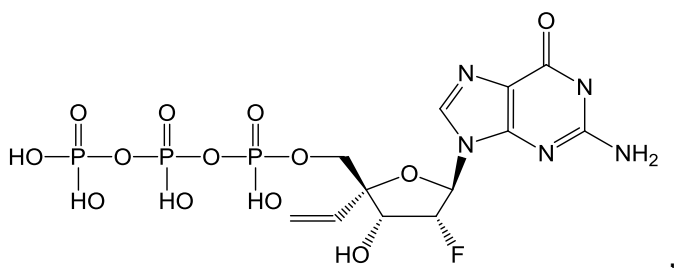
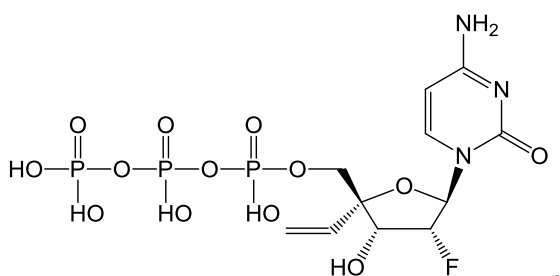
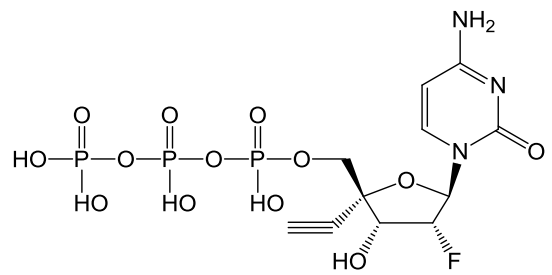
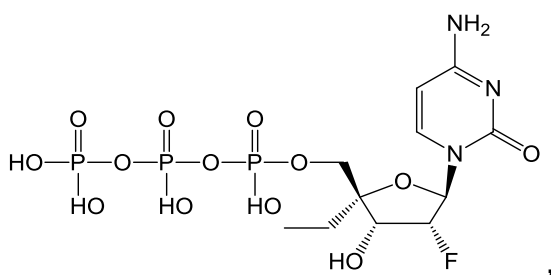


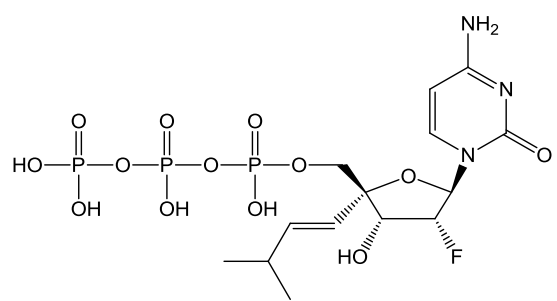
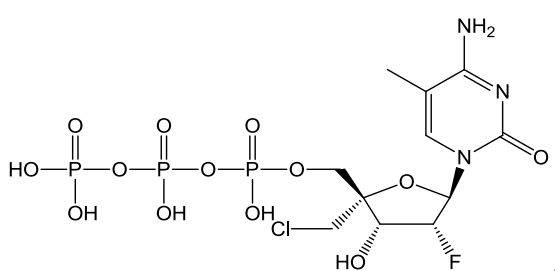
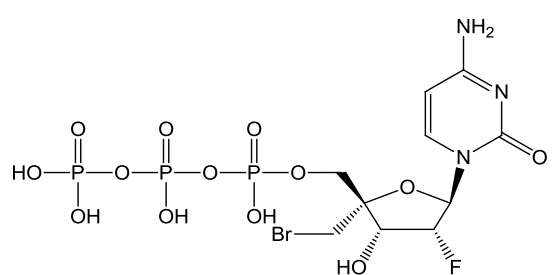
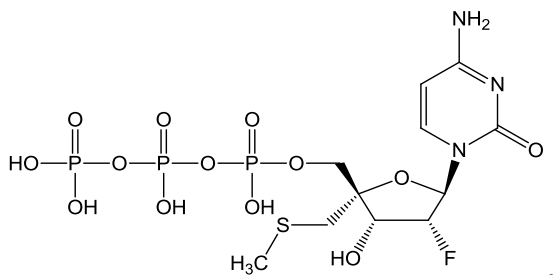
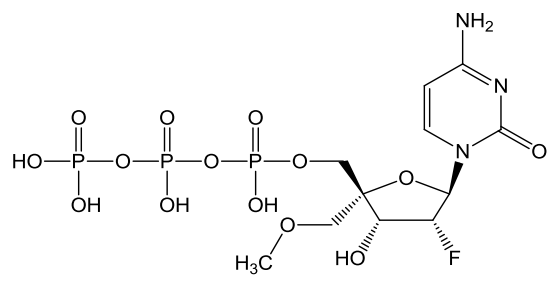
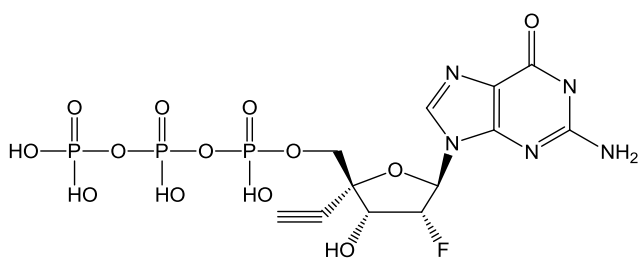
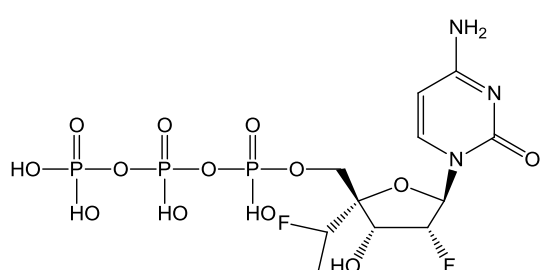
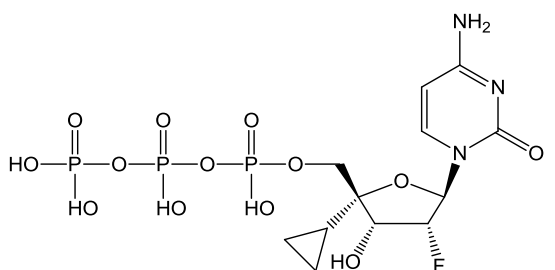
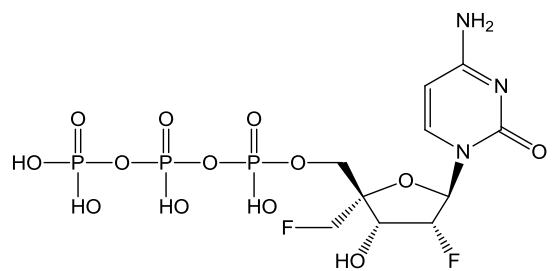
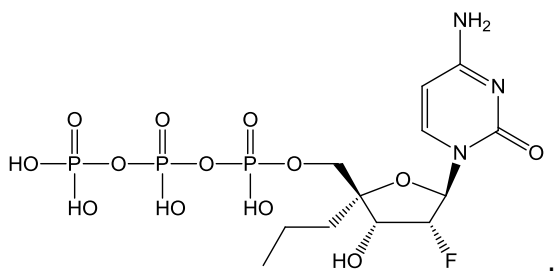
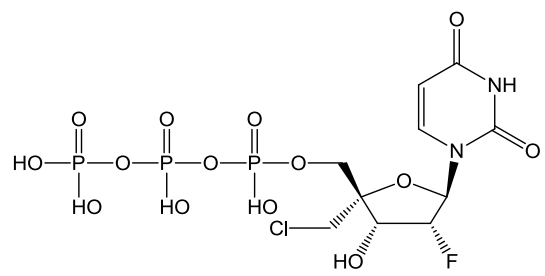
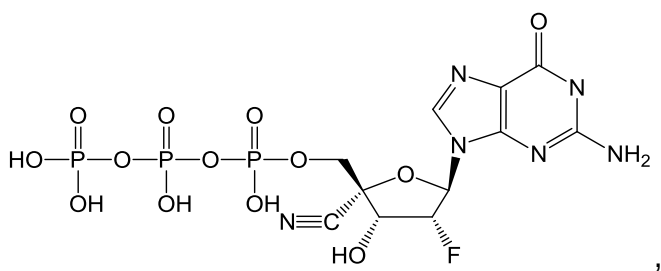
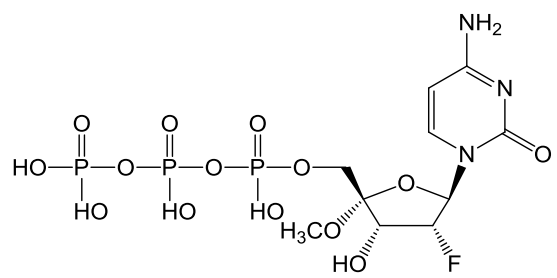
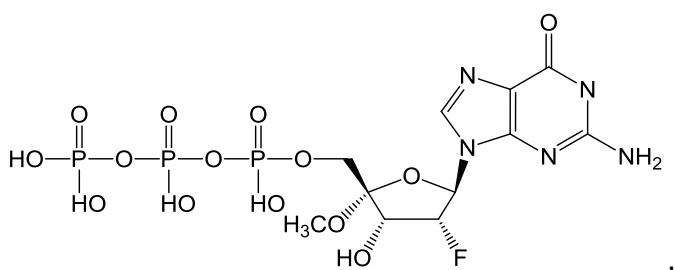


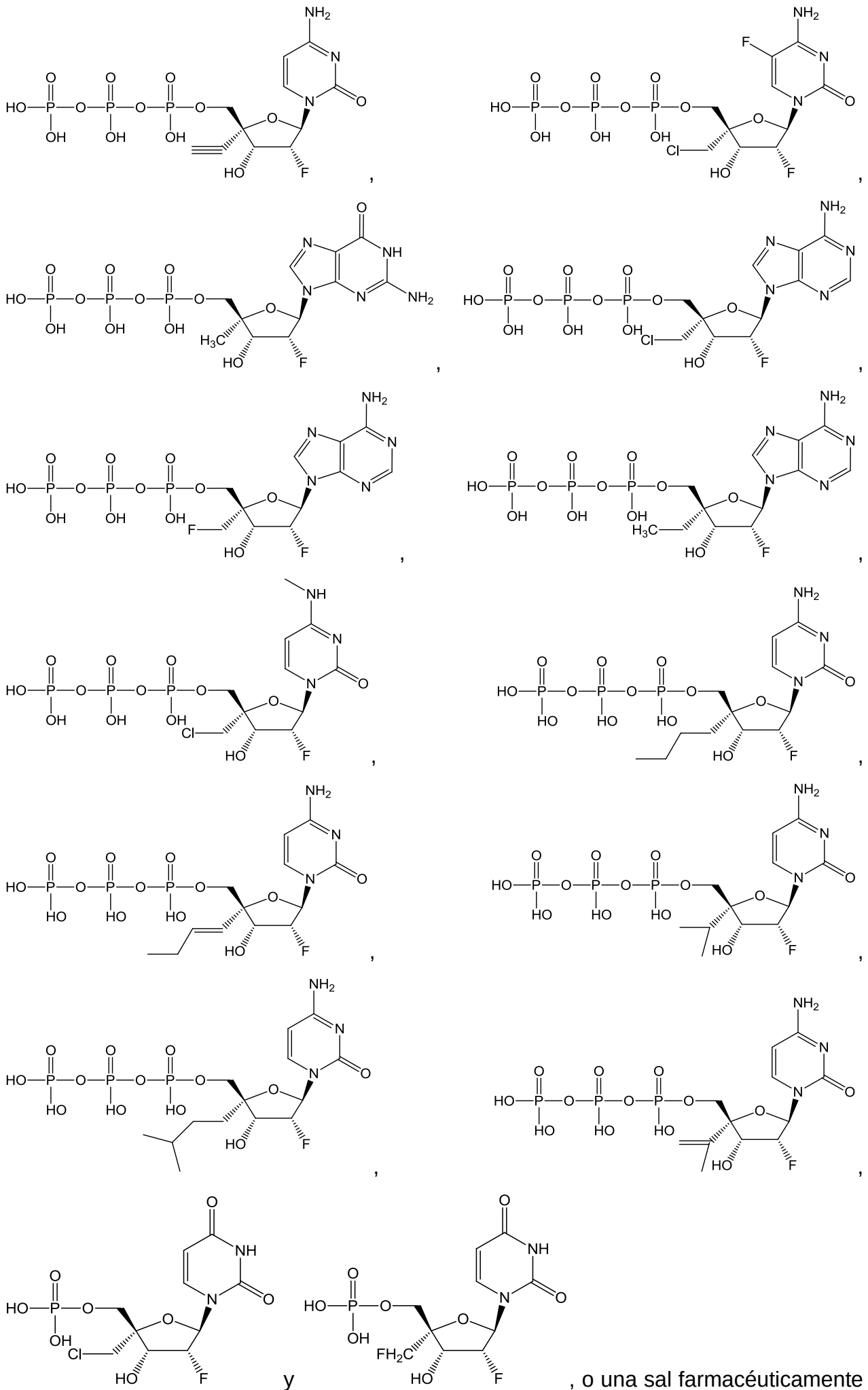


de lo que antecede.

[0166] Los ejemplos adicionales de un compuesto de la fórmula (I) incluyen los siguientes:

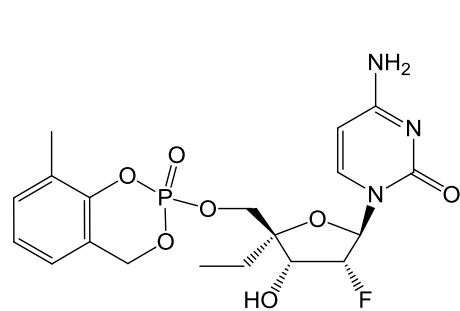
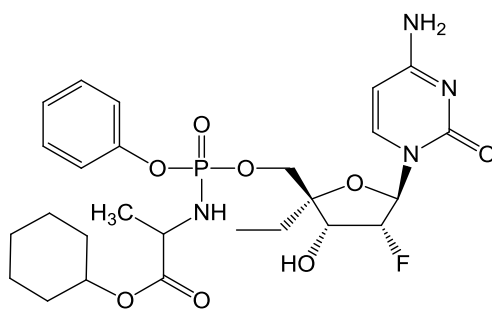
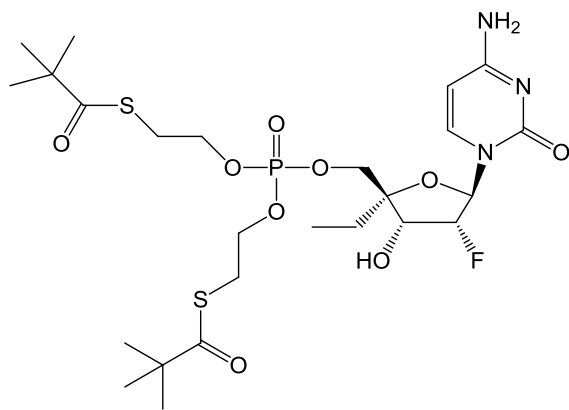
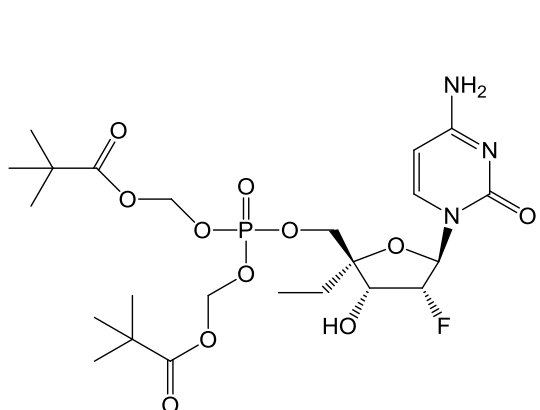
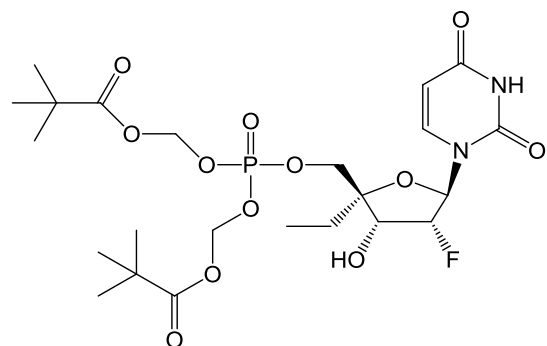
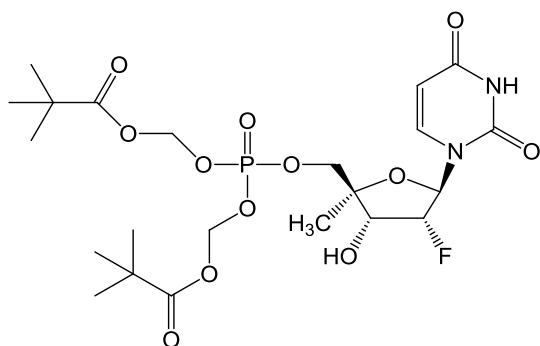
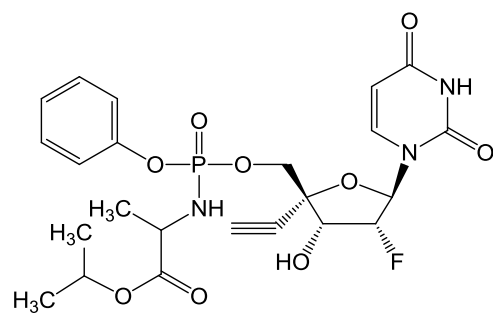
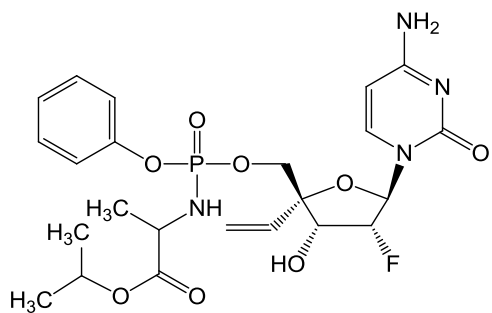
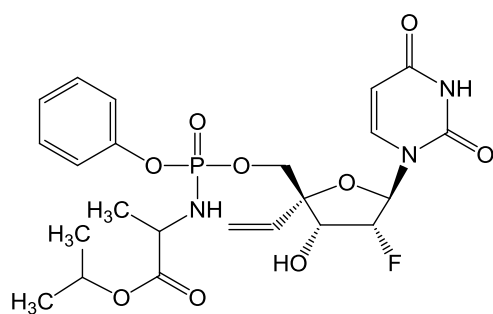
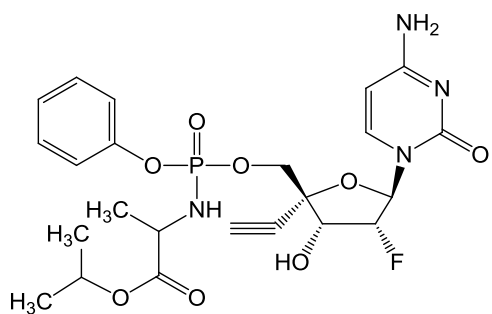


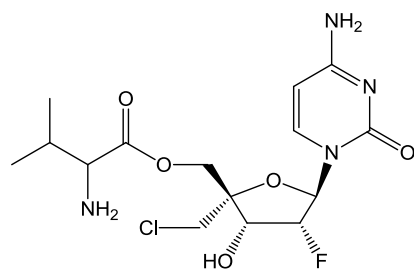
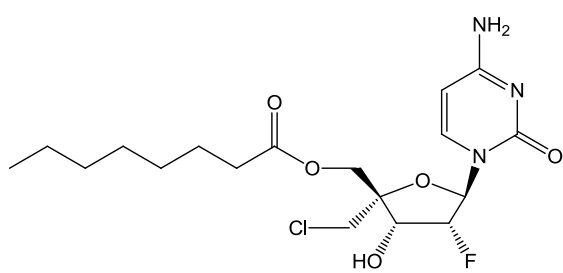
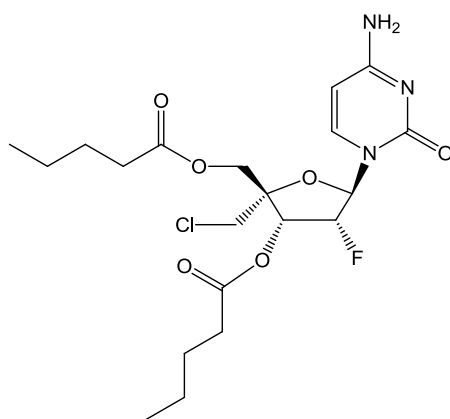
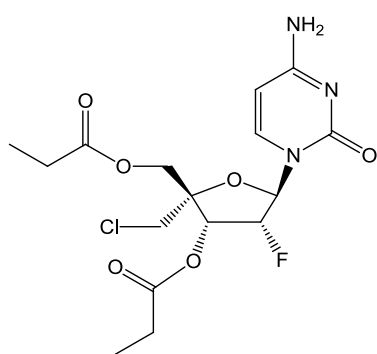
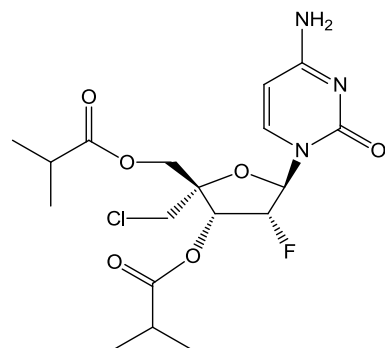
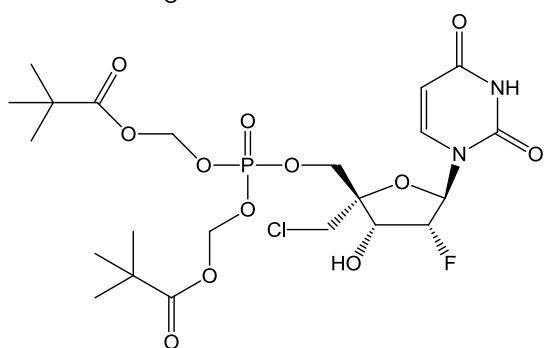
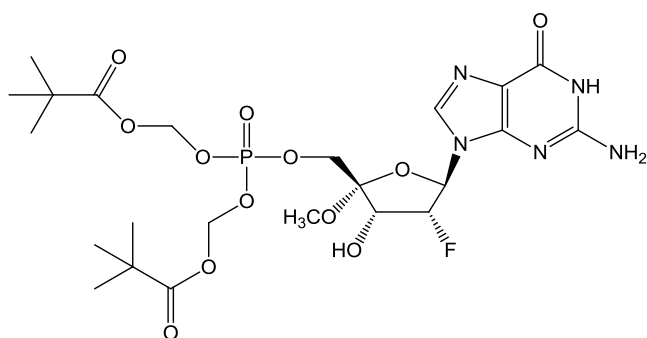
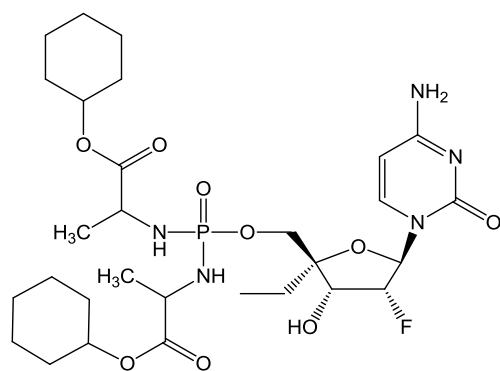
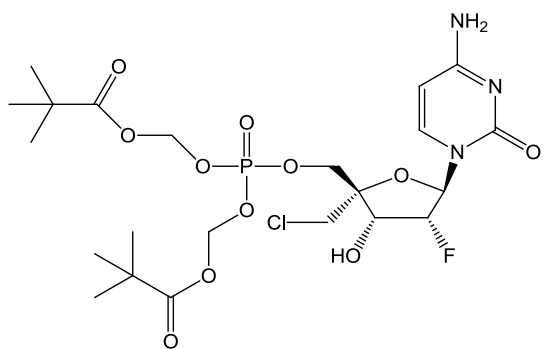


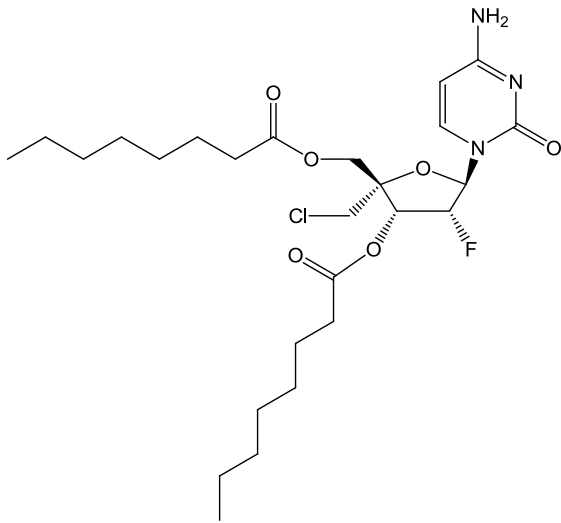


aceptable de lo que antecede.

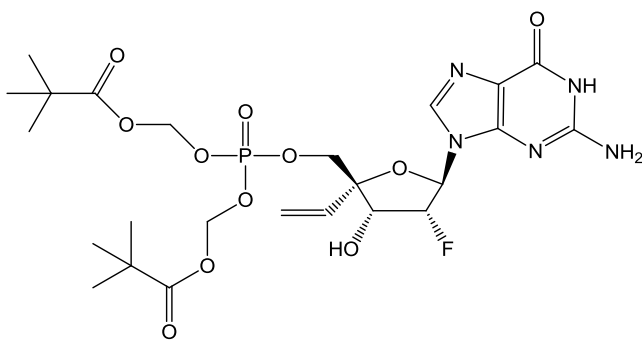
[0167] Otros ejemplos de un compuesto de la fórmula (I) incluyen, aunque no taxativamente, los siguientes:



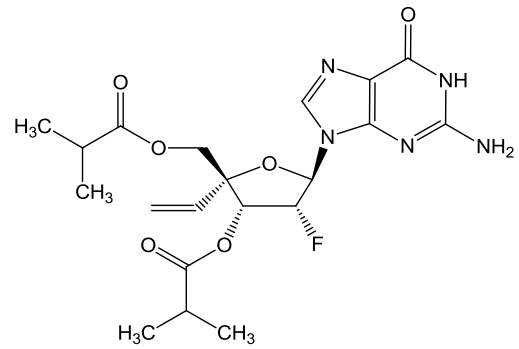




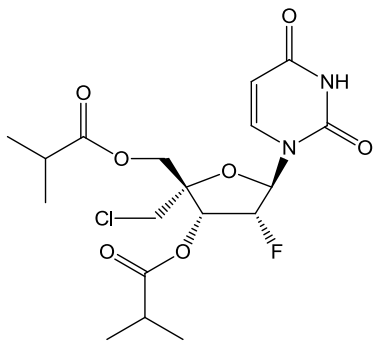
,



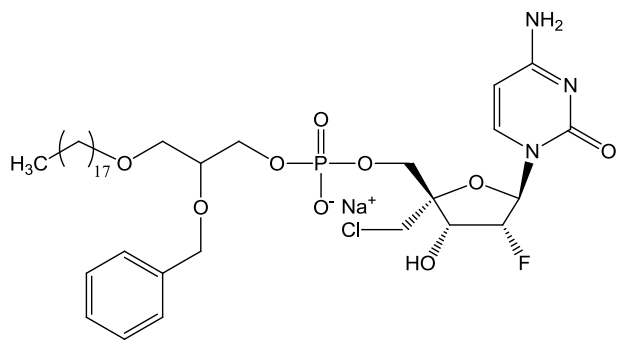
,



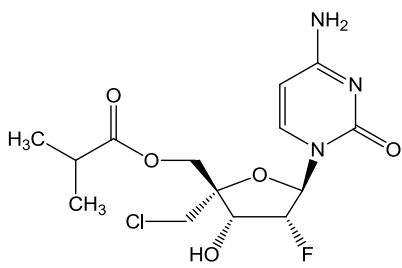
,



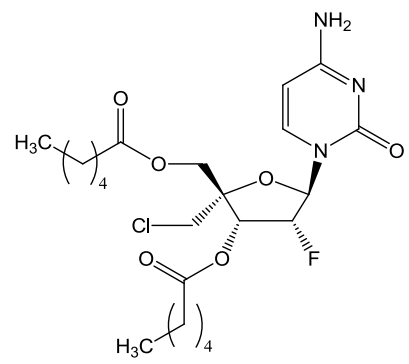
,



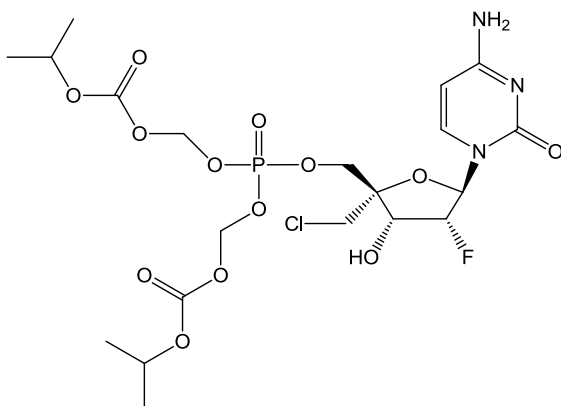
,



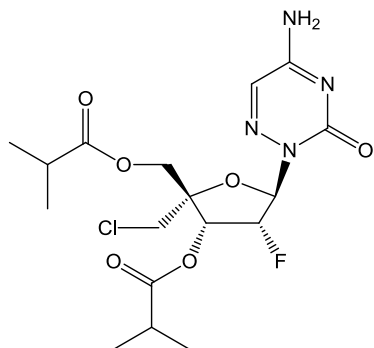
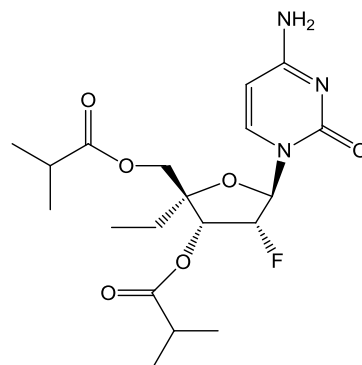
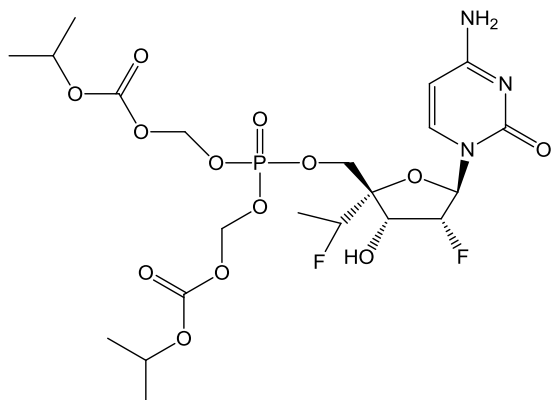
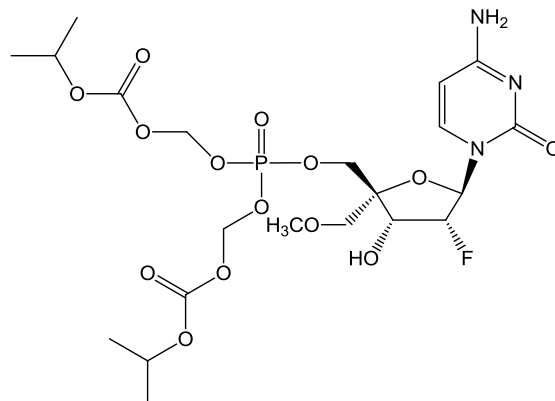
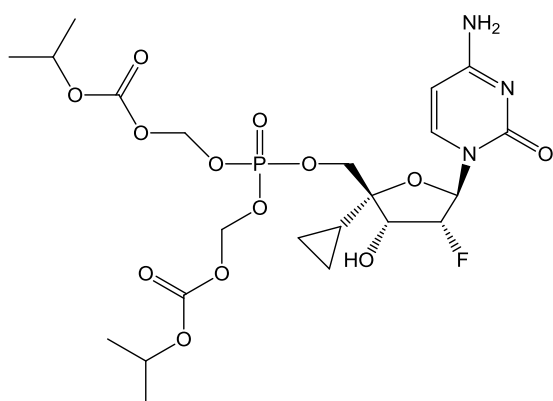
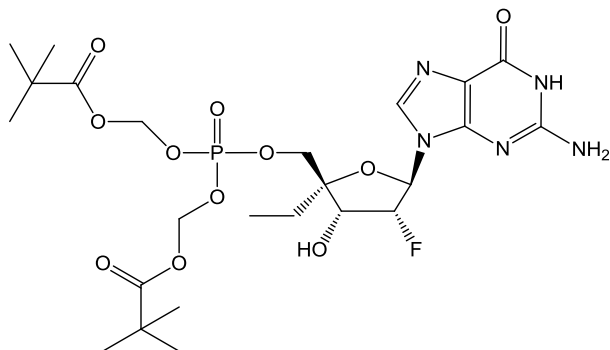
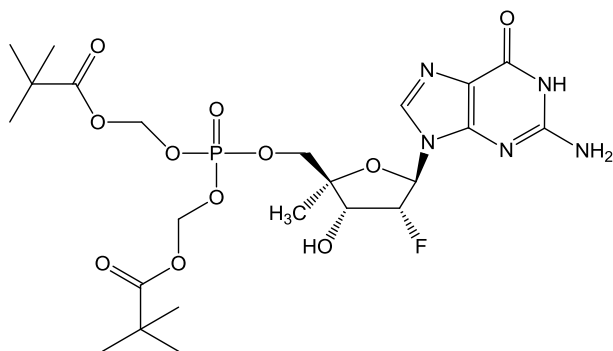
,



,



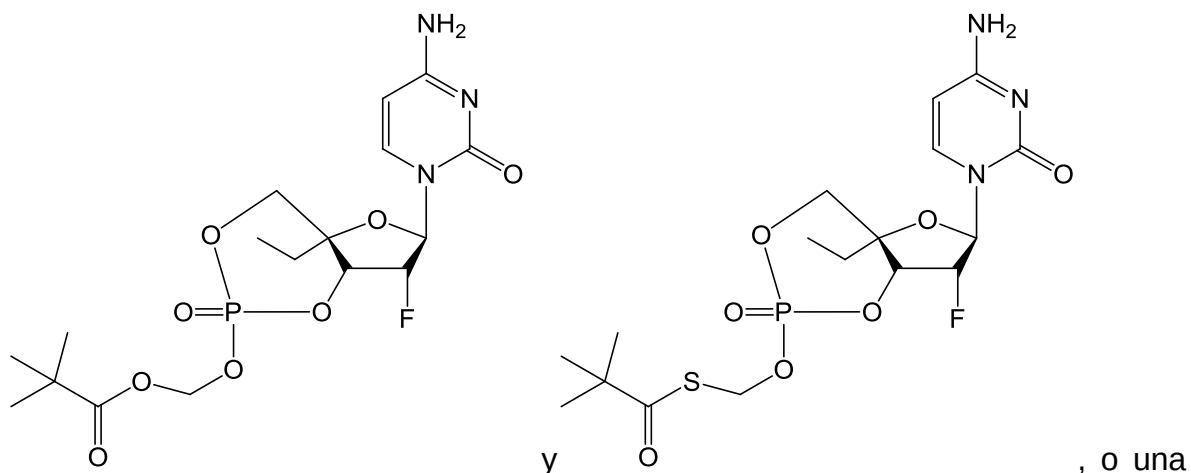
,



, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede.

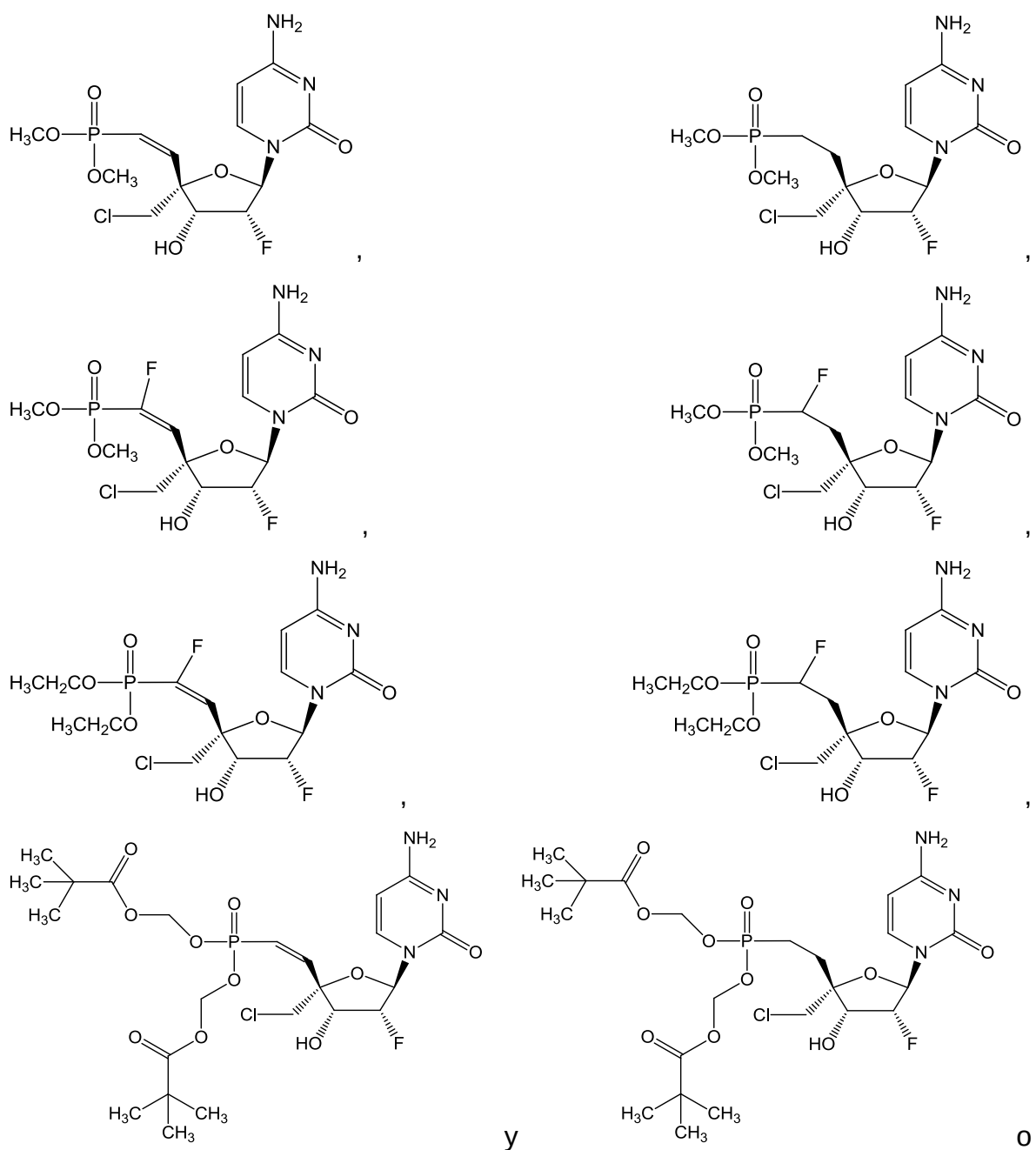
[0168] Los ejemplos de un compuesto de la fórmula (II) incluyen, aunque

no taxativamente, los siguientes:



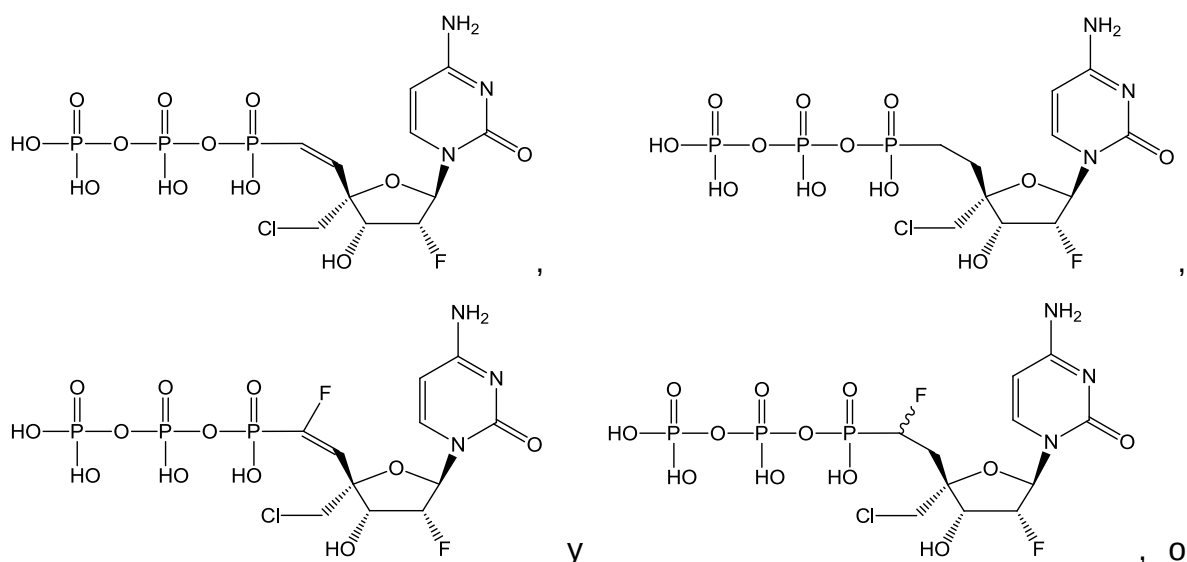
sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede.

[0169] Los ejemplos de un compuesto de la fórmula (III) incluyen, aunque no taxativamente, los siguientes:



una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede.

[0170] Otros ejemplos de un compuesto de la fórmula (III) incluyen, aunque en forma no taxativa:

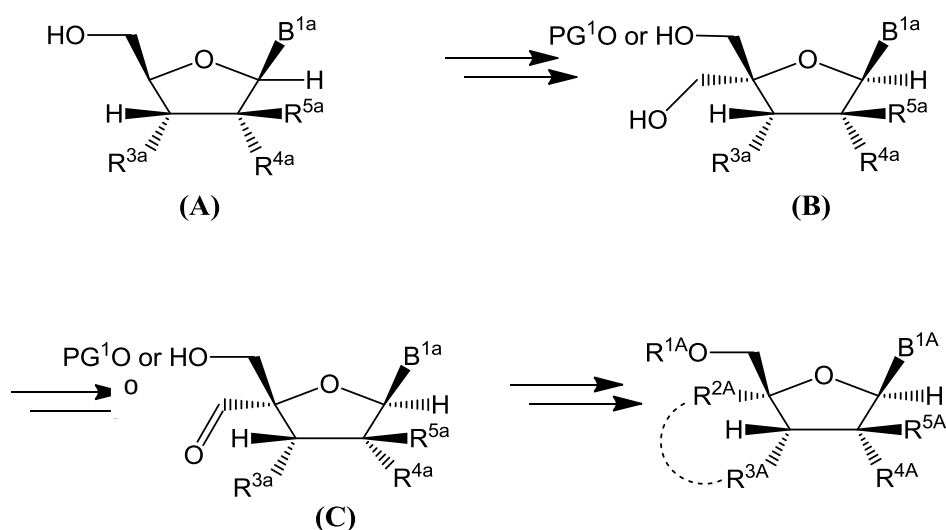


una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede

Síntesis

[0171] Los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y de la fórmula (III) y los descritos en la presente pueden prepararse de diversas maneras. Ciertos compuestos de las fórmulas (I), (II) y (III) pueden obtenerse en plaza y/o prepararse utilizando los procedimientos sintéticos conocidos. Las vías sintéticas generales para los compuestos de las fórmulas (I), (II) y (III) y algunos ejemplos de materiales de partida usados para sintetizar los compuestos de las fórmulas (I), (II) y (III) se muestran y describen en la presente. Estas vías que se muestran y describen en este documento solo cumplen fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones bajo ningún aspecto, ni deben considerarse de tal manera. Los expertos en la técnica podrán reconocer modificaciones de las síntesis divulgadas y crear vías alternativas, basándose en las descripciones aquí enseñadas; todas estas modificaciones y vías alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

Esquema 1

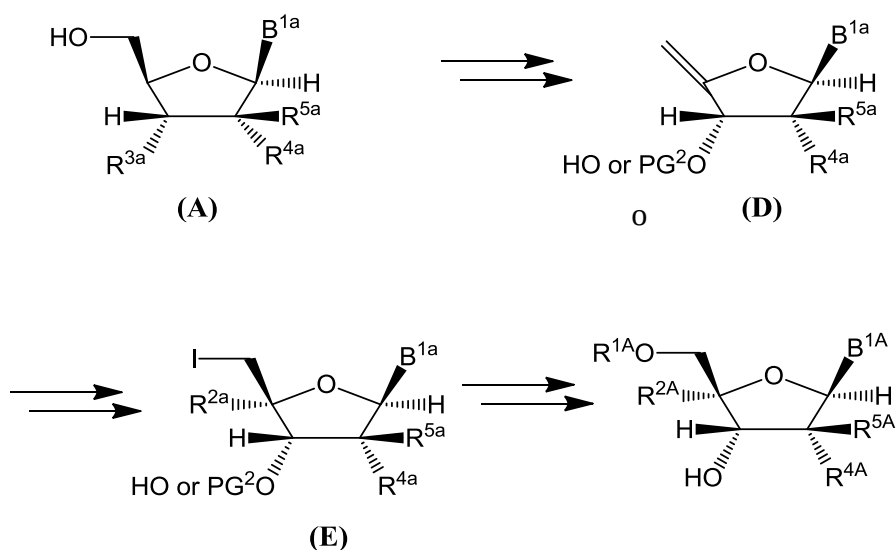


[0172] Tal como se muestra en el esquema 1, los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse a partir de un nucleósido, por ejemplo, un nucleósido de la fórmula (A). En el esquema 1, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a} y B^{1a} pueden ser iguales a R^{3A}, R^{4A}, R^{5A} y B^{1A}, según se describe en la presente para la fórmula (I) y PG¹ es un grupo protector adecuado. Puede formarse un grupo hidroxialquilo en la posición 4' del anillo de pentosa usando las condiciones adecuadas conocidas para los expertos en la técnica. Los ejemplos de las condiciones adecuadas para formar un hidroxialquilo incluyen el uso de ácido 2-yodoxibenzoico (IBX), formaldehído acuoso y borohidruro de sodio. Un compuesto de la fórmula (B) puede oxidarse en un aldehído usando uno o más agentes oxidantes adecuados, para formar un compuesto de la fórmula (C). Un ejemplo de agente oxidante adecuado es el peryodinano Dess-Martin. Un alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido o un alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido puede formarse en la posición 4' usando métodos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo, el reactivo Wittig y n-BuLi, reacciones del tipo Wittig, reacción de olefinación de Peterson y reacción de Corey Fuchs. Un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido puede obtenerse por hidrogenación del grupo insaturado unido en la posición 4', por ejemplo, usando hidrógeno sobre paladio en carbono.

[0173] De un modo alternativo, un compuesto de la fórmula (B) puede transformarse en un haloalquilo usando uno o más agentes adecuados, por ejemplo, en un yoduro usando imidazol, trifenilfosfina y yodo; en un fluoro usando trifluoruro de dietilamino-azufre (DAST); o en un cloro usando trifenilfosfina y tetracloruro de carbono en dicloroetileno (DCE). Un yodoalquilo puede transformarse en un grupo alquilo C₁₋₆ insustituido, usando métodos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo, hidrógeno sobre paladio en carbono. Un compuesto de la fórmula (C) puede reaccionar con hidroxilamina, para formar una oxima. La oxima puede transformarse en un grupo ciano, implementando los métodos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo, usando cloruro de

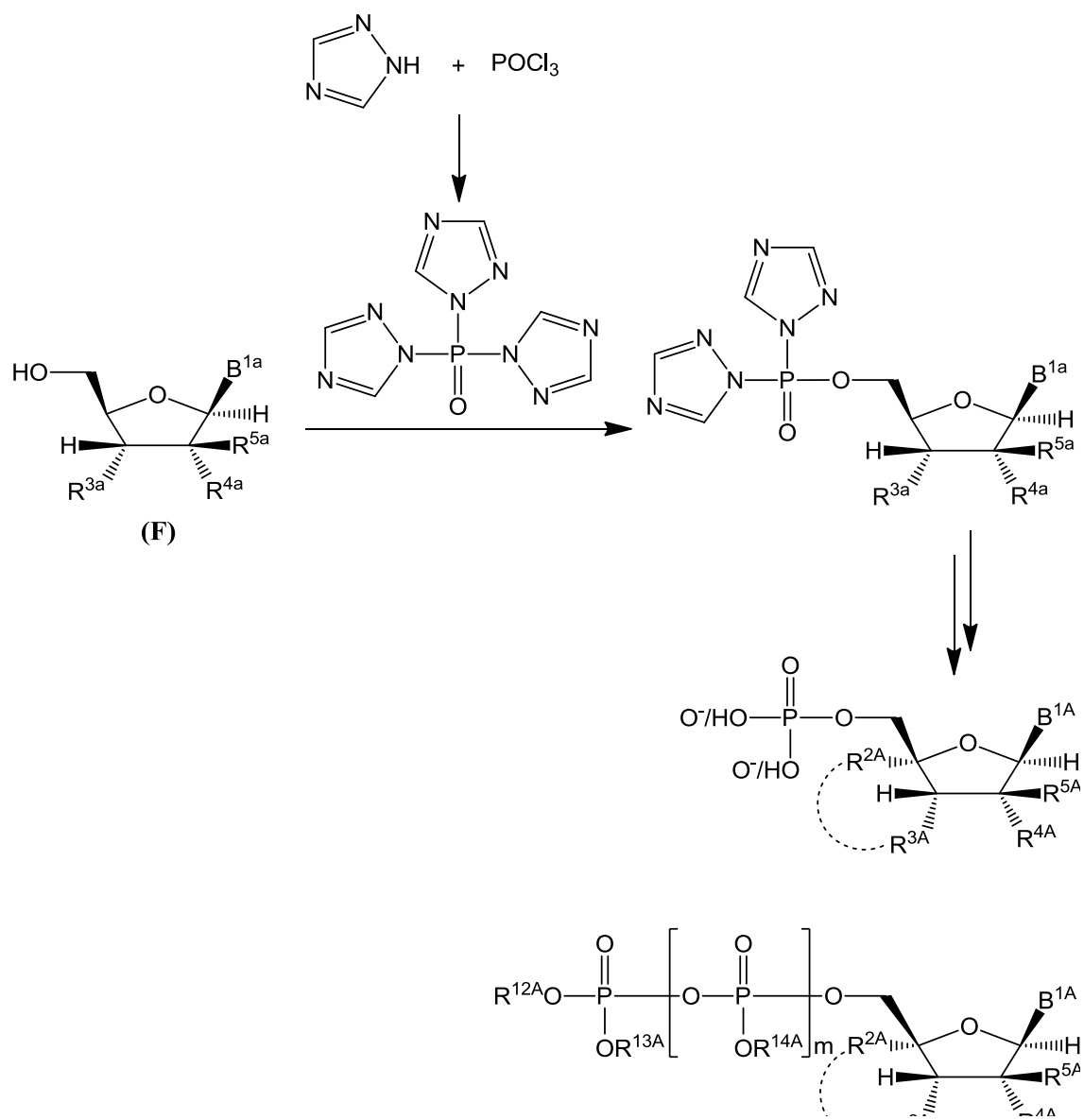
metansulfonilo.

Esquema 2

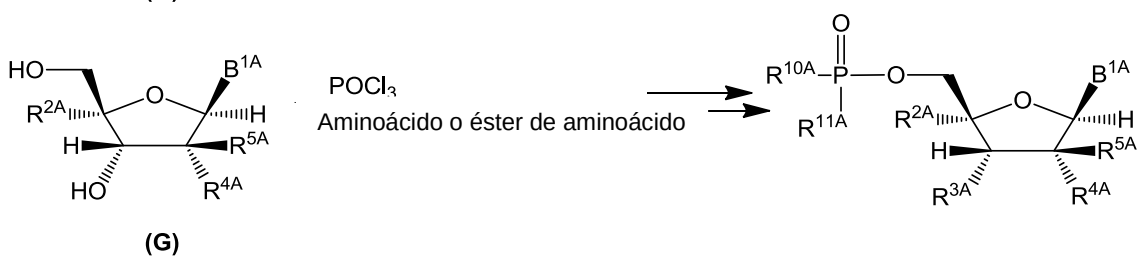
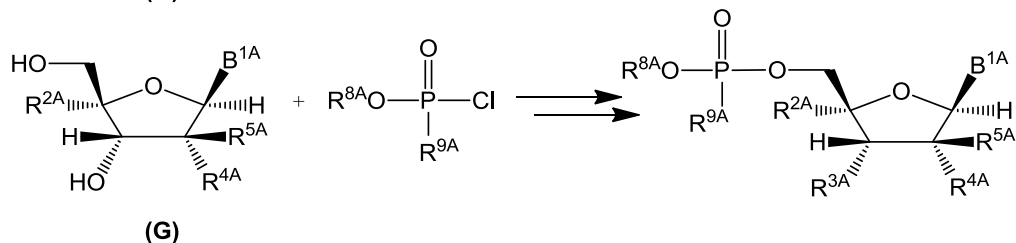
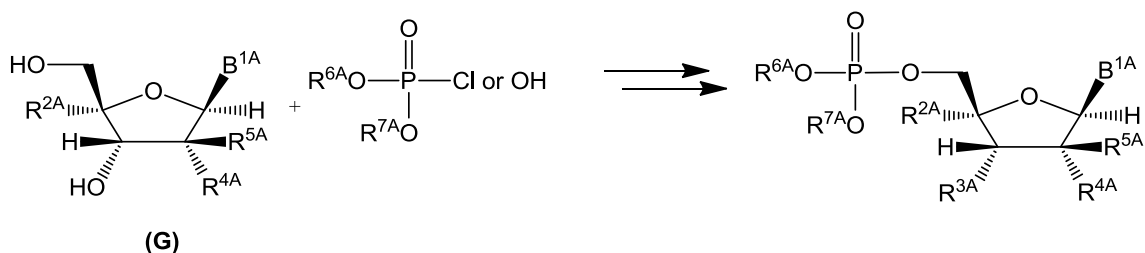


[0174] Tal como se muestra en el esquema 2, los compuestos de la fórmula (I), donde R^{2A} es un $-O-$ alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un $-O-$ alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido o un $-O-$ alquinilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, pueden prepararse a partir de un nucleósido, por ejemplo, un nucleósido de la fórmula (A). En el esquema 2, R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} y B^{1a} pueden ser iguales a R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} y B^{1A} , según se describe en la presente para la fórmula (I) y PG^2 puede ser un grupo protector adecuado. El nucleósido puede pasar por eliminación y formar una olefina que tenga la fórmula general de la fórmula (D). Un compuesto de la fórmula (D) puede tratarse con un reactivo yodado en presencia de carbonato de plomo y una fuente de alcoxi para formar un compuesto de la fórmula (E). Un compuesto de la fórmula (E) puede transformarse luego en un compuesto de la fórmula (I) a través del desplazamiento del yodo con un nucleófilo de oxígeno.

Esquema 3



Esquema 4

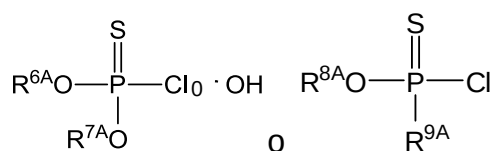


[0175] Los compuestos de la fórmula (I) que tienen un grupo que contiene fósforo unido en la posición 5' del anillo de pentosa puede prepararse usando varios métodos conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos de los métodos se muestran en los esquemas 3 y 4. Un precursor que contiene fósforo se puede acoplar al nucleósido, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (F) o un compuesto de la fórmula (G). Tal como se muestra en el esquema 3, siguiendo el acoplamiento del precursor que contiene fósforo, cualquier grupo de partida puede ser separado en condiciones adecuadas, tales como hidrólisis. Otros grupos que contienen fósforos pueden agregarse implementando los métodos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo, usando un pirofosfato.

[0176] En ciertas formas de realización, puede generarse un alcóxido a partir de un compuesto de la fórmula (G) usando un reactivo organometálico, tal como un reactivo de Grignard. El alcóxido puede acoplarse al precursor que contiene fósforo. Los reactivos de Grignard adecuados son conocidos para los expertos en la técnica e incluyen, aunque no taxativamente, cloruros magnésicos de alquilo y bromuros magnésicos de alquilo. En ciertas formas de realización, puede usarse una base apropiada. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, aunque no taxativamente, una base de amina, tal como una alquilamina (incluso mono-, di- y tri-alquilaminas (por ejemplo, trietilamina)), piridinas opcionalmente sustituidas (por ejemplo colidina) e imidazoles opcionalmente sustituidos (por ejemplo, N-metilimidazol)). De un modo alternativo, es posible agregar un precursor que contenga fósforo al nucleósido y formar un fosfito. El fosfito puede oxidarse a fosfato, en condiciones conocidas para los expertos en la técnica. Las

condiciones adecuadas incluyen, aunque no taxativamente, ácido metacloroperoxibenzoico (MCPBA) y yodo, como agente oxidante y agua como el donante de oxígeno.

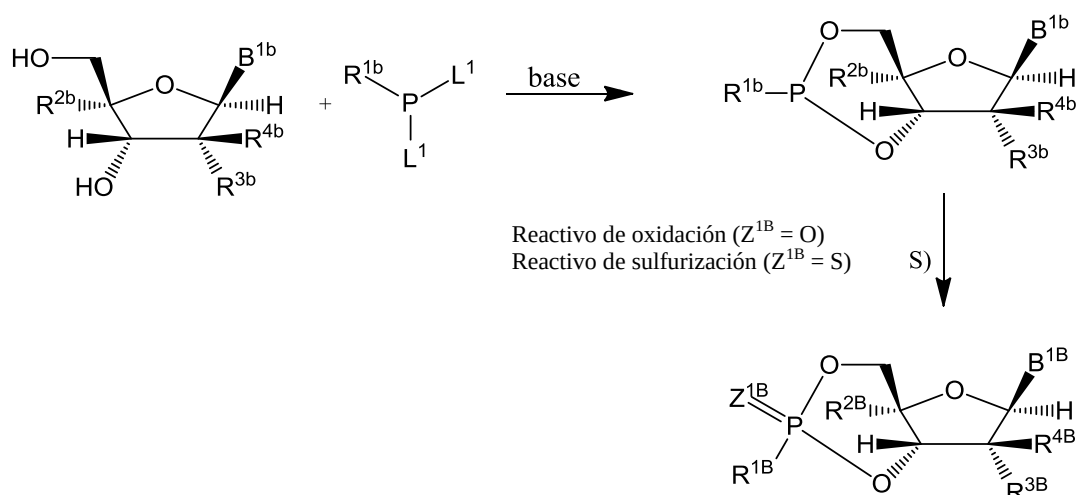
[0177] Cuando en los compuestos de la fórmula (I) Z^{1A} , Z^{2A} o Z^{3A} es azufre, el azufre puede agregarse de diversas maneras conocidas para los expertos en la técnica. En ciertas formas de realización, el azufre puede ser parte del precursor que contiene fósforo, por ejemplo,



De un modo alternativo, el azufre puede agregarse usando un reactivo de sulfurización. Los agentes de sulfurización adecuados son conocidos para los expertos en la técnica e incluyen, aunque no taxativamente, azufre elemental, reactivo de Lawesson, ciclooctasulfur, 3H-1,2-benzoditiol-3-ona-1,1-dióxido (reactivo de Beaucage), 3-((N,N-dimetilamino-metiliden)amino)-3H-1,2,4-ditiazol-5-tiona (DDTT) y bis(3-trietoxisilil)propil-tetrasulfuro (TEST).

[0178] Los precursores que contienen fósforo adecuados pueden obtenerse en plaza o prepararse por métodos sintéticos conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos de las estructuras generales de precursores que contienen fósforo se representan en los esquemas 3 y 4.

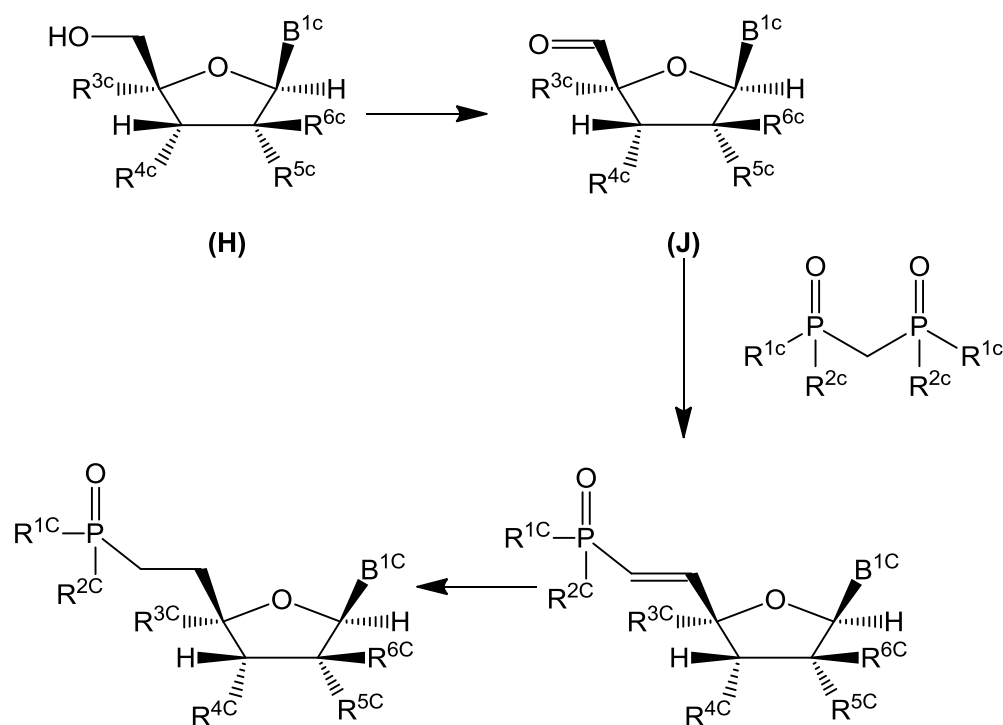
Esquema 5:



[0179] Un método para formar un compuesto de la fórmula (II) se muestra en el esquema 5. En el esquema 5, R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , R^{4b} y B^{1b} pueden ser iguales que R^{1B} , R^{2B} , R^{3B} , R^{4B} y B^{1B} , según se describe en la presente para la fórmula (II), cada L^1 puede ser un halógeno, un éster de sulfonato o una amina (mono- o di-sustituida) y X puede ser oxígeno o azufre. Tal como se muestra en el esquema 5, un compuesto que tiene un grupo hidroxilo unido al carbono 3' y un grupo hidroxilo unido al carbono 5' puede reaccionar con un compuesto que tiene la fórmula, $(R^{1b})P(L^1)_2$, en presencia de una base, para producir un compuesto de

fosfito. Las bases adecuadas son conocidas para los expertos en la técnica y se describen en la presente. El fósforo luego puede oxidarse a fósforo (V) usando un agente oxidante adecuado, para obtener un compuesto en el cual X es O (oxígeno). De un modo alternativo, el compuesto de fosfito puede hacerse reaccionar con un reactivo de sulfurización para producir un compuesto en el cual X es S (azufre). Los agentes adecuados de oxidación y sulfurización son conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, la oxidación puede llevarse a cabo usando yodo como agente oxidante y agua como donante de oxígeno. Los agentes de sulfurización adecuados se describen en la presente.

Esquema 6



[0180] Un método para formar un compuesto de la fórmula (III) se representa en el esquema 6. En el esquema 6, R^{1c}, R^{2c}, R^{3c}, R^{4c}, R^{5c}, R^{6c} y B^{1c} pueden ser los mismos que R^{1c}, R^{2c}, R^{3c}, R^{4c}, R^{5c}, R^{6c} y B^{1c}, según se describe en la presente para la fórmula (III), y R^{7c} y R^{8c} no se muestran. El oxígeno unido al carbono 5' del compuesto de la fórmula (H) puede oxidarse en una cetona, usando métodos y reactivos conocidos para los expertos en la técnica. Por ejemplo, es posible usar un agente oxidante, tal como el peryodinano Dess-Martin. Después puede agregarse un reactivo que contiene fósforo a un compuesto de la fórmula (J), en presencia de una base fuerte (por ejemplo, hidruro de sodio). El enlace doble puede estar hidrogenado, por ejemplo mediante el uso de gas hidrógeno o Pd/C a un enlace simple. Pueden agregarse fosfatos adicionales por fosforilación para formar di- o tri-fosfato usando reactivos adecuados, tales como un pirofosfato (por ejemplo, pirofosfato de tetrabutilamonio).

[0181] Un grupo acilo puede agregarse a la posición 5' y/o a la posición 3' de un compuesto de la fórmula (I) o (III) mediante el uso de métodos conocidos

para los expertos en la técnica. Un método adecuado consiste en usar un anhídrido en piridina.

[0182] Durante la síntesis de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, si se desea, cualquier grupo hidroxilo unido al anillo de pentosa y cualquier grupo $-NH$ y/o NH_2 presente en B^{1a} , B^{1b} y B^{1c} puede protegerse con uno o más grupos protectores adecuados. Los grupos protectores adecuados se describen en la presente. Por ejemplo, cuando R^{3a} y/o R^{4c} es un grupo hidroxilo, R^{3a} y/o R^{4c} puede protegerse con un grupo triarilmetilo o un grupo sililo. Del mismo modo, cualquier grupo $-NH$ y/o NH_2 presente en B^{1a} , B^{1b} y B^{1c} puede protegerse, como por ejemplo, con uno o más grupos triarilmetilo y sililo. Los ejemplos de grupos triarilmetilo incluyen aunque no taxativamente, tritilo, monometoxitritilo (MMTr), 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr), 4,4',4''-trimetoxitritilo (TMTr), 4,4',4''-tris-(benzoiloxi) tritilo (TBTr), 4,4',4''-tris (4,5-dicloroftalimido) tritilo (CPTTr), 4,4',4''-tris (levuliniloxi) tritilo (TLTr), p-anisil-1-naftilfenilmetilo, di-o-anisil-1-naftilmetilo, p-tolildifenilmetilo, 3-(imidazolilmetil)-4,4'-dimetoxitritilo, 9-fenilxanten-9-ilo (Pixil), 9-(p-metoxifenil) xanten-9-ilo (Mox), 4-deciloxitritilo, 4-hexadeciloxitritilo, 4,4'-dioctadeciltritilo, 9-(4-octadeciloxifenil) xanten-9-ilo, 1,1'-bis-(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 4,4',4''-tris-(terc-butilfenil)metilo (TTTr) y 4,4'-di-3,5-hexadienoxitritilo. Los ejemplos de grupos sililo incluyen, aunque no taxativamente, trimetilsililo (TMS), *terc-butildimetilsililo* (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), *terc-butildifenilsililo* (TBDPS), tri-*iso*-propilsililoximetilo y [2-(trimetilsilil)etoxi] metilo. De un modo alternativo, R^{3a} y R^{4a} y/o R^{4c} y R^{5c} pueden protegerse mediante un solo grupo protector aquiral o quiral, por ejemplo, realizando un ortoéster, un acetal cíclico o un cetal cíclico. Los ortoésteres adecuados incluyen metoximetilen-acetal, etoximetilen-acetal, 2-ortoéster de oxaciclopentilideno, ortoéster de dimetoximetileno, ortoéster de 1-metoxietilideno, ortoéster de 1-etoxietilideno, ortoéster de metilideno, ortoéster de ftaluro, ortoéster de 1,2-dimetoxietilideno y alfa-metoxibenciliden-ortoéster; los acetales cíclicos adecuados incluyen metilen-acetal, etiliden-acetal, t-butilmetiliden-acetal, 3-(benciloxi)propil-acetal, benciliden-acetal, 3,4-dimetoxibenciliden-acetal y p-acetoxibenciliden-acetal; y los cetales cíclicos adecuados incluyen 1-t-butiletildene cetal, 1-feniletildene cetal, isopropiliden-cetal, ciclopentiliden-cetal, ciclohexiliden-cetal, cicloheptiliden-cetal y 1-(4-metoxifenil)etiliden-cetal. Los expertos en la técnica apreciarán que los grupos unidos al anillo de pentosa y cualquier grupo $-NH$ y/o NH_2 presente en B^{1a} , B^{1b} y B^{1c} puede protegerse con diversos grupos protectores y cualquier grupo protector presente puede intercambiarse por otros grupos protectores. La selección e intercambio de los grupos protectores está dentro de las capacidades de los expertos con los conocimientos comunes en la técnica. Todo grupo

protector puede ser eliminado mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, con un ácido (por ejemplo, un mineral o un ácido orgánico), una base o una fuente de fluoruro.

Composiciones farmacéuticas

[0183] Ciertas formas de realización descriptas en la presente se refieren a una composición farmacéutica, que puede incluir una cantidad efectiva de uno o más compuestos descriptos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) y un vehículo, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos.

[0184] La frase “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de uno o más compuestos descriptos en la presente con otros componentes químicos, tales como diluyentes o vehículos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Las composiciones farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar compuestos con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido salicílico. Las composiciones farmacéuticas por lo general se diseñarán par la vía de administración específica que se busque.

[0185] La frase “fisiológicamente aceptable” define un vehículo, diluyente o excipiente que no abroga la actividad biológica y propiedades del compuesto.

[0186] Conforme se usa en la presente, un “vehículo” se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en las células o en los tejidos. Por ejemplo, sin limitación, el sulfóxido de dimetilo (DMSO) es un vehículo comúnmente utilizado que facilita la captación de muchos compuestos orgánicos en las células o tejidos de un sujeto.

[0187] Conforme se usa en la presente, un “diluyente” se refiere a un ingrediente en una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica pero que puede ser farmacéuticamente necesaria o conveniente. Por ejemplo, un diluyente puede usarse para incrementar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para fabricar y/o administrar. También puede ser un líquido para la disolución de un fármaco a administrar por inyección, ingesta o inhalación. Una forma común de diluyente en la técnica consiste en una solución acuosa tamponada tales como, sin limitación, solución salina tamponada con fosfato que imita la composición de la sangre humana.

[0188] Conforme se usa en la presente, un “excipiente” se refiere a una

sustancia inerte que se agrega a una composición farmacéutica para proveer, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de ligazón, lubricación, capacidad de desintegración, etc., a la composición. Un “diluyente” es un tipo de excipiente.

[0189] Las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente pueden administrarse a un paciente humano *per se*, o en las composiciones farmacéuticas en las que se mezclan con otros ingredientes activos, como en una terapia combinada o con vehículos, diluyentes, excipientes o combinaciones de los mismos. La formulación adecuada depende de la vía de administración escogida. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos en la presente son conocidos para los expertos en la técnica.

[0190] Las composiciones farmacéuticas que se divulgan en la presente pueden fabricarse de una manera conocida por sí misma, por ejemplo, mediante procesos convencionales como mezcla, disolución, granulado, fabricación de grajeas, levigación, emulsión, encapsulamiento, trampa o tabletado. Por otro lado, los ingredientes activos están contenidos en una cantidad efectiva para lograr el objeto que se busca en ellos. Muchos de los compuestos empleados en las combinaciones farmacéuticas que se describen en la presente pueden proveerse como sales contraiones farmacéuticamente compatibles.

[0191] Existen múltiples técnicas de administrar un compuesto en este campo, lo cual incluye, aunque en forma no taxativa, las vías: oral, rectal, tópica, aerosol, inyección y parenteral, incluso intramuscular, subcutánea, intravenosa, inyecciones intramedulares, intratecales, intraventricular directa, intraperitoneal, intranasal e inyecciones intraoculares.

[0192] También el compuesto se puede administrar en una forma local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante una inyección del compuesto directamente en la zona infectada, a menudo en una formulación de depósito o liberación sostenida. Asimismo, el compuesto se puede administrar en un sistema de suministro farmacológico dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico del tejido. El órgano se dirigirá a los liposomas y los captará selectivamente.

[0193] Si se desea, las composiciones pueden presentarse en un paquete o dispositivo dispensador, que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contengan el ingrediente activo. El paquete, por ejemplo puede comprender una película de metal o plástico, tales como un blíster. El paquete o el dispositivo dispensador puede venir con instrucciones para la administración. El paquete o el dispositivo dispensador también puede venir

acompañado de un aviso relacionado con el envase, en una forma prescrita por una dependencia gubernamental que regule la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, aviso este que debe reflejar la aprobación de la dependencia de la forma que adoptará el fármaco para la administración en humanos o el uso veterinario. Dicho aviso, por ejemplo, puede ser el prospecto aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos [*Food and Drug Administration*] de los EE. UU. para medicamentos recetados o el prospecto del producto aprobado. También pueden prepararse composiciones que pueden incluir un compuesto descrito en la presente, formuladas en un vehículo farmacéutico compatible, colocarse en un envase apropiado y rotularse para el tratamiento de una afección indicada.

Métodos de uso:

[0194] Ciertas formas de realización descritas en el presente documento se refieren a un método para mejorar, tratar y/o prevenir una infección viral seleccionada entre una infección viral por paramixovirus y una infección viral por ortomixovirus, que puede incluir administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos descritos en la presente, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede). En ciertas formas de realización, al sujeto se lo identifica como aquel que padece la infección viral (por ejemplo, una infección viral por el paramixovirus o una infección viral por el ortomixovirus).

[0195] Otras formas de realización descritas en el presente documento se refieren a un método para inhibir la replicación viral de un virus seleccionado entre un paramixovirus y un ortomixovirus, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede).

[0196] En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección por el virus sincitial respiratorio (RSV, *respiratory syncytial virus*). En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para prevenir una infección por el virus sincitial respiratorio. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir la replicación de un virus sincitial respiratorio. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir el complejo de polimerasa del RSV.

[0197] En otras formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la

fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección viral por influenza. En otras formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para prevenir una infección viral por influenza. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir la replicación de un virus de la influenza. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir el complejo de polimerasa de la influenza.

[0198] En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la

presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección por el virus Hendra y/o infección por el virus Nipah. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para prevenir una infección por el virus Hendra y/o infección por el virus Nipah. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir la replicación del virus Hendra y/o del virus Nipah. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir el complejo de polimerasa del virus Hendra y/o complejo de polimerasa del virus Nipah.

[0199] En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la

presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar un sarampión. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para prevenir el sarampión. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir la replicación de un sarampión virus. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir el complejo de polimerasa del sarampión.

[0200] En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de

lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar paperas. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para prevenir paperas. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir la replicación de un paperas virus. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir el complejo de polimerasa de las paperas.

[0201] En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección por el virus Sendai. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para prevenir una infección por el virus Sendai. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir la replicación de un virus Sendai. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir el complejo de la polimerasa del virus Sendai.

[0202] En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección por el HPIV-1 y/o infección por el HPIV-3. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más

compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para prevenir una infección por el HPIV-1 y/o infección por el HPIV-3. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir la replicación de un HPIV-1 y/o HPIV-3. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir el complejo de la polimerasa del HPIV-1 y/o el complejo de la polimerasa del HPIV-3.

[0203] En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección por el HPIV-2 y/o una infección por el HPIV-4. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para prevenir una infección por el HPIV-2 y/o una infección por el HPIV-4. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir la replicación de un HPIV-2 y/o HPIV-4. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir el complejo de polimerasa del HPIV-2 y/o el complejo de polimerasa del HPIV-4.

[0204] En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección por el Metapneumovirus humano. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos

en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para prevenir una infección por el Metapneumovirus humano. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir la replicación de un Metapneumovirus humano. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para inhibir el complejo de polimerasa del Metapneumovirus.

[0205] En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección viral de las vías respiratorias superiores causada por un virus seleccionado entre un henipavirus, un morbillivirus, un respirovirus, un rubulavirus, un pneumovirus, un metapneumovirus y el virus de la influenza. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección viral de las vías respiratorias inferiores causada por un virus seleccionado entre un henipavirus, un morbillivirus, un respirovirus, un rubulavirus, un pneumovirus, un metapneumovirus y el virus de la influenza. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar uno o más síntomas de una infección causada por un virus seleccionado entre un henipavirus, un morbillivirus, un respirovirus, un rubulavirus, un pneumovirus, un metapneumovirus y virus de la influenza (tales como los descritos en la presente).

[0206] En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar una infección viral de las vías respiratorias superiores causada por una infección por RSV, sarampión, paperas, infección por parainfluenza, metapneumovirus y/o infección por influenza. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede

usarse para tratar y/o mejorar una infección viral de las vías respiratorias inferiores causada por una infección por RSV, sarampión, paperas, infección por parainfluenza, metapneumovirus y/o infección por influenza. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar uno o más síntomas de una infección causada por RSV, sarampión, paperas, infección por parainfluenza, metapneumovirus y/o infección por influenza (tales como los descritos en la presente).

[0207] En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar la bronquiolitis y/o la traqueobronquitis debidas a una infección por el RSV, una infección por influenza y/o una infección por el virus de parainfluenza humana 3 (HPIV-3). En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar la neumonía debida a una infección por el RSV, una infección por influenza y/o una infección por el virus de parainfluenza humana 3 (HPIV-3). En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable

del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar el crup debido a una infección por el RSV, una infección por influenza y/o una infección por el virus de parainfluenza humana 1 (HPIV-1).

[0208] En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar lo siguiente: fiebre, tos, goteo nasal, enrojecimiento de los ojos, una erupción generalizada, neumonía, una infección de oídos y/o bronquitis debida al sarampión. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para tratar y/o mejorar la inflamación de las glándulas salivales, la fiebre, la pérdida del apetito y/o la fatiga debida a las paperas.

[0209] En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para prevenir una infección viral por influenza. En

ciertas formas de realización, la infección viral por influenza puede ser una infección viral por influenza. En otras formas de realización, la infección viral por influenza puede ser una infección viral por influenza B. En otras formas de realización, la infección viral por influenza puede ser una infección viral por influenza C. En ciertas formas de realización, uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse para tratar y/o mejorar uno o más subtipos de influenza. Por ejemplo, uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse para tratar el H1N1 y/o H3N2.

[0210] En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede) puede usarse para prevenir una infección viral por parainfluenza humana. En ciertas formas de realización, la infección viral por parainfluenza humana puede ser un virus de parainfluenza humana 1 (HPIV-1). En otras formas de realización, la infección viral por parainfluenza humana puede ser un virus de parainfluenza humana 2 (HPIV-2). En otras formas de realización, la infección viral por parainfluenza humana puede ser un virus de parainfluenza humana 3 (HPIV-3). En otras formas de realización, la infección viral por parainfluenza humana puede ser un virus de parainfluenza humana 4 (HPIV-4). En ciertas formas de realización, uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse para tratar y/o mejorar uno o más subtipos de virus de parainfluenza humana. Por ejemplo, uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse para tratar el HPIV-1 y/o el HPIV-3.

[0211] El o los compuestos de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más compuestos de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o uno o más compuestos de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que pueden usarse para tratar, mejorar y/o prevenir una infección viral por paramixovirus y/u ortomixovirus pueden ser un compuesto de la fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un compuesto de la fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, provistos en cualquiera de las formas de realización que se describen en los párrafos [0084]-[0170].

[0212] Conforme se usa en la presente, los términos “prevenir” y “que previene/n” se refieren a que un sujeto no contraiga una infección por el hecho de tener inmunidad contra la infección, o en caso de que el sujeto se infecte, que la gravedad de su enfermedad sea menor en comparación con la gravedad que habría tenido la enfermedad si al sujeto no se le hubiera administrado o si dicho sujeto no hubiese recibido el compuesto. Los ejemplos de las formas de prevención incluyen la administración profiláctica a un sujeto que se ha expuesto o que puede exponerse a un agente infeccioso, como por ejemplo un paramixovirus (por ejemplo, RSV) y/o un ortomixovirus (por ejemplo, influenza).

[0213] Conforme se usa en la presente, las expresiones “tratar”, “que trata/n”, “tratamiento”, “terapéutico/s” y “terapia” no necesariamente significan una cura total o la abolición de la enfermedad o afección. Todo alivio de cualquier signo o síntoma no deseado de una enfermedad o afección, en cualquier grado puede considerarse un tratamiento y/o una terapia. Asimismo, el tratamiento puede incluir actos capaces de empeorar la sensación general del sujeto de bienestar o su aspecto.

[0214] Las frases “cantidad terapéuticamente efectiva” y “cantidad efectiva” se emplean para indicar una cantidad de un compuesto activo o un agente farmacéutico, que despierta la respuesta biológica o medicinal indicada. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto puede ser la cantidad necesaria para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. Esta respuesta puede tener lugar en un tejido, sistema, animal o humano e incluye el alivio de los signos o síntomas de la enfermedad que se está tratando. La determinación de una cantidad efectiva está plenamente comprendida en la capacidad de los expertos en la técnica, en vista de la descripción provista en la presente. La cantidad

terapéuticamente efectiva de los compuestos presentados en la presente requerida como una dosis, dependerá de la vía de administración, del tipo de animal, incluso el ser humano, que se está tratando y las características físicas del animal específico que se considera. La dosis puede ser diseñada de manera tal que logre un efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, la dieta, la medicación concurrente y otros factores que reconocerán los expertos en la ciencia médica.

[0215] Diversos indicadores para determinar la eficacia de un método para tratar una infección viral, tales como una infección causada por el paramixovirus y/o un ortomixovirus, son conocidos para los expertos en la técnica. Los ejemplos de los indicadores adecuados incluyen, aunque no taxativamente, una reducción en la carga viral, una reducción en la replicación viral, una reducción en el tiempo hasta la seroconversión (virus no detectable en el suero del paciente), una reducción de morbilidad o mortalidad en los desenlaces clínicos y/u otro indicador de la respuesta de la enfermedad.

[0216] En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas (I), (II) y/o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, es una cantidad que es efectiva para reducir los títulos virales a niveles no detectables, por ejemplo, a valores de entre aproximadamente 1000 y alrededor de 5000, y de entre aproximadamente 500 y alrededor de 1000, o de entre aproximadamente 100 y alrededor de 500 copias genómicas/ml de suero. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas (I), (II) y/o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, es una cantidad que es efectiva para reducir la carga viral en comparación con la carga viral antes de la administración del compuesto de las fórmulas (I), (II) y/o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede. Por ejemplo, cuando la carga viral se mide antes de la administración del compuesto de las fórmulas (I), (II) y/o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede y una vez más después de completar el régimen terapéutico con el compuesto de las fórmulas (I), (II) y/o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede (por ejemplo, 1 semana después de completarlo). En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas (I), (II) y/o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede ser una cantidad que es efectiva para reducir la carga viral a menos de alrededor de 100 copias genómicas/ml de suero. En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas (I), (II) y/o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, es una cantidad que es efectiva para alcanzar una reducción del título viral del suero del

sujeto comprendida en el rango aproximado de entre 1,5-log y alrededor de 2,5-log, de entre 3-log y alrededor de 4-log o una reducción mayor que 5-log aproximadamente, en comparación con la carga viral antes de la administración del compuesto de las fórmulas (I), (II) y/o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede. Por ejemplo, cuando la carga viral se mide antes de la administración del compuesto de las fórmulas (I), (II) y/o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede y una vez más, después de completar el régimen terapéutico con el compuesto de las fórmulas (I), (II) y/o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede (por ejemplo, 1 semana después de completarlo).

[0217] En ciertas formas de realización, un compuesto de las fórmulas (I), (II) y/o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede traducirse en una reducción de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 veces o más en la replicación de un paramixovirus y/o un ortomixovirus, con relación a los niveles pretratamiento en un sujeto, según se determina después de completar el régimen terapéutico (por ejemplo, 1 semana después de completarlo). En ciertas formas de realización, un compuesto de las fórmulas (I), (II) y/o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede derivar en una reducción de la replicación de un paramixovirus y/o un ortomixovirus con relación a los niveles pretratamiento en el rango variable entre aproximadamente 2 y alrededor de 5 veces, entre aproximadamente 10 y alrededor de 20 veces, entre aproximadamente 15 y alrededor de 40 veces o entre aproximadamente 50 y alrededor de 100 veces. En ciertas formas de realización, un compuesto de las fórmulas (I), (II) y/o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede derivar una reducción de la replicación del paramixovirus comprendida en el rango de 1 a 1,5 log; 1,5 log a 2 log; 2 log a 2,5 log; 2,5 a 3 log; 3 log a 3,5 log o 3,5 a 4 log mayor de la replicación del paramixovirus en comparación con la reducción de paramixovirus que lograría la ribavirina (Virazole®), o puede lograr la misma reducción que la terapia con ribavirina (Virazole®) en un período más breve, por ejemplo, en una semana, dos semanas, un mes, dos meses o tres meses, en comparación con la reducción lograda después de seis meses de terapia con ribavirina (Virazole®). En ciertas formas de realización, un compuesto de las fórmulas (I), (II) y/o (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede derivar en una reducción de la replicación del ortomixovirus comprendida en el rango de 1 a 1,5 log; 1,5 log a 2 log; 2 log a 2,5 log; 2,5 a 3 log; 3 log a 3,5 log; o 3,5 a 4 log mayor que la replicación del ortomixovirus en comparación con la reducción del ortomixovirus que se lograría mediante el oseltamivir (Tamiflu®), o puede lograr la misma

reducción que la lograda con la terapia con oseltamivir (Tamiflu®) en un período más breve, por ejemplo, en una semana, dos semanas, un mes, dos meses o tres meses, en comparación con la reducción lograda después de seis meses de terapia con oseltamivir (Tamiflu®).

[0218] En ciertas formas de realización, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, es una cantidad que es efectiva para lograr una respuesta viral sostenida, por ejemplo, el ARN no detectable o sustancialmente no detectable del paramixovirus y/o ortomixovirus (por ejemplo, menor que aproximadamente 500, menor que alrededor de 400, menor que aproximadamente 200, o menor que aproximadamente 100 copias genómicas por mililitro de suero) se encuentra en el suero del sujeto durante un período mínimo aproximado de una semana, dos semanas, un mes, de al menos dos meses aproximadamente, de al menos tres meses aproximadamente, de al menos cuatro meses aproximadamente, de al menos cinco meses aproximadamente o de al menos seis meses aproximadamente, después de finalizar la terapia.

[0219] Tras un período, los agentes infecciosos pueden desarrollar resistencia a uno o más agentes terapéuticos. El término “resistencia”, conforme se usa en la presente, se refiere a una cepa viral que demuestra una respuesta tardía, menor y/o nula a uno o más agentes terapéuticos. Por ejemplo, después del tratamiento con un agente antiviral, la carga viral de un sujeto infectado con un virus resistente puede reducirse en un grado menor, en comparación con la cantidad de reducción en la carga viral que denota un sujeto infectado con una cepa no resistente. En ciertas formas de realización, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede administrarse a un sujeto infectado con el RSV que es resistente a uno o más agentes anti-RSV diferentes (por ejemplo, ribavirina). En ciertas formas de realización, el desarrollo de cepas resistentes del RSV puede demorarse, cuando los sujetos son tratados con un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, en comparación con el desarrollo de las cepas del RSV resistentes a otros fármacos contra el RSV. En ciertas formas de realización, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede administrarse a un sujeto infectado con un virus de la influenza que es resistente a uno o más agentes anti-influenza diferentes (por ejemplo, amantadina y rimantadina). En ciertas formas de

realización, el desarrollo de cepas resistentes de la influenza puede demorarse cuando los sujetos son tratados con un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, en comparación con el desarrollo de las cepas de la influenza resistentes a otros fármacos contra la influenza.

[0220] En ciertas formas de realización, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede reducir el porcentaje de sujetos que sufren complicaciones de una infección viral por RSV en comparación con el porcentaje de sujetos que sufren una complicación que se está tratando con ribavirina. En ciertas formas de realización, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede reducir el porcentaje de sujetos que experimentan complicaciones por una infección viral por influenza, en comparación con el porcentaje de sujetos que sufren una complicación mientras se están tratando con oseltamivir. Por ejemplo, el porcentaje de sujetos que se están tratando con un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, que sufren complicaciones puede ser del 10 %, 25 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % y 90 % menor, en comparación con los sujetos que se están tratando con ribavirina o oseltamivir.

[0221] En ciertas formas de realización, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente, puede usarse en combinación con uno o más agentes adicionales. En ciertas formas de realización, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede usarse en combinación con uno o más agentes actualmente empleados en un protocolo terapéutico convencional para tratar al RSV. Por ejemplo, el agente adicional puede ser ribavirina, palivizumab y RSV-IGIV. Para el tratamiento de RSV, los agentes adicionales incluyen, aunque no taxativamente, ALN-RSV01 (Alnilam Pharmaceuticals), BMS-433771 (1-ciclopropil-3-[[1-(4-hidroxibutil)benzimidazol-2-il]metil]imidazo[4,5-c]piridin-2-ona), RFI-641 ((ácido 4,4"-bis-{4,6-bis-[3-(bis-carbamoilmetil-sulfamoil)-fenilamino]-(1,3,5)triazin-2-ilamino}-bifenil-2,2"-disulfónico)), RSV604 ((S)-1-(2-fluorofenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]di-azepin-3-il)-urea), MDT-637 ((4Z)-2-metilsulfanil-4-[(E)-3-tiofen-2-ilprop-2-eniliden]-1,3-tiazol-5-ona), BTA9881, TMC-353121

(Tibotec), MBX-300, YM-53403 (N-ciclopropil-6-[4-[(2-fenilbenzoil)amino]benzoil]-4,5-dihidrotieno[3,2-d][1]benzazepin-2-carboxamida), motavizumab (Medi-524, MedImmune), Medi-559, Medi-534, Medi-557, Medi-557, RV568 y una vacuna en partículas de RSV-F (Novavax). En ciertas formas de realización, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede usarse en combinación con uno o más agentes actualmente empleados para tratar la influenza. Por ejemplo, el agente adicional puede ser amantadina, rimantadina, zanamivir y oseltamivir. Para el tratamiento de la influenza, los agentes adicionales incluyen, aunque no taxativamente, peramivir (ácido (1S,2S,3S,4R)-3-[(1S)-1-acetamido-2-etilbutil]-4-(diaminometilidenamino)-2-hidrox ciclopentan-1-carboxílico), laninamivir (ácido (4S,5R,6R)-5-acetamido-4-carbamimidamido-6-[(1R,2R)-3-hidroxi-2-metoxipropil]-5,6-dihidro-4H-piran-2-carboxílico), favipiravir (T-705, 6-fluoro-3-hidroxi-2-pirazinecarboxamida), fludase (DAS181, NexBio), ADS-8902 (Adamas Pharmaceuticals), IFN- β (Synairgen), beraprost (ácido 4-[2-hidroxi-1-[(E)-3-hidroxi-4-metiloct-1-en-6-inil]-2,3,3a,8b-tetrahidro-1H-ciclopenta[b][1]benzofuran-5-il]butanoico), Neugene® y VGX-3400X (Inovio).

[0222] En ciertas formas de realización, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede administrarse con uno o más agentes adicionales juntos en una sola composición farmacéutica. En ciertas formas de realización, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede administrarse con uno o más agentes adicionales como dos o más composiciones farmacéuticas separadas. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede administrarse en una composición farmacéutica y al menos uno de los agentes adicionales puede administrarse en una segunda composición farmacéutica. Si hay al menos dos agentes adicionales, uno o más de los agentes adicionales puede estar en una primera composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede y al menos uno de los otros agentes adicionales puede estar en una segunda composición farmacéutica.

[0223] El orden de administración de un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, con uno o más agentes

adicionales puede variar. En ciertas formas de realización, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede administrarse antes que todos los agentes adicionales. En otras formas de realización, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede administrarse antes que al menos un agente adicional. En otras formas de realización más, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede administrarse concomitantemente con uno o más agentes adicionales. En otras formas de realización más todavía, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede administrarse después de la administración de al menos un agente adicional. En ciertas formas de realización, un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, puede con posterioridad a la administración de todos los agentes adicionales.

[0224] Una ventaja potencial de utilizar un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0221], incluso las sales farmacéuticamente aceptables y las prodrogas de las mismas, pueden ser una reducción en la o las cantidades requeridas de uno o más compuestos del párrafo [0221] (incluso las sales farmacéuticamente aceptables y prodrogas de las mismas) que sean efectivas en el tratamiento de una afección patológica que se divulga en la presente (por ejemplo, RSV y/o influenza), en comparación con la cantidad requerida para lograr el mismo resultado terapéutico cuando uno o más compuestos descritos en el párrafo [0221], incluso las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y las prodrogas, se administran sin un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede. Por ejemplo, la cantidad de un compuesto descrito en el párrafo [0221], incluida una sal farmacéuticamente aceptable y prodroga de la misma, puede ser menor, en comparación con la cantidad del compuesto descrito en el párrafo [0221], incluso una sal farmacéuticamente aceptable y prodroga del mismo, necesaria para lograr la misma reducción en la carga viral cuando se administra como una monoterapia. Otra ventaja potencial de utilizar un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de

la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0221], incluso las sales farmacéuticamente aceptables y prodrogas de los mismos, reside en que el uso de dos o más compuestos que tienen mecanismos de acción diferentes puede crear una barrera más contundente contra el desarrollo de cepas virales resistentes, en comparación con la barrera lograda cuando un compuesto se administra como una monoterapia.

[0225] Las ventajas adicionales de utilizar un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0221], incluso las sales farmacéuticamente aceptables y prodrogas de los mismos, pueden incluir: una pequeña resistencia cruzada o ninguna, entre un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0221] (incluso las sales farmacéuticamente aceptables y prodrogas de los mismos); diferentes vías para la eliminación de un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0221] (incluso las sales farmacéuticamente aceptables y prodrogas de los mismos); escasa superposición de toxicidades o ninguna entre un compuesto de la fórmula (I), un compuesto de la fórmula (II) y/o un compuesto de la fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0204] (incluso las sales farmacéuticamente aceptables y prodrogas de los mismos); escasos efectos significativos o ninguno en el citocromo P450; y/o escasas interacciones farmacocinéticas o ninguna entre un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0221], incluso las sales farmacéuticamente aceptables y prodrogas de los mismos).

[0226] Según lo entenderá fácilmente un experto en la técnica, la dosificación *in vivo* útil a administrar y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, el peso, la gravedad, la aflicción y la especie del mamífero que se trata, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el que se emplea estos compuestos. La determinación de niveles posológicos efectivos, es decir, los niveles posológicos necesarios para lograr el resultado deseado, puede lograrse por el experto en la técnica usando métodos de rutina, por ejemplo, ensayos clínicos en humanos y estudios *in vitro*.

[0227] La dosificación puede variar ampliamente, según los efectos deseados y la indicación terapéutica. De un modo alternativo, las dosificaciones se pueden basar y calcular sobre el área superficial del paciente, según lo entienden los expertos en la técnica. Pese a que la dosificación exacta será determinada droga por droga, en la mayoría de los casos, pueden efectuarse ciertas generalizaciones referidas a la dosificación. El esquema posológico diario para un paciente adulto humano puede ser, por ejemplo, una dosis oral comprendida entre 0,01 mg y 3000 mg de cada ingrediente activo, con preferencia, entre 1 mg y 700 mg, por ejemplo, entre 5 y 200 mg. La dosificación pueden consistir en una sola dosis o en una serie de dos o más, administradas en el curso de uno o más días, según las necesidades del sujeto. En ciertas formas de realización, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo, durante un semana o más, o durante meses o años.

[0228] En aquellas instancias en las que se hayan establecido dosificaciones en humanos para los compuestos, para al menos una cierta afección, es posible usar las mismas dosificaciones, o dosificaciones que varíen entre aproximadamente 0,1 % y 500 %, con mayor preferencia, entre aproximadamente 25 % y 250 % de la dosificación establecida para humanos. Cuando no haya una dosificación establecida para humanos, como será el caso para las composiciones farmacéuticas recién descubiertas, puede inferirse una dosificación adecuada para humanos a partir de los valores ED_{50} o ID_{50} , u otros valores apropiados inferidos de los estudios *in vitro* o *in vivo*, según califiquen en los estudios de toxicidad y estudio de eficacia en animales.

[0229] En los casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosificaciones pueden calcularse como la base libre. Tal como lo entenderán los expertos en la técnica, en ciertas situaciones, puede ser necesario administrar los compuestos revelados en la presente en cantidades que superen, o incluso que superen en gran medida, el rango de dosificación preferido antes indicado, para tratar de un modo eficaz y agresivo, en particular, las enfermedades o infecciones que sean agresivas.

[0230] La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para brindar niveles plasmáticos de la parte activa que sean suficientes para mantener los efectos moduladores o la concentración efectiva mínima (MEC, *minimal effective concentration*). La MEC variará para cada compuesto, pero puede calcularse a partir de los datos *in vitro*. Las dosificaciones necesarias para lograr la MEC dependerán de las características individuales y la vía de administración. Sin embargo, pueden usarse ensayos o bioensayos de HPLC para determinar las concentraciones plasmáticas. Los intervalos de

dosificación también se pueden determinar usando el valor de la MEC. Las composiciones deben administrarse usando un régimen que mantiene los niveles plasmáticos por encima de la MEC durante el 10-90 % del tiempo, con preferencia entre el 30 y el 90 % y, óptimamente, entre el 50 y el 90 %. En los casos de administración local o captación selectiva, la concentración local efectiva del fármaco puede no relacionarse con la concentración plasmática.

[0231] Cabe destacar que el médico tratante sabría cómo y cuándo terminar, interrumpir o ajustar la administración debida a la toxicidad o disfunciones orgánicas. A la inversa, el médico tratante también sabría cómo ajustar el tratamiento a niveles mayores si la respuesta clínica no fuera la adecuada (prevenir la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el manejo del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección a tratar y la vía de administración. La gravedad de la afección, por ejemplo, puede ser evaluada, en parte, mediante métodos de evaluación pronósticos estándar. Además, la dosis y quizá la frecuencia de la dosis, también variarán de acuerdo con la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Es posible usar un programa comparable al analizado anteriormente en la medicina veterinaria.

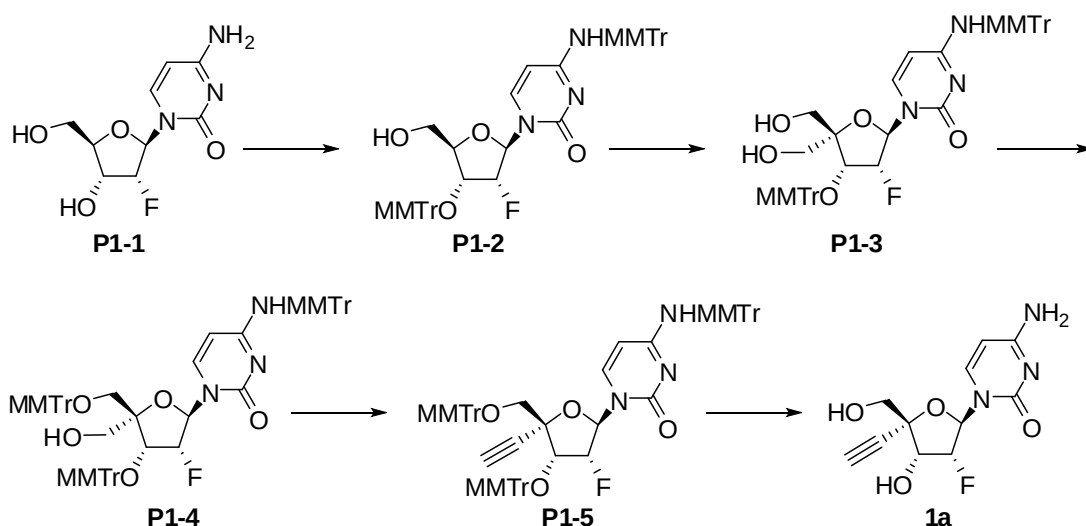
[0232] Los compuestos descritos en la presente pueden evaluarse para determinar su eficacia y toxicidad, aplicando los métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular, o de un subconjunto de los compuestos que comparten ciertas partes químicas, puede establecerse determinando la toxicidad *in vitro* hacia una línea celular, tales como, una línea celular de un mamífero y, con preferencia, de un ser humano. A menudo, los resultados de tales estudios son predictivos de la toxicidad en animales, por ejemplo, en mamíferos o más específicamente, en seres humanos. De un modo alternativo, la toxicidad de los compuestos particulares en el modelo animal, tales como ratones, ratas, conejos o monos, puede determinarse usando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse usando varios métodos reconocidos, tales como los métodos *in vitro*, los modelos animales o los ensayos clínicos en humanos. Al seleccionar un modelo para determinar la eficacia, el experto puede guiarse por el estado de la técnica actual para elegir un modelo, una dosis, una vía de administración y/o un régimen apropiados.

EJEMPLOS

[0233] En los siguientes ejemplos, se presentan formas de realización adicionales con mayor detalle, las cuales de ningún modo pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones.

EJEMPLO 1

Preparación del compuesto (1a)



[0234] Preparación de (**P1-2**): a una solución enfriada con hielo de **P1-1** (10,0 g, 40,8 mmol) en piridina seca (100 ml) se agregó TBSCl en piridina (1M, 53 ml) por goteo, a temperatura ambiente (R.T., *room temperature*). La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 16 horas. La mezcla de reacción se templó después con agua y se concentró para obtener un residuo. El residuo se separó mediante acetato de etilo (EA, *ethyl acetate*) y se saturó en una solución acuosa de NaHCO₃. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 5 % en DCM), para obtener un intermediario protegido con 5'-O-TBS en bruto como un sólido blanco (13,4 g, 91 %). El intermediario se disolvió en DCM anhidro (100 ml) y se agregaron simolidina (17,9 g, 149,2 mmol), AgNO₃ (25 g, 149,2 mmol) y MMTrCl (45 g, 149,2 mmol). La mezcla se agitó a R.T. durante 16 horas. La mezcla se templó con agua y la capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (30 % PE en EA), para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se disolvió en TBAF 1M (50 ml) en THF. La mezcla se agitó a R.T., durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (50 % PE en EA), para obtener **P1-2** como un sólido blanco (21,4 g, 66 % durante tres pasos).

[0235] Preparación de (**P1-3**): a una solución de piridina (521 mg, 6,59 mmol) en DMSO anhidro (5 ml) se agregó TFA (636 mg, 5,58 mmol), por goteo, a 10 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó hasta que la solución se tornó límpida. La solución se incorporó luego a una mezcla de **P1-2** (4,0 g, 5,07 mmol) y DCC (3,86 g, 18,76 mmol) en DMSO anhidro (18 ml) a R.T. en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante toda la noche. Se agregó agua (80 ml) a la mezcla, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con DCM (100 ml x 6). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo

se purificó en una columna de gel de sílice, eluída con MeOH al 1 % en DCM, para obtener el intermediario (3,5 g, 87,7 %) como un sólido amarillo. El intermediario (3,5 g, 4,45 mmol) se disolvió en dioxano (25 ml) y se agregó HCHO acuoso (668 mg, 22,25 mmol) a R.T. se incorporó luego; NaOH 2N (4,5 ml, 8,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante toda la noche). Se agregó NaBH₄ (593 mg, 15,6 mmol de a porciones, a 5 °C y la mezcla se agitó a R.T., durante 15 minutos. La reacción se templó con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, eluída con MeOH al 1 % en DCM, para obtener **P1-3** como un sólido amarillo (2,5 g, 67 %). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,82-7,50 (m, 29H), 5,40 (d, J = 23,2 Hz, 1H), 4,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,46 (dd, J_1 = 6,0 Hz, J_2 = 54,4 Hz, 1H), 3,94 (dd, J_1 = 4,4 Hz, J_2 = 12,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,42-3,69 (m, 2H), 2,71-3,05 (m, 2H), 2,45 (m, 1H).

[0236] Preparación de (P1-4): a una solución enfriada con hielo de **P1-3** (4,0 g, 4,9 mmol) en piridina seca (20 ml) se agregó TBSCl por goteo, en piridina (1M, 5,88 ml). La mezcla de reacción se agitó a R.T., durante 16 horas. La mezcla de reacción se templó después con agua, se concentró para obtener un residuo. El residuo se separó en EA y se saturó en NaHCO₃ acuoso. La capa orgánica se separó y se secó y luego se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 1 % en DCM), para obtener el intermediario como un sólido amarillo (3,2 g, 70 %). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,53-6,83 (m, 29H), 5,51 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,67 (dd, J_1 = 5,6 Hz, J_2 = 22,4 Hz, 1H), 4,22 (dd, J_1 = 5,6 Hz, J_2 = 53,2 Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,70-3,67 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

[0237] El intermediario obtenido se disolvió en DCM anhidro (20 ml) y se agregaron colidina (360 mg, 3 mmol) y AgNO₃ (500 mg, 3 mmol) y MMTTrCl (606 mg, 2 mmol). La mezcla se agitó a R.T., durante 16 horas. La mezcla de reacción se templó con agua y la capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 0,5 % en DCM), para obtener el intermediario totalmente procesado como un sólido amarillo (3,3 g, 80 %). El intermediario se disolvió en TBAF 1M, en THF (5 ml) y se agitó a R.T., durante 2 horas. La solución se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 1 % en DCM), para obtener una mezcla de **P1-3** y **P1-4**, que se separó mediante una separación por HPLC (MeCN y HCOOH al 0,1 % en agua), para obtener **P1-4** como un sólido blanco (1,5 g, 25 %).

[0238] Preparación de (P1-5): **P1-4** (1,5 g, 1,22 mmol) se suspendió en DCM anhidro (50 ml) y se agregó peryodinano de Dess Martin (1,2 g, 2,73 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a R.T., durante 3 horas. La mezcla de

reacción se templó después con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado y Na_2CO_3 . La capa orgánica se separó y se secó y luego se concentró, para obtener el intermediario de aldehído como un sólido blanco.

[0239] Una solución de $\text{ClCH}_2\text{PPh}_3\text{Br}$ (2,19 g, 5,6 mmol) en THF anhidro (40 ml) se enfrió a -78°C . Se agregó n-BuLi (2,5 M, 2,3 ml) por goteo. Después del agregado, la mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas. Se incorporó luego una solución del aldehído en THF anhidro (10 ml). La mezcla se agitó a R.T., durante 16 horas. La reacción se templó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo mediante EA. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 1 % en DCM), para obtener el intermediario como un sólido amarillo (1,1 g, 73 %). A una solución del intermediario (1,1 g, 0,98 mmol) en THF anhidro (40 ml) se agregó n-BuLi (2,5M, 6 ml) -78°C por goteo. La mezcla se agitó a -78°C durante 5 horas y luego se templó con una solución de NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 2 % en DCM), para obtener **P1-5** como un sólido amarillo (910 mg, 86 %).

[0240] Preparación de (1a): **P1-5** (910 mg, 0,84 mmol) se suspendió en CH_3COOH al 80 % (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 15 horas. Los solventes se evaporaron y el residuo se coevaporó con tolueno, para eliminar trazas de ácido y agua. El residuo se purificó mediante separación por HPLC (MeCN y HCOOH al 0,1 % en agua), para obtener el compuesto puro **1a** como un sólido blanco (101 mg, 45 %). ^1H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 19,6$ Hz, 1H), 5,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,00 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 53,6$ Hz, 1H), 4,47 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 22,8$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,73 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,08 (s, 1H); ESI-TOF-MS: m/z 270,09 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 539,17 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

[0242] Preparación de (P3-2): a una solución de **P3-1** (100,0 g, 406,5 mmol) en piridina (750 ml) se agregó DMTrCl (164,9 g, 487,8 mmol). La solución se agitó a R.T., durante 15 horas. Se agregó MeOH (300 ml) y la mezcla se concentró hasta secar, a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (500 ml). Se agregaron imidazol (44,3 g, 650,4 mmol) y TBSCl (91,9 g, 609,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a R.T., durante 14 horas. La reacción solución se lavó con NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró, para obtener el producto en bruto, como un sólido amarillo claro. El producto en bruto (236,4 g, 356,6 mmol) se disolvió en una solución acuosa de HOAc al 80 % (500 ml). La mezcla se agitó a R.T., durante 15 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (1-MeOH al 2 % en DCM), para obtener **P3-2** (131,2 g, 89,6 %) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11,39 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,89 (dd, *J*₁ = 18,0 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 7,2 Hz, 1H), 5,18~5,03 (m, 1H), 4,37~4,29 (m, 1H), 3,86 (dd, *J*₁ = *J*₂ = 3,2 Hz, 3H), 3,78~3,73 (m, 1H), 3,51~3,56 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,11 (s, 6H); ESI-MS: *m/z* 802 [M + H]⁺.

[0243] Preparación de (P3-3): a una solución de **P3-2** (131,2 g, 364,0 mmol) en CH₃CN anhidro (1200 ml) se agregó IBX (121,2 g, 432,8 mmol) a R.T. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 3 horas y luego se templó a 0 °C. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró, para obtener el aldehído en bruto (121,3 g) como un sólido amarillo. El aldehído se disolvió en 1,4-dioxano (1000 ml). Se agregaron CH₂O al 37 % (81,1 ml, 1,3536 mol) y una solución acuosa NaOH 2M (253,8 ml, 507,6 mmol). La mezcla se agitó a R.T., durante 2 horas y luego se neutralizó con AcOH a un pH = 7. A la solución se agregaron EtOH (400 ml) y NaBH₄ (51,2 g, 1,354 mol). La mezcla se agitó a R.T., durante 30 minutos. La mezcla se templó con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (MeOH al 1-3 % en DCM), para obtener **P3-3** (51,4 g, 38,9 %) como un sólido blanco.

[0244] Preparación de (P3-4): a una solución de **P3-3** (51,4 g, 131,6 mmol) en DCM anhidro (400 ml), se agregaron piridina (80 ml) y DMTrCl (49,1 g, 144,7 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a R.T., durante 14 horas y luego se trató con MeOH (30 ml). El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (MeOH al 1-3 % en DCM), para obtener un intermediario protegido con mono-DMTr como una espuma amarilla (57,4 g, 62,9

%). Al intermediario (57,4 g, 82,8 mmol) en CH_2Cl_2 (400 ml) se agregó imidazol (8,4 g, 124,2 mmol) y TBDPSCI (34,1 g, 124,2 mmol). La mezcla se agitó a R.T., durante 14 horas. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4 . El solvente se eliminó, para obtener el residuo (72,45 g) como un sólido blanco. El sólido se disolvió en una solución acuosa de HOAc al 80 % (400 ml). La mezcla se agitó a R.T., durante 15 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (1-MeOH al 2 % en DCM), para obtener **P3-4** (37,6 g, 84,2 %), como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,76 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 8,0$ Hz, 2H), 7,66~7,64 (m, 2H), 7,48~7,37 (m, 6H), 6,12 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 16,8$ Hz, 1H), 5,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,20~5,05 (m, 1H), 4,74 (dd, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 17,6$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,87~3,80 (m, 2H), 3,56 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,16 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

[0245] Preparación de (P3-5): a una solución de **P3-4** (11,8 g, 18,8 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se agregó peryodinano Dess-Martin (16,3 g, 37,6 mmol) a 0° C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a R.T., durante 2,5 horas. Se agregó agua (100 ml) y la mezcla se filtró después. El filtrado se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (20 % EtOAc en hexano), para obtener **P3-5** como un sólido blanco (10,1 g, 86,0 %).

[0246] Preparación de (P3-6): a una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (15,7 g, 48,5 mmol) en THF anhidro (100 ml) se agregó n-BuLi (19,4 ml, 48,48 mmol) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Una solución de **P3-5** (10,1 g, 16,2 mmol) en THF anhidro (70 ml) se agregó por goteo, a 0° C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a R.T., durante 1,5 horas. La reacción se templó por NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (20 % EtOAc en hexano), para obtener **P3-6** como un sólido blanco (8,3 g, 82,2 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,16 (s, 1H), 8,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,58-7,67 (m, 4H), 7,37-7,46 (m, 6H), 6,17 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,91 (dd, $J_1 = 10,8$ Hz, $J_2 = 17,6$ Hz, 1H), 5,42 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 5,22-5,30 (m, 2H), 4,60-4,84 (m, 2H), 3,69 (dd, $J_1 = 11,6$ Hz, $J_2 = 21,2$ Hz, 2H), 1,10 (s, 9H), 0,91 (s, 1H), 0,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 6H).

[0247] Preparación de (P3-7): a una solución de **P3-6** (6,3 g, 10,09 mmol) en CH_3CN anhidro (50 ml) se agregaron TPSCI (6,1 g, 20,2 mmol), DMAP (2,5 g, 20,2 mmol) y NEt_3 (3 ml) a R.T. La reacción se agitó a R.T., durante 2 horas. Se agregó NH_4OH (25 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla

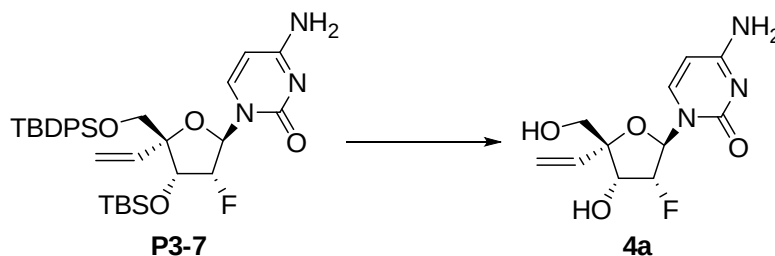
se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con agua, 0,1 M HCl y NaHCO₃ acuoso saturado. El solvente se eliminó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (MeOH al 2 % en DCM), para obtener **P3-7** como un sólido amarillo (5,9 g, 93,6 %).

[0248] Preparación de (**P3-8**): a una solución de **P3-7** (5,9 g, 9,5 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó Pd/C (1,5 g) a R.T. La reacción se agitó a R.T., durante 2 horas bajo H₂ (balón). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío, para obtener **P3-8** como un sólido blanco (5,4 g, 91,3 %).

[0249] Preparación de (**3a**): a una solución de **P3-8** (5,4 g, 8,6 mmol) en MeOH (60 ml) se agregó NH₄F (10,0 g) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar a R.T., la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (10 % MeOH en DCM), para obtener el compuesto **3a** como un sólido blanco (1,6 g, 67,8 %). ¹H NMR (CD₃OD, 400 M Hz) δ 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,07 (dd, J_1 = 3,2 Hz, J_2 = 15,6 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,04 (ddd, J_1 = 3,2 Hz, J_2 = 5,2 Hz, J_3 = 54,0 Hz, 1H), 4,45 (dd, J_1 = 5,2 Hz, J_2 = 17,2 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,78-1,85 (m, 1H), 1,58-1,67 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,6 Hz, 3H); ESI-MS: m/z 274 [M + H]⁺, 547 [2M + H]⁺.

EJEMPLO 4

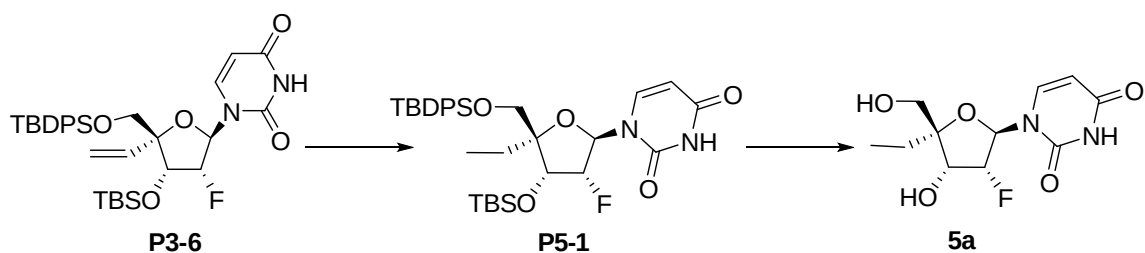
Preparación del compuesto (4a**)**



[0250] A una solución de **P3-7** (280 mg, 0,45 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó NH₄F (1,0 g) a R.T. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a R.T., la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (10 % MeOH en DCM), para obtener el compuesto **4a** como un sólido blanco (82 mg, 67,2 %). ¹H NMR (CD₃OD, 400 M Hz) δ 8,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,99-6,08 (m, 2H), 5,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,47 (dd, J_1 = 1,2 Hz, J_2 = 17,2 Hz, 1H), 5,26 (dd, J_1 = 1,6 Hz, J_2 = 11,2 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 5,2 Hz, 0,5H), 4,82 (d, J = 7,6 Hz, 0,5H), 4,52 (dd, J_1 = 5,2 Hz, J_2 = 23,2 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 12,4 Hz, 1H); ESI-MS: m/z 272 [M + H]⁺, 543 [2M + H]⁺.

EJEMPLO 5

Preparación del compuesto (5a**)**

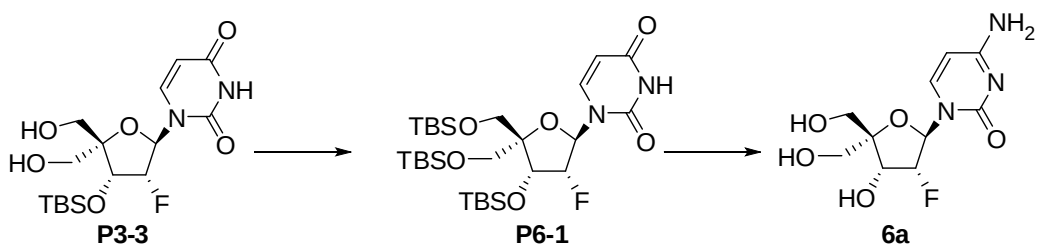


[0251] Preparación de (P5-1): a una solución de **P3-6** (600 mg, 0,96 mmol) en MeOH (30 ml) se agregó Pd/C al 10 % (320 mg) a R.T. La mezcla se agitó en un balón de H₂ a R.T., durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró, para obtener **P5-1** (540 mg, 89,8 %) como un sólido incoloro. El producto en bruto se usó directamente para el siguiente paso sin purificación.

[0252] Preparación de (5a): a una solución de **P5-1** (540 mg, 0,86 mmol) en MeOH (8 ml) se agregó NH₄F (1,2 g, 32,4 mmol) R.T. La mezcla se mantuvo a reflujo durante 30 horas. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (2,5 %-9 %MeOH en DCM), para obtener el compuesto **5a** (190 mg, 80,6 %) como un sólido incoloro. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,09 (dd, *J*₁ = 4,0 Hz, *J*₂ = 14,8 Hz, 1H), 5,04-5,20 (m, 1H), 4,42 (dd, *J*₁ = 5,2 Hz, *J*₂ = 13,6 Hz, 1H), 3,71 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,61-1,82 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

EJEMPLO 6

Preparación del compuesto (6a)



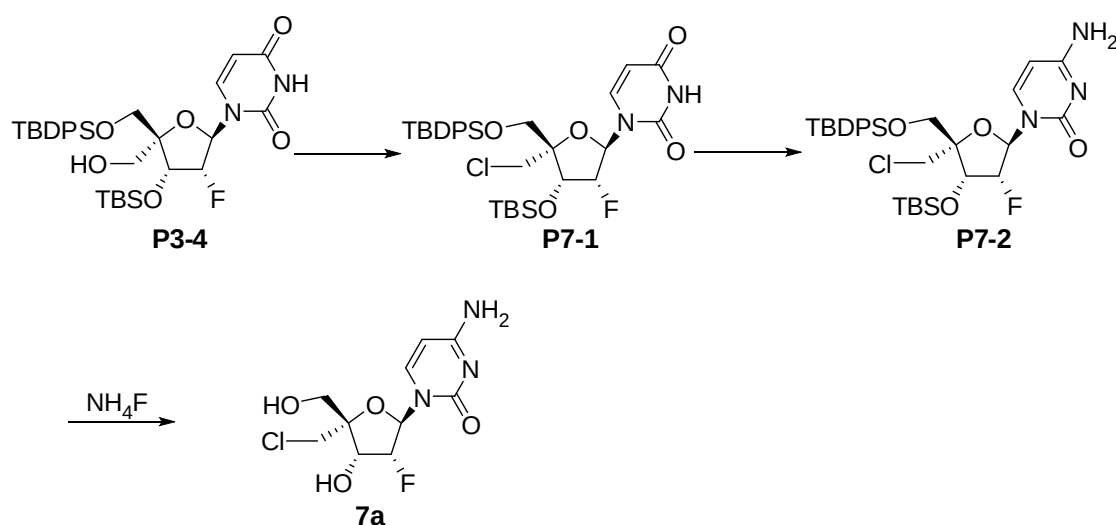
[0253] Preparación de (P6-1): a una solución de **P3-3** (800 mg, 2,05 mmol) en DCM anhidro (15 ml) se agregaron imidazol (558 mg, 8,2 mmol), TBSCl (1,2 g, 8,2 mmol) y AgNO₃ (700 mg, 4,1 mmol) a R.T. La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante toda la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, para obtener **P6-1** como un sólido blanco (950 mg, 79,2 %).

[0254] Preparación de (6a): a una solución de **P6-1** (600 mg, 0,97 mmol) en CH₃CN anhidro (18 ml) se agregó DMAP (239 mg, 2,91 mmol), NEt₃ (294 mg, 2,91 mmol) y TPSCl (879 mg, 2,91 mmol) a R.T. La reacción se agitó a R.T., durante 1 hora. Se agregó NH₄OH (9 ml) y la reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua, 0,1 M HCl y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró,

para obtener un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para obtener el producto como un sólido blanco (500 mg, 83,3 %). El sólido se trató con NH_4F (1,0 g) en MeOH (20 ml) a temperatura de reflujo durante 5 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (1MeOH al 5 % en DCM), para obtener el compuesto **6a** como un sólido blanco (132 mg, 59,3 %). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 18,8 Hz, 2H), 6,09 (dd, J_1 = 4,4 Hz, J_2 = 14,8 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,12 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,90-5,06 (m, 1H), 4,50 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,27-4,33 (m, 1H), 3,66 (dd, J_1 = 5,2 Hz, J_2 = 12,0 Hz, 1H), 3,47-3,58 (m, 3H); ESI-MS: m/z 276 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 551 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 7

Preparación del compuesto (7a)



[0255] Preparación de (**P7-1**): una mezcla de **P3-4** (1,60 g, 2,5 mmol), PPh_3 (1,3 g, 5,0 mmol) y CCl_4 (0,76g, 5,0 mmol) en DCE (20 ml) se calentó a 130 °C con irradiación por microondas, bajo N_2 durante 40 minutos. Después de enfriar a R.T., el solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EA = 50/1 a 10/1), para obtener **P7-1** (1,1 g, 68,8 %) como un sólido blanco.

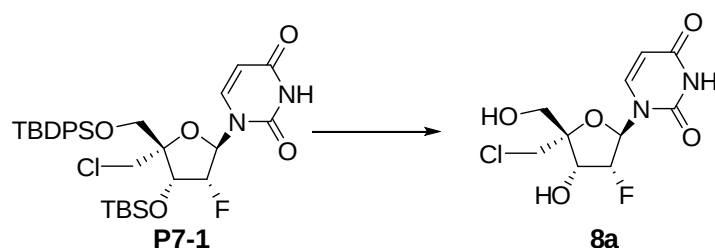
[0256] Preparación de (**P7-2**): **P7-1** (0,80 g, 1,3 mmol), DMAP (0,3 g, 2,6 mmol), TPSCI (0,8 g, 2,6 mmol) y Et_3N (0,3 g, 2,6 mmol) se disolvieron en MeCN (30 ml). La mezcla se agitó a R.T., durante 14 horas. NH_3 en THF (saturado a 0 °C, 100 ml) se agregó a la mezcla, y la mezcla se agitó a R.T., durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por columna (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1), para obtener **P7-2** (0,63 g, 78,8 %) como un sólido blanco.

[0257] Preparación de (**7a**): a una solución de **P7-2** (0,63 g, 0,98 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó NH_4F (0,3 g) y la reacción se mantuvo a reflujo durante 12 horas. La reacción se enfrió a R.T. y el precipitado se separó por

filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (10 % MeOH en DCM), para obtener el compuesto **7a** como un sólido blanco (153 mg, 53,5 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 M Hz) δ 8,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,14 (dd, J_1 = 3,6 Hz, J_2 = 15,2 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,15 (ddd, J_1 = 4,0 Hz, J_2 = 5,2 Hz, J_3 = 53,6 Hz, 1H), 4,57 (dd, J_1 = 4,8 Hz, J_2 = 15,2 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,75-3,84 (m, 3H); ESI-MS: m/z 294 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 587 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 8

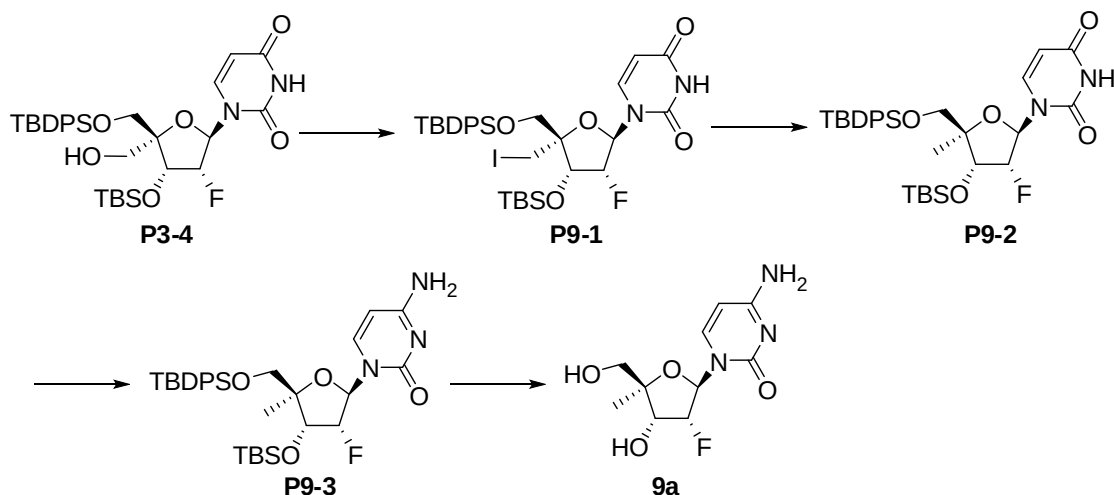
Preparación del compuesto (8a)



[0258] A una solución de **P7-1** (630 mg, 0,5 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó NH_4F (0,1 g) y la reacción se mantuvo a reflujo durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (10 % MeOH en DCM), para obtener el compuesto **8a** como un sólido blanco (153 mg, 53,5 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 M Hz) δ 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,17 (dd, J_1 = 4,4 Hz, J_2 = 14,4 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,22 (ddd, $J_1 = J_2$ = 4,8 Hz, J_3 = 53,2 Hz, 1H), 4,55 (dd, J_1 = 5,2 Hz, J_2 = 12,4 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,76-3,79 (m, 3H); ESI-MS negativo: m/z 293 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

EJEMPLO 9

Preparación del compuesto (9a)



[0259] **Preparación de (P9-1):** una mezcla de **P3-4** (3,2 g, 5,0 mmol), Ph_3P (5,2 g, 20 mmol), yodo (2,60 g, 10,2 mmol) e imidazol (1,4 g, 20 mmol) en THF anhidro (40 ml) se agitó a 80 °C durante 14 horas. La reacción se enfrió a R.T. y se templó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso saturado. La solución se extrajo con EA. La

capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (20-50 % EA en PE), para obtener **P9-1** (1,6 g, 68,2 %) como un sólido blanco.

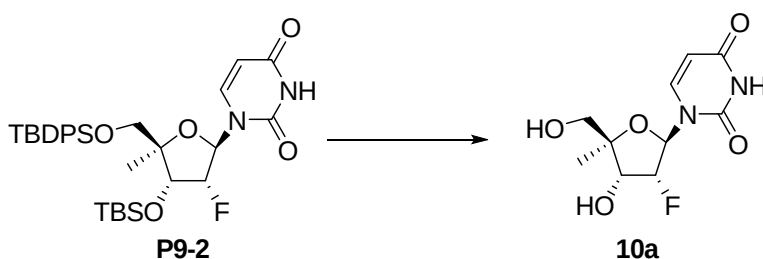
[0260] Preparación de (P9-2): una mezcla de **P9-1** (1,4 g, 0,2 mmol), Et_3N (40 mg, 0,4 mmol) y Pd/C in EtOH (20 ml) se agitó a R.T. bajo H_2 (balón) durante toda la noche. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (20 %-50 % EtOAc en PE), para obtener **P9-2** como un sólido blanco (1,1 g, 78 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8,11 (br s, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39-7,67 (m, 10H), 6,18 (dd, $J_1 = 3,2$ Hz, $J_2 = 14,4$ Hz, 1H), 5,26-5,30 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,42 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 15,2$ Hz, 1H), 3,81 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,58 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,11 (s, 9H), 0,91 (s, 9H), 0,13 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

[0261] Preparación de (P9-3): **P9-2** (650 mg, 1,1 mmol), DMAP (270 mg, 2,2 mmol), TPSCI (664 mg, 2,2 mol) y Et_3N (222 mg, 2,2 mmol) se disolvieron en MeCN (20 ml). La mezcla se agitó a R.T., durante 14 horas. La reacción se agregó NH_3 en THF (saturado a 0°C) y la mezcla se agitó a R.T., durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (1-10 % MeOH en DCM), para obtener **P9-3** (430 mg, en bruto) como un jarabe amarillo claro.

[0262] Preparación de (9a): una mezcla de **P9-3** (430 mg, 0,7 mmol) y NH_4F (97 mg, 2,1 mmol) en MeOH (10 ml) se mantuvo a reflujo durante 14 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (5 %-10 % MeOH en DCM), para obtener el compuesto **9a** como un sólido blanco (64,8 mg, 35,4 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,10 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,03 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 16,8$ Hz, 1H), 5,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,37 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 21,6$ Hz, 1H), 3,59 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 28,4$ Hz, 2H), 1,23 (d, $J = 0,8$ Hz, 3H).

EJEMPLO 10

Preparación del compuesto (10a)

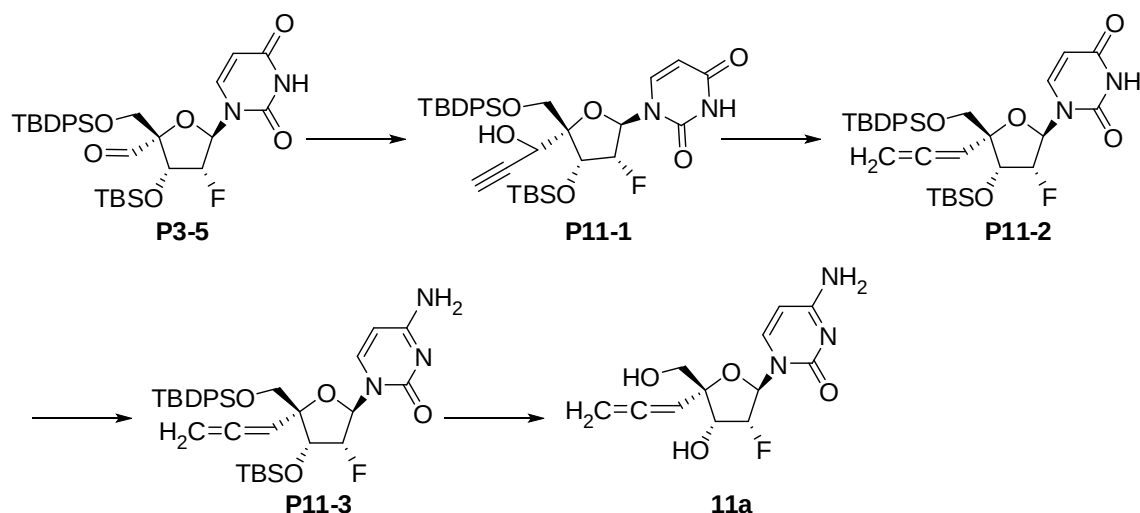


[0263] A una solución agitada de **P9-2** (400 mg, 0,65 mmol) en MeOH (20 ml) se agregó NH_4F (52 mg, 1,5 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante toda la noche. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (5~10 % MeOH en DCM), para obtener el compuesto **10a**

(140 mg, 82,4 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,06 (dd, J_1 = 2,8 Hz, J_2 = 16,4 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,37 (d, J_1 = 5,2 Hz, J_2 = 18,8 Hz, 1H), 3,59 (dd, J_1 = 12,0 Hz, J_2 = 26,4 Hz, 2H), 1,23 (s, 3H). ESI-TOF-MS: m/z 283 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

EJEMPLO 11

Preparación del compuesto (11a)



[0264] Preparación de (P11-1): a una solución de **P3-5** (2,1 g, 3,5 mmol) en THF anhidro (25 ml) se agregó bromuro de etinilmagnesio (5,1 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. La reacción se templó con NH_4Cl acuoso saturado (10 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con DCM: MeOH = 60:1), para obtener **P11-1** como un sólido blanco (870 mg, 83,3 %).

[0265] Preparación de (P11-2): **P11-1** (870 mg, 1,34 mmol) se disolvió en DCM anhidro (12 ml), y se agregaron clorofornato de metilo (2,3 ml) y piridina (2,5 ml) a R.T. La mezcla de reacción se agitó a R.T., durante 1 hora. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con PE: EtOAc = 8: 1), para obtener un producto en bruto como un sólido blanco (830 mg, 88,4 %). A una mezcla de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (55 mg, 0,06 mmol) en DMF anhidro (12 ml) se agregaron $\text{P}(\text{nBu})_3$ (35 mg, 0,17 mmol) y HCOONH_4 (108 mg, 1,7 mmol) a R.T. en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a R.T., durante 30 min. Se agregó una solución del producto en bruto (830 mg, 1,16 mmol) en DMF anhidro (16 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con PE: EtOAc = 9: 1), para obtener **P11-2**

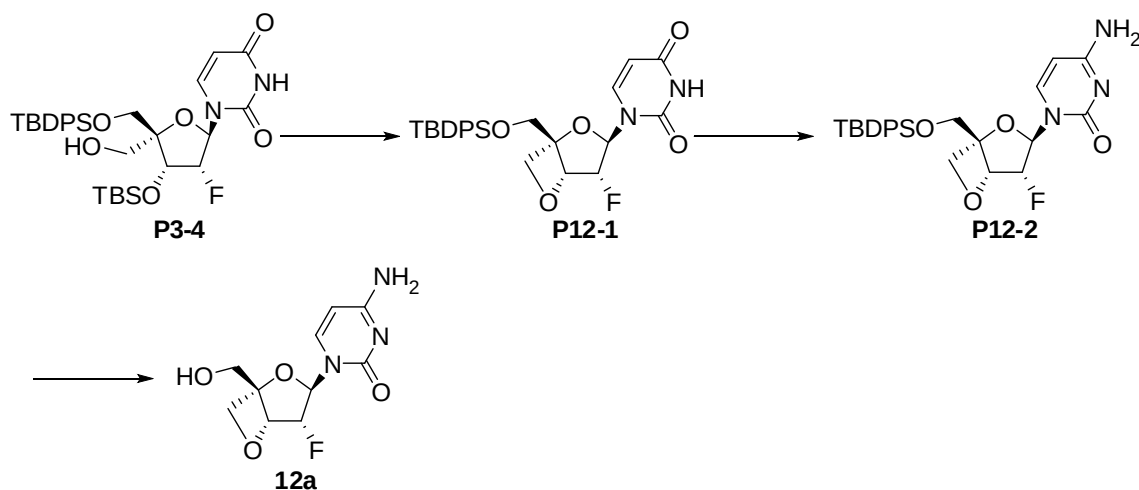
como un sólido blanco (510 mg, 67,6 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,61-7,75 (m, 5H), 7,36-7,47 (m, 6H), 6,04 (d, $J = 18,8$ Hz, 1H), 5,34 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,21 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 7,2$ Hz, 1H), 5,10 (q, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 53,6$ Hz, 1H), 4,80-4,92 (m, 1H), 4,59-4,79 (m, 2H), 3,86 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,09 (s, 9H), 0,92 (d, $J = 4,4$ Hz, 9H), 0,15 (t, $J = 4,0$ Hz, 6H).

[0266] Preparación de (P11-3): a una solución de **P11-2** (490 mg, 0,77 mmol) en MeCN anhidro (15 ml) se agregaron TPSCI (700 mg, 2,31 mmol), DMAP (282 mg, 2,31 mmol) y TEA (234 mg, 2,31 mmol) a R.T. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregó NH_4OH (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 4 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, HCl acuoso 1,0 M y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa orgánica se separó y se secó, se concentró para obtener el residuo que se purificó mediante separación por HPLC (MeCN y HCOOH al 0,1 % en agua), para obtener **P11-3** como un sólido blanco (190 mg, 38,8 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,63-7,70 (m, 4H), 7,37-7,48 (m, 6H), 6,12 (d, $J = 18,4$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,34 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,84-5,01 (m, 2H), 4,66-4,78 (m, 2H), 3,89 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,10 (s, 9H), 0,91 (d, $J = 3,2$ Hz, 9H), 0,13 (t, $J = 5,2$ Hz, 6H).

[0267] Preparación de (11a): a una solución de **P11-3** (130 mg, 0,21 mmol) en MeOH (8 ml) se agregó NH_4F (1 g) y la mezcla de reacción se mantuvo a reflujo, durante 6 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con $\text{DCM}:\text{MeOH} = 13:1$), para obtener el compuesto **11a** como un sólido blanco (47 mg, 79,1 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,05 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 16,8$ Hz, 1H), 5,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,40 (dd, $J_1 = J_2 = 6,8$ Hz, 1H), 4,87-4,99 (m, 3H), 4,46-4,80 (m, 1H), 3,75 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H); ESI-MS: m/z 284,02 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 567,08 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 12

Preparación del compuesto (12a)



[0268] Preparación de (**P12-1**): a una solución de **P3-4** (500 mg, 0,8 mmol) en tolueno anhidro (12 ml) se agregó DAST (0,3 ml, 2 mmol) a -65 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a R.T., durante 2 horas. La reacción se templó con NaHCO₃ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró, para obtener el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con PE: EtOAc = 9: 1), para obtener **P12-1** como un sólido amarillo (170 mg, 42,5 %).

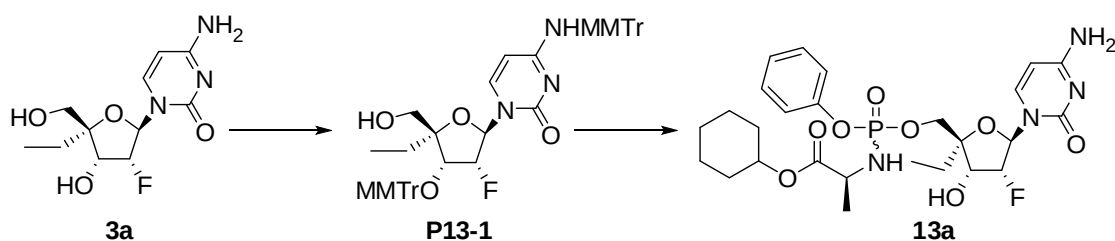
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,66 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 18,0$ Hz, 4H), 7,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,35-7,47 (m, 6H), 6,59 (dd, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 14,0$ Hz, 1H), 5,78 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,05-5,24 (m, 2H), 4,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,93-4,00 (m, 2H), 1,07 (d, $J = 2,4$ Hz, 9H).

[0269] Preparación de (P12-2): a una solución de **P12-1** (100 mg, 0,2 mmol) en MeCN anhidro (5 ml) se agregaron TPSCl (182 mg, 0,6 mmol), DMAP (68 mg, 0,6 mmol) y TEA (61 mg, 0,6 mmol) a R.T. en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a R.T., durante 1 hora. Se agregó NH₄OH (3ml) y la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua, 1,0 M HCl y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1), para obtener **P12-2** como un sólido amarillo (96 mg, 96 %).

[0270] Preparación de (**12a**): a una solución de **P12-2** (96 mg, 0,2 mmol) en MeOH (5 ml) se agregó NH₄F (500 mg) a R.T. La reacción se mantuvo a reflujo durante 3 horas. La mezcla se filtró y el residuo se purificó por RP HPLC (MeCN y HCOOH al 0,1 % en agua), para obtener el compuesto **12a** como un sólido blanco (25 mg, 48,7 %). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (dd, J_1 = 5,2 Hz, J_2 = 12,8 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,10-5,26 (m, 2H), 4,79-4,90 (m, 1H), 4,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,76 (dd, J_1 = 1,6 Hz, J_2 = 12,4 Hz, 1H); ESI-MS: m/z 257,9 [M + H]⁺, 514,8 [2M + H]⁺.

EJEMPLO 13

Preparación del compuesto (13a)



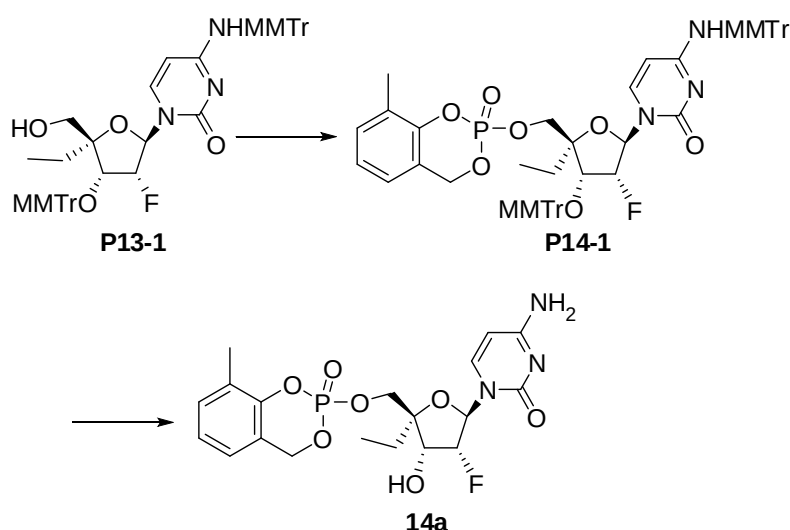
[0271] Preparación de (P13-1): a una solución del compuesto **3a** (700 mg, 2,56 mmol) en piridina anhidra (5 ml) se agregaron TBDPSCl (2,8 g, 10,24

mmol), imidazol (522 mg, 7,68 mmol) y AgNO_3 (870 mg, 5,12 mmol) a R.T. bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a R.T., durante 3 horas. La mezcla se diluyó con MeOH y se filtró. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con DCM: MeOH = 80:1 ~ 40:1), para obtener el intermediario en bruto como un sólido amarillo (1,05 g, 80,8 %). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61-7,65 (m, 4H), 7,41-7,50 (m, 7H), 6,02 (dd, J_1 = 2,8 Hz, J_2 = 17,2 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,96-5,11 (m, 1H), 4,37-4,46 (m, 1H), 3,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,62 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 1,70-1,78 (m, 1H), 1,53-1,59 (m, 1H), 1,02 (s, 9H), 0,79 (t, J = 7,6 Hz, 3H). A una solución del intermediario en bruto (1,0 g, 1,96 mmol) en DCM anhidro (15 ml) se agregaron *sim-colidina* (1,4 g, 11,76 mmol), AgNO_3 (1,0 g, 5,88 mmol) y MMTrCl (4,8 g, 15,6 mmol) a R.T., bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante toda la noche. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con PE:EtOAc=2: 1), para obtener intermediarios protegidos completos en bruto como un sólido blanco (1,1 g, 53,1 %). A una solución del intermediario en bruto (600 mg, 0,57 mmol) en THF (5 ml) se agregó TBAF (446 mg, 1,71 mmol) a R.T. La reacción se agitó a 40~50°C durante toda la noche. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, se eluyó con PE:EtOAc = 3:2 para obtener el **P13-1** en bruto (350 mg, 75,1 %) como un sólido amarillo.

[0272] Preparación de (13a): a una solución de **P13-1** (300 mg, 0,37 mmol) en CH_3CN (2,5 ml) se agregaron NMI (2,5 ml) y una solución de fenil(isopropoxi-L-alaninil) fosforocloridraato (2,55 g, 7,4 mmol) en CH_3CN (2,5 ml) a R.T., bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a R.T., durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE:EtOAc = 1:1), para obtener el producto en bruto como un aceite amarillo (500 mg, 81 %). El producto en bruto se volvió a tratar con HCOOH al 80 % (70 ml) a R.T. durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío y el producto en bruto se purificó por RP HPLC (MeCN y HCOOH al 0,1 % en agua), para obtener el compuesto **13a** como un sólido blanco (una mezcla de dos isómeros P, 86 mg, 40,3 % dos pasos). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,75, 7,71 (2d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,19-7,26 (m, 3H), 6,02-6,10 (m, 1H), 5,87, 5,82 (2d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,99-5,02 (m, 0,5H), 4,72-4,82 (m, 1,5H), 4,14-4,43 (m, 3H), 3,89-3,94 (m, 1H), 1,68-1,81 (m, 6H), 1,51-1,56 (m, 1H), 1,30-1,43 (m, 8H), 0,96-1,01 (m, 3H) ; ESI-MS: m/z 582,93 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 14

Preparación del compuesto (14a)

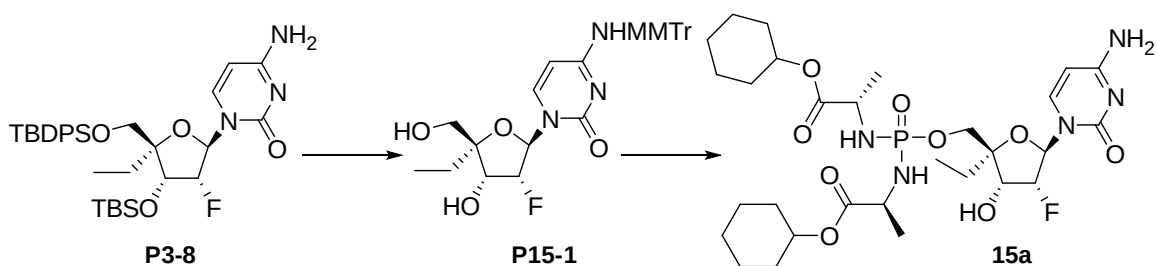


[0273] Preparación de (**P14-1**): a una solución agitada de **P13-1** (451 mg, 0,55 mmol) y NMI (1 ml) in acetonitrilo anhidro (2 ml) se agregó por goteo una solución de 2-cloro-8-metil-4H-benzo[d][1,3,2] dioxafosfinina (855 mg, 4,2 mmol) en acetonitrilo (0,2 ml) a 0° C bajo N₂. La mezcla se agitó a R.T., durante 2 horas. Se agregó una solución de I₂ (3,2 g, 12,6 mmol), piridina (9 ml), H₂O(3 ml) y DCM(3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se templó con solución de NaS₂O₃ y se extrajo EA. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por columna en gel de sílice (PE: EA = 1:1 a 1:2), para obtener **P14-1** (205 mg, 37 %) como un sólido blanco.

[0274] Preparación de (**14a**): se disolvió **P14-1** (205 mg, 0,21 mmol) en una solución acuosa de HCOOH al 80 % y la mezcla se agitó a R.T., durante 16 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por RP HPLC (HCOOH sistema), para obtener el compuesto **14a** como una mezcla de 2 P-isómeros (24 mg, 18 %). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,60, 7,53 (2d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H), 5,95, 5,87 (2dd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 18,0 Hz, 1H), 5,71, 5,69 (2d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,38-5,53 (m, 2H), 5,06, 5,04 (2ddd, J₁ = 2,4 Hz, J₂ = 5,6 Hz, J₃ = 54,0 Hz, 1H), 4,32-4,49 (m, 2H), 2,26 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 1,83-1,92 (m, 1H), 1,64-1,72 (m, 1H), 0,96, 0,93 (2t, J = 7,6 Hz, 3H). ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) δ -8,22, -8,50; ESI-LCMS: m/z 456 [M + H]⁺.

EJEMPLO 15

Preparación del compuesto (15a**)**



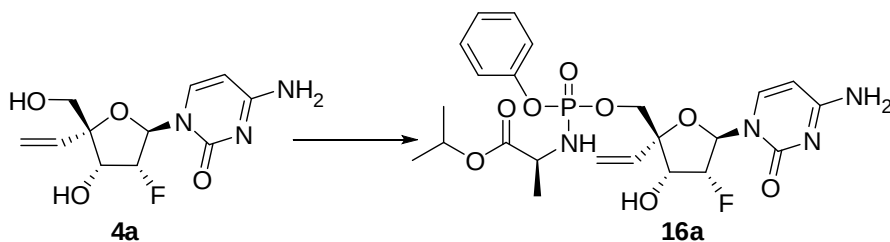
[0275] Paso 1. Preparación de (**P15-1**): a una mezcla de **P3-8** (2,2 g,

2,5 mmol), AgNO_3 (844 mg, 5,0 mmol) y colidina (907 mg, 7,5 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se agregó MMTTrCl (1,54 g, 5,0 mmol) bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo Büchner. El filtrado se lavó con solución de NaHCO_3 saturada y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró hasta secar. El residuo se purificó por columna en gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 1:2), para obtener el intermediario (2,3 g, 84 %), que se disolvió en una solución de TBAF en THF (1M, 2,6 ml) bajo N_2 . La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante toda la noche. El residuo se disolvió en EA (200 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró hasta secar y el residuo se purificó por columna en gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 30:1), para obtener **P15-1**, como una espuma blanca (1,3 g, 94 %).

[0276] Preparación de (15a): a una solución agitada de **P15-1** (300 mg, 0,55 mmol) se agregó una esponja de protones (235 mg, 1,1 mmol) en MeCN anhidro (9 ml) con una solución de POCl_3 (169 mg, 1,1 mmol) en MeCN (1 ml) con una jeringa a 0 °C. La mezcla se agitó a R.T., durante 40 minutos. Se agregó una mezcla de clorhidrato de (S)-ciclohexilo 2-aminopropanoato (525 mg, 2,55 mmol) y TEA (0,1 ml) a 0 °C. La mezcla se entibió a R. T. y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se templó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EA (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 , se concentraron purificaron por columna de gel de sílice (MeOH al 1~4 % en DCM), para obtener el producto en bruto (400 mg, 78,15 %) como un sólido amarillo. El producto en bruto se trató con HCOOH al 80 % (50 ml) a R.T., durante 16 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por RP HPLC para obtener el compuesto **15a** como un sólido blanco (40 mg, 14 %). ^1H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,09 (dd, J_1 = 2,8 Hz, J_2 = 14,0 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,04 (ddd, J_1 = 3,2 Hz, J_2 = 5,6 Hz, J_3 = 53,6 Hz, 1H), 4,71-4,77 (m, 2H), 4,45 (dd, J_1 = 5,6 Hz, J_2 = 12,4 Hz, 1H), 4,14-4,18 (m, 1H), 3,97-4,01 (m, 1H), 3,84-3,92 (m, 2H), 1,31-1,87 (m, 28H), 0,99 (t, J = 7,2 Hz, 3H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 162 MHz) δ 13,94; ESI-LCMS: m/z 660 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 16

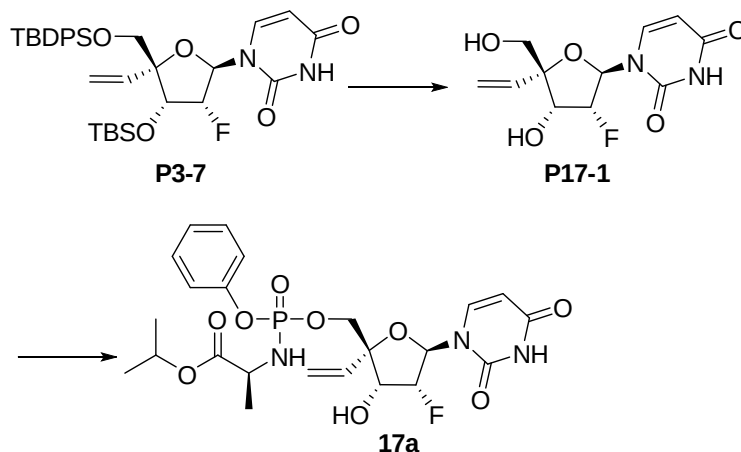
Preparación del compuesto (16a)



[0277] A una solución agitada del compuesto **4a** (150 mg, 0,56 mmol) en THF anhidro (3 ml) se agregó por goteo una solución de *t*-BuMgCl (1,2 ml, 1M en THF) a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y volvió a enfriarse a -78 °C. Una solución de clorhidrato de fenil(isopropoxi-L-alaninil)-fósforo (312 mg, 1,2 mmol) en THF (1,0 ml) se agregó por goteo. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La reacción se templó con HCOOH (80 % acuoso) a 0 °C. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1), para obtener el compuesto **16a** como un sólido blanco (24,0 mg, 15 %). ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,17-7,38 (m, 5H), 6,01-6,08 (m, 2H), 5,81 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,54-5,58 (m, 1H), 5,35-5,38 (m, 1H), 4,92-4,97 (m, 2H), 4,45-4,52 (m, 1H), 4,08-4,19 (m, 2H), 3,88-3,92 (m, 1H), 1,28-1,33 (m, 3H), 1,20-1,22 (m, 6H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) δ 7,36; ESI-LCMS: *m/z* 541,0[M + H]⁺.

EJEMPLO 17

Preparación del compuesto (17a)



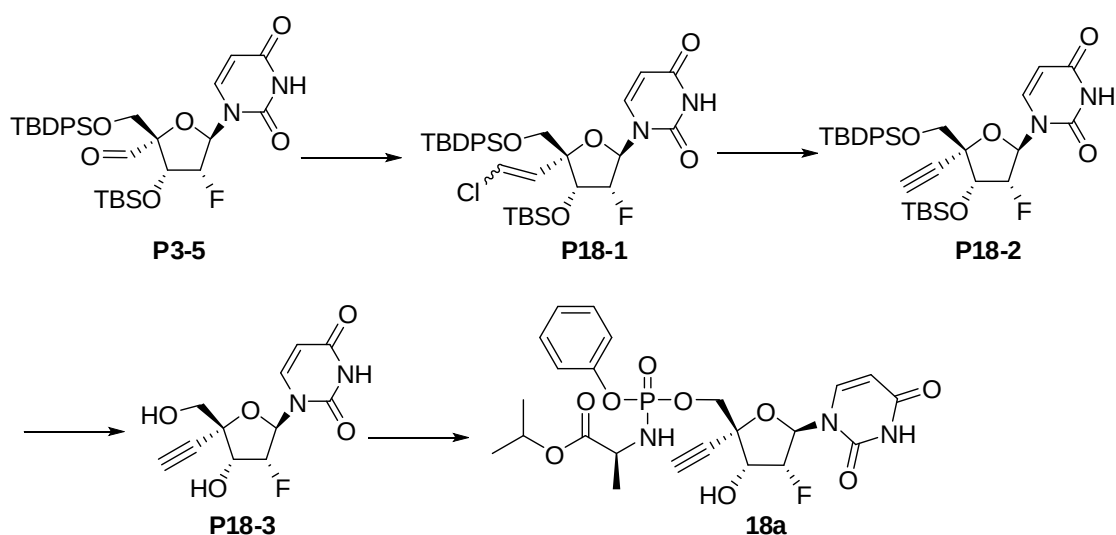
[0278] Preparación de (P17-1): a una solución de **P3-7** (1,4 g, 2,3 mmol) en MeOH (50 ml) se agregó NH₄F (8,0 g) a R.T. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante toda la noche. Después de enfriar a R.T., la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (10 % MeOH en DCM), para obtener **P17-1** como un sólido blanco (410 mg, 77,8 %).

[0279] Preparación de (P17): a una solución agitada de **P17-1** (60 mg, 0,19 mmol) en THF anhidro (3 ml) se agregó por goteo una solución de *t*-BuMgCl (0,38 ml, 1M en THF) a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y volvió a enfriarse a -78 °C. Una solución de clorhidrato de fenil(isopropoxi-L-alaninil)fósforo (104 mg, 0,4 mmol) en THF (0,5 ml) se agregó por goteo. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La reacción se templó con HCOOH (80 % acuoso.) a 0 °C. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 10:1), para obtener el compuesto **17a** como un sólido blanco (una mezcla de dos P isómeros, 11,0 mg, 11 %). ¹H NMR (MeOD,

400 MHz) δ 7,71 (2d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,17-7,37 (m, 5H), 5,98-6,07 (m, 2H), 5,61,5,68 (2d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,53-5,58 (m, 1H), 5,35-5,40 (m, 1H), 5,08-5,10 (m, 1H), 4,93-4,99 (m, 1H), 4,52-4,53 (m, 1H), 4,16-4,21 (m, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 3,86-3,94 (m, 1H), 1,28-1,34 (m, 3H), 1,20-1,22 (m, 6H). ^{31}P NMR (MeOD, 162 MHz) δ 3,72, 3,45, ESI-LCMS: m/z 542,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 18

Preparación del compuesto (18a)



[0280] Preparación de (P18-1): a una solución de clorhidrato de (clorometil)trifenilfosfonio (2,1 g, 6,0 mmol) en THF anhidro (10 ml) se agregó por goteo $n\text{-BuLi}$ (4,6 ml, 6,0 mmol) a -70°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -70°C durante 50 minutos. Una solución de compuesto **P3-9** (950 mg, 1,5 mmol) en THF anhidro (5 ml) se agregó a -70°C y la reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. La reacción se templó por NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con PE:EtOAc = 6:1), para obtener **P18-1** como una goma amarilla (900 mg, 91,2 %).

[0281] Preparación de (P18-2): a una solución de compuesto **P18-1** (600 mg, 0,91 mmol) en THF anhidro (18 ml) se agregó $n\text{-BuLi}$ por goteo (4,7 ml, 10,9 mmol) a -70°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a -70°C durante 3 horas. La reacción se templó por NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con PE:EtOAc = 8:1~5:1), para obtener **P18-2** como un sólido blanco (300 mg, 53,0 %).

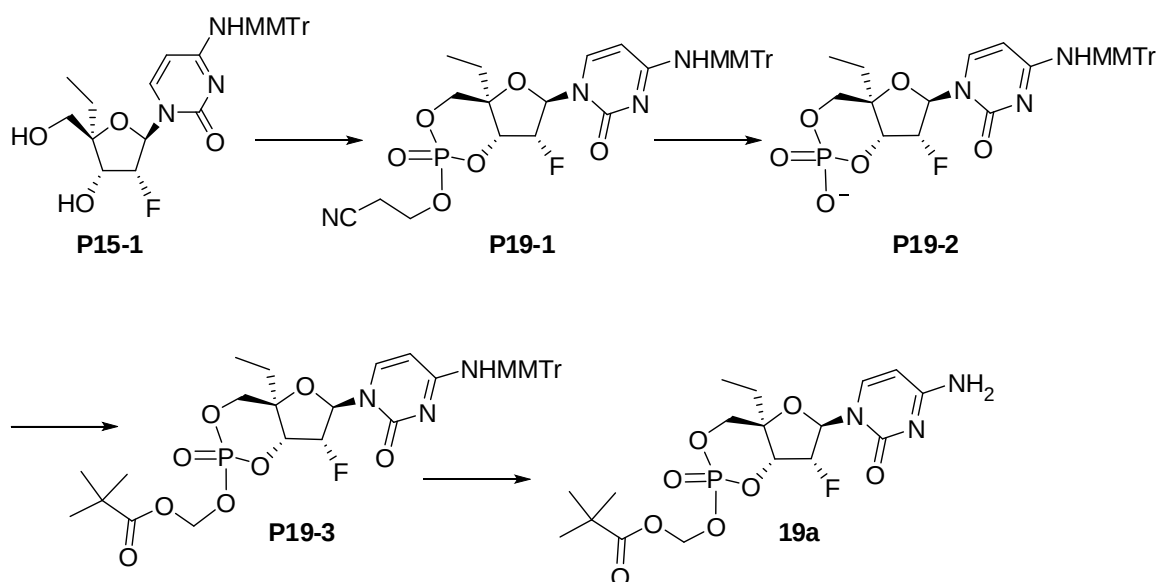
[0282] Preparación de (P18-3): a una solución de **P18-2** (300 mg, 0,44 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó NH_4F (1,0 g) a R.T. La reacción se mantuvo a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a R.T., la mezcla se filtró y el filtrado se

concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con DCM:MeOH = 50:1~30:1), para obtener **P18-3** como un sólido blanco (135 mg, 78,1 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,06 (dd, J_1 = 1,6 Hz, J_2 = 19,6 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,18-5,03 (m, 1H), 4,50 (dd, J_1 = 5,2 Hz, J_2 = 21,6 Hz, 1H), 3,85 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,09 (s, 1H).

[0283] Preparación de (18a): a una solución de **P18-3** (130 mg, 0,5 mmol) en THF anhidro (4 ml) se agregó t-BuMgCl por goteo (1,0 ml, 1,0 mmol) a -70 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a R.T., durante 30 minutos. Una solución de clorhidrato de fenil(isopropoxi-L-alaninil)fosforo en THF anhidro (1M, 0,8 ml, 0,78 mmol) se agregó a -70 °C y la mezcla de reacción se agitó a R.T., durante 5 horas. La reacción se templó por HCOOH y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM:MeOH = 60:1), para obtener el compuesto **18a** como un sólido blanco (una mezcla de dos P isómeros, 25 mg, 7,7 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,64, 7,60 (2d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,16-7,25 (m, 3H), 5,95-6,01 (m, 1H), 5,67, 5,62 (2d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,10-5,25 (m, 1H), 4,93-4,97 (m, 1H), 4,49-4,59 (m, 1H), 4,33-4,42 (m, 1H), 4,24-4,29 (m, 1H), 3,86-3,94 (m, 1H), 3,25, 3,22 (2s, 1H), 1,28-1,34 (m, 3H), 1,20-1,23 (m, 6H); ESI-MS: m/z 540,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 19

Preparación del compuesto (19a)



[0284] Preparación de (P19-1): **P15-2** (1,2 g, 2,2 mmol) se disolvió en acetonitrilo seco (20 ml) y tetrazol 0,45 M (24,0 ml, 11,0 mmol) y se agregó 3-(bis(diisopropilamino)fosfinooxi)propanenitrilo (1,13 g, 3,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora bajo N_2 a R.T. Se agregó TBDPH (2,7 ml, 15 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se templó por $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$

solución y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por columna en gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 40:1), para obtener **P19-1** como un sólido blanco (759 mg, 52 %).

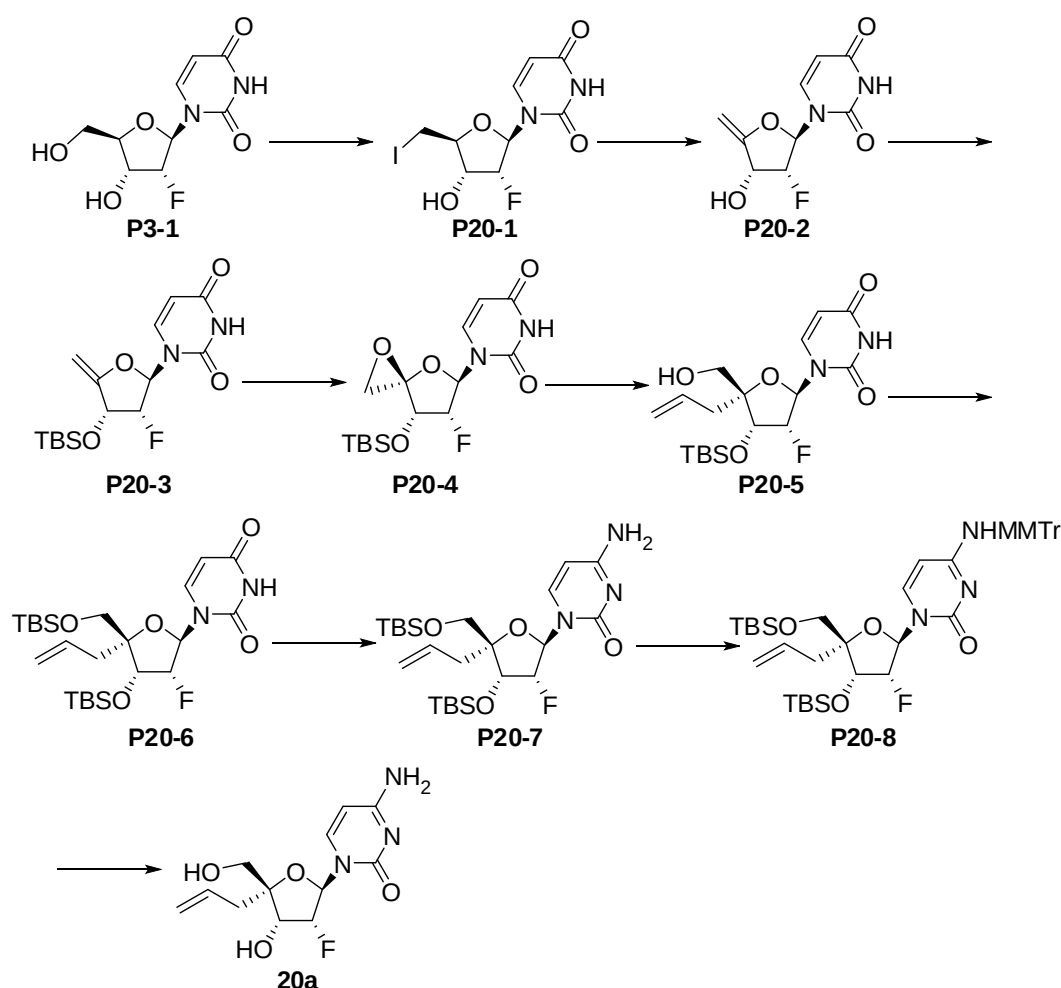
[0285] Preparación de (P19-2): **P19-1** (750 mg, 1,14 mmol) se disolvió en NH_3 saturado en solución de MeOH. La mezcla se agitó durante 2 horas a R.T. La solución se concentró hasta secar para obtener **P19-2** en bruto como un sólido amarillo (662 mg, 100 %). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,60 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,29 (m, 12H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,10 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,42-4,45 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 1,64-1,91 (m, 2H), 1,10-1,13 (m, 2H), 0,83-0,86 (m, 3H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ -4,48; ESI-LCMS negativo: m/z 606 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

[0286] Preparación de (P19-3): **P19-2** (292 mg, 0,47 mmol) se coevaporó con piridina dos veces y se disolvió en DMF anhidro (0,5 ml). Se agregó DIPEA (1,2 ml) seguido por éster yodometílico de ácido 2,2-dimetilpropiónico (680 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a R.T., bajo N_2 durante 16 horas. La reacción se templó por solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por columna en gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 30:1), para obtener **P19-3** como un sólido blanco (95 mg, 30 %).

[0287] Preparación de (19a): **P19-3** (95 mg, 0,13 mmol) se disolvió en una solución acuosa de HCOOH al 80 % y la mezcla se agitó a R.T., durante 16 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por RP HPLC (MeCN y HCOOH al 0,1 % en agua), para obtener el compuesto **19a** como un sólido blanco (10 mg, 17 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 22,0 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 5,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,13-5,22 (m, 1H), 4,53-4,61 (m, 1H), 4,31 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,92-2,08 (m, 2H), 1,23 (s, 9H), 1,03-1,07 (m, 3H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 162 MHz) δ -7,93; ESI-LCMS: m/z 450 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 20

Preparación del compuesto (20a)



[0288] Preparación de (P20-1): a una suspensión agitada de **P3-1** (20,0 g, 81,3mmol), imidazol (15,9 g, 234,0 mmol), PPh₃ (53,5 g, 203,3 mmol) y piridina (90 ml) en THF anhidro (360 ml) se agregó por goteo una solución de I₂ (41,3 g, 162,6mmol) en THF (350 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se entibió a R. T. y se agitó durante 14 horas. La solución se templó con Na₂S₂O₃ acuoso (150 ml) y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 10:1), para obtener **P20-1** como un sólido blanco (22,1 g, 76,4 %). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,88 (dd, J_1 = 1,6 Hz, J_2 = 20,8 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,24 (dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 5,2 Hz, 1H), 5,10 (dd, J_1 = 2,0 Hz, J_2 = 5,2 Hz 1H), 3,78-3,83 (m, 1H), 3,61-3,65 (m, 1H), 3,44 (dd, J_1 = J_2 = 6,0 Hz, 1H).

[0289] Preparación de (P20-2): a una solución agitada de **P20-1** (22,1 g, 62,1 mmol) en THF anhidro (200 ml) se agregó por goteo DBU (14,2 g, 93,1 mmol) en THF (50 ml) a 0° C durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 60 °C durante 6 horas. La reacción se templó con NaHCO₃ acuoso (200 ml) y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó en Na₂SO₄. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH:DCM = 1/100 a 1/30), para obtener **P20-2** como un sólido blanco (8,7 g, 61,5 %). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,05 (dd, J_1 = 1,2 Hz, J_2 = 17,2 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,26 (dd, J_1 = 1,2 Hz, J_2 = 4,8 Hz, 1H), 5,13 (dd, J_1 =

1,2 Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 3,2$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J_1 = J_2 = 2,0$ Hz, 1H).

[0290] Preparación de (P20-3): a una solución agitada de **P20-2** (3,2 g, 14,0 mmol) en piridina anhidra (10 ml) y DCM (100 ml) se agregó por goteo una solución de TBSCl (4,2 g, 28,0 mmol) a 0 °C. La agitación continuó a R.T., durante 18 horas. La mezcla se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4 . El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (10 % MeOH en DCM), para obtener **P20-3** como un sólido blanco (3,4 g, 70,8 %).

[0291] Preparación de (P20-4): a una solución agitada de NaHCO_3 in H_2O (250 ml) y acetona (200 ml) se agregó oxona (30,0 x 4 g) a 0 °C. La mezcla se entibió a R. T. y el destilado se recogió a -78 °C (120 ml) a presión levemente reducida para obtener una solución de DMDO en acetona. A una solución agitada de **P20-3** (250,0 mg, 0,7 mmol) en DCM (20 ml), se agregaron una solución de DMDO (120 ml) a -40 °C y MgSO_4 . La mezcla se entibió a R. T. y luego se agitó durante 2 horas. La solución se filtró y el filtrado se usó para el siguiente paso directamente.

[0292] Preparación de (P20-5): a una solución agitada de **P20-4** (500,0 mg, 1,4 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se agregó alil-trimetil-silano (760,0 mg, 6,7 mmol) y SnCl_4 (1,2 g, 4,5 mmol) a -40 °C. La mezcla se entibió y se agitó a 0° C durante 1 hora. La reacción se templó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (20~50 % EA en PE), para obtener **P20-5** como una espuma blanca (120 mg, 41 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,12 (dd, $J_1 = 3,6$ Hz, $J_2 = 15,2$ Hz, 1H), 5,87-5,96 (m, 1H), 5,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,06-5,22 (m, 3H), 4,60 (dd, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 14,4$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,48 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,62-2,67 (m, 1H), 2,23-2,29 (m, 1H); ESI-LCMS: $m/z = 422$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

[0293] Preparación de (P20-6): a una solución agitada de **P20-5** (270,0 mg, 0,7 mmol) en DCM seco se agregaron imidazol (400,0 mg, 5,9 mmol) y TBSCl (390,0 mg, 2,6 mmol) a R.T. La mezcla se agitó a R.T., durante 18 horas. La solución se diluyó con EA. El solvente se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4 . El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (20~40 % EA en PE), para obtener el compuesto **P20-6** como una espuma blanca (280 mg, 80,7 %). ESI-LCMS: m/z 537 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

[0294] Preparación de (P20-7): a una solución agitada de **P20-6** (280,0 mg, 0,5 mmol) en MeCN seco se agregaron TPSCI (350,0 mg, 1,2 mmol), NEt_3 (400,0 mg, 4,0 mmol) y DMAP (270,0 mg, 2,2 mmol) a R.T. La mezcla se agitó a

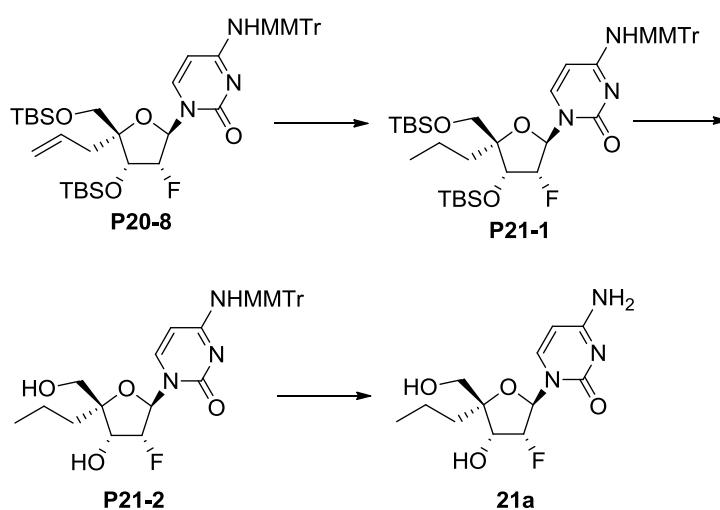
R.T., durante 18 horas. La solución se templó con amonio. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4 . El solvente se eliminó y el residuo se purificó por TLC (usando EA), para proporcionar el compuesto **P20-7** como una espuma blanca (240,0 mg, 85,7 %). ESI-LCMS: m/z 514 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0295] Preparación de (P20-8): a una solución agitada de **P20-7** (270,0 mg, 0,5 mmol) en DCM seco se agregaron AgNO_3 (1,5 g, 8,8 mmol), MMTrCl (450,0 mg, 1,5 mmol) y colidina (500,0 mg, 4,1 mmol) a R.T. La mezcla se agitó a R.T., durante 18 horas. La solución se diluyó con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4 . El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (20~40 % EA en PE) para proporcionar el compuesto **P20-8** como una espuma blanca (300 mg, 81,6 %). ESI-LCMS: m/z 786 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0296] Preparación de (20a): a una solución agitada de **P20-8** (170,0 mg, 0,3 mmol) en MeOH seco se agregó NH_4F (300,0 mg, 8,1 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 24 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (2~MeOH al 5 % en DCM), para obtener el producto en bruto. El producto en bruto volvió a purificarse por RP HPLC (agua y HCOOH al 0,1 % in MeCN), para proporcionar el compuesto **20a** como un sólido blanco (47,0 mg, 49,8 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,12 (dd, $J_1 = 3,2$ Hz, $J_2 = 12,0$ Hz, 1H), 5,87-5,97 (m, 2H), 4,98-5,14 (m, 3H), 4,45 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 17,6$ Hz, 1H), 3,71 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,54-2,59 (m, 1H), 2,33-2,39 (m, 1H); ESI-LCMS: m/z 286 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 21

Preparación del compuesto (21a)

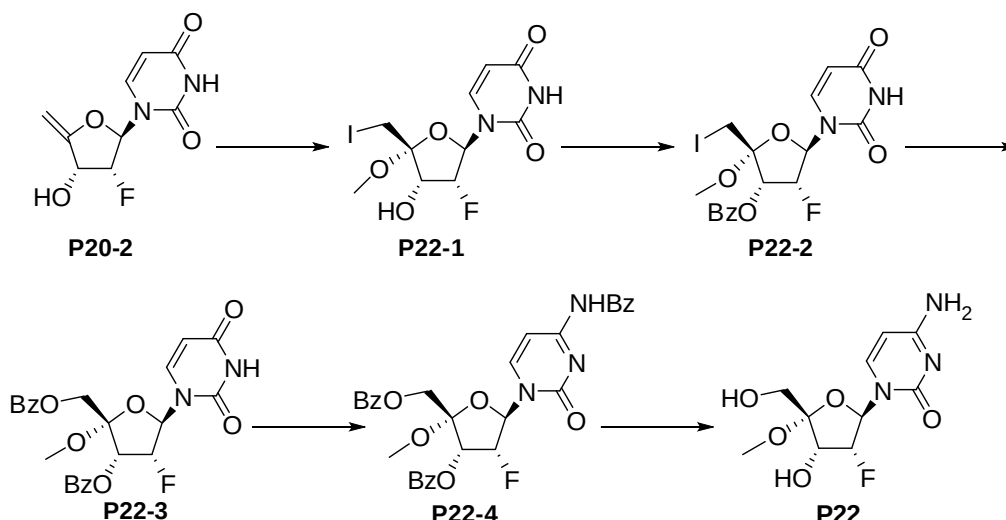


[0297] Preparación de (P21-1): a una solución agitada de **P20-8** (250,0 mg, 0,3 mmol) en MeOH se agregó Pd/C (500,0 mg) y la mezcla se agitó a H_2 (balón) durante 18 horas a R.T. La reacción se filtró y el solvente se eliminó a

presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (30 % EtOAc en PE) para obtener **P21-1** como una espuma blanca (210,0 mg, 84,0 %).

[0298] Preparación de (P21-2): a una solución agitada de **P21-1** (210,0 mg, 0,3 mmol) en THF seco se agregó TBAF (1 ml, 1 mmol) y la mezcla se agitó a R.T., durante 18 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por TLC preparatoria (30 % de EtOAc en PE), para obtener el compuesto **21a** como una espuma blanca (111,2 mg, 74,6 %). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8,49 (s, 1H), 7,75 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,83-7,32 (m, 14H), 6,25 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,95 (dd, J_1 = 4,8 Hz, J_2 = 14,8 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,86-5,15 (m, 2H), 4,15-4,21 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,38-3,49 (m, 2H), 1,24-1,58 (m, 4H), 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3H); ESI-MS: m/z 560 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0299] Preparación de (P21): el compuesto P21-2 (81 mg) se disolvió en una mezcla (5 ml) de ácido fórmico (80 %) y agua (20 %). La solución resultante se agitó a R.T., durante 3 horas y luego se concentró. El residuo se coevaporó con metanol/tolueno tres veces. La cromatografía en gel de sílice con metanol al 5-12 % en DCM proporcionó una mezcla de dos compuestos, que se disolvió en metanol con una caída de amoníaco acuoso concentrado y se concentró. El residuo se purificó en gel de sílice con 5-12 % metanol en DCM, para obtener el compuesto **21a** (27 mg) como un sólido blanco; ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,06 (dd, J_1 = 2,8 Hz, J_2 = 16 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 3,2, 5,2 Hz, 0,5H), 4,96 (dd, 3,2, 5,2 Hz, 0,5H), 4,42 (dd, J = 5,6, 17,2 Hz, 1H), 3,67 (dd, J = 11,6, 76 Hz, 2H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,31-1,61 (m, m, 3H), 0,94 (t, J = 6,8 Hz, 3H). MS: m/z 417 $[\text{M} + 2\text{-metilheptilamine}]^+$.

EJEMPLO 22**Preparación del compuesto (22a)**

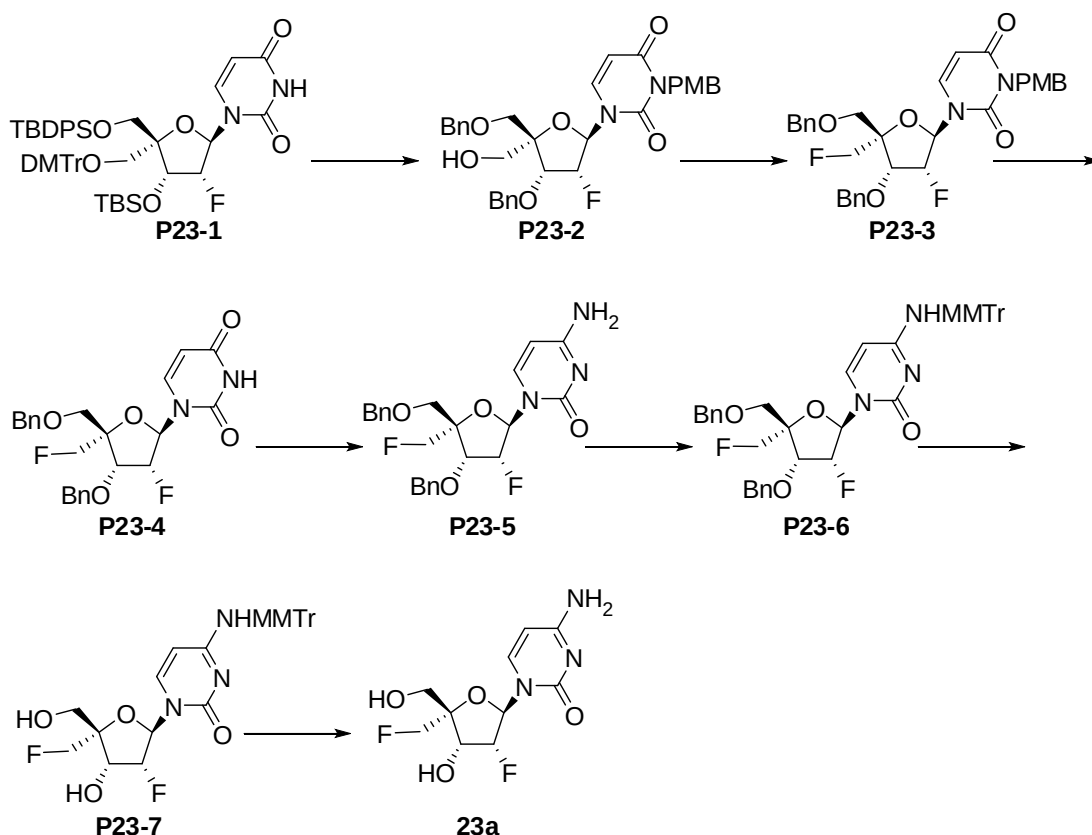
[0300] Preparación de (P22-1): a una solución de **P20-2** (5,23 g, 23,1 mmol) en MeOH anhidro (50 ml) se agregó PbCO_3 (12,7 g, 46,3 mmol) a R.T. Una solución de I_2 (11,7 g, 46,3 mmol) en MeOH (10 ml) se incorporó luego por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a R.T., durante toda la noche. La reacción se templó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se disolvió en EA. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por columna (DCM/MeOH = 100/1 a 20/1), para obtener **P22-1** como un sólido blanco (5,6 g, 71,8 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,88 (dd, J_1 = J_2 = 7,6 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,24 (dd, J_1 = 4,4 Hz, J_2 = 6,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J_1 = 6,4 Hz, J_2 = 6,0 Hz, 1H); 4,65 (dd, J_1 = 20,0 Hz, J_2 = 20,4 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,43 (s, 3H).

[0301] Preparación de (P22-2): a una solución agitada de **P22-1** (5,6 g, 14,5 mmol) en piridina anhidra (20 ml) se agregó por goteo BzCl (2,9 g, 20,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a R.T., durante 10 horas. La reacción se templó con H_2O y la solución se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (20~40 % EA en PE), para obtener **P22-2** como una espuma blanca (4,9 g, 74,2 %).

[0302] Preparación de (P22-3): **P22-2** (4,9 g, 10,0 mmol), BzONa (14,4 g, 100 mmol) y 15-corona-5 (22,0 g, 100 mmol) se suspendieron en DMF (200 ml). La mezcla se agitó a 60-70 °C durante 3 días. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se diluyó con EA. El solvente se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4 . El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (20~60 % EA en PE) para obtener **P22-3** como una espuma blanca (2,3 g, 47,9 %).

[0303] Preparación de (P22-4): **P22-3** (2,3 g, 4,8 mmol), DMAP (1,2 g, 9,6 mmol), TPSCI (2,9 g, 9,6 mmol) y Et₃N (0,97 g, 9,6 mmol) se suspendieron en MeCN (10 ml). La mezcla se agitó a R.T., durante 14 horas. NH₃ en THF (se saturó a 0 °C, 100 ml) se agregó a la mezcla, y la mezcla se agitó a R.T., durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por columna (DCM/MeOH = 100:1 a 50:1), para obtener el producto en bruto (1,2 g). El producto en bruto se disolvió en piridina y se agregó BzCl (0,42 g, 3,0 mmol). La mezcla se agitó a R.T., durante 16 horas y se templó con agua. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 2:1 a 1:1), para obtener **P22-4** como una espuma blanca (460 mg, 31 %).

[0304] Preparación de (22a): **P22-4** (0,46 g, 0,8 mmol) se disolvió en amoníaco metanólico saturado (100 ml) y la mezcla se agitó a R.T., durante 14 horas. El solvente se eliminó y el residuo se disolvió en H₂O y se lavó con DCM. La fase acuosa se liofilizó y se volvió a purificar por HPLC prep. (ácido fórmico al 0,1 % en agua/acetonitrilo), para obtener el compuesto **22a** como un sólido blanco (145 mg, 78,9 %). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 18,4 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,86-5,00 (m, 1H), 4,49 (dd, J_1 = 23,2 Hz, J_2 = 22,8 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,41 (s, 3H); ESI-MS: m/z 276 [M + H]⁺.

EJEMPLO 23**Preparación del compuesto (23a)**

[0305] Preparación de (P23-2): a una solución de **P23-1** (3,1 g, 4,5 mmol) en DMF (30 ml) se agregó K₂CO₃ anhidro (1,24 g, 9,03 mmol) y PMBCl (1,40 g, 9,03 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se templó con agua y se extrajo mediante EA. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 4:1), para obtener el intermediario como un sólido blanco (2,36 g, 74,8 %). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,29-7,88 (m, 23H), 6,83-6,98 (m, 6H), 6,35-6,45 (m, 1H), 4,51-5,50 (m, 6H), 3,89-3,95 (m, 9H), 3,66-3,71 (m, 2H), 3,03 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,21 (s, 9H), 0,89 (m, 9H), 0,01-0,11 (m, 6H). El intermediario se usó en el siguiente paso.

[0306] A una solución agitada del intermediario (11,0 g, 10,47 mmol) en THF anhidro (100 ml) se agregó TBAF (8,20 g, 31,42 mmol) a R.T. y la mezcla se agitó a R.T., durante 5 horas. La solución se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA=5:1 a 1:1), para obtener un segundo intermediario como un sólido blanco (5,99 g, 82 %).

[0307] A una solución agitada del segundo intermediario (500 mg, 0,716 mmol) en DMF anhidro (10 ml) se agregó NaH (51,5 mg, 2,14 mmol) y BnBr (365 mg, 2,14 mmol), por goteo, a 0 °C. La mezcla se agitó a R.T., durante toda la noche. La solución se templó con agua y se extrajo con EA. La fase orgánica

concentrada se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 4:1), para obtener un tercer intermediario como un sólido blanco (496 mg, 79 %).

[0308] El tercer intermediario (2,5 g, 2,84 mmol) se disolvió en HOAc al 80 % (25 ml) a R.T. y la mezcla se agitó a R.T., durante toda la noche. La reacción se templó con MeOH y el solvente se eliminó. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1 a 1:1), para obtener **P23-2** como un sólido blanco (1,2 g, 73 %).

[0309] Preparación de (P23-3): a una solución agitada de DAST (1,39 g, 8,68 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se agregó por goteo una solución de **P23-2** (1,0 g, 1,73 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La solución se calentó a 60 °C gradualmente y luego se agitó durante toda la noche. La mezcla se vertió en solución de Na₂CO₃ saturada. La fase orgánica concentrada se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 4:1), para obtener **P23-3**, como un sólido blanco (449 mg, 45 %). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27-7,37 (m, 12H), 6,82-6,84 (m, 2H), 6,14 (dd, *J* = 16,8,2,0Hz, 1H), 5,18-5,50 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 4,45-4,88 (m, 7H), 3,67-3,89 (m, 5H).

[0310] Preparación de (P23-4): una mezcla de **P23-3** (1,20 g, 2,07 mmol) y CAN (3,41 g, 6,23 mmol), en una solución de MeCN:agua (3:1, 10 ml) se agitaron a R.T. durante toda la noche. Se agregó salmuera (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 2:1), para obtener **P23-4** como un sólido amarillo (475 mg, 49,8 %).

[0311] Preparación de (P23-5): a una solución agitada de **P23-4** (550 mg, 210 mmol) en MeCN anhidro (10 ml) se agregaron TPSCI (725 mg, 2,40 mmol), DMAP (293 mg, 2,40 mmol) y TEA (242 mg, 2,40 mmol) a R.T. y la mezcla se agitó a R.T. durante toda la noche. Se agregó NH₄OH (25 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 8:1 a 2:1), para obtener **P23-5** como un sólido blanco (700 mg en bruto). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27-7,36 (m, 10H), 6,13 (dd, *J*₁ = 17,2 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 5,48-5,53 (m, 1H), 5,11-5,26 (m, 1H), 4,44-4,74 (m, 7H), 3,89 (dd, *J*₁ = 10,4 Hz, *J*₂ = 2,0 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J*₁ = 10,8 Hz, *J*₂ = 1,6 Hz, 1H).

[0312] Preparación de (P23-6): a una solución agitada de **P23-5** (1,0 g, 2,18 mmol) en DCM anhidro (15 ml) se agregó MMTrCl (2,02 g, 6,56 mmol) y AgNO₃ (1,11 g, 6,56 mmol) a R.T. y la mezcla se agitó a R.T. durante toda la noche. El sólido se separó por filtración y se lavó con DCM. El filtrado se lavó con salmuera y se secó en Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró y el residuo se

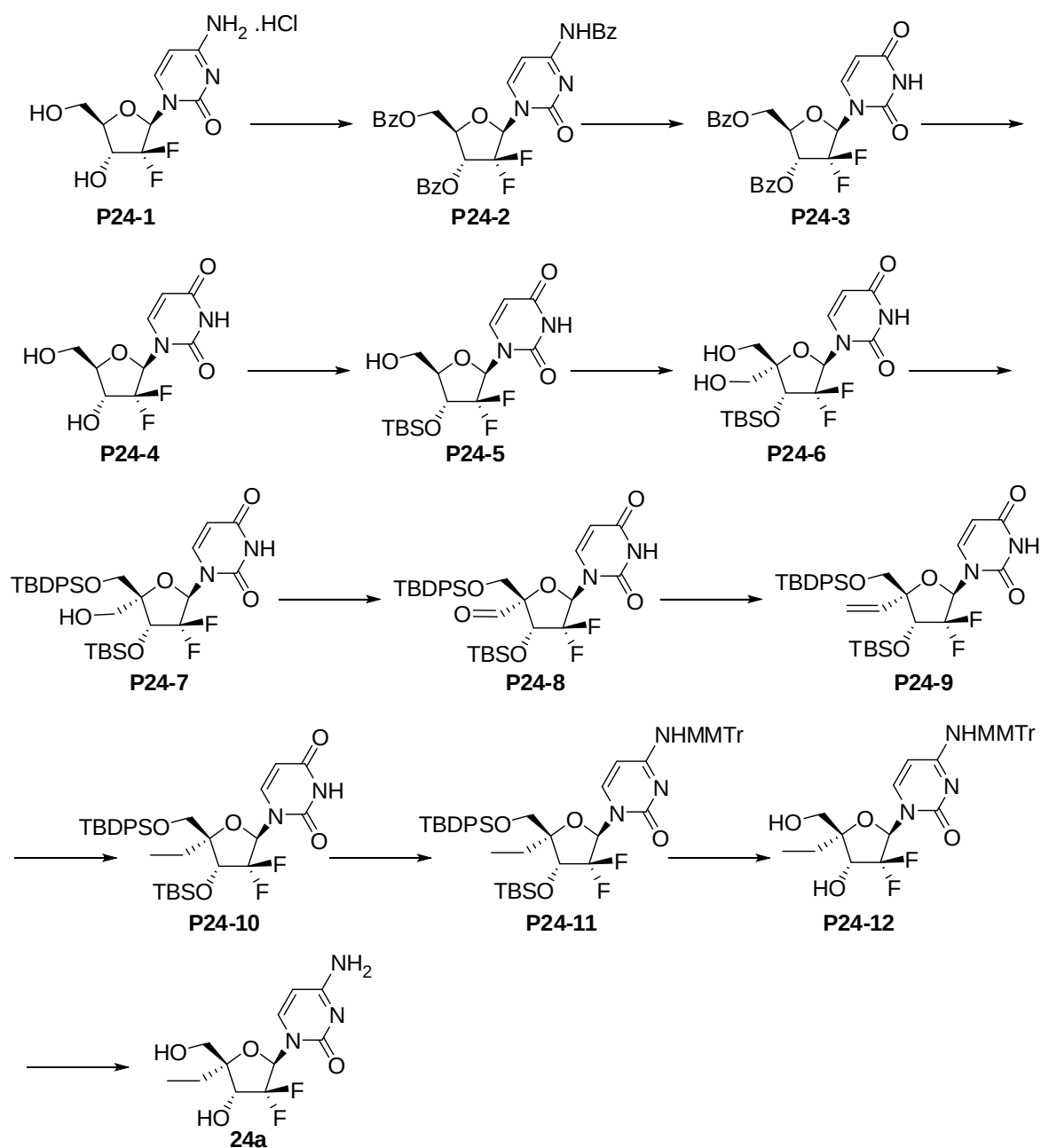
purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 8:1 a 2:1), para obtener **P23-6** como un sólido blanco (520 mg, 41 %).

[0313] Preparación de (P23-7): a una solución agitada de **P23-6** (520 mg, 0,713 mmol) en acetona se agregaron formato de amonio (2,0 g, 31,7 mmol, de a porciones) y paladio sobre carbono al 10 % (1,0 g). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 12 horas. El catalizador se separó por filtración y se lavó con solvente. El filtrado se agregó EA y se lavó con salmuera. La fase orgánica concentrada se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1 a 15:1) y TLC prep. para obtener **P23-7** como un sólido blanco (270 mg, 69,0 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,54 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,13-7,32 (m, 12H), 6,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,29 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,99-6,04 (m, 1H), 5,82 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,39 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,09 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,32-4,58 (m, 3H), 3,54-3,72 (m, 5H). ESI-MS: m/z 549,6 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0314] Preparación de (23a): se disolvió **P23-7** (130 mg, 0,236 mmol) en HCOOH al 80 % (20 ml) a R.T. y la mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. El solvente se eliminó y el residuo se coevaporó con tolueno, dos veces. El residuo se redisolvió en MeOH (20 ml) a 60 °C y la agitación continuó durante 48 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1 a 10:1), para obtener el compuesto **23a** como un sólido blanco (45 mg, 69,0 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,00 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,13 (dd, $J_1 = 16,0$ Hz, $J_2 = 4,0$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,18-5,21 (m, 1H), 5,05-5,07 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,51-4,57 (m, 2H), 3,84 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 2,0$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 277,8 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 554,8 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 24

Preparación del compuesto (24a)



[0315] Preparación de (P24-2): a una solución de **P24-1** (30,0 g, 100,0 mmol) en piridina (300 ml) se agregó BzCl (56,0 g, 400 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas. La mezcla se concentró y purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 20:1 a 2:1), para obtener **P24-2** en bruto (55,0 g, 81 %).

[0316] Preparación de (P24-3): **P24-2** (55,0 g, 92 mmol) se disolvió en una solución acuosa de HOAc al 80 % y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 14 horas. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se coevaporó con tolueno. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EA = 4:1 a 2:1), para obtener **P24-3** como un sólido blanco (39,2 g, 83 %).

[0317] Preparación de (P24-4): **P24-3** (39,2 g, 83 mmol) se disolvió en amoníaco metanólico saturado y la solución resultante se agitó a R.T., durante 15 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 50:1 a 20:1), para obtener **P24-4** (21,0 g, 95,8 %).

[0318] Preparación de (P24-5): a una solución de **P24-4** (21,0 g, 79,5

mmol) en piridina (250 ml) se agregó DMTrCl (28,2 g, 83,5 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a R.T., durante 15 horas. La reacción se templó con MeOH y se concentró hasta secar, a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (300 ml). Se agregaron imidazol (13,6 g, 200 mmol) y TBSCl (30,0 g, 200 mmol). La mezcla de reacción se agitó a R.T., durante 12 horas. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo (48,5 g, 79,5 mmol) se disolvió en una solución acuosa de HOAc al 80 % (400 ml). La mezcla se agitó a R.T., durante 20 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (1-MeOH al 2 % en DCM), para obtener **P24-5** como un sólido blanco (21,0 g, 70 %). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,14 (dd, J_1 = 6,0 Hz, J_2 = 10,0 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,38-4,46 (m, 1H), 3,89-3,91 (m, 1H), 3,88 (dd, J_1 = 2,8 Hz, J_2 = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (dd, J_1 = 2,8 Hz, J_2 = 5,2 Hz, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,15 (m, 6H). ESI-MS: m/z 379,1 [M + H]⁺.

[0319] Preparación de (P24-6): a una solución de **P24-5** (21,0 g, 55,6 mmol) en CH₃CN anhidro (200 ml) se agregó IBX (17,1 g, 61,1 mmol) a R.T. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 1 hora y luego se templó a 0 °C. El precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró, para obtener el aldehído como un sólido amarillo (21,0 g, 55,6 mmol). A una solución del aldehído (21,0 g, 55,6 mmol) en dioxano (200 ml) se agregaron CH₂O al 37 % (22,2 ml, 222,4 mmol) y una solución acuosa de NaOH 2N (55,6 ml, 111,2 mmol). La mezcla se agitó a R.T., durante 2 horas y luego se neutralizó con AcOH a un pH = 7. A la reacción se agregaron EtOH (50 ml) y NaBH₄ (12,7 g, 333,6 mmol). La mezcla se agitó a R.T., durante 30 minutos. La reacción se templó con NH₄Cl acuoso saturado. Se extrajo con EA. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (MeOH al 1-3 % en DCM), para obtener **P24-6** como un sólido blanco (13,5 g, 59,5 %).

[0320] Preparación de (P24-7): a una solución de **P24-6** (13,5 g, 33,1 mmol) en DCM (100 ml) se agregaron piridina (20 ml) y DMTrCl (11,2 g, 33,1 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a 25 °C durante 3 horas y luego se trató con MeOH (30 ml). El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (DCM:MeOH = 300:1 a 100:1), para obtener un residuo. El residuo se disolvió en piridina anhidra (150 ml) y se agregaron TBDPSCI (16,5 g, 60 mmol) y AgNO₃ (10,2 g, 60 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas y luego se filtró y se concentró. La mezcla se disolvió en EtOAc y se lavó

con salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 . Se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 300:1$ a $100:1$), con lo que el producto se obtuvo como un sólido amarillo (16,2 g, 85,3 %). El sólido se disolvió en una solución acuosa de HOAc al 80 % (400 ml). La mezcla se agitó a R.T., durante 15 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 200:1$ a $50:1$), para obtener **P24-7** como un sólido blanco (9,5 g, 86,5 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,39-7,70 (m, 11H), 6,34-6,38 (m, 1H), 5,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,79 (dd, $J_1 = 10,0$ Hz, $J_2 = 16,0$ Hz, 1H), 4,14 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 11,6$ Hz, 1H), 3,48-3,84 (m, 2H), 3,49 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 11,6$ Hz, 1H), 1,12 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

[0321] Preparación de (P24-8): a una solución de **P24-7** (6,0 g, 9,3 mmol) en DCM anhidro (80 ml) se agregó peryodinano Dess-Martin (7,9 g, 18,6 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a R.T., durante 1 hora. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se trituroó con éter dietílico (50 ml). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de MgSO_4 y el solvente orgánico se agitó con un volumen equivalente de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ en NaHCO_3 saturado (50 ml) hasta que la capa orgánica se tornó límpida (aprox. 10 min). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó en MgSO_4 . Después de concentrar al vacío, se obtuvo **P24-8** como un sólido colorado (5,8 g, 98 %).

[0322] Preparación de (P24-9): a una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (9,6 g, 27,0 mmol) en THF anhidro (60 ml) se agregó $n\text{-BuLi}$ (10,8 ml, 27,0 mmol) a -70°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Una solución de **P24-8** (5,8 g, 9,0 mmol) en THF anhidro (20 ml) se agregó por goteo a 0°C , en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a R.T., durante 12 horas. La reacción se templó con NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 300:1$ a $100:1$), para obtener **P24-9** como un sólido blanco (3,0 g, 51 %).

[0323] Preparación de (P24-10): a una solución de **P24-9** (2,9 g, 4,5 mmol) en MeOH anhidro (20 ml) se agregó Pd/C (1,4 g) a 25°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 hora. La solución se filtró, se evaporó hasta secar y se purificó en una columna de gel de sílice ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 300:1$ a $100:1$), para obtener **P24-10** como un sólido blanco (2,3 g, 79,3 %).

[0324] Preparación de (P24-11): a una solución de **P24-10** (1,0 g, 1,55 mmol) en CH_3CN anhidro (20 ml) se agregaron TPSCI (940 mg, 3,1 mmol), DMAP (380 mg, 3,1 mmol) y NEt_3 (470 mg, 4,6 mmol) a R.T. La reacción se agitó a R.T., durante 5 horas. Se agregó NH_4OH (8 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora. La

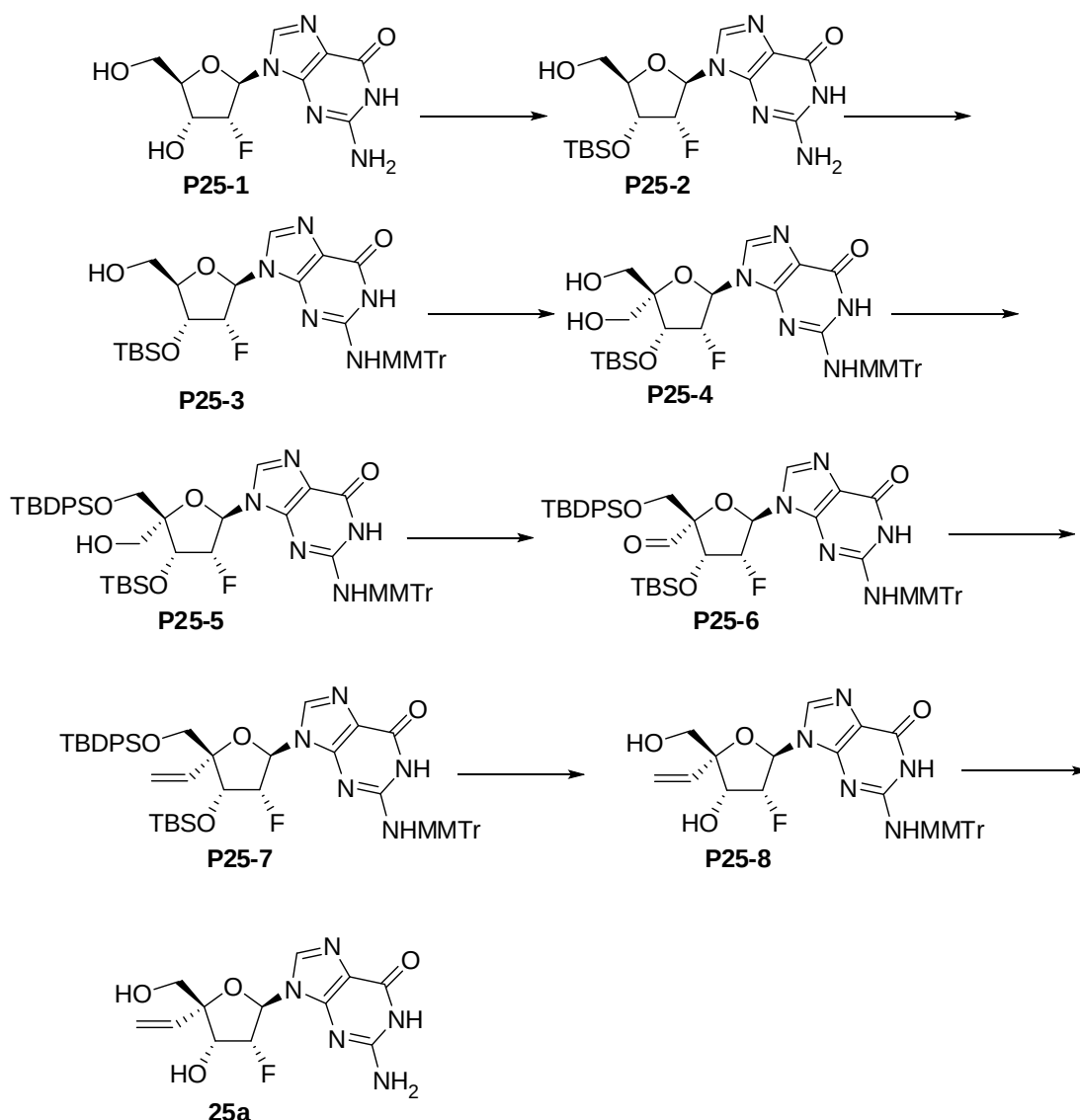
mezcla se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con agua, HCl 0,1 M y NaHCO₃ acuoso saturado. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 1:1), para obtener el producto en bruto como un sólido amarillo (900 mg, 90 %). A una solución del producto en bruto en DCM (10 ml) se agregaron MMTTrCl (930 mg, 3,0 mmol), AgNO₃ (510 mg, 3,0 mmol) y “*colliding*” (720 mg, 6,0 mmol) a R.T. La reacción se agitó durante 12 horas a R.T. La reacción se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (DCM:MeOH=200:1 a 50:1), para obtener **P24-11** como un sólido amarillo (1,1 g, 77,6 %).

[0325] Preparación de (P24-12): a una solución de **P24-11** (1,1 g, 1,2 mmol) en MeOH (40 ml) se agregó NH₄F (1,0 g, 30 mmol) a 25 °C y se agitó a 70 °C durante 15 horas. La solución se filtró y se evaporó hasta secar y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 20:1), para obtener **P24-12** como un sólido blanco (450 mg, 66,6 %). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13-7,30 (m, 12H), 6,83-6,85 (m, 2H), 6,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,94 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,28-4,37 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,57-3,62 (m, 1H), 1,39-1,60 (m, 2H), 0,79-0,84 (m, 3H). ESI-LCMS: m/z 563,6 [M + H]⁺.

[0326] Preparación de (24a): **P24-12** (250 mg, 0,44 mmol) se disolvió en HCOOH al 80 % en H₂O (6,0 g) a 25 °C. La mezcla se agitó a 35 °C durante 15 horas. La solución se evaporó hasta secar, se disolvió en MeOH (30 ml) y se agitó a 60 °C durante 12 horas. La solución se evaporó hasta secar y se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 100:1), para obtener el compuesto **24a** como un sólido blanco (125,6 mg, 97 %). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,19 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,47 (t, J = 13,6 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,53-1,63 (m, 1H), 0,95 (t, J = 7,6 Hz, 3H). ESI-LCMS: m/z 291,9 [M + H]⁺.

EJEMPLO 25

Preparación del compuesto (25a)



[0327] Preparación de (P25-2): a una solución de **P25-1** (20,0 g, 70,16 mmol) en piridina anhidra (200 ml) se agregó imidazol (19,08 g, 280,7 mmol) y TBSCl (42,10 g, 280,7 mmol) a 25 °C. La solución se agitó a 25 °C durante 15 horas y luego se concentró hasta secar, a presión reducida. El residuo se lavó con EtOAc para obtener el producto en bruto como un sólido blanco (36,4 g). El producto en bruto se disolvió en THF (150 ml) y H₂O (100 ml) y luego se agregó HOAc (300 ml). La solución se agitó a 80 °C durante 13 horas. La reacción se enfrió a R.T. y la mezcla se concentró hasta secar, a presión reducida. El residuo se disolvió/lavó con EtOAc y se secó, para proporcionar **P25-2** como un sólido blanco (31,2 g, 60,9 %).

[0328] Preparación de (P25-3): a una solución agitada de **P25-2** (31,2 g, 78,2 mmol) en piridina anhidra (300 ml) se agregó Ac₂O (11,96 g, 117,3 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 18 horas. Después se agregaron MMTTrCl (72,3 g, 234,6 mmol) y AgNO₃ (39,9 g, 234,6 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante 15 horas y se agregó H₂O para templar la reacción. La solución se concentró hasta secar, a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se

concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó por gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1), para obtener el producto. El producto se disolvió en NH_3/MeOH (300 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1 a 50:1), para obtener **P25-3** como un sólido amarillo (28,6 g, 86,5 %). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,01 (s, 1H), 7,23-7,35(m, 12H), 6,85-6,87 (m, 2H), 5,60 (dd, $J_1 = 11,2$ Hz, $J_2 = 5,6$ Hz, 1H), 4,78-4,94 (m, 1H), 4,44 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,60-3,63 (m, 1H), 3,50 (dd, $J_1 = 32,0$ Hz, $J_2 = 12,0$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,12-0,14 (m, 6H).

[0329] Preparación de (P25-4): a una solución de **P25-3** (7,24 g, 10,79 mmol) en CH_3CN anhidro (100 ml) se agregó IBX (3,93 g, 14,03 mmol), a 20 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo a 90 °C durante 1 hora. La reacción se filtró y el filtrado se concentró, para obtener el aldehído como un sólido amarillo (7,1 g). A una solución del aldehído (7,1 g, 10,6 mmol) en dioxano (80 ml) se agregó CH_2O al 37 % (4,2 ml, 42,4 mmol) y una solución acuosa de NaOH 2N (8,0 ml, 15,9 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas y luego se neutralizó con AcOH a un pH = 7. A la reacción se agregaron EtOH (30 ml) y NaBH_4 (2,4 g, 63,6 mmol); luego se agitó durante 30 minutos. La mezcla se templó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EA y la capa orgánica se secó en Na_2SO_4 . El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1), para obtener **P25-4** como un sólido amarillo (4,86 g, 65,4 %).

[0330] Preparación de (P25-5): a una solución de **P25-4** (3,8 g, 5,4 mmol) en DCM (40 ml) se agregaron piridina (10 ml) y DMTrCl (1,8 g, 5,4 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se trató con MeOH (15 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1), para obtener el intermediario protegido con mono-DMTr como un sólido amarillo (3,6 g, 66,4 %). A una solución del intermediario en piridina anhidra (30 ml) se agregaron TBDPSCI (2,96 g, 10,8 mmol) y AgNO_3 (1,84 g, 10,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 horas. La mezcla se filtró y se concentró y después se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y luego se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1), para obtener el intermediario puro como un sólido blanco (3,8 g, 85,1 %). A una solución del intermediario (3,6 g, 2,9 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se agregó Cl_2CHCOOH (1,8 ml) en DCM anhidro (18 ml) a -78°C. La mezcla se agitó a -10°C durante 30 minutos. La mezcla se templó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y

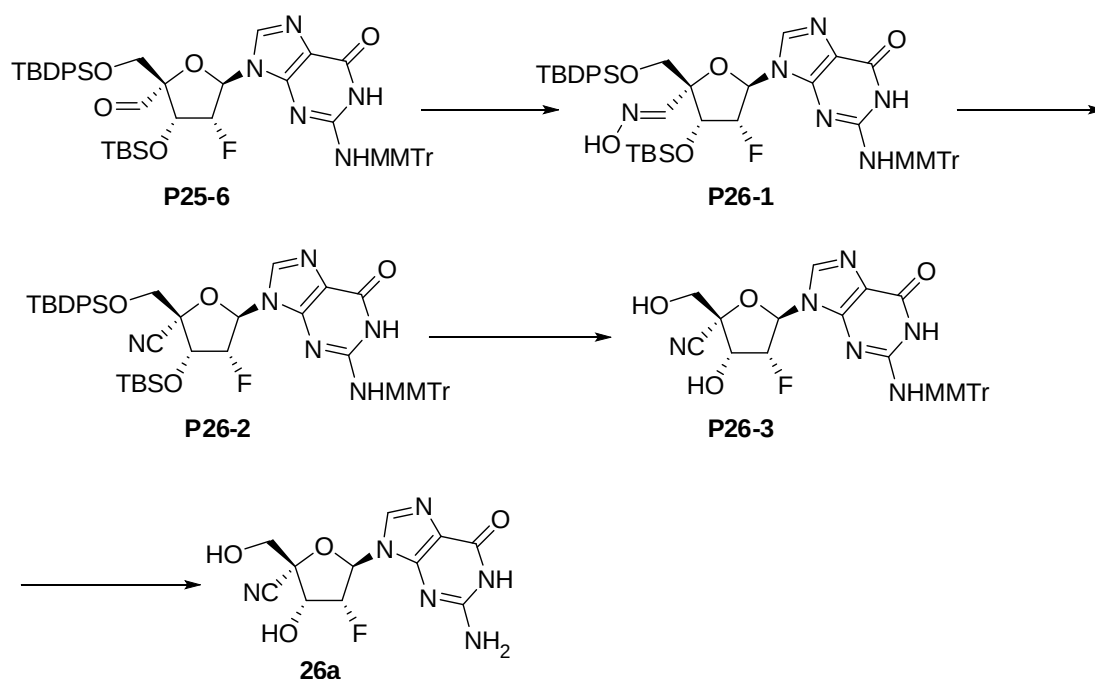
después se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1), para obtener **P25-5** como un sólido blanco (2,2 g, 80,7 %).

[0331] Preparación de (P25-6): se agregó **P25-5** (2,2 g, 2,3 mol) a una suspensión de peryodinano Dess-Martin (2,5 g, 5,8 mol) en CH₂Cl₂ anhidro (30 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se trituroó con éter dietílico (30 ml). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de MgSO₄. El solvente orgánico se agitó con un volumen equivalente de Na₂S₂O₃·5H₂O en NaHCO₃ saturado (30 ml) hasta que la capa orgánica se tornó límpida (aprox. 10 min). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó en MgSO₄. El solvente se eliminó al vacío, para obtener **P25-6** como un sólido amarillo (2,1 g, 95 %).

[0332] Preparación de (P25-7): a una solución agitada de bromuro de metil-trifenil-fosfonio (2,3 g, 6,6 mmol) en THF anhidro (30 ml) se agregó n-BuLi por goteo (2,6 ml, 6,6 mmol, 2,5 M en THF) a -78 °C en el transcurso de 1 minuto. La agitación continuó a 0° C durante 1 hora. Se agregó a la mezcla y luego se agitó a 25 °C durante 15 horas. La reacción se templó con NH₄Cl saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó hasta secar, para obtener un aceite amarillo claro. El aceite se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1), para obtener **P25-7** como un sólido blanco (1,6 g, 76 %).

[0333] Preparación de (P25-8): a una solución de **P25-7** (1,6 g, 1,7 mmol) en MeOH (50 ml) se agregó NH₄F (1,5 g, 40 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 15 horas. La solución se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 20:1), para obtener **P25-8** como un sólido blanco (450 mg, 49 %). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,95 (s, 1H), 7,21-7,33 (m, 12H), 6,82-6,84 (m, 2H), 5,92 (dd, *J*₁ = 11,2 Hz, *J*₂ = 17,6 Hz, 1H), 5,55-5,59 (m, 1H), 5,18-5,31 (m, 2H), 4,54-4,68 (m, 1H), 4,26-4,33 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,43 (dd, *J*₁ = 12,4 Hz, *J*₂ = 36,4 Hz, 2H). ESI-LCMS: *m/z* 584,1 [M + H]⁺.

[0334] Preparación de (25a): **P25-8** (130 mg, 0,22 mmol) se disolvió en HCOOH al 80 % y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego la solución se evaporó hasta secar. El residuo se disolvió en MeOH (30 ml) y se agitó a 60 °C durante 12 horas. Después la solución se evaporó hasta secar y el residuo se lavó con EtOAc, para obtener **P25** como un sólido blanco (52,3 mg, 76 %). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,03 (s, 1H), 6,17 (dd, *J*₁ = 3,2 Hz, *J*₂ = 16,8 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J*₁ = 11,2 Hz, *J*₂ = 17,2 Hz, 1H), 5,50 (dd, *J*₁ = 1,6 Hz, *J*₂ = 17,2 Hz, 1H), 5,23-5,38 (m, 2H), 4,76 (dd, *J*₁ = 4,8 Hz, *J*₂ = 18,0 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J*₁ = 12,0 Hz, *J*₂ = 44,8 Hz, 2H). ESI-MS: *m/z* 334,1 [M + Na]⁺.

EJEMPLO 26**Preparación del compuesto (26a)**

[0335] Preparación de (P26-1): a una solución agitada de **P25-6** (2,1 g, 2,2 mmol) en piridina se agregó $\text{HONH}_2 \cdot \text{HCl}$ (0,61 g, 8,8 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1), para obtener **P26-1** como un sólido blanco (1,8 g, 83 %).

[0336] Preparación de (P26-2): a una solución agitada de **P26-1** (1,4 g, 1,47 mmol) en DCM se agregaron TEA (0,44 g, 4,4 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0,34 g, 2,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se templó con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1), para obtener **P26-2** como un sólido blanco (1,1 g, 79 %).

[0337] Preparación de (P26-3): a una solución de **P26-2** (1,1 g, 1,18 mmol) en MeOH (50 ml) se agregó NH_4F (1,5 g, 40 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 15 horas. La solución se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 20:1), para obtener **P26-3** como un sólido blanco (400 mg, 71 %). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,80 (s, 1H), 7,20-7,32 (m, 12H), 6,86-6,88 (m, 2H), 5,82 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 20,0$ Hz, 1H), 4,51-4,66 (m, 1H), 3,94 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 20,8$ Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (dd, $J_1 = 12,4$ Hz, $J_2 = 42,0$ Hz, 2H). ESI-LCMS: m/z 583,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0338] Preparación de (26a): **P26-3** (200 mg, 0,34 mmol) se disolvió en una solución acuosa de HCOOH al 80 %. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La solución se evaporó hasta secar, se disolvió en MeOH (30 ml) y se agitó a 60 °C durante 12 horas. El solvente se eliminó y el residuo se lavó por EtOAc,

para obtener el compuesto **26a** como un sólido blanco (100,4 mg, 95 %). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,90 (s, 1H), 6,34 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 19,6$ Hz, 1H), 5,49 (ddd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 4,4$ Hz, $J_3 = 52,4$ Hz, 1H), 5,01 (dd, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 20,8$ Hz, 1H), 3,93 (dd, $J_1 = 12,4$ Hz, $J_2 = 44,8$ Hz, 2H). ESI-MS: m/z 311,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 27

Preparación del compuesto (27a)

[0339] Preparación de (P27-1): a una solución agitada de cloruro de clorometil-trifenil-fosfonio (1,9 g, 5,4 mmol) en THF anhidro (30 ml) se agregó n-BuLi por goteo (2,16 ml, 5,4 mmol, 2,5 M en THF) a -78°C , durante 10 minutos. La agitación continuó a -78°C durante 2 horas. Se agregó **P25-6** (1,7 g, 1,8 mmol) y la mezcla y se agitó a 25°C durante 15 horas. La reacción se templó con NH_4Cl saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 , se filtró y evaporó hasta secar, para obtener un aceite amarillo claro. El aceite se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1), para obtener **P27-1** como un sólido blanco (1,2 g, 70 %).

[0340] Preparación de (P27-2): a una solución agitada de **P27-1** (1,2 g, 1,3 mmol) en THF anhidro (20 ml), se agregó n-BuLi por goteo (8,0 ml, 20 mmol, 2,5 M en THF) a -78°C durante 10 minutos. La agitación continuó a -78°C durante 4 horas. La reacción se templó con NH_4Cl saturado (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 x 2 ml). La fase orgánica combinada se secó en Na_2SO_4 , se filtró y evaporó hasta secar. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 200:1 a 50:1), para obtener **P27-2** como un sólido blanco (1,0 g, 83 %).

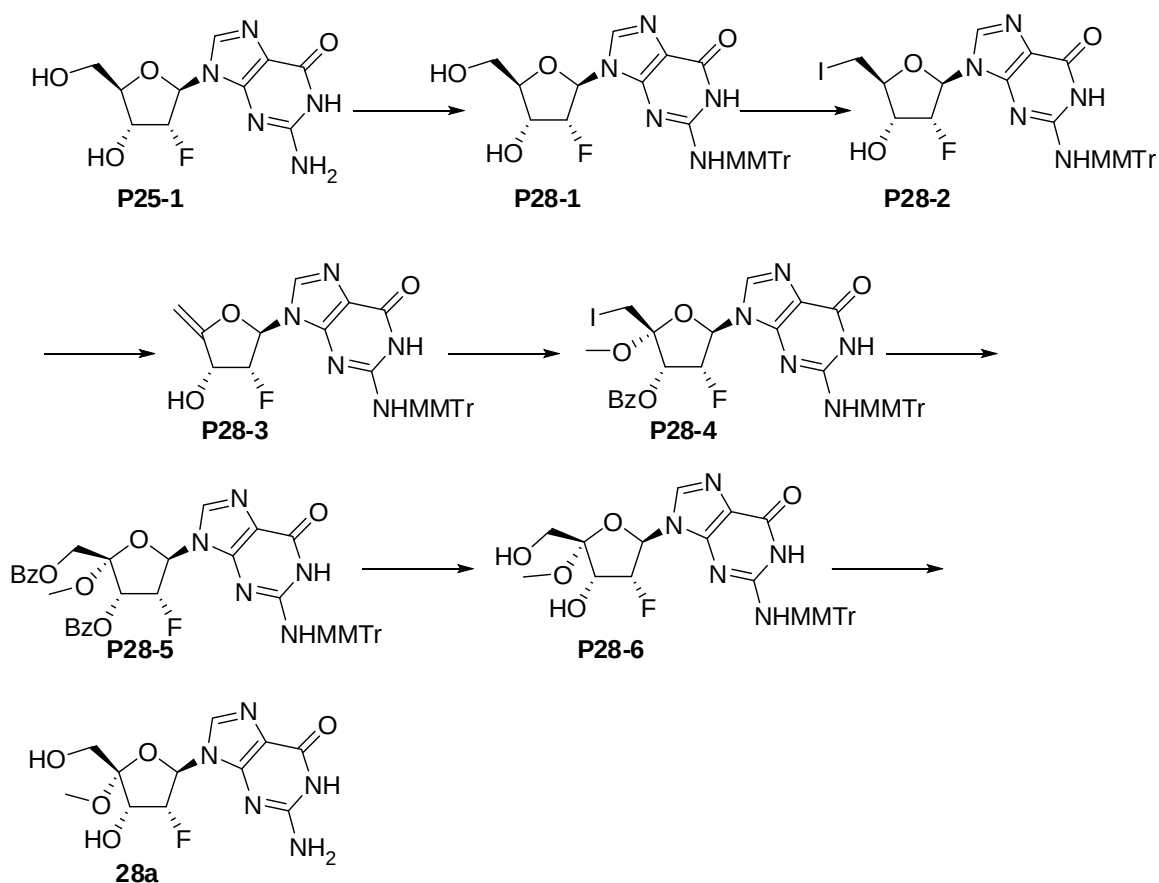
[0341] Preparación de (P27-3): a una solución de **P27-2** (1,0 g, 1,1 mmol) en MeOH (40 ml) se agregó NH_4F (1,5 g, 40 mmol) y la mezcla se agitó a

70 °C durante 25 horas. La solución se filtró y el filtrado se evaporó hasta secar. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM:MeOH = 200:1 a 20:1), para obtener **P27-3** como un sólido blanco (240 mg, 38 %). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,85 (s, 1H), 7,21-7,31 (m, 12H), 6,84~6,87 (m, 2H), 5,67 (dd, $J_1=1,6$ Hz, $J_2 = 19,2$ Hz, 1H), 4,47-4,62 (m, 1H), 3,94 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 22,4$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,56 (dd, $J_1 = 12,4$ Hz, $J_2 = 47,2$ Hz, 2H), 3,04 (s, 1H). ESI-LCMS: m/z 582,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0342] Preparación de (27a): se disolvió **P27-3** (130 mg, 0,22 mmol) en una solución acuosa de HCOOH al 80 %. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La solución se evaporó hasta secar. El residuo se disolvió en MeOH (30 ml) y se agitó at 60 °C durante 12 horas. El solvente se eliminó y el residuo se lavó con EtOAc, para obtener el compuesto **27a** como un sólido blanco (43,0 mg, 63 %). ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,95 (s, 1H), 6,22 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 18,4$ Hz, 1H), 5,49 (ddd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, $J_3 = 53,2$ Hz, 1H), 4,77 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 20,0$ Hz, 1H), 3,79 (dd, $J_1 = 12,4$ Hz, $J_2 = 46,8$ Hz, 2H), 3,12 (s, 3H). ESI-MS: m/z 310,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 28

Preparación del compuesto (28a)



[0343] Preparación de (P28-1): a una solución agitada de **P25-1** (5,7 g, 20 mmol) en piridina anhidra (20 ml) se agregó por goteo Ac_2O (5,8 ml, 60 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a R.T., durante 10 horas. Se agregaron AgNO_3 (8,5 g, 50 mmol) y MMTrCl (15,5 g, 50 mmol). La mezcla se agitó a R.T., durante 10 horas.

La solución se templó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 100:1$ a $50:1$) para obtener el intermediario como un sólido amarillo claro (12,1 g, 93,4 %). El sólido se trató con NH_3 en MeOH saturado a R.T., durante 14 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 80:1$ a $30:1$), para obtener **P28-1** como un sólido blanco (9,2 g, 87,5 %).

[0344] Preparación de (P28-2): a una solución agitada de **P28-1** (9,2 g, 16,5 mmol) en THF seco (300 ml) se agregaron imidazol (9,0 g, 132 mmol) y PPh_3 (34,8 g, 132 mmol). Una solución de I_2 (26,0 g, 103 mmol) en THF (100 ml) se agregó por goteo bajo N_2 a 0 °C. La mezcla se agitó a R.T., durante 18 horas. La reacción se templó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solución y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 80:1$ a $30:1$), para obtener **P28-2** como un sólido amarillo claro (10,3 g, 93,4 %).

[0345] Preparación de (P28-3): a una solución agitada de **P28-2** (10,2 g, 15,3 mmol) en THF seco (300 ml) se agregó DBU (4,7 g, 30,1 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 8 horas. La solución se diluyó con una solución de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 3:1$ a $1:3$), para obtener **P28-3** como una espuma amarilla clara (6,2 g, 75,6 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,71(s, 1H), 7,23-7,76 (m, 14H), 6,74 (d, $J = 0,8$ Hz, 2H), 5,83-5,88 (dd, $J_1 = 2,8$ Hz, $J_2 = 16,0$ Hz, 2H), 4,57-4,89 (m, 2H), 4,30-4,35(m, 1H), 4,79 (s, 3H). ESI-MS: m/z 540 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0346] Preparación de (P28-4): a una solución agitada de **P28-4** (5,42 g, 10 mmol) en CH_3OH anhidro (100 ml) se agregaron PbCO_3 (13,7 g, 53,1mmol), seguida por una solución de I_2 (12,3 g, 48,9 mmol) en CH_3OH (300 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a R.T., durante 10 horas. La solución se templó con una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con una solución de NaHCO_3 , se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por pre-HPLC (MeCN y HCOOH al 0,1 % en agua), para obtener el producto puro como una espuma blanca (2,4 g, 34 %). El producto se disolvió en piridina seca (20 ml) y BzCl (723 mg, 5,2 mmol) se agregó por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La solución se templó con una solución de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice ($\text{PE}/\text{EtOAc} = 5:1$ a $1:1$), para obtener **P28-4** como un sólido blanco (2,1 g, 77,1 %).

[0347] Preparación de (P28-5): se suspendieron **P28-4** (2,0 g, 2,5

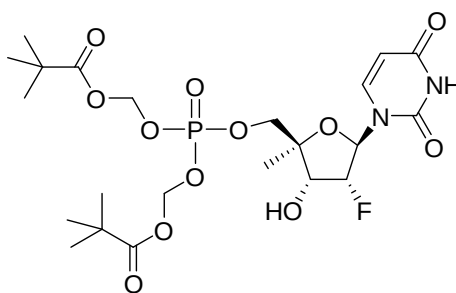
mmol), BzONa (3,6 g, 25 mmol) y 15-corona-5 (5,5 g, 25 mmol) en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a 110-125 °C durante 5 días. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se diluyó con EA. La solución se lavó con salmuera y se secó en Na₂SO₄. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1 a 2/1), para obtener **P28-5** en bruto, como una espuma amarilla clara (1,6 g, 80 %).

[0348] Preparación de (P28-6): **P28-5** (1,6 g, 2,0 mmol) se disolvió en amoníaco mentanólico (100 ml, saturado) y la mezcla se agitó a R.T., durante 20 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 20:1), para obtener **P28-6** como un sólido blanco (410 mg, 34,9 %). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,84 (s, 1H), 7,20-7,33 (m, 12H), 6,83-6,86 (m, 2H), 5,64 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 18,4$ Hz, 1H), 4,46-4,62 (m, 1H), 4,08 (dd, $J_1 = 6,0$ Hz, $J_2 = 22,0$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,58 (dd, $J_1 = 12,4$ Hz, $J_2 = 30,4$ Hz, 2H), 3,31 (s, 3H). ESI-LCMS: m/z 588,1 [M + H]⁺.

[0349] Preparación de (28a): se disolvió **P28-8** (200 mg, 0,34 mmol) en HCOOH al 80 % y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La solución se evaporó hasta secar y el residuo se disolvió en MeOH (30 ml) y se agitó a 60 °C durante 12 horas. El solvente se eliminó y el residuo se lavó con EtOAc, para obtener el compuesto **28a** como un sólido blanco (46,1 mg, 43 %). ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7,92 (s, 1H), 6,22 (dd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 18,8$ Hz, 1H), 5,25 (ddd, $J_1 = 1,6$ Hz, $J_2 = 6,0$ Hz, $J_3 = 54,0$ Hz, 1H), 4,89-4,91 (m, 1H), 3,87 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,44 (s, 3H). ESI-MS: m/z 316,1 [M + H]⁺.

EJEMPLO 29

Preparación del compuesto (29a)

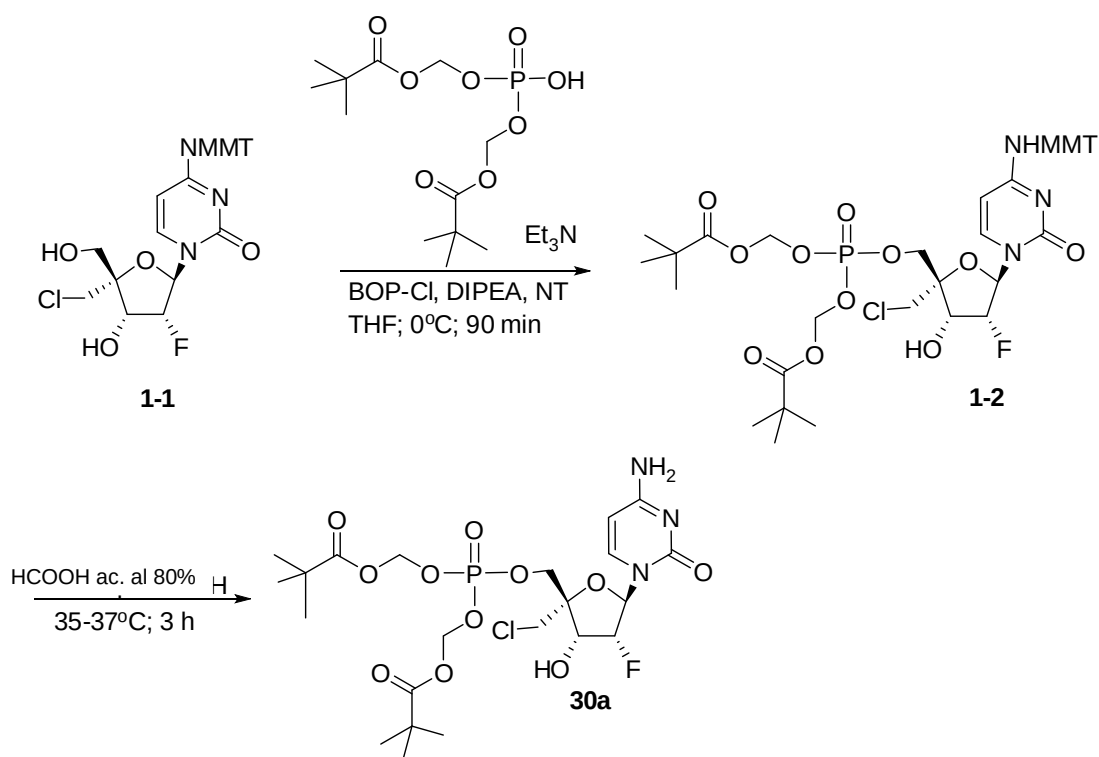


[0350] Se agregó DEAD (40 % en tolueno, 0,15 ml, 0,33 mmol) a una solución agitada de trifenilfosfina (78 mg, 0,3 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (0,5 ml) a 0° C, en atmósfera de argón. La mezcla se entibió hasta la R.T. y el compuesto **10a** (26 mg, 0,1 mmol) y se agregaron bis(pivaloiloximetil)fosfato (98 mg, 0,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 3 días. Se agregó diisopropiletilamina (50 μ l) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 días. Se llevó a cabo otra reacción de la misma escala por separado. Las dos mezclas de reacción se combinaron y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice con metanol al 5-10 % en DCM proporcionó el producto deseado (20 mg) con una impureza

menor. Una segunda cromatografía en gel de sílice, seguida por RP HPLC con acetonitrilo/agua, proporcionó el compuesto (2,8 mg) como un residuo incoloro; ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,94 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 18,8$ Hz, 1H), 5,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,654 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,650 (s, 1H), 5,21 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Hz, 0,5H), 5,07 (dd, 2,0, 5,2 Hz, 0,5H), 4,42 (dd, $J = 5,6, 20,8$ Hz, 1H), 4,14 (m, 2H), 1,223 (s, 9H), 1,220 (m, 9H); ^{31}P NMR (CD_3OD) 4,92 (s); MS: m/z 698 $[\text{M} + 2\text{-metilheptilamine}]^+$.

EJEMPLO 30

Preparación del compuesto (30a)



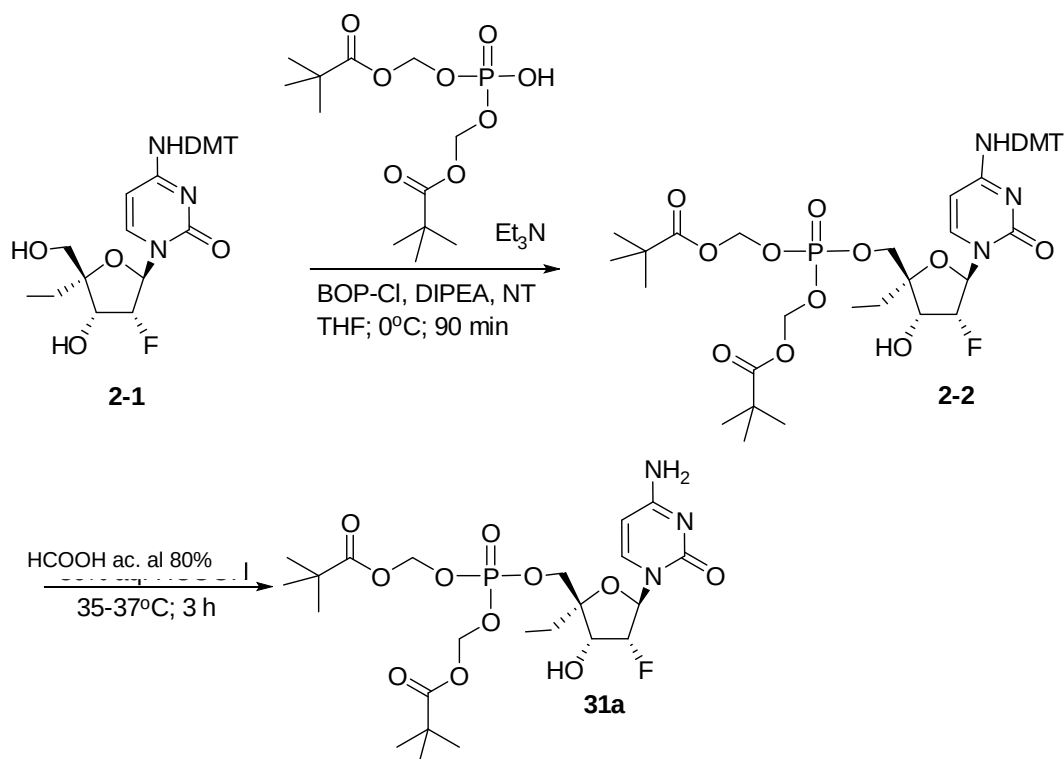
[0351] Preparación de (1-2): a una solución de **1-1** (313 mg; 0,55 mmol) en THF (8 ml) bajo Ar se agregó una solución de bis(POM)fosfato de trietilamonio en THF (preparado a partir de bis(POM)fosfato (215 mg; 1,2 equiv.), THF (2 ml) y Et_3N (0,1 ml; 1,3 equiv.)). La mezcla resultante se enfrió en un baño con hielo. Se agregó diisopropiletil-amina (0,38 ml; 4 equiv.). Se incorporaron luego BOP-Cl (280 mg; 2 equiv.) y 3-nitro-1,2,4-triazol (125 mg; 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 90 minutos. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (60 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 10 ml) y salmuera. Las capas acuosas combinadas volvieron a extraerse con CH_2Cl_2 (~20 ml). El extracto orgánico combinado se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. El residuo se purificó en sílice (columna de 25 g) con el sistema de solventes de CH_2Cl_2 /i-PrOH (gradiente 2-10 %). Rendimiento: 140 mg (27 %).

[0352] Preparación de (30a): una solución de **1-2** (110 mg; 0,13 mmol) en ácido fórmico acuoso al 80 % se calentó a $35\text{-}37^\circ\text{C}$ durante 3 horas. La mezcla se evaporó, para obtener un residuo aceitoso. El residuo se coevaporó 2 veces

con tolueno. Se llevó a cabo la purificación en una columna de gel de sílice (10 g) con el sistema de solventes de CH_2Cl_2 /MeOH (gradiente del 4-10 %) para proporcionar el compuesto **30a** (46 mg, 59 % de rendimiento). ^{31}P -NMR (DMSO-d_6): δ -4,45, MS: m/z 646 ($\text{M}+46-1$).

EJEMPLO 31

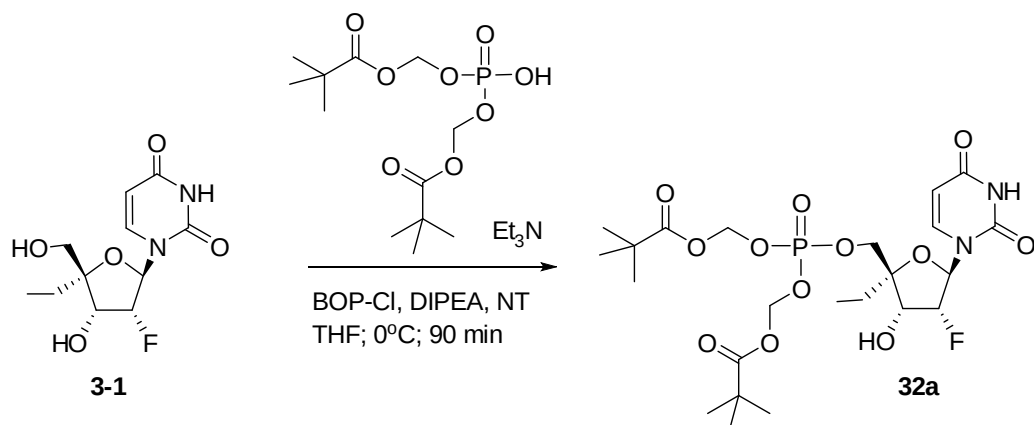
Preparación del compuesto (31a)



[0353] Preparación de (2-2): a una solución de **2-1** (370 mg; 0,64 mmol) en THF (10 ml) bajo Ar se agregó trietilamonio-bis(POM)fosfato (330 mg; 1,2 equiv.). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agregó diisopropiletilamina (0,42 ml; 4 equiv.). Se incorporó luego BOP-Cl (305 mg; 2 equiv.) y 3-nitro-1,2,4-triazol (137 mg; 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 90 minutos. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 10 ml) y salmuera. Las capas acuosas combinadas volvieron a extraerse con CH_2Cl_2 (~20 ml). El extracto orgánico combinado se secó (Na_2SO_4), se evaporó y el residuo se purificó en sílice (columna de 25 g) con un sistema de solventes de CH_2Cl_2 /i-PrOH (2-10 % gradiente). Rendimiento: 154 mg (27 %).

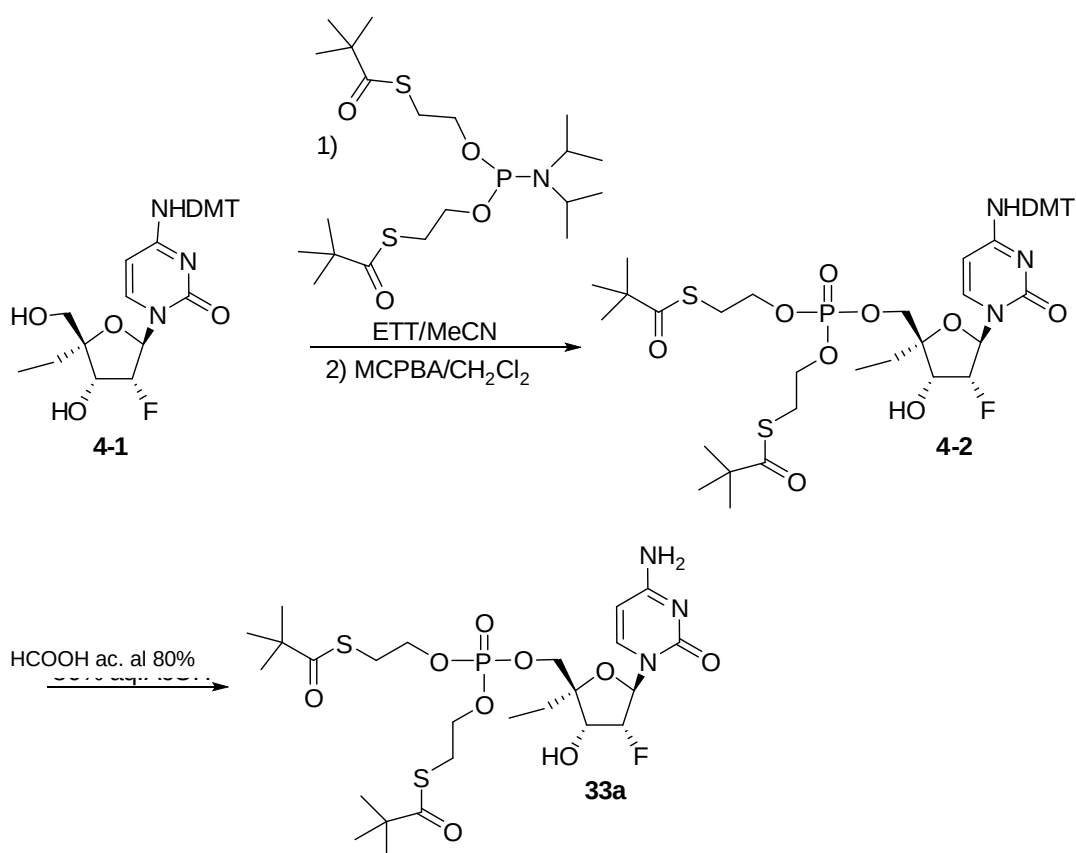
[0354] Preparación de (31a): una solución de **2-2** (68 mg; 0,08 mmol) en ácido fórmico acuoso al 80% se agitó a R.T., durante 3 horas. La mezcla se evaporó hasta obtener un residuo aceitoso. El residuo se coevaporó 2 veces con tolueno. Se efectuó la purificación en una columna de gel de sílice (10 g) con un sistema de solventes de CH_2Cl_2 /MeOH (gradiente del 4-10 %; compuesto objetivo eluido con MeOH al 8 %), con lo que se obtuvo **31a** (35 mg, rendimiento del 78 %). ^{31}P -NMR (DMSO-d_6): δ -4,19, MS: m/z 580 ($\text{M}-1$), 646 ($\text{M}+46-1$), 550 ($\text{M}-30-1$).

EJEMPLO 32

Preparación del compuesto (32a)

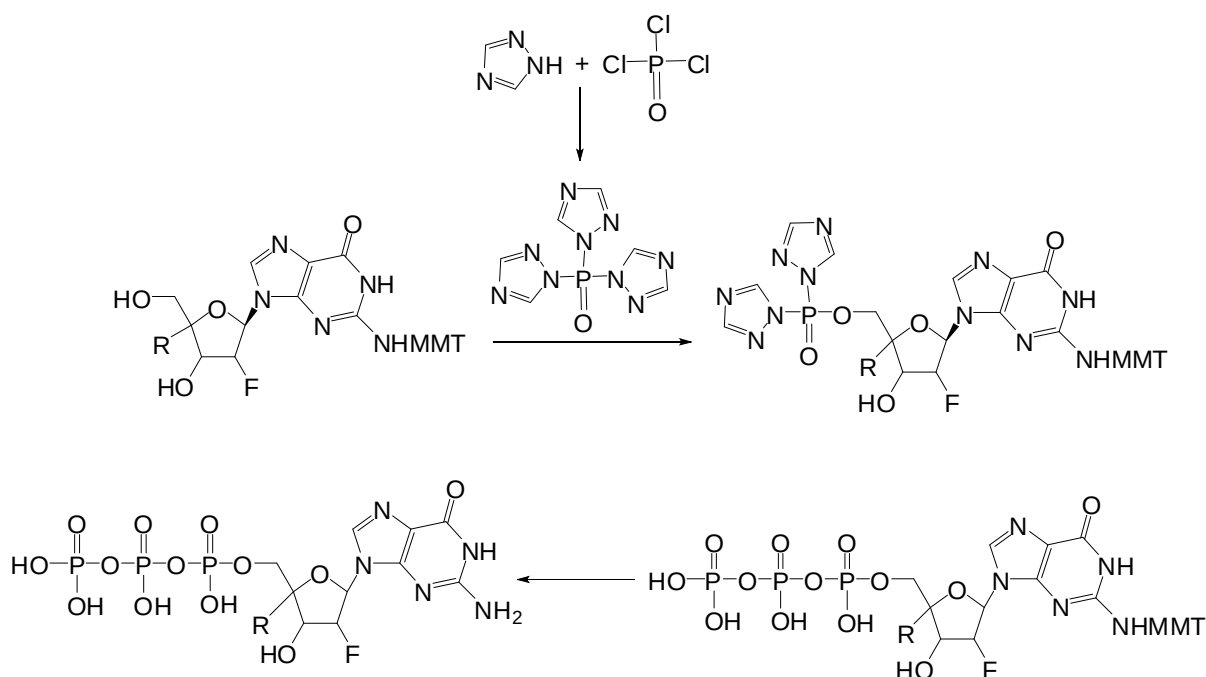
[0355] A una solución de **3-1** (71 mg; 0,26 mmol) en THF (4 ml) bajo Ar se agregó trietilamonio bis(POM)fosfato (144 mg; 1,2 equiv.) y la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo y se agregó diisopropiletilamina (0,18 ml; 4 equiv.). BOP-Cl (132 mg; 2 equiv.) y 3-nitro-1,2,4-triazol (59 mg; 2 equiv.) se incorporaron después. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (2 x 10 ml) y salmuera. Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con CH_2Cl_2 (~20 ml). El extracto orgánico combinado se secó (Na_2SO_4), se evaporó y el residuo se purificó en sílice (columna de 10 g) con un sistema de solventes de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (gradiente del 4-10 %). El compuesto **32a** se purificó por RP-HPLC (35-90 %B; A: agua, B: MeOH). Rendimiento: 75 mg (50 %). ^{31}P -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ -4,14, MS: m/z 627 (M+46-1), 551 (M-30-1).

EJEMPLO 33**Preparación del compuesto (33a)**



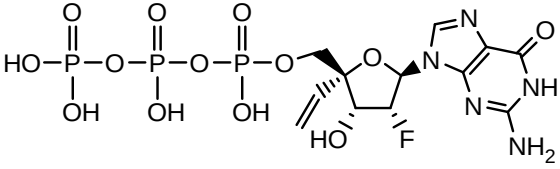
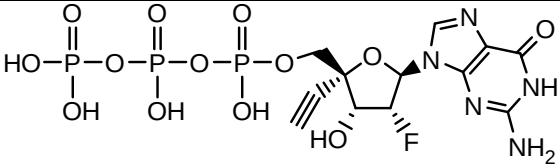
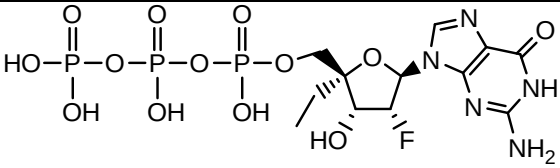
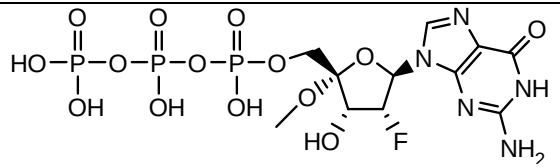
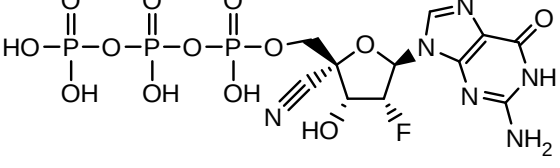
[0356] Preparación de (4-2): a una solución de **4-1** (0,29 g; 0,5 mmol) en MeCN (8 ml) se agregó 5-etiltio-1H-tetrazol en MeCN (0,25 M; 2,4 ml; 1,2 equiv.). Se agregó BisSATE-fosforamidato (0,24 g; 1,05 equiv.) en MeCN (1,5 ml) durante 90 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a R.T. y luego se templó a -40 °C. Se agregó MCPBA (0,23 g; 2 equiv.) en CH₂Cl₂ (3 ml). Se permitió que la mezcla se templara a R.T. y se diluyó con EtOAc (50 ml). La mezcla se lavó con NaHSO₃ acuoso al 10 % (2 x 10 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 10 ml) y salmuera. La mezcla después se secó (Na₂SO₄). El residuo evaporado se purificó en sílice (columna de 10 g) con un sistema de solventes de CH₂Cl₂ /MeOH (gradiente del 4-10 %), para obtener **4-2** (0,26 g, 55 % de rendimiento).

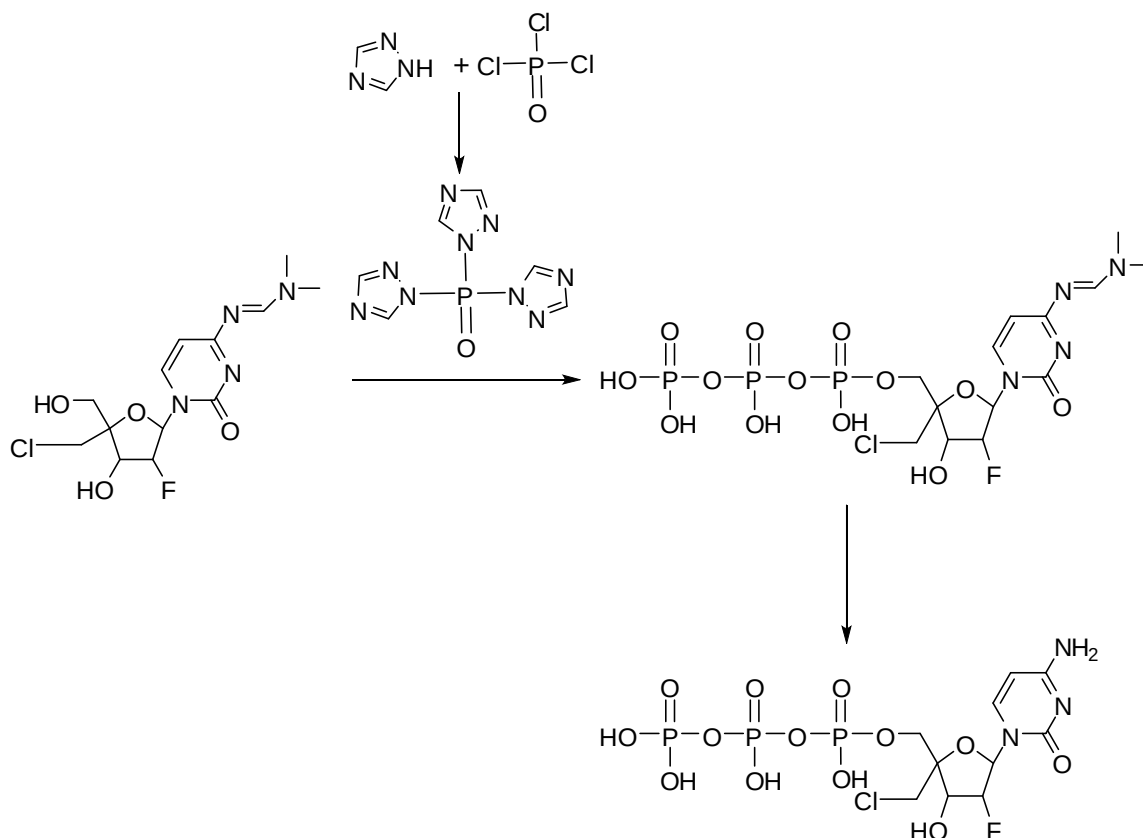
[0357] Preparación de (33a): una solución de **4-2** (0,21 g; 0,22 mmol) en AcOH acuoso al 80 % (15 ml) se agitó 4 horas a R.T. La mezcla se evaporó y se purificó en sílice (columna de 10 g) con un sistema de solventes de CH₂Cl₂ /MeOH (gradiente del 4-10 %). Rendimiento: 0,13 g (90 %). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ-2,00, MS: m/z 686 (M+46-1).

EJEMPLO 34**Preparación de los compuestos (34a)-(34e)**

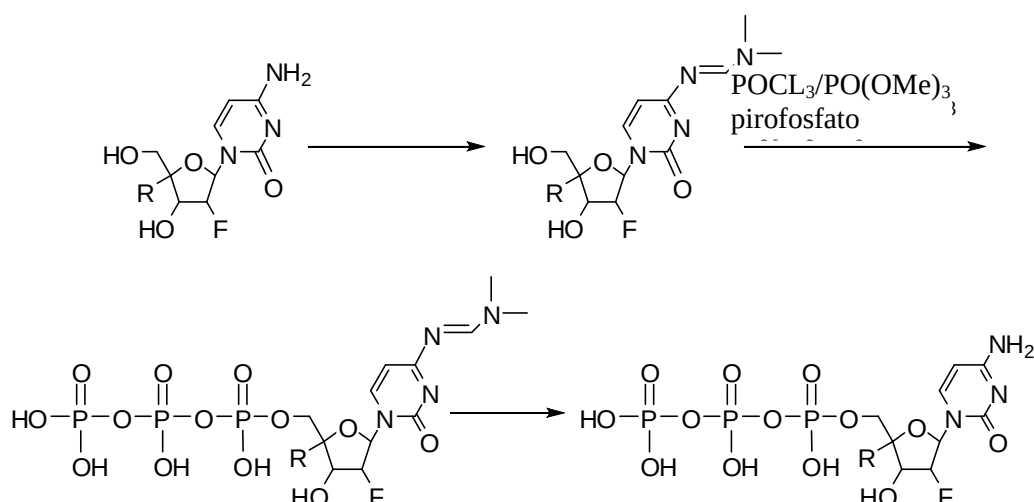
[0358] Se suspendió 1,2,4-Triazol (42 mg, 0,6 mmol) de CH₃CN seco (1 ml). Se agregó trietilamina (0,088 ml, 0,63 mmol) y la mezcla se centrifugó para obtener una solución límpida. Después de la adición de POCl₃ (0,01 ml, 0,1 mmol), la mezcla se centrifugó y se dejó durante 20 min. La mezcla se centrifugó después. El sobrenadante se agregó al nucleósido protegido (0,05 mmol) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó tris(tetrabutilamonio) hidrógeno-pirofosfato (180 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se mantuvo durante 2 horas a R.T. La reacción se templó con agua, se evaporó, se disolvió en ácido fórmico al 80 % y se dejó durante 2 horas a R.T. El ácido fórmico se evaporó y el residuo se disolvió en agua (5 ml) y se extrajo con EA (2 x 2 ml). La fracción acuosa se cargó en una columna HiLoad 16/10 con Q Sepharose High Performance (gradiente lineal de NaCl de 0 a 1N en TRIS-buffer 50mM (pH = 7,5)). Las fracciones que contenían el trifosfato se combinaron, concentraron y desalaron por RP HPLC, en una columna Hidro-RP de 4 micrones Synergy (Fenominex), usando un gradiente lineal de metanol de 0 a 20 % en tampón acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5) para la elución. Los siguientes compuestos que se muestran en la tabla 1 fueron sintetizados de acuerdo con este procedimiento:

Tabla 1: trifosfatos obtenidos a partir del ejemplo 34

Compuesto	³¹ P NMR Pα	³¹ P NMR Pβ	³¹ P NMR Pγ	MS (M)
 34a	-11,31 d	-20,82 t	-5,48 d	550,2
 34b	-9,13 d	-18,18 t	-2,85 d	548,2
 34c	-10,95 d	-20,62 bs	-5,37 bs	552,2
 34d	-11,24 d	-20,82 t	-5,48 d	554,2
 34e	-12,06 d	-20,97 t	-5,69 d	549,2

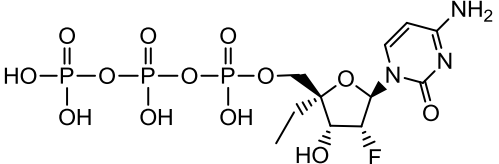
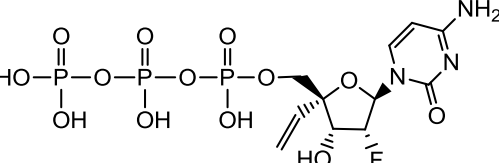
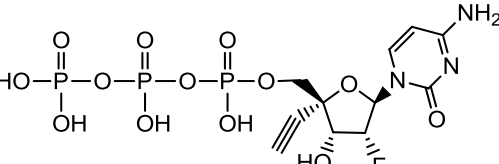
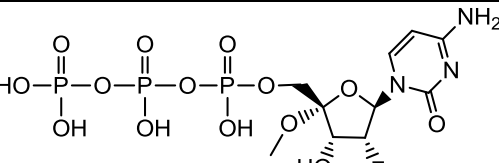
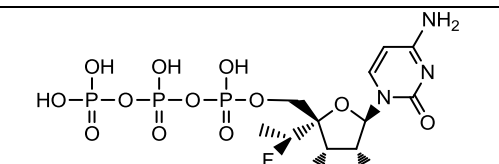
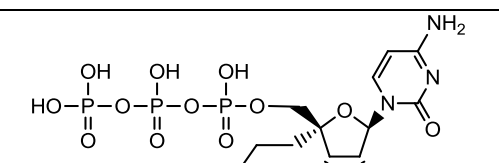
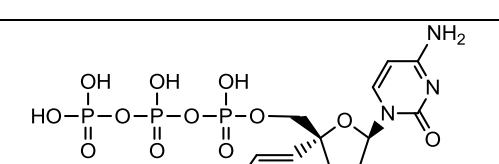
EJEMPLO 35**Preparación del compuesto (35a)**

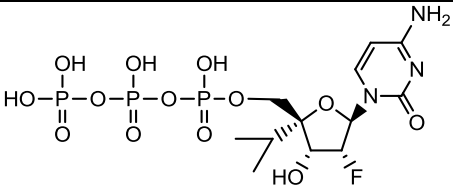
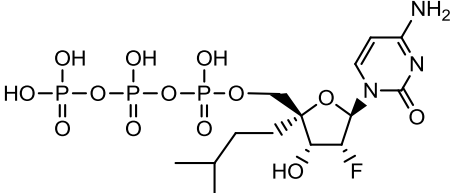
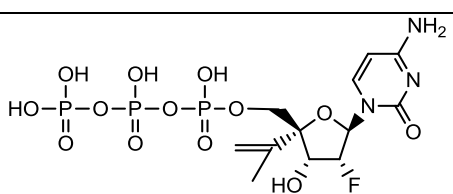
[0359] Se suspendió 1,2,4-triazol (42 mg, 0,6 mmol) en CH₃CN seco (1 ml). Se agregó trietilamina (0,088 ml, 0,63 mmol) y la mezcla se centrifugó para obtener una solución transparente. Después de la adición de POCl₃ (0,01 ml, 0,1 mmol), la mezcla se centrifugó y se dejó durante 20 minutos. La mezcla se centrifugó y el sobrenadante se agregó al nucleósido protegido (0,05 mmol). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó tris(tetrabutilamonio) hidrógeno-pirofosfato (180 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se mantuvo durante 2 horas a R.T. La reacción se templó con agua, se evaporó, se disolvió en hidróxido de amonio y se dejó por 2 horas a R.T. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua (10 ml). La mezcla se cargó en una columna HiLoad 16/10 con Q Sepharose High Performance. La separación se efectuó en un gradiente lineal de NaCl, de 0 a 1N en tampón TRIS 50 mM (pH 7,5). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, concentraron y desalaron por RP HPLC, en una columna Hidro-RP Synergy de 4 micrones (Fenominex). Se usó un gradiente lineal de metanol de 0 a 20 % en tampón acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5) para la elución. MS (M-1): 532,1, ³¹P-NMR (δppm): -5,12 (d), -11,31 (d) y -20,43 (t).

EJEMPLO 36**Preparación de los compuestos (36a)-(36d)**

[0360] Se disolvió 2'-desoxi-2'-fluoro-4'-alquil-citidina (0,09 mmol) en la mezcla de DMF (5 ml) y N,N'-dimetilacetato en DMF (0,110 ml, 0,9 mmol). La mezcla de reacción se dejó a R.T. durante toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en un gradiente de metanol en DCM, del 3 % al 20 %. El nucleósido N protegido se concentró al vacío, se secó y se disolvió en trimetilfosfato seco (0,7 ml). La solución se enfrió a 4°C y se agregó POCl₃ (0,017 ml, 0,18 mmol). En 1 hora, tributilamina (0,102 ml, 0,3 mmol) se agregó a R.T. El tributilamonio-pirofosfato (156 mg, 0,34 mmol) se incorporó luego. Se agregó DMF seco (alrededor de 0,100 ml) para solubilizar el pirofosfato. Después de 2 horas, la reacción se templó con tampón TEAB. El producto se aisló por cromatografía con intercambio de iones en un AKTA Explorer, según se describe en el ejemplo 35. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y trataron con NH₄OH durante 2 horas a R.T. El producto se desaló por RP HPLC, tal como se describe en el ejemplo 35.

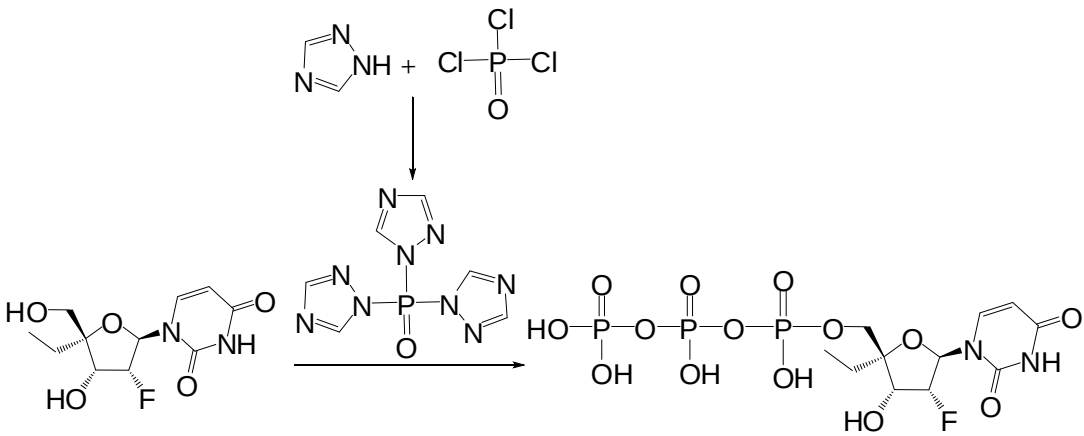
Tabla 2. Trifosfatos obtenidos del ejemplo 36

	³¹ P NMR P□	³¹ P NMR P□	³¹ P NMR P□	MS (M ⁺)
 36a	-11.38 bs	-22.88 bs	-7.62 bs	512.1
 36b	-11.49 bs	-20.41 bs	-5.34 bs	510.0
 36c	-11.96 bs	-22.07 t	-5.66 d	508.3
 36d	-11.90 d	-23.23 t	-10.66 d	514.0
 36e	-11.77 d	-23.05 t	-9.70 s	529.9
 36f	-11.74 d	-23.37 t	-10.85 d	539.2
 36g	-11.87 d	-23.32 t	-10.83 d	523.9

	³¹ P NMR P□	³¹ P NMR P□	³¹ P NMR P□	MS (M ⁺)
 36h	-11.48 d	-23.26 t	-10.63 d	526.1
 36i	-11.67 d	-23.22 t	-10.77 d	554.1
 36j	-11.97 d	-23.34 t	-10.92 d	523.9

EJEMPLO 37

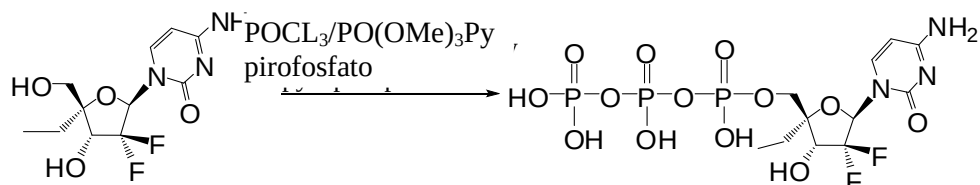
Preparación de los compuestos (37a)



[0361] El compuesto **37a** se sintetizó por reacción de fosfor(tris-triazolida) con 4'-etil-2'-deoxi-2'-fluoro-uridina, tal como se describió en los ejemplos 34 y 35, MS (M-1): 513,1, ³¹P-NMR (δppm): -9,43 (bs), -11,68 (d) y -23,09 (bs).

EJEMPLO 38

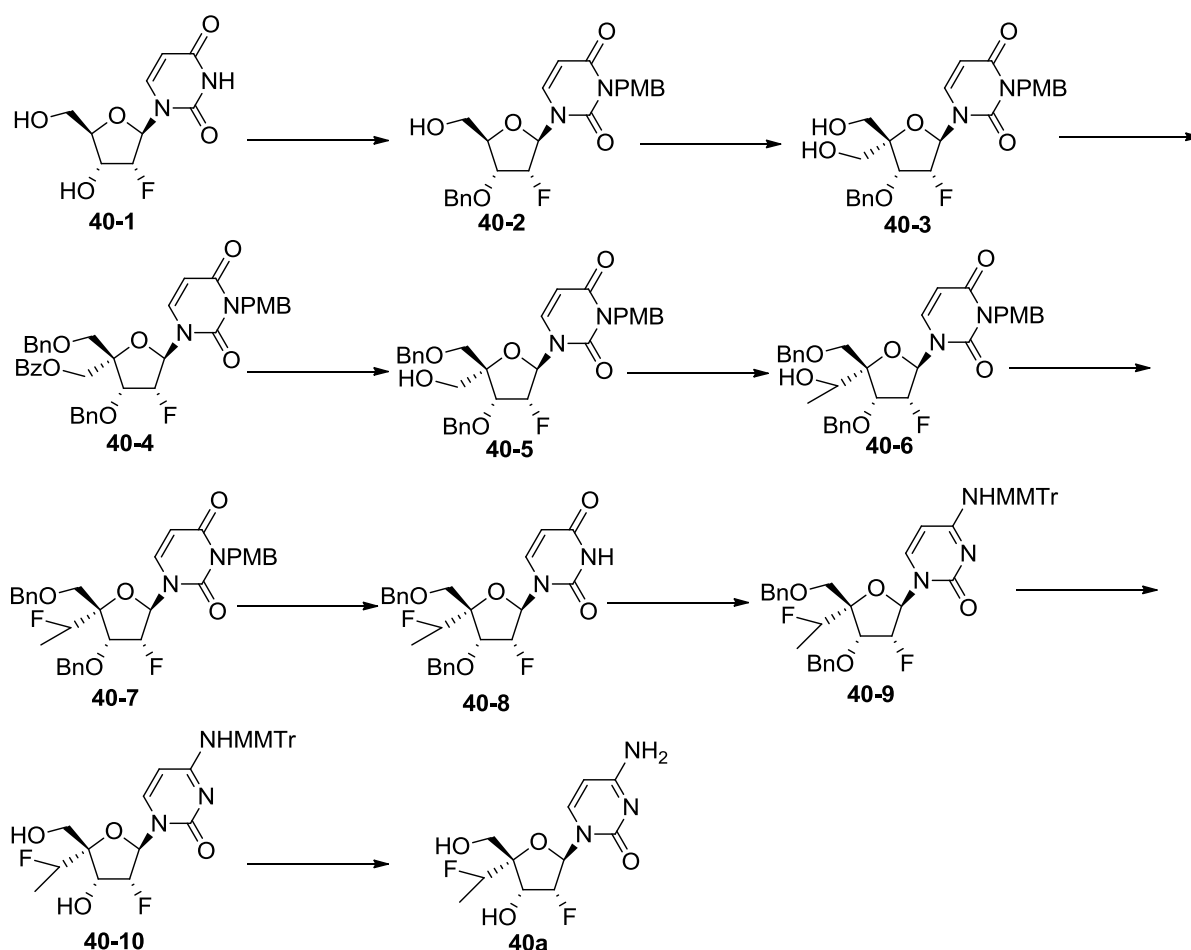
Preparación de los compuestos (38a)



[0362] Se disolvió el nucleósido de partida (15 mg, 0,05 mmol) en trimetilfosfato seco (3 ml). La solución se enfrió a 4°C. Se agregó POCl₃ (0,013 ml, 0,125 mmol), seguido por piridina (0,01 ml, 0,125 mmol). En 1 hora, se agregó tributilamina (0,035 ml, 0,125 mmol) a R.T. seguido por tributilamonio-pirofosfato (156 mg, 0,34 mmol). Se agregó DMF seco (aproximadamente 0,100 ml) para solubilizar el pirofosfato. En 2 horas, la reacción se templó con tampón TEAB. El producto se aisló por cromatografía con intercambio de iones en un AKTA Explorer, como se describe en el ejemplo 35. Las fracciones que contienen el producto se concentraron y trataron con NH₄OH durante 2 horas a R.T. El producto se desaló por RP HPLC, tal como se describe en el Ejemplo 35, MS (M-1): 529,9, ³¹P-NMR (δppm): -9,42(d), -11,59(d) y -23,03(t).

EJEMPLO 39

Preparación del compuesto (40a)



[0363] Preparación de (40-2): a una solución de **40-1** (50,0 g, 205

mmol) en piridina (250 ml) se agregó DMTrCl (75,0 g, 225,0 mmol). La solución se agitó a R.T., durante 15 horas. Se agregó MeOH (120 ml) y la mezcla se concentró hasta secar, a presión reducida. El residuo se disolvió en EA y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró, para obtener el intermediario 5'-O-DMTr en bruto (80,52 g), como un sólido amarillo claro. El intermediario se disolvió en DMF anhidro (300 ml) y se agregó K_2CO_3 (80,52g, 583,2 mmol), seguido por PMBCl (31,7 g, 109,2 mmol). La mezcla se agitó a R.T. durante toda la noche. La reacción se diluyó con EA y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró, para obtener 5'-O-DMTr-N3-PMB FdU en bruto (98,8 g), como un sólido amarillo claro. El sólido se disolvió en DMF (300 ml) y se agregó NaH (10,42 g, 260,5 mmol) seguido por BnBr (73,8 g, 434,2 mmol). La reacción se agitó a R.T. durante toda la noche y luego se templó con agua. La solución se diluyó con EA y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró, para obtener el intermediario de FdU totalmente bloqueado en bruto, el cual se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 3:1) hasta lograr el FdU completamente bloqueado puro (101,1 g). El intermediario se trató con HOAc al 80 % (900 ml) a R.T. durante toda la noche y el solvente se eliminó. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, para obtener **40-2** como una espuma blanca (42,1 g, 30,2 % para 4 pasos).

[0364] Preparación de (40-3): a una solución de **40-2** (42,1 g, 92,6 mmol) en CH_3CN anhidro (300 ml) se agregó IBX (28,5 g, 121,7 mmol) a R.T. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 1 hora y luego se templó a 0 °C. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró, para obtener el aldehído en bruto (39,22 g) como un sólido amarillo. A una solución del aldehído (39,22 g) en 1,4-dioxano (250 ml) se agregó CH_2O al 37 % (28,1 ml, 345,6 mmol) y una solución acuosa de NaOH 2N (86,4 ml, 172,8 mmol). La mezcla se agitó a R.T., durante 2 horas y luego se neutralizó con AcOH a un pH = 7, se agregaron EtOH (200 ml) y NaBH_4 (19,7 g, 518,6 mmol), se agitó a R.T., durante 30 minutos. La mezcla se templó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (PE:EA = 4:1 a 2:1), para obtener **40-3** (25,5 g, 55,7 %) como un sólido blanco.

[0365] Preparación de (40-4): a una solución agitada de **40-3** (25,5 g, 52,5 mmol) en piridina anhidra (150 ml) y CH_3CN anhidro (150 ml) se agregó BzCl (6,6 g, 52,47 mmol), por goteo, a 0 °C. La mezcla se agitó a R.T., durante 14 horas. La reacción se templó con H_2O y la solución se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice

(PE/EA = 5:4), para obtener el intermediario mono-Bz protegido (18,1 g, 60,0 %) como una espuma blanca. A una solución agitada de este intermediario (18,1 g, 30,68 mmol) en DMF (100 ml) se agregaron Cs_2CO_3 (30,0 g, 92,03 mmol) y BnBr (10,4 g, 61,36 mmol). La mezcla se agitó a R.T. durante toda la noche. La reacción se templó con NH_4Cl saturado acuoso, se extrajo con EA y se lavó con salmuera. El solvente se eliminó, para obtener **40-4** en bruto (19,3g, 95,1 %) como un sólido amarillo claro.

[0366] Preparación de (40-5): a una solución agitada de **40-4** (19,3 g, 28,4 mmol) en MeOH anhidro (230 ml) se agregó NaOMe (24,9 g, 460 mmol) a R.T. La mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se templó con AcOH (10 ml) y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/2), para obtener **40-5** (11,2 g, 54,0 %) como un sólido blanco.

[0367] Preparación de (40-6): a una solución agitada de compuesto **40-5** (200 mg, 0,347 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se agregó DMP (168 mg, 0,674 mmol) a R.T. La mezcla se agitó a R.T., durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 5:1 a 1:1), para obtener el aldehído en bruto como un sólido amarillo claro (200 mg). A una solución agitada del aldehído (200 mg) en THF anhidro (5 ml) se agregó MeMgBr (1,0 ml, 1,01 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 hora. La reacción se templó con NH_4Cl saturado acuoso y se extrajo con EA. La fase orgánica concentrada se purificó por cromatografía en columna (PE: EA = 5:1 a 1:1), para obtener **40-6** (una mezcla de estereómeros, 135 mg, 65 %) como un sólido blanco.

[0368] Preparación de (40-7): a una solución agitada de DAST (1,64 g, 10,17 mmol) en tolueno anhidro (40 ml) se agregó por goteo una solución del compuesto **40-6** (1,2 g, 2,03 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La solución se entibió a 60 °C lentamente y la agitación continuó durante toda la noche. La mezcla se vertió en una solución de Na_2CO_3 saturada. La fase orgánica concentrada se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 3:1), para obtener **40-7** como un sólido blanco (1,08 g, 83,88 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,87 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,27-7,37 (m, 12H), 6,82-6,84 (m, 2H), 6,14 (d, J = 16,8, 2,0Hz, 1H), 5,18-5,50 (m, 4H), 4,96 (s, 2H), 4,45-4,88 (m, 7H), 3,67-3,89 (m, 5H).

[0369] Preparación de (40-8): una mezcla del compuesto **40-7** (0,91g, 1,54 mmol) y CAN (2,53 g, 4,61 mmol) en una solución 3:1 de MeCN:agua (10 mL) se agitó a R.T. durante toda la noche. Se agregó salmuera (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron y evaporaron a presión reducida. Se realizó la purificación por cromatografía en columna de gel de

sílice con PE: EA=10:1 a 2:1, con lo que se obtuvo **40-8** como un sólido amarillo (305 mg, 41,96 %).

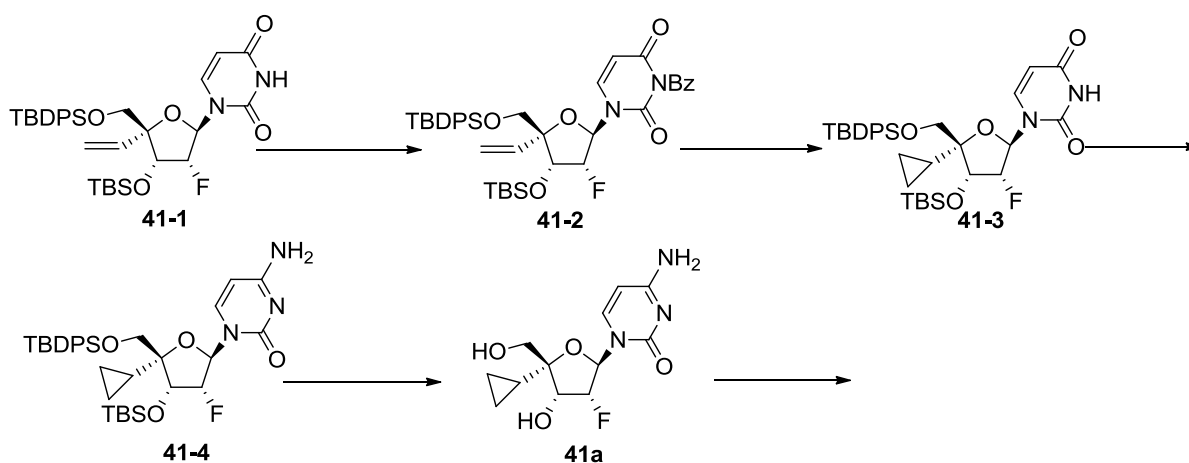
[0370] Preparación de (40-9): a una solución agitada de **40-8** (350 mg, 0,74 mmol) en MeCN anhidro (8 ml) se agregaron TPSCl (449 mg, 1,48 mmol), DMAP (180 mg, 1,48 mmol) y TEA (374 mg, 3,70 mmol) a R.T. La mezcla se agitó a R.T. durante toda la noche. NH₄OH (15 ml) se agregó y la mezcla se agitó durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice con PE: EA=8:1 a 1:1, para obtener el producto en bruto (380 mg en bruto), que se disolvió en DCM anhidro (10 ml). Una mezcla de MMTTrCl (695mg, 2,25mmol) y AgNO₃ (380mg, 2,25 mmol) se agregó a R.T. y la mezcla se agitó a R.T. durante toda la noche. El sólido se separó por filtración y se lavó con DCM. El filtrado se lavó con salmuera y se secó en Na₂SO₄. La fase orgánica concentrada se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 8:1 a 2:1), para obtener **40-9** como un sólido amarillo (460 mg, 81,33 %).

[0371] Preparación de (40-10): a una solución agitada de compuesto **40-9** (450 mg, 0,61 mmol) en acetona se agregaron formato de amonio (1,29 g, 20,6 mmol, de a porciones) y paladio sobre carbono al 10 % (1,0 g). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 12 h. El catalizador se separó por filtración y se lavó con acetona. El filtrado se diluyó con EA y se lavó con salmuera. La fase orgánica concentrada se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1 a 15:1), para obtener **40-10** como un sólido blanco (250 mg, 72,8 %). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 M Hz) δ 8,56 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14-7,28 (m, 12H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,03-6,08 (m, 1H), 5,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,33-5,35 (m, 1H), 4,97-5,18 (m, 1H), 4,86-4,90 (m, 1H), 4,34 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,54-3,57 (m, 2H), 1,28 (dd, *J*₁ = 6,4 Hz, *J*₂ = 25,6 Hz, 3H). ESI-MS: *m/z* 563,50 [M + H]⁺.

[0372] Preparación de (40a): **40-10** (101 mg, 0,179 mmol) se disolvió en HOAc al 80 % (20 ml) a R.T. La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. El solvente se eliminó y el residuo se coevaporó con tolueno dos veces. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1 a 10:1), para obtener **40a** como un sólido blanco (36,6 mg, 70,26 %). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,98 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,20-6,24 (m, 1H), 5,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,17-5,30 (m, 1H), 4,99-5,14 (m, 1H), 4,51-4,86 (m, 1H), 3,78 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 1,35-1,43 (m, 3H). ESI-MS: *m/z* 291,84 [M + H]⁺, 582,81 [2M + H]⁺.

EJEMPLO 40

Preparación del compuesto (41a)



[0373] Preparación de (41-2): a una solución de **41-1** (3 g, 4,8 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se agregaron BzCl (1,3 g, 9,6 mmol), DMAP (1,1 g, 9,6 mmol) y NEt₃ (4 ml) a R.T. La reacción se agitó a R.T., durante 2 horas. Se agregó agua y la reacción se agitó durante otra hora más. La mezcla se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con agua, 0,1 M HCl y NaHCO₃ acuoso saturado. El solvente se eliminó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (25 % EtOAc en PE), para obtener **41-2** como un sólido amarillo (2,8 g, 80,0 %).

[0374] Preparación de (41-3): una mezcla de **41-2** (2,6 g, 3,6 mmol) y Pd(OAc)₂ (100 mg) en DCM (50 ml) se suspendió en una solución de CH₂N₂ en Et₂O (generado por un procedimiento estándar, 350 ml) a -78 °C. La reacción se agitó a R.T. durante toda la noche. La mezcla se templó con HOAc y la reacción se agitó durante otra hora. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó con agua y NaHCO₃ acuoso saturado. El solvente se eliminó y el producto en bruto se disolvió en NH₃/MeOH (sat., 100 ml). La reacción se agitó a R.T. durante toda la noche. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (25 % EtOAc en PE), para obtener **41-3** como un sólido amarillo (800 mg, 35,2 %).

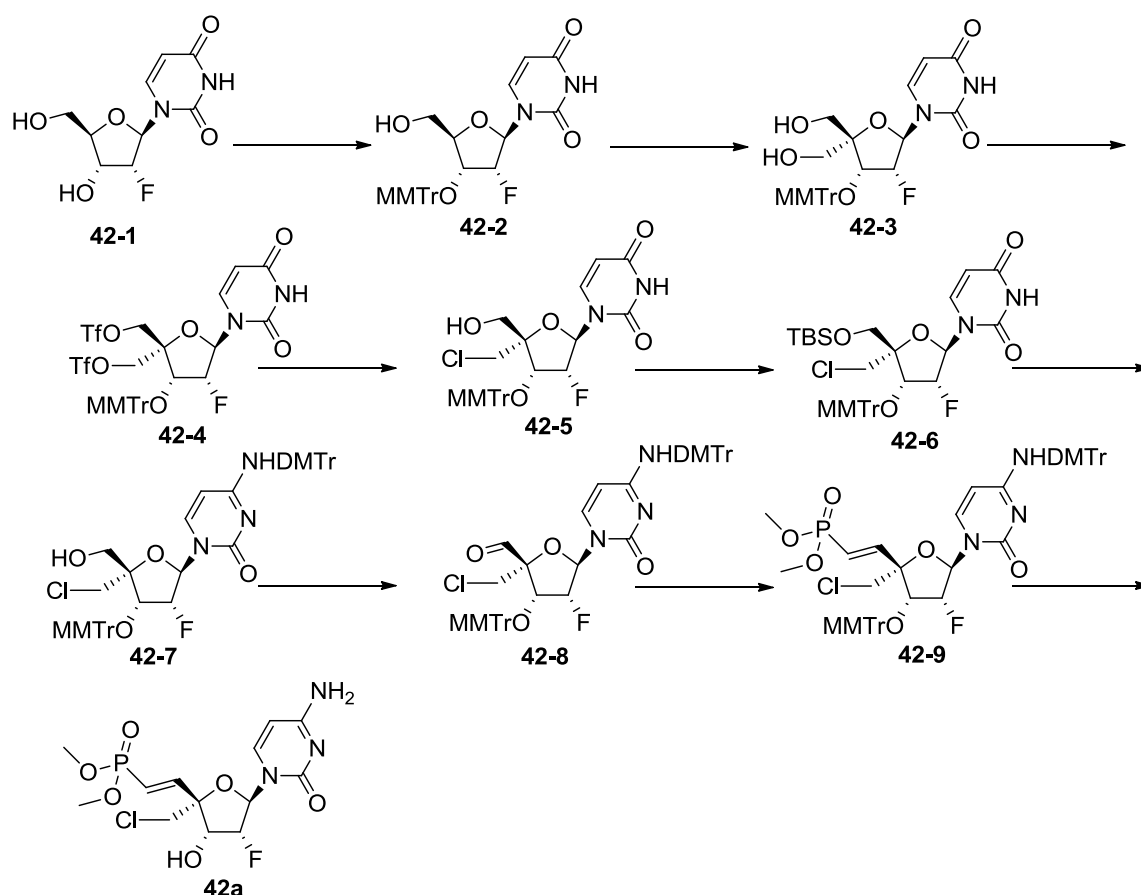
[0375] Preparación de (41-4): a una solución de **41-3** (800 mg, 1,3 mmol) en CH₃CN anhidro (50 ml) se agregaron TPSCI (755 mg, 2,5 mmol), DMAP (305 mg, 2,5 mmol) y NEt₃ (400 mg, 4 mmol) a R.T. La reacción se agitó a R.T., durante 2 horas. Se agregó NH₄OH (25 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora más. La mezcla se diluyó con DCM (150 ml) y se lavó con agua, HCl 0,1 M y se NaHCO₃ acuoso saturado. El solvente se eliminó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (25 % EtOAc en PE), para obtener **41-4** como un sólido amarillo (340 mg, 42,5 %).

[0376] Preparación de (41a): a una solución de **41-4** (200,0 mg) en MeOH (10 ml) se agregó NH₄F (600 mg). La reacción se mantuvo a reflujo durante 24 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en

columna en gel de sílice (DCM: MeOH = 15: 1), para obtener **41a** (50,0 mg, 55,9 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_3OD , 400 M Hz) δ 8,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,01 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H), 5,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,04-4,89 (m, 1H), 4,52 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 19,6$ Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 1,00-0,94 (m, 1H), 0,54-0,30 (m, 4H); ESI-MS: m/z 285,82 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 570,84 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 41

Preparación del compuesto (42a)



[0377] Preparación de (42-2): a una solución de **42-1** (50 g, 203 mmol) en piridina anhidra (200 ml) se agregó TBDPSCI (83,7 g, 304 mmol, 1,5 eq.). La reacción se agitó durante toda la noche a R.T. La solución se concentró a presión reducida, para obtener un jarabe, que se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio y se concentró, para obtener el éter de 5'-OTBDPS como una espuma blanca (94 g). El éter en bruto se disolvió en DCM anhidro (300 ml) y se agregaron nitrato de plata (66,03 g, 388,4 mmol, 2,0 eq.) y colidina (235 ml, 1,94 mol, 10 eq.). La mezcla se agitó a R.T. y se agregó MMTrCl (239,3 g, 776,8 mmol, 4 eq.). Después de agitarse durante toda la noche a R.T., la mezcla se filtró por Celite y el filtrado se diluyó con MTBE. La solución se lavó sucesivamente con ácido cítrico 1M, salmuera diluida y bicarbonato de sodio al 5 %. La solución orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío, para obtener el intermediario totalmente procesado como una espuma amarilla. El intermediario en bruto se disolvió en

THF anhidro (250 ml) y se trató con TBAF (60 g, 233 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó durante 2 horas a R.T. y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se captó en acetato de etilo y se lavó salmuera. Después de secar en sulfato de magnesio, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 5:1 a 1:1), para obtener **42-2** como una espuma blanca (91 g, 86,4 %).

[0378] Preparación de (42-3): a una solución de **42-2** (13,5 g, 26 mmol) en DCM (100 ml) se agregó piridina (6,17 ml, 78 mmol, 3 eq.). La solución se enfrió a 0 °C y se agregó peryodinano Dess-Martin (33,8 g, 78 mmol, 3 eq.). La mezcla se agitó durante 4 horas a R.T. y se templó por el agregado de una solución acuosa de Na₂S₂O₃ al 4 %/bicarbonato de sodio acuoso al 4 % (a pH 6, ~150 ml). La mezcla se agitó durante otros 15 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera diluida y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano (100 ml) y la solución se trató con formaldehído acuoso al 37 % (21,2 g, 10 eq.) e hidróxido de sodio acuoso 2N (10 eq.). La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante toda la noche. La reacción se templó con NH₄Cl saturado (~150 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio al 5 %. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH:DCM = 100:1~50:1), para obtener **42-3** como una espuma blanca (9,2 g, 83,6 %).

[0379] Preparación de (42-4): **42-3** (23 g, 42,0 mmol) se coevaporó con tolueno dos veces. El residuo se disolvió en DCM anhidro (250 ml) y piridina (20 ml). La solución se enfrió a -35 °C. Se agregó anhídrido trifílico (24,9 g, 88,1 mmol, 2,1 eq.) por goteo durante 10 minutos. A esta temperatura, la reacción se agitó durante 40 minutos y luego se templó con agua (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó 30 minutos y se extrajo con EA (150 ml x 2). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄ y se filtró por una almohadilla de gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 100:1~1:1), para obtener **42-4** como una espuma marrón (30,0 g, 88,3 %).

[0380] Preparación de (42-5): **42-4** (30 g, 36,9 mmol) se coevaporó dos veces con tolueno y se disolvió en DMF anhidro (150 ml). La solución se enfrió a 0°C y se trató con hidruro de sodio (60 % en aceite mineral; 1,5 g, 40,6 mmol). La reacción se agitó a R.T., durante 1 h. Se agregó cloruro de litio (4,6 g, 110,7 mmol, 3 eq.). La agitación continuó durante 2 horas, cuando la LCMS indicó la conversión completa del intermediario de triflato anhidro en un compuesto anhidro-cloro. La mezcla se captó en 100 ml de la mitad del cloruro de amonio saturado y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera diluida y se

concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (150 ml) y la solución se trató con hidróxido de sodio acuoso 1N (~41 ml, 40,1 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a R.T., durante 1h. La reacción se diluyó con la mitad del bicarbonato de sodio saturado (~60 ml) y se extrajo con EA. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 300:1~60:1), para obtener **42-5** como una espuma amarilla (18,3 g, 87,6 %).

[0381] Preparación de (42-6): a una solución de **42-5** (18,3 g, 32,33 mmol) en DCM anhidro (150 ml) se agregó TBSCl (17,7 g, 64,6 mmol) e imidazol (6,6 g, 97 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a R.T. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 300:1~80:1), para obtener **42-6** como una espuma blanca (18,4 g, 83,7 %).

[0382] Preparación de (42-7): una solución de **42-6** (18,4 g, 27,1 mmol), DMAP (6,6 g, 54,0 mmol) y TEA (5,4 g, 54,0 mmol) en MeCN (450 ml) se trató con 2,4,6-cloruro de triisopropilbencensulfonilo (16,3 g, 54,0 mmol). La mezcla se agitó a R.T., durante 3 horas. Se agregó NH₄OH (70 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 15:1), para obtener el producto en bruto (18,0 g). El producto en bruto se disolvió en DCM anhidro (150 ml). Se agregaron colidina (8,1 g, 66,3 mmol, 2,5 eq.), nitrato de plata (4,5 g, 26,5 mmol, 1,0 eq.) y DMTrCl (13,4 g, 39,7 mmol, 1,5 eq.). La reacción se agitó durante toda la noche a R.T. La mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se lavó con salmuera y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 60:1~3:1) como una espuma amarilla. La espuma se disolvió en THF (150 ml) y se agregó TBAF (10,4 g, 39,7 mmol, 1,5 eq.). La reacción se agitó a R.T. Después de concentrarse, la mezcla se lavó con salmuera y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE:EA = 60:1~EA), para obtener **42-7** como una espuma amarilla (21,3 g, 92,4 %).

[0383] Preparación de (42-8): a una solución de **42-7** (2,0 g, 2,3 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se agregó peryodinano Dess-Martin (1,95 g, 4,6 mmol) a 0° C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a R.T., durante 5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con una mezcla de Na₂S₂O₃ acuoso saturado y NaHCO₃ acuoso saturado. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EtOAc = 2: 1), para obtener **42-8**

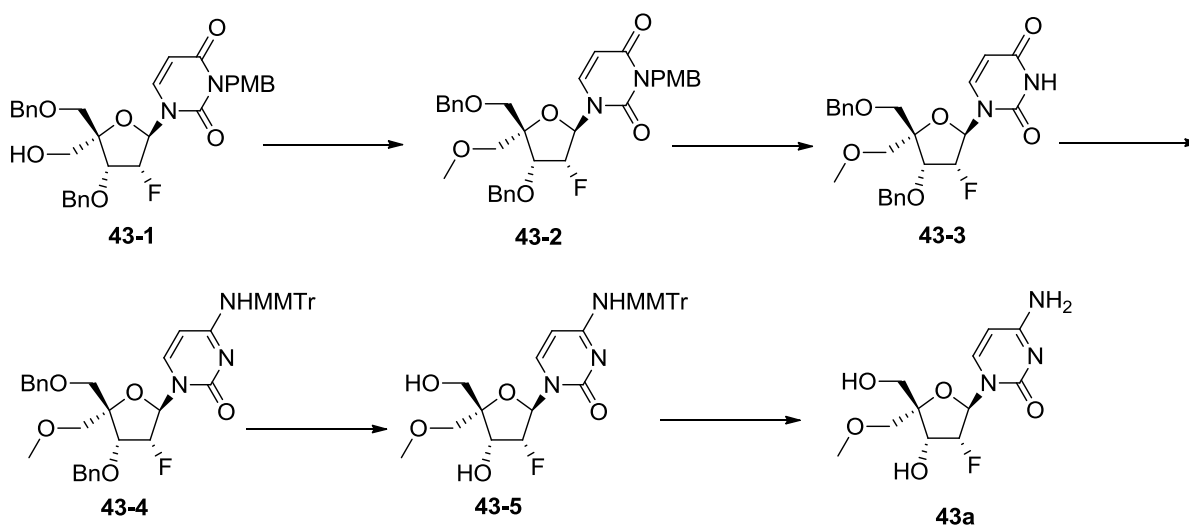
(1,8 g, 90 %) como un sólido amarillo.

[0384] Preparación de (42-9): a una solución de metilendifosfonato de tetrametilo (390 mg, 1,68 mmol) en THF anhidro (10 ml), se agregó NaH (84 mg, 2,1 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Una solución de **42-8** (1,2 g, 1,4 mmol) en THF anhidro (10 ml) se agregó por goteo a 0 °C. La mezcla se agitó a R.T., durante 1 h. La reacción se templó con NH₄Cl acuoso saturado y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH = 150: 1), para obtener **42-9** (1,2 g, 88,2 %) como un sólido amarillo. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 M Hz) δ 8,51 (s, 1H), 7,46-7,09 (m, 22H), 6,88-6,82 (m, 6H), 6,62 (q, $J_1 = 17,2$ Hz, $J_2 = 22,4$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,86-5,75 (m, 2H), 5,43 (d, $J = 25,2$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 21,2$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,72 (s, 9H), 3,53 (q, $J_1 = 11,2$ Hz, $J_2 = 16,0$ Hz, 6H); ESI-MS: m/z 971,59 [M + H]⁺.

[0385] Preparación de (42a): una solución de **42-9** (300 mg) en HOAc 80 % (26 ml) se agitó a 80-90 °C durante 2 h. El solvente se eliminó y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH 20: 1), para obtener **42a** (70 mg, 57 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 M Hz) δ 7,61 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 15,2$ Hz, 2H), 6,72 (q, $J_1 = 17,6$ Hz, $J_2 = 24,4$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 5,99-5,85 (m, 2H), 5,74 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,37-5,21 (m, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 3,96 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 6,72 (q, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 10,8$ Hz, 6H); ESI-MS: m/z 397,81 [M + H]⁺.

EJEMPLO 42

Preparación del compuesto (43a)



[0386] Preparación de (43-2): a una solución agitada de **43-1** (3,8 g, 6,6 mmol) en DMF anhidro (100 ml) se agregó NaH (2,2 g), seguido por CH₃I (9,3 g, 66 mmol) a 0 °C. La agitación continuó a R.T. durante toda la noche. La reacción se templó con NH₄Cl saturado acuoso. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con

salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice (PE:EA = 2:1), para obtener **43-2** (3,0 g, 70 %) como un sólido blanco.

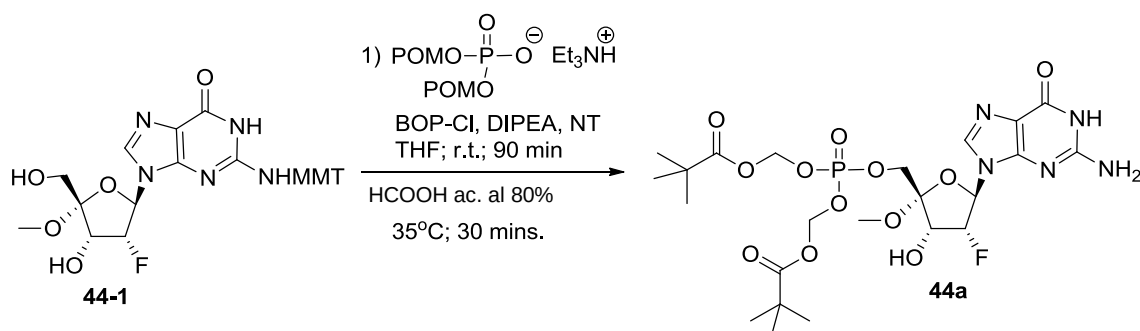
[0387] Preparación de (43-3): una mezcla de **43-2** (3,0 g, 5,1 mmol) y CAN (5,56 g, 10,2 mmol) en una solución 3:1 de MeCN:agua (16 ml) se agitó a R.T. durante toda la noche. La solución se diluyó con salmuera (10 ml) y se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron y evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía en sílice (PE:EA = 1:1) proporcionó **43-3** como un sólido amarillo (1,71 g, 72 %).

[0388] Preparación de (43-4): a una solución agitada de **43-3** (1,7 g, 3,6 mmol) en MeCN anhidro (50 ml) se agregaron TPSCI (2,2 g, 7,2 mmol), DMAP (880 mg, 7,2 mmol) y TEA (1,1 g, 10,8 mmol) a R.T. La mezcla se agitó a R.T. durante toda la noche. Se agregó NH_4OH (25 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El solvente se eliminó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 8:1 a 2:1), para obtener el intermediario (1,4 g). El intermediario se disolvió en DCM anhidro (30 ml) y se agregaron MMTrCl (1,6 g, 5,2 mmol), AgNO_3 (1,4 g, 7,8 mmol) y colidina (1,57 g, 13 mmol). La mezcla se agitó a R.T. durante toda la noche. El sólido se separó por filtración y se lavó con DCM. El filtrado se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4 . La fase orgánica concentrada se purificó en una columna de gel de sílice (PE:EA = 3:2), para obtener **43-4** (1,1 g, 57,9 %) como un sólido blanco.

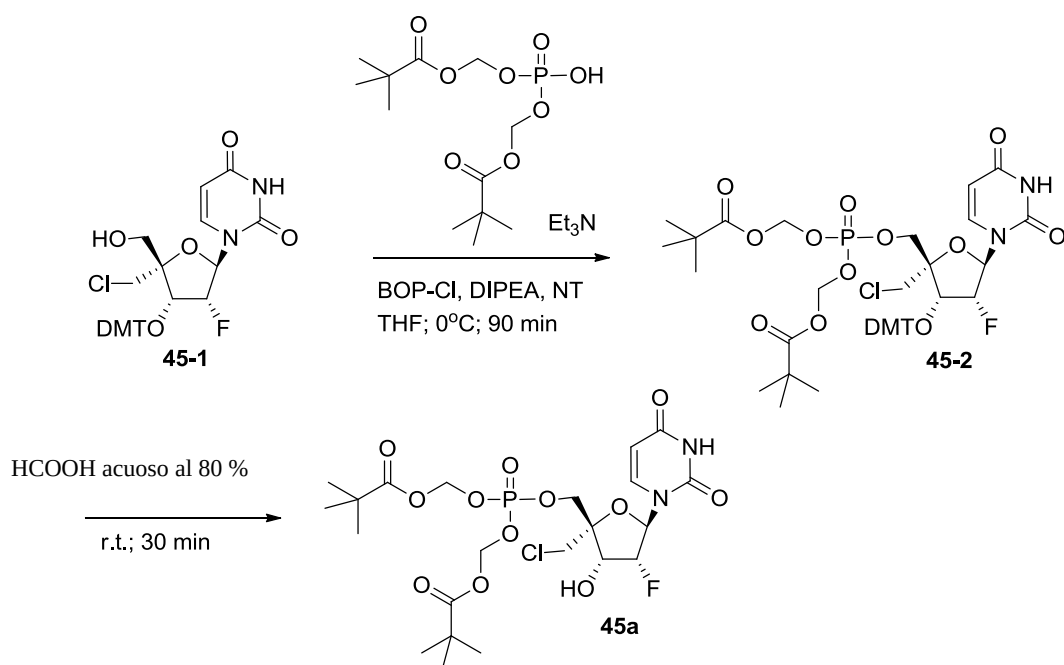
[0389] Preparación de (43-5): a una solución agitada de **43-4** (550 mg, 0,74 mmol) en acetona se agregaron formato de amonio (1,0 g, 15,8 mmol, de a porciones) y paladio sobre carbono al 10 % (1,0 g). La mezcla se mantuvo a reflujo durante 48 horas. El catalizador se separó por filtración y se lavó con la acetona. El filtrado se diluyó con EA, se lavó con salmuera y se secó. La fase orgánica concentrada se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 50:1), para obtener **43-5** (330 mg, 72 %).

[0390] Preparación de (43a): **43-5** (200 mg, 0,36 mmol) se disolvió en CH_3COOH al 80 % (20 ml) a R.T. La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. El solvente se eliminó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 10:1) y el sólido resultante se lavó con DCM, para obtener **43a** puro como un sólido blanco (44mg, 42 %). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,14 (dd, J_1 = 3,6 Hz, J_2 = 15,2 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,10 (ddd, J_1 = 4,0 Hz, J_2 = 5,2 Hz, J_3 = 53,6 Hz, 1H), 4,47 (dd, J_1 = 5,2 Hz, J_2 = 14,8 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,36 (s, 3H). ESI-MS: m/z 290 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 43

Preparación del compuesto (44a)

[0391] A una solución de trietilamonio bis(POM)fosfato (0, 3 mmol, preparado a partir de 100 mg de bis(POM)fosfato y 50 μl de Et_3N) en THF (3 ml) se agregó el nucleósido **44-1** (150 mg; 0,26 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo. Después se agregó diisopropiletil- amina (0,18 ml; 4 equiv.), seguida por BOP-Cl (132 mg; 2 equiv.) y 3-nitro-1,2,4-triazol (59 mg; 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 90 minutos y luego se diluyó con CH_2Cl_2 (30 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron nuevamente con CH_2Cl_2 . El extracto orgánico combinado se secó (Na_2SO_4), se evaporó y el residuo se purificó en sílice (columna de 10 g) con un sistema de solventes de CH_2Cl_2 /i-PrOH (gradiente del 3-10 %). La mezcla obtenida de los productos se trató durante 30 minutos a 35 °C con HCOOH acuoso al 80 % y luego se evaporó y coevaporó con tolueno. El residuo evaporado se purificó en sílice (columna de 10 g) con un sistema de solventes de CH_2Cl_2 /MeOH (gradiente del 5-10 %) para obtener **44a** (8 mg, 5 %). ^{31}P -NMR (DMSO-d_6): δ -5,07, MS: m/z = 668 ($\text{M}+46-1$).

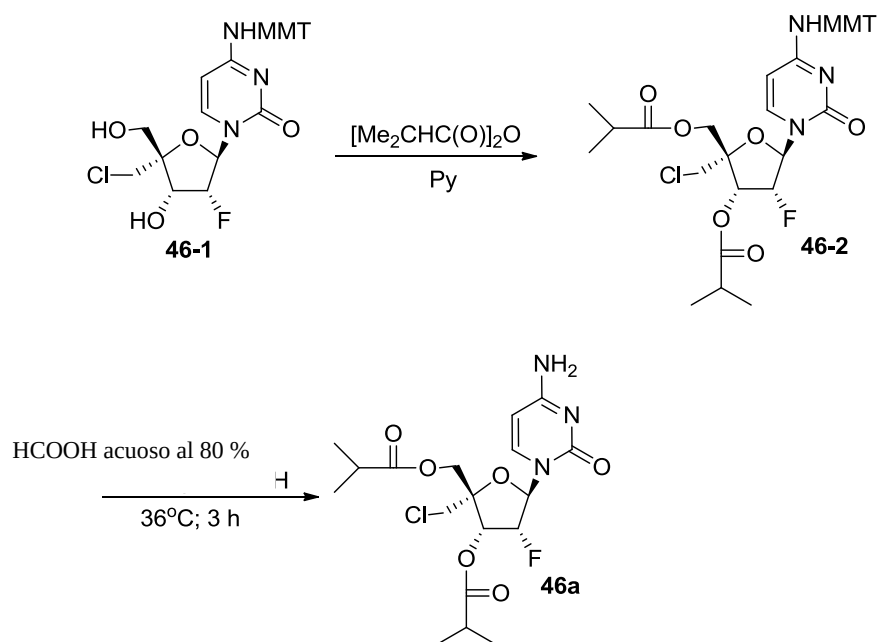
EJEMPLO 44**Preparación del compuesto (45a)**

[0392] Preparación de (45-2): a una solución de trietilamonio bis(POM)fosfato (0,7 mmol, preparado a partir de 233 mg de bis(POM)fosfato y 0,1 ml de Et₃N) en THF (8 ml) se agregó el nucleósido **45-1** (253 mg; 0,42 mmol), seguido por diisopropiletil-amina (0,36 ml; 5 equiv.), BOP-Cl (268 mg; 2,5 equiv.) y 3-nitro-1,2,4-triazol (120 mg; 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a R.T., durante 2 horas. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (40 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron nuevamente con CH₂Cl₂. El extracto orgánico combinado se secó (Na₂SO₄) y evaporó y el residuo se purificó en sílice (columna de 10 g) con un sistema de solventes de hexanos/EtOAc (gradiente del 40-100 %), para obtener **45a** (180 mg, 47 %).

[0393] Preparación de (45a): una solución del compuesto **45-2** (0,12 g; 0,13 mmol) en HCOOH acuoso al 80 % (8 ml) se agitó durante 30 minutos. La mezcla se evaporó a R.T., se coevaporó con tolueno y se purificó en sílice (columna de 10 g) con un sistema de solventes de CH₂Cl₂/MeOH (gradiente del 4-10 %) para obtener **45a** (55 mg, 70 %). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -4,36, MS: m/z = 647 (M+46-1).

EJEMPLO 45

Preparación del compuesto (46a)



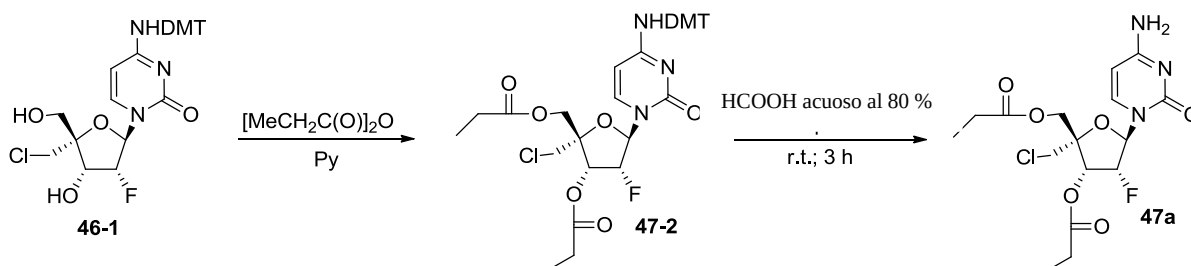
[0394] Preparación de (46-2): una mezcla de **46-1** (170 mg; 0,3 mmol) en piridina (3 ml) y anhídrido isobutírico (0,1 ml; 2 equiv.) se agitó a R.T. La mezcla se concentró y el residuo se dividió entre EtOAc (30 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El residuo se purificó en sílice (columna de 10 g) con un sistema de solventes de hexanos/EtOAc (gradiente del 30 a 100 %), para obtener **46-2** (180 mg, 85 %).

[0395] Preparación de (46a): una solución de **46-2** (0,18 g; 0,25 mmol)

en HCOOH acuoso al 80 % (5 ml) se calentó durante 3 horas a 36 °C. La mezcla luego se evaporó, coevaporó con tolueno y se purificó en sílice (columna de 10 g) con un sistema de solventes de CH₂Cl₂/MeOH (gradiente del 4-10 %), para obtener **46a** (75 mg, 70 %). MS: m/z = 434 (M+1).

EJEMPLO 46

Preparación del compuesto (47a)

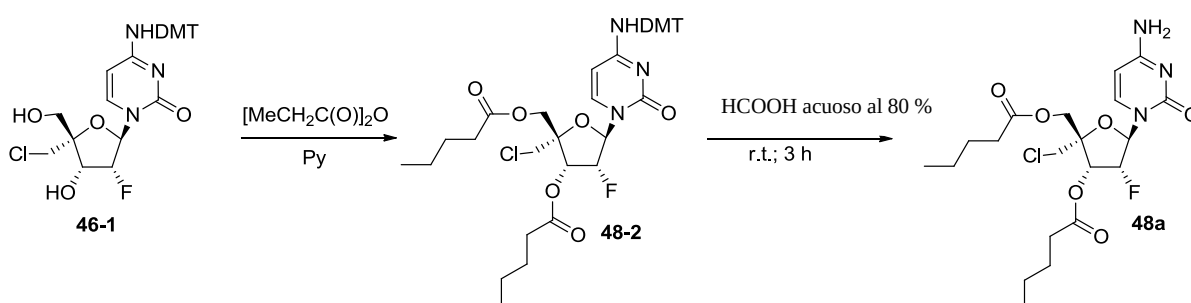


[0396] Preparación de (47-2): **47-2** se preparó a partir de **46-1** (274 mg, 0,46 mmol) y anhídrido propiónico (0,12 ml, 2 equiv.) en piridina (5 ml), de la misma manera que se describió para **46-2** (260 mg, 80 %).

[0397] Preparación de (47a): **47-2** (120 mg, 0,2 mmol) se trató con HCOOH acuoso al 80 % a R.T., durante 3 horas. La mezcla se evaporó, se coevaporó con tolueno y se purificó en sílice (columna de 10 g) con un sistema de solventes de CH₂Cl₂/MeOH (gradiente del 4-10 %), para obtener **47a** (62 mg, 75 %). MS: m/z = 404 (M-1).

EJEMPLO 47

Preparación del compuesto (48a)

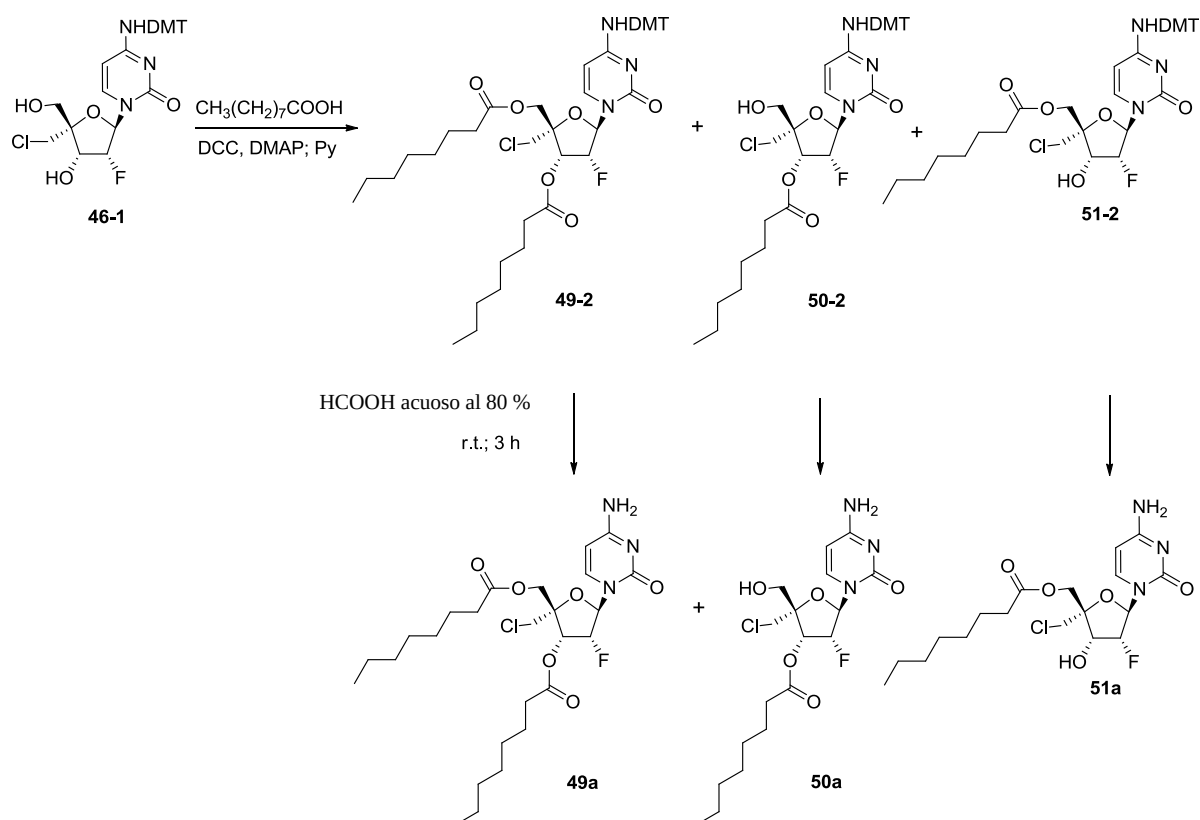


[0398] Preparación de (48-2): **48-2** se preparó a partir de **46-1** (150 mg, 0,27 mmol) y anhídrido valérico (0,11 ml, 2 equiv.) en piridina (3 ml) de la misma manera que se describió para **46-2** (150 mg, 73 %).

[0399] Preparación de (48a): **48-2** (140 mg, 0,18 mmol) se trató con HCOOH acuoso al 80 % a R.T., durante 3 horas. La mezcla se evaporó y se purificó en sílice (columna de 10 g) con un sistema de solventes de CH₂Cl₂/MeOH (gradiente del 4-10 %), para obtener **48a** (70 mg, 84 %). MS: m/z = 462 (M+1).

EJEMPLO 48

Preparación de los compuestos (49a), (50a) y (51a)



[0400] Preparación de (49-2), (50-2) y (51-2): a una solución de **46-1** (1,26 g, 2,12 mmol) en piridina (15 ml) se agregaron ácido n-octanoico (0,34 ml, 1,0 equiv.), DCC (60 % en xileno; 0,81 ml, 1 equiv.) y DMAP (52 mg; 0,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a R.T. La mezcla se evaporó y el residuo se dividió entre CH₂Cl₂ (100 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El residuo se trató con tolueno. El material sólido se separó por filtración y el filtrado se purificó en sílice (columna de 25 g) con un sistema de solventes de hexanos/EtOAc (gradiente del 30-100 %), para obtener **49-2** (0,57 g, 32 %), **50-2** (0,18 g, 12 %) y **51-2** (0,2 g, 13 %).

[0401] Preparación de (49a): una mezcla de **49-2** (114 mg, 0,13 mmol) y ácido fórmico acuoso al 80 % se agitó durante 3 horas a R.T. La mezcla se evaporó y se coevaporó con tolueno y se purificó en sílice (columna de 10 g) con un sistema de solventes de CH₂Cl₂/MeOH (gradiente de 2-8 %) para obtener **49a** (53 mg, 75 %). MS: m/z = 544 (M-1).

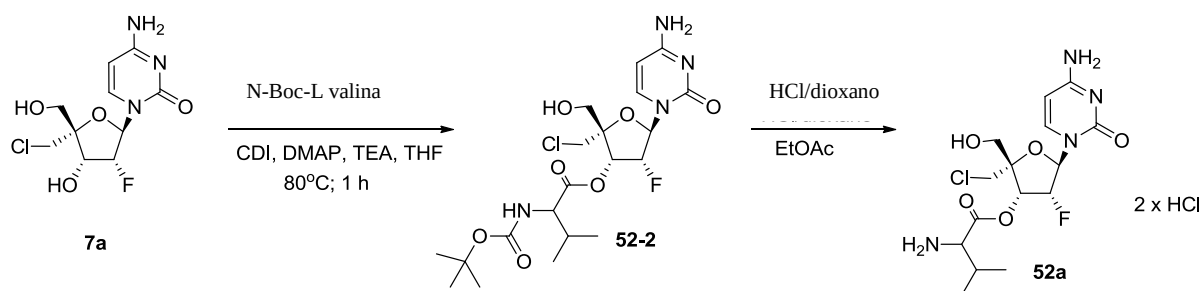
[0402] Preparación de (50a): el **50a** (44 mg, 75 % de rendimiento) se preparó a partir del **50-2** (104 mg, 0,14 mmol), de la misma manera que se describió para **49a**, usando un gradiente del 4-10 % de MeOH en CH₂Cl₂ para la purificación. MS: m/z = 418 (M-1).

[0403] Preparación de (51a): el **51a** (60 mg, 71 % de rendimiento) se preparó a partir del **50-2** (140 mg, 0,2 mmol) de la misma manera que se describió para **49a**, usando un gradiente del 4-10 % de MeOH en CH₂Cl₂ para la

purificación. MS: $m/z = 418$ (M-1).

EJEMPLO 49

Preparación del compuesto (52a)

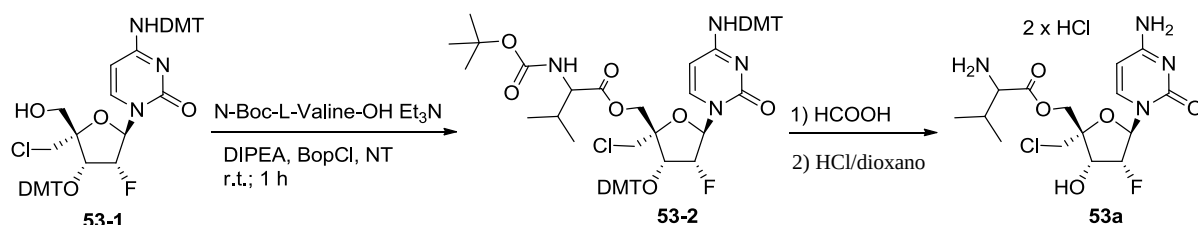


[0404] Preparación de (52-2): una solución de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)-L-valina (0,41 g, 1,9 mmol) y carbonildiimidazol (0,31 g, 1,9 mmol) en THF (9 ml) se agitó a R.T., durante 1,5 horas. La mezcla luego se agitó a 40 °C durante 20 minutos. La mezcla se agregó a una solución de **7a** (0,42 g, 1,43 mmol) y DMAP (25 mg, 0,2 mmol) en DMF (8 ml) y TEA (4 ml), a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 hora, después se enfrió y se concentró. El residuo se dividió entre éter *tert*-butil-metílico (100 ml) y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó (Na_2SO_4). El residuo se purificó en sílice (columna de 25 g) con un sistema de solventes de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (gradiente del 2-10 %), para obtener el **52-2** (0,32 g, 90 % en la mezcla con 5'-isómero), que se purificó por RP-HPLC (10-100 % B; A: agua, B: MeOH). Rendimiento: 0,25 g (35 %).

[0405] Preparación de (52a): una solución de **52-2** (0,12 g; 0,24 mmol) en EtOAc (0,6 ml) se trató con HCl/dioxano (4 M; 0,6 ml) durante 20 minutos, con vigorosa agitación. El precipitado blanco se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó, para obtener **52a** como la sal dihidrocloruro (95 mg; 85 %). MS: $m/z = 391$ (M-1).

EJEMPLO 50

Preparación del compuesto (53a)



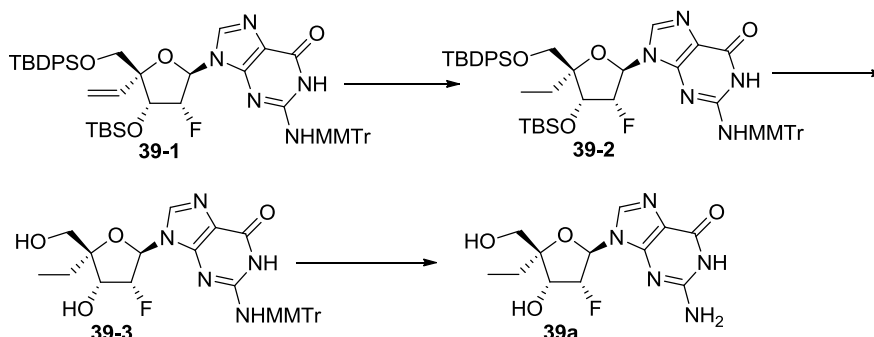
[0406] Preparación de (53-2): a una solución de *N*-Boc-Val-OH (0,16 g, 0,74 mmol) y Et_3N (0,14 ml, 1,0 mmol) en THF se agregó **53-1**. La mezcla resultante se evaporó, se coevaporó con piridina y tolueno y se disolvió en THF (4 ml). Se agregó DIPEA (0,38 ml, 2,2 mmol), seguido por BOP-Cl (0,28 g, 1,1 mmol) y 3-nitro-1,2,4-triazol (0,13 g, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a R.T., durante 1 h. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (40 ml) y se lavó con NaHCO_3

acuoso saturado y salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron nuevamente con CH_2Cl_2 . El extracto orgánico combinado se secó (Na_2SO_4), se evaporó y el residuo se purificó en sílice (columna de 10 g) con un sistema de solventes de hexanos/ Et_3N al 0,5 %/ EtOAc (gradiente del 20-100 %) para obtener **53-2** (0,39 g, 81 %).

[0407] Preparación de (**53a**): una mezcla de **14-2** (0,37 g, 0,33 mmol) y HCOOH acuoso al 80 % (10 ml) se agitó a R.T., durante 3 horas. La mezcla se evaporó y el residuo se dividió entre agua y CH_2Cl_2 . La capa acuosa se lavó con CH_2Cl_2 y se evaporó. El residuo sólido se suspendió en EtOAc (1,5 ml) y se trató con HCl 4N en dioxano (1,5 ml) con agitación vigorosa. El sólido se filtró, se lavó con éter dietílico y se purificó por RP-HPLC (A: HCOOH en agua, B: HCOOH 0,5 N en acetonitrilo). La sal de ácido fórmico resultante de éster de 5'-O-valina se convirtió en **53a** sal de diclorhidrato (63 mg, 40 %) por suspensión en EtOAc (2 ml) y tratamiento con HCl 4N /dioxano (2 ml). MS: $m/z = 391$ (M-1).

EJEMPLO 51

Preparación del compuesto (**39a**)



[0408] Preparación de (**39-2**): una solución de **39-1** (1,3 g, 1,4 mmol) en MeOH anhidro (20 ml) se cargó con Pd/C (1,3 g) y se agitó a 25 °C bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 1 hora. La solución se filtró, se evaporó hasta secar y se purificó en una columna de gel de sílice ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 100:1$ a $50:1$), para obtener **39-2** (1,2 g, 92,3 %) como un sólido blanco.

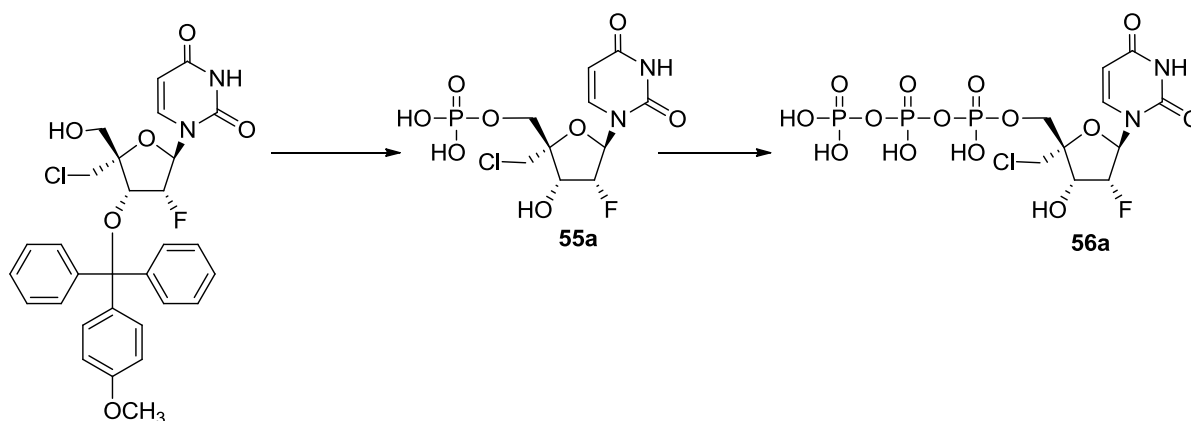
[0409] Preparación de (**39-3**): a una solución de **39-2** (1,2 g, 1,3 mmol) en MeOH (40 ml), se agregó NH_4F (370 mg, 10 mmol) a 25 °C y se agitó a 60 °C durante 6 horas. La solución se filtró, se evaporó hasta secar y se purificó en una columna de gel de sílice ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 200:1$ a $20:1$), para obtener **39-3** como un sólido blanco (249 mg, 30,7 %). ^1H NMR (MeOD , 400 MHz) δ 7,92 (s, 1H), 7,19-7,33 (m, 12H), 6,83-6,85 (m, 2H), 5,50 (dd, $J_1 = 4,0$ Hz, $J_2 = 14,8$ Hz, 1H), 4,19-4,88 (m, 1H), 4,22 (dd, $J_1 = 5,2$ Hz, $J_2 = 16,0$ Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (dd, $J_1 = 12,0$ Hz, $J_2 = 36,8$ Hz, 2H), 1,52-1,74 (m, 2H), 0,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z 586,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0410] Preparación de (**39a**): una solución de **39-3** de ácido fórmico al

80 %/20 % agua (3 ml) se dejó a RT durante 2 horas y luego se concentró hasta secar. El residuo se coevaporó con MeOH/tolueno (3 veces) y luego se agregó acetato de etilo. La suspensión en acetato de etilo se calentó at 70 °C durante 5 minutos. El solvente se eliminó con una pipeta. Este lavado se repitió 3 veces. El producto resultante (44 mg) volvió a purificarse en HPLC de fase inversa, usando acetonitrilo/agua como la fase móvil, para obtener **39a** (20 mg) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7,92 (s, 1H), 10,82 br, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,99 (dd, J = 6,0, 12,8 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,58, 5,45 (2t, J = 5,2 Hz, 0,5H, 0,5H), 5,25 (br, 1H), 4,19-4,88 (m, 1H), 4,22 (dd, J_1 = 5,2 Hz, J_2 = 16,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,41 (dd, J_1 = 12,0 Hz, J_2 = 36,8 Hz, 2H), 1,52-1,74 (m, 2H), 0,87 (t, J = 7,6 Hz, 3H); ESI-LCMS: m/z 443,6 [M + 6-metil-2-heptilamine)] $^+$.

EJEMPLO 52

Preparación de los compuestos (55a) y (56a)

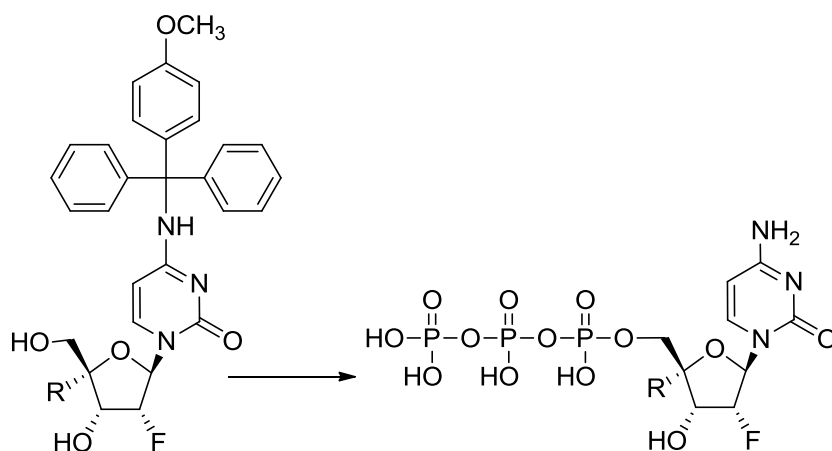


[0411] Se disolvió 1,2,4-triazol (21 mg, 0,3 mmol) en la mezcla de CH₃CN (0,7 ml) y Et₃N (44 μ l, 0,31 mmol). Se agregó POCl₃ (9 μ l, 0,1 mmol) y la mezcla se mantuvo a R.T., durante 20 minutos. El precipitado blanco se filtró y el filtrado se agregó al nucleósido seco (28 mg, 0,05 mmol). La reacción se controló por TLC y se monitoreó por la desaparición del nucleósido de partida. Después de completar la reacción, se agregó sal tetrabutilamónica de pirofosfato (150 mg), seguido por DMF (0,5 ml) para obtener un solución homogénea. Después de 1,5 hora a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (4 ml) y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron, se disolvieron en 5 ml de HCOOH al 80 % y se dejaron durante 2 horas a R.T. La mezcla de reacción se concentró y se distribuyó entre agua (5 ml) y DCM (5 ml). La fracción acuosa se cargó en la columna HiLoad 16/10 con Q Sepharose High Performance. La separación se hizo en un gradiente lineal de NaCl, de 0 a 1N en TRIS-búfer 50 mM (pH 7,5). Se obtuvieron dos fracciones. La primera fracción, que contenía el monofosfato (**55a**) se eluyó al 70-75 %B y el trifosfato (**56a**) se

eluyó al 75-80 %B. Ambas fracciones se desalaron por RP HPLC en una columna Synergy de 4 micrones Hidro-RP (Fenominex). Un gradiente lineal de metanol, de 0 a 30 % en tampón de acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5) se usó para la elución. Las fracciones correspondientes se combinaron, concentraron y liofilizaron 3 veces, para eliminar el excedente de tampón.

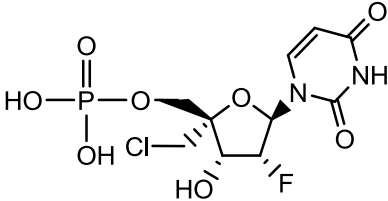
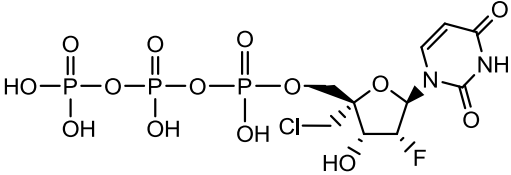
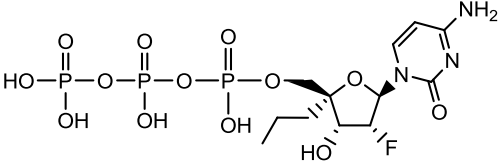
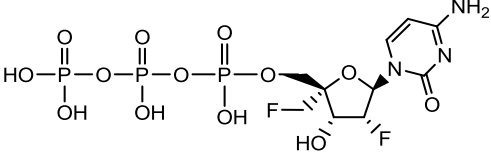
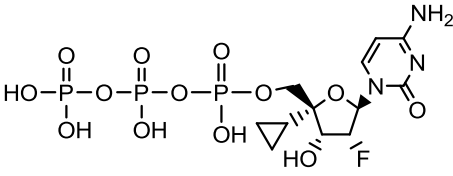
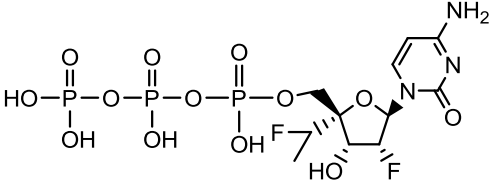
EJEMPLO 53

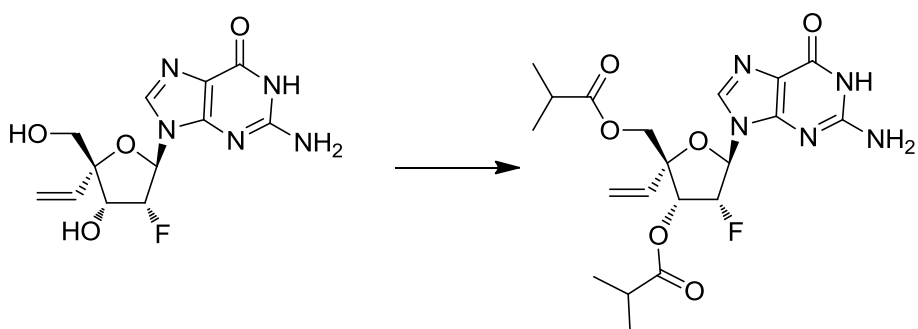
Preparación de los compuestos (56b-e)



[0412] Se disolvió 1,2,4-triazol (21 mg, 0,3 mmol) en la mezcla de CH_3CN (0,7 ml) y Et_3N (44 μl , 0,31 mmol). Se agregó POCl_3 (9 μl , 0,1 mmol) y la mezcla se mantuvo a R.T., durante 20 minutos. El precipitado blanco se filtró y el filtrado se agregó al nucleósido seco (28 mg, 0,05 mmol). La reacción se controló por TLC y se monitoreó por la desaparición del nucleósido de partida. Después de completar la reacción, se agregó sal tetrabutilamónica de pirofosfato (150 mg), seguida por DMF (0,5 ml), para obtener una solución homogénea. Después de 1,5 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (4 ml) y se extrajo con DCM (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron, se disolvieron en 5 ml de HCOOH al 80 % y se dejaron durante 4 horas a 38 °C. La mezcla de reacción se concentró y se distribuyó entre agua (5 ml) y DCM (5 ml). La fracción acuosa se cargó en la columna HiLoad 16/10 con Q Sepharose High Performance. La separación se efectuó en un gradiente lineal de NaCl , de 0 a 1N en tampón TRIS 50 mM (pH 7,5). Se obtuvieron dos fracciones. El trifosfato (**56b-e**) se eluyó a 75-80 %B. Se desaló por RP HPLC en una columna Synergy de 4 micrones Hidro-RP (Fenominex). Se usó un gradiente lineal de metanol de 0 a 30 % en tampón de acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5) para la elución. Las fracciones correspondientes se combinaron, concentraron y liofilizaron 3 veces, para eliminar el exceso de tampón.

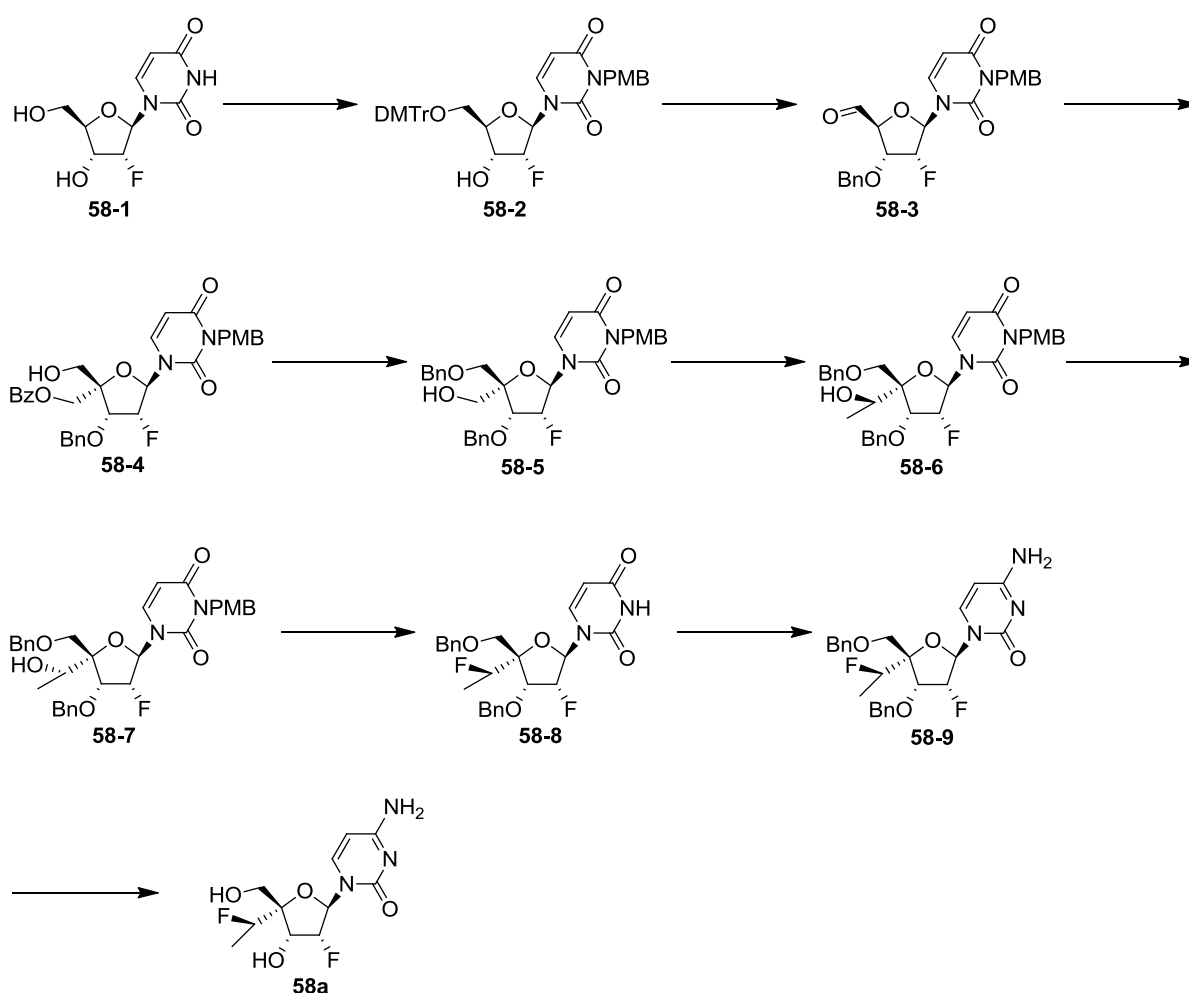
Tabla 3. Trifosfatos obtenidos del ejemplo 53

Estructura	MS (M-1)	P(α)	P(β)	P(γ)
 55a	373,00	+3,64 (s)	NA	NA
 56a	532,95	-6,67 -6,74(d)	-21,87(t)	-11,51 -11,63(d)
 56b	526,05	-6,33 -6,47(d)	-22,48(t)	-11,53 -11,64(d)
 56c	516,00	-63,2(bs)	-22,45 (t)	-11,64(d)
 56d	524,4	-10,57 -10,67(d)	-23,31(t)	-11,31 -11,94(d)
 56e	529,8	-6,17(bs)	-21,96(bs)	-11,42(bs)

EJEMPLO 54**Preparación del compuesto (57a)**

[0413] Se disolvió 2'-Desoxi-2'-fluoro-4'-C-(etenil)guanosina (**25a**, 31 mg, 0,1 mmol) en piridina seca (3 ml). Se agregó anhídrido isobutírico (50 μ l, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente. Después de 40 horas, se agregó anhídrido isobutírico (100 μ l, 0,6 mmol), y la mezcla de reacción se dejó en reposo durante toda la noche. La piridina se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de metanol en DCM de 3% a 10%, para obtener **57a** (20 mg, 50%). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,72 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,47 (s, 2H), 6,18-6,13 (dd, 1H), 5,90-5,83 (dd, 1H), 5,79-5,62 (m, 2H), 5,49-5,44 (d, 1H), 5,35-5,32 (d, 1H), 4,28-4,25 (d, 1H), 4,12-4,10 (d, 1H), 2,60-2,45 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 6H), 1,02-0,96 (m, 6H); m/z 452 ($M+1$).

EJEMPLO 55**Preparación del compuesto (58a)**



[0414] Preparación de (58-2): a una solución de **58-1** (50,0 g, 205 mmol) en piridina (250 ml) se agregó DMTrCl (75,0 g, 225,0 mmol). The solución se agitó a R.T. durante 15 horas. Se agregó MeOH (120 ml), y la mezcla se concentró hasta secar a presión reducida. El residuo se disolvió en EA y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y concentrado, para obtener el derivado protegido de DMTr en bruto (80,5 g, 89%) como un sólido amarillo claro. K₂CO₃ seco (80,52 g, 583,2 mmol) y luego PMBCl (31,7 g, 109,2 mmol) se agregaron a una solución agitada del derivado protegido de DMTr (80 g, 146 mmol) en DMF anhidro (300 ml). La agitación continuó a temperatura ambiente durante toda una noche. La reacción se monitoreó por TLC. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y concentrado, para obtener **58-2** (98,8 g, 90%) como un sólido amarillo claro.

[0415] Preparación de (58-3): se agregaron NaH (10,4 g, 260,5 mmol) y BnBr (73,8 g, 434,2 mmol) a una solución agitada de **58-2** (98,8 g, 147,9 mmol) en DMF anhidro (300 ml), y la agitación continuó a 25 °C durante toda una noche. La reacción se monitoreó por TLC. La reacción se templó con agua, se extrajo con EA y se lavó con salmuera. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó en gel de sílice (PE: EA= 10:1 a 3:1), para obtener el derivado protegido de Bn (101,1 g, 90%) como un sólido amarillo claro. El derivado protegido de Bn (101,1 g, 133,4

mmol) se disolvió en HOAc al 80% (900 ml) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante toda una noche. La reacción se templó con MeOH, y el solvente se eliminó, para obtener el alcohol (42,1 g, 70%) como una espuma blanca. A una solución del alcohol (42,1 g, 92,6 mmol) en CH₃CN anhidro (300 ml) se agregó IBX (28,5 g, 121,7 mmol) a 25 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 1 hora y luego se enfrió a 0 °C. El precipitado se filtró, y el filtrado se concentró para obtener **58-3** (39,2 g, 93%) como un sólido amarillo.

[0416] Preparación de (58-4): a una solución de **58-3** (39,2 g, 86,39 mmol) en 1,4-dioxano (250 ml) se agregó CH₂O al 37% (28,1 ml, 345,6 mmol) y solución acuosa de NaOH 2N (86,4 ml, 172,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h y luego se neutralizó con AcOH a pH = 7. A la reacción, se agregaron EtOH (200 ml) y NaBH₄ (19,7 g, 518,6 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La reacción se templó con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EA, y la capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (PE: EA = 4:1 a 2:1), para obtener el derivado diol (25,5 g, 55%) como un sólido blanco. A una solución agitada del derivado diol (25,5 g, 52,5 mmol) en piridina anhidra (150 ml) y CH₃CN anhidro (150 ml) se agregó BzCl (6,6 g, 52,47 mmol) por goteo, a 0°C. La mezcla luego se agitó a 25°C durante 14 h. La reacción se templó con H₂O, y la solución se concentró. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO₃. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EA = 5:4), para obtener **58-4** (18,1 g, 60%) como una espuma blanca.

[0417] Preparación de (58-5): se agregaron Cs₂CO₃ (30,0 g, 92,0 mmol) y BnBr (10,4 g, 61,3 mmol) a una solución agitada del compuesto **58-4** (18,1g, 30,6 mmol) en DMF anhidro (300 ml), y la agitación continuó a 25°C durante toda una noche. La reacción se templó con NH₄Cl, se extrajo con EA y se lavó con salmuera. El solvente se eliminó para obtener el derivado protegido de Bz (19,3 g, 95%) como un sólido amarillo claro. A una solución agitada del derivado protegido de Bz (19,3 g, 28,4 mmol) en MeOH anhidro (230 ml) se agregó NaOMe (24,9 g, 460 mmol) a 25°C durante 1 h. La reacción se templó con AcOH (10 ml) y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EA = 1/2), para obtener **58-5** (11,2 g, 54%) como un sólido blanco.

[0418] Preparación de (58-6): a una solución agitada de **58-5** (200 mg, 0,347 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se agregó DMP (168 mg, 0,674 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 5:1 a 1:1), para obtener el derivado de aldehído (161 mg, 81%). A una solución agitada del derivado de

aldehído (200 mg, 0,348 mmol) en THF anhidro (5 ml) se agregó MeMgBr (1,0 ml, 1,01 mmol) a -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. La reacción se templó con NH_4Cl y se extrajo con EA. La fase orgánica concentrada se purificó por cromatografía en columna (PE: EA = 5:1 a 1:1), para obtener **58-6** (135 mg, 65%).

[0419] Preparación de (58-7): a una solución de **58-6** (900 mg, 1,5 mmol) en DCM se agregó DMP (2,5 g, 6,0 mmol) a 0°C . Después de agitar a 0°C durante 1 h, la mezcla se templó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 5:1 1:1), para obtener el derivado de cetona (700 mg, 78%). A una solución del derivado de cetona (700 mg, 1,52 mmol) en MeOH se agregó NaBH_4 de a porciones. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 h, la mezcla se templó con agua. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 5:1 a 1:1), para obtener **58-7** (500 mg, 71%).

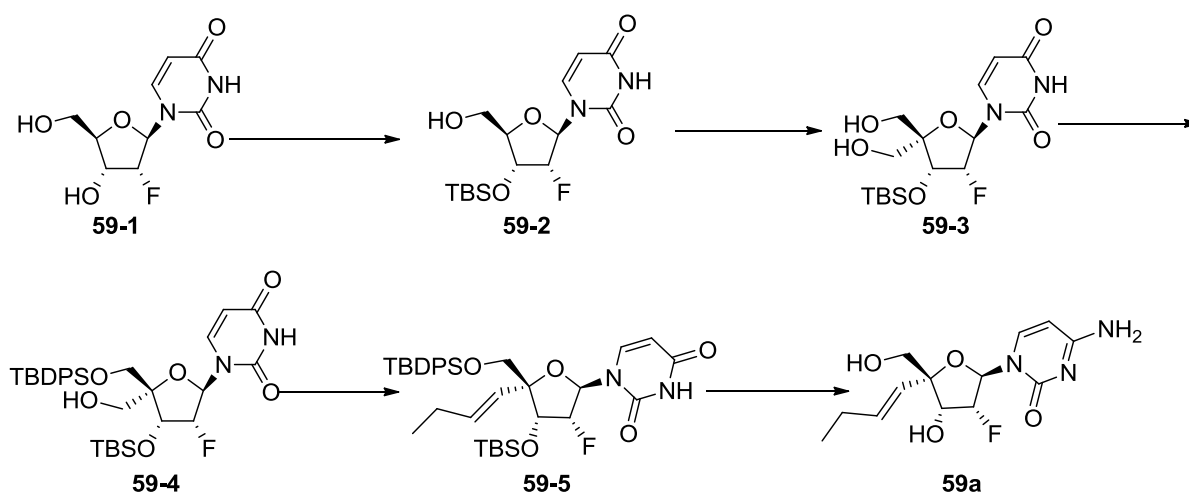
[0420] Preparación de (58-8): a una solución agitada de DAST (1,39 g, 8,68 mmol) en tolueno anhidro (15 ml) se agregó por goteo una solución de **58-6** (1,0 g, 1,73 mmol) at -78°C . La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min. La solución se entibió a 25°C lentamente y la agitación continuó durante toda una noche. La mezcla se vertió en una solución de Na_2CO_3 saturada. La fase orgánica concentrada se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA=10:1 a 4:1), para obtener el derivado de fluoruro (449 mg, 45%). Una mezcla del el derivado de fluoruro (1,20 g, 2,07 mmol) y CAN (3,41 g, 6,23 mmol) en una solución 3:1 de MeCN y agua (10 ml) se agitó a 25°C durante toda una noche. Se agregó Salmuera (10 ml) salmuera (10 ml), y la mezcla se extrajo con EA. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se evaporaron a presión reducida. La purificación por cromatografía en sílice con PE: EA = 10:1 a 2:1 proporcionó **58-8** como un sólido amarillo (475 mg, 50%).

[0421] Preparación de (58-9): a una solución agitada de **58-8** (550 mg, 210 mmol) en MeCN anhidro (10 ml) se agregaron TPSCI (725 mg, 2,40 mmol), DMAP (293 mg, 2,40 mmol) y TEA (242 mg, 2,40 mmol) a 25°C . La mezcla se agitó a 25°C durante toda una noche. Se agregó NH_4OH (25 ml) y se agitó durante 2 h. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 10:1), para obtener **58-9** (300 mg). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25-7,36 (m, 10H), 6,13 (dd, J = 2,8, 16,8 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,15 (m, 1H), 4,81 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,40-4,52 (m, 4H), 3,82 (d, J = 8,8 Hz, 7H), 3,62 (d, J = 9,6 Hz, 7H), 1,35 (dd, J = 2,8, 14,4 Hz, 3H). ESI-MS: m/z 472,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0422] Preparación de (58a): una solución de tricloruro de boro 1 M en CH_2Cl_2 (3,2 ml; 3,2 mmol) se agregó por goteo a una solución de **58-9** (200 mg, 0,42 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) a -78°C . La mezcla se entibió lentamente (en 4 h) a -30°C y se agitó a -30 a -20°C durante 3 horas. Se agregaron Acetato de amonio (1 g) y MeOH (5 ml), y la mezcla resultante se dejó entibiando a temperatura ambiente. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó por RP-HPLC (0-60% B; A: TEAA acuoso 50 mM, B: TEAA en MeOH 50 mM), para obtener **58a** (75 mg). ^1H NMR (CD_3OD) δ 7,97 (d, 1H), 6,20 (dd, 1 H), 5,92 (d, 1 H), 5,22 (dt, 1 H), 4,98 (dq, 1 H), 4,58 (dd, 1 H), 3,73 (m, 2 H), 1,40 (dd, 3 H). ^{19}F NMR (CD_3OD) δ -205,80 (m, 1 F), -188,54 (m, 1 F). ESI-MS: m/z 290,4 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

EJEMPLO 56

Preparación del compuesto (59a)



[0423] Preparación de (59-2): a una solución de **59-1** (100,0 g, 406,5 mmol) en piridina (750 ml) se agregó DMTrCl (164,9 g, 487,8 mmol). La solución se agitó a R.T. durante 15 h. MeOH (300 ml) se agregó, y la mezcla se concentró hasta secar a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (500 ml). A esta solución se agregaron imidazol (44,3 g, 650,4 mmol) y TBSCl (91,9 g, 609,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a R.T. durante 14 h. La reacción solución se lavó con NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , y se concentró, para obtener el producto en bruto como un sólido amarillo claro. El producto en bruto (236,4 g, 356,6 mmol) se disolvió en Una solución acuosa de HOAc al 80% (500 ml). La mezcla se agitó a R.T. durante 15 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se purificó en cromatografía en columna con gel de sílice (1-MeOH al 2% en DCM), para obtener **59-2** (131,2 g, 89,6%) como un sólido amarillo claro. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11,39 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,89 (dd, $J = 18,0$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,64 (d, $J = 8,0$

Hz, 1H), 5,21 (dd, $J_1 = J_2 = 7,2$ Hz, 1H), 5,18-5,03 (m, 1H), 4,37~4,29 (m, 1H), 3,86 (dd, $J = 3,2$ Hz, $J = 3,2$ Hz, 3H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,51-3,56 (m, 1H), 3,31 (s, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,11 (s, 6H); ESI-MS: m/z 802 $[M + H]^+$.

[0424] Preparación de (59-3): a una solución de **59-2** (131,2 g, 364,0 mmol) en CH_3CN anhidro (1200 ml) se agregó IBX (121,2 g, 432,8 mmol) a R.T. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 3 h y luego se enfrió a 0°C. El precipitado se filtró, y el filtrado se concentró para obtener el aldehído en bruto (121,3 g) como un sólido amarillo. El aldehído se disolvió en 1,4-dioxano (1000 ml). CH_2O 37% (81,1 ml, 1,3536 mol) y solución acuosa de NaOH 2M (253,8 ml, 507,6 mmol) se agregaron. La mezcla se agitó a R.T. durante 2 h y luego se neutralizó con AcOH hasta alcanzar un pH = 7. A la solución se agregaron EtOH (400 ml) y NaBH_4 (51,2 g, 1,354 mol). La mezcla se agitó a R.T. durante 30 minutos y se templó con NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EA. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (MeOH 1-3% en DCM), para obtener **59-3** (51,4 g, 38,9 %) como un sólido blanco.

[0425] Preparación de (59-4): a una solución de **59-3** (51,4 g, 131,6 mmol) en DCM anhidro (400 ml) se agregaron piridina (80 ml) y DMTrCl (49,1 g, 144,7 mmol) a 0°C. La reacción se agitó a R.T. durante 14 h, y con MeOH (30 ml). El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (1-3% MeOH en DCM), para obtener el intermediario protegido de mono-DMTr como una espuma amarilla (57,4 g, 62,9%). Al intermediario protegido de mono-DMTr (57,4 g, 82,8 mmol) en CH_2Cl_2 (400 ml) se agregó imidazol (8,4 g, 124,2 mmol) y TBDPSCI (34,1 g, 124,2 mmol). La mezcla se agitó a R.T. durante 14 h. El precipitado se filtró, y el filtrado se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4 . El solvente se eliminó para obtener el residuo (72,45 g) como un sólido blanco, el cual se disolvió en Una solución acuosa de HOAc al 80% (400 ml). La mezcla se agitó a R.T. durante 15 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (1-MeOH al 2% en DCM), para obtener **59-4** (37,6 g, 84,2%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,76 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 1,6$ Hz, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,66-7,64 (m, 2H), 7,48-7,37 (m, 6H), 6,12 (dd, $J = 2,8$ Hz, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H). 5,20-5,05 (m, 1H), 4,74 (dd, $J = 5,6$ Hz, $J = 17,6$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,56 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,16 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,14 (s, 6H).

[0426] Preparación de (59-5): a una solución de **59-4** (3,0 g, 4,78 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se agregó Peryodinano Dess-Martin (10,4 g, 23,9

mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 5 h. La mezcla se vertió en solución acuosa NaHCO₃ y Na₂S₂O₃ (1:1). La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (20% EtOAc en PE), para obtener el intermediario (2,5 g, 83,1 %) como un sólido blanco.

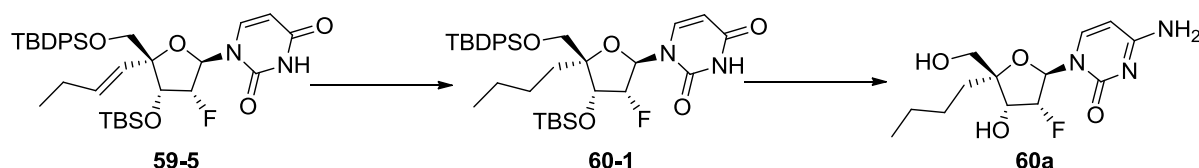
[0427] A una mezcla de bromotrifetil(propil)fosforano (6,45 g, 16,8 mmol) en THF anhidro (3 ml) se agregó t-BuOK (16,8 ml, 16,8 mmol) a 0 °C, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 50 minutos. Una solución del intermediario anterior (1,5 g, 2,4 mmol) en THF anhidro (3 ml) se agregó por goteo a 0°C, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 3 h. La reacción se templó mediante una solución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (20% EtOAc in PE), para obtener **59-5** (1,3 g, 83%) como un sólido blanco.

[0428] Preparación de (59a): a una solución de **59-5** (300 mg, 0,45 mmol) en CH₃CN anhidro (2 ml) se agregaron TPSCI (341 mg, 1,13 mmol), DMAP (138 mg, 1,13 mmol) y NEt₃ (571 mg, 5,65 mmol) a R.T. La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 2 h. Se agregó NH₄OH (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua. La capa orgánica se secó y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 2% en DCM), para obtener el derivado de citidina (285 mg, 95,0%) como un sólido blanco.

[0429] A una solución del derivado de citidina (280 mg, 0,43 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó NH₄F (1,0 g) a R.T. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 12 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (10% MeOH en DCM), para obtener **59a** (81 mg, 61%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,11 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,91 (dd, J = 1,2 Hz, J = 17,6 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,57-5,59 (m, 2H), 4,82-4,96 (m, 1H), 4,42 (dd, J = 4,8 Hz, J = 24,4 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 12,4 Hz, 1H) 3,58 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 2,31-2,41 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,6 Hz, 3H). ESI-TOF-MS: m/z 300,1 [M + H]⁺.

EJEMPLO 57

Preparación del compuesto (60a)



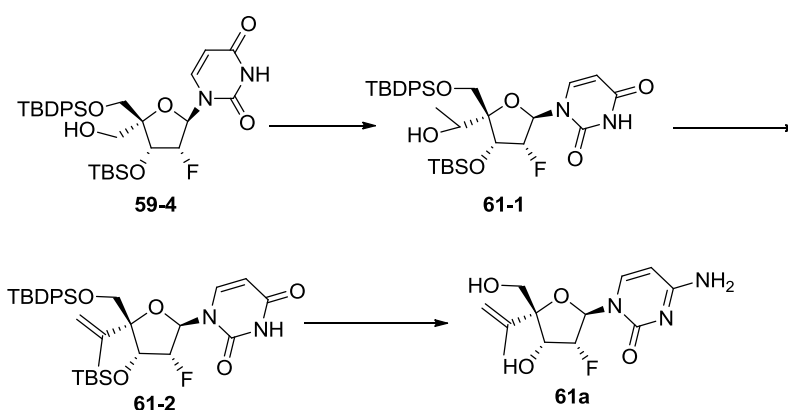
[0430] Preparación de (60-1): a una solución de **59-5** (450 mg, 0,69 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó Pd/C (200 mg) a R.T. La mezcla de reacción se agitó R.T. durante 1 h en atmósfera de H₂ (balón). La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para obtener **60-1** en bruto (440 mg, 97,1%) como un sólido blanco.

[0431] Preparación de (60a): a una solución de **60-1** (440 mg, 0,67 mmol) en CH₃CN anhidro (2 ml) se agregaron TPSCI (510 mg, 1,68 mmol), DMAP (205 mg, 1,68 mmol) y NEt₃ (338 mg, 3,35 mmol) a R.T. La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 2 h. Se agregó NH₄OH (1 ml), y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua. El solvente se eliminó. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 2% en DCM), para obtener el derivado de citidina (205 mg, 46,5%) como un sólido blanco.

[0432] A una solución del derivado de citidina (205 mg, 0,31 mmol) en MeOH (6 ml) se agregó NH₄F (0,6 g) a R.T. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante toda una noche. Después de enfriar a R.T., la mezcla se filtró. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (10% MeOH en DCM), para obtener **60a** (59 mg, 62,8 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,01 (dd, *J* = 3,2 Hz, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,95-5,12 (m, 1H), 4,41 (dd, *J* = 5,2 Hz, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H) 3,56 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,73-1,80 (m, 1H), 1,55-1,63 (m, 1H), 1,40-1,46 (m, 4H), 0,92 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). ESI-MS: *m/z* 301,8 [M + H]⁺.

EJEMPLO 58

Preparación del compuesto (61a)



[0433] Preparación de (61-1): a una solución de **59-4** (1,5 g, 2,39 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se agregó peryodinano Dess-Martin (5,2 g, 11,95 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 5 h. La mezcla se vertió en NaHCO₃ y Na₂S₂O₃ solución y se lavó con

salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró, para obtener el intermediario en bruto (1,5 g) como un sólido blanco.

[0434] A una solución del intermediario en bruto (1,5 g, 2,39 mmol) en THF (12 ml) se agregó bromuro magnésico de metilo (2,4 ml, 7,2 mmol) por goteo a 0°C . La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h. Después de consumirse el material de partida, la reacción se templó con NH_4Cl saturado. La mezcla de reacción se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, para obtener en bruto **61-1** (1,5 g).

[0435] Preparación de (61-2): a una solución de **61-1** (1,5 g, 2,39 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se agregó Peryodinano Dess-Martin (4,5 g, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante toda una noche. La mezcla se vertió en NaHCO_3 y solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EtOAc al 10% en PE), para obtener el intermediario (907 mg, 58,6%) como un sólido blanco.

[0436] A una mezcla de bromo(metil)trifenilfosforano (5,0 g, 14 mmol) en THF anhidro (8 ml) se agregó t-BuOK (12,6 ml, 12,6 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a R.T. durante 50 minutos. Una solución del intermediario anterior (900 mg, 1,4 mmol) en THF anhidro (4 ml) se agregó por goteo a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 3 h. La mezcla de reacción se templó con NH_4Cl solución acuosa y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EtOAc al 5% in PE), para obtener **61-2** (700 mg, 78,0%) como un sólido blanco.

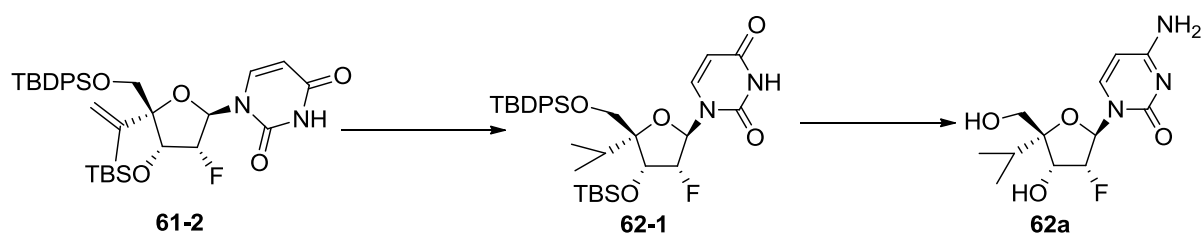
[0437] Preparación de (61a): a una solución de **61-2** (298 mg, 0,46 mmol) en CH_3CN anhidro (5,5 ml) se agregaron TPSCI (346,5 mg, 1,14 mmol), DMAP (139,6 mg, 1,14 mmol) y NEt_3 (115,6 mg, 1,14 mmol) a R.T. La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 2 h. Se agregó NH_4OH (1 ml), y la mezcla se agitó durante otra 1 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 2% en DCM), para obtener el derivado de citidina (250 mg, 85,0%) como un sólido blanco.

[0438] A una solución del derivado de citidina (250 mg, 0,39 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó NH_4F (1,0 g) a R.T. La reacción se mantuvo a reflujo durante 12 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (10% MeOH en DCM), para obtener **61a** (55 mg,

49%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,21 (dd, $J = 4,2$ Hz, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,10 (dt, $J = 4,8$ Hz, $J = 53,6$ Hz, 1H), 5,13 (brs, 1H), 5,00 (brs, 1H), 4,46 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 1,84 (s, 3H). ESI-MS: m/z 285,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 59

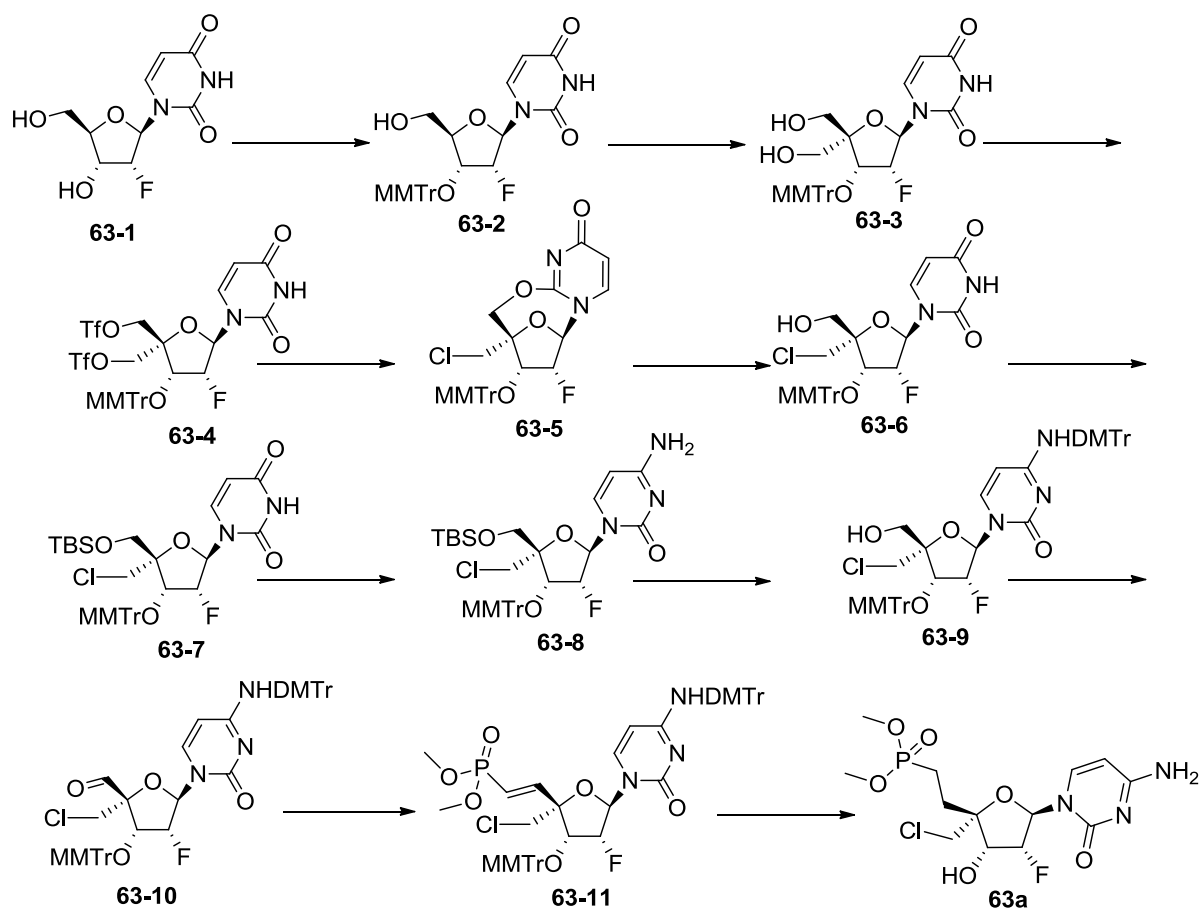
Preparación del compuesto (62a)



[0439] Preparación de (62-1): a una solución de **61-2** (400 mg, 0,63 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó Pd/C (400 mg) a R.T. La reacción se agitó a R.T. durante 5 h en atmósfera de H_2 (balón). La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró para obtener en bruto **62-2** (350 mg, 87%) como un sólido blanco.

[0440] Preparación de (62a): a una solución de **62-1** (350 mg, 0,55 mmol) en CH_3CN anhidro (6 ml) se agregaron TPSCI (414 mg, 1,4 mmol), DMAP (166,8 mg, 1,4 mmol) y NEt_3 (138,1 mg, 1,4 mmol) a R.T. La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 2 h. Se agregó NH_4OH (1 ml), y la reacción se agitó durante otra 1 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 2% en DCM), para obtener el derivado de citidina (300 mg, 85%) como un sólido blanco.

[0441] A una solución del derivado de citidina (300 mg, 0,47mmol) en MeOH (10 ml) se agregó NH_4F (1,5g) a R.T. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante toda una noche. Después de enfriar a R.T., la mezcla se filtró. El filtrado se concentró. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (10% MeOH en DCM), para obtener **62a** (83 mg, 61%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,12 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,22 (dd, $J = 6,4$ Hz, $J = 12,4$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,25 (dt, $J = 5,6$ Hz, $J = 54,0$ Hz, 1H), 4,38 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 3,72 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,31-2,42 (m, 1H), 0,99 (2d, $J = 7,2$ Hz, 6H). ESI-MS: m/z 287,8 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 60**Preparación del compuesto (63a)**

[0442] Preparación de (63-2): a una solución de **63-1** (50 g, 203 mmol) en piridina anhidra (200 ml) se agregó TBDPS-Cl (83,7 g, 304 mmol). Se permitió el desarrollo de la reacción durante toda una noche a R.T. La solución se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para obtener éter de 5'-OTBDPS como una espuma blanca (94 g).

[0443] A una solución del éter de 5'-OTBDPS (94,0 g, 194,2 mmol) en DCM anhidro (300 ml) se agregaron nitrato de plata (66,03 g, 388,4 mmol) y colidina (235 ml, 1,94 mol). La mezcla se agitó a R.T. Después de disolverse la mayoría del nitrato de plata (~15 min), la mezcla se enfrió a 0°C. Se agregó cloruro de monometoxitritilo (239,3 g, 776,8 mmol) en una sola porción, y la mezcla se agitó durante toda una noche a R.T. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se diluyó con MTBE. La solución se lavó sucesivamente con ácido cítrico 1M, salmuera diluida y bicarbonato de sodio al 5%. La solución orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener el intermediario totalmente protegido como una espuma amarilla.

[0444] El intermediario totalmente protegido se disolvió en tolueno (100 ml), y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en THF anhidro (250 ml) y se trató con TBAF (60 g, 233 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a R.T., y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se captó en acetato de etilo, y la solución se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Después de secar en sulfato de magnesio, el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EA= 5:1, 1:1), para obtener **63-2** (91 g, 86,4%) como una espuma blanca.

[0445] Preparación de (63-3): a una solución de **63-2** (13,5 g, 26 mmol) en DCM (100 ml) se agregó piridina (6,17 ml, 78 mmol). La solución se enfrió a 0°C y se agregó Peryodinano Dess-Martin (33,8 g, 78 mmol) como una sola porción. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a R.T. La reacción se templó con solución de Na₂S₂O₃ (4%) y solución acuosa de bicarbonato de sodio (4%) (la solución se ajustó hasta alcanzar un pH 6, ~150 ml). La mezcla se agitó durante 15 min. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera diluida y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano (100 ml), y la solución se trató con formaldehído acuoso al 37% (21,2 g, 10 eq.) e hidróxido acuoso 2N (10 eq.). La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante toda una noche. Después de agitar durante 0,5 h a R.T., el sobrante del hidróxido de sodio acuoso se neutralizó con NH₄Cl saturado (~150 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio al 5%. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH: DCM= 100:1-50:1), para obtener **63-3** (9,2 g, 83,6%) como una espuma blanca.

[0446] Preparación de (63-4): **63-3** (23 g, 42,0 mmol) se coevaporó con tolueno dos veces. El residuo se disolvió en DCM anhidro (250 ml) y piridina (20 ml). La solución se enfrió a -35°C. Se agregó Anhídrido triflico (24,9 g, 88,1 mmol) por goteo durante 10 minutos. La reacción se agitó durante 40 min a -35°C. Cuando el TLC (PE: EA= 2:1 y DCM: MeOH= 15:1) mostró que la reacción estuvo completa, la reacción se templó con agua (50 ml) a 0°C. La mezcla se agitó 30 minutos, se extrajo con EA. La fase orgánica se secó en Na₂SO₄ y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EA= 100:1-1:1), para obtener **63-4** (30,0 g, 88,3%) como una espuma marrón.

[0447] Preparación de (63-5): **63-4** (30 g, 36,9 mmol) se coevaporó dos veces con tolueno. El bis-triflato resultante se disolvió en DMF anhidro (150 ml), se enfrió a 0°C y se trató con hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 1,5 g, 40,6 mmol, 1,1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 1 h hasta que TLC

(DCM: MeOH = 15:1) demostró la desaparición del bis-triflato y la formación del intermediario de 2,5'-anhidro. Se agregó cloruro de litio (4,6 g, 110,7 mmol, 3 eq.), y la agitación continuó durante 2 h. La mezcla se captó en 100 ml de cloruro de amonio saturado a la mitad y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera diluida y se concentró a presión reducida para obtener **63-5**,

[0448] Preparación de (63-6): **63-5** se disolvió en THF (150 ml), y la solución se trató con hidróxido de sodio acuoso 1N (~41 ml, 40,1 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a R.T. durante 1 h. La reacción se monitoreó por LCMS. La reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado a la mitad (~60 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (sulfato de magnesio) y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía en columna (DCM: MeOH= 300:1-60:1) produjo **63-6** (18,3 g, 87,6%) como una espuma amarilla.

[0449] Preparación de (63-7): a una solución de **63-6** (18,3 g, 32,33 mmol) en DCM anhidro (150 ml) se agregó TBS-Cl (17,7 g, 64,6 mmol) e imidazol (6,6 g, 97 mmol). Se permitió el desarrollo de la reacción durante toda una noche a R.T. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía en columna (DCM: MeOH=300:1~80:1) produjo **63-7** (18,4 g, 83,7%) como una espuma blanca.

[0450] Preparación de (63-8): una solución de **63-7** (18,4 g, 27,1 mmol), DMAP (6,6 g, 54,0 mmol) y TEA (5,4 g, 54,0 mmol) en MeCN (450 ml) se trató con cloruro de 2,4,6-triisopropilbencensulfonilo (TPSCI, 16,3 g, 54,0 mmol). La mezcla se agitó a R.T. durante 3 h. NH₃ H₂O (70 ml) se agregó, y la mezcla se agitó durante 2 h. La solución se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 100:1 a 15:1), para obtener **63-8** (18,0 g) como un sólido amarillo claro.

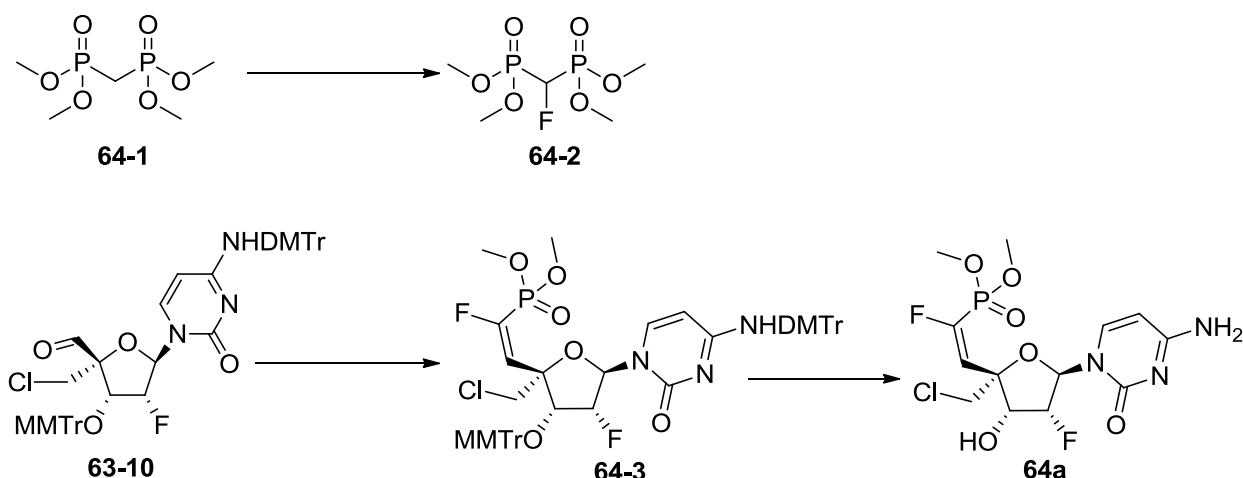
[0451] Preparación de (63-9): a una solución de **63-8** (18,0 g, 26,5 mmol) en DCM anhidro (150 ml) se agregó colidina (8,1 g, 66,3 mmol, 2,5 eq.), nitrato de plata (4,5 g, 26,5 mmol, 1,0 eq.) y DMTrCl (13,4 g, 39,7 mmol, 1,5 eq.). Se permitió el desarrollo de la reacción durante toda una noche a R.T. La mezcla se filtró. El filtrado se lavó con salmuera y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (PE: EA= 60:1~3:1) como una espuma amarilla. La espuma se disolvió en THF (150 ml), y se agregó TBAF (10,4 g, 39,7 mmol, 1,5 eq.). Se permitió el desarrollo de la reacción durante toda una noche a R.T. La mezcla se concentró, se lavó con salmuera y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ y se concentró. La purificación del residuo por

cromatografía en columna (PE: EA =60:1~EA) produjo **63-9** (21,3 g, 92,4%) como una espuma amarilla.

[0452] Preparación de (63-10): a una solución de **63-9** (2,0 g, 2,3 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se agregó Peryodinano Dess-Martin (1,95 g, 4,6 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a R.T. durante 5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con una mezcla de Na₂S₂O₃ acuoso saturado y NaHCO₃ acuoso saturado. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (PE: EtOAc = 2: 1), para obtener **63-10** (1,8 g, 90%) como un sólido amarillo.

[0453] Preparación de (63-11): a una solución de metilendifosfonato de tetrametilo (390 mg, 1,68 mmol) en THF anhidro (10 ml) se agregó NaH (84 mg, 2,1 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Una solución de **63-10** (1,2 g, 1,4 mmol) en THF anhidro (10 ml) se agregó por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 1 h. La reacción se templó mediante NH₄Cl acuoso saturado, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH = 150: 1), para obtener **63-11** (1,2 g, 88,2%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 M Hz) δ 8,51 (s, 1H), 7,46-7,09 (m, 22H), 6,88-6,82 (m, 6H), 6,62 (q, *J*₁ = 17,2 Hz, *J*₂ = 22,4 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,86-5,75 (m, 2H), 5,43 (d, *J* = 25,2 Hz, 1H), 4,63 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 21,2 Hz, 1H), 4,45 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,72 (s, 9H), 3,53 (q, *J* = 11,2 Hz, *J* = 16,0 Hz, 6H). ESI-MS: *m/z* 971,59 [M + H]⁺.

[0454] Preparación de (63a): una solución de **63-11** (1,0 g, 1,03 mmol) en HOAc al 80% (46 ml) se agitó a 80-90°C durante 2 h. El solvente se eliminó, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM: MeOH = 20: 1), para obtener un intermediario (337 mg, 82,3%) como un sólido blanco. El intermediario se disolvió en MeOH y se agregó Pd/C mojado (300 mg). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H₂ (1 atm) durante 1 h y luego se filtró. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 20:1), para obtener **63a** (192 mg, 63,9%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,70(dd, *J* = 2,0 Hz, *J* = 21,6 Hz,1H), 5,31(m, 1H), 4,67 (dd, *J* = 5,6 Hz, *J* = 19,6 Hz,1H), 3,80(m, 2H), 3,75 (2d, *J* = 2,4 Hz, 6H), 1,92-2,20 (m, 4H). ³¹P NMR (CD₃OD, 162 MHz) δ 35,77, ESI-MS: *m/z* 400,0 [M + H]⁺.

EJEMPLO 61**Preparación del compuesto (64a)**

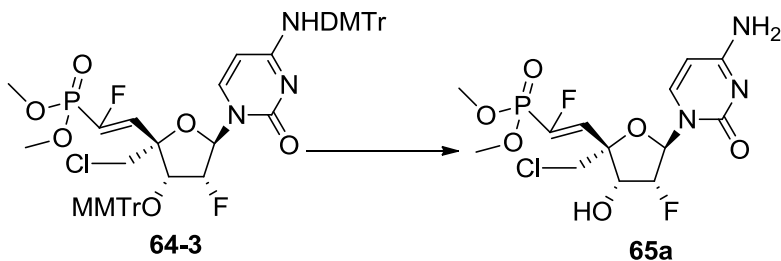
[0455] Preparación de (64-2): a una solución de **64-1** (1,0 g, 4,3 mmol) en THF (20 ml) se agregó NaH (120 mg, 3,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó Selectfluor (1,2 g, 3,4 mmol) en la mezcla de reacción. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice y se eluyó con EA para obtener **64-2** (500 mg, 57%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 5,65 (dt, $J = 14,0$ Hz, $J = 44,8$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 9,6$ Hz, 12H).

[0456] Preparación de (64-3): a una solución del compuesto **64-2** (390 mg, 1,68 mmol) en THF anhidro (10 ml) se agregó NaH (84 mg, 2,1 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se agregó una solución de **63-10** (1,2 g, 1,4 mmol) en THF anhidro (10 ml) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 1 h. La reacción se templó con NH_4Cl acuoso saturado y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 150: 1), para obtener en bruto **64-3** (1,2 g, 88,2%) como un sólido amarillo.

[0457] Preparación de (64a): una solución de **64-3** en bruto (230 mg, 0,23 mmol) en HOAc al 80% (3 ml) se agitó a 80-90°C durante 2 h. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (se eluyó con DCM: MeOH= 20:1), para obtener **64a** (54 mg, 53,7%) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7,69 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 6,62-6,78 (m, 1H), 6,40 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,03-6,07 (m, 1H), 5,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,61-5,64 (m, 1H), 5,48-5,51 (m, 1H), 4,60-4,64 (m, 1H), 4,38 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,75 (2d, $J = 11,6$ Hz, 6H). ESI-MS: m/z 416,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 62

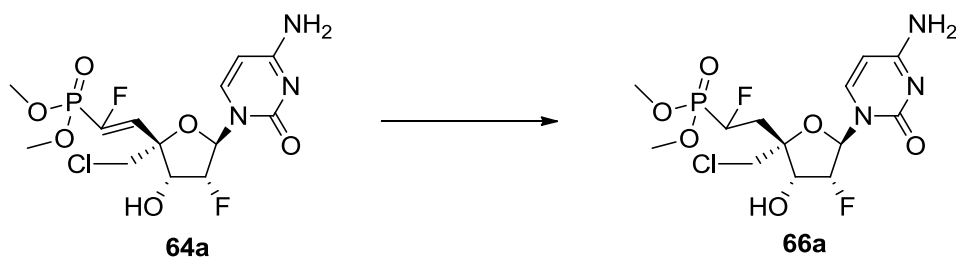
Preparación del compuesto (65a)



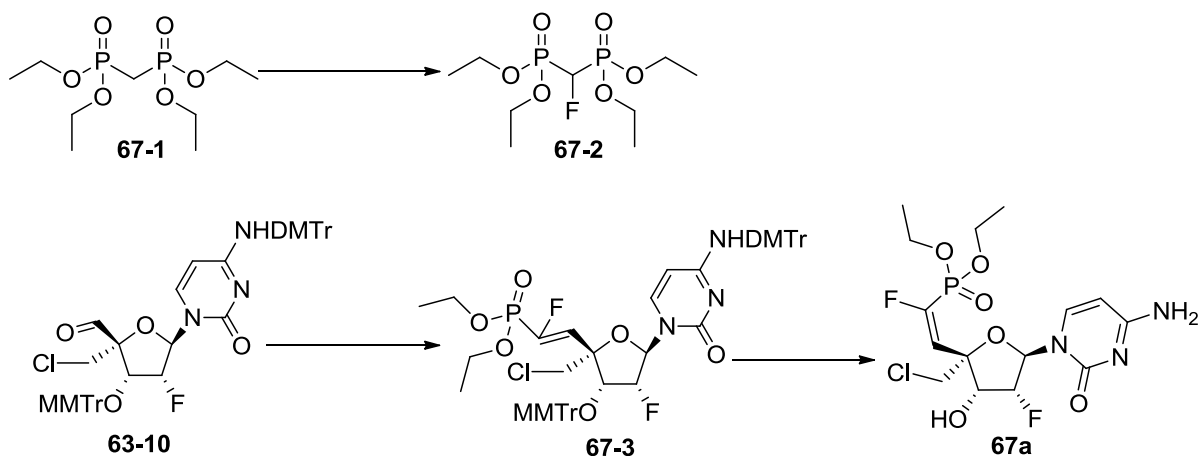
[0458] Una solución de en bruto **64-3** (230 mg, 0,23 mmol) en HOAc al 80% (3 ml) se agitó a 80-90⁰C durante 2 h. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (se eluyó con DCM: MeOH= 20:1), para obtener **64a** (52 mg, 33,7%) como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,25-6,28 (m, 1H), 5,86-6,02 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,31 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,73 (2d, *J* = 11,6 Hz, 6H).

EJEMPLO 63

Preparación del compuesto (66a)



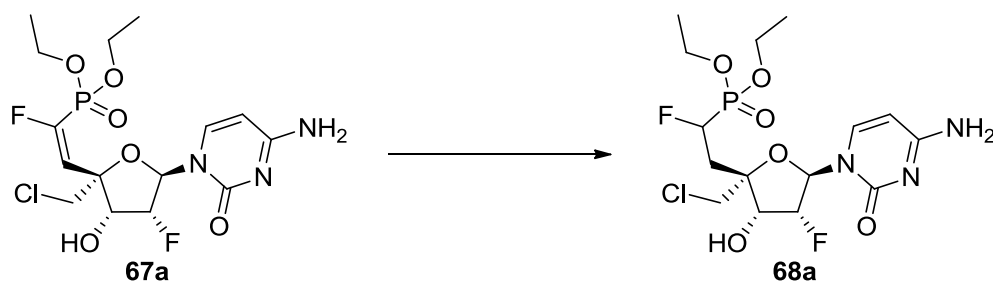
[0459] Una solución de **64a** (130 mg, 0,3 mmol) en EA:MeOH (5:1, 20 ml) se agitó en atmósfera de H₂ (15 Psi) a R.T. durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 20: 1), para obtener **66a** (70 mg, 54%) como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,58-5,80 (m, 1H), 5,26-5,47 (m, 2H), 4,97-5,03 (m, 1H), 5,58-5,80 (m, 1H), 3,73-3,94 (m, 6H), 2,33-2,59 (m, 2H). ESI-MS: *m/z* 418,3 [M + H]⁺.

EJEMPLO 64**Preparación del compuesto (67a)**

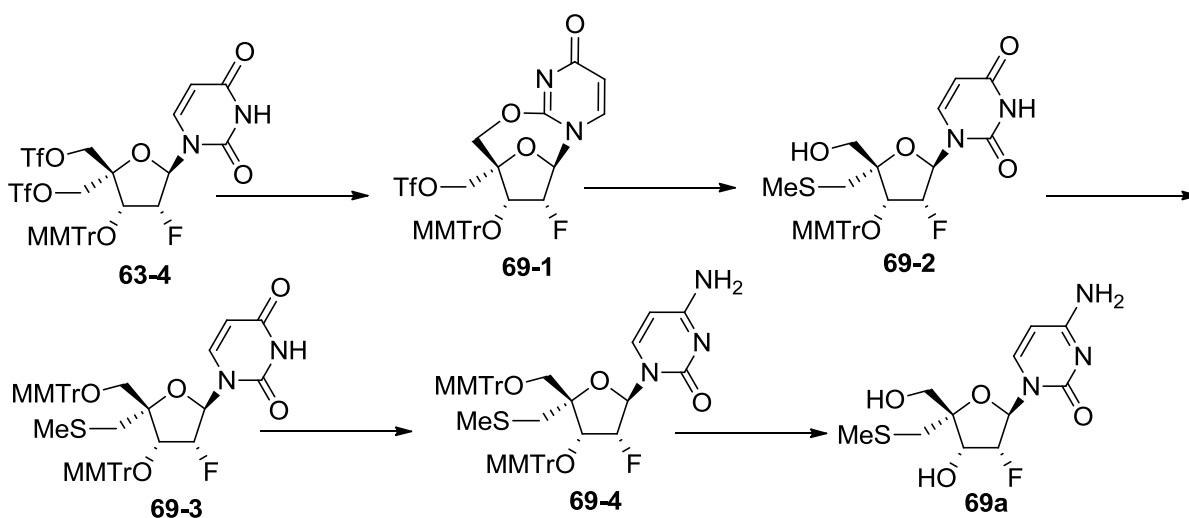
[0460] Preparación de (67-2): a una solución de **67-1** (2,0 g, 6,9 mmol) en THF (20 ml) se agregó NaH (110 mg, 2,8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó Selectfluor (5,0 g, 13,6 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se templó con NH₄Cl saturado y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró, para obtener el producto en bruto. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (se eluyó con EA), para obtener **67-2** (600 mg, 28,3%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 5,65 (dt, *J* = 14,0 Hz, *J* = 44,8 Hz, 1H), 4,24-4,46 (m, 8H), 1,35-1,39 (m, 12H).

[0461] Preparación de (67-3): a una solución de **67-2** (2,14 g, 7,0 mmol) en THF anhidro (10 ml) se agregó NaH (84 mg, 2,1 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Una solución de **63-10** (3,0 g, 3,5 mmol) en THF anhidro (10 ml) se agregó por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 1 h. La reacción se templó con NH₄Cl acuoso saturado y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH=150: 1), para obtener en bruto **67-3** (2,9 g, 79,5%) como un sólido amarillo.

[0462] Preparación de (67a): una solución de **67-3** en bruto (1,0 g, 0,98 mmol) en HOAc al 80% (25 ml) se agitó a 80-90°C durante 2 h. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (se eluyó con DCM: MeOH= 20:1), para obtener **67a** (133 mg, 32,5%) como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 6,33-6,69 (m, 1H), 6,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,00-6,05 (m, 1H), 5,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,45-5,61 (m, 1H), 4,60-4,63 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 5H), 1,23-1,29 (m, 6H). ³¹P NMR (DMSO, 162 MHz) δ 1,93, 1,30, ESI-MS: *m/z* 466,1 [M + Na]⁺.

EJEMPLO 65**Preparación del compuesto (68a)**

[0463] A una solución de **67a** (130 mg, 0,29 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó en atmósfera de H₂ (15 Psi) a R.T. durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (se eluyó con DCM: MeOH= 20:1), para obtener una mezcla de diastereómeros de **68a** (90 mg, 69,2%) como un sólido blanco. ¹H NMR (DMSO, 400 MHz) δ 7,61-7,68 (m, 1H), 7,28-7,38 (m, 2H), 5,89-5,95 (m, 1H), 5,58-5,79 (m, 2H), 5,18-5,39 (m, 2H), 4,53-4,85 (m, 1H), 4,04-4,39 (m, 4H), 3,71-3,83 (m, 2H), 2,21-2,35 (m, 2H), 1,21-1,27 (m, 6H). ³¹P NMR (DMSO, 162 MHz) δ 18,2, 18,02, 17,73, 17,56, ESI-MS: m/z 446,1 [M + H]⁺

EJEMPLO 66**Preparación del compuesto (69a)**

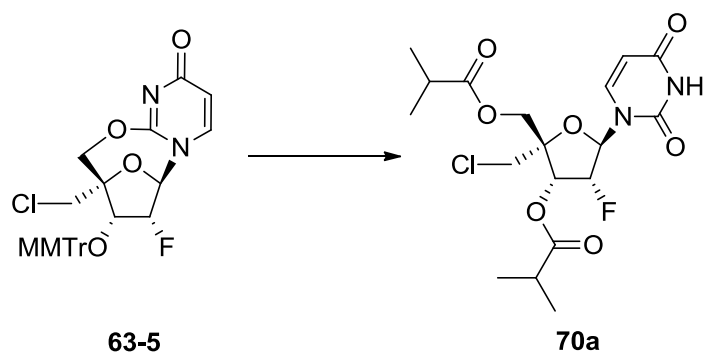
[0464] Preparación de (69-1): **63-4** (3,0 g, 3,69 mmol) se coevaporó dos veces con tolueno. El bis-triflato resultante se disolvió en DMF anhidro (20 ml). La solución se enfrió a 0°C y se trató con hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 177 mg, 0,43 mmol). La reacción se agitó a R.T. durante 1 h (el TLC (PE: EA =2:1) mostró la desaparición completa del bis-triflato y la formación límpida del intermediario 2',5'-anhidro). La mezcla de reacción se usó para el siguiente paso sin más procesamiento.

[0465] Preparación de (69-2): a la mezcla de reacción agitada anterior se agregó NaSMe (9,0 g, 0,13 mmol) y 15-corona-5 (4,87 g, 22,14 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a R.T. durante 2 h (el TLC (PE: EA= 1:1) mostró que la reacción estaba completa). La reacción se templó con agua. La mezcla se extrajo por EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó en MgSO₄. La mezcla se filtró y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA= 5:2), para obtener **69-2** (1,23 g, 59,0%) como una espuma blanca.

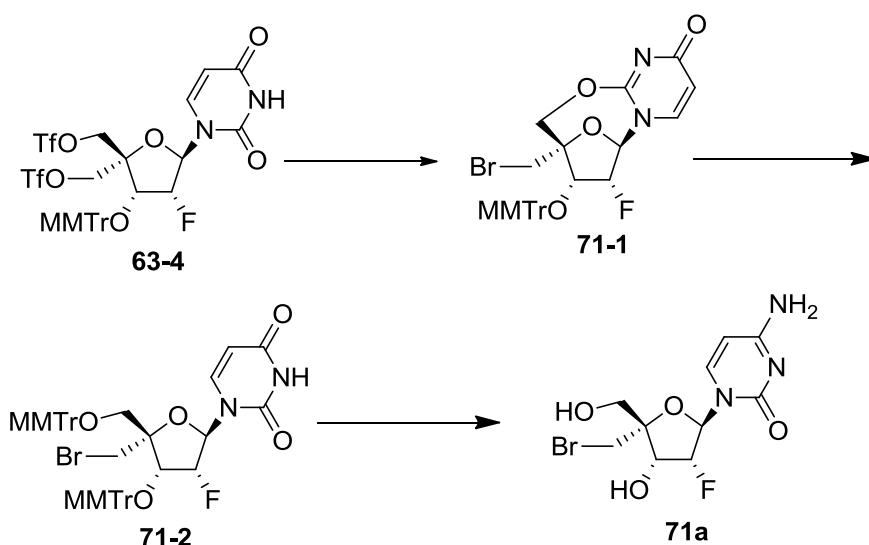
[0466] Preparación de (69-3): a una solución agitada de **69-2** (1,34 g, 2,32 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se agregó MMTTrCl (1,32 g, 4,64 mmol), AgNO₃ (1,17 g, 6,96 mmol) y colidina (1,41 g, 11,6 mmol) a R.T. en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 1 h (el TLC (PE: EA= 1:1) mostró que la reacción estaba completa). La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA= 8:1), para obtener **69-3** (1,31g, 66,5%) como una espuma blanca.

[0467] Preparación de (69-4): a una solución de **69-3** (900 mg, 1,06 mmol) en MeCN anhidro (9 ml) se agregó DMAP (259 mg, 2,12 mmol), TEA (214 mg, 2,12 mmol) y TPSCI (640 mg, 2,12 mmol) a R.T. en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 2 h (el TLC (DCM: MeOH=10:1) mostró que la reacción estaba completa). Se agregó NH₄OH (10 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante otra 1 h (LCMS mostró que la reacción estaba completa). La solución se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con 1M HCl, NaHCO₃ saturado y salmuera, y se secó en MgSO₄. La mezcla se filtró y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 70:1), para obtener **69-4** (870 mg, 68,5%) como un sólido blanco.

[0468] Preparación de (69a): **69-4** (800 mg, 0,95 mmol) se disolvió en HOAc al 80% ac. (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 75°C durante toda una noche (LCMS mostró que la reacción estaba completa). La mezcla de reacción se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 15:1), para obtener **69a** (180 mg, 62,5%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 3,2 Hz J = 15,6 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,05 (dt, J = 4,8 Hz, J = 53,6 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 5,2 Hz J = 17,6 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,84 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H). ESI-MS: m/z 305,8 [M + H]⁺

EJEMPLO 67**Preparación del compuesto (70a)**

[0469] A una solución de **63-5** (100 g, 182,5 mmol) en MeCN (2 L) se agregó 6N HCl ac. (15 g). La mezcla se agitó a 40°C durante 7 h, y luego se neutralizó hasta alcanzar un pH = 5~6 con una solución de amoníaco al 25% (~8 g). La mezcla se filtró para obtener un sólido, que se volvió a lavar mediante PE para obtener un intermediario (32,2 g, 60%) como un sólido blanco. A una mezcla del intermediario (32,2 g, 109,5 mmol), TEA (22,1 g, 219 mmol) y DMAP (1,34 g, 11 mmol) en MeCN (1 L) se agregó isobutírico anhidro (69,2 g, 438 mmol). La mezcla se agitó a R.T. durante 3 h. La reacción se templó mediante la incorporación de agua (200 ml) y se extrajo con 2-Me-THF (800 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró, para obtener un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice (tolueno al 10% en heptano), para obtener **70a** (42,3 g, 89%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,95 (dd, J = 2,8, 20,4 Hz, 1H), 5,55-5,74 (m, 3H), 4,33-4,41 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,57-2,72 (m, 2H), 1,14-1,22 (m, 12H).

EJEMPLO 68**Preparación del compuesto (71a)**

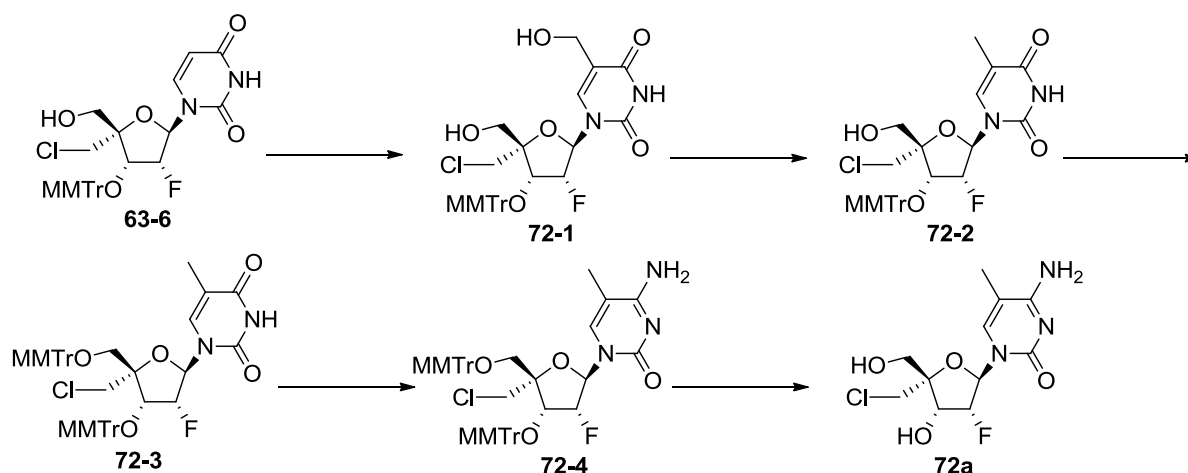
[0470] Preparación de (71-1): a una solución de **63-4** (4,2 g, 5,17 mmol) en DMF (50 ml) a 0°C, se agregó NaH (227 mg de dispersión al 60%, 5,7 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, y luego se agregó LiBr (1,34 g, 15,5 mmol). La mezcla se agitó durante toda una noche a R.T., se diluyó con EA (150 ml) y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EA al 10% en PE para obtener **71-1** como un sólido amarillo (2 g, 66%)

[0471] Preparación de (71-2): a una solución de **71-1** (1,74 g, 2,9 mmol) en THF (20 ml) a 0°C, se agregó NaOH 1N (3,2 ml, 3,2 mmol), y la mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla se dividió entre EA (100 ml) y agua (20 ml), y la capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, se eluyó con EA al 20% en PE para obtener el derivado 5'-OH como un sólido amarillo (1,6 g, 90%).

[0472] A una solución del derivado 5'-OH (2,3 g, 3,76 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se agregaron colidina (0,8 g, 6,7 mol) y MMTrCl (2,7 g, 8,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante toda una noche. La mezcla se filtró y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice se eluyó con EA al 10% en PE para obtener **71-2** como un sólido amarillo (2,4 g, 73%).

[0473] Preparación de (71a): a una solución de **71-2** (2,4 g, 2,72 mmol) en CH₃CN anhidro (30 ml) se agregaron TPSCI (1,65 g, 5,44 mmol), DMAP (0,663 g, 5,44 mmol) y NEt₃ (1,5 ml) a R.T. La mezcla se agitó a R.T. durante 3 h, y se agregó amoníaco acuoso al 28% (30 ml). La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA (150 ml) y se lavó sucesivamente con agua, NaHCO₃ saturado acuoso y salmuera. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice se eluyó con MeOH al 2% en DCM para obtener un derivado de citidina como un sólido amarillo (1,5 g, 62%).

[0474] El derivado de citidina (1,35 g, 1,5 mmol) se disolvió en AcOH al 80% (40 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando MeOH al 5% en DCM como eluato, para obtener **71a** como un sólido blanco (180 mg, 35 %). ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,12 (dd, J = 3,6 Hz, J = 15,6 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 4,8 Hz, J = 53,2 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 5,2 Hz, J = 16,4 Hz, 1H), 3,95 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,76 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 11,2 Hz, 1H); ESI-TOF-MS: m/z 337,9 [M + H]⁺.

EJEMPLO 69**Preparación del compuesto (72a)**

[0475] Preparación de (72-1): a una solución de **63-6** (1,0 g, 1,8 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agregó TEA (3 ml) y 37% HCHO (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 h a 60°C. La reacción se concentró hasta secar al vacío, y el residuo se purificó por columna, en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 100:1-30:1), para obtener **72-1** (470 mg, 45%) como una espuma blanca. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,4 (s, 1H), 7,27-7,49 (m, 13H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,90-4,95 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 5,2 Hz, J = 23,6 Hz, 1H), 3,96-4,07 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,50-3,62 (m, 1H), 3,37-3,39 (m, 1H), ESI-TOF-MS: m/z 596,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

[0476] Preparación de (72-2): a una solución de **72-1** (430 mg, 0,72 mmol) en dioxano (2 ml) se agregó 30% CH_3COOH (0,7 ml) y PtO_2 (290 mg). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H_2 (1atm) a R.T. durante 2 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró hasta secar. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 100:1-30:1), para obtener **72-2** (268 mg, 64%) como una espuma blanca. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 11,3 (s, 1H), 7,27-7,46 (m, 13H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,78 (d, J = 20,8 Hz, 1H), 5,06-5,08 (t, J = 20,8 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 4,2 Hz, J = 24,4 Hz, 1H), 3,94-4,04 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,59-3,63 (m, 1H), 3,52-3,53 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H), 1,66 (s, 3H). ESI-TOF-MS: m/z 580,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

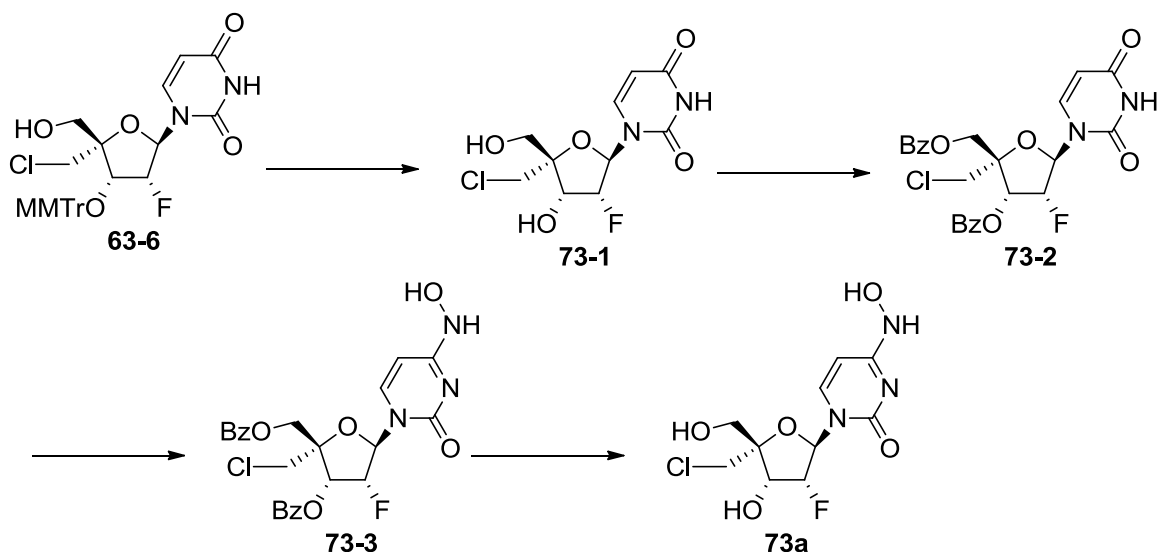
[0477] Preparación de (72-3): a una solución de **72-2** (260 mg, 0,45 mmol) en DCM anhidro (3 ml) se agregó AgNO_3 (228 mg, 1,35 mmol), colidina (223 mg, 1,8 mmol) y MMTrCl (456 mg, 1,35 mmol). La mezcla se agitó a R.T. durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró hasta secar. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 50:1-3:1), para obtener **72-3** (303 mg, 80%) como una espuma blanca.

[0478] Preparación de (72-4): a una solución de **72-3** (300 mg, 0,35 mmol) en CH₃CN anhidro (3 ml) se agregó DMAP (107 mg, 0,88 mmol), TEA (141 mg, 1,4 mmol) y TPSCI (106 mg, 0,35 mmol) a R.T. La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 4 h. NH₄OH (1 ml) se agregó, y la mezcla se agitó a R.T. durante otra 1 h. El solvente se eliminó, y el residuo se dividió entre EA y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera dos veces, se secó y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 50:1-3:1), para obtener **72-4** (270 mg, 90%) como una espuma blanca.

[0479] Preparación de (72a): **72-4** (260 mg, 0,31 mmol) in 10 ml de 60% HCOOH se agitó a R.T. durante 2 h. El solvente se eliminó, y el residuo se lavó con EA para obtener **72a** (31 mg, 32%) como un polvo blanco. ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7,85 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 4,0 Hz, *J* = 15,2 Hz, 1H), 5,08-5,22 (m, 1H), 4,58 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 14,8 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,74-3,84 (m, 3H), 1,94 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H). ESI-TOF-MS: *m/z* 307,9 [M + H]⁺.

EJEMPLO 70

Preparación del compuesto (73a)



[0480] Preparación de (73-1): **63-6** (600 mg, 1,06 mmol) in ácido fórmico (5 ml, 80% in agua) se agitó a R.T. durante toda una noche. La completitud de la reacción se determinó por TLC (DCM: MeOH= 10:1). El solvente se eliminó para obtener en bruto **73-1** (290 mg, 93,2%).

[0481] Preparación de (73-2): a una solución de **73-1** (290 mg, 0,98 mmol) en piridina (5 ml) y acetonitrilo (5 ml) se agregó BzCl (371 mg, 2,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 0,5 h. La reacción se entibió a R.T. y se agitó durante 2 h. La completitud de la reacción se determinó por LCMS. La reacción se templó con agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una

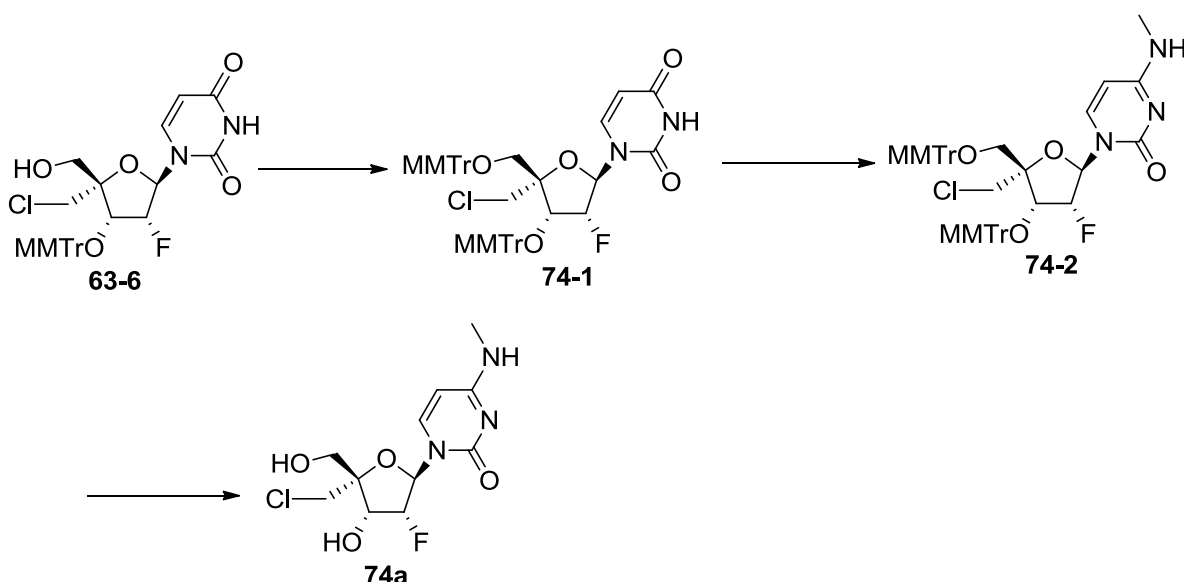
columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 200:1), para obtener **73-2** (245 mg, 49,8%) como un sólido blanco.

[0482] Preparación de (73-3): a una solución de **73-2** (245 mg, 0,49 mmol) en acetonitrilo anhidro (2,5 ml) se agregó TPSCI (394 mg, 0,98 mmol), DMAP (119,5 mg, 0,98 mmol) y TEA (98 mg, 0,98 mmol). La mezcla se agitó a R.T. durante 3 h. Se agregaron $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (68 mg, 0,98 mmol) y DBU (368 mg, 1,47 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con 1M HCl, NaHCO_3 saturado y salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 20:1), para obtener **73-3** (49 mg, 32,9%) como un sólido blanco.

[0483] Preparación de (73a): **73-3** (49 mg, 0,1 mmol) in NH_3/MeOH (30 ml) se agitó a R.T. durante 2 días. El solvente se eliminó. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 30:1), para obtener **73a** (12,9 mg, 44,0%) como un sólido blanco. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10,07 (brs, 1H), 9,68 (brs, 1H), 7,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,06 (dd, $J = 6,4$ Hz, $J = 13,6$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,36 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 5,16 (dt, $J = 5,2$ Hz, $J = 53,6$ Hz, 1H), 4,31-4,35 (m, 1H), 3,58-3,76 (m, 2H), 3,57-3,58 (m, 2H). ESI-TOF-MS: m/z 308,1 $[\text{M} - \text{H}]^+$.

EJEMPLO 71

Preparación del compuesto (74a)

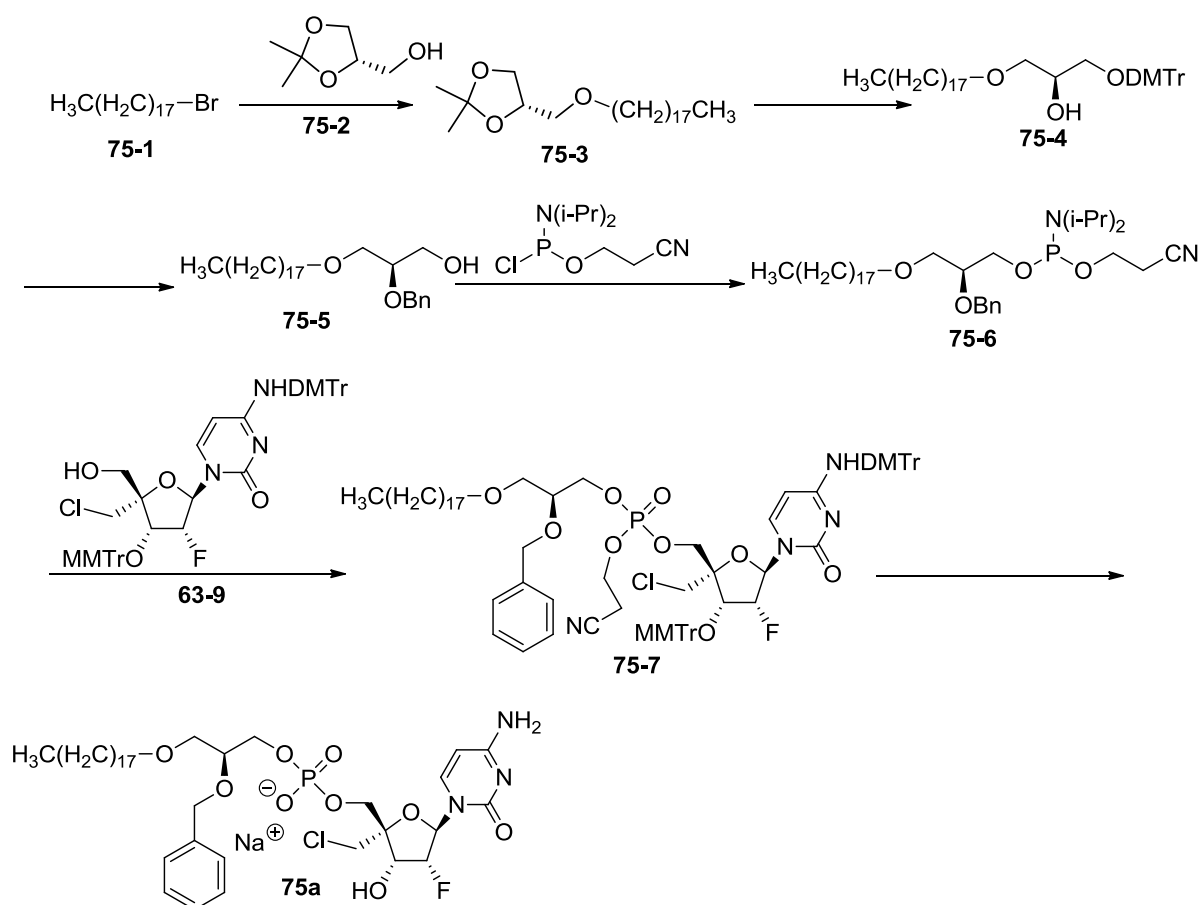


[0484] Preparación de (74-1): a una solución de **63-6** (1,2 g, 2,12 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se agregaron colidina (750 mg, 6,51 mol) y MMTroCl (2,6 g, 8,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante toda una noche. La reacción se filtró y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 saturado acuoso y salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó en

una columna de gel de sílice se eluyó con EA al 10% en PE para obtener **74-1** como un sólido amarillo (1,4 g, 72%).

[0485] Preparación de (74-2): a una solución agitada de **74-1** (600 mg, 0,715 mmol) en acetonitrilo anhidro (6 ml) se agregaron TPSCI (432 mg, 1,43 mmol), DMAP (174 mg, 1,43 mmol) y TEA (144 mg, 1,43 mmol). La mezcla se agitó a R.T. durante 2 h. Se determinó que la reacción estaba completa por TLC (DCM: MeOH= 10:1). Se agregó CH_3NH_2 (310 mg, 10 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lavó con 1M HCl, NaHCO_3 saturado y salmuera. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó por TLC prep (DCM: MeOH= 10:1), para obtener **74-2** (307 mg, 50,45%) como un sólido blanco.

[0486] Preparación de (74a): **74-2** (300 mg, 0,352 mmol) en ácido fórmico (10 ml, 80% en agua) se agitó a R.T. durante toda una noche. Se determinó que la reacción estaba completa por TLC (DCM: MeOH= 10:1). El solvente se eliminó hasta secar. El residuo se disolvió en 20 ml de metanol. Se agregó amoníaco (0,5 ml), y la mezcla se agitó a R.T. durante 5 minutos. El solvente se eliminó, y el residuo se lavó con PE (5X), para obtener **74a** (103 mg, 95,3%) como un sólido blanco. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7,79 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,10 (dd, J = 4,4 Hz, J = 14,8 Hz, 1H), 5,97 (brs, 1H), 5,73 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,39 (brs, 1H), 5,08 (dt, J = 4,2 Hz, J = 53,2 Hz, 1H), 4,37-4,40 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,54-3,70 (m, 2H), 2,73 (d, J = 4,4 Hz, 3H). ESI-TOF-MS: m/z 308,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 72**Preparación del compuesto (75a)**

[0487] Preparación de (75-3): a una solución agitada de **75-1** (20,0 g, 151 mmol) en THF anhidro (200 ml) se agregó NaH (7,8 g, 196 mmol) de a porciones a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h, y **75-2** (65,0 g, 196 mmol) se agregó por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a R.T. durante 10 h. La reacción se templó con agua y se extrajo con EA. La reacción se lavó con salmuera, y la capa orgánica se concentró para obtener en bruto **75-3** (72 g).

[0488] Preparación de (75-4): **75-3** (72 g, 151 mmol) en bruto se disolvió con 80% CH_3COOH (300 ml) y se agitó durante 10 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera sucesivamente. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró hasta secar. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para obtener el intermediario en bruto, el cual se disolvió en piridina anhidra (80 ml) y DCM (400 ml). Una solución de DMTTrCl (56,0 g, 166 mmol) en DCM (150 ml) se agregó por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a R.T. durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró hasta secar, y el residuo se purificó por columna en gel de sílice (PE: EA= 2:1), para obtener **75-4** (58,5 g, 61%).

[0489] Preparación de (75-5): a una solución agitada de **75-4** (10,0 g, 15,5 mmol) en DMF anhidro (80 ml) se agregó NaH (0,8 g, 20 mmol) a 0°C. La

mezcla se agitó a R.T. durante 1 h, y BnBr (33,8 g, 20 mmol) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 10 h. La reacción se templó con agua y se extrajo con EA. La reacción se lavó con salmuera, y la capa orgánica se concentró para obtener el intermediario en bruto (10,5 g, 92%) como una espuma blanca. El intermediario en bruto (10,2 g, 13,8 mmol) in 80% CH₃COOH (100 ml) se agitó a R.T. durante 12 h. El solvente se eliminó. El residuo se disolvió en EA, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera sucesivamente, se secó y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice dos veces (PE: EA= 3:1), para obtener **75-5** (4,2 g, 70%) como una espuma blanca.

[0490] Preparación de (75-6): a una solución de **75-5** (4,0 g, 9,2 mmol) en CH₃CN anhidro (30 ml) se agregó DIPEA (6,1 g, 47,6 mmol) y 2-cyanoetilo N,N-diisopropilclorofosforamidita (2,8 g, 11,9 mmol). La mezcla se agitó a R.T. durante 2 h. El solvente se eliminó, y el residuo se dividió entre EA y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó en MgSO₄ y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA= 3:1), para obtener **75-6** (5,1g, 88 %) como un sólido blanco.

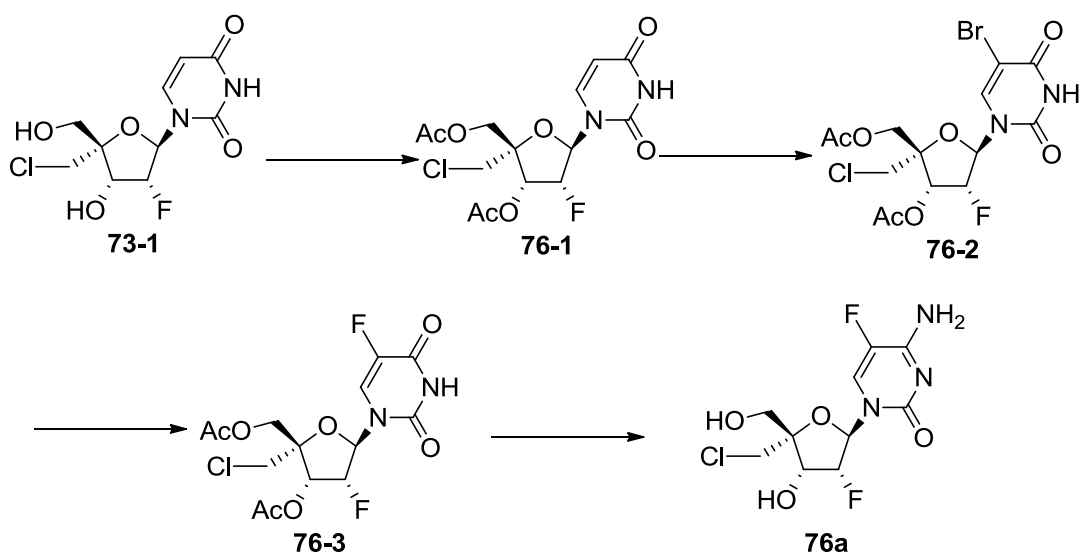
[0491] Preparación de (75-7): a una solución de **75-6** (1,0 g, 1,6 mmol) y **63-9** (925 mg, 1,1 mmol) en MeCN anhidro (1 ml) se agregó tetrazol (12 ml, 0,45M en MeCN, 5,5 mmol) por goteo a R.T. Después de que se agitó durante 3 h, se agregó TBDPH (0,96 ml, 5M 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a R.T. durante 1 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con Na₂SO₃ saturado y salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EA = 50:1 a 1:1), para obtener **75-7** (1,1 g, 73,3%) como un sólido blanco.

[0492] Preparación de (75a): **75-7** (1,0 g, 0,7 mmol) in 60% HCOOH (3 ml) se agitó a R.T. durante 12 h. El solvente se eliminó. El residuo se disolvió en EA y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera sucesivamente, se secó y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó dos veces en una columna de gel de sílice (DCM: MeOH= 30:1), para obtener en bruto **75a** (510 mg, 86%) como una espuma blanca. A una solución de **75a** en bruto (275 mg, 0,33 mmol) en C₂H₅OH se agregaron unas pocas gotas de NaOH 1N, hasta que el pH fue de ~7,0. La mezcla se agitó durante 0,5 h. La mezcla se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó por HPLC (MeCN y agua, sistema neutro), para obtener **75a** (sal sódica, 170 mg, 64%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,23-7,37 (m, 5H), 6,22 (dd, J = 3,6 Hz, J = 14,4 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,01-5,16 (m, 1H), 4,63-4,72 (m, 2H), 4,52-4,11 (m, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 3,91-4,09 (m, 3H), 3,69-3,81 (m, 3H), 3,51-3,60 (m, 2H), 3,41-3,45 (m, 2H), 1,48-1,55 (m, 2H), 1,21-1,35 (m, 32H),

0,87-0,91 (m, 3H). ^{31}P NMR (CD_3OD , 162 MHz) δ -0,223, ESI-TOF-MS: m/z 788,3 $[\text{M} - \text{H}]^+$.

EJEMPLO 73

Preparación del compuesto (76a)



[0493] Preparación de (76-1): a una solución de **73-1** (4,1 g, 13,95 mmol) en piridina (40 ml) se agregó Ac_2O (3,13 g, 30,68 mmol) at R.T., y la mezcla se agitó durante toda una noche. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA= 3:1), para obtener **76-1** (4,0 g, 75,9%).

[0494] Preparación de (76-2): a una solución de **76-1** (1,3 g, 3,44 mmol) en piridina (20 ml) se agregó NBS (1,22 g, 6,88mmol) at R.T., y la mezcla se agitó durante toda una noche. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA= 4:1), para obtener **76-2** (1,43 g, 72,2%).

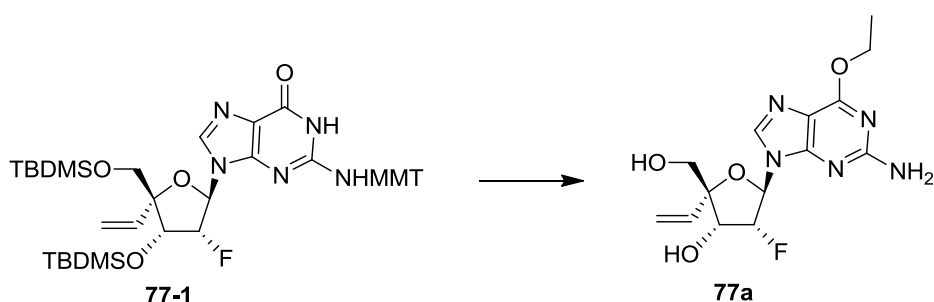
[0495] Preparación de (76-3): a una solución de **76-2** (770 mg, 1,68 mmol) en dioxano (10 ml) se agregó Me_6Sn_2 (1,1 g, 3,36 mmol) y $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (100 mg) bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se calentó a 80°C durante 4 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice para obtener un intermediario (400 mg, 43,96%). A una solución del intermediario (330 mg, 0,61 mmol) en MeCN anhidro (3 ml) se agregó Selectflour® (462 mg, 1,34 mmol) a R.T. La mezcla se agitó a R.T. durante 2 días. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA= 4:1), para obtener **76-3** (100 mg, 41,5%).

[0496] Preparación de (76a): a una solución de **76-3** (100 mg, 0,25 mmol) en MeCN (2 ml) se agregó DMAP (62 mg, 0,51mmol), TEA (51 mg, 0,51 mmol) y TPSCI (153 mg, 0,51 mmol). La mezcla se agitó a R.T. durante 0,5 h. Se agregó $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,75 ml). La mezcla se agitó a R.T. durante 0,5 h. La mezcla se extrajo con EtOAc y se lavó con 1N HCl y salmuera. La capa orgánica se secó y

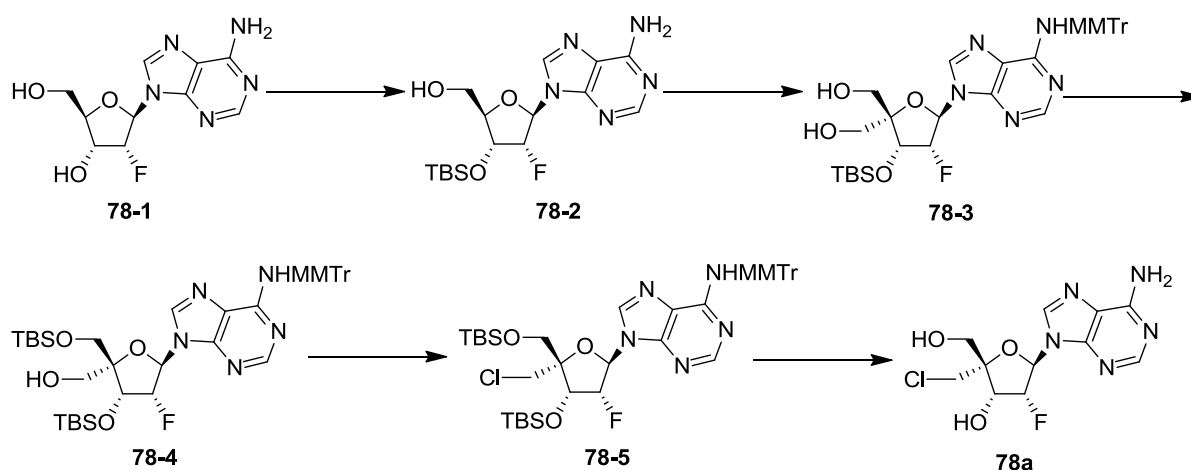
se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA= 1:1), para obtener un intermediario (60 mg, 60,1%). El intermediario (50 mg, 0,13 mmol) in NH_3/MeOH (5 ml) se agitó a R.T. durante 3 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH: DCM= 1:10), para obtener **76a** (30 mg, 76,2%). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 8,25 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,00 (dt, J = 4,0 Hz, J = 53,2 Hz, 1H), 4,48-4,54 (m, 1H), 3,73-3,95 (m, 4H). ESI-TOF-MS: m/z 312,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 74

Preparación del compuesto (77a)



[0497] Se disolvieron **77-1** (680 mg, 0,8 mmol) y trifenilfosfina (312 mg, 1,2 mmol) en la mezcla de 5 ml de dioxina y 0,25 ml de etanol seco. Se agregó una solución de azadicarboxilato de diisopropilo (solución al 40% en peso en tolueno, 1,28 mmol) en 3 ml de dioxano, y la mezcla se agitó a R.T. durante 2 h. La mezcla se evaporó hasta secar. El residuo se disolvió en 10 ml de THF, se enfrió a 4°C y se agregaron 2 equivalentes de TBAF en THF. La mezcla se entibió hasta la R.T. y el solvente se evaporó. El nucleósido resultante se trató con HCOOH al 80% a R.T. durante 3 h, y luego el ácido se evaporó. Se aisló mediante cromatografía en gel de sílice isocrático usando una mezcla de DCM (950 ml), MeOH (50 ml), y NH_4OH (2,5 ml) para la elución produjo **77a** (80mg, 30%). ^1H -NMR ($\text{DMSO}-\text{D}_6$) δ : 8,06 (s, 1H), 6,41 (s, 2H), 6,11-6,06 (dd, 1H), 5,98-5,89 (dd, 1H), 5,65-5,64 (d, 1H), 5,34-5,26 (m, 2H), 5,18-5,11 (m, 1H), 4,58-4,50 (dt, 1H), 4,42-4,36 (q, 2H), 3,50-3,28 (m, 2H), 1,30 (t, 3H). MS: 384 ($\text{M}-1+\text{HCOOH}$).

EJEMPLO 75**Preparación del compuesto (78a)**

[0498] Preparación de (78-2): a una solución de **78-1** (10,0 g, 37,17 mmol) en piridina anhidra (100 ml) se agregaron imidazol (9,54 g, 140,4 mmol) y TBSCl (21,1 g, 140,4 mmol) a 25 °C. La solución se agitó a 25 °C durante 15 h. La solución se concentró hasta secar a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE/EA = 10:1 a 2:1), para obtener un intermediario (11,8 g, 64%). A una solución enfriada con hielo del intermediario (11,8 g, 23,7 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) se agregó una solución de monohidrato de ácido p-toluensulfónico (8,2 g, 47,5 mmol) en una porción pequeña en N₂. La mezcla se agitó a 25°C durante 30 min, y luego se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo, que se purificó por gel de sílice (PE/EA = 10:1 a 1:1), para obtener **78-2** (6,7 g, 74%) como un sólido.

[0499] Preparación de (78-3): a una solución de **78-2** (6,7 g, 17,5 mmol) en piridina anhidra (50 ml) se agregó TMSCl (2,8 g, 26,2 mmol) en pequeñas porciones a 0°C en N₂. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante toda una noche. AgNO₃ (77,8 g, 510 mmol) y MMTTrCl (156,8 g, 510 mmol) en piridina anhidra (50 ml) se agregó en pequeñas porciones en N₂. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante toda una noche. Se agregó amoníaco (30 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró a través de un embudo Buchner, y el filtrado se lavó con solución de NaHCO₃ saturada y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 10:1 to 2:1) produjo un derivado protegido con amina (6,1 g, 53%). A una solución de piridina (142 mg, 1,8

mmol) en DMSO anhidro (2 ml) a 0°C se agregó TFA (1,3 mg, 0,9 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a 25°C hasta que se formó una solución transparente. La solución luego se agregó a una solución del derivado protegido con amina (1,0 g, 1,5 mmol) y DCC (0,95 g, 4,6 mmol) en DMSO anhidro a 0°C por goteo. La agitación continuó a 25°C durante 10 h. Se agregó agua (10 ml), y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. El precipitado se eliminó por filtración, y el filtrado se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y después se secó en Na₂SO₄. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA:PE = 10:1 a 2:1), para obtener el derivado de aldehído (850 mg, 85%). A una solución del derivado de aldehído (2,6 g, 4,0 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se agregó CH₂O 37% (1,3 g, 16,0 mmol) y solución acuosa de NaOH 2N (3,0 ml, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h y luego se neutralizó con AcOH hasta alcanzar un pH=7. A la reacción se agregaron EtOH (10 ml) y NaBH₄ (912 mg, 24,0 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos, y luego se templó con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EA, y la capa orgánica se secó en Na₂SO₄. La purificación mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (EA: PE = 10:1 a 2:1) produjo **78-3** (1,1 g, 40%) como un sólido amarillo.

[0500] Preparación de (78-4): una solución agitada de **78-3** (685 mg, 1,0 mmol) en CH₃CN anhidro (5 ml) y piridina anhidra (5 ml) se enfrió a 0°C. Se agregó BzCl (126 mg, 0,9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 25°C. Después de 1,5 h, se agregó agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (2×30 ml). Los extractos combinados se lavaron con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (20 ml), se secaron MgSO₄, y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 50:1), para obtener el derivado protegido con Bz (679 mg, 86%). A una solución agitada de derivado protegido con Bz (432 mg, 0,55 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se agregó imidazol (258 mg, 3,85 mmol) y TBSCl (240,0 mg, 1,65mmol). La mezcla se agitó durante 15 h. Se agregó agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA. Los extractos combinados se lavaron con solución acuosa de NaHCO₃ (60 ml) y salmuera (60 ml), se secaron en MgSO₄, y evaporaron a presión reducida para obtener el derivado protegido 2-TBS (680 mg, 137 %). El derivado protegido 2-TBS (680 mg, 0,75 mmol) se disolvió en CH₃OH anhidro (5 ml), y se agregó NaOCH₃ (162 mg, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35°C durante 2 h. La reacción se templó con AcOH al 80 % (3 ml) y se extrajo con DCM (2×50 ml). Los extractos combinados se lavaron con solución acuosa de NaHCO₃ (20 ml), se secaron en MgSO₄, y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de

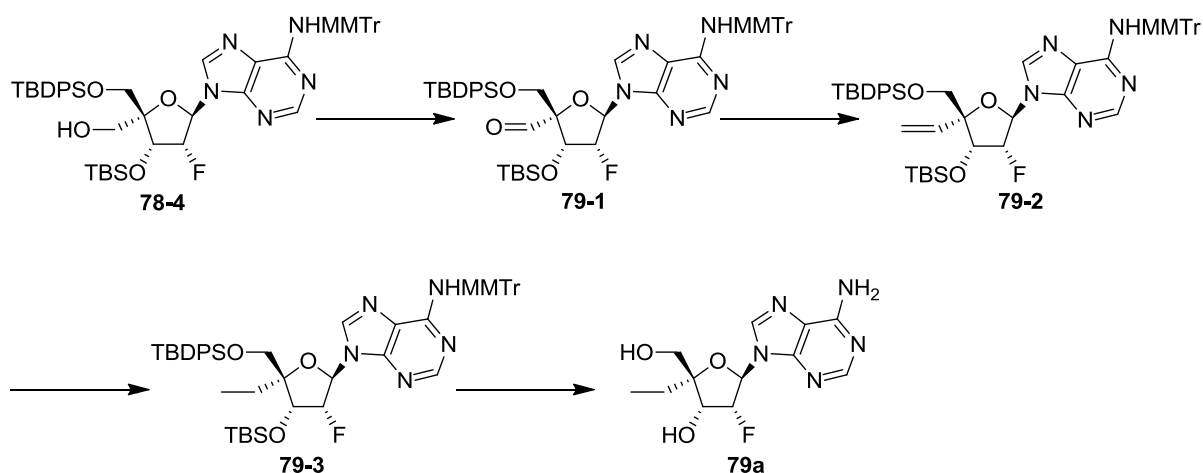
sílice (EA: PE = 20:1 a 3:1), para obtener **78-4** (239 mg, 40%) como una espuma blanca.

[0501] Preparación de (78-5): **78-4** (239 mg, 0,30 mmol) se coevaporó con tolueno tres veces para eliminar el H₂O. A una solución de **78-4** en DCM (5 ml) se agregó DMAP (182 mg, 1,50 mmol) y TfCl (69 mg, 0,45 mmol) a 0°C en N₂. La mezcla se agitó 0°C durante 40 minutos. Se determinó que la reacción estuvo completa por LCMS. La mezcla se concentró para obtener el derivado Tf en bruto (353 mg). A una solución del derivado Tf en DMF (5 ml) se le agregó LiCl (31 mg, 0,76 mmol) a 0°C en N₂. La mezcla se agitó a 25°C durante 40 minutos. La mezcla se lavó con NaHCO₃ y se extrajo con EA. La capa orgánica combinada se secó en Na₂SO₄ y se concentró, para obtener **78-5** en bruto (268 mg) como un aceite amarillo claro.

[0502] Preparación de (78a): a una solución de **78-5** (268 mg, 0,328 mmol) en MeOH (5 ml) se agregó NH₄F (37 mg, 0,984 mmol) a 25°C durante 4 h. La solución se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo se disolvió en HCOOH (20 ml) y H₂O (4 ml) a 25°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h y se concentró. La mezcla se disolvió en MeCN y se purificó por HPLC prep. para obtener **78a** (32 mg) como un sólido blanco. ¹H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8,33 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,32 (dd, J = 5,6, 12,4 Hz, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,85 (m, 1H). ESI-MS: m/z 317,9 [M + H]⁺.

EJEMPLO 76

Preparación del compuesto (79a)



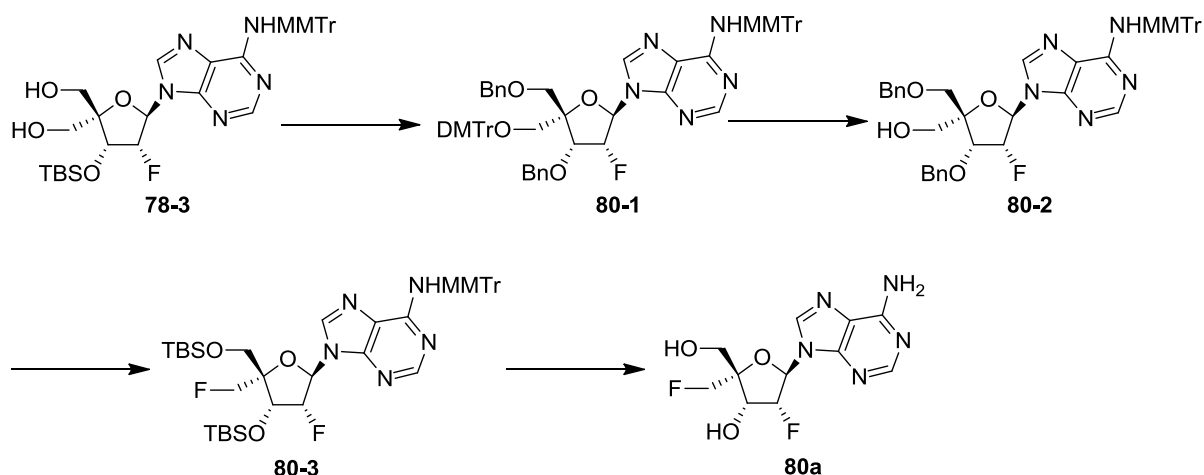
[0503] Preparación de (79-1): a una solución de **78-4** (1,1 g, 1,33 mmol) en DCM anhidro (6,6 ml), a 0°C en atmósfera de nitrógeno, se agregó Peryodinano Dess-Martin (1,45 g, 3,33 mol). La mezcla se agitó a 25°C durante 4 h. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se trituroó con éter metil-t-butílico (30 ml). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de MgSO₄, y el solvente

orgánico se agitó con un volumen equivalente de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ en 30 ml de NaHCO_3 saturado, hasta que la capa orgánica se puso transparente (aprox. 10 min). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó en MgSO_4 . Antes de eliminar el solvente al vacío, el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA= 7:1), para obtener **79-1** (750 mg, 75%) como un sólido blanco.

[0504] Preparación de (79-2): a una solución agitada de bromuro de metil-trifenil-fosfonio (1,74 g, 4,89 mmol) en THF anhidro (8 ml) se agregó *n*-BuLi (1,91 ml, 4,89 mmol, 2,5 M en THF) a -78°C por goteo. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se agregó **79-1** (750 mg, 0,81 mmol), y la mezcla se agitó a 25°C durante toda una noche. La reacción se templó con NH_4Cl saturado (30 ml), y se extrajo con EtOAc (2×30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta secar para obtener un sólido blanco claro. El sólido se purificó por cromatografía en columna (PE: EA = 5:1), para obtener **79-2** (440 mg, 60%).

[0505] Preparación de (79-3): a una solución de **79-2** (440 mg, 0,48 mmol) en MeOH (8 ml) se agregó Pd/C (500 mg, 10%) a R.T. en atmósfera de hidrógeno. La mezcla se agitó a R.T. durante 1,5 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró hasta secar. En bruto **79-3** (365 mg, 83%) se usó para el siguiente paso sin más purificación.

[0506] Preparación de (79a): a **79-3** (365 mg, 0,40 mmol) en MeOH (50 ml) se le agregó NH_4F (5,6 g, 0,15 mmol), y la solución se calentó a reflujo durante toda una noche. Se determinó que la reacción estuvo completa por LCMS. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró hasta secar. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 3:1), para obtener el derivado protegido con amina (173 mg, 77%) como un sólido blanco. El derivado protegido con amina (100 mg, 0,18 mmol) en ácido fórmico (4,4 ml) se agitó a 25°C durante toda una noche. La solución se concentró hasta secar, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 1:3), para obtener **79a** (40 mg, 90%) como un sólido blanco. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,14 (dd, J = 6,0, 12,8 Hz, 1H), 5,58 (m, 1H), 4,45-4,48 (m, 1H), 3,60 (q, 2H), 1,66-1,74 (m, 2H), 0,88(t, 3H); ESI-MS: m/z 297,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 77**Preparación del compuesto (80a)**

[0507] Preparación de (80-1): a una solución de **78-3** (4,4 g, 6,4 mmol) en piridina anhidra (5 ml) y DCM (25 ml) se agregó una solución de DMTrCl (2,37 g, 7,04 mmol) en DCM (5 ml), por goteo a 0°C en N₂. Después de 2 h, la reacción se templó con CH₃OH y se concentró hasta secar. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 100:1 a 2:1) para obtener el derivado de DMTr protegido (4,3 g, 68%). El derivado de DMTr protegido (2,2 g, 2,5 mmol) en una solución de TBAF 1M (2,5 ml) de THF (2,5 ml) se agitó a 25°C durante 3 h. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EA= 50:1 a 1:2), para obtener el derivado diol (1,86 g, 96%). A una solución del derivado diol (1,3 g, 1,5 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le agregó NaH (132 mg, 3,3 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h, y se agregó TBI (276 mg, 0,75 mmol), y BnBr (558 mg, 3,3 mmol). La mezcla se agitó durante 10 h a 25°C. La reacción se templó con agua, y el solvente se evaporó. La mezcla se extrajo con EA y salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se evaporó para obtener el producto en bruto. El producto se purificó por gel de sílice (PE/EA = 100:1 a 3:1) para obtener **80-1** (1,4 g, 90%) como una espuma blanca.

[0508] Preparación de (80-2): a una solución de **80-1** (1,3 g, 1,23 mmol) en DCM anhidro (17 ml) se agregó Cl₂CHCOOH (1,57 g, 12,3 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -20-10°C durante 40 minutos. La reacción se templó con NaHCO₃ saturado, y se diluyó con DCM (50 ml). La mezcla se lavó con salmuera, y la solución orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EA = 100:1 a 1:1), para obtener **80-2** (652 mg, 70%) como una espuma blanca.

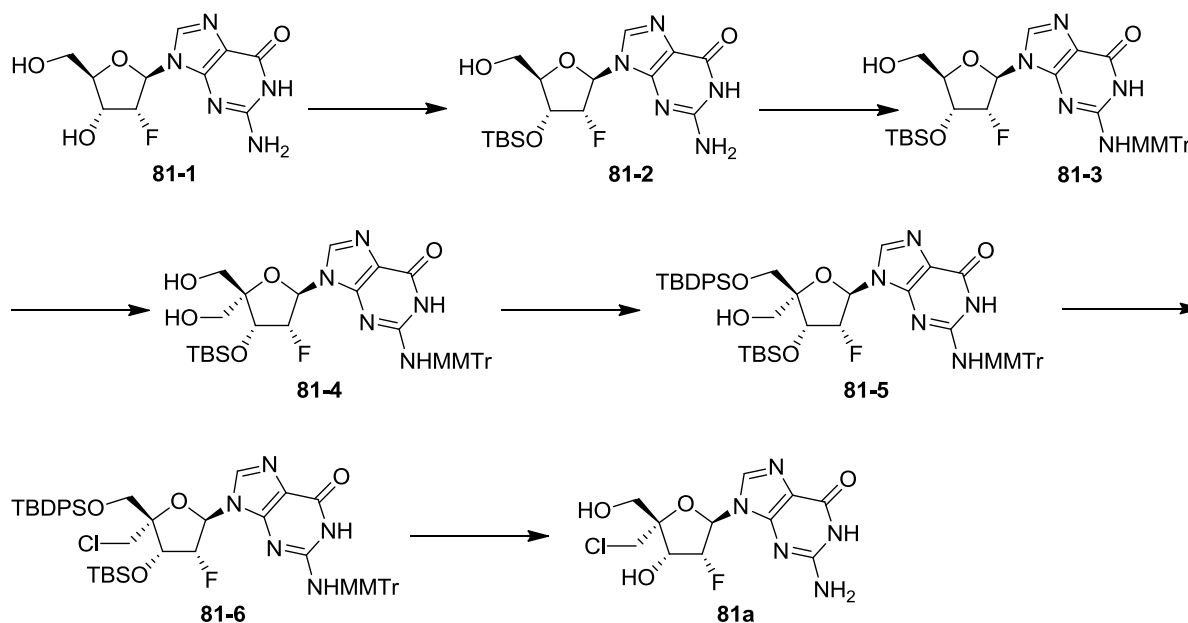
[0509] Preparación de (80-3): a una solución de **80-2** (630 mg, 0,84 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se agregó DAST (1,35 g, 8,4 mmol) a -78 °C. La mezcla se entibió gradualmente a 0°C. La reacción se templó con NaHCO₃

saturado, La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con salmuera. La solución orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EA = 100:1 a 2:1), para obtener **80-3** como un sólido blanco (302 mg, 48%).

[0510] Preparación de (80a): una mezcla de **80-3** (210 mg, 0,28 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (200 mg) en metanol (3 ml) se agitó a 0°C a 40 psi en H_2 durante 20 h. El $\text{Pd}(\text{OH})_2$ se filtró, y el filtrado se concentró hasta secar. El residuo se purificó por columna (DCM/MeOH = 10:1), para obtener **80a** (12 mg). ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 6,33 (dd, J = 6,0, 13,2 Hz, 1H), 5,79 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,66 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,52-4,80 (m, 3H), 3,80-3,82 (m, 2H). ESI-MS: m/z 302,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 78

Preparación del compuesto (81a)



[0511] Preparación de (81-2): a una solución de **81-1** (20,0 g, 70,2 mmol) en piridina anhidra (200 ml) se le agregó imidazol (19,1 g, 280 mmol) y TBSCl (42,1 g, 281 mmol) a 25°C. La solución se agitó a 25°C durante 15 h, y luego se concentró hasta secar a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y luego se filtró. El filtrado se concentró hasta secar para obtener el derivado de TBS protegido (36,4 g, 99%). El derivado de TBS protegido (36,5 g, 71,1 mmol) se disolvió en THF (150 ml). Se agregaron H_2O (100 ml), y luego AcOH (300 ml). La solución se agitó a 80°C durante 13 h. La reacción se enfrió a R.T., y luego se concentró hasta secar a presión reducida para obtener **81-2** (31,2 g, 61%) como un sólido blanco.

[0512] Preparación de (81-3): a una solución de **81-2** (31,2 g, 78,2 mmol) en piridina anhidra (300 ml) se agregó Ac_2O (11,9 g, 117,3 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 18 h. Se agregaron MMTrCl (72,3 g, 234,6 mmol) y AgNO_3 (39,9 g, 234,6 mmol), y la solución se agitó a 25°C durante 15 h. Se agregó H_2O para templar la reacción y la solución se concentró hasta secar a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener un residuo, el cual se purificó por gel de sílice ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 200:1$ a $50:1$), para obtener el derivado de amina protegido MMTr (35,2 g, 63%). El derivado de amina protegido MMTr (35,2 g, 49,3 mmol) se disolvió en NH_3/MeOH (300 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 20 h. La solución se evaporó hasta secar, y se purificó mediante una columna de gel de sílice ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 100:1$ a $50:1$), para obtener **81-3** como un sólido amarillo (28,6 g, 87%).

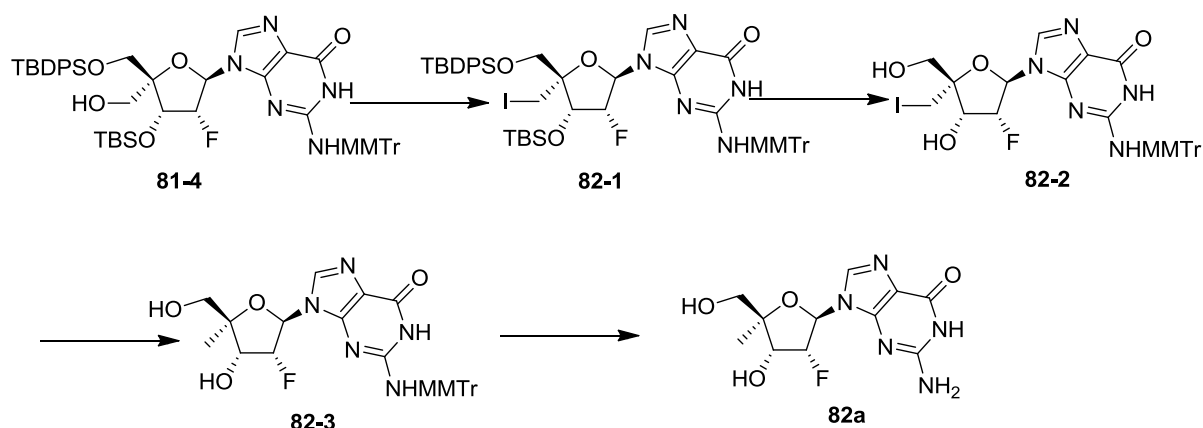
[0513] Preparación de (81-4): a una solución de **81-3** (12,0 g, 17,9 mmol) en DCM anhidro (200 ml) se agregó Peryodinano Dess-Martin (11,3 g, 26,8 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, y luego a R.T. durante 2 h. La mezcla se templó con una solución de NaHCO_3 saturado y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La capa orgánica se lavó con salmuera (2X) y se secó en Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evaporó para obtener el aldehído (12,6 g), que se usó directamente en el siguiente paso. A una solución de el aldehído (12,6 g, 18,0 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) se agregó HCHO al 37% (11,6 g, 144 mmol) y solución acuosa de NaOH 2N (13,5 ml, 27 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante toda una noche. Se agregaron EtOH (60 ml) y NaBH_4 (10,9 g, 288 mmol), y la reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla se templó con NH_4Cl acuoso saturado, y luego se extrajo con EA. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , y se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 200:1$ a $50:1$), para obtener **81-4** (7,5g, 59%) como un sólido amarillo.

[0514] Preparación de (81-5): a una solución de **81-4** (3,8 g, 5,4 mmol) en DCM (40 ml) se agregó piridina (10 ml) y DMTrCl (1,8 g, 5,4 mmol) a 0°C. La solución se agitó a 25°C durante 1 h. Se agregó MeOH (15 ml), y la solución se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 200:1$ a $50:1$), para obtener el derivado protegido de MMTr (3,6 g, 66%) como un sólido amarillo. A una solución del derivado protegido de MMTr (3,6 g, 3,6 mmol) en piridina anhidra (30 ml) se agregó TBDPSCI (2,96 g, 10,8 mmol) y AgNO_3 (1,84 g, 10,8 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 15 h. La mezcla se filtró y se concentró. La mezcla se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , y luego se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 200:1$ a $50:1$), para

obtener el derivado protegido de TBDPS (3,8 g, 85,1%) como un sólido. A una solución del derivado protegido de TBDPS (3,6 g, 2,9 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se agregó Cl_2CHCOOH (1,8 ml) en DCM anhidro (18 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h. Se agregó Cl_2CHCOOH (3,6 ml) a -78°C . La mezcla se agitó a -10°C durante 30 minutos. La mezcla se templó con NaHCO_3 saturado acuoso y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , y luego se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 50:1), para obtener **81-5** (2,2 g, 80%).

[0515] Preparación de (81-6): a una solución enfriada en hielo de **81-5** (800 mg, 0,85 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se agregó piridina (336 mg, 4,25 mmol) y Tf_2O (360 mg, 1,28 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. La reacción se templó con agua helada y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera (50 ml) y se secó en MgSO_4 . El solvente se evaporó para obtener el derivado de bis(triflato) en bruto. Al derivado de bis(triflato) (790 mg, 0,73 mmol) en DMF anhidro (35 ml) se le agregó LiCl (302 mg, 7,19 mmol). La mezcla se calentó a 40°C y se agitó durante toda una noche. Se determinó que la reacción estuvo completa por LCMS. La solución se lavó con salmuera y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO_4 , y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1), para obtener **81-6** (430 mg, 61%).

[0516] Preparación de (81a): a **81-6** (470 mg, 0,49 mmol) en MeOH (85 ml) se agregó NH_4F (8,1 g, 5,92 mmol), y la solución se calentó a reflujo durante toda una noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró hasta secar. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 20:1), para obtener el diol (250 mg, 84%) como un sólido blanco. El diol (130 mg, 0,21 mmol) en ácido fórmico (5 ml) se agitó a 25°C durante toda una noche. La solución se concentró hasta secar, y el residuo en MeOH (30 ml) se agitó a 70°C durante toda una noche. Se determinó que la reacción estuvo completa por LCMS y HPLC. El solvente se eliminó, y el producto en bruto se lavó con EtOAc para obtener **81a** (58 mg, 81%) como un sólido blanco. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 10,73 (br, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,58 (br, 2H), 6,08 (q, $J = 4,8, 9,2$ Hz, 2H), 5,64 (dt, $J = 5,6, 52,8$ Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,80-3,82 (m, 2H), 3,64 (q, 2H). ESI-MS: m/z 333,8 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 666,6 $[2\text{M} + \text{H}]^+$

EJEMPLO 79**Preparación del compuesto (82a)**

[0517] Preparación de (82-1): a una solución de **81-4** (310 mg, 0,33 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se agregó piridina (130 mg, 1,65 mmol) y se diluyó TiF_2O (139 mg, 0,49 mmol) por DCM, por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos. La reacción se templó con agua helada. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y evaporaron para obtener el derivado de triflato (420 mg en bruto), que se usó directamente en el siguiente paso. A una solución del derivado de triflato (420 mg en bruto) en pentan-2-ona anhidra se agregó NaI (396 mg, 2,64 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante 3 h, y luego se disolvió con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ dos veces y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se evaporó para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante una columna (DCM: MeOH = 300:1 a 100:1), para obtener **82-1** (195 mg, 56% para dos pasos).

[0518] Preparación de (82-2): a una solución de **82-1** (650 mg, 0,62 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó NH_4F (45,8 g, 12,4 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante toda una noche. La mezcla se filtró y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 200:1 a 20:1), para obtener **82-2** (250 mg, 58%).

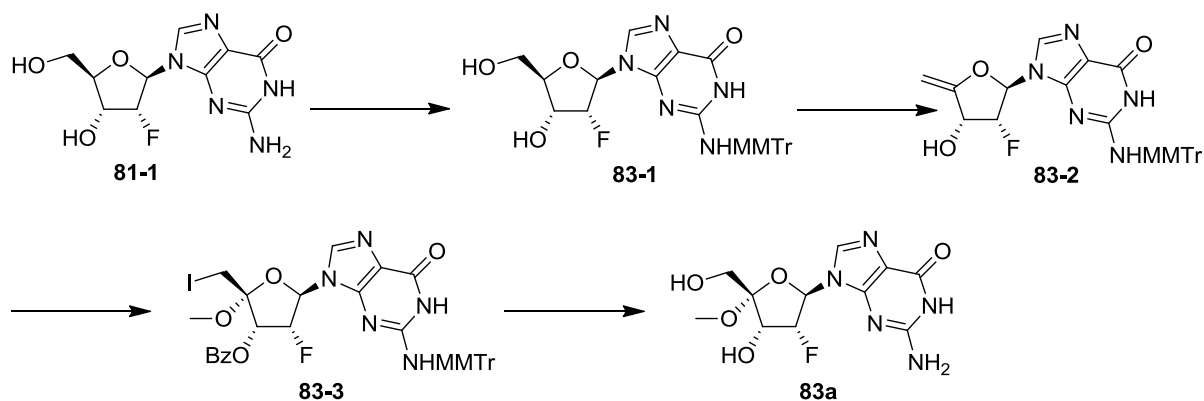
[0519] Preparación de (82-3): a una solución agitada de **82-2** (300 mg, 0,43 mmol), Et_3N (217 mg, 2,15 mmol) en MeOH anhidro (10 ml) se agregó 10% Pd/C (50 mg). La mezcla se agitó en un aparato de hidrogenación (30 psi hidrógeno) a R.T. durante toda una noche. El catalizador se filtró, y el filtrado se evaporó para obtener un residuo. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 200:1 a 20:1) para obtener **82-3** como un sólido blanco (180 mg, 73%).

[0520] Preparación de (82a): **82-3** (110 mg, 0,19 mmol) se disolvió en HCOOH (18 g) y H_2O (6 g) a 25°C, y se agitó durante 1 h. La solución se evaporó

hasta secar, se disolvió en MeOH (30 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. La solución se evaporó hasta secar, y se disolvió en EtOAc (50 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc para obtener **82a** como un sólido blanco (45,3 mg, 80%). ^1H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,00 (s, 1H), 6,11-6,15 (m, 1H), 5,35-5,50 (m, 1H), 4,53-4,59 (m, 1H), 3,54-3,64 (m, 2H), 1,26 (s, 3H). ESI-MS: m/z 299,76 $[\text{M} + 1]^+$, 598,66 $[2\text{M} + 1]^+$.

EJEMPLO 80

Preparación del compuesto (83a)



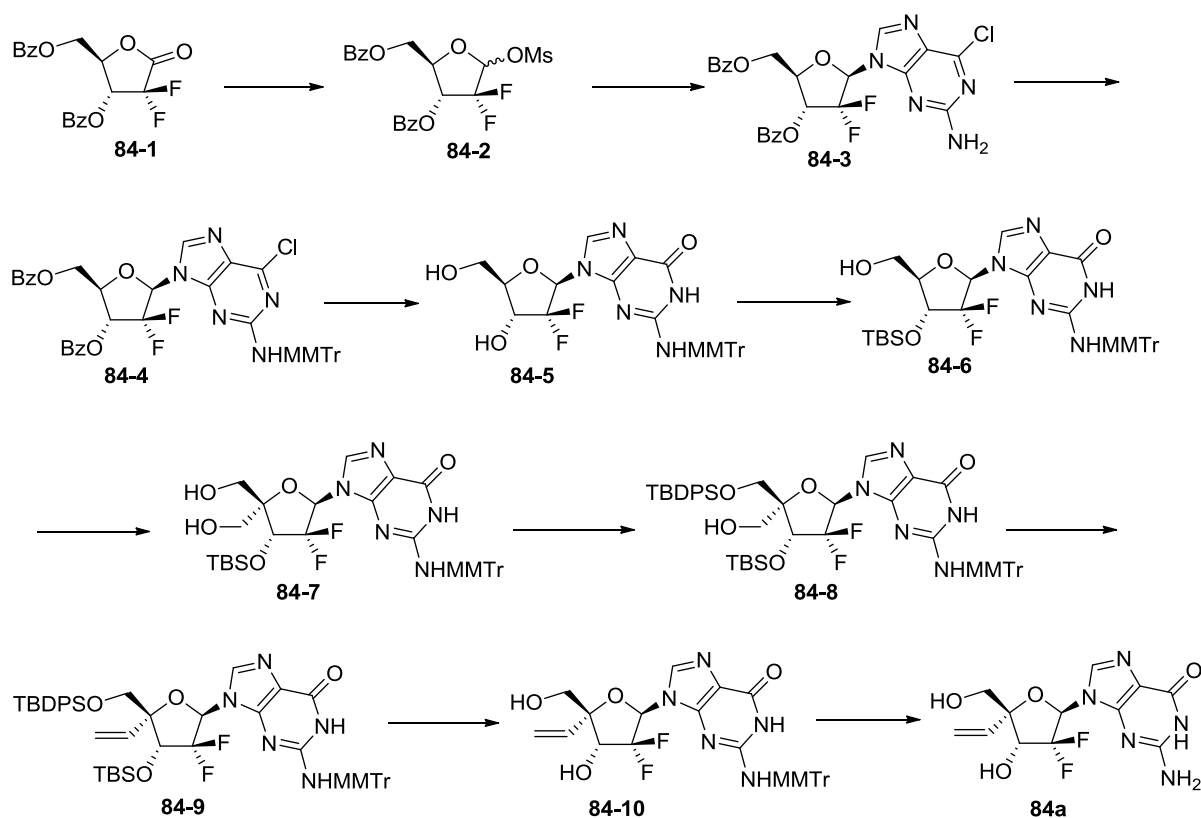
[0521] Preparación de (83-1): **81-1** (5,7 g, 20 mmol) se coevaporó con piridina tres veces, y luego se disolvió en piridina (20 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y Ac_2O (5,8 ml, 60 mmol) se agregó por goteo. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 h, y luego se enfrió a 0°C. AgNO_3 (8,5 g, 50 mmol), y luego MMTrCl (15,5 g, 50 mmol) se agregaron de a porciones. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 h. La reacción se templó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 100:1$ a $50:1$) para obtener el derivado protegido de Ac (12,1 g, 93%) como un sólido amarillo claro. El derivado protegido de Ac (12,1 g) se disolvió en NH_3 metanólico (saturado). La mezcla se agitó a 25°C durante 14 h. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 80:1$ a $30:1$), para obtener **83-1** (9,2 g, 87%).

[0522] Preparación de (83-2): a una solución agitada de **83-1** (9,2 g, 16,5 mmol) en THF seco (300 ml) se agregó imidazol (9,0 g, 132 mmol) y PPh_3 (34,8 g, 132 mmol). Una solución de I_2 (26,0 g, 103 mmol) en THF (100 ml) se agregó por goteo en N_2 a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 18 h y luego se templó con una solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 80:1$ a $30:1$), para obtener el derivado de yoduro (10,3 g, 93%) como un sólido amarillo claro. A una solución agitada del derivado

de yoduro (10,2 g, 15,3 mmol) en THF seco (300 ml) se agregó DBU (4,7 g, 30,1 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 8 h. La solución se diluyó con un solución NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EtOAc= 3:1 a 1:3) para obtener **83-2** (6,2 g, rendimiento 76%).

[0523] Preparación de (83-3): a una solución agitada de **83-2** (5,42 g, 10 mmol) en CH₃OH anhidro (100 ml) se agregó PbCO₃ (13,7 g, 53,1 mmol). Una solución de I₂ (12,3 g, 48,9 mmol) en CH₃OH (300 ml) se agregó por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 10 h. La solución se templó con una solución de Na₂S₂O₃ y se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃, se secó en Na₂SO₄ y se concentró, para obtener un residuo. El residuo se purificó por HPLC (0,1% HCOOH en agua y MeCN), para obtener el derivado de metoxilo deseado (2,4 g, 34%). A una solución agitada del derivado de metoxilo deseado (2,4 g, 3,4 mmol) en piridina seca (20 ml) se agregó BzCl (723 mg, 5,2 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. La solución se templó con un solución NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró. Al purificarse mediante una columna de gel de sílice (PE/EtOAc = 5:1 a 1:1), se obtuvo **83-3** (2,1 g, 77%) como un sólido blanco.

[0524] Preparación de (83a): **83-3** (2,0 g, 2,5 mmol), BzONa (3,6 g, 25 mmol) y 15-corona-5 (5,5 g, 25 mmol) se suspendieron en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a 110-125°C durante 5 días. El precipitado se eliminó por filtración, y el filtrado se diluyó con EA. La solución se lavó con salmuera y se secó en Na₂SO₄. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1 a 2/1) para obtener el Derivado protegido de Bz en bruto (1,6 g, 80%). El derivado protegido de Bz (1,6 g, 2,0 mmol) se disolvió en amoníaco metanólico (100 ml), y la mezcla se agitó a 25°C durante 20 h. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100:1 a 20:1) en el derivado diol, como un sólido blanco (410 mg, 35%). El derivado diol (200 mg, 0,34 mmol) se disolvió en HCOOH (24 g) y H₂O (6 g) a 25°C, y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La solución se evaporó hasta secar, y se disolvió en MeOH (30 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 12 h. La solución se evaporó hasta secar y se disolvió en EtOAc (50 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla luego se filtró y se lavó con EtOAc para obtener **83a** como un sólido blanco (46,1 mg, 43%). ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7,92 (s, 1H), 6,22 (dd, J = 1,6, 18,8 Hz, 1H), 5,17-5,32 (m, 1H), 4,89-4,91 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,44 (s, 3H). ESI-MS: m/z 316,1 [M + H]⁺.

EJEMPLO 81**Preparación del compuesto (84a)**

[0525] Preparación de (84-2): a una solución agitada de **84-1** (100,0 g, 265,9 mmol) en THF seco (1000 ml) se agregó $\text{Li}(\text{O}-t\text{-Bu})_3\text{AlH}$ (318,9 ml, 318,9 mmol) a -78°C en N_2 . La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y luego a R.T. durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a -50°C y se templó con hielo y una solución de NH_4Cl saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró para obtener el derivado 1'-OH (100,5 g) como un sólido blanco. A una solución agitada del derivado 1'-OH (100,5 g, 265,9 mmol) en DCM seco (600 ml), NEt_3 (110 ml) y MsCl (45,5 g, 298,0 mmol) se agregaron por goteo a 0°C . La mezcla se agitó a R.T. durante 2 h. La mezcla se templó con agua helada a 0°C y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 50:1 a 5:1) para obtener **84-2** (113,4 g, rendimiento: 93,9%) como un sólido blanco.

[0526] Preparación de (84-3): a una suspensión del compuesto 6-cloro-9H-purin-2-amina (70,1 g, 414,7 mmol), HMDS (480 ml) y $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ (0,8 g) se agregó DCE seco (400 ml). La mezcla se mantuvo a reflujo en N_2 durante 18 h y luego se enfrió a R.T. A la solución de 2-amino-6-cloropurina sililada se agregó **84-2** (78,0 g, 171,1 mmol) y TMSOTf (60 ml, 331,9 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante toda una noche, se concentró y neutralizó con una solución de NaHCO_3 . El precipitado resultante se filtró, y el filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró. Cromatografía en una columna

de gel de sílice (PE: EA = 5:1 a 2:1) produjo **84-3** (10,8 g, rendimiento: 11,9%) como un sólido amarillo claro.

[0527] Preparación de (84-4): a una suspensión de **84-3** (30,0 g, 56,6 mmol) en DCM (300 ml) se agregaron MMTrCl (34,9 g, 113,2 mmol) y AgNO₃ (19,3 g, 113,2 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y colidina (18,0 g, 150 mmol) se agregó. La suspensión resultante se agitó a R.T. durante 12 h. La suspensión se filtró. El filtrado se extrajo con DCM y se lavó con un NaHCO₃ solución. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄ y se concentró. Se efectuó la purificación mediante una columna de gel de sílice (PE: EA = 20:1 a 3:1), para obtener **84-4** (35,0 g, rendimiento: 77,9%) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,94-7,96 (m, 4H), 7,05-7,58 (m, 18H), 6,62-6,67 (m, 2H), 6,55 (dd, J = 6,0 Hz, J = 9,6 Hz, 1H), 5,60-5,66 (m, 1H), 4,69-4,76 (m, 2H), 4,55-4,58 (m, 1H), 3,64 (s, 1H). ESI-MS: m/z 802 [M + H]⁺.

[0528] Preparación de (84-5): a una solución agitada de **84-4** (35,0 g, 43,6 mmol) en MeOH seco (400 ml) se agregó NaOMe (23,5 g, 436 mmol) y 2-mercapto-etanol (30,6 g, 392,4 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo durante toda una noche. El pH se ajustó a 9-10 con CO₂. El precipitado se filtró, y el filtrado se concentró. La purificación en una columna de gel de sílice (PE: EA = 10:1 a 1:1) produjo **84-5** puro (24,0 g, rendimiento 95,7%) como un sólido amarillo claro.

[0529] Preparación de (84-6): a una solución de **84-5** (24,0 g, 41,7 mmol) en piridina (250 ml) se agregó DMTrCl (28,2 g, 83,5 mmol) a 0°C. La solución se agitó a R.T. durante 15 h. Se agregó MeOH (50 ml), y la mezcla se concentró hasta secar a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 50:1), para obtener un primer intermediario (27,6 g) como un sólido amarillo. A una solución del primer intermediario (27,6 g, 31,5 mmol) en DCM (200 ml) se agregó imidazol (4,3 g, 63 mmol) y TBSCl (9,5 g, 63 mmol). La mezcla se agitó a R.T. durante 12 h. La solución se lavó con NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 100:1), para obtener un segundo intermediario (30,2 g) como un sólido amarillo. A una solución del segundo intermediario (30,2 g, 30,4 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se agregó Cl₂CHCOOH (20 ml) en DCM anhidro (500 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Cl₂CHCOOH (30 ml) se agregó a -78 °C. La mezcla se agitó a -20°C durante 2 h. La mezcla se templó con NaHCO₃ saturado acuoso y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na₂SO₄, y luego se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 30:1), para obtener **84-6** (18,0 g, 62,5%) como un sólido blanco. ¹H NMR

(400MHz, MeOD) δ 8,27 (s, 1H), 7,16-7,38 (m, 12H), 6,79-6,83 (m, 2H), 6,42 (dd, J = 4,4 Hz, J = 10,0 Hz, 1H), 4,54-4,62(m, 1H), 3,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,70-3,72 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,11-0,13 (m, 6H). ESI-LCMS: m/z 690,0 $[M + H]^+$.

[0530] Preparación de (84-7): **84-6** (7,0 g, 10,0 mmol) se agregó a una suspensión de DMP (10,6 g, 25 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (100 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. El solvente se eliminó al vacío, y el residuo se trituró con éter dietílico (100 ml). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de MgSO_4 . El solvente orgánico se agitó con un volumen equivalente de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ en 100 ml de NaHCO_3 saturado hasta que la capa orgánica se tornó transparente (10 min). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó en MgSO_4 . El solvente se eliminó al vacío para obtener un tercer intermediario como un sólido colorado (6,5 g, 95%). A una solución del tercer intermediario (6,5 g, 9,5 mmol) en 1,4-dioxano (80 ml) se agregó CH_2O 37% (6,0 ml, 60 mmol) y solución acuosa de NaOH 2N (9,5 ml, 19 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h y luego se neutralizó con AcOH hasta alcanzar un pH 7. Se agregaron EtOH (30 ml) y NaBH_4 (3,8 g, 100 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se templó con NH_4Cl acuoso saturado, y luego se extrajo con EA. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 . La purificación mediante una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 30:1) produjo **84-7** (4,2 g, 58,3%) como un sólido amarillo.

[0531] Preparación de (84-8): a una solución de **84-7** (4,2 g, 5,8 mmol) en DCM (50 ml) se agregó piridina (5 ml) y DMTTrCl (1,9 g, 5,8 mmol) a -20°C. La solución se agitó a 0°C durante 2 h. La mezcla de reacción se trató con MeOH (15 ml), y luego se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 50:1), para obtener el cuarto intermediario (1,3 g) como un sólido amarillo. A una solución del cuarto intermediario (1,3 g, 1,3 mmol) en piridina anhidra (15 ml) se agregó TBDPSCl (1,1 g, 3,9 mmol) y AgNO_3 (0,68 g, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 15 h. La mezcla se filtró, se concentró, se disolvió en EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 . Purificación mediante una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 100:1) produjo un quinto intermediario (1,4 g) como un sólido. A una solución del quinto intermediario (1,4 g, 1,1 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se agregó Cl_2CHCOOH (0,7 ml) en DCM anhidro (18 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se agregó Cl_2CHCOOH (1,5 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -20°C durante 1,5 h. La mezcla se templó con NaHCO_3 saturado acuoso y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 . La purificación mediante una columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 50:1) produjo **84-8** (650 mg, 11,6%) como un sólido blanco.

[0532] Preparación de (84-9): a una solución de piridina (521 mg, 6,59 mmol) en DMSO anhidro (5 ml) se agregó TFA (636 mg, 5,58 mmol) por goteo, a 10°C en N₂. La mezcla se agitó hasta que se formó una solución transparente. A esta solución (0,8 ml) se agregó una mezcla de **84-8** (650 mg, 0,68 mmol) y DCC (410 mg, 2,0 mmol) en DMSO anhidro (5 ml) a R.T. en N₂. La mezcla se agitó a 20 °C durante toda una noche. Se agregó agua (30 ml). La mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y se filtró. El filtrado se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con NaHCO₃ saturado acuoso, se secó en Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (PE: EA = 10:1 a 1:1), para obtener el sexto intermediario (600 mg) como un sólido amarillo. A una solución agitada de bromuro de metil-trifenil-fosfonio (714 mg, 2,0 mmol) en THF anhidro (5 ml) se agregó n-BuLi (0,8 ml, 2,0 mmol, 2,5 M en THF) a -78 °C por goteo, durante 1 min. La agitación continuó a 0 °C durante 1 h. El sexto intermediario (600 mg, 0,63 mmol) se agregó a la mezcla, y esta se agitó a 25°C durante 15 h. La reacción se templó con NH₄Cl saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta secar para obtener un aceite amarillo claro. El aceite se purificó por cromatografía en columna (DCM: MeOH = 200:1 a 50:1), para obtener **84-9** (250 mg, 38,5%) como un sólido amarillo.

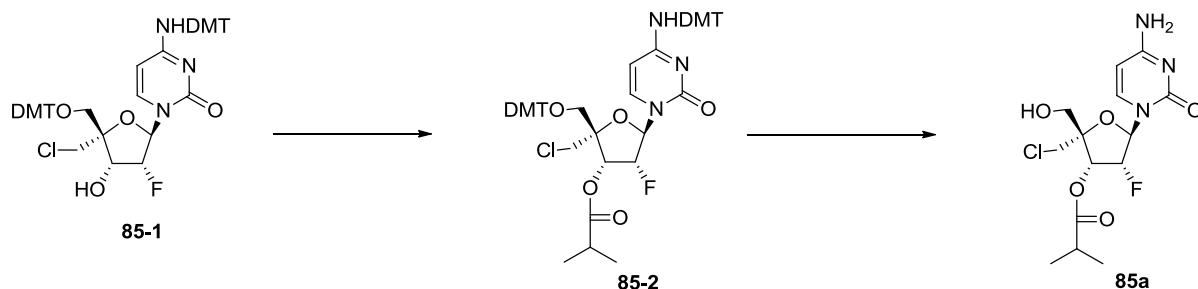
[0533] Preparación de (84-10): **84-9** (250 mg, 0,26 mmol) se disolvió en THF (5,0 ml). TBAF (131 mg, 0,5 mmol) se agregó a 20°C, y la agitación continuó durante 2 h. La solución se evaporó hasta secar. El residuo se disolvió en EA (50 ml) y se lavó con agua (2X). La solución se evaporó hasta secar, y se purificó mediante una columna de gel de sílice (PE: EA = 10:1 a 1:2), para obtener **84-10** (57,6 mg, 36,9%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8,34 (s, 1H), 7,15-7,38 (m, 12H), 6,79-6,82 (m, 2H), 6,44 (dd, J = 2,0 Hz, J = 10,0 Hz, 1H), 6,01 (dd, J = 11,2 Hz, J = 17,6 Hz, 1H), 5,51 (dd, J = 1,6 Hz, J = 17,2 Hz, 1H), 5,35 (dd, J = 1,6 Hz, J = 17,2 Hz, 1H), 4,68-4,76 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,63 (dd, J = 2,0 Hz, J = 12,8 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 2,0 Hz, J = 12,8 Hz, 1H). ESI-LCMS: m/z 602,0 [M + H]⁺.

[0534] Preparación de (84a): una solución de **84-10** (27 mg) en 1,5 ml de ácido fórmico al 80% se mantuvo a R.T. durante 4,5 h y luego se concentró hasta secar. El residuo se mezcló con agua y se liofilizó. Se agregaron MeOH (1,5 ml) y TEA (0,1 ml) y la mezcla se concentró. El precipitado de MeOH y EtOAc se filtró y se lavó con EtOAc para obtener **84** (9,3 mg) como un sólido levemente ambarino. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,44 (s, 1H), 6,57 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,05 (dd, J = 17,6 Hz, 10,8 Hz, 1H), 5,45 (dd, J = 17,6 Hz, J = 1,6 Hz, 1H), 5,37

(dd, $J = 10,8$ Hz, $1,6$ Hz, $1H$), $4,78$ (dd, $J = 18,4$ Hz, $17,2$ Hz, $1H$), $3,67$ (d, $J = 12,4$ Hz, $1H$), $3,56$ (dd, $J = 12,4$ Hz, $2,0$ Hz, $1H$); ESI-MS: m/z $328,4$ $[M - H]$.

EJEMPLO 82

Preparación del compuesto (85a)

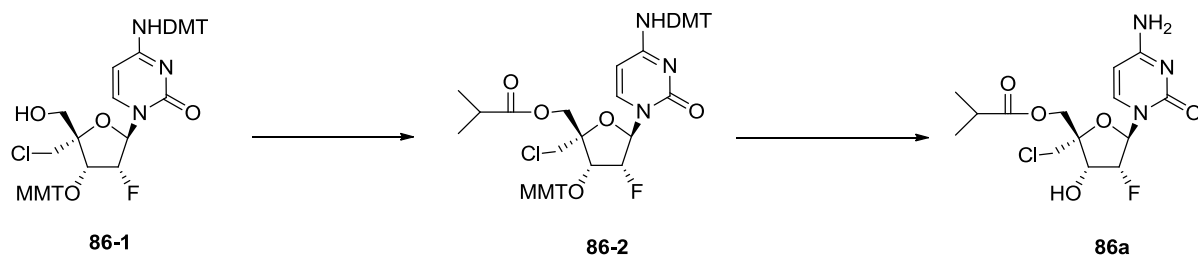


[0535] Preparación de (85-2): una mezcla de **85-1** (200 mg; 0,22 mmol) en piridina (2,5 ml) y anhídrido isobutírico (44 μ l; 1,2 equiv.) se agitó a R.T. durante toda una noche. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre EtOAc (50 ml) y agua. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico 1N, agua, NaHCO_3 saturado acuoso y salmuera. La mezcla se secó con Na_2SO_4 . El solvente se evaporó y el residuo se purificó en una columna de sílice (columna de 10 g) usando hexanos/EtOAc (gradiente de 30 a 100%), para obtener **85-2** (0,16 g, 75%).

[0536] Preparación de (85a): una solución de **85-2** (0,16 g; 0,16 mmol) en HCOOH acuoso al 80% (5 ml) se agitó a R.T. durante 3 h. El solvente se evaporó y luego se co-evaporó con tolueno. La purificación en una columna de sílice (columna de 10 g) con CH_2Cl_2 /MeOH (gradiente de 4-10%) produjo **85a** (43 mg, 74%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7,75 (d, 1 H), 7,33 (d, 2 H), 6,07 (dd, 1 H), 5,75 (d, 1 H), 5,55 (dd, 1 H), 5,43 (dt, 1 H), 5,43 (t, 1 H), 3,79 (dd, 2 H), 3,63 (ddd, 2 H), 2,64 (sept., 1 H), 1,12 (d, 6 H). MS: $m/z = 362,1$ $[M+1]$

EJEMPLO 83

Preparación del compuesto (86a)

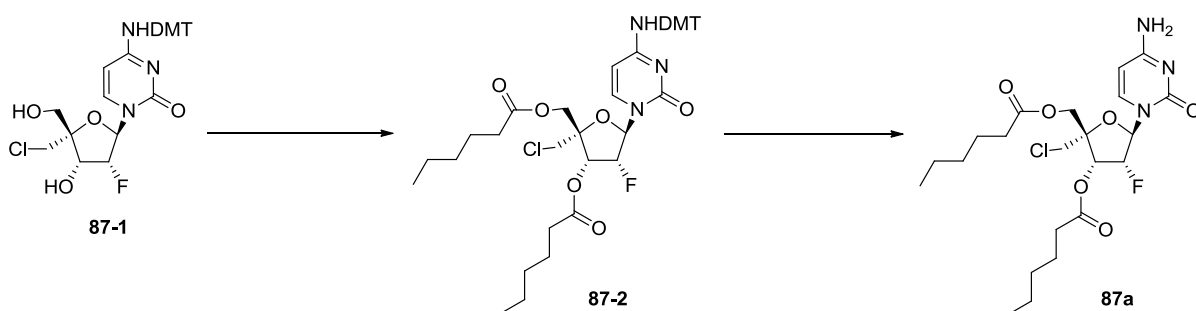


[0537] Preparación de (86-2): **86-2** se preparó usando un procedimiento similar al empleado para preparar **85-2** con lo siguiente: **86-1** (220 mg; 0,22 mmol), (2,5 ml), anhídrido isobutírico (0,13 ml; 3,6 equiv.), EtOAc (30 ml), y hexanos/EtOAc (gradiente de 30 al 100%), para obtener **86-2** (175 mg, 85%).

[0538] Preparación de (86a): **86a** se preparó usando un procedimiento similar al empleado para preparar **85a** con lo siguiente: **86-2** (117 mg; 0,13 mmol), HCOOH acuoso al 80%(4 ml) y CH₂Cl₂ /MeOH (gradiente de 4-10%), para obtener **86a** (36 mg, 77%). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,58 (d, 1 H), 7,29 (d, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 5,73 (d, 1 H), 5,24 (ddd, 1 H), 4,55 (dd, 1 H), 4,22 (dd, 2 H), 3,80 (dd, 2 H), 2,58 (sept, 1 H), 1,08, 1,07 (2d, 6 H). MS: m/z = 364 [M+1].

EJEMPLO 84

Preparación del compuesto (87a)

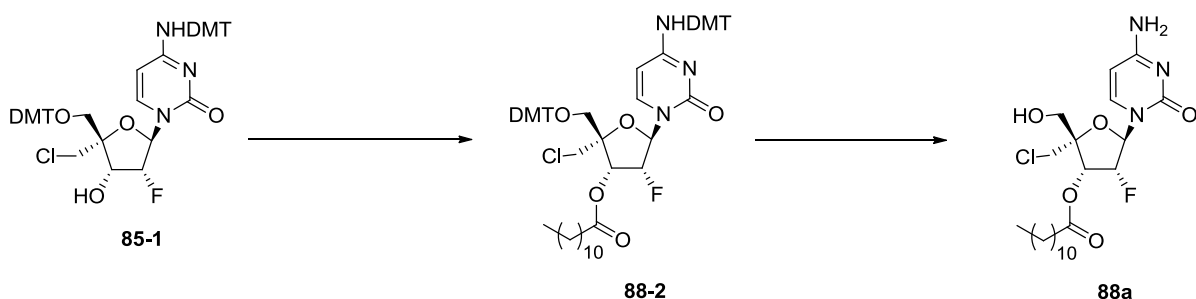


[0539] Preparación de (87-2): **87-2** se preparó usando un procedimiento similar al empleado para preparar **46-2** con lo siguiente: **87-1** (178 mg, 0,3 mmol), anhídrido hexanoico (0,14 ml, 2 equiv.), piridina (3 ml), para obtener **87-2**, (120 mg, 50%).

[0540] Preparación de (87a): **87a** se preparó usando un procedimiento similar al empleado para preparar **85a** con lo siguiente: **87-2** (120 mg, 0,15 mmol), HCOOH acuoso al 80%y CH₂Cl₂ /MeOH (gradiente de 4-10%), para obtener **87a** (62mg, 85%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,2 (br, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 6,8 (br, 1 H), 6,03 (d, 1 H), 5,77 (dd, 1 H), 5,64 (dd, 1 H), 5,51 (ddd, 1 H), 4,43 (dd, 2 H), 3,82 (dd, 2 H), 2,41 (m, 2 H), 2,33 (m, 2 H), 1,64 (m, 4 H), 1,31 (m, 8 H), 0,82 (m, 6 H). MS: m/z = 488 [M-1].

EJEMPLO 85

Preparación del compuesto (88a)

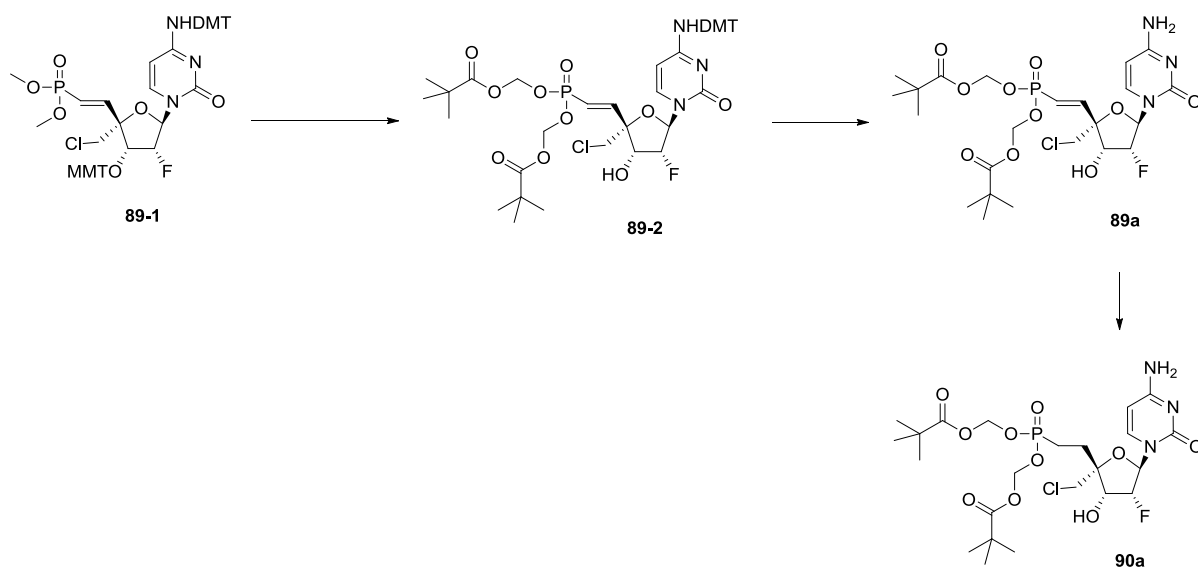


[0541] Preparación de (88-2): **88-2** se preparó usando un procedimiento similar al empleado para preparar **85-2** con lo siguiente: **85-1** (220 mg; 0,24 mmol), piridina (3 ml), anhídrido dodecanoico (0,12 g; 1,3 equiv.), EtOAc (50 ml) y hexanos/EtOAc (gradiente 25 a 80%), para obtener **88-2** (0,22 g, 85%).

[0542] Preparación de (88a): **88a** se preparó usando un procedimiento similar al empleado para preparar **85a** con lo siguiente: **88-2** (0,19 g; 0,17 mmol), HCOOH acuoso al 80%(5 ml) y CH₂Cl₂ /MeOH (gradiente de 4-10%), para obtener **88a** (66 mg, 82%). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,77 (d, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 6,07 (dd, 1 H), 5,77 (d, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 5,55 (ddd, 1 H), 5,43 (t, 1 H), 3,78 (dd, 2 H), 3,65 (ddd, 2 H), 2,41 (m, 2 H), 1,56 (m, 2 H), 1,24 (m, 16 H), 0,85 (m, 3 H). MS: m/z = 474 [M-1].

EJEMPLO 86

Preparación de los compuestos (89a) y (90a)



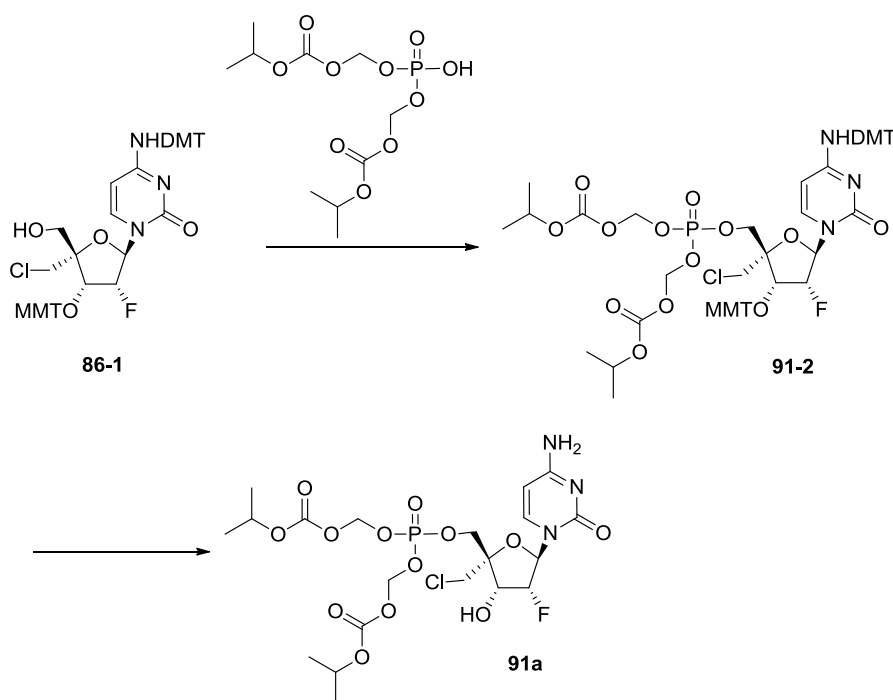
[0543] Preparación de (89-2): a una solución de **89-1** (175 mg; 0,18 mmol) en MeCN (2,5 ml) a 0°C se agregó TMSBr (0,28 ml; 10 equiv.). La mezcla se agitó a R.T. durante 1 h, se evaporó y se trató con agua. El sólido blanco obtenido se filtró, se secó y se lavó con CH₂Cl₂. El sólido blanco luego se disolvió in NMP (2 ml) y se trató con DIPEA (94 µl; 3 equiv.) y yoduro de pivaloiloximetilo (84 µl; 3 equiv.). La mezcla se agitó a R.T. durante 1 día, y luego se dividió entre agua (20 ml) y éter *terc*-butilmetílico (TBME; 60 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso, agua y salmuera. Los lavados acuosos combinados se extrajeron nuevamente con TBME (2 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se secó y se purificó en una columna de sílice (columna de 10 g) con CH₂Cl₂ /*i*-PrOH (gradiente de 2-10%), para obtener **89-2** (42 mg, 26%).

[0544] Preparación de (89a): una solución de **89-2** in HCOOH acuoso al 80% se agitó a R.T. durante 3 h. El solvente se evaporó y luego co-se evaporó con tolueno. La purificación en una columna de sílice (columna de 10 g) con CH₂Cl₂ /MeOH (gradiente 4-15%) produjo **89a** (17 mg, 74%). ¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,47 (d, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,04 (dd, 1 H), 5,77-5,71 (m, 2 H), 5,53 (m, 4 H), 5,18 (ddd, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 3,77 (dd, 2 H), 1,08 (m, 18 H). ³¹P-NMR (CD₃OD): δ 17,64, MS: m/z = 598 [M+1].

[0545] Preparación de (90a): una mezcla de **89a** (12 mg; 0,02 mmol) en EtOH (1 ml) y Pd/C (10%; 2,5 mg) se agitó durante toda una noche bajo presión atmosférica de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de un filtro Celite. El solvente se evaporó y el producto se purificó en una columna de sílice (columna de 10 g) con CH₂Cl₂ /MeOH (gradiente de 4-17%), para obtener **90a** (6 mg, 50%). ¹H-NMR (CD₃OD): δ 7,51 (d, 1 H), 5,79 (d, 1 H), 5,65-5,54 (m, 5 H), 5,20 (ddd, 1 H), 5,60 (dd, 1 H), 3,70 (dd, 2 H), 2,17-2,06 (m, 1 H), 2,02-1,87 (m, 3 H), 1,13 (m, 18 H). ³¹P-NMR (CD₃OD): δ 33,16, MS: m/z = 600 [M+1].

EJEMPLO 87

Preparación del compuesto (91a)



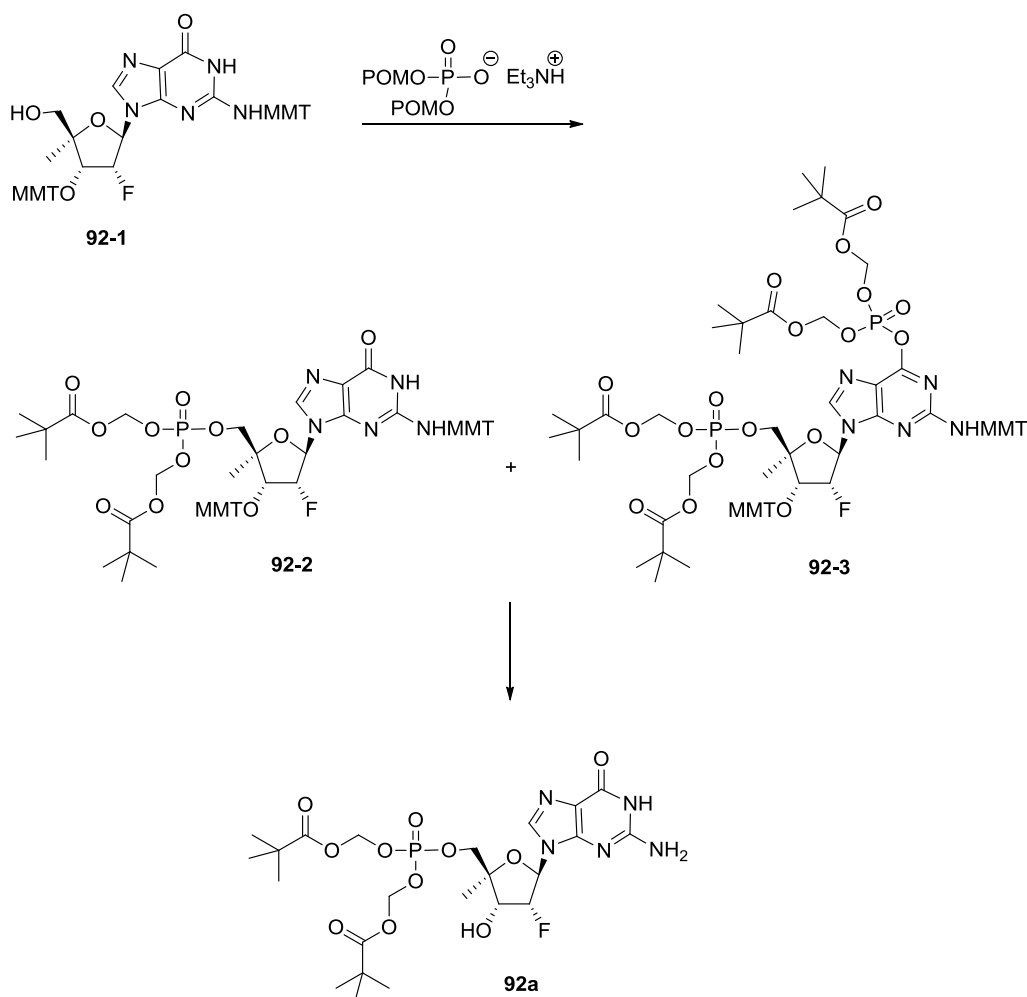
[0546] Preparación de (91-2): a una solución de bis(isopropiloxicarboniloximetil)fosfato de trietilamonio (0,33 mmol, preparado con 110 mg de bis(POC)fosfato y 0,1 ml de Et₃N) en THF (2 ml) se agregó **86-1** (100 mg; 0,11 mmol), a lo cual siguió diisopropiletilamina (0,19 ml; 10 equiv.), BOP-Cl (140 mg; 5 equiv.) y 3-nitro-1,2,4-triazol (63 mg; 5 equiv.). La mezcla se agitó a R.T. durante 90 minutos., y luego se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml). La mezcla se lavó

con NaHCO_3 saturado acuoso y salmuera. La mezcla se secó con Na_2SO_4 . El solvente se evaporó, y el residuo se purificó en una columna de sílice (columna de 10 g) con hexanos/ EtOAc (gradiente de 40-100%), para obtener **91-2** (117 mg, 90%).

[0547] Preparación de (91a): **91a** se preparó usando un procedimiento similar al empleado para preparar **85a** con lo siguiente: **91-2** (87 mg; 0,07 mmol), HCOOH acuoso al 80%(5 ml) y CH_2Cl_2 / MeOH (gradiente de 4-15%), para obtener **91a** (36 mg, 85%). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN): δ 7,67 (dd, 1 H), 6,35 (dd, 1 H), 6,1 (br, 2 H), 5,82 (d, 1 H), 5,62 (m, 4 H), 5,22 (dm, 1 H), 4,98 (br, 1H), 4,89 (m, 2 H), 4,49 (d, 1 H), 4,34 (m, 2 H), 3,88 (dd, 2H), 1,29 (d, 6 H), 1,28 (d, 6 H); $^{31}\text{P-NMR}$ (CD_3CN): δ -4,49, MS: m/z = 606 $[\text{M}+1]$.

EJEMPLO 88

Preparación del compuesto (92a)



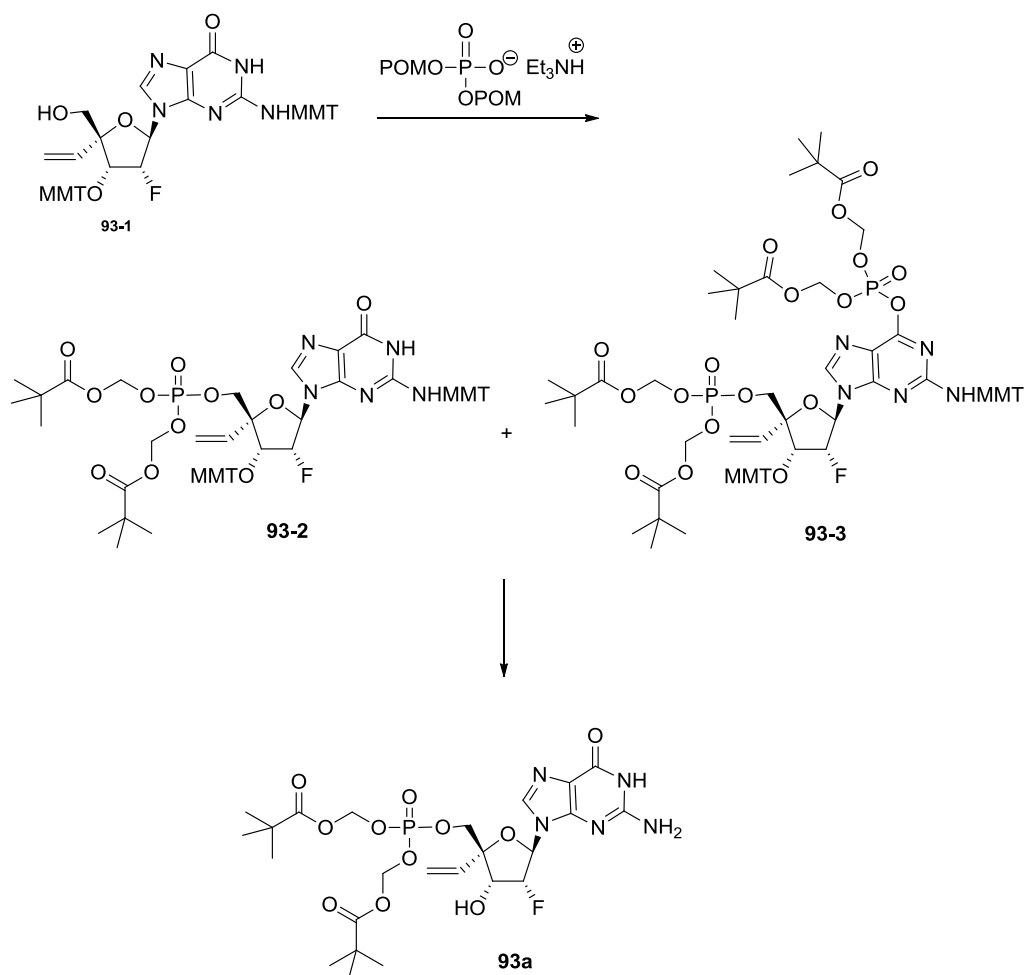
[0548] Preparación de (92-2) y (92-3): a una solución de trietilamonio bis(POM)fosfato (0, 48 mmol, que se preparó con 176 mg de bis(POM)fosfato y 0,15 ml de Et_3N) en THF (2 ml) se agregó **92-1** (150 mg; 0,18 mmol) seguido por diisopropiletilamina (0,31 ml; 10 equiv.), BOP-Cl (229 mg; 5 equiv.), y 3-nitro-1,2,4-triazol (103 mg; 5 equiv.). La mezcla se agitó a R.T. durante 90 minutos, y luego

se diluyó con CH_2Cl_2 (30 ml). La mezcla se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso y salmuera. La mezcla se secó con Na_2SO_4 . El solvente se evaporó, y el residuo se purificó en una columna de sílice (columna de 10 g) con CH_2Cl_2 /i-PrOH (gradiente de 2-10%) para obtener **92-2** (44 mg, 21%) y **92-3** (73 mg, 28%).

[0549] Preparación de (**92a**): una mezcla de **92-2** y **92-3** (73 mg y 44 mg) y HCOOH acuoso al 80%(3 ml) se calentó durante 30 minutos, at 35°C . El solvente se evaporó y luego se coevaporó con tolueno. El solvente se evaporó, y el residuo se purificó en una columna de sílice (columna de 10 g) con CH_2Cl_2 /MeOH (gradiente de 4-10%) para obtener **92a** (40 mg, 75%). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 10,6 (br, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 6,44 (br, 2 H), 5,99 (dd, 1 H), 5,83 (d, 1 H), 5,53-5,27 (2 m, 6 H), 4,39 (dt, 1 H), 4,04 (m, 2 H), 1,17 (s, 3 H), 1,06, 1,08 (2 s, 18 H). $^{31}\text{P-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ -4,09, MS: m/z = 608 $[\text{M}+1]$.

EJEMPLO 89

Preparación del compuesto (93a**)**

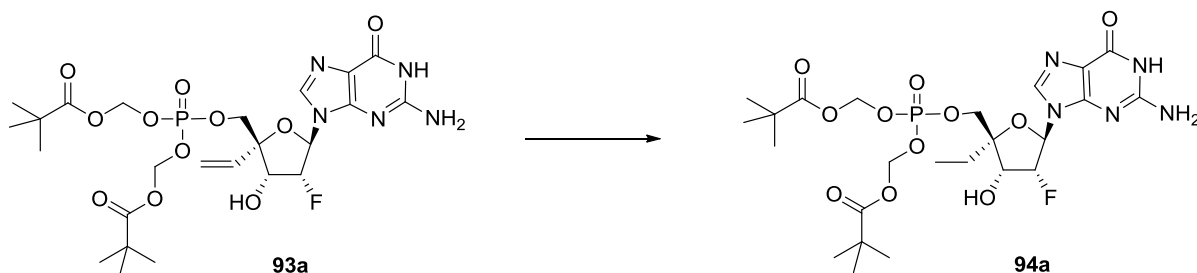


[0550] Preparación de (**93-2**) y (**93-3**): **93-2** y **93-3** (68 mg y 80 mg, respectivamente) se prepararon de la misma manera, a partir de **93-1** (200 mg; 0,23 mmol) y bis(POM) fosfato (230 mg) con DIPEA (0,4 ml), BopCl (290 mg), y 3-nitro-1,2,4-triazole (130 mg) en THF (3 ml) que **92-2** y **92-3**, a partir de **92-1**.

[0551] Preparación de (**93a**): **93-2** y **93-3** (68 mg y 80 mg, respectivamente) se convirtieron en **93** (42 mg) con ácido fórmico de la misma manera que **92** a partir de **92-2** y **92-3**, $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): δ 7,73 (s, 1 H), 6,46 (br, 2 H), 6,04 (dd, 1 H), 5,91 (dd, 1 H), 5,87 (d, 1 H), 5,48 (d, 4 H), 5,33 (m, 1 H), 5,24 (ddd, 1 H), 4,60 (dt, 1 H), 4,07 (m, 2 H), 1,07, 1,06, 1,05 (4 s, 18 H). $^{31}\text{P-NMR}$ (DMSO-d_6): δ -4,37, MS: m/z = 620 $[\text{M}+1]$.

EJEMPLO 90

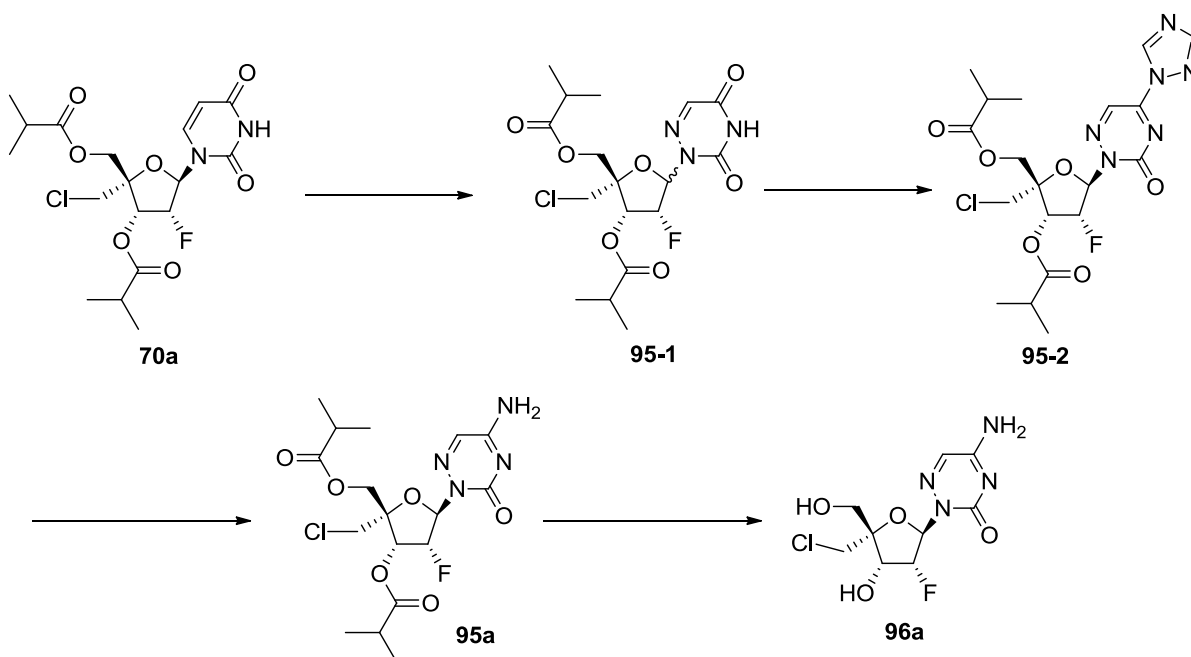
Preparación del compuesto (94a)



[0552] A una solución de **93a** (53 mg; 0,09 mmol) en EtOH (2 ml) se agregó Pd/C al 10% (10 mg). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica durante 1 h. La mezcla se filtró a través de un filtro Celite, y el filtrado se evaporó. La purificación en una columna de sílice (columna de 10 g) con CH_2Cl_2 /MeOH (gradiente de 4-11%) produjo **94a** (45 mg, 81%). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6): δ 10,6 (br, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 6,4 (br, 2 H), 5,97 (dd, 1 H), 5,85 (d, 1 H), 5,60-5,44 (m, 5 H), 4,37 (m, 1 H), 4,11 (ddd, 2 H), 1,66 (m, 2 H), 1,09, 1,06 (2 s, 18 H), 0,81 (7, 3 H); $^{31}\text{P-NMR}$ (DMSO-d_6): δ -4,10, MS: m/z = 622 $[\text{M}+1]$.

EJEMPLO 91

Preparación de los compuestos (95a) y (96a)



[0553] Preparación de (95-1): a una solución de 5-Amino-2H-[1,2,4]triazin-3-ona (180 mg, 1,5 mmol) en HMDS se agregó una cantidad catalítica de $(\text{NH}_4)_4\text{SO}_4$. La mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. HMDS se evaporó para obtener un producto en bruto. A una solución del producto en bruto en CH_3CN anhidro se agregó **70a** (220 mg, 0,5 mmol) y TMSOTf (0,45 ml, 2,5 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 h en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se templó con NaHCO_3 y se diluyó con EA. El solvente orgánico se eliminó, y el residuo se purificó por TLC prep. en primer lugar, y luego por RP-HPLC (0,5% HCOOH in agua y MeCN), para obtener el **95-1** puro (100 mg, 46%).

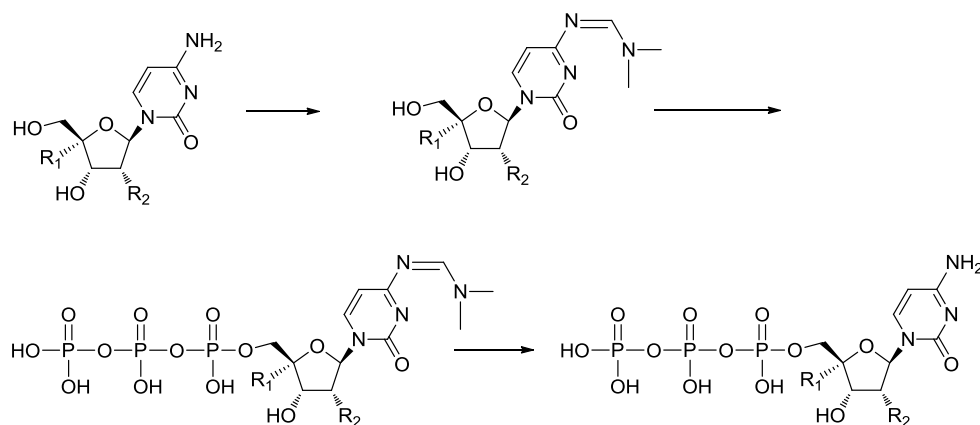
[0554] Preparación de (95-2): a una solución de **95-1** (80 mg, 0,18 mmol) en CH_3CN anhidro se agregó 1,2,4-triazol (911 mg, 11,7 mmol) y TEA (1,45 g, 14,4 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y POCl_3 se agregó. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 24 h. El solvente se evaporó y se dividió con EA y agua. La capa orgánica se concentró para obtener el **95-2** en bruto (80 mg, 90%).

[0555] Preparación de (95a): **95-2** (90 mg, 0,18 mmol) se disolvió en 20 ml de amoníaco de THF saturado. La solución resultante se agitó a 25°C durante 2 h. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA: PE = 6:1), para obtener **95a** como un sólido blanco (70 mg, 70%).

[0556] Preparación de (96a): **95a** (70 mg, 0,16 mmol) se disolvió en 20 ml de amoníaco de MeOH saturado. La solución resultante se agitó a 25°C durante 2 h. El solvente se eliminó, y el residuo se purificó por RP-HPLC (0,5% HCOOH en agua y MeCN), para obtener **96a** (5 mg, 11%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,57 (s, 1H), 6,35 (dd, $J = 3,6$ Hz, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,45-5,47 (m, 1H), 4,70 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 16,2$ Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,71 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H). ESI-TOF-MS: m/z 295,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

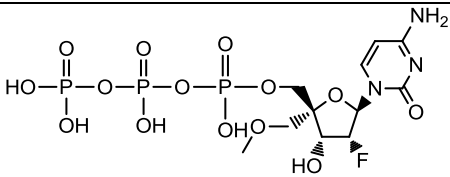
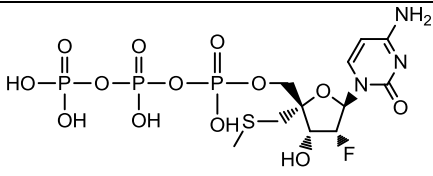
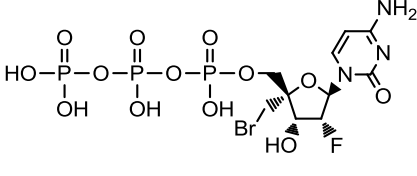
EJEMPLO 92

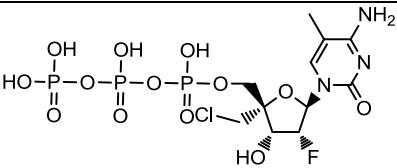
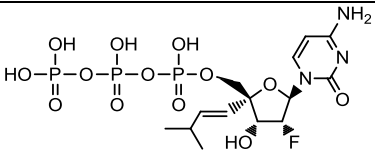
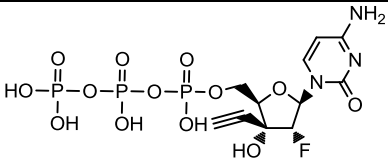
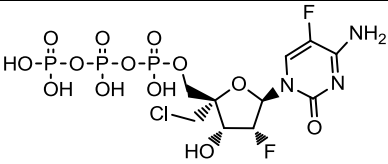
Preparación de los compuestos (97a-g)



[0557] El nucleósido seco (0,05 mmol) se disolvió en una mezcla de DMF (3 ml) y DMA-DMF (0,04 ml, 0,1 mmol). La reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 4 h y luego se evaporó hasta secar. El residuo se disolvió en una mezcla de PO(OMe)₃ (0,7 ml) y piridina (0,3 ml). La mezcla se evaporó al vacío durante 15 min. a 42⁰C: luego se enfrió a R.T. Se agregó N-metilimidazol (0,009 ml, 0,11 mmol) seguido por POCl₃ (9 µl, 0,11 mmol). La mezcla se mantuvo a R.T. durante 20-40 minutos. La reacción se controló por LCMS y se monitoreó por el aspecto del correspondiente nucleósido 5'-monofosfato. Después de completada la reacción, se agregó sal de tetrabutilamonio de pirofosfato (150 mg), después de lo cual siguió DMF (0,5 ml) para obtener una solución homogénea. Después de 1,5 h a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se cargó en la columna HiLoad 16/10 con Q Sepharose High Performance, y se efectuó la separación en un gradiente lineal de NaCl de 0 to 1N en TRIS-tampón 50mM (pH 7,5). El trifosfato (97a-f) se eluyó a 75-80%B. Las fracciones correspondientes se concentraron. El residuo se disolvió en hidróxido de amonio al 5%, se mantuvo durante 15 minutos a R.T. y se concentró. Se logró el desalado por RP HPLC en una columna Synergy de 4 micrones Hidro-RP (Phenominex). Se usó un gradiente lineal de metanol de 0 a 30% en tampón de acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5) para la elución. Las fracciones correspondientes se combinaron, concentraron y liofilizaron 3 veces para eliminar el excedente de tampón.

Tabla 4 – Trifosfatos obtenidos a partir del ejemplo 92

Estructura	MS (M-1)	P(α)	P(β)	P(γ)
 97a	528,0	-6,71 -6,82(d)	-21,43(t)	-11,35 -11,47(d)
 97b	544,0	-6,25(bs)	- 21,45(bs)	-11,44 -11,56(d)
 97c	575,7	-8,86 -9,00(d)	-22,95(t)	-11,81 -11,94(d)

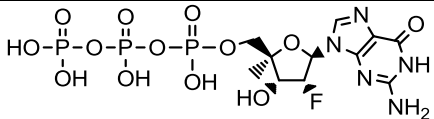
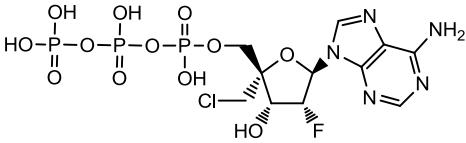
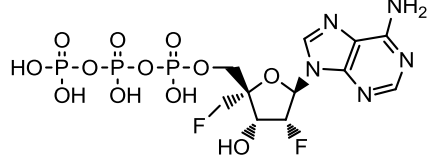
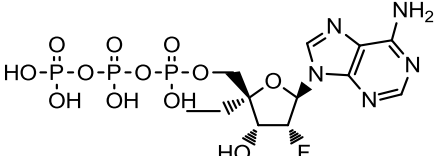
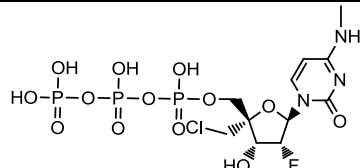
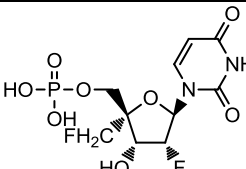
Estructura	MS (M-1)	P(α)	P(β)	P(γ)
 97d	545,9	-9,41 -9,44(d)	-23,04 (t)	-12,00 -12,13(d)
 97e	552,1	-10,32 - 10,44(d)	-23,26(t)	-11,84 -11,96(d)
 97f	508,4	-8,30 (bs)	- 22,72(bs)	-11,51 -11,63(d)
 97g	550,1	-9,17 -9,29 (d)	-23,04 (t)	-11,97 -12,09(d)

EJEMPLO 93

Preparación de los compuestos (98a-e) y (99a)

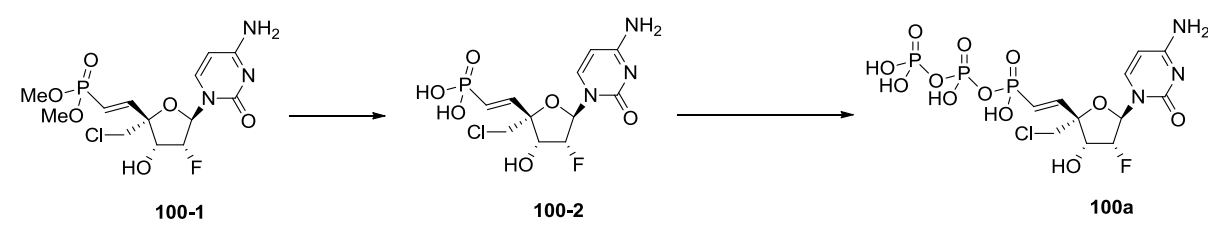
[0558] El nucleósido seco (0,05 mmol) se disolvió en una mezcla de PO (OMe)₃ (0,7 ml) y piridina (0,3 ml). La mezcla se evaporó al vacío durante 15 minutos a 42⁰C, luego se enfrió a R.T. Se agregó N-metilimidazol (0,009 ml, 0,11 mmol), después de lo cual siguió POCl₃ (9 µl, 0,11 mmol). La mezcla se mantuvo a R.T. durante 20-40 minutos. La reacción se controló por LCMS se controló por LCMS y se monitoreó por el aspecto del correspondiente nucleósido 5'-monofosfato. Después de completada la reacción, se agregó sal de tetrabutilamonio de pirofosfato (150 mg), después de lo cual siguió DMF (0,5 ml) para obtener una solución homogénea. Después de 1,5 h a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (10 ml). La mezcla se cargó en la columna HiLoad 16/10 con Q Sepharose High Performance, y se efectuó la separación en un gradiente lineal de NaCl de 0 a 1N en TRIS-tampón 50mM (pH 7,5). El trifosfato (**98a-e**) se eluyó a 75-80%B. Las fracciones correspondientes se concentraron. Se logró el desalado por RP HPLC en una columna Synergy de 4 micrones Hidro-RP (Phenominex). Se usó un gradiente lineal de metanol de 0 a 30% en tampón de acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5) para la elución. Las fracciones correspondientes se combinaron, concentraron y liofilizaron 3 veces para eliminar el excedente de tampón.

Tabla 5. Compuestos obtenidos a partir del ejemplo 93

Estructura	MS (M-1)	P(α)	P(β)	P(γ)
 98a	538,0	-5,21 -5,33(d)	-20,56(t)	-11,09 -11,20(t)
 98b	556,2	- 10,85(bs)	- 23,11(bs)	-11,76 -11,88(d)
 98c	540,4	-8,86(bs)	-23,84(t)	-11,68 -11,80(d)
 98d	536,0	-9,35 -9,47(d)	-23,05(t)	-11,60 -11,72(d)
 98e	545,9	-10,54 -10,66	-23,26	-11,80 -11,93(d)
 99a	357,2	1,42(s)	NA	NA

EJEMPLO 94

Preparación del compuesto (100a)



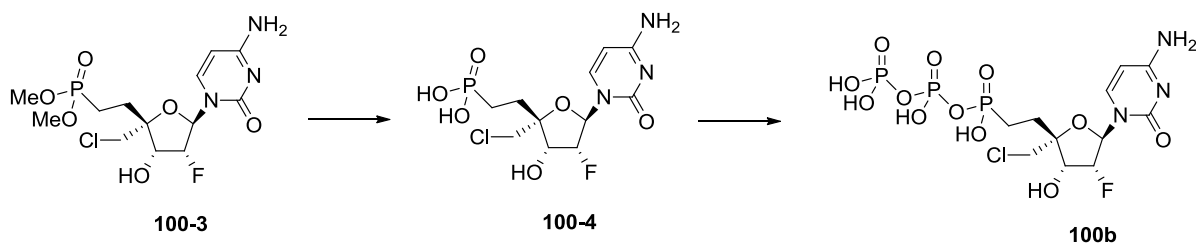
[0559] Preparación de (100-2): a una solución enfriada con hielo de 100-1 (22 mg; 0,055 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se agregó TMSBr (80 µl; 10

equiv.). La mezcla resultante se agitó a R.T. durante 1 h. La mezcla se concentró, y el residuo se dividió entre agua y éter dietílico. La capa acuosa se lavó con Et₂O, se neutralizó con tampón de bicarbonato de trietilamonio y se liofilizó para obtener la sal de trietilamonio de **100-2**,

[0560] Preparación de (100a): **100-2** se hizo anhidro al coevaporar con piridina y tolueno. El **100-2** anhidro se disolvió en HMPA (1 ml) y se agregó 1,1-carbonildiimidazol (32 mg; 0,2 mmol). La mezcla se agitó a R.T. durante 6 h. Se agregó una solución de pirofosfato de tetrabutilamonio (0,22 g; ~0,2 mmol) in DMF (2 ml). La mezcla se agitó durante toda una noche a R.T. La mezcla se diluyó con acetato de tampón de trietilamonio y se purificó por RP-HPLC con un gradiente 0-60% B (A: TEAA acuoso 50 mM, B: TEAA 50mM en MeOH) y se repurificó por RP-HPLC con un gradiente 0-30% B para obtener **100a**. ³¹P-NMR (D₂O): δ 3,22 (d, 1P), -8,21 (br, 1 P), -22,91 (br, 1 P). MS: m/z = 528 (M-1).

EJEMPLO 95

Preparación del compuesto (100b)

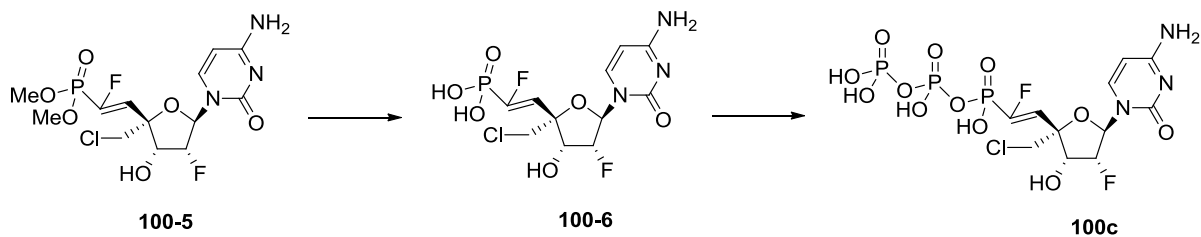


[0561] Preparación de (100-4): **100-4** se preparó a partir de **100-3** (54 mg; 0,13 mmol) en acetonitrilo (1,3 ml) con TMSBr (0,18 ml) empleando un procedimiento similar al que se describió para la preparación de **100-2**.

[0562] Preparación de (100b): **100b** se preparó a partir de **100-4** in HMPA (2 ml) con CDI (84 mg) y pirofosfato de tetrabutilamonio (0,5 g) in DMF (2 ml) empleando un procedimiento similar al que se describió para la preparación de **100a**. ³¹P-NMR (D₂O): δ 17,90 (d, 1P), -9,00 (d, 1 P), -22,91 (t, 1 P). MS: m/z = 530 (M-1).

EJEMPLO 96

Preparación del compuesto (100c)

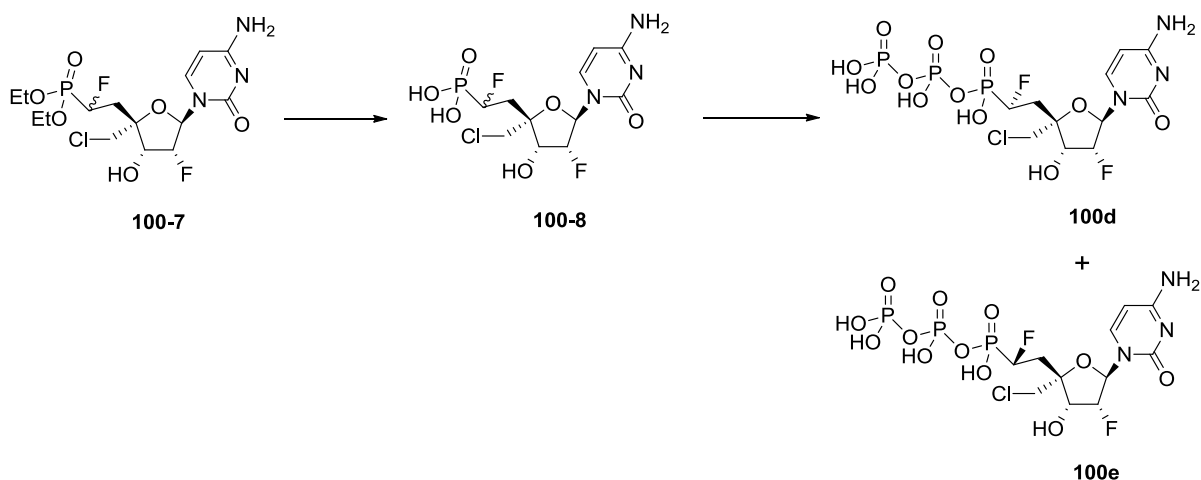


[0563] Preparación de (100-6): **100-6** se preparó a partir de **100-5** (40 mg; 0,09 mmol) en acetonitrilo (1 ml) con TMSBr (0,1 ml) empleando un procedimiento similar al que se describió para la preparación de **100-2**.

[0564] Preparación de (100c): **100c** se preparó a partir de **100-6** in HMPA (1,5 ml) con CDI (50 mg) y pirofosfato de tetrabutilamonio (0,3 g) empleando un procedimiento similar al que se describió para la preparación de **100a**. ³¹P-NMR (D₂O): δ -7,13 (br, 1P), -10,14 (d, 1 P), -22,84 (br, 1 P). ¹⁹F-NMR (D₂O): δ -117,53 (dd, 1 F), -197,8 (m, 1 F). MS: m/z = 545,5 (M-1).

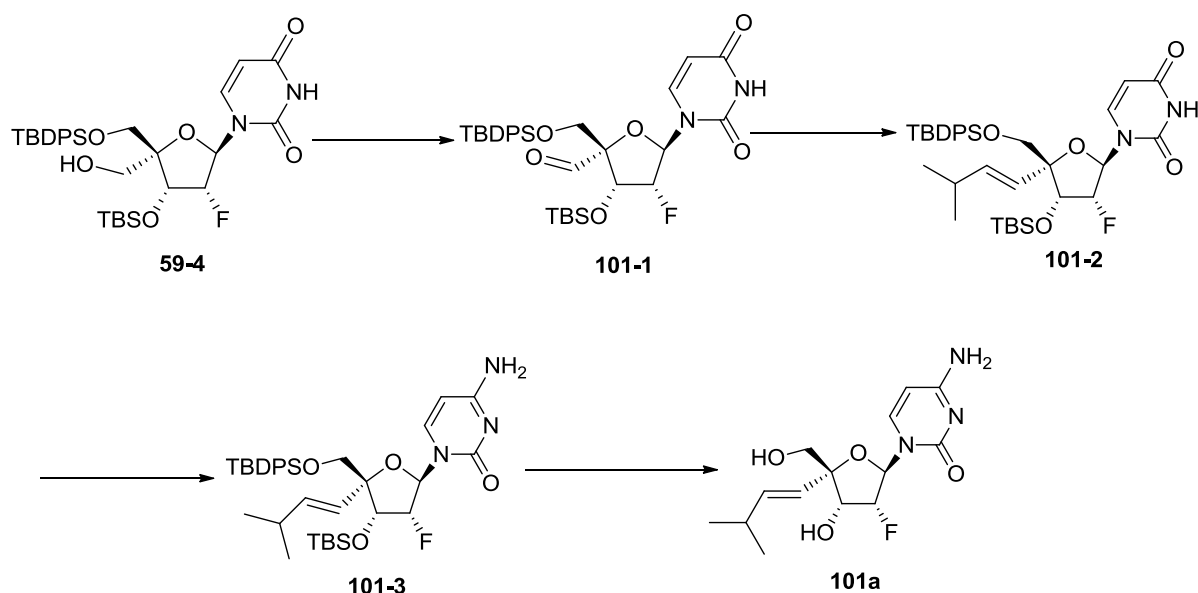
EJEMPLO 97

Preparación de los compuestos (100d) y (100e)



[0565] Preparación de (100-8): a una solución enfriada con hielo de diastereómeros **100-7** (35 mg; 0,08 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se agregó TMSBr (0,1 ml; 10 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante toda una noche a R.T. y luego se concentró. El residuo se dividió entre agua y CH₂Cl₂. La capa acuosa se lavó con CH₂Cl₂, se neutralizó con tampón de bicarbonato de trietilamonio y se liofilizó para obtener la sal de trietilamonio de **100-8**.

[0566] Preparación de (100d) y (100e): **100-8** se tornó anhidro al coevaporar con piridina y toluenp. El **100-8** anhidro se disolvió en DMF (1,5 ml) y CDI (54 mg; 0,3 mmol) se agregó. La mezcla se agitó a R.T. durante 7 h. Se agregó una solución de pirofosfato de tetrabutilamonio (0,3 g; ~0,3 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla se agitó a R.T durante 3 días. La mezcla se diluyó con acetato de tampón de trietilamonio. Dos purificaciones consecutivas por RP-HPLC con un gradiente 0-60% B (A: TEAA acuoso 50 mM, B: 50mM TEAA en MeOH) y 0-40% B produjeron **100d** y **100e** como diastereómeros individuales. **100d**: ^{31}P -NMR (D_2O): δ 4,28 (dd, 1P), -6,37 (d, 1 P), -22,36 (t, 1 P). MS: m/z = 548,1 (M-1). **100e**: ^{31}P -NMR (D_2O): δ 4,13 (dd, 1P), -6,38 (d, 1 P), -22,46 (t, 1 P). MS: m/z = 548,1 (M-1).

EJEMPLO 98**Preparación del compuesto (101a)**

[0567] Preparación de (101-1): a una solución de **59-4** (1,5 g, 2,39 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se agregó Peryodinano Dess-Martin (5,2 g, 11,95 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a R.T. durante 5 h. La mezcla se vertió en solución de NaHCO₃ y Na₂S₂O₃ ac. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta secar, para obtener el **101-1** en bruto (1,5 g) como un sólido blanco, el cual se usó para el siguiente paso sin más purificación.

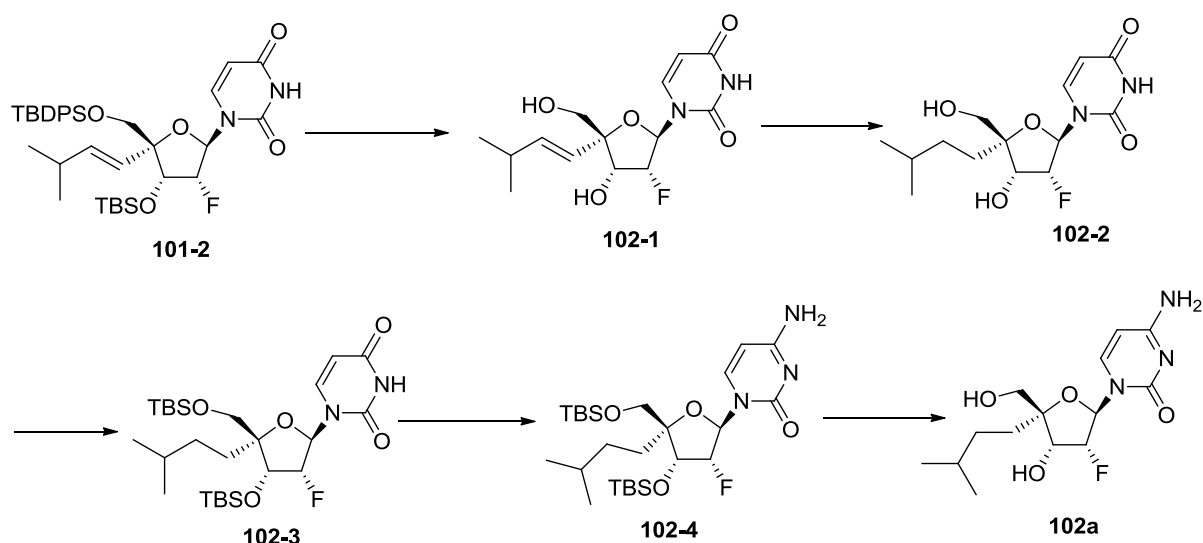
[0568] Preparación de (101-2): a una mezcla de bromo(isobutil)trifenilfosforano (4,8 g, 12,03 mmol) en THF anhidro (8 ml) se agregó t-BuOK (11,2 ml, 11,2 mmol) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a R.T. durante 1 h. Se agregó una solución de **101-1** (1,0 g, 1,6 mmol) en THF anhidro (4 ml) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a R.T. durante 3 h. La reacción se templó con una solución de NH₄Cl ac. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó y se concentró, para obtener un residuo, el cual se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (EtOAc al 5% in PE), para obtener **101-2** (793 mg, 74,4%) como un sólido blanco.

[0569] Preparación de (101-3): a una solución de **101-2** (364 mg, 0,547 mmol) en CH₃CN anhidro (6 ml) se agregaron TPSCI (414 mg, 1,37 mmol), DMAP (167 mg, 1,37 mmol) y NEt₃ (138 mg, 1,37 mmol) a R.T. La mezcla se agitó a R.T. durante 2 h. Se agregó NH₄OH (6 ml), y la mezcla se agitó durante otra 1 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una solución de NaHCO₃ ac. La capa orgánica se separó y se concentró, para obtener un residuo, el cual se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (MeOH al 2% en DCM), para obtener **101-3** (347 mg, 95,0%) como un sólido blanco.

[0570] Preparación de (101a): a una solución de **27-3** (347 mg, 0,52 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó NH_4F (1,5 g) a R.T. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 12 h, y luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (10% MeOH en DCM), para obtener **101a** (87 mg, 53%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,03 (dd, $J = 1,2, 17,6$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,03 (dd, $J = 1,6, 11,6$ Hz, 1H), 5,39 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,88 (dd, $J = 3,2, 60,0$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J = 4,8, 24,4$ Hz, 1H), 3,70 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,57 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,08-3,14 (m, 1H), 0,94-0,98 (m, 6H). ESI-MS: m/z 626,9 $[2\text{M} + \text{H}]^+$.

EJEMPLO 99

Preparación del compuesto (102a)



[0571] Preparación de (102-1): a una solución de **101-2** (1,0 g, 1,5 mmol) en MeOH (20 ml) se agregó NH_4F (6 g) a R.T., y la mezcla se mantuvo a reflujo durante toda una noche. Después de enfriar a R.T., la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (8 % MeOH en DCM), para obtener **102-1** (400 mg, 85%) como un sólido blanco.

[0572] Preparación de (102-2): a una solución de **102-1** (400 mg, 1,27 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó Pd/C (400 mg) a R.T. La mezcla se agitó a R.T. en un balón de H_2 durante 1,5 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para obtener **102-2** (400 mg, 99 %) como un sólido blanco.

[0573] Preparación de (102-3): a una solución de **102-2** (400 mg, 1,26 mmol) en DMF anhidro (5 ml) se agregaron imidazol (968 mg, 14,2 mmol), y TBSCl (1,5 g, 10,0 mmol) a R.T. La mezcla se agitó a 50 °C durante toda una noche. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa de NaHCO_3 ac. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó

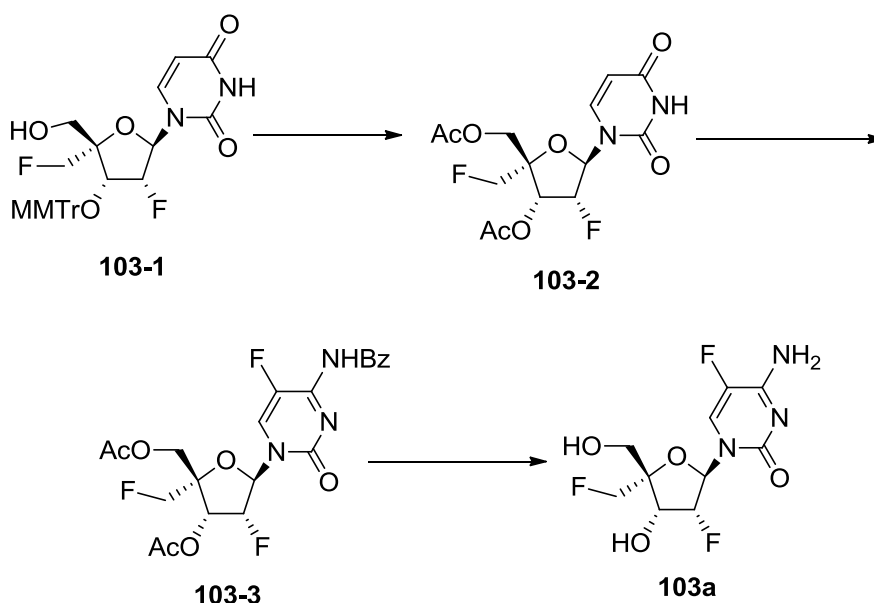
mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (EA al 10% in PE), para obtener **102-3** (676 mg, 98 %) como un sólido blanco.

[0574] Preparación de (**102-4**): a una solución de **102-3** (676 mg, 1,24 mmol) en CH₃CN anhidro (6 ml) se agregaron TPSCI (941 mg, 13,11 mmol), DMAP (379 mg, 3,11 mmol) y NEt₃ (314 mg, 3,11 mmol) a R.T. La reacción se agitó a R.T. durante 3 h. Se agregó NH₄OH (1 ml), y la reacción se agitó durante 4 h. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una NaHCO₃ solución. La capa orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (MeOH al 2% en DCM), para obtener **102-4** (450 mg, 67%) como un sólido blanco.

[0575] Preparación de (**102a**): a una solución de **102-4** (450 mg, 0,83 mmol) en MeOH (10 ml) se agregó NH₄F (2 g) a R.T. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante toda una noche. Después de enfriar a R.T., la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (MeOH el 8 % en DCM), para obtener **102a** (166,6 mg, 64%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,07 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,05 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,03 (dd, *J* = 5,2, 57,2 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 4,2, 17,2 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,23-1,78 (m, 5H), 0,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). ESI-MS: *m/z* 631,1 [2M + H]⁺.

EJEMPLO 100

Preparación del compuesto (103a**)**



[0576] Preparación de (**103-2**): **103-1** (3,8 g, 6,9 mmol) en AcOH al 80% ac. se agitó a 50°C durante 4 h. La mezcla se concentró para obtener un residuo, el cual se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de

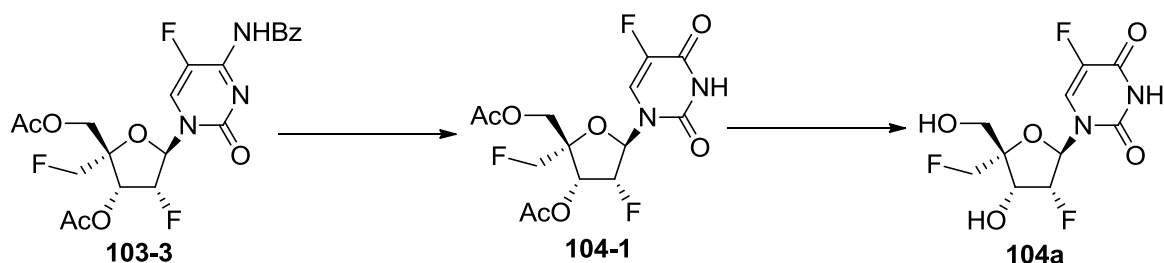
sílice (5% MeOH en DCM), para obtener el derivado de uridina (1,5 g, 78,2%) como un sólido blanco. A una solución del derivado de uridina (1,5 g, 5,4 mmol) en Py (10 ml) se agregó Ac_2O (1,38 g, 13,5 mmol) a R.T. La mezcla se agitó a R.T. durante 12 h. La mezcla se concentró para obtener un residuo, el cual se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (EA al 20% in PE), para obtener **103-2** (1,3 g, 68%) como un sólido blanco.

[0577] Preparación de (103-3): a una solución de N-(5-fluoro-2-hidroxi-1,2-dihidropirimidin-4-il)benzamida (0,5 g, 2,1 mmol) en PhCl anhidro (5 ml) se agregó sulfato de amonio (6 mg, 0,043 mmol), después de lo cual siguió HMDS (0,7 g, 4,3 mmol). La mezcla se calentó a 130°C durante 8 h. La mezcla se concentró al vacío a 2 ml, y luego se enfrió a 0°C . Luego se agregó TMSOTf (310 mg, 1,4 mmol). Después de agitar durante 10 min a 0°C , se agregó **103-2** (150 mg, 0,4 mmol) en PhCl (5 ml). La mezcla se agitó a 130°C durante 10 h. La mezcla se concentró, y el residuo volvió a disolverse en DCM (10 ml), se lavó con agua (5 ml) y NaHCO_3 saturado. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se evaporó hasta secar y el producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (60% PE en EA), para obtener **103-3** (30 mg, 16%) como un sólido blanco.

[0578] Preparación de (103a): una solución de **103-3** (150 mg, 0,34 mmol) en NH_3/MeOH (10 ml) se agitó a R.T. durante 3 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por separación por HPLC (0,1% HCOOH en agua y MeCN), para obtener **103a** (60 mg, 60%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8,28 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,10 (dd, $J = 2,0, 15,2$ Hz, 1H), 4,99-5,15 (m, 1H), 4,62-4,65 (m, 1H), 4,49-4,55 (m, 2H), 3,89 (dd, $J = 1,6, 12,0$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J = 1,2, 12,0$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 613,1 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$.

EJEMPLO 101

Preparación del compuesto (104a)



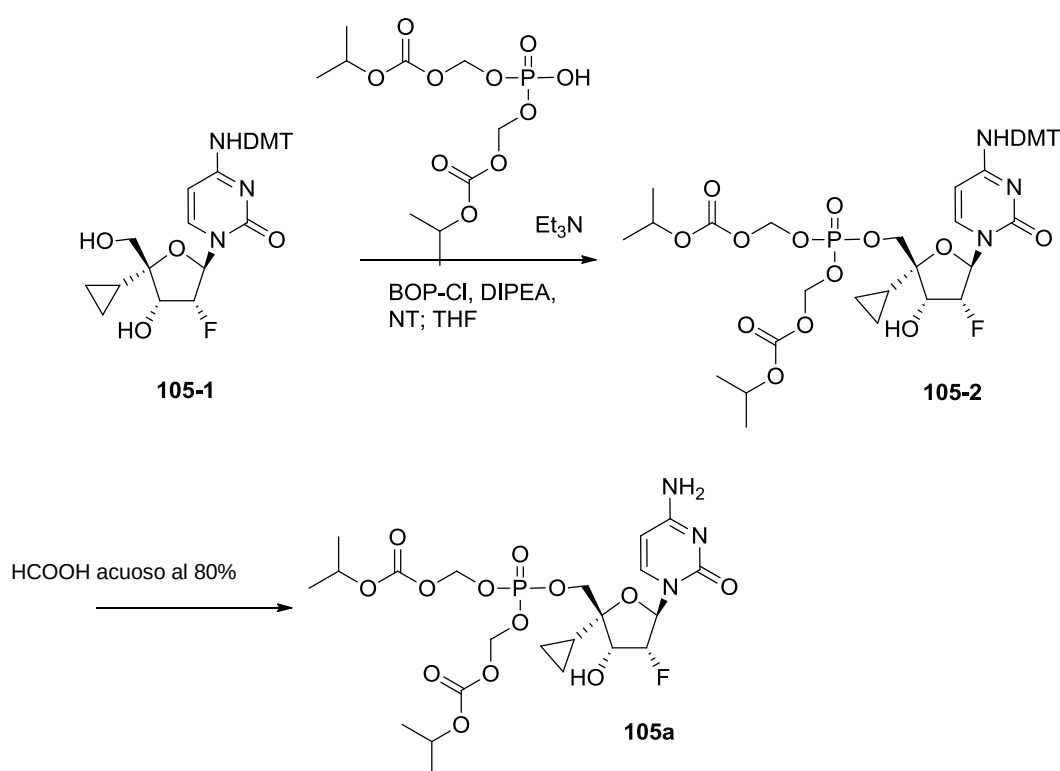
[0579] Preparación de (104-1): **103-3** (150 mg, 0,31 mmol) se disolvió en ácido acético acuoso al 80% (3 ml). La solución se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml), se neutralizó hasta alcanzar un $\text{pH} > 7$ con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó y se evaporó hasta secar. El residuo se purificó mediante

una cromatografía en columna con gel de sílice (50% EA in PE), para obtener **104-1** (80 mg, 70%) como un sólido blanco.

[0580] Preparación de (104a): **104-1** (80 mg, 0,22 mmol) en NH_3/MeOH saturado (10 ml) se agitó a R.T. durante 3 h. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna con gel de sílice (5% MeOH en DCM), para obtener **104a** (40 mg, 60%) como un sólido blanco. ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,18 (dd, $J = 4,0, 14,0$ Hz, 1H), 5,13-5,65 (m, 1H), 4,52-4,56 (m, 1H), 3,980-3,95 (m, 2H), 3,76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 319,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

EJEMPLO 102

Preparación del compuesto (105a)

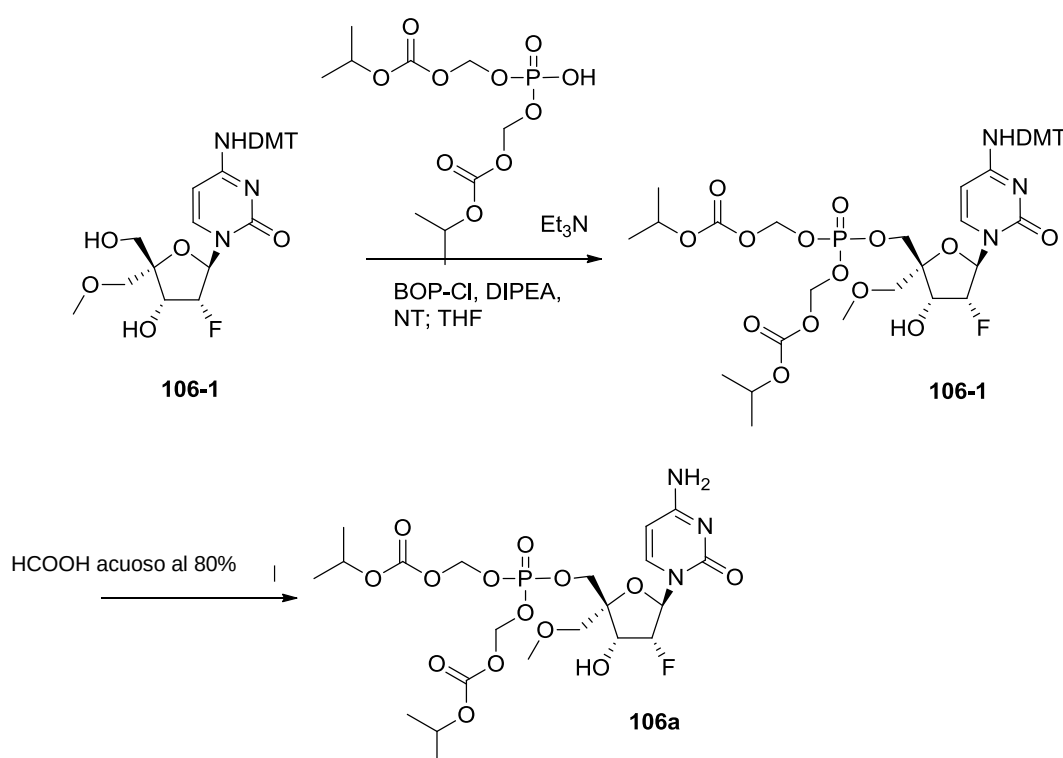


[0581] Preparación de (105-2): a una solución de bis(isopropiloxycarboniloximetil)fosfato de trietilamonio (0,065 mmol, que se preparó con 22 mg de bis(POC)fosfato y Et_3N) en THF, se agregó **105-1** (31 mg; 0,05 mmol). La mezcla resultante se evaporó, y el residuo se tornó anhidro por la coevaporación con piridina, después de lo cual siguió el agregado de tolueno. El residuo anhidro evaporado se disolvió THF (1 ml) y se enfrió en un baño de hielo. A la solución se agregó diisopropiletilamina (35 μl ; 4 equiv.), después de lo cual siguió BOP-Cl (25 mg; 2 equiv.) y 3-nitro-1,2,4-triazole (11 mg; 2 equiv.). La mezcla se agitó a 0°C durante 90 min. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, y se secó con Na_2SO_4 . El residuo evaporado se purificó en sílice (columna de 10 g) con un sistema de solvente de CH_2Cl_2 /i-PrOH (gradiente 3-10%), para obtener **105-2** (13 mg, 28%).

[0582] Preparación de (105a): una solución de **105-2** (13 mg; 0,014 mmol) en HCOOH acuoso al 80% (2 ml) se agitó a R. T. durante 3 h. La mezcla se evaporó y luego cose evaporó con tolueno. El producto se purificó en sílice (columna de 10 g) con un sistema de solventes de CH₂Cl₂/MeOH (gradiente de 4-15%), para obtener **105a** (7 mg, 78%). ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,52 (d, 1 H), 7,28, 7,24 (2 br s, 2 H) 5,92 (dd, 1 H), 5,74 (d, 1 H), 5,69 (d, 1 H), 5,62 (d, 4 H), 4,97 (ddd, 1 H), 4,82 (m, 2 H), 4,38 (dt, 1 H), 4,07 (m, 2 H), 1,23 (m, 12 H), 1,04 (m, 1H), 0,37 (m, 4 H). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -4,51, ¹⁹F-NMR (DMSO-d₆): δ -199,23 (dt). MS: m/z = 598,4 (M+1).

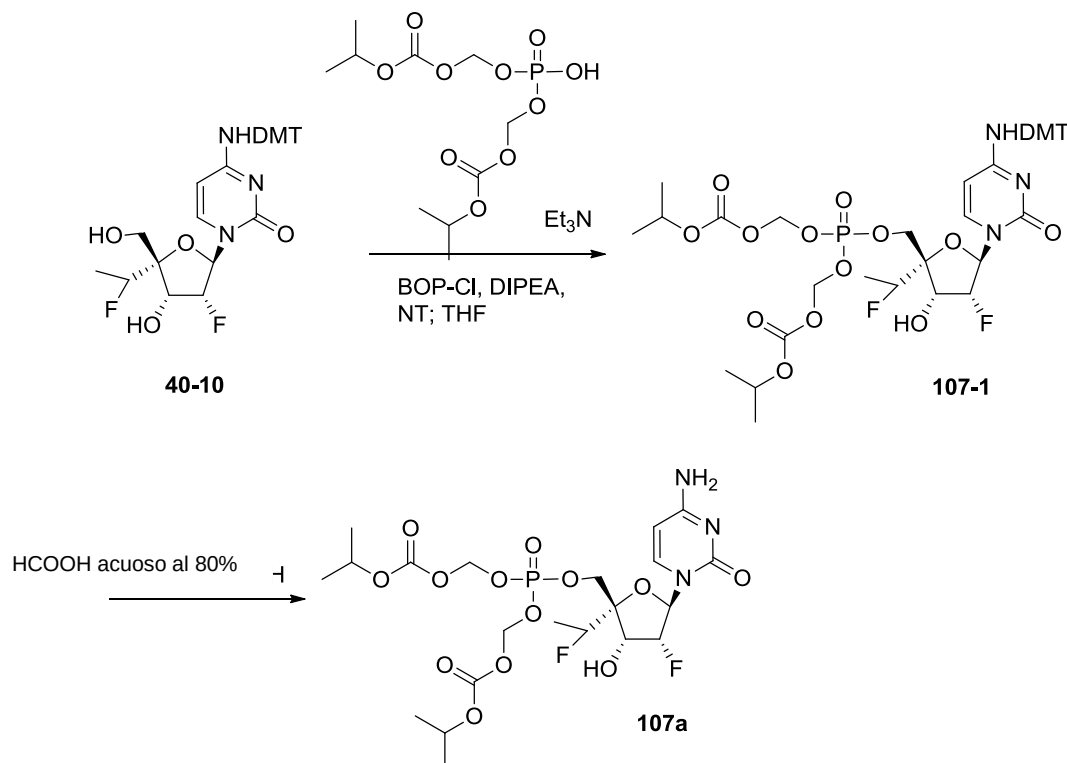
EJEMPLO 103

Preparación del compuesto (106a)



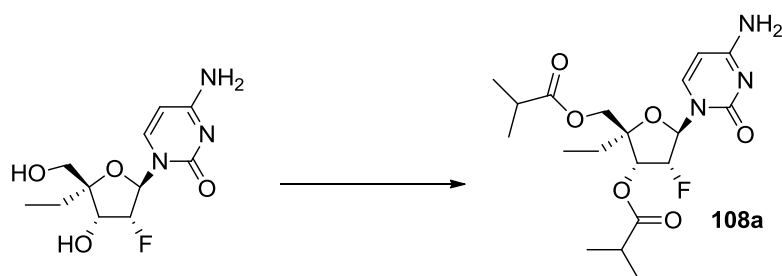
[0583] Preparación de (106-1): **106-1** (15 mg; rendimiento del 30%) se preparó de la misma manera, a partir de **43-5** (32 mg; 0,057 mmol) y bis(POC)fosfato (24 mg) con DIPEA (40 μl), BopCl (29 mg) y 3-nitro-1,2,4-triazole (13 mg) que **105-2**, a partir de **105-1**.

[0584] Preparación de (106a): **106-1** (15 mg) se convirtió en ácido fórmico en **106a** (8 mg; rendimiento del 78%) de la misma manera que **105-2** a **105a**. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7,55 (d, 1 H), 7,32, 7,27 (2 br s, 2 H) 6,06 (dd, 1 H), 5,84 (d, 1 H), 5,73 (d, 1 H), 5,61 (d, 4 H), 5,08 (ddd, 1 H), 4,83 (m, 2 H), 4,36 (m, 1 H), 4,21 (dd, 1 H), 4,16 (dd, 1 H), 3,56 (d, 1 H), 3,49 (d, 1 H), 3,28 (s, 3 H), 1,25, 1,24 (2 d, 12 H). ³¹P-NMR (DMSO-d₆): δ -4,45, MS: m/z = 602,4 (M+1).

EJEMPLO 104**Preparación del compuesto (107a)**

[0585] Preparación de (107-1): **107-1** (30 mg; rendimiento del 30%) se preparó de la misma manera, a partir de **40-10** (65 mg; 0,115 mmol) y bis(POC)fosfato (49 mg) con DIPEA (80 μ l), BopCl (58 mg) y 3-nitro-1,2,4-triazole (26 mg) que **105-2**, a partir de **105-1**.

[0586] Preparación de (106a): **107-1** (30 mg) se convirtió en ácido fórmico en **107a** (15 mg; 73% de rendimiento) de la misma manera que **105-2** en **105a**. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7,60 (d, 1 H), 7,36, 7,32 (2 br s, 2 H) 6,02 (m, 2 H), 5,74 (d, 1 H), 5,62 (m, 4 H), 5,17 (ddd, 1 H), 4,99 (dq, 1 H), 4,83 (m, 2 H), 4,61 (m, 1 H), 4,19 (m, 2 H), 1,40 (dd, 3 H), 1,24, 1,23 (2 d, 12 H). $^{31}\text{P-NMR}$ (DMSO- d_6): δ -4,52, $^{19}\text{F-NMR}$ (DMSO- d_6): δ -185,92 (m, 1 F), -200,48 (d, 1 F). MS: m/z = 604,3 (M+1).

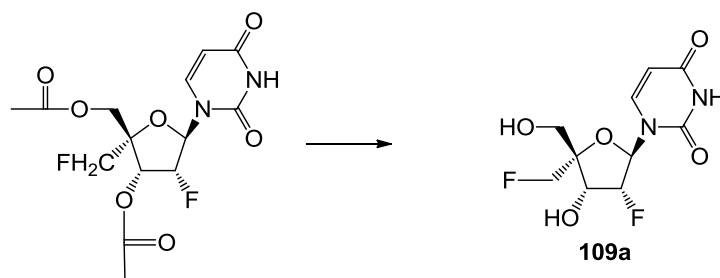
EJEMPLO 105**Preparación del compuesto (108a)**

[0587] A una solución de 4'-etil-2'-fluorocitidina (50 mg, 0,183 mmol) en DMF (1 ml) se agregaron DCC (113 mg, 0,55 mmol), ácido isobutírico (48,5 μ l, 0,55 mmol) y DMAP (22 mg, 0,183 mmol). La mezcla se agitó a R.T. durante toda

una noche. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró con un evaporador giratorio, hasta que se alcanzó la mitad de su volumen original. Se agregó EA a la mezcla. La mezcla se lavó con agua, después de lo cual siguió salmuera. La mezcla se secó en Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para obtener un residuo, el cual se purificó por gel de sílice con $\text{DCM}/\text{MeOH}=95:5$ para obtener **108a** (40,8 mg, 54%) como un sólido blanco. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,34 (br s, 2H), 5,85, 5,8 (2d, $J = 21,2, 22$ Hz, 1H), 5,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,55-5,41 (m, 2H), 4,1 (q, 2H), 2,68-2,52 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 2H), 1,13, 1,14 (2s, 2 x3H), 1,09-1,07 (m, 6H), 0,96 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); MS m/z 414 ($\text{M}-\text{H}^+$), 829 ($2\text{M}+\text{H}^+$).

EJEMPLO 106

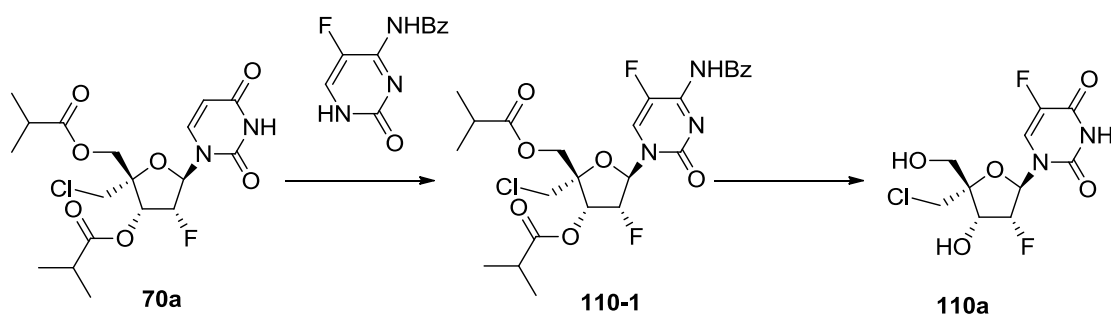
Preparación del compuesto (109a)



[0588] Se disolvió 3',5'-diacetilnucleósido (36 mg, 1 mmol) en metanol saturado con NH_4OH y se mantuvo durante toda una noche a R.T. El solvente se evaporó, y el producto se aisló por cromatografía en columna en gradiente de metanol en DCM, de 0 a 15% en un cartucho Biotage de 10 g. Se obtuvo el producto **109a** (20 mg, 73%). ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11,4 (s, 1H), 11,84-11,82 (d, 1H); 6,10-6,05 (m, 1H), 5,95-5,83 (d, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,65-5,63 (d, 1H), 5,37-3,36 (t, 1H), 5,26-5,20 (t, 1H), 5,11-5,07 (t, 1H), 4,56-4,55 (m, 1H), 4,46-4,33 (m, 2H), 3,58-3,56 (m, 2H). MS 277,2 ($\text{M}-\text{H}$).

EJEMPLO 107

Preparación del compuesto (110a)



[0589] Preparación de (110-1): a una solución de **70a** (6,55 g, 2,1 mmol) y la parte de la base protegida con benzoilo (2,3 g, 5,3 mmol) en PhCl (50 ml) se agregó TMSOTf (3,6 g, 16,1 mmol). Después de la adición, la mezcla se calentó a 140°C durante 8 h. La mezcla se enfrió a R.T., y evaporaron para

obtener un residuo. El residuo volvió a disolverse en DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró, para obtener un residuo, el cual se purificó por columna de gel de sílice (40% EA in PE), para obtener **110-1** (300 mg, 10%) como un sólido blanco.

[0590] Preparación de (110a): **110-1** (300 mg, 0,55 mmol) en ácido acético acuoso al 80% (5 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (5 ml), y luego se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera. La mezcla se secó y se concentró, para obtener un residuo, el cual se purificó por una columna de gel de sílice (EA al 10% en PE), para obtener el derivado de uridina protegido (180 mg, 70%) como un sólido blanco. El derivado de uridina protegido (180 mg, 0,4 mmol) en NH₃/MeOH saturado (10 ml) se agitó a R.T. durante 3 h. La mezcla se concentró para obtener un residuo, el cual se purificó por HPLC preparativa (0,1% HCOOH en agua y MeCN), para obtener **110a** (80 mg, 60%) como un sólido blanco. ¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 4,0, 14,0 Hz, 1H), 5,13-5,27 (m, 1H), 4,52-4,56 (m, 1H), 3,92 (dd, *J* = 12,0, 58,8 Hz, 2H). ESI-TOF-MS: *m/z* 334,7 [M + Na]⁺.

EJEMPLO 108

Ensayos antivirales con RSV

[0591] Se llevan a cabo ensayos de reducción de CPE, tal como se lo describen Sidwell y Huffman et al., *Appl Microbiol.* (1971) 22(5):797–801 con ligeras modificaciones. Unas células HEp-2 (ATCC) a una concentración de 6000 células por cavidad se infectan con la cepa larga del RSV Long (ATCC) a una multiplicidad de infección (m.o.i., *multiplicity of infection*) de 0,01 y cada uno de los compuestos de prueba se coloca en cavidades por duplicado en concentraciones finales que comienzan a partir de 100 μM diluciones de 1/3. Para cada compuesto, se separan dos cavidades como controles celulares (CC) no infectados y no tratados, y dos cavidades por compuesto de prueba reciben el virus solamente como un control para la replicación viral (VC, *viral control*). El ensayo se interrumpe a los 6 días, antes de que todas las células en las cavidades de control sin tratar infectadas con el virus denoten signos de citopatología viral (formación de células gigantes, sincitias). Al finalizar la incubación, se agregan 20 μl del reactivo e recuento celular del kit 8 (CCK-8, Dojindo Molecular Technologies, Inc.) en cada cavidad. Después de una incubación de 4 horas, se mide la absorbancia en cada cavidad, de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se calcula el 50 % de concentración efectiva (EC₅₀, *effective concentration*) usando análisis de regresión, de acuerdo con el O.D. medio en cada concentración del compuesto.

[0592] Se llevaron a cabo ensayos de RT-PCR en las células HEp-2

(ATCC: CCL-23), a una concentración de 20.000 células por cavidad, distribuidas en placas de 96 cavidades e incubadas durante toda la noche. Cada uno de los compuestos de prueba se diluyó en una proporción de 1/3 en forma seriada y se aplicaron a las células HEp-2 por duplicado. La máxima concentración final para cada compuesto fue de 100 μ M. Después de 24 horas de preincubación del compuesto, se agregó RSV A2 (ATCC: VR-1540) a una MOI de 0,1. Se separaron dos cavidades por compuesto como controles celulares no infectados y sin tratar (CC) y cuatro cavidades por compuesto de prueba recibieron el virus solo como un control para la replicación viral (VC). El ensayo se interrumpió 4 días después de la infección con el virus y los medios acondicionados se eliminaron para aislar el ARN viral. Las cantidades del virus RSV se midieron por PCR en tiempo real, usando un conjunto de cebadores específicos del RSV y una sonda. Los datos se analizaron con el software Prism con una EC₅₀ definida como una concentración de la droga que redujo la carga viral 50 % respecto del control viral (VC).

[0593] Se llevaron a cabo ensayos de polimerasa del RSV estándar, en presencia de 3 μ l de extracto de células infectadas con el RSV en un tampón de reacción que contenía tris-acetato 50mM, pH 8, K-acetato 120mM, MgCl₂ 4,5mM, glicerol al 5 %, EDTA2mM, 50 ug/ml de BSA y DTT 3mM. Se usaron diversas concentraciones de los compuestos de prueba para iniciar la síntesis de RNA durante 120 minutos, a 30 °C, y se empleó 33P GTP radioactivo (15 uCi) como traza. La reacción se detuvo mediante el agregado de EDTA 50 mM y las muestras de ARN se purificaron a través de columnas de centrifugación para exclusión de tamaños G-50 y extracción de fenol-cloroformo. Los productos de ARN radiomarcados se resolvieron por electroforesis, en un gel de TBE de poliacrilamida al 6 % y se visualizaron y cuantificaron tras haberse expuesto a una pantalla PhosphorImager. Se llevaron a cabo experimentos de inhibición de la polimerasa (IC₅₀) de la misma manera, en presencia de concentraciones en aumento de los compuestos de prueba.

[0594] Los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y de la fórmula (III) son activos en el ensayo, conforme se observa en las tablas 6 y 7. En la tabla 6, 'A' indica una EC₅₀ <2 μ M, 'B' indica una EC₅₀ $\geq$ 2 μ M, y <10 μ M y 'C' indican una EC₅₀ $\geq$ 10 μ M y <50 μ M. En la tabla 7, 'A' indica una EC₅₀ <1 μ M, 'B' indica una EC₅₀ $\geq$ 1 μ M y < 10 μ M, y 'C' indica una EC₅₀ $\geq$ 10 μ M y <100 μ M.

Tabla 6: actividad de los compuestos, según se determina por el ensayo de la polimerasa de RSV

N.º	EC ₅₀	N.º	EC ₅₀	N.º	EC ₅₀	N.º	EC ₅₀	N.º	EC ₅₀
35a	A	36i	B	56c	A	97b	A	97g	A
36a	A	36j	B	56da	A	97c	A	98b	A
36c	A	56a	B	56e	A	97d	A	98c	A
36e	A	56a	B	97a	A				

Tabla 7: actividad de los compuestos, según se determina por el ensayo RT-PCR

No.	EC ₅₀	No.	EC ₅₀	No.	EC ₅₀	No.	EC ₅₀	No.	EC ₅₀	No.	EC ₅₀
1a	C	14a	A	28a	B	48a	B	81a	B	106a	C
2a	C	20a	B	30a	A	50a	A	82a	A	108a	B
3a	A	21a	A	31a	B	52a	A	83a	B	-	-
4a	C	22a	C	33a	A	58a	C	85a	A	-	-
7a	A	23a	A	39a	B	69a	A	86a	A	-	-
9a	C	25a	C	41a	B	71a	A	87a	A	-	-
11a	B	26a	B	46a	B	73a	C	92a	C	-	-
13a	C	27a	B	45a	C	76a	A				

EJEMPLO 109

Ensayo antiviral contra la influenza

[0595] Se distribuyeron en placas las células A549 del carcinoma pulmonar humano (ATCC, Manassas, VA), a una densidad de 5 x 10⁴ células/ml (5 x 10³ células/cavidad) en el medio de ensayo (medio F12 de Ham suplementado con FBS al 0,3 %, penicilina al 1 %/estreptomicina (todos de Mediatech, Manassas, VA) y DMSO al 1 % (Sigma-Aldrich, St Louis, MO)) en placas negras de 96 cavidades. Después de 24 horas, se agregaron los compuestos de prueba diluidos en serie a las células y se incubaron durante otras 24 horas más. Las células se infectaron con 250 IU/cavidad de la cepa de la influenza A/WSN/33 (H1N1) (Virapur, San Diego CA) y se incubaron durante 20 horas, a 37 °C, CO₂ al 5 %. El sobrenadante del cultivo celular se aspiró y se disolvieron 50 µl de ácido 2’-(4-metilumbeliferil)-α-D-N-acetilneuramínico 25 µM (Sigma-Aldrich) en MES33 mM, a un pH de 6,5 (Emerald Biosistemas, Bainbridge Island, WA) se agregaron a las células. Después de la incubación durante 45 minutos a 30 °C, se detuvieron las reacciones mediante el agregado de 150 µl de solución de detención (glicina100 mM, pH 10,5, etanol al 25 %, todos ellos de Sigma-Aldrich). Se midió la fluorescencia con filtros de excitación y emisión de 355 y 460 nm,

respectivamente, en un lector de placas multietiquetas Victor X3 (Perkin Elmer, Waltham, MA). Se determinó la citotoxicidad de cultivos en paralelo no infectados mediante el agregado de 100 µl de CellTiter-Glo®reagent (Promega, Madison, WI) e incubación durante 10 minutos a R.T. La luminescencia se midió en un lector de placas multietiquetas Victor X3.

[0596] Los compuestos de la fórmula (I), de la fórmula (II) y de la fórmula (III) son activos en el ensayo, según surge de la tabla 8, en la cual ‘A’ indica una EC₅₀ <20 µM, ‘B’ indica una EC₅₀ ≥20 µM y <100 µM, y ‘C’ indica una EC₅₀ ≥100 µM y <250 µM.

Tabla 8: actividad de los compuestos

No.	% Inhibition	No.	% Inhibition
1a	C	20a	C
2a	C	21a	C
3a	C	22a	C
4a	C	23a	C
6a	C	25a	A
7a	C	26a	C
9a	C	27a	B
12a	C	28a	C
16a	C	30a	C
17a	C	31a	C
18a	C	39a	B

EJEMPLO 110

Ensayo de la polimerasa de la influenza

[0597] El trímero de la polimerasa de la influenza recombinante se obtiene conforme se ha descripto (Aggarwal S. et al., PLoS ONE 2010). Se llevan a cabo ensayos de polimerización de ARN estándar en presencia de enzima 0,15 uM, plantilla del oligonucleótido 50-mer 1,5 uM, cebador AG 400 uM, y diversas concentraciones de los compuestos de prueba se incuban juntas, durante 40 minutos a 30 °C. SE usan 33P GTP radiactivos como trazas y los productos de ARN radiomarcados se resuelven por electroforesis, en gel de TBE de poliacrilamida al 15 % y se visualizan y cuantifican después de haberse expuesto en una pantalla PhosphorImager. Se realizan los experimentos de inhibición de la polimerasa (IC₅₀) de la misma manera, en presencia de una concentración en aumento de los compuestos de prueba.

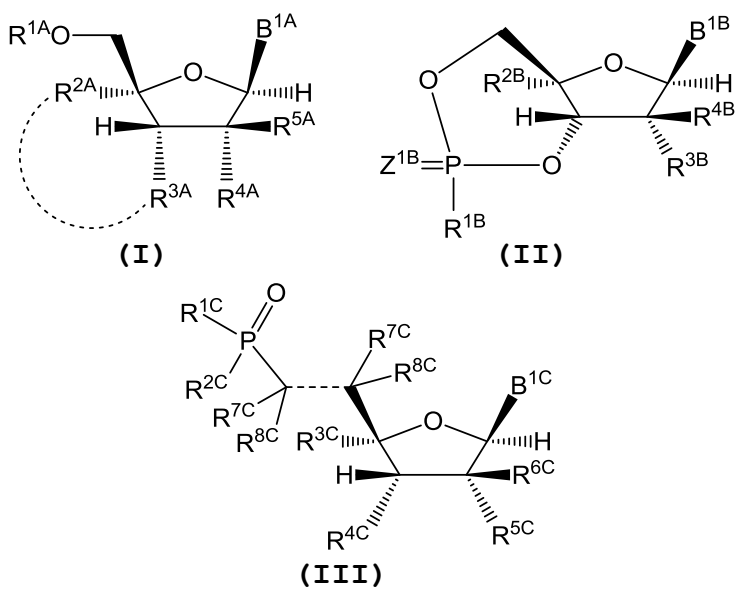
[0598] Pese a que el texto que antecede se ha descripto en cierto

detalle, mediante ilustraciones y ejemplos a los efectos de aclarar y entender conceptos, los expertos en la técnica entenderán que pueden realizarse numerosas y diversas modificaciones sin apartarse del espíritu de la presente divulgación. Por lo tanto, debe quedar bien en claro que las formas aquí reveladas cumplen meros fines ilustrativos y no pretenden restringir el alcance de la presente divulgación, sino que también cubren todas las modificaciones y alternativas incluidas en el verdadero alcance y espíritu de la invención.

**CAPÍTULO
REIVINDICATORIO
QUE CONTIENE LAS
MODIFICACIONES
HECHAS EN FASE
INTERNACIONAL
INDICADAS EN EL
REPORTE
PRELIMINAR
INTERNACIONAL
SOBRE
PATENTABILIDAD**

REIVINDICACIONES

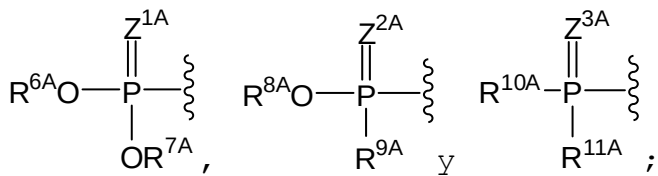
1. Un compuesto seleccionado entre la Fórmula (I), la Fórmula (II) y la Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede:



en la cual:

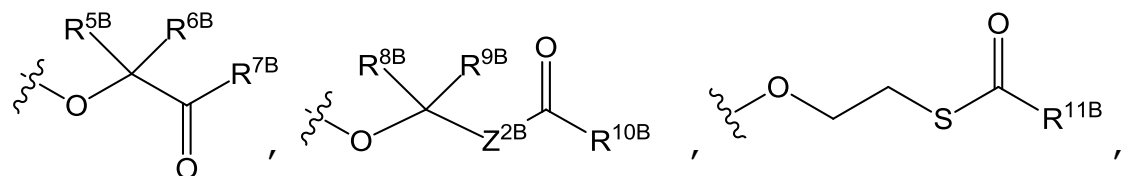
B^{1A} B^{1B} y B^{1C} son, independientemente, una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido;

R^{1A} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un acilo opcionalmente sustituido, un aminoácido con enlace O opcionalmente sustituido,



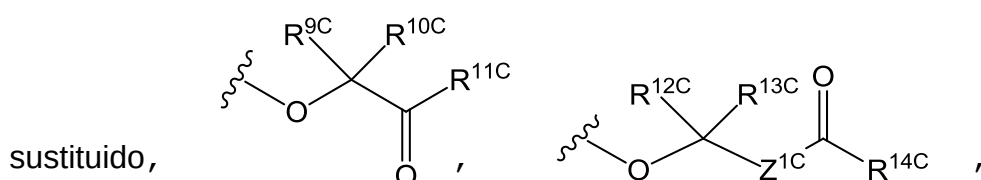
la línea punteada (-----) de la Fórmula (I) está ausente; R^{2A} se selecciona del grupo que consiste de un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un –O–alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un –O–alquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un –O–alquinilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y ciano y R^{3A} se selecciona del grupo que consiste de OH, –OC(=O)R^{nA} y un aminoácido con enlace O opcionalmente sustituido;

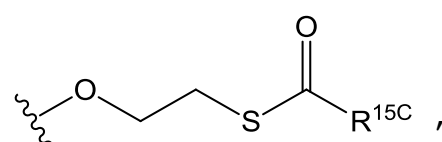
R^{1B} se selecciona del grupo que consiste de O⁻, OH,

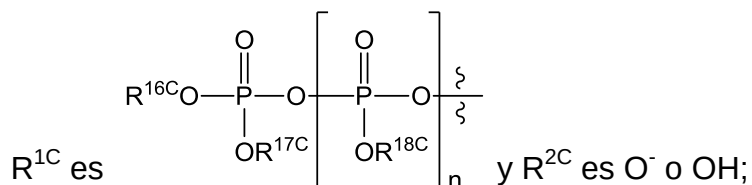


un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido;

R^{1C} y R^{2C} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de O^- , OH, un alcoxi C_{1-6} opcionalmente



sustituido,  , un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido y un derivado éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido; o



R^{2B} y R^{3C} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un $-O-$ alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un $-O-$ alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un $-O-$ alquinilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y ciano;

R^{4C} se selecciona del grupo que consiste de OH, $-OC(=O)R^{nC}$ y un aminoácido con enlace O opcionalmente sustituido;

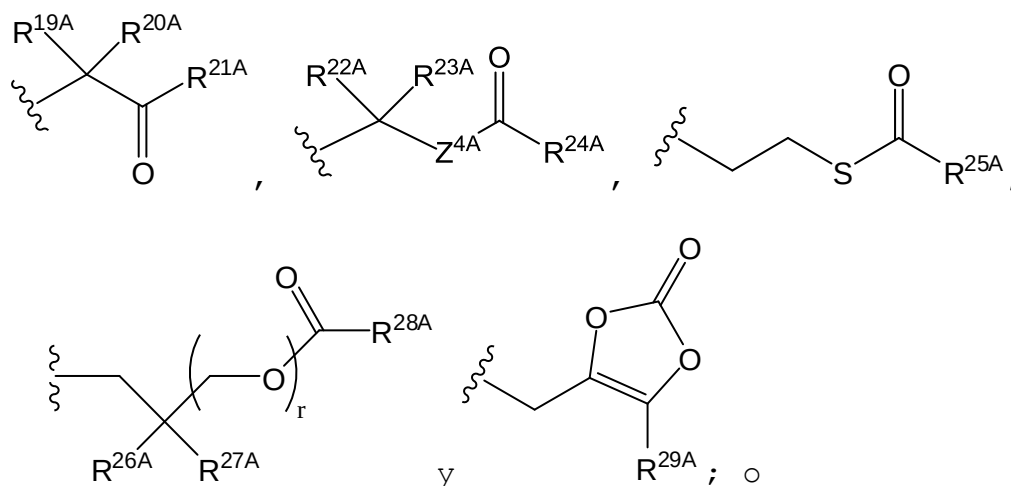
R^{4A} , ed fluoro o cloro;

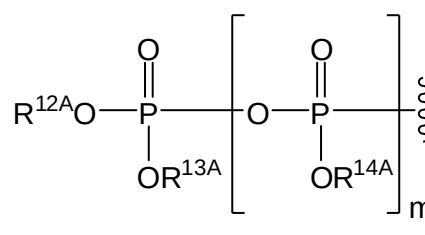
R^{3B} y R^{5C} son, independientemente, un halógeno;

R^{5A} , R^{4B} y R^{6C} son, independientemente, hidrógeno o halógeno;

R^{6A} , R^{7A} y R^{8A} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste entre estar ausente o ser hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente

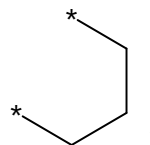
sustituido, un alquenilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido, un $^{*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O}$ -alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un $^{*-(CR^{17A}R^{18A})_q-O}$ -alquenilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido



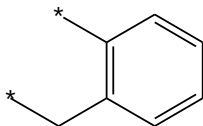
R^{6A} es  y R^{7A} está ausente o es hidrógeno; o

R^{6A} y R^{7A} se toman en conjunto para formar una

fracción seleccionada del grupo que consiste de



opcionalmente sustituido y un



opcionalmente sustituido, en

donde los oxígenos conectados a R^{6A} y R^{7A} , el fósforo y la fracción forman un sistema de anillos de seis a diez miembros;

R^{9A} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, NR^{30A}R^{31A}, aminoácido

con enlace N opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido;

R^{10A} y R^{11A} son, independientemente, un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido;

R^{12A} , R^{13A} y R^{14A} independientemente, están ausentes o son hidrógeno;

cada R^{15A} , cada R^{16A} , cada R^{17A} y cada R^{18A} son, independientemente, hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido o alcoxi;

R^{19A} , R^{20A} , R^{22A} , R^{23A} , R^{5B} , R^{6B} , R^{8B} y R^{9B} , R^{9C} , R^{10C} , R^{12C} y R^{13C} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido;

R^{21A} , R^{24A} , R^{7B} , R^{10B} , R^{11C} y R^{14C} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un $-O$ -alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un $-O$ -arilo opcionalmente sustituido;

R^{25A} , R^{29A} , R^{11B} , y R^{15C} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido;

R^{16C} , R^{17C} y R^{18C} , independientemente, están ausentes o son hidrógeno;

R^{26A} y R^{27A} son, independientemente, $-C\equiv N$ o un sustituyente opcionalmente sustituido, seleccionado del grupo que consiste de organilcarbonilo C_{2-8} , alcóxicarbonilo C_{2-8} y organilaminocarbonilo C_{2-8} ;

R^{28A} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alqueno C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquino C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un cicloalqueno C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^{30A} y R^{31A} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alqueno C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquino C_{2-24} opcionalmente sustituido, un

cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido;

para la Fórmula (III), ----- es un enlace simple o un enlace doble;

cuando ----- es un enlace simple, cada R^{7C} y cada R^{8C} es, independientemente, hidrógeno o halógeno; y

cuando ----- es un enlace doble, cada R^{7C} está ausente y cada R^{8C} es, independientemente, hidrógeno o halógeno;

R^{nA} y R^{nC} son, independientemente, un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido;

m y n son, independientemente, 0 o 1;

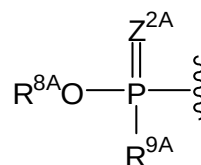
p y q se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de 1, 2 y 3;

r es 1 o 2;

Z^{1A}, Z^{2A}, Z^{3A}, Z^{4A}, Z^{1B}, Z^{2B} y Z^{1C} son, independientemente, O o S; y

con la condición de que cuando la línea punteada

(-----) de la Fórmula (I) esté ausente; R^{1A} sea



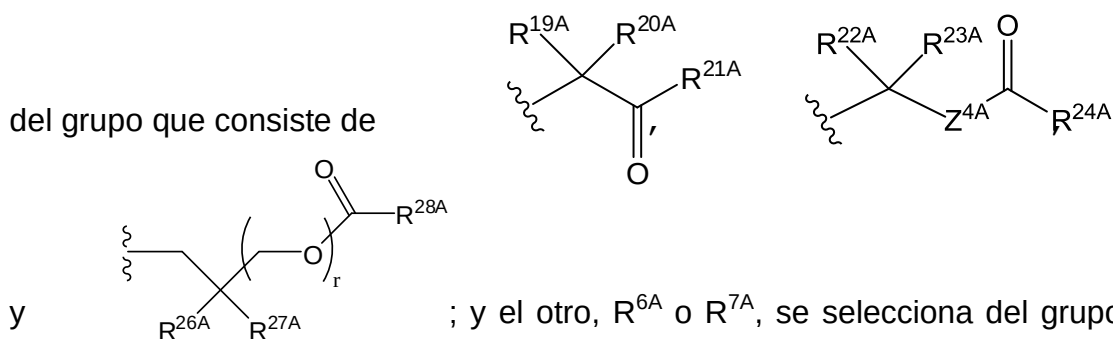
en la cual R^{8A}

es un fenilo o alquilo C₁₋₄ insustituido, opcionalmente para-sustituido, con un halógeno o metilo y R^{9A} es éster metílico, éster etílico, éster isopropílico, éster n-butílico, éster bencílico o éster fenílico de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste de glicina, alanina, valina, leucina, fenilalanina, triptófano, metionina y prolina; R^{3A} es OH; R^{4A} es fluoro R^{5A} es fluoro o hidrógeno; y B^{1A} es un uracilo insustituido; entonces R^{2A} no pueda ser -OCH₃;

con la condición de que cuando la línea punteada (-----) de la Fórmula (I) esté ausente; R^{1A} sea H; R^{3A} sea OH; R^{4A} sea fluoro R^{5A} sea fluoro y B^{1A} sea una citosina insustituida; entonces R^{2A} no pueda ser alenilo;

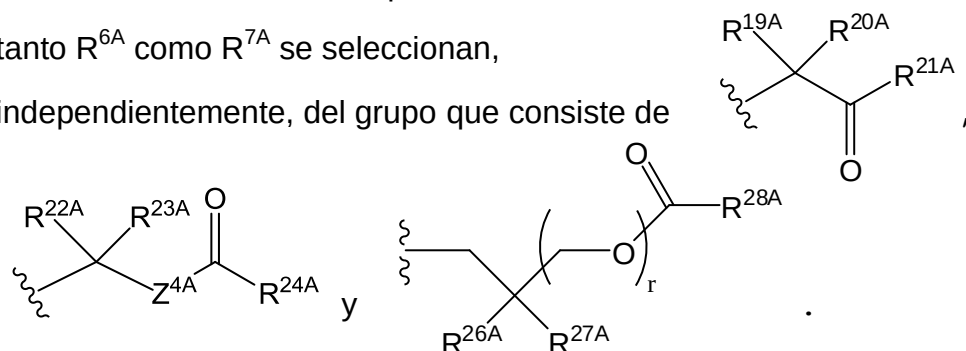
con la condición de que cuando la línea punteada (-----) de la Fórmula (I) esté ausente; R^{1A} sea H; R^{3A} sea OH; R^{4A} sea fluoro R^{5A} sea hidrógeno; y B^{1A} sea una timina insustituida; entonces R^{2A} no pueda ser alquilo C₁ sustituido con un N-amido; y

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual R^{6A} o R^{7A} , al menos uno de ellos, se selecciona



; y el otro, R^{6A} o R^{7A} , se selecciona del grupo que consiste entre estar ausente o ser hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual tanto R^{6A} como R^{7A} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de



12. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en el cual tanto R^{26A} como R^{27A} son un organilcarbonilo C_{2-8} opcionalmente sustituido.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el cual el organilcarbonilo C_{1-8} opcionalmente sustituido es $-C(=O)CH_3$.

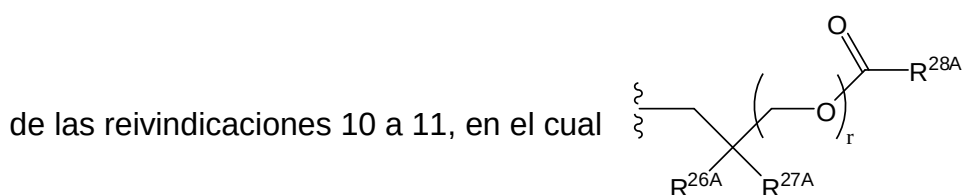
14. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en el cual tanto R^{26A} como R^{27A} son un alcóxicarbonilo C_{2-8} opcionalmente sustituido.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual el alcóxicarbonilo C_{1-8} opcionalmente sustituido es $-C(=O)OCH_2CH_3$.

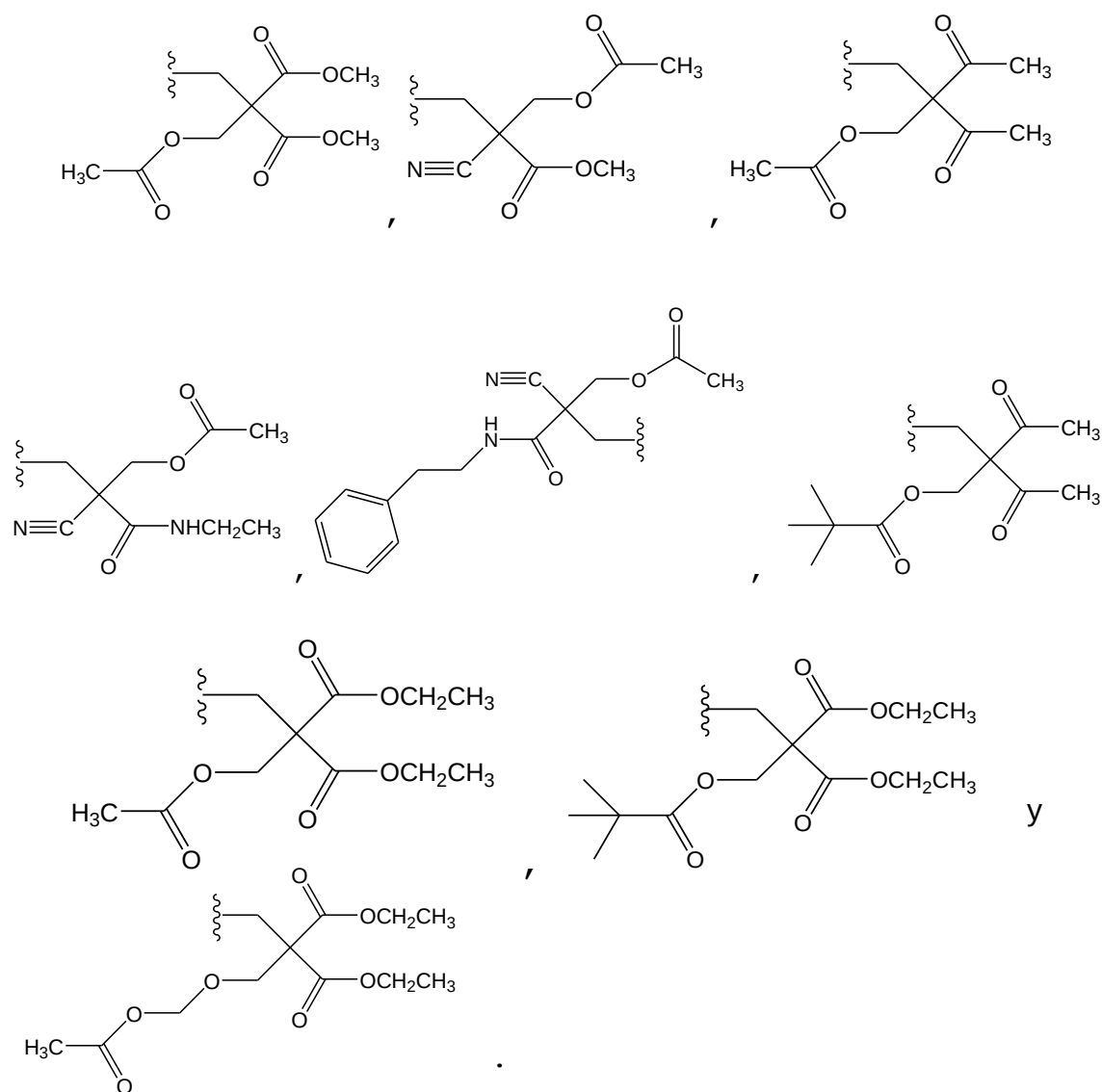
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual el alcóxicarbonilo C_{1-8} opcionalmente sustituido es $-C(=O)OCH_3$.

17. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16, en el cual R^{28A} es un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido.

18. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera



se selecciona del grupo que consiste de lo siguiente:



19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual R^{6A} y R^{7A} ambos son un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual R^{6A} y R^{7A} ambos son un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual R^{6A} y R^{7A} ambos son $^{*}-(CR^{15A}R^{16A})_p-O$ -alquilo C_{1-24} .

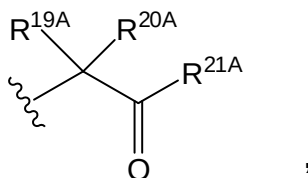
22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual R^{6A} y R^{7A} ambos son $^{*}-(CR^{17A}R^{18A})_q-O$ -alquenilo C_{2-24} .

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual R^{6A} y R^{7A} ambos son un arilo opcionalmente sustituido.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual R^{6A} y R^{7A} ambos son un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido.

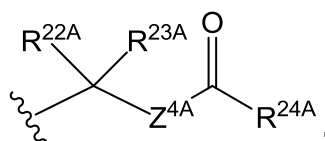
25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación

3, en el cual R^{6A} y R^{7A} ambos son



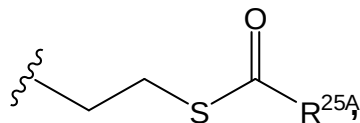
26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación

3, en el cual R^{6A} y R^{7A} ambos son



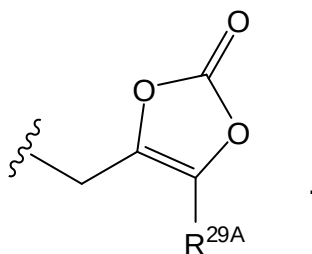
27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación

3, en el cual R^{6A} y R^{7A} ambos son

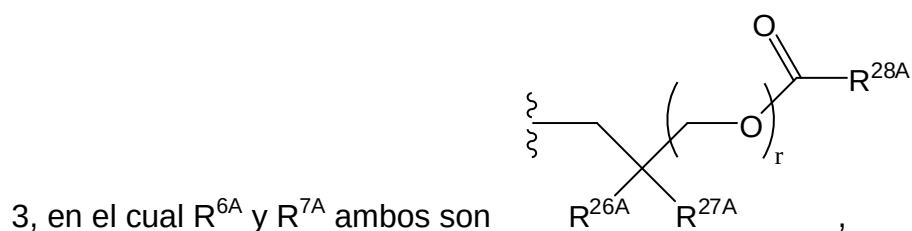


28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación

3, en el cual R^{6A} y R^{7A} ambos son

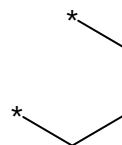


29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación

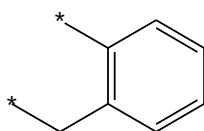


30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual R^{6A} y R^{7A} pueden tomarse en conjunto para formar

una fracción seleccionada del grupo que consiste de un



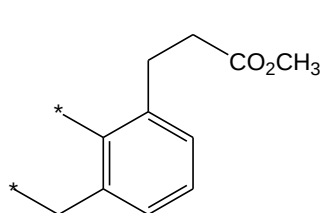
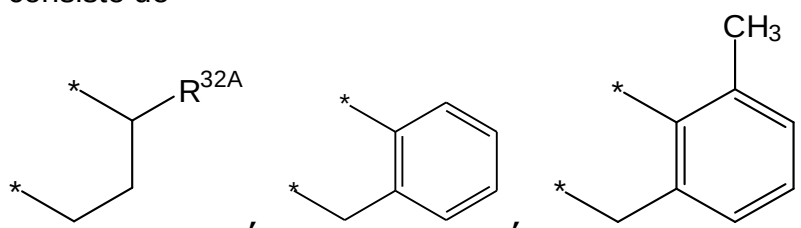
opcionalmente sustituido y un



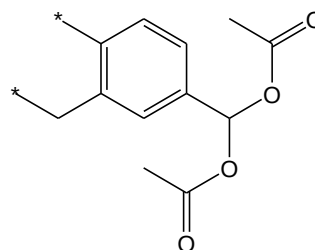
opcionalmente sustituido, en donde

los oxígenos conectados a R^{6A} y R^{7A} , el fósforo y la fracción forman un sistema de anillos de seis a diez miembros.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, en el cual R^{6A} y R^{7A} pueden tomarse en conjunto para formar una fracción seleccionada del grupo que consiste de



y



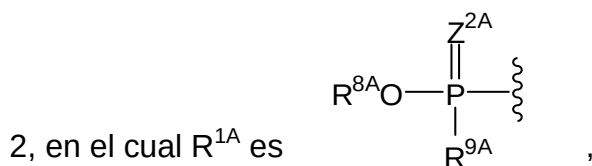
en el cual R^{32A} es

un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido.

32. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 31, en el cual Z^{1A} es O.

33. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 31, en el cual Z^{1A} es S.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en el cual R^{8A} se selecciona del grupo que consiste entre estar ausente o ser hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido; y R^{9A} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, en el cual R^{8A} es hidrógeno y R^{9A} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en el cual R^{8A} es hidrógeno y R^{9A} es $NR^{30A}R^{31A}$, en el cual R^{30A} y R^{31A} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

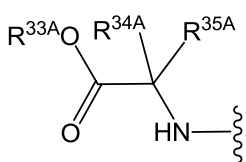
38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en el cual R^{8A} está ausente o es hidrógeno; y R^{9A} es un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido.

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 34, en el cual R^{8A} es un arilo opcionalmente sustituido; y R^{9A} es un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido.

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 38 o 39, en el cual R^{9A} se selecciona del grupo que consiste de alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y derivados éster de los mismos.

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, en el cual R^{9A} se selecciona del grupo que consiste de éster isopropílico de alanina, éster ciclohexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina y éster isopropílico de leucina.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación

38 o 39, en el cual R^{9A} tiene la estructura  en el cual R^{33A} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R^{34A} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{35A} es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^{34A} y R^{35A} se toman en conjunto para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, en el cual R^{34A} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 43, en el cual el alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido es metilo.

45. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 44, en el cual R^{35A} es hidrógeno.

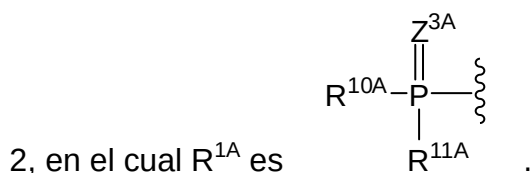
46. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 42 a 45, en el cual R^{33A} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente

sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido o un bencilo opcionalmente sustituido.

47. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 46, en el cual Z^{2A} es O.

48. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 34 a 46, en el cual Z^{2A} es S.

49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación

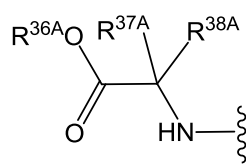


50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 49, en el cual R^{10A} y R^{11A} ambos son un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido.

51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 50, en el cual R^{10A} y R^{11A} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y derivados éster de los mismos.

52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 51, en el cual R^{10A} y R^{11A} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de éster isopropílico de alanina, éster ciclohexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina y éster isopropílico de leucina.

53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 50, en el cual R^{10A} y R^{11A} tienen, independientemente, la

estructura , en el cual R^{36A} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R^{37A} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente

sustituido, un haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₁₀ opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido; y R^{38A} es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido; o R^{37A} y R^{38A} se toman en conjunto para formar un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 53, en el cual R^{37A} es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 54, en el cual el alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido es metilo.

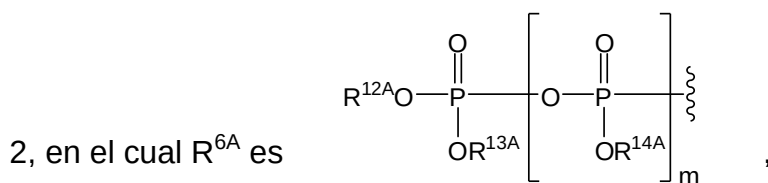
56. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 53 a 55, en el cual R^{38A} es hidrógeno.

57. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 53 a 56, en el cual R^{36A} es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido o un bencilo opcionalmente sustituido.

58. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 49 a 57, en el cual Z^{3A} es O.

59. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 49 a 57, en el cual Z^{3A} es S.

60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 60, en el cual m es 0, y R^{12A} y R^{13A}, independientemente, están ausentes o son hidrógeno.

62. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 60, en el cual m es 1, y R^{12A}, R^{13A} y R^{14A} independientemente, están ausentes o son hidrógeno.

63. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual R^{1A} es H.

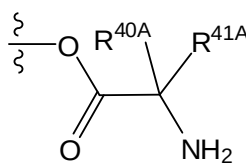
64. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual R^{1A} es un acilo opcionalmente sustituido.

65. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 64, en el cual el acilo opcionalmente sustituido es $-C(=O)R^{39A}$, en el cual R^{39A} se selecciona del grupo que consiste de un alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C_{5-8} opcionalmente sustituido, un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido.

66. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 65, en el cual R^{39A} es alquilo C_{1-12} sustituido o insustituido.

67. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual R^{1A} es un aminoácido con enlace O opcionalmente sustituido.

68. El compuesto de acuerdo con la reivindicación

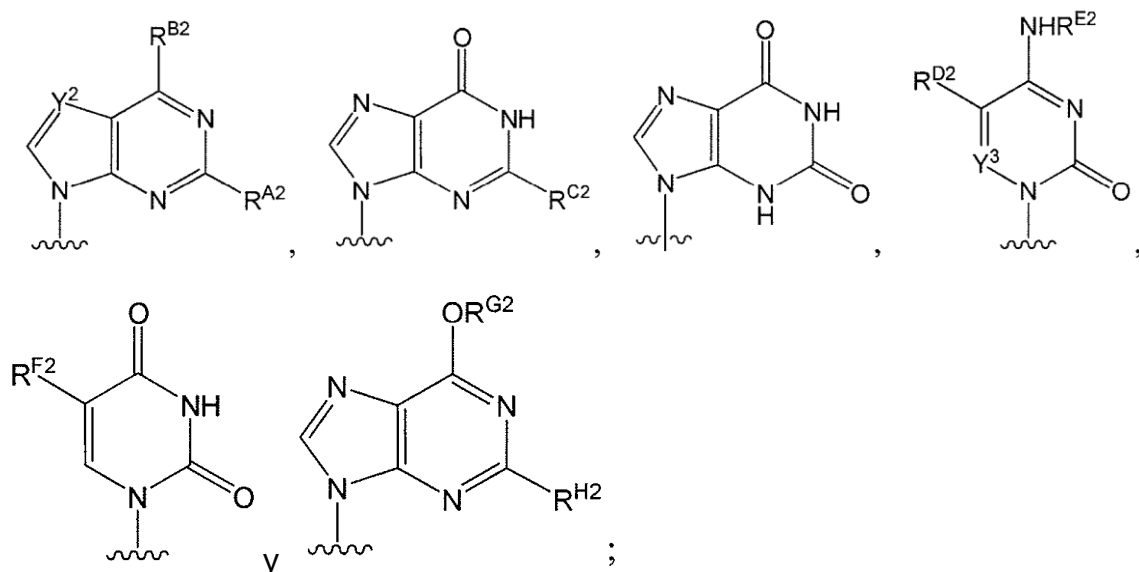
2, en el cual R^{1A} es , en el cual R^{40A} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{41A} es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^{40A} y R^{41A} se toman en conjunto para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

69. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 68, en el cual R^{40A} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

70. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 69, en el cual el alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido es metilo.

71. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 68 a 70, en el cual R^{41A} es hidrógeno.

72. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 71, en el cual B^{1A} se selecciona del grupo que consiste de:



en el cual:

R^{A2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno y NHR^{J2} , donde R^{J2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, $-C(=O)R^{K2}$ y $-C(=O)OR^{L2}$;

R^{B2} es halógeno o NHR^{W2} , en donde R^{W2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{M2}$ y $-C(=O)OR^{N2}$;

R^{C2} es hidrógeno o NHR^{O2} , en el cual R^{O2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, $-C(=O)R^{P2}$ y $-C(=O)OR^{Q2}$;

R^{D2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido;

R^{E2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{R2}$ y $-C(=O)OR^{S2}$;

R^{F2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido;

Y^2 e Y^3 son, independientemente, N o CR^{I2} , en el cual R^{I2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo

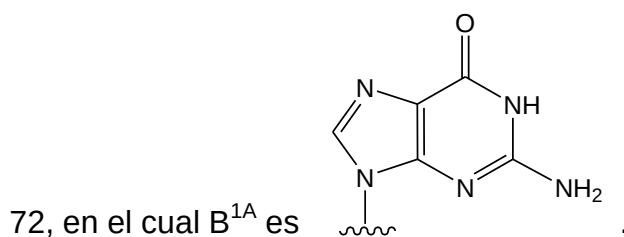
C₂₋₆ opcionalmente sustituido;

R^{G2} es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

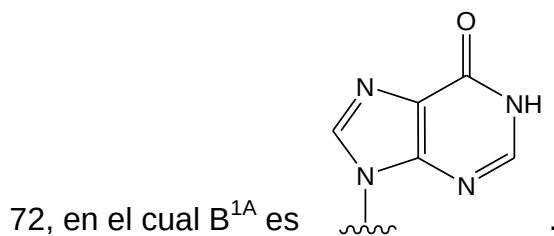
R^{H2} es hidrógeno o NHR^{T2}, en el cual R^{T2} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno, -C(=O)R^{U2} y -C(=O)OR^{V2}; y

R^{K2}, R^{L2}, R^{M2}, R^{N2}, R^{P2}, R^{Q2}, R^{R2}, R^{S2}, R^{U2} y R^{V2} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, heteroalíclico, aril(alquilo C₁₋₆), heteroaril(alquilo C₁₋₆) y heteroalíclico(alquilo C₁₋₆).

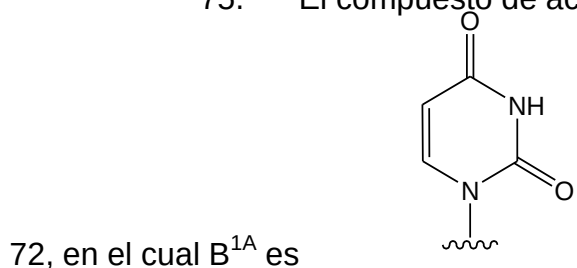
73. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



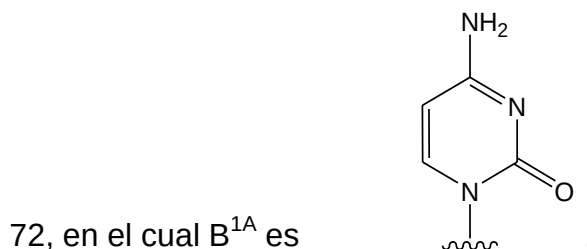
74. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



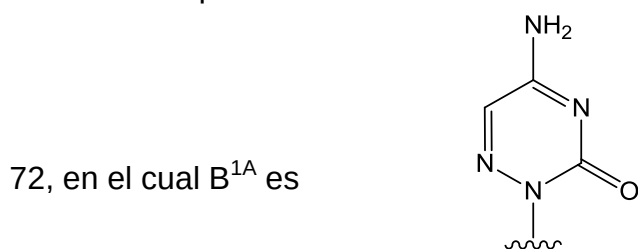
75. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



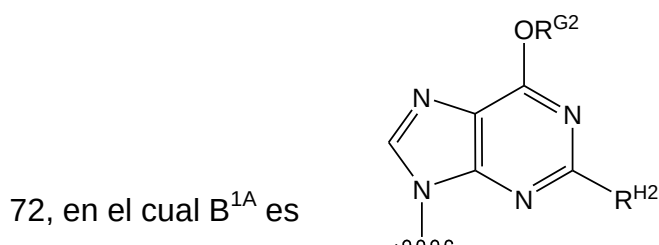
76. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



77. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



78. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



79. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 78, en el cual la línea punteada (-----) está ausente, R^{2A} se selecciona del grupo que consiste de un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un –O–alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un –O–alquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un –O– alquinilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y ciano, y R^{3A} se selecciona del grupo que consiste de OH, –OC(=O)R^A y un aminoácido con enlace O opcionalmente sustituido.

80. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 79, en el cual R^{2A} es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

81. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 80, en el cual R^{2A} es alquilo C₁₋₆ insustituido.

82. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 79, en el cual R^{2A} es un alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido.

83. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 82, en el cual R^{2A} es alquenilo C₂₋₆ insustituido.

84. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 79, en el cual R^{2A} es un alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido.

85. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 84, en el cual R^{2A} es alquinilo C₂₋₆ insustituido.

86. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 79, en el cual R^{2A} es un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

87. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 79, en el cual R^{2A} es un $-O-$ alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

88. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 87, en el cual R^{2A} es $-O-$ alquilo C_{1-6} insustituido.

89. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 79, en el cual R^{2A} es un $-O-$ alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

90. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 89, en el cual R^{2A} es $-O-$ alquenilo C_{3-6} insustituido.

91. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 79, en el cual R^{2A} es un $-O-$ alquinilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

92. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 91, en el cual R^{2A} es un $-O-$ alquinilo C_{3-6} insustituido.

93. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 79, en el cual R^{2A} es ciano.

94. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 93, en el cual R^{3A} es OH.

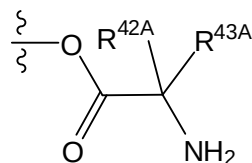
95. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 93, en el cual R^{3A} es $-OC(=O)R^A$.

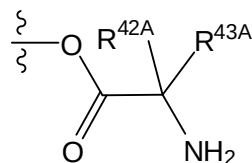
96. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 95, en el cual R^A es un alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido.

97. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 93, en el cual R^{3A} es un aminoácido con enlace O.

98. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 97, en el cual el aminoácido con enlace O se selecciona del grupo que consiste de alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Los ejemplos adicionales de aminoácidos adecuados incluyen, aunque no taxativamente, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina.

99. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera



de las reivindicaciones 2 a 93, en el cual R^{3A} es , en el cual R^{42A} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{43A} es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^{42A} y R^{43A} se toman en conjunto para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

100. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 99, en el cual R^{42A} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

101. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 100, en el cual el alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido es metilo.

102. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 99 a 101, en el cual R^{43A} es hidrógeno.

103. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 102, en el cual R^{5A} es hidrógeno.

104. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 102, en el cual R^{5A} es halógeno.

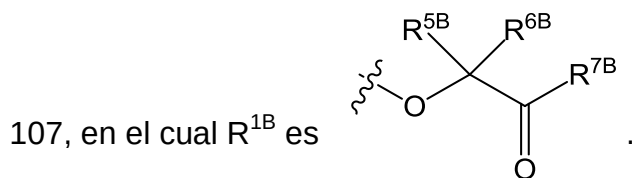
105. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 104, en el cual R^{5A} es fluoro.

106. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 105, en el cual R^{4A} es fluoro.

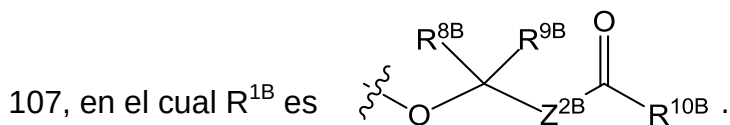
107. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto es un compuesto de la Fórmula (II).

108. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 107, en el cual R^{1B} es O^- u OH .

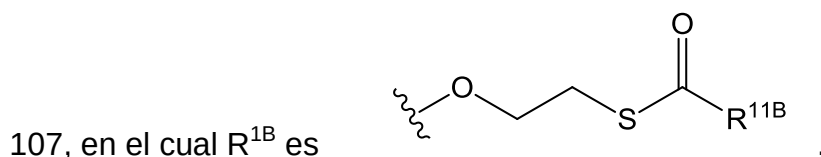
109. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



110. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



111. El compuesto de acuerdo con la reivindicación

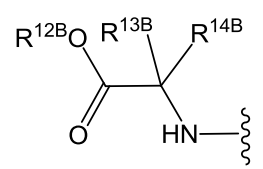


112. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 107, en el cual R^{1B} es un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido o un derivado éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido.

113. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 112, en el cual R^{1B} se selecciona del grupo que consiste de alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y derivados éster de los mismos.

114. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 113, en el cual R^{1B} se selecciona del grupo que consiste de éster isopropílico de alanina, éster ciclohexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina y éster isopropílico de leucina.

115. El compuesto de acuerdo con la reivindicación

112, en el cual R^{1B} tiene la estructura  en el cual R^{12B} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R^{13B} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{14B} es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^{13B} y R^{14B} se toman en conjunto para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

116. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 115, en el cual R^{13B} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

117. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 116, en el cual el alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido es metilo.

118. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 115 a 117, en el cual R^{14B} es hidrógeno.

119. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 115 a 118, en el cual R^{12B} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido o un bencilo opcionalmente sustituido.

120. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 107 a 119, en el cual R^{2B} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

121. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 120, en el cual R^{2B} es alquilo C_{1-6} insustituido.

122. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 107 a 119, en el cual R^{2B} es un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido.

123. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 122, en el cual R^{2B} es alquenilo C_{2-6} insustituido.

124. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 107 a 119, en el cual R^{2B} es un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido.

125. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 124, en el cual R^{2B} es alquinilo C_{2-6} insustituido.

126. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 107 a 119, en el cual R^{2B} es un $-O-$ alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

127. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 126, en el cual R^{2B} es $-O-$ alquilo C_{1-6} insustituido.

128. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las

reivindicaciones 107 a 119, en el cual R^{2B} es un $-O-$ alqueno C_{3-6} opcionalmente sustituido.

129. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 128, en el cual R^{2B} es $-O-$ alqueno C_{3-6} insustituido.

130. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 107 a 119, en el cual R^{2B} es un $-O-$ alqueno C_{3-6} opcionalmente sustituido.

131. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 130, en el cual R^{2B} es $-O-$ alqueno C_{3-6} insustituido.

132. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 107 a 119, en el cual R^{2B} es un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

133. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 107 a 119, en el cual R^{2B} es ciano.

134. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 107 a 133, en el cual R^{4B} es hidrógeno.

135. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 107 a 133, en el cual R^{4B} es halógeno.

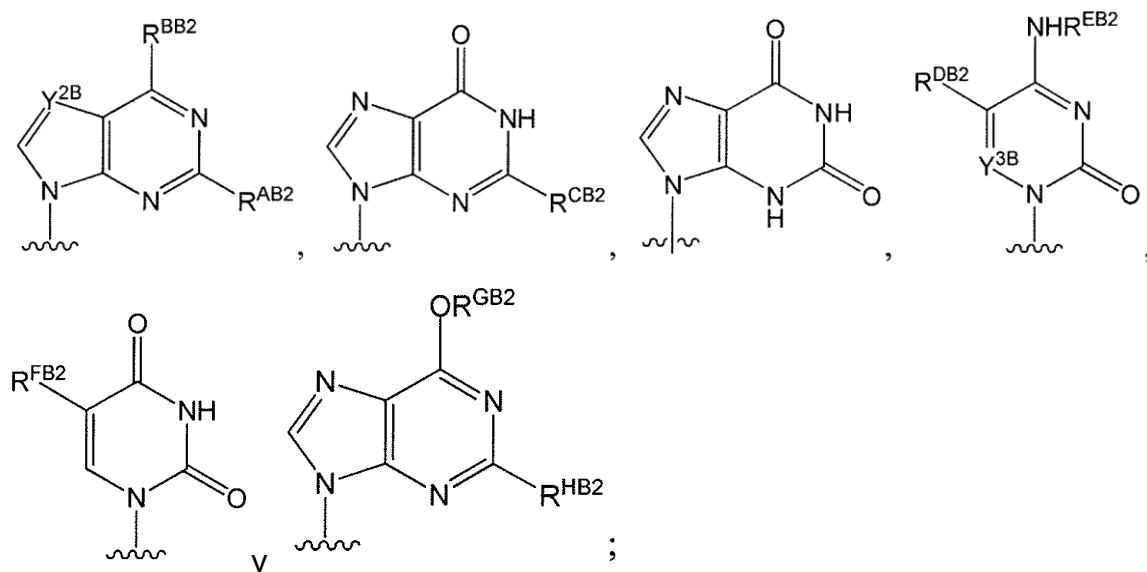
136. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 135, en el cual R^{4B} es fluoro.

137. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 107 a 136, en el cual R^{3B} es fluoro.

138. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 107 a 137, en el cual Z^{1B} es O.

139. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 107 a 137, en el cual Z^{1B} es S.

140. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 107 a 139, en el cual B^{1B} se selecciona del grupo que consiste de:



en donde:

R^{AB2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno y NHR^{JB2} , donde R^{JB2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, $-C(=O)R^{KB2}$ y $-C(=O)OR^{LB2}$;

R^{BB2} es halógeno o NHR^{WB2} , donde R^{WB2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{MB2}$ y $-C(=O)OR^{NB2}$;

R^{CB2} es hidrógeno o NHR^{OB2} , donde R^{OB2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, $-C(=O)R^{PB2}$ y $-C(=O)OR^{QB2}$;

R^{DB2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido;

R^{EB2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{RB2}$ y $-C(=O)OR^{SB2}$;

R^{FB2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido;

Y^{2B} e Y^{3B} son, independientemente, N o CR^{IB2} , donde R^{IB2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6}

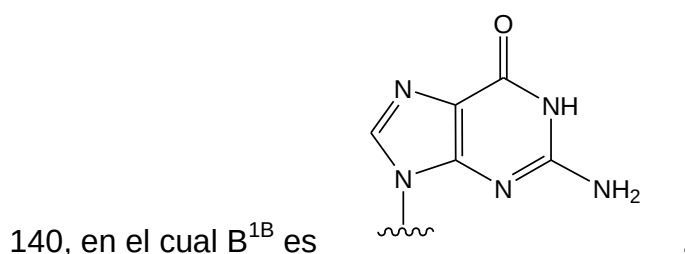
opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido y un alquinilo C₂₋₆ opcionalmente sustituido;

R^{GB2} es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

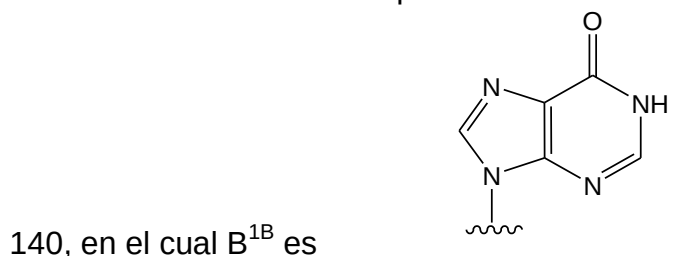
R^{HB2} es hidrógeno o NHR^{TB2} , donde R^{TB2} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno, $-C(=O)R^{UB2}$ y $-C(=O)OR^{VB2}$ y

R^{KB2} , R^{LB2} , R^{MB2} , R^{NB2} , R^{PB2} , R^{QB2} , R^{RB2} , R^{SB2} , R^{UB2} y R^{VB2} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquenilo C₃₋₆, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo, heteroalícicilo, aril(alquilo C₁₋₆), heteroaril(alquilo C₁₋₆) y heteroalícicil(alquilo C₁₋₆).

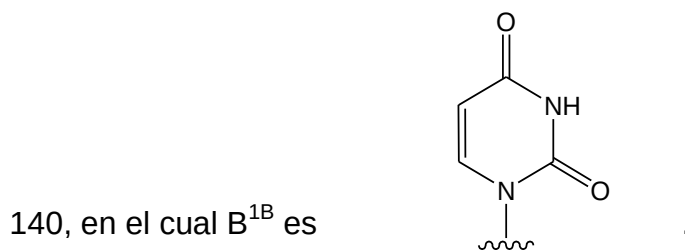
141. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



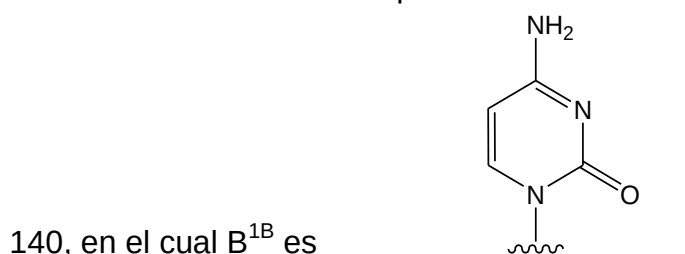
142. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



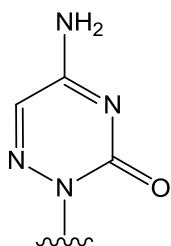
143. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



144. El compuesto de acuerdo con la reivindicación

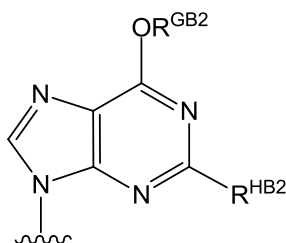


145. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



140, en el cual B^{1B} es

146. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



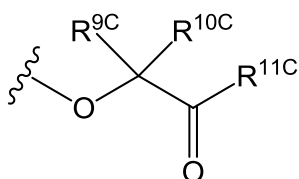
140, en el cual B^{1B} es

147. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto es un compuesto de la Fórmula (III).

148. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 147, en el cual R^{1C} es O⁻ u OH.

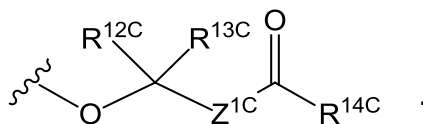
149. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 147, en el cual R^{1C} es un alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

150. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



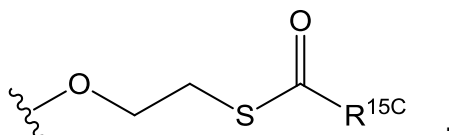
147, en el cual R^{1C} es

151. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



147, en el cual R^{1C} es

152. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



147, en el cual R^{1C} es

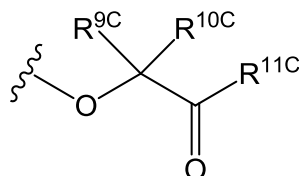
153. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 147, en el cual R^{1C} es un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido.

154. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 147, en el cual R^{1C} es un derivado éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido.

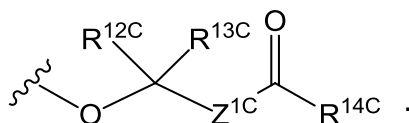
155. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 154, en el cual R^{2C} es O^- u OH .

156. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 154, en el cual R^{2C} es un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido.

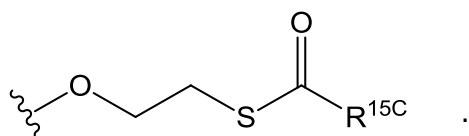
157. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 154, en el cual R^{2C} es



158. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 154, en el cual R^{2C} es



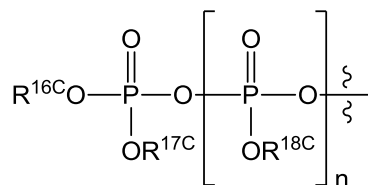
159. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 154, en el cual R^{2C} es



160. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 154, en el cual R^{2C} es un aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido.

161. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 154, en el cual R^{2C} es un derivado éster de aminoácido con enlace N opcionalmente sustituido.

162. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de la reivindicación 147, en el cual R^{1C} es



y R^{2C} es O^- u OH ; en el cual R^{16C} , R^{17C} y R^{18C} están ausentes o son hidrógeno; y n es 0 o 1.

163. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 162, en el cual R^{3C} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

164. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 163, en el cual R^{3C} es alquilo C_{1-6} insustituido.

165. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 162, en el cual R^{3C} es un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido.

166. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 165, en el cual R^{3C} es alquenilo C_{2-6} insustituido.

167. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 162, en el cual R^{3C} es un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido.

168. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 167, en el cual R^{3C} es alquinilo C_{2-6} insustituido.

169. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 162, en el cual R^{3C} es un $-O-$ alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

170. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 169, en el cual R^{3C} es $-O-$ alquilo C_{1-6} insustituido.

171. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 162, en el cual R^{3C} es un $-O-$ alquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

172. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 171, en el cual R^{3C} es $-O-$ alquenilo C_{3-6} insustituido.

173. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 162, en el cual R^{3C} es un $-O-$ alquinilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

174. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 173, en el cual

R^{3C} es –O–alquino C_{3-6} insustituido.

175. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 162, en el cual R^{3C} es un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

176. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 162, en el cual R^{3C} es ciano.

177. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 176, en el cual R^{4C} es OH.

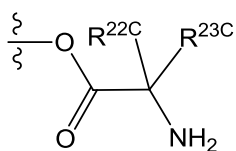
178. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 176, en el cual R^{4C} es $-OC(=O)R^{nC}$.

179. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 178, en el cual R^{nC} es un alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido

180. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 176, en el cual R^{4C} es un aminoácido con enlace O.

181. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 180, en el cual el aminoácido con enlace O se selecciona del grupo que consiste de alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Los ejemplos adicionales de aminoácidos adecuados incluyen, aunque no taxativamente, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina.

182. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147, en el cual R^{4C} es



, en el cual R^{22C} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{23C} es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente

sustituido; o R^{22C} y R^{23C} se toman en conjunto para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

183. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 182, en el cual R^{22C} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

184. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 183, en el cual el alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido es metilo.

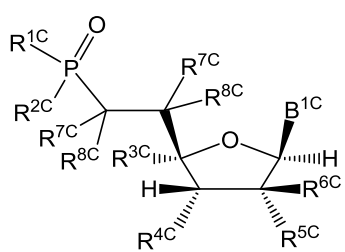
185. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 182 a 184, en el cual R^{23C} es hidrógeno.

186. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 185, en el cual R^{6C} es halógeno.

187. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 185, en el cual R^{6C} es hidrógeno.

188. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 187, en el cual R^{5C} es fluoro.

189. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 188, en el cual ----- es un enlace simple, de modo tal que la Fórmula (III) tenga la

estructura  , en la cual cada R^{7C} y cada R^{8C} es, independientemente, hidrógeno o halógeno.

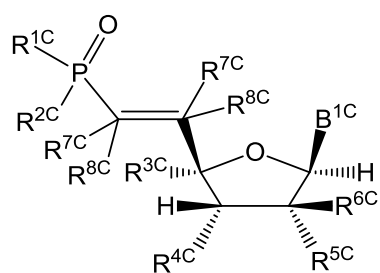
190. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 189, en el cual el R^{7C} y los grupos R^{8C} todos ellos son hidrógeno.

191. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 189, en el cual un R^{7C} es halógeno, un R^{7C} es hidrógeno y ambos grupos R^{8C} son hidrógeno.

192. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 189, en el cual un R^{7C} es halógeno, un R^{7C} es hidrógeno, un R^{8C} es halógeno y un R^{8C} es hidrógeno.

193. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las

reivindicaciones 147 a 188, en el cual ----- un enlace doble, tal como el de la Fórmula (III), tiene la estructura



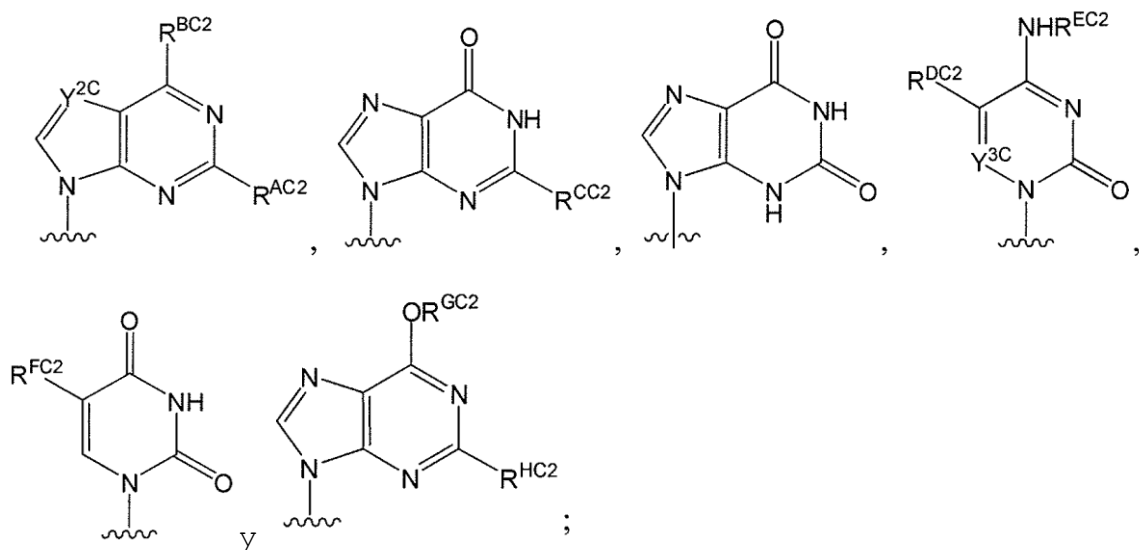
, en la cual cada R^{7C} está ausente y cada R^{8C} es, independientemente, hidrógeno o halógeno.

194. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 193, en el cual los dos grupos R^{8C} son hidrógeno.

195. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 193, en el cual un R^{8C} es halógeno y el otro R^{8C} es hidrógeno.

196. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 193, en el cual los dos grupos R^{8C} son halógeno.

197. El compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 147 a 196, en el cual B^{1C} se selecciona del grupo que consiste de:



en donde:

R^{AC2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno y NHR^{JC2} , en el cual R^{JC2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, $-C(=O)R^{KC2}$ y $-C(=O)OR^{LC2}$;

R^{BC2} es halógeno o NHR^{WC2} , en el cual R^{WC2} se selecciona del grupo

que consiste de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{MC2}$ y $-C(=O)OR^{NC2}$;

R^{CC2} es hidrógeno o NHR^{OC2} , en el cual R^{OC2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, $-C(=O)R^{PC2}$ y $-C(=O)OR^{QC2}$;

R^{DC2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido;

R^{EC2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{RC2}$ y $-C(=O)OR^{SC2}$;

R^{FC2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido;

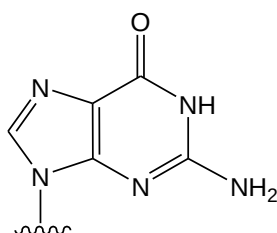
Y^{2C} e Y^{3C} son independientemente N o CR^{IC2} , en el cual R^{IC2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido;

R^{GC2} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^{HC2} es hidrógeno o NHR^{TC2} , en el cual R^{TC2} se selecciona, independientemente, del grupo que consiste de hidrógeno, $-C(=O)R^{UC2}$ y $-C(=O)OR^{VC2}$; y

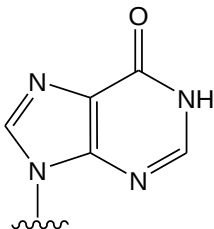
R^{KC2} , R^{LC2} , R^{MC2} , R^{NC2} , R^{PC2} , R^{QC2} , R^{RC2} , R^{SC2} , R^{UC2} y R^{VC2} se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo, heteroalíciclico, aril(alquilo C_{1-6}), heteroaril(alquilo C_{1-6}) y heteroalíciclicil(alquilo C_{1-6}).

198. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



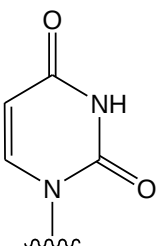
197, en el cual B^{1C} es .

199. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



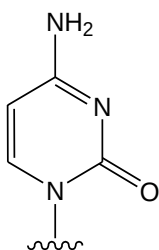
197, en el cual B^{1C} es .

200. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



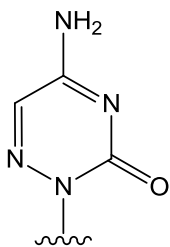
197, en el cual B^{1C} es .

201. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



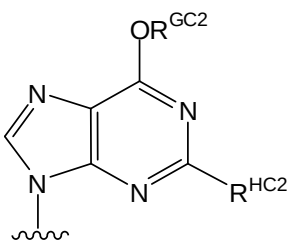
197, en el cual B^{1C} es .

202. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



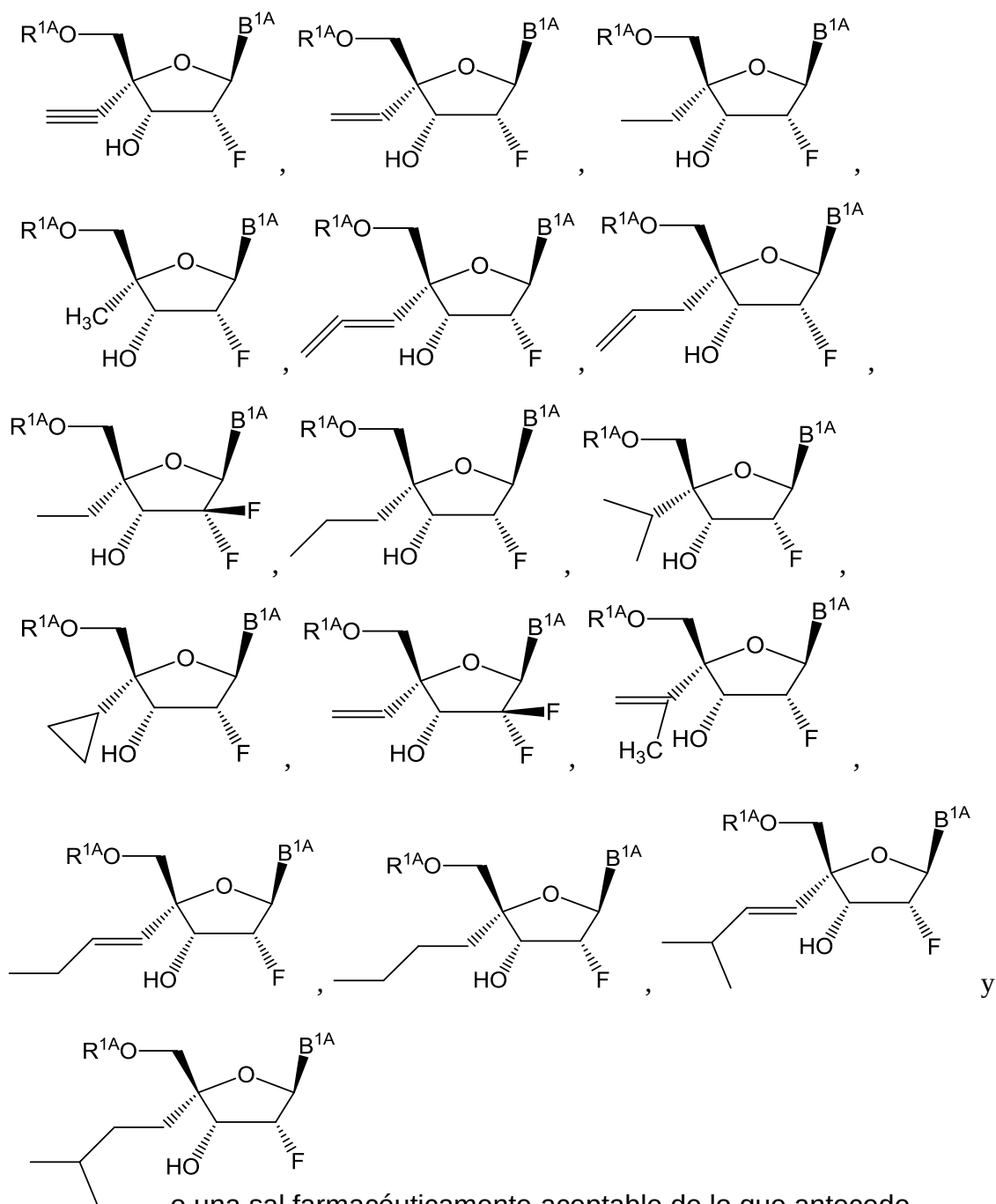
197, en el cual B^{1C} es .

203. El compuesto de acuerdo con la reivindicación



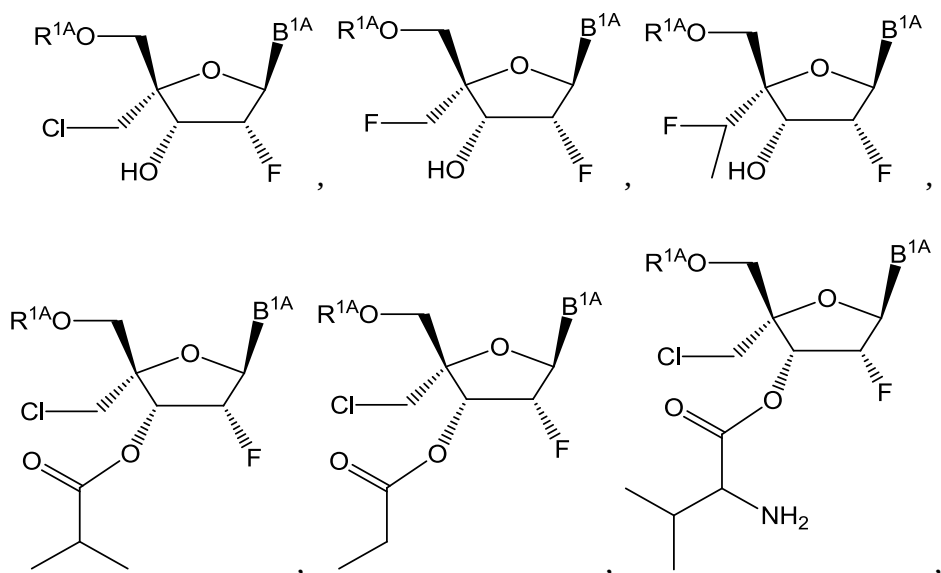
197, en el cual B^{1C} es .

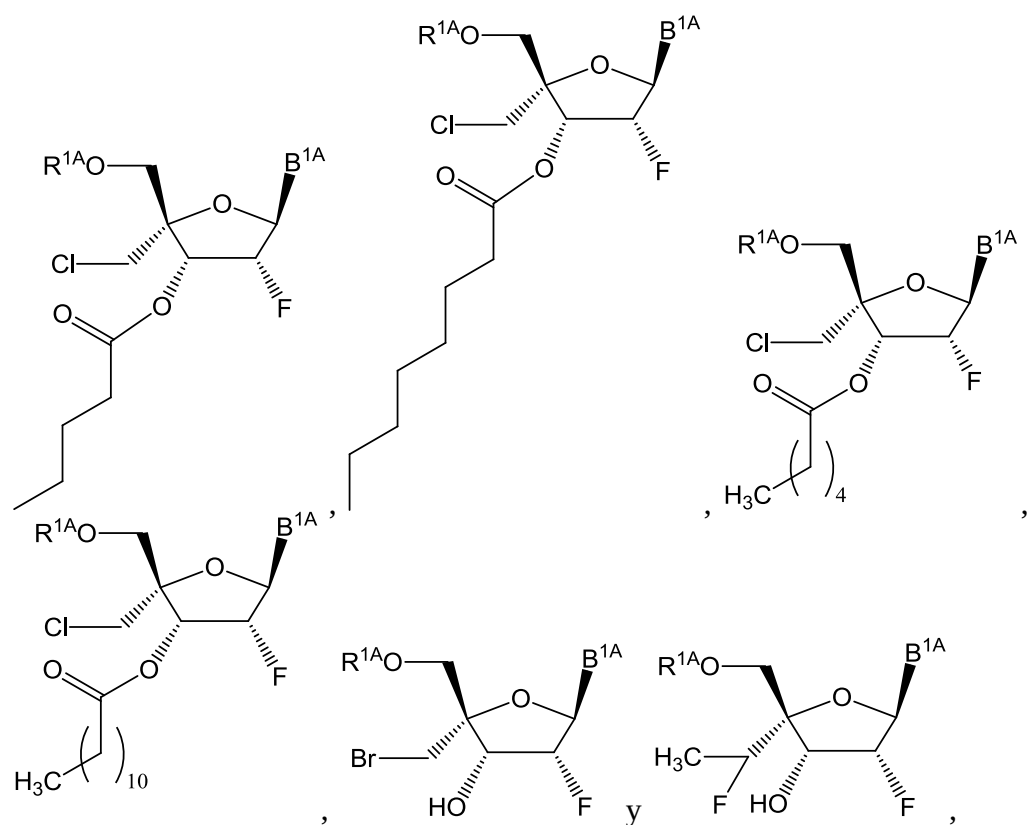
204. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de:



o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede.

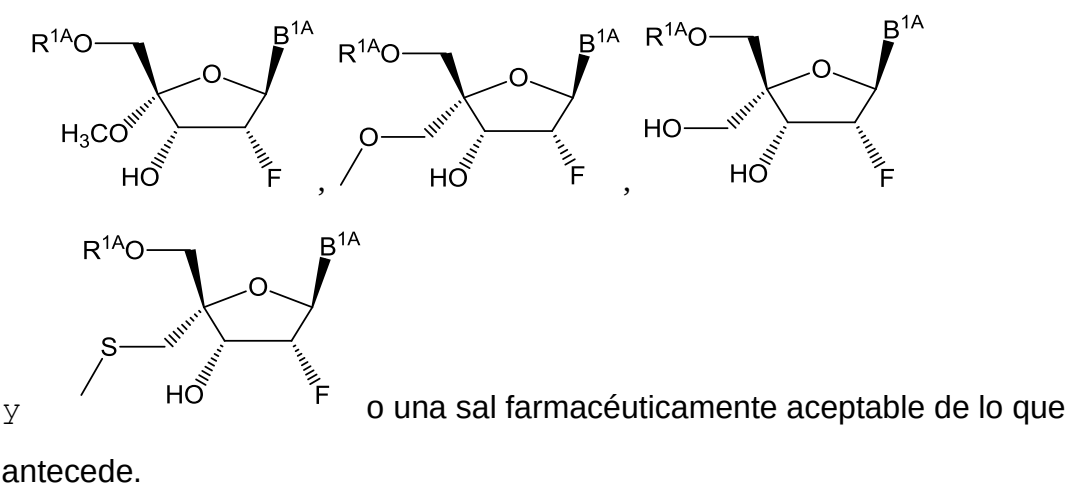
205. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de:



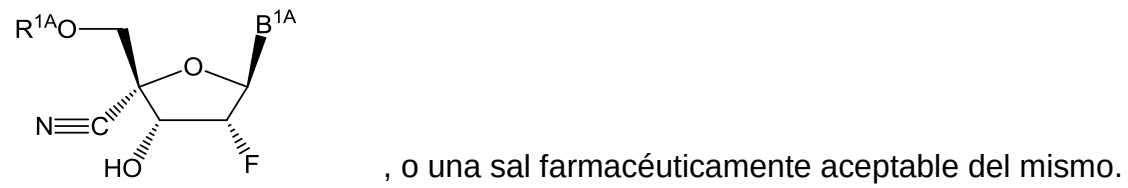


o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede.

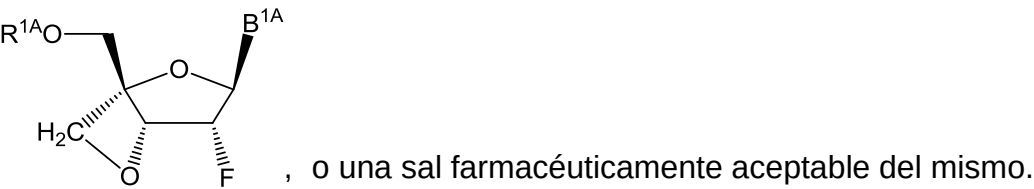
206 El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de:



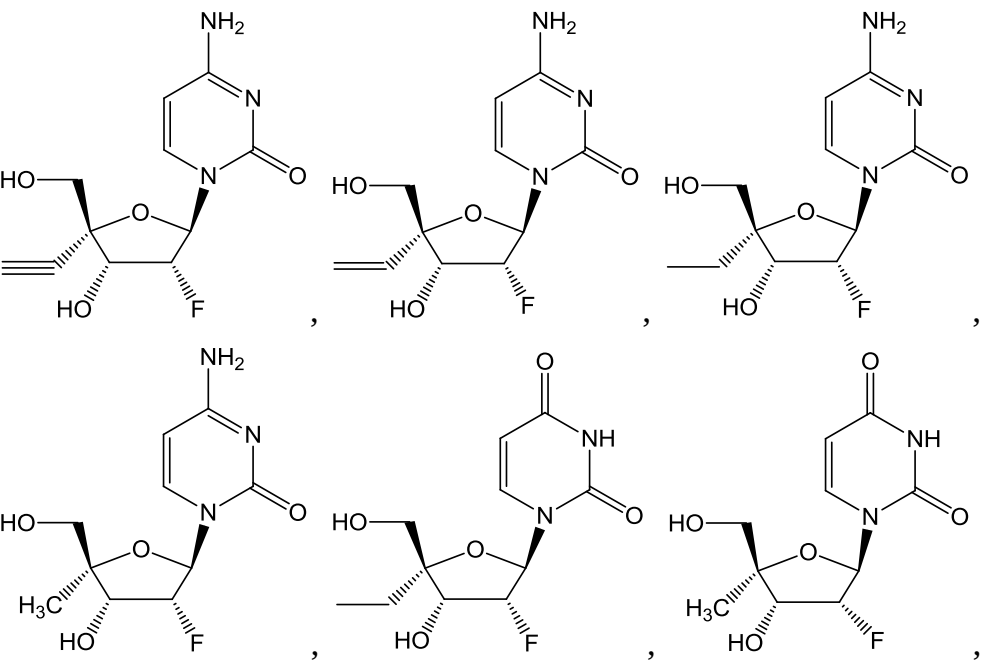
207. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto de la Fórmula (I) es

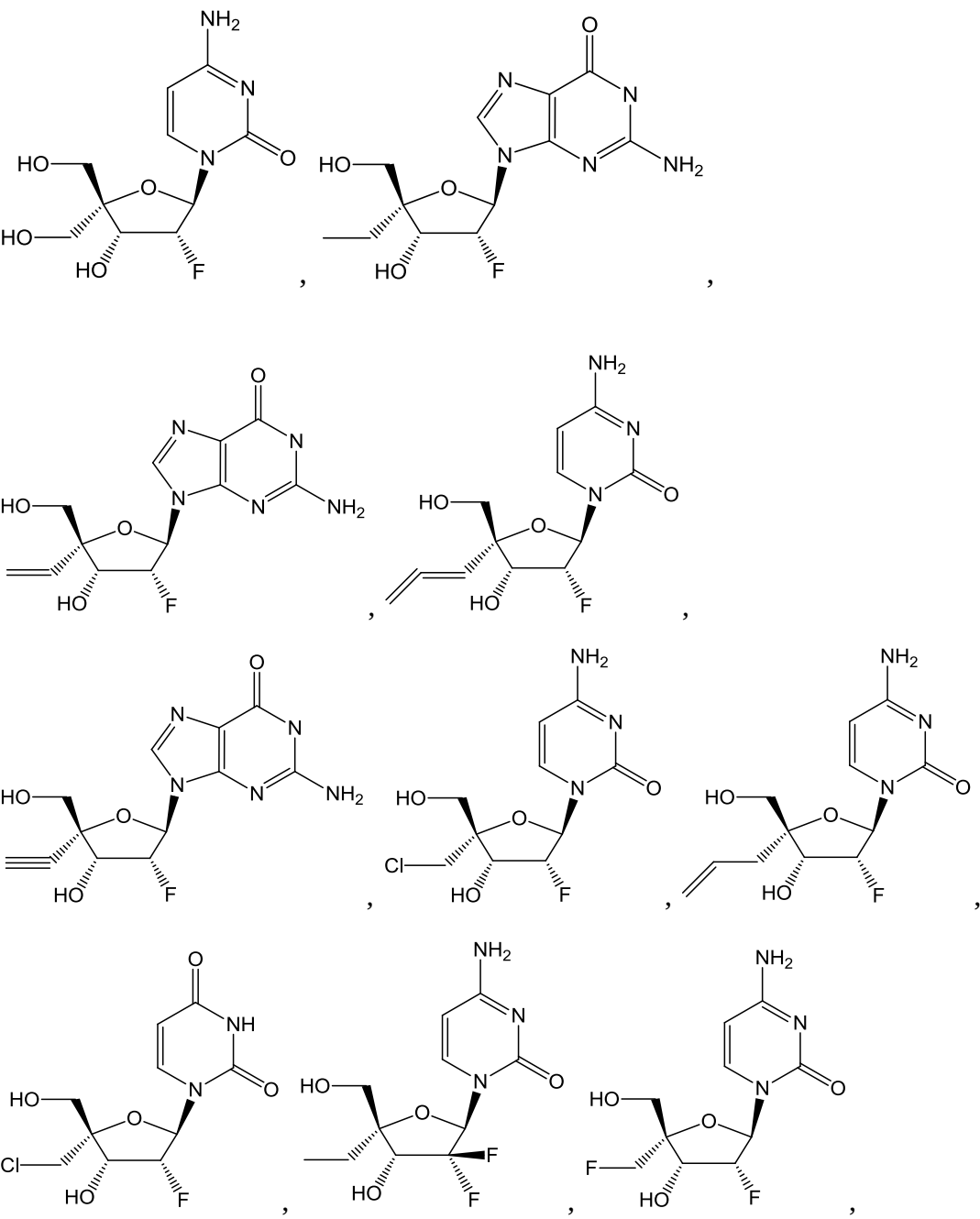


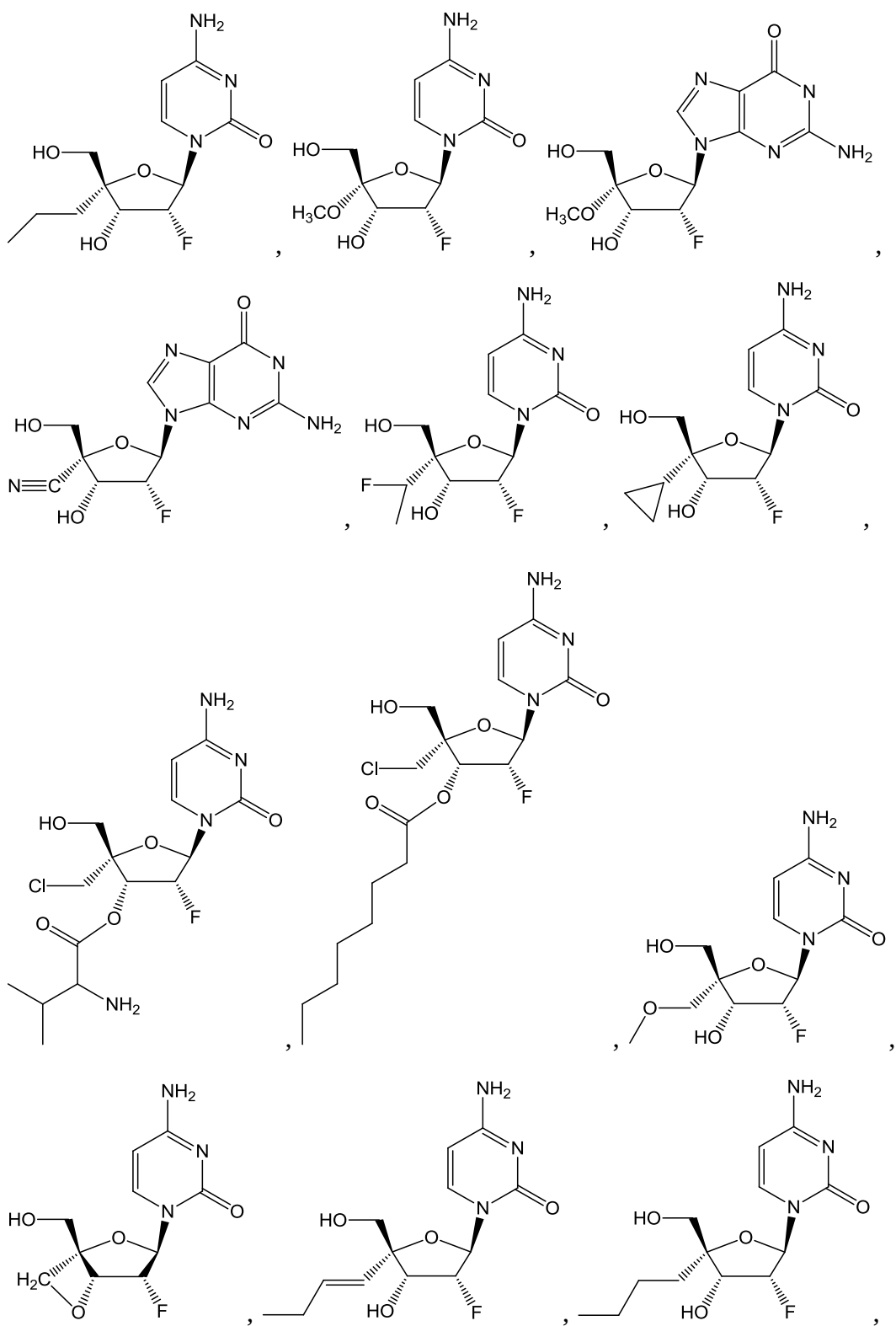
208. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto de la Fórmula (I) es

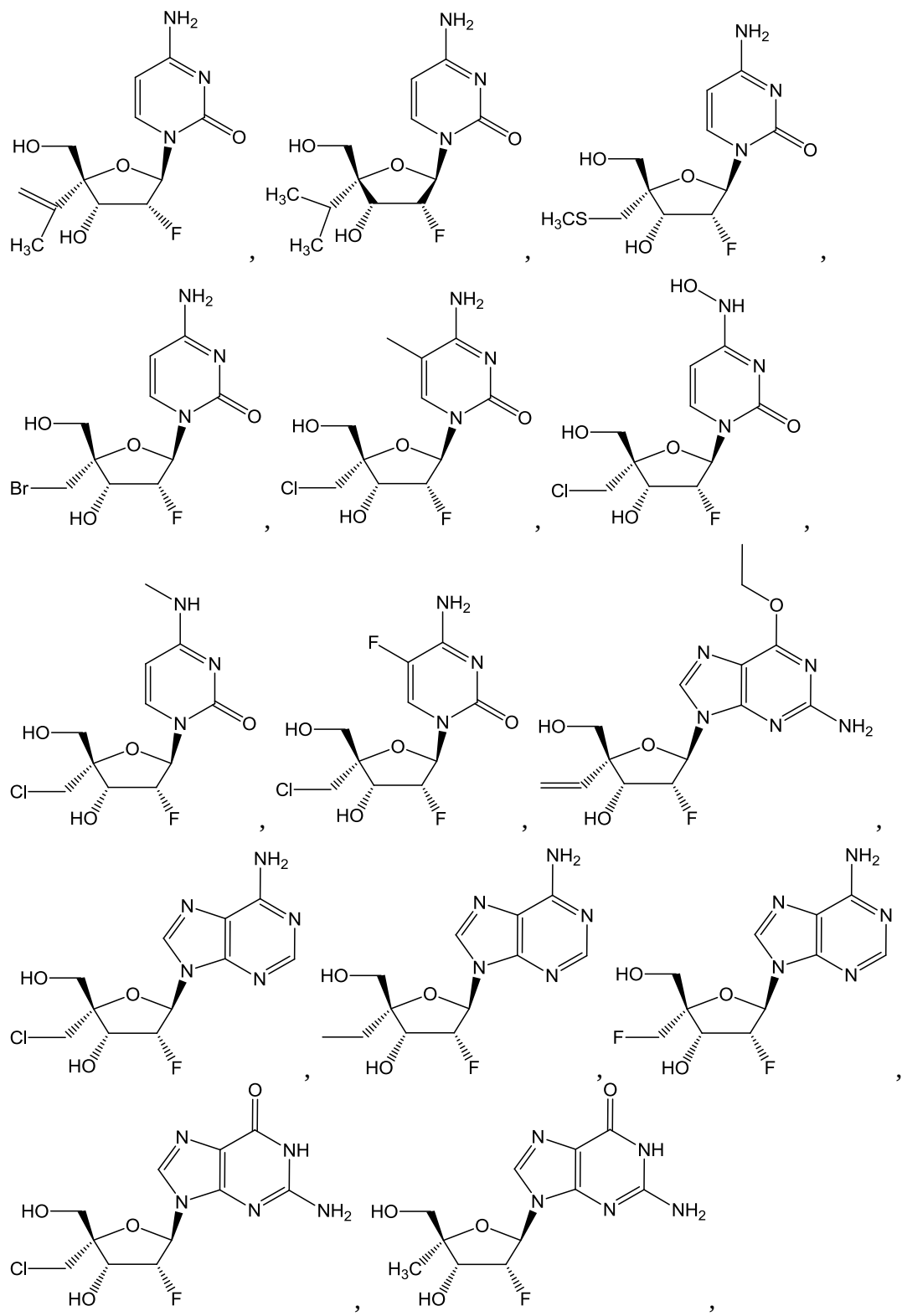


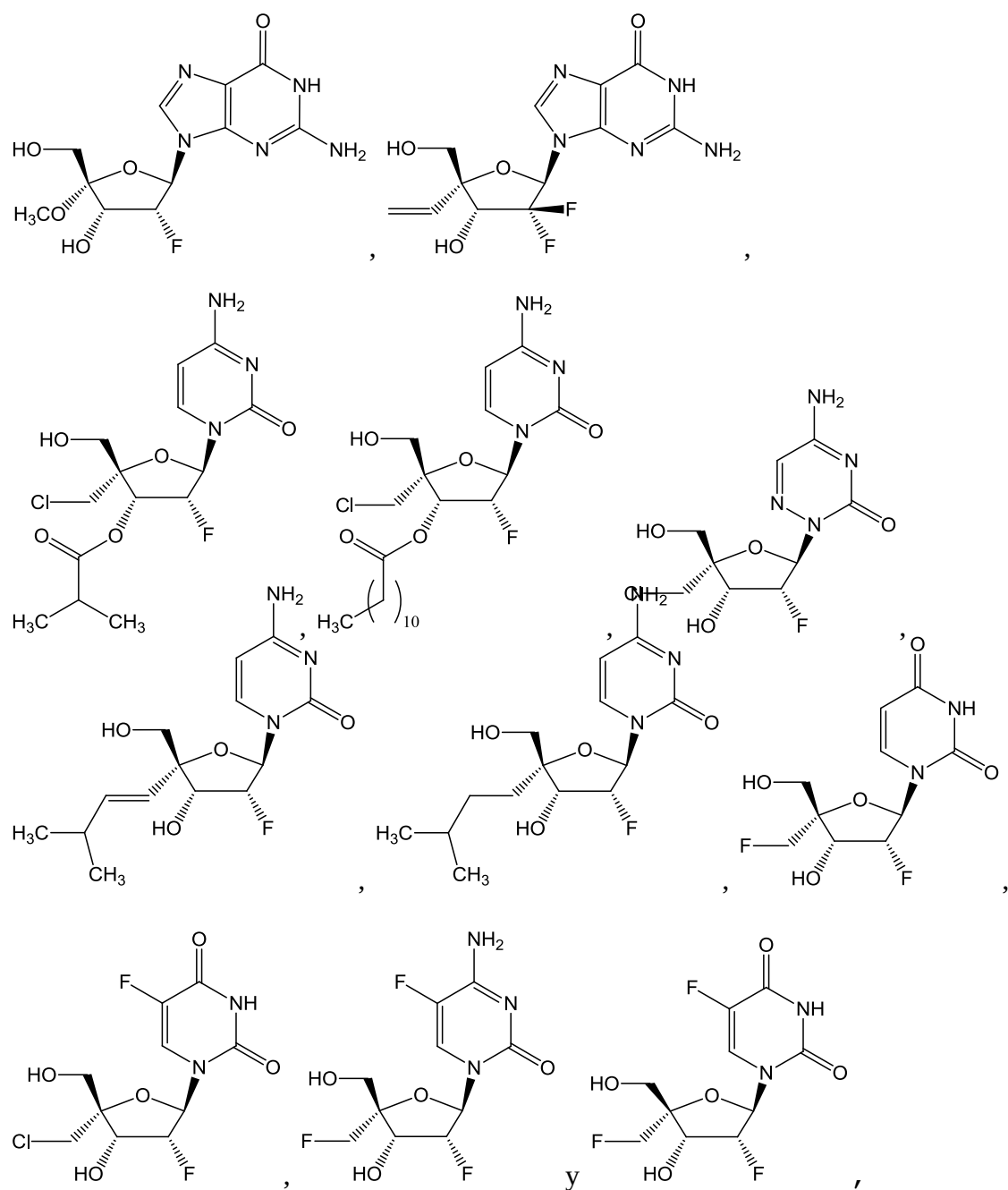
209. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de lo siguiente:





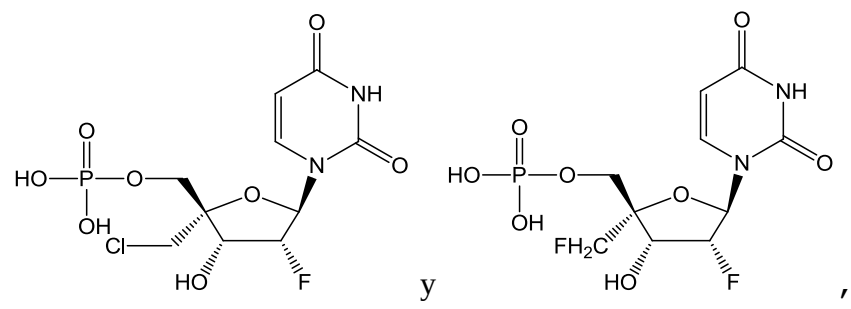






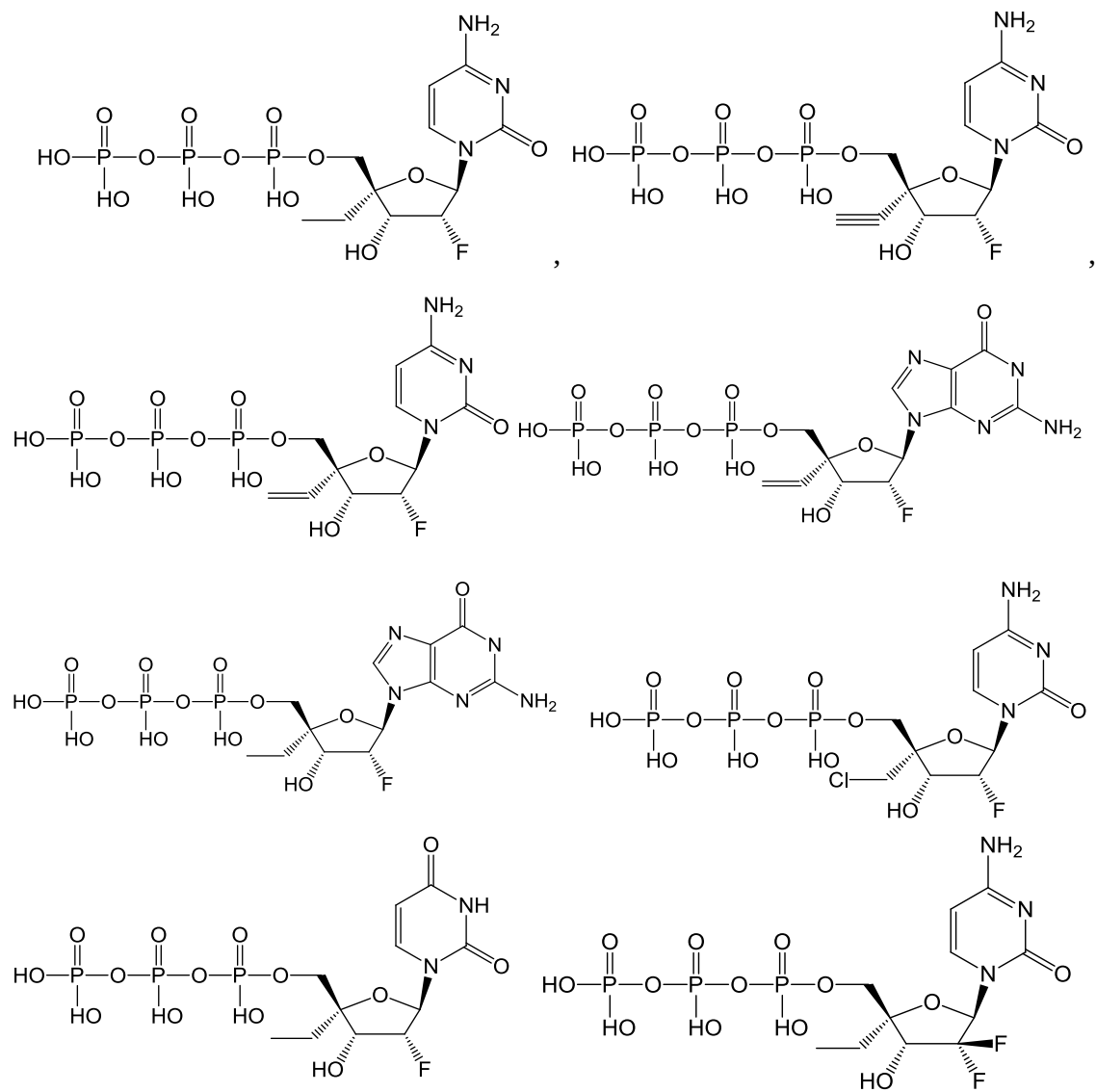
o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede.

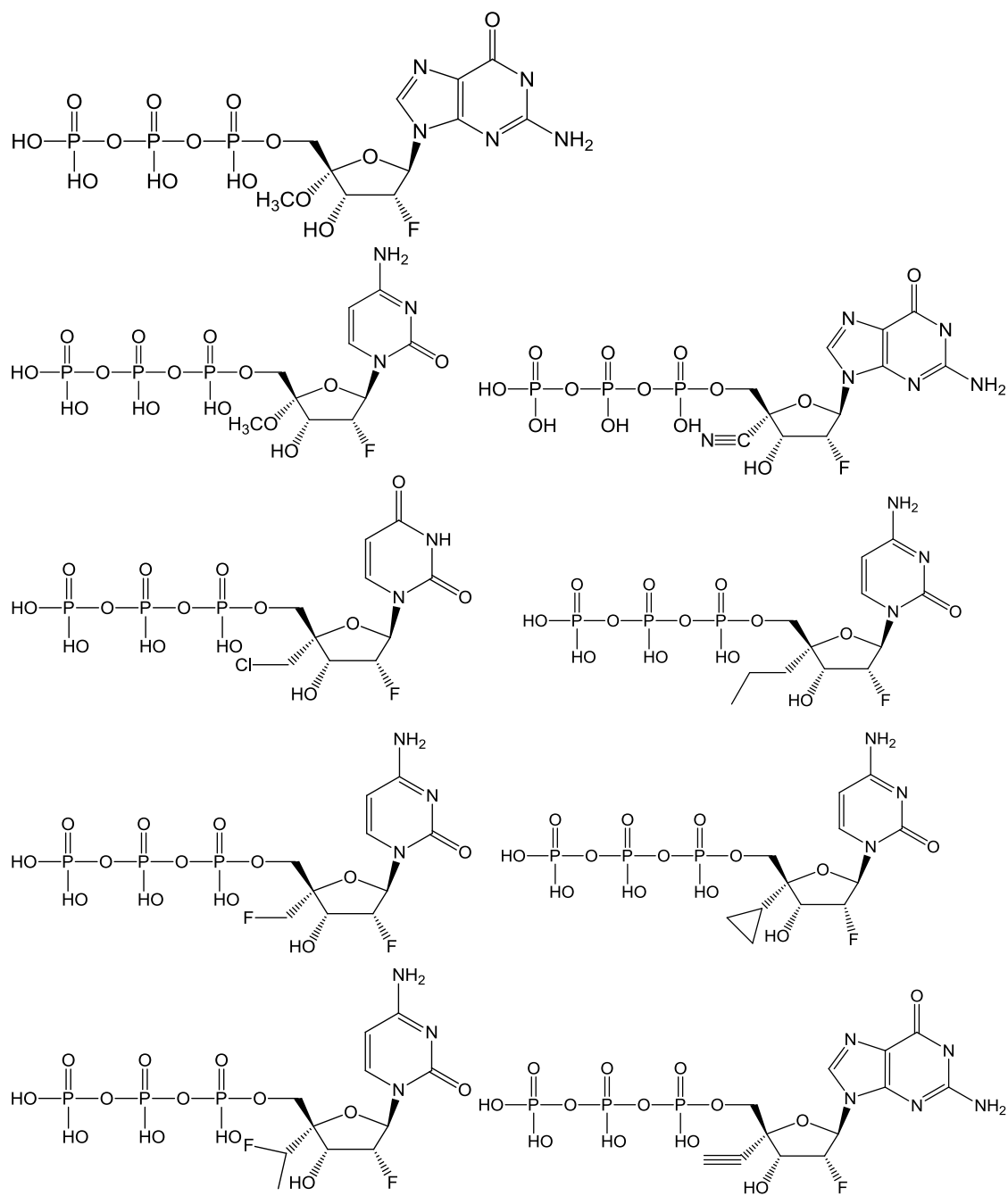
210. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de lo siguiente:

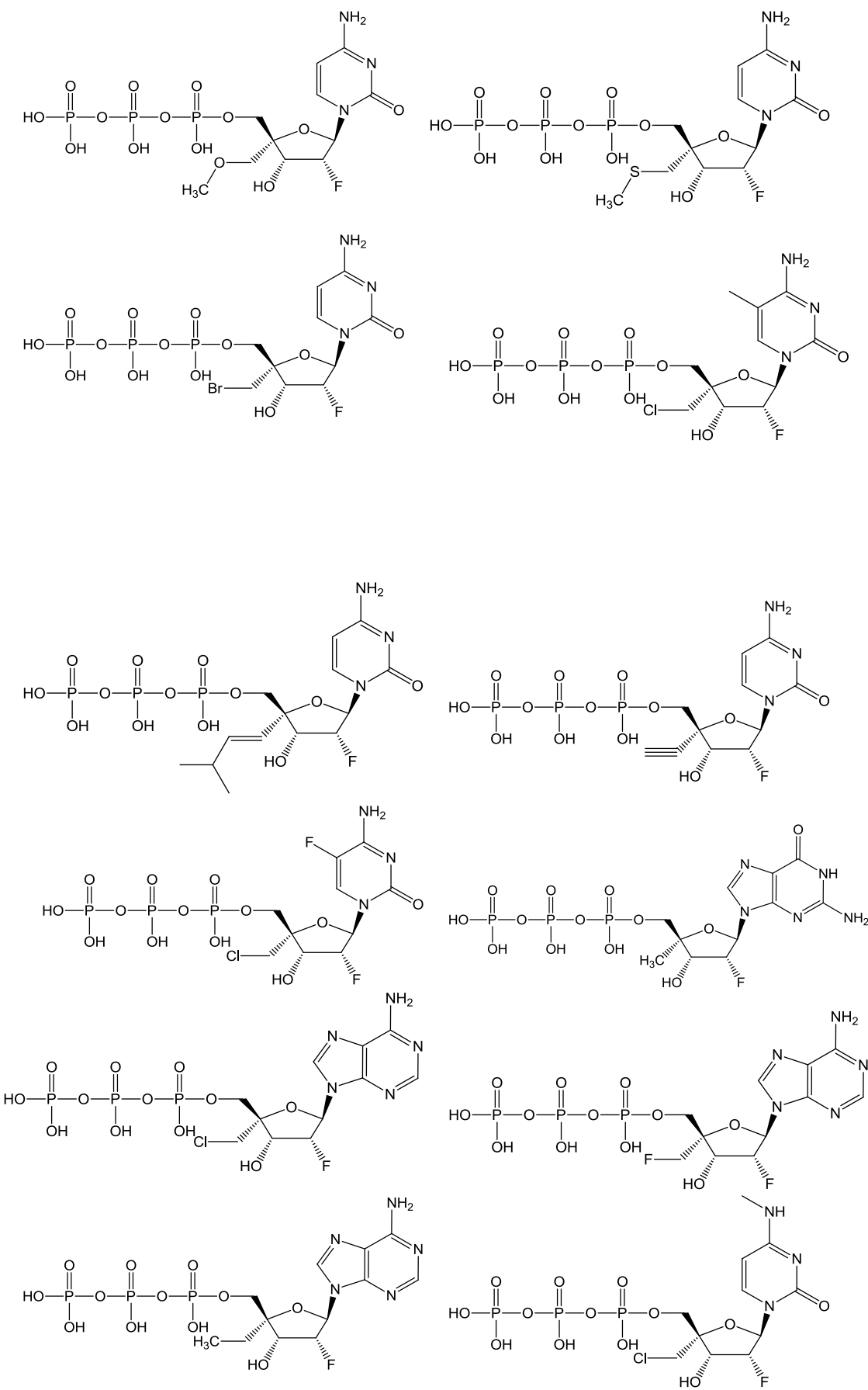


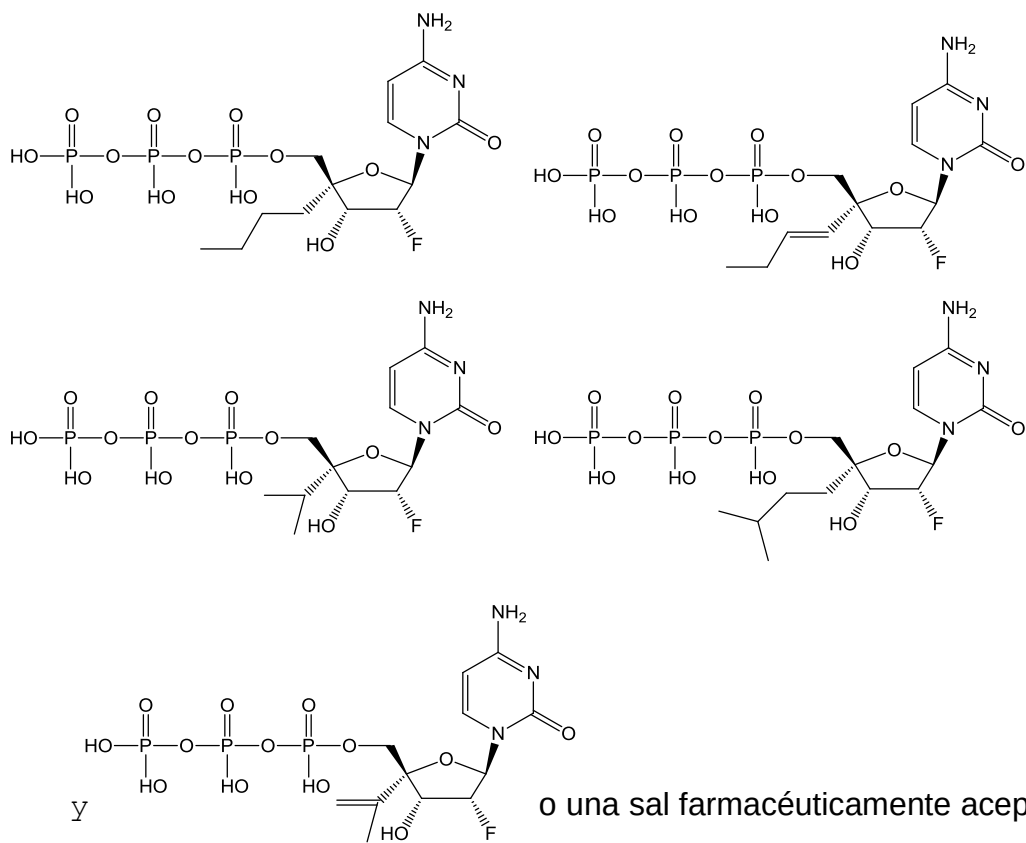
o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede.

211. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de lo siguiente



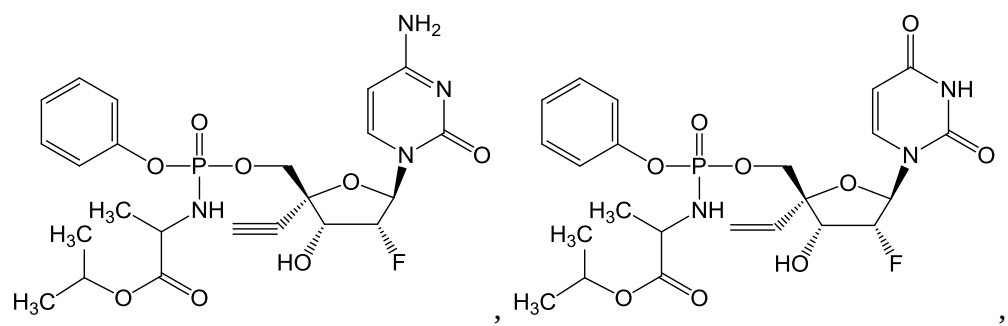


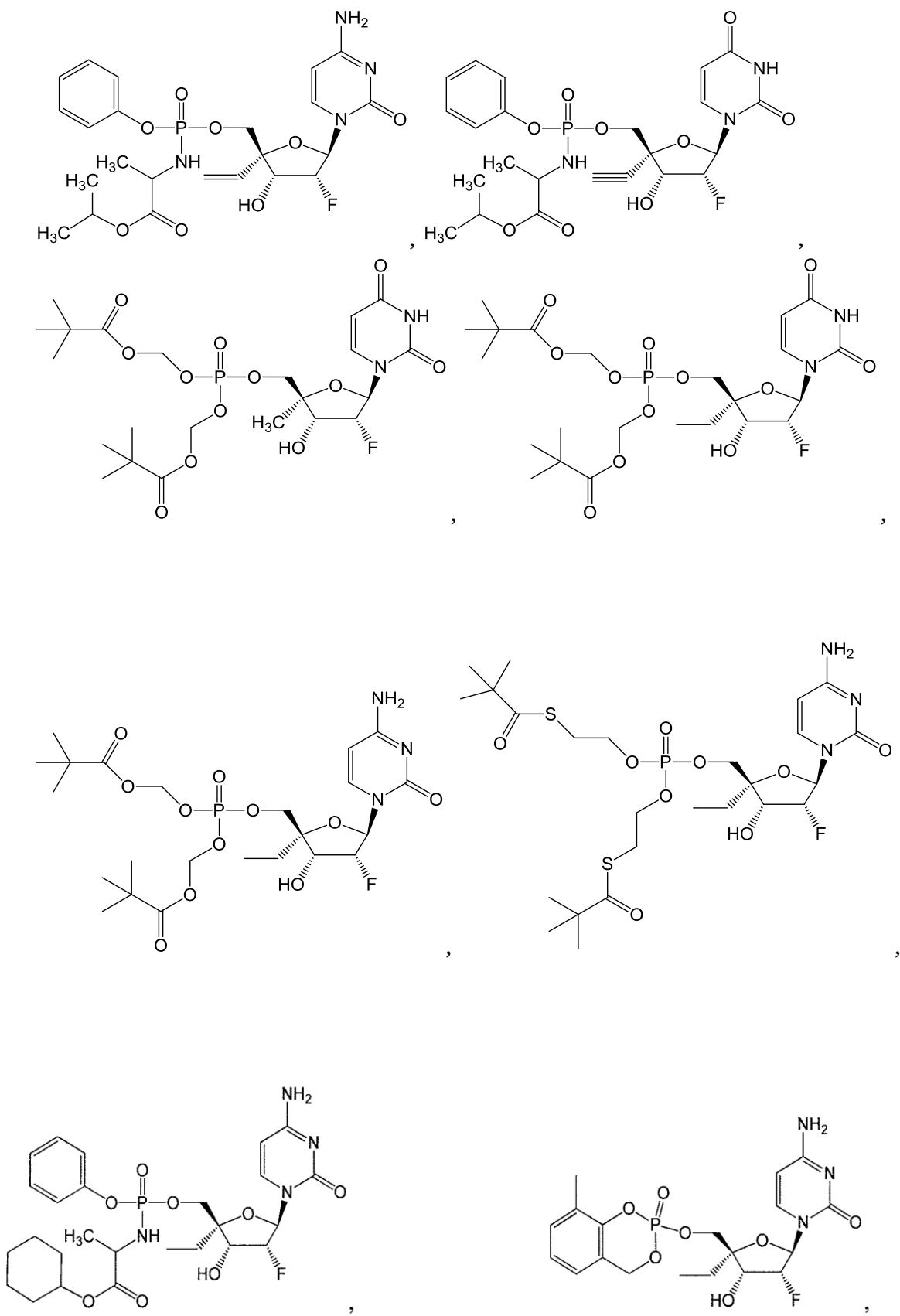


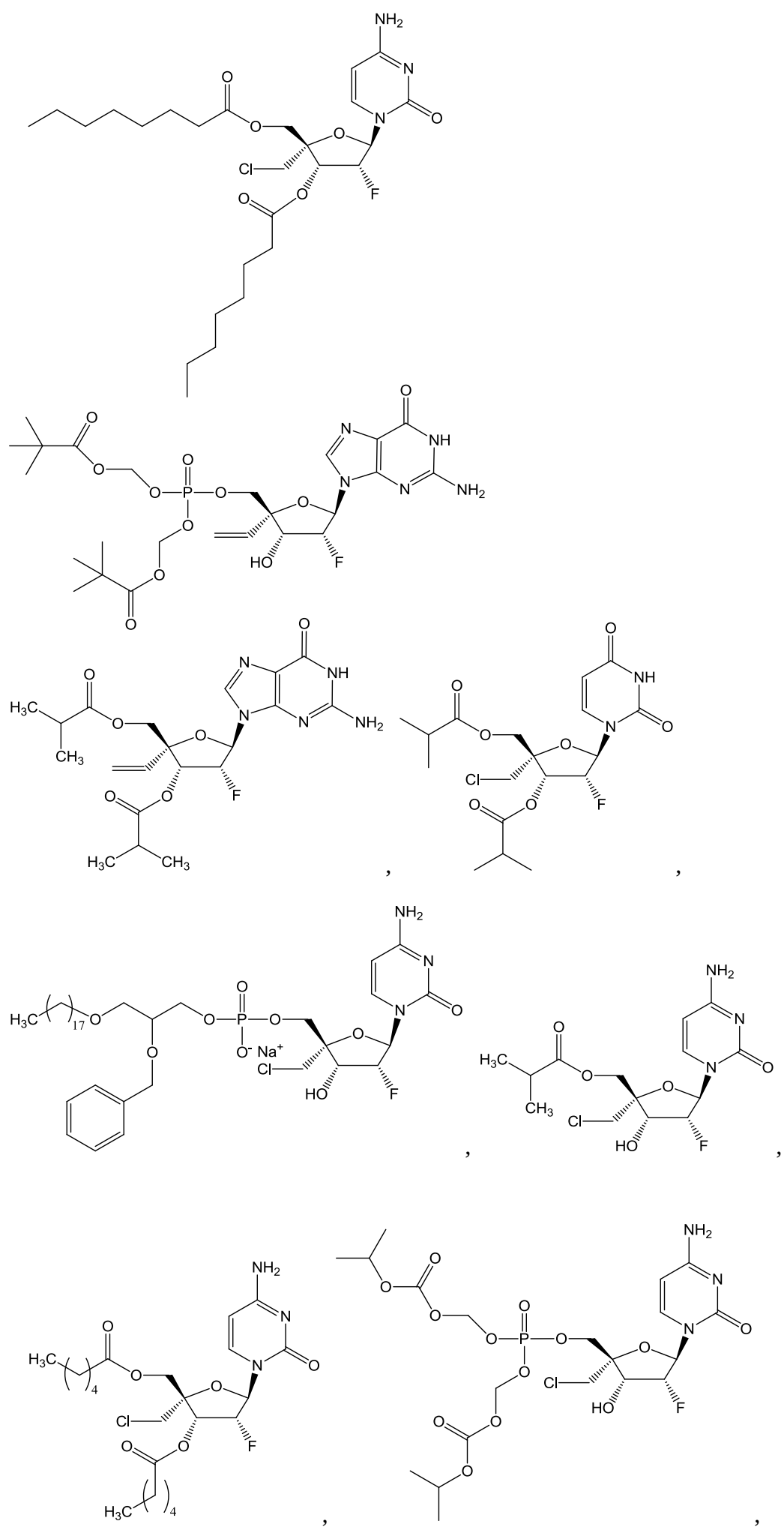


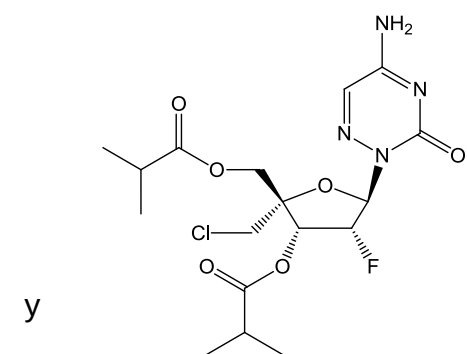
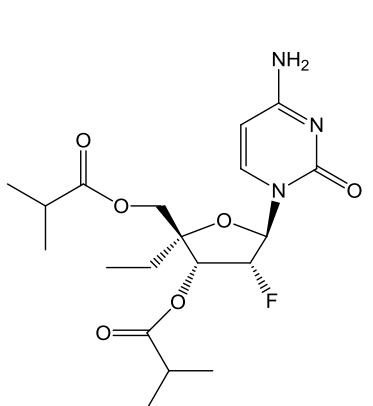
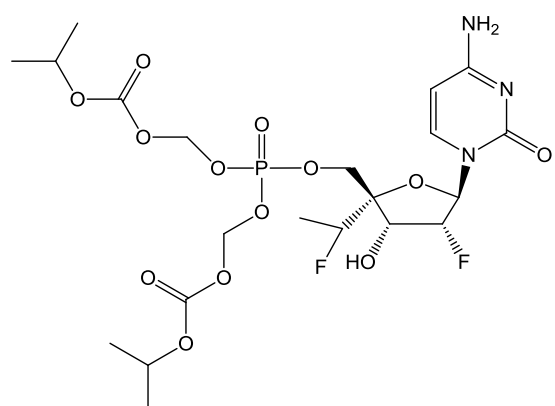
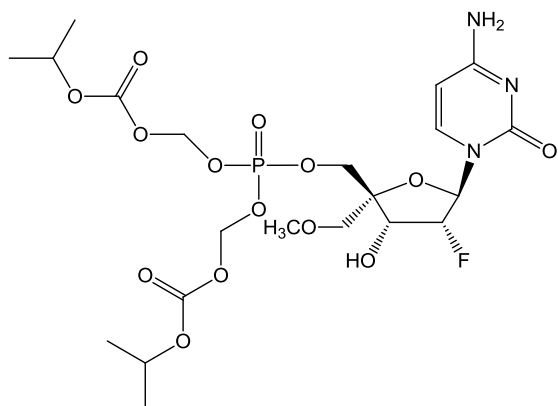
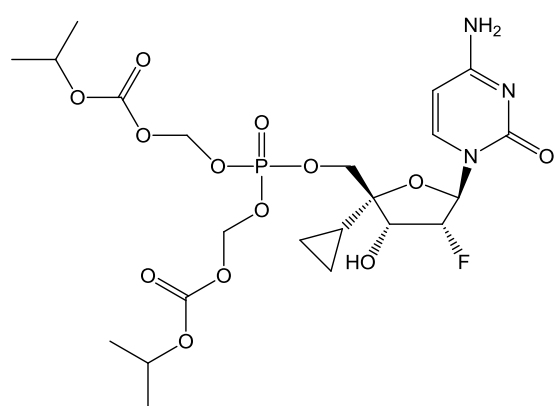
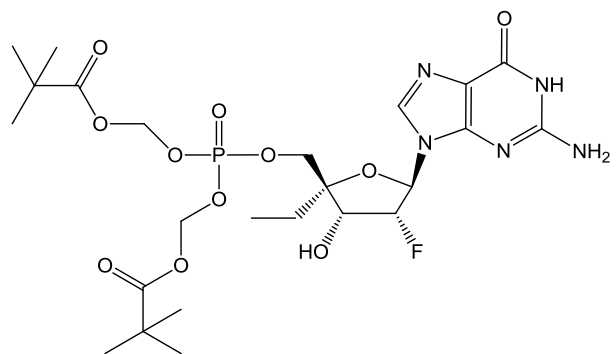
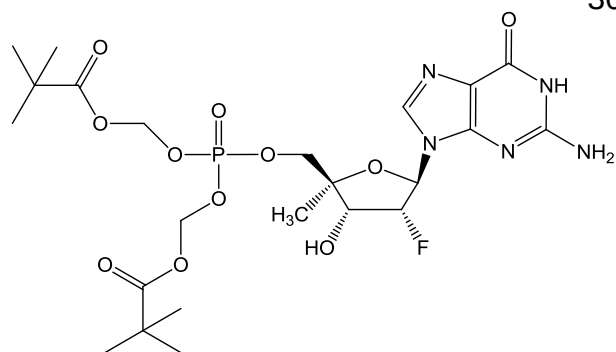
o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede.

212. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de lo siguiente:



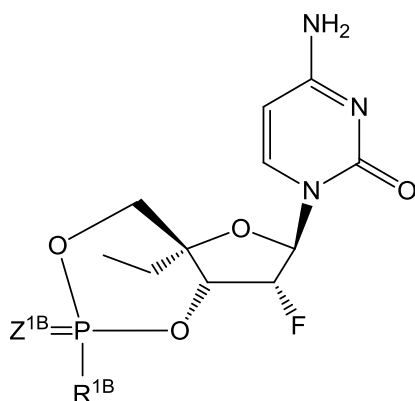






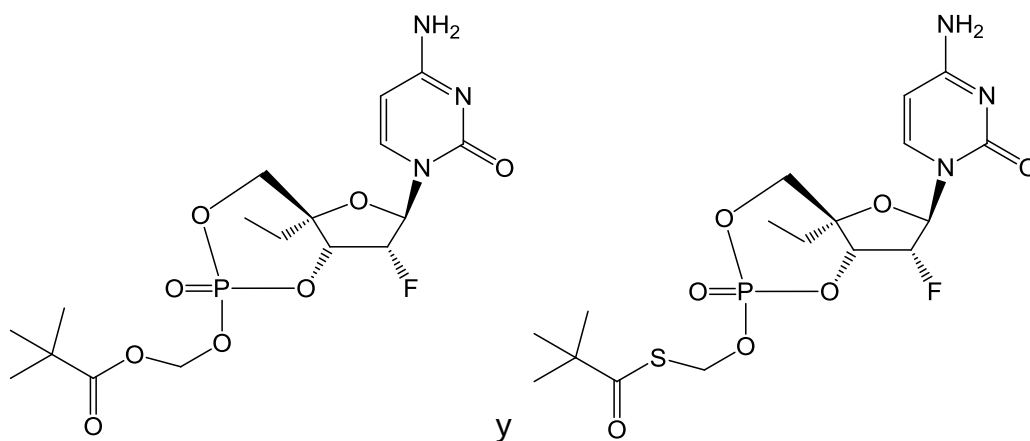
y , o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede.

213. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 107, en el cual el compuesto de la Fórmula (II) es



, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

214. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 107, en el cual el compuesto de la Fórmula (II) se selecciona del grupo que consiste de lo siguiente:



o una sal farmacéuticamente aceptable de lo que antecede.

215. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 147, en el cual el compuesto de la Fórmula (III) se selecciona del grupo que consiste de:

efectiva de un compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 216, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables, o una combinación de los mismos.

218. Un método para mejorar o tratar una infección viral que comprende administrar a un sujeto que sufre de la infección viral, una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 216, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 217; y en el cual la infección viral se selecciona entre una infección viral por paramixovirus y una infección viral por ortomixovirus.

219. Un método para inhibir la replicación de un virus que comprende poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 216, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 217; y en el cual la infección viral se selecciona entre una infección viral por paramixovirus y una infección viral por ortomixovirus.

220. Un método para mejorar o tratar una infección viral que comprende poner en contacto una célula infectada con un virus en un sujeto que sufre la infección viral, con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 216, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 217; y en el cual la infección viral se selecciona entre una infección viral por paramixovirus y una infección viral por ortomixovirus.

221. Un método para mejorar o tratar una infección viral en combinación con uno o más agentes, que comprende administrar a un sujeto que sufre la infección viral o poner en contacto una célula con una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 216, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 217; y en el cual la infección viral se selecciona entre una infección viral por paramixovirus y una infección viral por ortomixovirus.

222. El método de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 218 a 221, en el cual la infección viral es una infección viral por paramixovirus.

223. El método de acuerdo con la reivindicación 222, en el cual la infección viral por paramixovirus es una infección por pneumovirus.

224. El método de acuerdo con la reivindicación 223, en el cual la infección viral por el pneumovirus es una infección por el virus sincitial respiratorio humano.

225. El método de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 218 a 221, en el cual la infección viral es una infección viral por ortomixovirus.

226. El método de acuerdo con la reivindicación 225, en el cual la infección viral por ortomixovirus es influenza.

227. El método de acuerdo con la reivindicación 221, en el cual la infección viral por ortomixovirus es un virus de la infección por influenza; y en el cual uno o más agentes, se seleccionan del grupo que consiste de amantadina, rimantadina, zanamivir, oseltamivir, peramivir, laninamivir, favipiravir, fludase, ADS-8902, IFN-b, beraprost y VGX-3400X.

228. El método de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 226 a 227, en el cual la influenza se selecciona del grupo que consiste de influenza A, influenza B e influenza C.

229. El método de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 226 a 227, en el cual la influenza se selecciona del grupo que consiste de H1N1 y H3N2.

230. El método de acuerdo con la reivindicación 221, en el cual la infección viral por el paramixovirus es una infección por el virus sincitial respiratorio humano; y en el cual uno o más agentes, se seleccionan del grupo que consiste de ribavirina, palivizumab, RSV-IGIV, ALN-RSV01, BMS-433771, RFI-641, RSV604, MDT-637, BTA9881, TMC-353121, MBX-300, YM-53403, RV568 y una vacuna con partículas de RSV-F.

231. El uso de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 216, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 217 en la preparación de un medicamento para mejorar o tratar una infección viral, seleccionada entre una infección viral por paramixovirus y una infección viral por ortomixovirus en un sujeto que sufre una infección viral.

232. El uso de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 216, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 217, en la preparación de un medicamento para inhibir la replicación de un virus seleccionado entre paramixovirus y ortomixovirus.

233. El uso de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 216, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 217, en la preparación de un medicamento para poner en contacto una célula infectada con un virus seleccionado entre paramixovirus y ortomixovirus.

234. El uso de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 216, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 217, en la preparación de un medicamento para mejorar o tratar una infección viral en combinación con uno o más agentes, que comprende administrar a un sujeto que sufre la infección viral con una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con una de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 216 o poner en contacto una célula con la misma, o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 217; y en el cual la infección viral se selecciona entre una infección viral por paramixovirus y una infección viral por ortomixovirus.

235. El uso de una de cualquiera de las reivindicaciones 231 a 234, en el cual la infección viral es una infección viral por paramixovirus.

236. El uso de la reivindicación 235, en el cual la infección viral por paramixovirus es una infección por el pneumovirus.

237. El uso de la reivindicación 236, en el cual la infección viral por el pneumovirus es una infección por el virus sincitial respiratorio humano.

238. El uso de una de cualquiera de las reivindicaciones 231 a 234, en el cual la infección viral es una infección viral por ortomixovirus.

239. El uso de la reivindicación 238, en el cual la infección viral por ortomixovirus es influenza.

240. El uso de la reivindicación 234, en el cual la infección viral por ortomixovirus es un virus de la infección por influenza; y en el cual uno o más agentes se seleccionan del grupo que consiste de amantadina, rimantadina, zanamivir, oseltamivir, peramivir, laninamivir, favipiravir, fludase, ADS-8902, IFN-b, beraprost y VGX-3400X.

241. El uso de una de cualquiera de las reivindicaciones 239 a 240, en el cual la influenza se selecciona del grupo que consiste de influenza A, influenza B e influenza C.

242. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 239 a 240, en el cual la influenza se selecciona del grupo que consiste de H1N1 y H3N2.

243. El uso de la reivindicación 234, en el cual la infección viral por paramixovirus es una infección por el virus sincitial respiratorio humano; y en el cual uno o más agentes se selecciona del grupo que consiste de ribavirina, palivizumab, RSV-IGIV, ALN-RSV01, BMS-433771, RFI-641, RSV604, MDT-637, BTA9881, TMC-353121, MBX-300, YM-53403, RV568 y una vacuna de partículas del RSV-F.

PATENT COOPERATION TREATY

From the:
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

KNOBBE MARTENS OLSON & BEAR LLP
2040 MAIN STREET, 14TH FLOOR
IRVINE, CALIFORNIA 92614
UNITED STATES OF AMERICA

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 11 December 2013

Applicant's or agent's file reference
ALIOS.052WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2012/071063

International filing date (day/month/year)
20 December 2012

Priority date (day/month/year)
22 December 2011

Applicant
ALIOS BIOPHARMA, INC

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translations to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the *PCT Applicant's Guide*.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the ISA/AU

AUSTRALIAN PATENT OFFICE
PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA
Email address: pct@ipaustalia.gov.au
Facsimile No. +61 2 6283 7999

Authorised officer

Pina Potenza
AUSTRALIAN PATENT OFFICE
(ISO 9001 Quality Certified Service)
Telephone No. 0399359614

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference ALIOS.052WO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416																								
International application No. PCT/US2012/071063	International filing date (<i>day/month/year</i>) 20 December 2012	Priority date (<i>day/month/year</i>) 22 December 2011																									
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC See Supplemental Box																											
Applicant ALIOS BIOPHARMA, INC																											
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ (<i>sent to the applicant and to the International Bureau</i>) a total of 53 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications not taken into account by this Authority because they were not available at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4<i>bis</i>, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ Superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (<i>sent to the International Bureau only</i>) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3<i>bis</i> of Annex C of the Administrative Instructions). 4. This report contains indications relating to the following items: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 5%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Box No. I</td> <td>Basis of the report</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. II</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. III</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. IV</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Box No. V</td> <td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. VI</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. VII</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Box No. VIII</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table>				☒	Box No. I	Basis of the report	☐	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 Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☐	Box No. VI	Certain documents cited	☐	Box No. VII	Certain defects in the international application	☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒	Box No. I	Basis of the report																									
☐	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 Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																									
☐	Box No. VI	Certain documents cited																									
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application																									
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application																									
Date of submission of the demand 22 October 2013		Date of completion of this report 11 December 2013																									
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No.: +61 2 6283 7999		Authorised officer Pina Potenza AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0399359614																									

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report has been established on the basis of:
- ☒ The international application in the language in which it was filed:
- ☐ A translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of :
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
- ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a)).
- ☐ international preliminary examination (Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b)).
2. With regard to the **elements** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):
- ☐ the international application as originally filed/furnished
- ☒ the description: pages **1-18, 20-246** , as originally filed/furnished
- pages **19** , received by this Authority on **22 October 2013** with the letter of **21 October 2013**
- pages , received by this Authority on with the letter of
- ☒ the claims: pages , as originally filed/furnished
- pages , as amended (together with any statement) under Article 19,
- pages **247-290** , received by this Authority on **22 October 2013** with the letter of **21 October 2013**
- pages , received by this Authority on with the letter of
- ☐ the drawings: pages , as originally filed/furnished
- pages , received by this Authority on with the letter of
- pages , received by this Authority on with the letter of
- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (specify):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
- ☐ without taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.4bis and 70.2(e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies)
- has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45 bis.8(b) and (c)).

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims 1-243	YES
	Claims NONE	NO
Inventive step (IS)	Claims 1-243	YES
	Claims NONE	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-243	YES
	Claims NONE	NO

The present claims are directed to compounds of Formula (I), (II) and (III), pharmaceutical compositions comprising them and their use in the treatment of a paramyxovirus and/or an orthomyxovirus viral infection.

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS:**CITATIONS**

D1: CHANG, W. ET AL: "Synthesis and Anti-HCV Activity of 3',4'-Oxetane Nucleosides", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2010**, 20(15), pages 4539-4543

D2: KOZAK, J. ET AL: "Synthesis of 4'-Trifluoromethyl Nucleoside Analogs", *Nucleosides & Nucleotides*, **1998**, 17(12), pages 2221-2239

D3: WAGA, T. ET AL: "Synthesis and Biological Evaluation of 4'-C-Methyl Nucleosides", *Nucleosides & Nucleotides*, **1996**, 15(1-3), pages 287-304

D4: KOHGO, S. ET AL: "Synthesis of 4'-C-Ethynyl-β-D-*arabino*- and 4'-C-Ethynyl-2'-deoxy-β-D-*ribo*-pentofuranosyl Pyrimidines, and Their Biological Evaluation", *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **1999**, 63(6), pages 1146-1149

D5: CAS Registry Number 1026639-60-0, STN Entry Date 08 June 2008

D6: CAS Registry Number 1026065-66-6, STN Entry Date 06 June 2008

NOVELTY (N)

None of the prior art documents disclose compounds of Formula (I) according to instant claims 1-106, 204-212 and 217-243.

D1 discloses 3',4'-oxetane nucleosides having anti-HCV activity, wherein B^{1A}=Adenine or Cytosine, R^{1A}=H, R^{2A}=CH₂, R^{3A}=O, R^{4A}=fluoro, R^{5A}=H or fluoro and the bond represented by the dashed line (-----) is a single bond (see Figure 3, compounds 4, 6, 8). **D1** further discloses compositions comprising the phosphorylated versions of compounds 4 and 6 wherein R^{1A}= a phosphate group, Z^{1A}=O, R^{7A}=H and R^{6A} is a phosphate group wherein m=1 and R^{12A}=R^{13A}=R^{14A}=H (see page 4542, Table 2, compounds 4-TP and 6-TP).

The subject matter of present claim 1 differs from the disclosure of **D1** in that the dashed line (-----) cannot be a single bond, and is therefore new (Article 33(2) PCT).

D2 discloses 4'-trifluoromethyl nucleoside analogs to the compounds of Formula (I) having anti-HIV activity wherein B^{1A}=Purine or Pyrimidine base, R^{1A}=substituted Acyl, R^{2A}=trifluoromethyl, R^{3A}=-OC(O)R^{"A} wherein R^{"A}=CH₃, R^{4A}=Bromo, R^{5A}=H and the bond represented by the dashed line (-----) is absent.

D3 discloses 4'-C-methyl nucleosides and compositions comprising them having anti-HIV activity, wherein B^{1A}=Uracil, R^{1A}=Acyl, R^{2A}=methyl, R^{3A}=-OC(O)R^{"A} wherein R^{"A}=CH₃, R^{4A}=Bromo, R^{5A}=H and the bond represented by the dashed line (-----) is absent.

D4 discloses 4'-C-substituted nucleosides wherein B^{1A}=Thymine or Uracil, R^{1A}=Acyl, R^{2A}=triethylsilyl substituted ethynyl, R^{3A}=-OC(O)R^{"A} wherein R^{"A}=CH₃, R^{4A}=Bromo, R^{5A}=H and the bond represented by the dashed line (-----) is absent.

The subject matter of present claim 1 differs from the disclosures of **D2-D4** in that R^{4A} cannot be Bromo.

Therefore the subject matter of claims 1-106, 204-212 and 217-243 is new and meets the requirements of Article 33(2) of the PCT with regard to novelty.

D5 discloses a compound wherein $B^{1A}=5\text{-Fluorouracil}$, $R^{1A}=\text{Acyl}$, $R^{2A}=\text{triethylsilyl substituted ethynyl}$, $R^{3A}=-\text{OC(O)}R^{7A}$ wherein $R^{7A}=\text{CH}_3$, $R^{4A}=\text{Bromo}$, $R^{5A}=\text{H}$ and the bond represented by the dashed line (-----) is absent.

D6 discloses a compound wherein $B^{1A}=5\text{-Ethyluracil}$, $R^{1A}=\text{Acyl}$, $R^{2A}=\text{triethylsilyl substituted ethynyl}$, $R^{3A}=-\text{OC(O)}R^{7A}$ wherein $R^{7A}=\text{CH}_3$, $R^{4A}=\text{Bromo}$, $R^{5A}=\text{H}$ and the bond represented by the dashed line (-----) is absent.

The subject matter of present claim 1 differs from the disclosures of **D5-D6** in that R^{4A} cannot be Bromo.

Therefore the subject matter of claims 1-2, 72, 80, 85, 96-97 and 104 is new and meets the requirements of Article 33(2) of the PCT with regard to novelty.

None of the prior art documents disclose compounds of Formula (II) according to instant claims 1, 107-146, 213-214 and 217-243. Therefore the subject matter of the aforementioned claims is new and meets the requirements of Article 33(2) of the PCT with regard to novelty.

None of the prior art documents disclose compounds of Formula (III) according to instant claims 1, 147-203, 215-216 and 217-243.

Therefore the subject matter of the aforementioned claims is new and meets the requirements of Article 33(2) of the PCT with regard to novelty.

INVENTIVE STEP (IS)

Claims 1-243 meet the criteria set out in PCT Article 33(3) with regard to the requirement of Inventive Step because the prior art does not obviously suggest to a person skilled in the art the presently claimed compounds of Formula (I), (II) and (III).

The problem to be solved by the current application is the provision of further compounds useful for the treatment of orthomyxovirus and/or paramyxovirus viral infections.

The solution to this problem proposed in claim 1 of the present application is considered as involving an inventive step for the following reasons:

Each of the documents D1, D2 and D3 are considered the most relevant state of the art to claims 1-106, 204-212 and 217-243. D1-D3 each disclose analogs to the compounds of Formula (I) and their use as antiviral agents in the treatment of HCV (flaviviruses) and HIV (retroviruses).

The difference between each of the prior art documents D1-D3 and the instant claims resides in the class of viral infection being treated. The present application is directed towards orthomyxovirus and/or paramyxovirus viral infections, which are markedly different viruses under both the Hierarchical virus classification system and the Baltimore virus classification system.

Thus, to the skilled person the prior art does not suggest alone or in combination the use of the cited nucleosides and nucleotides for the treatment of orthomyxovirus and/or paramyxovirus viral infections.

Therefore, the subject matter of claims 1-106, 204-212 and 217-243 is not obvious and meets the requirements of Article 33(3) of the PCT with regard to inventive step.

In addition, none of the citations fairly suggest, alone or in combination, compounds of Formula (II) or (III), according to claims 1, 107-203 and 213-243.

Therefore the subject matter of claims 1-243 is not obvious and meets the requirements of Article 33(3) of the PCT with regard to inventive step.

INDUSTRIAL APPLICABILITY (IA)

The invention defined in the claims is considered to meet the requirements of Industrial Applicability under Article 33(4) of the PCT because it can be made by, or used in, industry.

IP Australia

22 OCT 2013

RECEIVED FEP FAX

FACSIMILE TRANSMITTAL SHEET
CONFIRMATION COPY WILL FOLLOW VIA COURIER**Confidentiality Notice:**

The documents accompanying this facsimile transmission contain confidential information which may be legally privileged. The information is intended only for the use of the recipient named below. If you have received this facsimile in error, please immediately notify us by telephone to arrange for return of the original documents to us; and any disclosure, copying, distribution or the taking of any action in reliance on the contents of this faxed information is strictly prohibited.

TO: AUSTRALIAN PATENT OFFICE

FACSIMILE NO.: 011.61.2.6283.7999

OUR REF.: ALIOS.052WO

YOUR REF.: PCT/US2012/071063

FROM: Kimberly Flowers, IPS

OPERATOR:

No. Of Pages: 58 (Incl. cover sheet)

DATE: 21 October 2013

IF YOU DID NOT RECEIVE ALL OF THE PAGES PLEASE CALL BACK IMMEDIATELY

OPERATOR PHONE NO.: (949) 760-0404

FACSIMILE NO.: (949) 760-9502

Re: **RESPONSE TO WRITTEN OPINION AND AMENDMENTS UNDER ARTICLE 34
WITH DEMAND FOR PRELIMINARY EXAMINATION**

International Application No.: PCT/US2012/071063

International Filing Date: 20 December 2012

Title: SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND ANALOGS
THEREOF

Applicant: ALIOS BIOPHARMA, INC.

Our Reference: ALIOS.052WO

ENCLOSED FOR FILING ARE:

1. PCT Chapter II Demand (4 pages)
2. Fee Calculation Sheet (1 page)
3. Response to Written Opinion (7 pages)
4. Article 34 Amendments (45 pages)

16494680
101813**ACCOUNTMENT UNIT**

821	Payable
0	Received
821	Underpaid
1	Overpaid

FAXING BATCH No:

604 886

October 21, 2013

Australasian Patent Office
International Searching Authority
P.O. Box 200
Woden Act 2606
AUSTRALIA

Attn: Authorized Officer, Pina Potenza

Re: **RESPONSE TO WRITTEN OPINION AND AMENDMENTS UNDER ARTICLE 34 WITH DEMAND FOR PRELIMINARY EXAMINATION**
Title: SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND ANALOGS THEREOF
Application No.: PCT/US2012/071063
Applicant: ALIOS BIOPHARMA, INC.
Our Reference No.: ALIOS.052WO

Dear Officer Potenza:

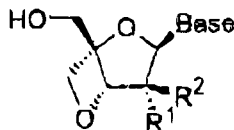
This letter is in response to the Written Opinion mailed on 03 May 2013. In the Written Opinion, Claims 1-3, 32, 60, 62-66, 72, 74-76, 79-82, 85, 96-97, 104-107, 209-210 and 218 were found not to meet the requirement of novelty under Article 33(2), and Claims 1-107, 205-213 and 218-244 were found not to meet the requirement of inventive step under Article 33(3).

Attached to this letter are replacement sheets, 19 and 247-290, in place of originally filed pages 19 and 247-290 of the above-identified international application. In the enclosed replacement pages, originally filed paragraph [0084] and Claims 1, 12, 14, 17-18, 32-34, 37, 43, 45-49, 54, 56-60, 72, 79-203 and 213-243 are amended, and originally filed Claim 79 is cancelled. The amendments to originally filed paragraph [0084] and Claims 1, 12, 14, 17-18, 32-34, 37, 43, 45-49, 54, 56-60, 72, 79-203 and 213-243 are to address the observations provided in the Written Opinion, modify the claim dependencies in view of the cancellation of originally filed Claim 79 and/or address typographical informalities. Support for the amendments to the aforementioned originally filed paragraph and claims can be found throughout the specification as originally filed, for example, paragraphs [0062], [0084], [0088], [0099], [0106]-[0107], [0109]-[0110], [0118]-[0121], [0124] and [0146], and originally filed Claim 1.

Applicant respectfully submits that Claims 1-243 as provided in the replacement pages are novel and possess an inventive step over the references (D1-D6) cited in the Written Opinion alone or in combination.

1. Claims 1-243 are novel over references D1-D6D1 – Chang, W.

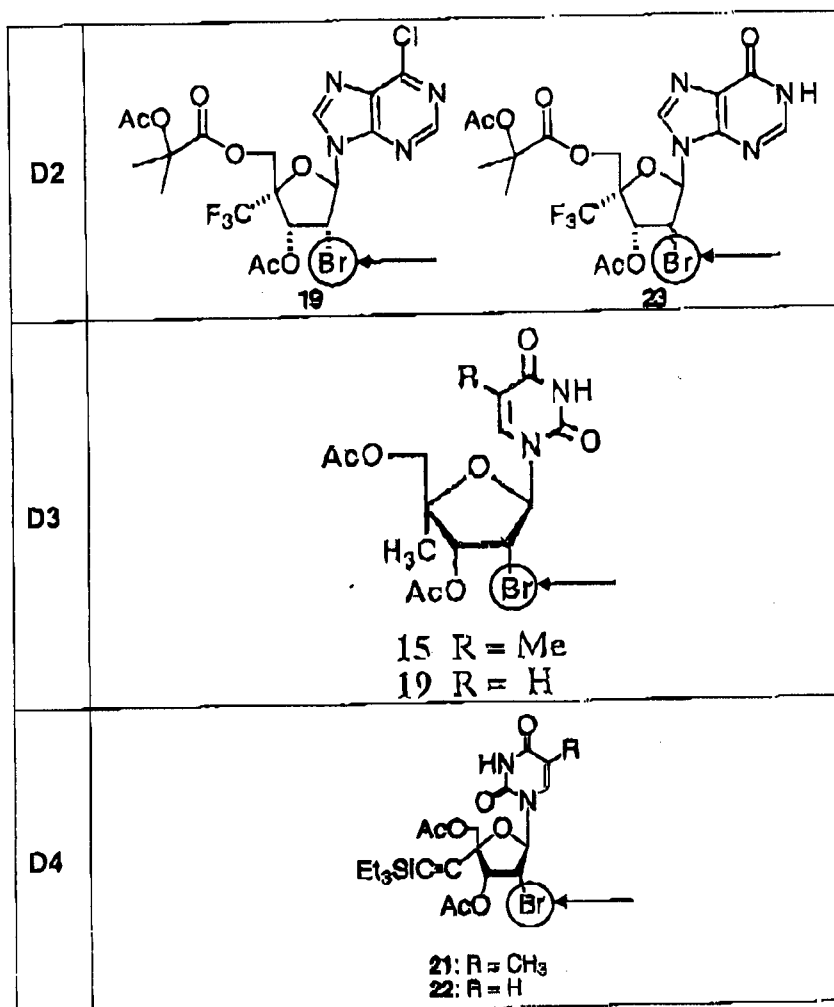
D1 is cited as disclosing 3',4'-oxetane nucleosides having anti-HCV activity. In particular, compounds 4, 6 and 8, and the phosphorylated version of compounds 4 and 6 are cited as defeating the novelty of Claims 1-3, 32, 60, 62-63, 72, 76, 79, 104-107, 209-210 and 218. The general structure of the 3',4'-oxetane nucleosides of D1 is provided below.

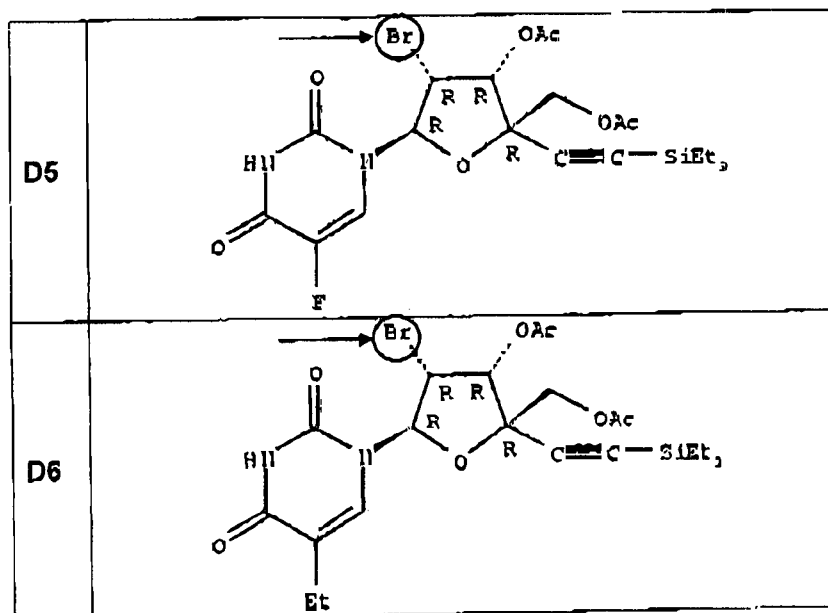


Claim 1 is amended such that the dashed line (-----) cannot be a single bond. Accordingly, a compound of Formula (I) cannot be a 3',4'-oxetane. Further, originally filed dependent Claim 79 is cancelled. Originally filed Claims 2-3, 32, 60, 62-63, 72, 76, 104-107, 209-210 and 218 (amended Claims 2-3, 32, 60, 62-63, 72, 76, 103-106, 208-209 and 217) depend either directly or indirectly through one or more claims from Claim 1. Thus, the aforementioned claims are also novel over D1 for at least the reasons provided herein.

D2-D6 – Kozak, J.; Waga, T.; Kohgo, S; and CAS Reg. Nos. 1026639-60-0 and 1026065-66-6

Compounds 19 and 23 of D2 are cited as defeating the novelty of Claims 1-2, 64-66, 72, 74, 80-81, 96-97, 104 and 218; compounds 15 and 19 of D3 are cited as defeating the novelty of Claims 1-2, 64-66, 72, 75, 80-82, 96-97, 104 and 218; compounds 21 and 22 of D4 are cited as defeating the novelty of Claims 1-2, 72, 75, 80, 85, 96-97 and 104; the structure associated with CAS Reg. No. 1026639-60-0 (D5) is cited as defeating the novelty of Claims 102, 72, 80, 85, 96-97 and 104; and the structure associated with CAS Reg. No. 1026065-66-6 is cited as defeating the novelty of Claims 1-2, 72, 80, 85, 96-97 and 104. For the convenience of the Officer, the aforementioned compounds/structures from D2-D6 cited in the Written Opinion are reproduced herein.





As indicated with circles and arrow, and acknowledged by the Officer, all the compounds cited from D2-D6 have a bromo group at the R^{4A} position of Formula (I). Claim 1 as-amended recites "R^{4A} is fluoro or chloro." Thus, R^{4A} cannot be bromo. As R^{4A} does not include bromo, Claim 1 is novel over the compound cited from D2-D6. The remaining claims cited in the Written Opinion depend either directly or indirectly through one or more claims from Claim 1. Accordingly, the remaining cited claims are also novel over D1 for at least the reasons provided herein.

2. Orthomyxoviruses and Paramyxoviruses are markedly different viruses compared to both HCV and HIV

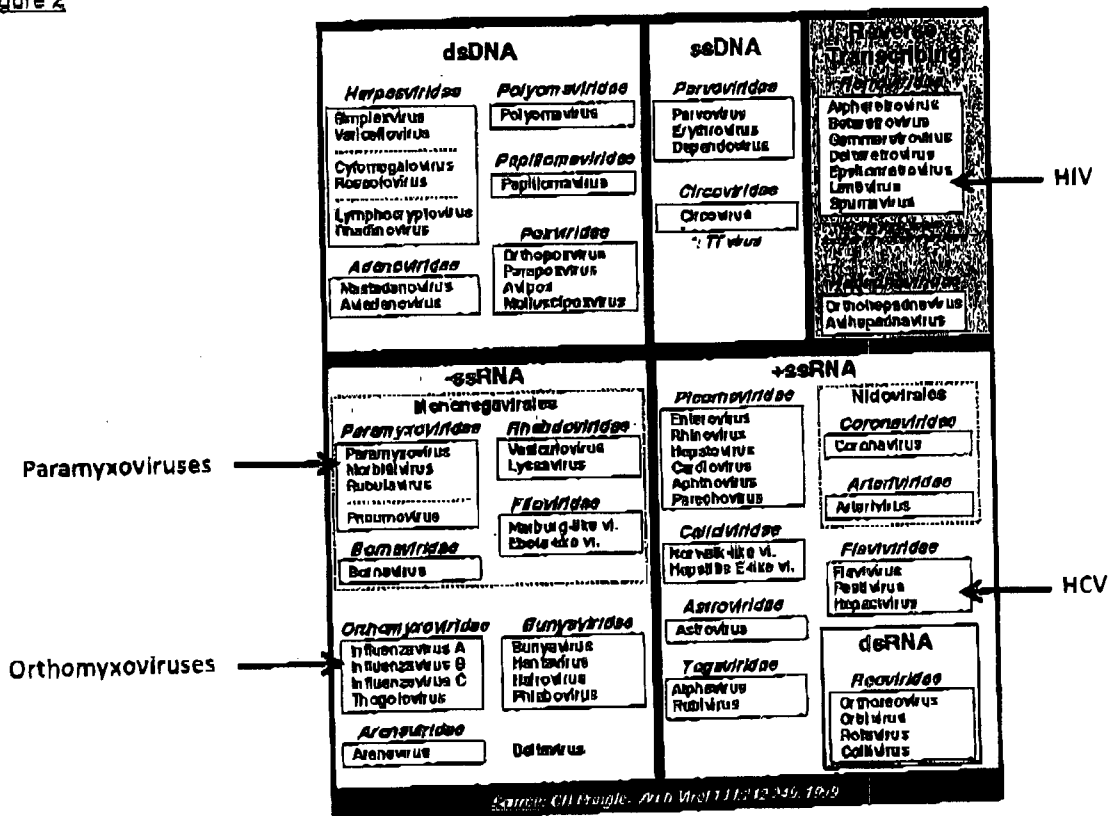
The Officer has determined that D1, D2 and D3 disclose compounds of Formula (I) and their use as antiviral agents for treating HCV and HIV, and that it would be readily apparent to a medicinal chemist that the cited nucleosides and nucleotides would also be suitable for the treatment of orthomyxovirus and/or paramyxovirus viral infections. See Written Opinion at Box V. Thus, Claims 1-107, 205-213 and 218-244 lack an inventive step. Applicant respectfully disagrees because orthomyxoviruses and paramyxoviruses are not in the same class of viruses as HCV (flaviviruses) and HIV (retroviruses) according to both the Hierarchical virus classification system and the Baltimore virus classification system.

Under the Hierarchical virus classification system, viruses are grouped by their shared properties according to 4 main characteristics. As shown in Figure 1, HCV and HIV differ from orthomyxoviruses and paramyxoviruses at the second highest level of classification criteria (Indicated with circles and arrows). Specifically, HCV and HIV have a nucleocapsid of *icosahedral* symmetry. In contrast, orthomyxoviruses and paramyxoviruses have a nucleocapsid of *helical* symmetry. Accordingly, both HCV and HIV are classified as markedly different types of viruses compared to orthomyxoviruses and paramyxoviruses under the Hierarchical virus classification system.

[illegible]

The Baltimore virus classification system also classifies HCV and HIV as significantly different viruses compared to both orthomyxoviruses and paramyxoviruses. Under the Baltimore classification, viruses are grouped according to both their genome structure and method of replication. As shown in Figure 2 and indicated with arrows, orthomyxoviruses and paramyxoviruses are classified in a different group from both HCV and HIV.

Figure 2



Under the Baltimore system, HCV is classified as a member of Group IV and a member of the *hepacivirus* genus in the family *Flaviviridae*. Group IV viruses, including HCV, have a **positive sense single stranded RNA** genome that can be directly accessed by the host ribosomes to form the viral proteins. HIV is classified as a member of Group VI and a member of the *lentivirus* genus in the family *Retroviridae*. Group VI viruses that include HIV have a **positive sense single stranded RNA** genome that uses reverse transcriptase to convert the positive-sense RNA into double-stranded DNA. This double-stranded DNA can be transcribed into mRNA that is then translated to form the viral proteins. In contrast, the orthomyxoviruses and paramyxoviruses are members of Group V. Group V viruses, including orthomyxoviruses and paramyxoviruses, have a **negative sense single stranded RNA** genome and replicate by first being transcribed by the viral polymerases into the positive-sense reciprocal before the viral proteins can be formed. A summary of these differences between HCV and HIV compared to orthomyxoviruses and paramyxoviruses are provided in Table 1.

Table 1

Virus	Baltimore Group	Genome	Replication
HCV	IV	Positive sense ssRNA	RNA is directly accessed to form proteins
HIV	VI	Positive sense ssRNA	Reverse transcriptase to form proteins
Paramyxovirus/ Orthomyxovirus	V	Negative sense ssRNA	1). Formation of the positive-sense reciprocal 2). Formation of proteins

Therefore, by the Baltimore virus classification system, orthomyxoviruses and paramyxoviruses are considered to be members of distinct virus groups compared to both HCV and HIV.

In addition, D2 discloses that the tested compounds were determined to be inactive against HIV. See D2 at page 2226. Similarly, D1 discloses that the oxetane nucleosides were inactive against HCV. See D1 page at 4541. Moreover, the compounds cited in D2 and D3 are intermediates, and were not tested for activity against HIV. Therefore given the lack of data or inactivity of the cited compounds, one skilled in the art would not reasonably expect the cited compounds to be active against an orthomyxovirus and/or a paramyxovirus viral infection.

As provided herein, orthomyxoviruses and paramyxoviruses are markedly different viruses under both the Hierarchical virus classification system and the Baltimore virus classification system. Thus, contrary to the Written Opinion, a medicinal chemist would not use the cited nucleosides and nucleotides for the treatment of orthomyxovirus and/or paramyxovirus viral infections. Accordingly, for at least the reasons provided herein, Claims 1-107, 205-213 and 218-244 possess an inventive step.

For at least the reasons indicated herein, the Applicant respectfully submits that all the claims as-amended are novel, possess an inventive step and have industrial applicability. The Officer is urged to reconsider his determination regarding the novelty of Claims 1-3, 32, 60, 62-66, 72, 74-76, 79-82, 85, 96-97, 104-107, 209-210 and 218; and inventiveness of Claims 1-107, 205-213 and 218-244 in view the arguments presented herein.

Box VIII Observations

1. Claim 1

The first instance of " -O-C_{3-6} alkynyl" is amended to " -O-C_{3-6} alkenyl" as shown herein. This amendment is supported by the application as-originally filed, for example, paragraphs [0118]-[0119].

2. Claim 1

When defining Formula (III), the cited phrase in the replacement pages recites "when ----- is a double bond, each R^{7C} is absent and each R^{8C} is independently hydrogen or halogen" to address the typographical informality. Support for this phrase can be found throughout the application as-originally filed, for example, paragraphs [0084], [0144] and [0146].

3. Claim 37

The cited variables " R^{30} " and " R^{31} " are amended to recite " R^{30A} " and " R^{31A} ," respectively, to address the typographical informalities. Further these amendments are supported by the application as-originally filed, such as paragraphs [0084]-[0085].

4. Claims 43-46 and 54-57

The cited claims are amended such that there is proper antecedent basis. These amendments are supported by the application as-originally filed, for example, paragraphs [0106]-[0107] and [0109]-[0110].

5. Claim 87

Originally filed Claim 80 (amended Claim 79) is amended to include "an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl" for R^{2A} . Support for this amendment to originally filed Claim 80 (amended Claim 79) is found throughout the application as-originally filed, such as paragraph [0119]. In view of this amendment, originally filed Claim 87 (amended Claim 86) has proper antecedent basis.

6. Claims 95-100

As described herein, originally filed Claim 79 is deleted. As originally filed Claims 95-100 (amended Claims 94-99) do not depend from a claim where the dashed line (-----) is a single bond, originally filed Claims 95-100 (amended Claims 94-99) are clear.

7. Claims 101-103

Originally filed Claims 101-103 (amended Claims 100-102) are amended to refer to R^{42A} and R^{43A} . Both R^{42A} and R^{43A} have proper antecedent basis in originally filed Claim 100 (amended Claim 99). Thus, originally filed Claims 101-103 (amended Claims 100-102) are clear. Support for the amendments of originally filed Claims 101-103 (amended Claims 100-102) can be found throughout the application as-originally filed, such as paragraphs [0120]-[0121].

8. Claim 60

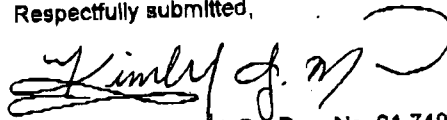
Originally filed Claim 60 is amended to replace " R^{1A} " with " R^{8A} ." Therefore, claim 60 as-amended is clear. This amendment is supported by the application as-originally filed, for example, paragraphs [0085] and [0099].

In view of the aforementioned amendments and remarks, the Box VIII observations identified in the Written Opinion are overcome.

Specification

Please replace page 19 with the enclosed replacement page 19. In paragraph [0084], the second occurrence of "O-C₃₋₆ alkenyl" is replaced with "O-C₃₋₆ alkynyl." Support for this amendment of paragraph [0084] can be found throughout the application as-originally filed, for example, paragraph [0119] and originally filed Claim 1.

Respectfully submitted,



Kimberly J. Miller, Ph.D., Reg. No. 61,749
Agent of Record

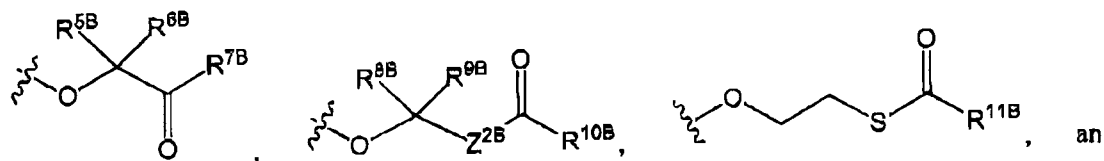
Enclosures

cc: International Docketing

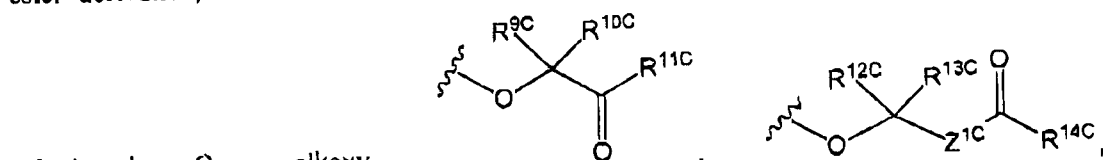
16466150

101413

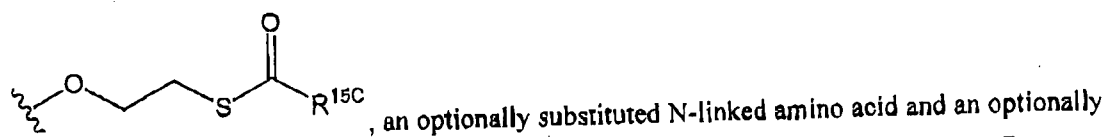
substituted C₂₋₆ alkenyl, an optionally substituted C₂₋₆ alkynyl, an optionally substituted C₃₋₆ cycloalkyl, an optionally substituted -O-C₁₋₆ alkyl, an optionally substituted O-C₃₋₆ alkenyl, an optionally substituted O-C₃₋₆ alkynyl and cyano, and R^{3A} can be selected from OH, -OC(=O)R^{7A} and an optionally substituted O-linked amino acid; R^{1B} can be selected from O⁻, OH,



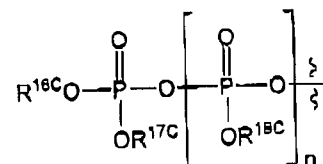
optionally substituted N-linked amino acid and an optionally substituted N-linked amino acid ester derivative; R^{1C} and R^{2C} can be independently selected from O⁻, OH, an optionally



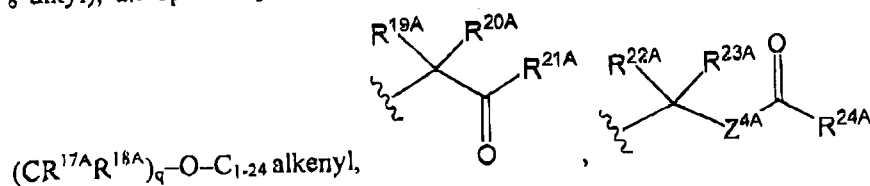
substituted C₁₋₆ alkoxy,



, an optionally substituted N-linked amino acid and an optionally



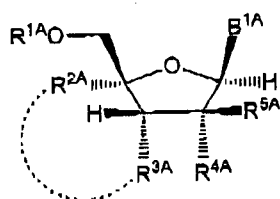
substituted N-linked amino acid ester derivative; or R^{1C} can be R^{2C} can be O⁻ or OH; R^{2B} and R^{3C} can be independently selected from an optionally substituted C₁₋₆ alkyl, an optionally substituted C₂₋₆ alkenyl, an optionally substituted C₂₋₆ alkynyl, an optionally substituted -O-C₁₋₆ alkyl, an optionally substituted -O-C₃₋₆ alkenyl, an optionally substituted -O-C₃₋₆ alkynyl, an optionally substituted C₃₋₆ cycloalkyl and cyano; R^{4C} can be selected from OH, -OC(=O)R^{7C} and an optionally substituted O-linked amino acid; R^{4A}, R^{3B} and R^{5C} can be independently a halogen; R^{5A}, R^{4B} and R^{6C} can be independently hydrogen or halogen; R^{6A}, R^{7A} and R^{8A} can be independently selected from absent, hydrogen, an optionally substituted C₁₋₂₄ alkyl, an optionally substituted C₂₋₂₄ alkenyl, an optionally substituted C₂₋₂₄ alkynyl, an optionally substituted C₃₋₆ cycloalkyl, an optionally substituted C₃₋₆ cycloalkenyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted aryl(C₁₋₆ alkyl), an optionally substituted $^{*}-(\text{CR}^{15A}\text{R}^{16A})_p\text{-O-C}_{1-24}$ alkyl, an optionally substituted $^{*}-$



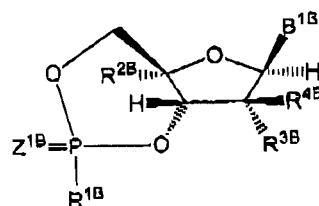
(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C₁₋₂₄ alkenyl,

WHAT IS CLAIMED IS:

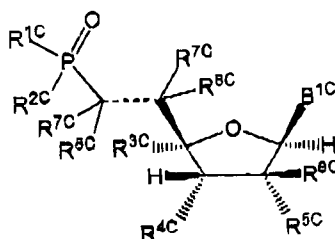
1. A compound selected from Formula (I), Formula (II), and Formula (III), or a pharmaceutically acceptable salt of the foregoing:



(I)



(II)

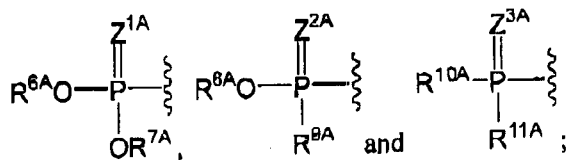


(III)

wherein:

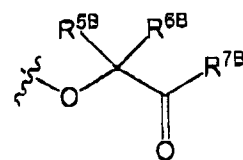
B^{1A} , B^{1B} and B^{1C} are independently an optionally substituted heterocyclic base or an optionally substituted heterocyclic base with a protected amino group;

R^{1A} is selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted acyl, an

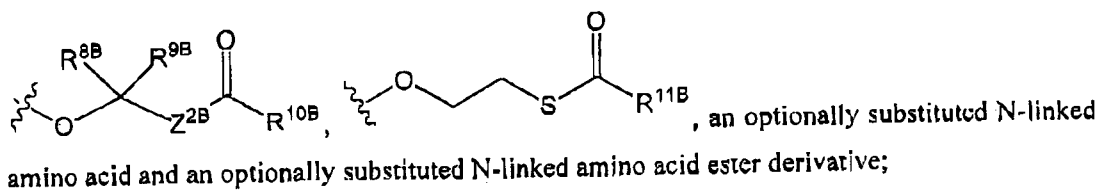


optionally substituted O-linked amino acid,

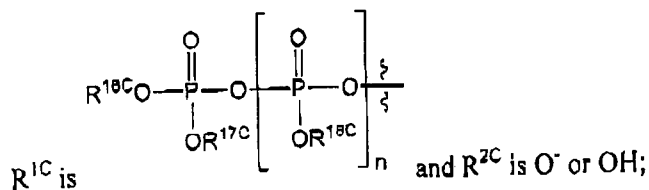
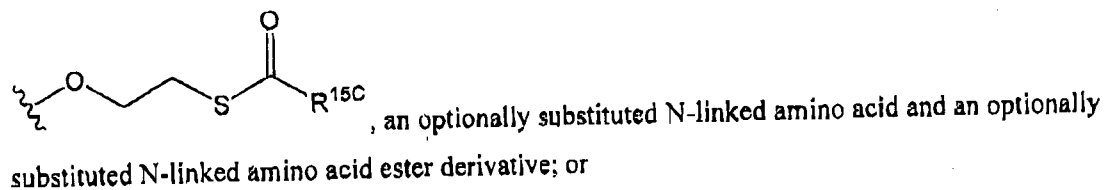
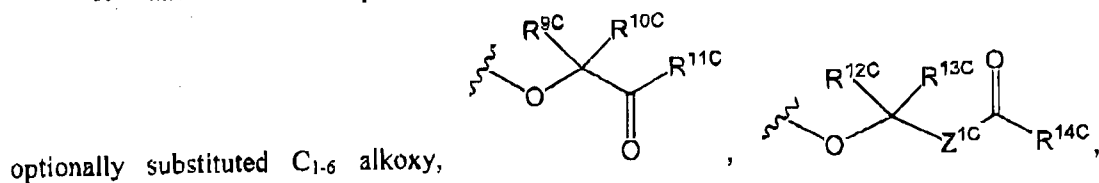
the dashed line (-----) of Formula (I) is absent, R^{2A} is selected from the group consisting of an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{2-6} alkenyl, an optionally substituted C_{2-6} alkynyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted $-O-C_{1-6}$ alkyl, an optionally substituted $-O-C_{3-6}$ alkenyl, an optionally substituted $-O-C_{3-6}$ alkynyl and cyano, and R^{3A} is selected from the group consisting of OH, $-OC(=O)R^{11A}$ and an optionally substituted O-linked amino acid;



R^{10} is selected from the group consisting of O^- , OH ,



R^{1C} and R^{2C} are independently selected from the group consisting of O^- , OH , an



and R^{2C} is O^- or OH ;

R^{2B} and R^{3C} are independently selected from the group consisting of an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{2-6} alkenyl, an optionally substituted C_{2-6} alkynyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted $-O-C_{1-6}$ alkyl, an optionally substituted $-O-C_{3-6}$ alkenyl, an optionally substituted $-O-C_{3-6}$ alkynyl and cyano;

R^{4C} is selected from the group consisting of OH , $-OC(=O)R^{4C}$ and an optionally substituted O-linked amino acid;

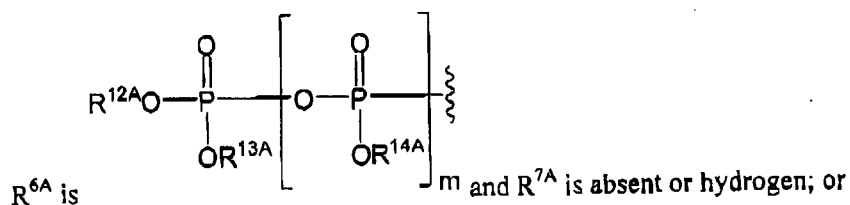
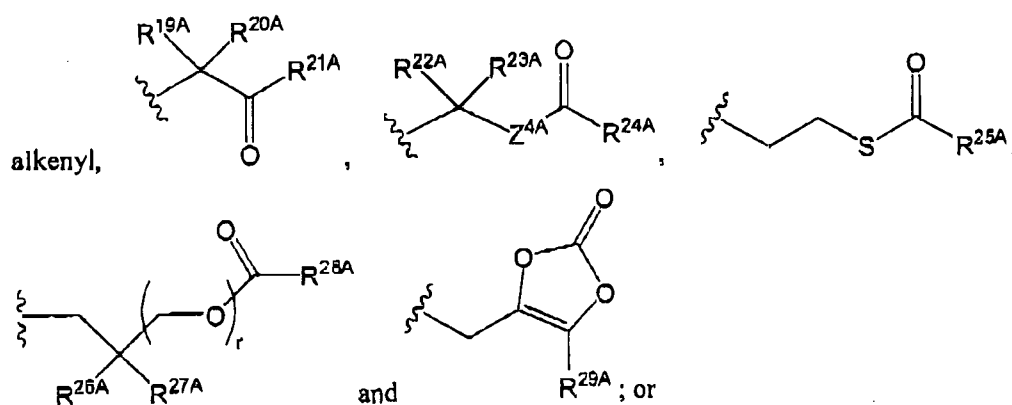
R^{4A} is fluoro or chloro;

R^{5B} and R^{5C} are independently a halogen;

R^{5A} , R^{6B} and R^{6C} are independently hydrogen or halogen;

R^{6A} , R^{7A} and R^{8A} are independently selected from the group consisting of absent, hydrogen, an optionally substituted C_{1-24} alkyl, an optionally substituted C_{2-24} alkenyl, an optionally substituted C_{2-24} alkynyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkenyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl), an optionally substituted

*-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C₁₋₂₄ alkyl, an optionally substituted *-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C₁₋₂₄



R^{6A} and R^{7A} are taken together to form a moiety selected from the group consisting of an optionally substituted and an optionally substituted , wherein the oxygens connected to R^{6A} and R^{7A}, the phosphorus and the moiety form a six-membered to ten-membered ring system;.

R^{9A} is independently selected from the group consisting of an optionally substituted C₁₋₂₄ alkyl, an optionally substituted C₂₋₂₄ alkenyl, an optionally substituted C₂₋₂₄ alkynyl, an optionally substituted C₃₋₆ cycloalkyl, an optionally substituted C₃₋₆ cycloalkenyl, NR^{30A}R^{31A}, an optionally substituted N-linked amino acid and an optionally substituted N-linked amino acid ester derivative;

R^{10A} and R^{11A} are independently an optionally substituted N-linked amino acid or an optionally substituted N-linked amino acid ester derivative;

R^{12A}, R^{13A} and R^{14A} are independently absent or hydrogen;

each R^{15A}, each R^{16A}, each R^{17A} and each R^{18A} are independently hydrogen, an optionally substituted C₁₋₂₄ alkyl or alkoxy;

R^{19A}, R^{20A}, R^{22A}, R^{23A}, R^{5B}, R^{6B}, R^{8B}, R^{9B}, R^{9C}, R^{10C}, R^{12C} and R^{13C} are independently selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C₁₋₂₄ alkyl and an optionally substituted aryl;

R^{21A} , R^{24A} , R^{7B} , R^{10B} , R^{11C} and R^{14C} are independently selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-24} alkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted $-O-C_{1-24}$ alkyl and an optionally substituted $-O$ -aryl;

R^{25A} , R^{29A} , R^{11B} and R^{15C} are independently selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-24} alkyl and an optionally substituted aryl;

R^{16C} , R^{17C} and R^{18C} are independently absent or hydrogen;

R^{26A} and R^{27A} are independently $-C\equiv N$ or an optionally substituted substituent selected from the group consisting of C_{2-8} organylcarbonyl, C_{2-8} alkoxycarbonyl and C_{2-8} organylaminocarbonyl;

R^{28A} is selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-24} -alkyl, an optionally substituted C_{2-24} alkenyl, an optionally substituted C_{2-24} alkynyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl and an optionally substituted C_{3-6} cycloalkenyl;

R^{30A} and R^{31A} are independently selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-24} -alkyl, an optionally substituted C_{2-24} alkenyl, an optionally substituted C_{2-24} alkynyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl and an optionally substituted C_{3-6} cycloalkenyl;

for Formula (III), ----- is a single bond or a double bond;

when ----- is a single bond, each R^{7C} and each R^{8C} is independently hydrogen or halogen; and

when ----- is a double bond, each R^{7C} is absent and each R^{8C} is independently hydrogen or halogen;

R^{11A} and R^{12C} are independently an optionally substituted C_{1-24} -alkyl;

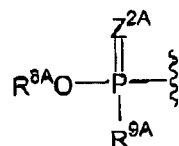
m and n are independently 0 or 1;

p and q are independently selected from the group consisting of 1, 2 and 3;

r is 1 or 2;

Z^{1A} , Z^{2A} , Z^{3A} , Z^{4A} , Z^{1B} , Z^{2B} and Z^{1C} are independently O or S; and

provided that when the dashed line (-----) of Formula (I) is absent; R^{1A} is



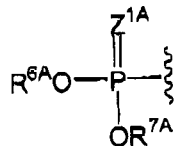
wherein R^{8A} is an unsubstituted C_{1-4} alkyl or phenyl optionally para-substituted with a halogen or methyl and R^{9A} is methyl ester, ethyl ester, isopropyl ester, n-butyl ester, benzyl ester or phenyl ester of an amino acid selected from the group consisting of glycine, alanine, valine, leucine, phenylalanine, tryptophan, methionine and proline; R^{3A} is OH; R^{4A} is fluoro; R^{5A} is fluoro or hydrogen; and B^{1A} is an unsubstituted uracil; then R^{2A} cannot be $-OCH_3$;

provided that when the dashed line (-----) of Formula (I) is absent; R^{1A} is H; R^{3A} is OH; R^{4A} is fluoro; R^{5A} is fluoro; and B^{1A} is an unsubstituted cytosine; then R^{2A} cannot be allenyl;

provided that when the dashed line (-----) of Formula (I) is absent; R^{1A} is H; R^{3A} is OH; R^{4A} is fluoro; R^{5A} is hydrogen; and B^{1A} is an unsubstituted thymine; then R^{2A} cannot be C_1 alkyl substituted with an N-amido; and

provided that when the dashed line (-----) of Formula (I) is absent; R^{1A} is H; R^{3A} is OH; R^{4A} is fluoro; R^{5A} is fluoro; and B^{1A} is an unsubstituted cytosine; then R^{2A} cannot be ethynyl.

2. The compound of Claim 1, wherein the compound is a compound of Formula (I).



3. The compound of Claim 2, wherein R^{1A} is

4. The compound of Claim 3, wherein R^{6A} and R^{7A} are both hydrogen.

5. The compound of Claim 3, wherein R^{6A} and R^{7A} are both absent.

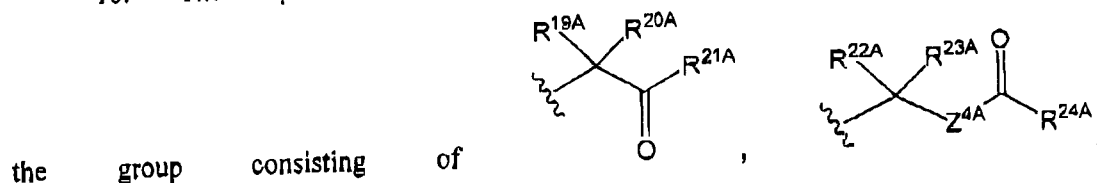
6. The compound of Claim 3, wherein one of R^{6A} and R^{7A} is hydrogen, and the other of R^{6A} and R^{7A} is selected from the group consisting of an optionally substituted C_{1-24} alkyl, an optionally substituted C_{2-24} alkenyl, an optionally substituted C_{2-24} alkynyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkenyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl and an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl).

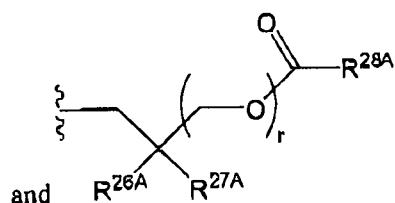
7. The compound of Claim 6, wherein the other of R^{6A} and R^{7A} is an optionally substituted C_{1-24} alkyl.

8. The compound of Claim 3, wherein both R^{6A} and R^{7A} are independently selected from the group consisting of an optionally substituted C_{1-24} alkyl, an optionally substituted C_{2-24} alkenyl, an optionally substituted C_{2-24} alkynyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkenyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl and an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl).

9. The compound of Claim 8, wherein both R^{6A} and R^{7A} are an optionally substituted C_{1-24} alkyl.

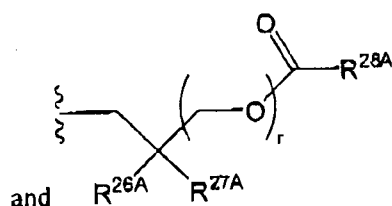
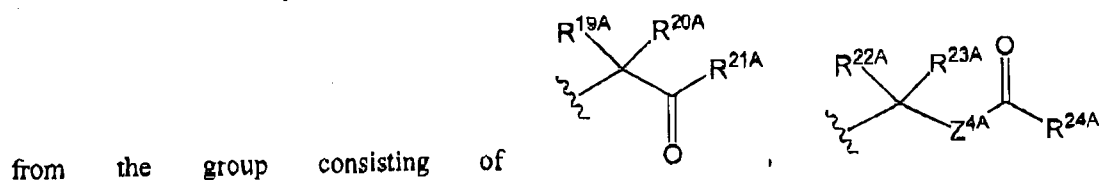
10. The compound of Claim 3, wherein at least one of R^{6A} and R^{7A} are selected from





; and the other of R^{6A} and R^{7A} is selected from the group consisting of absent, hydrogen, an optionally substituted C_{1-24} alkyl, an optionally substituted C_{2-24} alkenyl, an optionally substituted C_{2-24} alkynyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkenyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl and an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl).

11. The compound of Claim 3, wherein both R^{6A} and R^{7A} are independently selected



12. The compound of any one of Claims 10-11, wherein both R^{26A} and R^{27A} are an optionally substituted C_{2-8} organylcarbonyl.

13. The compound of Claim 12, wherein the optionally substituted C_{1-8} organylcarbonyl is $-C(=O)CH_3$.

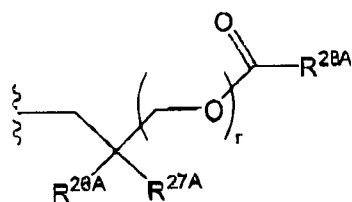
14. The compound of any one of Claims 10-11, wherein both R^{26A} and R^{27A} are an optionally substituted C_{2-8} alkoxycarbonyl.

15. The compound of Claim 14, wherein the optionally substituted C_{1-8} alkoxycarbonyl is $-C(=O)OCH_2CH_3$.

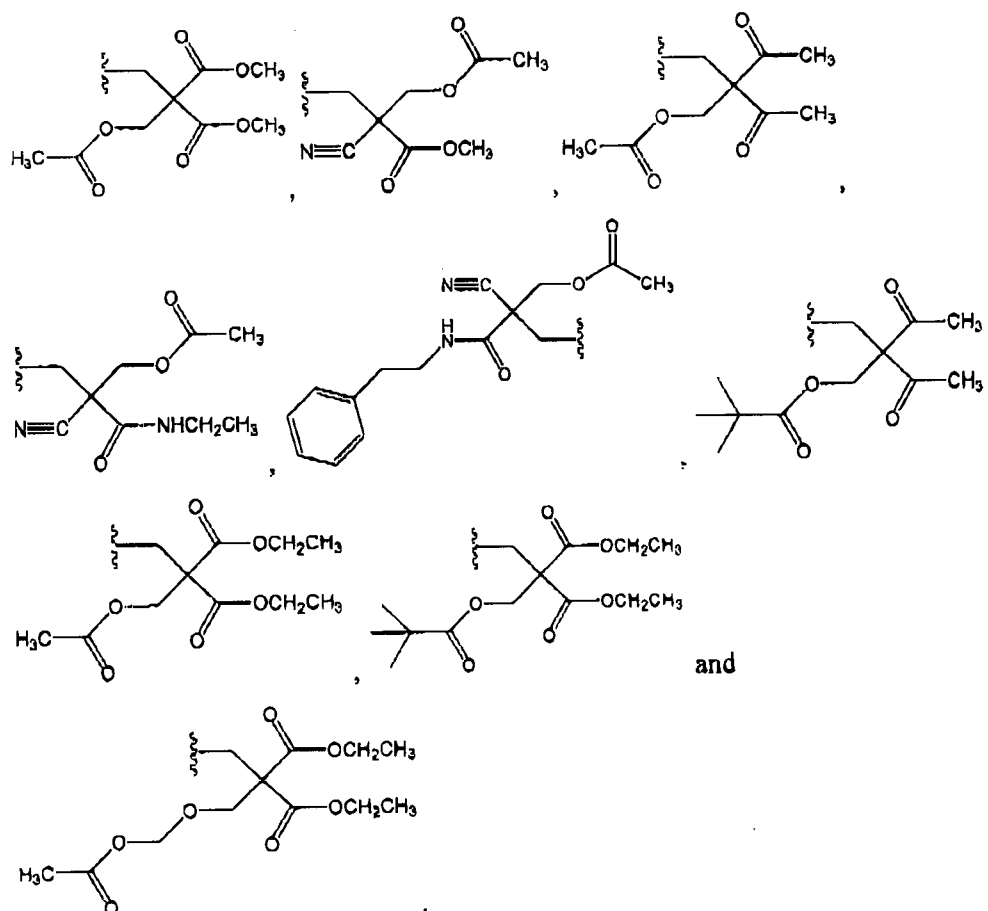
16. The compound of Claim 14, wherein the optionally substituted C_{1-8} alkoxycarbonyl is $-C(=O)OCH_3$.

17. The compound of any one of Claims 10-16, wherein R^{28A} is an optionally substituted C_{1-4} -alkyl

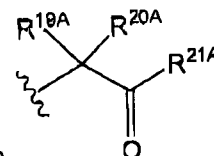
18. The compound of any one of Claims 10-11, wherein



is selected from the group consisting of:

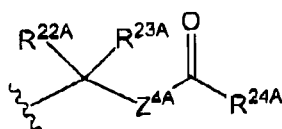


19. The compound of Claim 3, wherein R^{6A} and R^{7A} are both an optionally substituted C_{1-24} alkyl.
20. The compound of Claim 3, wherein R^{6A} and R^{7A} are both an optionally substituted C_{2-24} alkenyl.
21. The compound of Claim 3, wherein R^{6A} and R^{7A} are both $-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ alkyl.
22. The compound of Claim 3, wherein R^{6A} and R^{7A} are both $-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ alkenyl.
23. The compound of Claim 3, wherein R^{6A} and R^{7A} are both an optionally substituted aryl.
24. The compound of Claim 3, wherein R^{6A} and R^{7A} are both an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl).

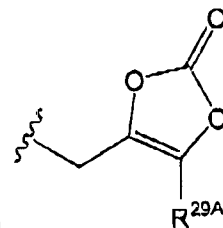
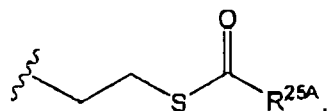


25. The compound of Claim 3, wherein R^{6A} and R^{7A} are both

26. The compound of Claim 3, wherein R^{6A} and R^{7A} are both

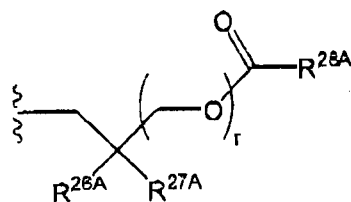


27. The compound of Claim 3, wherein R^{6A} and R^{7A} are both



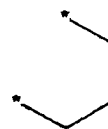
28. The compound of Claim 3, wherein R^{6A} and R^{7A} are both

29. The compound of Claim 3, wherein R^{6A} and R^{7A} are both



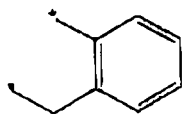
30. The compound of Claim 3, wherein R^{6A} and R^{7A} can be taken together to form a

moiety selected from the group consisting of an optionally substituted



and an

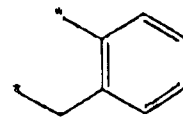
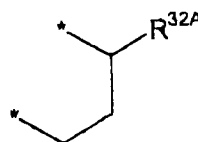
optionally substituted

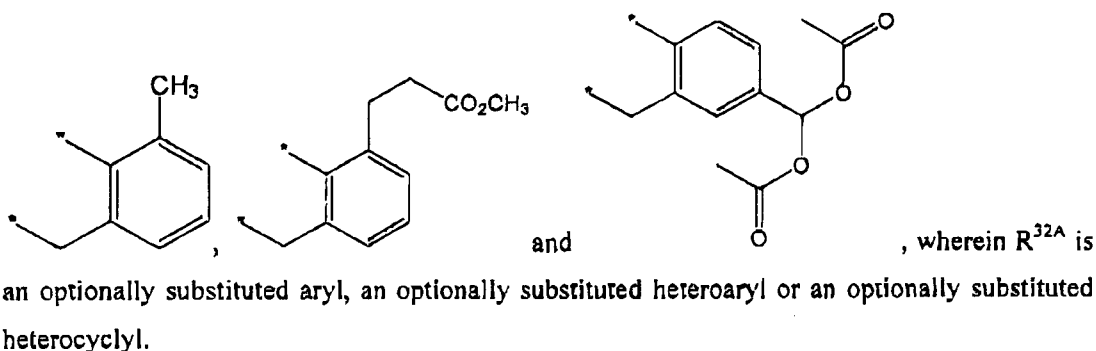


, wherein the oxygens connected to R^{6A} and R^{7A} , the phosphorus and the moiety form a six-membered to ten-membered ring system.

31. The compound of Claim 30, wherein R^{6A} and R^{7A} can be taken together to form a

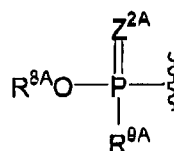
moiety selected from the group consisting of





32. The compound of any one of Claims 2-31, wherein Z^{1A} is O.

33. The compound of any one of Claims 2-31, wherein Z^{1A} is S.



34. The compound of Claim 2, wherein R^{1A} is

35. The compound of Claim 34, wherein R^{8A} is selected from the group consisting of absent, hydrogen, an optionally substituted C_{1-24} alkyl, an optionally substituted C_{2-24} alkenyl, an optionally substituted C_{2-24} alkynyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl and an optionally substituted C_{3-6} cycloalkenyl; and R^{9A} is independently selected from the group consisting of an optionally substituted C_{1-24} alkyl, an optionally substituted C_{2-24} alkenyl, an optionally substituted C_{2-24} alkynyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl and an optionally substituted C_{3-6} cycloalkenyl.

36. The compound of Claim 35, wherein R^{8A} is hydrogen, and R^{9A} is an optionally substituted C_{1-6} alkyl.

37. The compound of Claim 34, wherein R^{8A} is hydrogen, and R^{9A} is $NR^{30A}R^{31A}$, wherein R^{30A} and R^{31A} are independently selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-24} alkyl, an optionally substituted C_{2-24} alkenyl, an optionally substituted C_{2-24} alkynyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl and an optionally substituted C_{3-6} cycloalkenyl.

38. The compound of Claim 34, wherein R^{8A} is absent or hydrogen; and R^{9A} is an optionally substituted N-linked amino acid or an optionally substituted N-linked amino acid ester derivative.

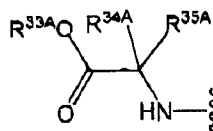
39. The compound of Claim 34, wherein R^{8A} is an optionally substituted aryl; and R^{9A} is an optionally substituted N-linked amino acid or an optionally substituted N-linked amino acid ester derivative.

40. The compound of Claim 38 or 39, wherein R^{9A} is selected from the group consisting of alanine, asparagine, aspartate, cysteine, glutamate, glutamine, glycine, proline,

serine, tyrosine, arginine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, threonine, tryptophan, valine and ester derivatives thereof.

41. The compound of Claim 40, wherein R^{9A} is selected from the group consisting of alanine isopropyl ester, alanine cyclohexyl ester, alanine neopentyl ester, valine isopropyl ester and leucine isopropyl ester.

42. The compound of Claim 38 or 39, wherein R^{9A} has the structure



wherein R^{33A} is selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-6} -alkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl) and an optionally substituted haloalkyl; R^{34A} is selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{1-6} haloalkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted C_6 aryl, an optionally substituted C_{10} aryl and an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl); and R^{35A} is hydrogen or an optionally substituted C_{1-4} -alkyl; or R^{34A} and R^{35A} are taken together to form an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl.

43. The compound of Claim 42, wherein R^{34A} is an optionally substituted C_{1-6} -alkyl.

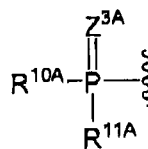
44. The compound of Claim 43, wherein the optionally substituted C_{1-6} -alkyl is methyl.

45. The compound of any one of Claims 42 to 44, wherein R^{35A} is hydrogen.

46. The compound of any one of Claims 42 to 45, wherein R^{33A} is an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl or an optionally substituted benzyl.

47. The compound of any one of Claims 34-46, wherein Z^{2A} is O.

48. The compound of any one of Claims 34-46, wherein Z^{2A} is S.



49. The compound of Claim 2, wherein R^{1A} is

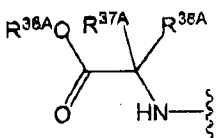
50. The compound of Claim 49, wherein R^{10A} and R^{11A} are both an optionally substituted N-linked amino acid or an optionally substituted N-linked amino acid ester derivative.

51. The compound of Claim 50, wherein R^{10A} and R^{11A} are independently selected from selected from the group consisting of alanine, asparagine, aspartate, cysteine, glutamate,

glutamine, glycine, proline, serine, tyrosine, arginine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, threonine, tryptophan, valine and ester derivatives thereof.

52. The compound of Claim 51, wherein R^{10A} and R^{11A} are independently selected from the group consisting of alanine isopropyl ester, alanine cyclohexyl ester, alanine neopentyl ester, valine isopropyl ester and leucine isopropyl ester.

53. The compound of Claim 50, wherein R^{10A} and R^{11A} are independently have the

structure  wherein R^{36A} is selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-6} -alkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl) and an optionally substituted haloalkyl; R^{37A} is selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{1-6} haloalkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted C_6 aryl, an optionally substituted C_{10} aryl and an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl); and R^{38A} is hydrogen or an optionally substituted C_{1-4} -alkyl; or R^{37A} and R^{38A} are taken together to form an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl.

54. The compound of Claim 53, wherein R^{37A} is an optionally substituted C_{1-6} -alkyl.

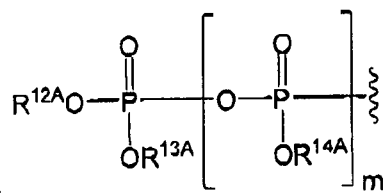
55. The compound of Claim 54, wherein the optionally substituted C_{1-6} -alkyl is methyl.

56. The compound of any one of Claims 53-55, wherein R^{38A} is hydrogen.

57. The compound of any one of Claims 53-56, wherein R^{36A} is an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl or an optionally substituted benzyl.

58. The compound of any one of Claims 49-57, wherein Z^{3A} is O.

59. The compound of any one of Claims 49-57, wherein Z^{3A} is S.



60. The compound of Claim 2, wherein R^{6A} is

61. The compound of Claim 60, wherein m is 0, and R^{12A} and R^{13A} are independently absent or hydrogen.

62. The compound of Claim 60, wherein m is 1, and R^{12A} , R^{13A} and R^{14A} are independently absent or hydrogen.

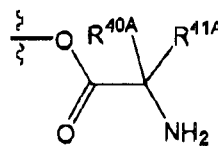
63. The compound of Claim 2, wherein R^{1A} is H.

64. The compound of Claim 2, wherein R^{1A} is an optionally substituted acyl.

65. The compound of Claim 64, wherein the optionally substituted acyl is $-C(=O)R^{39A}$, wherein R^{39A} is selected from the group consisting of an optionally substituted C_{1-12} alkyl, an optionally substituted C_{2-12} alkenyl, an optionally substituted C_{2-12} alkynyl, an optionally substituted C_{3-8} cycloalkyl, an optionally substituted C_{5-8} cycloalkenyl, an optionally substituted C_{6-10} aryl, an optionally substituted heteroaryl, an optionally substituted heterocyclyl, an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl), an optionally substituted heteroaryl(C_{1-6} alkyl) and an optionally substituted heterocyclyl(C_{1-6} alkyl).

66. The compound of Claim 65, wherein R^{39A} is substituted or unsubstituted C_{1-12} alkyl.

67. The compound of Claim 2, wherein R^{1A} is an optionally substituted O-linked amino acid.



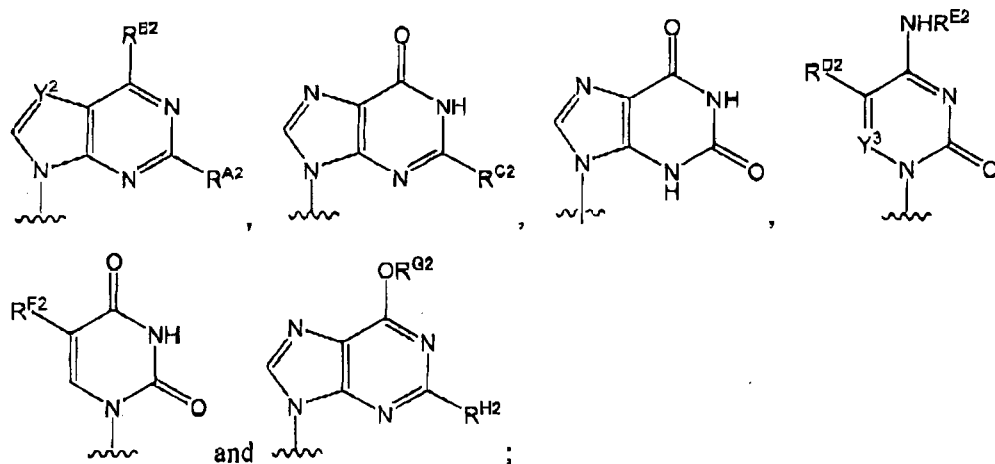
68. The compound of Claim 2, wherein R^{1A} is selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{1-6} haloalkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted C_6 aryl, an optionally substituted C_{10} aryl and an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl); and R^{41A} is hydrogen or an optionally substituted C_{1-4} -alkyl; or R^{40A} and R^{41A} are taken together to form an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl.

69. The compound of Claim 68, wherein R^{40A} is an optionally substituted C_{1-6} -alkyl.

70. The compound of Claim 69, wherein the optionally substituted C_{1-6} -alkyl is methyl.

71. The compound of any one of Claims 68-70, wherein R^{41A} is hydrogen.

72. The compound of any one of Claims 2-71, wherein B^{1A} is selected from the group consisting of:



wherein:

R^{A2} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen and NHR^{J2} , wherein R^{J2} is selected from the group consisting of hydrogen, $-C(=O)R^{K2}$ and $-C(=O)OR^{L2}$;

R^{B2} is halogen or NHR^{W2} , wherein R^{W2} is selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{2-6} alkenyl, an optionally substituted C_{3-8} cycloalkyl, $-C(=O)R^{M2}$ and $-C(=O)OR^{N2}$;

R^{C2} is hydrogen or NHR^{O2} , wherein R^{O2} is selected from the group consisting of hydrogen, $-C(=O)R^{P2}$ and $-C(=O)OR^{Q2}$;

R^{D2} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{2-6} alkenyl and an optionally substituted C_{2-6} alkynyl;

R^{E2} is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{3-8} cycloalkyl, $-C(=O)R^{R2}$ and $-C(=O)OR^{S2}$;

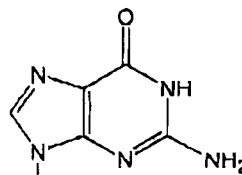
R^{F2} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{2-6} alkenyl and an optionally substituted C_{2-6} alkynyl;

Y^2 and Y^3 are independently N or CR^{I2} , wherein R^{I2} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{2-6} alkenyl and an optionally substituted C_{2-6} alkynyl;

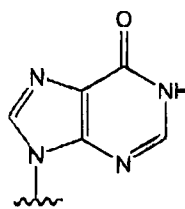
R^{G2} is an optionally substituted C_{1-6} alkyl;

R^{H2} is hydrogen or NHR^{T2} , wherein R^{T2} is independently selected from the group consisting of hydrogen, $-C(=O)R^{U2}$ and $-C(=O)OR^{V2}$; and

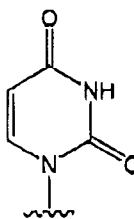
R^{K2} , R^{L2} , R^{M2} , R^{N2} , R^{P2} , R^{Q2} , R^{R2} , R^{S2} , R^{U2} and R^{V2} are independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl, heteroalicycyl, aryl(C_{1-6} alkyl), heteroaryl(C_{1-6} alkyl) and heteroalicycyl(C_{1-6} alkyl).



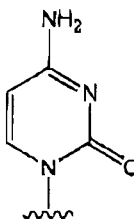
73. The compound of Claim 72, wherein B^{1A} is



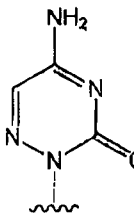
74. The compound of Claim 72, wherein B^{1A} is



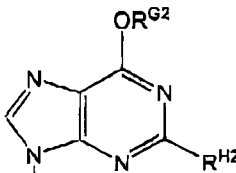
75. The compound of Claim 72, wherein B^{1A} is



76. The compound of Claim 72, wherein B^{1A} is



77. The compound of Claim 72, wherein B^{1A} is

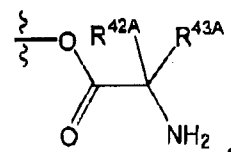


78. The compound of Claim 72, wherein B^{1A} is

79. The compound of any one of Claims 2-78, wherein the dashed line (-----) is absent, R^{2A} is selected from the group consisting of an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an

optionally substituted C₂₋₆ alkenyl, an optionally substituted C₂₋₆ alkynyl, an optionally substituted C₃₋₆ cycloalkyl, an optionally substituted -O-C₁₋₆ alkyl, an optionally substituted -O-C₃₋₆ alkenyl, an optionally substituted -O-C₃₋₆ alkynyl and cyano, and R^{3A} is selected from the group consisting of OH, -OC(=O)R^A and an optionally substituted O-linked amino acid.

80. The compound of Claim 79, wherein R^{2A} is an optionally substituted C₁₋₆ alkyl.
81. The compound of Claim 80, wherein R^{2A} is unsubstituted C₁₋₆ alkyl.
82. The compound of Claim 79, wherein R^{2A} is an optionally substituted C₂₋₆ alkenyl.
83. The compound of Claim 82, wherein R^{2A} is unsubstituted C₂₋₆ alkenyl.
84. The compound of Claim 79, wherein R^{2A} is an optionally substituted C₂₋₆ alkynyl.
85. The compound of Claim 84, wherein R^{2A} is unsubstituted C₂₋₆ alkynyl.
86. The compound of Claim 79, wherein R^{2A} is an optionally substituted C₃₋₆ cycloalkyl.
87. The compound of Claim 79, wherein R^{2A} is an optionally substituted -O-C₁₋₆ alkyl.
88. The compound of Claim 87, wherein R^{2A} is unsubstituted -O-C₁₋₆ alkyl.
89. The compound of Claim 79, wherein R^{2A} is an optionally substituted -O-C₃₋₆ alkenyl.
90. The compound of Claim 89, wherein R^{2A} is unsubstituted -O-C₃₋₆ alkenyl.
91. The compound of Claim 79, wherein R^{2A} is an optionally substituted -O-C₃₋₆ alkynyl.
92. The compound of Claim 91, wherein R^{2A} is unsubstituted -O-C₃₋₆ alkynyl.
93. The compound of Claim 79, wherein R^{2A} is cyano.
94. The compound of any one of Claims 2-93, wherein R^{3A} is OH.
95. The compound of any one of Claims 2-93, wherein R^{3A} is -OC(=O)R^A.
96. The compound of Claim 95, wherein R^A is an optionally substituted C₁₋₈ alkyl.
97. The compound of any one of Claims 2-93, wherein R^{3A} is O-linked amino acid.
98. The compound of Claim 97, wherein the O-linked amino acid is selected from the group consisting of alanine, asparagine, aspartate, cysteine, glutamate, glutamine, glycine, proline, serine, tyrosine, arginine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, threonine, tryptophan and valine. Additional examples of suitable amino acids include, but are not limited to, ornithine, hypusine, 2-aminoisobutyric acid, dehydroalanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline, beta-alanine, alpha-ethyl-glycine, alpha-propyl-glycine and norleucine.



99. The compound of any one of Claims 2-93, wherein R^{3A} is R^{42A} , wherein R^{42A} is selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{1-6} haloalkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted C_6 aryl, an optionally substituted C_{10} aryl and an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl); and R^{43A} is hydrogen or an optionally substituted C_{1-4} -alkyl; or R^{42A} and R^{43A} are taken together to form an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl.

100. The compound of Claim 99, wherein R^{42A} is an optionally substituted C_{1-6} -alkyl.

101. The compound of Claim 100, wherein the optionally substituted C_{1-6} -alkyl is methyl.

102. The compound of any one of Claims 99-101, wherein R^{43A} is hydrogen.

103. The compound of any one of Claims 2-102, wherein R^{5A} is hydrogen.

104. The compound of any one of Claims 2-102, wherein R^{5A} is halogen.

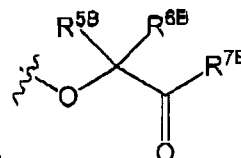
105. The compound of Claim 104, wherein R^{5A} is fluoro.

106. The compound of any one of Claims 2-105, wherein R^{4A} is fluoro.

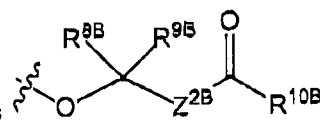
107. The compound of Claim 1, wherein the compound is a compound of Formula

(II).

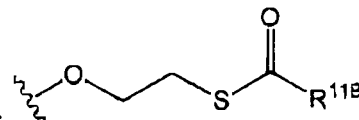
108. The compound of Claim 107, wherein R^{1B} is O^- or OH .



109. The compound of Claim 107, wherein R^{1B} is



110. The compound of Claim 107, wherein R^{1B} is

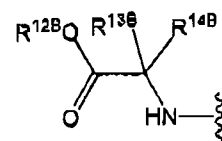


111. The compound of Claim 107, wherein R^{1B} is

112. The compound of Claim 107, wherein R^{1B} is an optionally substituted N-linked amino acid or an optionally substituted N-linked amino acid ester derivative.

113. The compound of Claim 112, wherein R^{1B} is selected from the group consisting of alanine, asparagine, aspartate, cysteine, glutamate, glutamine, glycine, proline, serine, tyrosine, arginine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, threonine, tryptophan, valine and ester derivatives thereof.

114. The compound of Claim 113, wherein R^{1B} is selected from the group consisting of alanine isopropyl ester, alanine cyclohexyl ester, alanine neopentyl ester, valine isopropyl ester and leucine isopropyl ester.



115. The compound of Claim 112, wherein R^{1B} has the structure wherein R^{12B} is selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-6} -alkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl) and an optionally substituted haloalkyl; R^{13B} is selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{1-6} haloalkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted C_6 aryl, an optionally substituted C_{10} aryl and an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl); and R^{14B} is hydrogen or an optionally substituted C_{1-4} -alkyl; or R^{13B} and R^{14B} are taken together to form an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl.

116. The compound of Claim 115, wherein R^{13B} is an optionally substituted C_{1-6} -alkyl.

117. The compound of Claim 116, wherein the optionally substituted C_{1-6} -alkyl is methyl.

118. The compound of any one of Claims 115-117, wherein R^{14B} is hydrogen.

119. The compound of any one of Claims 115-118, wherein R^{12B} is an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl or an optionally substituted benzyl.

120. The compound of any one of Claims 107-119, wherein R^{2B} is an optionally substituted C_{1-6} alkyl.

121. The compound of Claim 120, wherein R^{2B} is unsubstituted C_{1-6} alkyl.

122. The compound of any one of Claims 107-119, wherein R^{2B} is an optionally substituted C_{2-6} alkenyl.

123. The compound of Claim 122, wherein R^{2B} is unsubstituted C_{2-6} alkenyl.

124. The compound of any one of Claims 107-119, wherein R^{2B} is an optionally substituted C_{2-6} alkynyl.

125. The compound of Claim 124, wherein R^{2B} is unsubstituted C_{2-6} alkynyl.

126. The compound of any one of Claims 107-119, wherein R^{2B} is an optionally substituted $-O-C_{1-6}$ alkyl.

127. The compound of Claim 126, wherein R^{2B} is unsubstituted $-O-C_{1-6}$ alkyl.

128. The compound of any one of Claims 107-119, wherein R^{2B} is an optionally substituted $-O-C_{3-6}$ alkenyl.

129. The compound of Claim 128, wherein R^{2B} is unsubstituted $-O-C_{3-6}$ alkenyl.

130. The compound of any one of Claims 107-119, wherein R^{2B} is an optionally substituted $-O-C_{3-6}$ alkynyl.

131. The compound of Claim 130, wherein R^{2B} is unsubstituted $-O-C_{3-6}$ alkynyl.

132. The compound of any one of Claims 107-119, wherein R^{2B} is an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl.

133. The compound of any one of Claims 107-119, wherein R^{2B} is cyano.

134. The compound of any one of Claims 107-133, wherein R^{4B} is hydrogen.

135. The compound of any one of Claims 107-133, wherein R^{4B} is halogen.

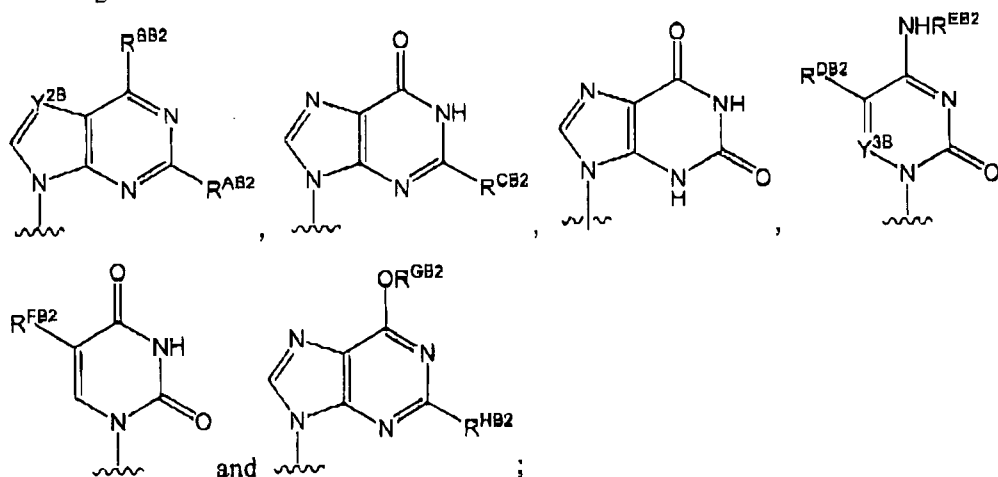
136. The compound of Claim 135, wherein R^{4B} is fluoro.

137. The compound of any one of Claims 107-136, wherein R^{3B} is fluoro.

138. The compound of any one of Claims 107-137, wherein Z^{1B} is O.

139. The compound of any one of Claims 107-137, wherein Z^{1B} is S.

140. The compound of any one of Claims 107-139, wherein B^{1B} is selected from the group consisting of:



wherein:

R^{AB2} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen and NHR^{1B2} , wherein R^{1B2} is selected from the group consisting of hydrogen, $-C(=O)R^{KB2}$ and $-C(=O)OR^{LB2}$;

R^{BB2} is halogen or NHR^{WB2} , wherein R^{WB2} is selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{2-6} alkenyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, $-C(=O)R^{MB2}$ and $-C(=O)OR^{NB2}$;

R^{CB2} is hydrogen or NHR^{OB2} , wherein R^{OB2} is selected from the group consisting of hydrogen, $-C(=O)R^{FB2}$ and $-C(=O)OR^{QB2}$;

R^{DB2} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{2-6} alkenyl and an optionally substituted C_{2-6} alkynyl;

R^{EB2} is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{3-8} cycloalkyl, $-C(=O)R^{RB2}$ and $-C(=O)OR^{SB2}$;

R^{FB2} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{2-6} alkenyl and an optionally substituted C_{2-6} alkynyl;

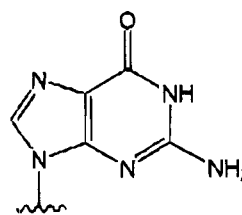
Y^{2B} and Y^{3B} are independently N or CR^{IB2} , wherein R^{IB2} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, an optionally substituted C_{1-6} -alkyl, an optionally substituted C_{2-6} -alkenyl and an optionally substituted C_{2-6} -alkynyl;

R^{GB2} is an optionally substituted C_{1-6} alkyl;

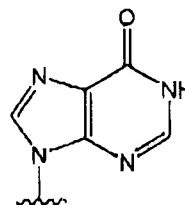
R^{IB2} is hydrogen or NHR^{TB2} , wherein R^{TB2} is independently selected from the group consisting of hydrogen, $-C(=O)R^{UB2}$ and $-C(=O)OR^{VB2}$; and

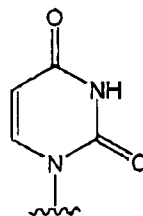
R^{KB2} , R^{LB2} , R^{MB2} , R^{NB2} , R^{PB2} , R^{QB2} , R^{RB2} , R^{SB2} , R^{UB2} and R^{VB2} are independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl, heteroalicycyl, aryl(C_{1-6} alkyl), heteroaryl(C_{1-6} alkyl) and heteroalicycyl(C_{1-6} alkyl).

141. The compound of Claim 140, wherein B^{1B} is

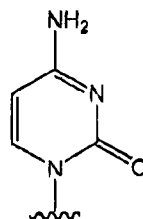


142. The compound of Claim 140, wherein B^{1B} is

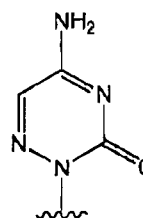




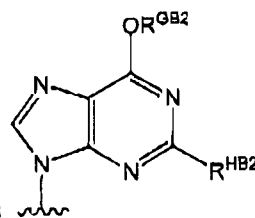
143. The compound of Claim 140, wherein B^{1B} is .



144. The compound of Claim 140, wherein B^{1B} is .



145. The compound of Claim 140, wherein B^{1B} is .

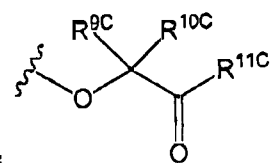


146. The compound of Claim 140, wherein B^{1B} is .

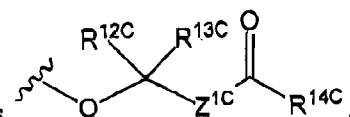
147. The compound of Claim 1, wherein the compound is a compound of Formula (III).

148. The compound of Claim 147, wherein R^{1C} is O⁻ or OH.

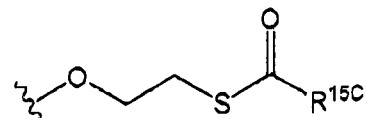
149. The compound of Claim 147, wherein R^{1C} is an optionally substituted C₁₋₆ alkoxy.



150. The compound of Claim 147, wherein R^{1C} is .



151. The compound of Claim 147, wherein R^{1C} is .



152. The compound of Claim 147, wherein R^{1C} is .

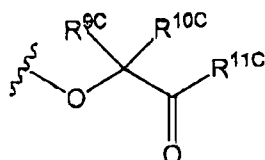
153. The compound of Claim 147, wherein R^{1C} is an optionally substituted N-linked amino acid.

154. The compound of Claim 147, wherein R^{1C} is an optionally substituted N-linked amino acid ester derivative.

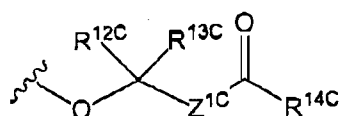
155. The compound of any one of Claims 147-154, wherein R^{2C} is O^- or OH .

156. The compound of any one of Claims 147-154, wherein R^{2C} is an optionally substituted C_{1-6} alkoxy.

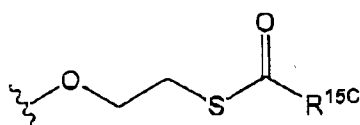
157. The compound of any one of Claims 147-154, wherein R^{2C} is



158. The compound of any one of Claims 147-154, wherein R^{2C} is



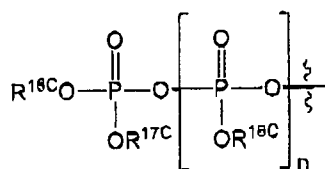
159. The compound of any one of Claims 147-154, wherein R^{2C} is



160. The compound of any one of Claims 147-154, wherein R^{2C} is an optionally substituted N-linked amino acid.

161. The compound of any one of Claims 147-154, wherein R^{2C} is an optionally substituted N-linked amino acid ester derivative.

162. The compound of any one of Claim 147, wherein R^{1C} is



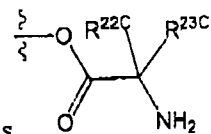
and R^{2C} is O^- or OH ; wherein R^{16C} , R^{17C} and R^{18C} is absent or hydrogen; and n is 0 or 1.

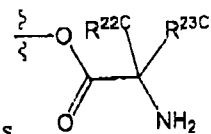
163. The compound of any one of Claims 147-162, wherein R^{3C} is an optionally substituted C_{1-6} alkyl.

164. The compound of Claim 163, wherein R^{3C} is unsubstituted C_{1-6} alkyl.

165. The compound of any one of Claims 147-162, wherein R^{3C} is an optionally substituted C_{2-6} alkenyl.

166. The compound of Claim 165, wherein R^{3C} is unsubstituted C_{2-6} alkenyl.
167. The compound of any one of Claims 147-162, wherein R^{3C} is an optionally substituted C_{2-6} alkynyl.
168. The compound of Claim 167, wherein R^{3C} is unsubstituted C_{2-6} alkynyl.
169. The compound of any one of Claims 147-162, wherein R^{3C} is an optionally substituted $-O-C_{1-6}$ alkyl.
170. The compound of Claim 169, wherein R^{3C} is unsubstituted $-O-C_{1-6}$ alkyl.
171. The compound of any one of Claims 147-162, wherein R^{3C} is an optionally substituted $-O-C_{3-6}$ alkenyl.
172. The compound of Claim 171, wherein R^{3C} is unsubstituted $-O-C_{3-6}$ alkenyl.
173. The compound of any one of Claims 147-162, wherein R^{3C} is an optionally substituted $-O-C_{3-6}$ alkynyl.
174. The compound of Claim 173, wherein R^{3C} is unsubstituted $-O-C_{3-6}$ alkynyl.
175. The compound of any one of Claims 147-162, wherein R^{3C} is an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl.
176. The compound of any one of Claims 147-162, wherein R^{3C} is cyano.
177. The compound of any one of Claims 147-176, wherein R^{4C} is OH.
178. The compound of any one of Claims 147-176, wherein R^{4C} is $-OC(=O)R^{nC}$.
179. The compound of Claim 178, wherein R^{nC} is an optionally substituted C_{1-8} alkyl.
180. The compound of any one of Claims 147-176, wherein R^{4C} is O-linked amino acid.
181. The compound of Claim 180, wherein the O-linked amino acid is selected from the group consisting of alanine, asparagine, aspartate, cysteine, glutamate, glutamine, glycine, proline, serine, tyrosine, arginine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, threonine, tryptophan and valine. Additional examples of suitable amino acids include, but are not limited to, ornithine, hypusine, 2-aminoisobutyric acid, dehydroalanine, gamma-aminobutyric acid, citrulline, beta-alanine, alpha-ethyl-glycine, alpha-propyl-glycine and norleucine.



182. The compound of any one of Claims 147, wherein R^{4C} is , wherein R^{22C} is selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{1-6} haloalkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted C_6 aryl, an optionally substituted C_{10} aryl and an optionally substituted

aryl(C₁₋₆ alkyl); and R^{23C} is hydrogen or an optionally substituted C₁₋₄-alkyl; or R^{22C} and R^{23C} are taken together to form an optionally substituted C₃₋₆ cycloalkyl.

183. The compound of Claim 182, wherein R^{22C} is an optionally substituted C₁₋₆-alkyl.

184. The compound of Claim 183, wherein the optionally substituted C₁₋₆-alkyl is methyl.

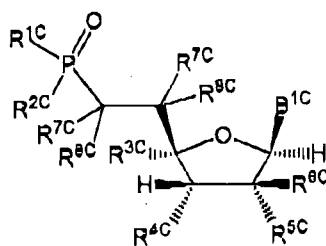
185. The compound of any one of Claims 182-184, wherein R^{23C} is hydrogen.

186. The compound of any one of Claims 147-185, wherein R^{6C} is halogen.

187. The compound of any one of Claims 147-185, wherein R^{6C} is hydrogen.

188. The compound of any one of Claims 147-187, wherein R^{5C} is fluoro.

189. The compound of any one of Claims 147-188, wherein ----- is a single bond



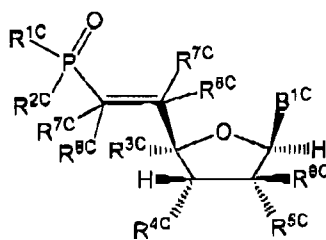
such that Formula (III) has the structure
each R^{8C} is independently hydrogen or halogen.

190. The compound of Claim 189, wherein the R^{7C} and the R^{8C} groups are all hydrogen.

191. The compound of Claim 189, wherein one R^{7C} is halogen, one R^{7C} is hydrogen and both R^{8C} groups are all hydrogen.

192. The compound of Claim 189, wherein one R^{7C} is halogen, one R^{7C} is hydrogen, one R^{8C} is halogen and one R^{8C} is hydrogen.

193. The compound of any one of Claims 147-188, wherein ----- is a double bond



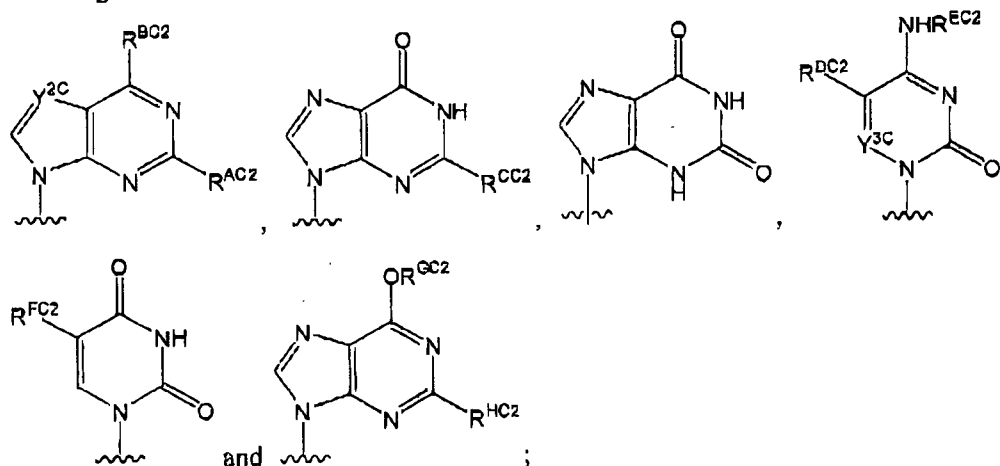
such that Formula (III) has the structure
absent and each R^{8C} is independently hydrogen or halogen.

194. The compound of Claim 193, wherein both R^{8C} groups are hydrogen.

195. The compound of Claim 193, wherein one R^{8C} is halogen and the other R^{8C} is hydrogen.

196. The compound of Claim 193, wherein both R^{8C} groups are halogen.

197. The compound of any one of Claims 147-196, wherein B^{1C} is selected from the group consisting of:



wherein:

R^{AC2} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen and NHR^{1C2}, wherein R^{1C2} is selected from the group consisting of hydrogen, -C(=O)R^{KC2} and -C(=O)OR^{LC2};

R^{BC2} is halogen or NHR^{WC2}, wherein R^{WC2} is selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C₁₋₆ alkyl, an optionally substituted C₂₋₆ alkenyl, an optionally substituted C₃₋₈ cycloalkyl, -C(=O)R^{MC2} and -C(=O)OR^{NC2};

R^{CC2} is hydrogen or NHR^{OC2}, wherein R^{OC2} is selected from the group consisting of hydrogen, -C(=O)R^{PC2} and -C(=O)OR^{QC2};

R^{DC2} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, an optionally substituted C₁₋₆ alkyl, an optionally substituted C₂₋₆ alkenyl and an optionally substituted C₂₋₆ alkynyl;

R^{EC2} is selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, an optionally substituted C₁₋₆ alkyl, an optionally substituted C₃₋₈ cycloalkyl, -C(=O)R^{RC2} and -C(=O)OR^{SC2};

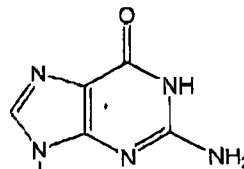
R^{FC2} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, an optionally substituted C₁₋₆ alkyl, an optionally substituted C₂₋₆ alkenyl and an optionally substituted C₂₋₆ alkynyl;

Y^{2C} and Y^{3C} are independently N or CR^{1C2}, wherein R^{1C2} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, an optionally substituted C₁₋₆-alkyl, an optionally substituted C₂₋₆-alkenyl and an optionally substituted C₂₋₆-alkynyl;

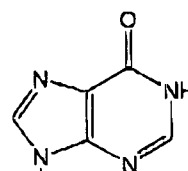
R^{GC2} is an optionally substituted C₁₋₆ alkyl;

R^{HC2} is hydrogen or NHR^{TC2} , wherein R^{TC2} is independently selected from the group consisting of hydrogen, $-C(=O)R^{UC2}$ and $-C(=O)OR^{VC2}$; and

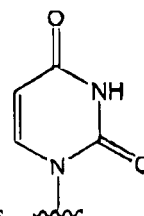
R^{KC2} , R^{LC2} , R^{MC2} , R^{NC2} , R^{PC2} , R^{QC2} , R^{RC2} , R^{SC2} , R^{UC2} and R^{VC2} are independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl, heteroalicycyl, aryl(C_{1-6} alkyl), heteroaryl(C_{1-6} alkyl) and heteroalicycyl(C_{1-6} alkyl).



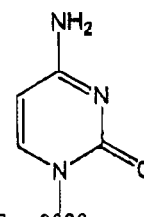
198. The compound of Claim 197, wherein B^{1C} is



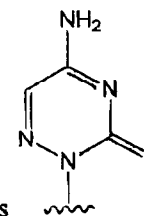
199. The compound of Claim 197, wherein B^{1C} is



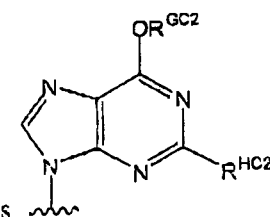
200. The compound of Claim 197, wherein B^{1C} is



201. The compound of Claim 197, wherein B^{1C} is

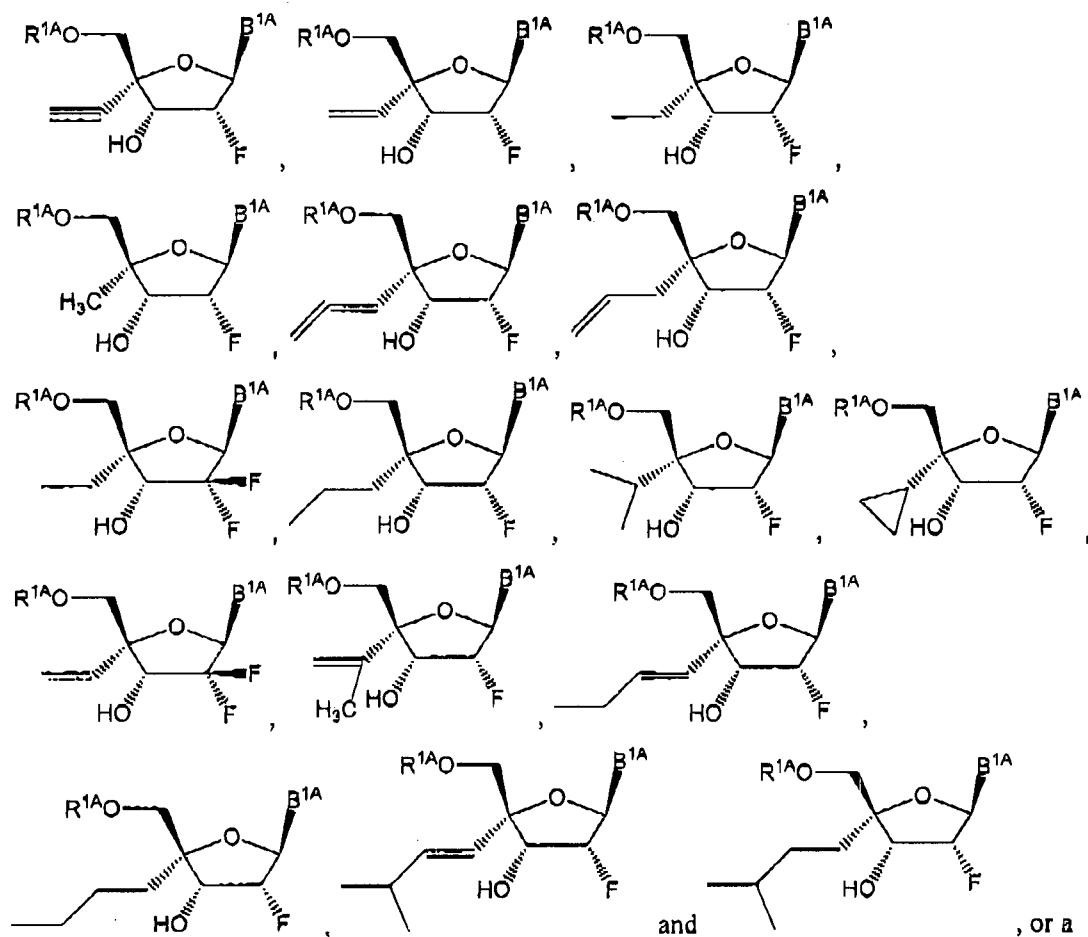


202. The compound of Claim 197, wherein B^{1C} is



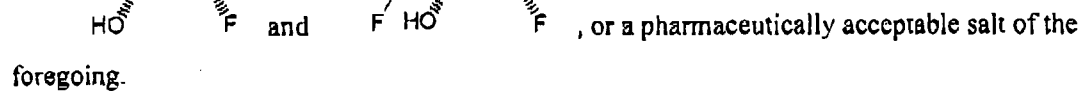
203. The compound of Claim 197, wherein B^{1C} is

204. The compound of Claim 1, wherein the compound of Formula (I) is selected from the group consisting of:

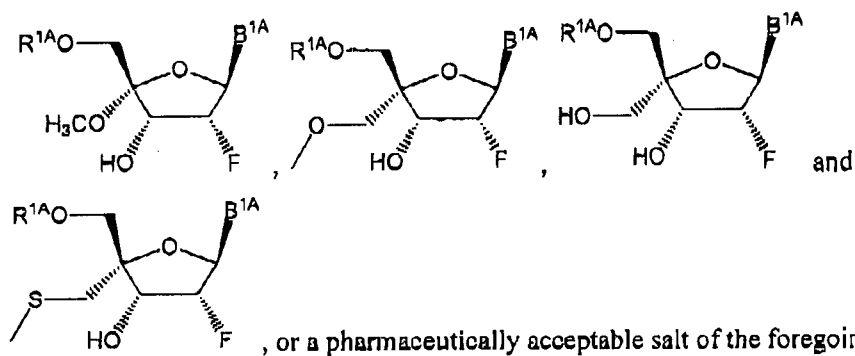


pharmaceutically acceptable salt of the foregoing

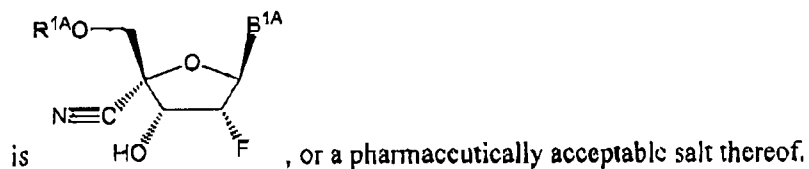
205. The compound of Claim 1, wherein the compound of Formula (I) is selected from the group consisting of:



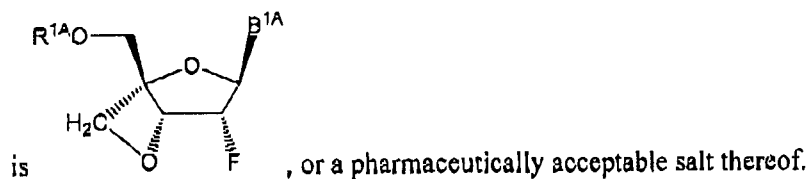
the group consisting of:



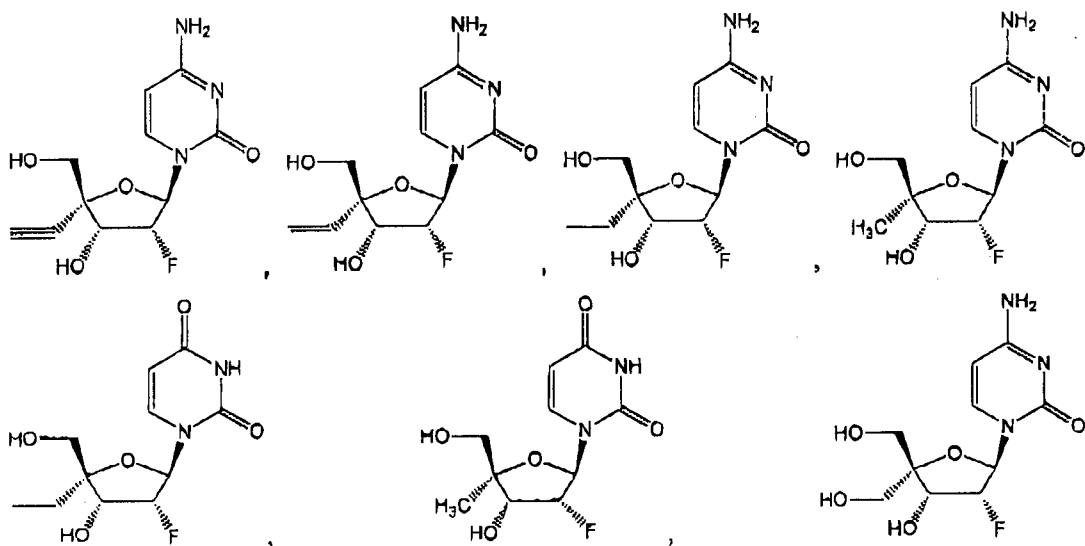
207. The compound of Claim 1, wherein the compound of Formula (I)

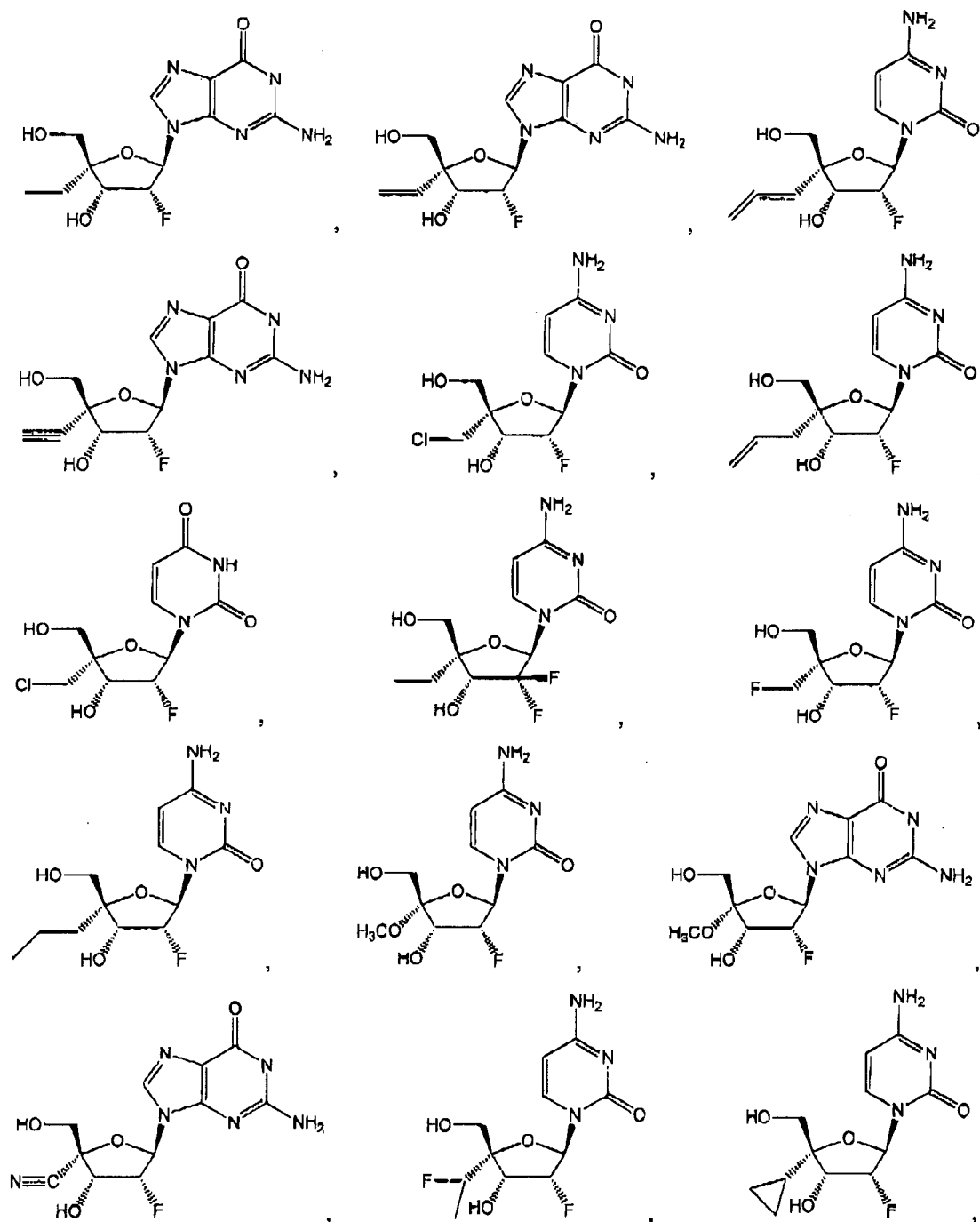


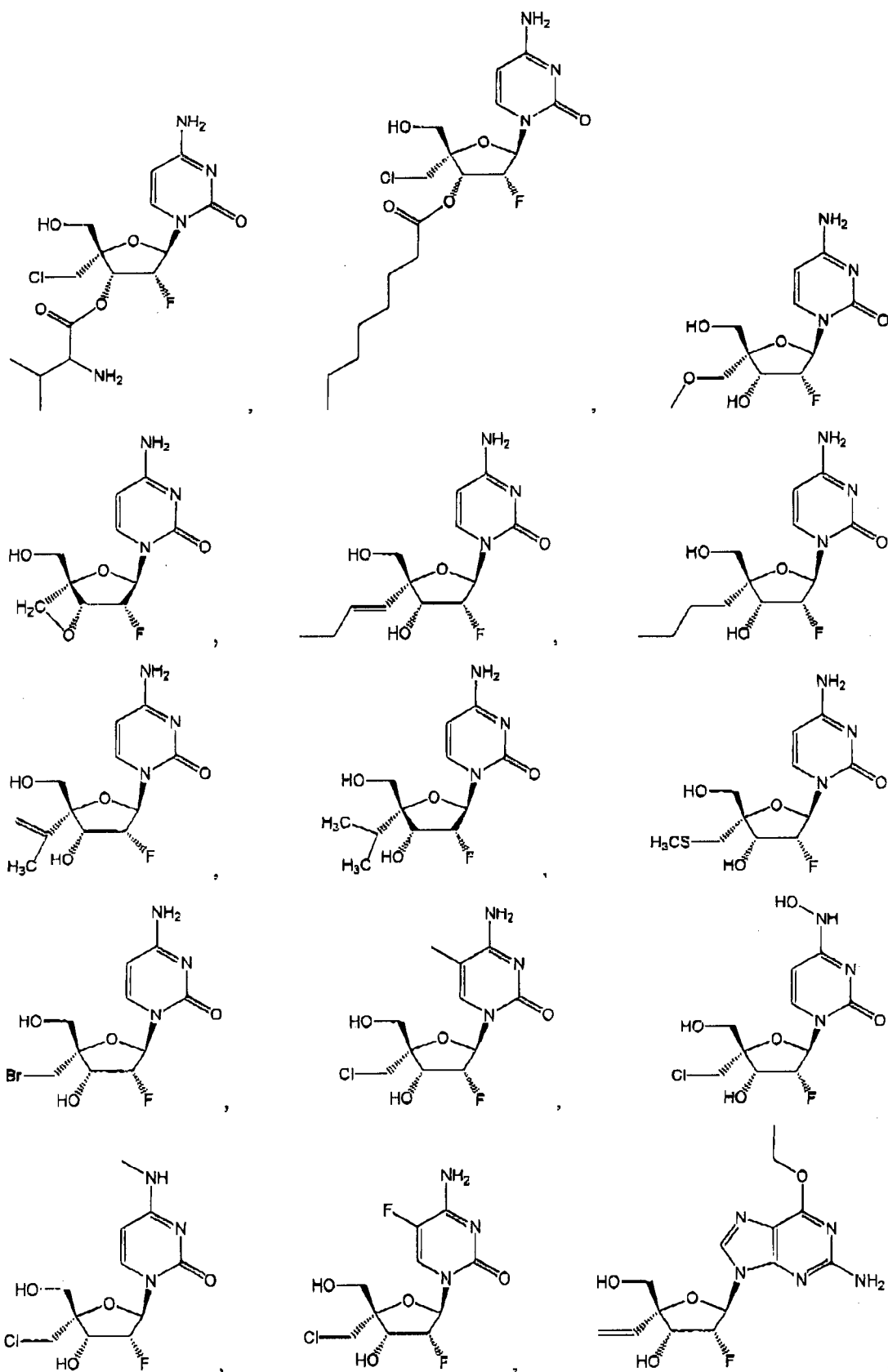
208. The compound of Claim 1, wherein the compound of Formula (I)

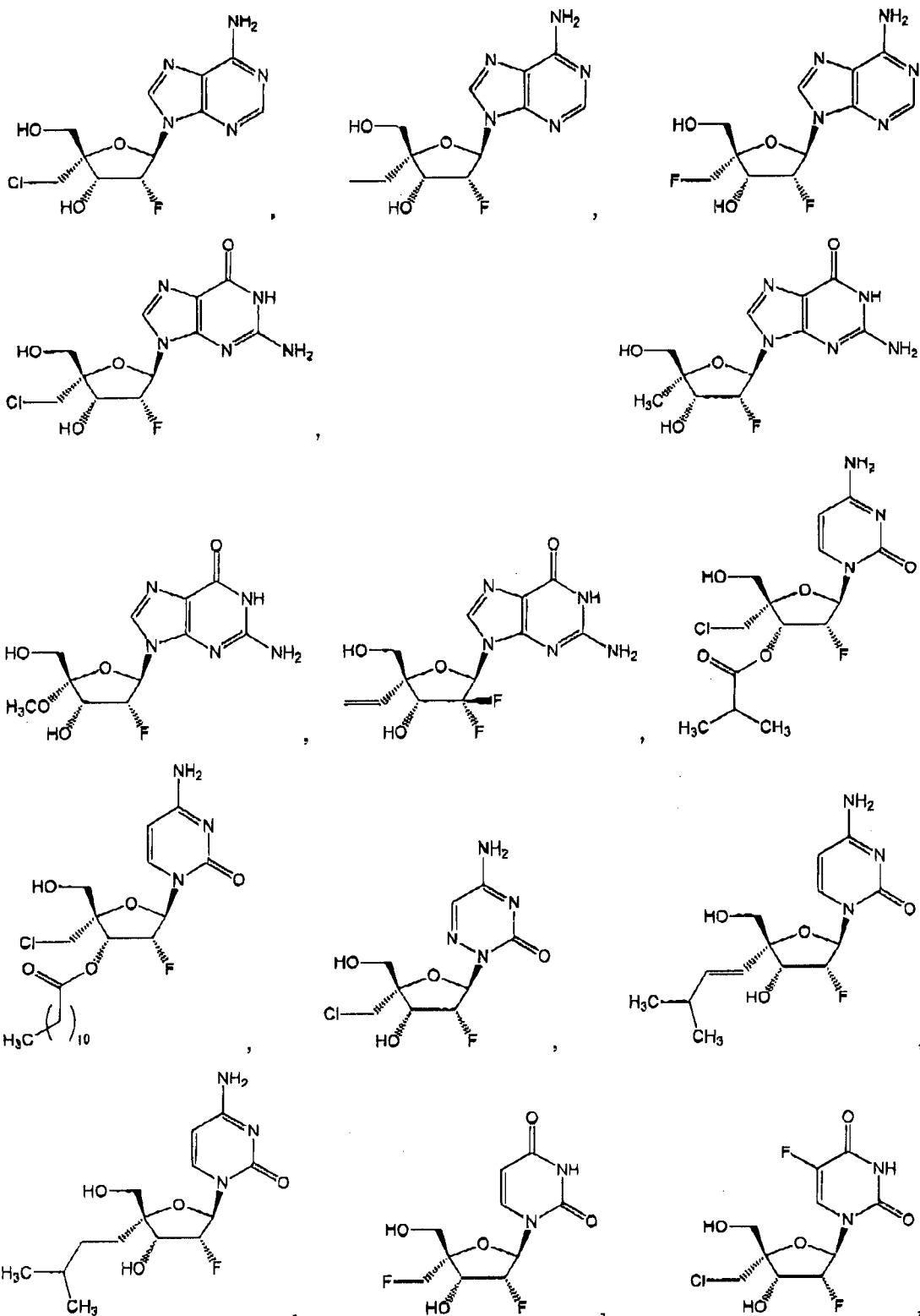


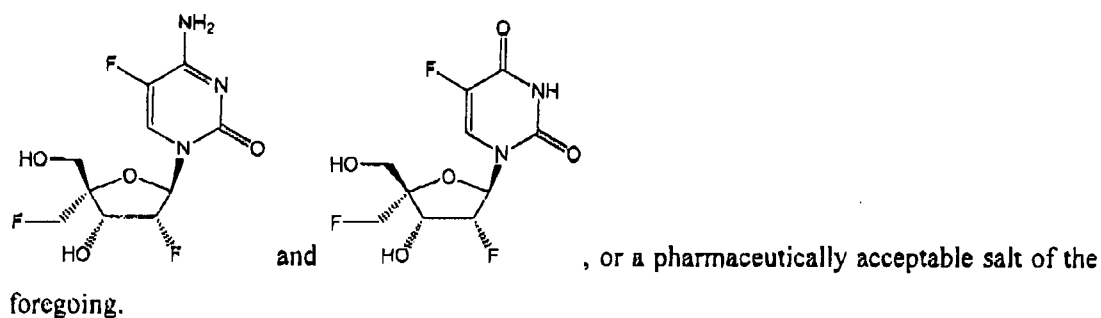
209. The compound of Claim 1, wherein the compound of Formula (I) is selected from the group consisting of:



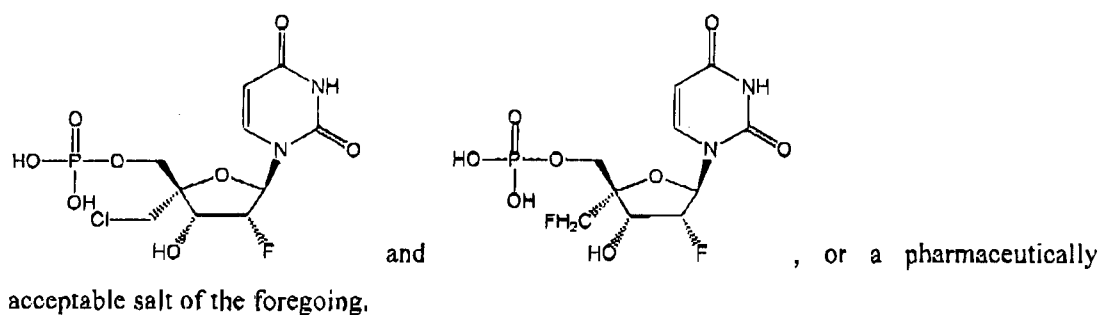




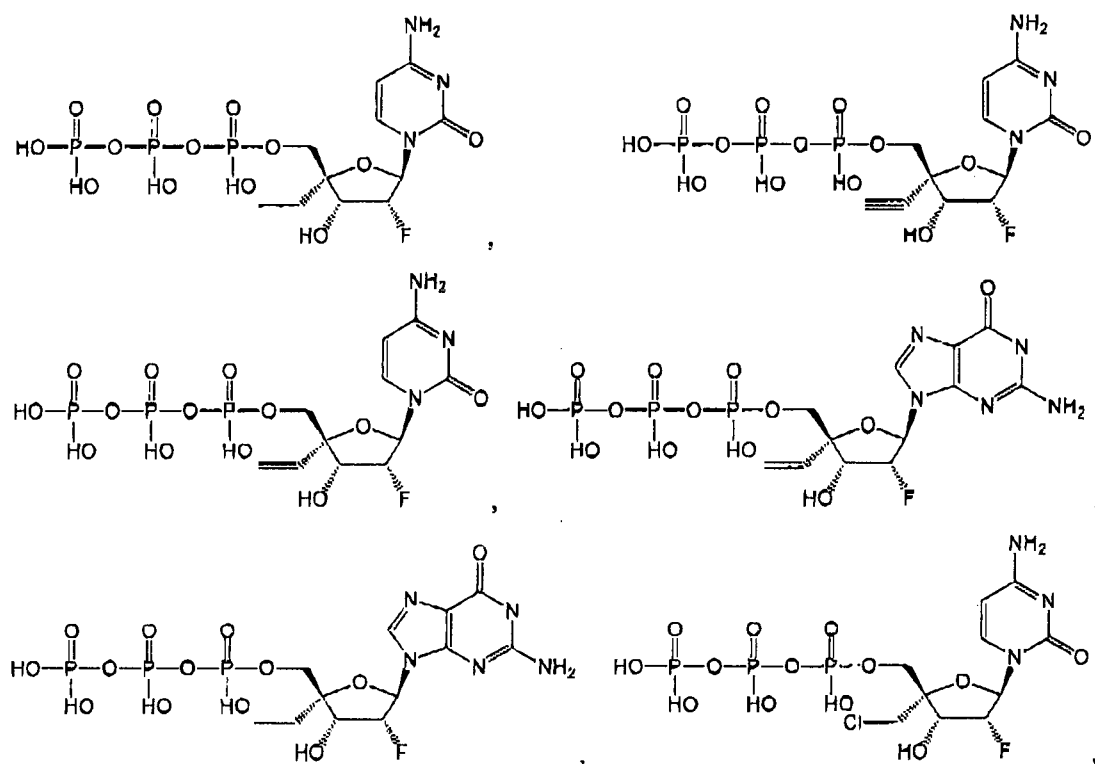


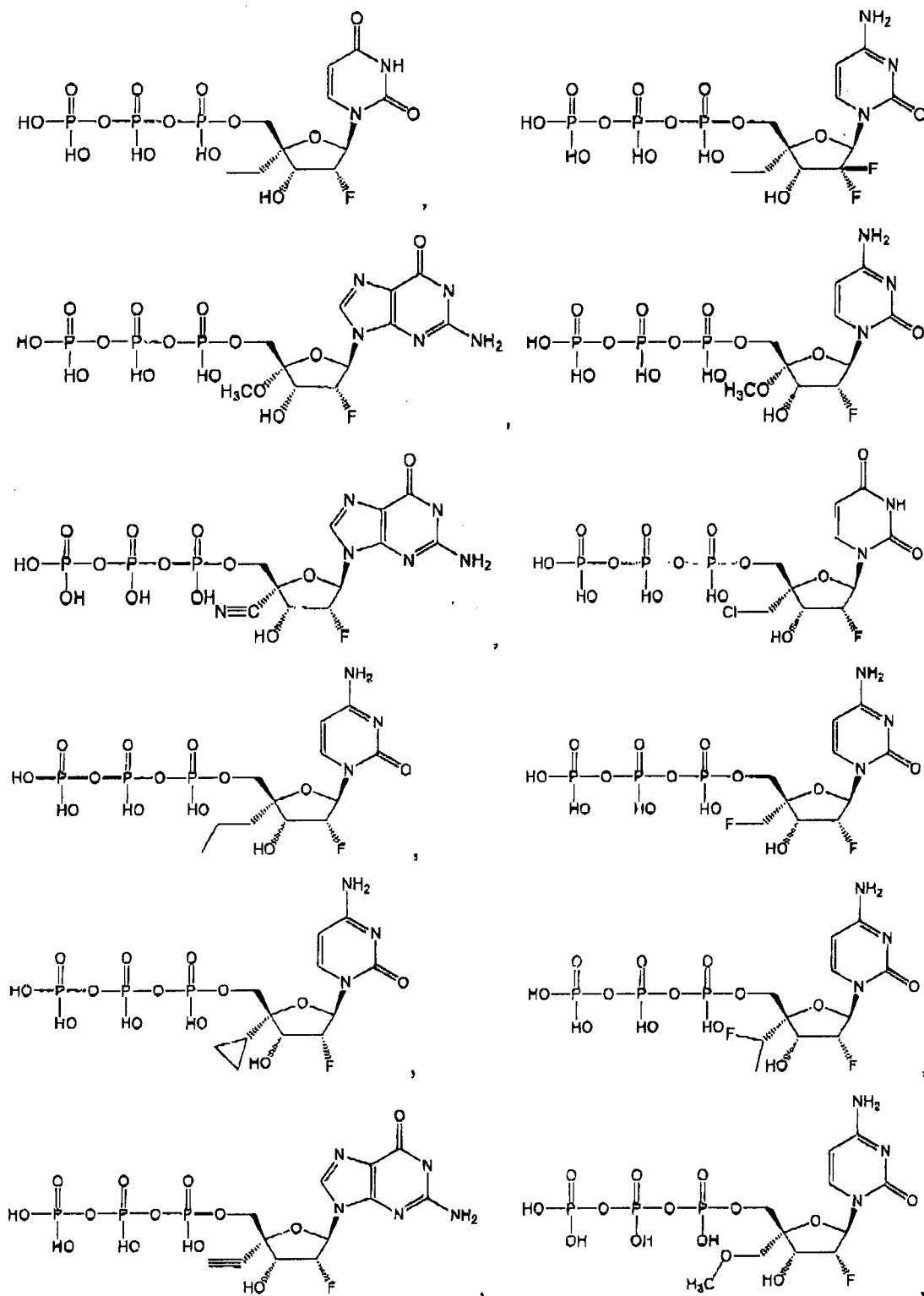


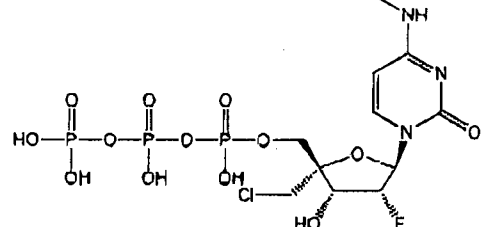
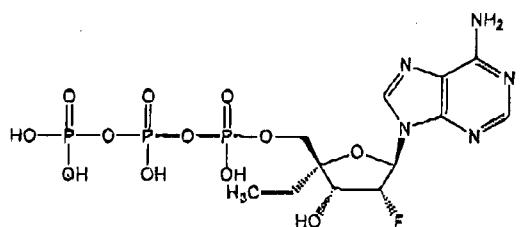
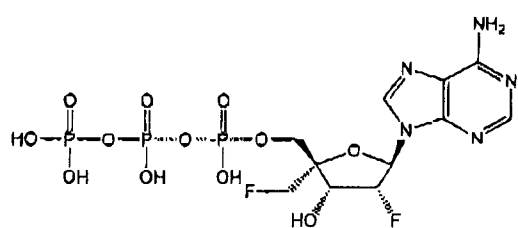
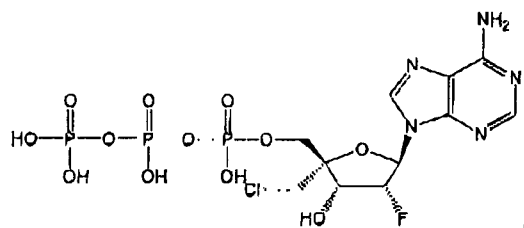
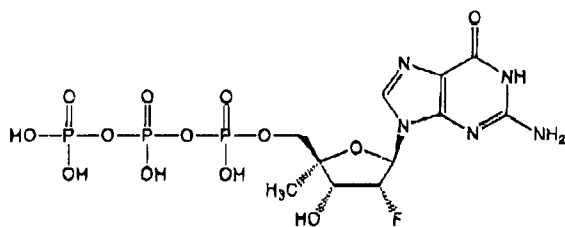
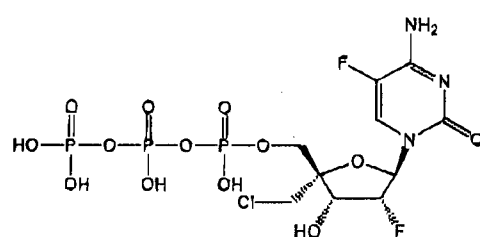
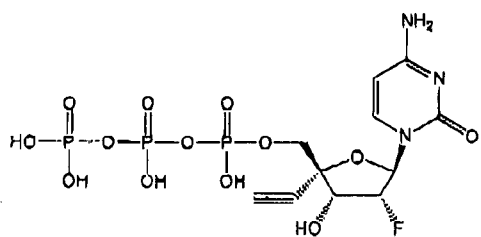
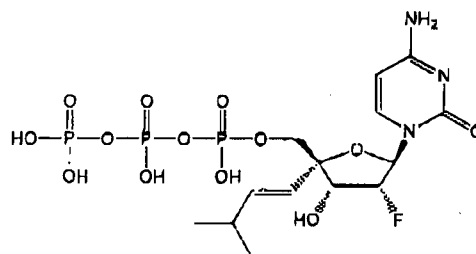
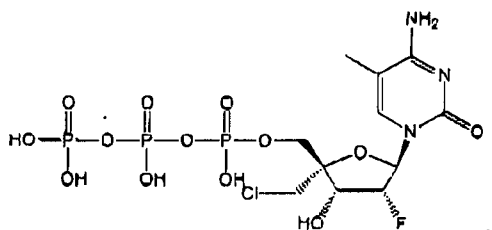
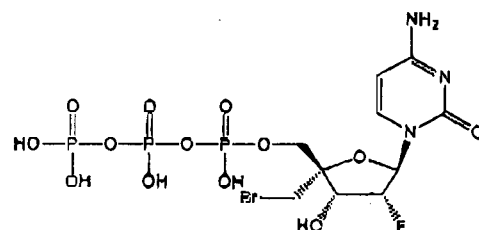
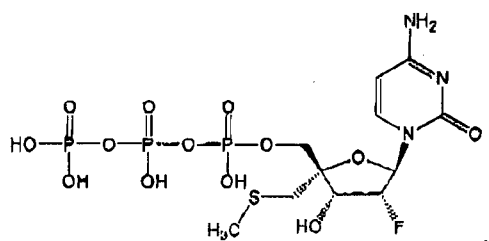
210. The compound of Claim 1, wherein the compound of Formula (I) is selected from the group consisting of:

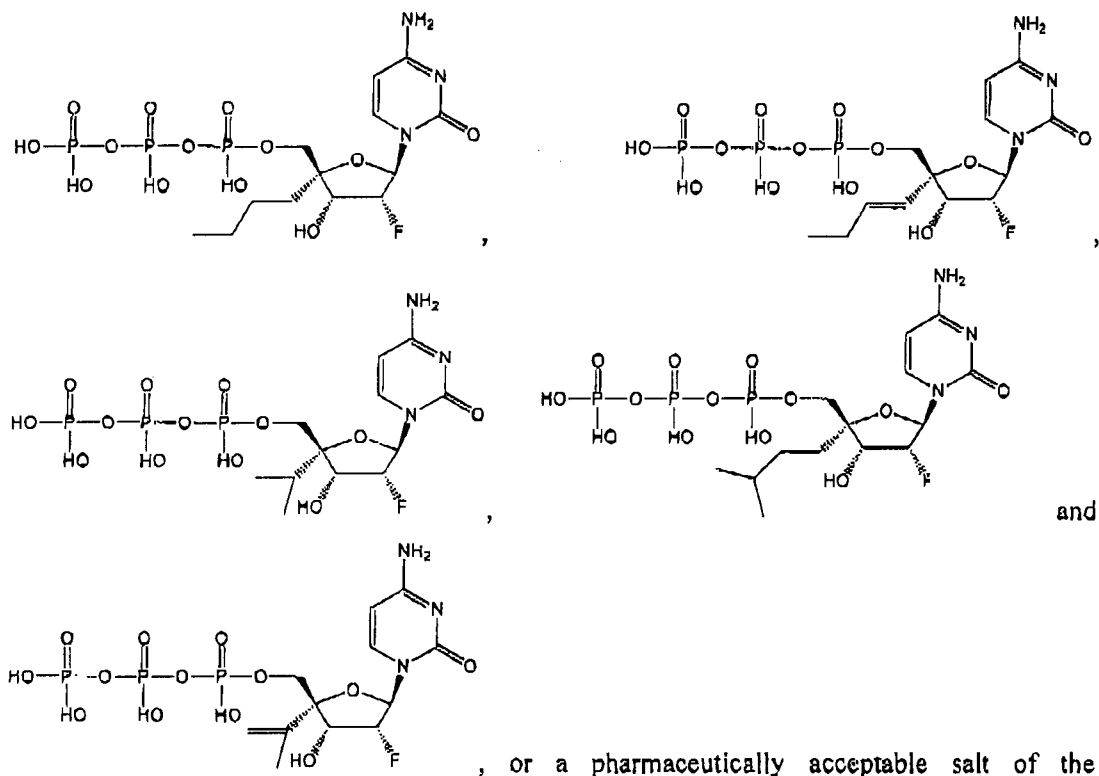


211. The compound of Claim 1, wherein the compound of Formula (I) is selected from the group consisting of:

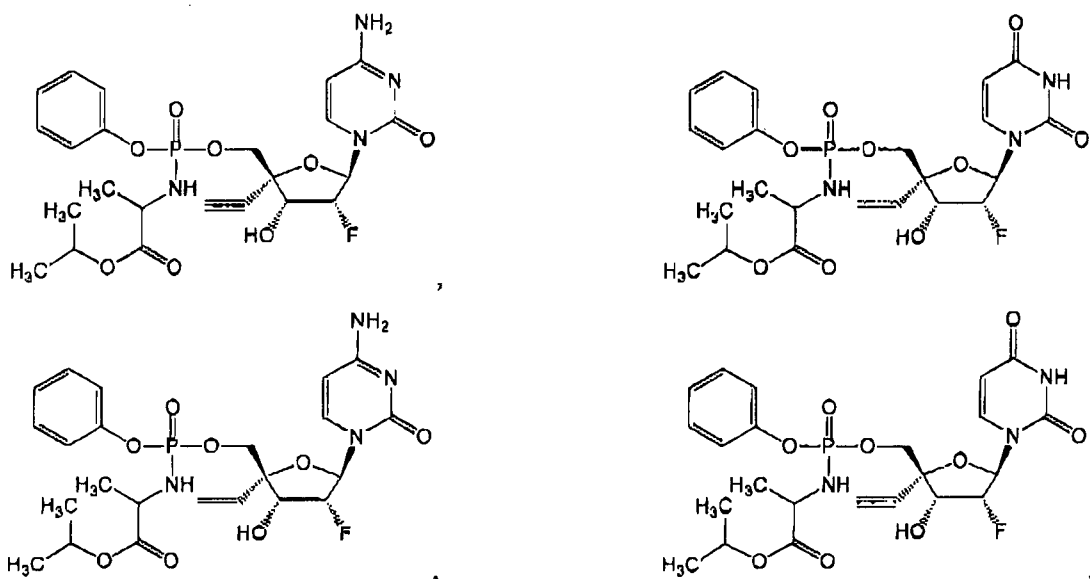


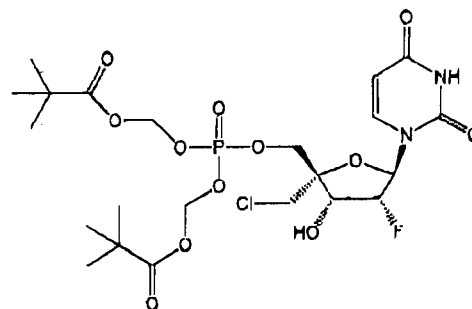
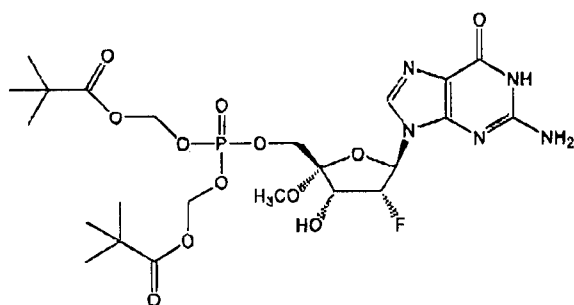
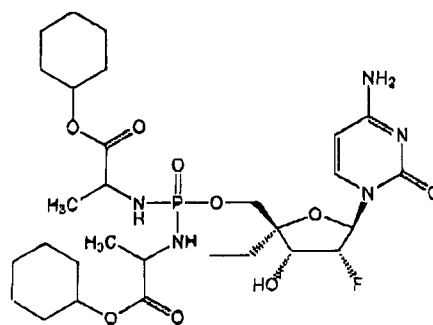
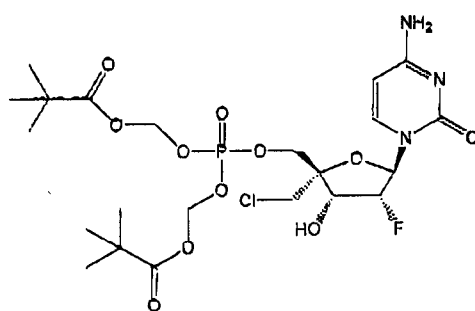
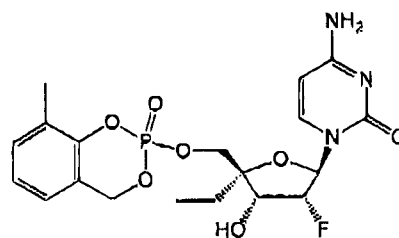
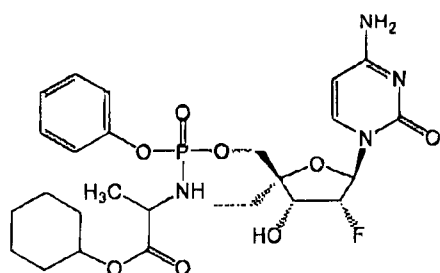
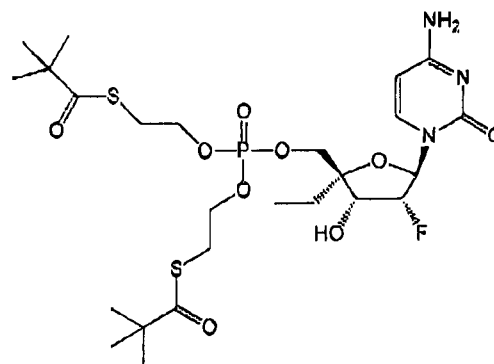
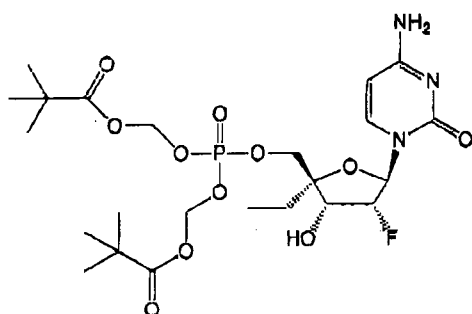
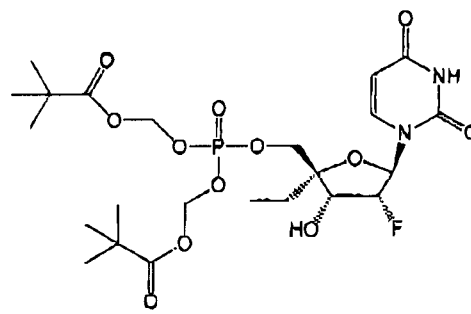
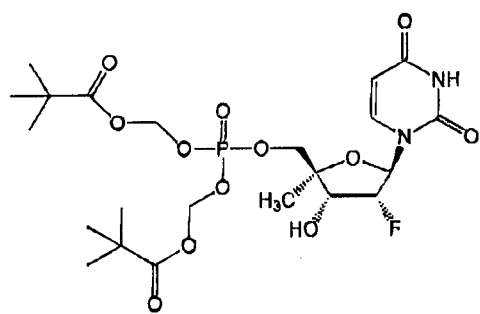


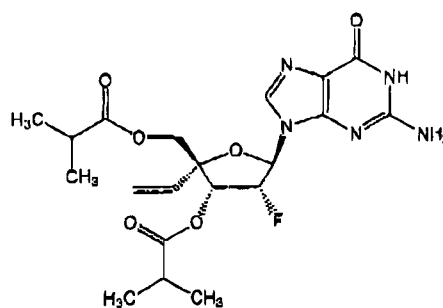
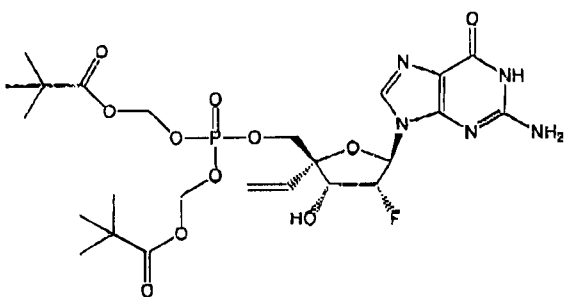
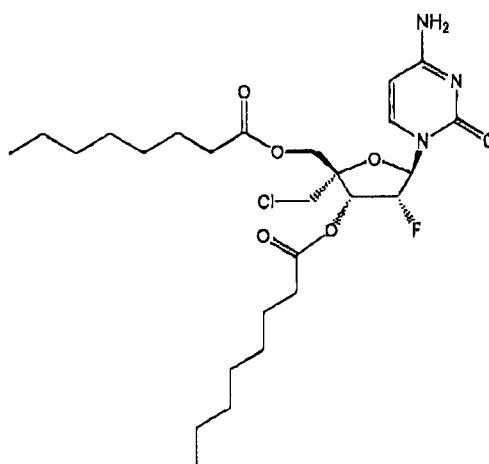
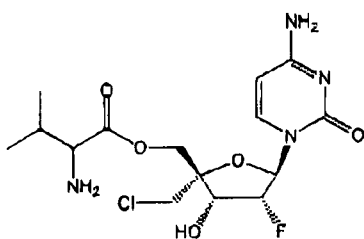
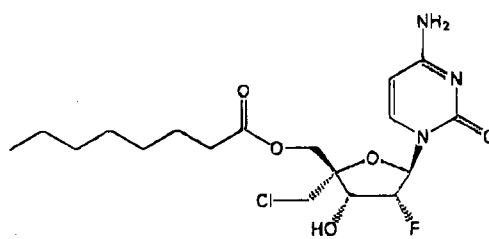
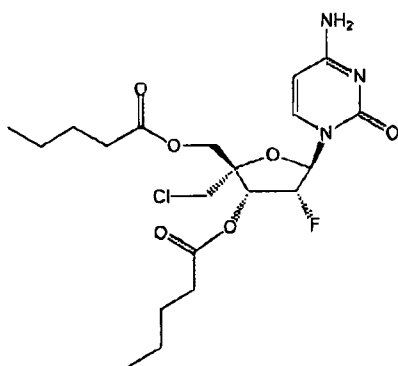
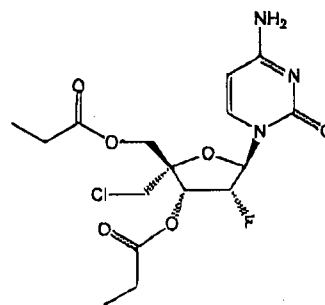
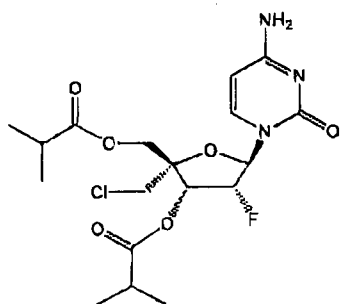


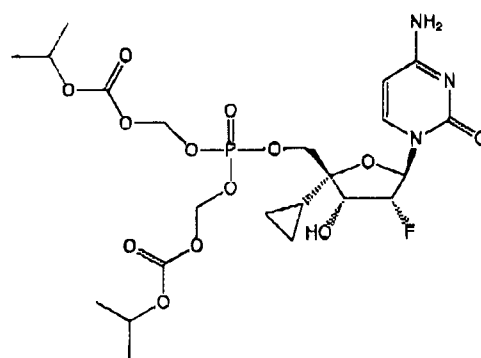
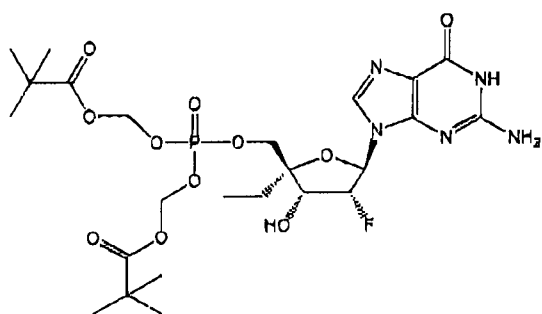
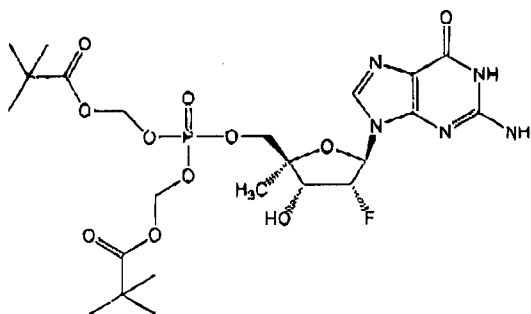
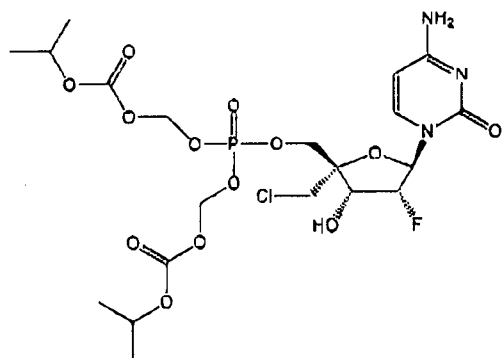
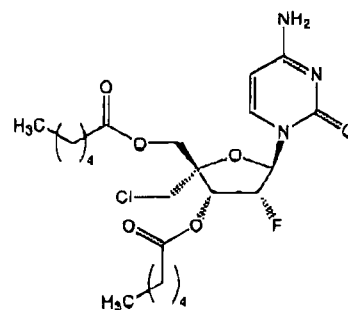
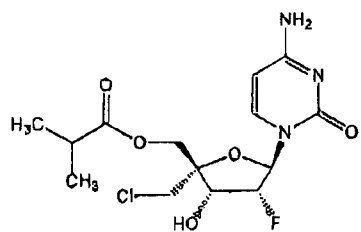
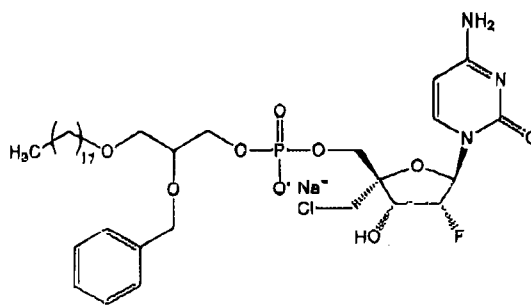
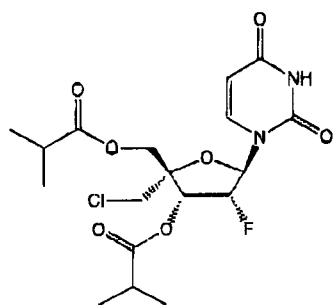


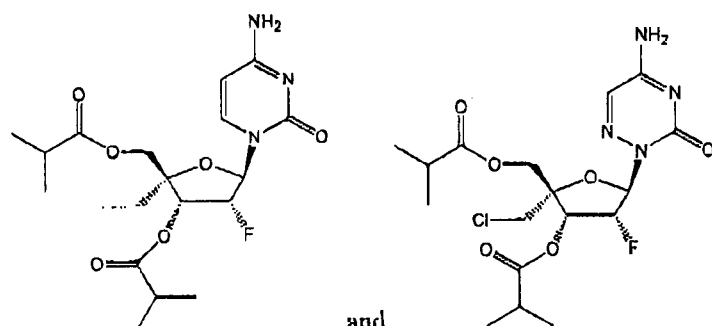
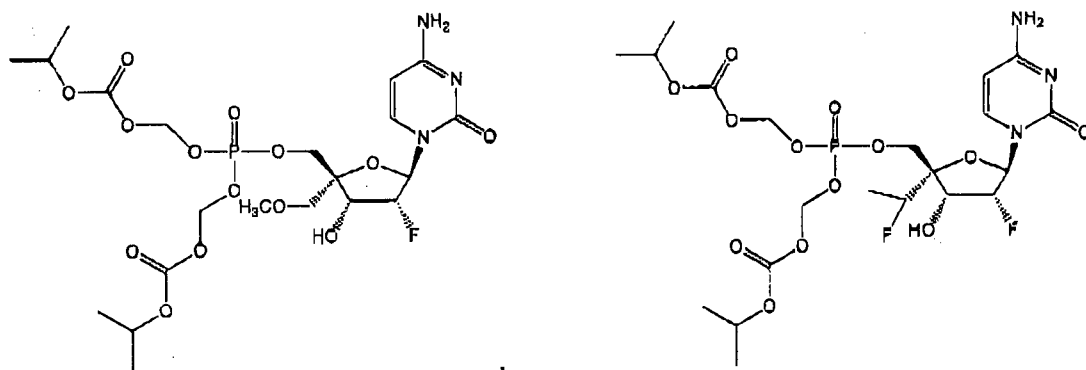
212. The compound of Claim 1, wherein the compound of Formula (I) is selected from the group consisting of:





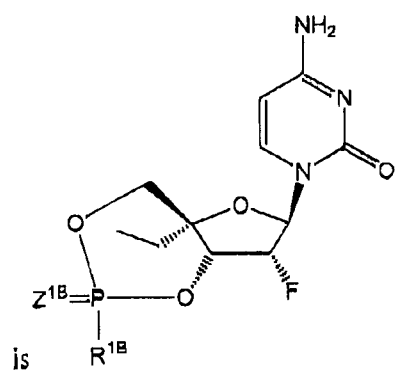






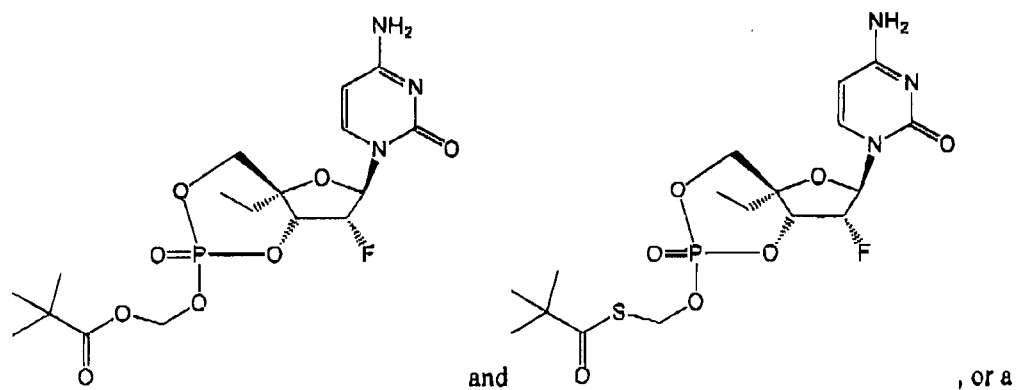
, and , or a pharmaceutically acceptable salt of the foregoing.

213. The compound of Claim 107, wherein the compound of Formula (II)



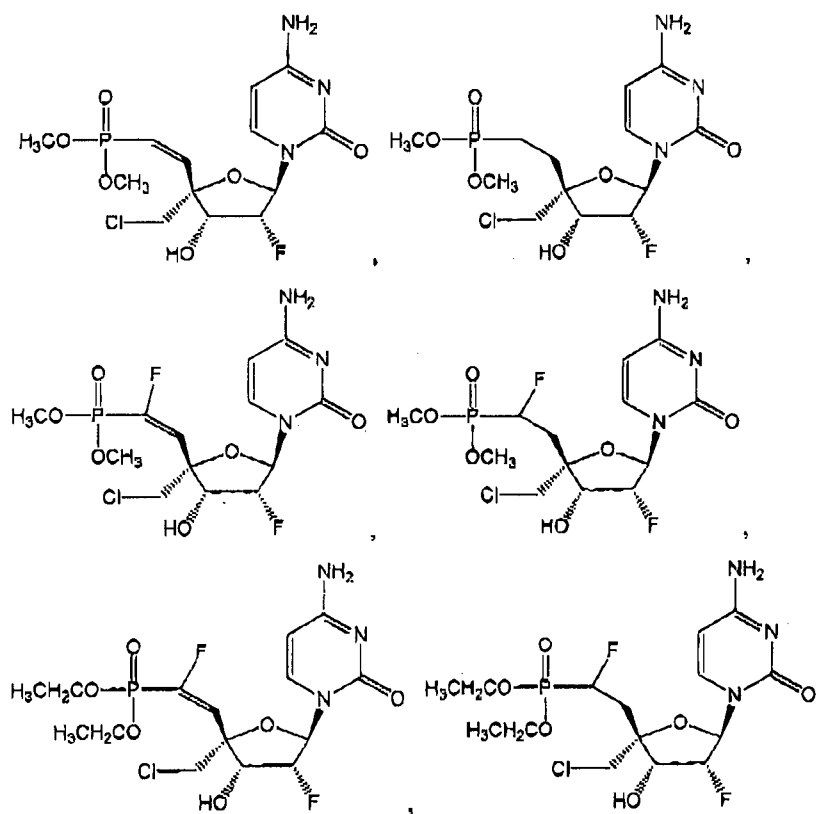
is , or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

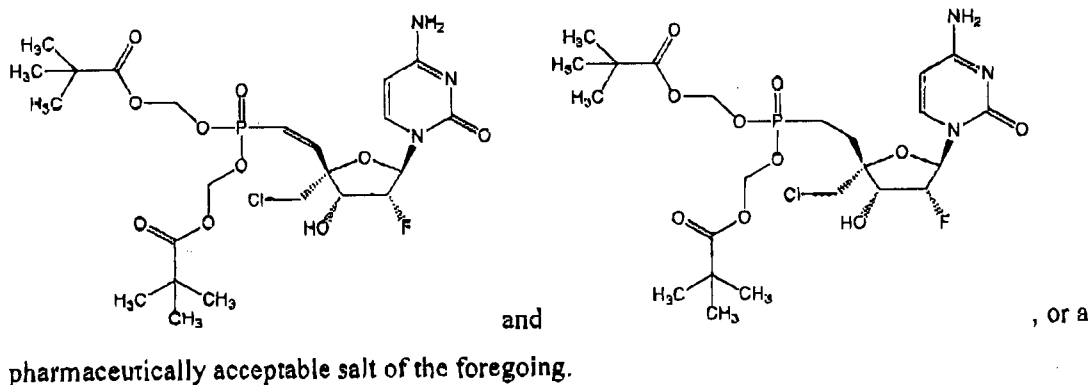
214. The compound of Claim 107, wherein the compound of Formula (II) is selected from the group consisting of:



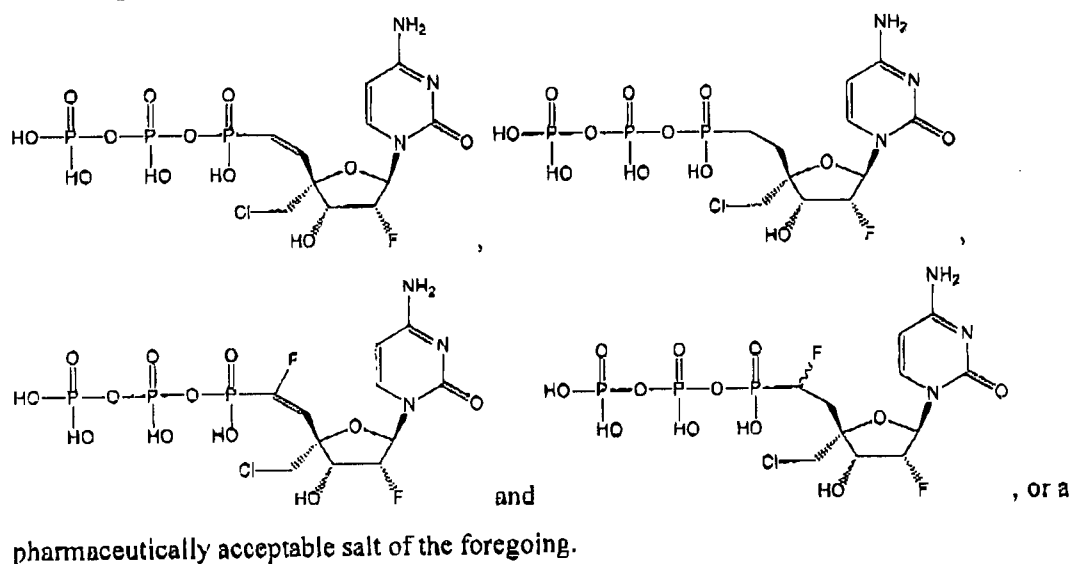
pharmaceutically acceptable salt of the foregoing.

215. The compound of Claim 147, wherein the compound of Formula (III) is selected from the group consisting of:





216. The compound of Claim 147, wherein the compound of Formula (III) is selected from the group consisting of:



217. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of any one of Claims 1-216, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, excipient, or combination thereof.

218. A method for ameliorating or treating a viral infection comprising administering to a subject identified as suffering from the viral infection an effective amount of a compound of any one of Claims 1-216 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition of Claim 217; and wherein the viral infection is selected from a paramyxovirus viral infection and an orthomyxovirus viral infection.

219. A method for inhibiting replication of a virus comprising contacting a cell infected with the virus with an effective amount of a compound of any one of Claims 1-216, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition of Claim 217; and wherein the viral infection is selected from a paramyxovirus viral infection and an orthomyxovirus viral infection.

220. A method for ameliorating or treating a viral infection comprising contacting a cell infected with the virus in a subject identified as suffering from the viral infection with an effective amount of a compound of any one of Claims 1-216, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition of Claim 217; and wherein the viral infection is selected from a paramyxovirus viral infection and an orthomyxovirus viral infection.

221. A method for ameliorating or treating a viral infection in combination with one or more agents comprising administering to or contacting a cell in a subject identified as suffering from the viral infection with an effective amount of a compound of any one of Claims 1-216, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition of Claim 217; and wherein the viral infection is selected from a paramyxovirus viral infection and an orthomyxovirus viral infection.

222. The method of any one of Claims 218-221, wherein the viral infection is a paramyxovirus viral infection.

223. The method of Claim 222, wherein the paramyxovirus viral infection is a pneumoviral infection.

224. The method of Claim 223, wherein the pneumoviral viral infection is a human respiratory syncytial virus infection.

225. The method of any one of Claims 218-221, wherein the viral infection is an orthomyxovirus viral infection.

226. The method of Claim 225, wherein the orthomyxovirus viral infection is influenza.

227. The method of Claim 221, wherein the orthomyxovirus viral infection is an influenza virus infection; and wherein the one or more agents is selected from the group consisting of amantadine, rimantadine, zanamivir, oseltamivir, peramivir, laninamivir, favipiravir, fludase, ADS-8902, IFN-b, beraprost and VGX-3400X.

228. The method of any one of Claims 226-227, wherein the influenza is selected from the group consisting of influenza A, influenza B and influenza C.

229. The method of any one of Claims 226-227, wherein the influenza is selected from the group consisting of H1N1 and H3N2.

230. The method of Claim 221, wherein the paramyxovirus viral infection is a human respiratory syncytial virus infection; and wherein the one or more agents is selected from the group consisting of ribavirin, palivizumab, RSV-IGIV, ALN-RSV01, BMS-433771, RFI-641, RSV604, MDT-637, BTA9881, TMC-353121, MBX-300, YM-53403, RV568 and a RSV-F Particle Vaccine.

231. Use of an effective amount of a compound of any one of Claims 1-216, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition of Claim 217 in the preparation of a medicament for ameliorating or treating a viral infection selected from a paramyxovirus viral infection and an orthomyxovirus viral infection in a subject identified as suffering from the viral infection.

232. Use of an effective amount of a compound of any one of Claims 1-216, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition of Claim 217 in the preparation of a medicament for inhibiting replication of a virus selected from paramyxovirus and orthomyxovirus.

233. Use of an effective amount of a compound of any one of Claims 1-216, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition of Claim 217 in the preparation of a medicament for contacting a cell infected with a virus selected from paramyxovirus and orthomyxovirus.

234. Use of an effective amount of a compound of any one of Claims 1-216, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition of Claim 217 in the preparation of a medicament for ameliorating or treating a viral infection in combination with one or more agents comprising administering to or contacting a cell in a subject identified as suffering from the viral infection with an effective amount of the compound of any one of Claims 1-216, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or the pharmaceutical composition of Claim 217; and wherein the viral infection is selected from a paramyxovirus viral infection and an orthomyxovirus viral infection.

235. The use of any one of Claims 231-234, wherein the viral infection is a paramyxovirus viral infection.

236. The use of Claim 235, wherein the paramyxovirus viral infection is a pneumoviral infection.

237. The use of Claim 236, wherein the pneumoviral viral infection is a human respiratory syncytial virus infection.

238. The use of any one of Claims 231-234, wherein the viral infection is an orthomyxovirus viral infection.

239. The use of Claim 238, wherein the orthomyxovirus viral infection is influenza.

240. The use of Claim 234, wherein the orthomyxovirus viral infection is an influenza virus infection; and wherein the one or more agents is selected from the group consisting of amantadine, rimantadine, zanamivir, oseltamivir, peramivir, laninamivir, favipiravir, fludase, ADS-8902, IFN- β , beraprost and VGX-3400X.

241. The use of any one of Claims 239-240, wherein the influenza is selected from the group consisting of influenza A, influenza B and influenza C.

242. The use of any one of Claims 239-240, wherein the influenza is selected from the group consisting of H1N1 and H3N2.

243. The use of Claim 234, wherein the paramyxovirus viral infection is a human respiratory syncytial virus infection; and wherein the one or more agents is selected from the group consisting of ribavirin, palivizumab, RSV-IGIV, ALN-RSV01, BMS-433771, RFI-641, RSV604, MDT-637, BTA9881, TMC-353121, MBX-300, YM-53403, RV568 and a RSV-F Particle Vaccine.

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-06-12-314
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Sello
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

2 de febrero de 2012

PTAS

501805547

KIMBERLY J. MILLER, PH.D.
2040 MAIN STREET, 14TH FLOOR
IRVINE, CA 92614

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA SUCURSAL DE REGISTRO DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS EE.UU. UNA COPIA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO LOS NUMEROS DE ROLLO Y MICROFICHA CUYAS REFERENCIAS SE INDICAN A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS PRESENTES EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON LA SUCURSAL DE REGISTRO DE TRASPASOS EN EL TELEFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE SU SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 02/01/2012

ROLLO /MICROFICHA: 027631 / 0773

NUMERO DE PAGINAS: 8

RESUMEN: TRASPASO DE LOS INTERESES DE LOS CEDENTES (VER DOCUMENTO PARA
DETALLES).

NUMERO DE EXPEDIENTE: ALIOS.052PR

CEDENTE:

WANG, GUANGYI

FECHA DEL DOCUMENTO: 01/25/2012

CEDENTE:

SMITH, DAVID BERNAND

FECHA DEL DOCUMENTO: 01/25/2012

CEDENTE:

BEIGELMAN, LEONID

FECHA DEL DOCUMENTO: 01/25/2012

CEDENTE:

DEVAL, JEROME

FECHA DEL DOCUMENTO: 01/25/2012

CEDENTE:

PRHAVC, MARIJA

FECHA DEL DOCUMENTO: 01/25/2012

CESIONARIO:

ALIOS BIOPHARMA, INC.

260 E. GRAND AVE, 2ND FLOOR

SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA

94080

NUMERO DE SOLICITUD: 61579560

FECHA DE PRESENTACIÓN: 12 / 22 /2011

NUMERO DE PATENTE:

FECHA DE EXPEDICIÓN:

TITULO: NUCLEOSIDOS SUSTITUIDOS, NUCLEOTIDOS Y ANALOGOS DE LOS MISMOS

SUCURSAL DE REGISTROS DE TRASPASO

DIVISION DE REGISTROS PUBLICOS

501805547 02/01/2012	
TRASPASO DE PATENTE	
Versión Electrónica v1.1	
Versión Hoja Estilo v1.1	
TIPO DE PRESENTACION	NUEVO TRASPASO
NATURALEZA DEL TRASPASO	TRASPASO
DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA	
Nombre	Fecha de Ejecución
Guangyi Wang	01/25/2012
David Bernard Smith	01/25/2012
Leonid Beigelman	01/25/2012
Jerome Deval	01/25/2012
Marija Phavc	01/25/2012

DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE	
Nombre:	Alios BioPharma, Inc.
Dirección:	260 E. Grand Ave, 2nd Floor
Ciudad:	South San Francisco
Estado/País	CALIFORNIA
Código Postal	94080
Total NUMEROS DE PROPIEDAD: 1	
Tipo de Propiedad	Número
Número de Solicitud:	61579560

DATOS DE CORRESPONDENCIA	
Número Fax:	(858)707-4001
Teléfono:	8587074000
Email:	efiling@kmob.com
<i>La correspondencia se enviará primero a la dirección e-mail; si no es exitoso, se enviará vía US Mail.</i>	
Nombre Corresponsal:	Kimberly J. Miller, Ph.D.
Línea Dirección 1:	2040 Main Street, 14th Floor
Línea Dirección 4:	Irvine, CALIFONRIA 92614
NUMERO EXPEDIENTE:	ALIOS.052PR
NOMBRE DEL PRESENTADOR:	Kimberly J. Miller

Fecha de Presentación: 22 de diciembre de 2011

TRASPASO

POR CUANTO, GUANGYI WANG, ciudadano de los Estados Unidos de América, residente en Carlsbad, California; DAVID BERNARD SMITH, ciudadano de los Estados Unidos de América, residente en San Mateo, California; LEONID BEIGELMAN, ciudadano de los Estados Unidos de América, residente en San Mateo, California; JEROME DEVAL, ciudadano de Francia, residente en Pacifica, California; y MARIJA PRHAVC, ciudadana de Eslovenia, residente en Encinitas, California (personas en adelante "CEDENTE"), hemos inventado ciertas mejoras, tecnología, invenciones, desarrollos, ideas o descubrimientos nuevos y útiles relacionados con NUCLEOSIDOS SUSTITUIDOS, NUCLEOTIDOS Y ANALOGOS DE LOS MISMOS (colectivamente en adelante llamados el "Trabajo") para lo cual se ha preparado para presentar una solicitud para Patente de Invención en los Estados Unidos (identificada anteriormente) ante la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (en adelante la "Solicitud");

Y POR CUANTO, Alios BioPharma, Inc., una sociedad de Delaware, con domicilio principal en Alios BioPharma, Inc., 260 E. Grand Ave, 2nd Floor, South San Francisco, CA 94080 (en adelante el "CESIONARIO") desea adquirir todo el derecho, título e interés en y de la Solicitud y el Trabajo;

AHORA, POR LO TANTO, por una consideración buena y valiosa, el recibo de lo cual se reconoce por el presente, el CEDENTE por el presente reconoce que el CEDENTE ha vendido, traspasado, transferido y cedido, y por el presente vende, traspasa, transfiere, y cede a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todo el derecho, título e interés en todo el mundo en la Solicitud y el Trabajo, incluyendo todas las solicitudes provisionales relacionadas con ello, y todas las solicitudes no provisionales que reivindiquen prioridad sobre ello, incluyendo todas las divisiones, continuaciones, continuaciones en parte, reexpediciones y reexámenes de ello, y toda Patente de Invención de los Estados Unidos que pudiese otorgarse sobre ello, y todas las reexpediciones y extensiones de ello, y todos los derechos de prioridad bajo las Convenciones Internacionales y cualquier Patente de Invención relacionada que pudiese posteriormente otorgarse o presentarse en cualquier país o países extranjeros a los Estados Unidos, todas las extensiones, renovaciones y reexpediciones de ello; y el CEDENTE por el presente autoriza y le solicita al Comisionado de Patentes de los Estados Unidos, y a cualquier Funcionario de un país o países extranjeros a los Estados Unidos, cuyo deber es expedir patentes sobre solicitudes como se indicó anteriormente, que expida toda Patente de Invención relacionada

al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de conformidad con los términos de este instrumento.

Y EL CEDENTE POR EL PRESENTE vende, traspasa, transfiere y cede al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todas las reivindicaciones por perjuicios y todos los recursos que surjan de cualquier infracción de los derechos traspasados por el presente que se hubiesen acumulado antes de la fecha del traspaso al CESIONARIO, o que pudiesen acumularse posteriormente, incluyendo, pero sin limitarse a, el derecho a demandar, recaudar, y retener perjuicios por infracciones pasadas de dicha Patente de Invención antes o después de la expedición.

Y EL CEDENTE POR EL PRESENTE acuerda y acepta que el CEDENTE le comunicará a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, cualquier hecho conocido por el CEDENTE respecto al Trabajo, y testificará en cualquier procedimiento jurídico, ayudará en la preparación de cualquier otras solicitudes provisionales o no provisionales relacionadas con la Solicitud y el Trabajo o cualquier mejora hecha sobre ello, firmará todos los papeles legítimos, ejecutará y hará todos los juramentos y/o declaraciones legítimas en conexión con la Solicitud y el Trabajo incluyendo cualquier mejora hecha sobre ello, cualquier solicitud de patente presentada sobre ello, y cualquier solicitud que continúe presentada de cualquiera de las solicitudes mencionadas, y en general hará todo lo que sea posible para ayudarle al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, a obtener y ejecutar la protección de patente apropiada para el Trabajo en todos los países.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 25 de enero de 2012.

(firma: ilegible)

GUANGYI WANG

ESTADO DE CALIFORNIA)

CONDADO DE SAN MATEO) ss.

El 25 de enero de 2012, ante mí, Rosanne Roth, notario público, compareció personalmente GUANGYI WANG quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que el firmó el mismo como persona) autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actuó, firmó el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

[SELLO]

Rosanne Roth
Nombramiento # 1955270
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 6 de octubre de 2015

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 25 de enero de 2012.

(firma: ilegible)

DAVID BERNARD SMITH

ESTADO DE CALIFORNIA)

CONDADO DE SAN MATEO) ss.

El 25 de enero de 2012, ante mí, Rosanne Roth, notario público, compareció personalmente DAVID BERNARD SMITH quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que el firmó el mismo como persona) autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actuó, firmó el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

[SELLO]

Rosanne Roth
Nombramiento # 1955270
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 6 de octubre de 2015

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 25 de enero de 2012.

(firma: ilegible)

LEONID BEIGELMAN

ESTADO DE CALIFORNIA)

CONDADO DE SAN MATEO) ss.

El 25 de enero de 2012, ante mí, Rosanne Roth, notario público, compareció personalmente DAVID LEONID BEIGELMAN quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que el firmó el mismo como persona) autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actuó, firmó el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

[SELLO]

Rosanne Roth
Nombramiento # 1955270
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 6 de octubre de 2015

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 25 de enero de 2012.

(firma: ilegible)

JEROME DEVAL

ESTADO DE CALIFORNIA)

CONDADO DE SAN MATEO) ss.

El 25 de enero de 2012, ante mí, Rosanne Roth, notario público, compareció personalmente DAVID JEROME DEVAL quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que el firmó el mismo como persona) autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

[SELLO]

Rosanne Roth
Nombramiento # 1955270
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 6 de octubre de 2015

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 25 de enero de 2012.

(firma: ilegible)

MARIJA PRHAVC

ESTADO DE CALIFORNIA)

CONDADO DE SAN MATEO) ss.

El 25 de enero de 2012, ante mí, Rosanne Roth, notario público, compareció personalmente DAVID MARIJA PRHAVC quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que el firmó el mismo como persona) autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

[SELLO]

Rosanne Roth
Nombramiento # 1955270
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 6 de octubre de 2015

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 12 de junio de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA/


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO
[544106.DOC v.1] 7

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-06-12-315
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Sello
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

30 de abril de 2012

PTAS

501902787

KNOBBE MARTENS OLSON & BEAR LLP
2040 MAIN STREET
14TH FLOOR
IRVINE, CA 92614

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA SUCURSAL DE REGISTRO DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS EE.UU. UNA COPIA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO LOS NUMEROS DE ROLLO Y MICROFICHA CUYAS REFERENCIAS SE INDICAN A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS PRESENTES EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON LA SUCURSAL DE REGISTRO DE TRASPASOS EN EL TELEFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE SU SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 04/27/2012

ROLLO /MICROFICHA: 028118 / 0234

NUMERO DE PAGINAS: 8

RESUMEN: TRASPASO DE LOS INTERESES DE LOS CEDENTES (VER DOCUMENTO PARA
DETALLES).

NUMERO DE EXPEDIENTE: ALIOS.052PR

CEDENTE:

WANG, GUANGYI

FECHA DEL DOCUMENTO: 04/23/2012

CEDENTE:

SMITH, DAVID BERNAND

FECHA DEL DOCUMENTO: 04/24/2012

CEDENTE:

BEIGELMAN, LEONID

FECHA DEL DOCUMENTO: 04/24/2012

CEDENTE:

DEVAL, JEROME

FECHA DEL DOCUMENTO: 04/18/2012

CEDENTE:

PRHAVC, MARIJA

FECHA DEL DOCUMENTO: 04/18/2012

CESIONARIO:

ALIOS BIOPHARMA, INC.

260 E. GRAND AVE

2ND FLOOR

SAN FRANCISCO, CALIFORNIA 94080

NUMERO DE SOLICITUD: 61613836

FECHA DE PRESENTACIÓN: 03 / 21 /2012

NUMERO DE PATENTE:

FECHA DE EXPEDICIÓN:

TITULO: NUCLEOSIDOS SUSTITUIDOS, NUCLEOTIDOS Y ANALOGOS DE LOS MISMOS

SUCURSAL DE REGISTROS DE TRASPASO

DIVISION DE REGISTROS PUBLICOS

501902787 04/27/2012	
TRASPASO DE PATENTE	
Versión Electrónica v1.1	
Versión Hoja Estilo v1.1	
TIPO DE PRESENTACION	NUEVO TRASPASO
NATURALEZA DEL TRASPASO	TRASPASO
DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA	
Nombre	Fecha de Ejecución
Guangyi Wang	04/23/2012
David Bernard Smith	04/24/2012
Leonid Beigelman	04/24/2012
Jerome Deval	04/18/2012
Marija Prhavo	04/18/2012

DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE	
Nombre:	Alios BioPharma, Inc.
Dirección:	260 E. Grand Avenue
Dirección Interna:	2nd Floor
Ciudad:	San Francisco
Estado/País	CALIFORNIA
Código Postal	94080
Total NUMEROS DE PROPIEDAD: 1	
Tipo de Propiedad	Número
Número de Solicitud:	61613836
DATOS DE CORRESPONDENCIA	
Número Fax:	(949)760-9502
Teléfono:	858 707-4000
Email:	efiling@kmob.com
<i>La correspondencia se enviará primero a la dirección e-mail; si no es exitoso, se enviará vía US Mail.</i>	
Nombre Corresponsal:	Knobbe Martens Olson & Bear LLP
Línea Dirección 1:	2040 Main Street
Línea Dirección 2:	14th Floor
Línea Dirección 4:	Irvine, CALIFORNIA 92614
NUMERO EXPEDIENTE:	ALIOS.052PR

TRASPASO

POR CUANTO, GUANGYI WANG, ciudadano de los Estados Unidos de América, residente en Carlsbad, California; DAVID BERNARD SMITH, ciudadano de los Estados Unidos de América, residente en San Mateo, California; LEONID BEIGELMAN, ciudadano de los Estados Unidos de América, residente en San Mateo, California; JEROME DEVAL, ciudadano de Francia, residente en Pacifica, California; y MARIJA PRHAVC, ciudadana de Eslovenia, residente en Encinitas, California (personas en adelante "CEDENTE"), hemos inventado ciertas mejoras, tecnología, invenciones, desarrollos, ideas o descubrimientos nuevos y útiles relacionados con NUCLEOSIDOS SUSTITUIDOS, NUCLEOTIDOS Y ANALOGOS DE LOS MISMOS (colectivamente en adelante llamados el "Trabajo") para lo cual se ha preparado para presentar una solicitud para Patente de Invención en los Estados Unidos (identificada anteriormente) ante la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (en adelante la "Solicitud");

Y POR CUANTO, Alios BioPharma, Inc., una sociedad de Delaware, con domicilio principal en Alios BioPharma, Inc., 260 E. Grand Ave, 2nd Floor, South San Francisco, CA 94080 (en adelante el "CESIONARIO") desea adquirir todo el derecho, título e interés en y de la Solicitud y el Trabajo;

AHORA, POR LO TANTO, por una consideración buena y valiosa, el recibo de lo cual se reconoce por el presente, el CEDENTE por el presente reconoce que el CEDENTE ha vendido, traspasado, transferido y cedido, y por el presente vende, traspasa, transfiere, y cede a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todo el derecho, título e interés en todo el mundo en la Solicitud y el Trabajo, incluyendo todas las solicitudes provisionales relacionadas con ello, y todas las solicitudes no provisionales que reivindiquen prioridad sobre ello, incluyendo todas las divisiones, continuaciones, continuaciones en parte, reexpediciones y reexámenes de ello, y toda Patente de Invención de los Estados Unidos que pudiese otorgarse sobre ello, y todas las reexpediciones y extensiones de ello, y todos los derechos de prioridad bajo las Convenciones Internacionales y cualquier Patente de Invención relacionada que pudiese posteriormente otorgarse o presentarse en cualquier país o países extranjeros a los Estados Unidos, todas las extensiones, renovaciones y reexpediciones de ello; y el CEDENTE por el presente autoriza y le solicita al Comisionado de Patentes de los Estados Unidos, y a cualquier Funcionario de un país o países extranjeros a los Estados Unidos, cuyo deber es expedir patentes sobre solicitudes como se indicó anteriormente, que expida toda Patente de Invención relacionada

al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de conformidad con los términos de este instrumento.

Y EL CEDENTE POR EL PRESENTE vende, traspasa, transfiere y cede al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todas las reivindicaciones por perjuicios y todos los recursos que surjan de cualquier infracción de los derechos traspasados por el presente que se hubiesen acumulado antes de la fecha del traspaso al CESIONARIO, o que pudiesen acumularse posteriormente, incluyendo, pero sin limitarse a, el derecho a demandar, recaudar, y retener perjuicios por infracciones pasadas de dicha Patente de Invención antes o después de la expedición.

Y EL CEDENTE POR EL PRESENTE acuerda y acepta que el CEDENTE le comunicará a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, cualquier hecho conocido por el CEDENTE respecto al Trabajo, y testificará en cualquier procedimiento jurídico, ayudará en la preparación de cualquier otras solicitudes provisionales o no provisionales relacionadas con la Solicitud y el Trabajo o cualquier mejora hecha sobre ello, firmará todos los papeles legítimos, ejecutará y hará todos los juramentos y/o declaraciones legítimas en conexión con la Solicitud y el Trabajo incluyendo cualquier mejora hecha sobre ello, cualquier solicitud de patente presentada sobre ello, y cualquier solicitud que continúe presentada de cualquiera de las solicitudes mencionadas, y en general hará todo lo que sea posible para ayudarle al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, a obtener y ejecutar la protección de patente apropiada para el Trabajo en todos los países.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 23 de abril de 2012.

(firma: ilegible)
GUANGYI WANG

ESTADO DE CALIFORNIA)
CONDADO DE SAN MATEO) ss.

El 23 de abril de 2012, ante mí, Rosanne Roth, notario público, compareció personalmente GUANGYI WANG quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que el firmó el mismo como persona) autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

[SELLO]

Rosanne Roth
Nombramiento # 1955270
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 6 de octubre de 2015

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 24 de abril de 2012.

(firma: ilegible)
DAVID BERNARD SMITH

ESTADO DE CALIFORNIA)
CONDADO DE SAN MATEO) ss.

El 24 de abril de 2012, ante mí, Rosanne Roth, notario público, compareció personalmente DAVID BERNARD SMITH quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que el firmó el mismo como persona) autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

[SELLO]

Rosanne Roth
Nombramiento # 1955270
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 6 de octubre de 2015

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 24 de abril de 2012.

(firma: ilegible)

LEONID BEIGELMAN

ESTADO DE CALIFORNIA)

CONDADO DE SAN MATEO) ss.

El 24 de abril de 2012, ante mí, Rosanne Roth, notario público, compareció personalmente DAVID LEONID BEIGELMAN quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que el firmó el mismo como persona) autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

[SELLO]

Rosanne Roth
Nombramiento # 1955270
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 6 de octubre de 2015

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 18 de abril de 2012.

(firma: ilegible)

JEROME DEVAL

ESTADO DE CALIFORNIA)

CONDADO DE SAN MATEO) ss.

El 18 de abril de 2012, ante mí, Rosanne Roth, notario público, compareció personalmente DAVID JEROME DEVAL quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que el firmó el mismo como persona) autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

[SELLO]

Rosanne Roth
Nombramiento # 1955270
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 6 de octubre de 2015

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 18 de abril de 2012.

(firma: ilegible)

MARIJA PRHAVC

ESTADO DE CALIFORNIA)

CONDADO DE SAN MATEO) ss.

El 18 de abril de 2012, ante mí, Rosanne Roth, notario público, compareció personalmente DAVID MARIJA PRHAVC quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que el firmó el mismo como persona) autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actúo, firmó el instrumento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

[SELLO]

Rosanne Roth
Nombramiento # 1955270
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 6 de octubre de 2015

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 12 de junio de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

FEBRUARY 2, 2012

PTAS

KIMBERLY J. MILLER, PH.D.
2040 MAIN STREET, 14TH FLOOR
IRVINE, CA 92614

501805547

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 02/01/2012

REEL/FRAME: 027631/0773
NUMBER OF PAGES: 8

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: ALIOS.052PR

ASSIGNOR:

WANG, GUANGYI

DOC DATE: 01/25/2012

ASSIGNOR:

SMITH, DAVID BERNARD

DOC DATE: 01/25/2012

ASSIGNOR:

BEIGELMAN, LEONID

DOC DATE: 01/25/2012

ASSIGNOR:

DEVAL, JEROME

DOC DATE: 01/25/2012

ASSIGNOR:

PRHAVC, MARIJA

DOC DATE: 01/25/2012

ASSIGNEE:

ALIOS BIOPHARMA, INC.
260 E. GRAND AVE, 2ND FLOOR
SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA
94080

APPLICATION NUMBER: 61579560

FILING DATE: 12/22/2011

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND ANALOGS THEREOF

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1.

Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT												
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT												
CONVEYING PARTY DATA													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Name</th> <th>Execution Date</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Guangyi Wang</td> <td>01/25/2012</td> </tr> <tr> <td>David Bernard Smith</td> <td>01/25/2012</td> </tr> <tr> <td>Leonid Beigelman</td> <td>01/25/2012</td> </tr> <tr> <td>Jerome Deval</td> <td>01/25/2012</td> </tr> <tr> <td>Marija Prhavo</td> <td>01/25/2012</td> </tr> </tbody> </table>		Name	Execution Date	Guangyi Wang	01/25/2012	David Bernard Smith	01/25/2012	Leonid Beigelman	01/25/2012	Jerome Deval	01/25/2012	Marija Prhavo	01/25/2012
Name	Execution Date												
Guangyi Wang	01/25/2012												
David Bernard Smith	01/25/2012												
Leonid Beigelman	01/25/2012												
Jerome Deval	01/25/2012												
Marija Prhavo	01/25/2012												
RECEIVING PARTY DATA													
<table border="1"> <tr> <td>Name:</td> <td>Alios BioPharma, Inc.</td> </tr> <tr> <td>Street Address:</td> <td>260 E. Grand Ave, 2nd Floor</td> </tr> <tr> <td>City:</td> <td>South San Francisco</td> </tr> <tr> <td>State/Country:</td> <td>CALIFORNIA</td> </tr> <tr> <td>Postal Code:</td> <td>94080</td> </tr> </table>		Name:	Alios BioPharma, Inc.	Street Address:	260 E. Grand Ave, 2nd Floor	City:	South San Francisco	State/Country:	CALIFORNIA	Postal Code:	94080		
Name:	Alios BioPharma, Inc.												
Street Address:	260 E. Grand Ave, 2nd Floor												
City:	South San Francisco												
State/Country:	CALIFORNIA												
Postal Code:	94080												
PROPERTY NUMBERS Total: 1													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Property Type</th> <th>Number</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Application Number:</td> <td>61579560</td> </tr> </tbody> </table>		Property Type	Number	Application Number:	61579560								
Property Type	Number												
Application Number:	61579560												
CORRESPONDENCE DATA													
Fax Number:	(858)707-4001												
Phone:	8587074000												
Email:	efiling@kmob.com												
<i>Correspondence will be sent to the e-mail address first; if that is unsuccessful, it will be sent via US Mail.</i>													
Correspondent Name:	Kimberly J. Miller, Ph.D.												
Address Line 1:	2040 Main Street, 14th Floor												
Address Line 4:	Irvine, CALIFORNIA 92614												
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	ALIOS.052PR												
NAME OF SUBMITTER:	Kimberly J. Miller												

ASSIGNMENT

WHEREAS, GUANGYI WANG, a citizen of the United States of America, residing at Carlsbad, California; DAVID BERNARD SMITH, a citizen of the United States of America, residing at San Mateo, California; LEONID BEIGELMAN, a citizen of the United States of America, residing at San Mateo, California; JEROME DEVAL, a citizen of France, residing at Pacifica, California; and MARIJA PRHAVC, a citizen of SLOVENIA, residing at Encinitas, California (individuals hereinafter "ASSIGNOR") invented certain new and useful improvements, technology, inventions, developments, ideas or discoveries related to SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND ANALOGS THEREOF (collectively hereinafter referred to as the "Work") for which an application for Letters Patent in the United States has been prepared for filing (identified above) with the United States Patent and Trademark Office (hereinafter the "Application");

AND WHEREAS, Alios BioPharma, Inc., a Delaware Corporation, with its principal place of business at Alios BioPharma, Inc., 260 E. Grand Ave, 2nd Floor, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter the "ASSIGNEE"), desires to acquire the entire right, title, and interest in and to the Application and the Work:

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR hereby acknowledges that ASSIGNOR has sold, assigned, transferred and set over, and by these presents does hereby sell, assign, transfer and set over, unto said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, the entire right, title, and interest throughout the world in the Application and the Work, including all provisional applications relating thereto, and all nonprovisional applications claiming priority thereto, including, all divisions, continuations, continuations-in-part, reissues, and reexaminations thereof, and all Letters Patent of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof, and all rights of priority under International Conventions and any related Letters Patent which may hereafter be granted or filed in any country or countries foreign to the United States, all extensions, renewals and reissues thereof; and ASSIGNOR hereby authorizes and requests the Commissioner of Patents of the United States, and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents on applications as aforesaid, to issue all related Letters Patent to the ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND ASSIGNOR DOES HEREBY sell, assign, transfer, and convey to ASSIGNEE, its successors, legal representatives, and assigns all claims for damages and all remedies arising out of any violation of the rights assigned hereby that may have accrued prior to the date of assignment to ASSIGNEE, or may accrue hereafter, including, but not limited to, the right to sue for, collect, and retain damages for past infringements of said Letters Patent before or after issuance.

AND ASSIGNOR DOES HEREBY covenant and agree that ASSIGNOR will communicate to said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to ASSIGNOR respecting the Work, and testify in any legal proceeding, assist in the preparation of any other provisional or non-provisional applications relating to the Application and the Work or any improvements made thereto, sign all lawful papers, execute and make all rightful oaths and/or declarations in connection with the Application and the Work including any improvements made thereto, any patent applications filed therefrom, and any continuing application filed from any of the aforementioned applications, and generally do everything possible to aid the ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper patent protection for the Work in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 25 day of
January, 20 12

Guangyi Wang
GUANGYI WANG

STATE OF CALIFORNIA

ss.

COUNTY OF San Mateo

On Jan 25, 2012, before me, Rosanne Roth, notary public, personally appeared GUANGYI WANG who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

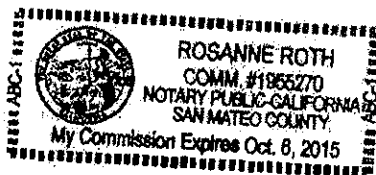
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]

Rosanne Roth

Notary Signature



Application No.: 61/579,560
Filing Date: December 22, 2011

Docket Number: ALIOS.052PR
Page 3 of 6

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 25 day of
January, 20 12.



DAVID BERNARD SMITH

STATE OF CALIFORNIA

ss.

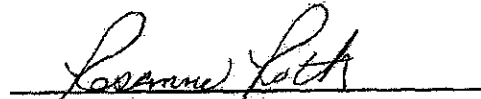
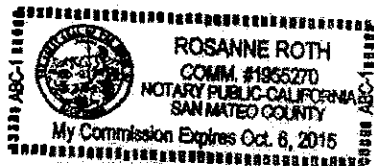
COUNTY OF San Mateo

On Jan 25, 2012, before me, Rosanne Roth, notary public, personally appeared DAVID BERNARD SMITH who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

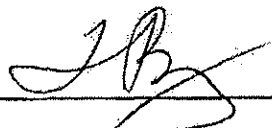
WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]



Notary Signature

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 25 day of
January, 2012.



LEONID BEIGELMAN

STATE OF CALIFORNIA

ss.

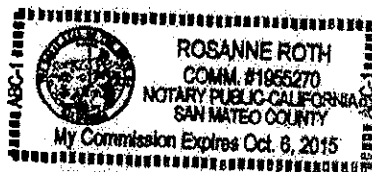
COUNTY OF San Mateo

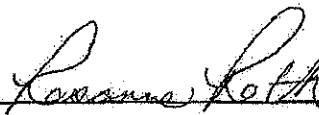
On Jan 25, 2012 before me, Rosanne Roth, notary public,
personally appeared LEONID BEIGELMAN who proved to me on the basis of satisfactory evidence to
be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he
executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person,
or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that
the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]





Notary Signature

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 25 day of January, 2012.



JEROME DEVAL

STATE OF CALIFORNIA

ss.

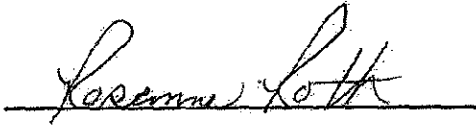
COUNTY OF San Mateo

On Jan 25, 2012, before me, Rosanne Roth, notary public, personally appeared JEROME DEVAL who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

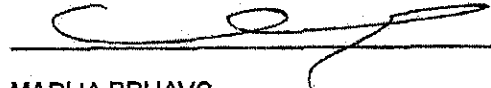
WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]



Notary Signature

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 25 day of January, 2012.


MARIJA PRHAVC

STATE OF CALIFORNIA

ss.

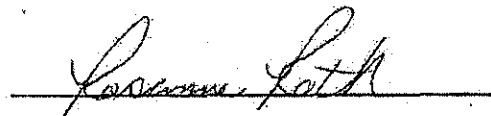
COUNTY OF San Mateo

On Jan 25 2012, before me, Rosanne Roth, notary public, personally appeared MARIJA PRHAVC who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity, and that by her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.




Notary Signature



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APRIL 30, 2012

PTAS

KNOBBE MARTENS OLSON & BEAR LLP
2040 MAIN STREET
14TH FLOOR
IRVINE, CA 92614

501902787

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 04/27/2012

REEL/FRAME: 028118/0234
NUMBER OF PAGES: 8

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: ALIOS.052PR2

ASSIGNOR:
WANG, GUANGYI

DOC DATE: 04/23/2012

ASSIGNOR:
SMITH, DAVID BERNARD

DOC DATE: 04/24/2012

ASSIGNOR:
BEIGELMAN, LEONID

DOC DATE: 04/24/2012

ASSIGNOR:
DEVAL, JEROM

DOC DATE: 04/18/2012

ASSIGNOR:
PRHAVC, MARIJA

DOC DATE: 04/18/2012

ASSIGNEE:
ALIOS BIOPHARMA, INC.
260 E. GRAND AVENUE
2ND FLOOR
SAN FRANCISCO, CALIFORNIA 94080

APPLICATION NUMBER: 61613836

FILING DATE: 03/21/2012

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND ANALOGS THEREOF

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
 Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT												
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT												
CONVEYING PARTY DATA													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Name</th> <th>Execution Date</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Guangyi Wang</td> <td>04/23/2012</td> </tr> <tr> <td>David Bernard Smith</td> <td>04/24/2012</td> </tr> <tr> <td>Leonid Beigelman</td> <td>04/24/2012</td> </tr> <tr> <td>Jerom Deval</td> <td>04/18/2012</td> </tr> <tr> <td>Marija Prhavo</td> <td>04/18/2012</td> </tr> </tbody> </table>		Name	Execution Date	Guangyi Wang	04/23/2012	David Bernard Smith	04/24/2012	Leonid Beigelman	04/24/2012	Jerom Deval	04/18/2012	Marija Prhavo	04/18/2012
Name	Execution Date												
Guangyi Wang	04/23/2012												
David Bernard Smith	04/24/2012												
Leonid Beigelman	04/24/2012												
Jerom Deval	04/18/2012												
Marija Prhavo	04/18/2012												
RECEIVING PARTY DATA													
<table border="1"> <tr> <td>Name:</td> <td>Alios BioPharma, Inc.</td> </tr> <tr> <td>Street Address:</td> <td>260 E. Grand Avenue</td> </tr> <tr> <td>Internal Address:</td> <td>2nd Floor</td> </tr> <tr> <td>City:</td> <td>San Francisco</td> </tr> <tr> <td>State/Country:</td> <td>CALIFORNIA</td> </tr> <tr> <td>Postal Code:</td> <td>94080</td> </tr> </table>		Name:	Alios BioPharma, Inc.	Street Address:	260 E. Grand Avenue	Internal Address:	2nd Floor	City:	San Francisco	State/Country:	CALIFORNIA	Postal Code:	94080
Name:	Alios BioPharma, Inc.												
Street Address:	260 E. Grand Avenue												
Internal Address:	2nd Floor												
City:	San Francisco												
State/Country:	CALIFORNIA												
Postal Code:	94080												
PROPERTY NUMBERS Total: 1													
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Property Type</th> <th>Number</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Application Number:</td> <td>61613836</td> </tr> </tbody> </table>		Property Type	Number	Application Number:	61613836								
Property Type	Number												
Application Number:	61613836												
CORRESPONDENCE DATA													
Fax Number:	(949)760-9502												
Phone:	858 707-4000												
Email:	efiling@kmob.com												
<i>Correspondence will be sent to the e-mail address first; if that is unsuccessful, it will be sent via US Mail.</i>													
Correspondent Name:	Knobbe Martens Olson & Bear LLP												
Address Line 1:	2040 Main Street												
Address Line 2:	14th Floor												
Address Line 4:	Irvine, CALIFORNIA 92614												
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	ALIOS.052PR2												

OP \$40.00 61613836



United States Patent and Trademark Office

[Home](#) | [Site Index](#) | [Search](#) | [Guides](#) | [Contacts](#) | [eBusiness](#) | [eBiz alerts](#) | [News](#) | [Help](#)



Electronic Patent Assignment System

Patent Assignment Recordation Form

EPAS v1.4.4
PTO-1505 (Rev 05/05)
OMB No. 0551-0127 (Exp. 03/31/2012)

Signature

Your previously saved filing is loaded.

The request must be signed by the filer. The request will not be "signed" in the sense of a traditional paper document. To sign the request, the signer must enter any combination of printable characters that have been adopted to serve the function of a signature, preceded and followed by the forward slash (/) symbol. Acceptable "signatures" could include: /john doe/, /jd/, and /123-4567/.

Sign the request by completing the following fields

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1

Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT
CONVEYING PARTY DATA	
Name	Execution Date
Guangyi Wang	04/23/2012
David Bernard Smith	04/24/2012
Leonid Beigelman	04/24/2012
Jerom Deval	04/18/2012
Marija Prhavec	04/18/2012
RECEIVING PARTY DATA	
Name:	Alios BioPharma, Inc.
Street Address:	260 E. Grand Avenue
Internal Address:	2nd Floor
City:	San Francisco
State/Country:	CALIFORNIA
Postal Code:	94080

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	61613836

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (949)760-9502
Phone: 858 707-4000
Email: haejin.chang@knob.com
Correspondence will be sent to the e-mail address first; if that is unsuccessful, it will be sent via US Mail.
Correspondent Name: Knobbe Martens Olson & Bear LLP
Address Line 1: 2040 Main Street
Address Line 2: 14th Floor
Address Line 4: Irvine, CALIFORNIA 92614

Total Attachments: 6

source=Signed_Assignment_ALIOS052PR2#page1.tif
source=Signed_Assignment_ALIOS052PR2#page2.tif
source=Signed_Assignment_ALIOS052PR2#page3.tif
source=Signed_Assignment_ALIOS052PR2#page4.tif
source=Signed_Assignment_ALIOS052PR2#page5.tif
source=Signed_Assignment_ALIOS052PR2#page6.tif

Signature: *	/Kimberly J. Miller/
Name: *	Kimberly J. Miller
Date:	04/27/2012

[Next Screen](#)[Back](#)[Cancel](#)[Save](#)[| .HOME | INDEX | SEARCH | eBUSINESS | CONTACT US | PRIVACY STATEMENT](#)

04/27/2012 11:51 AM EDT

ASSIGNMENT

WHEREAS, GUANGYI WANG, a citizen of the United States of America, residing in Carlsbad, California; DAVID BERNARD SMITH, a citizen of the United States of America, residing in San Mateo, California; LEONID BEIGELMAN, a citizen of the United States of America, residing in San Mateo, California; JEROME DEVAL, a citizen of France, residing in Pacifica, California; and MARIJA PRHAVC, a citizen of SLOVENIA, residing in Encinitas, California (individuals hereinafter "ASSIGNOR") invented certain new and useful improvements, technology, inventions, developments, ideas or discoveries related to SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND ANALOGS THEREOF (collectively hereinafter referred to as the "Work") for which an application for Letters Patent in the United States has been prepared for filing (identified above) with the United States Patent and Trademark Office (hereinafter the "Application");

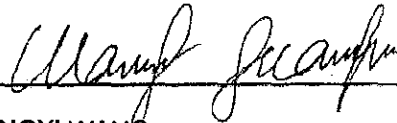
AND WHEREAS, Alios BioPharma, Inc., a Delaware Corporation, with its principal place of business at Alios BioPharma, Inc., 260 E. Grand Ave, 2nd Floor, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter the "ASSIGNEE"), desires to acquire the entire right, title, and interest in and to the Application and the Work:

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR hereby acknowledges that ASSIGNOR has sold, assigned, transferred and set over, and by these presents does hereby sell, assign, transfer and set over, unto said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, the entire right, title, and interest throughout the world in the Application and the Work, including all provisional applications relating thereto, and all nonprovisional applications claiming priority thereto, including, all divisions, continuations, continuations-in-part, reissues, and reexaminations thereof, and all Letters Patent of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof, and all rights of priority under International Conventions and any related Letters Patent which may hereafter be granted or filed in any country or countries foreign to the United States, all extensions, renewals and reissues thereof; and ASSIGNOR hereby authorizes and requests the Commissioner of Patents of the United States, and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents on applications as aforesaid, to issue all related Letters Patent to the ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND ASSIGNOR DOES HEREBY sell, assign, transfer, and convey to ASSIGNEE, its successors, legal representatives, and assigns all claims for damages and all remedies arising out of any violation of the rights assigned hereby that may have accrued prior to the date of assignment to ASSIGNEE, or may accrue hereafter, including, but not limited to, the right to sue for, collect, and retain damages for past infringements of said Letters Patent before or after issuance.

AND ASSIGNOR DOES HEREBY covenant and agree that ASSIGNOR will communicate to said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to ASSIGNOR respecting the Work, and testify in any legal proceeding, assist in the preparation of any other provisional or non-provisional applications relating to the Application and the Work or any improvements made thereto, sign all lawful papers, execute and make all rightful oaths and/or declarations in connection with the Application and the Work including any improvements made thereto, any patent applications filed therefrom, and any continuing application filed from any of the aforementioned applications, and generally do everything possible to aid the ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper patent protection for the Work in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 23 day of April, 2012.


GUANGYI WANG

STATE OF CALIFORNIA

}

}

ss.

COUNTY OF San Mateo

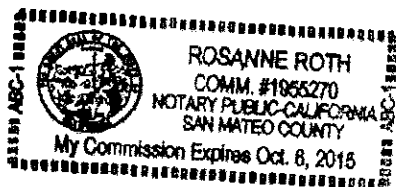
}

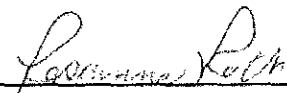
On April 23, 2012, before me, Rosanne Roth, notary public, personally appeared GUANGYI WANG who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

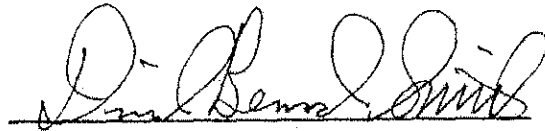
WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]




Notary Signature

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 24 day of April, 2012.



DAVID BERNARD SMITH

STATE OF CALIFORNIA

ss.

COUNTY OF San Mateo

On April 24, 2012, before me, Rosanne Roth, notary public, personally appeared DAVID BERNARD SMITH who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

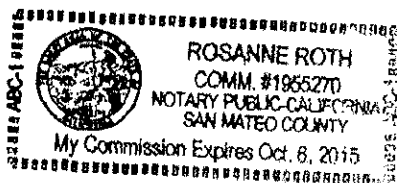
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]



Notary Signature



IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 24 day of
April, 2012



LEONID BEIGELMAN

STATE OF CALIFORNIA

}

}

ss.

COUNTY OF San Mateo

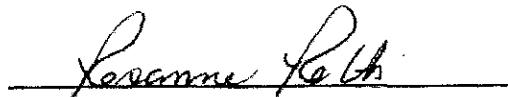
}

On April 24, 2012, before me, Rosanne Roth, notary public, personally appeared LEONID BEIGELMAN who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]



Notary Signature

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 18 day of
April, 2012



JEROME DEVAL

STATE OF CALIFORNIA

ss.

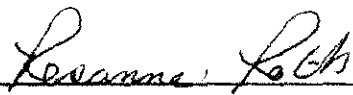
COUNTY OF San Mateo

On April 18, 2012 before me, Rosanne Roth, notary public, personally appeared JEROME DEVAL who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

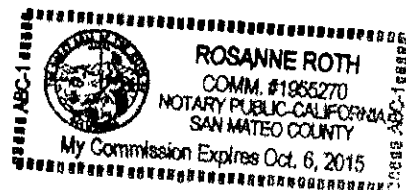
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]



Notary Signature



IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 18 day of April, 2012.


MARIJA PRHAVC

STATE OF CALIFORNIA }

ss.

COUNTY OF San Mateo }

On April 19, 2012 before me, Rosanne Roth, notary public, personally appeared MARIJA PRHAVC who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity, and that by her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]




Notary Signature



United States Patent and Trademark Office

[Home](#) | [Site Index](#) | [Search](#) | [Guides](#) | [Contacts](#) | [eBusiness](#) | [eBiz alerts](#) | [News](#) | [Help](#)**Electronic Patent Assignment System****Confirmation Receipt**

Your assignment has been received by the USPTO.
The coversheet of the assignment is displayed below:

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1

Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT												
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT												
CONVEYING PARTY DATA													
<table border="1"><thead><tr><th>Name</th><th>Execution Date</th></tr></thead><tbody><tr><td>Guangyi Wang</td><td>04/23/2012</td></tr><tr><td>David Bernard Smith</td><td>04/24/2012</td></tr><tr><td>Leonid Beigelman</td><td>04/24/2012</td></tr><tr><td>Jerom Deval</td><td>04/18/2012</td></tr><tr><td>Marija Prhave</td><td>04/18/2012</td></tr></tbody></table>	Name	Execution Date	Guangyi Wang	04/23/2012	David Bernard Smith	04/24/2012	Leonid Beigelman	04/24/2012	Jerom Deval	04/18/2012	Marija Prhave	04/18/2012	
Name	Execution Date												
Guangyi Wang	04/23/2012												
David Bernard Smith	04/24/2012												
Leonid Beigelman	04/24/2012												
Jerom Deval	04/18/2012												
Marija Prhave	04/18/2012												
RECEIVING PARTY DATA													
<table border="1"><tr><td>Name:</td><td>Alios BioPharma, Inc.</td></tr><tr><td>Street Address:</td><td>260 E. Grand Avenue</td></tr><tr><td>Internal Address:</td><td>2nd Floor</td></tr><tr><td>City:</td><td>San Francisco</td></tr><tr><td>State/Country:</td><td>CALIFORNIA</td></tr><tr><td>Postal Code:</td><td>94080</td></tr></table>	Name:	Alios BioPharma, Inc.	Street Address:	260 E. Grand Avenue	Internal Address:	2nd Floor	City:	San Francisco	State/Country:	CALIFORNIA	Postal Code:	94080	
Name:	Alios BioPharma, Inc.												
Street Address:	260 E. Grand Avenue												
Internal Address:	2nd Floor												
City:	San Francisco												
State/Country:	CALIFORNIA												
Postal Code:	94080												

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-06-14 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/579,560 61/613,836 (32) Fecha 22-12-11 21-03-12 (33) País US US (51) Int Cl: C07H 19/00 (71) Solicitante(s): ALIOS BIOPHARMA, INC. (72) Inventor(es): BEIGELMAN, Lenoid; WANG, Guangyi; SMITH, David, Bernard; DEVAL, Jerome y PRHAVC, Marija. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-07-14 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 20-12-12 No. de solicitud: PCT/US2012/071063 (87) Publicación internacional Fecha: 27-06-13 No. publicación: WO 2013/096679 A1	
(54) Título: “NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS, NUCLEÓTIDOS Y ANÁLOGOS DE LOS MISMOS”	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

En la presente, se divulgan nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos, composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos y métodos para sintetizarlos. En la presente, también se divulgan métodos para mejorar y/o tratar una enfermedad y/o una afección, las cuales incluyen una infección causada por un paramixovirus y/o por un ortomixovirus, con un nucleósido, un nucleótido y un análogo de los mismos.

Sector: Sector farmacéutico. Nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos, útiles en el tratamiento de una infección viral causada por un paramixovirus y/o un ortomixovirus.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference ALIOS 052W0	FOR FURTHER ACTION		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2012/071063	International filing date (<i>day/month/year</i>) 20 December 2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 22 December 2011	
Applicant ALIOS BIOPHARMA, INC			
This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau. This international search report consists of a total of 6 sheets. ☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.			
1. Basis of the report a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of: ☒ The international application in the language in which it was filed. ☐ A translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)). b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)). c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I. 2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II). 3. ☒ Unity of invention is lacking (See Box No. III). 4. With regard to the title, ☒ the text is approved as submitted by the applicant. ☐ the text has been established by this Authority to read as follows: 5. With regard to the abstract, ☒ the text is approved as submitted by the applicant. ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority. 6. With regard to the drawings, a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1 ☒ as suggested by the applicant. ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure. ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention. b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/071063

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*C07H 19/00 (2006.01) C07H 19/06 (2006.01) C07H 19/14 (2006.01) C07H 19/16 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/4192 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01) C07D 473/34 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01) C12N 9/99 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01) A61K 31/708 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)*

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)

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

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

Registry, CAplus: Substructure search based on Formulae (I), (II) and (III).

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	



Further documents are listed in the continuation of Box C



See patent family annex

* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 3 May 2013		Date of mailing of the international search report 03 May 2013
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au Facsimile No.: +61 2 6283 7999		Authorised officer Pina Potenza AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0399359614

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/US2012/071063
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHANG, W. ET AL: "Synthesis and Anti-HCV Activity of 3',4'-Oxetane Nucleosides", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, (2010), 20(15), pages 4539-4543 Abstract, Figure 3, compounds 4, 6, 8, Scheme 1 and Table 2	1-107, 205-213, 218-244
X	KOZAK, J. ET AL: "Synthesis of 4'-Trifluoromethyl Nucleoside Analogs", Nucleosides & Nucleotides, (1998), 17(12), pages 2221-2239 Abstract, Scheme 3, compounds 19 and 23, page 2225	1-107, 205-213, 218-244
X	WAGA, T. ET AL: "Synthesis and Biological Evaluation of 4'-C-Methyl Nucleosides", Nucleosides & Nucleotides, (1996), 15(1-3), pages 287-304 Abstract, Scheme 3 and 5, compounds 15 and 19, and Biological Activity on page 292	1-107, 205-213, 218-244
X	KOHGO, S. ET AL: "Synthesis of 4'-C-Ethynyl- β -D-arabino- and 4'-C-Ethynyl-2'-deoxy- β -D-ribo-pentofuranosyl Pyrimidines, and Their Biological Evaluation", Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, (1999), 63(6), pages 1146-1149 Scheme 3, compounds 21 and 22 on page 1148	1-107, 205-213, 218-244
X	CAS Registry Number 1026639-60-0, STN Entry Date 08 June 2008 See structure	1-2, 72, 80, 85, 96-97, 104
X	CAS Registry Number 1026065-66-6, STN Entry Date 06 June 2008 See structure	1-2, 72, 80, 85, 96-97, 104
A	WO 2010/030858 A1 (ENANTA PHARMACEUTICALS, INC.) 18 March 2010 Abstract, Example 10, claims 1 and 12, second compound on page 69	1-107, 205-213, 218-244
A	EP 2177527 A1 (ZHENGZHOU UNIVERSITY) 22 January 2009 Abstract, paragraphs [0005]-[0007], compounds 1, 7, 11, 22, 32 and 39, claims 1, 3, 6 and 7	1-107, 205-213, 218-244
A	WANG, Q. ET AL: "Synthesis and Anti-HIV Activity of 2'-Deoxy-2'-Fluoro-4'-C-Ethynyl Nucleoside Analogs", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, (2010), 20(14), pages 4053-4056 Abstract, Figure 1, compounds 1a, 1b, 2 and Scheme 1, pages 4053-4054	1-107, 205-213, 218-244

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a)

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

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

See Supplemental Box for Details

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

Supplemental Box**Continuation of: Box III**

This International Application does not comply with the requirements of unity of invention because it does not relate to one invention or to a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

This Authority has found that there are different inventions based on the following features that separate the claims into distinct groups:

- Claims 1 & 218-244 (in part) and 2-107 & 205-213 (in full) are directed to compounds of Formula (I), compositions comprising them and their use in the treatment of paramyxovirus and orthomyxovirus viral infections. The feature of compounds of Formula (I) is specific to this group of claims.
- Claims 1 & 218-244 (in part) and 108-147 are directed to compounds of Formula (II), compositions comprising them and their use in the treatment of paramyxovirus and orthomyxovirus viral infections. The feature of compounds of Formula (II) is specific to this group of claims.
- Claims 1 & 218-244 (in part) and 148-204 (in full) are directed to compounds of Formula (III), compositions comprising them and their use in the treatment of paramyxovirus and orthomyxovirus viral infections. The feature of compounds of Formula (III) is specific to this group of claims.

PCT Rule 13.2, first sentence, states that unity of invention is only fulfilled when there is a technical relationship among the claimed inventions involving one or more of the same or corresponding special technical features. PCT Rule 13.2, second sentence, defines a special technical feature as a feature which makes a contribution over the prior art.

When there is no special technical feature common to all the claimed inventions there is no unity of invention.

In the above groups of claims, the identified features may have the potential to make a contribution over the prior art but are not common to all the claimed inventions and therefore cannot provide the required technical relationship. The only feature common to all of the claimed inventions is a nucleoside consisting of an optionally substituted heterocyclic base bound to a 2'-Halo-substituted deoxyribose sugar via a beta-glycosidic linkage. However it is considered that this feature is generic in this particular art. See for example documents D1-D6.

Therefore in this light this common feature cannot be a special technical feature. Therefore there is no special technical feature common to all the claimed inventions and the requirements for unity of invention are consequently not satisfied *a posteriori*.



(51) International Patent Classification:

C07H 19/00 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
C07H 19/06 (2006.01) C07D 473/34 (2006.01)
C07H 19/14 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01) C12N 9/99 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01) A61K 31/708 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01) A61K 31/7072 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2012/071063

(22) International Filing Date:

20 December 2012 (20.12.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/579,560 22 December 2011 (22.12.2011) US
61/613,836 21 March 2012 (21.03.2012) US

(71) Applicant: **ALIOS BIOPHARMA, INC.** [US/US]; 260 E. Grand Ave. 2nd Floor, South San Francisco, CA 94080 (US).

(72) Inventors: **BEIGELMAN, Leonid**; 991 East Grant Place, San Mateo, CA 94402 (US). **WANG, Guangyi**; 5066 Mil-lay Court, Calsbad, CA 92008 (US). **SMITH, David, Bernard**; 218 W. 40th Avenue, San Mateo, CA 94403

(US). **DEVAL, Jerome**; 143 Carmel Ave., Pacifica, CA 94044 (US). **PRHAVC, Marija**; 1122 Cambria Way, Encinitas, CA 92024 (US).

(74) Agent: **MILLER, Kimberly, J.**; Knobbe Martens Olsen & Bear LLP, 2040 Main Street, 14th Floor, Irvine, CA 92614 (US).

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

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

[Continued on next page]

(54) Title: SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND ANALOGS THEREOF

Figure 1

Compound	Structure
BMS-433771	
TMC-353121	

(57) Abstract: Disclosed herein are nucleosides, nucleotides and analogs thereof, pharmaceutical compositions that include one or more of nucleosides, nucleotides and analogs thereof, and methods of synthesizing the same. Also disclosed herein are methods of ameliorating and/or treating a disease and/or a condition, including an infection from a paramyxovirus and/or an orthomyxovirus, with a nucleoside, a nucleotide and an analog thereof.



Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

ANEXO

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



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Los abajo firmados,

ALIOS BIOPHARMA, INC.

con domicilio en

260 E. Grand Avenue, 2nd Floor,
South San Francisco, CA 94080 EE.UU.

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

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

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

Dado y firmado,

The undersigned,

ALIOS BIOPHARMA, INC.

domiciled at

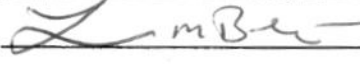
260 E. Grand Avenue, 2nd Floor,
South San Francisco, CA 94080 (USA)

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

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

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

Given and signed this: APRIL 11, 2013
SOUTH SAN FRANCISCO, CA. County of SAN MATEO

Signature: 

Print Name: LAWRENCE M. BLATT

Title: PRESIDENT & CEO

NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS, NUCLEÓTIDOS Y ANÁLOGOS DE LOS MISMOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

En la presente, se divulgan nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos, composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos y métodos para sintetizarlos. En la presente, también se divulgan métodos para mejorar y/o tratar una enfermedad y/o una afección, las cuales incluyen una infección causada por un paramixovirus y/o por un ortomixovirus, con un nucleósido, un nucleótido y un análogo de los mismos.

SECTOR: Sector farmacéutico. Nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos, útiles en el tratamiento de una infección viral causada por un paramixovirus y/o un ortomixovirus.

Figura 1

Comp uesto	Estructura
BMS-433771	
TMC-353121	