

P-12178

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **15-301.169**

Solicitud de patente a nombre de **ALIOS BIOPHARMA, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de la sociedad ALIOS BIOPHARMA, INC., domiciliada en San Francisco – California, Estados Unidos, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **3276** notificado el 8 de marzo de 2017, relacionado con concepto técnico de fondo, atentamente me permito informar que, con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, se realizan las siguientes modificaciones:

1. Título

De acuerdo con la objeción realizada, se aclara que se modificó el título con el fin de dar mayor claridad a la materia reclamada. De esta manera, el título ha sido modificado a: “*4'-AZIDOALQUILO Y 4'-AMINOALQUILO NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS, NUCLEÓTIDOS Y ANÁLOGOS DE LOS MISMOS*”, recitando la estructura principal de los compuestos reclamados.

2. Reivindicaciones

En relación con las objeciones sobre la falta de claridad de las reivindicaciones, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de setenta y dos (72) reivindicaciones, y que reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 2.1 Se modificaron las antiguas reivindicaciones 1, 7, 9, 12, 13, 19-21, 23-27, 29-33, 37-40, 47-52, 54-60, 63, 64, 66 y 69-72.
- 2.2 Se reemplazaron los términos considerados como imprecisos.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

3. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones, se adjunta recibo por concepto de examen de patentabilidad, según lo establecido en la Resolución 3719 de 2016.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene igual número de cláusulas que el inicialmente presentado y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

4. Claridad de la solicitud

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico.

4.1 Como primera medida, se informa que las antiguas reivindicaciones 1, 7, 9, 12, 13, 19-21, 23-27, 29-33, 37-40, 47-52, 54-60, 63, 64, 66 y 69-72 han sido modificadas. Las modificaciones a las antiguas reivindicaciones 20, 21, 26, 27, 31, 32, 47, 48, 51, 52, 54-60, 63, 64, 66, 69, 70 y 72 se limitan a tratar las discrepancias tipográficas. Las modificaciones restantes están plenamente respaldadas por la solicitud presentada originalmente, por ejemplo, en los Párrafos [0018], [0020] - [0031], [0067] - [0070], [0111] y [0112], y en el Ejemplo 10 (Compuesto 13A - Párrafos [0024] - [0028]).

Respecto a las modificaciones realizadas a la antigua reivindicación 1, cabe mencionar que estas se encuentran soportadas en los Párrafos [0018], [0025] a [0027] y [0070] de la descripción originalmente presentada.

4.2 En relación con los términos “*opcionalmente sustituido*”, “*un acilo opcionalmente sustituido*”, “*un aminoácido O-enlazado*”, “*arilo opcionalmente sustituido*”, “*-O-heteroarilo opcionalmente sustituido*” y “*un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido*” y “*heteroarilo opcionalmente sustituido*” considerados como imprecisos, se informa que:

- El término “*opcionalmente sustituido*” ha sido reemplazado por la expresión “*sustituido o no sustituido*”.
- El término “*un acilo opcionalmente sustituido*” ha sido reemplazado en la antigua reivindicación 1 con la expresión “*un acilo no sustituido que tiene la estructura –C(=O)R^{39A}*”. Además, se ha especificado que “*R^{39A} es un alquilo C₁₋₁₂ no sustituido*”. Dichas modificaciones se encuentran soportadas el Párrafo [0111] de la descripción originalmente presentada.

Adicionalmente, cabe mencionar que la expresión “*un acilo no sustituido que tiene la estructura –C(=O)R^{39A}*” es concisa porque incluye tanto la estructura del resto del acilo como el número de carbonos para R^{39A}.

- El término “*un aminoácido O-enlazado*” se reemplazó con la expresión “*un α-aminoácido O-enlazado no sustituido*”. Además, la antigua reivindicación 1 ha sido modificada para recitar “*en donde un α-aminoácido es alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano o valina*”; de acuerdo con la información divulgada en los Párrafos [0069], [0070] y [0112].

Adicionalmente, los expertos en la técnica entienden cada uno de los α-aminoácidos citados como se muestra en la página adjunta al presente memorial, la cual corresponde a un libro de bioquímica (Página 50 de Berg *et al.*, Bioquímica, 5th edición, W.H. Freeman and Company, 2002). Por lo tanto, la expresión “*un α-aminoácido O-enlazado no sustituido*” es concisa.

- En cuanto a los términos “*un arilo opcionalmente sustituido*” y “*un heteroarilo opcionalmente sustituido*”, la antigua reivindicación 1 ha sido modificada para recitar “*en donde un arilo es un sistema de anillo aromático carbocíclico, monocíclico o multicíclico C₆-C₁₄ que incluye sistemas de anillos fusionados y tiene un sistema de π-electrones completamente deslocalizado a todo lo largo de todos los anillos; en donde un heteroarilo es un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico de 4 a 14 átomos, que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, que tiene un sistema de π-electrones completamente deslocalizado y puede además contener una o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo*”.

Estas recitaciones para “*arilo*” y “*heteroarilo*” están plenamente respaldadas por la solicitud tal como se presentó originalmente, por ejemplo, en los Párrafos [0025] y [0026], respectivamente. Estas dos recitaciones para “*arilo*” y “*heteroarilo*” incluyen el número y tipo de átomos para ambos términos junto con la estructura de cada término. Además, en la reivindicación 1 se proporciona una lista de posibles grupos que pueden estar presentes cuando el “*arilo*” y/o “*heteroarilo*” está sustituido. Por lo tanto, los términos son concisos.

-
- Los expertos en la técnica comprenden claramente que el símbolo “O” en el término “-O-heteroarilo *opcionalmente sustituido*” representa el oxígeno como se muestra en la tabla periódica adjunta al presente memorial. Además, se incluyó en la antigua reivindicación 1 una recitación para “*heteroarilo*” que proporciona la estructura junto con el número y tipos de átomos que pueden estar presentes en un “*heteroarilo*”. Además, se ha incluido en la antigua reivindicación 1 una lista de posibles grupos que pueden estar presentes cuando el heteroarilo de “-O-heteroarilo” es sustituido.

Basados en la comprensión de los expertos en la técnica que “O” representa oxígeno, la sustitución del término “*opcionalmente sustituido*” por la expresión “*no sustituido o sustituido*” y la recitación de “*heteroarilo*” incluida en la antigua reivindicación 1 que incluye la estructura junto con el número y tipos de átomos que pueden estar presentes, los expertos en la técnica comprenden claramente la estructura de “-O-heteroarilo *opcionalmente sustituido*” como se expone en la reivindicación 1 modificada. De este modo, la expresión “-O-heteroarilo *opcionalmente sustituido*” es concisa.

- Respecto al término “*un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido*” cabe resaltar que el capítulo estudiado es claro al indicar que el heterociclilo es monocíclico. No obstante, se incluye en la antigua reivindicación 1 una recitación para “*heterociclilo*”, la cual incluye el número y tipos de átomos que pueden estar presentes. Esta modificación está plenamente respaldada por la solicitud tal como se presentó originalmente, por ejemplo, en el Párrafo [0027]. También se incluyó en dicha reivindicación una lista de posibles grupos que pueden estar presentes cuando el heterociclilo monocíclico de “-O-heterociclilo monocíclico” está sustituido.

Es así como, los expertos en la técnica comprenden claramente que “O” representa oxígeno. En consecuencia, basándose en la comprensión de los expertos en la técnica que “O” representa oxígeno, la sustitución del término “*opcionalmente sustituido*” por la expresión “*no sustituido o sustituido*”, la estructura monocíclica ya proporcionada para el heterociclilo y la recitación incluida para “*heterociclilo*” que incluye el número y tipos de átomos que pueden estar presentes, los expertos en la técnica comprenden claramente la estructura de “-O-heterociclilo monocíclico *opcionalmente sustituido*” como se expone en la nueva reivindicación 1. Por lo tanto, el término “-O-heterociclilo monocíclico *opcionalmente sustituido*” es conciso.

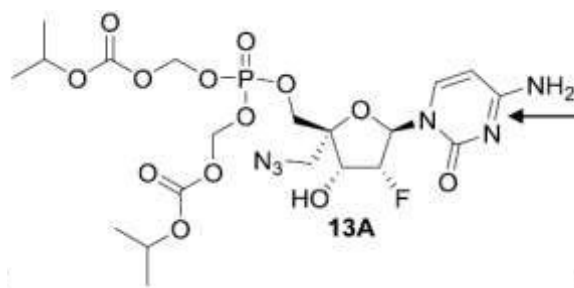
Finalmente, cabe mencionar que la presente invención ha sido publicada en los Estados Unidos de América como Patente de Estados Unidos N° 9.422.322, y la solicitud europea correspondiente, ha sido considerada patentable, EP 14817999.7. Dichos documentos se adjuntan al presente memorial. En el caso de la solicitud en Europa, se adjunta copia de la última Comunicación de la Oficina Europea de Patentes (incluyendo las reivindicaciones en curso) que declara que las reivindicaciones en curso son

patentables excepto por cuestiones de menor claridad. Se debe tener en cuenta que la objeción de claridad a la reivindicación 28 del documento EP 14817999.7 no es aplicable a la presente solicitud, ya que la reivindicación 28 del documento EP 14817999.7 se refiere a un método de uso. Además, la reivindicación 33 en curso en la presente solicitud incluye la recitación “*R^{7A} ausente o hidrógeno*” que el Examinador Europeo solicitó para tratar la objeción de claridad. De esta manera, la modificación a la reivindicación 33 es clara.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye setenta y dos (72) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Descripción

Por otra parte, adjunto al presente memorial se presenta un nuevo capítulo descriptivo en el cual se ha reemplazado el esquema bajo el Ejemplo 10 para el Compuesto 13^a, ya que el esquema divulgado inicialmente presenta un error obvio. Específicamente, un doble enlace se ha añadido entre el N y el grupo C-NH₂ de los compuestos 13-4 y 13A



Los expertos en la técnica que lean los párrafos [0227] y [0228] comprenden que el resto de fósforo se está añadiendo al compuesto 13-3 y luego los grupos protectores (DMTr) se retiran del compuesto 13-4 para proporcionar el compuesto 13A. Además, como se dispone en el párrafo [0028], la ESI-LCMS del compuesto 13A es $m/z = 613,1$ $[M+H]^+$. Esta masa es igual a la masa del compuesto 13A ($C_{20}H_{30}FN_3O_{13}P = 612,1$) con el doble enlace indicado + un hidrógeno, $[M+H]^+$. Por consiguiente, la sustitución del esquema antes mencionado en el Ejemplo 10 se limita a abordar un error obvio.

6. Novedad y Nivel Inventivo

De acuerdo con el oficio que se responde, una vez consultadas las bases de datos accedidas por la Oficina de Patentes, no fueron encontrados documentos que anticipen el objeto de la presente solicitud. De esta manera, la presente invención cumple las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486/00.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud

en estudio o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: “*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*”, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Director,

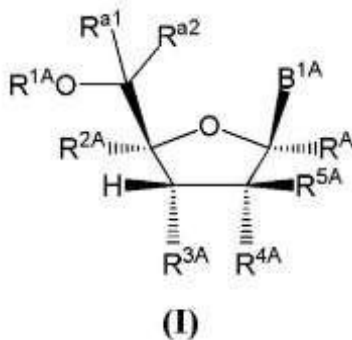

CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 66.783.790 de Palmira Valle
TP-141563 CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por setenta y dos (72) reivindicaciones.
- Nuevo capítulo descriptivo.
- Documentos soporte:
 - o Página 50 de Berg *et al.*, Bioquímica, 5th edición, W.H. Freeman and Company, 2002
 - o Tabla periódica
 - o Patente publicada en USA No. 9.422.322
 - o Última comunicación de la Oficina Europea de Patentes en la solicitud EP 14817999.7
- Comprobante de pago de tasa de nuevo examen de patentabilidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

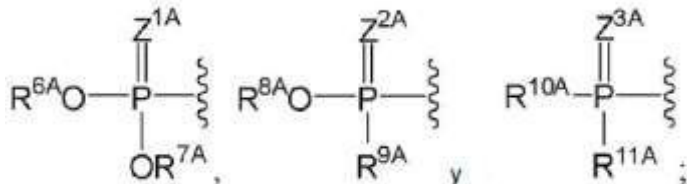


en donde:

B^{1A} es una base heterocíclica sustituida o no sustituida o una base heterocíclica sustituida o no sustituida con un grupo amino protegido;

R^A es hidrógeno o deuterio;

R^{1A} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un acilo no sustituido que tiene la estructura -C(=O)R^{39A}, un α-aminoácido O-enlazado no sustituido,



R^{a1} y R^{a2} son independientemente hidrógeno o deuterio;

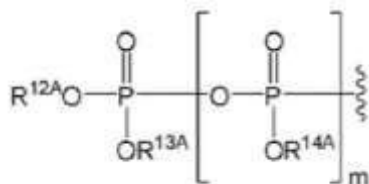
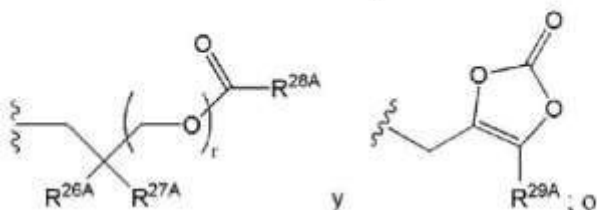
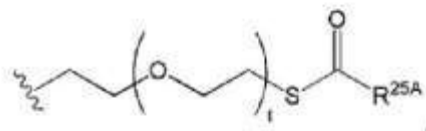
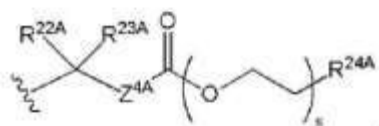
R^{2A} es un C₁₋₆ azidoalquilo o un C₁₋₆ aminoalquilo;

R^{3A} se selecciona del grupo que consiste de OH, -OC(=O)R^A y un α-aminoácido O-enlazado no sustituido;

R^{4A} es halógeno;

R^{5A} es hidrógeno o halógeno;

R^{6A}, R^{7A} y R^{8A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de ausente, hidrógeno, un C₁₋₂₄ alquilo sustituido o no sustituido, un C₃₋₂₄ alquenilo sustituido o no sustituido, un C₃₋₂₄ alquinilo sustituido o no sustituido, un C₃₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido, un C₃₋₆ cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un arilo o sustituido o no sustituido (C₁₋₆

$$\begin{array}{c} R^{19A} \quad R^{20A} \\ \diagdown \quad / \\ C \\ / \quad \backslash \\ \text{---} \quad C(=O)R^{21A} \end{array}$$
CC1=CC=CC=C1C

R^{9A} se selecciona del grupo que consiste de un C₁₋₂₄ alquilo sustituido o no sustituido, un C₂₋₂₄ alquenilo sustituido o no sustituido, un C₂₋₂₄ alquinilo sustituido o no sustituido, un C₃₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido, un C₃₋₆ cicloalquenilo sustituido o no sustituido, NR^{30A}R^{31A}, un α-aminoácido N-enlazado sustituido o no sustituido y un derivado de éster de α-aminoácido N-enlazado sustituido o no sustituido;

R^{12A}, R^{13A} y R^{14A} son independientemente ausente o hidrógeno;

cada R^{15A} , cada R^{16A} , cada R^{17A} y cada R^{18A} son independientemente hidrógeno, un C_{1-24} alquilo o alcoxi sustituido o no sustituido;

R^{19A} , R^{20A} , R^{22A} y R^{23A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-24} alquilo sustituido o no sustituido y un arilo sustituido o no sustituido;

R^{21A} y R^{24A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-24} alquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un $-O-C_{1-24}$ alquilo sustituido o no sustituido, un $-O$ -arilo sustituido o no sustituido, un $-O$ -heteroarilo sustituido o no sustituido y un $-O$ -heterociclilo monocíclico sustituido o no sustituido;

R^{25A} y R^{29A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-24} alquilo sustituido o no sustituido y un arilo sustituido o no sustituido;

R^{26A} y R^{27A} son independientemente $-C\equiv N$ o un sustituyente sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste de C_{2-8} organilcarbonilo, C_{2-8} alcoxicarbonilo y C_{2-8} organiloaminocarbonilo;

R^{28A} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-24} alquilo sustituido o no sustituido, un C_{2-24} alquenilo sustituido o no sustituido, un C_{2-24} alquinilo sustituido o no sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo sustituido o no sustituido y un C_{3-6} cicloalquenilo sustituido o no sustituido;

R^{30A} y R^{31A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-24} alquilo sustituido o no sustituido, un C_{2-24} alquenilo sustituido o no sustituido, un C_{2-24} alquinilo sustituido o no sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo sustituido o no sustituido y un C_{3-6} cicloalquenilo sustituido o no sustituido;

R^{39A} es un alquilo C_{1-12} no sustituido;

R^A es un C_{1-24} alquilo sustituido o no sustituido;

m y t 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;

s es 0, 1, 2 o 3; y

Z^{1A} , Z^{2A} , Z^{3A} y Z^{4A} son independientemente O o S; y

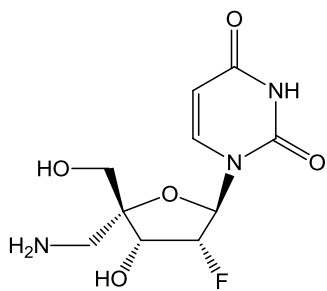
en donde un α -aminoácido es alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano o valina;

en donde un arilo es un sistema de anillo aromático carbocíclico, monocíclico o multicíclico C₆-C₁₄ que incluye sistemas de anillos fusionados y tiene un sistema de pi-electrones completamente deslocalizado a todo lo largo de todos los anillos;

en donde un heteroarilo es un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico de 4 a 14 átomos, que contiene 1 a 5 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, que tiene un sistema de pi-electrones completamente deslocalizado y puede además contener una o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo; y

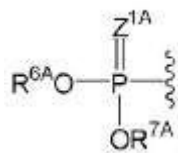
cuando está sustituido, el grupo indicado es sustituido con uno o más grupo(s) individualmente e independientemente seleccionados de alquilo C₁₋₂₀, alquenilo C₂₋₂₀, alquinilo C₂₋₂₀, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquenilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₄, heteroarilo de 4 a 14 miembros, heterociclilo de 3 a 18 miembros, aril C₆₋₁₄ (alquilo C₁₋₄), heteroarilo de 4 a 14 miembros (alquilo C₁₋₄), heterociclilo de 3 a 18 miembros (alquilo C₁₋₄), hidroxil, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, azido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino mono-sustituido y un grupo amino di-sustituido;

un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, no puede ser



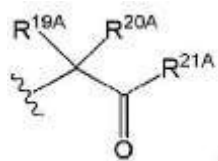
- 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{2A} es azidometilo.
- 3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{2A} es aminometilo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^{1A} es

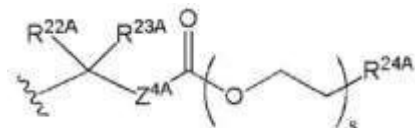


5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^{6A} y R^{7A} son ambos hidrógeno.
6. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^{6A} y R^{7A} están ambos ausentes.
7. El compuesto de la reivindicación 4, en donde tanto R^{6A} como R^{7A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de un C_{1-24} alquilo sustituido o no sustituido, un C_{3-24} alquenilo sustituido o no sustituido, un C_{3-24} alquinilo sustituido o no sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo sustituido o no sustituido, un C_{3-6} cicloalquenilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido y un aril(C_{1-6} alquilo) sustituido o no sustituido.
8. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^{6A} y R^{7A} son ambos un C_{1-24} alquilo sustituido o no sustituido.
9. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^{6A} y R^{7A} son ambos un C_{3-24} alquenilo sustituido o no sustituido.
10. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^{6A} y R^{7A} son ambos *-
($CR^{15A}R^{16A}$)_p-O- C_{1-24} alquilo.
11. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^{6A} y R^{7A} son ambos *-
($CR^{17A}R^{18A}$)_q-O- C_{2-24} alquenilo.
12. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^{6A} y R^{7A} son ambos un arilo sustituido o no sustituido.
13. El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^{6A} y R^{7A} son ambos un aril(C_{1-6} alquilo) sustituido o no sustituido.

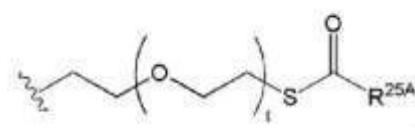
14.El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^{6A} y R^{7A} son ambos



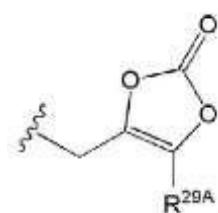
15.El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^{6A} y R^{7A} son ambos



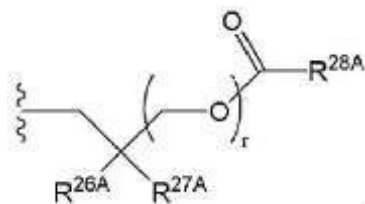
16.El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^{6A} y R^{7A} son ambos



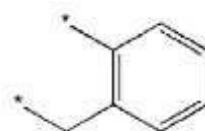
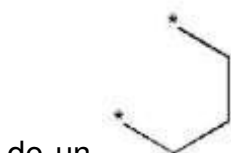
17.El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^{6A} y R^{7A} son ambos



18.El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^{6A} y R^{7A} son ambos



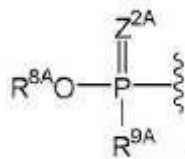
19.El compuesto de la reivindicación 4, en donde R^{6A} y R^{7A} son tomados conjuntamente para formar una porción seleccionada del grupo que consiste



de un sustituido o no sustituido y un sustituido o no sustituido, en donde los oxígenos conectados a R^{6A} y R^{7A} , el fósforo y la porción forman un sistema de anillo de seis miembros a diez miembros.

20.El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 -19, en donde Z^{1A} es O.

21.El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 19, en donde Z^{1A} es S.

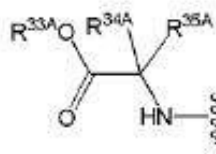


22.El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{1A} es

23.El compuesto de la reivindicación 22, en donde R^{8A} es hidrógeno, y R^{9A} es $NR^{30A}R^{31A}$, en donde R^{30A} y R^{31A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-24} alquilo sustituido o no sustituido, un C_{2-24} alquenilo sustituido o no sustituido, un C_{2-24} alquinilo sustituido o no sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo sustituido o no sustituido y un C_{3-6} cicloalquenilo sustituido o no sustituido.

24.El compuesto de la reivindicación 22, en donde R^{8A} es un arilo sustituido o no sustituido; y R^{9A} es un α -aminoácido N-enlazado sustituido o no sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-enlazado sustituido o no sustituido.

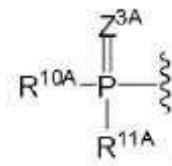
25.El compuesto de la reivindicación 22, en donde R^{8A} es un arilo sustituido o



no sustituido; y R^{9A} tiene la estructura en donde R^{33A} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un aril(C_{1-6} alquilo) sustituido o no sustituido y un haloalquilo sustituido o no sustituido; R^{34A} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido, un C_{1-6} haloalquilo sustituido o no sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo sustituido o no sustituido, un C_6 arilo sustituido o no sustituido, un C_{10} arilo sustituido o no sustituido y un aril(C_{1-6} alquilo) sustituido o no sustituido; y R^{35A} es hidrógeno o un C_{1-4} alquilo sustituido o no sustituido; o R^{34A} y R^{35A} se toman conjuntamente para formar un C_{3-6} cicloalquilo sustituido o no sustituido.

26.El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 22 - 25, en donde Z^{2A} es O.

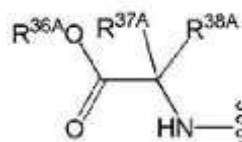
27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 22 - 25, en donde Z^{2A} es S.



28. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{1A} es

29. El compuesto de la reivindicación 28, en donde R^{10A} y R^{11A} son ambos un α -aminoácido N-enlazado sustituido o no sustituido o un derivado de éster de α -aminoácido N-enlazado sustituido o no sustituido.

30. El compuesto de la reivindicación 28, en donde R^{10A} y R^{11A} tienen

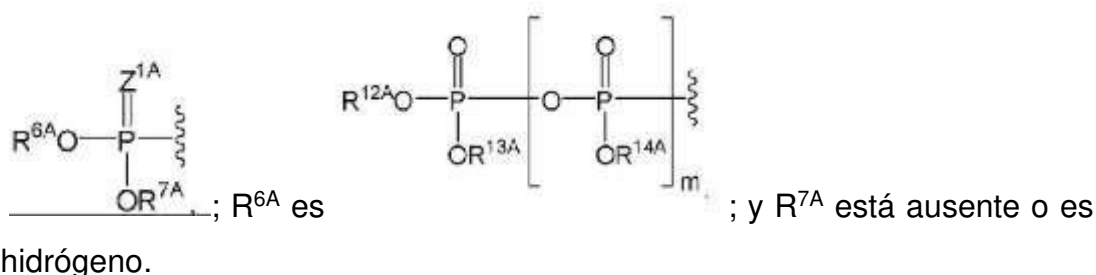


independientemente la estructura en donde R^{36A} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un aril(C_{1-6} alquilo) sustituido o no sustituido y un haloalquilo sustituido o no sustituido; R^{37A} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido, un C_{1-6} haloalquilo sustituido o no sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo sustituido o no sustituido, un C_6 arilo sustituido o no sustituido, un C_{10} arilo sustituido o no sustituido y un aril(C_{1-6} alquilo) sustituido o no sustituido; y R^{38A} es hidrógeno o un C_{1-4} alquilo sustituido o no sustituido; o R^{37A} y R^{38A} se toman conjuntamente para formar un C_{3-6} cicloalquilo sustituido o no sustituido.

31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 28 - 30, en donde Z^{3A} es O.

32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 28 - 30, en donde Z^{3A} es S.

33. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{1A} es



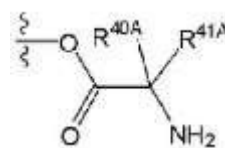
34.El compuesto de la reivindicación 33, en donde m es 0; y R^{12A} y R^{13A} están independientemente ausentes o son hidrógeno.

35.El compuesto de la reivindicación 33, en donde m es 1; y R^{12A}, R^{13A} y R^{14A} están independientemente ausentes o son hidrógeno.

36.El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{1A} es H.

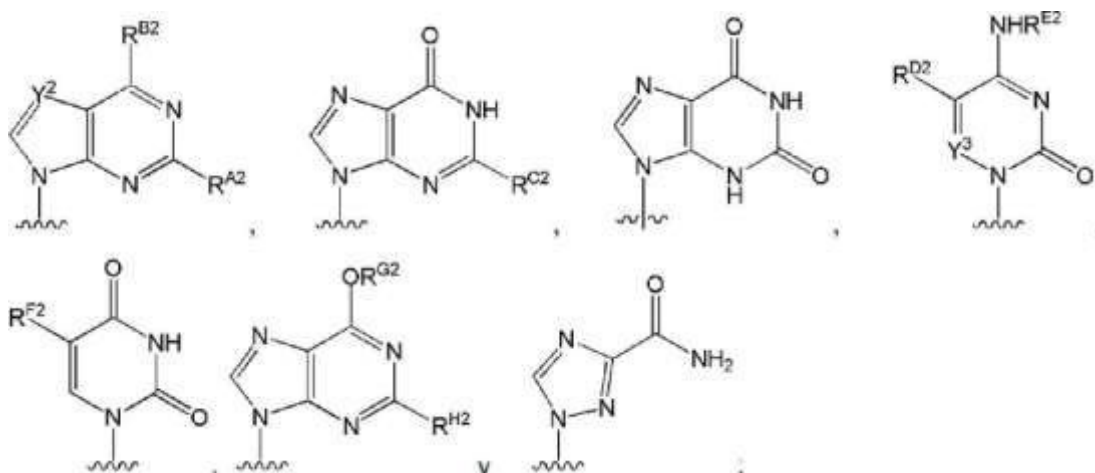
37.El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{1A} es C(=O)R^{39A}.

38.El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{1A} es un α-aminoácido O-enlazado no sustituido.



39.El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^{1A} es _____, en donde R^{40A} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, un C₁₋₆ haloalquilo sustituido o no sustituido, un C₃₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido, un C₆ arilo sustituido o no sustituido, un C₁₀ arilo sustituido o no sustituido y un aril(C₁₋₆ alquilo) sustituido o no sustituido; y R^{41A} es hidrógeno o un C₁₋₄ alquilo sustituido o no sustituido; o R^{40A} y R^{41A} se toman conjuntamente para formar un C₃₋₆ cicloalquilo sustituido o no sustituido.

40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 39, en donde B^{1A} se selecciona del grupo que consiste de:



en donde:

R^{A2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno y NHR^{J2}, en 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 C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, un C₂₋₆ alquenilo sustituido o no sustituido, un C₃₋₈ cicloalquilo sustituido o no sustituido, -C(=O)R^{M2} y -C(=O)OR^{N2};

R^{C2} es hidrógeno o NHR^{O2}, en donde 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, deuterio, halógeno, un C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, un C₂₋₆ alquenilo sustituido o no sustituido y un C₂₋₆ alquinilo sustituido o no sustituido;

R^{E2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, hidroxilo, un C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, un C₃₋₈ cicloalquilo sustituido o no sustituido, -C(=O)R^{R2} y -C(=O)OR^{S2};

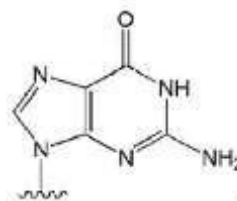
R^{F2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, un C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, un C₂₋₆ alquenilo sustituido o no sustituido y un C₂₋₆ alquinilo sustituido o no sustituido;

Y² e Y³ son independientemente N o CR^{I2}, en donde R^{I2} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, un C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido, un C₂₋₆ alquenilo sustituido o no sustituido y un C₂₋₆ alquinilo sustituido o no sustituido;

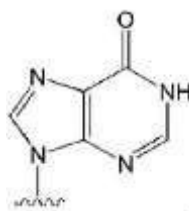
R^{G2} es un C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido;

R^{H2} es hidrógeno o NHR^{T2}, en donde R^{T2} se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, -C(=O)R^{U2} y -C(=O)OR^{V2}; y

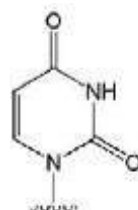
R^{K2} , R^{L2} , R^{M2} , R^{N2} , R^{P2} , R^{Q2} , R^{R2} , R^{S2} , R^{U2} y R^{V2} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{3-6} cicloalquenilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(C_{1-6} alquilo), heteroaril(C_{1-6} alquilo) y heterociclil(C_{1-6} alquilo).



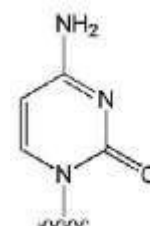
41. El compuesto de la reivindicación 40, en donde B^{1A} es



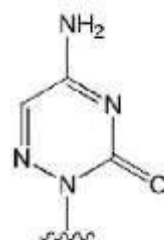
42. El compuesto de la reivindicación 40, en donde B^{1A} es



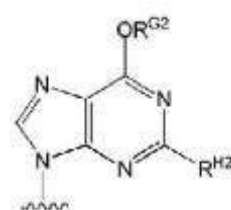
43. El compuesto de la reivindicación 40, en donde es B^{1A} es



44. El compuesto de la reivindicación 40, en donde es B^{1A} es



45. El compuesto de la reivindicación 40, en donde es B^{1A} es



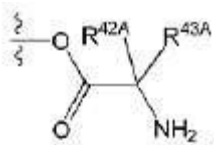
46. El compuesto de la reivindicación 40, en donde es B^{1A} es

47. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 46, en donde R^{3A} es OH.

48. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 46, en donde R^{3A} es -OC(=O) R^A .

49. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 46, en donde R^{3A} es α -aminoácido O-enlazado no sustituido.

50. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 46, en donde R^{3A} es



en donde R^{42A} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sustituido o no sustituido, un C_{1-6} haloalquilo sustituido o no sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo sustituido o no sustituido, un C_6 arilo sustituido o no sustituido, un C_{10} arilo sustituido o no sustituido y un aril(C_{1-6} alquilo) sustituido o no sustituido; y R^{43A} es hidrógeno o un C_{1-4} alquilo sustituido o no sustituido; o R^{42A} y R^{43A} se toman conjuntamente para formar un C_{3-6} cicloalquilo sustituido o no sustituido.

51. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 50, en donde R^{5A} es hidrógeno.

52. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 50, en donde R^{5A} es halógeno.

53. El compuesto de la reivindicación 52, en donde R^{5A} es fluoro o cloro.

54. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 53, en donde R^{4A} es fluoro.

55. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 53, en donde R^{4A} es cloro.

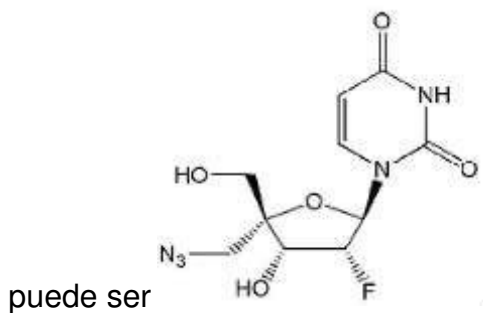
56. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 55, en donde R^{a1} y R^{a2} son ambos hidrógeno.

57. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 55, en donde R^{a1} y R^{a2} son ambos deuterio.

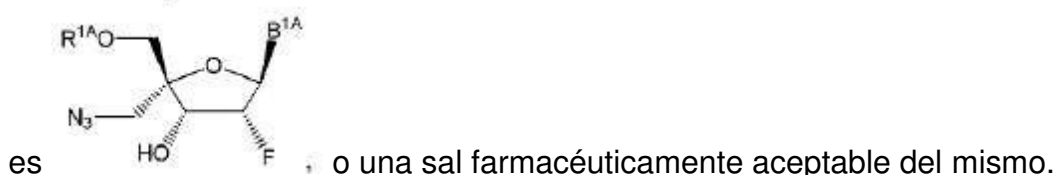
58.El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 57, en donde R^A es hidrógeno.

59.El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 57, en donde R^A es deuterio.

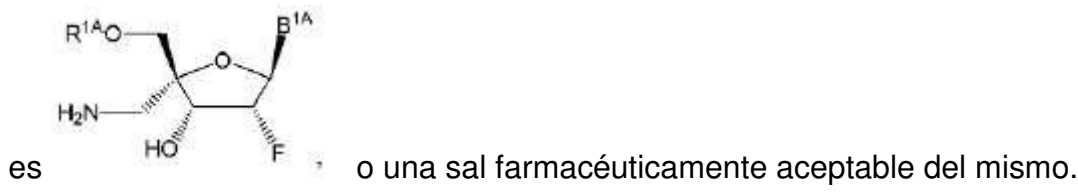
60.El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 59, en donde un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, no



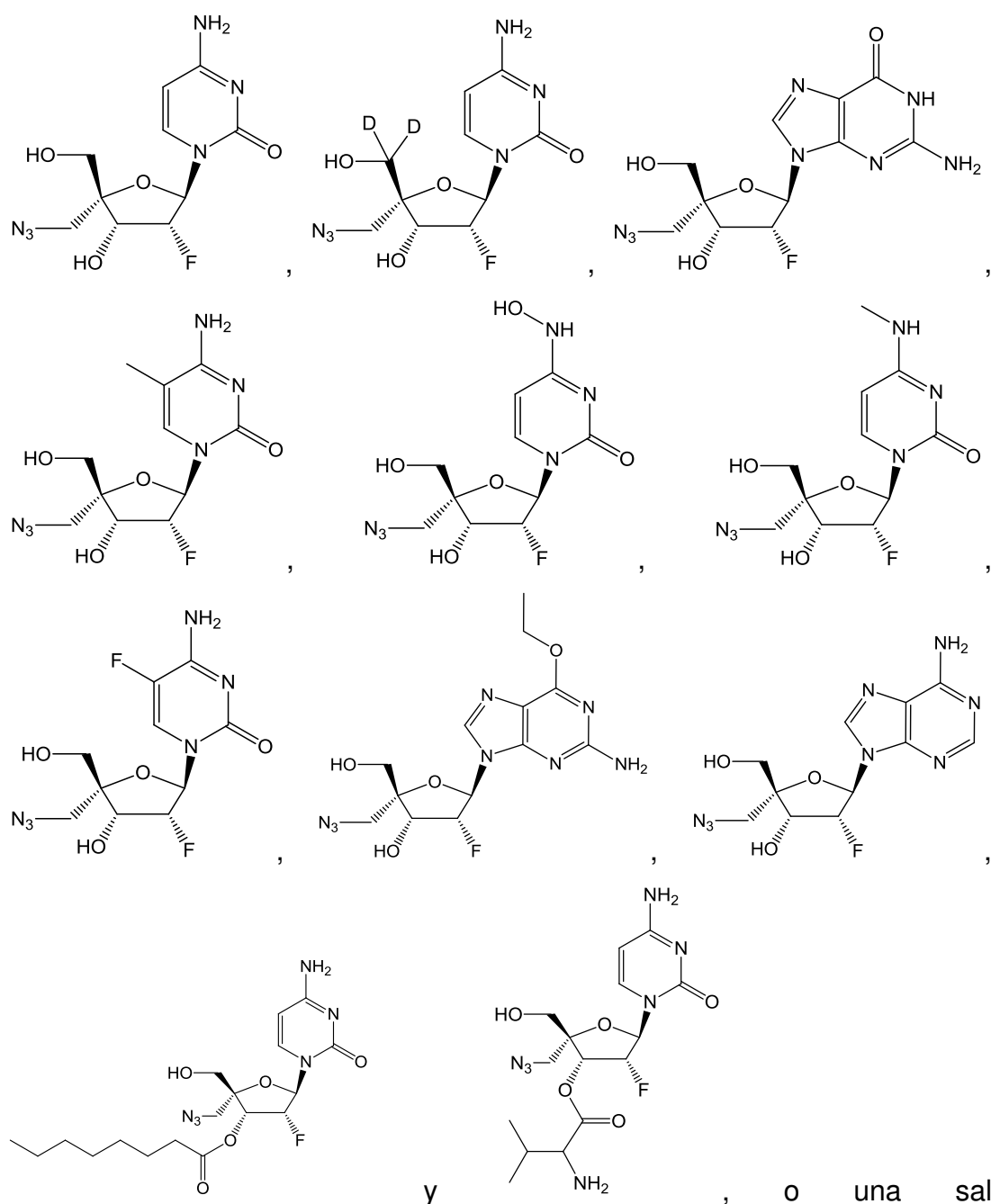
61.El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I)



62.El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I)

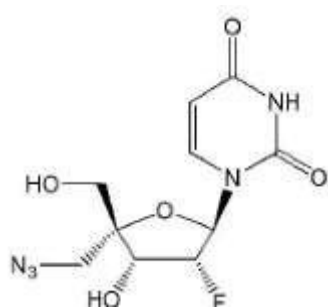


63.El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de



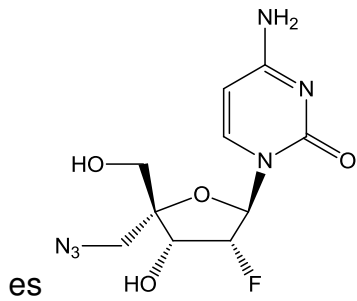
farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

64. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I)



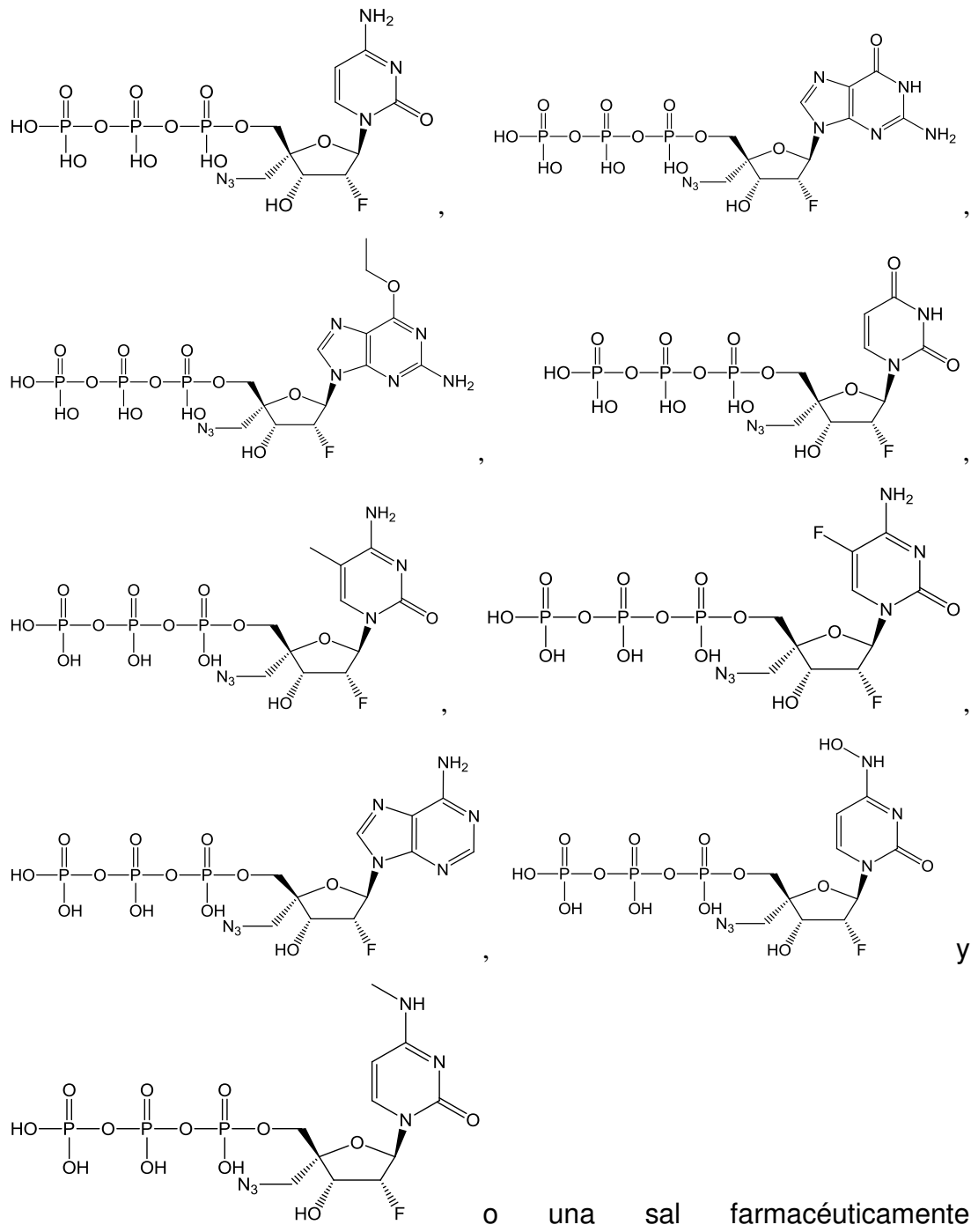
es , o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65.El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I)

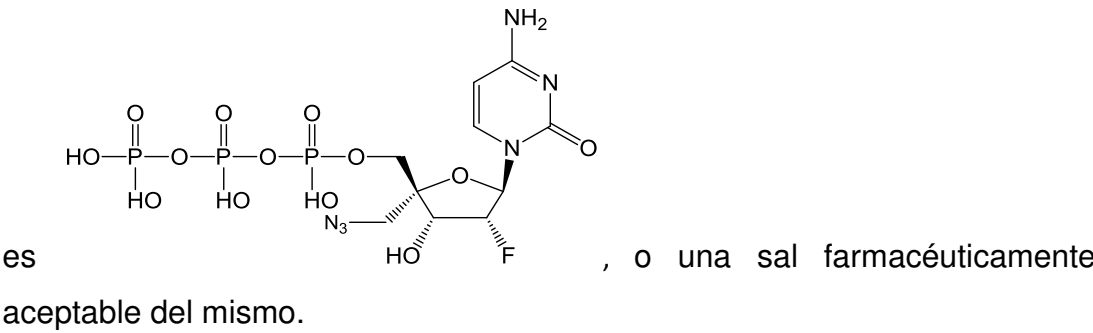


, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

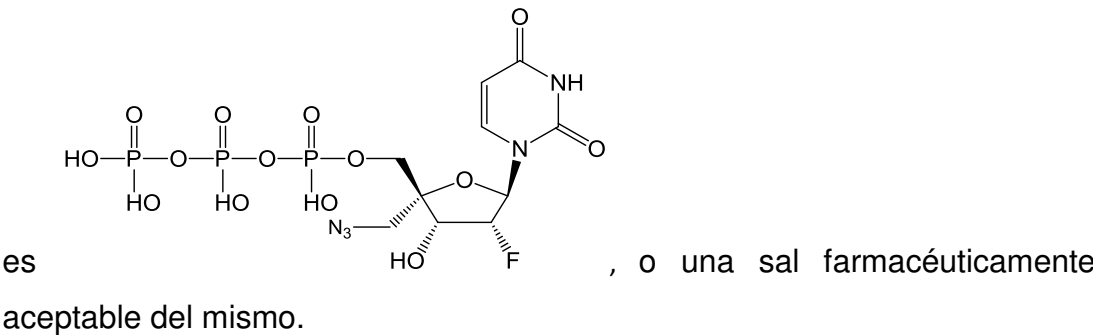
66.El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de:



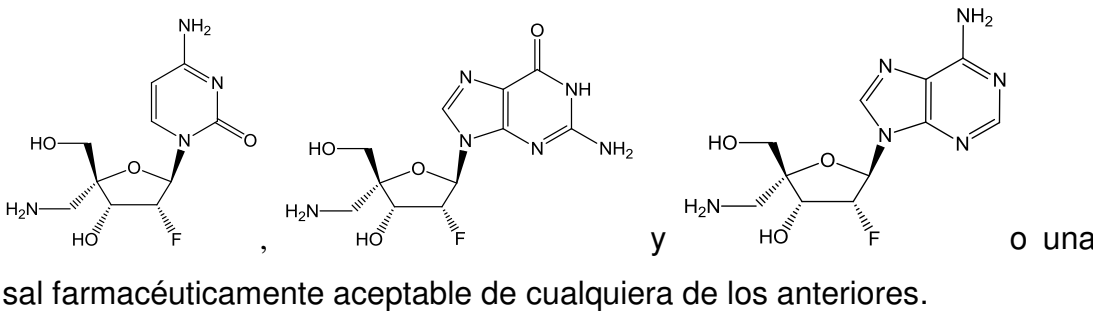
67. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I)



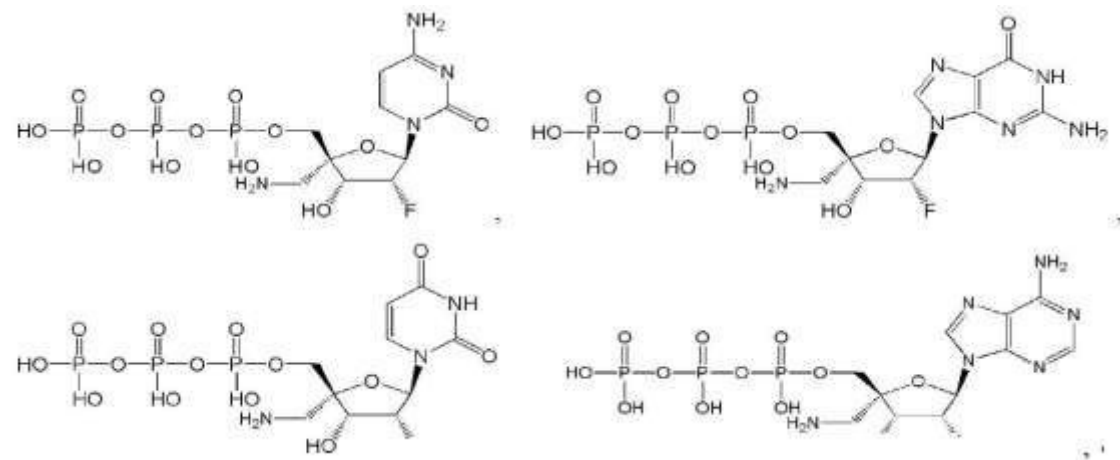
68. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I)



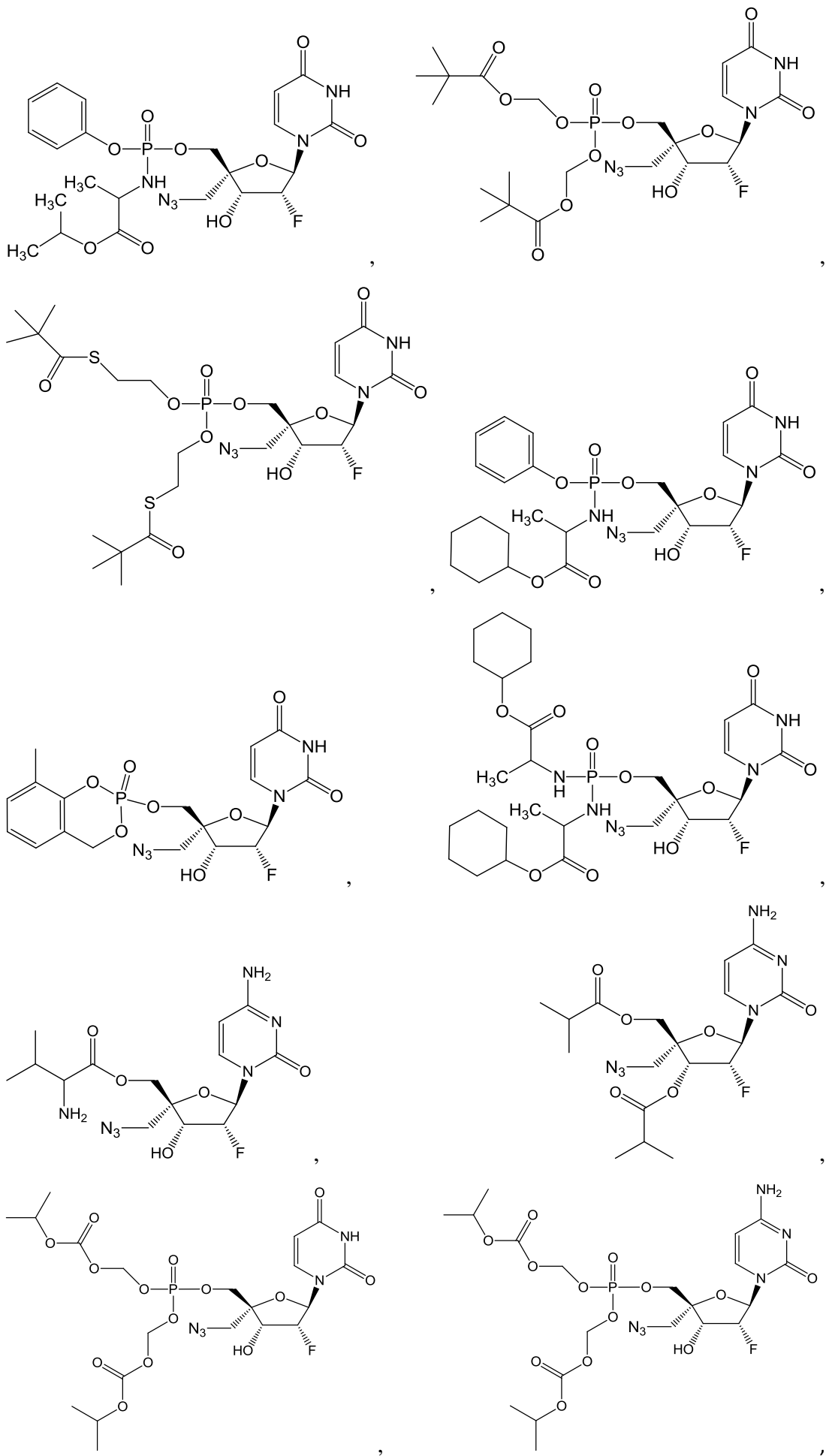
69. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de:

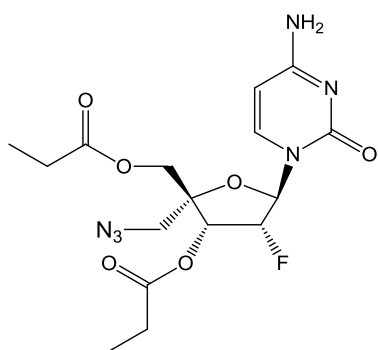


70. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de:

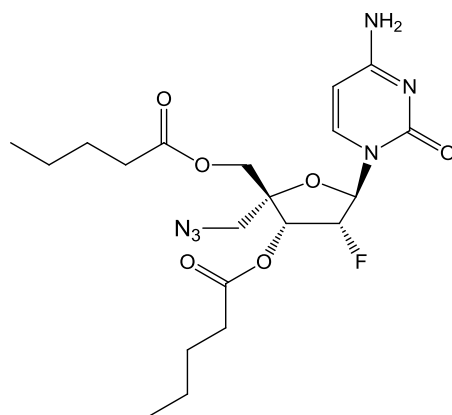


71. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste de:

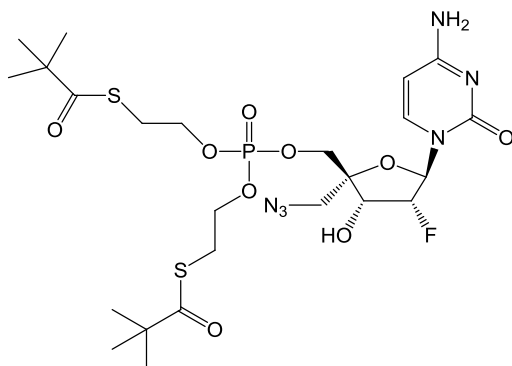




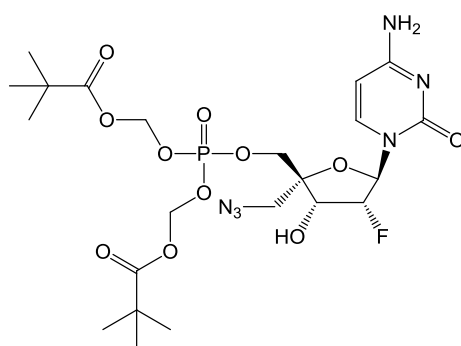
,



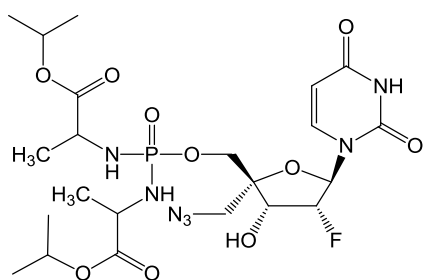
,



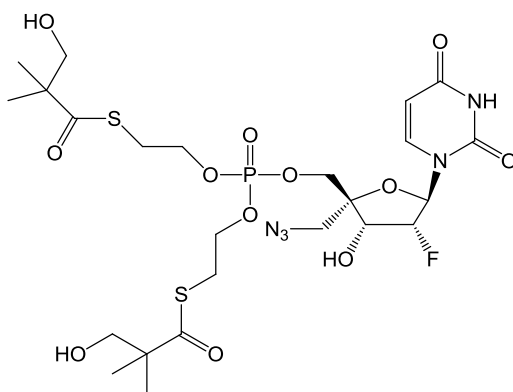
,



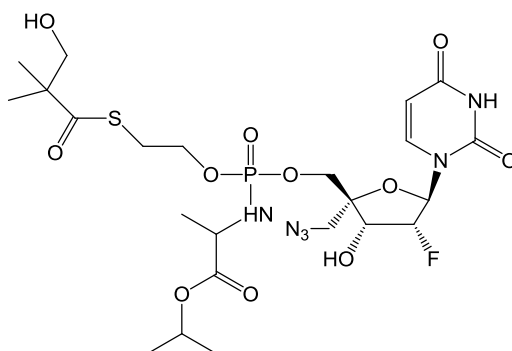
,



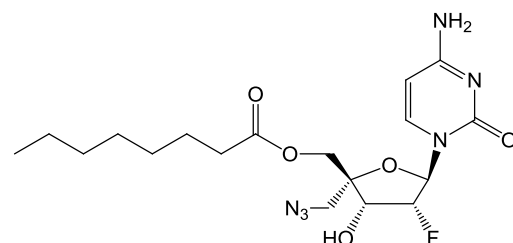
,



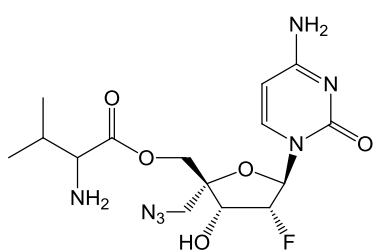
,



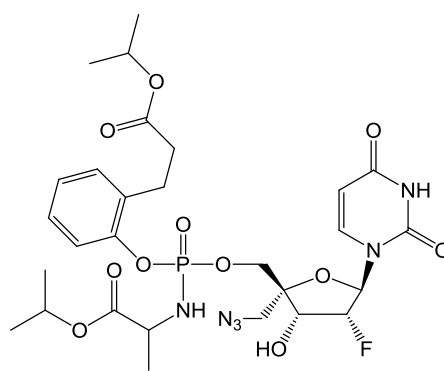
,



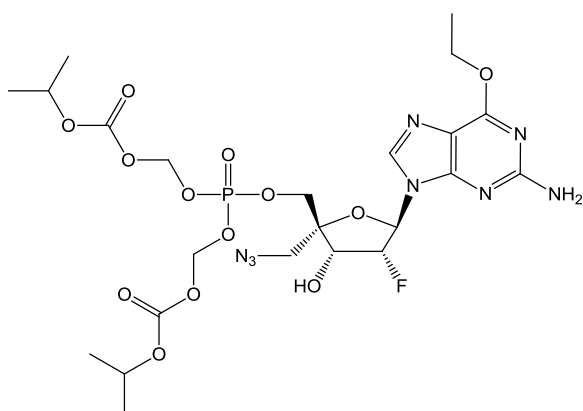
,



,



y



, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

72. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 71, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o combinaciones de los mismos.

4'-AZIDOALQUILO Y 4'-AMINOALQUILO NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS, NUCLEÓTIDOS Y ANÁLOGOS DE LOS MISMOS

Incorporación por referencia a cualquier solicitud de prioridad

[0001] Cualquiera y todas las solicitudes para las cuales se identifique una reivindicación de prioridad nacional o extranjera, por ejemplo, en la hoja de datos de la solicitud o petitorio como se presenta con la presente solicitud, se incorporan de este modo como referencia según 37 CFR 1.57, y reglas 4.18 y 20.6.

Referencia a Listado de Secuencias

[0002] La presente solicitud se presenta con un listado de secuencias en formato electrónico. El listado de secuencias se proporciona como un archivo titulado ALIOS076.txt, creado el 23 de junio del 2014, que es de un tamaño de aproximadamente 4 kb. La información en el formato electrónico del listado de secuencias se incorpora en la presente como referencia en su totalidad.

Campo de la Invención

[0003] La presente solicitud está relacionada con los campos de química, bioquímica y medicina. De manera más 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 los mismos. En la presente también se describen métodos para mejorar y/o tratar una infección viral de paramixovirus con uno o más nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos.

Antecedentes de la Invención

[0004] Las infecciones virales respiratorias, incluyendo infecciones virales del tracto respiratorio superior e inferior, cada año infectan, y son la causa principal de muerte de, millones de personas. Las infecciones virales del tracto respiratorio superior comprenden la nariz, senos, faringe y/o laringe. Las infecciones virales del tracto respiratorio inferior comprenden el sistema respiratorio por abajo de las cuerdas vocales, incluyendo la tráquea, broncos primarios y pulmones.

[0005] Los análogos de nucleósidos son una clase de compuestos que se ha mostrado que ejercen actividad antiviral tanto in vitro como in vivo, y de esta manera, han sido el sujeto de una investigación extensa para el tratamiento de infecciones virales. Usualmente, los análogos de nucleósidos son compuestos terapéuticamente inactivos que se convierten por enzimas virales o por el hospedador a sus respectivos anti-metabolitos activos, que, a su vez, pueden

inhibir las polimerasas comprendidas en la proliferación viral o celular. La activación se presenta por una variedad de mecanismos, tal como la adición de uno o más grupos fosfato, y otros procesos metabólicos o en combinación con éstos.

Breve Descripción de la Invención

[0006] Algunas modalidades descritas en la presente se refieren a un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0007] Algunas modalidades descritas en la presente se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección viral de paramixovirus que pueden incluir administrar a un sujeto que padece de la infección viral de paramixovirus una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Otras modalidades descritas en la presente se refieren al uso de uno o más compuestos de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la elaboración de un medicamento para mejorar y/o tratar una infección viral de paramixovirus. Aún otras modalidades descritas en la presente se refieren a compuestos de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que se pueden usar para mejorar y/o tratar una infección viral de paramixovirus. Aún otras modalidades descritas en la presente se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección viral de 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), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Algunas modalidades descritas en la presente se refieren a métodos para inhibir la replicación de un paramixovirus que pueden incluir poner en contacto una infección celular con el paramixovirus con una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0008] Algunas modalidades descritas en la presente se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección viral de paramixovirus que pueden incluir administrar 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 la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente, en combinación con uno o más agentes descritos en la presente. Algunas modalidades descritas en la presente se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección viral de paramixovirus 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 la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente, en combinación con uno o más agentes descritos en la presente.

Breve Descripción de la Figura

[0009] La Figura 1 muestra agentes anti-RSV de ejemplo.

Descripción Detallada de la Invención

[00010] La familia *Paramyxoviridae* es una familia de virus de ARN de hebra individual. Varios géneros de la familia *Paramyxoviridae* incluyen respirovirus, rubulavirus, pneumovirus y metapneumovirus. Estos virus se pueden transmitir de persona a persona mediante contacto directo o cercano con gotas respiratorias contaminadas o material contaminado.

[00011] El virus sincitial respiratorio humano (RSV) es una especie de pneumovirus y un virus de ARN de hebra individual negativa. El RSV puede provocar infecciones respiratorias y se puede asociar con bronquiolitis y neumonía. Los síntomas de una infección de RSV incluyen tos, estornudo, secreción nasal, fiebre, disminución del apetito, dolor de garganta, cefalea y resoplido. El RSV es la causa más común de bronquiolitis y neumonía en niños menores de un año de edad en el mundo y puede ser la causa de traqueo bronquitis en niños más grandes y en adultos. En los Estados Unidos de América, se hospitalizan entre 75,000 y 125,000 infantes cada año con RSV. Entre adultos mayores de 65 años de edad, unas 14,000 muertes estimadas y 177,000 hospitalizaciones se han atribuido al RSV.

[00012] Las opciones de tratamiento para personas infectadas con RSV actualmente son limitadas. Los antibióticos, usualmente prescritos para tratar infecciones bacterianas, y el medicamento disponible sin receta no son efectivos en el tratamiento del RSV y pueden ayudar sólo a aliviar algunos de los síntomas. En casos severos, se puede prescribir un broncodilatador nebulizado, tal como albuterol, para aliviar algunos de los síntomas, tal como resoplido. RespiGam^{MR},

(RSV-IGIV, MEdImmune, probado para bebés en alto riesgo de más de 24 meses de edad) y Synagis^{MR} (palivizumab, MedImmune, aprobado para bebés en alto riesgo de más de 24 meses de edad) se han aprobado para uso profiláctico contra RSV, y Virzole^{MR} (rabavirin por aerosol, ICN pharmaceuticals) se ha probado para el tratamiento de RSV.

[00013] Típicamente los virus de parainfluenza son virus de ARN de sentido negativo. Las especies de respirovirus incluyen los virus 1 y 3 de parainfluenza humana; y las especies de rubulavirus incluyen los virus 2 y 4 de parainfluenza humana. El virus de parainfluenza humana incluye cuatro tipos de serotipos (HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 y HPIV-4), y el virus 4 de parainfluenza humana (HPIV-4) incluye dos subgrupos antigénicos, A y B. Los virus de parainfluenza humana pueden provocar infecciones del tracto respiratorio superior e inferior. El virus 1 de parainfluenza humana (HPIV-3) y el virus 2 de parainfluenza humana (HPIV-2) se pueden asociar con tos; el virus 3 de parainfluenza humana (HPIV-1) se puede asociar con bronquitis y neumonía. De acuerdo a los centros de control y prevención de enfermedades (CDC), no hay vacunas contra los virus de parainfluenza humana.

[00014] Una especie de metapneumovirus es el metapneumovirus humano. El metapneumovirus humano es un virus de ARN de hebra individual negativa. El metapneumovirus humano puede provocar infecciones del tracto respiratorio, tal como infecciones del tracto respiratorio superior e inferior en humanos, por ejemplo, bebés o niños pequeños.

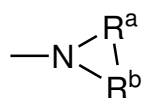
[00015] Las infecciones respiratorias incluyen resfríos, tos, neumonía, bronquitis y bronquiolitis. Los síntomas pueden incluir una tos, escurrimiento nasal, congestión nasal, dolor de garganta, fiebre, dificultad para respirar, respiración anormalmente rápida, resoplido, vómito, diarrea e infecciones del oído.

Definiciones

[00016] A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por un experto en la técnica. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones referenciadas en la presente se incorporan como referencia en su totalidad a menos que se señale de otro modo. En el caso que exista una pluralidad de definiciones para un término en la presente, aquellos en esta sección prevalecen a menos que se señale de otro modo.

[00017] Como se usa en la presente, cualquier grupo "R" tal 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} y R^{38A} representan sustituyentes que se pueden unir al átomo indicado. Un grupo R puede estar sustituido o no sustituido. Si se describen dos grupos “R” como que “se toman conjuntamente”, los grupos R y los átomos a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Por ejemplo, sin limitación, si R^a y R^b de un grupo $NR^a R^b$ se indican que se “toman conjuntamente”, significa que se enlazan covalentemente entre sí para formar un anillo:



Además, si dos grupos “R” se describen como que se “toman conjuntamente” con 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 definidos de forma previa.

[00018] Cuando quiera que se describa un grupo como que está “opcionalmente sustituido” este grupo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. Igualmente, cuando un grupo se describe como que está “sustituido o no sustituido”, si está sustituido, los sustituyentes se pueden seleccionar de uno o más de los sustituyentes indicados. Si no se indican sustituyentes, se propone que el grupo “opcionalmente sustituido” o “sustituido” indicado puede estar sustituido con uno o más grupos individualmente e independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicilil(alquilo), hidroxilo, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamililo, N-tiocarbamililo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, azido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino mono-sustituido y un grupo amino di-sustituido.

[00019] Como se usa en la presente, “ C_a a C_b ” en el cual “a” y “b” son números enteros se refiere 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, arilo, heteroarilo, o heteroalíciclico. Es decir, el alquilo, alquenilo, alquinilo, anillos de cicloalquilo, anillos de cicloalquenilo, anillos de arilo, anillos de heteroarilo o anillos de heterociclilo pueden contener de “a” a “b”,

inclusive, átomos de carbono. De esta manera, por ejemplo, un grupo “C₁ a C₄ alquilo” 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, arilo, heteroarilo o heterociclilo, se va a asumir el intervalo más amplio descrito en estas definiciones.

[00020] Como se usa en la presente, “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que comprende un grupo hidrocarburo completamente insaturado (sin dobles ni triples enlaces). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (cuando quiera que aparezca en la presente, un intervalo numérico tal como “1 a 20” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, “1 a 20 átomos de carbono” significa que el grupo alquilo puede consistir de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo los 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la ocurrencia del término “alquilo” donde no se designa el intervalo numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo también puede ser un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos que se puede designar como “C₁-C₄ alquilo” o designaciones similares. A manera de ejemplo únicamente, “C₁-C₄ alquilo” indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena de alquilo, es decir, la cadena alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, n-butilo, iso-butilo, secuencia análoga-butilo, y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan de ninguna manera a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terciari butilo, pentilo y hexilo. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido.

[00021] Como se usa en la presente, “alquenilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena recta o ramificada de hidrocarburo uno o dos dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen alenilo, vinilmetilo y etenilo. Un grupo alquenilo puede estar sustituido o no sustituido.

[00022] Como se usa en la presente, “alquinilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena recta o ramificada de hidrocarburo uno o más triples enlaces. Los ejemplos de alquinilos incluyen etinilo y propinilo. Un grupo alquinilo puede estar sustituido o no sustituido.

[00023] Como se usa en la presente, “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo completamente saturado (sin dobles ni triples enlaces), mono-

o multi-cíclico. Cuando se compone de dos o más anillos, los anillos se pueden unir conjuntamente de una manera fusionada. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 10 átomos en el anillo o de 3 a 8 átomos en el anillo. Un grupo cicloalquilo puede sustituido o no sustituido. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

[00024] Como se usa en la presente, “cicloalquenilo” se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo mono- o multi-cíclico que contiene uno o más dobles enlaces en al menos un anillo; aunque, si hay más de uno, los dobles enlaces no pueden formar un sistema de pi-electrones completamente deslocalizado a todo lo largo de todos los anillos (de otro modo el grupo seria “arilo”, como se define en la presente). Cuando se compone de dos o más anillos, los anillos se pueden conectar conjuntamente de una manera fusionada. Un cicloalquenilo puede contener de 3 a 10 átomos en los anillos o de 3 a 8 átomos en los anillos. Un grupo cicloalquenilo puede estar sustituido o no sustituido.

[00025] Como se usa en la presente, “arilo” se refiere a un sistema de anillo aromático carbocíclico (todo de carbono), monocíclico o multicíclico (incluyendo sistemas de anillos fusionados en donde dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de pi-electrones completamente deslocalizado a todo lo largo de todos los anillos. El número de átomos de carbono en un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo C₆-C₁₄ arilo, un grupo C₆-C₁₀ arilo, o un grupo C₆ arilo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido.

[00026] Como se usa en la presente, “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillo aromático multicíclico (un sistema de anillo con un sistema de pi-electrones completamente deslocalizado) que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, 1, a 5 heteroátomos), es decir, un elemento diferente de carbono, incluyendo pero no limitando a, nitrógeno, oxígeno y azufre. El número de átomos en los anillos de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener de 4 a 14 átomos en los anillos, de 5 a 10 átomos en los anillos o de 5 a 6 átomos en los anillos. Adicionalmente, el término “heteroarilo” incluye sistemas de anillos fusionados donde dos anillos, tal 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 anillo heteroarilo incluyen, pero no se limitan a 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, bencimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tidiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinnolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

[00027] Como se usa en la presente, “heterociclilo” o “heteroalíciclilo” se refieren a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, hasta 18 miembros en donde los átomos de carbono conjuntamente con de 1 a 5 heteroátomos constituyen este sistema de anillos. Un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados situados de una manera tal que, sin embargo, no se presente ningún sistema de pi-electrones completamente deslocalizado a todo lo largo de todos los anillos. Los heteroátomos son un elemento diferente de carbono que incluyen, pero no se limita a, oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede contener además una o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo, para que la definición incluya sistemas oxo y sistemas tio tal como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando se componen de dos o más anillos, los anillos se pueden unir conjuntamente de una manera fusionada. Adicionalmente, cualquier nitrógeno en un heterociclilo o un heteroalíciclilo puede estar cuaternizado. Los grupos heterociclilo o heteroalícíclicos pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos de estos grupos “heterociclilo o “heteroarilciclilo incluyen pero no se limitan a 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxationa, 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, hidantoina, dihidrouracilo, trioxano, hexahidro,1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, N-óxido de piperidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidrotiopirano, tiamorfolina, sulfóxido de tiamorfolina, tiamorfolina-sulfona y sus análogos benzo-fusionados (por ejemplo bencimidazolidinona, tetrahydroquinolina y 3,4-metilendioxfenilo).

[00028] Como se usa en la presente, “aralquilo” y “aril(alquilo)” se refieren a un grupo arilo conectado, como un sustituyente, mediante un grupo alquileo

inferior. El grupo arilo y alquileo inferior de un aralquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a bencilo, 2-fenil(alquilo), 3-fenil(alquilo) y naftil(alquilo).

[00029] Como se usa en la presente, a “heteroaralquilo” y “heteroaril(alquilo)” se refieren a un grupo heteroarilo conectado, como un sustituyente, mediante un grupo alquileo inferior. El grupo heteroarilo y alquileo inferior de un heteroaralquilo puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a 2-tienil(alquilo), 3-tienil(alquilo), furil(alquilo), tienil(alquilo), pirrolil(alquilo), piridil(alquilo), isoxazolil(alquilo), imidazolil(alquilo) y sus análogos benzo-fusionados.

[00030] Un “heteroalícicilil(alquilo)” y “heterocicilil(alquilo)” se refieren a un grupo heterocíclico o heteroalícíclico conectado, como un sustituyente, mediante un grupo alquileo inferior. El alquileo inferior y heterocicililo de un heteroarilicicilil(alquilo) puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a tetrahydro-2H-piran-4-il(metilo), piperidin-4-il(etilo), piperidin-4-il(propil), tetrahydro-2H-tiopiran-4-il(metilo), y 1,3-tiazinan-4-il(metilo).

[00031] Los “grupos alquileo inferior” son grupos de unión de $-CH_2-$ de cadena recta, que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares mediante sus átomos de carbono terminales. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$), y butileno($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). Un grupo alquileo inferior puede estar sustituido al reemplazar uno o más hidrógenos del grupo alquileo inferior con un sustituyente listado bajo la definición de “sustituido”.

[00032] Como se usa en la presente, “alcoxi” se refiere a la fórmula $-OR$ donde R es un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterocicililo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo) se define en la presente. Una lista no limitante de alcoxis son metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, fenoxi y benzoxi. Un alcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

[00033] Como se usa en la presente, “acilo” se refiere a un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterocicililo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo) conectado, como sustituyentes, mediante un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo y acrilo. Un acilo puede estar sustituido o no sustituido.

[00034] Como se usa en la presente, “hidroxialquilo” se refiere a un grupo

alquilo en el cual se reemplazan uno o más de los átomos de carbono por un grupo hidroxilo. Los grupos hidroxialquilo de ejemplo incluyen pero no se limitan a 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 2,2-dihidroxietilo. Un hidroxialquilo puede estar sustituido o no sustituido.

[00035] Como se usa en la presente, “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el cual se reemplazan uno o más de los átomos de hidrógeno por un halógeno (por ejemplo, mono-haloalquilo, di-haloalquilo y tri-haloalquilo). Estos grupos incluyen pero no se limitan a clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-2-fluorometilo y 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o no sustituido.

[00036] Como se usa en la presente, “haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi en el cual se reemplazan uno o más de los átomos de hidrógeno por un halógeno (por ejemplo, mono-haloalcoxi, di-haloalcoxi y tri-haloalcoxi). Estos grupos incluyen pero no se limitan a, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-cloro-2-fluorometoxi y 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

[00037] Un grupo “sulfenilo” se refiere a un grupo “-SR” en el cual R puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un sulfenilo puede estar sustituido o no sustituido.

[00038] Un grupo “sulfinilo” se refiere a un grupo “-S(=O)-R” en el cual R puede ser el mismo como se define con respecto a sulfeilo. Un sulfinilo puede estar sustituido o no sustituido.

[00039] Un grupo “sulfonilo” se refiere a un grupo “-SO₂R” en el cual R puede ser el mismo como se define con respecto al sulfenilo. Un sulfonilo puede estar sustituido o no sustituido.

[00040] Un grupo “O-carboxi” se refiere a un grupo “RC(=O)O-” en el cual R puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroril(alquilo) o heterocicilil(alquilo), como se define en la presente. Un O-carboxi puede estar sustituido o no sustituido.

[00041] Los términos “éster” y “C-carboxi” se refieren a un grupo “C-(=O)OR” en el cual R puede ser el mismo como se define con respecto a O-carboxi. Un éster y C-carboxi pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[00042] Un grupo “tiocarbonilo” se refiere a un grupo “-C(=S)R” en el cual R puede ser el mismo como se define con respecto a O-carboxi. Un tiocarbonilo puede estar sustituido o no sustituido.

[00043] Un grupo “trihalometanosulfonilo” se refiere a un grupo “ X_3CSO_2- ” en donde cada X es un halógeno.

[00044] Un grupo “trihalometanosulfonamido” se refiere a un grupo “ $X_3CS(O)_2N(R_a)-$ ” en donde cada X es un halógeno, y R_a es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo).

[00045] El término “amino” como se usa en la presente se refiere a un grupo $-NH_2$.

[00046] Como se usa en la presente, el término “hidroxi” se refiere a un grupo $-OH$.

[00047] Un grupo “ciano” se refiere a un grupo $-CN$.

[00048] El término “azido” como se usa en la presente se refiere a un grupo $-N_3$.

[00049] Un grupo “isocianato” se refiere a un grupo $-NCO$.

[00050] Un grupo “tiocianato” se refiere a un grupo $-CNS$.

[00051] Un grupo “isotiocianato” se refiere a un grupo $-NCS$.

[00052] Un grupo “carbonilo” se refiere a un grupo $C=O$.

[00053] Un grupo “S-sulfonamido” se refiere a un grupo “ $-SO_2N(R_A R_B)$ ” en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un S-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

[00054] 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, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

[00055] Un grupo “O-carbamilo” se refiere a un grupo “ $-OC(=O)N(R_A R_B)$ ” en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un O-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

[00056] 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, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

[00057] 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, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclíl(alquilo). Un O-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

[00058] 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, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclíl(alquilo). Un N-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

[00059] 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, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclíl(alquilo). Un C-amido puede estar sustituido o no sustituido.

[00060] 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, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterociclíl(alquilo). Un N-amido puede estar sustituido o no sustituido.

[00061] El término “átomo de halógeno” o “halógeno” como se usa en la presente, significa cualquiera de los átomos radio-estables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, tal como flúor, cloro, bromo y yodo.

[00062] Cuando los números de los sustituyentes no se especifican (por ejemplo haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, “haloalquilo” puede comprender uno o más de los mismos o diferentes halógenos. Como otro ejemplo, “C₁-C₃ alcoxifenilo” pueden incluir uno o más de los mismos o diferentes grupos alcoxi que contienen uno, dos o tres átomos.

[00063] Como se usa en la presente, las abreviaciones para cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos, son, a menos que se indique de otro modo, de acuerdo con su uso común, abreviaciones reconocidas o la Comisión IUPAC-IUB de Nomenclatura Bioquímica (Ver, Biochem. 11:942-944(1972)).

[00064] El término “nucleósido” se usa en la presente en su sentido ordinario como se entiende por aquellos expertos en la técnica, y se refiere a un compuesto constituido de una porción de pentosa opcionalmente sustituida o porción de pentosa modificada unida a una base heterocíclica o tautómero de la misma

mediante un enlace N-glicosídico, tal como unido mediante la posición 9 de una base de purina o la posición 1 de una base de pirimidina. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, un ribonucleósido que comprende una porción de ribosa y un desoxirribonucleósido que comprende una porción de desoxirribosa. Una porción de pentosa modificada es una porción de pentosa en la cual se reemplaza un átomo de oxígeno con un carbono y/o un carbono se ha reemplazado con un átomo de azufre u oxígeno. Un “nucleósido” es un monómero que puede tener una base sustituida y/o porción de azúcar. Adicionalmente, se puede incorporar un nucleósido en oligómeros y polímeros de ADN y/o ARN más grandes. En algunos casos, el nucleósido puede ser un fármaco de análogo de nucleósido.

[00065] El término “nucleótido” se usa en la presente en su sentido ordinario como se entiende por aquellos expertos en la técnica, y se refiere a un nucleósido que tiene un éster fosfato unido a la porción pentosa, por ejemplo, en la posición 5’.

[00066] Como se usa en la presente, el término “base heterocíclica” se refiere a un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido que se puede unir a una porción de pentosa opcionalmente sustituida o porción de pentosa modificada. En algunas modalidades, la base heterocíclica se puede seleccionar de una base de purina opcionalmente sustituida, una base de pirimidina, opcionalmente sustituida y una base de triazol opcionalmente sustituida (por ejemplo, un 1,2,4-triazol). El término “base de purina” se usa en la presente en su sentido ordinario como se entiende por aquellos expertos en la técnica, e incluye sus tautómeros. De manera similar, el término “base de pirimidina” se usa en la presente en su sentido ordinario como se entiende por aquellos expertos en la técnica, e incluye sus tautómeros. Una lista no limitante 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 pero no se limitan a citosina, timina, uracilo, 5,6-dihidrouracilo y 5-alquilocitosina (por ejemplo, 5-metilcitosina). Un ejemplo de una base de triazol opcionalmente sustituida es 1,2,4-triazol-3-carboxamida. Otros ejemplos no limitantes 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 descritas en las patentes de los Estados Unidos Nos.

5,432,272 y 7,125,855, que se incorporan en la presente como referencia para el propósito limitado de describir bases heterocíclicas adicionales. En algunas modalidades, una base heterocíclica puede estar opcionalmente sustituida con un grupo protector de enol o amina.

[00067] El término “aminoácido -N-enlazado” se refiere a un aminoácido que está unido a la porción indicada mediante un grupo amino mono-sustituido o amino de cadena principal. Cuando el aminoácido se une en un aminoácido -N-enlazado, uno de los hidrógenos que es parte del grupo amino mono-sustituido o amino de cadena principal no está presente y el aminoácido se une mediante el nitrógeno. Los aminoácidos N-enlazados pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[00068] El término “derivado de éster de aminoácido-N-enlazado” se refiere a un aminoácido en el cual un grupo de ácido carboxílico de cadena principal se ha convertido a un grupo éster. En algunas modalidades, el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-. Un ejemplo no limitante de grupos éster incluyen versiones sustituido o 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)-, ter-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)-, bencil-O-C(=O)-, y naftil-O-C(=O)-. Los derivados de éster de aminoácido N-enlazado pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[00069] El término “aminoácido -O-enlazado” se refiere a un aminoácido que está unido a la porción indicada mediante el hidroxilo de su grupo de ácido carboxílico de cadena principal. Cuando el aminoácido está unido en un aminoácido -O-enlazado, el hidrógeno que es 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 O-enlazados pueden estar sustituidos o no sustituidos.

[00070] Como se usa en la presente, el término “aminoácido” se refiere a cualquier aminoácido (tanto aminoácidos normales como no normales), que incluye, pero no se limita a, α -aminoácidos, β -aminoácidos, γ -aminoácidos y δ -aminoácidos. Los ejemplos de aminoácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, 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, pero no se limitan a, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina.

[00071] 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,
$$\begin{array}{c} \text{O}^- \\ | \\ \text{S}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$$
 y
$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{S}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$
) y sus tautómeros (tal como
$$\begin{array}{c} \text{SH} \\ | \\ \text{O}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$
).

[00072] Como se usa en la presente, el término “fosfato” se usa en su sentido ordinario como se entiende por aquellos 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
$$\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{O}=\text{P}-\text{O}-\text{---} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$
). Como se usa en la presente, los términos “monofosfato”, “difosfato”, y “trifosfato” se usan en su sentido ordinario como se entiende por los expertos en la técnica e incluyen formas protonadas.

[00073] Los términos “grupo protector” y “grupos protectores” como se usan en la presente se refieren a cualquier átomo o grupos de átomos que se una a una molécula a fin de impedir que los grupos existentes en la molécula experimenten reacciones químicas indeseadas. Los ejemplos de porciones 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 Chemistry* Plenum Press, 1973, ambos de los cuales se incorporan de este modo como referencia para el propósito limitado de describir grupos protectores adecuados. La porción del grupo protector se puede elegir de una manera tal que, sea estable a ciertas condiciones de reacción y se pueda remover fácilmente en una etapa conveniente usando una metodología conocida en la técnica. Una lista no limitante de grupos protectores incluyen bencilo; bencilo sustituido; alquilcarbonilos y alcóxicarbonilos (por ejemplo t-butoxicarbonilo (BOC), acetilo, o isobutirilo); arilalquilcarbonilos y arilalcóxicarbonilos (por ejemplo, bencilóxicarbonilo); éter metílico sustituido (por ejemplo éter metoximetílico); éter etílico sustituido; un éter bencílico sustituido; éter tetrahidropiranílico; sililos (por ejemplo trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, tri-*iso*-propilsililoximetilo, [2-(triemilsilil)etoxi]metilo o t-butildifenilsililo); ésteres (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 aquellos descritos en la presente); acetal acíclico; acetal cíclico (por ejemplo aquellos descritos en la presente); hemiacetales acíclicos; hemiacetales cíclicos; ditiocetales cíclicos (por ejemplo, 1,3-ditiano o 1,3-ditolano); ortoésteres (por ejemplo aquellos descritos en la presente) y grupos triarilmetilo (por ejemplo tritilo; monometoxitritilo (MMTr); 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr); 4,4',4''-trimetoxitritilo (TMTr); y aquellos descritos en la presente).

[00074] El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que no provoca irritación significativa a un organismo al cual se administra y no anula la actividad biológica ni las propiedades del compuesto. En algunas modalidades, la sal es una sal de adición de ácido del compuesto. Las sales farmacéuticas se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos tal como ácido halogenado (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Las sales farmacéuticas también se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto con un ácido orgánico tal como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, salicílico o naftaleno sulfónico. Las sales farmacéuticas también se pueden obtener al hacer reaccionar un compuesto con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas tal como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, C₁-C₇ alquilamina, ciclohexilamina, trietanolamina, etilenodiamina, y sales con aminoácidos tal como arginina y lisina.

[00075] Los términos y frases usadas en esta solicitud, y variaciones de éstos, especialmente en las reivindicaciones anexas, a menos que se señale expresamente de otro modo, se deben considerar como sin límites fijos como lo opuesto a limitantes. Como ejemplos de lo anterior, el término “que incluye” se debe leer que significa “que incluye, sin limitación”, “que incluye pero no se limita a” o similares; el término “que comprende” como se usa en la presente es sinónimo con “que incluye”, “que contiene”, o “caracterizado porque” y es incluyente o sin limitación y no excluye elementos adicionales no citados ni pasos de métodos adicionales no citados; el término “que tiene” se debe interpretar como

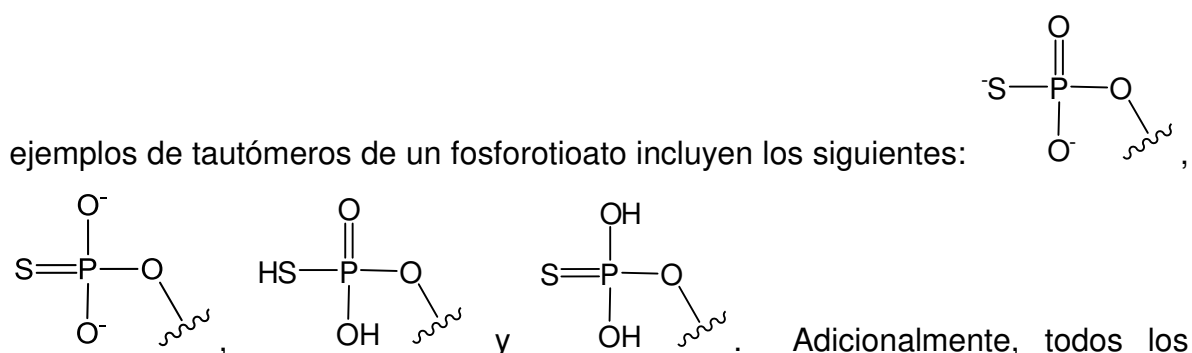
“que tiene al menos”, el término “incluye” se debe interpretar como “incluye pero no se limita a”; el término “ejemplo” se usa para proporcionar casos de ejemplo del artículo en análisis, no una lista exhaustiva ni limitante del mismo; el uso de términos tal como “de manera preferente”, “preferido”, “deseado” o “deseable”, y palabras de significado similar se deben entender como que implican que ciertas características son críticas, esenciales o aún importantes a la estructura o función, pero en cambio como se propone sólo que resalte las características alternativas o adicionales que puedan ser o no utilizadas en una modalidad particular. Además, el término “que comprende” se va a interpretar de manera sinónima con las frases “que tiene al menos”, “que incluye al menos”. Cuando se usan en el contexto de un proceso, el término “que comprende” significa que el proceso incluye al menos los pasos citados, pero puede incluir pasos adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto, composición o dispositivo, el término “que comprende” significa que el compuesto, composición o dispositivo incluye al menos las características o componentes citados, pero también puede incluir características o componentes adicionales. Igualmente, un grupo de artículos enlazados con la unión “y” no se debe leer como que requiera que todos y cada uno de estos artículos esté presente en la agrupación, sino más bien, se debe leer “y/o” a menos que se señale expresamente lo contrario. De manera similar, un grupo de artículos enlazados con la conjunción “o” no se debe leer como que requiera exclusividad mutua entre este grupo, sino más bien se debe leer como “y/o” a menos que se señale expresamente de otro modo.

[00076] Con respecto al uso de sustancialmente cualquier término plural y/o singular en la presente, los expertos en la técnica pueden traducir de lo plural a lo singular y/o de lo singular a lo plural como sea apropiado al contexto y/o ubicación. Las varias permutaciones singulares y las plurales se pueden exponer expresamente en la presente por cuestiones de claridad. El artículo indefinido “un” o “una” no excluyen una pluralidad. Un procesador individual u otra unidad puede cumplir las funciones de varios artículos citados en las reivindicaciones. El sólo hecho que ciertas medidas se citen en reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que una combinación de estas medidas no se puede usar para aprovecharse. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no se debe considerar como que límite el alcance.

[00077] Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en la presente que tiene uno o más centros quirales, si no se indica de manera expresa una estereoquímica absoluta, entonces cada centro puede ser independientemente de

configuración R o configuración S o una mezcla de esto. De esta manera, los compuestos proporcionados en la presente pueden ser enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, mezcla racémica, diastereoméricamente puros, diastereoméricamente enriquecidos o una mezcla estereoisomérica. Además se entiende que, en cualquier compuesto descrito en la presente que tiene uno o más dobles enlaces que generan isómeros geométricos que se pueden definir como E o Z, cada doble enlace puede ser independientemente E o Z o una mezcla de esto.

[00078] Igualmente, se entiende que, en cualquier compuesto descrito, se propone que se incluyan todas las formas tautoméricas. Por ejemplo, todos los tautómeros de un fosfato y un grupo fosforotioato se propone que se incluyan. Los



Adicionalmente, todos los tautómeros de bases estereocíclicas conocidos en la técnica se proponen que se incluyan, incluyendo tautómeros de bases de pirimidina y bases de purina naturales y no naturales.

[00079] Se va a entender que en donde los compuestos descritos en la presente tienen valencias no rellenas, estas valencias se van a rellenar con hidrógenos o isótopos de éstos, por ejemplo hidrógeno -1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterios).

[00080] Se entiende que los compuestos descritos en la presente se pueden marcar de forma isotópica. La sustitución con isótopos tal como deuterio puede dar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, tal como por ejemplo, vida media *in vivo* incrementada o requisitos de dosis reducida. Cada elemento químico como se representa en una estructura de compuesto puede incluir cualquier isótopo de ese elemento. Por ejemplo, en una estructura de compuesto un átomo de hidrógeno se puede describir o entender de manera explícita como que está presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto que puede estar presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, incluyendo pero no limitado a hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). De esta manera, la referencia en la

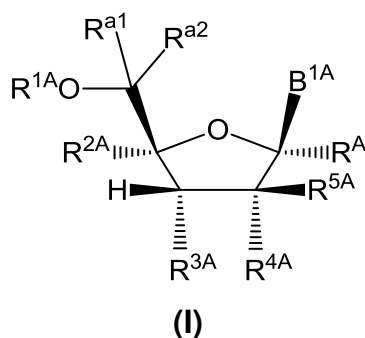
presente a un compuesto abarca todas las formas isotópicas potenciales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

[00081] Se entiende que los métodos y combinaciones descritas en la presente incluyen formas cristalinas (también conocidas como sustancias polimorfas, que incluyen los diferentes arreglos de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto), fases amorfas, sales, solvatos e hidratos. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente existen en formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tal como agua, etanol o similares. En otras modalidades, los compuestos descritos en la presente existen en forma no solvatada. Los solvatos contienen ya sea cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente, y se pueden formar durante el proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente aceptables tal como agua, etanol o similares. Se forman hidratos cuando el solvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el solvente es alcohol. Además, los compuestos proporcionados en la presente pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de los compuestos y métodos proporcionados en la presente.

[00082] Donde se proporciona un intervalo de valores, se entiende que dentro de las modalidades se abarca el límite superior e inferior, y cada valor intermedio entre el límite superior e inferior del intervalo.

Compuestos

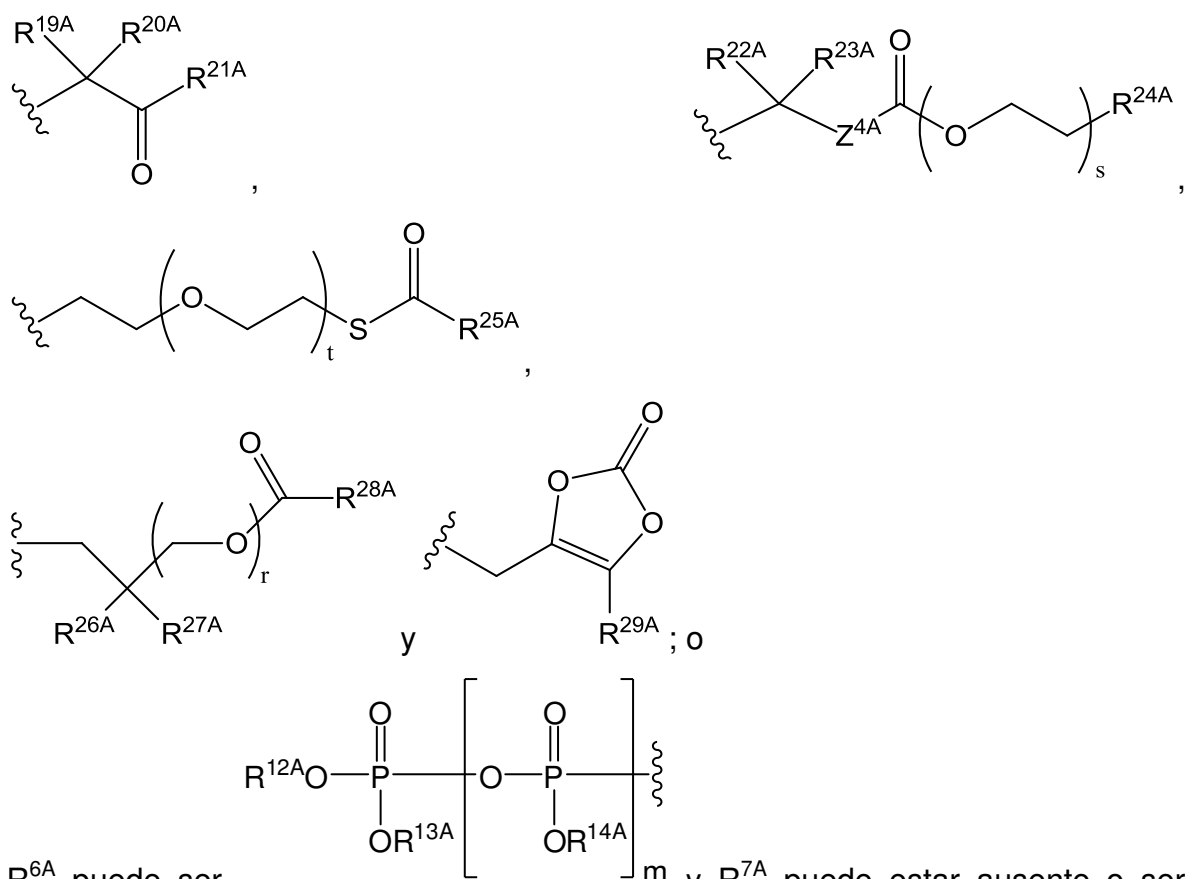
[00083] Algunas modalidades descritas en la presente se refieren a un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior:



en donde: B^{1A} puede ser una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclicas opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido; R^A puede ser hidrógeno o deuterio; R^{1A} se puede seleccionar de hidrógeno, un acilo opcionalmente sustituido, un aminoácido O-enlazado opcionalmente sustituido,

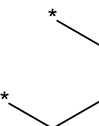
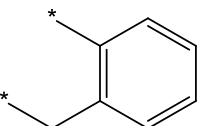
$$\begin{array}{c} \text{Z}^{1\text{A}} \\ \parallel \\ \text{R}^{6\text{A}}\text{O}-\text{P}-\text{OR}^{7\text{A}} \\ | \\ \text{wavy line} \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{Z}^{2\text{A}} \\ \parallel \\ \text{R}^{8\text{A}}\text{O}-\text{P}-\text{R}^{9\text{A}} \\ | \\ \text{wavy line} \end{array} \text{ y } \begin{array}{c} \text{Z}^{3\text{A}} \\ \parallel \\ \text{R}^{10\text{A}}-\text{P}-\text{R}^{11\text{A}} \\ | \\ \text{wavy line} \end{array}; \quad \text{R}^{a1} \text{ y } \text{R}^{a2} \text{ pueden ser}$$

independientemente hidrógeno o deuterio; $\text{R}^{2\text{A}}$ puede ser un C_{1-6} azidoalquilo o un C_{1-6} aminoalquilo; $\text{R}^{3\text{A}}$ se pueden seleccionar de OH , $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{n\text{A}}$ y un aminoácido O-enlazado opcionalmente sustituido; $\text{R}^{4\text{A}}$ puede ser halógeno; $\text{R}^{5\text{A}}$ puede ser hidrógeno o halógeno; $\text{R}^{6\text{A}}$, $\text{R}^{7\text{A}}$ y $\text{R}^{8\text{A}}$ se pueden seleccionar independientemente de ausente, hidrógeno, un C_{1-24} alquilo opcionalmente sustituido, un C_{3-24} alquenilo opcionalmente sustituido, un C_{3-24} alquinilo opcionalmente sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un C_{3-6} cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aril(C_{1-6} alquilo) opcionalmente sustituido, un $^*-(\text{CR}^{15\text{A}}\text{R}^{16\text{A}})_p-\text{O}-\text{C}_{1-24}$ alquilo opcionalmente sustituido, un $^*-(\text{CR}^{17\text{A}}\text{R}^{18\text{A}})_q-\text{O}-\text{C}_{1-24}$ alquenilo opcionalmente sustituido,

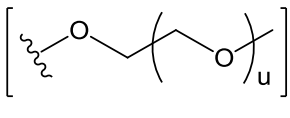


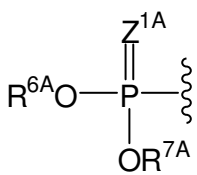
$\text{R}^{6\text{A}}$ puede ser

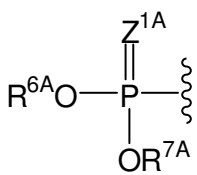
hidrógeno; o $\text{R}^{6\text{A}}$ y $\text{R}^{7\text{A}}$ se pueden tomar conjuntamente para formar una porción

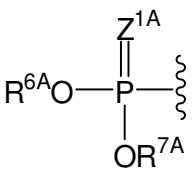
seleccionada de un  opcionalmente sustituido y un  opcionalmente sustituido; en donde los oxígenos conectados a $\text{R}^{6\text{A}}$ y $\text{R}^{7\text{A}}$, el

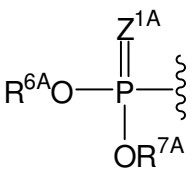
fósforo y la porción forman un sistema de anillo de seis miembros a diez miembros; R^{9A} se puede seleccionar independientemente de un C_{1-24} alquilo opcionalmente sustituido, un C_{2-24} alquenilo opcionalmente sustituido, un C_{2-24} alquinilo opcionalmente sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un C_{3-6} cicloalquenilo opcionalmente sustituido, $NR^{30A}R^{31A}$, un aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido; R^{10A} y R^{11A} pueden ser independientemente un aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido; R^{12A} , R^{13A} y R^{14A} independientemente pueden estar ausentes o pueden ser hidrógeno; cada R^{15A} , cada R^{16A} , cada R^{17A} y cada R^{18A} puede ser independientemente hidrógeno, un C_{1-24} alquilo o alcoxi opcionalmente sustituido; R^{19A} , R^{20A} , R^{22A} y R^{23A} se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, un C_{1-24} alquilo opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R^{21A} y R^{24A} se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, un C_{1-24} alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un $-O-C_{1-24}$ alquilo opcionalmente sustituido, un $-O-$ arilo opcionalmente sustituido, un $-O-$ heteroarilo opcionalmente sustituido, un $-$

O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido y ; R^{25A} y R^{29A} se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, un C_{1-24} alquilo opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R^{26A} y R^{27A} pueden ser independientemente $-C\equiv N$ o un sustituyente opcionalmente sustituido seleccionado de C_{2-8} organilcarbonilo, C_{2-8} alcoxicarbonilo y C_{2-8} organilaminocarbonilo; R^{28A} se puede seleccionar de hidrógeno, un C_{1-24} -alquilo opcionalmente sustituido, un C_{2-24} alquenilo opcionalmente sustituido, un C_{2-24} alquinilo opcionalmente sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido y un C_{3-6} cicloalquenilo opcionalmente sustituido; R^{30A} y R^{31A} se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, un C_{1-24} -alquilo opcionalmente sustituido, un C_{2-24} alquenilo opcionalmente sustituido, un C_{2-24} alquinilo opcionalmente sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido y un C_{3-6} cicloalquenilo opcionalmente sustituido; R^{nA} puede ser un C_{1-24} -alquilo opcionalmente sustituido; m y t pueden ser independientemente 0 o 1; p y q se pueden seleccionar independientemente de 1, 2 y 3; r puede ser 1 o 2; s puede ser 0, 1, 2 o 3; u puede ser 1 o 2; y Z^{1A} , Z^{2A} , Z^{3A} y Z^{4A} pueden ser independientemente O o S.



[00084] En algunas modalidades, R^{1A} puede ser . En algunas modalidades, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos hidrógeno. En otras modalidades, R^{6A} y R^{7A} pueden estar ambos ausentes. En aún otras modalidades, al menos uno de R^{6A} y R^{7A} puede estar ausente. En aún otras modalidades, al menos un R^{6A} y R^{7A} puede ser hidrógeno. Los expertos en la técnica entienden que cuando R^{6A} y/o R^{7A} están ausentes, 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 algunas modalidades, Z^{1A} puede ser O (oxígeno). En otras modalidades, Z^{1A} puede ser S (azufre). En algunas modalidades, R^{1A} puede ser un monofosfato. En otras modalidades, R^{1A} puede ser un monotiofosfato.



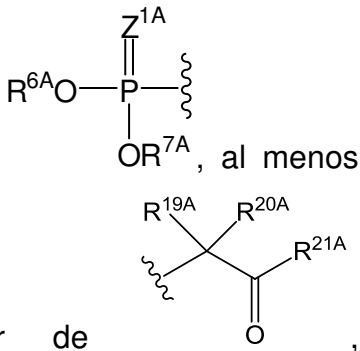
[00085] En algunas modalidades, cuando R^{1A} es , uno de R^{6A} y R^{7A} puede ser hidrógeno y el otro de R^{6A} y R^{7A} se puede seleccionar de un C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido, un C₃₋₂₄ alquenilo opcionalmente sustituido, un C₃₋₂₄ alquinilo opcionalmente sustituido, un C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido, un C₃₋₆ cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un aril(C₁₋₆ alquilo) opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, uno de R^{6A} y R^{7A} puede ser hidrógeno y el otro de R^{6A} y R^{7A} puede ser un C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, tanto R^{6A} como R^{7A} se pueden seleccionar independientemente de un C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido, un C₃₋₂₄ alquenilo opcionalmente sustituido, un C₃₋₂₄ alquinilo opcionalmente sustituido, un C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido, un C₃₋₆ cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un aril(C₁₋₆ alquilo) opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden ser un C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden ser un C₃₋₂₄ alquenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{6A} y R^{7A} pueden ser independientemente una versión opcionalmente sustituida de lo siguiente: miristoleilo, miristilol, palmitoleilo, palmitilo, sapienilo, oleilo, elaidilo, vaccenilo, linoleilo, α-linolenilo, araquidonilo, eicosapentaenilo, erucilo, docosahexaenilo, caprililo, caprilo, laurilo,

estearilo, araquidilo, behenilo, lignocerilo y cerotilo.

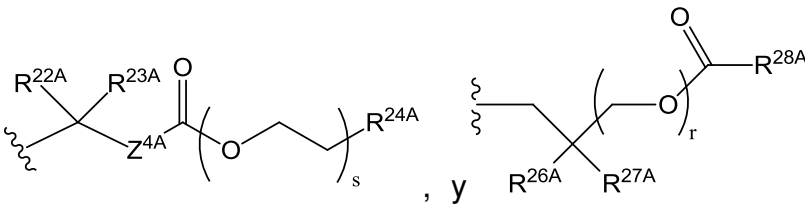
[00086] En algunas modalidades, al menos uno de R^{6A} y R^{7A} puede ser $^{*}-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ alquilo. En otras modalidades, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos $^{*}-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ alquilo. En algunas modalidades, cada R^{15A} y cada R^{16A} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, al menos uno de R^{15A} y R^{16A} puede ser un C_{1-24} alquilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, al menos uno de R^{15A} y R^{16A} puede ser un alcoxi (por ejemplo, benzoxi). En algunas modalidades, p puede ser 1. En otras modalidades, p puede ser 2. En aún otras modalidades, p puede ser 3.

[00087] En algunas modalidades, al menos uno de R^{6A} y R^{7A} puede ser $^{*}-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ alquenilo. En otras modalidades, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos $^{*}-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ alquenilo. En algunas modalidades, cada R^{17A} y cada R^{18A} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, al menos uno de R^{17A} y R^{18A} puede ser un C_{1-24} alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, q puede ser 1. En otras modalidades, q puede ser 2. En aún otras modalidades, q puede ser 3. Cuando al menos uno de R^{6A} y R^{7A} es $^{*}-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ alquilo o $^{*}-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ alquenilo, el C_{1-24} alquilo se puede seleccionar de caprililo, caprilo, laurilo, miristilo, palmitilo, estearilo, araquidilo, behenilo, lignocerilo, y cerotilo, y el C_{2-24} alquenilo se puede seleccionar de miristoleilo, palmitoleilo, sapienilo, oleilo, elaidilo, vaccenilo, linoleilo, α -linolenilo, araquidonilo, eicosapentaenilo, erucilo y docosahexaenilo.

[00088] En algunas modalidades, cuando R^{1A} es



uno de R^{6A} y R^{7A} se puede seleccionar de

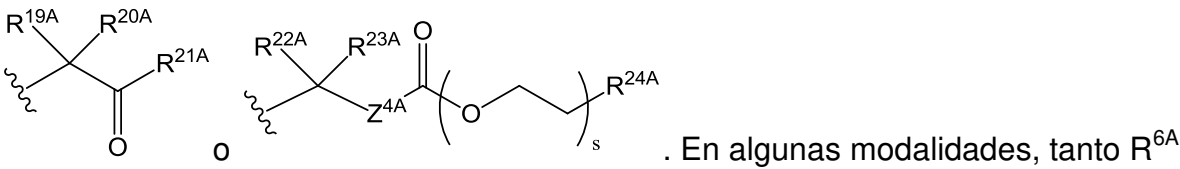


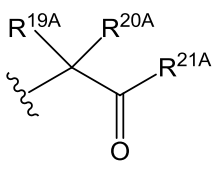
; y el otro de R^{6A} y R^{7A} se

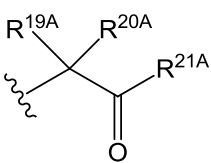
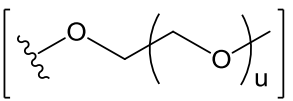
puede seleccionar de ausente, hidrógeno, un C_{1-24} alquilo opcionalmente sustituido, un C_{2-24} alquenilo opcionalmente sustituido, un C_{2-24} alquinilo opcionalmente sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un C_{3-6} cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un

heteroarilo opcionalmente sustituido y un arilo(C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido).

[00089] En algunas modalidades, al menos uno de R^{6A} y R^{7A} puede ser

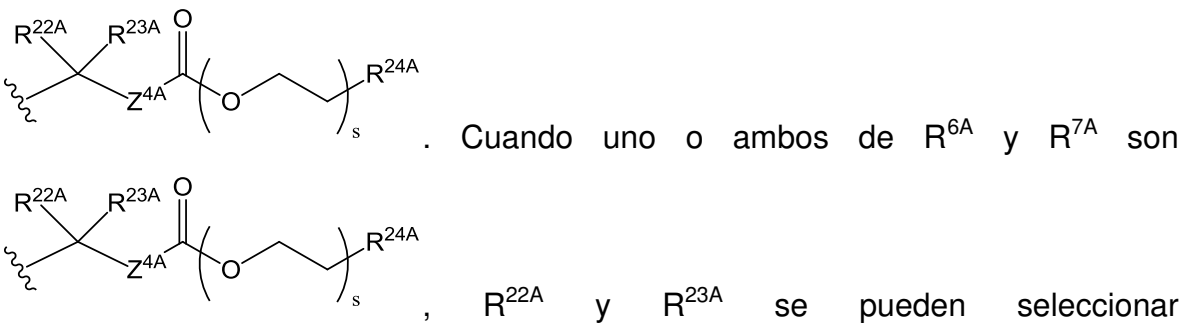


como R^{7A} puede ser  . Cuando uno o ambos de R^{6A} y R^{7A} son

 , R^{19A} y R^{20A} se pueden selecciona independientemente de hidrógeno, un C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; y R^{21A} se puede seleccionar de hidrógeno, un C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un-O-C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido, un-O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, un -O-heterociclilo monocíclico sustituido y  ². En algunas modalidades, R^{19A} y R^{20A} pueden ser hidrógeno.

En otras modalidades, al menos uno de R^{19A} y R^{20A} puede ser un C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{21A} puede ser un C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^{21A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En aún otras modalidades, R^{21A} puede ser un -O-C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido o un -O-arilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{21A} puede ser un-O-C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido, un-O-arilo opcionalmente sustituido, un-O-heteroarilo opcionalmente sustituido o un -O-heteromonociclilo monocíclico opcionalmente sustituido.

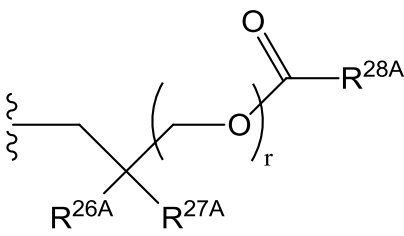
[00090] En algunas modalidades, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden ser



independientemente de hidrógeno, un C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R^{24A} se puede seleccionar independientemente de hidrógeno, un C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un –O–C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido, un –O–arilo opcionalmente sustituido, un –O–heteroarilo opcionalmente sustituido, un –O–heterociclilo

monocíclico opcionalmente sustituido y $\left[\begin{array}{c} \text{---} \text{O} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{O} \text{---} \end{array} \right]_u$; y Z^{4A} puede ser independientemente O (oxígeno) o S (azufre). En algunas modalidades, R^{22A} y R^{23A} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, al menos uno de R^{22A} y R^{23A} puede ser un C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{24A} puede ser un C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^{24A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En aún otras modalidades, R^{24A} puede ser un –O–C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido o un –O–arilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, Z^{4A} puede ser O (oxígeno). En otras modalidades, Z^{4A} puede ser o S (azufre). En algunas modalidades, s puede ser 0. En otras modalidades, s puede ser 1. En aún otras modalidades, s puede ser 2. En aún otras modalidades, s puede ser 3. En algunas modalidades, s puede ser 0, y R^{24A} puede ser insertar fórmula. En algunas modalidades, u puede ser 1. En otras modalidades, u puede ser 2. En algunas modalidades, uno o ambos de R^{6A} y R^{7A} puede ser isopropiloxicarboniloximetilo (POC). En algunas modalidades, uno o ambos de R^{6A} y R^{7A} puede ser pivaloiloximetilo (POM). En algunas modalidades, R^{6A} y R^{7A} puede ser ambos un grupo isopropiloxicarbonilooximetilo, y forman un profármaco de bis(isopropiloxicarboniloximetilo) (bis(POC)). En algunas modalidades, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos un grupo pivaloiloximetilo y forman un profármaco bis(pivaloiloximetilo) (bis(POM)).

[00091] En algunas modalidades, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden ser



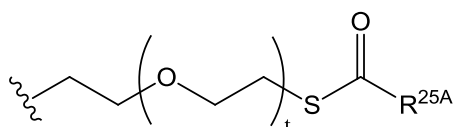
, en donde R^{26A} y R^{27A} puede ser independientemente –C≡N o un sustituyente opcionalmente sustituido seleccionado de C₂₋₈ organilcarbonilo, C₂₋₈ alcoxicarbonilo y C₂₋₈ organilaminocarbonilo; R^{28A} se puede seleccionar de hidrógeno, un C₁₋₂₄-alquilo opcionalmente sustituido, un C₂₋₂₄ alquenilo opcionalmente sustituido, un C₂₋₂₄ alquinilo opcionalmente sustituido, un

C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido y un C₃₋₆ cicloalquenilo opcionalmente sustituido; y r puede ser 1 o 2.

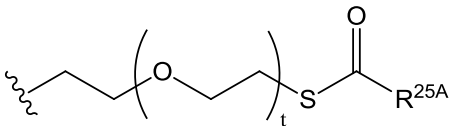
[00092] En algunas modalidades, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos un arilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, al menos uno de R^{6A} y R^{7A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden ser un fenilo opcionalmente sustituido o un naftilo opcionalmente sustituido. Cuando está sustituido, el arilo sustituido puede estar sustituido con 1, 2, 3 o más de 3 sustituyentes. Cuando están presentes más de dos sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes. En algunas modalidades, cuando al menos uno de R^{6A} y R^{7A} es un fenilo sustituido, el fenilo sustituido puede ser un fenilo para-, orto- o meta-sustituido.

[00093] En algunas modalidades, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos un aril(C₁₋₆ alquilo) opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, al menos uno de R^{6A} y R^{7A} puede ser un aril(C₁₋₆ alquilo) 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 están presentes más de dos sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes. En algunas modalidades, el grupo arilo del aril(C₁₋₆ alquilo) puede ser un fenilo para-, orto- o meta-sustituido.

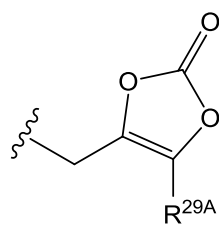
[00094] En algunas modalidades, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos



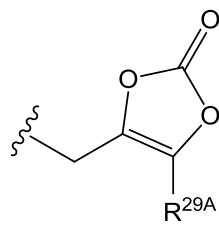
. En algunas modalidades, al menos uno de R^{6A} y

R^{7A} puede ser . En algunas modalidades, R^{25A} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{25A} puede ser un C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido. En aún otras modalidades, R^{25A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{25A} puede ser un C₁₋₆ alquilo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo (de cadena recta o ramificada) y hexilo (de cadena recta o ramificada). En algunas modalidades, t puede ser 0. En otras modalidades, t puede ser 1. En algunas modalidades, uno o ambos de R^{6A} y R^{7A} puede ser un S-aciltioetilo (SATE).

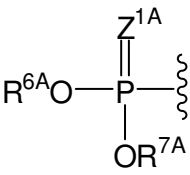
[00095] En algunas modalidades, R^{6A} y R^{7A} puede ser ambos



. En algunas modalidades, al menos uno de R^{6A} y R^{7A} puede ser

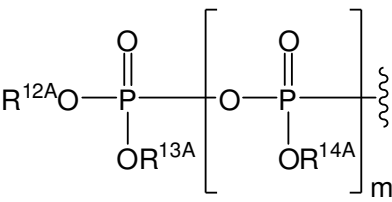


. En algunas modalidades, R^{29A} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{29A} puede ser un C₁₋₂₄ alquilo insertar fórmula. En algunas modalidades, R^{29A} puede ser un C₁₋₄ alquilo insertar fórmula, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo y t-butilo. En aún otras modalidades, R^{29A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido, tal como un fenilo opcionalmente sustituido o un naftilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{6A} y R^{7A} puede ser ambos un grupo dioxolenona y forman un profármaco de dioxolenona.



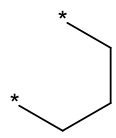
[00096] En algunas modalidades, R^{1A} puede ser

OR^{7A}; R^{6A} puede

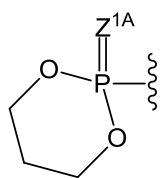


ser $\left[\text{O}-\text{P}(\text{OR}^{13\text{A}})(\text{OR}^{14\text{A}}) \right]_m$; R^{7A} puede estar ausente o ser hidrógeno; R^{12A}, R^{13A} y R^{14A} pueden estar independientemente ausentes o ser hidrógeno; y m puede ser 0 o 1. En algunas modalidades, m puede ser 0, y R^{7A}, R^{12A} y R^{13A} pueden estar independientemente ausentes o ser hidrógeno. En otras modalidades, m puede ser 1, y R^{7A}, R^{12A}, R^{13A} y R^{14A} pueden estar independientemente ausentes o ser hidrógeno. Los expertos en la técnica entienden que cuando m es 0, R^{6A} puede ser difosfato, cuando a Z^{1A} es oxígeno, o un alfa-tiodifosfato, cuando d Z^{1A} es azufre. Igualmente, aquellos expertos en la técnica entienden cuando m es 1, R^{6A} puede ser trifosfato, cuando Z^{1A} es oxígeno, o un alfa-tiotrifosfato, cuando Z^{1A} s azufre.

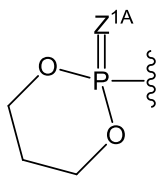
[00097] En algunas modalidades, R^{6A} y R^{7A} se pueden tomar conjuntamente

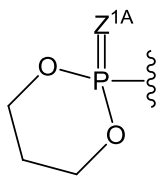


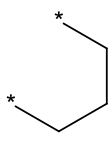
para formar un opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^{1A} puede ser un

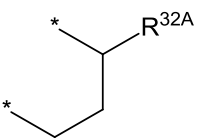


opcionalmente sustituido. Cuando está sustituido, el anillo puede estar sustituido 1, 2, 3 o 3 o más veces. Cuando está sustituido con múltiples sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes. En algunas

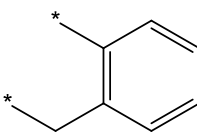


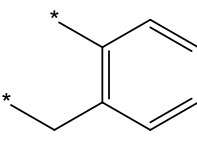
modalidades, cuando R^{1A} es , el anillo puede estar sustituido con un grupo arilo opcionalmente sustituido y/o un heteroarilo opcionalmente sustituido. Un ejemplo de un heteroarilo adecuado es piridinilo. En algunas modalidades, R^{6A}

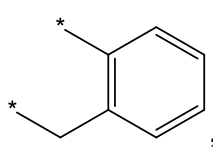
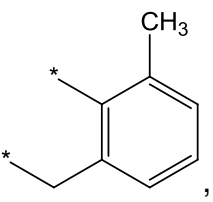
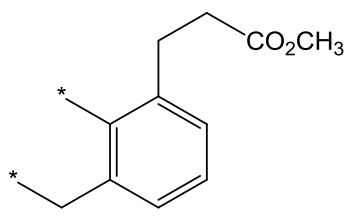
y R^{7A} se pueden conjuntamente para formar un  opcionalmente sustituido

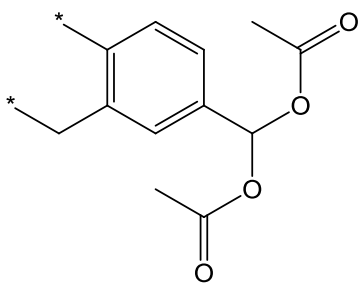
tal como , en donde R^{32A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{6A} y R^{7A} pueden formar una porción de profármaco de éster de 1-arilo-1,3-propanilo cíclico (HepDirect).

[00098] En algunas modalidades, R^{6A} y R^{7A} se pueden tomar conjuntamente

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

miembros a diez miembros. El ejemplo de un  opcionalmente

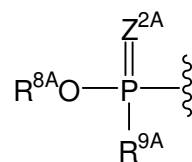
sustituido incluye , ,  y



. En algunas modalidades, R^{6A} y R^{7A} pueden formar un profármaco de cicloSaligenilo (cycloSal).

[00099] En algunas modalidades, R^{6A} y R^{7A} pueden ser los mismos. En algunas modalidades, R^{6A} y R^{7A} pueden ser diferentes.

[000100] En algunas modalidades, Z^{1A} puede ser oxígeno. En otras modalidades, Z^{1A} puede ser azufre.

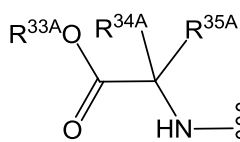


[000101] En algunas modalidades, R^{1A} puede ser $R^{8A}O-P(=Z^{2A})(R^{9A})$. En algunas modalidades, R^{8A} se puede seleccionar de ausente, hidrógeno, un C_{1-24} alquilo opcionalmente sustituido, un C_{2-24} alquenilo opcionalmente sustituido, un C_{2-24} alquinilo opcionalmente sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido y un C_{3-6} cicloalquenilo opcionalmente sustituido; y R^{9A} se puede seleccionar independientemente de un C_{1-24} alquilo opcionalmente sustituido, un C_{2-24} alquenilo opcionalmente sustituido, un C_{2-24} alquinilo opcionalmente sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido y un C_{3-6} cicloalquenilo opcionalmente sustituido.

[000102] En algunas modalidades, R^{8A} puede ser hidrógeno, y R^{9A} puede ser un C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de C_{1-6} alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo (de cadena recta o ramificada) y hexilo (de cadena recta o ramificada). En otras modalidades, R^{8A} puede ser hidrógeno, y R^{9A} puede ser $NR^{30A}R^{31A}$, en donde R^{30A} y R^{31A} se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, un C_{1-24} alquilo opcionalmente sustituido, un C_{2-24} alquenilo opcionalmente sustituido, un C_{2-24} alquinilo opcionalmente sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido y un C_{3-6} cicloalquenilo opcionalmente sustituido.

[000103] En algunas modalidades, R^{8A} puede estar ausente o ser hidrógeno; y R^{9A} puede ser un aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^{8A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido; y R^{9A} puede ser un aminoácido enlazado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de

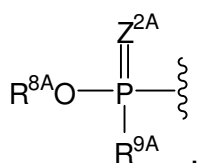
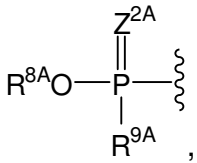
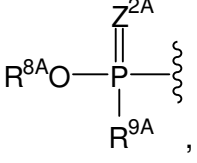
aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido. En aún otras modalidades, R^{8A} puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^{9A} puede ser un aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{9A} se puede seleccionar de 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 estos. Los ejemplos de un derivado de éster de aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido incluyen versiones opcionalmente sustituidas de lo siguiente: éster de alanina-isopropilo, éster de alanina-ciclohexilo, éster de alanina-neopentilo, éster de valina- isopropilo y éster de leucina-isopropilo. En algunas modalidades, R^{9A}

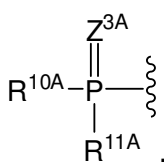


puede tener la estructura en donde R^{33A} se puede seleccionar de hidrógeno, un C_{1-6} -alquilo opcionalmente sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(C_{1-6} alquilo) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R^{34A} se puede seleccionar de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{1-6} haloalquilo opcionalmente sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un C_6 arilo opcionalmente sustituido, un C_{10} arilo opcionalmente sustituido y un aril(C_{1-6} alquilo) opcionalmente sustituido; y R^{35A} puede ser hidrógeno o un C_{1-4} -alquilo opcionalmente sustituido; o R^{34A} y R^{35A} se pueden tomar conjuntamente para formar un C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido.

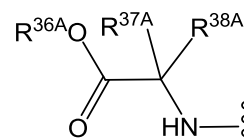
[000104] Cuando R^{34A} está sustituido, R^{34A} se puede sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados de N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En algunas modalidades, R^{34A} puede ser un C_{1-6} -alquilo no sustituido, tal como aquellos descritos en la presente. En algunas modalidades, R^{34A} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{34A} puede ser metilo. En algunas modalidades, R^{33A} puede ser un C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de C_{1-6} -alquilos opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo (de cadena recta o ramificada) y hexilo (de cadena recta o ramificada). En algunas modalidades, R^{33A} puede ser metilo o isopropilo. En algunas modalidades, R^{33A} puede ser etilo o neopentilo. En otras modalidades, R^{33A} puede ser un C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido. Los

ejemplos de C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de lo siguiente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. En una modalidad, R^{33A} puede ser un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En aún otras modalidades, R^{33A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo y naftilo. En aún otras modalidades, R^{33A} puede ser un aril(C₁₋₆ alquilo) opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{33A} puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{33A} puede ser C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, CF₃. En algunas modalidades, R^{35A} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{35A} puede ser un C₁₋₄-alquilo opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo. En una modalidad, R^{35A} puede ser metilo. En algunas modalidades, R^{34A} y R^{35A} pueden ser tomados conjuntamente para formar un C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de lo siguiente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Dependiendo de los grupos que se seleccionen para R^{34A} y R^{35A}, el carbono al cual están unidos R^{34A} y R^{35A} puede ser un centro quiral. En algunas modalidades, el carbono al cual están unidos R^{34A} y R^{35A} pueden ser un centro (R)-quiral. En otras modalidades, el carbono al cual están unidos R^{34A} y R^{35A} puede ser un centro (S)-quiral.

[000105] En algunas modalidades, cuando R^{1A} es , Z^{2A} puede ser O (oxígeno). En otras modalidades, cuando R^{1A} es , Z^{2A} puede ser S (azufre). En algunas modalidades, cuando R^{1A} es , un compuesto de la Fórmula (I) puede ser un profármaco de fosforamidato, tal como un profármaco de aril-fosforamidato.

[000106] En algunas modalidades, R^{1A} puede ser . En algunas modalidades, R^{10A} y R^{11A} pueden ser ambos un aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido N-enlazado

opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{10A} y R^{11A} se pueden seleccionar independientemente de 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. En algunas modalidades, R^{10A} y R^{11A} pueden ser una versión opcionalmente sustituida de lo siguiente: éster de alanina-isopropilo, éster de alanina-ciclohexilo, éster de alanina-neopentilo, éster de valina-isopropilo y éster de leucina-isopropilo. En algunas modalidades, R^{10A} y

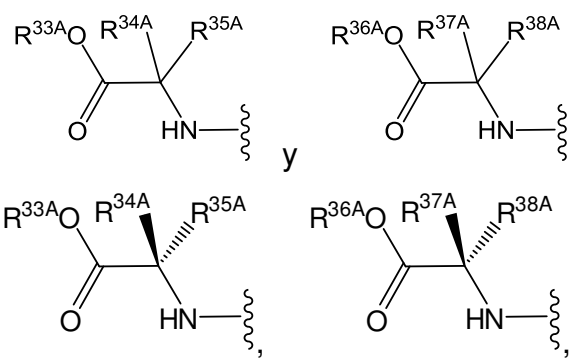


R^{11A} pueden tener independientemente la estructura R^{36A} se puede seleccionar de hidrógeno, un C_{1-6} -alquilo opcionalmente sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(C_{1-6} alquilo) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R^{37A} se puede seleccionar de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, un C_{1-6} haloalquilo opcionalmente sustituido, un C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un C_6 arilo opcionalmente sustituido, un C_{10} arilo opcionalmente sustituido y un aril(C_{1-6} alquilo) opcionalmente sustituido; y R^{38A} puede ser hidrógeno o un C_{1-4} -alquilo opcionalmente sustituido; o R^{37A} y R^{38A} se pueden tomar conjuntamente para formar un C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido.

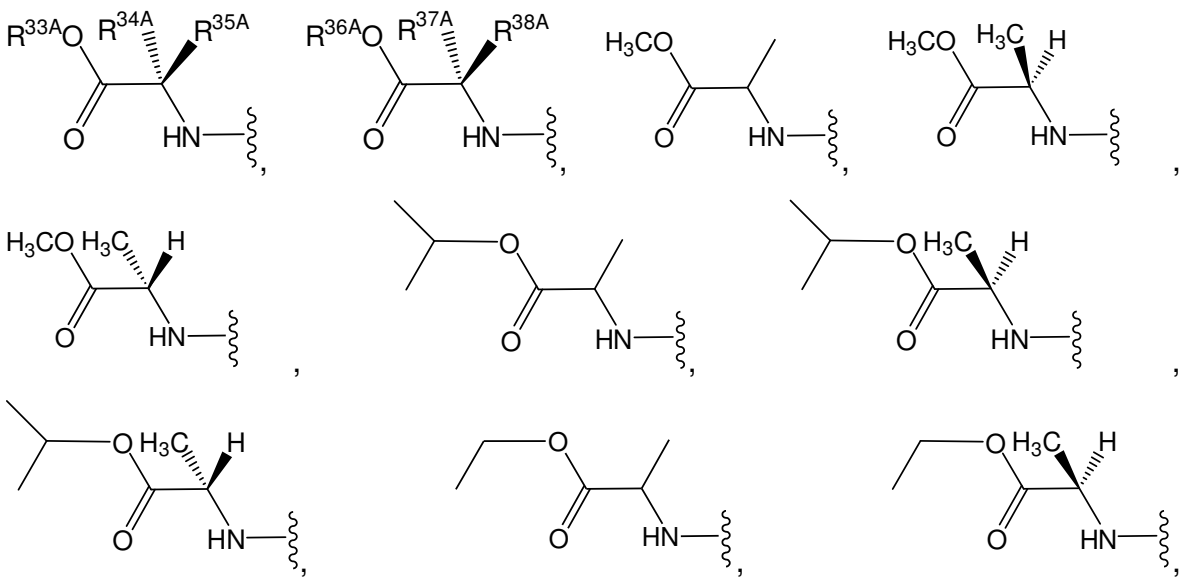
[000107] Cuando R^{37A} está sustituido, R^{37A} se puede sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados de N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En algunas modalidades, R^{37A} puede ser un C_{1-6} -alquilo no sustituido, tales como aquellos descritos en la presente. En algunas modalidades, R^{37A} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{37A} puede ser metilo. En algunas modalidades, R^{36A} puede ser un C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de C_{1-6} -alquilo opcionalmente sustituidos incluyen variantes opcionalmente sustituidas de lo siguiente: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo (de cadena recta o ramificada) y hexilo (de cadena recta o ramificada). En algunas modalidades, R^{36A} puede ser metilo o isopropilo. En algunas modalidades, R^{36A} puede ser etilo o neopentilo. En otras modalidades, R^{36A} puede ser un C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido. Los ejemplos de C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de lo siguiente: ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y

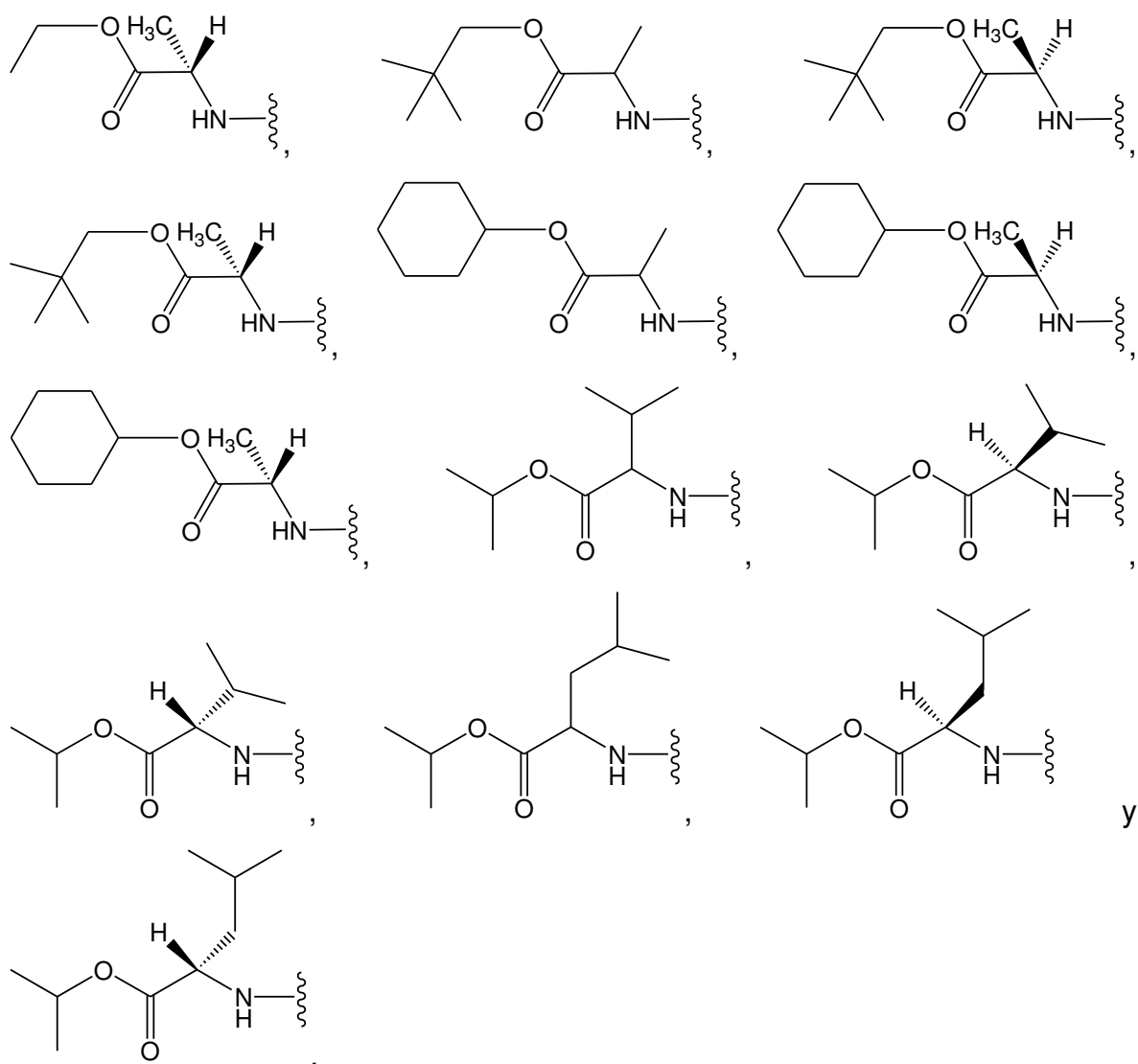
ciclohexilo. En algunas modalidades, R^{36A} puede ser un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En aún otras modalidades, R^{36A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo y naftilo. En aún otras modalidades, R^{36A} puede ser un aril(C_{1-6} alquilo) opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{36A} puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{36A} puede ser un C_{1-6} haloalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, CF_3 . En algunas modalidades, R^{38A} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{38A} puede ser un C_{1-4} -alquilo opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y tet-butilo. En una modalidad, R^{38A} puede ser metilo. En algunas modalidades, R^{37A} y R^{38A} se pueden tomar conjuntamente para formar un C_{3-6} cicloalquilo. Los ejemplos de C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de lo siguiente: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Dependiendo de los grupos que se seleccionen para R^{37A} y R^{38A} , el carbono al cual están unidos R^{37A} y R^{38A} puede ser un centro quiral. En algunas modalidades, el carbono al cual están unidos R^{37A} y R^{38A} puede ser un centro (R)-quiral. En otras modalidades, el carbono al cual están unidos R^{37A} y R^{38A} pueden ser un centro (S)-quiral.

[000108] Los ejemplos de grupos



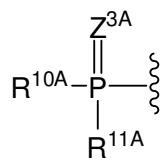
(adecuados incluyen lo siguiente:





[000109] En algunas modalidades, R^{10A} y R^{11A} pueden ser los mismos. En algunas modalidades, R^{10A} y R^{11A} puede ser diferentes.

[000110] En algunas modalidades, Z^{3A} puede ser O (oxígeno). En otras modalidades, Z^{3A} puede ser S (azufre). En algunas modalidades, cuando R^{1A} es

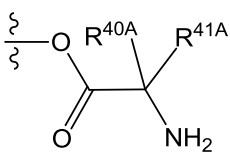


, un compuesto de la Fórmula (I) puede ser un profármaco de diamida fosfónica.

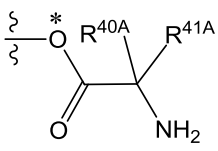
[000111] En algunas modalidades, R^{1A} puede ser hidrógeno. En algunas modalidades, R^{1A} puede ser un acilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^{1A} puede ser $-C(=O)R^{39A}$, en donde R^{39A} se puede seleccionar de un C_{1-12} alquilo opcionalmente sustituido, un C_{2-12} alquenilo opcionalmente sustituido, un C_{2-12} alquinilo opcionalmente sustituido, un C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, un C_{5-8} cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un C_{6-10} arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un

heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(C₁₋₆ alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(C₁₋₆ alquilo) opcionalmente sustituido y un heterociclilo (C₁₋₆ alquilo) opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{39A} puede ser un C₁₋₁₂ alquilo opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^{39A} puede ser u C₁₋₁₂ alquilo no sustituido.

[000112] En aún otras modalidades, R^{1A} puede ser un aminoácido O-enlazado opcionalmente sustituido. Los ejemplos de aminoácidos O-enlazados 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, pero no se limitan a, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicin, alfa-propil-glicina y norleucina. En algunas modalidades, el



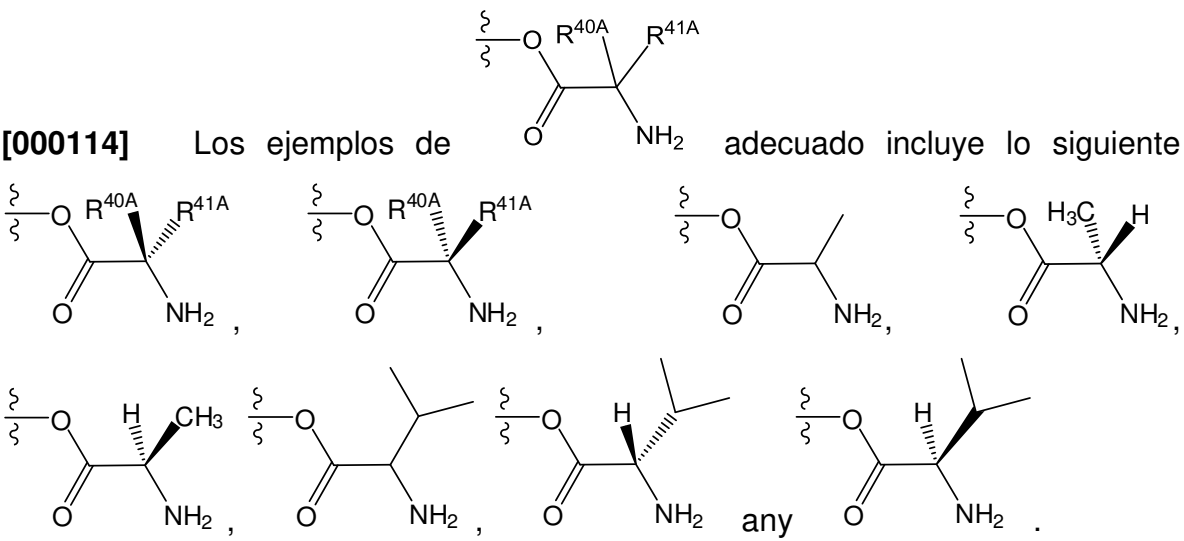
aminoácido O-enlazado puede tener la estructura $\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CH}_2-\text{R}^{40\text{A}}-\text{R}^{41\text{A}}$, en donde R^{40A} se puede seleccionar de hidrógeno, un C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, un C₁₋₆ haloalquilo opcionalmente sustituido fórmula, un C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido, un C₆ arilo opcionalmente sustituido, un C₁₀ arilo opcionalmente sustituido y un aril(C₁₋₆ alquilo) opcionalmente sustituido; y R^{41A} puede ser hidrógeno o un C₁₋₄-alquilo opcionalmente sustituido; o R^{40A} y R^{41A} se pueden tomar conjuntamente para formar un C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido. Aquellos expertos en la técnica entienden que cuando R^{1A} es un aminoácido O-enlazado opcionalmente sustituido, el oxígeno de R^{1A}O- de la Fórmula (I) es parte del aminoácido O-enlazado opcionalmente sustituido. Por ejemplo, cuando R^{1A} es



, el oxígeno indicado con “*” es el oxígeno de R^{1A}O- de la Fórmula (I).

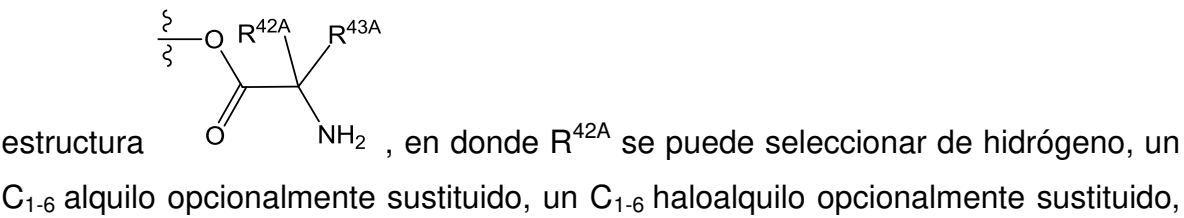
[000113] Cuando R^{40A} está sustituido, R^{40A} se puede sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados de N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxil, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En algunas modalidades, R^{40A} puede ser un C₁₋₆-alquilo opcionalmente sustituido, tal como aquellos descritos en la presente. En algunas modalidades, R^{40A} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{40A} puede ser metilo. En algunas modalidades, R^{41A} puede ser hidrógeno. En otras modalidades,

R^{41A} puede ser un C₁₋₄-alquilo opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo. En una modalidad, R^{41A} puede ser metilo. Dependiendo de los grupos que se seleccionen para R^{40A} y R^{41A}, el carbón al cual están unidos R^{40A} y R^{41A} puede ser un centro quiral. En algunas modalidades, el carbono al cual están unidos R^{40A} y R^{41A} puede ser un centro (R)-quiral. En otras modalidades, el carbono al cual están unidos R^{40A} y R^{41A} puede ser un centro (S)-quiral.



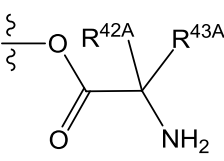
[000115] Como se describe en la presente, en algunas modalidades, R^{2A} puede ser un C₁₋₆ azidoalquilo. Por ejemplo, R^{2A} puede ser un azidometilo, azidoetilo, azidopropilo, azidobutilo, azidopentilo o azidohexilo. En otras modalidades, R^{2A} puede ser un C₁₋₆ aminoalquilo, tal como aminometilo, aminoetilo, aminopropilo, aminobutilo, aminopentilo o aminohexilo.

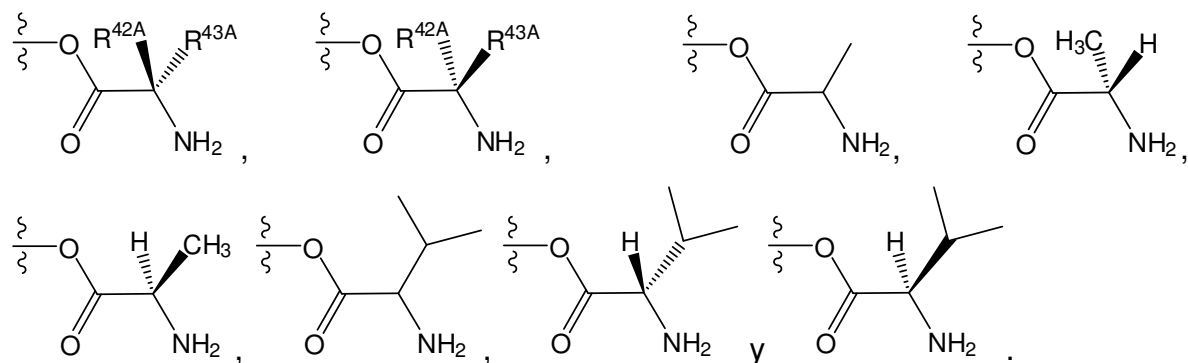
[000116] Los grupos unidos a la posición 3' del anillo de pentosa pueden variar. En algunas modalidades, R^{3A} puede ser OH. En otras modalidades, R^{3A} puede ser un aminoácido O-enlazado opcionalmente sustituido. Los ejemplos de aminoácidos O-enlazados adecuados incluyen alanina, asparagina, aspartato, 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, pero no se limitan a, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina. En algunas modalidades, el aminoácido O-enlazado puede tener la



un C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido, un C₆ arilo opcionalmente sustituido, un C₁₀ arilo opcionalmente sustituido y un aril(C₁₋₆ alquilo) opcionalmente sustituido; y R^{43A} puede ser hidrógeno o un C₁₋₄-alquilo opcionalmente sustituido; o R^{42A} y R^{43A} se pueden tomar conjuntamente para formar un C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido.

[000117] Cuando R^{42A} está sustituido, R^{42A} se puede sustituir con uno o más sustituyentes seleccionados de N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En algunas modalidades, R^{42A} puede ser un C₁₋₆-alquilo opcionalmente sustituido, tal como aquellos descritos en la presente. En algunas modalidades, R^{42A} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{42A} puede ser metilo. En algunas modalidades, R^{43A} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{43A} puede ser un C₁₋₄-alquilo opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo. En una modalidad, R^{43A} puede ser metilo. Dependiendo de los grupos que se seleccionen para R^{42A} y R^{43A}, el carbono al cual están unidos R^{42A} y R^{43A} puede ser un centro quiral. En algunas modalidades, el carbono al cual están unidos R^{42A} y R^{43A} puede ser un centro (R)-quiral. En otras modalidades, el carbono al cual están unidos R^{42A} y R^{43A} puede ser un centro (S)-quiral.

[000118] Los ejemplos de  adecuado incluyen lo siguiente:



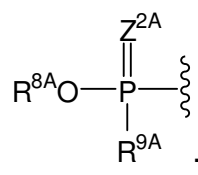
[000119] En aún otras modalidades, R^{3A} puede ser -OC(=O)R^A, en donde R^A puede ser un C₁₋₂₄ alquilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^A puede ser un C₁₋₈ alquilo sustituido. En otras modalidades, R^A puede ser un C₁₋₈ alquilo no sustituido. En aún otras modalidades, R^{3A} puede ser un -O-acilo opcionalmente sustituido. En aún otras modalidades, R^{3A} puede ser -OC(=O)R^{44A}, en donde R^{44A} se puede seleccionar de un C₁₋₁₂ alquilo opcionalmente sustituido, un C₂₋₁₂ alqueno opcionalmente sustituido, un C₂₋₁₂ alquino opcionalmente

sustituido, un C₃₋₈ cicloalquilo opcionalmente sustituido, un C₅₋₈ cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un C₆₋₁₀ arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterocicliilo opcionalmente sustituido, un aril(C₁₋₆ alquilo) opcionalmente sustituido, un heteroaril(C₁₋₆ alquilo) opcionalmente sustituido y un heterocicliil(C₁₋₆ alquilo) opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^{44A} puede ser un C₁₋₁₂ alquilo sustituido. En otras modalidades, R^{44A} puede ser un C₁₋₁₂ alquilo no sustituido.

[000120] Se pueden presentar varios sustituyentes en la posición 2' del anillo de pentosa. En algunas modalidades, R^{5A} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{5A} puede ser halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro. En algunas modalidades, R^{4A} puede ser halógeno, tal como fluoro o cloro. En algunas modalidades, R^{5A} puede ser hidrógeno y R^{4A} puede ser halogen. En algunas modalidades, R^{5A} puede ser hidrógeno y R^{4A} puede ser fluoro. En otras modalidades, R^{5A} puede ser hidrógeno y R^{4A} puede ser cloro. En otras modalidades, R^{4A} y R^{5A} pueden ser ambos halógeno.

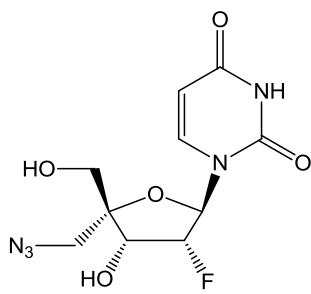
[000121] Una variedad de sustituyentes también puede estar presentes en la posición 5' del anillo de pentosa. En algunas modalidades, tanto R^{a1} como R^{a2} pueden ser hidrógeno. En otras modalidades, R^{a1} puede ser hidrógeno y R^{a2} puede ser deuterio. En aún otras modalidades, tanto R^{a1} como R^{a2} puede ser deuterio. Para la posición 1', en algunas modalidades, R^A puede ser hidrógeno. En otras modalidades, R^A puede ser deuterio.

[000122] En algunas modalidades, B^{1A} no puede ser una timina sustituida o no insustituida. En otras modalidades, B^{1A} no puede ser un uracilo no sustituido. En aún otras modalidades, B^{1A} no puede ser citosina. En algunas modalidades R^{1A} no puede ser H. En algunas modalidades R^{1A} no puede ser H cuando d B^{1A} es una citocina opcionalmente sustituida o una timina opcionalmente sustituida. En

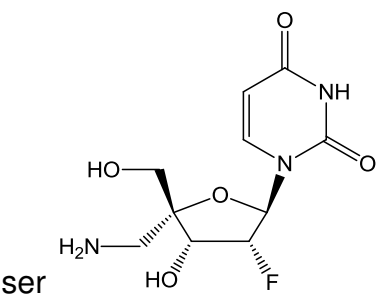


algunas modalidades, Z^{1A} no puede ser . En algunas modalidades, R^{1A} no puede ser hidrógeno cuando R^{2A} es azidometilo, R^{3A} es hidroxil, R^{4A} es halógeno (por ejemplo, fluoro), R^{5A} es hidrógeno, R^A es hidrógeno y B^{1A} es uracilo. En algunas modalidades, R^{1A} no puede ser hidrógeno cuando R^{2A} es H₂N-metilo, R^{3A} es hidroxil, R^{4A} es halógeno (por ejemplo, fluoro), R^{5A} es hidrógeno, R^A es hidrógeno y B^{1A} es uracilo. En algunas modalidades, cuando R^{2A} es azidometilo, R^{3A} es hidroxil, R^{4A} es halógeno (por ejemplo, fluoro), R^{5A} es hidrógeno y R^A es hidrógeno entonces B^{1A} no puede ser uracilo. En algunas modalidades, cuando

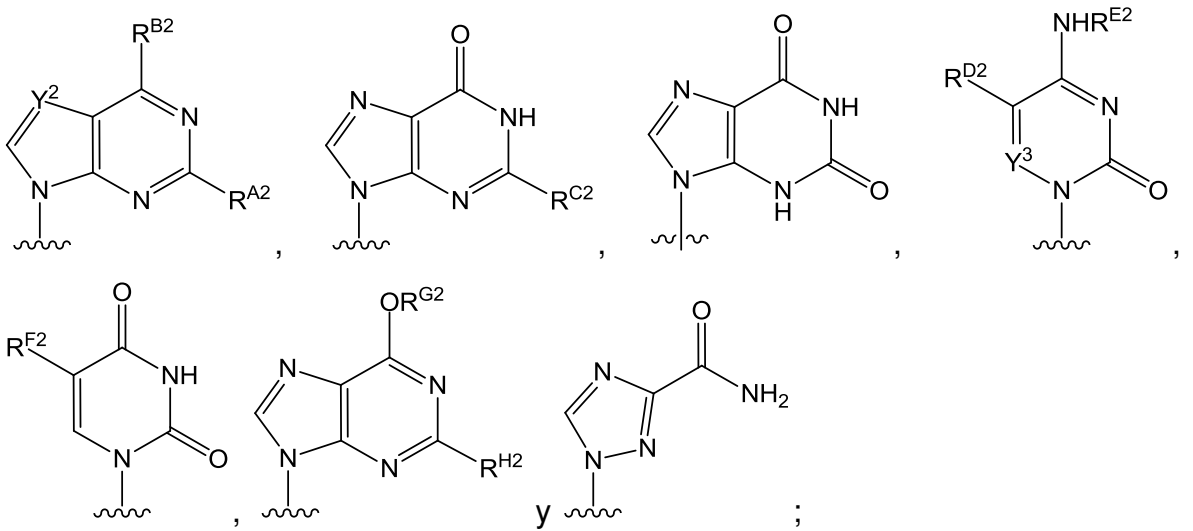
R^{2A} es H_2N -metilo, R^{3A} es hidroxilo, R^{4A} es halógeno (por ejemplo, fluoro), R^{5A} es hidrógeno y R^A es hidrógeno, entonces B^{1A} no puede ser uracilo. En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente



aceptable, no puede ser . En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, no puede

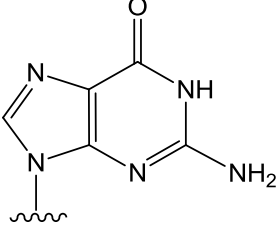


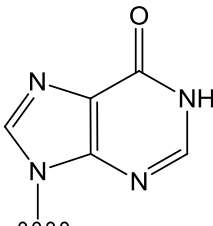
[000123] Se pueden unir varias bases heterocíclicas opcionalmente sustituidas al anillo de pentosa. En algunas modalidades, uno o más de los grupos amina y/o amino se pueden proteger con un grupo protector adecuado. Por ejemplo, un grupo amino se puede proteger al transformar el grupo amina y/o amino a una amida o un carbamato. En algunas modalidades, una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con uno o más grupos amino protegidos puede tener una de las siguientes estructuras:

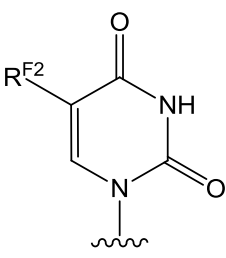
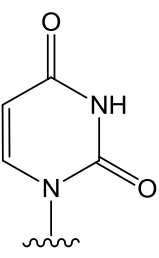


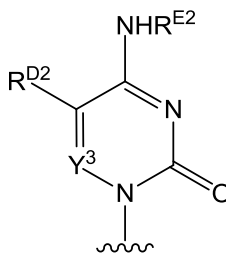
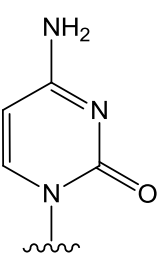
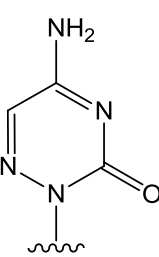
en donde: R^{A2} se puede seleccionar de hidrógeno, halógeno y NHR^{J2} , en donde R^{J2} se puede seleccionar de hidrógeno, $-C(=O)R^{K2}$ y $-C(=O)OR^{L2}$; R^{B2} puede ser

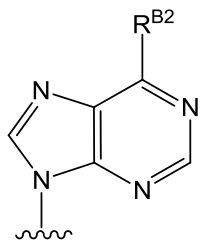
halógeno o $\text{NHR}^{\text{W}2}$, en donde $\text{R}^{\text{W}2}$ se puede seleccionar de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, un C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, un C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{M}2}$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{N}2}$; $\text{R}^{\text{C}2}$ puede ser hidrógeno o $\text{NHR}^{\text{O}2}$, en donde $\text{R}^{\text{O}2}$ se puede seleccionar de hidrógeno, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{P}2}$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{Q}2}$; $\text{R}^{\text{D}2}$ se puede seleccionar de hidrógeno, deuterio, halógeno, un C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, un C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido y un C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido; $\text{R}^{\text{E}2}$ se puede seleccionar de hidrógeno, hidroxilo, un C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, un C_{3-8} cicloalquilo opcionalmente sustituido, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{R}2}$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{S}2}$; $\text{R}^{\text{F}2}$ se puede seleccionar de hidrógeno, halógeno, un C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, un C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido y un C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido; Y^2 e Y^3 pueden ser independientemente N (nitrógeno) o $\text{CR}^{\text{I}2}$, en donde $\text{R}^{\text{I}2}$ se puede seleccionar de hidrógeno, halógeno, un C_{1-6} -alquilo opcionalmente sustituido, un C_{2-6} -alquenilo opcionalmente sustituido y un C_{2-6} -alquinilo opcionalmente sustituido; $\text{R}^{\text{G}2}$ puede ser un C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido; $\text{R}^{\text{H}2}$ puede ser hidrógeno o $\text{NHR}^{\text{T}2}$, en donde $\text{R}^{\text{T}2}$ se puede seleccionar independientemente de hidrógeno, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{U}2}$ y $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{V}2}$; y $\text{R}^{\text{K}2}$, $\text{R}^{\text{L}2}$, $\text{R}^{\text{M}2}$, $\text{R}^{\text{N}2}$, $\text{R}^{\text{P}2}$, $\text{R}^{\text{Q}2}$, $\text{R}^{\text{R}2}$, $\text{R}^{\text{S}2}$, $\text{R}^{\text{U}2}$ y $\text{R}^{\text{V}2}$ se puede seleccionar independientemente de C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{3-6} cicloalquenilo, C_{6-10} arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilo(C_{1-6} alquilo), heteroarilo(C_{1-6} alquilo) y heterociclil(C_{1-6} alquilo). En algunas modalidades, las estructuras mostradas anteriormente se pueden modificar al reemplazar uno o más hidrógenos con sustituyentes seleccionados de la lista de sustituyentes proporcionados para la definición de “sustituido”.

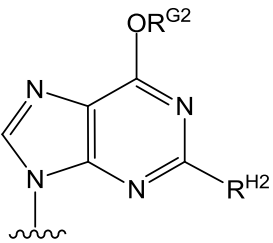
[000124] En algunas modalidades, $\text{B}^{1\text{A}}$ puede ser . En

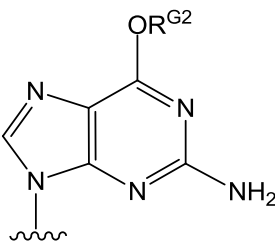
otras modalidades, $\text{B}^{1\text{A}}$ puede ser . En aún otras modalidades, $\text{B}^{1\text{A}}$

puede ser  , tal como  . En aún otras modalidades, B^{1A}

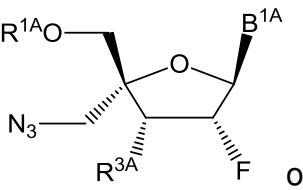
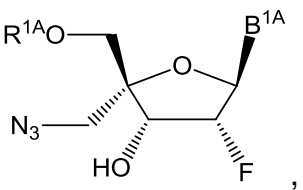
puede ser  , por ejemplo,  o  . En algunas modalidades, R^{D2} puede ser hidrógeno. En otras modalidades, B^{1A} puede ser

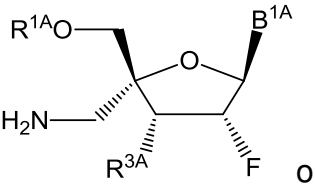
 . En algunas modalidades, R^{B2} puede ser NH₂. En otras modalidades, R^{B2} puede ser NHR^{W2}, en donde R^{W2} puede ser -C(=O)R^{M2} o -

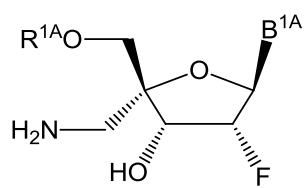
C(=O)OR^{N2}. En aún otras modalidades, B^{1A} puede ser  . En

algunas modalidades, B^{1A} puede ser  .

[000125] En algunas modalidades, un compuesto de la Fórmula (I) puede

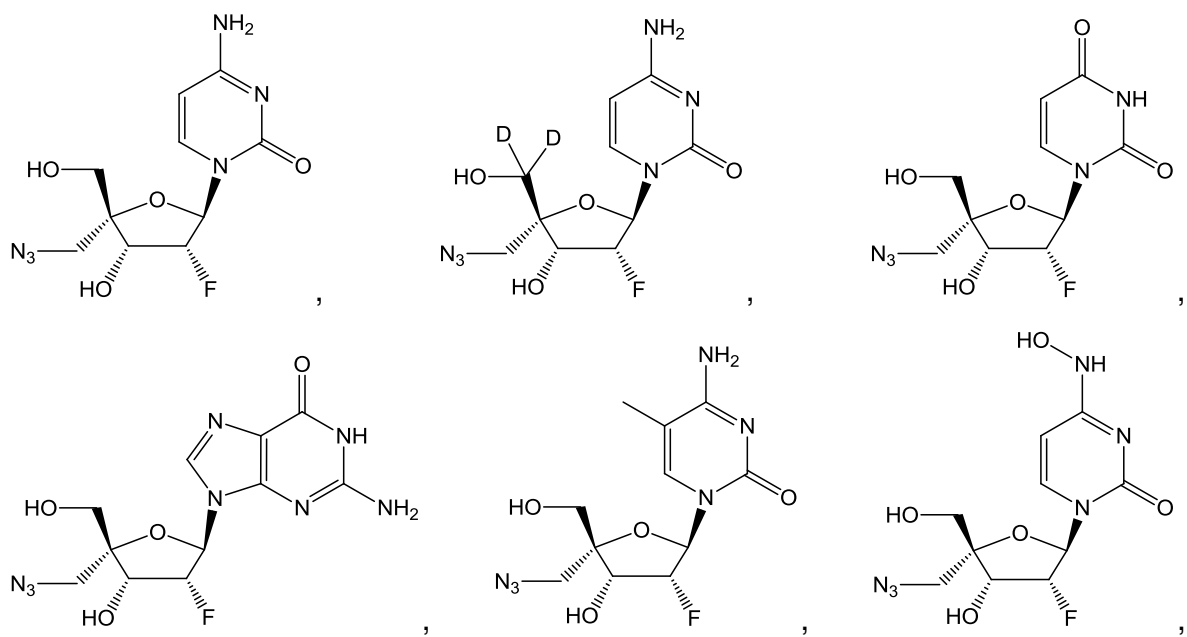
tener la estructura:  o  , o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior. En otras modalidades, un compuesto

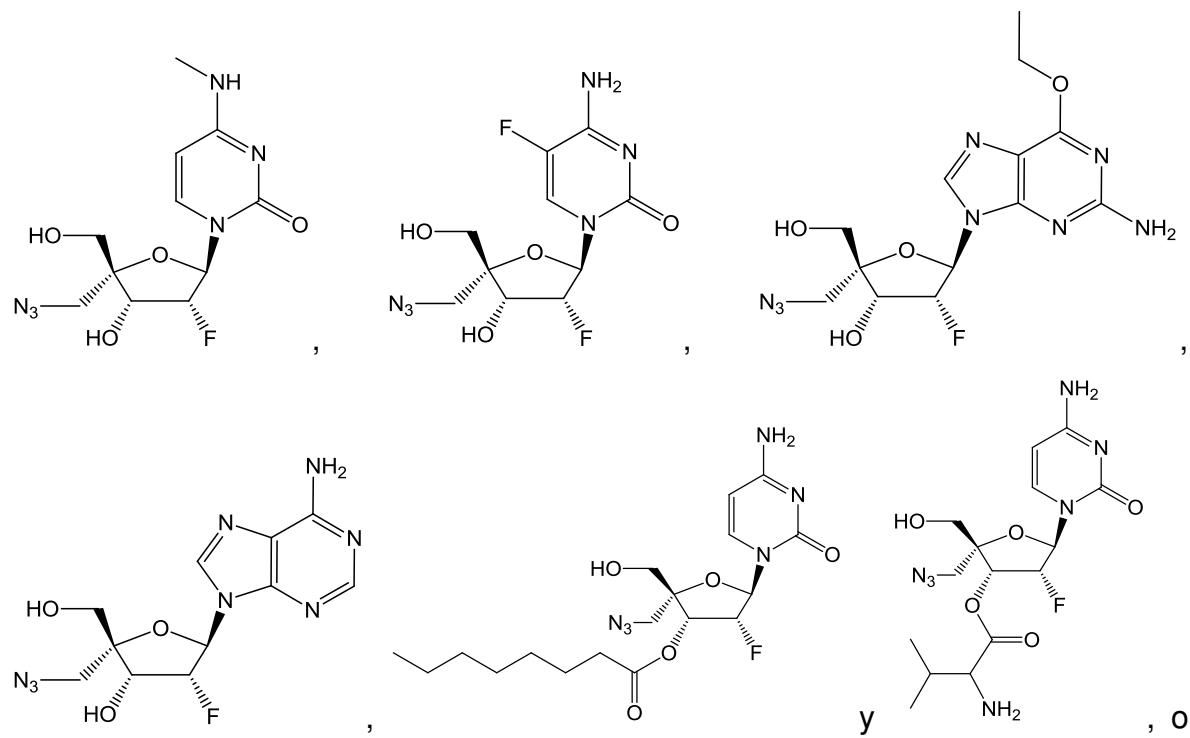
de la Fórmula (I) puede tener la estructura:  o



, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior. En algunas modalidades de este párrafo, B^{1A} puede ser una base de purina opcionalmente sustituida. En otras modalidades de este párrafo, B^{1A} puede ser una base de pirimidina opcionalmente sustituida. En algunas modalidades de este párrafo, B^{1A} puede ser guanina. En otras modalidades de este párrafo, B^{1A} puede ser timina. En aún otras modalidades de este párrafo, B^{1A} puede ser citosina. En aún otras modalidades de este párrafo, B^{1A} puede ser uracilo. En algunas modalidades de este párrafo, B^{1A} puede ser adenina. En algunas modalidades de este párrafo, R^{1A} puede ser hidrógeno. En otras modalidades de este párrafo, R^{1A} puede ser un acilo opcionalmente sustituido. En aún otras modalidades de este párrafo, R^{1A} puede ser mono-, di- o tri-fosfato. En aún otras modalidades de este párrafo, R^{1A} puede ser profármaco de fosforamidato, tal como un profármaco de aril-fosforamidato. En algunas modalidades de este párrafo, R^{1A} puede ser un profármaco de fosfato de éster de aciloxialquilo. En otras modalidades de este párrafo, R^{1A} puede ser un profármaco de S-aciltioetilo (SATE). En aún otras modalidades, R^{1A} puede ser un profármaco de diamina fosfónica. En aún otras modalidades, de este párrafo, R^{1A} puede ser una porción de profármaco de éster de 1-arilo-1,3-propanil cíclico (HepDirect). En algunas modalidades de este párrafo, R^{1A} puede ser un profármaco de ciclosaligenilo (cycloSal).

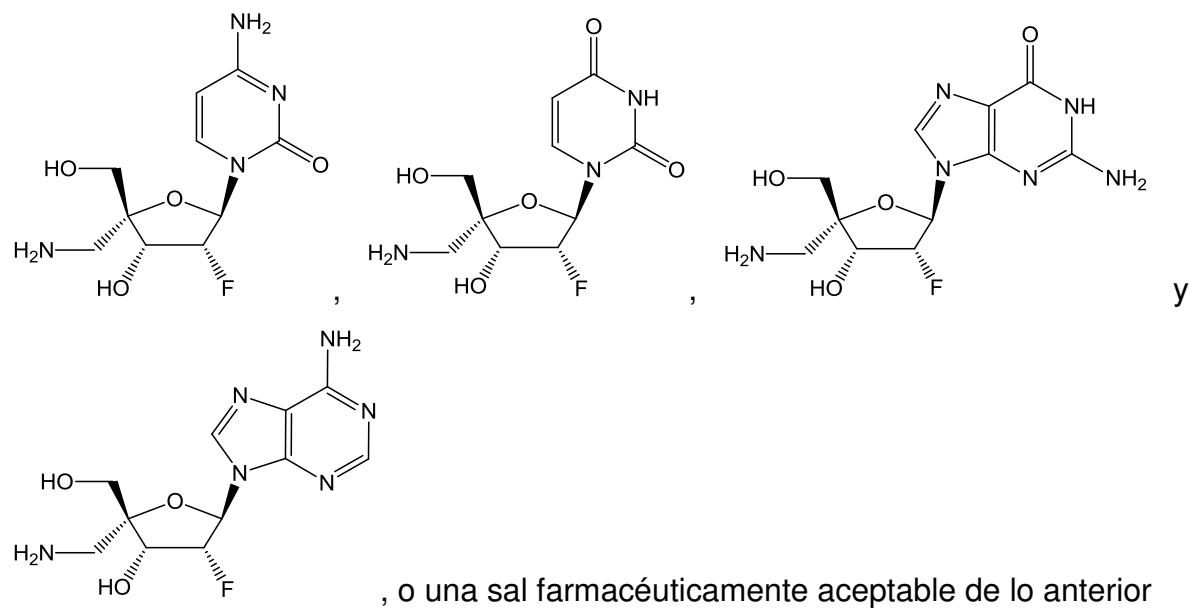
[000126] Los ejemplos de compuestos adecuados de la Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a lo siguiente:



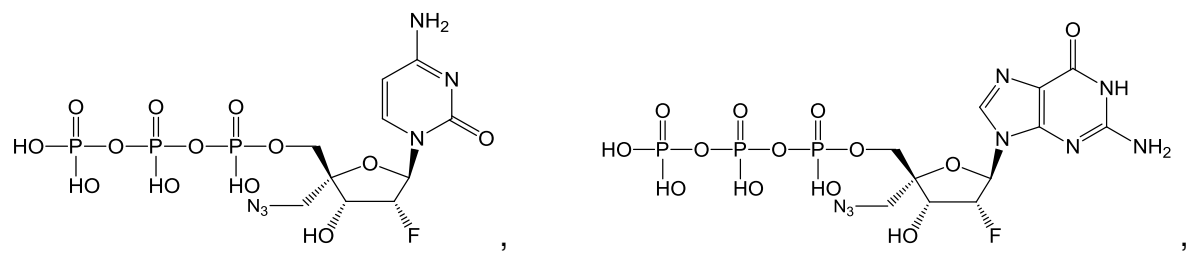


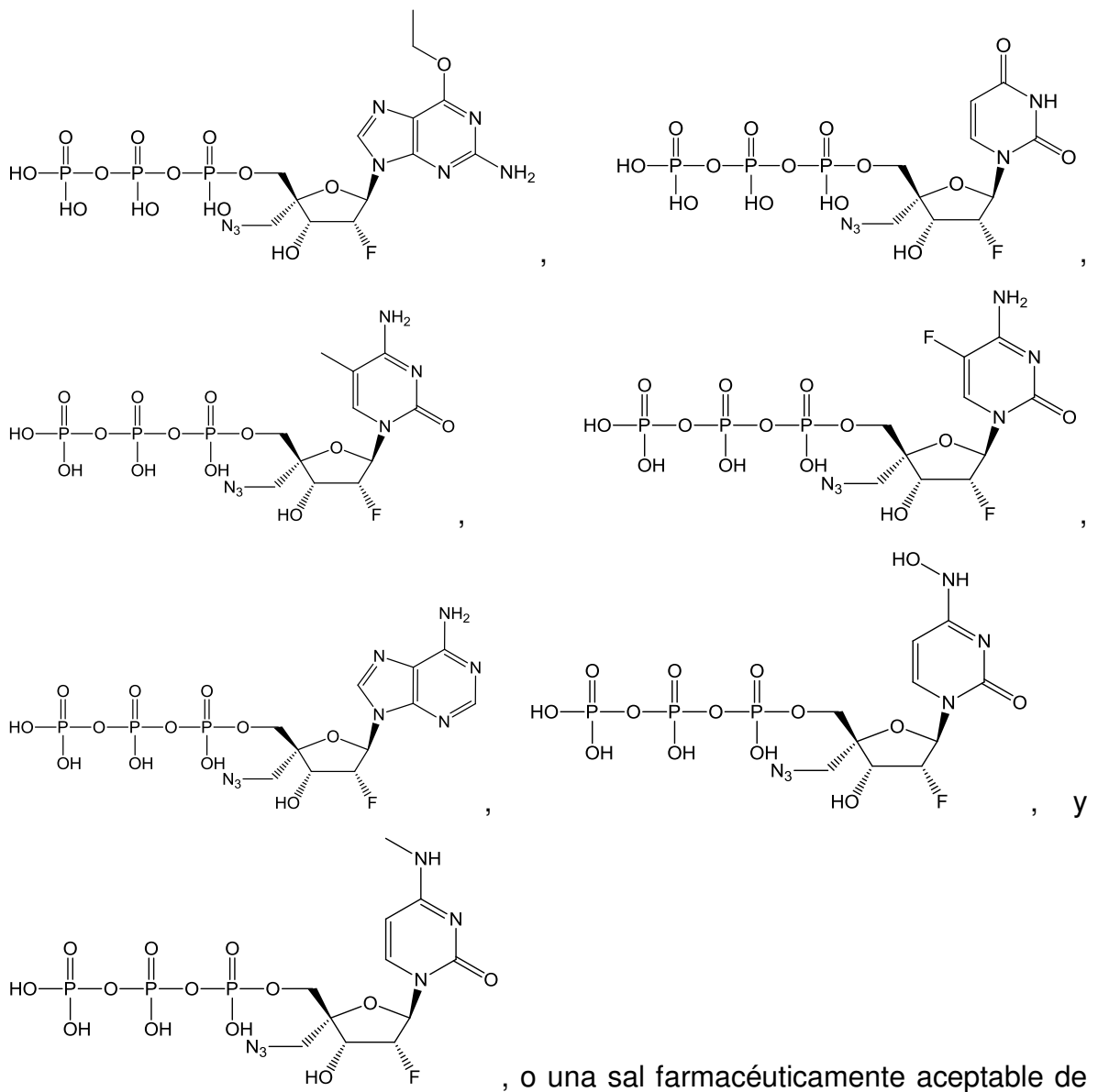
una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior.

[000127] Los ejemplos adicionales de compuestos adecuados de la Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a lo siguiente:



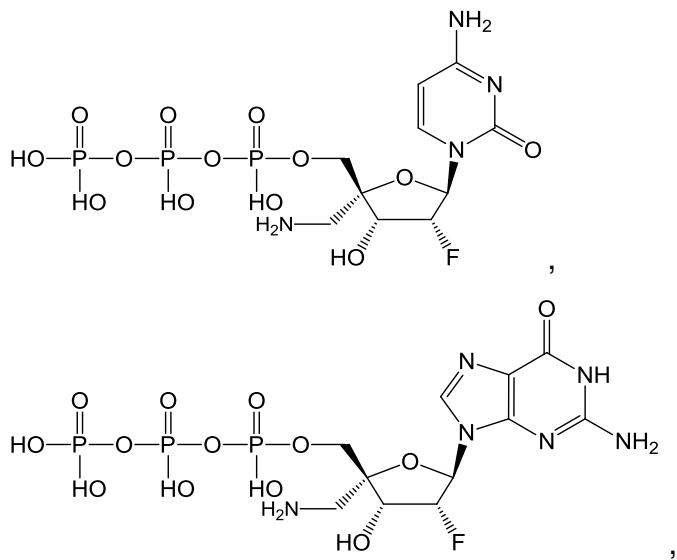
[000128] Los ejemplos adicionales de un compuesto de la Fórmula (I) incluyen lo siguiente:

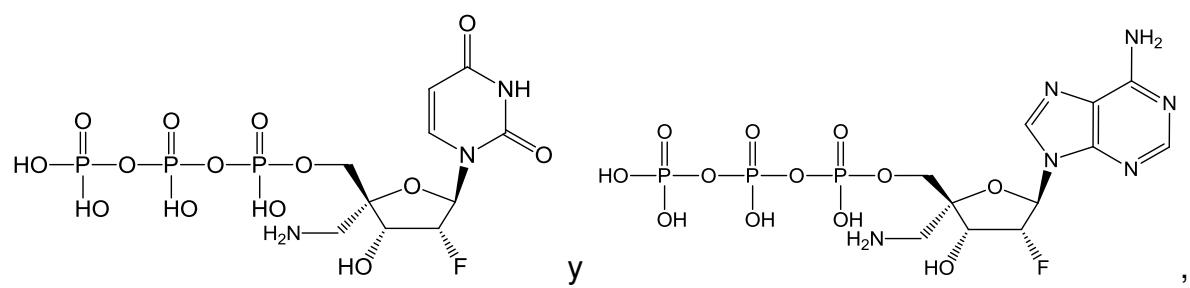




lo anterior.

[000129] Los ejemplos de un compuesto de la Fórmula (I) incluyen lo siguiente:

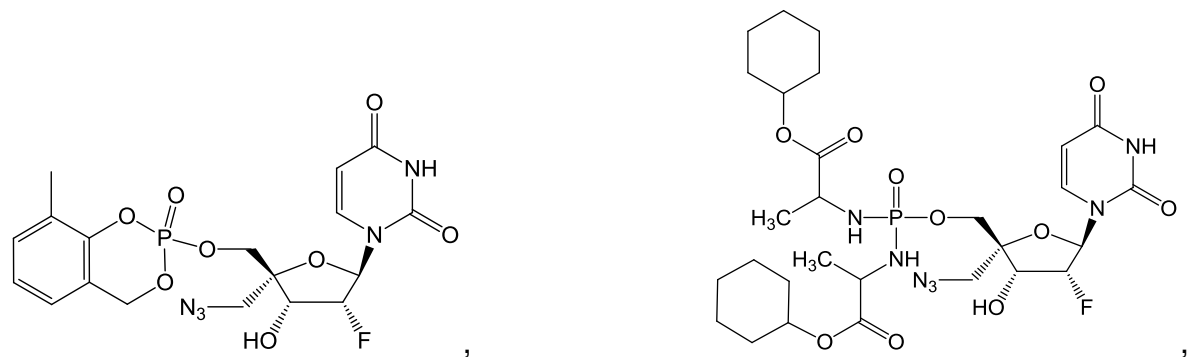
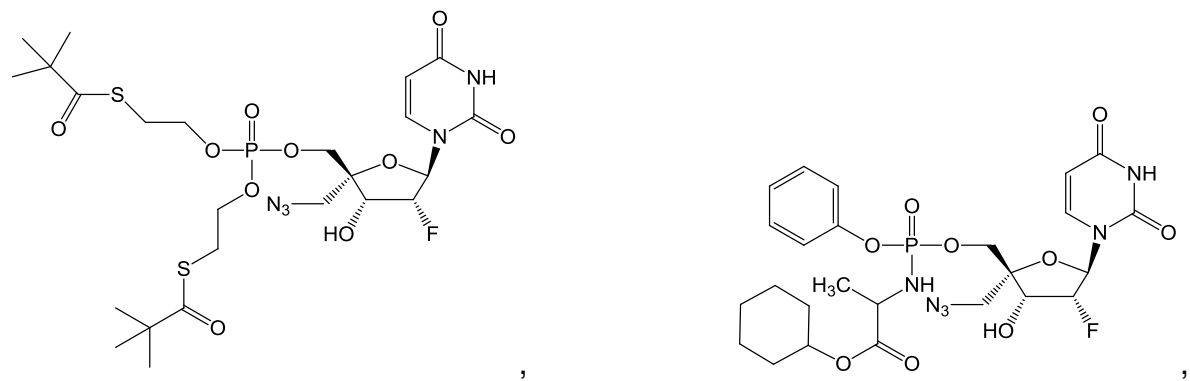
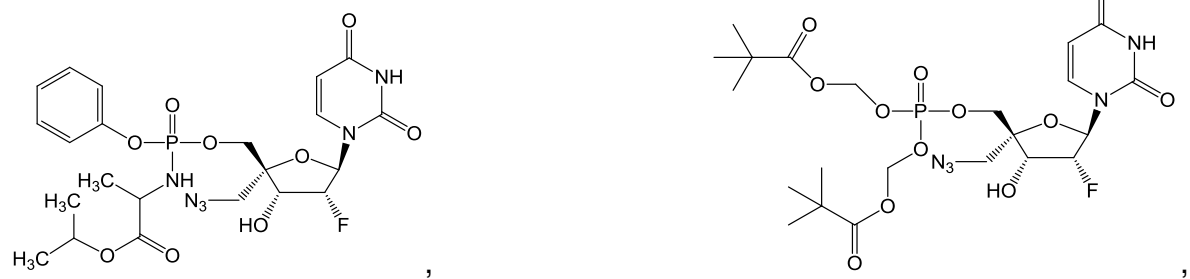


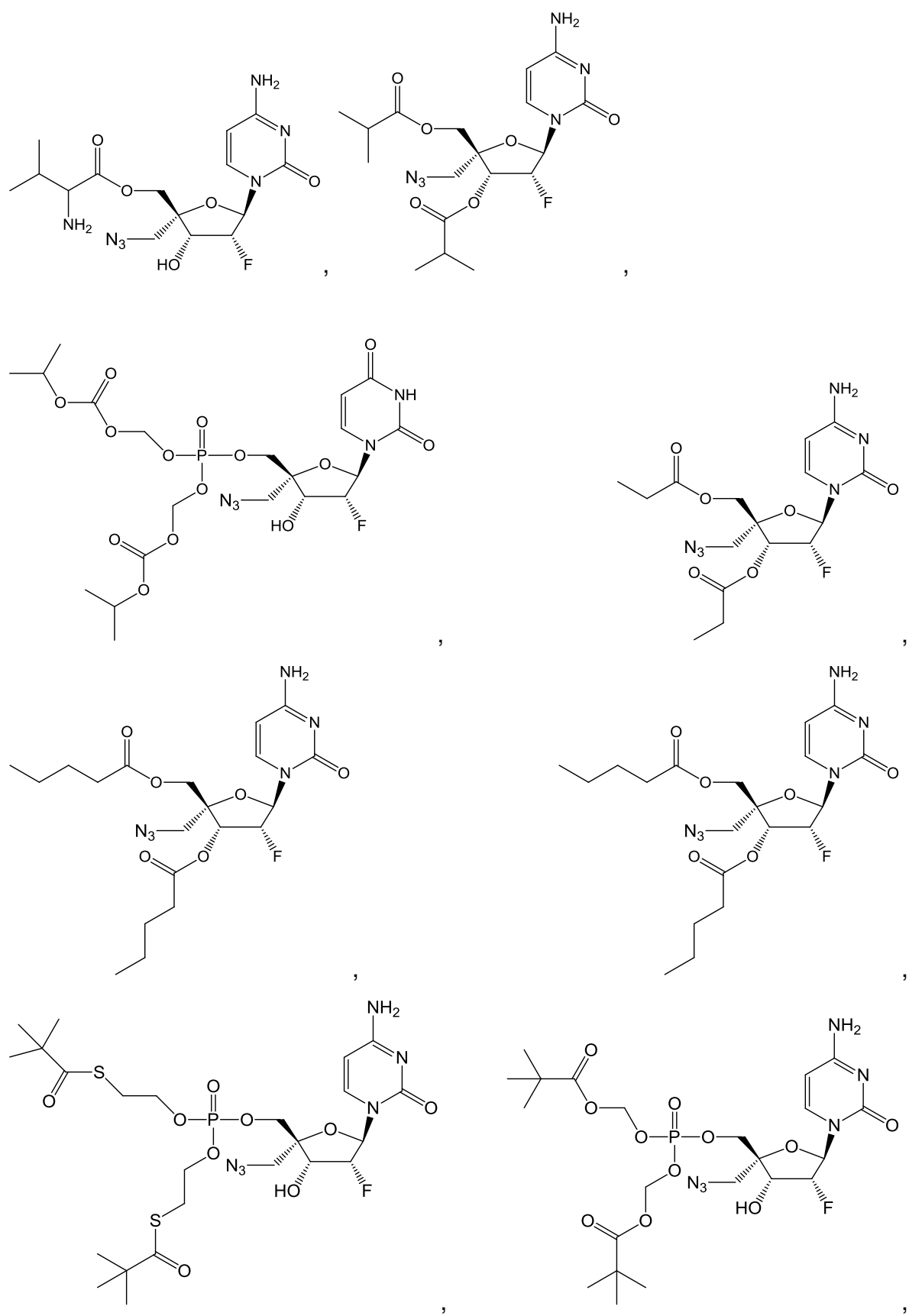


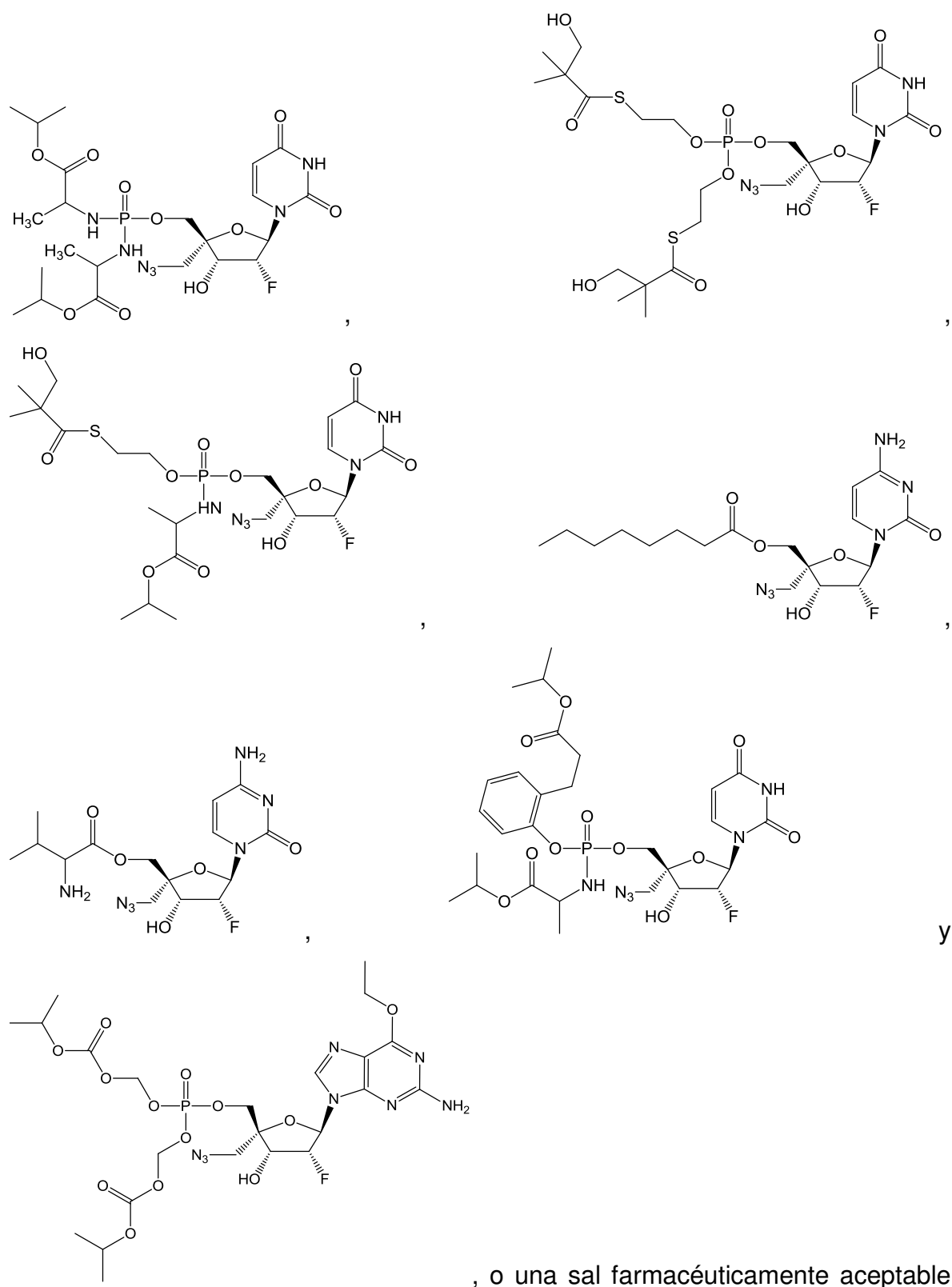
O

o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior.

[000130] Los ejemplos adicionales de un compuesto de la fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a los siguientes:







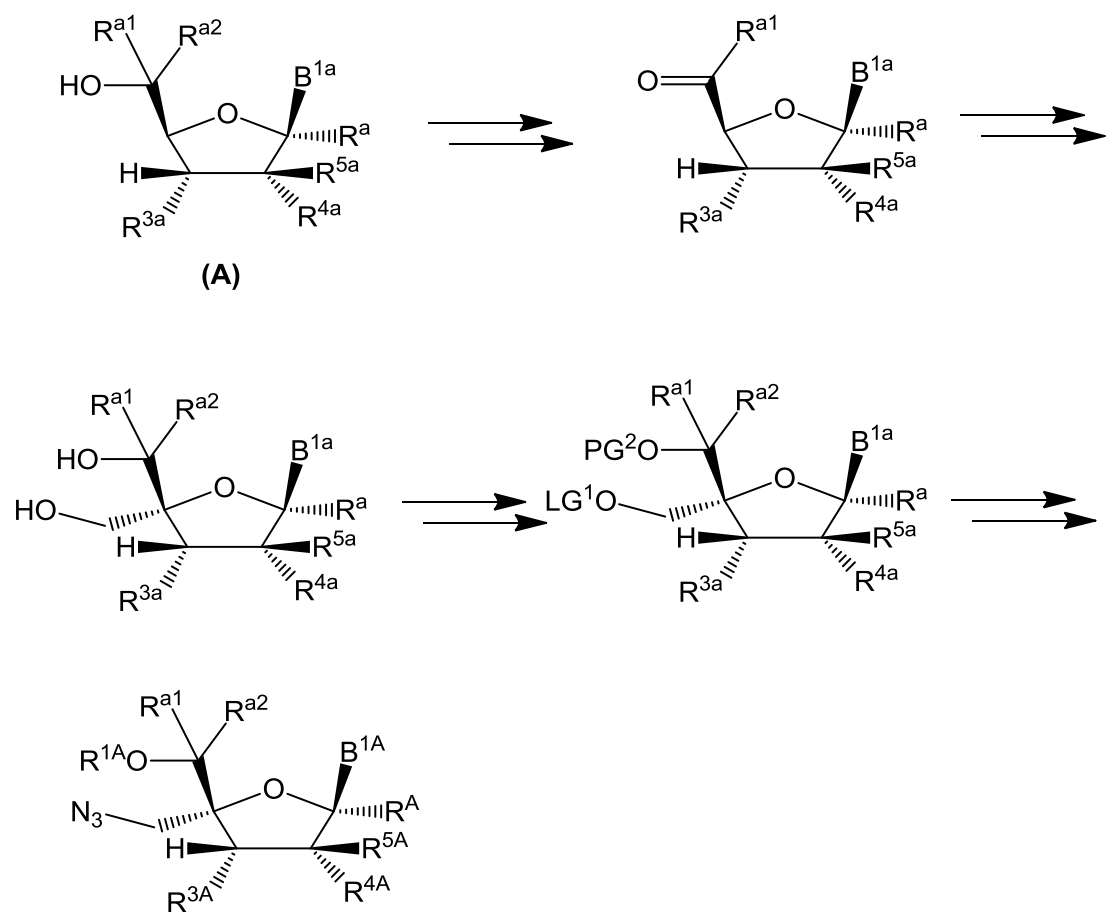
de los anteriores.

Síntesis

[000131] Los compuestos de la fórmula (I) y aquellos descritos en la presente se pueden preparar de varias maneras. Algunos compuestos de la fórmula (I) se pueden obtener de manera comercial y/o preparar utilizando procedimientos conocidos de síntesis. Las rutas generales de síntesis a los compuestos de la fórmula (I), y algunos ejemplos de materiales de inicio usados para sintetizar los

compuestos de la fórmula (I) se muestran y describen en la presente. Las rutas mostradas y descritas en la presente son solo ilustrativas y no se propone, ni se deben considerar, que limitan el alcance de las reivindicaciones de ninguna forma. Aquellos expertos en la técnica serán capaces de reconocer modificaciones de las síntesis descritas y contemplar rutas alternas en base a las descripciones de la presente; todas estas modificaciones y rutas alternas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

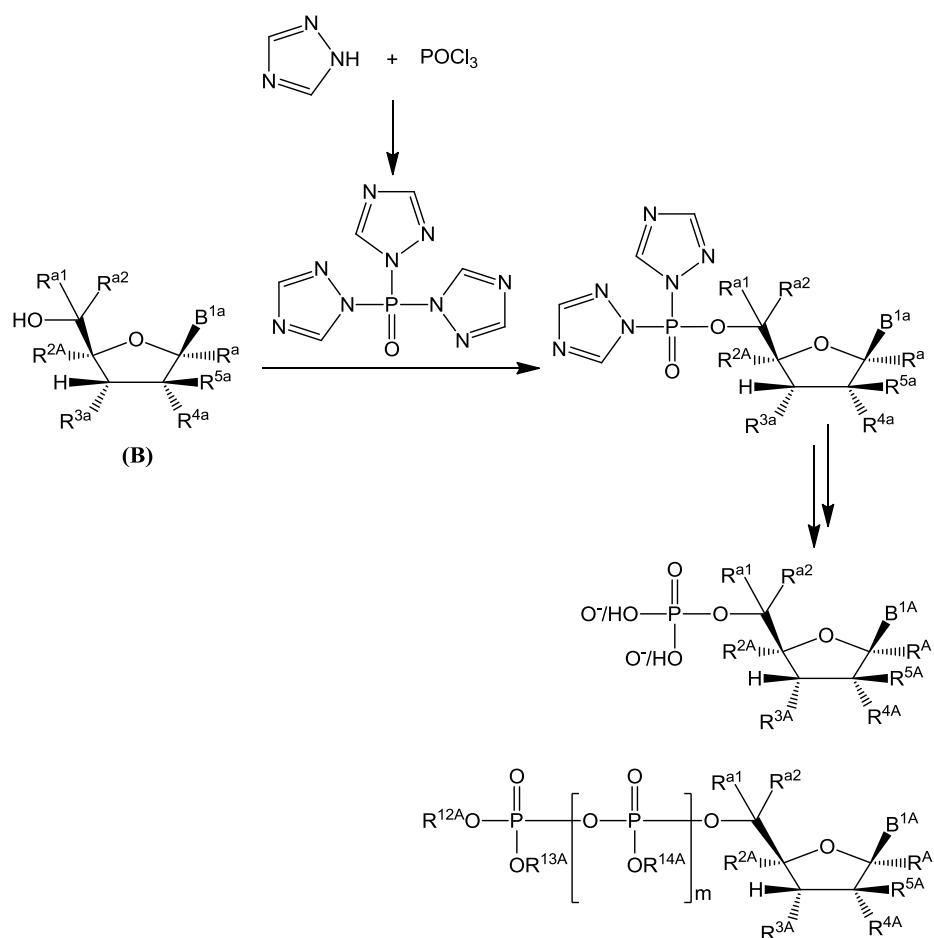
Esquema de reacción 1



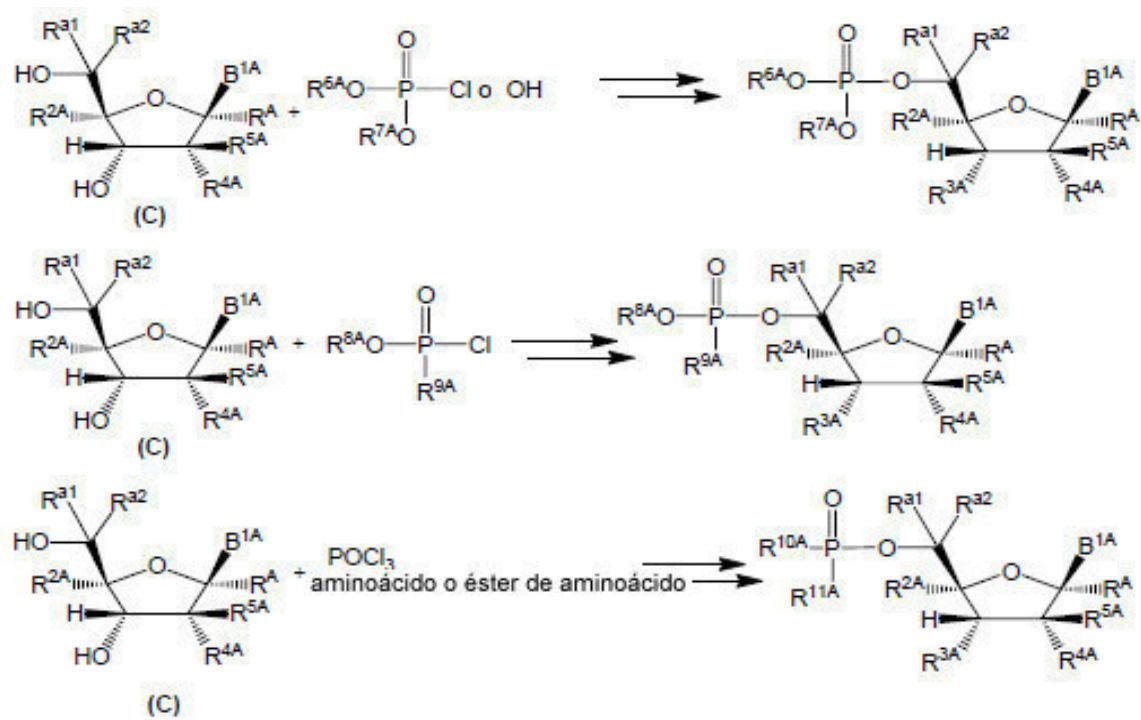
[000132] Los compuestos de la fórmula (I), donde R^{2A} es un C-6 azidoalquilo se puede preparar a partir de un nucleósido, por ejemplo, un nucleósido de la fórmula (A). En el esquema 1 de reacción, R^a, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a} y B^{1a} pueden ser los mismos como R^A, R^{3A}, R^{4A}, R^{5A} y B^{1A} como se describe en la presente para la fórmula (I), PG¹ puede ser un grupo protector adecuado y LG¹ puede ser un grupo saliente adecuado. La posición 5' del nucleósido se puede oxidar a un aldehído usando métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Las condiciones adecuadas de oxidación incluyen, pero no se limitan a, oxidación de Moffatt, oxidación de Swern y oxidación de Corey-Kim; y los agentes oxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, periodinano de Dess-Martin, IBX (ácido 2-yodoxibenzoico), TPAP/NMO (perrutenato de tetrapropilamonio/N-óxido-N-

metilmorfolina), reactivo de oxidación de Swern, PCC (clorocromato de piridinio), PDC (dicromato de piridinio), peryodato de sodio, reactivo de Collin, nitrato de amonio cérico CAN, Na₂Cr₂O₇ en agua, Ag₂CO₃ en celita, HNO₃ caliente en glima acuoso, O₂-piridina CuCl, Pb(OAc)₄-piridina y peróxido de benzoilo-NiBr₂. Se puede adicionar un grupo hidroximetilo a la posición 4' del anillo de pentosa junto con la reducción del aldehído a un alcohol. El grupo hidroximetilo se puede adicionar mediante una reacción de condensación usando un formaldehído y una base, tal como hidróxido de sodio. Después de la adición del grupo hidroximetilo, la reducción del compuesto intermedio con un grupo 4'-hidroximetilo se puede llevar a cabo usando un reactivo reductor. Los ejemplos de agentes reductores adecuados incluyen, pero no se limitan a, NaBH₄ y LiAlH₄. Un grupo saliente adecuado, tal como triflato, se puede formar al reemplazar el hidrógeno del grupo hidroximetilo unido a la posición 4', y el oxígeno unido a la posición 5' se puede proteger con un grupo protector adecuado (por ejemplo, por ciclación con la base, B^{1a}, o con un grupo protector separado). El grupo saliente se puede reemplazar con un grupo azido usando un reactivo de azida metálica, por ejemplo, azida sódica.

Esquema de reacción 2



Esquema de reacción 3



[000133] Los compuestos de la fórmula (I) que tienen un grupo que contiene fósforo unido a la posición 5' del anillo de pentosa se pueden preparar usando varios métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Los ejemplos de métodos se muestran en los esquemas 2 y 3 de reacción. En los esquemas 2 y 3 de reacción, R^a, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a} y B^{1a} puede ser los mismos como R^A, R^{2A}, R^{3A}, R^{4A}, R^{5A} y B^{1A} como se describe en la presente para la fórmula (I). Un precursor que contiene fósforo se puede acoplar al nucleósido, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (B). Como se muestra en el esquema 2 de reacción, que muestra el acoplamiento del precursor que contiene fósforo, cualquier grupo saliente se puede escindir usando condiciones adecuadas, tal como hidrólisis. Los grupos que contienen fósforo, adicionales se pueden adicionar usando métodos conocidos por aquellos expertos en la técnica, por ejemplo usando un pirofosfato.

[000134] En algunas modalidades, se puede generar un alcóxido de un compuesto de la fórmula (C) usando un reactivo organometálico, tal como un reactivo de Grignard. El alcóxido se puede acoplar al precursor que contiene fósforo. Los reactivos de Grignard adecuados se conocen por aquellos expertos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, cloruros de alquilmagnesio y bromuros de alquilmagnesio. En algunas modalidades, se puede usar una base apropiada. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, una base de amina, tal como una alquilamina (incluyendo mono-, di- tri-alquilaminas (por ejemplo, trietilamina)), piridinas opcionalmente sustituidas (por ejemplo

colidina) e imidazoles opcionalmente sustituidos (por ejemplo, N-metilimidazol)). De manera alternativa, se puede adicionar un precursor que contiene fósforo al nucleósido y forman un fosfito. El fosfito se puede oxidar a un fosfato usando condiciones conocidas por aquellos expertos en la técnica. Las condiciones adecuadas incluyen, pero no se limitan a, ácido meta-cloroperoxibenzoico (MCPBA) y yodo como el agente oxidante y agua como el donador de oxígeno.

[000135] Un C₁₋₆ azidoalquilo en la posición 4' se puede reducir a un C₁₋₆ aminoalquilo. Se pueden utilizar varias condiciones/reactivos de reducción conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el grupo azido se puede reducir a un grupo amino mediante hidrogenación (por ejemplo, H₂-Pd/C o HCO₂NH₄-Pd/C), reacción de Staudinger, NaBH₄/CoCl₂•6H₂O, Fe/NH₄Cl o Zn/NH₄Cl.

[000136] Cuando los compuestos de la fórmula (I) tienen Z^{1A}, Z^{2A} o Z^{3A} que es azufre, el azufre se puede adicionar de varias maneras conocidas por los expertos en la técnica. En algunas modalidades, el azufre puede ser parte del precursor

que contiene fósforo, por ejemplo,
$$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{R}^{6\text{A}}\text{O}-\text{P}-\text{Cl} \text{ o } \text{OH} \\ | \\ \text{R}^{7\text{A}}\text{O} \end{array} \quad \text{o} \quad \begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{R}^{8\text{A}}\text{O}-\text{P}-\text{Cl} \\ | \\ \text{R}^{9\text{A}} \end{array}$$
. De manera alternativa, el azufre se puede adicionar usando un reactivo de sulfuración. Los reactivos de sulfuración adecuados se conocen por aquellos expertos en la técnica, e incluyen, pero no se limitan a, azufre elemental, reactivo de Lawesson, ciclooctaazufre, 3H-1,2-benzoditiol-3-ona-1,1-dióxido (reactivo de Beaucage), 3-((N,N-dimetilamino-metilideno)amino) 3H-1,2,4-ditiazol-5-tiona (DDTT) y bis(3-trietoxisilil) propil-tetrasulfuro (TEST).

[000137] Los precursores adecuados que contienen fósforo se pueden obtener de manera comercial o preparar por métodos de síntesis conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de estructuras generales de precursores que contienen fósforo se muestran en los esquemas 2 y 3 de reacción.

[000138] Durante la síntesis de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, si se desea, cualquier grupo hidroxilado unido al anillo de pentosa, y cualquier grupo -NH y/o NH₂ presente en B^{1a}, se puede proteger con uno o más grupos protectores adecuados. Los grupos protectores adecuados se describen en la presente. Por ejemplo, cuando R^{3a} es un grupo hidroxilado, se puede proteger R^{3a} con un grupo triarilmetilo o un grupo sililo. Igualmente, cualquiera de los grupos -NH y/o NH₂ presentes en el B^{1a} se pueden proteger, tal como con un grupo triarilmetilo y un grupo sililo. Los ejemplos de grupos triarilmetilo incluyen, pero no

se limitan a, 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 (CPTR), 4,4',4''tris(levuliniloxi) tritilo (TLTr), p-anisilo-1-naftilfenilmetilo, di-o-anisilo-1-naftilmetilo, p-tolildifenilmetilo, 3- (imidazolilmetil)-4,4'-dimetoxitritilo, 9-fenilxanten-9-ilo (pixilo), 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, pero no se limitan a, trimetilsililo (TMS), ter-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), ter-butildifenilsililo (TBDPS), tri-isopropilsililoximetilo y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo. Los expertos en la técnica apreciarán que los grupos unidos al anillo de pentosa y cualquier grupos -NH y/o NH₂ presentes en el B^{1a} se puede proteger con varios grupos protectores, y cualquier grupo protector presente se puede intercambiar por otros grupos protectores. La selección e intercambio de los grupos protectores está dentro de la habilidad de un experto en la técnica. Se puede remover cualquier grupo protector por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, con un ácido (por ejemplo, un ácido mineral o un ácido orgánico), una base o una fuente de fluoruro.

Composiciones farmacéuticas

[000139] Algunas modalidades descritas en la presente se refieren a una composición farmacéutica, que puede incluir una cantidad efectiva de uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o combinación de estos.

[000140] El término “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de uno o más compuestos descritos en la presente con otros componentes químicos, tal como diluyentes o portadores. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Se pueden obtener también composiciones farmacéuticas al hacer reaccionar compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido salicílico. Las composiciones farmacéuticas en general se adaptarán a la ruta propuesta específica de administración.

[000141] El término “fisiológicamente aceptable” define un portador, diluyente o excipiente que no anula la actividad biológica ni las propiedades del compuesto.

[000142] Como se usa en la presente, un “portador” se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, sin limitación, sulfóxido de dimetilo (DMSO) es un portador comúnmente utilizado que facilita la captación de muchos compuestos orgánicos en células o tejidos de un sujeto.

[000143] Como se utiliza en la presente, un “diluyente” se refiere a un ingrediente en una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica pero puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, un diluyente se puede usar para incrementar el volumen de un fármaco potente cuya masa sea demasiado pequeña para elaboración y/o administración. También puede ser un líquido para la disolución de un fármaco que se va a administrar por inyección, ingestión o inhalación. Una forma común de diluyente en la técnica es una solución acuosa amortiguada, tal como, sin limitación, solución salina amortiguada con fosfato que imita la composición de la sangre humana.

[000144] Como se usa en la presente, un “excipiente” se refiere a una sustancia inerte que se adiciona a una composición farmacéutica para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad desintegrante etcétera, a la composición. Un “diluyente” es un tipo de excipiente.

[000145] Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden administrar a un paciente humano *per se*, o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con otros ingredientes activos, como en terapia de combinación, o portadores, diluyentes, excipientes o combinaciones de estos. La formulación apropiada es dependiente de la ruta de administración elegida. Las técnicas para formulación y administración de los compuestos descritos en la presente se conocen por aquellos expertos en la técnica.

[000146] Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden elaborar de una manera que se conoce por sí misma, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsionamiento, encapsulación, atrapamiento o formación de tabletas. Adicionalmente, los ingredientes activos están contenidos en una cantidad efectiva para lograr su propósito propuesto. Muchos de los compuestos usados en las combinaciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden proporcionar como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

[000147] Múltiples técnicas para administrar un compuesto existen en la técnica incluyendo, sin limitación, administración oral, rectal, tópica, en aerosol, por inyección y parenteral, incluyendo inyecciones intramuscular, subcutánea, intravenosa, intramedular, inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales e intraoculares.

[000148] También se puede administrar el compuesto de una manera local en vez de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en el área infectada, frecuentemente en una formulación de depósito o de liberación sostenida. Adicionalmente, se puede administrar el compuesto en un sistema de administración dirigida de fármaco, por ejemplo, en un liposoma revestido con un anticuerpo específico de tejido. Los liposomas se dirigirán y se tomarán selectivamente por el órgano.

[000149] Las composiciones se pueden presentar, si se desea, en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosis unitarias que contienen el ingrediente activo. El envase puede comprender, por ejemplo metal u hoja de plástico, tal como un envase de blíster. El envase o dispositivo dispensador se puede acompañar por instrucciones para administración. El envase o dispensador también se pueden acompañar con un aviso asociado con el recipiente en la forma preestablecida por una agencia gubernamental que regula la elaboración, uso o venta de productos farmacéuticos, aviso que refleja la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para administración veterinaria o en humanos. Este aviso, por ejemplo, puede ser la etiqueta aprobado por la Administración Norteamericana de Alimentos y Fármacos para fármacos de prescripción, o la inserción de producto aprobado. Las composiciones que pueden incluir un compuesto descrito en la presente formulado en un portador farmacéutico compatible también se pueden preparar, colocar en un recipiente apropiado y marcar para el tratamiento de una condición indicada.

Métodos de uso:

[000150] Algunas modalidades descritas en la presente se refieren a un método para mejorar, tratar y/o prevenir una infección viral de paramixovirus, que puede incluir administración a un sujeto de 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En algunas modalidades, el sujeto se identifica como que padece de una infección viral por paramixovirus.

[000151] Otras modalidades descritas en la presente se refieren a un método para inhibir la replicación viral de un paramixovirus, 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, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, pueden actuar como un terminador de cadena e inhibir la replicación del virus.

[000152] En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar una infección por paramixovirus. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para impedir una infección por paramixovirus. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para inhibir la replicación de un paramixovirus. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para inhibir el complejo de polimerasa de un paramixovirus.

[000153] En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar una infección viral respiratorio superior provocada por una infección por

paramixovirus. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar una infección viral respiratoria inferior provocada por una infección de paramixovirus. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar uno o más síntomas de una infección provocada por una infección de paramixovirus (tal como aquellas descritas en la presente).

[000154] En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar bronquiolitis y/o traqueobronquitis debido a una infección de paramixovirus. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar neumonía debido a una infección por paramixovirus. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar tos debida a una infección por paramixovirus.

[000155] En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar una infección por virus sincitial respiratoria (RSV). En algunas modalidades, una

cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para prevenir una infección por virus sincitial respiratorio. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para inhibir la replicación de un virus sincitial respiratorio. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para inhibir el complejo de polimerasa de RSV.

[000156] En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar una infección viral respiratoria superior provocada por infección de VRS. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar una infección viral respiratoria inferior provocada por infección por VRS. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar uno o más síntomas de una infección provocada por infección de VRS (tal como aquellos descritas en la presente).

[000157] En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más

compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar bronquiolitis y/o traqueobronquitis debido a una infección por RSV. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar neumonía debido a infección por RSV. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar tos debido a una infección por RSV.

[000158] En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar una infección por HPIV-1 y/o una infección por HPIV-3. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para prevenir una infección de HPIV-1 y/o infección por HPIV-3. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para inhibir la replicación de HPIV-1 y/o HPIV-3. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para inhibir el complejo de polimerasa de HPIV-1 y/o complejo de polimerasa de 3-HPIV.

[000159] En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar una infección por HPIV-2 y/o infección por 4-HPIV. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para prevenir una infección de HPIV-2 y/o infección por 4-HPIV. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para inhibir la replicación de HPIV-2 y/o HPIV-4. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para inhibir el complejo de polimerasa de HPIV-2 y/o complejo de polimerasa de HPIV-4.

[000160] En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar una infección por metapneumoviral. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para prevenir una infección metapneumoviral. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de

uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para inhibir la replicación de un metapneumovirus. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para inhibir el complejo de polimerasa de metapneumovirus. En algunas modalidades, incluyendo las de este párrafo, el metapneumovirus puede ser un metapneumovirus humano.

[000161] En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar una infección viral respiratorio superior provocada por un virus seleccionado de un virus de RSV, un virus de parainfluenza y un metapneumovirus. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar una infección viral respiratoria inferior provocado por un virus seleccionado de un virus de RSV, un virus de parainfluenza y un metapneumovirus. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar uno o más síntomas de una infección provocada por un virus seleccionado de un virus de RSV, un virus de parainfluenza y un metapneumovirus (tal como aquellos descritos en la presente).

[000162] En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar bronquiolitis y/o traqueobronquitis debido a una infección por virus de RSV, una infección por virus de parainfluenza y una infección de metapneumovirus. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar la neumonía debido a una infección por virus de RSV, una infección por el virus de parainfluenza y una infección de metapneumovirus. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de uno o más compuestos de la fórmula (I), 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), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) se puede usar para tratar y/o mejorar tos debido a una infección por virus de RSV, una infección por virus de parainfluenza y una infección de metapneumovirus.

[000163] El uno o más compuestos de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se puede usar para tratar, mejorar y/o impedir una infección viral por paramixovirus puede ser un compuesto de la fórmula (I), o farmacéuticamente aceptable sal del mismo, proporcionado en cualquiera de las modalidades descritas en los párrafos [0083] - [0130].

[000164] Como se usa en la presente, los términos “prevenir” y “prevención”, significan disminuir la eficiencia de la replicación viral y/o inhibir la replicación viral a un mayor grado en un sujeto quien recibe el compuesto en comparación con un sujeto que no recibe el compuesto. Los ejemplos de formas de prevención incluyen administración profiláctica a un sujeto quien se ha expuesto o se puede exponer a un agente infeccioso, tal como un paramixovirus (por ejemplo, RSV).

[000165] Como se usa en la presente, los términos “tratar”, “que trata”, “tratamiento”, “terapéutico” y “terapia” no significa necesariamente la cura o abolición total de la enfermedad o condición. Cualquier alivio de cualquier signo o síntoma indeseado de una enfermedad o condición, a cualquier grado se puede considerar tratamiento y/o terapia. Adicionalmente, el tratamiento puede incluir actos que pueden empeorar la sensación total del sujeto de bienestar o apariencia.

[000166] Los términos “cantidad terapéuticamente efectiva” y “cantidad efectiva” se usan para indicar una cantidad de un compuesto activo o agente

farmacéutico, que produce la respuesta biológica o médica indicada. Por ejemplo, una cantidad efectiva de un compuesto puede ser la cantidad necesaria para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se trata. Esta respuesta puede presentarse en un tejido, sistema, animal o humano, e incluye alivio de los signos o síntomas de la enfermedad que se trate. La determinación de una cantidad efectiva está bien dentro de la capacidad de aquellos expertos en la técnica, en vista de la descripción proporcionada en la presente. La cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos descritos en la presente requerida como una dosis dependerá de la ruta de administración, el tipo de animal, incluyendo humano, que se trate, y de las características físicas del animal específico bajo consideración. La dosis se puede adaptar para lograr un efecto deseado, pero dependerá de factores tal como el peso, dieta, medicación concurrente y otros factores que reconocerán aquellos expertos en las técnicas médicas.

[000167] Los varios indicadores para determinar la eficiencia de un método para tratar una infección viral de paramixovirus se conocen por los expertos en la técnica. El ejemplo de indicadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, una reducción en la carga viral, una reducción en la replicación viral, una reducción en el tiempo a la seroconversión (virus indetectable en el suero del paciente), una reducción en la morbilidad o mortalidad en los resultados clínicos, y/u otro indicador de la respuesta de la enfermedad.

[000168] En algunas modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es efectiva para reducir los títulos virales a niveles indetectables, por ejemplo, a aproximadamente 1000 a aproximadamente 5000, a aproximadamente 500 a aproximadamente 1000, o aproximadamente 100 a aproximadamente 500 copias de genoma/ml de suero. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es efectiva para reducir la carga viral en comparación a la carga viral antes de la administración del compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en donde la carga viral se mide antes de la administración del compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y nuevamente después del término del régimen de tratamiento con el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 1 semana después del término). En algunas modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de la

fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser una cantidad que es efectiva para reducir la carga viral a menos de aproximadamente 100 copias de genoma/ml de suero. En algunas modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es efectiva para lograr una reducción en el título viral en el suero del sujeto en el intervalo de aproximadamente 1.5 log a aproximadamente una reducción de 2.5 log, de aproximadamente 3 log a una reducción de 4 log, o mayor de una reducción de aproximadamente 5 log en comparación a la carga viral antes de la administración del compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable sal del mismo. Por ejemplo, en donde la carga viral se mide antes de la administración del compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y nuevamente después del término del régimen de tratamiento con el compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 1 semana después del término).

[000169] En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar por resultado al menos una reducción de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 veces o más en la replicación de un paramixovirus con relación a niveles de pre-tratamiento en un sujeto, como se determina después del término del régimen de tratamiento (por ejemplo, 1 semana después del término). En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar por resultado una reducción de la replicación de un paramixovirus con relación a los niveles de pre-tratamiento en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 veces, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 veces, de aproximadamente 15 a aproximadamente 40 veces, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 veces. En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar por resultado una reducción de la replicación del paramixovirus en el intervalo de 1 a 1.5 log, 1.5 log a 2 log, 2 log a 2.5 log, 2.5 a 3 log, 3 a 3.5 log o 3.5 log a 4 log de más reducción de la replicación del paramixovirus en comparación a la reducción del paramixovirus lograda por ribavirina (Virazole^{MR}), o puede lograrla misma reducción como aquella de la terapia de ribavirina (Virazole^{MR}) en un período más corto de tiempo, por ejemplo, en una semana, dos semanas, un mes, dos meses, tres meses o en comparación a la reducción lograda después de seis meses con terapia de ribavirina (Virazole^{MR}).

[000170] En algunas modalidades, una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es efectiva para lograr una respuesta viral sostenida, por ejemplo, ARN de paramixovirus no detectable o substancialmente no detectable (por ejemplo, menos de aproximadamente 500, menos de aproximadamente 400, menos de aproximadamente 200, o menos de aproximadamente 100 copias de genoma por mililitro de suero) se encuentra en el suero del sujeto durante un período de al menos aproximadamente una semana, dos semanas, un mes, al menos aproximadamente dos meses, al menos aproximadamente tres meses, al menos aproximadamente cuatro meses, al menos aproximadamente cinco meses, o al menos aproximadamente seis meses después del cese de la terapia.

[000171] Después de un período de tiempo, los agentes infecciosos pueden desarrollar resistencia a uno o más agentes terapéuticos. El término “resistencia” como se usar en la presente se refiere a una cepa viral que presenta una respuesta retrasada, disminuida y/o nula a un agente terapéutico. Por ejemplo, después del tratamiento con un agente antiviral, la carga viral de un sujeto infectado con un virus resistente se puede reducir a un menor grado en comparación a la cantidad en la reducción de la carga viral exhibida por un sujeto infectado con una cepa no resistente. En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar a un sujeto infectado con RSV que es resistente a uno o más diferentes agentes anti-RSV (por ejemplo, ribavirina) para mejorar y/o tratar una infección por RSV. En algunas modalidades, el desarrollo de uno o más cepas de RSV resistentes se puede retrasar cuando los sujetos se tratan con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación al desarrollo de una o más cepas de RSV resistentes a otros agentes anti-RSV.

[000172] En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede disminuir el porcentaje de sujetos que experimentan complicaciones de una infección viral de RSV en comparación con el porcentaje de sujetos que experimentan complicación que se trata con ribavirina. Por ejemplo, el porcentaje de sujetos que se trata con un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que experimenta complicaciones puede ser 10%, 25%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% y 90% menos en comparación a sujetos que se tratan con ribavirina.

[000173] En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente, se puede usar en combinación con uno o más agente adicionales. En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden usar en combinación con uno o más agentes actualmente usados para tratar RSV. Por ejemplo, el agente adicional puede ser ribavirina, palivizumab y RSV-IGIV. Para el tratamiento de RSV, los agentes adicionales incluyen, pero no se limitan a ALN-RSV01 (un agente de ARNsi con la secuencia de hebra homosenido (5' a 3') GGCUCUUAGCAAAG UCAAGdTdT (SEQ ID NO. 1) y la secuencia de hebra antisenido (5' a 3') CUUGACUUUGCUAAGAGCCdTdT (SEQ ID NO 2), Alnylam Pharmaceuticals, Publicación U.S. No. 2009/0238772, presentada el 15 de Diciembre del 2008), BMS-433771 (1-ciclopropil-3-[[1-(4-hidroxibutil)bencimidazol-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] diazepin-3-il)urea), MDT-637 5,5'-bis[1-(((5-amino-1H-tetrazolilo)imino)metil)]2,2',4''-metilidinotrisfenol), BTA9881 ((R)-9b-(4-clorofenil)-1-(4-fluorobenzoil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1',2':1,2]pirrolo[3,4-c]piridin-5(9bH)-ona), TMC-353121 (2-[[6-[[[2-(3-hidroxipropil)-5-metil-fenil]amino]metil]-2-[[3-(morfolin-4-il)propil]amino]-bencimidazol-1-il]metil]-6-metilpiridin-3-ol) (Tibotec), MBX-300 ([2,2-bis(docosiloxi-oximetil)propil-5-acetatoamido-3,5-didesoxi-4,7,8,9-tetra-O-(sodium-oxisulfonil)-D-glicero-D-galacto-2-nonulopiranosid]onato), YM-53403 (6-{4- [(bifenil-2-carbonil)amino]benzoil}-N-ciclopropil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-d][1]benzazepina-2-carboxamida), motavizumab (Medi-524, MedImmune), Medi-559 (cp248 recombinante RSV A2/404/1030/ΔSH), Medi-534 (vacuna candidata de vector, de virus tipo 3 de parainfluenza bovino/humano recombinante (PIV3)/RSV F2), Medi-557, RV568 y una vacuna de partícula RSV-F (Novavax).

[000174] En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar con uno o más agentes adicionales conjuntamente en una composición farmacéutica individual. En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden administrar con uno o más agentes adicionales como dos o más composiciones farmacéuticas separadas. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en una composición farmacéutica, y al menos uno de los agentes adicionales se puede administrar en una segunda

composición farmacéutica. Si hay al menos dos agentes adicionales, uno o más de los agentes adicionales pueden estar en una primera composición farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno de los otros agentes adicionales puede estar en una segunda composición farmacéutica.

[000175] El orden de administración de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más agentes adicionales, puede variar. En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden administrar antes de todos los agentes adicionales. En otras modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar antes de al menos un agente adicional. En aun otras modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar de manera concomitante con uno o más agentes adicionales. En aun otras modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar subsiguiente a la administración de al menos un agente adicional. En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar subsiguiente a la administración de todos los agentes adicionales.

[000176] Una ventaja potencial de utilizar un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0173], incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, pueden ser una reducción en las cantidades requeridas de uno o más compuestos del párrafo [0173] (incluyendo sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos) que es efectiva para tratar una condición de enfermedad descrita en la presente (por ejemplo, RSV), en comparación al cantidad requerida para lograr el mismo resultado terapéutico cuando se administran uno o más compuestos descritos en el párrafo [0173], incluyendo sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, sin un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, la cantidad de un compuesto descrito en el párrafo [0173], incluyendo una sal y profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser menor en comparación con la cantidad del compuesto descrito en el párrafo [0173], incluyendo una sal y profármacos farmacéuticamente aceptable del mismo, necesaria para lograr la misma reducción de la carga viral cuando se administran como una monoterapia.

Otra ventaja potencial de la utilizar un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0173], incluyendo sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, es que el uso de dos o más compuestos que tienen diferentes mecanismos de acción puede crear una mayor barrera al desarrollo de cepas virales resistentes en comparación a la barrera cuando un compuesto se administra como monoterapia.

[000177] Las ventajas adicionales de utilizar un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0173], incluyendo sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden incluir poca o ninguna resistencia cruzada entre un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0173] (incluyendo sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo); diferentes rutas para la eliminación de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agente adicionales descritos en el párrafo [0173] (incluyendo sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo); poca o ninguna toxicidad traslapada entre un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0173] (incluyendo sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo); pocos o ningunos efectos significativos en el citocromo P450; y/o pocas o ningunas interacciones farmacocinéticas entre un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0173] (incluyendo sales y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo).

[000178] Como será fácilmente evidente para un experto en la técnica, la dosis *in vivo* útil que se va a administrar y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, peso, la severidad de la aflicción, y la especie de mamífero tratada, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el cual se empleen estos compuestos. La determinación de los niveles efectivos de dosis, es decir los niveles de dosis necesarios para lograr el resultado deseado, se puede lograr por un experto en la técnica usando métodos de rutina, por ejemplo, ensayos clínicos humanos y estudios *in vitro*.

[000179] La dosis puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y de la indicación terapéutica. De manera alternativa, las dosis se

pueden basar y calcular del área superficial del paciente, como se entiende por un experto en la técnica. Aunque la dosis exacta se determinará en una base de fármaco por fármaco en la mayoría de los casos, se pueden hacer algunas generalizaciones con respecto a la dosis. El régimen de dosis diaria para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 0.01 mg y 3000 mg de cada ingrediente activo, de manera preferente entre 1 mg y 700 mg, por ejemplo de 5 a 200 mg. La dosis puede ser una sola dosis o una serie de dos o más dadas en el transcurso de uno o más días, conforme se necesite por el sujeto. En algunas modalidades, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más, o durante meses o años.

[000180] En casos donde las dosis para humanos de los compuestos se han establecido para al menos una condición, se pueden usar estas mismas dosis, o las dosis que están entre aproximadamente 0.1% y 500%, de manera más preferente entre aproximadamente 25% y 250% de la dosis humana establecida. Donde no se establezca la dosis humana, como será el caso de las recién descubiertas composiciones farmacéuticas, una dosis humana adecuada se puede inferir de los valores ED_{50} o ID_{50} , u otros valores apropiados derivados de estudios *in vitro* o *in vivo*, como se cuantifica por estudios de toxicidad y estudios de eficiencia en animales.

[000181] En casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosis se pueden calcular como la base libre. Como se entenderá por aquellos expertos en la técnica, en ciertas situaciones, puede ser necesario administrar los compuestos descritos en la presente en cantidades que excedan, o aún excedan bastante, el intervalo preferido de dosis señalado anteriormente, a fin de tratar de manera efectiva y agresiva enfermedades o infecciones particularmente agresivas.

[000182] La cantidad e intervalo de dosis se puede ajustar de manera individual para proporcionar niveles en plasma de la porción activa que son suficientes para mantener los efectos moduladores, o concentración efectiva mínima (MEC). La MEC variará para cada compuesto pero se puede estimar de datos *in vitro*. Las dosis necesarias para lograr la MEC dependerán de características individuales y de la ruta de administración. Sin embargo, se pueden usar bioensayos o ensayos de HPLC para determinar las concentraciones en plasma. Los intervalos de dosis también se pueden determinar usando el valor de MEC. Las composiciones se deben administrar usando un régimen que mantenga niveles en plasma por arriba de la MEC durante 10-90% del tiempo, de manera

preferente entre 30-90% y de manera más preferente entre 50-90%. En los casos de administración local o captación selectiva, la concentración local efectiva del fármaco no se puede relacionar a la concentración en plasma.

[000183] Se debe señalar que el facultativo que atiende conocerá cómo y cuándo terminar, interrumpir o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunción de órganos. Por el contrario, el facultativo que atiende también conocerá como ajustar el tratamiento a mayores niveles si no fuera adecuada la respuesta clínica (impidiendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el manejo del trastorno de interés variará con la severidad de la condición que se va a tratar y la ruta de administración. La severidad de la condición se puede evaluar, por ejemplo, en parte, por métodos normales de evaluación de pronóstico. Adicionalmente, la dosis y quizá la frecuencia de dosis, también variará de acuerdo a la edad, peso corporal y respuesta del paciente individual. Un programa comparable aquel analizado anteriormente se puede usar en medicina veterinaria.

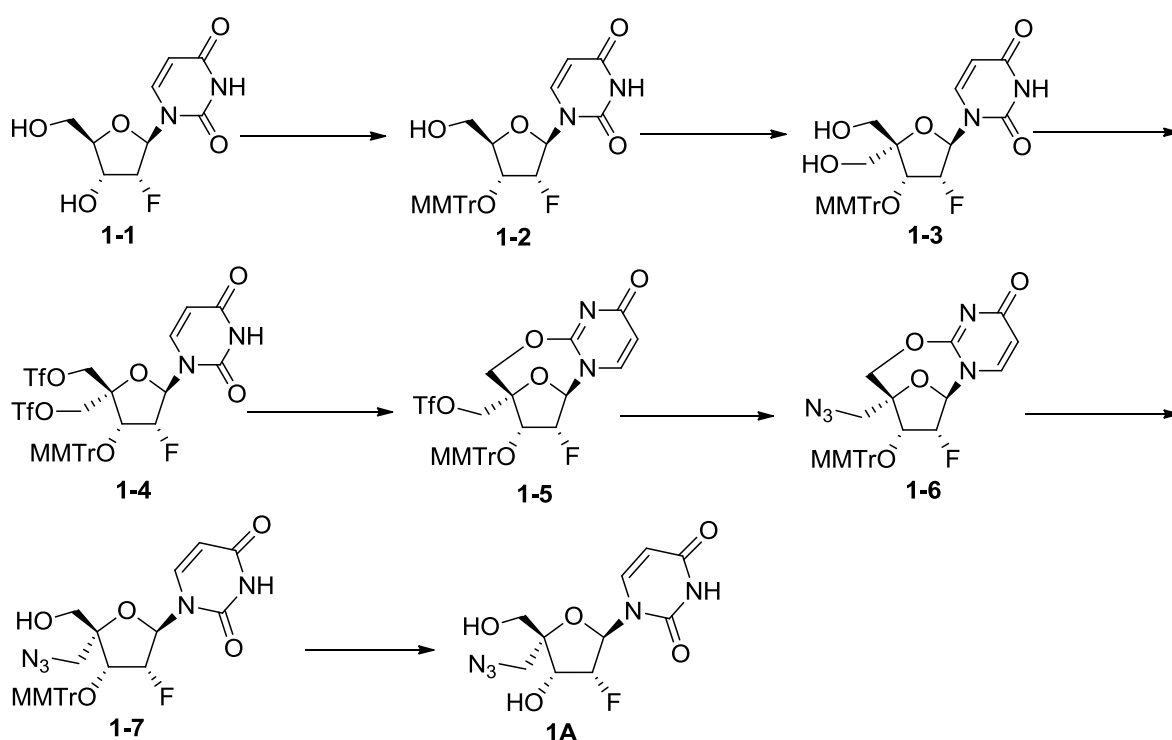
[000184] Los compuestos descritos en la presente se pueden evaluar para eficiencia y toxicidad usando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicidad de un compuesto particular o de un subconjunto de los compuestos, que comparten ciertas porciones químicas, se puede establecer al determinar la toxicidad *in vitro* hacia una línea celular, tal como un mamífero, y preferentemente una línea celular humana. Los resultados de estos estudios frecuentemente son predictivos de la toxicidad en animales, tal como mamíferos o más específicamente, humanos. De manera alternativa, la toxicidad de los compuestos particulares en un modelo animal, tal como ratones, ratas, conejos o monos, se puede determinar usando métodos conocidos. La eficiencia de un compuesto particular se puede establecer usando varios métodos reconocidos, tal como métodos *in vitro*, modelos animales o ensayos clínicos humanos. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficiencia, el experto en la técnica se puede guiar por el estado de la técnica para elegir un modelo apropiado, dosis apropiada, ruta apropiada de administración y/o régimen apropiado.

Ejemplos

[000185] Se describen en detalle adicional modalidades adicionales, en los siguientes ejemplos, que de ninguna manera se propone que limiten el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 1

Preparación de Compuesto 1A



[000186] Preparación de (1-2): A una solución de 1-1 (50 g, 203 mmol) en piridina anhidra (200 mL) se adicionó TBDPS-Cl (83.7 g, 304 mmol). La reacción se dejó proseguir durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró bajo presión reducida para dar un residuo, que se dividió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y concentró bajo presión reducida para dar el éter 5'-OTBDPS como una espuma blanca (94 g).

[000187] A una solución del éter 5'-OTBDPS (94.0 g, 194.2 mmol) en DCM anhidro (300 mL) se adicionó nitrato de plata (66.03 g, 388.4 mmol) y colidina (235 mL, 1.94 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, la mezcla se enfrió a 0°C, y como una sola porción se adicionó cloruro de monometoxitritilo (239.3 g, 776.8 mmol). Después de que se agita durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se diluyó con TBME. La solución se lavó sucesivamente con ácido cítrico 1M, salmuera diluida y bicarbonato de sodio al 5%. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio y concentró bajo vacío para dar el compuesto intermedio completamente protegido como una espuma amarilla.

[000188] Este compuesto intermedio completamente protegido se disolvió en tolueno (100 mL) y la solución se concentró bajo 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 temperatura ambiente y el solvente se removió

bajo presión reducida. El residuo se tomó en acetato de etilo y la solución se lavó primero con bicarbonato de sodio saturado y luego con salmuera. Después de que se seca sobre sulfato de magnesio, el solvente se removió en vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (50% EA en PE) para dar 1-2 (91 g, 86.4%) como una espuma blanca.

[000189] Preparación de (1-3): A una solución de 1-2 (13.5 g, 26 mmol) en DCM (100 mL) se adicionó piridina (6.17 mL, 78 mmol). La solución se enfrió a 0°C, y como una sola porción se adicionó periodinano de Dess-Martin (33.8 g, 78 mmol) la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se extinguió por la adición de solución de Na₂S₂O₃ (4%) y solución acuosa de bicarbonato de sodio (4%) (la solución se ajustó a pH 6, ~150 mL). La mezcla se agitó durante 15 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera diluida y concentró bajo 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 durante la noche a temperatura ambiente. Después de la agitación durante 0.5 horas a temperatura ambiente, el exceso de hidróxido de sodio acuoso se removió con NH₄Cl saturado (~150 mL). La mezcla se concentró bajo presión reducida, y 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 sobre sulfato de magnesio y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 2% en DCM) para dar el diol 1-3 (9.2 g, 83.6%) como una espuma blanca.

[000190] Preparación de (1-4): El compuesto 1-3 (23 g, 42.0 mmol) se co-evaporó con tolueno dos veces. El residuo se disolvió en DCM anhidro (250 mL) y piridina (20 mL). La solución se enfrió a 0°C, y se adicionó gota a gota durante 10 minutos anhídrido triflórico (24.9 g, 88.1 mmol). A esta temperatura, la reacción se agitó durante 40 minutos. La reacción se monitorizó por TLC (PE: EA= 2:1 y DCM: MeOH= 15:1). Después del término, la mezcla de reacción se extinguió con agua (50 mL) a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (50% EA en PE) para dar 1-4 (30.0 g, 88.3%) como una espuma café.

[000191] Preparación de (1-5): A una solución agitada de 1-4 (4.4 g, 5.42mmol) en DMF anhidra (50 mL) se adicionó NaH (260 mg, 6.5 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a temperatura ambiente durante

1.5 h. La solución se usó para el siguiente paso sin tratamiento adicional.

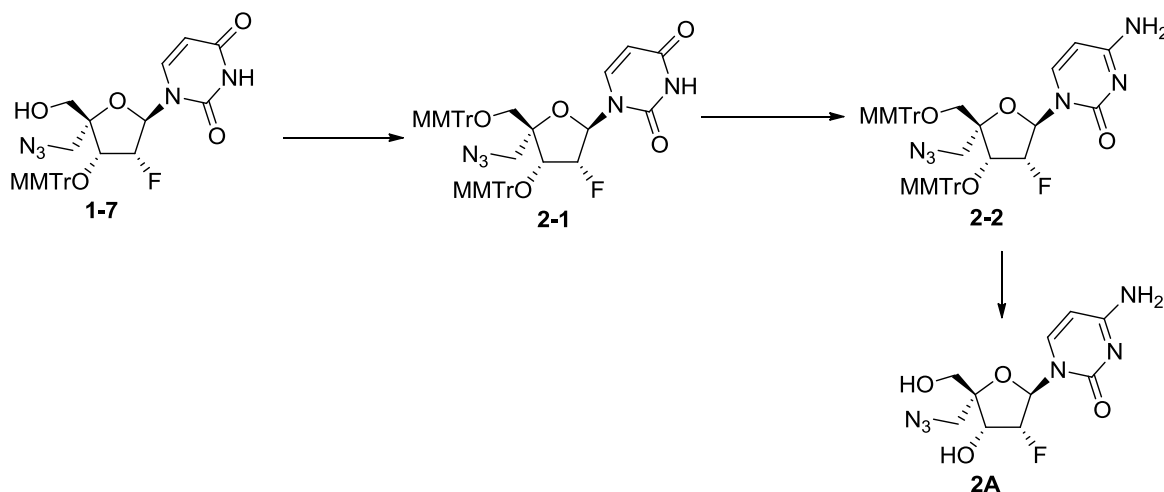
[000192] Preparación de (1-6): A la solución agitada se adicionó NaN_3 (1.5 g, 21.68 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno, y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La reacción se extinguió con agua, se extrajo con EA, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La fase orgánica concentrada se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

[000193] Preparación de (1-7): A una solución de 1-6 (3.0 g, 5.4 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (18 mL) se adicionó NaOH (5.4 mL, 2M en agua) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó con EA, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . La fase orgánica concentrada se purificó en una columna de gel de sílice (30% EA en PE) para dar 1-7 (2.9 g, 93%) como una espuma blanca.

[000194] Preparación de (1A): El compuesto 1-7 (520 mg, 0.90 mmol) se disolvió en 80% de HCOOH (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas, y monitorizó por TLC. El solvente se removió y el residuo se trató con MeOH y tolueno durante 3 veces. Se adicionó NH_3/MeOH , y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 mins. El solvente se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 1A (120 mg, 44.4%) como un sólido blanco. ESI-LCMS: m/z 302.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 324.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo 2

Preparación de Compuesto 2A



[000195] Preparación de (2-1): A una solución agitada de 1-7 (1.1 g, 2.88 mmol) en DCM anhidro (10 mL) se adicionó MMTrCl (1.77 g, 5.76 mmol), AgNO_3 (1.47 g, 8.64 mmol) y colidina (1.05 g, 8.64 mmol) a 25°C bajo una atmósfera de N_2 . La reacción se sometió a reflujo durante 12 horas. Se adicionó MeOH (20 mL)

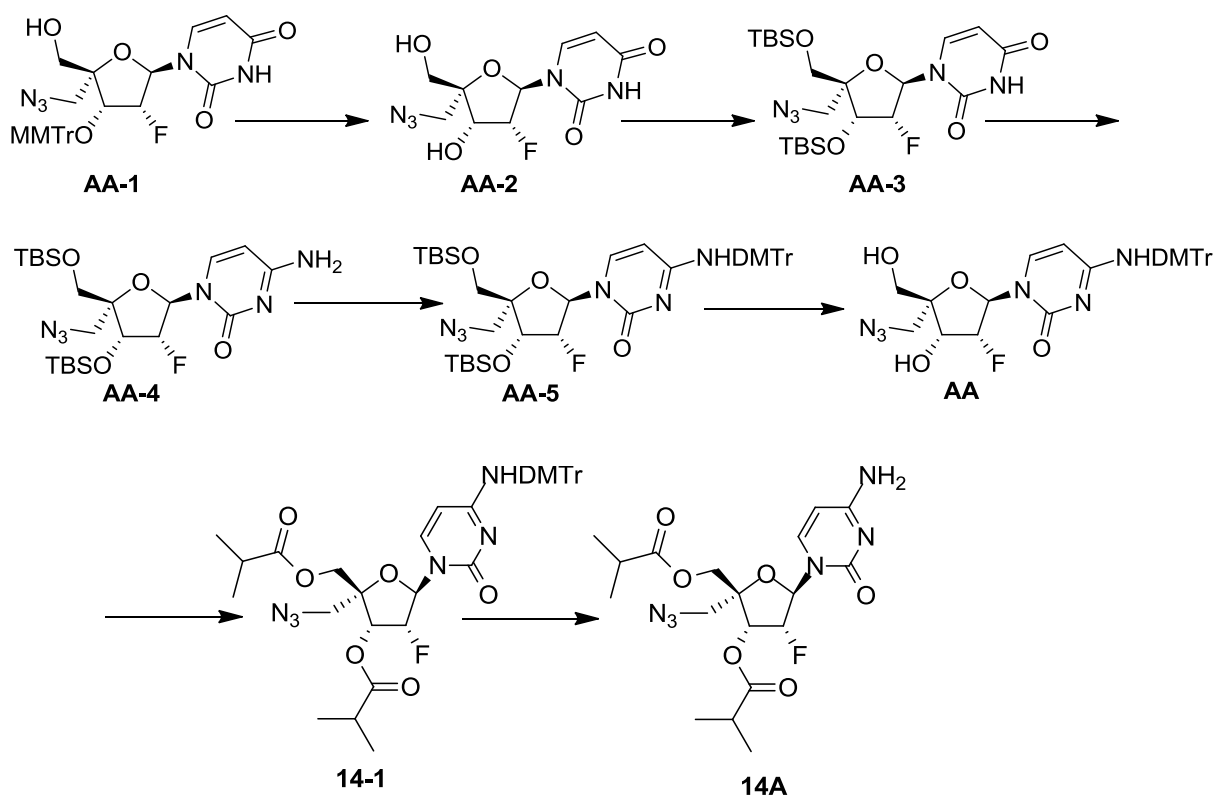
y el solvente se removió a sequedad. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (EA al 20% en PE) para dar 2-1 (1.6 g, 85.1%) como una espuma blanca.

[000196] Preparación de (2-2): A una solución agitada de 2-1 (800 mg, 0.947 mmol) en MeCN anhidro (10 mL) se adicionó TPSCI (570 mg, 1.89 mmol), DMAP (230 mg, 1.89 mmol) y TEA (190 mg, 1.89 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 12 horas. Se adicionó NH_4OH (25 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El solvente se removió y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice como una espuma amarilla. La purificación adicional por pre-TLC dio 2-2 (700 mg, 87.1%) como un sólido blanco.

[000197] Preparación de (2A): El compuesto 2-2 (300 mg, 0.355 mmol) se disolvió en 80% de HCOOH (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas, y se monitorizó por TLC. El solvente se removió entonces y el residuo se trató con MeOH y tolueno (3 veces). Se adicionó NH_3/MeOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 2A (124 mg, 82.6%) como un sólido blanco. ESI-LCMS: m/z 301.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 601.0 $[\text{2M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 3

Preparación de Compuesto 14A



[000198] Preparación de (AA-2): AA-1 (2.20 g, 3.84 mmol) se disolvió en HCOOH al 80% (40 mL) a temperatura ambiente (18°C). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 12 horas. El solvente se removió a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando EA al 50% en Hexano para dar AA-2 (1.05 g, 91.3%) como un sólido blanco.

[000199] Preparación de (AA-3): A una solución agitada de AA-2 (1 g, 3.32 mmol) en piridina anhidra (20 mL) se adicionó TBSCI (747 mg, 4.98 mmol) e imidazol (451 mg, 6.64 mmol) a temperatura ambiente (16°C) bajo atmósfera N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución resultante se concentró a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en EA (100 mL). La solución se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro. La solución se concentró a sequedad y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando EA al 20% en Hexano para dar AA-3 (1.4 g, 79.5%) como un sólido blanco.

[000200] Preparación de (AA-4): A una solución agitada de AA-3 (1.50 g, 2.83 mmol, 1.00 eq.) en CH₃CN anhidro (28 mL) se adicionó TPSCI (1.71 g, 5.80 mmol, 2.05 eq.), DMAP (691.70 mg, 5.66 mmol, 2.00 eq.) y TEA (573.00 mg, 5.66 mmol, 2.00 eq.) a temperatura ambiente (15°C). La mezcla se agitó durante 2 horas. Se adicionó NH₃·H₂O (20 mL), y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se extrajo con EA (3 x 60 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA al 30% en PE) para dar AA-4 (2.3 g, crudo) como una espuma amarilla.

[000201] Preparación de (AA-5): A una solución agitada de AA-4 (1.90 g, 2.34 mmol) en DCM anhidro (20 mL) se adicionó DMTrCl (1.82 g, 3.49 mmol) y 2,4,6-trimetilpiridina (1.00 g, 8.25 mmol) a temperatura ambiente (15°C) bajo atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se adicionó MeOH (20 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EA (80 mL). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y concentró a baja presión. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para dar AA-5 (1.4 g, crudo) como un sólido blanco.

[000202] Preparación de (AA): Se disolvió AA-5 (2.40 g, 2.60 mmol) en TBAF (10 mL, 1M en THF). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. (15°C) durante 30 minutos. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en EA (60 mL). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para dar AA (1.50 g, 95.8%) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z

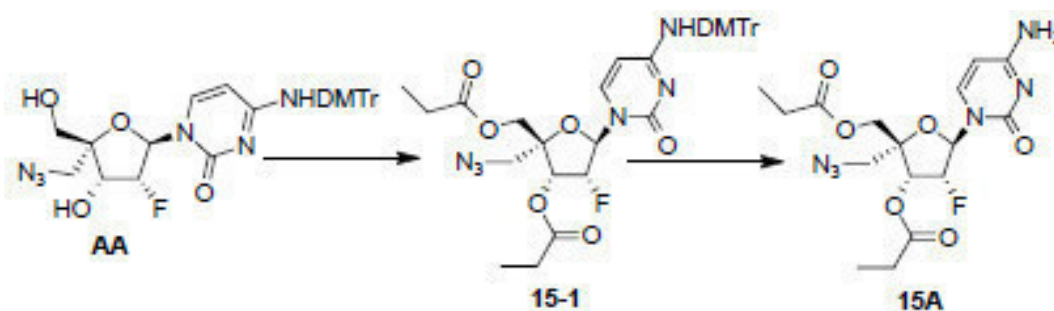
625.3 $[M+Na]^+$.

[000203] Preparación de (14-1): A una solución de AA (60.0 mg, 99.57 μmol , 1.00 eq.) en piridina (1 mL) se adicionó anhídrido isobutírico (31.50 mg, 199.13 μmol , 2.00 eq.) ie 1 porción a temperatura ambiente (15°C) bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se concentró y el residuo se dividió entre EA y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (30% EA en PE) para dar 14-1 (59.00 mg, 79.77%) como un sólido blanco.

[000204] Preparación de (14A): Se disolvió 14-1 (57.00 mg, 76.74 μmol , 1.00 eq.) en 80% CH_3COOH (8 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente (15°C) durante 12 horas. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 2.5% en DCM) para dar 14A (23.00 mg, 68.05%) como una espuma blanca. ESI-MS: m/z 441.2 $[M+H]^+$, 463.2 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 4

Preparación de Compuesto 15A

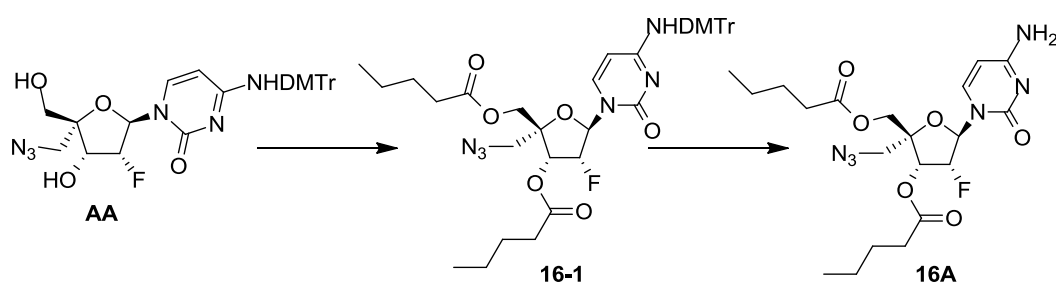


[000205] Preparación de (15-1): Se preparó 15-1 de una manera similar como 14-1 usando AA (60.00 mg, 99.57 μmol , 1.00 eq.) en piridina (1 mL) y anhídrido propiónico (25.92 mg, 199.13 μmol , 2.00 eq.). 15-1 (sólido blanco, 56.00 mg, 78.69%).

[000206] Preparación de (15A): Se preparó el compuesto 15A de una manera similar como 14A usando 15-1 (54.00 mg, 75.55 μmol , 1.00 eq.) 15A (espuma blanca, 18.00 mg, 57.78%). ESI-MS: m/z 413.1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 5

Preparación de Compuesto 16A

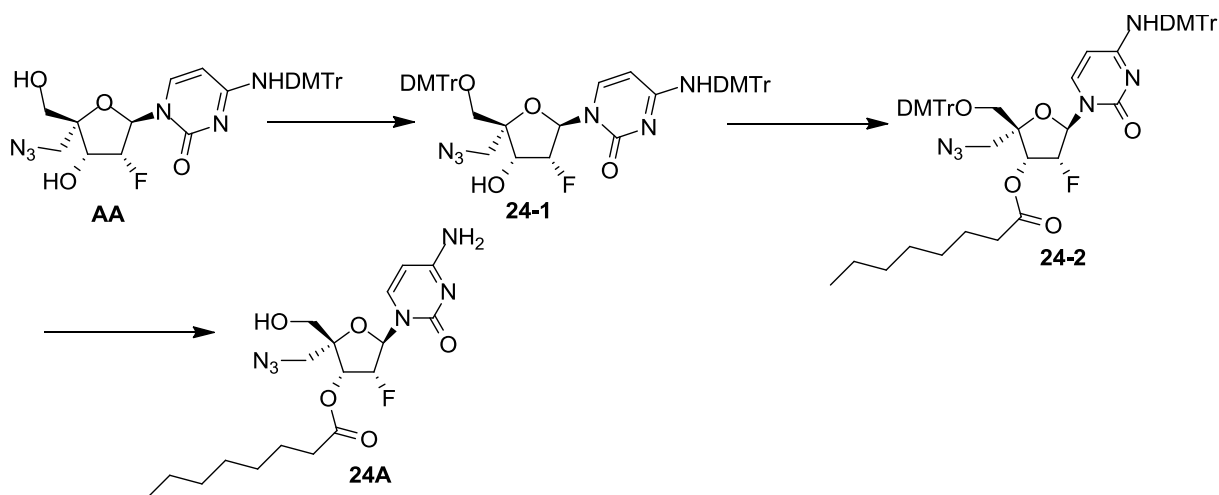


[000207] Preparación de (16-1): Se preparó 16-1 de una manera similar como 14-1 usando AA (62.00 mg, 102.89 μmol , 1.00 eq.) en piridina (1 mL) y anhídrido pentanoico (38.32 mg, 205.77 μmol , 2.00 eq.). 16-1 (sólido blanco, 60.00 mg, 75.65%).

[000208] Preparación de (16A): El compuesto 16A se preparó de una manera similar como 14A usando 16-1 (75.00 mg, 97.30 μmol , 1.00 eq.) 16A (espuma blanca, 28.00 mg, 61.43%). ESI-MS: m/z 469.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 6

Preparación de Compuesto 24A



[000209] Preparación de (24-1): A una solución agitada de AA-1 (300.0 mg, 497.83 μmol) en piridina anhidra (0.5 mL) se adicionó DMTrCl (337.36 mg, 995.66 μmol) a temperatura ambiente (17°C) bajo atmósfera de N_2 . La solución se agitó a 50°C~60°C durante 12 horas. La mezcla se concentró a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en EA (40 mL). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y concentró a sequedad a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando EA al 20% en PE para dar 24-1 (300 mg, 66.59%) como un sólido blanco.

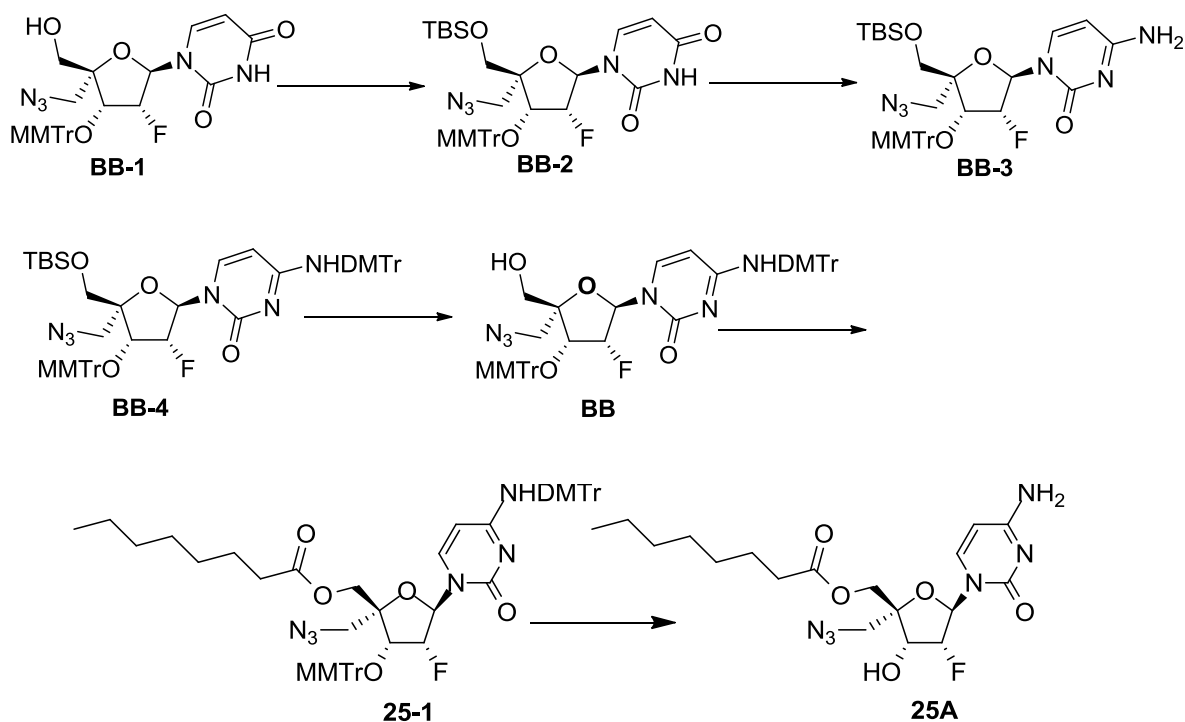
[000210] Preparación de (24-2): A una solución agitada de 24-1 (100.00 mg, 110.50 μmol) en piridina anhidra (0.5 mL) se adicionó DMAP (6.75 mg, 55.25 μmol), DCC (22.80 mg, 110.50 μmol) y ácido n-octanoico (31.87 mg, 221.00 μmol)

a temperatura ambiente (18°C) bajo atmósfera de N₂. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando EA al 15% en PE para dar 24-2 (98.00 mg, 86.0%) como una espuma blanca.

[000211] Preparación de (24A): Se disolvió 24-2 (90.00 mg, 87.28 µmol) en CH₃COOH al 80% (20 mL) a temperatura ambiente (16°C). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se extinguió con MeOH, y la mezcla se concentró a sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para dar 24A (33.00 mg, 88.7%) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 427.2 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

Preparación de Compuesto 25^a



[000212] Preparación de (BB-2): A una solución de BB-1 (500.00 mg, 0.87 mmol) en piridina anhidra (1 mL) se adicionó TBSCl (236.5 mg, 1.57 mmol) a 210°C bajo N₂. La solución se agitó a 50°C~60°C durante 12 horas. La solución se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EA (50 mL). La solución se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La solución se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar BB-2 (510.00 mg,

85.06%) como un sólido blanco.

[000213] Preparación de (BB-3): A una solución agitada de BB-2 (430.00 mg, 625.15 mmol) en MeCN anhidro (6 mL) se adicionó TPSCI (368.65 mg, 1.25 mmol), DMAP (152.75 mg, 1.25 mmol) y TEA (126.52 mg, 1.25 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas. Se adicionó NH_4OH (8 mL), y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla se extrajo con EA (3 x 40 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA al 25% en PE) para dar BB-3 (500 mg de crudo) como una espuma amarilla.

[000214] Preparación de (BB-4): A una solución agitada de BB-3 (500 mg de crudo, 0.72 mmol) en DCM anhidro (7 mL) se adicionó DMTrCl (365 mg, 1.0 mmol) y colidina (305 mg, 2.5 mmol) y AgNO_3 (184 mg, 1.08 mmol) a temperatura ambiente (15°C) bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se adicionó MeOH (5 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en EA (50 mL). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para dar BB-4 (500 mg, 70.3%) como un sólido blanco.

[000215] Preparación de (BB): Se disolvió BB-4 (1.00 g, 1.01 mmol) en TBAF (5 mL, 1M en THF) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 mins. La mezcla se diluyó con EA (100 mL). La mezcla se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La fase orgánica se concentró a sequedad. El residuo se purificó en la columna de gel de sílice (EA al 30% en PE) para dar BB (0.80 g, 91.5%) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 873.7 $[\text{M}+1]^+$.

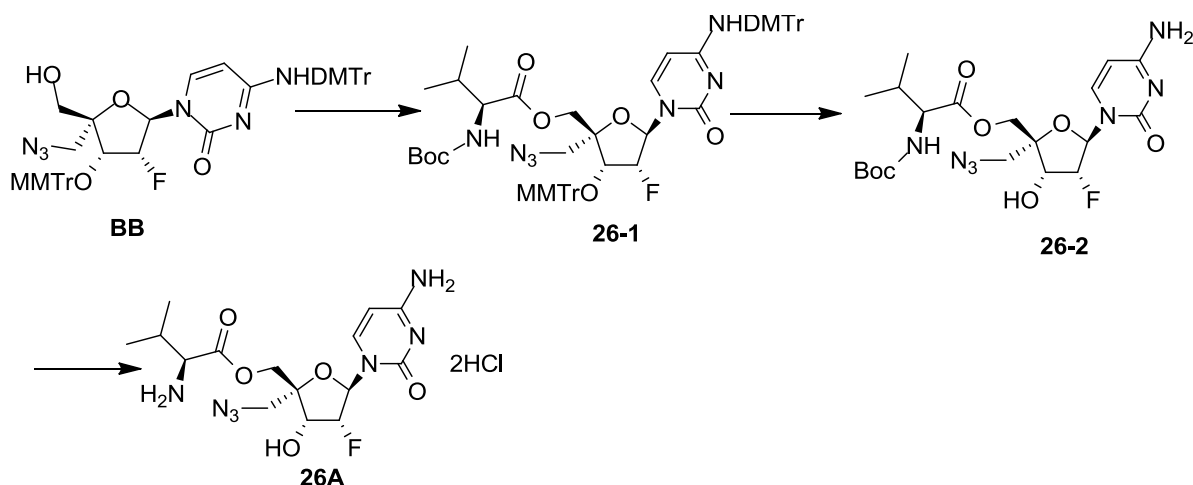
[000216] Preparación de (25-1): A una solución de BB (100.00 mg, 114.29 μmol) en piridina anhidra (1.5 mL) se adicionó DMAP (2.79 mg, 22.86 μmol), DCC (70.75 mg, 342.88 μmol) y ácido n-octanoico (49.45 mg, 342.88 μmol) a temperatura ambiente (18°C) bajo atmósfera de N_2 . La solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando EA al 15% en PE para dar 25-1 (95.00 mg, 83.03%) como una espuma blanca.

[000217] Preparación de (25A): 25-1 (110.00 mg, 109.87 μmol) se disolvió en 80% CH_3COOH (25 mL) a temperatura ambiente (15°C). La mezcla se agitó durante 12 horas. La reacción se extinguió con MeOH, y la solución se concentró a sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 5%

en DCM) para dar 25A (30.00 mg, 64.03%) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 427.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 8

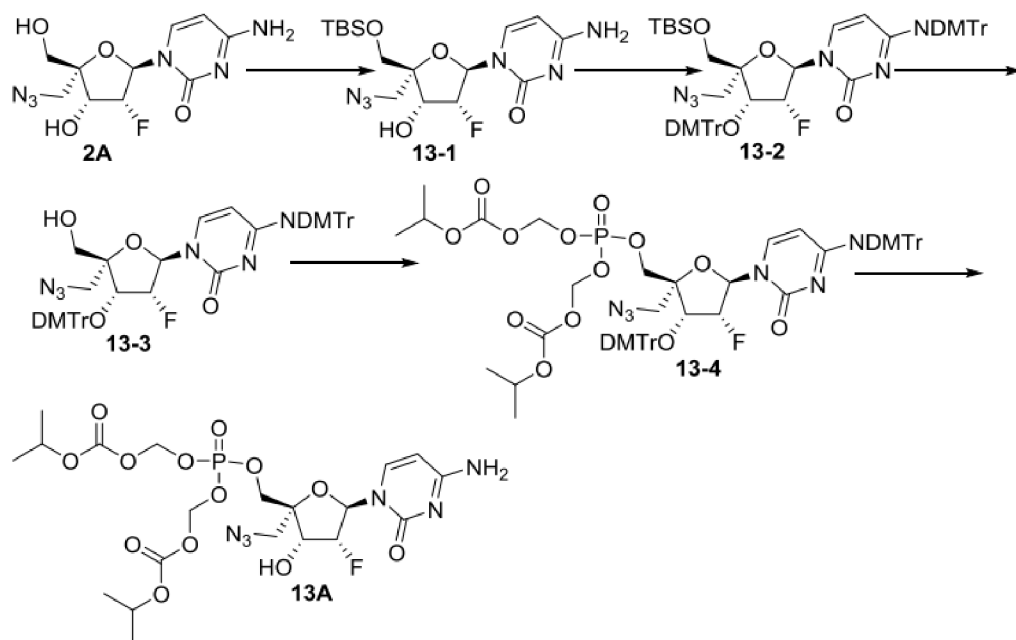
Preparación de Compuesto 26A



[000218] Preparación de (26-1): A una solución de N-Boc-L-Valina (620.78 mg, 2.86 mmol) y TEA (144.57 mg, 1.43 mmol) en THF anhidro (2.5 mL) se adicionó BB (250.00 mg, 285.73 μ mol). La mezcla se co-evaporó con piridina y tolueno para remover el agua. El residuo se disolvió en THF (2.5 mL). Se adicionó DIPEA (369.28 mg, 2.86 mmol), seguido por la adición de BOP-Cl (363.68 mg, 1.43 mmol) y 3-nitro-1H-1,2,4-triazol (162.95 mg, 1.43 mmol) a temperatura ambiente (18°C). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se diluyó con EA (40 mL). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró a sequedad a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA al 30% en PE) para dar 26-1 (220 mg, crudo) como una espuma blanca.

[000219] Preparación de (26-2): 26-1 (250.0 mg, 232.73 μ mol) se disolvió en 80% CH_3COOH (30 mL). La solución se calentó a 50°C y se agitó durante 12 horas. La reacción se extinguió con MeOH, y la solución se concentró a sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para dar 26-2 (80.00 mg, 68.82%) como una espuma blanca.

[000220] Preparación de (26A): Se disolvió 26-2 (78.00 mg, 156.16 μ mol) e HCl/dioxano (1.5 mL) y EA (1.5 mL) a temperatura ambiente (19°C). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 mins. La solución se concentró a sequedad a baja presión. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar 26A (23 mg, 31.25%) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 400.20 $[M+H]^+$, 799.36 $[2M+H]^+$.



[000224] Preparación de (13-1): A una solución de 2A (200 mg, 0.67 mmol) en piridina anhidra (5 mL) se adicionó TBSCl (120 mg, 0.8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche y la mezcla de reacción se diluyó con EA. La mezcla se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y concentró para dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM a MeOH al 25% en DCM para dar 13-1 (153 mg, 55%) como un sólido blanco.

[000225] Preparación de (13-2): A una solución de 13-1 (54 mg, 0.13 mmol) en DCM anhidro (2 mL) se adicionó colidina (95 μL , 0.78 mmol), DMTrCl (262 mg, 0.78 mmol) y AgNO_3 (66 mg, 0.39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche y luego se diluyó con DCM (5 mL). La mezcla se filtró a través de un embudo de celita pre-ensavado y el filtrado se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 , solución de ácido cítrico 1.0 M y luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y concentró a baja presión para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EA al 25% en PE a EA al 100%) para dar 13-2 (83.5 mg, 63.6%).

[000226] Preparación de (13-3): A una solución de 13-2 (83 mg, 0.081 mmol) en THF (1 mL), se adicionó una solución 1M de TBAF en THF (0.122 mL, 0.122 mmol) a la temperatura de baño de hielo. La mezcla se agitó durante 1.5 horas. La mezcla se diluyó con EA, y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y concentró para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM a MeOH al 5% en DCM) para dar 13-3 (66.6 mg,

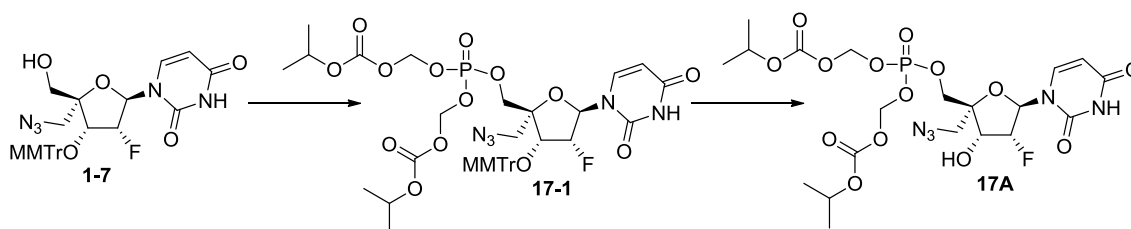
91%) como una espuma blanca.

[000227] Preparación de (13-4): Se co-evaporó 13-3 (66.6 mg, 0.074 mmol) con tolueno y THF (3x). Se adicionó Bis(POC)fosfato (33 mg, 0.96 mmol), y luego se co-evaporó con tolueno (3x). La mezcla se disolvió en THF anhidro (1.5 mL) y se enfrió en un baño de hielo (0 a 5 °C). 3-nitro-1,2,4-triazol (13 mg, 0.11 mmol), diisopropiletil-amina (54 µL, 0.3 mmol), y BOP-Cl (28 mg, 0.11 mmol). La mezcla se agitó 2 horas de 0 a 5°C, se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico 1.0M, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, y se secó con Na₂SO₄. El residuo se purificó en sílice (columna de 10 g) con CH₂Cl₂:i-PrOH (gradiente de 4-10%) para dar 13-4 (68 mg, 76%) como un sólido blanco.

[000228] Preparación de (13A): Se disolvió 13-4 (68 mg, 0.07 mmol) en HCOOH al 80%. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se evaporaron a temperatura ambiente y se co-evaporaron con tolueno (3x). El residuo se disolvió en 50% CH₃CN/H₂O, se purificó una HPLC de fase invertida (C18) usando CH₃CN y H₂O. El producto se liofilizó para dar 13A (4.8 mg, 14%) como una espuma blanca. ESI-LCMS: m/z = 613.1 [M+H]⁺, 1225.2 [2M+H]⁺.

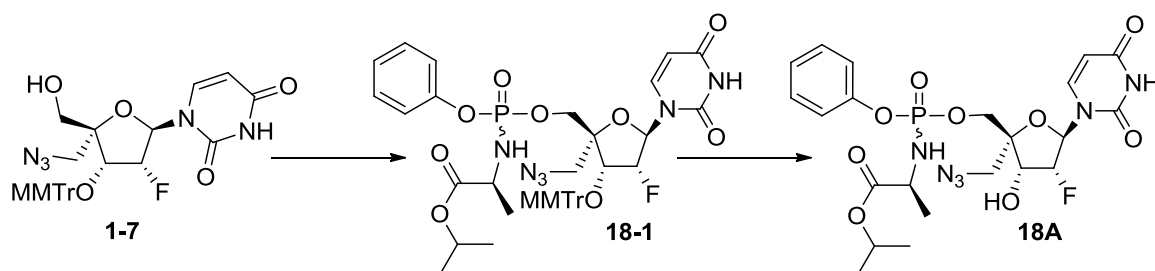
Ejemplo 11

Preparación de Compuesto 17A



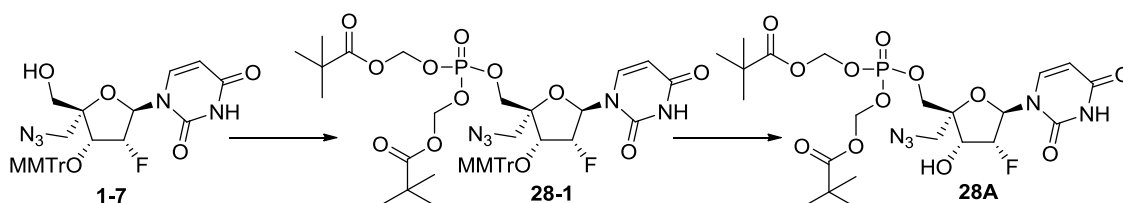
[000229] Preparación de (17-1): Se preparó 17-1 (40.7 mg, 53%) de la misma manera de 1-7 (50 mg, 0.087 mmol) y bis(isopropiloxycarbonyloximetil)fosfato (58 mg, 0.175 mmol) con DIPEA (75 µL, 0.52 mmol), BOP-Cl (66.2 mg, 0.26 mmol), y 3-nitro-1,2,4-triazol (30 mg, 0.26 mmol) en THF (0.4 mL) de una manera similar como 13-4.

[000230] Preparación de (17A): se disolvió 17-1 (40 mg, 0.045 mmol) en CH₃CN anhidro (0.5 mL), y HCl 4N en dioxano (34 µL, 0.135 mmol) se adicionó de 0 a 5°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se adicionó EtOH anhidro (200 µL). Los solventes se evaporaron a temperatura ambiente y se co-evaporaron con tolueno (3x). El residuo se purificó en sílice (columna de 10 g) con MeOH/CH₂Cl₂ (gradiente de 5-7%) y se liofilizó para dar 17A (15.4 mg, 76%) como una espuma blanca. ESI-LCMS: m/z = 614.15 [M+H]⁺, 1227.2 [2M+H]⁺.

Ejemplo 12Preparación de compuesto 18^a

[000231] Preparación de (18-1): A una solución agitada de 1-7 (80 mg, 0.14 mmol) en CH₃CN anhidro (2.0 mL) se adicionó N-metilimidazol (0.092 mL, 1.12 mmol) a 0°C (baño de hielo/agua). Una solución de (isopropoxi-L-alaninil) fosforocloridato de fenilo (128 mg, 0.42 mmol, disuelto en CH₃CN (0.5 mL)) entonces se adicionó (preparada de acuerdo a un procedimiento general como se describe en McGuigan et al., *J. Med. Chem.* (2008) 51:5807-5812). La solución se agitó a 0 a 5°C durante h y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se enfrió de 0 a 5°C, se diluyó con EA seguido por la adición de agua (5 mL). La solución se lavó con ácido cítrico 1.0M, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, y se secó con MgSO₄. El residuo se purificó en sílice (columna de 10 g) con EA/hexanos (gradiente al 25-100%) para dar 18-1 (57.3 mg, 49%) como una espuma.

[000232] Preparación de (18A): 18-1 (57.3 mg, 0.07 mmol) se disolvió en CH₃CN anhidro (0.5 mL), y HCl 4N en dioxano (68 µL, 0.27 mmol) se adicionó de 0 a 5°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se adicionó EtOH anhidro (100 µL). Los solventes se evaporaron a temperatura ambiente y se co-evaporaron con tolueno (3x). El residuo se purificó en sílice (columna de 10 g) con MeOH/CH₂Cl₂ (gradiente de 1-7%) y se liofilizó para dar 18A (27.8 mg, 72%) como una espuma blanca. ESI-LCMS: m/z = 571.1 [M+H]⁺, 1141.2 [2M+H]⁺.

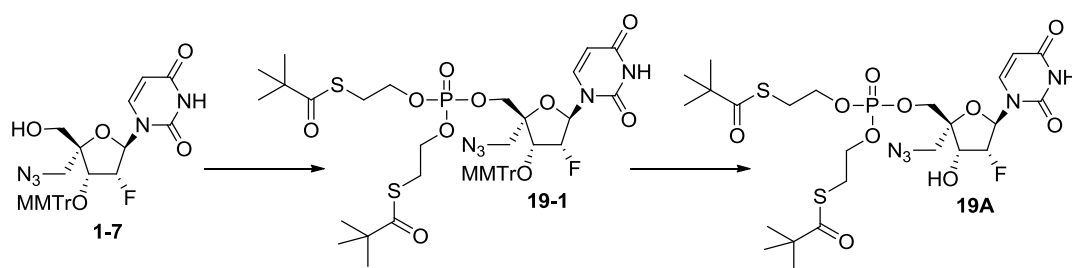
Ejemplo 13Preparación de compuesto 28^a

[000233] Preparación de (28-1): 28-1 (68.4 mg, 44.7%) se preparó a partir de 1-7 (100 mg, 0.174 mmol) y bis(ter-butoxicarboniloximetil)fosfato (126 mg, 0.35 mmol) con DIPEA (192 μ L, 1.04 mmol), BOP-Cl (133 mg, 0.52 mmol), y 3-nitro-1,2,4-triazol (59 mg, 0.52 mmol) en THF (1.5 mL) de la misma manera como 13-4.

[000234] Preparación de (28A): 28A (31.4 mg, 67%) se preparó a partir de 28-1 (68 mg, 0.077 mmol) de la misma manera como 17A. ESI-LCMS: m/z = 627.15 $[M+Na]^+$, 1219.25 $[2M+H]^+$.

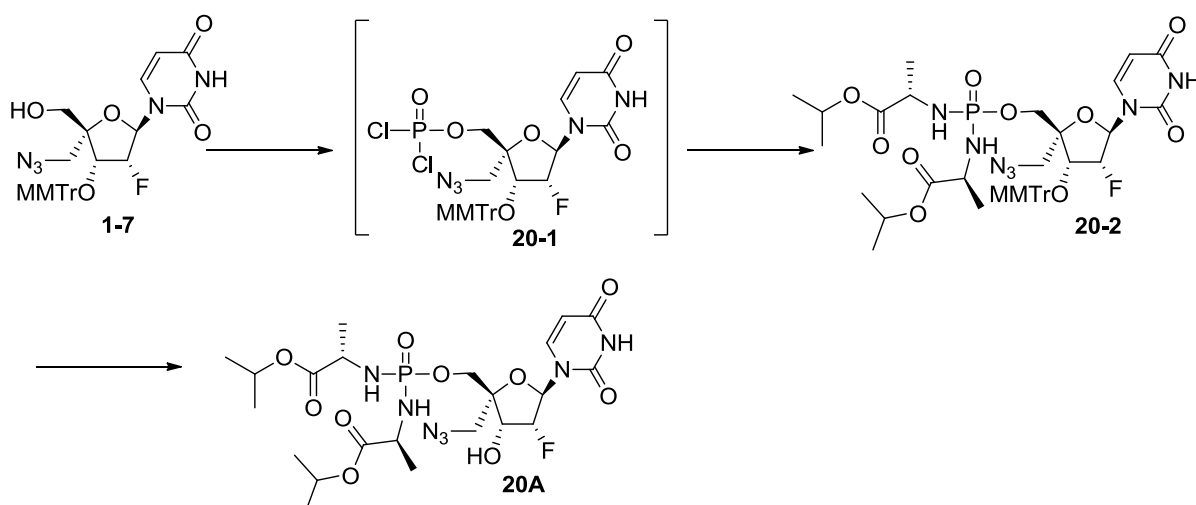
Ejemplo 14

Preparación de compuesto 19^a



[000235] Preparación de (19-1): A una solución de 1-7 (100 mg, 0.175 mmol) en CH_3CN anhidro (2 mL) se adicionó 5-etiltio-1H-tetrazol en CH_3CN (0.25M; 0.84 mL, 0.21 mmol). Se adicionó Bis-SATE-fosforamidato (95 mg, 0.21 mmol) en CH_3CN (1 mL) de 0 a 5°C gota a gota. La mezcla se agitó 2 h de 0 a 5°C bajo Ar. Se adicionó una solución de 77% *m*-CPBA (78 mg, 0.35 mmol) en DCM (1 mL), y la mezcla se agitó 2 h de 0 a 5°C bajo Ar. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con ácido cítrico 1.0M, $NaHCO_3$ saturado y salmuera, y se secó con $MgSO_4$. La mezcla se filtró, y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El residuo se purificó en sílice (columna de 10 g) con EA/hexanos (20-100% de gradiente) para dar 19-1 (105 mg, 63.6%) como una espuma blanca.

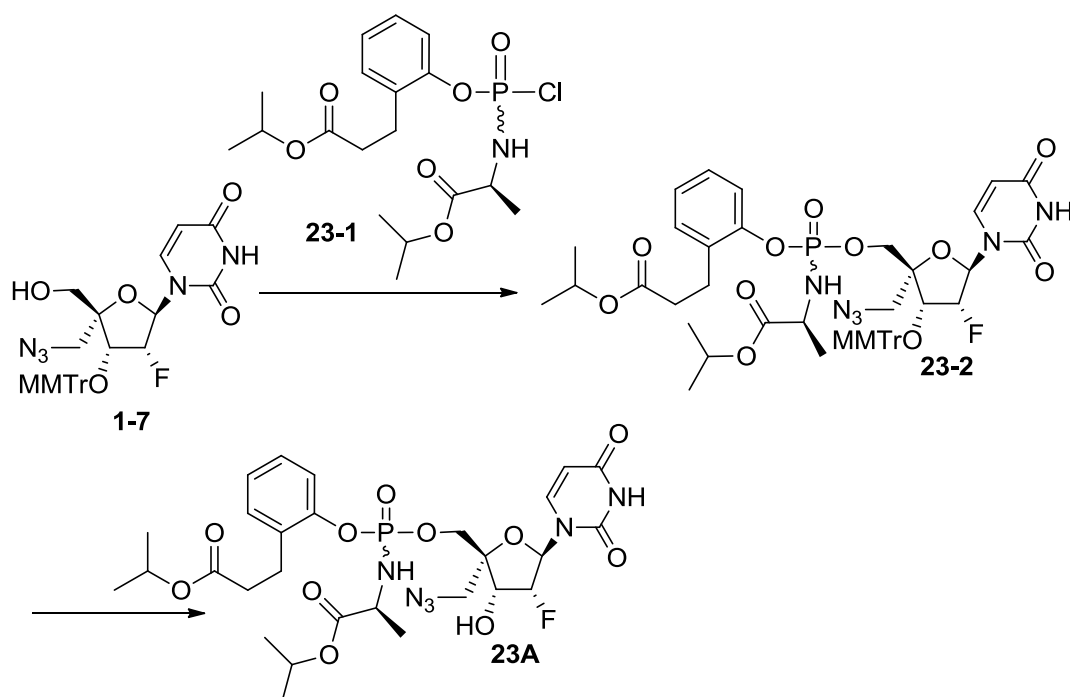
[000236] Preparación de (19A): 19-1 (105 mg, 0.112 mmol) se disolvió en CH_3CN anhidro (0.8 mL), y HCl 4N en dioxano (84 μ L, 0.334 mmol) se adicionó de 0 a 5°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se adicionó EtOH anhidro (100 μ L). Los solventes se evaporaron a temperatura ambiente, y se co-evaporaron con tolueno (3x). El residuo se purificó en sílice (columna de 10 g) con MeOH/ CH_2Cl_2 (1-7% de gradiente) y se liofilizó para dar 19A (42.7 mg, 57%) como una espuma blanca. ESI-LCMS: m/z = 692.15 $[M+Na]^+$, 1339.30 $[2M+H]^+$.

Ejemplo 15Preparación de compuesto 20A

[000237] Preparación de (20-2): 1-7 (100 mg, 0.174 mmol) se co-evaporó con piridina anhidra (3x), tolueno (3x) y CH₃CN (3x), y se secó bajo alto vacío durante la noche. Se disolvió 1-7 en CH₃CN (2 mL). Una esponja de protones (112 mg, 0.52 mmol), POCl₃ (49 μ L, 0.52 mmol) se adicionaron de 0 a 5°C. La mezcla se agitó durante 3 h de 0 a 5°C para dar compuesto intermedio 20-1. A esta solución, se adicionaron clorhidrato de éster isopropílico de L-alanina (146 mg, 0.87 mmol), y TEA (114 μ L, 1.74 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h de 0 a 5°C. La mezcla se agitó 2 h de 0 a 5°C, luego se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con ácido cítrico 1.0M, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, y se secó con Na₂SO₄. El residuo se purificó en sílice (columna de 10 g) con CH₂Cl₂/MeOH (0-7% de gradiente) para dar 20-2 (67 mg, 43.7%) como un sólido blanco.

[000238] Preparación de (20A): 20-2 (65 mg, 0.074 mmol) se disolvió en CH₃CN anhidro (0.5 mL), y HCl 4N en dioxano (55 μ L, 0.22 mmol) se adicionó de 0 a 5°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Se adicionó una segunda porción de HCl 4N en dioxano (15 μ L), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se adicionó EtOH anhidro (300 μ L). Los solventes se evaporaron a temperatura ambiente y se co-evaporaron con tolueno (3x). El residuo se disolvió en 50% CH₃CN/H₂O, se purificó en HPLC de fase invertida (C18) con CH₃CN y agua, y se liofilizó para dar 20A (9 mg, 20%) como una espuma blanca. ESI-LCMS: m/z = 608.15 [M+H]⁺, 1215.3 [2M+H]⁺.

Ejemplo 16Preparación de compuesto 23A

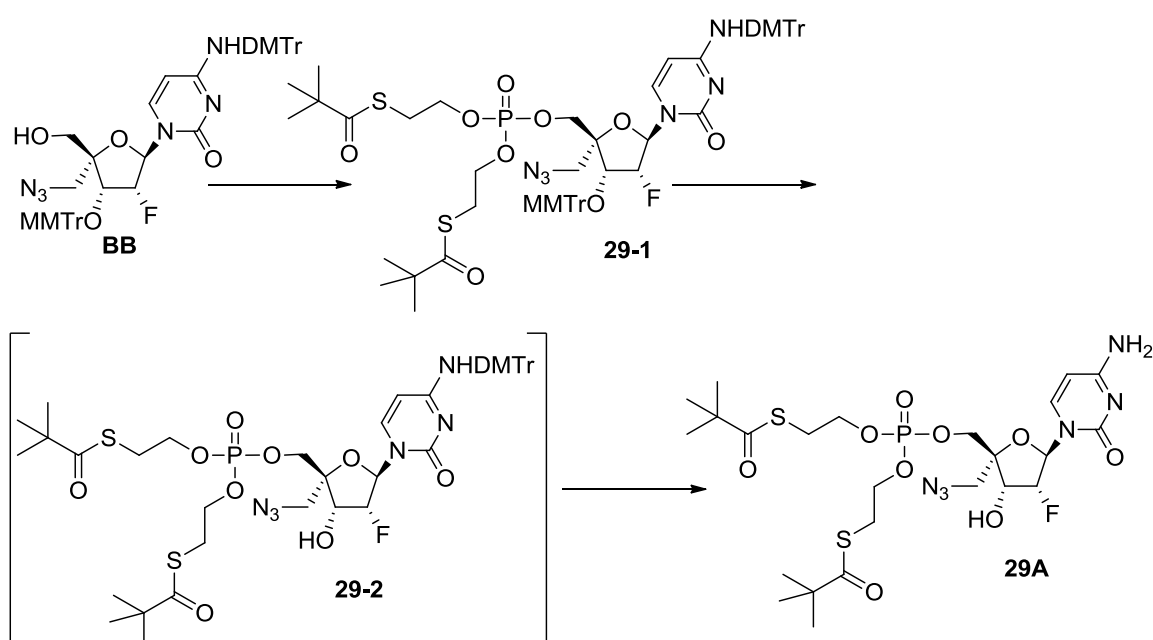


[000239] Preparación de (23-2): A una solución agitada de 1-7 (100 mg, 0.175 mmol) en CH₃CN anhidro (2.0 mL) se adicionó N-metilimidazol (0.14 mL, 1.4 mmol) a 0°C (baño de hielo/agua). Una solución de 23-1 (220 mg, 0.53 mmol, disuelto en 0.5 mL de CH₃CN), (preparado de acuerdo a un procedimiento general descrito en Bondada, L. et al., *ACS Medicinal Chemistry Letters*, (2013) 4(8):747-751) se adicionó. La solución se agitó de 0 a 5°C durante 1 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se enfrió de 0 a 5°C, se diluyó con EA seguido por la adición de agua (5 mL). La solución se lavó con ácido cítrico 1.0M, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, y se secó con MgSO₄. El residuo se purificó en sílice (columna de 10 g) con EA/hexanos (25-100% de gradiente) para dar 23-2 (56.4 mg, 33.7%) como una espuma blanca.

[000240] Preparación de (23A): 23-2 (56mg, 0.0585 mmol) se disolvió en CH₃CN anhidro (0.7 mL), y HCl 4N en dioxano (44 µL, 0.176 mmol) se adicionó de 0 a 5°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se adicionó HCl 4N en dioxano (20µL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se adicionó EtOH anhidro (100 µL). Los solventes se evaporaron a temperatura ambiente y se co-evaporaron con tolueno (3x). El residuo se purificó en sílice (columna de 10 g) con MeOH/CH₂Cl₂ (1-7% de gradiente) y se liofilizó para dar 23A (27.6 mg, 69%) como una espuma blanca. ESI-LCMS: m/z = 685.2 [M+H]⁺.

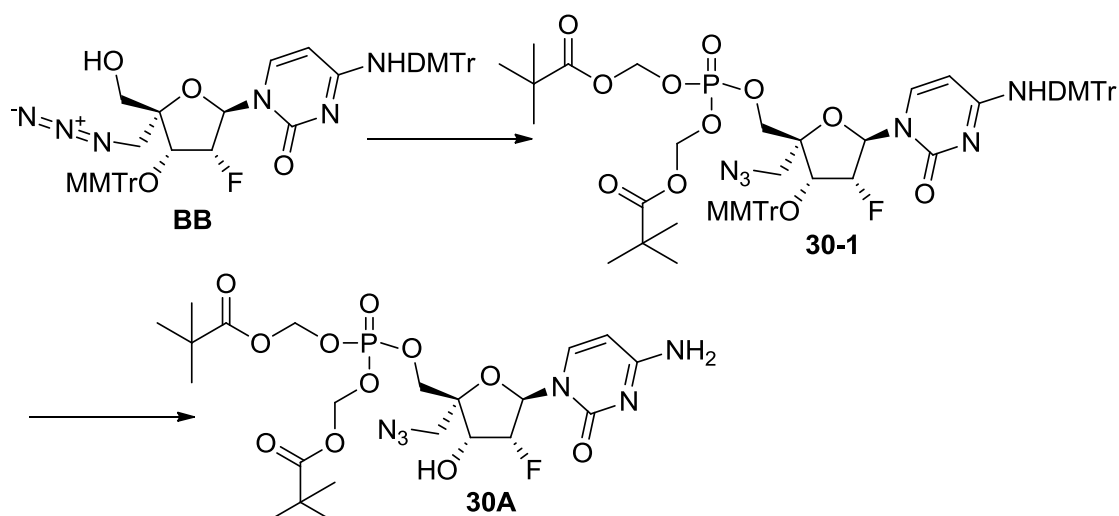
Ejemplo 17

Preparación de compuesto 29^a



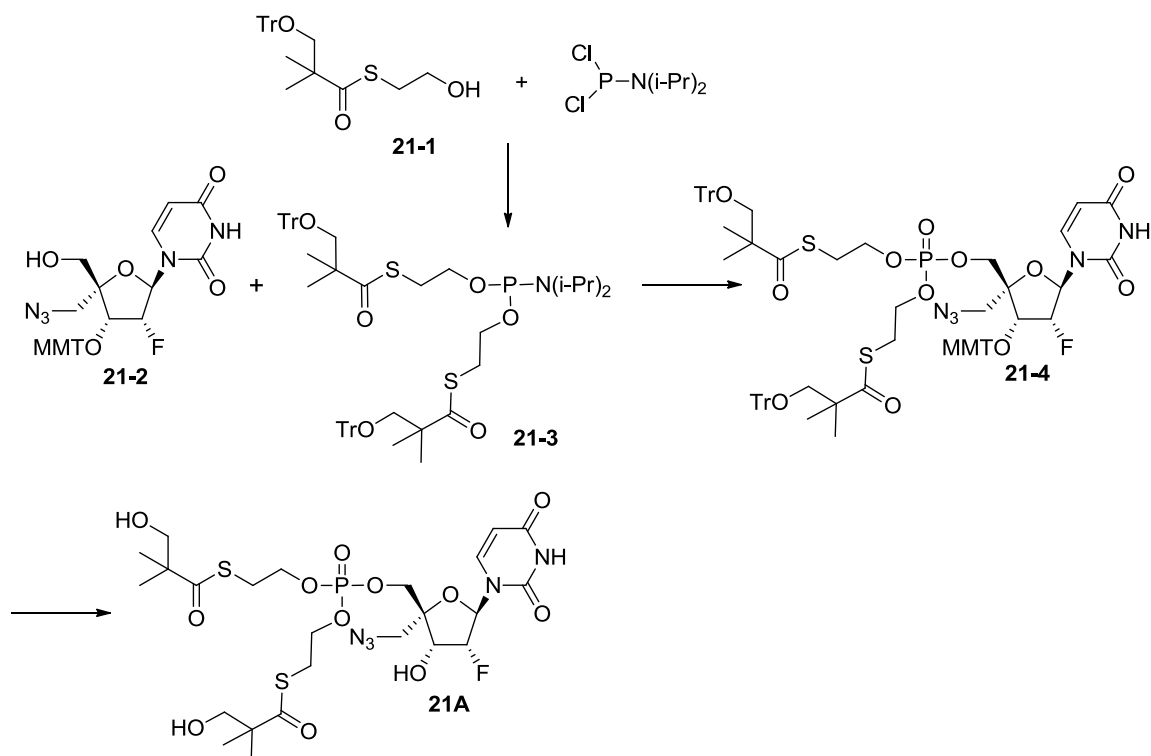
[000241] Preparación de (29-1): A una solución de BB (100mg, 0.114 mmol) en CH₃CN anhidro (2 mL) se adicionaron una solución de bis-SATE-fosforamidato (62.2 mg, 0.14 mmol) en CH₃CN (1 mL) seguido por 5-etiltio-1H-tetrazol en CH₃CN (0.25M; 0.56 mL, 0.14 mmol) de 0 a 5°C gota a gota. La mezcla se agitó 2 h de 0 a 5°C bajo Ar. Una solución de 77% m-CPBA (49 mg, 0.22 mmol) en DCM (1 mL) se adicionó, y la mezcla se agitó 2 h de 0 a 5°C bajo Ar. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con ácido cítrico 1.0M, NaHCO₃ saturado, y salmuera, y se secó con MgSO₄. La mezcla se filtró y los solventes se evaporaron *in vacuo*. El residuo se purificó en sílice (columna de 10 g) con EA/hexanos (10-100% de gradiente) para dar 29-1 (72 mg, 50.8%) como un sólido blanco.

[000242] Preparación de (29A): 29-1 (72 mg, 0.056 mmol) se disolvió en CH₃CN anhidro (1.0 mL), y HCl 4N en dioxano (87 µL, 0.35 mmol) se adicionó de 0 a 5°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se observó el compuesto intermedio 29-2 mediante LCMS. Los solventes se evaporaron a temperatura ambiente y se co-evaporaron con tolueno (3x). El residuo obtenido se re-disolvió en 80% HCOOH (2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4.5 h. Los solventes se evaporaron a temperatura ambiente y se co-evaporaron con tolueno (3x). Se adicionó EtOH anhidro (3 x 5 mL). El residuo se disolvió en 50% CH₃CN/H₂O, se purificó en HPLC de fase invertida (C18) usando CH₃CN y H₂O, y se liofilizó para dar 29A (19.2 mg) como una espuma blanca. ESI-LCMS: m/z = 669.2 [M+H]⁺, 1337.25 [2M+H]⁺.

Ejemplo 18Preparación de compuesto 30A

[000243] Preparación de (30-1): 30-1 (98 mg, 72.6%) se preparó de la misma manera a partir de BB (100 mg, 0.114 mmol) y bis(ter-butoxicarboniloximetil)fosfato (83mg, 0.35 mmol) con DIPEA (126 μ L, 0.69 mmol), BOP-Cl (87 mg, 0.34 mmol), y 3-nitro-1,2,4-triazol (39 mg, 0.34 mmol) en THF (1.5 mL) de la misma manera como 13-4.

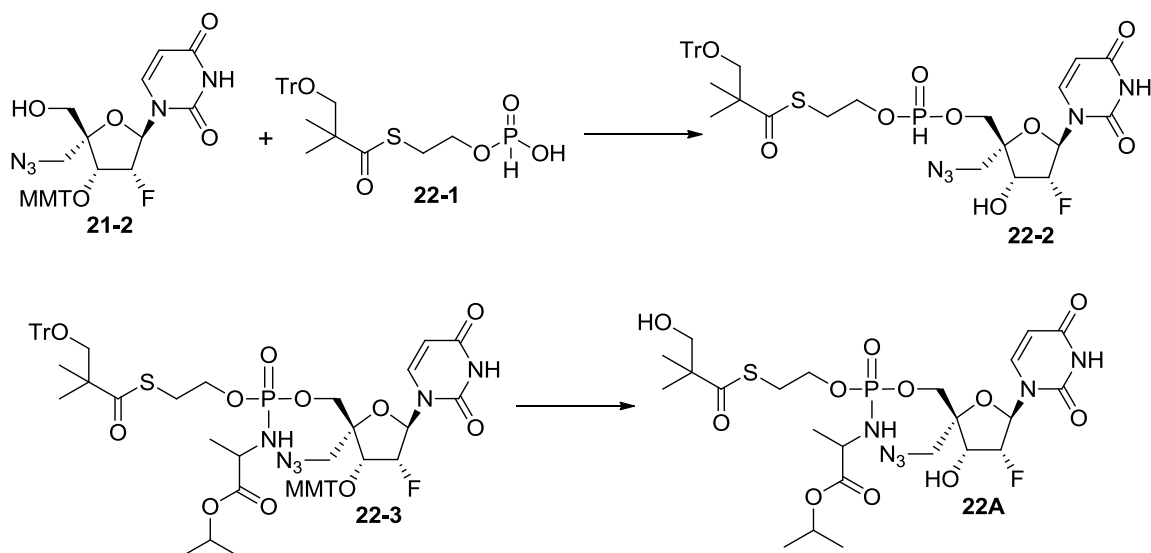
[000244] Preparación de (30A): 30A (30.2 mg, 60%) se preparó a partir de 30-1 (98 mg, 0.083 mmol) de la misma manera como 17A. ESI-LCMS: m/z = 609.15 $[M+H]^+$, 1217.3 $[2M+H]^+$.

Ejemplo 19Preparación de compuesto 21A

[000245] Preparación de (21-3): Una solución de 21-1 (4.7 g, 11.2 mmol; preparado de acuerdo al procedimiento Villard *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* (2008) 16:7321-7329) y Et₃N (3.4 mL, 24.2 mmol) en THF (25 mL) se adicionó gota a gota durante 1 h a una solución agitada de *N,N*-diisopropilfosforodichloridita (1.0 mL, 5.5 mmol) en THF (35 mL) a -75 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo aceitoso se purificó en columna de gel de sílice con EtOAc/hexanos (2-20% de gradiente) para dar 21-3 (1.4 g, 26%).

[000246] Preparación de (21-4): A una solución de 21-2 (50 mg, 0.08 mmol) y 21-3 (110 mg, 0.11 mmol) en CH₃CN (1.0 mL) se adicionó 5-(etiltio)tetrazol (0.75 mL, 0.16 mmol; 0.25 M en CH₃CN). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió a -40°C, y se adicionó una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (37 mg, 0.16 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se extinguió con solución de Na₂S₂O₃ al 7% en NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se diluyó con EtOAc, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄. El solvente se evaporó, y el residuo se purificó en columna de gel de sílice con EtOAc/hexanos (30-100% de gradiente) para dar 21-4 (52 mg, 45%).

[000247] Preparación de (21A): Una solución de 21-4 (52 mg, 0.036 mmol) en MeCN (0.5 mL) y HCl (45 µL; 4 N en dioxano) se agitó 20 h a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con MeOH, y los solventes se evaporaron. El residuo se co-evaporó con tolueno y purificó en una columna de gel de sílice con MeOH/CH₂Cl₂ (gradiente de 4-10%) para dar 21A (14 mg, 51%). ESI-LCMS: m/z = 702 [M+H]⁺.

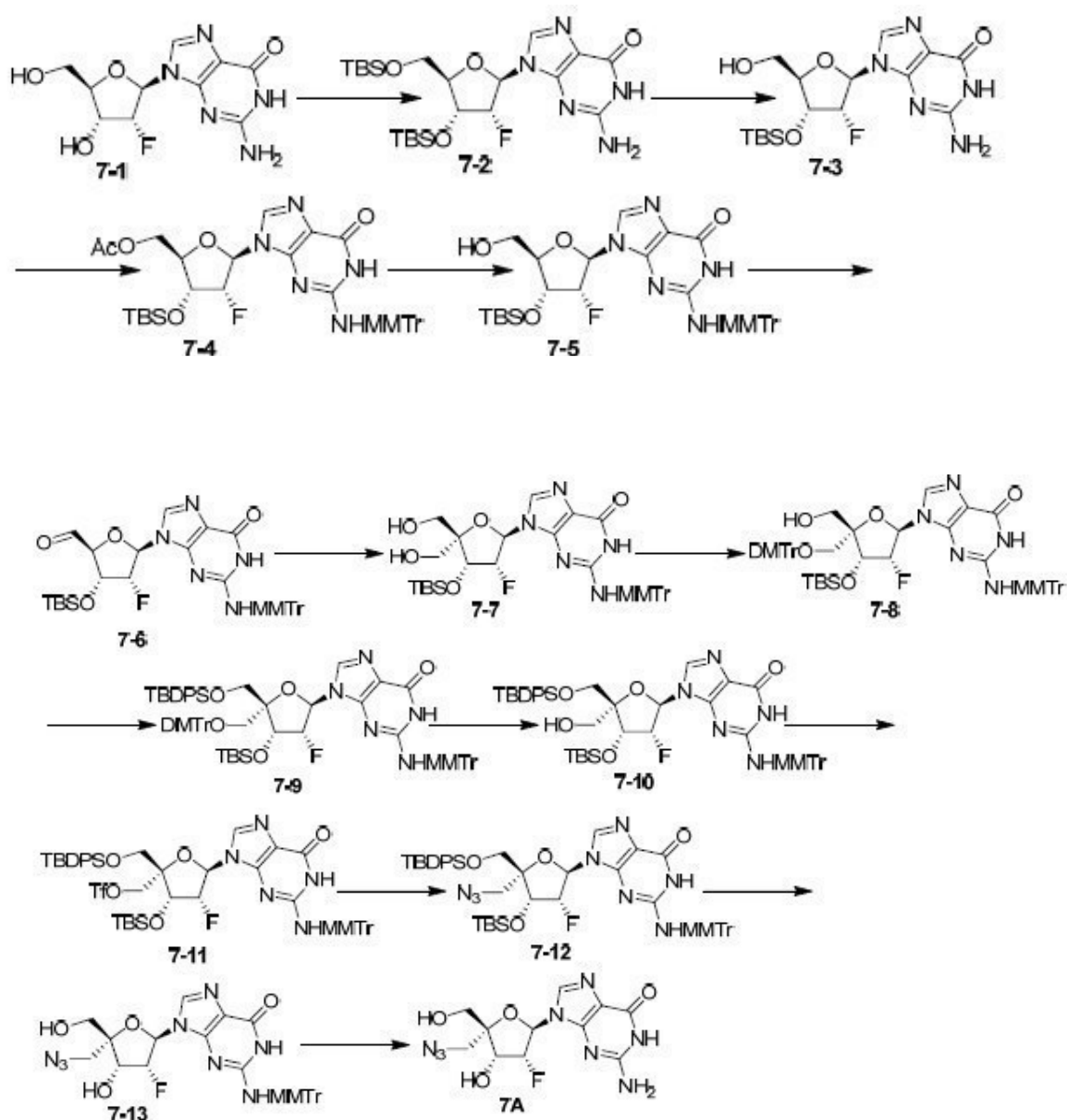
Ejemplo 20Preparación de compuesto 22A

[000248] Preparación de (22-2): Una mezcla de 22-1 (0.14 g, 0.24 mmol; preparada de acuerdo al procedimiento descrito en WO 2008/082601, filed Dec. 28, 2007) y 21-2 (120 mg, 0.2 mmol) se volvió anhidra al evaporar con piridina y luego disolver en piridina (3 mL). Se adicionó gota a gota cloruro de pivaloilo (48 μ L) a -15°C . La mezcla se agitó a -15°C durante 2 h. La reacción se extinguió con solución acuosa saturada NH_4Cl y se diluyó con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 . Los solventes se evaporaron, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice con EtOAc/hexanos (gradiente de 30-100%) para dar 22-2 (50 mg, 24%).

[000249] Preparación de (22-3): Una mezcla de 22-2 (43 mg; 0.04 mmol) en CCl_4 (0.8 mL), clorhidrato de éster isopropílico de L-valina (20 mg, 0.12 mmol) y Et_3N (33 μ L, 0.24 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, y se secó con Na_2SO_4 . Los solventes se evaporaron, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice con i-PrOH/ CH_2Cl_2 (gradiente de 2-10%) a 22-3 (35 mg, 75%).

[000250] Preparación de (22A): Una solución de 22-3 (35 mg, 0.03 mmol) en MeCN (0.4 mL) y HCl (40 μ L; 4 N en dioxano) se agitó 4 h a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con la adición de MeOH, y los solventes se evaporaron. El residuo se co-evaporó con tolueno y purificó en una columna de gel de sílice con MeOH/ CH_2Cl_2 (gradiente de 4-10%) para dar 22A (11 mg, 56%). ESI-LCMS: $m/z = 655 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 21Preparación de compuesto 7^a



[000251] Preparación de (7-2): A una solución de 7-1 (20.0 g, 70.1 mmol) en piridina anhidra (230 mL) se adicionó imidazol (19.1 g, 280.7 mmol) y TBSCl (42.1 g, 280.7 mmol) a 25°C. La solución se agitó a 25°C durante 15 h. La mezcla se concentró a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en EA. Se obtuvo un sólido blanco y se filtró. La torta de filtro se concentró a sequedad para dar 7-2 (30.1g, 83%) como un sólido blanco.

[000252] Preparación de (7-3): 7-2 (30.1 g, 58.7 mmol) se disolvió en THF (120 mL) y H₂O (80 mL). Se adicionó HOAc (260 mL), y entonces se agitó a 80°C durante 13 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EA y se filtró. La torta de filtro se concentró a sequedad para dar 7-3 (20.1 g, 86%) como un sólido blanco.

[000253] Preparación de (7-4): 7-3 (20.1 g, 50.4 mmol) se disolvió en piridina anhidra (200 mL). Se adicionó Ac₂O (7.7 g, 75.5 mmol) y luego se agitó a 25°C

durante 18 h. Se adicionaron MMTTrCl (46.5 g, 151.1 mmol) y AgNO₃ (25.5 g, 151.1 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 15 h. La reacción se extinguió con agua. La mezcla se concentró a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en EA. La solución se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró en vacío a sequedad. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) para dar 7-4 (21.5 g, 60%) como una espuma blanca.

[000254] Preparación de (7-5): 7-4 (4.3 g, 6.0 mmol) se disolvió en NH₃/MeOH (40 mL). La mezcla se agitó a 25°C durante 20 h. La solución se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) para dar 7-5 (3.1 g, 76.5%) como un sólido amarillo.

[000255] Preparación de (7-6): A una solución de 7-5 (3.1 g, 4.6 mmol) en DCM anhidro (50 mL) se adicionó reactivo de Dess-Martin (3.5 g, 8.2 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se extinguió con solución saturada de NaHCO₃ y Na₂S₂O₃. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó para dar 7-6 crudo (2.8 g) como una espuma amarilla.

[000256] Preparación de (7-7): A una solución de 7-6 (2.8 g, 4.2 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se adicionó HCHO al 37% (2.7g, 33.5 mmol) y solución acuosa de NaOH 2.0 N (3.0 mL, 6.0mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a 25°C. La mezcla se trató con EtOH (20 mL) y NaBH₄ (2.5 g, 66.9 mmol) y se agitó durante 30 mins. La reacción se extinguió con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EA (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica concentrada se purificó en columna de gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) para dar 7-7 (2.1g, 72.4%) como un sólido amarillo.

[000257] Preparación de (7-8): A una solución de 7-7 (2.1 g, 3.0 mmol) en DCM (20 mL) se adicionó piridina (5 mL) y DMTrCl (1.0 g, 3.0 mmol) a 0°C. La solución se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se trató con MeOH (8 mL), y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) para dar 7-8 (1.1 g, 36.7%) como un sólido amarillo.

[000258] Preparación de (7-9): A una solución de 7-8 (1.1 g, 1.1mmol) en piridina anhidra (10 mL) se adicionó TBDPSCI (0.9 g, 3.3 mmol) y AgNO₃ (0.6 g, 3.3 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 15 h. El sólido se removió por filtración, y el filtrado se concentró a baja presión. El residuo se disolvió en EA. La solución resultante se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄

y concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 2% en DCM) para dar 7-9 (1.2 g, 88.2%) como una espuma blanca.

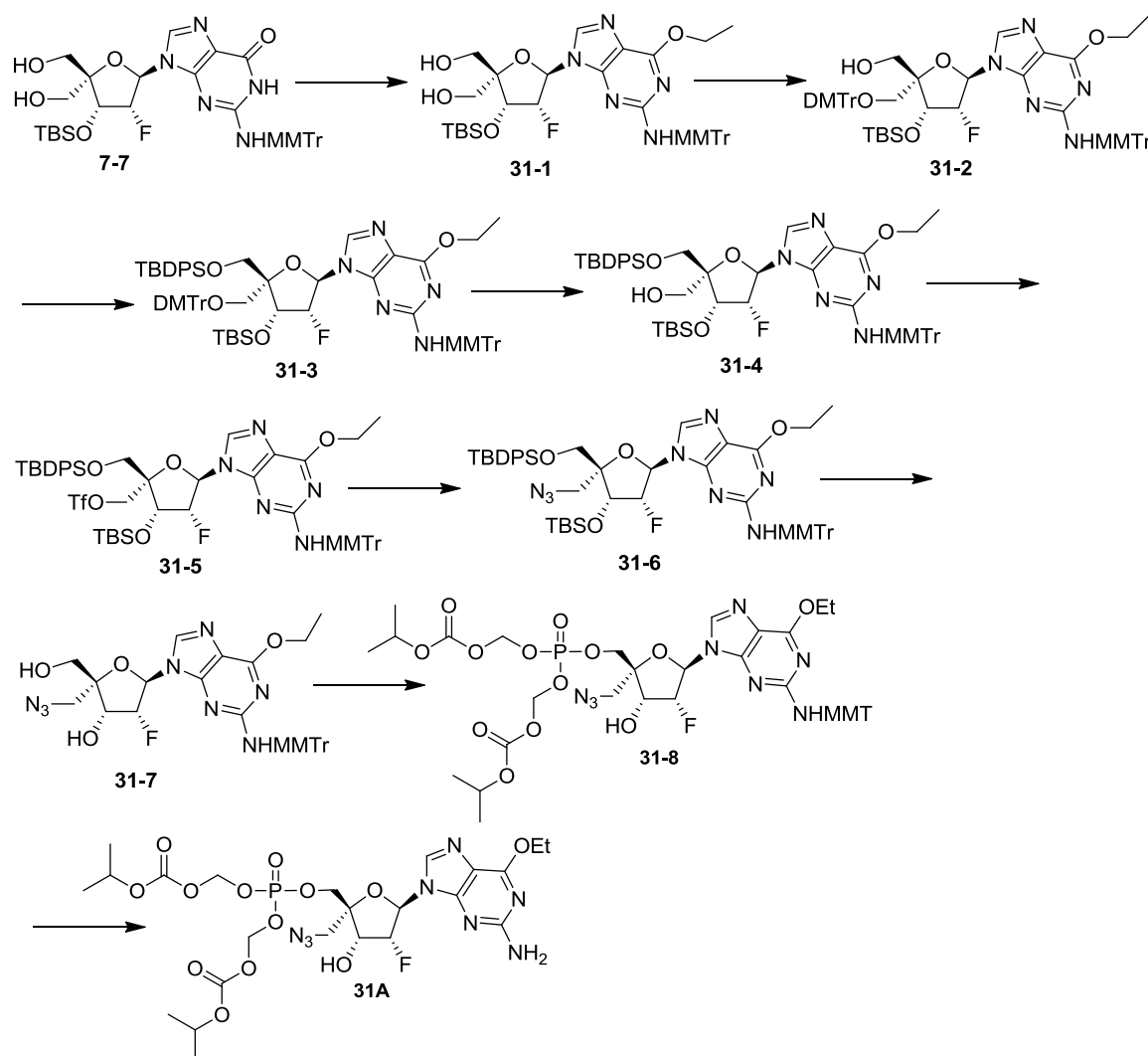
[000259] Preparación de (7-10): A una solución de 7-9 (1.2 g, 1.0 mmol) en DCM anhidro (15 mL) se adicionó Cl_2CHCOOH (0.6 mL) a -78°C . La mezcla se agitó a -20°C durante 1 h. La reacción se extinguió con NaHCO_3 acuoso saturado y se extajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y concentró a baja presión. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) para dar 7-10 (693 mg, 76.3%) como una espuma blanca.

[000260] Preparación de (7-11): A una solución de 7-10 (693 mg, 0.74 mmol) en DCM anhidro (25 mL) y piridina (291 mg, 3.70 mmol) se adicionó Tf_2O (312 mg, 1.1 mmol) en DCM (1 mL) gota a gota a 0°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 15 mins. La reacción se extinguió con agua con hielo. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para dar 7-11 (442 mg, crudo) como una espuma amarilla.

[000261] Preparación de (7-12): A una solución de 7-11 (442 mg, 0.41 mmol) en DMF anhidra (5 mL) se adicionó NaN_3 (134 mg, 2.1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con EA (20 mL, 2x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y concentró a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 1% en DCM) para dar 7-12 puro (313 mg, 78.6%) como una espuma blanca.

[000262] Preparación de (7-13): Una mezcla de 7-12 (313 mg, 0.32 mmol) y NH_4F (240 mg, 6.5 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se removió por filtración. El solvente se removió bajo presión reducida, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para dar 7-13 (102 mg, 52%) como una espuma blanca.

[000263] Preparación de (7A): 7-13 (102 mg, 0.17 mmol) se disolvió en CH_3COOH (80%). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (MeOH al 5% a 10% en DCM) para dar el producto crudo (67 mg). El producto crudo se purificó por prep-HPLC (NH_4HCO_3 al 0.1% en agua y CH_3CN) para dar 7A (37.5 mg, 66%) como un sólido blanco. MS: m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 22Preparación de compuesto 31A

[000264] Preparación de (31-2): A una solución agitada de 7-7 (1.92 g, 27.3 mmol), PPh₃ (1.43 g, 54.7 mmol), EtOH (0.25 g, 54.7 mmol) en dioxano anhidro (20 mL) se adicionó DIAD (1.11 g, 54.7 mmol) gota a gota a 0°C. La solución se agitó a 25°C durante 15 h. La reacción se extinguió con agua y se extrajo con EA. La mezcla se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró in vacuum a sequedad, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 2% a 5% en DCM) para dar 31-1 (1.43 g, 71%) como una espuma blanca.

[000265] Preparación de (31-2): A una solución agitada de 31-1 (1.43 g, 19.6 mmol) en DMF (15 mL) se adicionó TEA (0.59 g, 58.8 mmol) y DMTrCl (0.99 g, 29.4 mmol) a 0°C. La solución se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se trató con MeOH (1 mL), y se diluyó con EA. La solución se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre NaSO₄ anhidro, y concentró a sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) para

dar 31-2 (1.13 g, 56%) como un sólido amarillo.

[000266] Preparación de (31-3): A una solución agitada de 31-2 (1.13 g, 1.1 mmol) en piridina anhidra (10 mL) se adicionó TBDPSCI (0.91 g, 3.3 mmol) y AgNO_3 (0.61 g, 3.3 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 15 h. El sólido se removió por filtración, y el filtrado se diluyó con EA (50 mL). La solución se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y concentró a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) para dar 31-3 (1.22 g, 88%) como una espuma blanca.

[000267] Preparación de (31-4): A una solución agitada de 31-3 (1.22 g, 1.0 mmol) en DCM anhidro (15 mL) se adicionó Cl_2CHCOOH (0.6 mL) a -78°C. La mezcla se agitó a -20°C durante 1 h. La reacción se extinguió con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 2% en DCM) para dar 31-4 (0.52 g, 56%) como una espuma blanca.

[000268] Preparación de (31-5): A una solución agitada de 31-4 (0.52 g, 0.5 mmol) en DCM anhidro (15 mL) y piridina (0.21 g, 2.5 mmol) se adicionó Tf_2O (0.30 g, 1.0 mmol) en DCM (1 mL) gota a gota a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 mins. La reacción se extinguió con agua con hielo. La capa orgánica se separó y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y concentró a baja presión para dar 31-5 (442 mg crudo) como una espuma amarilla.

[000269] Preparación de (31-6): A una solución agitada de 31-5 (442 mg, 0.4 mmol) en DMF anhidro (5 mL) se adicionó NaN_3 (131 mg, 2.0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se extinguió con agua y extrajo por EA (20 mL, 2x). La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 . La fase orgánica se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 1% en DCM) para dar 31-6 (352 mg, 88%) como una espuma blanca.

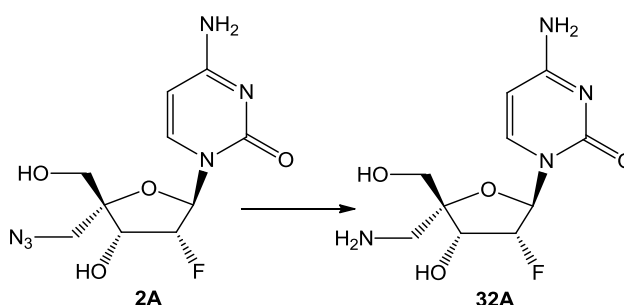
[000270] Preparación de (31-7): Una mezcla de 31-6 (352 mg, 0.35 mmol) y NH_4F (392 mg, 10.6 mmol) en MeOH (10 mL) se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se removió por filtración. El solvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 2% a 5% en DCM) para dar 31-7 crudo (151 mg). El producto crudo se purificó por prep-HPLC (NH_4HCO_3 al 0.1% en agua y CH_3CN) para dar 31-7 (71.5 mg, 32%) como un sólido blanco. MS: m/z 641 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[000271] Preparación de (31-8): Una mezcla de 31-7 (64 mg, 0.1 mmol) y bis(pivaloiloximetil)fosfato, después de volverse anhidra al evaporar con tolueno, se disolvió en CH₃CN (1 mL) y se enfrió a 0°C. Se adicionaron BopCl (40 mg, 0.15 mmol) y NMI (40 µL, 0.5 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Se adicionó EtOAc, y la mezcla se lavó con ácido cítrico acuoso 0.5 N, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, y entonces se secó con Na₂SO₄. Los solventes se removieron, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice con *i*-PrOH al 3% en CH₂Cl₂ a 31-8 (38 mg, 40%).

[000272] Preparación de (31A): Una solución de 31-8 (30 mg, 0.03 mmol) en CH₃CN (0.3 mL) y HCl (30 µL; dioxano 4 N) se agitó a temperatura ambiente durante 100 mins. La reacción se extinguió con EtOH, y la mezcla se evaporó. El residuo crudo se purificó en una columna de gel de sílice con *i*-PrOH/CH₂Cl₂ (gradiente de 3-10%) para dar 31A (10 mg, 50%). ESI-LCMS: *m/z* = 681 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

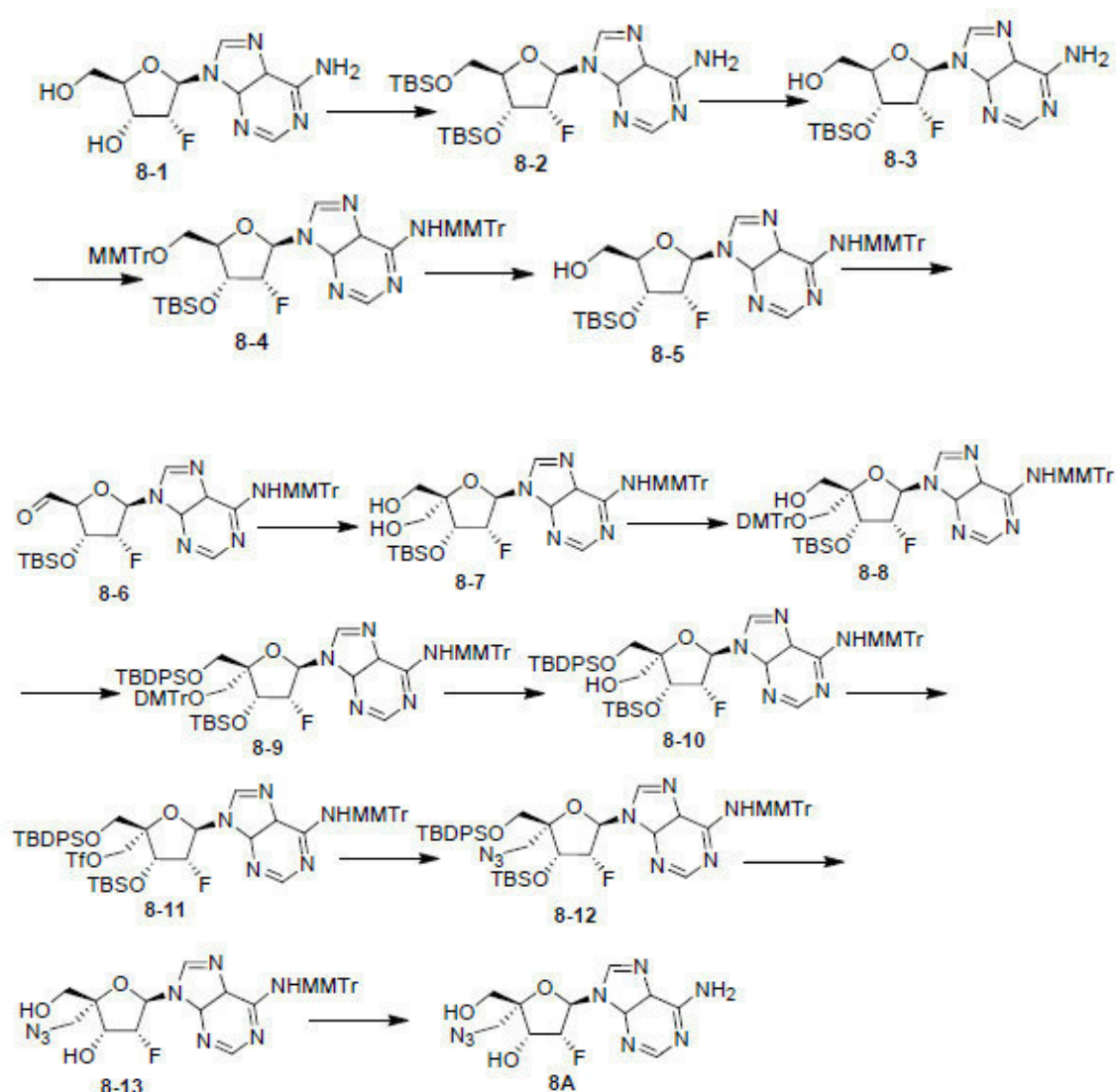
Preparación de compuesto 32A



[000273] Se hidrogenó 2A (30 mg, 0.1 mmol) en MeOH sobre Pd al 10%/C a presión normal. El catalizador se filtró, y el filtrado se purificó por RP HPLC en una columna Synergy 4 micron Hydro-RP (Phenominex). Para elución se usó un gradiente lineal de MeOH en amortiguador de acetato de trietilamonio 50mM de 0 a 20% (pH 7.5). Las fracciones correspondientes se combinaron, se concentraron y liofilizaron (3x) para remover el exceso de amortiguador para producir 32A (17 mg, 63%). ESI-LCMS: *m/z* = 275.2 [M+H]⁺, 297.1 [M+Na]⁺.

Ejemplo 24

Preparación de compuesto 8^a



[000274] Preparación de (8-2): A una solución de 8-1 (3.0 g, 11.15 mmol) en piridina anhidra (90 mL) se adicionó imidazol (3.03 g, 44.59 mmol) y TBSCl (6.69 g, 44.59 mmol) a 25°C bajo atmósfera de N₂. La solución se agitó a 25°C durante 15 h. La solución se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EA. La solución se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El solvente se removió a baja presión para dar 8-2 crudo (4.49 g, 90%) como un sólido blanco.

[000275] Preparación de (8-3): A una solución agitada de 8-2 (3.5 g, 7.04 mmol) en una mezcla de EA y EtOH (1:1, 55 mL) se adicionó TsOH (10.7 g, 56.34 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 30°C durante 8 h. Se adicionó agua (30 mL), y la solución se removió a sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 10% en DCM) para dar 8-3 (1.75 g, 65%) como una espuma blanca.

[000276] Preparación de (8-4): A una solución de 8-3 (3.4 g, 8.88 mmol) en piridina anhidra (17 mL) se adicionó colidina (4.3 g, 35.51 mmol), AgNO₃ (5.50 g,

35.51 mmol) y MMTrCl (8.02 g, 26.63 mmol) a 25°C bajo N₂. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. Se adicionó MeOH (20 mL), y el solvente se removió a sequedad a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA al 10% en PE) para dar 8-4 (5.76 g, 70%) como una espuma blanca.

[000277] Preparación de (8-5): A una solución de 8-4 (2.0 g, 2.16 mmol) en DCM anhidro (10 mL) se adicionó Cl₂CHCOOH (2.8 g, 21.57 mmol) gota a gota a -78°C. La mezcla se calentó a -10°C y se agitó a esta temperatura durante 20 mins. La reacción se extinguió con NaHCO₃ saturado a -10°C. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La solución se concentró a baja presión. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (EA al 10% en PE) para dar 8-5 (0.99 g, 70%) como una espuma blanca.

[000278] Preparación de (8-6): A una solución agitada de 8-5 (3.5 g, 5.34 mmol) en DMSO anhidro (35 mL) se adicionó DCC (3.30 g, 16.03 mmol) y Py·TFA (1.03 g, 5.34 mmol). La mezcla se agitó a 30°C durante 1 h. La reacción se extinguió con agua fría a 0°C, y se extrajo con EA (3 x 60 mL). El precipitado se filtró. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (3x) y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró a baja presión para dar 8-6 crudo (3.5 g) como un aceite amarillo.

[000279] Preparación de (8-7): A una solución agitada de 8-6 (3.5 g, 5.34 mmol) en MeCN (35 mL) se adicionó HCHO al 37% (11.1 mL) y TEA (4.33 g, 42.7 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se trató con EtOH (26 mL) y NaBH₄ (3.25 g, 85.5 mmol) y luego se agitó durante 30 mins. La reacción se extinguió con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EA (3 x 60 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, y concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna (de EA al 10% en PE a DCM al 50% en PE) para dar 8-7 (1.46 g, 40%) como un sólido blanco.

[000280] Preparación de (8-8): A una solución agitada de 8-7 (1.85 g, 2.7 mmol) en piridina (24 mL) y DCM (9.6 mL) se adicionó DMTrCl (1.3 g, 3.9 mmol) a -35°C bajo atmósfera de N₂. La solución se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se trató con MeOH (15 mL) y concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA en PE de 10% a 30%) para dar 8-8 (1.60 g, 60%) como un sólido blanco.

[000281] Preparación de (8-9): A una solución de 8-8 (1.07 g, 1.08 mmol) en piridina anhidra (5 mL) se adicionó AgNO₃ (0.65 g, 3.79 mmol) y TBDPSCI (1.04 g, 3.79 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. El solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EA (50 mL). La solución resultante se

lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, y concentró a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA al 10% en PE) para dar 8-9 (0.93 g, 70%) como una espuma blanca.

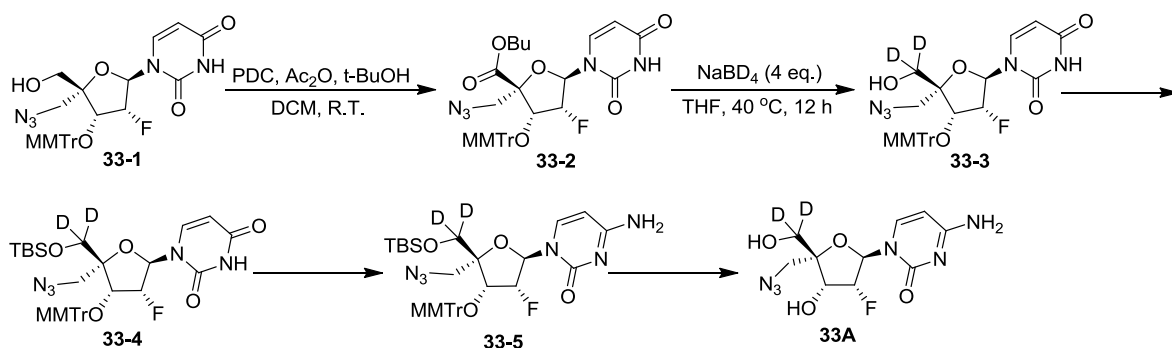
[000282] Preparación de (8-10): A una solución agitada de 8-9 (1 g, 0.82 mmol) en DCM anhidro (13.43 mL) se adicionó Cl_2CHCOOH (2.69 mL) a -78°C . La mezcla se agitó a -10°C durante 20 mins. La reacción se extinguió con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y concentró a baja presión. La fase orgánica se purificó por cromatografía en columna (MeOH en DCM de 0.5% a 2%) para dar 8-10 (0.48 g, 65%) como un sólido.

[000283] Preparación de (8-11): A una solución enfriada con hielo de 8-10 (0.4 g, 0.433 mmol) en DCM anhidro (2.7 mL) se adicionó piridina (171 mg, 2.17 mmol) y Tf_2O (183 mg, 0.65 mmol) gota a gota a -35°C . La mezcla se agitó a -10°C durante 20 mins. La reacción se extinguió con agua con hielo y se agitó durante 30 mins. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y concentró a baja presión para dar 8-11 crudo (0.46 g), que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional.

[000284] Preparación de (8-12): A una solución de 8-11 (0.46 g, 0.43 mmol) en DMF anhidra (2.5 mL) se adicionó NaN_3 (42 mg, 0.65 mmol). La mezcla se agitó a 30°C durante 16 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EA (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y concentraron a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA en PE de 5% a 15%) para dar 8-12 (0.31 g, 70%) como un sólido.

[000285] Preparación de (8-13): A una solución de 8-12 (0.31 g, 0.33 mmol) en MeOH (5 mL) se adicionó NH_4F (0.36 g, 9.81 mmol) a 70°C . La mezcla se agitó a esta temperatura durante 24 h. La mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (MeOH en DCM de 0.5% a 2.5%) para dar 8-13 (117 mg, 60%) como un sólido blanco.

[000286] Preparación de (8A): 8-13 (300 mg, 0.50 mmol) se disolvió en 80% de HOAc (20 mL). La mezcla se agitó a 55°C durante 1 h. La reacción se extinguió con MeOH y concentró a baja presión. El residuo se purificó por prep-HPLC para dar 8A (100 mg, 61.3%) como un sólido blanco. ESI-LCMS: m/z 325.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 25Preparación de compuesto 33A

[000287] El compuesto 33-3 se preparó de acuerdo al esquema proporcionado anteriormente. Se puede obtener el compuesto 33A usando métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo aquellos descritos en la Publicación U.S. No. 2012/0071434, presentada el 19 de Septiembre del 2011.

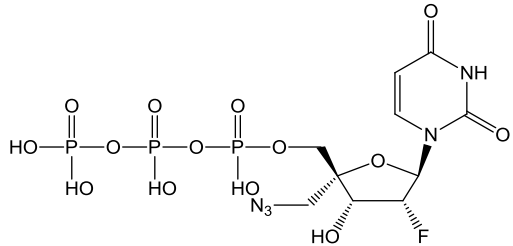
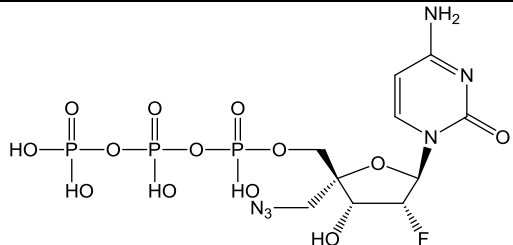
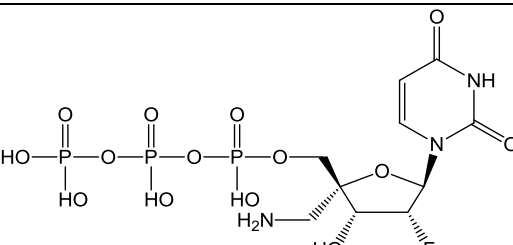
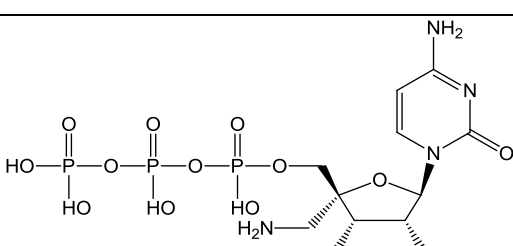
Ejemplo 26Preparación de compuestos de trifosfato

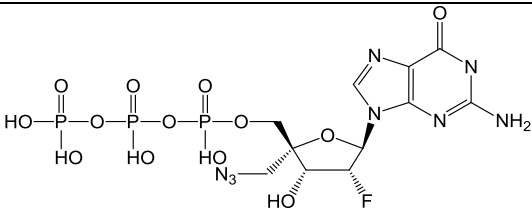
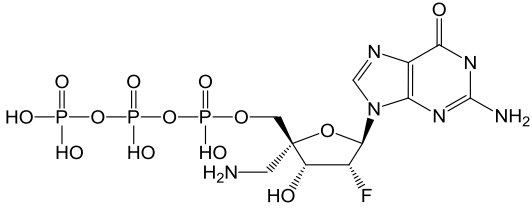
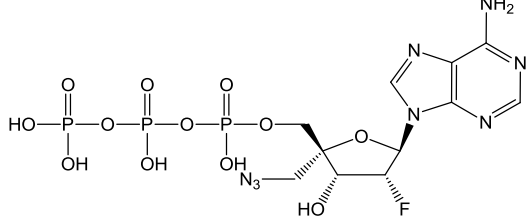
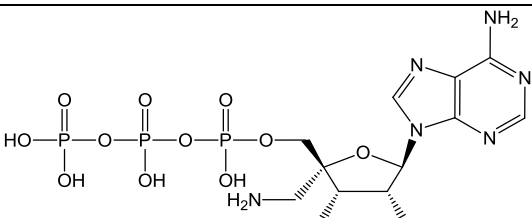
[000288] Compuestos 3A, 4A, 9A y 11A: se disolvió nucleósido seco (0.05 mmol) en una mezcla de $\text{PO}(\text{OMe})_3$ (0.7 mL) y piridina (0.3 mL). La mezcla se evaporó in vacuum durante 15 mins a una temperatura de baño de 42°C , y luego se evaporó a temperatura ambiente. Se adicionó N-metilimidazol (0.009 mL, 0.11 mmol) seguido por POCl_3 (9 μL , 0.11 mmol), y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 40 mins. La reacción se controló por LCMS y se monitorizó por la aparición del correspondiente nucleósido 5'-monofosfato. Después de que se logró una transformación de más de 50%, se adicionó sal de tetrabutilamonio de pirofosfato (150 mg), seguido por DMF (0.5 mL) para obtener una solución homogénea. Después 1.5 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (10 mL) y se cargó en una columna HiLoad 16/10 con Q Sepharose High Performance. La separación se hizo en un gradiente lineal de NaCl de 0 a 1N en amortiguador TRIS 50 mM (pH7.5). El trifosfato se eluyó a 75-80%B. Las fracciones correspondientes se concentraron. Se logró la desalación por RP HPLC en una columna Synergy 4 micron Hydro-RP (Phenomenex). Se usó para la elución un gradiente lineal de metanol de 0 a 30% en amortiguador de acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7.5). Las fracciones correspondientes se combinaron, se concentraron y liofilizaron 3 veces para remover el exceso de amortiguador.

[000289] Compuestos 5A, 6A, 10A y 12A: El nucleósido 5'-trifosfatos con un

grupo 4'-azidoalquilo se disolvieron en agua (0.1 mL), metanol (3 mL) se adicionó seguido por Pd al 10%/C (3 mg). Se burbujeó hidrógeno a través de la solución durante 2 h. El catalizador se filtró, y el filtrado se purificó por RP HPLC en una columna Synergy 4 micron Hydro-RP (Phenomenex). Se usó para le elución un gradiente lineal de metanol de 0 a 20% en amortiguador de acetato de trietilamonio 50mM (pH 7.5). Las fracciones correspondientes se combinaron, se concentraron y liofilizaron 3 veces para remover el exceso de amortiguador.

Tabla 1 – Trifosfatos obtenidos del ejemplo 25

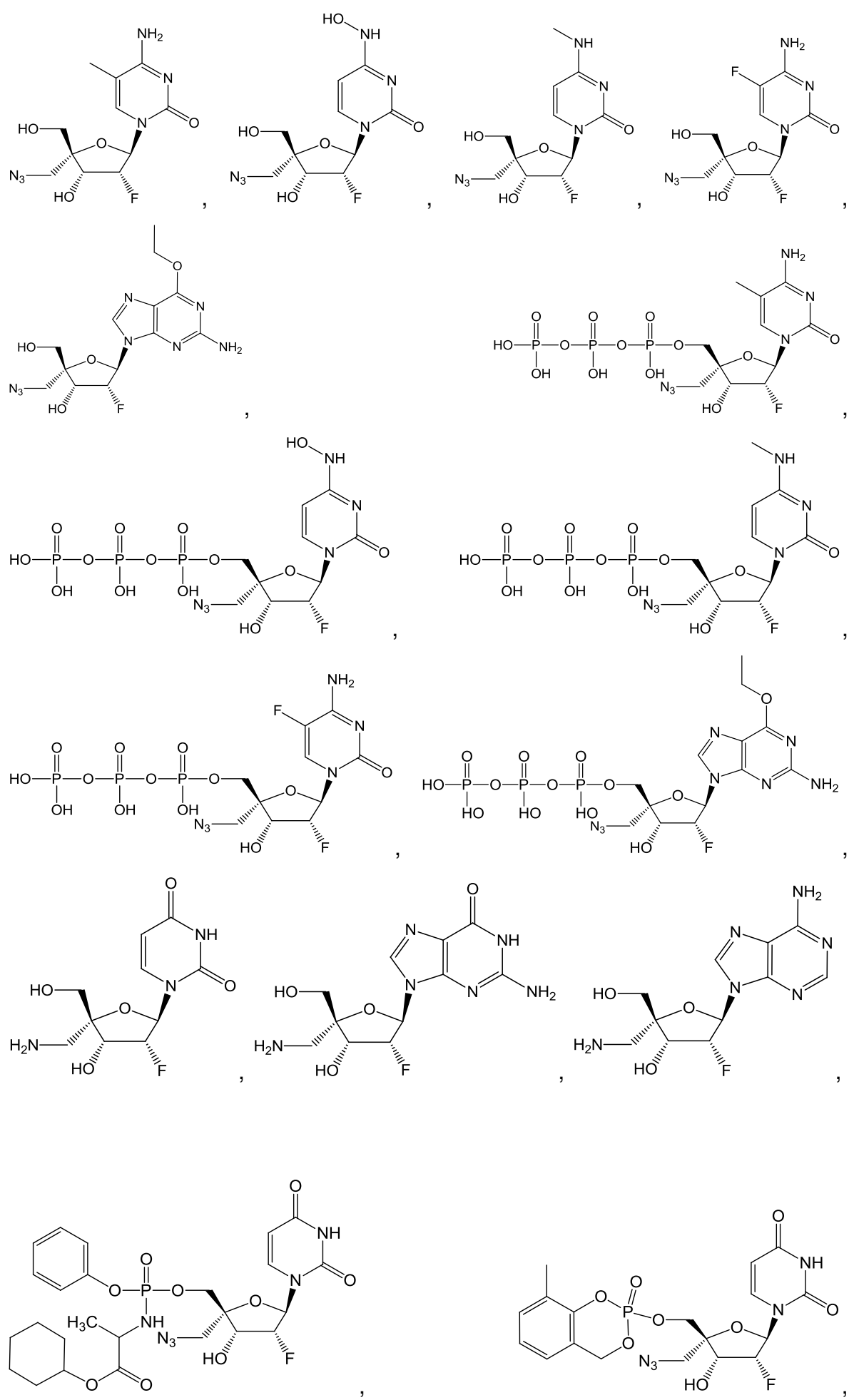
Compuesto	RMN 31P Pα	RMN 31P Pβ	RMN 31P Pγ	MS (M-1)
 3A	- 10.95(d)	-23.38(t)	- 11.97(d)	540.4
 4A	-5.36(d)	-20.72(t)	- 11.40(d)	539.3
 5A	-6.68 -6.81(d)	-22.25(t)	-11.79 - 11.92(d)	514.0
 6A	-5.95 -6.06(d)	-21.38(t)	-11.53 - 11.65(d)	513

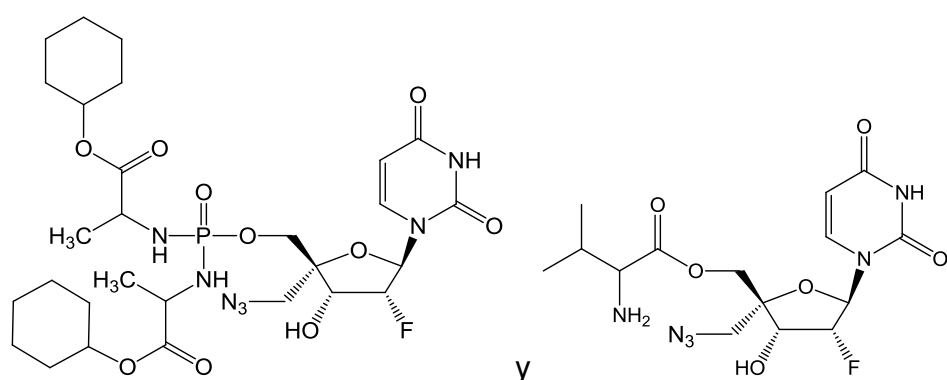
 9A	-10.31 - 10.44(d)	-23.08(t)	-11.62 - 11.84(d)	579
 10A	-9.94 - 10.06(d)	-23.83(t)	-11.77 - 11.89(d)	553
 11A	-10.79 - 10.91(d)	-23.24(t)	-11.80 - 11.92(d)	563.0
 12A	-6.48 -6.60(d)	-22.13(t)	-11.76 - 11.88(d)	537.0

Ejemplo 27

Compuestos adicionales

[000290] Las síntesis anteriores son de ejemplo y se pueden usar como un punto de inicio para preparar un gran número de compuestos adicionales. Los ejemplos de compuestos de la fórmula (I) que se pueden preparar de varias maneras, incluyendo aquellas rutas de síntesis mostradas y descritas en la presente, se proporcionan a continuación. Aquellos expertos en la técnica serán capaces de reconocer modificaciones de las síntesis descritas y contemplar rutas en base a las descripciones de la presente; todas estas modificaciones y rutas alternas están dentro del alcance de las reivindicaciones.





Ejemplo 28

Ensayo de RSV

[000291] El replicón subgenómico 395 HeLa de RSV se autorizó de Apath (Brooklyn, NY) y se desarrolló inicialmente por el Dr. Mark Meeples del Centro para Vacunas e Inmunidad, el Instituto de Investigación en el Hospital Nacional de Niños en Columbus, Ohio. Para generar el replicón subgenómico de RSV, se suprimieron tres genes de glicoproteína, aquellos para SH, G y H, de un ADNc antigénico de RSV (rg) que expresa GFP recombinante de longitud completa. En su lugar, se insertó un gen de blasticidina-S-deaminasa (BSD). A través de múltiples pasos, el replicón de RSV se estableció en células HeLa. Las células 395 HeLa se cultivaron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contiene 4500 mg/L de D-glucosa, L-glutamina, y 110 mg/L de piruvato sódico (Invitrogen, Cat. # 11995 040). El medio se complementó adicionalmente con suero bovino fetal al 10% (v/v) (FBS) (Mediatech, Cat. # 35-010-CV), 1% (v/v) de penicilina/estreptomicina (Mediatech, Cat. # 30 002 CI), y 10 µg/ml de Blasticidina (BSD) (Invivogen, Cat. Código ant-bl-1). Las células se mantuvieron a 37°C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5%.

[000292] La determinación de la concentración inhibitoria al 50% (EC₅₀), de la concentración inhibitoria al 90% (EC₉₀) y de la concentración citotóxica al 50% (CC₅₀) en las células con replicón de RSV se realizó por el siguiente procedimiento. En el primer día, 5000 células de replicón de RSV se colocan en una placa de 96 concavidades. Al siguiente día, los compuestos que se van a probar se solubilizaron en DMSO al 100% a 100X la concentración final deseada de prueba. Cada compuesto se diluyó en serie (1:3) hasta 9 concentraciones distintas. Los compuestos en DMSO al 100% se redujeron a DMSO al 10% (v/v) al diluir 1:10 en medio de cultivo celular. Una muestra de 10 µl de los compuestos diluidos a DMSO 10% (v/v) con medio de cultivo celular se usó para tratar las células de replicón de RSV en el formato de 96 concavidades. La concentración

final de DMSO fue 1% (v/v). Las células se incubaron con los compuestos durante 7 días a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5%. En cada ensayo, se incluyó control positivo que se caracterizó previamente en el ensayo de replicón de RSV.

[000293] El sistema de ensayo de luciferasa de *Renilla* (Promega, Cat. # E2820) se usó para medir la actividad anti-replicón de RSV. Las placas de ensayo se ajustaron como se señala anteriormente. Se registró la luminiscencia usando un contador multimarca Perkin Elmer Victor3V. La EC₅₀, la concentración del fármaco requerida para reducir el ARN del replicón de RSV por 50% en relación al valor de control de células no tratadas, se calculó de la gráfica de porcentaje de reducciones del valor de densidad óptica (OD) contra las concentraciones de fármaco usando la función de previsión de Microsoft Excel.

[000294] Se usó el ensayo de proliferación de células 395 HeLa (Promega;. Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTiter-Glo, Cat # G7572) para medir la viabilidad celular. El ensayo de viabilidad celular luminiscente Cell CellTiter Glo^{MR} es un método homogéneo para determinar el número de células viables en cultivo en base a la cuantificación del ATP presente, que señala la presencia de células metabólicamente activas. Las placas de ensayo se establecieron en el mismo formato como se señala anteriormente para el ensayo de replicón. Se adicionó el reactivo CellTiter Glo (100 µl) a cada concavidad y se incubó a temperatura ambiente durante 8 minutos. La luminiscencia se registró usando un contador multimarca Perkin Elmer Victor3V. La CC₅₀, la concentración del fármaco requerida para reducir las células viables por 50% en relación al valor de control de células no tratadas, se calculó de la gráfica de porcentajes de reducción del valor de luminiscencia contra las concentraciones de fármaco usando la función de previsión de Microsoft Excel.

[000295] La Tabla A1 incluye compuestos con un valor EC₅₀ que es menor de 1 µM. La Tabla A2 incluye compuestos con un valor EC₅₀ que es igual o mayor a 1 µM y menor de 50 µM. Otros compuestos probados descritos en la presente tienen un valor EC₅₀ de 50 µM o mayor.

Tabla A1

Compuesto
2A
13A
14A
15A

Compuesto
16A

Tabla A2

Compuesto
7A
17A
18A
19A
20A

Compuesto
21A
22A
23A
28A

[000296] Se llevaron a cabo ensayos normales de polimerasa de RSV en la presencia de 3 µL de extracto de células infectadas con RSV en un amortiguador de reacción que contiene tris-acetato 50 mM pH 8, K-acetato 120 mM, MgCl₂ 4.5 mM, 5% de glicerol, EDTA 2 mM, 50 ug/ml de BSA, y TDT 3 mM. Se usaron concentraciones variables de los compuestos de prueba para iniciar la síntesis de ARN durante 120 min a 30°C, y se usó como trazador ³³P GTP radioactivo (15 uCi). La reacción se detuvo al adicionar EDTA 50 mM, y las muestras de ARN se purificaron a través de columnas de giro de exclusión de tamaño G-50 y extracción con fenol-cloroformo. Los productos de ARN radiomarcados se resolvieron por electroforesis en un gel de poliacrilamida-TBE al 6%, y se visualizaron y se cuantificaron después de que se exponen en una pantalla PhosphorImager. Se llevaron a cabo experimentos de inhibición de polimerasa (IC₅₀) de la misma manera en la presencia de concentración creciente de los compuestos de prueba.

[000297] La tabla A3 incluye compuestos con un valor IC₅₀ que es menor de 1 µM en contra la polimerasa. La tabla A4 incluye compuestos con un valor IC₅₀ que es igual o mayor que 1 µM y menor que 50 µM contra la polimerasa. Otros compuestos probados descritos en la presente tienen un valor de IC₅₀ de 50 µM o mayor contra la polimerasa.

Tabla A3

Compuesto
3A
4A

Compuesto
11A
12A

Tabla A4

Compuesto
5A

Compuesto
6A

Ejemplo 29Ensayo en placa de virus-3 de parainfluenza (PIV-3)

[000298] Se cultivaron células MA-104 en placas de 24 concavidades a una confluencia de 90% en presencia de medio esencial mínimo (MEM) complementado con suero bovino fetal al 10% y antibióticos (C-EMEM). Las células entonces se lavaron dos veces con medio esencial mínimo no completo (NC-EMEM). Los artículos de prueba se disolvieron en DMSO a una concentración inicial de 10 mM.

[000299] Una alícuota de 0.5 mL del artículo de prueba en varias concentraciones entonces se inoculó en concavidades en triplicado y se incubó durante 60 minutos a 37°C con CO₂ al 5% durante la difusión del artículo de prueba en las células MA-104. Después del período de incubación, se descongeló una solución concentrada de PIV tipo 3 humano y se diluyó con NC-EMEM para lograr una concentración viral de 10⁴ pfu/mL. Una alícuota de 0.1 ml entonces se inoculó en todas las concavidades excepto para las concavidades de control de toxicidad de artículo de prueba y negativo. En la infección, las placas se incubaron durante 72 h a 37°C en CO₂ al 5%. Después de la incubación, las placas se examinaron bajo microscopía para registrar la citotoxicidad. Los sobrenadantes recolectados para cuantificación viral usando un ensayo de placa normal usando células MA-104 como las células indicadoras.

[000300] Para realizar el ensayo de placas, se cultivaron células MA-104 a confluencia en placas de 24 concavidades. Las células se lavaron con medio libre de suero antes de la inoculación de las concavidades en duplicado con diluciones en serie de 10 veces de la muestra de sobrenadante. Después de 1 h de incubación a 37°C, las muestras se aspiraron y a cada concavidad se adicionó 1.0 ml de medio traslapado de metil-celulosa. Después de 6 días de cultivo, las células se fijaron y tiñeron con violeta cristal al 0.06% en 1% de glutaraldehído y se enumeraron las placas virales. Los datos se analizaron con software Prism con EC₅₀ definida como concentración de fármaco que redujo la carga viral de 50% del control viral (VC). La tabla B1 proporciona un listado de los compuestos de fórmula (I) que son activos contra PIV-3 con una EC₅₀ <20 mM.

Tabla B1

No.	No.
2A	17A
14A	18A
15A	19A
16A	28A

Ejemplo 30

Ensayo de TCID₅₀ de metapneumovirus humano (hMPV)

[000301] Se cultivaron células LLC-MK2 en placas de 24 concavidades a una confluencia de 90% en la presencia de medio esencial mínimo (MEM) complementado con suero bovino fetal al 10% y antibióticos (C-EMEM). Las células entonces se lavaron dos veces con medio esencial mínimo no completo (NC-EMEM). Los artículos de prueba se disolvieron en DMSO a una concentración inicial de 10 mM.

[000302] Entonces una alícuota de 0.5 mL del artículo de prueba a varias concentraciones se inoculó en triplicado en concavidades y se incubó durante 60 minutos a 37°C con CO₂ al 5% durante la difusión del artículo de prueba en células LLC-MK2. Después del período de incubación, se descongeló una solución concentrada de metapneumovirus humano y se diluyó con NC-EMEM para lograr una concentración viral de 10⁴ pfu/mL. Una alícuota de 0.1 ml entonces se inoculó en todas las concavidades excepto para las concavidades de control negativo y de toxicidad de artículo de prueba. En la infección, las placas se incubaron durante 7 días a 37°C en CO₂ al 5%. Después de la incubación, las placas se examinaron bajo microscopía para registrar la citotoxicidad. Los sobrenadantes se recolectaron para cuantificación viral usando ensayo TCID₅₀ normal que usa células LLC-MK2 como las células indicadoras. Los datos se analizaron con el software Prism con EC₅₀ definida como la concentración de fármaco que redujo la carga viral 50% del control viral (VC). La tabla C1 proporciona una lista de compuestos de la fórmula (I) que son activos contra metapneumovirus humano, con una EC₅₀ <20 mM.

Tabla C1

No.	No.
2A	13A
7A	14A
8A	15A

No.
16A
17A
18A

No.
19A
28A

[000303] Aunque lo anterior ha sido descrito en algún detalle a manera de ilustraciones y ejemplos para propósitos de claridad y entendimiento, se entenderá por aquellos expertos en la técnica que se pueden hacer numerosas y varias modificaciones sin apartarse del espíritu de la presente descripción. Por lo tanto, se debe entender claramente que las formas descritas en la presente son solo ilustrativas y no se proponen para limitar el alcance de la presente descripción, sino más bien para cubrir también todas las modificaciones y alternativas que vengan dentro del alcance y espíritu verdadero de la invención.

10/22/09
AGS

BIOCHEMISTRY

• FIFTH EDITION •

OCT 22 2009

Jeremy M. Berg

Johns Hopkins University School of Medicine

John L. Tymoczko

Carleton College

Lubert Stryer

Stanford University

Web content by

Neil D. Clarke

Johns Hopkins University School of Medicine

W. H. Freeman and Company
New York



KMOB SD
LIBRARY

About the cover: The back cover shows a complex between an aminoacyl-transfer RNA molecule and the elongation factor EF-Tu.

PUBLISHER: Michelle Julet
DEVELOPMENT EDITOR: Susan Moran
NEW MEDIA AND SUPPLEMENTS EDITOR: Mark Santee
NEW MEDIA DEVELOPMENT EDITOR: Sonia DiVittorio
MEDIA DEVELOPERS: CADRE design; molvisions.com—
3D molecular visualization
MARKETING DIRECTOR: John Britch
MARKETING MANAGER: Carol Coffey
PROJECT EDITOR: Georgia Lee Hadler
MANUSCRIPT EDITOR: Patricia Zimmerman
COVER AND TEXT DESIGN: Victoria Tomaselli
COVER ILLUSTRATION: Tomo Narashima
ILLUSTRATION COORDINATOR: Cecilia Varas
ILLUSTRATIONS: Jeremy Berg with Network Graphics
PHOTO EDITOR: Vikii Wong
PHOTO RESEARCHER: Dena Betz
PRODUCTION COORDINATOR: Julia DeRosa
COMPOSITION: TechBooks
MANUFACTURING: RR Donnelley & Sons Company

Library of Congress Cataloguing-in-Publication Data

Berg, Jeremy Mark

Biochemistry / Jeremy Berg, John Tymoczko, Lubert Stryer.—5th ed.

p. cm.

Fourth ed. by Lubert Stryer.

ISBN 0-7167-4955-6 (CH32-34 only)

ISBN 0-7167-3051-0 (CH1-34) (EAN: 9780716730510)

ISBN 0-7167-4684-0 (CH1-34, International edition)

ISBN 0-7167-4954-8 (CH1-31 only)

Includes bibliographical references and index.

1. Biochemistry. I. Tymoczko, John L. II. Stryer, Lubert. III. Title.

QP514.2 .S66 2001

572—dc21

2001051259

© 2002 by W. H. Freeman and Company; © 1975, 1981, 1988,
1995 by Lubert Stryer. All rights reserved.

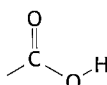
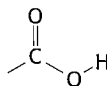
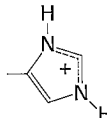
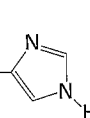
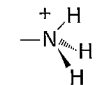
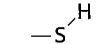
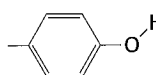
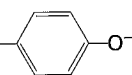
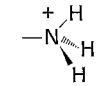
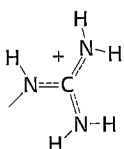
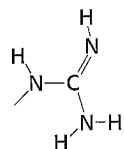
No part of this book may be reproduced by any mechanical, photographic, or electronic process, or in the form of a phonographic recording, nor may it be stored in a retrieval system, transmitted, or otherwise copied for public or private use, without written permission from the publisher.

Printed in the United States of America

Third printing

W. H. Freeman and Company
41 Madison Avenue, New York, New York 10010
Houndmills, Basingstoke RG21 6XS, England
www.whfreeman.com

TABLE 3.1 Typical pK_a values of ionizable groups in proteins

Group	Acid	$\rightleftharpoons$	Base	Typical pK_a^*
Terminal α -carboxyl group		$\rightleftharpoons$		3.1
Aspartic acid Glutamic acid		$\rightleftharpoons$		4.1
Histidine		$\rightleftharpoons$		6.0
Terminal α -amino group		$\rightleftharpoons$		8.0
Cysteine		$\rightleftharpoons$		8.3
Tyrosine		$\rightleftharpoons$		10.9
Lysine		$\rightleftharpoons$		10.8
Arginine		$\rightleftharpoons$		12.5

* pK_a values depend on temperature, ionic strength, and the microenvironment of the ionizable group.

TABLE 3.2 Abbreviations for amino acids

Amino acid	Three-letter abbreviation	One-letter abbreviation	Amino acid	Three-letter abbreviation	One-letter abbreviation
Alanine	Ala	A	Methionine	Met	M
Arginine	Arg	R	Phenylalanine	Phe	F
Asparagine	Asn	N	Proline	Pro	P
Aspartic Acid	Asp	D	Serine	Ser	S
Cysteine	Cys	C	Threonine	Thr	T
Glutamine	Gln	Q	Tryptophan	Trp	W
Glutamic Acid	Glu	E	Tyrosine	Tyr	Y
Glycine	Gly	G	Valine	Val	V
Histidine	His	H	Asparagine or aspartic acid	Asx	B
Isoleucine	Ile	I	Glutamine or glutamic acid	Glx	Z
Leucine	Leu	L			
Lysine	Lys	K			

1 IA 1A	2 IIA 2A	Atomic Number Symbol Name Atomic Mass																18 VIIIA 8A
1 H Hydrogen 1.008		13 IIIA 3A	14 IVA 4A	15 VA 5A	16 VIA 6A	17 VIIA 7A	2 He Helium 4.003											
3 Li Lithium 6.941	4 Be Beryllium 9.012						10 Ne Neon 20.180											
11 Na Sodium 22.990	12 Mg Magnesium 24.305	3 IIIB 3B	4 IVB 4B	5 VB 5B	6 VIB 6B	7 VIIB 7B	8 VIII 8	9 VIII 8	10 VIII 8	11 IB 1B	12 IIB 2B	13 Al Aluminum 26.982	14 Si Silicon 28.086	15 P Phosphorus 30.974	16 S Sulfur 32.066	17 Cl Chlorine 35.453	18 Ar Argon 39.948	
19 K Potassium 39.098	20 Ca Calcium 40.078	21 Sc Scandium 44.956	22 Ti Titanium 47.867	23 V Vanadium 50.942	24 Cr Chromium 51.996	25 Mn Manganese 54.938	26 Fe Iron 55.845	27 Co Cobalt 58.933	28 Ni Nickel 58.693	29 Cu Copper 63.546	30 Zn Zinc 65.38	31 Ga Gallium 69.723	32 Ge Germanium 72.631	33 As Arsenic 74.922	34 Se Selenium 78.971	35 Br Bromine 79.904	36 Kr Krypton 84.798	
37 Rb Rubidium 84.468	38 Sr Strontium 87.62	39 Y Yttrium 88.906	40 Zr Zirconium 91.224	41 Nb Niobium 92.906	42 Mo Molybdenum 95.95	43 Tc Technetium 98.907	44 Ru Ruthenium 101.07	45 Rh Rhodium 102.906	46 Pd Palladium 106.42	47 Ag Silver 107.868	48 Cd Cadmium 112.411	49 In Indium 114.818	50 Sn Tin 118.711	51 Sb Antimony 121.760	52 Te Tellurium 127.6	53 I Iodine 126.904	54 Xe Xenon 131.294	
55 Cs Cesium 132.905	56 Ba Barium 137.328	57-71	72 Hf Hafnium 178.49	73 Ta Tantalum 180.948	74 W Tungsten 183.84	75 Re Rhenium 186.207	76 Os Osmium 190.23	77 Ir Iridium 192.217	78 Pt Platinum 195.085	79 Au Gold 196.967	80 Hg Mercury 200.592	81 Tl Thallium 204.383	82 Pb Lead 207.2	83 Bi Bismuth 208.980	84 Po Polonium [208.982]	85 At Astatine 209.987	86 Rn Radon 222.018	
87 Fr Francium 223.020	88 Ra Radium 226.025	89-103	104 Rf Rutherfordium [261]	105 Db Dubnium [262]	106 Sg Seaborgium [266]	107 Bh Bohrium [264]	108 Hs Hassium [269]	109 Mt Meitnerium [268]	110 Ds Darmstadtium [269]	111 Rg Roentgenium [272]	112 Cn Copernicium [277]	113 Uut Ununtrium unknown	114 Fl Flerovium [289]	115 Uup Ununpentium unknown	116 Lv Livermorium [298]	117 Uus Ununseptium unknown	118 Uuo Ununoctium unknown	

Lanthanide Series	57 La Lanthanum 138.905	58 Ce Cerium 140.116	59 Pr Praseodymium 140.908	60 Nd Neodymium 144.243	61 Pm Promethium 144.913	62 Sm Samarium 150.36	63 Eu Europium 151.964	64 Gd Gadolinium 157.25	65 Tb Terbium 158.925	66 Dy Dysprosium 162.500	67 Ho Holmium 164.930	68 Er Erbium 167.259	69 Tm Thulium 168.934	70 Yb Ytterbium 173.055	71 Lu Lutetium 174.967
Actinide Series	89 Ac Actinium 227.028	90 Th Thorium 232.038	91 Pa Protactinium 231.036	92 U Uranium 238.029	93 Np Neptunium 237.048	94 Pu Plutonium 244.064	95 Am Americium 243.061	96 Cm Curium 247.070	97 Bk Berkelium 247.070	98 Cf Californium 251.080	99 Es Einsteinium [254]	100 Fm Fermium 257.095	101 Md Mendelevium 258.1	102 No Nobelium 259.101	103 Lr Lawrencium [262]

Alkali Metal	Alkaline Earth	Transition Metal	Basic Metal	Semimetal	Nonmetal	Halogen	Noble Gas	Lanthanide	Actinide
--------------	----------------	------------------	-------------	-----------	----------	---------	-----------	------------	----------



US009422322B2

(12) **United States Patent**
Dyatkina et al.

(10) **Patent No.:** **US 9,422,322 B2**
(45) **Date of Patent:** **Aug. 23, 2016**

(54) **SUBSTITUTED NUCLEOSIDES,
NUCLEOTIDES AND ANALOGS THEREOF**

(71) Applicant: **Alios BioPharma, Inc.**, South San Francisco, CA (US)

(72) Inventors: **Natalia Dyatkina**, Mountain View, CA (US); **Guangyi Wang**, Carlsbad, CA (US); **Leonid Beigelman**, San Mateo, CA (US); **Vivek Kumar Rajwanshi**, Cupertino, CA (US)

(73) Assignee: **Alios BioPharma, Inc.**, South San Francisco, CA (US)

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **14/312,990**

(22) Filed: **Jun. 24, 2014**

(65) **Prior Publication Data**

US 2015/0005251 A1 Jan. 1, 2015

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 61/839,756, filed on Jun. 26, 2013.

(51) **Int. Cl.**

A01N 43/04 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
C07H 19/20 (2006.01)
C07H 19/06 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)
C07H 19/10 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/708 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(52) **U.S. Cl.**

CPC **C07H 19/20** (2013.01); **A61K 31/708** (2013.01); **A61K 31/7068** (2013.01); **A61K 31/7072** (2013.01); **A61K 45/06** (2013.01); **C07H 19/06** (2013.01); **C07H 19/10** (2013.01); **C07H 19/16** (2013.01)

(58) **Field of Classification Search**

None

See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,432,272 A 7/1995 Benner et al.
7,125,855 B2 10/2006 Bhat et al.
2012/0070411 A1 3/2012 Beigelman et al.
2012/0070415 A1 3/2012 Beigelman et al.
2012/0071434 A1 3/2012 Smith et al.
2012/0165286 A1 6/2012 Beigelman et al.
2013/0164261 A1 6/2013 Wang et al.
2013/0165400 A1 6/2013 Beigelman et al.
2013/0252920 A1 9/2013 Blatt et al.

2013/0253181 A1 9/2013 Serebryany et al.
2013/0281687 A1 10/2013 Serebryany et al.
2014/0179627 A1 6/2014 Beigelman et al.
2014/0179910 A1 6/2014 Beigelman et al.
2014/0303108 A1 10/2014 Beigelman et al.
2014/0303113 A1 10/2014 Krop et al.
2015/0011497 A1 1/2015 Beigelman et al.
2015/0038451 A1 2/2015 Smith et al.
2015/0051167 A1 2/2015 Wang et al.
2015/0105341 A1 4/2015 Beigelman et al.
2015/0183819 A1 7/2015 Beigelman et al.

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO WO 96/40705 12/1996
WO WO 2008/082601 7/2008
WO WO 2010/108140 9/2010
WO WO 2012/040124 3/2012
WO WO 2013/142124 9/2013
WO WO 2013/142159 9/2013
WO WO 2013/142525 9/2013
WO WO 2014/100498 6/2014
WO WO 2014/134251 9/2014
WO WO 2014/164533 10/2014
WO WO 2014/209983 12/2014

OTHER PUBLICATIONS

Bondada, L. et al., "Adenosine Dioxolane Nucleoside Phosphoramidates as Antiviral Agents for Human Immunodeficiency and Hepatitis B Viruses" ACS Medicinal Chemistry Letters, (2013) 4(8):747-751.

Gore et al., "Influence of 2'-fluoro versus 2'-O-methyl substituent on the sugar puckering of 4'-C-aminomethyl uridine" JOC (2013) 78:9956-9962.

Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Ed., John Wiley & Sons, (1999) Cover & Contents pages.

"IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature Abbreviated Nomenclature of Synthetic Polypeptides (Polymerized Amino Acids)* Revised Recommendations (1971)" Biochemistry. (1972) 11(5) :942-944.

McOmie, J. F. W., Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973. Cover & Contents pages only.

McGuigan et al., "Phosphate Prodrugs Derived from N-Acetylglucosamine Have Enhanced Chondroprotective Activity in Explant Cultures and Represent a New Lead in Antioosteoarthritis Drug Discovery" J. Med. Chem. (2008) 51(18):5807-5812.

Pfundheller et al., Oligonucleotides Containing Novel 4'-C-or 3'-C-(Aminoalkyl)-Branched Thymidines) Helv. Chimica. Acta. (2000) 83:128-151.

Villard et al., "Phenyl phosphotriester derivatives of AZT: Variations upon the SATE moiety" Bioorg. Med. Chem. (2008) 16(15):7321-7329.

International Search Report and Written Opinion dated Oct. 28, 2014 for PCT Application No. PCT/US2014/043841, filed Jun. 24, 2014.

International Preliminary Report on Patentability mailed Jun. 2, 2015 for PCT Application No. PCT/US2014/043841, filed Jun. 24, 2014.

Primary Examiner — Patrick Lewis

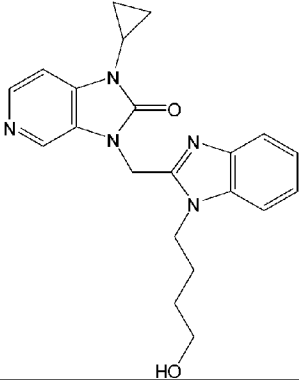
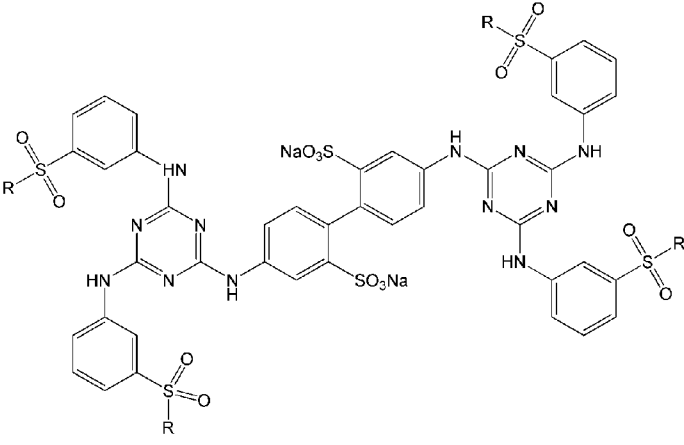
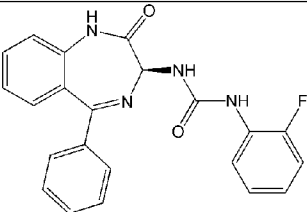
(74) Attorney, Agent, or Firm — Knobbe, Martens, Olson & Bear, LLP

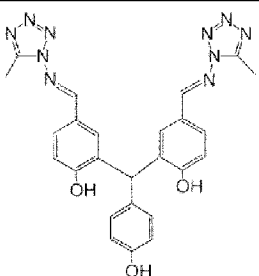
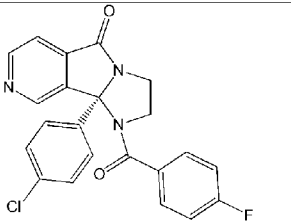
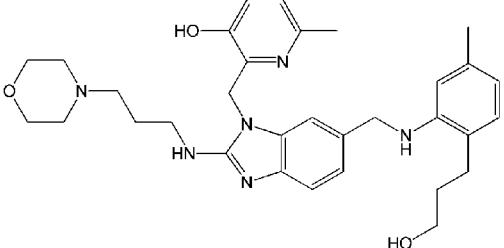
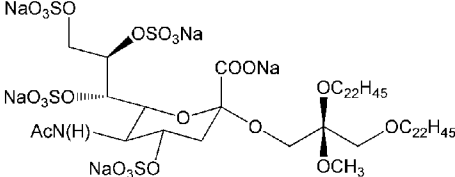
(57) **ABSTRACT**

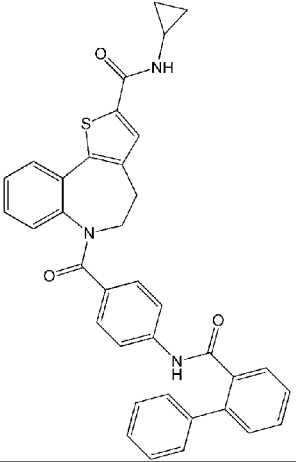
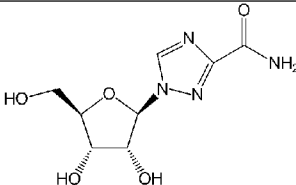
Disclosed herein are nucleosides, nucleotides and analogs thereof, pharmaceutical compositions that include one or more of nucleosides, nucleotides and analogs thereof, and methods of synthesizing the same. Also disclosed herein are methods of ameliorating and/or treating a paramyxovirus viral infection, with a nucleoside, a nucleotide and an analog thereof.

42 Claims, 3 Drawing Sheets

Figure 1

Compound	Structure
BMS-433771	 Chemical structure of BMS-433771: A pyridine ring fused to a five-membered ring containing a carbonyl group and a cyclopropyl group. This five-membered ring is connected via a methylene group to a benzimidazole system, which has a 4-hydroxybutyl group attached to the imidazole nitrogen.
RFI-641	 Chemical structure of RFI-641: A central 1,3,5-triazine ring substituted with four groups: two 4-(R-sulfonyl)phenylamino groups and two 4-sulfonatophenylamino groups. The sulfonate groups are shown as NaO₃S and SO₃Na. The R group is defined as $R = N(CH_2CONH_2)_2$.
RSV-604	 Chemical structure of RSV-604: A bicyclic system consisting of a benzene ring fused to a six-membered ring containing a carbonyl group and a nitrogen atom. The nitrogen atom is substituted with a 2-fluorophenyl group via an amide linkage.

Compound	Structure
MDT-637	
BTA9881	
TMC-353121	
MBX-300	

Compound	Structure
YM-53403	 The chemical structure of YM-53403 is a complex molecule. It features a central benzene ring fused to a seven-membered ring containing a nitrogen atom. This seven-membered ring is further fused to a thiophene ring. A cyclopropylcarbamoyl group is attached to the thiophene ring. A benzoyl group is attached to the nitrogen atom of the seven-membered ring. The benzoyl group is further substituted with a biphenyl-3-carboxamide moiety.
Ribavirin	 The chemical structure of Ribavirin is a nucleoside analog. It consists of a ribose sugar ring with hydroxyl groups at the 2', 3', and 4' positions. The 1' position of the ribose ring is linked to a 1,2,4-triazole ring. The 5' position of the triazole ring is substituted with a carboxamide group (NH₂).

1

SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND ANALGS THEREOF

INCORPORATION BY REFERENCE TO ANY PRIORITY APPLICATIONS

Any and all applications for which a foreign or domestic priority claim is identified, for example, in the Application Data Sheet or Request as filed with the present application, are hereby incorporated by reference under 37 CFR 1.57, and Rules 4.18 and 20.6.

REFERENCE TO SEQUENCE LISTING

The present application is filed with a Sequence Listing in Electronic format. The Sequence Listing is provided as a file entitled ALIOS076.txt, created Jun. 23, 2014, which is approximately 4 kb in size. The information in the electronic format of the sequence listing is incorporated herein by reference in its entirety.

BACKGROUND

1. Field

The present application relates to the fields of chemistry, biochemistry and medicine. More particularly, disclosed herein are nucleoside, nucleotides and analogs thereof, pharmaceutical compositions that include one or more nucleosides, nucleotides and analogs thereof, and methods of synthesizing the same. Also disclosed herein are methods of ameliorating and/or treating a paramyxovirus viral infection with one or more nucleosides, nucleotides and analogs thereof.

2. Description

Respiratory viral infections, including upper and lower respiratory tract viral infections, infects and is the leading cause of death of millions of people each year. Upper respiratory tract viral infections involve the nose, sinuses, pharynx and/or larynx. Lower respiratory tract viral infections involve the respiratory system below the vocal cords, including the trachea, primary bronchi and lungs.

Nucleoside analogs are a class of compounds that have been shown to exert antiviral activity both in vitro and in vivo, and thus, have been the subject of widespread research for the treatment of viral infections. Nucleoside analogs are usually therapeutically inactive compounds that are converted by host or viral enzymes to their respective active anti-metabolites, which, in turn, may inhibit polymerases involved in viral or cell proliferation. The activation occurs by a variety of mechanisms, such as the addition of one or more phosphate groups and, or in combination with, other metabolic processes.

SUMMARY

Some embodiments disclosed herein relate to a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Some embodiments disclosed herein relate to methods of ameliorating and/or treating a paramyxovirus viral infection that can include administering to a subject suffering from the paramyxovirus viral infection an effective amount of one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Other embodiments described herein relate to using one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt

2

thereof, in the manufacture of a medicament for ameliorating and/or treating a paramyxovirus viral infection. Still other embodiments described herein relate to compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that can be used for ameliorating and/or treating a paramyxovirus viral infection. Yet still other embodiments disclosed herein relate to methods of ameliorating and/or treating a paramyxovirus viral infection that can include contacting a cell infected with the paramyxovirus with an effective amount of one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Some embodiments disclosed herein relate to methods of inhibiting the replication of a paramyxovirus that can include contacting a cell infection with the paramyxovirus with an effective amount of one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Some embodiments disclosed herein relate to methods of ameliorating and/or treating a paramyxovirus viral infection that can include administering to a subject suffering from the viral infection an effective amount of a compound described herein or a pharmaceutically acceptable salt thereof (for example, one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof), or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds described herein, in combination with one or more agents described herein. Some embodiments disclosed herein relate to methods of ameliorating and/or treating a paramyxovirus viral infection that can include contacting a cell infected with the virus with an effective amount of a compound described herein or a pharmaceutically acceptable salt thereof (for example, one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof), or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds described herein, in combination with one or more agents described herein.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 shows example anti-RSV agents.

DETAILED DESCRIPTION

Paramyxoviridae family is a family of single stranded RNA viruses. Several genera of the paramyxoviridae family include respirovirus, rubulavirus, pneumovirus and metapneumovirus. These viruses can be transmitted person to person via direct or close contact with contaminated respiratory droplets or fomites.

Human Respiratory Syncytial Virus (RSV) is a species of pneumovirus and a negative single-stranded RNA virus. RSV can cause respiratory infections, and can be associated with bronchiolitis and pneumonia. Symptoms of an RSV infection include coughing, sneezing, runny nose, fever, decrease in appetite, sore throat, headache and wheezing. RSV is the most common cause of bronchiolitis and pneumonia in children under one year of age in the world, and can be the cause of tracheobronchitis in older children and adults. In the United States, between 75,000 and 125,000 infants are hospitalized each year with RSV. Among adults older than 65 years of age, an estimated 14,000 deaths and 177,000 hospitalizations have been attributed to RSV.

Treatment options for people infected with RSV are currently limited. Antibiotics, usually prescribed to treat bacterial infections, and over-the-counter medication are not effective in treating RSV and may help only to relieve some of the symptoms. In severe cases, a nebulized bronchodilator, such as albuterol, may be prescribed to relieve some of the symptoms, such as wheezing. RespiGam® (RSV-IGIV, MedImmune, approved for high risk children younger than 24 months of age) and Synagis® (palivizumab, MedImmune, approved for high risk children younger than 24 months of age) have been approved for prophylactic use against RSV, and Virazole® (ribavirin by aerosol, ICN pharmaceuticals) have been approved for the treatment of RSV.

Parainfluenza viruses are typically negative-sense RNA viruses. Species of respirovirus include human parainfluenza viruses 1 and 3; and species of rubulavirus include human parainfluenza viruses 2 and 4. Human parainfluenza virus includes four serotypes types (HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 and HPIV-4), and human parainfluenza virus 4 (HPIV-4) include two antigenic subgroups, A and B. Human parainfluenza viruses can cause upper and lower respiratory tract infections. Human parainfluenza virus 1 (HPIV-1) and human parainfluenza virus 2 (HPIV-2) can be associated with croup; human parainfluenza virus 3 (HPIV-3) can be associated with bronchiolitis and pneumonia. According to the Centers of Disease Control and Prevention (CDC), there are no vaccines against human parainfluenza viruses.

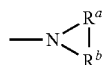
A species of metapneumovirus is human metapneumovirus. Human metapneumovirus is a negative single-stranded RNA virus. Human metapneumovirus can cause respiratory tract infections, such as upper and lower respiratory tract infections in human, for example young children.

Respiratory infections include colds, croup, pneumonia, bronchitis and bronchiolitis. Symptoms can include a cough, runny nose, nasal congestion, sore throat, fever, difficulty breathing, abnormally rapid breathing, wheezing vomiting, diarrhea and ear infections.

DEFINITIONS

Unless defined otherwise, all technical and scientific terms used herein have the same meaning as is commonly understood by one of ordinary skill in the art. All patents, applications, published applications and other publications referenced herein are incorporated by reference in their entirety unless stated otherwise. In the event that there are a plurality of definitions for a term herein, those in this section prevail unless stated otherwise.

As used herein, any "R" group(s) such as without limitation, 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} and R^{38A} represent substituents that can be attached to the indicated atom. An R group may be substituted or unsubstituted. If two "R" groups are described as being "taken together" the R groups and the atoms they are attached to can form a cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl or heterocycle. For example, without limitation, if R^a and R^b of an NR^aR^b group are indicated to be "taken together," it means that they are covalently bonded to one another to form a ring:



In addition, if two "R" groups are described as being "taken together" with the atom(s) to which they are attached to form a ring as an alternative, the R groups are not limited to the variables or substituents defined previously.

Whenever a group is described as being "optionally substituted" that group may be unsubstituted or substituted with one or more of the indicated substituents. Likewise, when a group is described as being "unsubstituted or substituted" if substituted, the substituent(s) may be selected from one or more of the indicated substituents. If no substituents are indicated, it is meant that the indicated "optionally substituted" or "substituted" group may be substituted with one or more group(s) individually and independently selected from alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl), heterocyclyl(alkyl), hydroxy, alkoxy, acyl, cyano, halogen, thiocarbonyl, O-carbamyl, N-carbamyl, O-thiocarbamyl, N-thiocarbamyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxy, O-carboxy, isocyanato, thiocyanato, isothiocyanato, azido, nitro, silyl, sulfonyl, sulfinyl, sulfonyl, haloalkyl, haloalkoxy, trihalomethanesulfonyl, trihalomethanesulfonamido, an amino, a mono-substituted amino group and a di-substituted amino group.

As used herein, " C_a to C_b " in which "a" and "b" are integers refer to the number of carbon atoms in an alkyl, alkenyl or alkynyl group, or the number of carbon atoms in the ring of a cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl group. That is, the alkyl, alkenyl, alkynyl, ring(s) of the cycloalkyl, ring(s) of the cycloalkenyl, ring(s) of the aryl, ring(s) of the heteroaryl or ring(s) of the heterocyclyl can contain from "a" to "b", inclusive, carbon atoms. Thus, for example, a " C_1 to C_4 alkyl" group refers to all alkyl groups having from 1 to 4 carbons, that is, CH_3- , CH_3CH_2- , $CH_3CH_2CH_2-$, $(CH_3)_2CH-$, $CH_3CH_2CH_2CH_2-$, $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ and $(CH_3)_3C-$. If no "a" and "b" are designated with regard to an alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl cycloalkenyl, aryl, heteroaryl or heterocyclyl group, the broadest range described in these definitions is to be assumed.

As used herein, "alkyl" refers to a straight or branched hydrocarbon chain that comprises a fully saturated (no double or triple bonds) hydrocarbon group. The alkyl group may have 1 to 20 carbon atoms (whenever it appears herein, a numerical range such as "1 to 20" refers to each integer in the given range; e.g., "1 to 20 carbon atoms" means that the alkyl group may consist of 1 carbon atom, 2 carbon atoms, 3 carbon atoms, etc., up to and including 20 carbon atoms, although the present definition also covers the occurrence of the term "alkyl" where no numerical range is designated). The alkyl group may also be a medium size alkyl having 1 to 10 carbon atoms. The alkyl group could also be a lower alkyl having 1 to 6 carbon atoms. The alkyl group of the compounds may be designated as " C_1 - C_4 alkyl" or similar designations. By way of example only, " C_1 - C_4 alkyl" indicates that there are one to four carbon atoms in the alkyl chain, i.e., the alkyl chain is selected from methyl, ethyl, propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, and t-butyl. Typical alkyl groups include, but are in no way limited to, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl, pentyl and hexyl. The alkyl group may be substituted or unsubstituted.

As used herein, "alkenyl" refers to an alkyl group that contains in the straight or branched hydrocarbon chain one or more double bonds. Examples of alkenyl groups include allenyl, vinylmethyl and ethenyl. An alkenyl group may be unsubstituted or substituted.

5

As used herein, “alkynyl” refers to an alkyl group that contains in the straight or branched hydrocarbon chain one or more triple bonds. Examples of alkynyls include ethynyl and propynyl. An alkynyl group may be unsubstituted or substituted.

As used herein, “cycloalkyl” refers to a completely saturated (no double or triple bonds) mono- or multi-cyclic hydrocarbon ring system. When composed of two or more rings, the rings may be joined together in a fused fashion. Cycloalkyl groups can contain 3 to 10 atoms in the ring(s) or 3 to 8 atoms in the ring(s). A cycloalkyl group may be unsubstituted or substituted. Typical cycloalkyl groups include, but are in no way limited to, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl and cyclooctyl.

As used herein, “cycloalkenyl” refers to a mono- or multi-cyclic hydrocarbon ring system that contains one or more double bonds in at least one ring; although, if there is more than one, the double bonds cannot form a fully delocalized pi-electron system throughout all the rings (otherwise the group would be “aryl,” as defined herein). When composed of two or more rings, the rings may be connected together in a fused fashion. A cycloalkenyl can contain 3 to 10 atoms in the ring(s) or 3 to 8 atoms in the ring(s). A cycloalkenyl group may be unsubstituted or substituted.

As used herein, “aryl” refers to a carbocyclic (all carbon) monocyclic or multicyclic aromatic ring system (including fused ring systems where two carbocyclic rings share a chemical bond) that has a fully delocalized pi-electron system throughout all the rings. The number of carbon atoms in an aryl group can vary. For example, the aryl group can be a C₆-C₁₄ aryl group, a C₆-C₁₀ aryl group, or a C₆ aryl group. Examples of aryl groups include, but are not limited to, benzene, naphthalene and azulene. An aryl group may be substituted or unsubstituted.

As used herein, “heteroaryl” refers to a monocyclic or multicyclic aromatic ring system (a ring system with fully delocalized pi-electron system) that contain(s) one or more heteroatoms (for example, 1 to 5 heteroatoms), that is, an element other than carbon, including but not limited to, nitrogen, oxygen and sulfur. The number of atoms in the ring(s) of a heteroaryl group can vary. For example, the heteroaryl group can contain 4 to 14 atoms in the ring(s), 5 to 10 atoms in the ring(s) or 5 to 6 atoms in the ring(s). Furthermore, the term “heteroaryl” includes fused ring systems where two rings, such as at least one aryl ring and at least one heteroaryl ring, or at least two heteroaryl rings, share at least one chemical bond. Examples of heteroaryl rings include, but are not limited to, furan, furazan, thiophene, benzothiophene, phthalazine, pyrrole, oxazole, benzoxazole, 1,2,3-oxadiazole, 1,2,4-oxadiazole, thiazole, 1,2,3-thiadiazole, 1,2,4-thiadiazole, benzothiazole, imidazole, benzimidazole, indole, indazole, pyrazole, benzopyrazole, isoxazole, benzoisoxazole, isothiazole, triazole, benzotriazole, thiadiazole, tetrazole, pyridine, pyridazine, pyrimidine, pyrazine, purine, pteridine, quinoline, isoquinoline, quinazoline, quinoxaline, cinnoline and triazine. A heteroaryl group may be substituted or unsubstituted.

As used herein, “heterocyclyl” or “heteroalicyclyl” refers to three-, four-, five-, six-, seven-, eight-, nine-, ten-, up to 18-membered monocyclic, bicyclic, and tricyclic ring system wherein carbon atoms together with from 1 to 5 heteroatoms constitute said ring system. A heterocycle may optionally contain one or more unsaturated bonds situated in such a way, however, that a fully delocalized pi-electron system does not occur throughout all the rings. The heteroatom(s) is an element other than carbon including, but not limited to, oxygen, sulfur, and nitrogen. A heterocycle may

6

further contain one or more carbonyl or thiocarbonyl functionalities, so as to make the definition include oxo-systems and thio-systems such as lactams, lactones, cyclic imides, cyclic thioimides and cyclic carbamates. When composed of two or more rings, the rings may be joined together in a fused fashion. Additionally, any nitrogens in a heterocyclyl or a heteroalicyclyl may be quaternized. Heterocyclyl or heteroalicyclyl groups may be unsubstituted or substituted. Examples of such “heterocyclyl” or “heteroalicyclyl” groups include but are not limited to, 1,3-dioxin, 1,3-dioxane, 1,4-dioxane, 1,2-dioxolane, 1,3-dioxolane, 1,4-dioxolane, 1,3-oxathiane, 1,4-oxathiin, 1,3-oxathiolane, 1,3-dithiole, 1,3-dithiolane, 1,4-oxathiane, tetrahydro-1,4-thiazine, 2H-1,2-oxazine, maleimide, succinimide, barbituric acid, thiobarbituric acid, dioxopiperazine, hydantoin, dihydrouracil, trioxane, hexahydro-1,3,5-triazine, imidazoline, imidazolidine, isoxazoline, isoxazolidine, oxazoline, oxazolidine, oxazolidinone, thiazoline, thiazolidine, morpholine, oxirane, piperidine N-Oxide, piperidine, piperazine, pyrrolidine, pyrrolidone, pyrrolidione, 4-piperidone, pyrazoline, pyrazolidine, 2-oxopyrrolidone, tetrahydropyran, 4H-pyran, tetrahydrothiopyran, thiamorpholine, thiamorpholine sulfoxide, thiamorpholine sulfone and their benzo-fused analogs (e.g., benzimidazolidinone, tetrahydroquinoline and 3,4-methylenedioxyphenyl).

As used herein, “aralkyl” and “aryl(alkyl)” refer to an aryl group connected, as a substituent, via a lower alkylene group. The lower alkylene and aryl group of an aralkyl may be substituted or unsubstituted. Examples include but are not limited to benzyl, 2-phenyl(alkyl), 3-phenyl(alkyl) and naphthyl(alkyl).

As used herein, “heteroaralkyl” and “heteroaryl(alkyl)” refer to a heteroaryl group connected, as a substituent, via a lower alkylene group. The lower alkylene and heteroaryl group of heteroaralkyl may be substituted or unsubstituted. Examples include but are not limited to 2-thienyl(alkyl), 3-thienyl(alkyl), furyl(alkyl), thienyl(alkyl), pyrrolyl(alkyl), pyridyl(alkyl), isoxazolyl(alkyl), imidazolyl(alkyl) and their benzo-fused analogs.

A “heteroalicyclyl(alkyl)” and “heterocyclyl(alkyl)” refer to a heterocyclic or a heteroalicyclyl group connected, as a substituent, via a lower alkylene group. The lower alkylene and heterocyclyl of a heteroalicyclyl(alkyl) may be substituted or unsubstituted. Examples include but are not limited to tetrahydro-2H-pyran-4-yl(methyl), piperidin-4-yl(ethyl), piperidin-4-yl(propyl), tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl(methyl), and 1,3-thiazinan-4-yl(methyl).

“Lower alkylene groups” are straight-chained —CH₂— tethering groups, forming bonds to connect molecular fragments via their terminal carbon atoms. Examples include but are not limited to methylene (—CH₂—), ethylene (—CH₂CH₂—), propylene (—CH₂CH₂CH₂—), and butylene (—CH₂CH₂CH₂CH₂—). A lower alkylene group can be substituted by replacing one or more hydrogen of the lower alkylene group with a substituent(s) listed under the definition of “substituted.”

As used herein, “alkoxy” refers to the formula —OR wherein R is an alkyl, an alkenyl, an alkynyl, a cycloalkyl, a cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl) is defined herein. A non-limiting list of alkoxys are methoxy, ethoxy, n-propoxy, 1-methylethoxy(isopropoxy), n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, phenoxy and benzoxy. An alkoxy may be substituted or unsubstituted.

As used herein, “acyl” refers to a hydrogen, an alkyl, an alkenyl, an alkynyl, a cycloalkyl, a cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or

heterocyclyl(alkyl) connected, as substituents, via a carbonyl group. Examples include formyl, acetyl, propanoyl, benzoyl and acryl. An acyl may be substituted or unsubstituted.

As used herein, "hydroxyalkyl" refers to an alkyl group in which one or more of the hydrogen atoms are replaced by a hydroxy group. Exemplary hydroxyalkyl groups include but are not limited to, 2-hydroxyethyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl and 2,2-dihydroxyethyl. A hydroxyalkyl may be substituted or unsubstituted.

As used herein, "haloalkyl" refers to an alkyl group in which one or more of the hydrogen atoms are replaced by a halogen (e.g., mono-haloalkyl, di-haloalkyl and tri-haloalkyl). Such groups include but are not limited to, chloromethyl, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 1-chloro-2-fluoromethyl and 2-fluoroisobutyl. A haloalkyl may be substituted or unsubstituted.

As used herein, "haloalkoxy" refers to an alkoxy group in which one or more of the hydrogen atoms are replaced by a halogen (e.g., mono-haloalkoxy, di-haloalkoxy and tri-haloalkoxy). Such groups include but are not limited to, chloromethoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, 1-chloro-2-fluoromethoxy and 2-fluoroisobutoxy. A haloalkoxy may be substituted or unsubstituted.

A "sulfenyl" group refers to an " —SR " group in which R can be hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). A sulfenyl may be substituted or unsubstituted.

A "sulfinyl" group refers to an " —S(=O)—R " group in which R can be the same as defined with respect to sulfenyl. A sulfinyl may be substituted or unsubstituted.

A "sulfonyl" group refers to an " $\text{—SO}_2\text{R}$ " group in which R can be the same as defined with respect to sulfenyl. A sulfonyl may be substituted or unsubstituted.

An "O-carboxy" group refers to a " RC(=O)O— " group in which R can be hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl), as defined herein. An O-carboxy may be substituted or unsubstituted.

The terms "ester" and "C-carboxy" refer to a " —C(=O)OR " group in which R can be the same as defined with respect to O-carboxy. An ester and C-carboxy may be substituted or unsubstituted.

A "thiocarbonyl" group refers to a " —C(=S)R " group in which R can be the same as defined with respect to O-carboxy. A thiocarbonyl may be substituted or unsubstituted.

A "trihalomethanesulfonyl" group refers to an " $\text{X}_3\text{CSO}_2\text{—}$ " group wherein each X is a halogen.

A "trihalomethanesulfonamido" group refers to an " $\text{X}_3\text{CS(O)}_2\text{N(R}_A\text{)—}$ " group wherein each X is a halogen, and R_A hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl).

The term "amino" as used herein refers to a —NH_2 group.

As used herein, the term "hydroxy" refers to a —OH group.

A "cyano" group refers to a " —CN " group.

The term "azido" as used herein refers to a —N_3 group.

An "isocyanato" group refers to a " —NCO " group.

A "thiocyanato" group refers to a " —CNS " group.

An "isothiocyanato" group refers to an " —NCS " group.

A "carbonyl" group refers to a C=O group.

An "S-sulfonamido" group refers to a " $\text{—SO}_2\text{N(R}_A\text{R}_B\text{)—}$ " group in which R_A and R_B can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, het-

eroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). An S-sulfonamido may be substituted or unsubstituted.

An "N-sulfonamido" group refers to a " $\text{RSO}_2\text{N(R}_A\text{)—}$ " group in which R and R_A can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). An N-sulfonamido may be substituted or unsubstituted.

An "O-carbamyl" group refers to a " $\text{—OC(=O)N(R}_A\text{R}_B\text{)—}$ " group in which R_A and R_B can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). An O-carbamyl may be substituted or unsubstituted.

An "N-carbamyl" group refers to an " $\text{ROC(=O)N(R}_A\text{)—}$ " group in which R and R_A can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). An N-carbamyl may be substituted or unsubstituted.

An "O-thiocarbamyl" group refers to a " $\text{—OC(=S)—N(R}_A\text{R}_B\text{)—}$ " group in which R_A and R_B can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). An O-thiocarbamyl may be substituted or unsubstituted.

An "N-thiocarbamyl" group refers to an " $\text{ROC(=S)N(R}_A\text{)—}$ " group in which R and R_A can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). An N-thiocarbamyl may be substituted or unsubstituted.

A "C-amido" group refers to a " $\text{—C(=O)N(R}_A\text{R}_B\text{)—}$ " group in which R_A and R_B can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). A C-amido may be substituted or unsubstituted.

An "N-amido" group refers to a " $\text{RC(=O)N(R}_A\text{)—}$ " group in which R and R_A can be independently hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) or heterocyclyl(alkyl). An N-amido may be substituted or unsubstituted.

The term "halogen atom" or "halogen" as used herein, means any one of the radio-stable atoms of column 7 of the Periodic Table of the Elements, such as, fluorine, chlorine, bromine and iodine.

Where the numbers of substituents is not specified (e.g. haloalkyl), there may be one or more substituents present. For example "haloalkyl" may include one or more of the same or different halogens. As another example, " $\text{C}_1\text{—C}_3$ alkoxyphenyl" may include one or more of the same or different alkoxy groups containing one, two or three atoms.

As used herein, the abbreviations for any protective groups, amino acids and other compounds, are, unless indicated otherwise, in accord with their common usage, recognized abbreviations, or the IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (See, Biochem. 11:942-944 (1972)).

The term "nucleoside" is used herein in its ordinary sense as understood by those skilled in the art, and refers to a compound composed of an optionally substituted pentose moiety or modified pentose moiety attached to a heterocyclic base or tautomer thereof via a N-glycosidic bond, such as attached via the 9-position of a purine-base or the

9

1-position of a pyrimidine-base. Examples include, but are not limited to, a ribonucleoside comprising a ribose moiety and a deoxyribonucleoside comprising a deoxyribose moiety. A modified pentose moiety is a pentose moiety in which an oxygen atom has been replaced with a carbon and/or a carbon has been replaced with a sulfur or an oxygen atom. A “nucleoside” is a monomer that can have a substituted base and/or sugar moiety. Additionally, a nucleoside can be incorporated into larger DNA and/or RNA polymers and oligomers. In some instances, the nucleoside can be a nucleoside analog drug.

The term “nucleotide” is used herein in its ordinary sense as understood by those skilled in the art, and refers to a nucleoside having a phosphate ester bound to the pentose moiety, for example, at the 5'-position.

As used herein, the term “heterocyclic base” refers to an optionally substituted nitrogen-containing heterocyclyl that can be attached to an optionally substituted pentose moiety or modified pentose moiety. In some embodiments, the heterocyclic base can be selected from an optionally substituted purine-base, an optionally substituted pyrimidine-base and an optionally substituted triazole-base (for example, a 1,2,4-triazole). The term “purine-base” is used herein in its ordinary sense as understood by those skilled in the art, and includes its tautomers. Similarly, the term “pyrimidine-base” is used herein in its ordinary sense as understood by those skilled in the art, and includes its tautomers. A non-limiting list of optionally substituted purine-bases includes purine, adenine, guanine, hypoxanthine, xanthine, alloxanthine, 7-alkylguanine (e.g. 7-methylguanine), theobromine, caffeine, uric acid and isoguanine. Examples of pyrimidine-bases include, but are not limited to, cytosine, thymine, uracil, 5,6-dihydrouracil and 5-alkylcytosine (e.g., 5-methylcytosine). An example of an optionally substituted triazole-base is 1,2,4-triazole-3-carboxamide. Other non-limiting examples of heterocyclic bases include diaminopurine, 8-oxo-N⁶-alkyladenine (e.g., 8-oxo-N⁶-methyladenine), 7-deazaxanthine, 7-deazaguanine, 7-deazaadenine, N⁴,N⁴-ethanocytosine, N⁶,N⁶-ethano-2,6-diaminopurine, 5-halouracil (e.g., 5-fluorouracil and 5-bromouracil), pseudoisocytosine, isocytosine, isoguanine, and other heterocyclic bases described in U.S. Pat. Nos. 5,432,272 and 7,125,855, which are incorporated herein by reference for the limited purpose of disclosing additional heterocyclic bases. In some embodiments, a heterocyclic base can be optionally substituted with an amine or an enol protecting group(s).

The term “N-linked amino acid” refers to an amino acid that is attached to the indicated moiety via a main-chain amino or mono-substituted amino group. When the amino acid is attached in an N-linked amino acid, one of the hydrogens that is part of the main-chain amino or mono-substituted amino group is not present and the amino acid is attached via the nitrogen. N-linked amino acids can be substituted or unsubstituted.

The term “N-linked amino acid ester derivative” refers to an amino acid in which a main-chain carboxylic acid group has been converted to an ester group. In some embodiments, the ester group has a formula selected from alkyl-O-C(=O)—, cycloalkyl-O-C(=O)—, aryl-O-C(=O)— and aryl(alkyl)-O-C(=O)—. A non-limiting list of ester groups include substituted and unsubstituted versions of the following: methyl-O-C(=O)—, ethyl-O-C(=O)—, n-propyl-O-C(=O)—, isopropyl-O-C(=O)—, n-butyl-O-C(=O)—, isobutyl-O-C(=O)—, tert-butyl-O-C(=O)—, neopentyl-O-C(=O)—, cyclopropyl-O-C(=O)—, cyclobutyl-O-C(=O)—, cyclopentyl-O-C(=O)—,

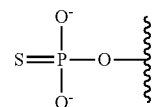
10

(=O)—, cyclohexyl-O-C(=O)—, phenyl-O-C(=O)—, benzyl-O-C(=O)—, and naphthyl-O-C(=O)—. N-linked amino acid ester derivatives can be substituted or unsubstituted.

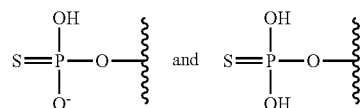
The term “O-linked amino acid” refers to an amino acid that is attached to the indicated moiety via the hydroxy from its main-chain carboxylic acid group. When the amino acid is attached in an O-linked amino acid, the hydrogen that is part of the hydroxy from its main-chain carboxylic acid group is not present and the amino acid is attached via the oxygen. O-linked amino acids can be substituted or unsubstituted.

As used herein, the term “amino acid” refers to any amino acid (both standard and non-standard amino acids), including, but not limited to, α-amino acids, β-amino acids, γ-amino acids and δ-amino acids. Examples of suitable amino acids include, but are not limited to, 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.

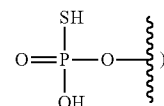
The terms “phosphorothioate” and “phosphothioate” refer to a compound of the general formula



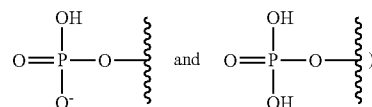
its protonated forms (for example,



and its tautomers (such as



As used herein, the term “phosphate” is used in its ordinary sense as understood by those skilled in the art, and includes its protonated forms (for example,



As used herein, the terms “monophosphate,” “diphosphate,” and “triphosphate” are used in their ordinary sense as understood by those skilled in the art, and include protonated forms.

11

The terms “protecting group” and “protecting groups” as used herein refer to any atom or group of atoms that is added to a molecule in order to prevent existing groups in the molecule from undergoing unwanted chemical reactions. Examples of protecting group moieties are described in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, and in J. F. W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973, both of which are hereby incorporated by reference for the limited purpose of disclosing suitable protecting groups. The protecting group moiety may be chosen in such a way, that they are stable to certain reaction conditions and readily removed at a convenient stage using methodology known from the art. A non-limiting list of protecting groups include benzyl; substituted benzyl; alkylcarboxyls and alkoxycarbonyls (e.g., t-butoxycarbonyl (BOC), acetyl, or isobutyryl); arylalkylcarboxyls and arylalkoxycarbonyls (e.g., benzyloxycarbonyl); substituted methyl ether (e.g. methoxymethyl ether); substituted ethyl ether; a substituted benzyl ether; tetrahydropyranyl ether; silyls (e.g., trimethylsilyl, triethylsilyl, triisopropylsilyl, t-butyltrimethylsilyl, tri-iso-propylsilyloxymethyl, [2-(trimethylsilyl)ethoxy]methyl or t-butyl-diphenylsilyl); esters (e.g. benzoate ester); carbonates (e.g. methoxymethylcarbonate); sulfonates (e.g. tosylate or mesylate); acyclic ketal (e.g. dimethyl acetal); cyclic ketals (e.g., 1,3-dioxane, 1,3-dioxolanes, and those described herein); acyclic acetal; cyclic acetal (e.g., those described herein); acyclic hemiacetal; cyclic hemiacetal; cyclic dithioketals (e.g., 1,3-dithiane or 1,3-dithiolane); orthoesters (e.g., those described herein) and triarylmethyl groups (e.g., trityl; monomethoxytrityl (MMTr); 4,4'-dimethoxytrityl (DMTr); 4,4',4''-trimethoxytrityl (TMTr); and those described herein).

The term “pharmaceutically acceptable salt” refers to a salt of a compound that does not cause significant irritation to an organism to which it is administered and does not abrogate the biological activity and properties of the compound. In some embodiments, the salt is an acid addition salt of the compound. Pharmaceutical salts can be obtained by reacting a compound with inorganic acids such as hydrohalic acid (e.g., hydrochloric acid or hydrobromic acid), sulfuric acid, nitric acid and phosphoric acid. Pharmaceutical salts can also be obtained by reacting a compound with an organic acid such as aliphatic or aromatic carboxylic or sulfonic acids, for example formic, acetic, succinic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, nicotinic, methanesulfonic, ethanesulfonic, p-toluenesulfonic, salicylic or naphthalene-sulfonic acid. Pharmaceutical salts can also be obtained by reacting a compound with a base to form a salt such as an ammonium salt, an alkali metal salt, such as a sodium or a potassium salt, an alkaline earth metal salt, such as a calcium or a magnesium salt, a salt of organic bases such as dicyclohexylamine, N-methyl-D-glucamine, tris(hydroxymethyl)ethylamine, C₁-C₇ alkylamine, cyclohexylamine, triethanolamine, ethylenediamine, and salts with amino acids such as arginine and lysine.

Terms and phrases used in this application, and variations thereof, especially in the appended claims, unless otherwise expressly stated, should be construed as open ended as opposed to limiting. As examples of the foregoing, the term “including” should be read to mean “including, without limitation,” “including but not limited to,” or the like; the term “comprising” as used herein is synonymous with “including,” “containing,” or “characterized by,” and is inclusive or open-ended and does not exclude additional, unrecited elements or method steps; the term “having” should be interpreted as “having at least;” the term “includes” should be

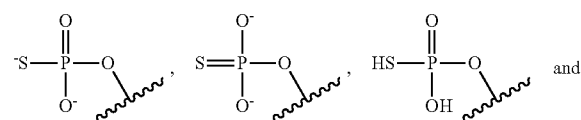
12

interpreted as “includes but is not limited to;” the term “example” is used to provide exemplary instances of the item in discussion, not an exhaustive or limiting list thereof; and use of terms like “preferably,” “preferred,” “desired,” or “desirable,” and words of similar meaning should not be understood as implying that certain features are critical, essential, or even important to the structure or function, but instead as merely intended to highlight alternative or additional features that may or may not be utilized in a particular embodiment. In addition, the term “comprising” is to be interpreted synonymously with the phrases “having at least” or “including at least”. When used in the context of a process, the term “comprising” means that the process includes at least the recited steps, but may include additional steps. When used in the context of a compound, composition or device, the term “comprising” means that the compound, composition or device includes at least the recited features or components, but may also include additional features or components. Likewise, a group of items linked with the conjunction “and” should not be read as requiring that each and every one of those items be present in the grouping, but rather should be read as “and/or” unless expressly stated otherwise. Similarly, a group of items linked with the conjunction “or” should not be read as requiring mutual exclusivity among that group, but rather should be read as “and/or” unless expressly stated otherwise.

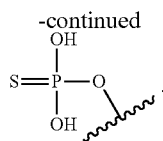
With respect to the use of substantially any plural and/or singular terms herein, those having skill in the art can translate from the plural to the singular and/or from the singular to the plural as is appropriate to the context and/or application. The various singular/plural permutations may be expressly set forth herein for sake of clarity. The indefinite article “a” or “an” does not exclude a plurality. A single processor or other unit may fulfill the functions of several items recited in the claims. The mere fact that certain measures are recited in mutually different dependent claims does not indicate that a combination of these measures cannot be used to advantage. Any reference signs in the claims should not be construed as limiting the scope.

It is understood that, in any compound described herein having one or more chiral centers, if an absolute stereochemistry is not expressly indicated, then each center may independently be of R-configuration or S-configuration or a mixture thereof. Thus, the compounds provided herein may be enantiomerically pure, enantiomerically enriched, racemic mixture, diastereomerically pure, diastereomerically enriched, or a stereoisomeric mixture. In addition it is understood that, in any compound described herein having one or more double bond(s) generating geometrical isomers that can be defined as E or Z, each double bond may independently be E or Z a mixture thereof.

Likewise, it is understood that, in any compound described, all tautomeric forms are also intended to be included. For example all tautomers of a phosphate and a phosphorothioate groups are intended to be included. Examples of tautomers of a phosphorothioate include the following:



13



Furthermore, all tautomers of heterocyclic bases known in the art are intended to be included, including tautomers of natural and non-natural purine-bases and pyrimidine-bases.

It is to be understood that where compounds disclosed herein have unfilled valencies, then the valencies are to be filled with hydrogens or isotopes thereof, e.g., hydrogen-1 (protium) and hydrogen-2 (deuterium).

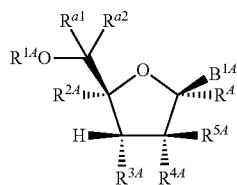
It is understood that the compounds described herein can be labeled isotopically. Substitution with isotopes such as deuterium may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, such as, for example, increased in vivo half-life or reduced dosage requirements. Each chemical element as represented in a compound structure may include any isotope of said element. For example, in a compound structure a hydrogen atom may be explicitly disclosed or understood to be present in the compound. At any position of the compound that a hydrogen atom may be present, the hydrogen atom can be any isotope of hydrogen, including but not limited to hydrogen-1 (protium) and hydrogen-2 (deuterium). Thus, reference herein to a compound encompasses all potential isotopic forms unless the context clearly dictates otherwise.

It is understood that the methods and combinations described herein include crystalline forms (also known as polymorphs, which include the different crystal packing arrangements of the same elemental composition of a compound), amorphous phases, salts, solvates, and hydrates. In some embodiments, the compounds described herein exist in solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, or the like. In other embodiments, the compounds described herein exist in unsolvated form. Solvates contain either stoichiometric or non-stoichiometric amounts of a solvent, and may be formed during the process of crystallization with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol, or the like. Hydrates are formed when the solvent is water, or alcoholates are formed when the solvent is alcohol. In addition, the compounds provided herein can exist in unsolvated as well as solvated forms. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of the compounds and methods provided herein.

Where a range of values is provided, it is understood that the upper and lower limit, and each intervening value between the upper and lower limit of the range is encompassed within the embodiments.

Compounds

Some embodiments disclosed herein relate to a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt of the foregoing:



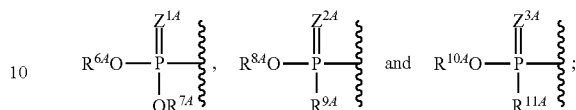
(I)

60

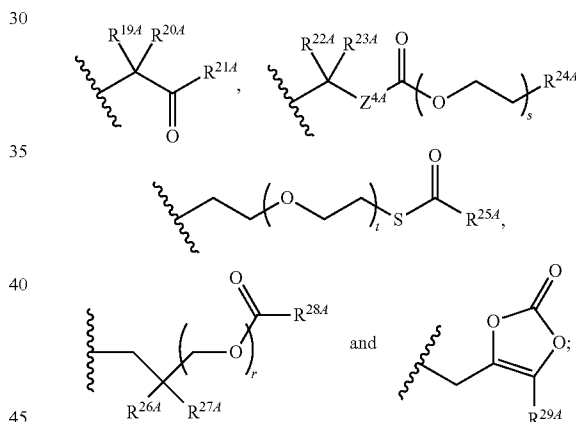
65

14

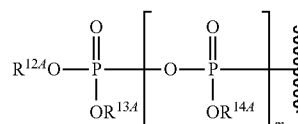
wherein: B^{1A} can be an optionally substituted heterocyclic base or an optionally substituted heterocyclic base with a protected amino group; R^A can be hydrogen or deuterium; R^{1A} can be selected from hydrogen, an optionally substituted acyl, an optionally substituted O-linked amino acid,



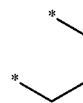
R^{a1} and R^{a2} can be independently hydrogen or deuterium; R^{2A} can be a C₁₋₆ azidoalkyl or a C₁₋₆ aminoalkyl; R^{3A} can be selected from OH, —OC(=O)R^{nA} and an optionally substituted O-linked amino acid; R^{4A} can be halogen; R^{5A} can be hydrogen or halogen; R^{6A}, R^{7A} and R^{8A} can be independently selected from absent, hydrogen, an optionally substituted C₁₋₂₄ alkyl, an optionally substituted C₃₋₂₄ alkenyl, an optionally substituted C₃₋₂₄ 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 *(CR^{15A}R^{16A})_p—O—C₁₋₂₄ alkyl, an optionally substituted *(CR^{17A}R^{18A})_q—O—C₁₋₂₄ alkenyl,



or R^{6A} can be

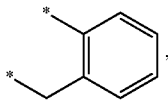


and R^{7A} can be absent or hydrogen; or R^{6A} and R^{7A} can be taken together to form a moiety selected from an optionally substituted

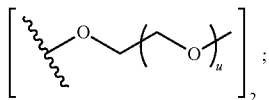


15

and an optionally substituted

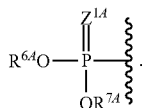


wherein the oxygens connected to R^{6A} and R^{7A} , the phosphorus and the moiety form a six-membered to ten-membered ring system; R^{9A} can be independently selected from an optionally substituted C_{1-24} alkyl, an optionally substituted C_{2-24} alkenyl, an optionally substituted C_{2-24} alkynyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkenyl, NR an optionally substituted N-linked amino acid and an optionally substituted N-linked amino acid ester derivative; R^{10A} and R^{11A} can be 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} can be independently absent or hydrogen; each R^{15A} , each R^{16A} , each R^{17A} and each R^{18A} can be independently hydrogen, an optionally substituted C_{1-24} alkyl or alkoxy; R^{19A} , R^{20A} , R^{22A} and R^{23A} can be independently selected from hydrogen, an optionally substituted C_{1-24} alkyl and an optionally substituted aryl; R^{21A} and R^{24A} can be independently selected from hydrogen, an optionally substituted C_{1-24} alkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted $-O-C_{1-24}$ alkyl, an optionally substituted $-O$ -aryl, an optionally substituted $-O$ -heteroaryl, an optionally substituted $-O$ -monocyclic heterocyclyl and



R^{25A} and R^{29A} can be independently selected from hydrogen, an optionally substituted C_{1-24} alkyl and an optionally substituted aryl; R^{26A} and R^{27A} can be independently $-C\equiv N$ or an optionally substituted substituent selected from C_{2-8} organylcarbonyl, C_{2-8} alkoxy carbonyl and C_{2-8} organylaminocarbonyl; R^{28A} can be selected from 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} can be independently selected from 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^{nA} can be an optionally substituted C_{1-24} -alkyl; m and t can be independently 0 or 1; p and q can be independently selected from 1, 2 and 3; r can be 1 or 2; s can be 0, 1, 2 or 3; u can be 1 or 2; and Z^{1A} , Z^{2A} , Z^{3A} and Z^{4A} can be independently O or S.

In some embodiments, R^{1A} can be

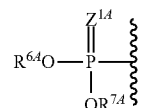


In some embodiments, R^{6A} and R^{7A} can be both hydrogen. In other embodiments, R^{6A} and R^{7A} can be both absent. In

16

still other embodiments, at least one R^{6A} and R^{7A} can be absent. In yet still other embodiments, at least one R^{6A} and R^{7A} can be hydrogen. Those skilled in the art understand that when R^{6A} and/or R^{7A} are absent, the associated oxygen(s) will have a negative charge. For example, when R^{6A} is absent, the oxygen associated with R^{6A} will have a negative charge. In some embodiments, Z^{1A} can be O (oxygen). In other embodiments, Z^{1A} can be S (sulfur). In some embodiments, R^{1A} can be a monophosphate. In other embodiments, R^{1A} can be a monothiophosphate.

In some embodiments, when R^{1A} is



one of R^{6A} and R^{7A} can be hydrogen, and the other of R^{6A} and R^{7A} can be selected from an optionally substituted C_{1-24} alkyl, an optionally substituted C_{3-24} alkenyl, an optionally substituted C_{3-24} 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). In some embodiments, one of R^{6A} and R^{7A} can be hydrogen, and the other of R^{6A} and R^{7A} can be an optionally substituted C_{1-24} alkyl. In other embodiments, both R^{6A} and R^{7A} can be independently selected from an optionally substituted C_{1-24} alkyl, an optionally substituted C_{3-24} alkenyl, an optionally substituted C_{3-24} 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). In some embodiments, both R^{6A} and R^{7A} can be an optionally substituted C_{1-24} alkyl. In other embodiments, both R^{6A} and R^{7A} can be an optionally substituted C_{3-24} alkenyl. In some embodiments, R^{6A} and R^{7A} can be independently an optionally substituted version of the following: myristoleyl, myristyl, palmitoleyl, palmityl, sapienyl, oleyl, elaidyl, vaccenyl, linoleyl, α -linolenyl, arachidonyl, eicosapentaenyl, erucyl, docosahexaenyl, caprylyl, capryl, lauryl, stearyl, arachidyl, behenyl, lignoceryl and cerotyl.

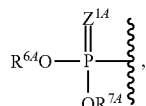
In some embodiments, at least one of R^{6A} and R^{7A} can be $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ alkyl. In other embodiments, R^{6A} and R^{7A} can be both $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ alkyl. In some embodiments, each R^{15A} and each R^{16A} can be hydrogen. In other embodiments, at least one of R^{15A} and R^{16A} can be an optionally substituted C_{1-24} alkyl. In other embodiments, at least one of R^{15A} and R^{16A} can be an alkoxy (for example, benzoxy). In some embodiments, p can be 1. In other embodiments, p can be 2. In still other embodiments, p can be 3.

In some embodiments, at least one of R^{6A} and R^{7A} can be $*(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ alkenyl. In other embodiments, R^{6A} and R^{7A} can be both $*(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ alkenyl. In some embodiments, each R^{17A} and each R^{18A} can be hydrogen. In other embodiments, at least one of R^{17A} and R^{18A} can be an optionally substituted C_{1-24} alkyl. In some embodiments, q can be 1. In other embodiments, q can be 2. In still other embodiments, q can be 3. When at least one of R^{6A} and R^{7A} is $*(CR^{15A}R^{16A})_p-O-C_{1-24}$ alkyl or $*(CR^{17A}R^{18A})_q-O-C_{2-24}$ alkenyl, the C_{1-24} alkyl can be selected from caprylyl, capryl, lauryl, myristyl, palmityl, stearyl, arachidyl, behenyl, lignoceryl, and cerotyl, and the C_{2-24} alkenyl can be selected from myristoleyl,

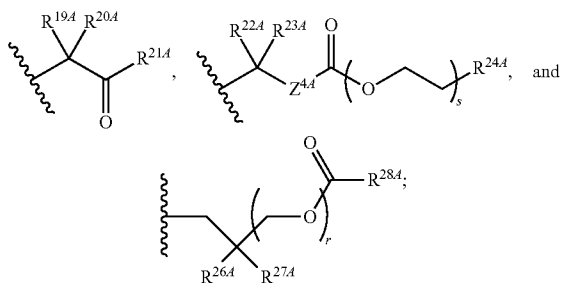
17

palmitoleyl, sapienyl, oleyl, elaidyl, vaccenyl, linoleyl, α -linolenyl, arachidonyl, eicosapentaenyl, erucyl and docosahexaenyl.

In some embodiments, when R^{1A} is

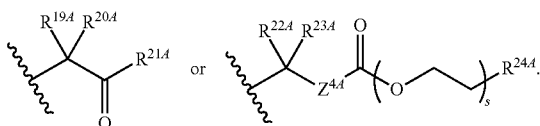


at least one of R^{6A} and R^{7A} can be selected from

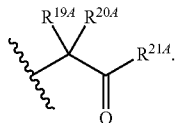


and the other of R^{6,4} and R^{7,4} can be selected from absent, hydrogen, an optionally substituted C₁₋₂₄ alkyl, an optionally substituted C₂₋₂₄ alkenyl, an optionally substituted C₂₋₂₄ alkynyl, an optionally substituted C₃₋₆ cycloalkyl, an optionally substituted C₃₋₆ cycloalkenyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl and an optionally substituted aryl(C₁₋₆ alkyl).

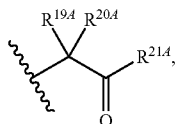
In some embodiments, at least one of R^{6A} and R^{7A} can be 35



In some embodiments, both R^{6A} and R^{7A} can be



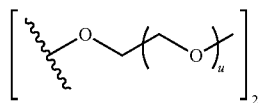
When one or both of R^{6A} and R^{7A} are



R^{1,9,4} and R^{2,0,4} can be independently selected from hydrogen, an optionally substituted C₁₋₂₄ alkyl and an optionally substituted aryl; and R^{2,1,4} can be selected from hydrogen, an optionally substituted C₁₋₂₄ alkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted —O—C₁₋₂₄ alkyl, an option-

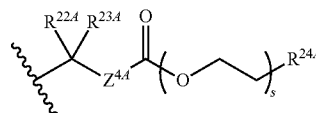
18

ally substituted —O-aryl, an optionally substituted —O-heteroaryl, an optionally substituted —O-monocyclic heterocyclyl and

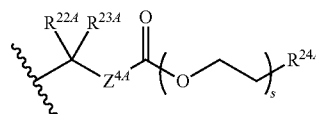


In some embodiments, R^{19A} and R^{20A} can be hydrogen. In other embodiments, at least one of R^{19A} and R^{20A} can be an optionally substituted C₁₋₂₄ alkyl or an optionally substituted aryl. In some embodiments, R^{21A} can be an optionally substituted C₁₋₂₄ alkyl. In other embodiments, R^{21A} can be an optionally substituted aryl. In still other embodiments, R^{21A} can be an optionally substituted —O—C₁₋₂₄ alkyl or an optionally substituted —O-aryl. In some embodiments, R^{21A} can be an optionally substituted —O—C₁₋₂₄ alkyl, an optionally substituted —O-aryl, an optionally substituted —O-heteroaryl or an optionally substituted —O-monocyclic heterocyclyl.

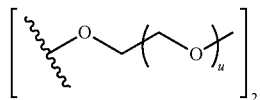
In some embodiments, both R^{6A} and R^{7A} can be



When one or both of R^{6A} and R^{7A} are



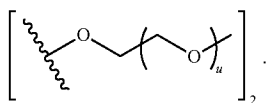
R^{22,4} and R^{23,4} can be independently selected from hydrogen, an optionally substituted C₁₋₂₄ alkyl and an optionally substituted aryl; R^{24,4} can be independently selected from hydrogen, an optionally substituted C₁₋₂₄ alkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted —O—C₁₋₂₄ alkyl, an optionally substituted —O-aryl, an optionally substituted —O-heteroaryl, an optionally substituted —O-monocyclic heterocyclyl and



and Z^{4A} can be independently O (oxygen) or S (sulfur). In some embodiments, R^{22A} and R^{23A} can be hydrogen. In other embodiments, at least one of R^{22A} and R^{23A} can be an optionally substituted C_{1-24} alkyl or an optionally substituted aryl. In some embodiments, R^{24A} can be an optionally substituted C_{1-24} alkyl. In other embodiments, R^{24A} can be an optionally substituted aryl. In still other embodiments, R^{24A} can be an optionally substituted —O— C_{1-24} alkyl or an optionally substituted —O-aryl. In some embodiments, Z^{4A} can be O (oxygen). In other embodiments, Z^{4A} can be S (sulfur). In some embodiments, s can be 0. In other embodi-

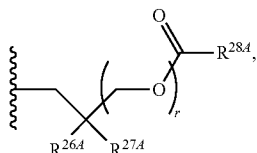
19

ments, s can be 1. In still other embodiments, s can be 2. In yet still other embodiments, s can be 3. In some embodiments, s can be 0, and R^{24A} can be



In some embodiments, u can be 1. In other embodiments, u can be 2. In some embodiments, one or both of R^{6A} and R^{7A} can be isopropoxyloxycarbonyloxymethyl (POC). In some embodiments, one or both of R^{6A} and R^{7A} can be pivaloyloxymethyl (POM). In some embodiments, R^{6A} and R^{7A} can be both a isopropoxyloxycarbonyloxymethyl group, and form a bis(isopropoxyloxycarbonyloxymethyl) (bis(POC)) prodrug. In some embodiments, R^{6A} and R^{7A} can be both a pivaloyloxymethyl group, and form a bis(pivaloyloxymethyl) (bis(POM)) prodrug.

In some embodiments, both R^{6A} and R^{7A} can be

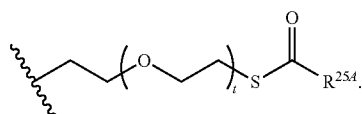


wherein R^{26A} and R^{27A} can be independently $-\text{C}\equiv\text{N}$ or an optionally substituted substituent selected from C_{2-8} organylcarbonyl, C_{2-8} alkoxy carbonyl and C_{2-8} organylaminocarbonyl; R^{28A} can be selected from hydrogen, an optionally substituted C_{1-24} -alkyl, an optionally 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 can be 1 or 2.

In some embodiments, R^{6A} and R^{7A} can be both an optionally substituted aryl. In some embodiments, at least one of R^{6A} and R^{7A} can be an optionally substituted aryl. For example, both R^{6A} and R^{7A} can be an optionally substituted phenyl or an optionally substituted naphthyl. When substituted, the substituted aryl can be substituted with 1, 2, 3 or more than 3 substituents. When more the two substituents are present, the substituents can be the same or different. In some embodiments, when at least one of R^{6A} and R^{7A} is a substituted phenyl, the substituted phenyl can be a para-, ortho- or meta-substituted phenyl.

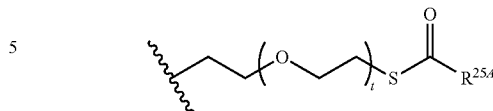
In some embodiments, R^{6A} and R^{7A} can be both an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl). In some embodiments, at least one of R^{6A} and R^{7A} can be an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl). For example, both R^{6A} and R^{7A} can be an optionally substituted benzyl. When substituted, the substituted benzyl group can be substituted with 1, 2, 3 or more than 3 substituents. When more the two substituents are present, the substituents can be the same or different. In some embodiments, the aryl group of the aryl(C_{1-6} alkyl) can be a para-, ortho- or meta-substituted phenyl.

In some embodiments, R^{6A} and R^{7A} can be both



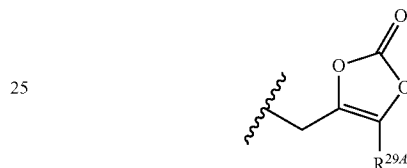
20

In some embodiments, at least one of R^{6A} and R^{7A} can be

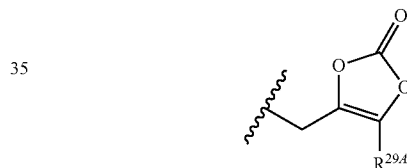


In some embodiments, R^{25A} can be hydrogen. In other embodiments, R^{25A} can be an optionally substituted C_{1-24} alkyl. In still other embodiments, R^{25A} can be an optionally substituted aryl. In some embodiments, R^{25A} can be a C_{1-6} alkyl, for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl (branched and straight-chained) and hexyl (branched and straight-chained). In some embodiments, t can be 0. In other embodiments, t can be 1. In some embodiments, one or both of R^{6A} and R^{7A} can be a S-acylthioethyl (SATE).

In some embodiments, R^{6A} and R^{7A} can be both



In some embodiments, at least one of R^{6A} and R^{7A} can be

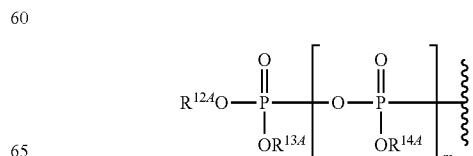


In some embodiments, R^{29A} can be hydrogen. In other embodiments, R^{29A} can be an optionally substituted C_{1-24} alkyl. In some embodiments, R^{29A} can be a C_{1-4} alkyl, such as methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl and t-butyl. In still other embodiments, R^{29A} can be an optionally substituted aryl, such as an optionally substituted phenyl or an optionally substituted naphthyl. In some embodiments, R^{6A} and R^{7A} can be both a dioxolenone group and form a dioxolenone prodrug.

In some embodiments, R^{1A} can be



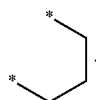
R^{6A} can be



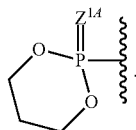
21

R^{7A} can be absent or hydrogen; R^{12A} , R^{13A} and R^{14A} can be independently absent or hydrogen; and m can be 0 or 1. In some embodiments, m can be 0, and R^{7A} , R^{12A} and R^{13A} can be independently absent or hydrogen. In other embodiments, m can be 1, and R^{7A} , R^{12A} , R^{13A} and R^{14A} can be independently absent or hydrogen. Those skilled in the art understand that when m is 0, R^{6A} can be diphosphate, when Z^{1A} is oxygen, or an alpha-thiodiphosphate, when Z^{1A} is sulfur. Likewise, those skilled in the art understand that when m is 1, R^{6A} can be triphosphate, when Z^{1A} is oxygen, or an alpha-thiotriphosphate, when Z^{1A} is sulfur.

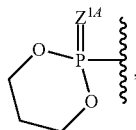
In some embodiments, R^{6A} and R^{7A} can be taken together to form an optionally substituted



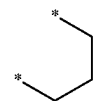
For example, R^{1A} can be an optionally substituted



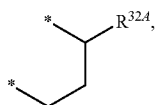
When substituted, the ring can be substituted 1, 2, 3 or 3 or more times. When substituted with multiple substituents, the substituents can be the same or different. In some embodiments, when R^{1A} is



the ring can be substituted with an optionally substituted aryl group and/or an optionally substituted heteroaryl. An example of a suitable heteroaryl is pyridinyl. In some embodiments, R^{6A} and R^{7A} can be taken together to form an optionally substituted



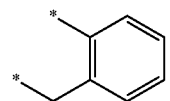
such as



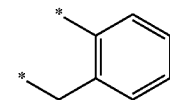
wherein R^{32A} can be an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl or an optionally substituted heterocyclyl. In some embodiments, R^{6A} and R^{7A} can form a cyclic 1-aryl-1,3-propanyl ester (HepDirect) prodrug moiety.

22

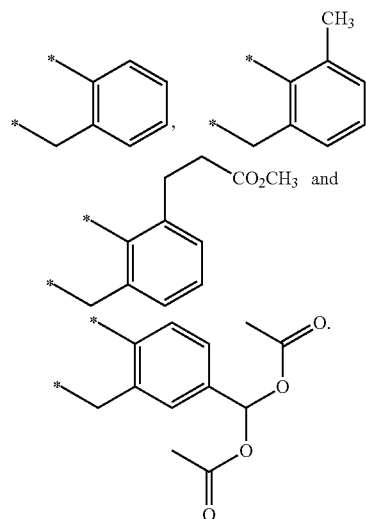
In some embodiments, R^{6A} and R^{7A} can be taken together to form an optionally substituted



wherein the oxygens connected to R^{6A} and R^{7A} , the phosphorus and the moiety form a six-membered to ten-membered ring system. Example of an optionally substituted



include

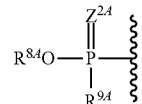


In some embodiments, R^{6A} and R^{7A} can form a cyclosaligenyl (cycloSal) prodrug.

In some embodiments, R^{6A} and R^{7A} can be the same. In some embodiments, R^{6A} and R^{7A} can be different.

In some embodiments, Z^{1A} can be oxygen. In other embodiments, Z^{1A} can be sulfur.

In some embodiments, R^{1A} can be

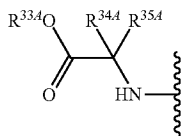


In some embodiments, R^{8A} can be selected from absent, hydrogen, an optionally substituted C_{1-24} alkyl, an optionally substituted C_{2-24} alkenyl, an optionally substituted C_{2-24} alkynyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl and an optionally substituted C_{3-6} cycloalkenyl; and R^{9A} can be independently selected from 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.

23

In some embodiments, R^{8A} can be hydrogen, and R^{9A} can be an optionally substituted C_{1-6} alkyl. Examples of suitable C_{1-6} alkyls include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl (branched and straight-chained) and hexyl (branched and straight-chained). In other

embodiments, R^{8A} can be hydrogen, and R^{9A} can be $NR^{30A}R^{31A}$, wherein R^{30} and R^{31} can be independently selected from 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. In some embodiments, R^{8A} can be absent or hydrogen; and R^{9A} can be an optionally substituted N-linked amino acid or an optionally substituted N-linked amino acid ester derivative. In other embodiments, R^{8A} can be an optionally substituted aryl; and R^{9A} can be an optionally substituted N-linked amino acid or an optionally substituted N-linked amino acid ester derivative. In still other embodiments, R^{8A} can be an optionally substituted heteroaryl; and R^{9A} can be an optionally substituted N-linked amino acid or an optionally substituted N-linked amino acid ester derivative. In some embodiments, R^{9A} can be selected from alanine, asparagine, aspartate, cysteine, glutamate, glutamine, glycine, proline, serine, tyrosine, arginine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, threonine, tryptophan, valine and ester derivatives thereof. Examples of an optionally substituted N-linked amino acid ester derivatives include optionally substituted versions of the following: alanine isopropyl ester, alanine cyclohexyl ester, alanine neopentyl ester, valine isopropyl ester and leucine isopropyl ester. In some embodiments, R^{9A} can have the structure



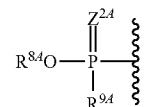
wherein R^{33A} can be selected from hydrogen, an optionally substituted C_{1-6} -alkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl) and an optionally substituted haloalkyl; R^{34A} can be selected from hydrogen, an optionally 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} can be hydrogen or an optionally substituted C_{1-4} -alkyl; or R^{34A} and R^{35A} can be taken together to form an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl.

When R^{34A} is substituted, R^{34A} can be substituted with one or more substituents selected from N-amido, mercapto, alkylthio, an optionally substituted aryl, hydroxy, an optionally substituted heteroaryl, O-carboxy and amino. In some embodiments, R^{34A} can be an unsubstituted C_{1-6} -alkyl, such as those described herein. In some embodiments, R^{34A} can be hydrogen. In other embodiments, R^{34A} can be methyl. In some embodiments, R^{33A} can be an optionally substituted C_{1-6} alkyl. Examples of optionally substituted C_{1-6} -alkyls include optionally substituted variants of the following: methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl (branched and straight-chained) and hexyl (branched and straight-chained). In some embodiments, R^{33A} can be methyl or isopropyl. In some embodiments, R^{33A} can be ethyl or neopentyl. In other embodiments, R^{33A}

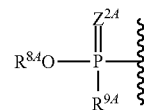
24

can be an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl. Examples of optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl include optionally substituted variants of the following: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. In an embodiment, R^{33A} can be an optionally substituted cyclohexyl. In still other embodiments, R^{33A} can be an optionally substituted aryl, such as phenyl and naphthyl. In yet still other embodiments, R^{33A} can be an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl). In some embodiments, R^{33A} can be an optionally substituted benzyl. In some embodiments, R^{33A} can be an optionally substituted C_{1-6} haloalkyl, for example, CF_3 . In some embodiments, R^{35A} can be hydrogen. In other embodiments, R^{35A} can be an optionally substituted C_{1-4} -alkyl, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl and tert-butyl. In an embodiment, R^{35A} can be methyl. In some embodiments, R^{34A} and R^{35A} can be taken together to form an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl. Examples of optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl include optionally substituted variants of the following: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. Depending on the groups that are selected for R^{34A} and R^{35A} , the carbon to which R^{34A} and R^{35A} are attached may be a chiral center. In some embodiment, the carbon to which R^{34A} and R^{35A} are attached may be a (R)-chiral center. In other embodiments, the carbon to which R^{34A} and R^{35A} are attached may be a (S)-chiral center.

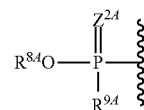
In some embodiments, when R^{1A} is



Z^{2A} can be O (oxygen). In other embodiments, when R^{1A} is

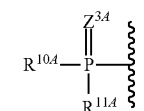


Z^{2A} can be S (sulfur). In some embodiments, when R^{1A} is



a compound of Formula (I) can be a phosphoramidate prodrug, such as an aryl phosphoramidate prodrug.

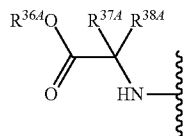
In some embodiments, R^{1A} can be



In some embodiments, R^{10A} and R^{11A} can be both an optionally substituted N-linked amino acid or an optionally substituted N-linked amino acid ester derivative. In some embodiments, R^{10A} and R^{11A} can be independently selected

25

from alanine, asparagine, aspartate, cysteine, glutamate, glutamine, glycine, proline, serine, tyrosine, arginine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, phenylalanine, threonine, tryptophan, valine and ester derivatives thereof. In some embodiments, R^{10A} and R^{11A} can be an optionally substituted version of the following: alanine isopropyl ester, alanine cyclohexyl ester, alanine neopentyl ester, valine isopropyl ester and leucine isopropyl ester. In some embodiments, R^{10A} and R^{11A} can independently have the structure



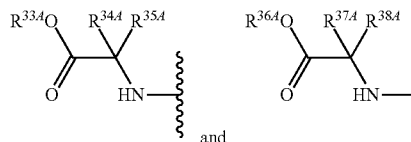
wherein R^{36A} can be selected from hydrogen, an optionally substituted C_{1-6} -alkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl) and an optionally substituted haloalkyl; R^{37A} can be selected from hydrogen, an optionally 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} can be hydrogen or an optionally substituted C_{1-4} -alkyl; or R^{37A} and R^{38A} can be taken together to form an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl.

When R^{37A} is substituted, R^{37A} can be substituted with one or more substituents selected from N-amido, mercapto, alkylthio, an optionally substituted aryl, hydroxy, an optionally substituted heteroaryl, O-carboxy and amino. In some embodiments, R^{37A} can be an unsubstituted C_{1-6} -alkyl, such as those described herein. In some embodiments, R^{37A} can be hydrogen. In other embodiments, R^{37A} can be methyl. In some embodiments, R^{36A} can be an optionally substituted C_{1-6} alkyl. Examples of optionally substituted C_{1-6} -alkyls include optionally substituted variants of the following: methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl (branched and straight-chained) and hexyl (branched and straight-chained). In some embodiments, R^{36A} can be methyl or isopropyl. In some embodiments, R^{36A} can be ethyl or neopentyl. In other embodiments, R^{36A} can be an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl. Examples of optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl include optionally substituted variants of the following: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. In an embodiment, R^{36A} can be an optionally substituted cyclohexyl. In still other embodiments, R^{36A} can be an optionally substituted aryl, such as phenyl and naphthyl. In yet still other embodiments, R^{36A} can be an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl). In some embodiments, R^{36A} can be an optionally substituted benzyl. In some embodiments, R^{36A} can be an optionally substituted C_{1-6} haloalkyl, for example, CF_3 . In some embodiments, R^{38A} can be hydrogen. In other embodiments, R^{38A} can be an optionally substituted C_{1-4} -alkyl, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl and tert-butyl. In an embodiment, R^{38A} can be methyl. In some embodiments, R^{37A} and R^{38A} can be taken together to form an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl. Examples of optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl include optionally substituted variants of the following: cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl. Depending on the groups that are selected for R^{37A} and R^{38A} , the carbon to which R^{37A} and R^{38A} are attached may be a chiral center. In some

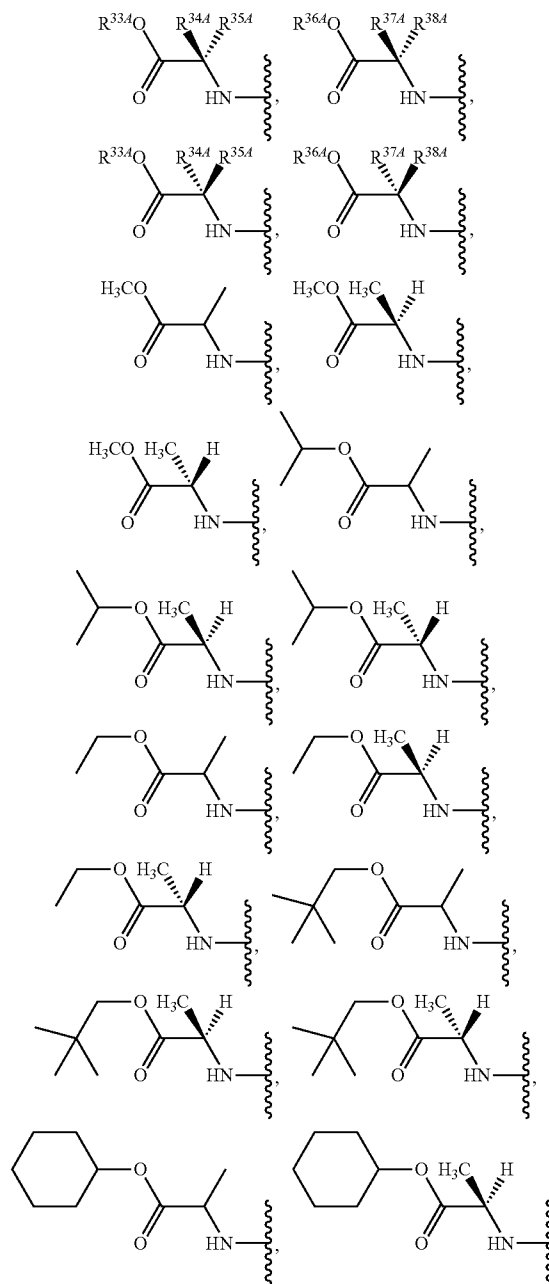
26

embodiment, the carbon to which R^{37A} and R^{38A} are attached may be a (R)-chiral center. In other embodiments, the carbon to which R^{37A} and R^{38A} are attached may be a (S)-chiral center.

Examples of suitable

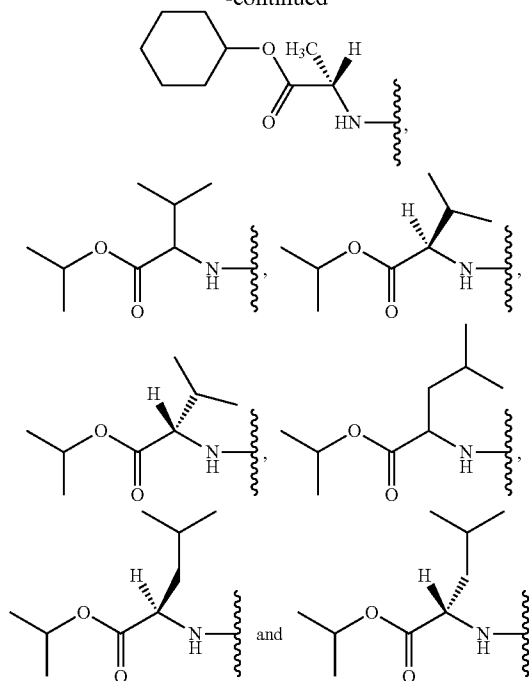


groups include the following:



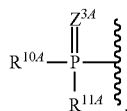
27

-continued



In some embodiments, R^{10A} and R^{11A} can be the same. In some embodiments, R^{10A} and R^{11A} can be different.

In some embodiments, Z^{3A} can be O (oxygen). In other embodiments, Z^{3A} can be S (sulfur). In some embodiments, when R^{1A} is



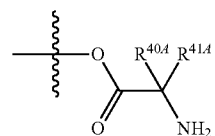
a compound of Formula (I) can be a phosphonic diamide prodrug.

In some embodiments, R^{1A} can be hydrogen. In some embodiments, R^{1A} can be an optionally substituted acyl. In other embodiments, R^{1A} can be $-C(=O)R^{39A}$, wherein R^{39A} can be selected from 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). In some embodiments, R^{39A} can be a substituted C_{1-12} alkyl. In other embodiments, R^{39A} can be an unsubstituted C_{1-12} alkyl.

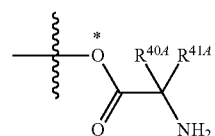
In still other embodiments, R^{1A} can be an optionally substituted O-linked amino acid. Examples of suitable O-linked amino acids include alanine, asparagine, aspartate, cysteine, glutamate, glutamine, glycine, proline, serine, tyrosine, arginine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, 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-gly-

28

cine and norleucine. In some embodiments, the O-linked amino acid can have the structure



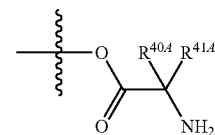
wherein R^{40A} can be selected from hydrogen, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{1-6} haloalkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted C_6 aryl, an optionally substituted C_{1-6} aryl and an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl); and R^{41A} can be hydrogen or an optionally substituted C_{1-4} -alkyl; or R^{40A} and R^{41A} can be taken together to form an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl. Those skilled in the art understand that when R^{1A} is an optionally substituted O-linked amino acid, the oxygen of $R^{1A}O-$ of Formula (I) is part of the optionally substituted O-linked amino acid. For example, when R^{1A} is



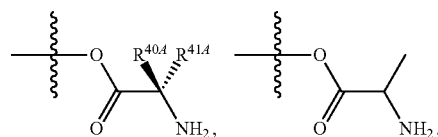
the oxygen indicated with “*” is the oxygen of $R^{1A}O-$ of Formula (I).

When R^{40A} is substituted, R^{40A} can be substituted with one or more substituents selected from N-amido, mercapto, alkylthio, an optionally substituted aryl, hydroxy, an optionally substituted heteroaryl, O-carboxy and amino. In some embodiments, R^{40A} can be an unsubstituted C_{1-6} -alkyl, such as those described herein. In some embodiments, R^{40A} can be hydrogen. In other embodiments, R^{40A} can be methyl. In some embodiments, R^{41A} can be hydrogen. In other embodiments, R^{41A} can be an optionally substituted C_{1-4} -alkyl, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl and tert-butyl. In an embodiment, R^{41A} can be methyl. Depending on the groups that are selected for R^{40A} and R^{41A} , the carbon to which R^{40A} and R^{41A} are attached may be a chiral center. In some embodiment, the carbon to which R^{40A} and R^{41A} are attached may be a (R)-chiral center. In other embodiments, the carbon to which R^{40A} and R^{41A} are attached may be a (S)-chiral center.

Examples of suitable

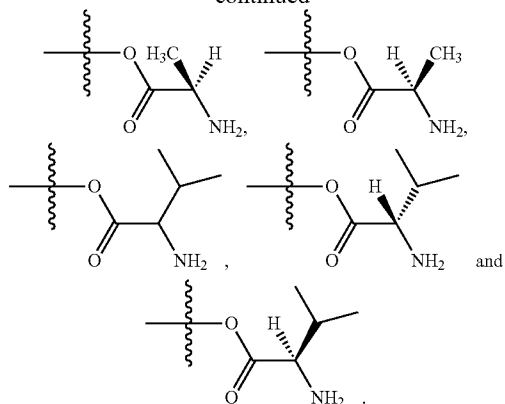


include the following:



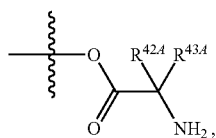
29

-continued



As described herein, in some embodiments, R^{2A} can be a C_{1-6} azidoalkyl. For example, R^{2A} can be an azidomethyl, azidoethyl, azidopropyl, azidobutyl, azidopentyl or azidohexyl. In other embodiments, R^{2A} can be a C_{1-6} aminoalkyl, such as aminomethyl, aminoethyl, aminopropyl, aminobutyl, aminopentyl or aminohexyl.

The groups attached to the 3'-position of the pentose ring can vary. In some embodiments, R^{3A} can be OH. In other embodiments, R^{3A} can be an optionally substituted O-linked amino acid. Examples of suitable O-linked amino acids include 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. In some embodiments, the O-linked amino acid can have the structure



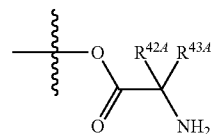
wherein R^{42A} can be selected from hydrogen, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{1-6} haloalkyl, an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl, an optionally substituted C_6 aryl, an optionally substituted C_{10} aryl and an optionally substituted aryl(C_{1-6} alkyl); and R^{43A} can be hydrogen or an optionally substituted C_{1-4} -alkyl; or R^{42A} and R^{43A} can be taken together to form an optionally substituted C_{3-6} cycloalkyl.

When R^{42A} is substituted, R^{42A} can be substituted with one or more substituents selected from N-amido, mercapto, alkylthio, an optionally substituted aryl, hydroxy, an optionally substituted heteroaryl, O-carboxy and amino. In some embodiments, R^{42A} can be an unsubstituted C_{1-6} -alkyl, such as those described herein. In some embodiments, R^{42A} can be hydrogen. In other embodiments, R^{42A} can be methyl. In some embodiments, R^{43A} can be hydrogen. In other embodiments, R^{43A} can be an optionally substituted C_{1-4} -alkyl, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl and tert-butyl. In an embodiment, R^{43A} can be methyl. Depending on the groups that are selected for R^{42A} and R^{43A} , the

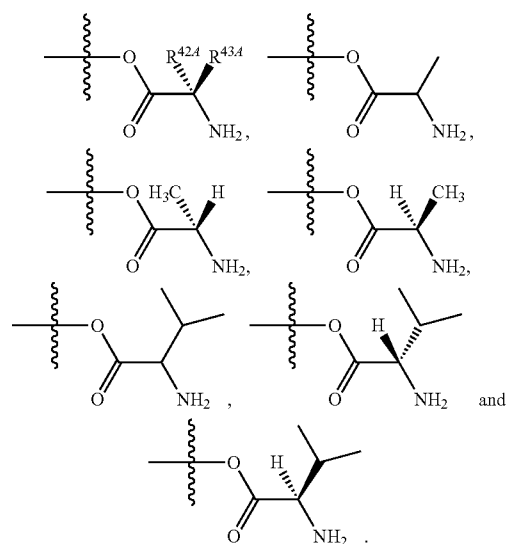
30

carbon to which R^{42A} and R^{43A} are attached may be a chiral center. In some embodiment, the carbon to which R^{42A} and R^{43A} are attached may be a (R)-chiral center. In other embodiments, the carbon to which R^{42A} and R^{43A} are attached may be a (S)-chiral center.

Examples of suitable



include the following:



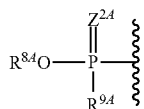
In still other embodiments, R^{3A} can be $—OC(=O)R^{4A}$, wherein R^{4A} can be an optionally substituted C_{1-24} alkyl. In some embodiments, R^{4A} can be a substituted C_{1-8} alkyl. In other embodiments, R^{4A} can be an unsubstituted C_{1-8} alkyl. In still other embodiments, R^{3A} can be an optionally substituted $—O$ -acyl. In yet still other embodiments, R^{3A} can be $—OC(=O)R^{44A}$, wherein R^{44A} can be selected from 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). In some embodiments, R^{44A} can be a substituted C_{1-12} alkyl. In other embodiments, R^{44A} can be an unsubstituted C_{1-12} alkyl.

Various substituents can be present at the 2'-position of the pentose ring. In some embodiments, R^{5A} can be hydrogen. In other embodiments, R^{5A} can be halogen, for example, fluoro or chloro. In some embodiments, R^{4A} can be halogen, such as fluoro or chloro. In some embodiments, R^{5A} can be hydrogen and R^{4A} can be halogen. In some embodiments, R^{5A} can be hydrogen and R^{4A} can be fluoro. In other embodiments, R^{5A} can be hydrogen and R^{4A} can be chloro. In other embodiments, R^{4A} and R^{5A} can both be halogen.

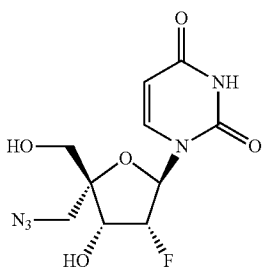
31

A variety of substituents can also be present at the 5'-position of the pentose ring. In some embodiments, both R^{a1} and R^{a2} can be hydrogen. In other embodiments, R^{a1} can be hydrogen and R^{a2} can be deuterium. In still other embodiments, both R^{a1} and R^{a2} can be deuterium. For the 1'-position, in some embodiments, R^A can be hydrogen. In other embodiments, R^A can be deuterium.

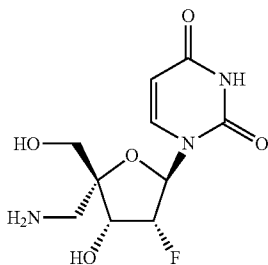
In some embodiments, B^{1A} cannot be a substituted or unsubstituted thymine. In other embodiments, B^{1A} cannot be an unsubstituted uracil. In still other embodiments, B^{1A} cannot be cytosine. In some embodiments R^{1A} cannot be H. In some embodiments R^{1A} cannot be H when B^{1A} is an optionally substituted cytosine or an optionally substituted thymine. In some embodiments, Z^{1A} cannot be



In some embodiments, R^{1A} cannot be hydrogen when R^{2A} is azidomethyl, R^{3A} is hydroxy, R^{4A} is halogen (for example, fluoro), R^{5A} is hydrogen, R^A is hydrogen and B^{1A} is uracil. In some embodiments, R^{1A} cannot be hydrogen when R^{2A} is H_2N -methyl, R^{3A} is hydroxy, R^{4A} is halogen (for example, fluoro), R^{5A} is hydrogen, R^A is hydrogen and B^{1A} is uracil. In some embodiments, when R^{2A} is azidomethyl, R^{3A} is hydroxy, R^{4A} is halogen (for example, fluoro), R^{5A} is hydrogen and R^A is hydrogen, then B^{1A} cannot be uracil. In some embodiments, when R^{2A} is H_2N -methyl, R^{3A} is hydroxy, R^{4A} is halogen (for example, fluoro), R^{5A} is hydrogen and R^A is hydrogen, then B^{1A} cannot be uracil. In some embodiments, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, cannot be



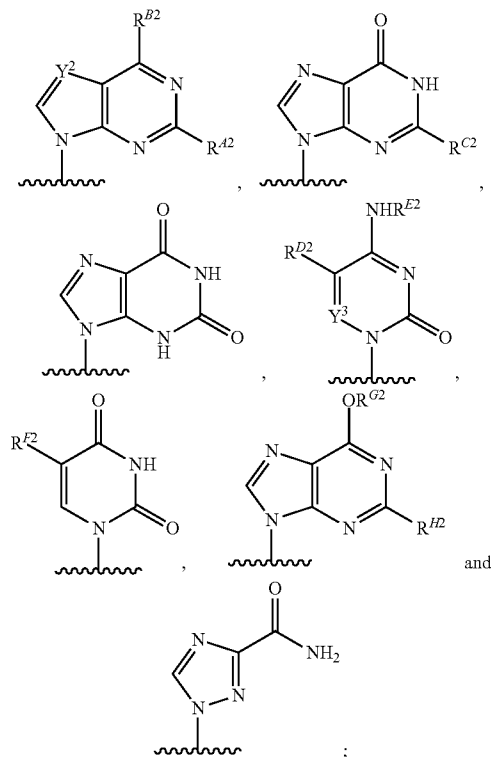
In some embodiments, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, cannot be



Various optionally substituted heterocyclic bases can be attached to the pentose ring. In some embodiments, one or more of the amine and/or amino groups may be protected

32

with a suitable protecting group. For example, an amino group may be protected by transforming the amine and/or amino group to an amide or a carbamate. In some embodiments, an optionally substituted heterocyclic base or an optionally substituted heterocyclic base with one or more protected amino groups can have one of the following structures:

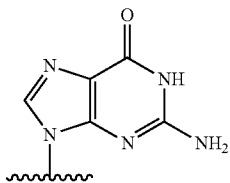


wherein: R^{A2} can be selected from hydrogen, halogen and NHR^{J2} , wherein R^{J2} can be selected from hydrogen, $-C(=O)R^{K2}$ and $-C(=O)OR^{L2}$; R^{B2} can be halogen or NHR^{W2} , wherein R^{W2} can be selected from hydrogen, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{2-6} alkenyl, an optionally substituted C_{3-8} cycloalkyl, $-C(=O)R^{M2}$ and $-C(=O)OR^{N2}$; and R^{C2} can be hydrogen or NHR^{O2} , wherein R^{O2} can be selected from hydrogen, $-C(=O)R^{P2}$ and $-C(=O)OR^{Q2}$; R^{D2} can be selected from hydrogen, deuterium, 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} can be selected from 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} can be selected from 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 can be independently N (nitrogen) or CR^{T2} , wherein R^{T2} can be selected from 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} can be an optionally substituted C_{1-6} alkyl; R^{H2} can be hydrogen or NHR^{T2} , wherein R^{T2} can be independently selected from 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} can be independently selected from 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, heterocyclyl, aryl(C_{1-6}

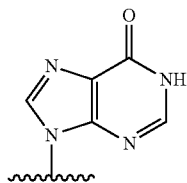
33

alkyl), heteroaryl(C₁₋₆ alkyl) and heterocyclyl(C₁₋₆ alkyl). In some embodiments, the structures shown above can be modified by replacing one or more hydrogens with substituents selected from the list of substituents provided for the definition of "substituted."

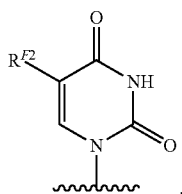
In some embodiments, B^{1A} can be



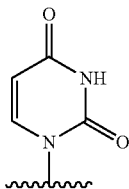
In other embodiments, B^{1A} can be



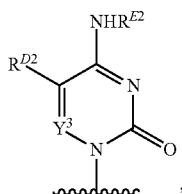
In still other embodiments, B^{1A} can be



such as

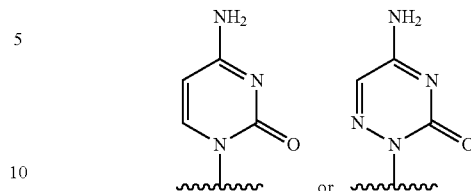


In yet still other embodiments, B^{1A} can be

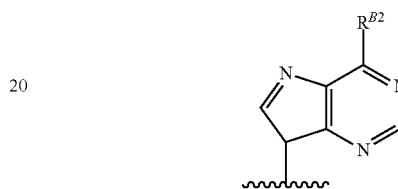


34

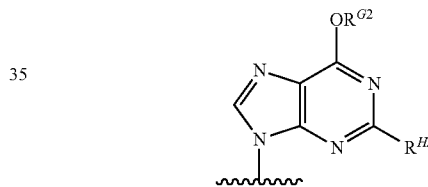
for example,



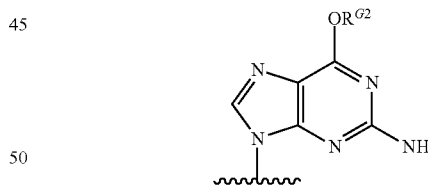
In some embodiments, R^{D2} can be hydrogen. In other embodiments, B^{1A} can be



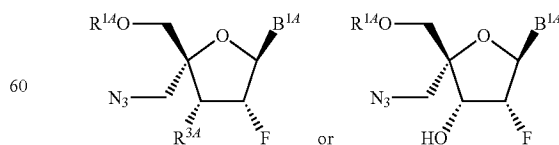
In some embodiments, R^{B2} can be NH₂. In other embodiments, R^{B2} can be NHR^{H2}, wherein R^{H2} can be —C(=O)R^{M2} or —C(=O)OR^{N2}. In still other embodiments, B^{1A} can be



In some embodiments, B^{1A} can be

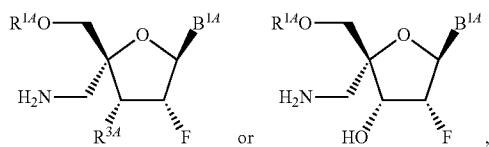


In some embodiments, a compound of Formula (I) can have the structure:



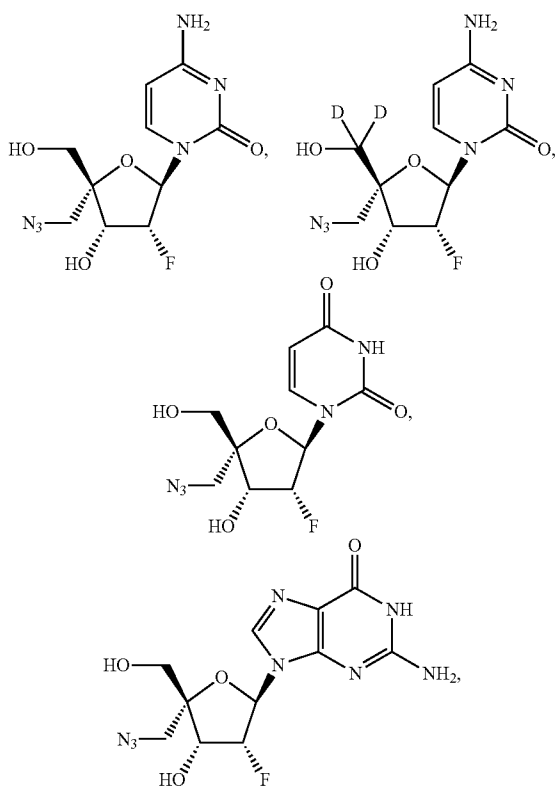
or a pharmaceutically acceptable salt of the foregoing. In other embodiments, a compound of Formula (I) can have the structure:

35



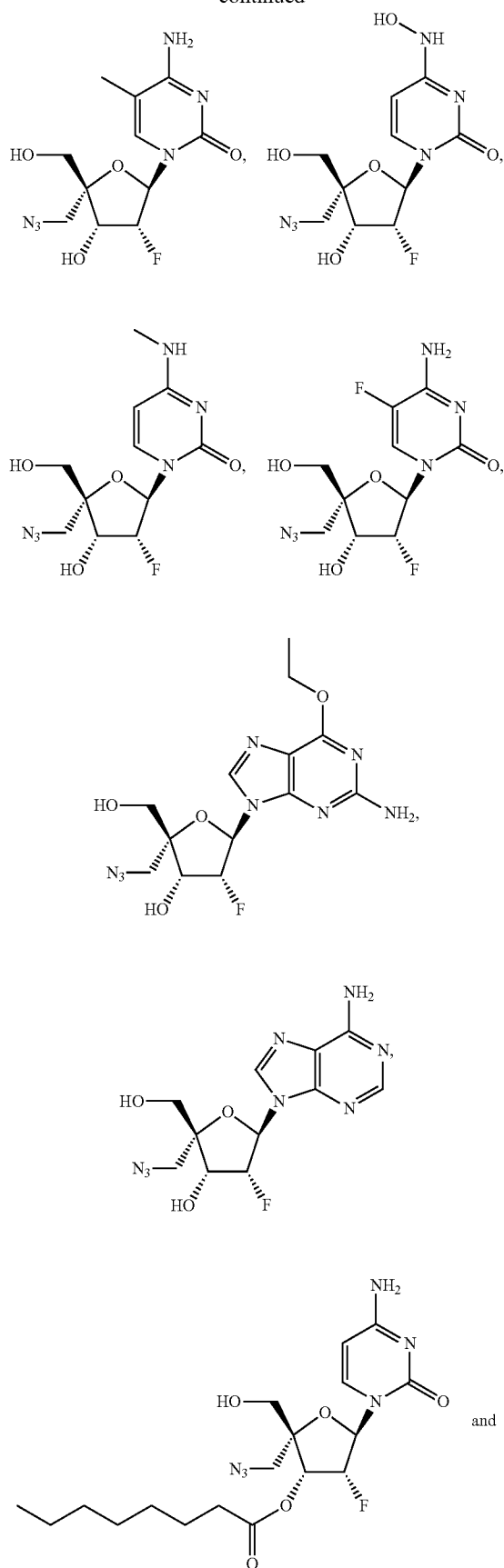
or a pharmaceutically acceptable salt of the foregoing. In some embodiments of this paragraph, B^{1A} can be an optionally substituted purine base. In other embodiments of this paragraph, B^{1A} can be an optionally substituted pyrimidine base. In some embodiments of this paragraph, B^{1A} can be guanine. In other embodiments of this paragraph, B^{1A} can be thymine. In still other embodiments of this paragraph, B^{1A} can be cytosine. In yet still other embodiments of this paragraph, B^{1A} can be uracil. In some embodiments of this paragraph, B^{1A} can be adenine. In some embodiments of this paragraph, R^{1A} can be hydrogen. In other embodiments of this paragraph, R^{1A} can be an optionally substituted acyl. In still other embodiments of this paragraph, R^{1A} can be mono-, di- or tri-phosphate. In yet other embodiments of this paragraph, R^{1A} can be phosphoramidate prodrug, such as an aryl phosphoramidate prodrug. In some embodiments of this paragraph, R^{1A} can be an acyloxyalkyl ester phosphate prodrug. In other embodiments of this paragraph, R^{1A} can be a S-acylthioethyl (SATE) prodrug. In still other embodiments, R^{1A} can be a phosphonic diamide prodrug. In yet still other embodiments, of this paragraph, R^{1A} can be a cyclic 1-aryl-1,3-propanyl ester (HepDirect) prodrug moiety. In some embodiments of this paragraph, R^{1A} can be a cyclosaligenyl (cycloSal) prodrug.

Examples of suitable compounds of Formula (I) include, but are not limited to the following:



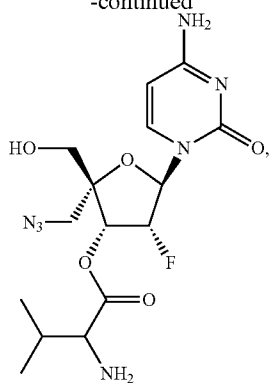
36

-continued

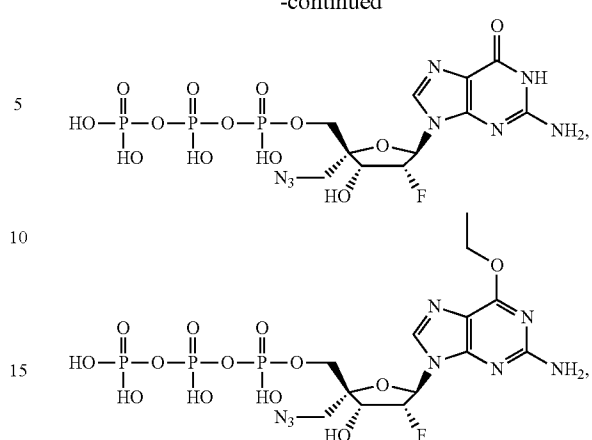


37

-continued

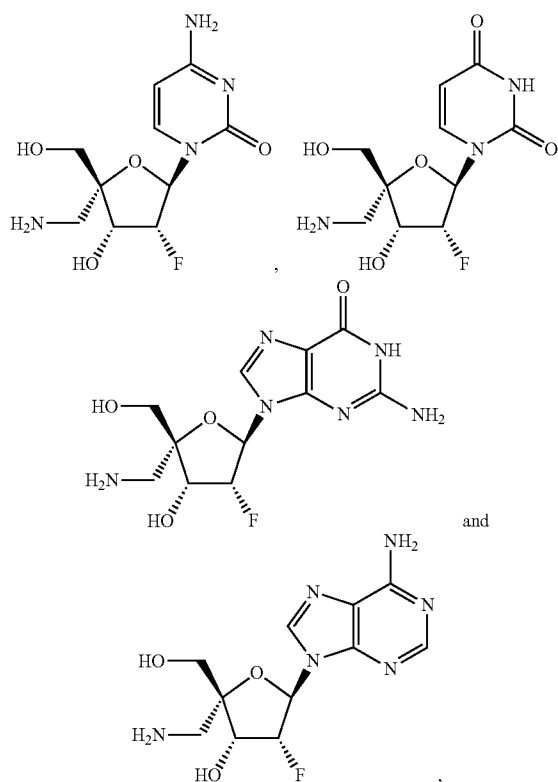
**38**

-continued



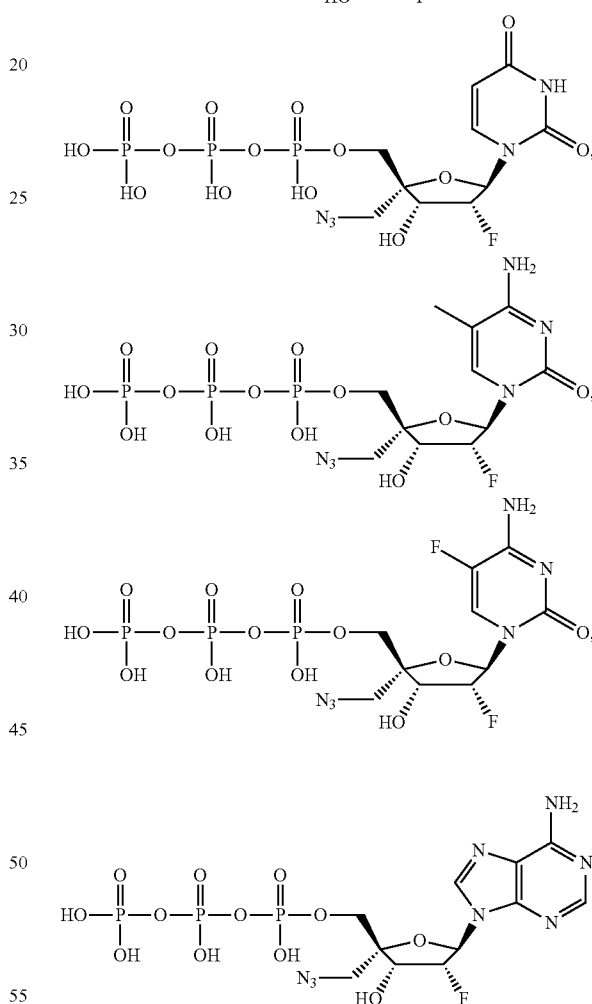
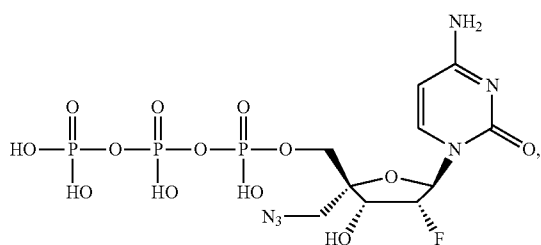
or a pharmaceutically acceptable salt of the foregoing.

Further examples of suitable compounds of Formula (I) include, but are not limited to the following:



or a pharmaceutically acceptable salt of the foregoing.

Additional examples of a compound of Formula (I) include the following:



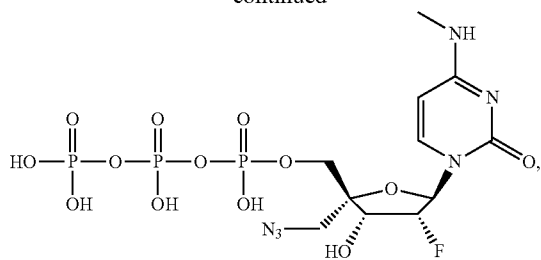
55

60

65

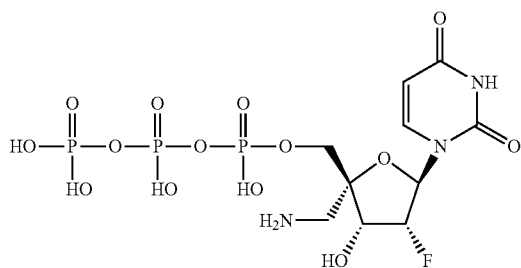
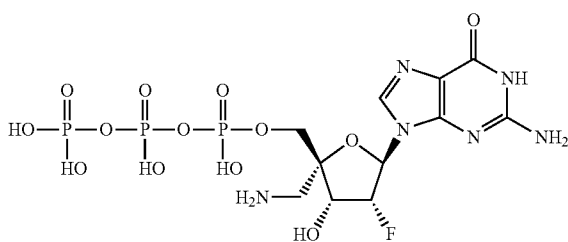
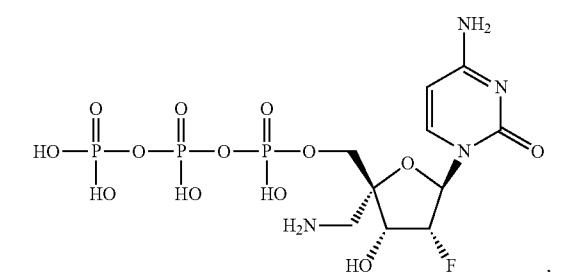
39

-continued

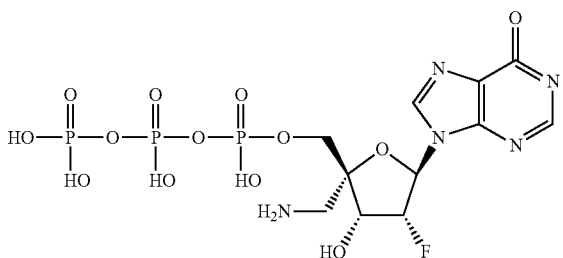


or a pharmaceutically acceptable salt of the foregoing.

Examples of a compound of Formula (I) include the following:



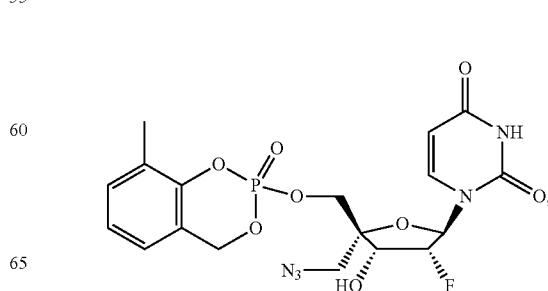
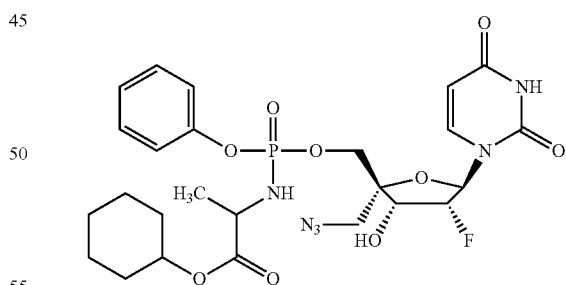
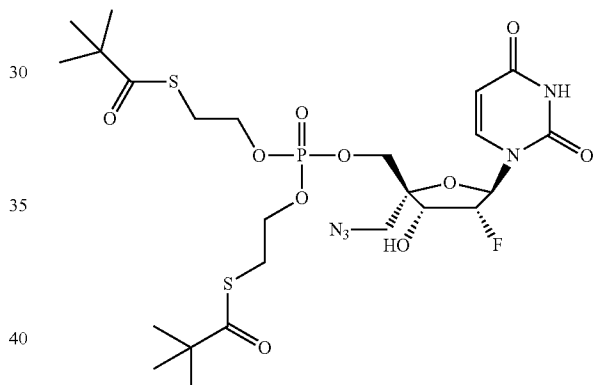
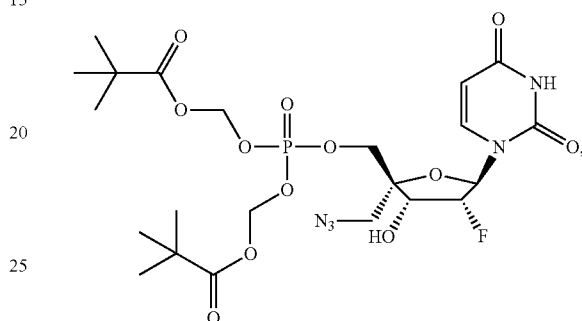
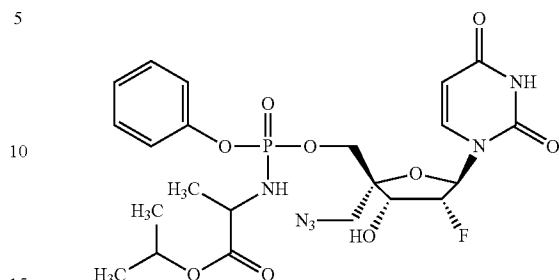
and



or a pharmaceutically acceptable salt of the foregoing.

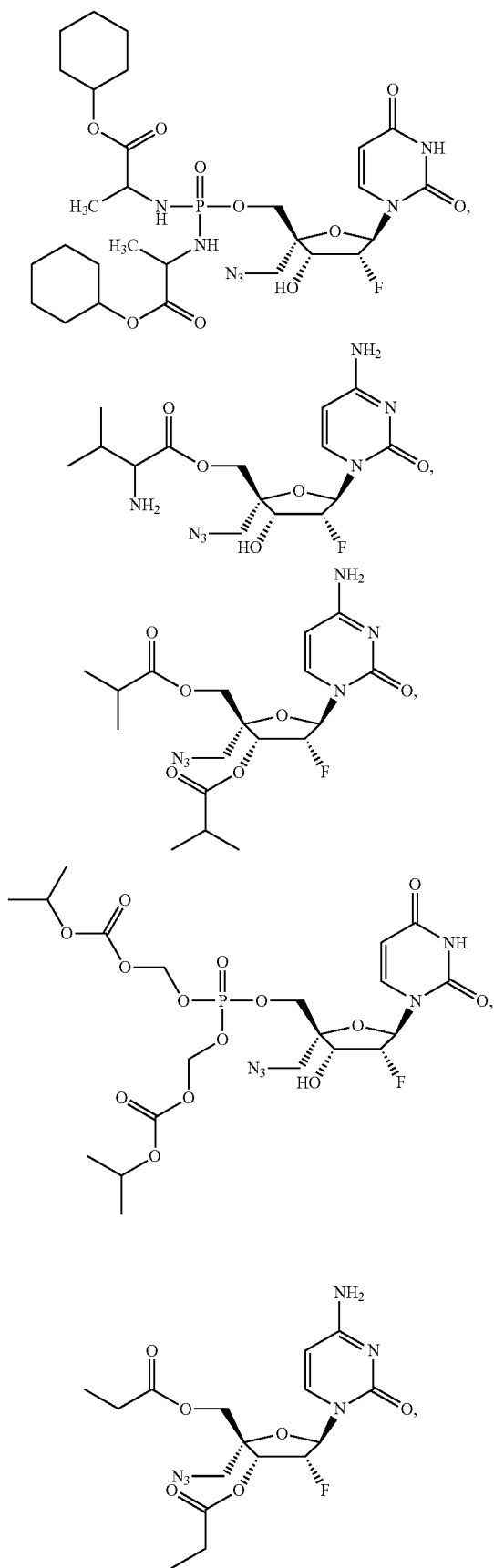
40

Further examples of a compound of Formula (I) include, but are not limited to the following:



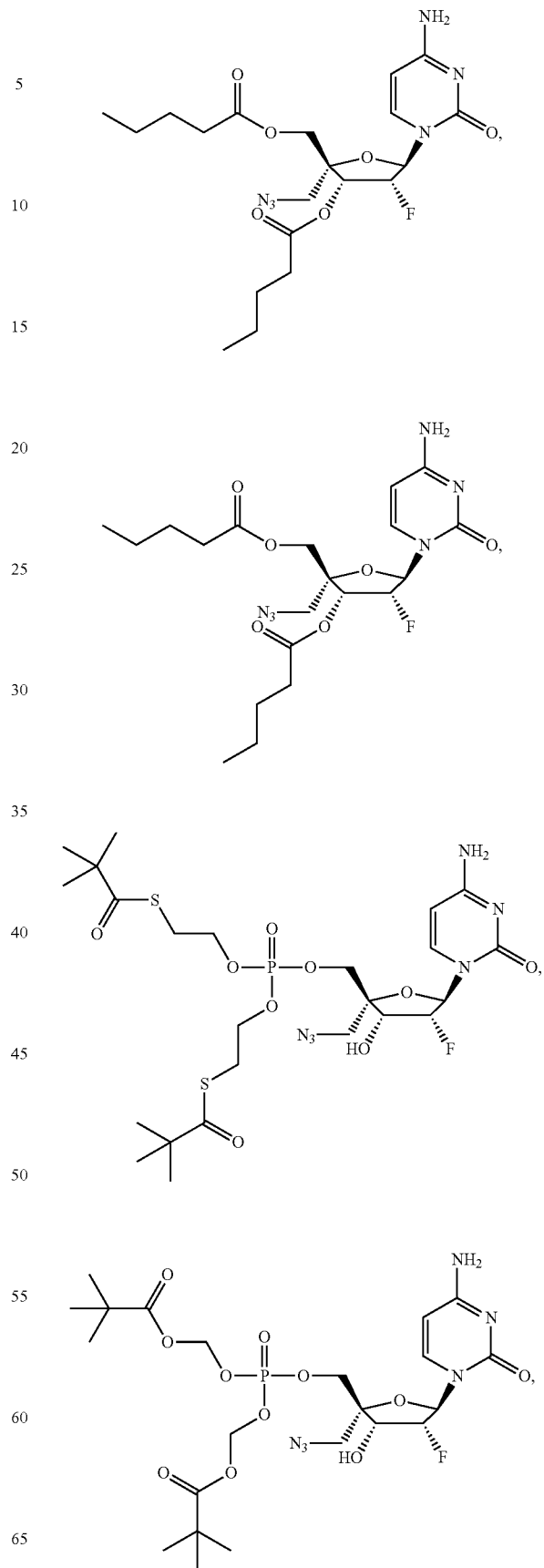
41

-continued



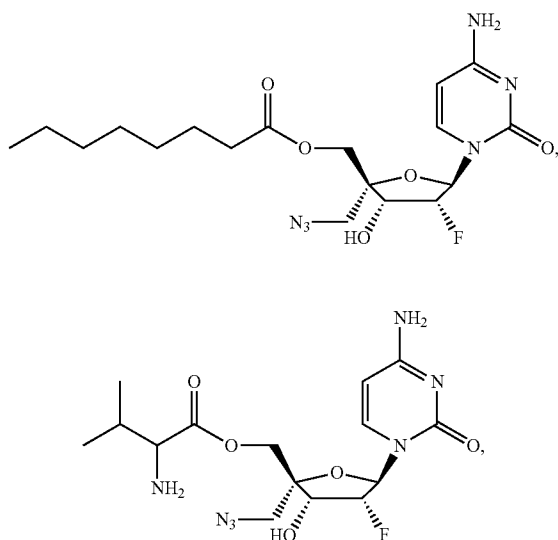
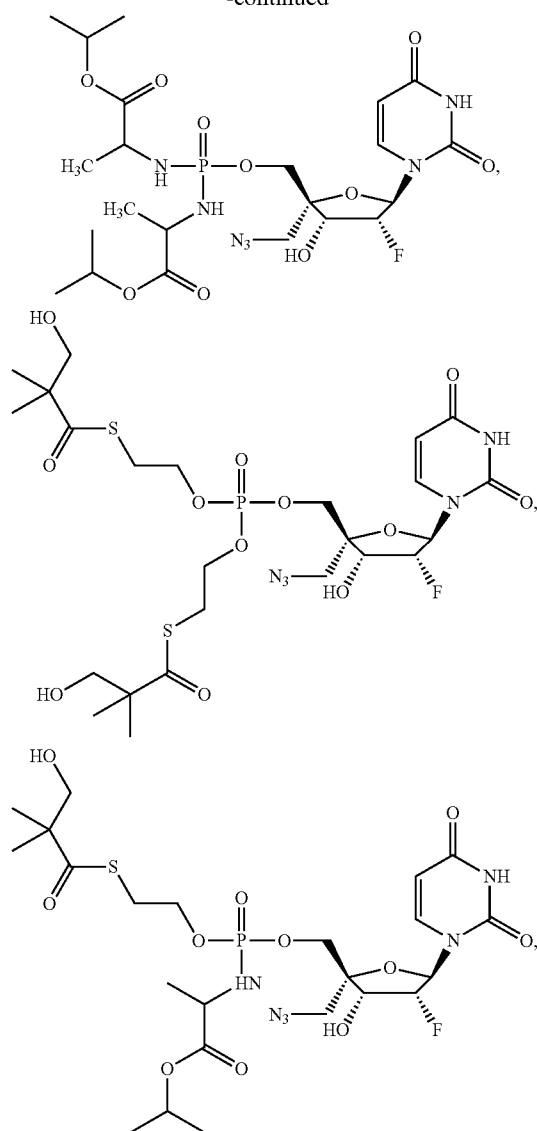
42

-continued



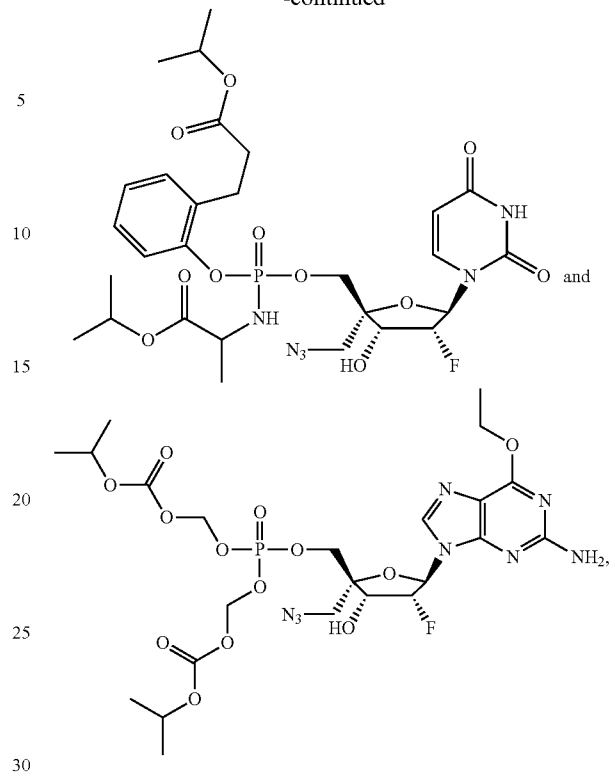
43

-continued



44

-continued

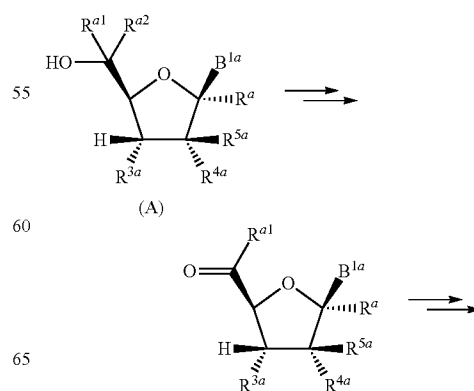


or a pharmaceutically acceptable salt of the foregoing.

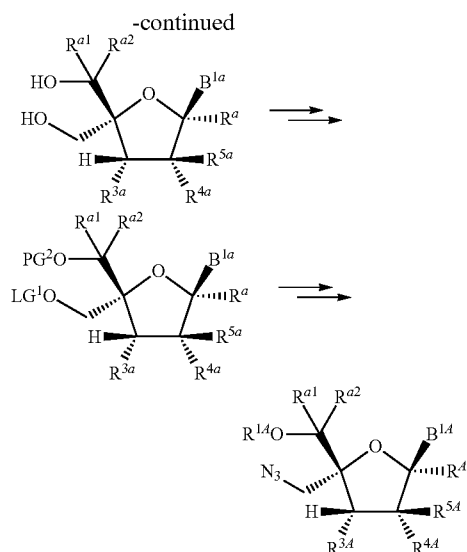
Synthesis

Compounds of Formula (I) and those described herein may be prepared in various ways. Some compounds of Formula (I) can be obtained commercially and/or prepared utilizing known synthetic procedures. General synthetic routes to the compounds of Formula (I), and some examples of starting materials used to synthesize the compounds of Formula (I) are shown and described herein. The routes shown and described herein are illustrative only and are not intended, nor are they to be construed, to limit the scope of the claims in any manner whatsoever. Those skilled in the art will be able to recognize modifications of the disclosed syntheses and to devise alternate routes based on the disclosures herein; all such modifications and alternate routes are within the scope of the claims.

Scheme 1



45

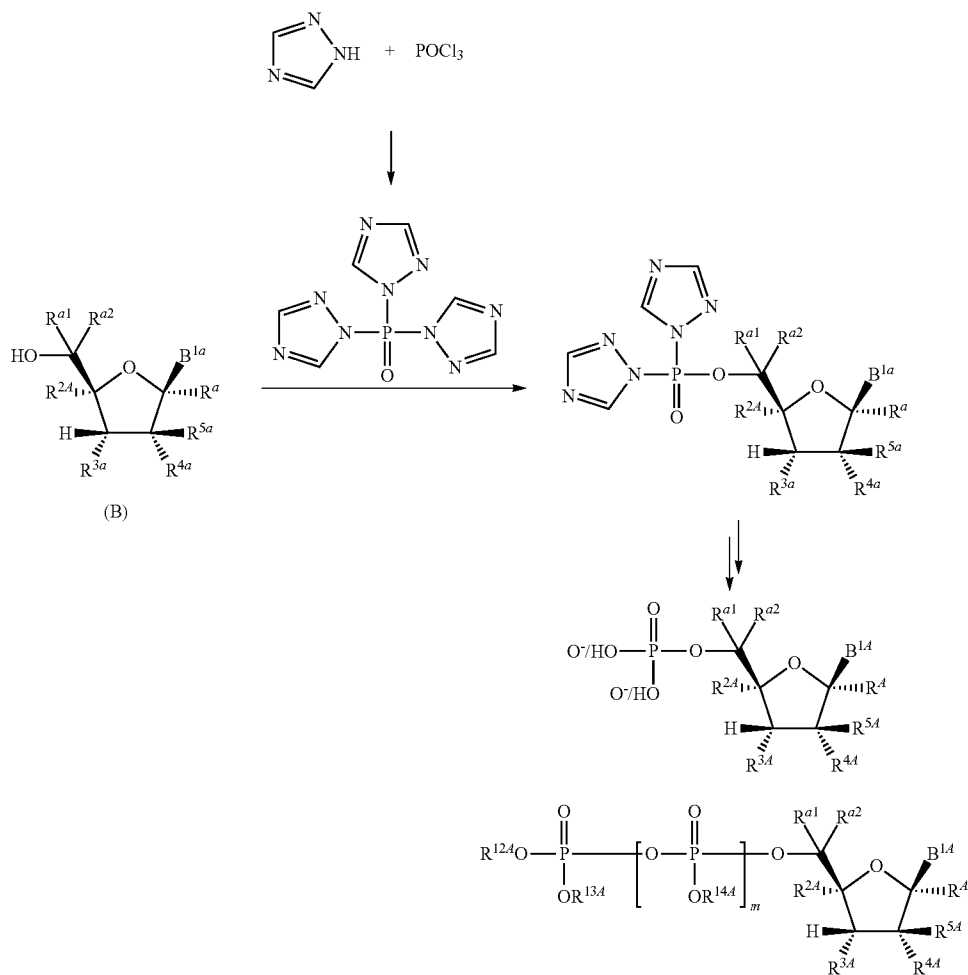


Compounds of Formula (I), where R^{2A} is a C_{1-6} azidoalkyl can be prepared from a nucleoside, for example, a nucleoside of Formula (A). In Scheme 1, R^a , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} and B^{1A} can be the same as R^A , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} and B^{1A} as described herein for Formula (I), PG^1 can be a suitable protecting group and LG^1 can be a suitable leaving group. The 5'-po-

46

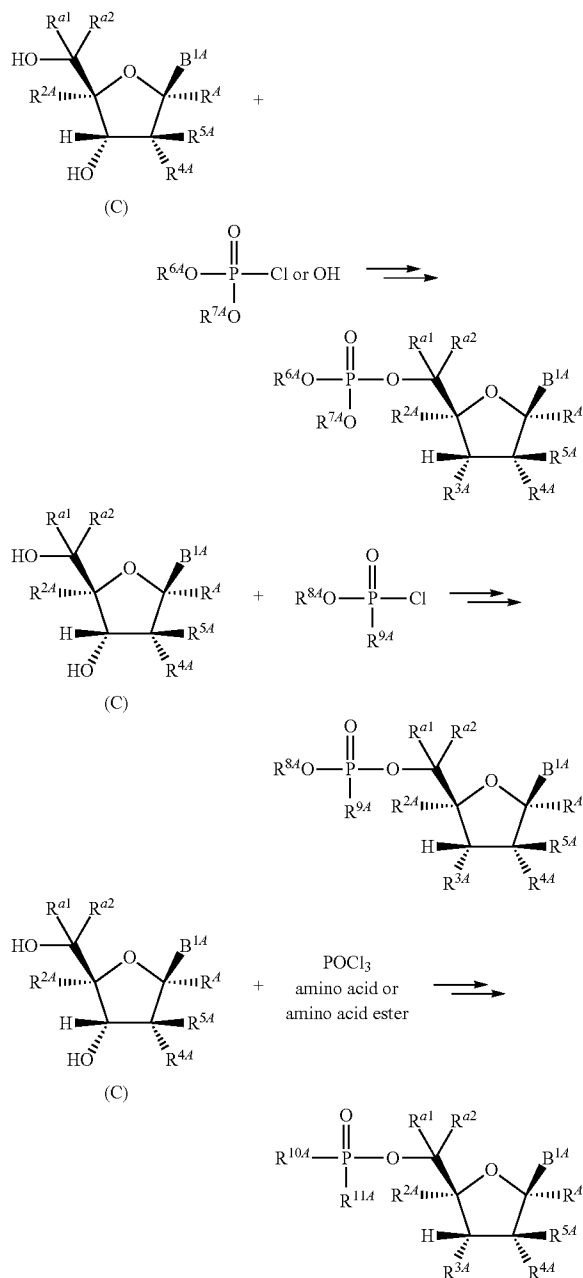
sition of the nucleoside can be oxidized to an aldehyde using methods known to those skilled in the art. Suitable oxidation conditions include, but are not limited to, Moffatt oxidation, Swern oxidation and Corey-Kim oxidation; and suitable oxidizing agents include, but are not limited to, Dess-Martin periodinane, IBX (2-iodoxybenzoic acid), TPAP/NMO (tetrapropylammonium perruthenate/N-methylmorpholine N-oxide), Swern oxidation reagent, PCC (pyridinium chlorochromate), PDC (pyridinium dichromate), sodium periodate, Collin's reagent, ceric ammonium nitrate CAN, $Na_2Cr_2O_7$ in water, Ag_2CO_3 on celite, hot HNO_3 in aqueous glyme, O_2 -pyridine $CuCl$, $Pb(OAc)_4$ -pyridine and benzoyl peroxide- $NiBr_2$. A hydroxymethyl group can be added to the 4'-position of the pentose ring along with the reduction of the aldehyde to an alcohol. The hydroxymethyl group can be added via a condensation reaction using formaldehyde and a base, such as sodium hydroxide. After addition of the hydroxymethyl group, reduction of the intermediate compound with a 4'-hydroxymethyl group can be conducted using a reducing reagent. Examples of suitable reducing agents include, but are not limited to, $NaBH_4$ and $LiAlH_4$. A suitable leaving group, such as a triflate, can be formed by replacing the hydrogen of the hydroxymethyl group attached to the 4'-position, and the oxygen attached to the 5'-position can be protected with a suitable protecting group (for example, by cyclization with the base, B^{1A} , or with a separate protecting group). The leaving group can be replaced with an azido group using a metal azide reagent, for example, sodium azide.

Scheme 2



47

Scheme 3



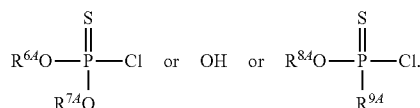
Compounds of Formula (I) having a phosphorus containing group attached to the 5'-position of the pentose ring can be prepared using various methods known to those skilled in the art. Examples of methods are shown in Schemes 2 and 3. In Schemes 2 and 3, R^a , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} and B^{1a} can be the same as R^d , R^{2d} , R^{3d} , R^{4d} , R^{5d} and B^{1d} as described herein for Formula (I). A phosphorus containing precursor can be coupled to the nucleoside, for example, a compound of Formula (B). As shown in Scheme 2, following the coupling of the phosphorus containing precursor, any leaving groups can be cleaved under suitable conditions, such as hydrolysis. Further phosphorus containing groups can be added using methods known to those skilled in the art, for example using a pyrophosphate.

48

In some embodiments, an alkoxide can be generated from a compound of Formula (C) using an organometallic reagent, such as a Grignard reagent. The alkoxide can be coupled to the phosphorus containing precursor. Suitable Grignard reagents are known to those skilled in the art and include, but are not limited to, alkylmagnesium chlorides and alkylmagnesium bromides. In some embodiments, an appropriate base can be used. Examples of suitable bases include, but are not limited to, an amine base, such as an alkylamine (including mono-, di- and tri-alkylamines (e.g., triethylamine)), optionally substituted pyridines (e.g. collidine) and optionally substituted imidazoles (e.g., N-methylimidazole)). Alternatively, a phosphorus containing precursor can be added to the nucleoside and form a phosphite. The phosphite can be oxidized to a phosphate using conditions known to those skilled in the art. Suitable conditions include, but are not limited to, meta-chloroperoxybenzoic acid (MCPBA) and iodine as the oxidizing agent and water as the oxygen donor.

A C_{1-6} azidoalkyl at the 4'-position can be reduced to a C_{1-6} aminoalkyl. Various reduction agents/conditions known to those skilled in the art can be utilized. For example, the azido group can be reduced to an amino group via hydrogenation (for example, H_2-Pd/C or HCO_2NH_4-Pd/C), Staudinger Reaction, $NaBH_4/CoCl_2 \cdot 6H_2O$, Fe/NH_4Cl or Zn/NH_4Cl .

When compounds of Formula (I) have Z^{1A} , Z^{2A} or Z^{3A} being sulfur, the sulfur can be added in various manners known to those skilled in the art. In some embodiments, the sulfur can be part of the phosphorus containing precursor, for example,



Alternatively, the sulfur can be added using a sulfurization reagent. Suitable sulfurization agents are known to those skilled in the art, and include, but are not limited to, elemental sulfur, Lawesson's reagent, cyclooctasulfur, 3H-1,2-Benzodithiole-3-one-1,1-dioxide (Beaucage's reagent), 3-((N,N-dimethylaminomethylidene)amino)-3H-1,2,4-dithiazole-5-thione (DDTT) and bis(3-triethoxysilyl) propyl-tetrasulfide (TEST).

Suitable phosphorus containing precursors can be commercially obtained or prepared by synthetic methods known to those skilled in the art. Examples of general structures of phosphorus containing precursors are shown in Schemes 2 and 3.

During the synthesis of any of the compounds described herein, if desired, any hydroxy groups attached to the pentose ring, and any $-NH$ and/or NH_2 groups present on the B^{1a} , can be protected with one or more suitable protecting groups. Suitable protecting groups are described herein. For example, when R^{3a} is a hydroxy group, R^{3a} can be protected with a triarylmethyl group or a silyl group. Likewise, any $-NH$ and/or NH_2 groups present on the B^{1a} can be protected, such as with a triarylmethyl and a silyl group(s). Examples of triarylmethyl groups include but are not limited to, trityl, monomethoxytrityl (MMTr), 4,4'-dimethoxytrityl (DMTr), 4,4',4''-trimethoxytrityl (TMTr), 4,4',4''-tris-(benzoyloxy)trityl (TBTr), 4,4',4''-tris(4,5-dichlorophthalimido)trityl (CPTr), 4,4',4''-tris(levulinoyloxy)trityl (TLTr), p-anisyl-1-naphthylphenylmethyl, di-o-anisyl-

1-naphthylmethyl, p-tolyldipheylmethyl, 3-(imidazolylmethyl)-4,4'-dimethoxytrityl, 9-phenylxanthen-9-yl (Pixyl), 9-(p-methoxyphenyl) xanthen-9-yl (Mox), 4-decyloxytrityl, 4-hexadecyloxytrityl, 4,4'-dioctadecyltrityl, 9-(4-octadecyloxyphenyl) xanthen-9-yl, 1,1'-bis-(4-methoxyphenyl)-1'-pyrenylmethyl, 4,4',4"-tris-(tert-butylphenyl) methyl (TTTr) and 4,4'-di-3,5-hexadienoxytrityl. Examples of silyl groups include, but are not limited to, trimethylsilyl (TMS), tert-butyldimethylsilyl (TBDMS), triisopropylsilyl (TIPS), tert-butyldiphenylsilyl (TBDPS), triisopropylsilyloxymethyl and [2-(trimethylsilyl)ethoxy] methyl. Those skilled in the art will appreciate that groups attached to the pentose ring and any —NH and/or NH₂ groups present on the B^{1a} can be protected with various protecting groups, and any protecting groups present can be exchanged for other protecting groups. The selection and exchange of the protecting groups is within the skill of those of ordinary skill in the art. Any protecting group(s) can be removed by methods known in the art, for example, with an acid (e.g., a mineral or an organic acid), a base or a fluoride source.

Pharmaceutical Compositions

Some embodiments described herein relates to a pharmaceutical composition, that can include an effective amount of one or more compounds described herein (e.g., a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof) and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, excipient or combination thereof.

The term "pharmaceutical composition" refers to a mixture of one or more compounds disclosed herein with other chemical components, such as diluents or carriers. The pharmaceutical composition facilitates administration of the compound to an organism. Pharmaceutical compositions can also be obtained by reacting compounds with inorganic or organic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, and salicylic acid. Pharmaceutical compositions will generally be tailored to the specific intended route of administration.

The term "physiologically acceptable" defines a carrier, diluent or excipient that does not abrogate the biological activity and properties of the compound.

As used herein, a "carrier" refers to a compound that facilitates the incorporation of a compound into cells or tissues. For example, without limitation, dimethyl sulfoxide (DMSO) is a commonly utilized carrier that facilitates the uptake of many organic compounds into cells or tissues of a subject.

As used herein, a "diluent" refers to an ingredient in a pharmaceutical composition that lacks pharmacological activity but may be pharmaceutically necessary or desirable. For example, a diluent may be used to increase the bulk of a potent drug whose mass is too small for manufacture and/or administration. It may also be a liquid for the dissolution of a drug to be administered by injection, ingestion or inhalation. A common form of diluent in the art is a buffered aqueous solution such as, without limitation, phosphate buffered saline that mimics the composition of human blood.

As used herein, an "excipient" refers to an inert substance that is added to a pharmaceutical composition to provide, without limitation, bulk, consistency, stability, binding ability, lubrication, disintegrating ability etc., to the composition. A "diluent" is a type of excipient.

The pharmaceutical compositions described herein can be administered to a human patient per se, or in pharmaceutical compositions where they are mixed with other active ingre-

dients, as in combination therapy, or carriers, diluents, excipients or combinations thereof. Proper formulation is dependent upon the route of administration chosen. Techniques for formulation and administration of the compounds described herein are known to those skilled in the art.

The pharmaceutical compositions disclosed herein may be manufactured in a manner that is itself known, e.g., by means of conventional mixing, dissolving, granulating, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping or tableting processes. Additionally, the active ingredients are contained in an amount effective to achieve its intended purpose. Many of the compounds used in the pharmaceutical combinations disclosed herein may be provided as salts with pharmaceutically compatible counterions.

Multiple techniques of administering a compound exist in the art including, but not limited to, oral, rectal, topical, aerosol, injection and parenteral delivery, including intramuscular, subcutaneous, intravenous, intramedullary injections, intrathecal, direct intraventricular, intraperitoneal, intranasal and intraocular injections.

One may also administer the compound in a local rather than systemic manner, for example, via injection of the compound directly into the infected area, often in a depot or sustained release formulation. Furthermore, one may administer the compound in a targeted drug delivery system, for example, in a liposome coated with a tissue-specific antibody. The liposomes will be targeted to and taken up selectively by the organ.

The compositions may, if desired, be presented in a pack or dispenser device which may contain one or more unit dosage forms containing the active ingredient. The pack may for example comprise metal or plastic foil, such as a blister pack. The pack or dispenser device may be accompanied by instructions for administration. The pack or dispenser may also be accompanied with a notice associated with the container in form prescribed by a governmental agency regulating the manufacture, use, or sale of pharmaceuticals, which notice is reflective of approval by the agency of the form of the drug for human or veterinary administration. Such notice, for example, may be the labeling approved by the U.S. Food and Drug Administration for prescription drugs, or the approved product insert. Compositions that can include a compound described herein formulated in a compatible pharmaceutical carrier may also be prepared, placed in an appropriate container, and labeled for treatment of an indicated condition.

Methods of Use:

Some embodiments described herein relate to a method of ameliorating, treating and/or preventing a paramyxovirus viral infection, which can include administering to a subject an effective amount of one or more compounds described herein, or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds described herein (e.g., a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof). In some embodiments, the subject is identified as suffering from a paramyxovirus viral infection.

Other embodiments described herein relate to a method of inhibiting viral replication of a paramyxovirus, which can include contacting a cell infected with the virus with an effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and/or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds described herein (e.g., a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof). For example, a

pharmaceutical composition that includes one or more compounds described herein (e.g., a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof) can be used to treat and/or ameliorate croup due to a paramyxovirus infection.

In some embodiments, an effective amount of one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and/or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds described herein (e.g., a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof) can be used to treat and/or ameliorate a respiratory syncytial viral (RSV) infection. In some embodiments, an effective amount of one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and/or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds described herein (e.g., a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof) can be used to prevent a respiratory syncytial viral infection. In some embodiments, an effective amount of one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and/or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds described herein (e.g., a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof) can be used to inhibit the replication of a respiratory syncytial virus. In some embodiments, an effective amount of one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and/or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds described herein (e.g., a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof) can be used to inhibit the RSV polymerase complex.

In some embodiments, an effective amount of one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and/or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds described herein (e.g., a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof) can be used to treat and/or ameliorate an upper respiratory viral infection caused by RSV infection. In some embodiments, an effective amount of one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and/or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds described herein (e.g., a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof) can be used to treat and/or ameliorate a lower respiratory viral infection caused by RSV infection. In some embodiments, an effective amount of one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and/or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds described herein (e.g., a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof) can be used to treat and/or ameliorate one or more symptoms of an infection caused by RSV infection (such as those described herein).

In some embodiments, an effective amount of one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and/or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds described herein (e.g., a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof) can be used to treat and/or ameliorate bronchiolitis and/or tracheobronchitis due to a RSV infection. In some embodiments, an effective amount of one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and/or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds described herein (e.g., a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof) can be used to treat and/or ameliorate pneumonia due to a RSV infection. In some embodiments, an effective amount of one

In some embodiments, an effective amount of one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and/or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds described herein (e.g., a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof) can be used treat and/or ameliorate bronchiolitis and/or tracheobronchitis due to a RSV virus infection, a parainfluenza virus infection and a metapneumovirus infection. In some embodiments, an effective amount of one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and/or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds described herein (e.g., a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof) can be used treat and/or ameliorate pneumonia due to a RSV virus infection, a parainfluenza virus infection and a metapneumovirus infection. In some embodiments, an effective amount of one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and/or a pharmaceutical composition that includes one or more compounds described herein (e.g., a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof)

can be used treat and/or ameliorate croup due to a RSV virus infection, a parainfluenza virus infection and a metapneumovirus infection.

The one or more compounds of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that can be used to treat, ameliorate and/or prevent a paramyxovirus viral infection can be a compound of Formula (I), or pharmaceutically acceptable salt thereof, provided in any of the embodiments described in paragraphs [0083]-[0130].

As used herein, the terms “prevent” and “preventing,” mean lowering the efficiency of viral replication and/or inhibiting viral replication to a greater degree in a subject who receives the compound compared to a subject who does not receive the compound. Examples of forms of prevention include prophylactic administration to a subject who has been or may be exposed to an infectious agent, such as a paramyxovirus (e.g., RSV).

As used herein, the terms “treat,” “treating,” “treatment,” “therapeutic,” and “therapy” do not necessarily mean total cure or abolition of the disease or condition. Any alleviation of any undesired signs or symptoms of a disease or condition, to any extent can be considered treatment and/or therapy. Furthermore, treatment may include acts that may worsen the subject’s overall feeling of well-being or appearance.

The terms “therapeutically effective amount” and “effective amount” are used to indicate an amount of an active compound, or pharmaceutical agent, that elicits the biological or medicinal response indicated. For example, an effective amount of compound can be the amount needed to prevent, alleviate or ameliorate symptoms of disease or prolong the survival of the subject being treated. This response may occur in a tissue, system, animal or human and includes alleviation of the signs or symptoms of the disease being treated. Determination of an effective amount is well within the capability of those skilled in the art, in view of the disclosure provided herein. The therapeutically effective amount of the compounds disclosed herein required as a dose will depend on the route of administration, the type of animal, including human, being treated, and the physical characteristics of the specific animal under consideration. The dose can be tailored to achieve a desired effect, but will depend on such factors as weight, diet, concurrent medication and other factors which those skilled in the medical arts will recognize.

Various indicators for determining the effectiveness of a method for treating a paramyxovirus viral infection are known to those skilled in the art. Example of suitable indicators include, but are not limited to, a reduction in viral load, a reduction in viral replication, a reduction in time to seroconversion (virus undetectable in patient serum), a reduction of morbidity or mortality in clinical outcomes, and/or other indicator of disease response.

In some embodiments, an effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is an amount that is effective to reduce viral titers to undetectable levels, for example, to about 1000 to about 5000, to about 500 to about 1000, or to about 100 to about 500 genome copies/mL serum. In some embodiments, an effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is an amount that is effective to reduce viral load compared to the viral load before administration of the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. For example, wherein the viral load is measure before administration of the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and again after completion of the treatment

regime with the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof (for example, 1 week after completion). In some embodiments, an effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be an amount that is effective to reduce viral load to lower than about 100 genome copies/mL serum. In some embodiments, an effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is an amount that is effective to achieve a reduction in viral titer in the serum of the subject in the range of about 1.5-log to about a 2.5-log reduction, about a 3-log to about a 4-log reduction, or a greater than about 5-log reduction compared to the viral load before administration of the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. For example, wherein the viral load is measure before administration of the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and again after completion of the treatment regime with the compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof (for example, 1 week after completion).

In some embodiments, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can result in at least a 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100-fold or more reduction in the replication of a paramyxovirus relative to pre-treatment levels in a subject, as determined after completion of the treatment regime (for example, 1 week after completion). In some embodiments, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can result in a reduction of the replication of a paramyxovirus relative to pre-treatment levels in the range of about 2 to about 5 fold, about 10 to about 20 fold, about 15 to about 40 fold, or about 50 to about 100 fold. In some embodiments, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can result in a reduction of paramyxovirus replication in the range of 1 to 1.5 log, 1.5 log to 2 log, 2 log to 2.5 log, 2.5 to 3 log, 3 log to 3.5 log or 3.5 to 4 log more reduction of paramyxovirus replication compared to the reduction of paramyxovirus reduction achieved by ribavirin (Virazole®), or may achieve the same reduction as that of ribavirin (Virazole®) therapy in a shorter period of time, for example, in one week, two weeks, one month, two months, or three months, as compared to the reduction achieved after six months of ribavirin (Virazole®) therapy.

In some embodiments, an effective amount of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is an amount that is effective to achieve a sustained viral response, for example, non-detectable or substantially non-detectable paramyxovirus RNA (e.g., less than about 500, less than about 400, less than about 200, or less than about 100 genome copies per milliliter serum) is found in the subject’s serum for a period of at least about one week, two weeks, one month, at least about two months, at least about three months, at least about four months, at least about five months, or at least about six months following cessation of therapy.

After a period of time, infectious agents can develop resistance to one or more therapeutic agents. The term “resistance” as used herein refers to a viral strain displaying a delayed, lessened and/or null response to a therapeutic agent(s). For example, after treatment with an antiviral agent, the viral load of a subject infected with a resistant virus may be reduced to a lesser degree compared to the amount in viral load reduction exhibited by a subject infected with a non-resistant strain. In some embodiments, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be administered to a subject infected with

RSV that is resistant to one or more different anti-RSV agents (for example, ribavirin) to ameliorate and/or treat a RSV infection. In some embodiments, development of one or more resistant RSV strains can be delayed when subjects are treated with a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, compared to the development of one or more RSV strains resistant to other anti-RSV agents.

In some embodiments, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can decrease the percentage of subjects that experience complications from a RSV viral infection compared to the percentage of subjects that experience complication being treated with ribavirin. For example, the percentage of subjects being treated with a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, that experience complications can be 10%, 25%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% and 90% less compared to subjects being treated with ribavirin.

In some embodiments, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition that includes a compound described herein, can be used in combination with one or more additional agent(s). In some embodiments, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be used in combination with one or more agents currently used for treating RSV. For example, the additional agent can be ribavirin, palivizumab and RSV-IGIV. For the treatment of RSV, additional agents include but are not limited to ALN-RSV01 (an siRNA agent with the sense strand sequence (5' to 3') GGCUCUUAGCAAAGUCAAGdTdT (SEQ ID NO. 1) and the antisense strand sequence (5' to 3') CUUGACUUUGCUAAGAGCCdTdT (SEQ ID NO. 2), Alnylam Pharmaceuticals, U.S. Publication No. 2009/0238772, filed Dec. 15, 2008), BMS-433771 (1-cyclopropyl-3-[[1-(4-hydroxybutyl)benzimidazol-2-yl]methyl]imidazo[4,5-c]pyridin-2-one), RFI-641 4,4"-bis-[4,6-bis-[3-(bis-carbamoylmethyl-sulfamoyl)-phenylamino]-(1,3,5)triazin-2-ylamino]-biphenyl-2,2"-disulfonic-acid), RSV604 ((S)-1-(2-fluorophenyl)-3-(2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)urea), MDT-637 5,5'-bis[1-(((5-amino-1H-tetrazolyl)imino)methyl)]2,2',4"-methylidynetrisphenol), BTA9881 ((R)-9b-(4-chlorophenyl)-1-(4-fluorobenzoyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[1',2':1,2]pyrrolo[3,4-c]pyridin-5(9bH)-one), TMC-353121 (2-[[6-[[[2-(3-Hydroxypropyl)-5-methylphenyl]amino]methyl]-2-[[3-(morpholin-4-yl)propyl]amino]benzimidazol-1-yl]methyl]-6-methylpyridin-3-ol) (Tibotec), MBX-300 ([2,2-bis(docosyloxy-oxyethyl)propyl-5-acetatoamido-3,5-dideoxy-4,7,8,9-tetra-O-(sodium-oxy-sulfonyl)-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid]onate), YM-53403 (6-{4-[(biphenyl-2-ylcarbonyl)amino]benzoyl}-N-cyclopropyl-5,6-dihydro-4H-thieno[3,2-d][1]benzazepine-2-carboxamide), motavizumab (Medi-524, MedImmune), Medi-559 (Recombinant RSV A2 cp248/404/1030/ΔSH), Medi-534 (vector vaccine candidate recombinant bovine/human parainfluenza virus type 3 (PIV3)/RSV F2), Medi-557, RV568 and a RSV-F Particle Vaccine (Novavax).

In some embodiments, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be administered with one or more additional agent(s) together in a single pharmaceutical composition. In some embodiments, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be administered with one or more additional agent(s) as two or more separate pharmaceutical compositions. For example, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be adminis-

tered in one pharmaceutical composition, and at least one of the additional agents can be administered in a second pharmaceutical composition. If there are at least two additional agents, one or more of the additional agents can be in a first pharmaceutical composition that includes a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one of the other additional agent(s) can be in a second pharmaceutical composition.

The order of administration of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with one or more additional agent(s) can vary. In some embodiments, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be administered prior to all additional agents. In other embodiments, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be administered prior to at least one additional agent. In still other embodiments, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be administered concomitantly with one or more additional agent(s). In yet still other embodiments, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be administered subsequent to the administration of at least one additional agent. In some embodiments, a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be administered subsequent to the administration of all additional agents.

A potential advantage of utilizing a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more additional agent(s) described in paragraph [0173], including pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof, may be a reduction in the required amount(s) of one or more compounds of paragraph [0173] (including pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof) that is effective in treating a disease condition disclosed herein (for example, RSV), as compared to the amount required to achieve same therapeutic result when one or more compounds described in paragraph [0173], including pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof, are administered without a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. For example, the amount of a compound described in paragraph [0173], including a pharmaceutically acceptable salt and prodrug thereof, can be less compared to the amount of the compound described in paragraph [0173], including a pharmaceutically acceptable salt and prodrug thereof, needed to achieve the same viral load reduction when administered as a monotherapy. Another potential advantage of utilizing a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more additional agent(s) described in paragraph [0173], including pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof, is that the use of two or more compounds having different mechanism of actions can create a higher barrier to the development of resistant viral strains compared to the barrier when a compound is administered as monotherapy.

Additional advantages of utilizing a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more additional agent(s) described in paragraph [0173], including pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof, may include little to no cross resistance between a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more additional agent(s) described in paragraph [0173] (including pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof); different routes for elimination of a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more additional agent(s) described in paragraph [0173]

(including pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof); little to no overlapping toxicities between a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more additional agent(s) described in paragraph [0173] (including pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof); little to no significant effects on cytochrome P450; and/or little to no pharmacokinetic interactions between a compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more additional agent(s) described in paragraph [0173] (including pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof).

As will be readily apparent to one skilled in the art, the useful in vivo dosage to be administered and the particular mode of administration will vary depending upon the age, weight, the severity of the affliction, and mammalian species treated, the particular compounds employed, and the specific use for which these compounds are employed. The determination of effective dosage levels, that is the dosage levels necessary to achieve the desired result, can be accomplished by one skilled in the art using routine methods, for example, human clinical trials and in vitro studies.

The dosage may range broadly, depending upon the desired effects and the therapeutic indication. Alternatively dosages may be based and calculated upon the surface area of the patient, as understood by those of skill in the art. Although the exact dosage will be determined on a drug-by-drug basis, in most cases, some generalizations regarding the dosage can be made. The daily dosage regimen for an adult human patient may be, for example, an oral dose of between 0.01 mg and 3000 mg of each active ingredient, preferably between 1 mg and 700 mg, e.g. 5 to 200 mg. The dosage may be a single one or a series of two or more given in the course of one or more days, as is needed by the subject. In some embodiments, the compounds will be administered for a period of continuous therapy, for example for a week or more, or for months or years.

In instances where human dosages for compounds have been established for at least some condition, those same dosages may be used, or dosages that are between about 0.1% and 500%, more preferably between about 25% and 250% of the established human dosage. Where no human dosage is established, as will be the case for newly-discovered pharmaceutical compositions, a suitable human dosage can be inferred from ED_{50} or ID_{50} values, or other appropriate values derived from in vitro or in vivo studies, as qualified by toxicity studies and efficacy studies in animals.

In cases of administration of a pharmaceutically acceptable salt, dosages may be calculated as the free base. As will be understood by those of skill in the art, in certain situations it may be necessary to administer the compounds disclosed herein in amounts that exceed, or even far exceed, the above-stated, preferred dosage range in order to effectively and aggressively treat particularly aggressive diseases or infections.

Dosage amount and interval may be adjusted individually to provide plasma levels of the active moiety which are sufficient to maintain the modulating effects, or minimal effective concentration (MEC). The MEC will vary for each compound but can be estimated from in vitro data. Dosages necessary to achieve the MEC will depend on individual characteristics and route of administration. However, HPLC assays or bioassays can be used to determine plasma concentrations. Dosage intervals can also be determined using MEC value. Compositions should be administered using a regimen which maintains plasma levels above the MEC for 10-90% of the time, preferably between 30-90% and most preferably between 50-90%. In cases of local administration

or selective uptake, the effective local concentration of the drug may not be related to plasma concentration.

It should be noted that the attending physician would know how to and when to terminate, interrupt, or adjust administration due to toxicity or organ dysfunctions. Conversely, the attending physician would also know to adjust treatment to higher levels if the clinical response were not adequate (precluding toxicity). The magnitude of an administered dose in the management of the disorder of interest will vary with the severity of the condition to be treated and to the route of administration. The severity of the condition may, for example, be evaluated, in part, by standard prognostic evaluation methods. Further, the dose and perhaps dose frequency, will also vary according to the age, body weight, and response of the individual patient. A program comparable to that discussed above may be used in veterinary medicine.

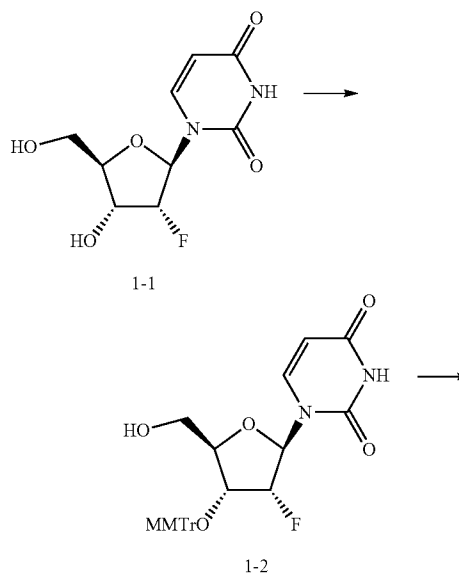
Compounds disclosed herein can be evaluated for efficacy and toxicity using known methods. For example, the toxicology of a particular compound, or of a subset of the compounds, sharing certain chemical moieties, may be established by determining in vitro toxicity towards a cell line, such as a mammalian, and preferably human, cell line. The results of such studies are often predictive of toxicity in animals, such as mammals, or more specifically, humans. Alternatively, the toxicity of particular compounds in an animal model, such as mice, rats, rabbits, or monkeys, may be determined using known methods. The efficacy of a particular compound may be established using several recognized methods, such as in vitro methods, animal models, or human clinical trials. When selecting a model to determine efficacy, the skilled artisan can be guided by the state of the art to choose an appropriate model, dose, route of administration and/or regime.

EXAMPLES

Additional embodiments are disclosed in further detail in the following examples, which are not in any way intended to limit the scope of the claims.

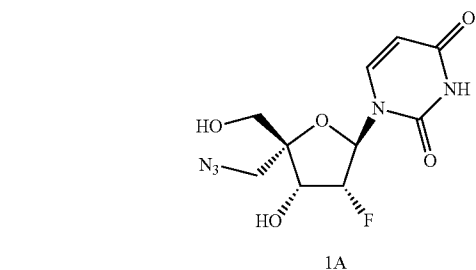
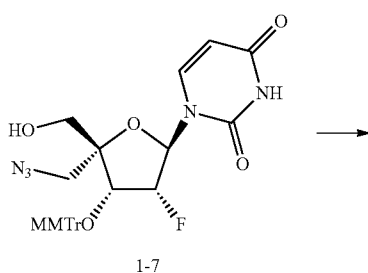
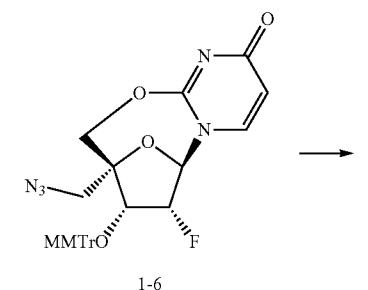
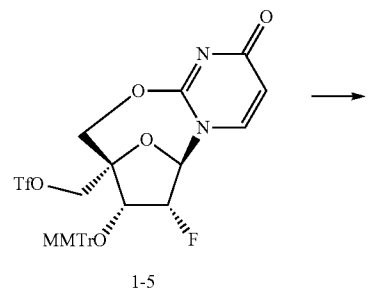
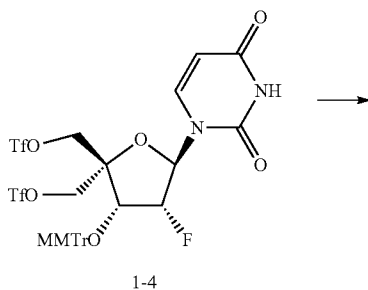
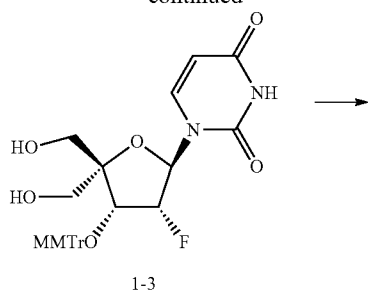
Example 1

Preparation of Compound 1A



61

-continued



62

Preparation of (1-2)

To a solution of 1-1 (50 g, 203 mmol) in anhydrous pyridine (200 mL) was added TBDPS-Cl (83.7 g, 304 mmol). The reaction was allowed to proceed overnight at R.T. The solution was concentrated under low pressure to give a residue, which was partitioned between ethyl acetate and water. The organic layer was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give 5'-OTBDPS ether as a white foam (94 g).

To a solution of the 5'-OTBDPS ether (94.0 g, 194.2 mmol) in anhydrous DCM (300 mL) were added silver nitrate (66.03 g, 388.4 mmol) and collidine (235 mL, 1.94 mol). The mixture was stirred at R.T. After 15 mins, the mixture was cooled to 0° C., and monomethoxytrityl chloride (239.3 g, 776.8 mmol) was added as a single portion. After being stirred overnight at R.T., the mixture was filtered through Celite and the filtrate was diluted with TBME. The solution was washed successively with 1M citric acid, diluted brine and 5% sodium bicarbonate. The organic solution was dried over sodium sulfate and concentrated under vacuum to give the fully protected intermediate as a yellow foam.

This fully protected intermediate was dissolved in toluene (100 mL) and the solution was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in anhydrous THF (250 mL) and treated with TBAF (60 g, 233 mmol). The mixture was stirred for 2 h at R.T., and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was taken into ethyl acetate and the solution was washed first with saturated sodium bicarbonate and then with brine. After being dried over magnesium sulfate, the solvent was removed in vacuum and the residue was purified by column chromatography (50% EA in PE) to give 1-2 (91 g, 86.4%) as a white foam.

Preparation of (1-3)

To a solution of 1-2 (13.5 g, 26 mmol) in DCM (100 mL) was added pyridine (6.17 mL, 78 mmol). The solution was cooled to 0° C., and Dess-Martin periodinane (33.8 g, 78 mmol) was added as a single portion. The reaction mixture was stirred for 4 h at R.T., and quenched by the addition of Na₂S₂O₃ solution (4%) and sodium bicarbonate aqueous solution (4%) (the solution was adjusted to pH 6, ~150 mL). The mixture was stirred for 15 mins. The organic layer was separated, washed with diluted brine and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in dioxane (100 mL) and the solution was treated with 37% aqueous formaldehyde (21.2 g, 10 eq.) and 2N aqueous sodium hydroxide (10 eq.). The reaction mixture was stirred at R.T., overnight. After stirring for 0.5 h at R.T., the excess of aqueous sodium hydroxide was removed with saturated NH₄Cl (~150 mL). The mixture was concentrated under reduced pressure, and the residue was partitioned between ethyl acetate and 5% sodium bicarbonate. The organic phase was separated, washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated. The residue was purified by column chromatography (2% MeOH in DCM) to give the diol 1-3 (9.2 g, 83.6%) as a white foam.

Preparation of (1-4)

Compound 1-3 (23 g, 42.0 mmol) was co-evaporated with toluene twice. The residue was dissolved in anhydrous DCM (250 mL) and pyridine (20 mL). The solution was cooled to

63

0° C., and triflic anhydride (24.9 g, 88.1 mmol) was added dropwise over 10 mins. At this temperature, the reaction was stirred for 40 mins. The reaction was monitored by TLC (PE:EA=2:1 and DCM:MeOH=15:1). After completion, the reaction mixture was quenched with water (50 mL) at 0° C. The mixture was stirred for 30 mins, and extracted with EA. The organic phase was dried over Na₂SO₄ and filtered through a silica gel pad. The filtrate was concentrated under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography (50% EA in PE) to give 1-4 (30.0 g, 88.3%) as a brown foam.

Preparation of (1-5)

To a stirred solution of 1-4 (4.4 g, 5.42 mmol) in anhydrous DMF (50 mL) was added NaH (260 mg, 6.5 mmol) at 0° C. under nitrogen atmosphere. The solution was stirred at R.T., for 1.5 h. The solution was used for the next step without any further workup.

Preparation of (1-6)

To the stirred solution was added NaN₃ (1.5 g, 21.68 mmol) at 0° C. under nitrogen atmosphere, and the resulting solution was stirred at R.T. for 1.5 h. The reaction was quenched with water, extracted with EA, washed with brine, and dried over MgSO₄. The concentrated organic phase was used for the next step without further purification.

Preparation of (1-7)

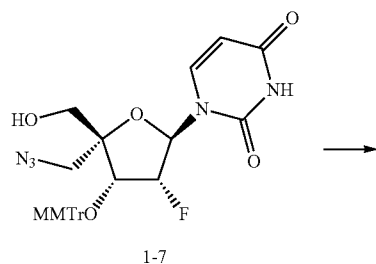
To a solution of 1-6 (3.0 g, 5.4 mmol) in anhydrous 1,4-dioxane (18 mL) was added NaOH (5.4 mL, 2M in water) at R.T. The reaction mixture was stirred at R.T. for 3 h. The reaction was diluted with EA, washed with brine, and dried over MgSO₄. The concentrated organic phase was purified on a silica gel column (30% EA in PE) to give 1-7 (2.9 g, 93%) as a white foam.

Preparation of (1A)

Compound 1-7 (520 mg, 0.90 mmol) was dissolved in 80% of HCOOH (20 mL) at R.T. The mixture was stirred for 3 h, and monitored by TLC. The solvent was removed and the residue was treated with MeOH and toluene for 3 times. NH₃/MeOH was added, and the reaction mixture was stirred at R.T., for 5 mins. The solvent was concentrated to dryness and the residue was purified by column chromatography to give 1A (120 mg, 44.4%) as a white solid. ESI-LCMS: m/z 302.0 [M+H]⁺, 324.0 [M+Na]⁺.

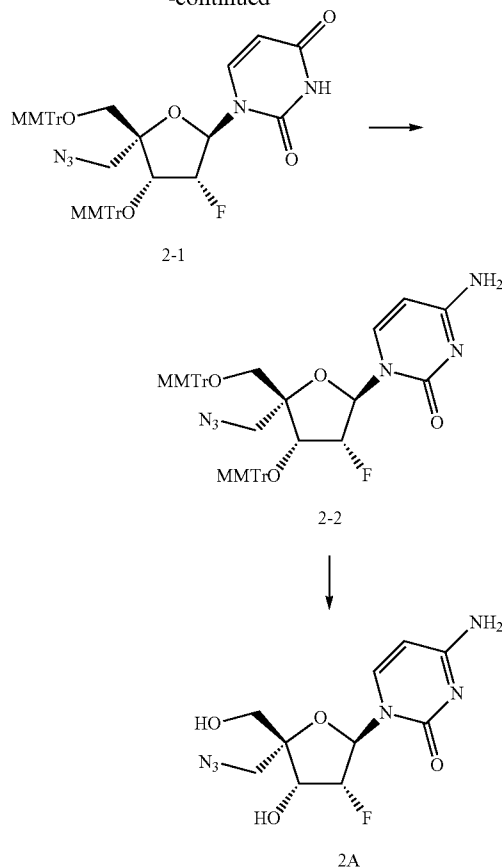
Example 2

Preparation of Compound 2A



64

-continued



Preparation of (2-1)

To a stirred solution of 1-7 (1.1 g, 2.88 mmol) in anhydrous DCM (10 mL) was added MMTrCl (1.77 g, 5.76 mmol), AgNO₃ (1.47 g, 8.64 mmol) and collidine (1.05 g, 8.64 mmol) at 25° C. under a N₂ atmosphere. The reaction was refluxed for 12 h. MeOH (20 mL) was added and the solvent was removed to dryness. The residue was purified on a silica gel column (20% EA in PE) to give 2-1 (1.6 g, 85.1%) as a white foam.

Preparation of (2-2)

To a stirred solution of 2-1 (800 mg, 0.947 mmol) in anhydrous MeCN (10 mL) were added TPSCl (570 mg, 1.89 mmol), DMAP (230 mg, 1.89 mmol) and TEA (190 mg, 1.89 mmol) at R.T. The mixture was stirred for 12 h. NH₄OH (25 mL) was added and the mixture was stirred for 2 h. The solvent was removed, and the residue was purified on a silica gel column as a yellow foam. Further purification by prep-TLC gave 2-2 (700 mg, 87.1%) as a white solid.

Preparation of (2A)

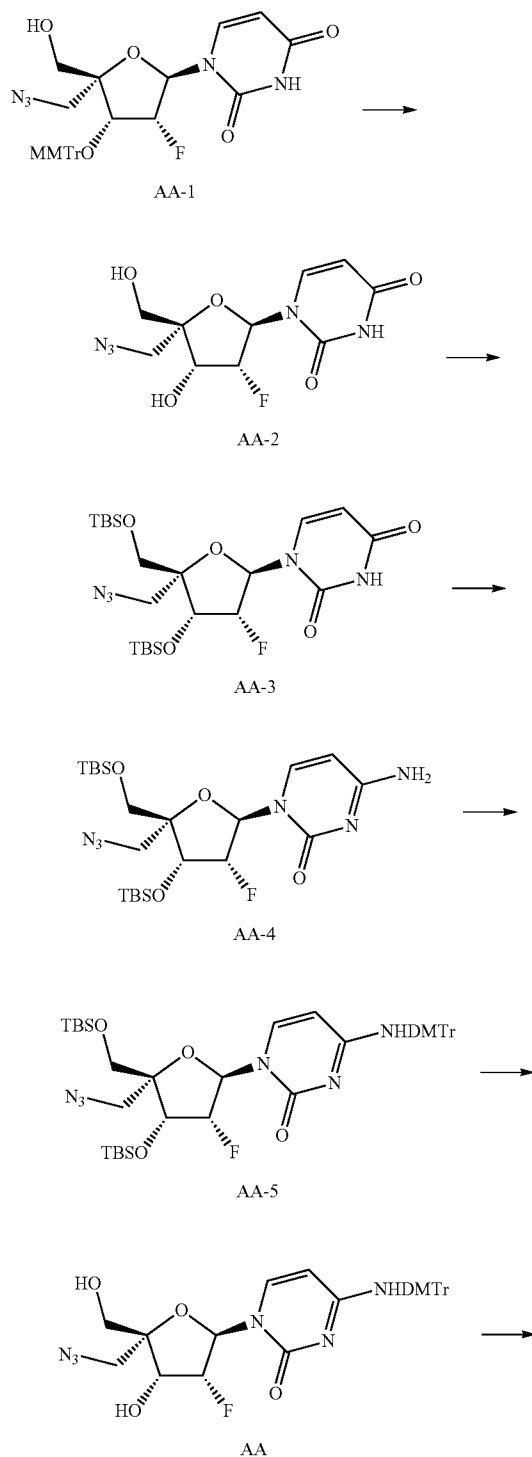
Compound 2-2 (300 mg, 0.355 mmol) was dissolved in 80% of HCOOH (5 mL) at R.T. The mixture was stirred for 3 h, and monitored by TLC. The solvent was then removed and the residue was treated with MeOH and toluene (3 times). NH₃/MeOH was added and the mixture was stirred at R.T., for 5 mins. The solvent was removed and the residue

65

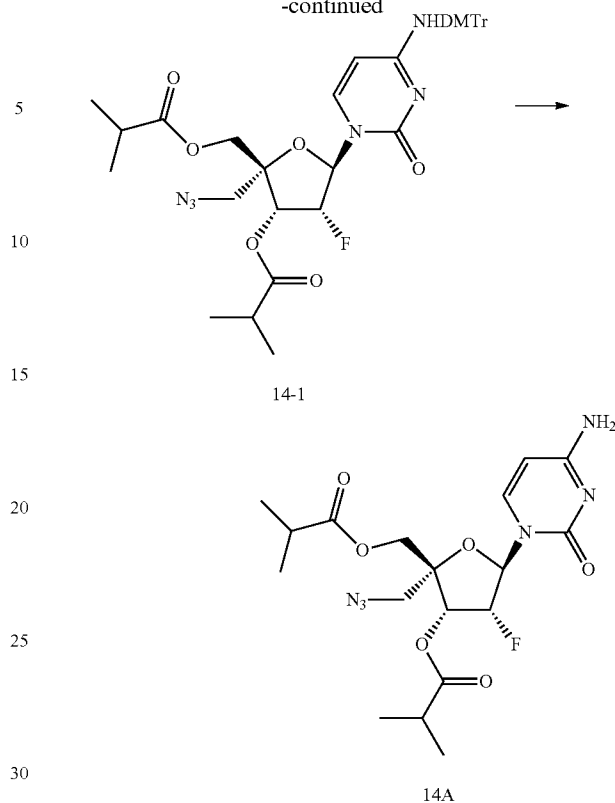
was purified by column chromatography to give 2A (124 mg, 82.6%) as a white solid. ESI-LCMS: m/z 301.0 $[M+H]^+$, 601.0 $[2M+H]^+$.

Example 3

Preparation of Compound 14A

**66**

-continued



Preparation of (AA-2)

AA-1 (2.20 g, 3.84 mmol) was dissolved in 80% HCOOH (40 mL) at R.T. (18° C.). The mixture was stirred at R.T. for 12 h. The solvent was removed at low pressure. The residue was purified by column chromatography using 50% EA in Hexane to give AA-2 (1.05 g, 91.3%) as a white solid.

Preparation of (AA-3)

To a stirred solution of AA-2 (1 g, 3.32 mmol) in anhydrous pyridine (20 mL) was added TBSCl (747 mg, 4.98 mmol) and imidazole (451 mg, 6.64 mmol) at R.T. (16° C.) under N_2 atmosphere. The mixture was stirred at R.T. for 4 h. The resulting solution was concentrated to dryness under reduced pressure, and the residue was dissolved in EA (100 mL). The solution was washed with sat. $NaHCO_3$ solution and brine, and dried over anhydrous $MgSO_4$. The solution was concentrated to dryness, and the residue was purified on a silica gel column using 20% EA in Hexane to give AA-3 (1.4 g, 79.5%) as a white solid.

Preparation of (AA-4)

To a stirred solution of AA-3 (1.50 g, 2.83 mmol, 1.00 eq.) in anhydrous CH_3CN (28 mL) was added TPSCl (1.71 g, 5.80 mmol, 2.05 eq.), DMAP (691.70 mg, 5.66 mmol, 2.00 eq.) and TEA (573.00 mg, 5.66 mmol, 2.00 eq.) at R.T. (15° C.). The mixture was stirred for 2 h. $NH_3 \cdot H_2O$ (20 mL) was added, and the mixture was stirred for 3 h. The mixture was extracted with EA (3×60 mL). The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and con-

67

centrated at low pressure. The residue was purified on a silica gel column (30% EA in PE) to give AA-4 (2.3 g, crude) as a yellow foam.

Preparation of (AA-5)

To a stirred solution of AA-4 (1.90 g, 2.34 mmol) in anhydrous DCM (20 mL) was added DMTrCl (1.82 g, 3.49 mmol) and 2,4,6-trimethylpyridine (1.00 g, 8.25 mmol) at R.T. (15° C.) under N₂ atmosphere. The mixture was stirred at R.T. for 12 h. MeOH (20 mL) was added. The mixture was filtered, and the filtrate was concentrated to dryness. The residue was dissolved in EA (80 mL). The solution was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated at low pressure. The residue was purified on a silica gel column (5% MeOH in DCM) to give AA-5 (1.4 g, crude) as a white solid.

Preparation of (AA)

AA-5 (2.40 g, 2.60 mmol) was dissolved in TBAF (10 mL, 1M in THF). The mixture was stirred at R.T. (15° C.) for 30 mins. The mixture was concentrated to dryness, and the residue was dissolved in EA (60 mL). The solution was washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on a silica gel column (5% MeOH in DCM) to give AA (1.50 g, 95.8%) as a white solid. ESI-MS: m/z 625.3 [M+Na]⁺.

Preparation of (14-1)

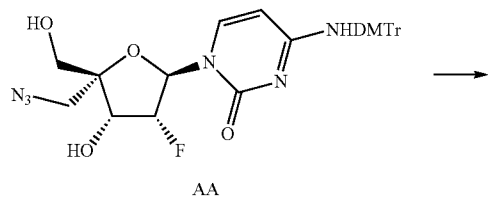
To a solution of AA (60.0 mg, 99.57 μmol, 1.00 eq.) in pyridine (1 mL) was added isobutyric anhydride (31.50 mg, 199.13 μmol, 2.00 eq.) in 1 portion at R.T. (15° C.) under N₂ atmosphere. The mixture was stirred at R.T. for 12 h. The mixture was concentrated, and the residue was partitioned between EA and water. The combined organic phases were washed with water and brine, and dried over anhydrous Na₂SO₄. The mixture was filtered, and the filtrate was concentrated to dryness. The residue was purified by silica gel chromatography (30% EA in PE) to afford 14-1 (59.00 mg, 79.77%) as a white solid.

Preparation of (14A)

14-1 (57.00 mg, 76.74 μmol, 1.00 eq.) was dissolved in 80% CH₃COOH (8 mL). The solution was stirred at R.T. (15° C.) for 12 h. The mixture was concentrated to dryness. The residue was purified on a silica gel column (2.5% MeOH in DCM) to give 14A (23.00 mg, 68.05%) as a white foam. ESI-MS: m/z 441.2 [M+H]⁺, 463.2 [M+Na]⁺.

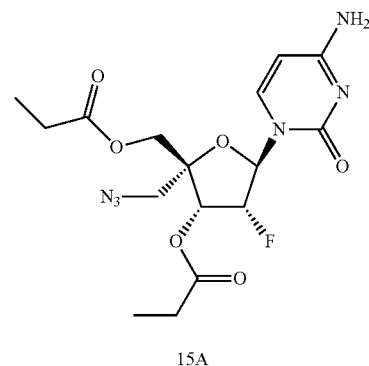
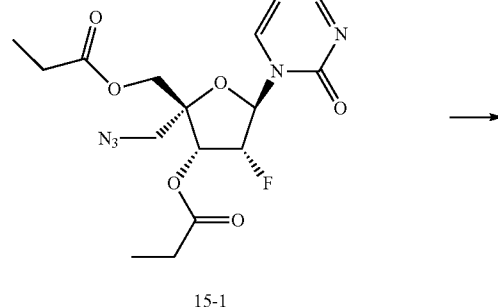
Example 4

Preparation of Compound 15A



68

-continued



Preparation of (15-1)

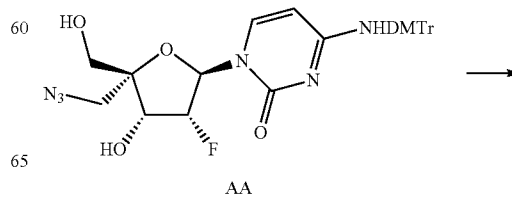
15-1 was prepared in similar manner as 14-1 using AA (60.00 mg, 99.57 μmol, 1.00 eq.) in pyridine (1 mL) and propionic anhydride (25.92 mg, 199.13 mmol, 2.00 eq.). 15-1 (white solid, 56.00 mg, 78.69%).

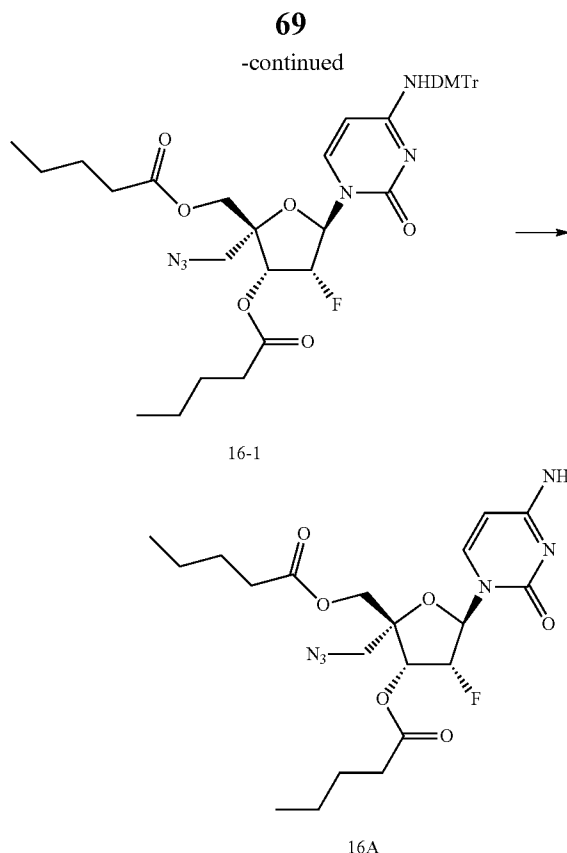
Preparation of (15A)

Compound 15A was prepared in similar manner as 14A using 15-1 (54.00 mg, 75.55 mmol, 1.00 eq.) 15A (white foam, 18.00 mg, 57.78%). ESI-MS: m/z 413.1 [M+H]⁺.

Example 5

Preparation of Compound 16A





Preparation of (16-1)

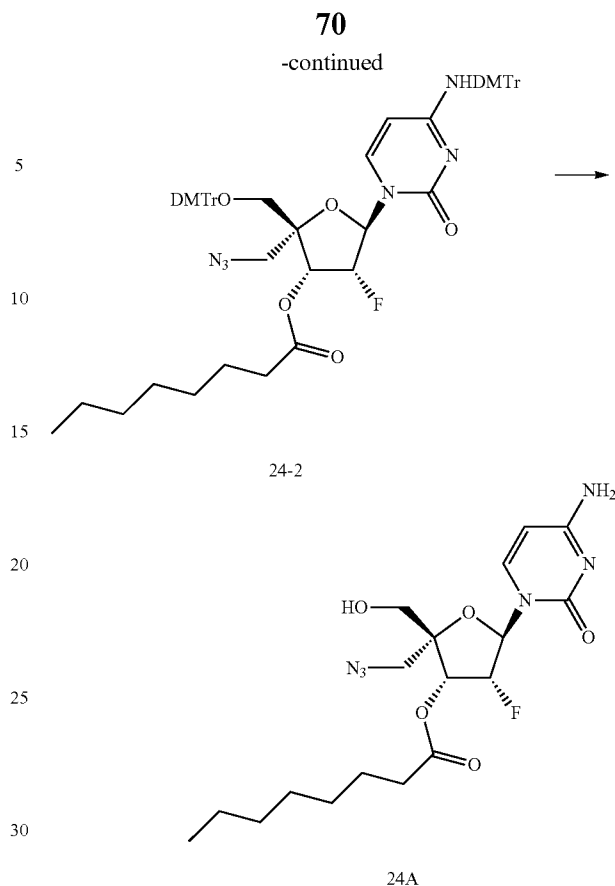
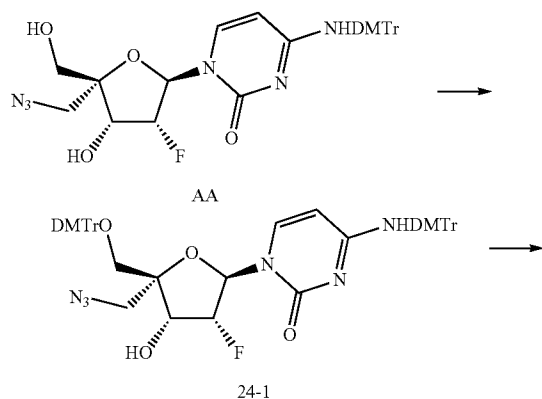
16-1 was prepared in similar manner as 14-1 using AA (62.00 mg, 102.89 μ mol, 1.00 eq.) in pyridine (1 mL) and pentanoic anhydride (38.32 mg, 205.77 mmol, 2.00 eq.). 16-1 (white solid, 60.00 mg, 75.65%).

Preparation of (16A)

Compound 16A was prepared in similar manner as 14A using 16-1 (75.00 mg, 97.30 mmol, 1.00 eq.) 16A (white foam, 28.00 mg, 61.43%). ESI-MS: m/z 469.2 $[M+H]^+$.

Example 6

Preparation of Compound 24A



Preparation of (24-1)

To a stirred solution of AA-1 (300.0 mg, 497.83 μ mol) in anhydrous pyridine (0.5 mL) was added DMTrCl (337.36 mg, 995.66 μ mol) at R.T. (17° C.) under N_2 atmosphere. The solution was stirred at 50° C.~60° C. for 12 h. The mixture was concentrated to dryness under reduced pressure, and the residue was dissolved in EA (40 mL). The solution was washed with brine, dried over anhydrous $MgSO_4$, and concentrated to dryness at low pressure. The residue was purified on a silica gel column using 20% EA in PE to give 24-1 (300 mg, 66.59%) as a white solid.

Preparation of (24-2)

To a stirred solution of 24-1 (100.00 mg, 110.50 μ mol) in anhydrous pyridine (0.5 mL) was added DMAP (6.75 mg, 55.25 μ mol), DCC (22.80 mg, 110.50 μ mol) and n-actanoic acid (31.87 mg, 221.00 μ mol) at R.T. (18° C.) under N_2 atmosphere. The solution was stirred at R.T. for 12 h. The solution was concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was purified on a silica gel column using 15% EA in PE to give 24-2 (98.00 mg, 86.0%) as a white foam.

Preparation of (24A)

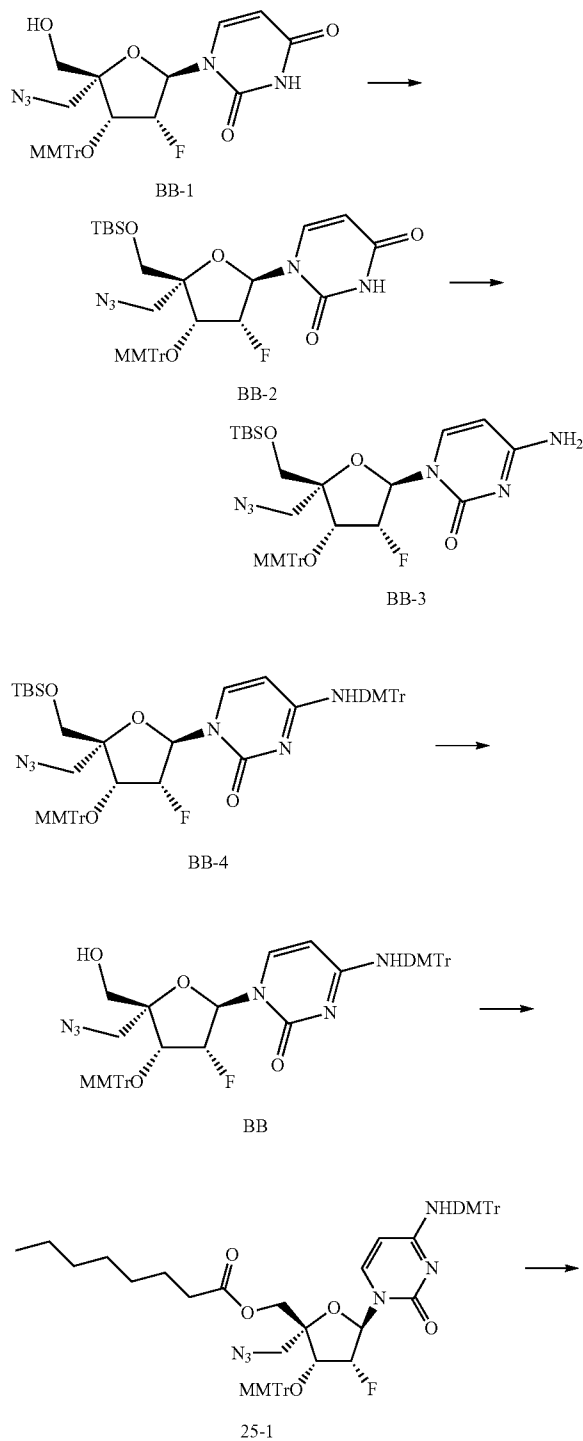
24-2 (90.00 mg, 87.28 μ mol) was dissolved in 80% CH_3COOH (20 mL) at R.T. (16° C.). The mixture was stirred R.T. for 12 h. The reaction was quenched with MeOH, and the mixture was concentrated to dryness. The

71

residue was purified on a silica gel column (5% MeOH in DCM) to give 24A (33.00 mg, 88.7%) as a white solid. ESI-MS: m/z 427.2 $[M+H]^+$.

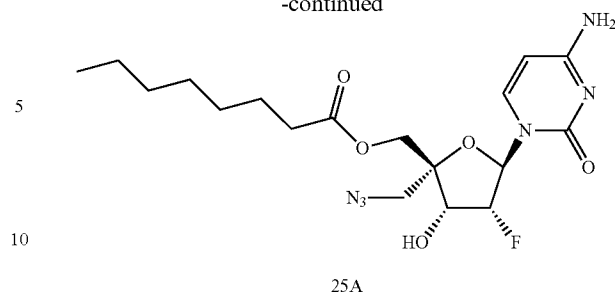
Example 7

Preparation of Compound 25A



72

-continued



Preparation of (BB-2)

To a stirred solution of BB-1 (500.00 mg, 0.87 mmol) in anhydrous pyridine (1 mL) was added TBSCl (236.5 mg, 1.57 mmol) at 20° C. under N_2 . The solution was stirred at 50° C.~60° C. for 12 h. The solution was concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was dissolved in EA (50 mL). The solution was washed with sat. $NaHCO_3$ solution and brine, and dried over anhydrous $MgSO_4$. The solution was filtered, and the filtrate was concentrated to dryness. The residue was purified on a silica gel column to give BB-2 (510.00 mg, 85.06%) as a white solid.

Preparation of (BB-3)

To a stirred solution of BB-2 (430.00 mg, 625.15 mmol) in anhydrous MeCN (6 mL) was added TPSCl (368.65 mg, 1.25 mmol), DMAP (152.75 mg, 1.25 mmol) and TEA (126.52 mg, 1.25 mmol) at R.T. The mixture was stirred for 2 h. NH_4OH (8 mL) was added, and the mixture stirred for 3 h. The mixture was extracted with EA (3×40 mL). The organic phase was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at low pressure. The residue was purified on a silica gel column (25% EA in PE) to give BB-3 (500 mg of crude) as a yellow foam.

Preparation of (BB-4)

To a stirred solution of BB-3 (500 mg of crude, 0.72 mmol) in anhydrous DCM (7 mL) was added DMTrCl (365 mg, 1.0 mmol) and collidine (305 mg, 2.5 mmol) and $AgNO_3$ (184 mg, 1.08 mmol) at R.T. (15° C.) under N_2 atmosphere. The mixture was stirred at R.T. for 12 h. MeOH (5 mL) was added. The mixture was filtered, and the filtrate was concentrated to dryness. The residue was dissolved in EA (50 mL). The solution was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at low pressure. The residue was purified on a silica gel column (5% MeOH in DCM) to give BB-4 (500 mg, 70.3%) as a white solid.

Preparation of (BB)

BB-4 (1.00 g, 1.01 mmol) was dissolved in TBAF (5 mL, 1M in THF) and stirred at R.T. for 30 mins. The mixture was diluted with EA (100 mL). The mixture was washed with water and brine, and dried over anhydrous $MgSO_4$. The organic phase was concentrated to dryness. The residue was purified on the silica gel column (30% EA in PE) to give BB (0.80 g, 91.5%) as a white solid. ESI-MS: m/z 873.7 $[M+1]^+$.

Preparation of (25-1)

To a solution of BB (100.00 mg, 114.29 μ mol) in anhydrous pyridine (1.5 mL) was added DMAP (2.79 mg, 22.86

73

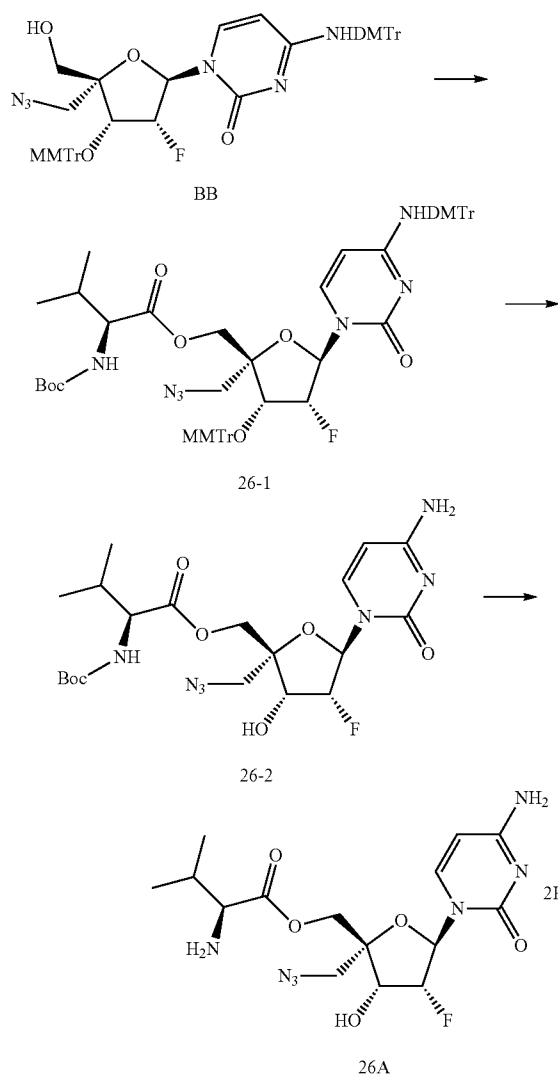
μmol), DCC (70.75 mg, 342.88 μmol) and n-octanoic acid (49.45 mg, 342.88 μmol) at R.T. (18° C.) under N_2 atmosphere. The solution was stirred at R.T. for 12 h. The solution was concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was purified on a silica gel column using 15% EA in PE to give 25-1 (95.00 mg, 83.03%) as a white foam.

Preparation of (25A)

25-1 (110.00 mg, 109.87 μmol) was dissolved in 80% CH_3COOH (25 mL) at R.T. (15° C.). The mixture was stirred for 12 h. The reaction was quenched with MeOH, and the solution was concentrated to dryness. The residue was purified on a silica gel column (5% MeOH in DCM) to give 25A (30.00 mg, 64.03%) as a white solid. ESI-MS: m/z 427.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Example 8

Preparation of Compound 26A



74

Preparation of (26-1)

To a solution of N-Boc-L-Valine (620.78 mg, 2.86 mmol) and TEA (144.57 mg, 1.43 mmol) in anhydrous THF (2.5 mL) was added BB (250.00 mg, 285.73 μmol). The mixture was co-evaporated with pyridine and toluene to remove water. The residue was dissolved in THF (2.5 mL). DIPEA (369.28 mg, 2.86 mmol) was added, followed by addition of BOP-Cl (363.68 mg, 1.43 mmol) and 3-nitro-1H-1,2,4-triazole (162.95 mg, 1.43 mmol) at R.T. (18° C.). The mixture was stirred at R.T. for 12 h and then diluted with EA (40 mL). The solution was washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated to dryness at low pressure. The residue was purified on a silica gel column (30% EA in PE) to give 26-1 (220 mg, crude) as a white foam.

Preparation of (26-2)

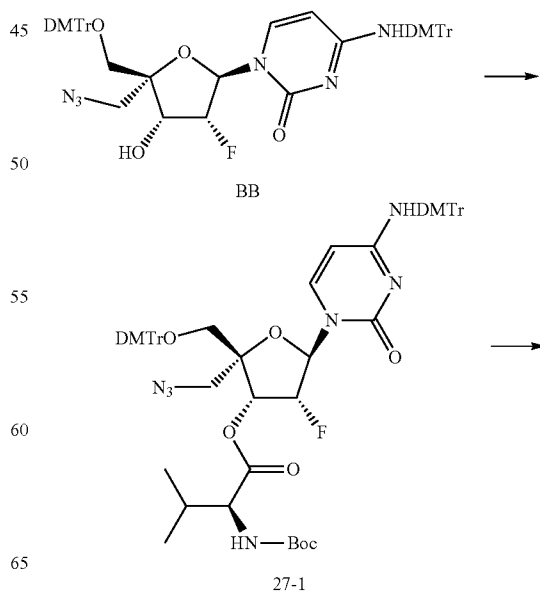
26-1 (250.0 mg, 232.73 μmol) was dissolved in 80% CH_3COOH (30 mL). The solution was heated to 50° C. and stirred for 12 h. The reaction was quenched with MeOH, and the solution was concentrated to dryness. The residue was purified on a silica gel column (5% MeOH in DCM) to give 26-2 (80.00 mg, 68.82%) as a white foam.

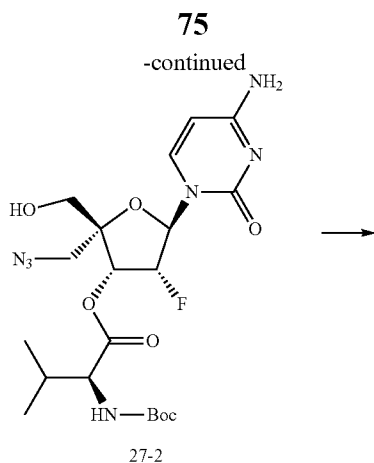
Preparation of (26A)

26-2 (78.00 mg, 156.16 μmol) was dissolved in HCl/dioxane (1.5 mL) and EA (1.5 mL) at R.T. (19° C.). The mixture was stirred at R.T. for 30 mins. The solution was concentrated to dryness at low pressure. The residue was purified by prep-HPLC to give 26A (23 mg, 31.25%) as a white solid. ESI-MS: m/z 400.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 799.36 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

Example 9

Preparation of Compound 27A





Preparation of (27-1)

27-1 was prepared in similar manner as 26-1 using BB (250.0 mg, 276.25 μ mol), (2S)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-methyl-butanoic acid (360.11 mg, 1.66 mmol) and TEA (83.86 mg, 828.75 μ mol). 27-1 (white foam, 220.0 mg, 72.12%).

Preparation of (27-2)

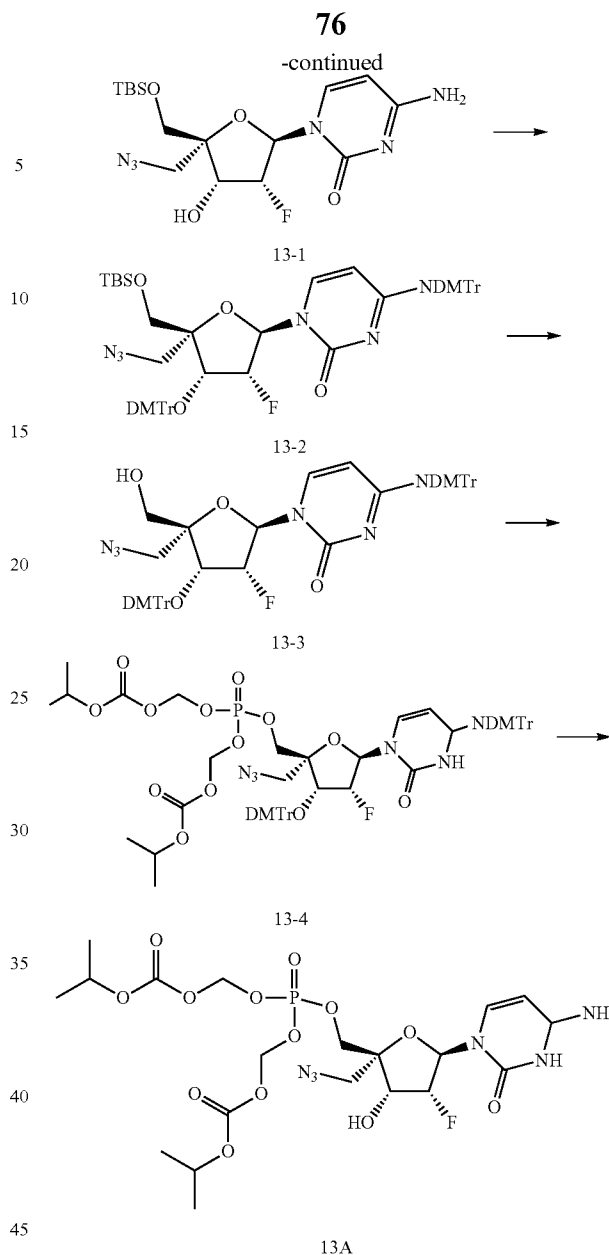
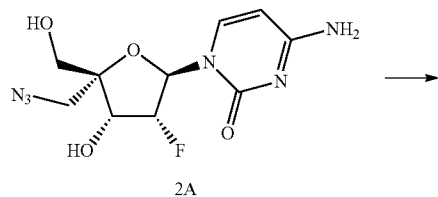
27-2 was prepared in similar manner as 26-2 using 27-1 (230.00 mg, 208.29 μ mol, 1.00 eq.). 27-2 (white foam, 80.00 mg, 77.66%).

Preparation of (27A)

27A was prepared in similar manner as 26 using 27-2 (100.00 mg, 200.20 μ mol, 1.00 eq.). 27A (white solid, 56 mg, 59.57%). ESI-MS: m/z 400.0 $[M+H]^+$, 422.1 $[M+Na]^+$; 799.1 $[2M+H]^+$, 821.2 $[2M+Na]^+$.

Example 10

Preparation of Compound 13A



Preparation of (13-1)

To a solution of 2A (200 mg, 0.67 mmol) in anhydrous pyridine (5 mL) was added TBSCl (120 mg, 0.8 mmol) at R.T. The mixture was stirred overnight, and the reaction mixture was diluted with EA. The mixture was washed with NaHCO_3 aq. solution and brine. The organic layer was dried, filtered and concentrated to give residue, which was purified by silica gel column chromatography (5% MeOH in DCM to 25% MeOH in DCM) to give 13-1 (153 mg, 55%) as a white solid.

Preparation of (13-2)

To a solution of 13-1 (54 mg, 0.13 mmol) in anhydrous DCM (2 mL) was added collidine (95 μ L, 0.78 mmol), DMTrCl (262 mg, 0.78 mmol) and AgNO_3 (66 mg, 0.39 mmol) at R.T. The mixture was stirred overnight, and then diluted with DCM (5 mL). The mixture was filtered through

77

a pre-packed celite funnel, and the filtrate was washed with NaHCO_3 aq. solution, 1.0 M citric acid solution and then brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , and concentrated at low pressure to give a residue. The residue was purified by silica gel column chromatography (25% EA in PE to 100% EA) to give 13-2 (83.5 mg, 63.6%).

Preparation of (13-3)

To a solution of 13-2 (83 mg, 0.081 mmol) in THF (1 mL), was added a 1M solution of TBAF in THF (0.122 mL, 0.122 mmol) at ice bath temperature. The mixture was stirred for 1.5 h. The mixture was diluted with EA, and washed with water and brine. The organic layer was dried and concentrated to give the crude product, which was purified by silica gel column chromatography (DCM to 5% MeOH in DCM) to give 13-3 (66.6 mg, 91%) as a white foam.

Preparation of (13-4)

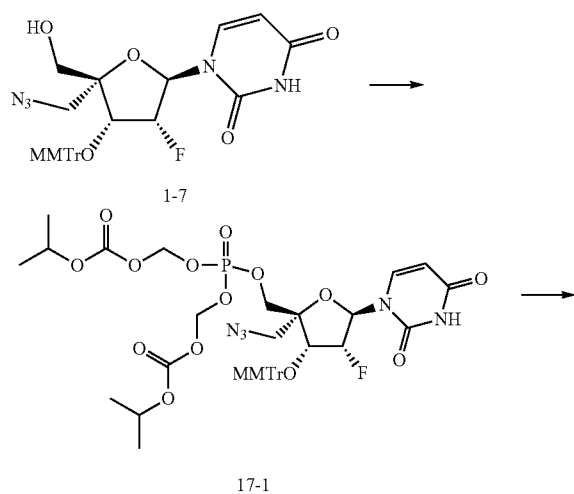
13-3 (66.6 mg, 0.074 mmol) was co-evaporated with toluene and THF (3 $\times$). Bis(POC)phosphate (33 mg, 0.96 mmol) was added, and then co-evaporated with toluene (3 $\times$). The mixture was dissolved in anhydrous THF (1.5 mL) and cooled in an ice bath (0 to 5° C.). 3-nitro-1,2,4-triazole (13 mg, 0.11 mmol), diisopropylethyl amine (54 μL , 0.3 mmol), and BOP-Cl (28 mg, 0.11 mmol) were added successively. The mixture was stirred 2 h at 0 to 5° C., diluted with EtOAc, washed with 1.0M citric acid, sat. aq. NaHCO_3 and brine, and dried with Na_2SO_4 . The residue was purified on silica (10 g column) with CH_2Cl_2 :i-PrOH (4-10% gradient) to give 13-4 (68 mg, 76%) as a white solid.

Preparation of (13A)

13-4 (68 mg, 0.07 mmol) was dissolved in 80% HCOOH . The mixture was stirred at R.T. for 2 h. The solvents were evaporated at R.T. and co-evaporated with toluene (3 $\times$). The residue was dissolved in 50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, was purified on a reverse-phase HPLC (C18) using CH_3CN and H_2O . The product was lyophilization to give 13A (4.8 mg, 14%) as a white foam. ESI-LCMS: $m/z=613.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1225.2 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

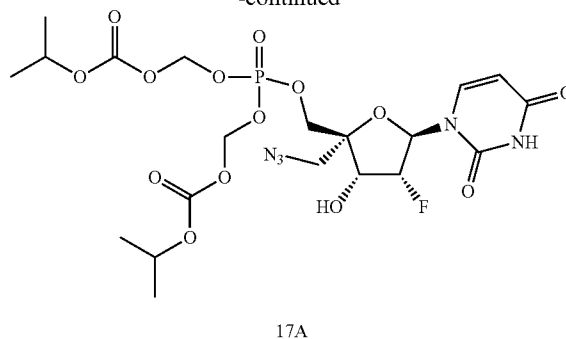
Example 11

Preparation of Compound 17A



78

-continued



Preparation of (17-1)

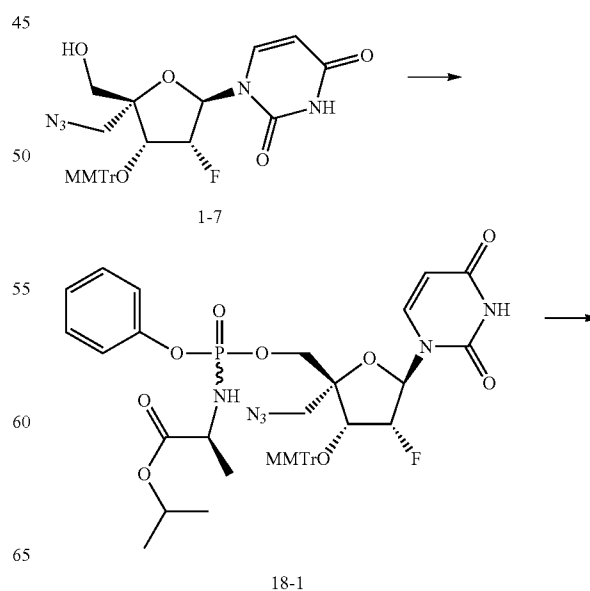
17-1 (40.7 mg, 53%) was prepared in the same manner from 1-7 (50 mg, 0.087 mmol) and bis(isopropoxyloxymethyl)phosphate (58 mg, 0.175 mmol) with DIPEA (75 μL , 0.52 mmol), BOP-Cl (66.2 mg, 0.26 mmol), and 3-nitro-1,2,4-triazole (30 mg, 0.26 mmol) in THF (0.4 mL) in a similar manner as 13-4.

Preparation of (17A)

17-1 (40 mg, 0.045 mmol) was dissolved in anhydrous CH_3CN (0.5 mL), and 4N HCl in dioxane (34 μL , 0.135 mmol) was added at 0 to 5° C. The mixture was stirred at R.T. for 3 h. Anhydrous EtOH (200 μL) was added. The solvents were evaporated at R.T. and co-evaporated with toluene (3 $\times$). The residue was purified on silica (10 g column) with $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5-7% gradient) and lyophilized give 17A (15.4 mg, 76%) as a white foam. ESI-LCMS: $m/z=614.15$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1227.2 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

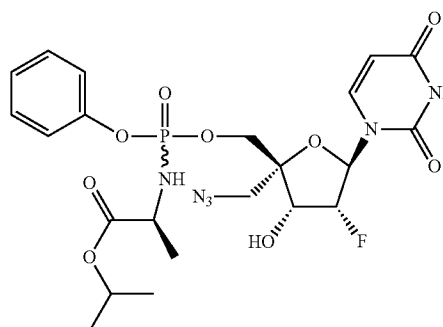
Example 12

Preparation of Compound 18A



79

-continued



18A

Preparation of (18-1)

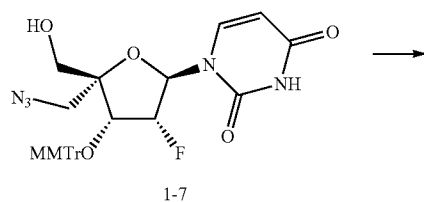
To a stirred solution of 1-7 (80 mg, 0.14 mmol) in anhydrous CH_3CN (2.0 mL) was added N-methylimidazole (0.092 mL, 1.12 mmol) at 0° C. (ice/water bath). A solution of phenyl (isopropoxy-L-alanyl) phosphorochloridate (128 mg, 0.42 mmol, dissolved in CH_3CN (0.5 mL)) was then added (prepared according to a general procedure as described in McGuigan et al., *J. Med. Chem.* (2008) 51:5807-5812). The solution was stirred at 0 to 5° C. for h and then stirred at R.T. for 16 h. The mixture was cooled to 0 to 5° C., diluted with EA followed by the addition of water (5 mL). The solution was washed with 1.0M citric acid, sat. aq. NaHCO_3 and brine, and dried with MgSO_4 . The residue was purified on silica (10 g column) with EA/hexanes (25-100% gradient) to give 18-1 (57.3 mg, 49%) as a foam.

Preparation of (18A)

18-1 (57.3 mg, 0.07 mmol) was dissolved in anhydrous CH_3CN (0.5 mL), and 4N HCl in dioxane (68 μL , 0.27 mmol) was added at 0 to 5° C. The mixture was stirred at R.T. for 2 h, and anhydrous EtOH (100 μL) was added. The solvents were evaporated at R.T. and co-evaporated with toluene (3 $\times$). The residue was purified on silica (10 g column) with MeOH/ CH_2Cl_2 (1-7% gradient) and lyophilized to give 18A (27.8 mg, 72%) as a white foam. ESI-LCMS: m/z =571.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1141.2 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

Example 13

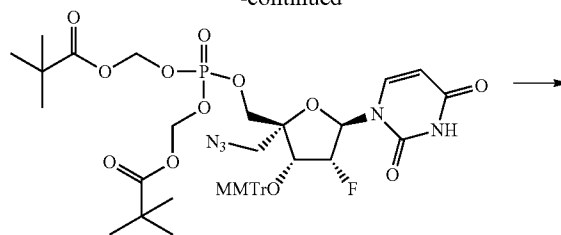
Preparation of Compound 28A



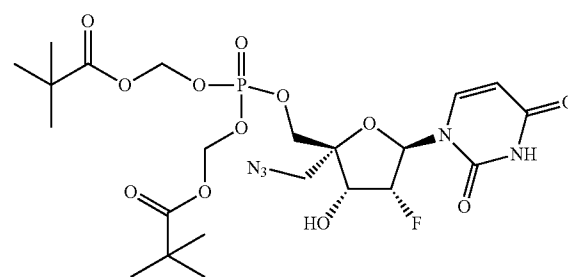
1-7

80

-continued



28-1



28A

Preparation of (28-1)

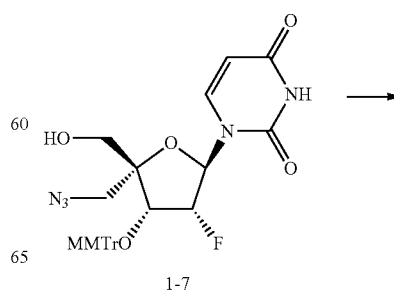
28-1 (68.4 mg, 44.7%) was prepared from 1-7 (100 mg, 0.174 mmol) and bis(tert-butoxycarbonyloxymethyl)phosphate (126 mg, 0.35 mmol) with DIPEA (192 μL , 1.04 mmol), BOP-Cl (133 mg, 0.52 mmol), and 3-nitro-1,2,4-triazole (59 mg, 0.52 mmol) in THF (1.5 mL) in the same manner as 13-4.

Preparation of (28A)

28A (31.4 mg, 67%) was prepared from 28-1 (68 mg, 0.077 mmol) in the same manner as 17A. ESI-LCMS: m/z =627.15 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1219.25 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

Example 14

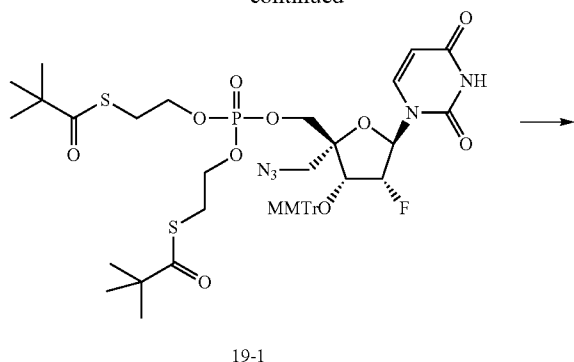
Preparation of Compound 19A



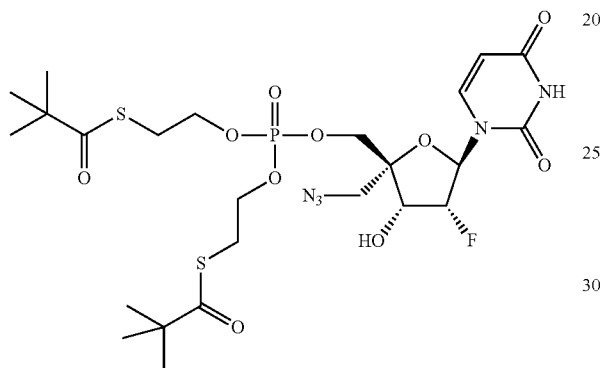
1-7

81

-continued



19-1



19A

Preparation of (19-1)

To a solution of 1-7 (100 mg, 0.175 mmol) in anhydrous CH_3CN (2 mL) was added 5-ethylthio-1H-tetrazole in CH_3CN (0.25M; 0.84 mL, 0.21 mmol). Bis-SATE-phosphoramidate (95 mg, 0.21 mmol) in CH_3CN (1 mL) was added at 0 to 5° C. dropwise. The mixture was stirred 2 h at 0 to 5° C. under Ar. A solution of 77% m-CPBA (78 mg, 0.35 mmol) in DCM (1 mL) was added, and the mixture stirred 2 h at 0 to 5° C. under Ar. The mixture was diluted with EtOAc (50 mL), washed with 1.0M citric acid, sat. NaHCO_3 and brine, and dried with MgSO_4 . The mixture was filtered, and the solvents were evaporated in vacuo. The residue was purified on silica (10 g column) with EA/hexanes (20-100% gradient) to give 19-1 (105 mg, 63.6%) as a white foam.

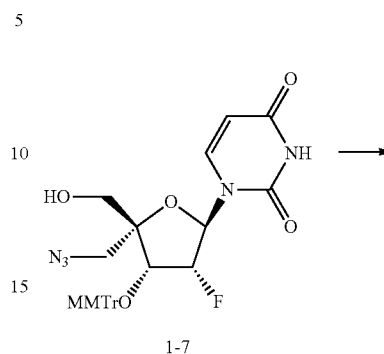
Preparation of (19A)

19-1 (105 mg, 0.112 mmol) was dissolved in anhydrous CH_3CN (0.8 mL), and 4N HCl in dioxane (84 μL , 0.334 mmol) was added at 0 to 5° C. The mixture was stirred at R.T. for 2 h. Anhydrous EtOH (100 μL) was added. The solvents were evaporated at R.T., and co-evaporated with toluene (3 $\times$). The residue was purified on silica (10 g column) with MeOH/ CH_2Cl_2 (1-7% gradient) and lyophilized to give 19A (42.7 mg, 57%) as a white foam. ESI-LCMS: m/z =692.15 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1339.30 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

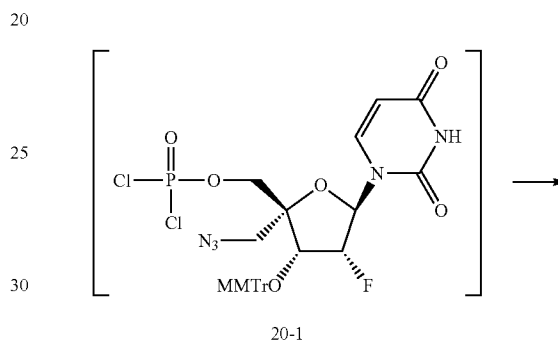
82

Example 15

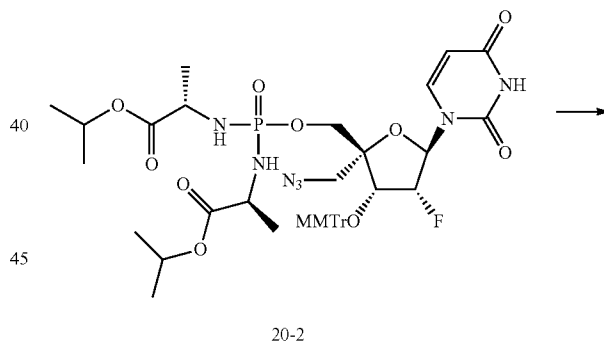
Preparation of Compound 20A



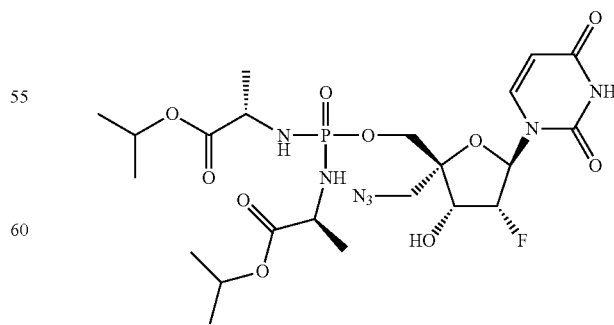
1-7



20-1



20-2



20A

83

Preparation of (20-2)

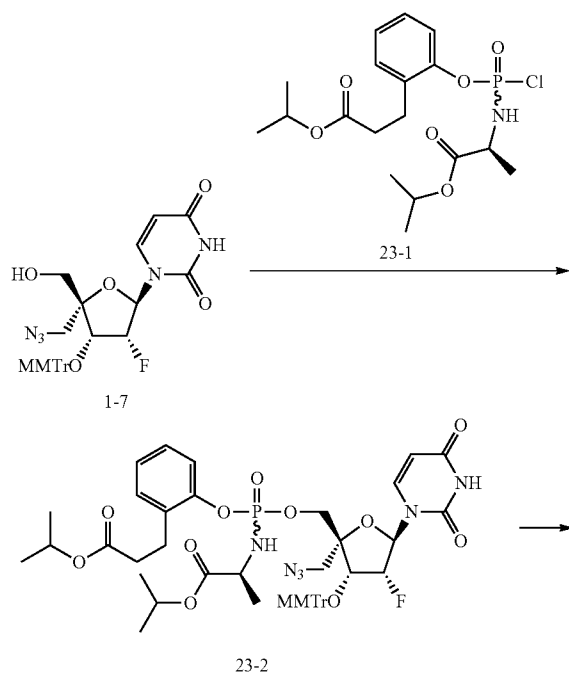
1-7 (100 mg, 0.174 mmol) was co-evaporated with anhydrous pyridine (3 $\times$), toluene (3 $\times$) and CH₃CN (3 $\times$), and dried under high vacuum overnight. 1-7 was dissolved in CH₃CN (2 mL). A proton sponge (112 mg, 0.52 mmol), POCl₃ (49 μ L, 0.52 mmol) were added at 0 to 5° C. The mixture was stirred for 3 h at 0 to 5° C. to give intermediate 20-1. To this solution, L-alanine isopropyl ester hydrochloride (146 mg, 0.87 mmol), and TEA (114 μ L, 1.74 mmol) were added. The mixture was stirred for 4 h at 0 to 5° C. The mixture was stirred 2 h at 0 to 5° C., then diluted with EtOAc. The mixture was washed with 1.0M citric acid, sat. aq. NaHCO₃ and brine, and dried with Na₂SO₄. The residue was purified on silica (10 g column) with CH₂Cl₂/MeOH (0-7% gradient) to give 20-2 (67 mg, 43.7%) as a white solid.

Preparation of (20A)

20-2 (65 mg, 0.074 mmol) was dissolved in anhydrous CH₃CN (0.5 mL), and 4N HCl in dioxane (55 μ L, 0.22 mmol) was added at 0 to 5° C. The mixture was stirred at R.T. for 1.5 h. A second portion of 4N HCl in dioxane (15 μ L) was added, and the mixture stirred at R.T. for 2 h. Anhydrous EtOH (300 μ L) was added. The solvents were evaporated at R.T. and co-evaporated with toluene (3 $\times$). The residue was dissolved in 50% CH₃CN/H₂O, was purified on a reverse-phase HPLC (C18) with CH₃CN and water, and lyophilized to give 20A (9 mg, 20%) as a white foam. ESI-LCMS: m/z=608.15 [M+H]⁺, 1215.3 [2M+H]⁺.

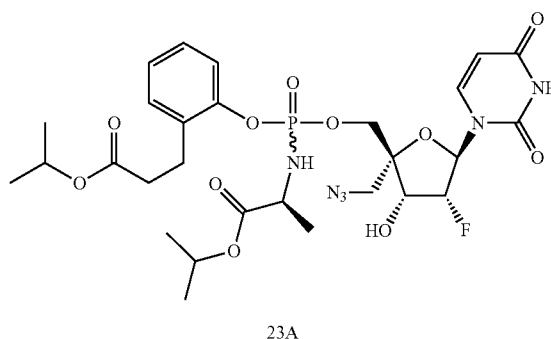
Example 16

Preparation of Compound 23A



84

-continued



Preparation of (23-2)

To a stirred solution of 1-7 (100 mg, 0.175 mmol) in anhydrous CH₃CN (2.0 mL) was added N-methylimidazole (0.14 mL, 1.4 mmol) at 0° C. (ice/water bath). A solution of 23-1 (220 mg, 0.53 mmol, dissolved in 0.5 mL of CH₃CN), (prepared according to a general procedure described in Bondada, L. et al., *ACS Medicinal Chemistry Letters*, (2013) 4(8):747-751) was added. The solution was stirred at 0 to 5° C. for 1 h and then stirred at R.T. for 16 h. The mixture was cooled to 0 to 5° C., diluted with EA followed by addition of water (5 mL). The solution was washed with 1.0M citric acid, sat. aq. NaHCO₃ and brine, and dried with MgSO₄. The residue was purified on silica (10 g column) with EA/hexanes (25-100% gradient) to give 23-2 (56.4 mg, 33.7%) as a white foam.

Preparation of (23A)

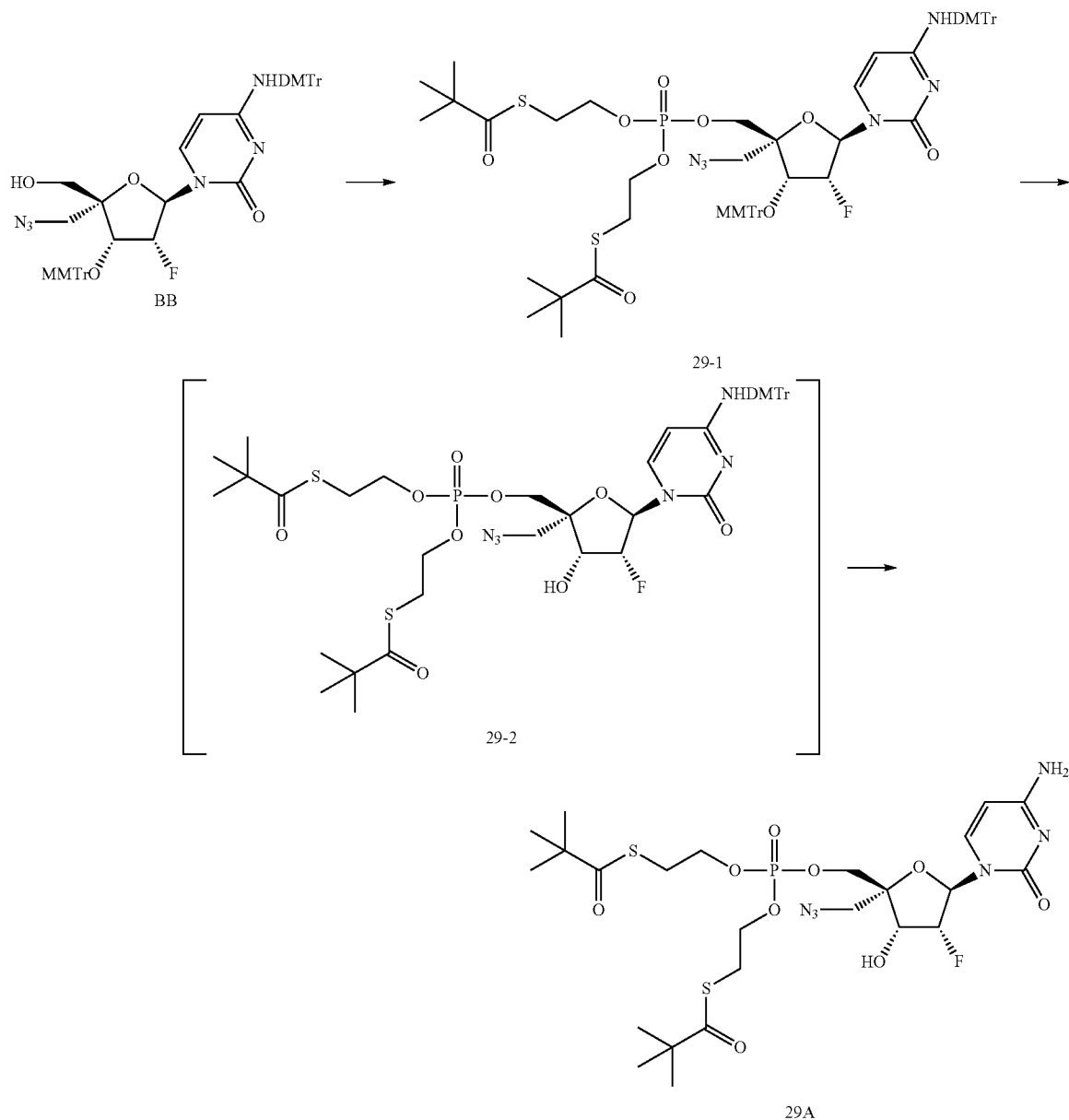
23-2 (56 mg, 0.0585 mmol) was dissolved in anhydrous CH₃CN (0.7 mL), and 4N HCl in dioxane (44 μ L, 0.176 mmol) was added at 0 to 5° C. The mixture was stirred at R.T. for 2 h. 4N HCl in dioxane (20 μ L) was added. The mixture was stirred at R.T. for 2 h. Anhydrous EtOH (100 μ L) was added. The solvents were evaporated at R.T. and co-evaporated with toluene (3 $\times$). The residue was purified on silica (10 g column) with MeOH/CH₂Cl₂ (1-7% gradient) and lyophilized to give 23A (27.6 mg, 69%) as a white foam. ESI-LCMS: m/z=685.2 [M+H]⁺.

85

Example 17

Preparation of Compound 29A

86



Preparation of (29-1)

To a solution of BB (100 mg, 0.114 mmol) in anhydrous CH_3CN (2 mL) were added a solution of bis-SATE-phosphoramidate (62.2 mg, 0.14 mmol) in CH_3CN (1 mL) followed by 5-ethylthio-1H-tetrazole in CH_3CN (0.25M; 0.56 mL, 0.14 mmol) at 0 to 5° C. dropwise. The mixture was stirred 2 h at 0 to 5° C. under Ar. A solution of 77% m-CPBA (49 mg, 0.22 mmol) in DCM (1 mL) was added, and the mixture was stirred 2 h at 0 to 5° C. under Ar. The mixture was diluted with EtOAc (50 mL), washed with 1.0M citric acid, sat. NaHCO_3 , and brine, and dried with MgSO_4 . The mixture was filtered and the solvents were evaporated in vacuo. The residue was purified on silica (10

g column) with EA/hexanes (10-100% gradient) to give 29-1 (72 mg, 50.8%) as a white solid.

Preparation of (29A)

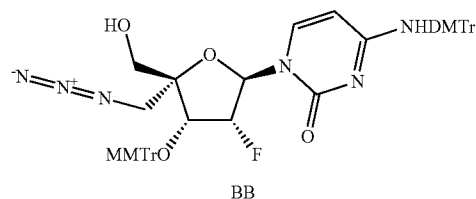
29-1 (72 mg, 0.056 mmol) was dissolved in anhydrous CH_3CN (1.0 mL), and 4N HCl in dioxane (87 μL , 0.35 mmol) was added at 0 to 5° C. The mixture was stirred at R.T. for 2 h. Intermediate 29-2 was observed by LCMS. The solvents were evaporated at R.T. and co-evaporated with toluene (3 $\times$). The residue obtained was re-dissolved in 80% HCOOH (2 mL). The mixture was stirred at R.T. for 4.5 h. The solvents were evaporated at R.T. and co-evaporated with toluene (3 $\times$). Anhydrous EtOH (3 $\times$ 5 mL) was added.

87

The residue was dissolved in 50% CH₃CN/H₂O, purified on a reverse-phase HPLC (C18) using CH₃CN and H₂O, and lyophilized to give 29A (19.2 mg) as a white foam. ESI-LCMS: m/z=669.2 [M+H]⁺, 1337.25 [2M+H]⁺.

Example 18

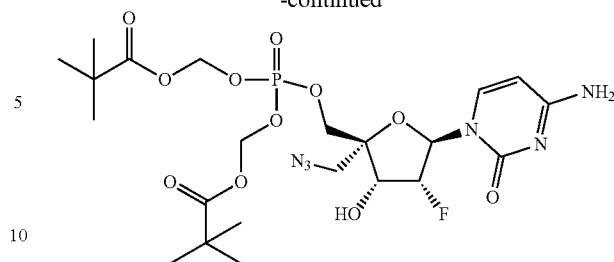
Preparation of Compound 30A



30-1

88

-continued



Preparation of (30-1)

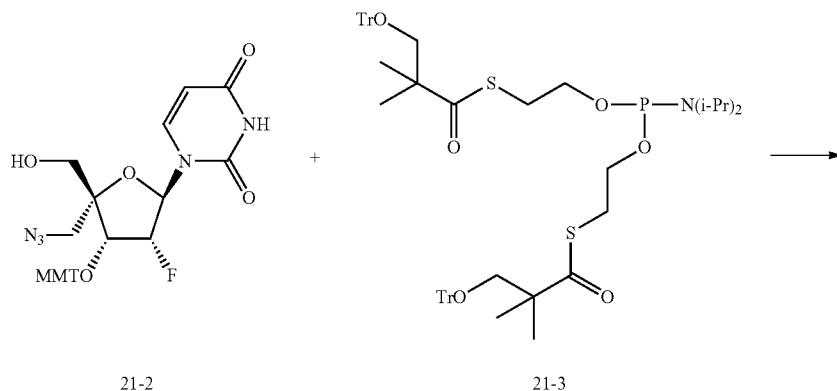
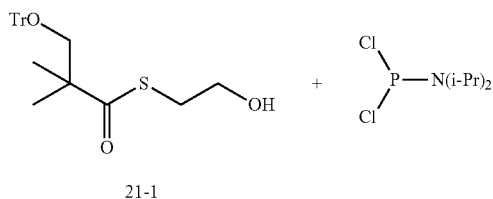
30-1 (98 mg, 72.6%) was prepared in the same manner from BB (100 mg, 0.114 mmol) and bis(tert-butoxycarbonyloxymethyl)phosphate (83 mg, 0.35 mmol) with DIPEA (126 μ L, 0.69 mmol), BOP-Cl (87 mg, 0.34 mmol), and 3-nitro-1,2,4-triazole (39 mg, 0.34 mmol) in THF (1.5 mL) in the same manner as 13-4.

Preparation of (30A)

30A (30.2 mg, 60%) was prepared from 30-1 (98 mg, 0.083 mmol) in the same manner as 17A. ESI-LCMS: m/z=609.15 [M+H]⁺, 1217.3 [2M+H]⁺.

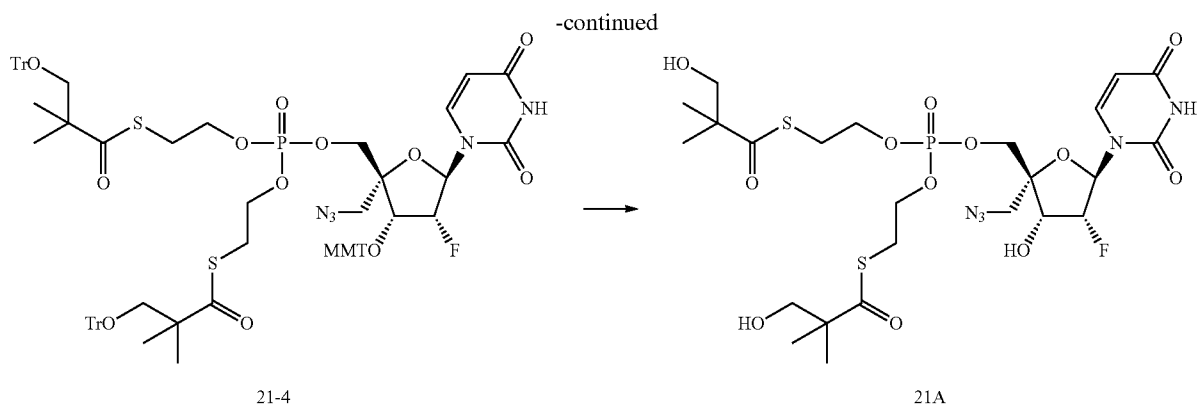
Example 19

Preparation of Compound 21A



89

90



Preparation of (21-3)

A solution of 21-1 (4.7 g, 11.2 mmol; prepared according to the procedure Villard et al., *Bioorg. Med. Chem.* (2008) 16:7321-7329) and Et₃N (3.4 mL, 24.2 mmol) in THF (25 mL) was added dropwise over 1 h to a stirred solution of N,N-diisopropylphosphorodichloridite (1.0 mL, 5.5 mmol) in THF (35 mL) at -75° C. The mixture was stirred at R.T. for 4 h. The mixture was filtered, and the filtrate concentrated. The oily residue was purified on silica gel column with EtOAc/hexanes (2-20% gradient) to give 21-3 (1.4 g, 26%).

Preparation of (21-4)

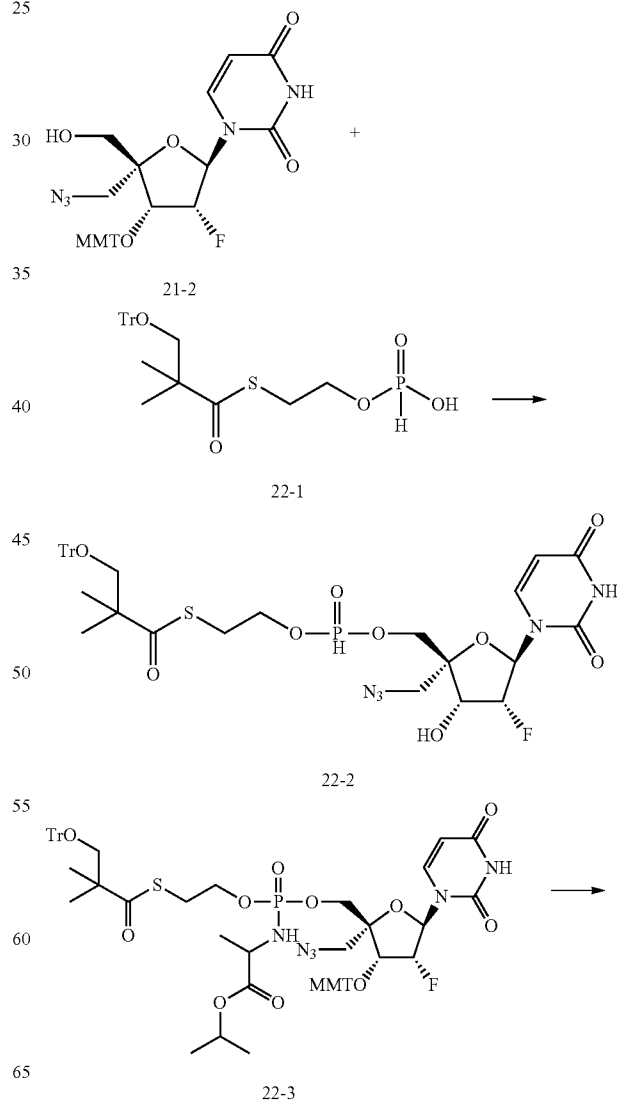
To a solution of 21-2 (50 mg, 0.08 mmol) and 21-3 (110 mg, 0.11 mmol) in CH₃CN (1.0 mL) was added 5-(ethylthio) tetrazole (0.75 mL, 0.16 mmol; 0.25 M in CH₃CN). The mixture was stirred at R.T. for 1 h. The mixture was cooled to -40° C., and a solution of 3-chloroperoxybenzoic acid (37 mg, 0.16 mmol) in CH₂Cl₂ (0.3 mL) was added. The mixture was warmed to R.T. over 1 h. The reaction was quenched with 7% Na₂S₂O₃ solution in sat aq. NaHCO₃. The mixture was diluted with EtOAc, and the layers were separated. The organic layer was washed with brine and dried with Na₂SO₄. The solvent was evaporated, and the residue was purified on a silica gel column with EtOAc/hexanes (30-100% gradient) to give 21-4 (52 mg, 45%).

Preparation of (21A)

A solution of 21-4 (52 mg, 0.036 mmol) in MeCN (0.5 mL) and HCl (45 μL; 4 N in dioxane) was stirred 20 h at R.T. The reaction was quenched with MeOH, and the solvents were evaporated. The residue was co-evaporated with toluene and purified on a silica gel column with MeOH/CH₂Cl₂ (4-10% gradient) to give 21A (14 mg, 51%). ESI-LCMS: m/z=702 [M+H]⁺.

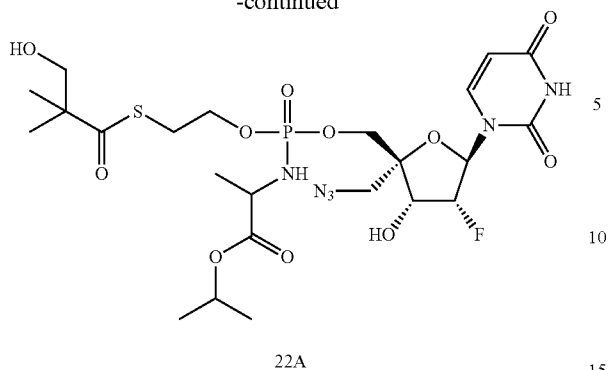
Example 20

Preparation of Compound 22A



91

-continued



Preparation of (22-2)

A mixture of 22-1 (0.14 g, 0.24 mmol; prepared according to the procedure described in WO 2008/082601, filed Dec. 28, 2007) and 21-2 (120 mg, 0.2 mmol) was rendered anhydrous by evaporating with pyridine and then dissolved in pyridine (3 mL). Pivaloyl chloride (48 μ L) was added dropwise at -15° C. The mixture was stirred at -15° C. for 2 h. The reaction was quenched with sat. aq. NH_4Cl solution and diluted with CH_2Cl_2 . The organic layer was washed with brine and dried with Na_2SO_4 . The solvents were evaporated, and the residue was purified on a silica gel column with EtOAc/hexanes (30-100% gradient) to give 22-2 (50 mg, 24%).

Preparation of (22-3)

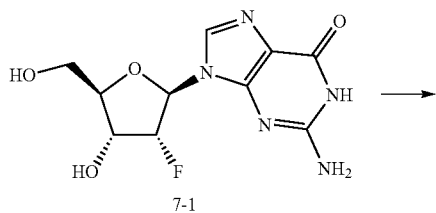
A mixture of 22-2 (43 mg; 0.04 mmol) in CCl_4 (0.8 mL), L-valine isopropyl ester hydrochloride (20 mg, 0.12 mmol) and Et_3N (33 μ L, 0.24 mmol) was stirred at R.T. for 2 h. The mixture was diluted with EtOAc. The mixture was washed with sat. aq. NaHCO_3 and brine, and dried with Na_2SO_4 . The solvents were evaporated, and the residue was purified on a silica gel column with i-PrOH/ CH_2Cl_2 (2-10% gradient) to 22-3 (35 mg, 75%).

Preparation of (22A)

A solution of 22-3 (35 mg, 0.03 mmol) in MeCN (0.4 mL) and HCl (40 μ L; 4 N in dioxane) was stirred 4 h at R.T. The reaction was quenched by the addition of MeOH, and the solvents were evaporated. The residue was co-evaporated with toluene and purified on a silica gel column with MeOH/ CH_2Cl_2 (4-10% gradient) to give 23A (11 mg, 56%). ESI-LCMS: $m/z=655$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

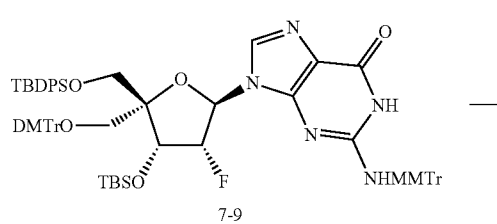
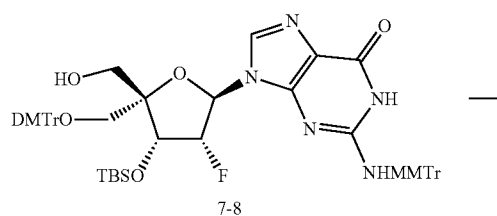
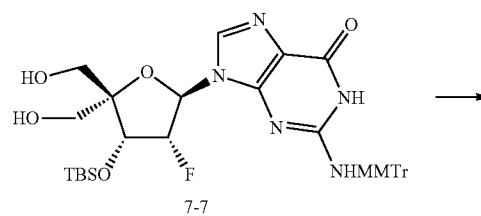
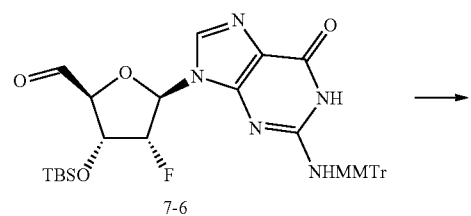
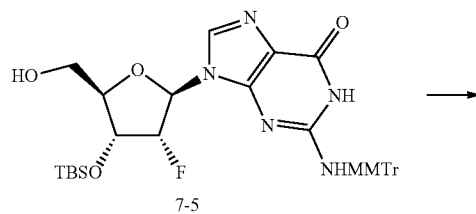
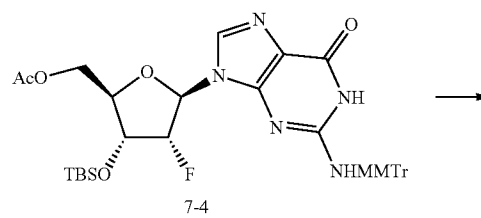
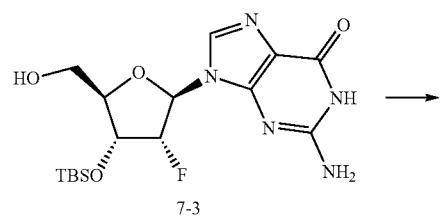
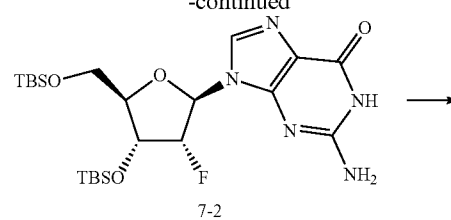
Example 21

Preparation of Compound 7A



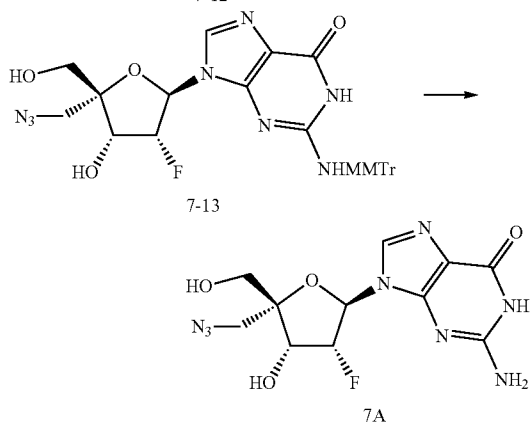
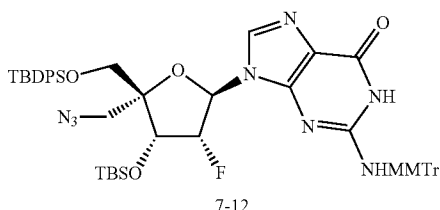
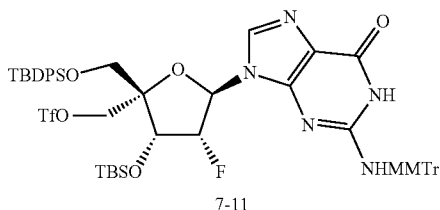
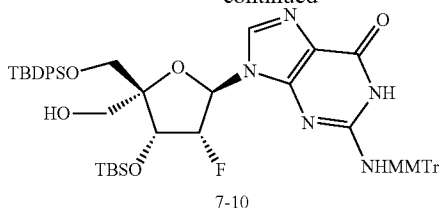
92

-continued



93

-continued



7A

Preparation of (7-2)

To a solution of 7-1 (20.0 g, 70.1 mmol) in anhydrous pyridine (230 mL) was added imidazole (19.1 g, 280.7 mmol) and TBSCl (42.1 g, 280.7 mmol) at 25° C. The solution was stirred at 25° C. for 15 h. The mixture was concentrated to dryness under reduced pressure, and the residue was dissolved in EA. A white solid was obtained and filtered. The filter cake was concentrated to dryness to give 7-2 (30.1 g, 83%) as a white solid.

Preparation of (7-3)

7-2 (30.1 g, 58.7 mmol) was dissolved in THF (120 mL) and H₂O (80 mL). HOAc (260 mL) was added, and was then stirred at 80° C. for 13 h. The mixture was cooled to R.T., and concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was dissolved in EA and filtered. The filter cake was concentrated to dryness to give 7-3 (20.1 g, 86%) as a white solid.

Preparation of (7-4)

7-3 (20.1 g, 50.4 mmol) was dissolved in anhydrous pyridine (200 mL). Ac₂O (7.7 g, 75.5 mmol) was added and

94

then stirred at 25° C. for 18 h. MMTrCl (46.5 g, 151.1 mmol) and AgNO₃ (25.5 g, 151.1 mmol) were added. The solution was stirred at 25° C. for 15 h. The reaction was quenched with water. The mixture was concentrated to dryness under reduced pressure, and the residue was dissolved in EA. The solution was washed with brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and filtered. The filtrate was concentrated in vacuum to dryness. The residue was purified on silica gel column (2% MeOH in DCM) to give 7-4 (21.5 g, 60%) as a white foam.

Preparation of (7-5)

7-4 (4.3 g, 6.0 mmol) was dissolved in NH₃/MeOH (40 mL). The mixture was stirred at 25° C. for 20 h. The solution was evaporated to dryness. The residue was purified on silica gel column (2% MeOH in DCM) to give 7-5 (3.1 g, 76.5%) as a yellow solid.

Preparation of (7-6)

To a solution of 7-5 (3.1 g, 4.6 mmol) in anhydrous DCM (50 mL) was added Dess-Martin reagent (3.5 g, 8.2 mmol) at 0° C. The mixture was stirred at 0° C. for 2 h, and then stirred at R.T. for 2 h. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ and Na₂S₂O₃ solution. The organic layer was washed with brine (2×) and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was evaporated to give crude 7-6 (2.8 g) as a yellow foam.

Preparation of (7-7)

To a solution of 7-6 (2.8 g, 4.2 mmol) in 1,4-dioxane (40 mL) was added 37% HCHO (2.7 g, 33.5 mmol) and 2.0 N NaOH aqueous solution (3.0 mL, 6.0 mmol). The mixture was stirred for 12 h at 25° C. The mixture was treated with EtOH (20 mL) and NaBH₄ (2.5 g, 66.9 mmol) and stirred for 30 mins. The reaction was quenched with sat. aq. NH₄Cl and extracted with EA (50 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄. The concentrated organic phase was purified on silica gel column (2% MeOH in DCM) to give 7-7 (2.1 g, 72.4%) as a yellow solid.

Preparation of (7-8)

To a solution of 7-7 (2.1 g, 3.0 mmol) in DCM (20 mL) was added pyridine (5 mL) and DMTrCl (1.0 g, 3.0 mmol) at 0° C. The solution was stirred at 25° C. for 1 h. The mixture was treated with MeOH (8 mL), and concentrated under reduced pressure. The residue was purified on silica gel column (2% MeOH in DCM) to give 7-8 (1.1 g, 36.7%) as a yellow solid.

Preparation of (7-9)

To a solution of 7-8 (1.1 g, 1.1 mmol) in anhydrous pyridine (10 mL) was added TBDPSCl (0.9 g, 3.3 mmol) and AgNO₃ (0.6 g, 3.3 mmol). The mixture was stirred at 25° C. for 15 h. The solid was removed by filtration, and the filtrate was concentrated at low pressure. The residue was dissolved in EA. The resulting solution was washed with brine. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated at low pressure. The residue was purified by column chromatography (2% MeOH in DCM) to give 7-9 (1.2 g, 88.2%) as a white foam.

Preparation of (7-10)

To a solution of 7-9 (1.2 g, 1.0 mmol) in anhydrous DCM (15 mL) was added Cl₂CHCOOH (0.6 mL) at -78° C. The

95

mixture was stirred at -20°C . for 1 h. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO_3 and extracted with DCM. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated at low pressure. The residue was purified on silica gel column (2% MeOH in DCM) to give 7-10 (693 mg, 76.3%) as a white foam.

Preparation of (7-11)

To a solution of 7-10 (693 mg, 0.74 mmol) in anhydrous DCM (25 mL) and pyridine (291 mg, 3.70 mmol) was added TiF_2O (312 mg, 1.1 mmol) in DCM (1 mL) dropwise at 0°C . The mixture was stirred at 0°C . for 15 mins. The reaction was quenched with ice water. The organic layer was separated and washed with brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and evaporated to give 7-11 (442 mg, crude) as a yellow foam.

Preparation of (7-12)

To a solution of 7-11 (442 mg, 0.41 mmol) in anhydrous DMF (5 mL) was added NaN_3 (134 mg, 2.1 mmol). The mixture was stirred at R.T. for 12 h. The reaction was quenched with water and extracted with EA (20 mL, 2 $\times$). The organic layer were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated at low pressure. The

96

residue was purified on a silica gel column (1% MeOH in DCM) to give pure 7-12 (313 mg, 78.6%) as a white foam.

Preparation of (7-13)

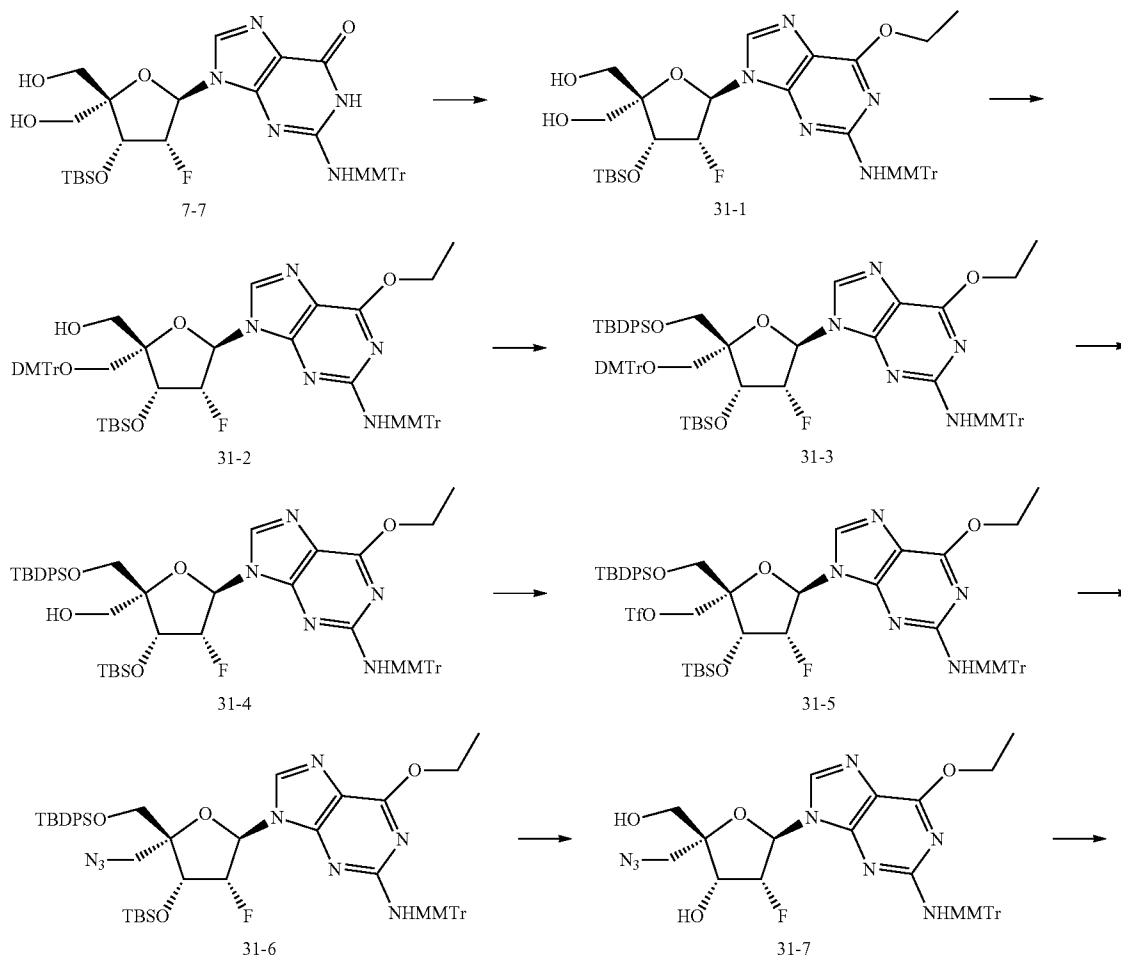
A mixture of 7-12 (313 mg, 0.32 mmol) and NH_4F (240 mg, 6.5 mmol) in MeOH (10 mL) was stirred at 80°C . for 12 h. The mixture was cooled down to R.T. The solid was removed by filtration. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified on a silica gel column (5% MeOH in DCM) to give 7-13 (102 mg, 52%) as a white foam.

Preparation of (7A)

7-13 (102 mg, 0.17 mmol) was dissolved in CH_3COOH (80%). The mixture was stirred at 60°C . for 2 h and then cooled to R.T. The mixture was concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was purified on silica gel column (5% to 10% MeOH in DCM) to give the crude product (67 mg). The crude product was purified by prep-HPLC (0.1% NH_4HCO_3 in water and CH_3CN) to give 7A (37.5 mg, 66%) as a white solid. MS: m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Example 22

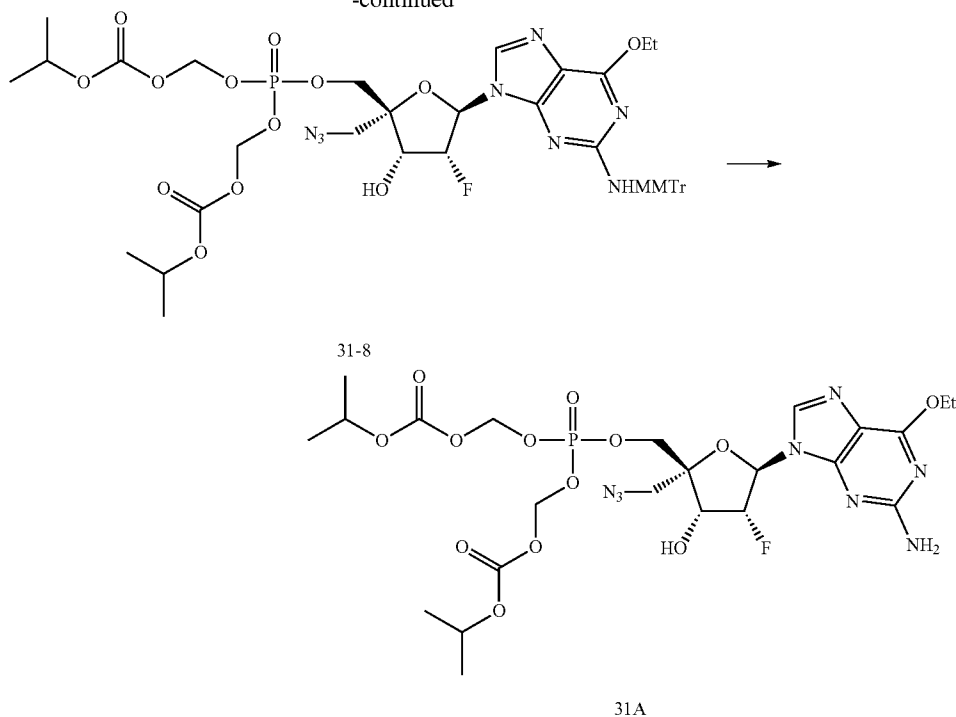
Preparation of Compound 31A



97

98

-continued



30

Preparation of (31-2)

To a stirred solution of 7-7 (1.92 g, 27.3 mmol), PPh_3 (1.43 g, 54.7 mmol), EtOH (0.25 g, 54.7 mmol) in anhydrous dioxane (20 mL) was added DIAD (1.11 g, 54.7 mmol) dropwise at 0° C. The solution was stirred at 25° C. for 15 h. The reaction was quenched with water and extracted with EA. The mixture was washed with water and brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and filtered. The filtrate was concentrated in vacuum to dryness, and the residue was purified on a silica gel column (2% to 5% MeOH in DCM) to give 31-1 (1.43 g, 71%) as a white foam.

Preparation of (31-2)

To a stirred solution of 31-1 (1.43 g, 19.6 mmol) in DMF (15 mL) was added TEA (0.59 g, 58.8 mmol) and DMTrCl (0.99 g, 29.4 mmol) at 0° C. The solution was stirred at 25° C. for 12 h. The mixture was treated with MeOH (1 mL), and diluted with EA. The solution was washed with water and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated to dryness. The residue was purified on a silica gel column (2% MeOH in DCM) to give 31-2 (1.13 g, 56%) as a yellow solid.

Preparation of (31-3)

To a stirred solution of 31-2 (1.13 g, 1.1 mmol) in anhydrous pyridine (10 mL) was added TBDPSCI (0.91 g, 3.3 mmol) and AgNO_3 (0.61 g, 3.3 mmol). The mixture was stirred at 25° C. for 15 h. The solid was removed by filtration, and the filtrate was diluted with EA (50 mL). The solution was washed with brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated at low pressure. The residue was purified on a silica gel column (2% MeOH in DCM) to give 31-3 (1.22 g, 88%) as a white foam.

Preparation of (31-4)

To a stirred solution of 31-3 (1.22 g, 1.0 mmol) in anhydrous DCM (15 mL) was added Cl_2CHCOOH (0.6 mL) at -78° C. The mixture was stirred at -20° C. for 1 h. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO_3 and extracted with DCM. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated at low pressure. The residue was purified by column chromatography (2% MeOH in DCM) to give 31-4 (0.52 g, 56%) as a white foam.

Preparation of (31-5)

To a stirred solution of 31-4 (0.52 g, 0.5 mmol) in anhydrous DCM (15 mL) and pyridine (0.21 g, 2.5 mmol) was added TiF_2O (0.30 g, 1.0 mmol) in DCM (1 mL) dropwise at 0° C. The mixture was stirred at 0° C. for 15 mins. The reaction was quenched with ice water. The organic layer was separated and washed with water. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated at low pressure to give 31-5 (442 mg crude) as a yellow foam.

Preparation of (31-6)

To a stirred solution of 31-5 (442 mg, 0.4 mmol) in anhydrous DMF (5 mL) was added NaN_3 (131 mg, 2.0 mmol). The mixture was stirred at RT for 12 h. The reaction was quenched with water and extracted by EA (20 mL, 2×). The organic layer was washed with water and dried over Na_2SO_4 . The organic phase was evaporated to dryness under reduced pressure. The residue was purified on a silica gel column (1% MeOH in DCM) to give 31-6 (352 mg, 88%) as a white foam.

Preparation of (31-7)

A mixture of 31-6 (352 mg, 0.35 mmol) and NH_4F (392 mg, 10.6 mmol) in MeOH (10 mL) was stirred at 80° C. for

99

12 h. The mixture was cooled to R.T. The solid was removed by filtration. The solvent was concentrated under reduced pressure. The residue was purified on a silica gel column (2% to 5% MeOH in DCM) to give crude 31-7 (151 mg). The crude product was purified by prep-HPLC (0.1% NH_4HCO_3 in water and CH_3CN) to give 31-7 (71.5 mg, 32%) as a white solid. MS: m/z 641 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Preparation of (31-8)

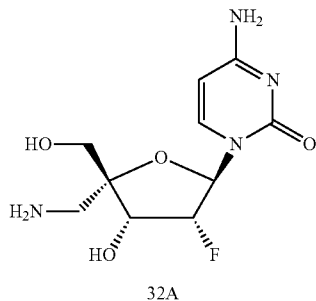
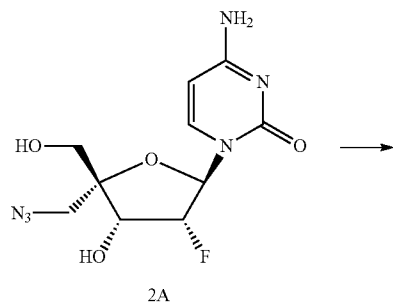
A mixture of 31-7 (64 mg, 0.1 mmol) and bis(pivaloyloxymethyl)phosphate, after rendered anhydrous by evaporating with toluene, was dissolved in CH_3CN (1 mL) and cooled to 0°C . BopCl (40 mg, 0.15 mmol) and NMI (40 μL , 0.5 mmol) were added. The mixture was stirred at 0°C for 2 h. EtOAc was added, and the mixture was washed with 0.5 N aq. citric acid, sat. aq. NaHCO_3 and brine, and then dried with Na_2SO_4 . The solvents were removed, and the residue was purified on a silica gel column with 3% i-PrOH in CH_2Cl_2 to 31-8 (38 mg, 40%).

Preparation of (31A)

A solution of 31-8 (30 mg, 0.03 mmol) in CH_3CN (0.3 mL) and HCl (30 μL ; 4 N dioxane) was stirred at R.T. for 100 mins. The reaction was quenched with EtOH, and the mixture was evaporated. The crude residue was purified on a silica gel column with i-PrOH/ CH_2Cl_2 (3-10% gradient) to yield 31A (10 mg, 50%). ESI-LCMS: m/z =681 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Example 23

Preparation of Compound 32A



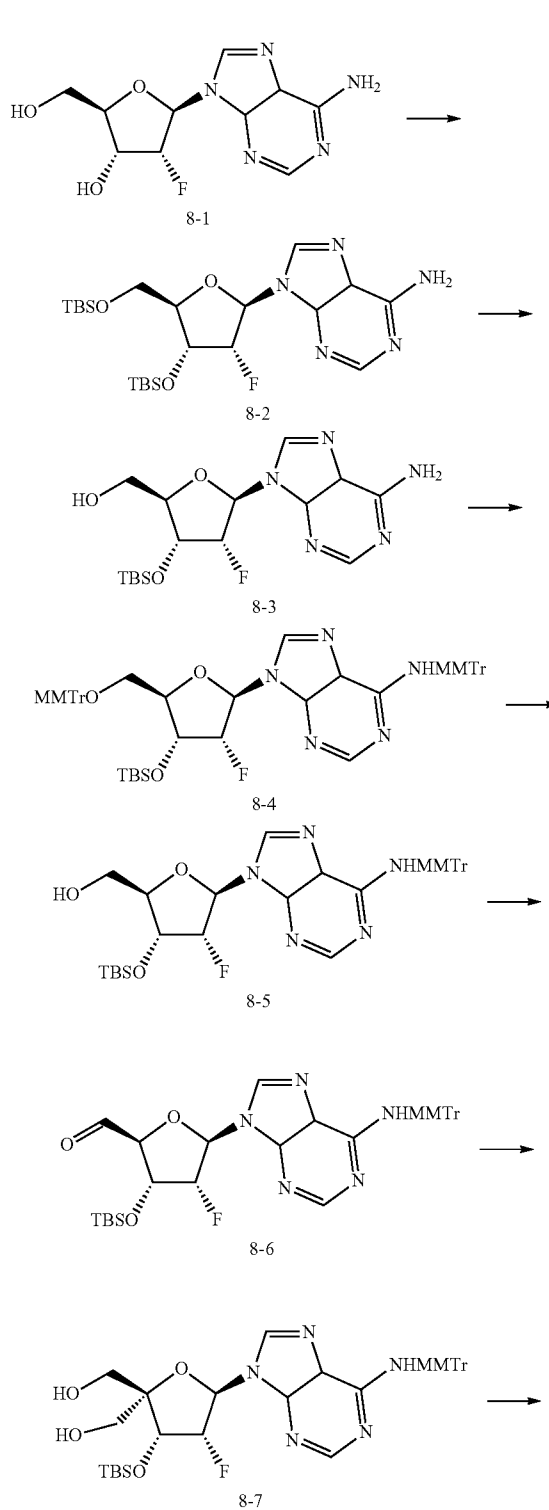
2A (30 mg, 0.1 mmol) was hydrogenated in MeOH over 10% Pd/C at normal pressure. The catalyst was filtered off, and the filtrate was purified by RP HPLC on Synergy 4 micron Hydro-RP column (Phenomenex). A linear gradient of MeOH from 0 to 20% in 50 mM triethylammonium acetate buffer (pH 7.5) was used for elution. The corresponding fractions were combined, concentrated and lyophilized

100

(3 $\times$) to remove excess of buffer to yield 32A (17 mg, 63%). ESI-LCMS: m/z =275.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 297.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

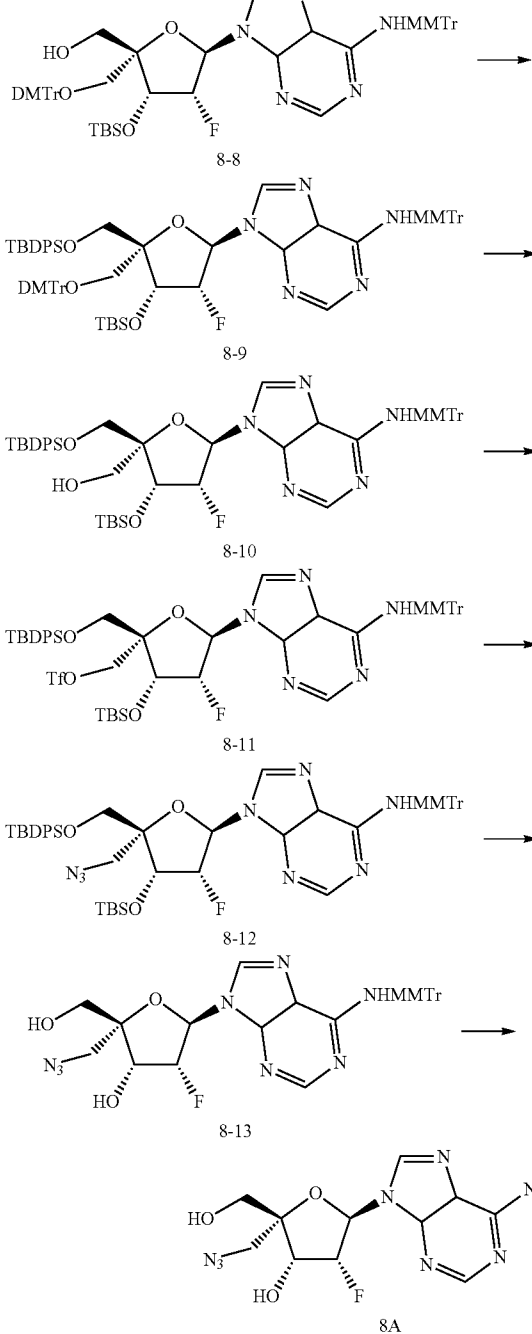
Example 24

Preparation of Compound 8A



101

-continued



Preparation of (8-2)

To a solution of 8-1 (3.0 g, 11.15 mmol) in anhydrous pyridine (90 mL) was added imidazole (3.03 g, 44.59 mmol) and TBSCl (6.69 g, 44.59 mmol) at 25° C. under N₂ atmosphere. The solution was stirred at 25° C. for 15 h. The solution was concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was dissolved in EA. The solution was washed with sat. NaHCO₃ and brine, and dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed at low pressure to give crude 8-2 (4.49 g, 90%) as a white solid.

102

Preparation of (8-3)

To a stirred solution of 8-2 (3.5 g, 7.04 mmol) in a mixture of EA and EtOH (1:1, 55 mL) was added TsOH (10.7 g, 56.34 mmol) at 0° C. The mixture was stirred at 30° C. for 8 h. Water (30 mL) was added, and the solution was removed to dryness. The residue was purified on a silica gel column (10% MeOH in DCM) to give 8-3 (1.75 g, 65%) as a white foam.

Preparation of (8-4)

To a solution of 8-3 (3.4 g, 8.88 mmol) in anhydrous pyridine (17 mL) was added collidine (4.3 g, 35.51 mmol), AgNO₃ (5.50 g, 35.51 mmol) and MMTrCl (8.02 g, 26.63 mmol) at 25° C. under N₂. The mixture was stirred at 25° C. for 12 h. MeOH (20 mL) was added, and the solvent was removed to dryness at low pressure. The residue was purified on a silica gel column (10% EA in PE) to give 8-4 (5.76 g, 70%) as a white foam.

Preparation of (8-5)

To a solution of 8-4 (2.0 g, 2.16 mmol) in anhydrous DCM (10 mL) was added Cl₂CHCOOH (2.8 g, 21.57 mmol) dropwise at -78° C. The mixture was warmed to -10° C. and stirred at this temperature for 20 mins. The reaction was quenched with sat. NaHCO₃ at -10° C. The mixture was extracted with DCM, washed with brine, and dried over anhydrous MgSO₄. The solution was concentrated at low pressure. The residue was purified on silica gel column (10% EA in PE) to give 8-5 (0.99 g, 70%) as a white foam.

Preparation of (8-6)

To a stirred solution of 8-5 (3.5 g, 5.34 mmol) in anhydrous DMSO (35 mL) was added DCC (3.30 g, 16.03 mmol) and Py.TFA (1.03 g, 5.34 mmol). The mixture was stirred at 30° C. for 1 h. The reaction was quenched with cold water at 0° C., and extracted with EA (3×60 mL). The precipitate was filtered. The organic layers were washed with brine (3×) and dried over anhydrous MgSO₄. The organic phase was concentrated at low pressure to give crude 8-6 (3.5 g) as a yellow oil.

Preparation of (8-7)

To a stirred solution of 8-6 (3.5 g, 5.34 mmol) in MeCN (35 mL) was added 37% HCHO (11.1 mL) and TEA (4.33 g, 42.7 mmol). The mixture was stirred at 25° C. for 12 h. The mixture was treated with EtOH (26 mL) and NaBH₄ (3.25 g, 85.5 mmol) and then stirred for 30 mins. The reaction was quenched with sat. aq. NH₄Cl and extracted with EA (3×60 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated at low pressure. The residue was purified by column chromatography (from 10% EA in PE to 50% DCM in PE) to give 8-7 (1.46 g, 40%) as a white solid.

Preparation of (8-8)

To a stirred solution of 8-7 (1.85 g, 2.7 mmol) in pyridine (24 mL) and DCM (9.6 mL) was added DMTrCl (1.3 g, 3.9 mmol) at -35° C. under N₂ atmosphere. The solution was stirred at 25° C. for 16 h. The mixture was treated with MeOH (15 mL) and concentrated at low pressure. The

103

residue was purified by column chromatography (EA in PE from 10% to 30%) to give 8-8 (1.60 g, 60%) as a white solid.

Preparation of (8-9)

To a solution of 8-8 (1.07 g, 1.08 mmol) in anhydrous pyridine (5 mL) was added AgNO_3 (0.65 g, 3.79 mmol) and TBDPSCl (1.04 g, 3.79 mmol). The mixture was stirred at 25° C. for 16 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in EA (50 mL). The resulting solution was washed with brine. The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated at low pressure. The residue was purified on a silica gel column (10% EA in PE) to give 8-9 (0.93 g, 70%) as a white foam.

Preparation of (8-10)

To a stirred solution of 8-9 (1 g, 0.82 mmol) in anhydrous DCM (13.43 mL) was added Cl_2CHCOOH (2.69 mL) at -78° C. The mixture was stirred at -10° C. for 20 mins. The reaction was quenched with sat. aq. NaHCO_3 and extracted with DCM. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated at low pressure. The organic phase was purified by column chromatography (MeOH in DCM from 0.5% to 2%) to give 8-10 (0.48 g, 65%) as a solid.

Preparation of (8-11)

To an ice cold solution of 8-10 (0.4 g, 0.433 mmol) in anhydrous DCM (2.7 mL) was added pyridine (171 mg, 2.17 mmol) and Tf_2O (183 mg, 0.65 mmol) by dropwise at -35° C. The mixture was stirred at -10° C. for 20 mins. The reaction was quenched with ice water and stirred for 30 mins. The mixture was extracted with DCM (3×20 mL). The organic phase was washed with brine (100 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated at low pressure to give crude 8-11 (0.46 g), which was used for next step without further purification.

Preparation of (8-12)

To a solution of 8-11 (0.46 g, 0.43 mmol) in anhydrous DMF (2.5 mL) was added NaN_3 (42 mg, 0.65 mmol). The mixture was stirred at 30° C. for 16 h. The solution was diluted with water and extracted with EA (3×30 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , and concentrated at low pressure. The residue was purified on a silica gel column (EA in PE from 5% to 15%) to give 8-12 (0.31 g, 70%) as a solid.

Preparation of (8-13)

To a solution of 8-12 (0.31 g, 0.33 mmol) in MeOH (5 mL) was added NH_4F (0.36 g, 9.81 mmol) at 70° C. The mixture was stirred at this temperature for 24 h. The mixture was evaporated to dryness. The residue was purified on silica gel column (MeOH in DCM from 0.5% to 2.5%) to give 8-13 (117 mg, 60%) as a white solid.

Preparation of (8A)

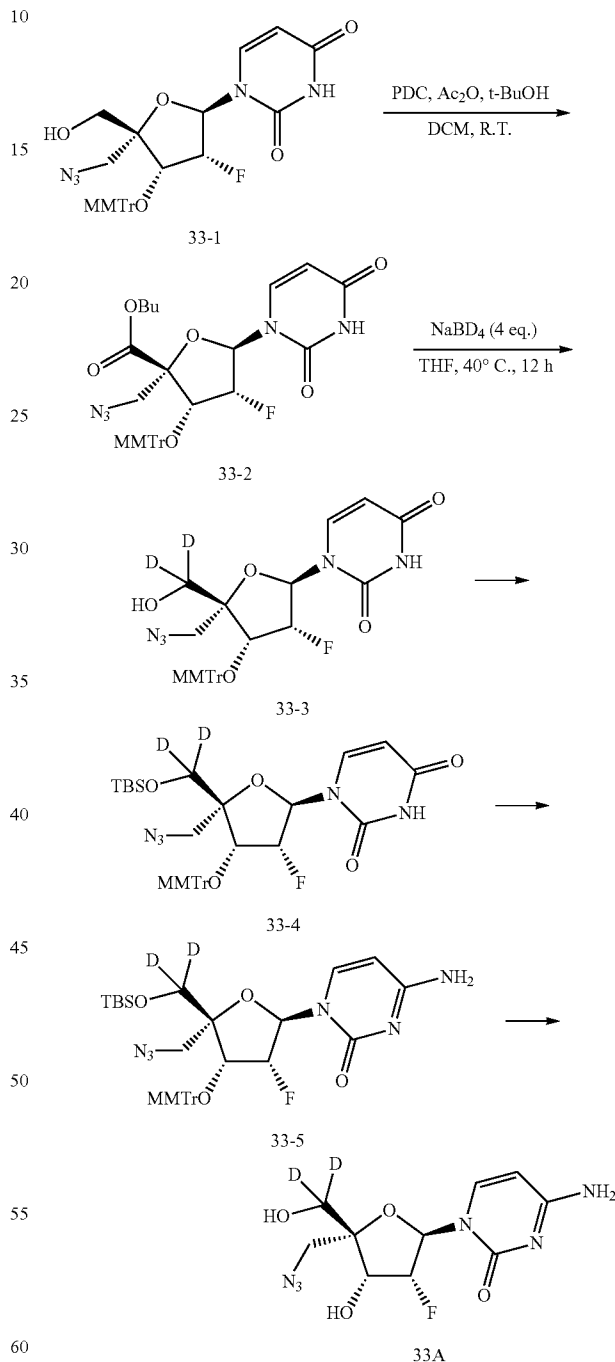
8-13 (300 mg, 0.50 mmol) was dissolved in 80% of HOAc (20 mL). The mixture was stirred at 55° C. for 1 h. The reaction was quenched with MeOH and concentrated at low

104

pressure. The residue was purified by prep-HPLC to give 8A (100 mg, 61.3%) as a white solid. ESI-LCMS: m/z 325.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Example 25

Preparation of Compound 33A



Compound 33-3 was prepared according to the scheme provided above. Compound 33A can be obtained using methods known to those skilled in the art, including those described in U.S. Publication No. 2012/0071434, filed Sep. 19, 2011.

105

Example 26

Preparation of Triphosphate Compounds

Compounds 3A, 4A, 9A and 11A

Dry nucleoside (0.05 mmol) was dissolved in a mixture of PO(OMe)₃ (0.7 mL) and pyridine (0.3 mL). The mixture was evaporated in vacuum for 15 mins at a bath temperature of 42° C., and then cooled down to R.T. N-Methylimidazole (0.009 mL, 0.11 mmol) was added followed by POCl₃ (9 μL, 0.11 mmol), and the mixture was kept at R.T. for 40 mins. The reaction was controlled by LCMS and monitored by the appearance of the corresponding nucleoside 5'-monophosphate. After more than 50% of transformation was achieved, tetrabutylammonium salt of pyrophosphate (150 mg) was added, followed by DMF (0.5 mL) to get a homogeneous solution. After 1.5 hours at ambient temperature, the reaction was diluted with water (10 mL) and loaded on the column HiLoad 16/10 with Q Sepharose High Performance. Separation was done in a linear gradient of NaCl from 0 to

106

1N in 50 mM TRIS-buffer (pH7.5). Triphosphate was eluted at 75-80% B. Corresponding fractions were concentrated. Desalting was achieved by RP HPLC on Synergy 4 micron Hydro-RP column (Phenomenex). A linear gradient of methanol from 0 to 30% in 50 mM triethylammonium acetate buffer (pH 7.5) was used for elution. The corresponding fractions were combined, concentrated and lyophilized 3 times to remove excess of buffer.

Compounds 5A, 6A, 10A and 12A

Nucleoside 5'-triphosphates with a 4'-azidoalkyl group were dissolved in water (0.1 mL), methanol (3 mL) was added followed by 10% Pd/C (3 mg). Hydrogen was bubbled through the solution for 2 h. The catalyst was filtered off, and the filtrate was purified by RP HPLC on Synergy 4 micron Hydro-RP column (Phenomenex). A linear gradient of methanol from 0 to 20% in 50 mM triethylammonium acetate buffer (pH 7.5) was used for elution. The corresponding fractions were combined, concentrated and lyophilized 3 times to remove excess of buffer.

TABLE 1

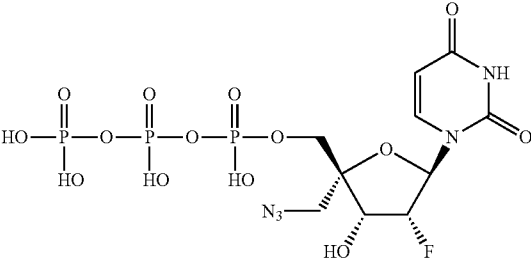
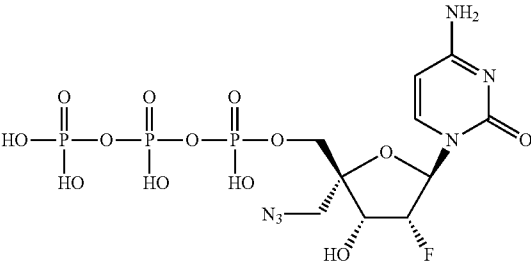
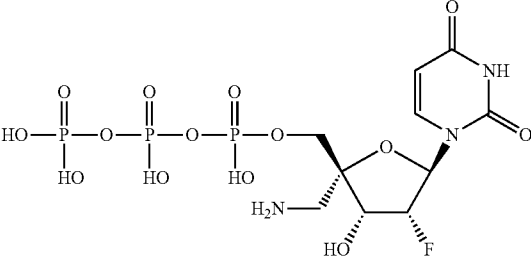
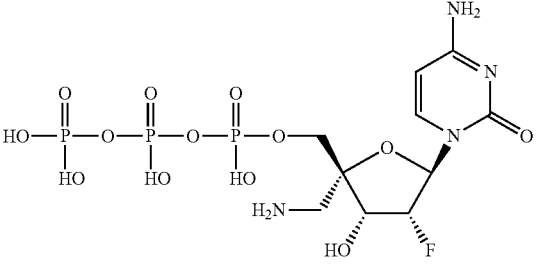
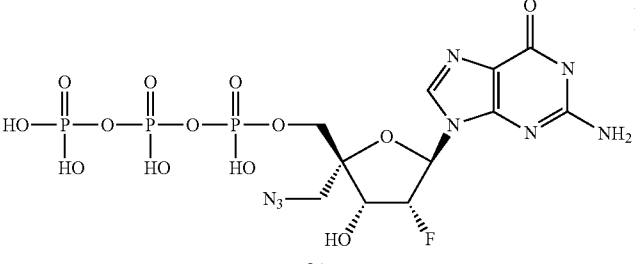
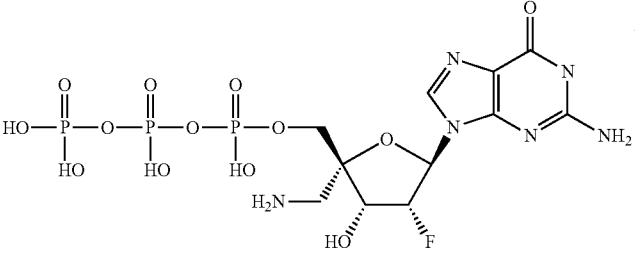
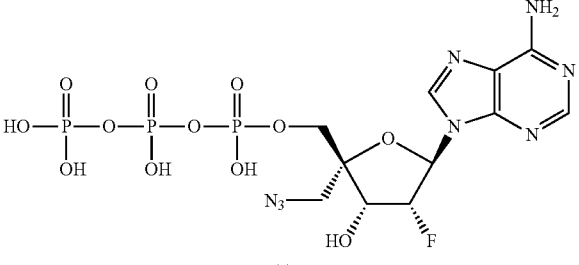
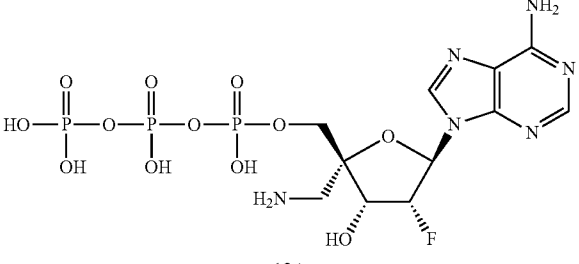
Triphosphates obtained from Example 25				
Compound	³¹ P NMR Pα	³¹ P NMR Pβ	³¹ P NMR Pγ	MS (M-1)
 3A	-10.95(d)	-23.38(t)	-11.97(d)	540.4
 4A	-5.36(d)	-20.72(t)	-11.40(d)	539.3
 5A	-6.68 -6.81(d)	-22.25(t)	-11.79 -11.92(d)	514.0

TABLE 1-continued

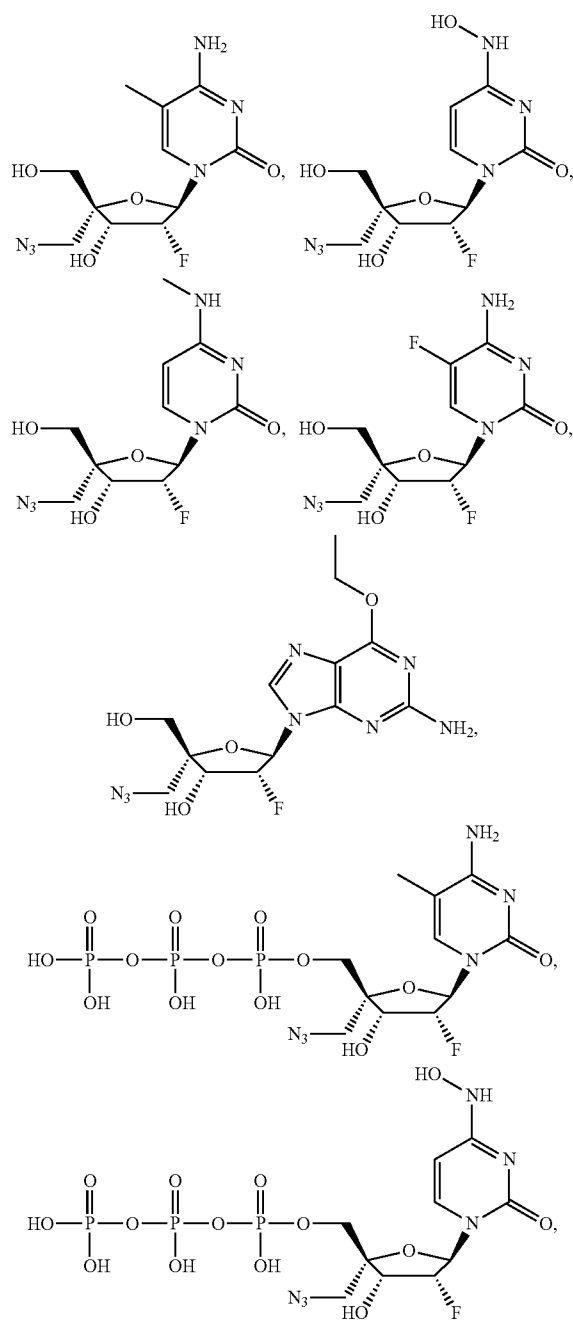
Triphosphates obtained from Example 25				
Compound	³¹ P NMR P α	³¹ P NMR P β	³¹ P NMR P γ	MS (M-1)
 6A	-5.95 -6.06(d)	-21.38(t)	-11.53 -11.65(d)	513
 9A	-10.31 -10.44(d)	-23.08(t)	-11.62 -11.84(d)	579
 10A	-9.94 -10.06(d)	-23.83(t)	-11.77 -11.89(d)	553
 11A	-10.79 -10.91(d)	-23.24(t)	-11.80 -11.92(d)	563.0
 12A	-6.48 -6.60(d)	-22.13(t)	-11.76 -11.88(d)	537.0

109

Example 27

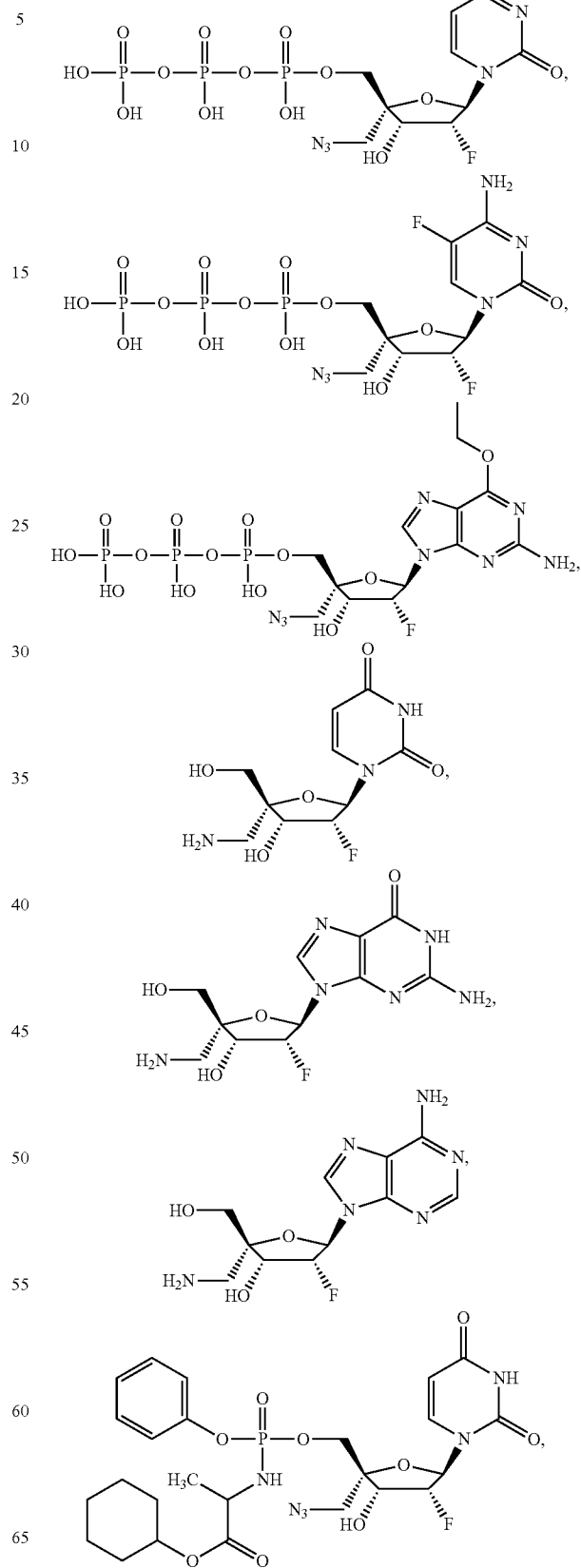
Additional Compounds

The foregoing syntheses are exemplary and can be used as a starting point to prepare a large number of additional compounds. Examples of compounds of Formula (I) that can be prepared in various ways, including those synthetic schemes shown and described herein, are provided below. Those skilled in the art will be able to recognize modifications of the disclosed syntheses and to devise routes based on the disclosures herein; all such modifications and alternate routes are within the scope of the claims.



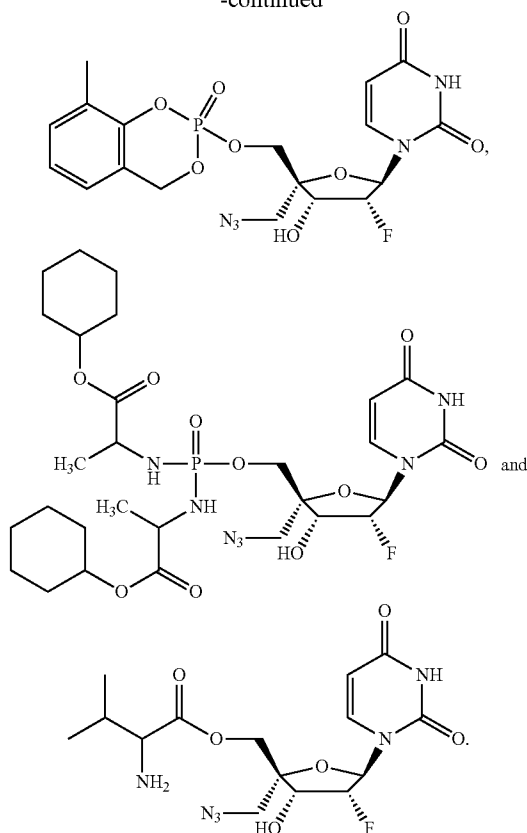
110

-continued



111

-continued



Example 28

RSV Assay

The RSV subgenomic replicon 395 HeLa was licensed from Apath (Brooklyn, N.Y.) and was originally developed by Dr. Mark Meeple of Center for Vaccines & Immunity, the Research Institute at Nationwide Children's Hospital in Columbus, Ohio. To generate subgenomic RSV replicon, three glycoprotein genes, those for SH, G, and F, from a full-length recombinant GFP-expressing (rg) RSV antigenomic cDNA were deleted. In their place, a blasticidin S deaminase (bsd) gene was inserted. Through multiple steps, the RSV replicon was established in HeLa cells. The 395 HeLa cells were cultured in Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) containing 4500 mg/L D-glucose, L-glutamine, and 110 mg/L sodium pyruvate (Invitrogen, Cat. #11995-040). The medium was further supplemented with 10% (v/v) fetal bovine serum (FBS) (Mediatech, Cat. #35-010-CV), 1% (v/v) penicillin/streptomycin (Mediatech, Cat. #30-002-CI), and 10 µg/mL of Blasticidin (BSD) (Invivo-gen, Cat. code ant-b1-1). Cells were maintained at 37° C. in a humidified 5% CO₂ atmosphere.

Determination of 50% inhibitory concentration (EC₅₀), 90% inhibitory concentration (EC₉₀) and 50% cytotoxic concentration (CC₅₀) in RSV replicon cells were performed by the following procedure. On the first day, 5000 RSV replicon cells per well were plated in a 96-well plate. On the following day, compounds to be tested were solubilized in 100% DMSO to 100× the desired final testing concentration. Each compound was serially diluted (1:3) up to 9 distinct concentrations. Compounds in 100% DMSO were reduced

112

to 10% (v/v) DMSO by diluting 1:10 in cell culture media. A 10 µL sample of the compounds diluted to 10% (v/v) DMSO with cell culture media was used to treat the RSV replicon cells in 96-well format. The final DMSO concentration was 1% (v/v). Cells were incubated with compounds for 7 days at 37° C. in a 5% CO₂ atmosphere. In each assay, positive control that was previously characterized in the RSV replicon assay was included.

The *Renilla* Luciferase Assay System (Promega, Cat. #E2820) was used to measure anti-RSV replicon activity. Assay plates were set up as stated above. Luminescence was recorded using a Perkin Elmer multilabel counter Victor3V. EC₅₀, the concentration of the drug required for reducing RSV replicon RNA by 50% in relation to the untreated cell control value, was calculated from the plot of percentage reductions of the optical density (OD) value against the drug concentrations using the Microsoft Excel forecast function.

395 HeLa cell proliferation assay (Promega; CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay, Cat. #G7572) was used to measure cell viability. The CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay is a homogeneous method to determine the number of viable cells in culture based on quantitation of the ATP present, which signals the presence of metabolically active cells. Assay plates were set up in the same format as noted above for the replicon assay. CellTiter-Glo reagent (100 µL) was added to each well and incubated at room temperature for 8 minutes. Luminescence was recorded using a Perkin Elmer multilabel counter Victor3V. The CC₅₀, the concentration of the drug required for reducing viable cells by 50% in relation to the untreated cell control value, was calculated from the plot of percentage reductions of the luminescence value against the drug concentrations using the Microsoft Excel forecast function.

Table A1 includes compounds with an EC₅₀ value that is less than 1 µM. Table A2 includes compounds with an EC₅₀ value that is equal to or higher than 1 µM and less than 50 µM. Other tested compounds disclosed herein had an EC₅₀ value of 50 µM or greater.

TABLE A1

Compound
2A
13A
14A
15A
16A

TABLE A2

Compound
7A
17A
18A
19A
20A
21A
22A
23A
28A

Standard RSV polymerase assays were conducted in the presence of 3 µL extract of RSV-infected cells in a reaction buffer containing 50 mM tris-acetate pH 8, 120 mM K-acetate, 4.5 mM MgCl₂, 5% glycerol, 2 mM EDTA, 50 µg/mL BSA, and 3 mM DTT. Varying concentration of test compounds were used to initiate RNA synthesis for 120 mins at

113

30° C., and radioactive ³³P GTP (15 uCi) was used as tracer. The reaction was stopped by adding 50 mM EDTA, and RNA samples were purified through G-50 size exclusion spin columns and phenol-chloroform extraction. The radio-labeled RNA products were resolved by electrophoresis on a 6% polyacrylamide TBE gel, and visualized and quantitated after being exposed on a phosphorImager screen. Polymerase inhibition experiments (IC₅₀) were conducted the same way in the presence of increasing concentration of test compounds.

Table A3 includes compounds with an IC₅₀ value that is less than 1 μM against the polymerase. Table A4 includes compounds with an IC₅₀ value that is equal to or higher than 1 μM and less than 50 μM against the polymerase. Other tested compounds disclosed herein had an IC₅₀ value of 50 μM or greater against the polymerase.

TABLE A3

Compound
3A
4A
11A
12A

TABLE A4

Compound
5A
6A

Example 29

Parainfluenza Virus-3 (PIV-3) Plaque Assay

MA-104 cells were grown in 24-well plates to a confluency of 90% in the presence of minimal essential medium (MEM) supplemented with 10% fetal bovine serum and antibiotics (C-EMEM). The cells were then washed twice with non-complete minimal essential medium (NC-EMEM). Test articles were dissolved in DMSO to a stock concentration of 10 mM.

An aliquot of 0.5 mL of the test article at various concentrations was then inoculated in triplicate wells and incubated for 60 mins at 37° C. with 5% CO₂ for the diffusion of test article into MA-104 cells. After the incubation period, a stock of human PIV type 3 was thawed and diluted with NC-EMEM to achieve a viral concentration of 10⁴ pfu/mL. An aliquot of 0.1 mL was then inoculated into all the wells except for the negative and test article toxicity control wells. Upon infection, the plates were incubated for 72 h at 37° C. at 5% CO₂. After incubation, the plates were examined under microscopy to record cytotoxicity. The supernatants collected for viral quantification using a standard plaque assay using MA-104 cells as the indicator cells.

To perform the plaques assay, MA-104 cells were grown to confluence in 24-well plates. The cells were washed with serum-free medium prior to inoculation of duplicate wells with serial 10-fold dilutions of supernatant sample. After 1 h incubation at 37° C., the samples were aspirated and 1.0 mL of methyl cellulose overlay media was added to each well. After 6 days of culture, the cells were fixed and stained with 0.06% crystal violet in 1% glutaraldehyde and viral plaques enumerated. The data was analyzed with Prism software with EC₅₀ defined as drug concentration that

114

reduced the viral load 50% from the viral control (VC). Table B1 provides a listing of compounds of Formula (I) that are active against PIV-3 with an EC₅₀<20 μM.

TABLE B1

No.
2A
14A
15A
16A
17A
18A
19A
28A

Example 30

Human Metapneumovirus (hMPV) TCID₅₀ Assay

LLC-MK2 cells were grown in 24-well plates to a confluency of 90% in the presence of minimal essential medium (MEM) supplemented with 10% fetal bovine serum and antibiotics (C-EMEM). The cells were then washed twice with non-complete minimal essential medium (NC-EMEM). Test articles were dissolved in DMSO to a stock concentration of 10 mM.

An aliquot of 0.5 mL of the test article at various concentrations was then inoculated in triplicate wells and incubated for 60 mins at 37° C. with 5% CO₂ for the diffusion of test article into LLC-MK2 cells. After the incubation period, a stock of human metapneumovirus was thawed and diluted with NC-EMEM to achieve a viral concentration of 10⁴ pfu/mL. An aliquot of 0.1 mL was then inoculated into all the wells except for the negative and test article toxicity control wells. Upon infection, the plates were incubated for 7 days at 37° C. at 5% CO₂. After incubation, the plates were examined under microscopy to record cytotoxicity. The supernatants collected for viral quantification using a standard TCID₅₀ assay using LLC-MK2 cells as the indicator cells. The data was analyzed with Prism software with EC₅₀ defined as drug concentration that reduced the viral load 50% from the viral control (VC). Table C1 provides a listing of compounds of Formula (I) that are active against human metapneumovirus, with an EC₅₀<20 μM.

TABLE C1

No.
2A
7A
8A
13A
14A
15A
16A
17A
18A
19A
28A

Although the foregoing has been described in some detail by way of illustrations and examples for purposes of clarity and understanding, it will be understood by those of skill in the art that numerous and various modifications can be made without departing from the spirit of the present disclosure. Therefore, it should be clearly understood that the forms disclosed herein are illustrative only and are not intended to limit the scope of the present disclosure, but rather to also cover all modification and alternatives coming with the true scope and spirit of the invention.

SEQUENCE LISTING

<160> NUMBER OF SEQ ID NOS: 2

<210> SEQ ID NO 1
 <211> LENGTH: 21
 <212> TYPE: DNA
 <213> ORGANISM: Artificial Sequence
 <220> FEATURE:
 <223> OTHER INFORMATION: Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide

<400> SEQUENCE: 1

ggcucuuagc aaagucaagt t 21

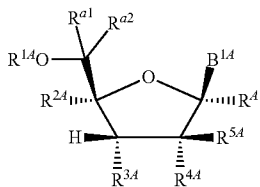
<210> SEQ ID NO 2
 <211> LENGTH: 21
 <212> TYPE: DNA
 <213> ORGANISM: Artificial Sequence
 <220> FEATURE:
 <223> OTHER INFORMATION: Combined DNA/RNA Molecule: Synthetic
 oligonucleotide

<400> SEQUENCE: 2

cuugacuuug cuaagagcct t 21

What is claimed is:

1. A compound of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

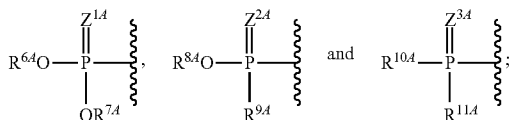


wherein:

B^{1A} is an optionally substituted heterocyclic base or an optionally substituted heterocyclic base with a protected amino group;

R^4 is hydrogen or deuterium;

R^{1A} is selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted acyl, an optionally substituted O-linked amino acid,



R^{a1} and R^{a2} are independently hydrogen or deuterium;

R^{2A} is a C_{1-6} azidoalkyl;

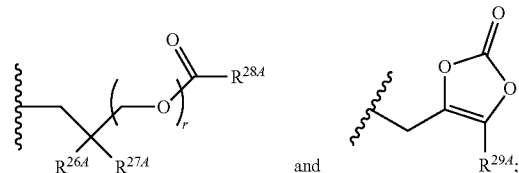
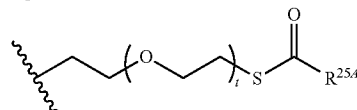
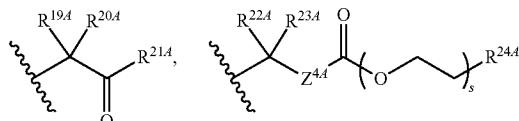
R^{3A} is selected from the group consisting of OH, $-OC(=O)R^{nA}$ and an optionally substituted O-linked amino acid;

R^{4A} is halogen;

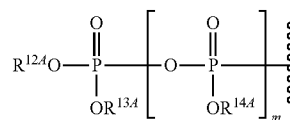
R^{5A} is hydrogen or halogen;

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_{3-24}

alkenyl, an optionally substituted C_{3-24} 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 $*(CR^{1.5A}R^{1.6A})_p-O-C_{1-24}$ alkyl, an optionally substituted $*(CR^{1.7A}R^{1.8A})_q-O-C_{1-24}$ alkenyl,



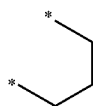
or
 R^{6A} is



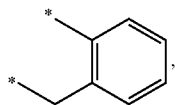
and R^{7A} is absent or hydrogen; or

R^{6A} and R^{7A} are taken together to form a moiety selected from the group consisting of an optionally substituted

117



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 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, $NR^{30A}R^{31A}$, an optionally substituted N-linked amino acid and an optionally substituted N-linked amino acid ester derivative;

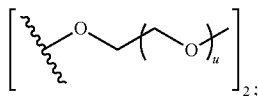
R^{10A} and R^{11A} are independently an optionally substituted N-linked amino acid or an optionally substituted N-linked amino acid ester derivative;

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 C_{1-24} alkyl or alkoxy;

R^{19A} , R^{20A} , R^{22A} and R^{23A} are independently selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-24} alkyl and an optionally substituted aryl;

R^{21A} and R^{24A} 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, an optionally substituted $-O-aryl$ an optionally substituted $-O-heteroaryl$, an optionally substituted $-O-monocyclic$ heterocycl and



R^{25A} and R^{29A} are independently selected from the group consisting of hydrogen, an optionally substituted C_{1-24} alkyl and an optionally substituted aryl;

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} alkoxy carbonyl 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} -

118

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^{nA} is an optionally substituted C_{1-24} -alkyl;

m and t 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;

s is 0, 1, 2 or 3;

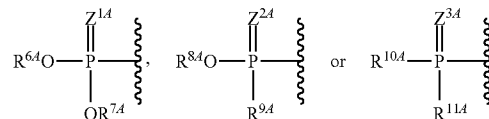
u is 1 or 2; and

Z^{1A} , Z^{2A} , Z^{3A} and Z^{4A} are independently O or S.

2. The compound of claim 1, wherein R^{2A} is azidomethyl.

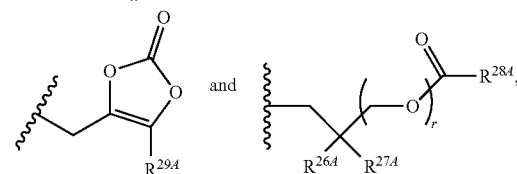
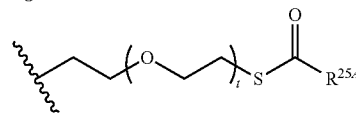
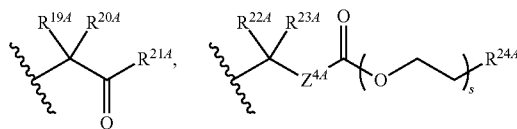
3. The compound of claim 1, wherein R^{2A} is aminomethyl.

4. The compound of claim 1, wherein R^{1A} is

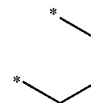


5. The compound of claim 4, wherein R^{6A} and R^{7A} are both hydrogen or absent.

6. The compound of claim 4, 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_{3-24} alkenyl, an optionally substituted C_{3-24} 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),

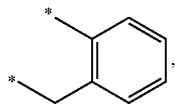


or R^{6A} and R^{7A} are taken to ether to form a moiety selected from the group consisting of an optionally substituted



119

and an optionally substituted

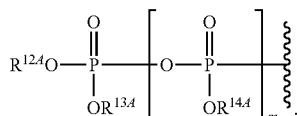


wherein the oxygens connected to R^{6A} and R^{7A} , the phosphorus and the moiety form a six-membered to ten-membered ring system.

7. The compound of claim 4, 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.

8. The compound of claim 4, 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.

9. The compound of claim 1, wherein R^{1A} is



10. The compound of claim 9, wherein m is 0, and R^{12A} and R^{13A} are independently absent or hydrogen.

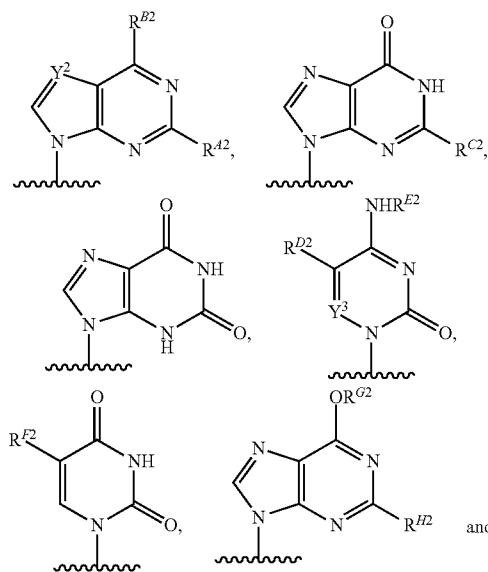
11. The compound of claim 9, wherein m is 1, and R^{12A} , R^{13A} and R^{14A} are independently absent or hydrogen.

12. The compound of claim 1, wherein R^{1A} is H.

13. The compound of claim 1, wherein R^{1A} is an optionally substituted acyl.

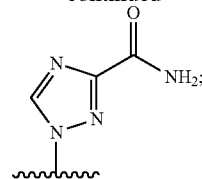
14. The compound of claim 1, wherein R^{1A} is an optionally substituted O-linked amino acid.

15. The compound of claim 1, wherein B^{1A} is selected from the group consisting of:



120

-continued



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, deuterium, 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, $-C(=O)R^{K2}$ 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;

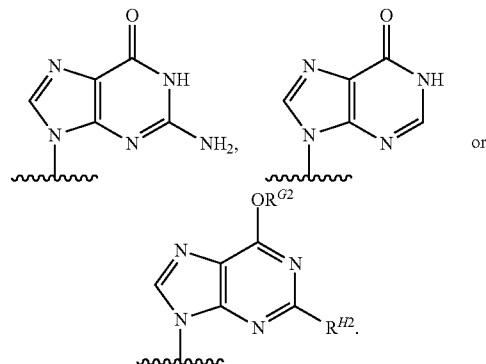
Y^2 and Y^3 are independently N or CR^{T2} , wherein R^{T2} is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, an optionally substituted C_{1-6} alkyl, an optionally substituted C_{2-6} alkenyl and an optionally substituted C_{2-6} alkynyl;

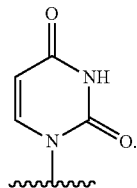
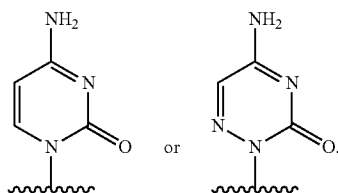
R^{G2} is an optionally substituted C_{1-6} alkyl;

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

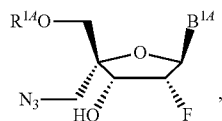
R^{K2} , R^{L2} , R^{M2} , R^{N2} , R^{P2} , R^{Q2} , R^{R2} , R^{S2} , R^{U2} and R^{V2} are independently selected from the group consisting of C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkenyl, C_{6-10} aryl, heteroaryl, heterocyclyl, aryl(C_{1-6} alkyl), heteroaryl(C_{1-6} alkyl) and heterocyclyl(C_{1-6} alkyl).

16. The compound of claim 15, wherein B^{1A} is



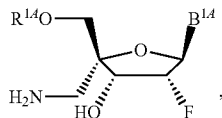
12117. The compound of claim 15, wherein B^{1A} is18. The compound of claim 15, wherein B^{1A} is19. The compound of claim 1, wherein R^{3A} is OH.20. The compound of claim 1, wherein R^{3A} is —OC(=O)R^{nA}.21. The compound of claim 1, wherein R^{3A} is O-linked amino acid.22. The compound of claim 1, wherein R^{5A} is hydrogen.23. The compound of claim 1, wherein R^{4A} is fluoro.

24. The compound of claim 1, wherein the compound of Formula (I) is:



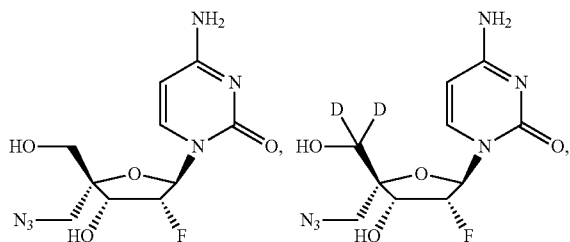
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25. The compound of claim 1, wherein the compound of Formula (I) is:

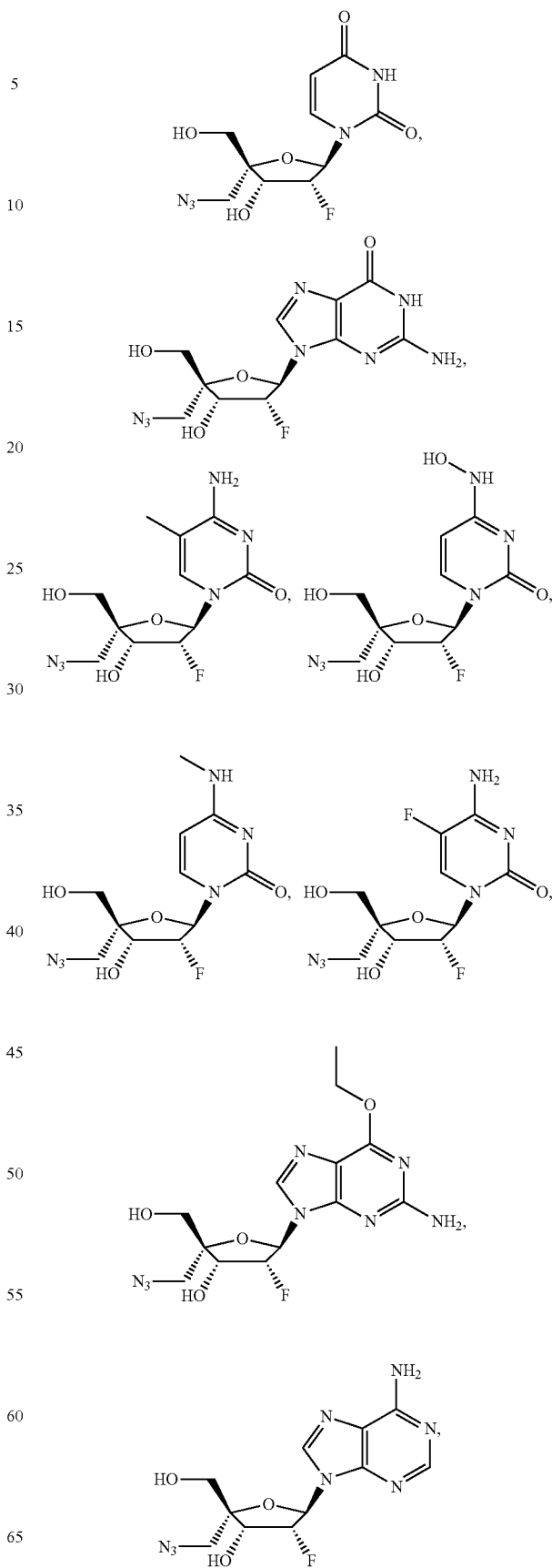


or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

26. The compound of claim 1, wherein the compound of Formula (I) is selected from the group consisting of:

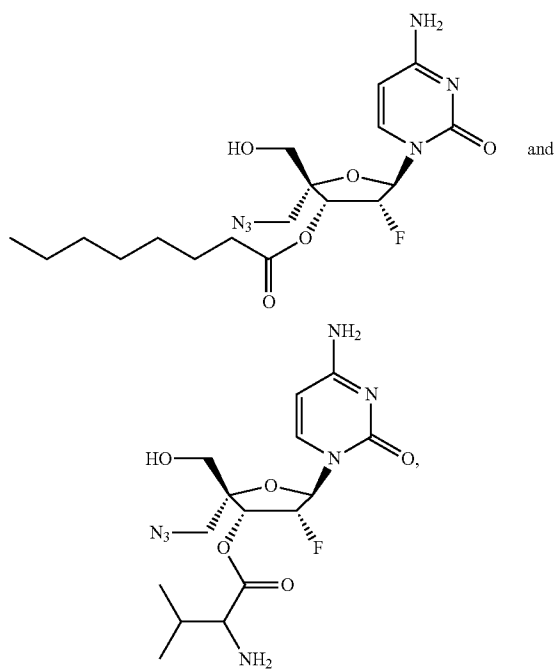
**122**

-continued

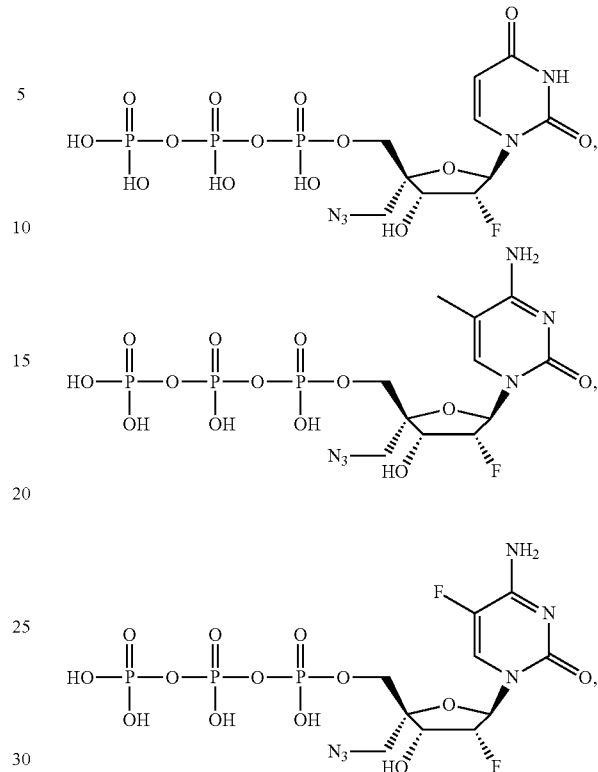


123

-continued

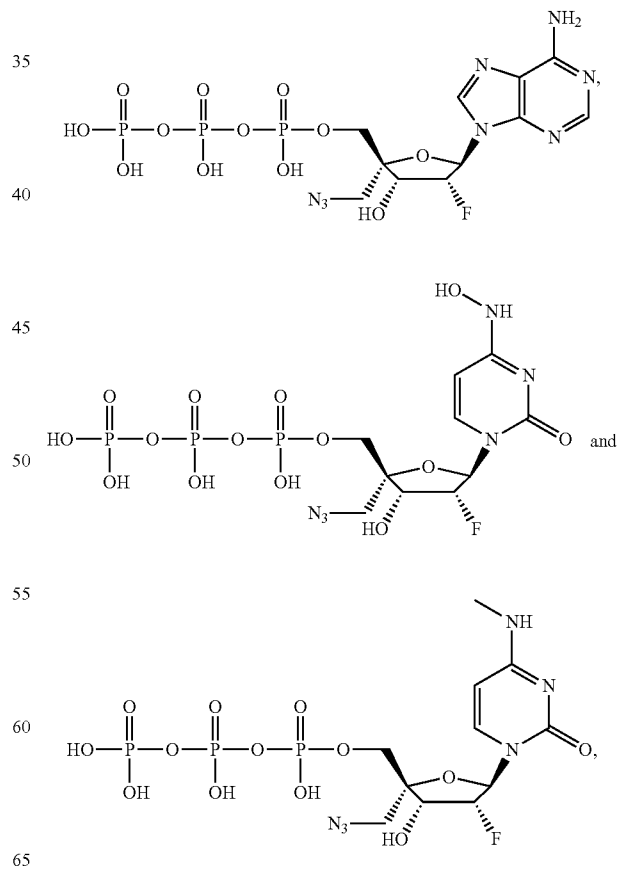
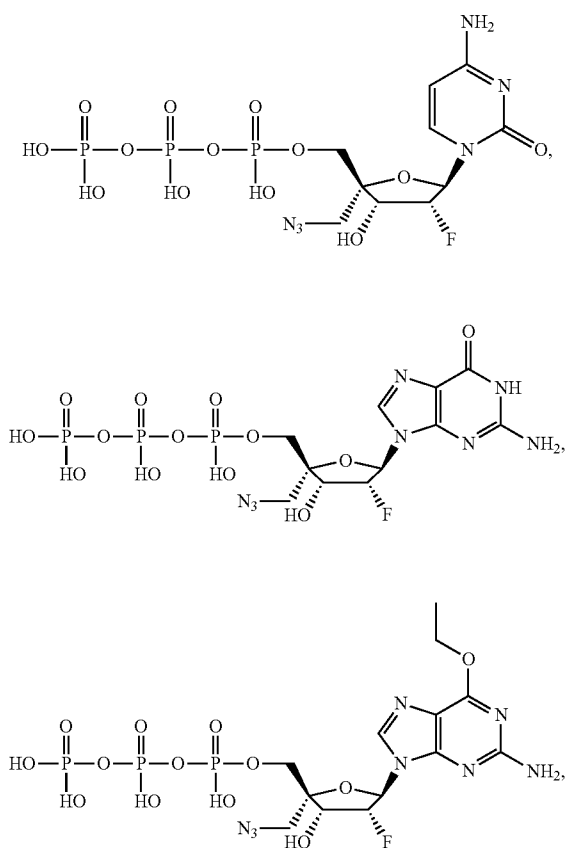
**124**

-continued



or a pharmaceutically acceptable salt of the foregoing.

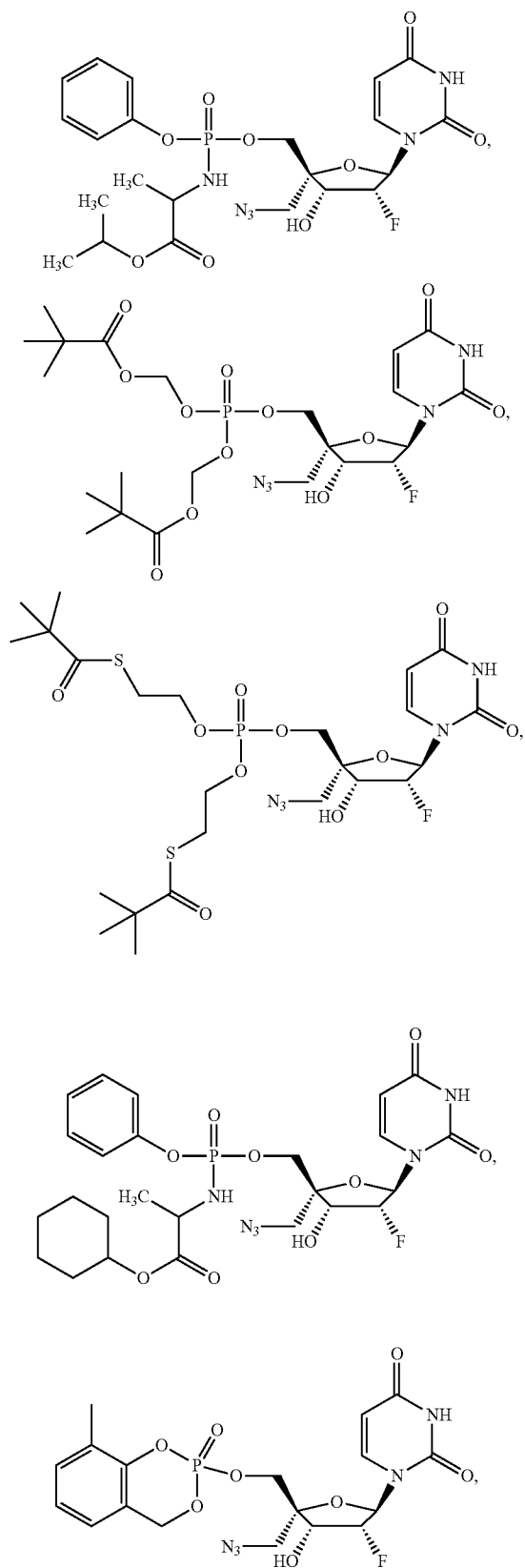
27. The compound of claim 1, wherein the compound of Formula (I) is selected from the group consisting of:



or a pharmaceutically acceptable salt of the foregoing.

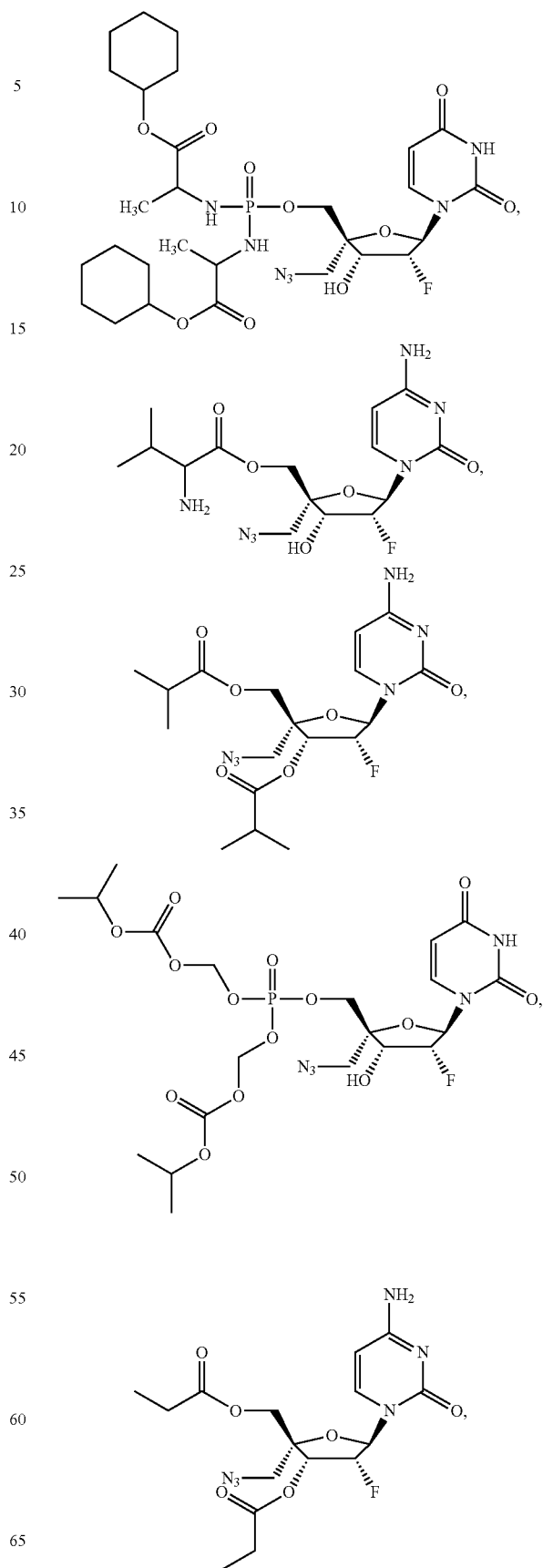
125

28. The compound of claim 1, wherein the compound of Formula (I) is selected from the group consisting of:



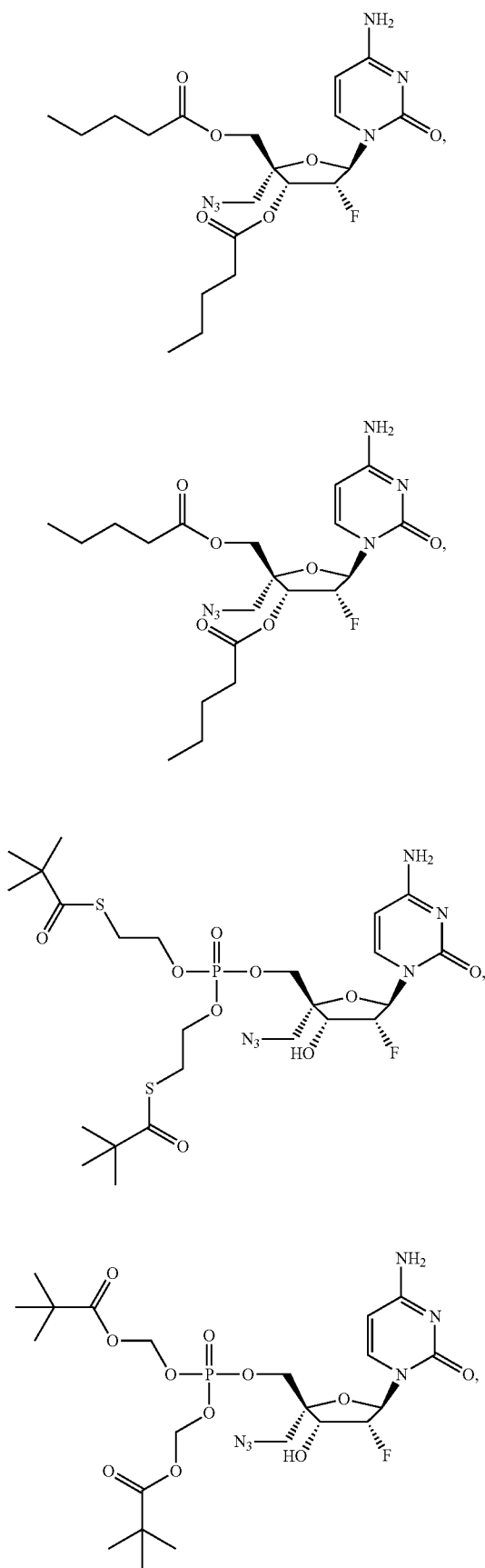
126

-continued

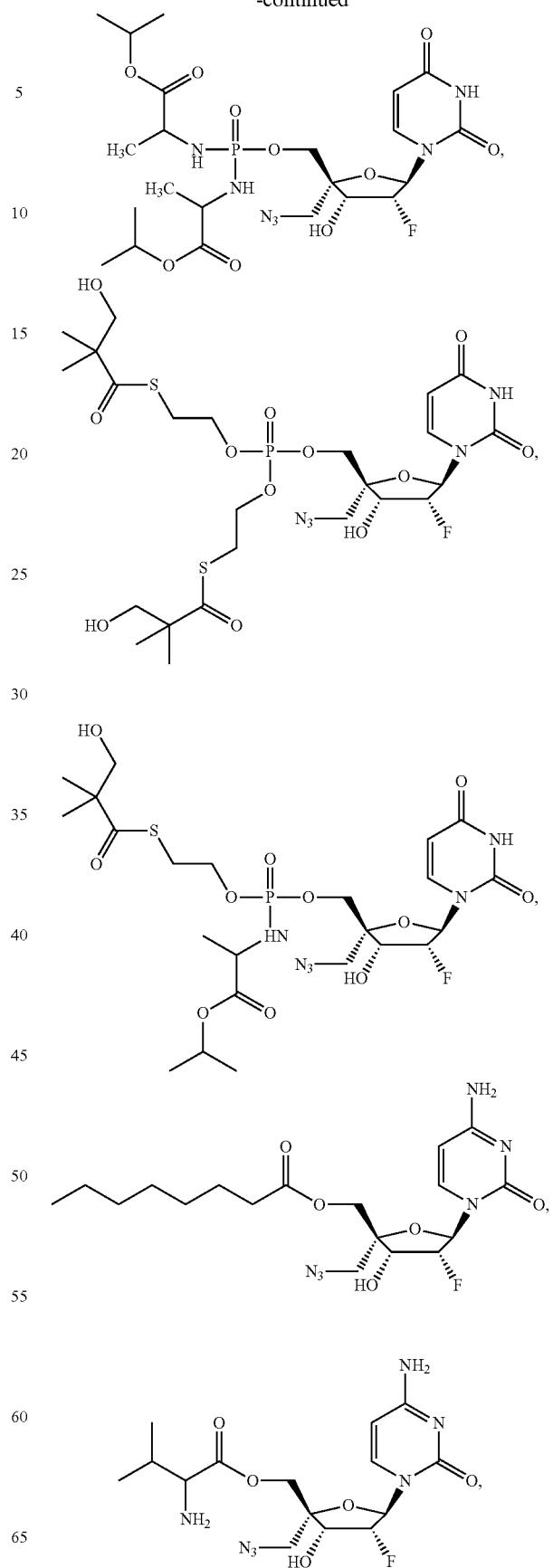


127

-continued

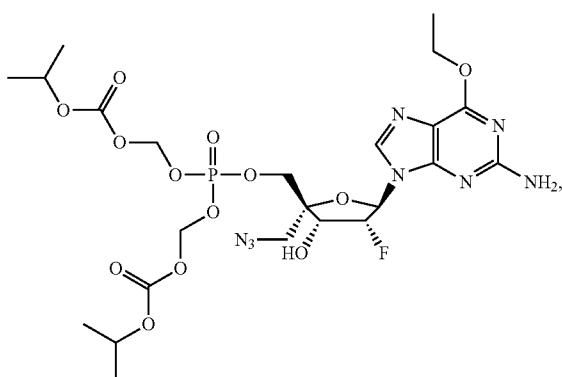
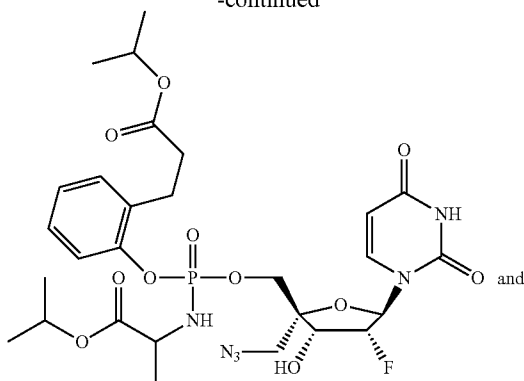
**128**

-continued



129

-continued



or a pharmaceutically acceptable salt of the foregoing.

29. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier, diluent, excipient, or combination thereof.

30. A method for ameliorating or treating a paramyxovirus viral infection comprising administering to a subject identified as suffering from the paramyxovirus viral infection an effective amount of a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

31. A method for ameliorating or treating a paramyxovirus viral infection comprising contacting a cell infected with the paramyxovirus in a subject identified as suffering from the viral infection with an effective amount of a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

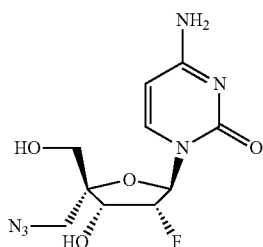
32. A method for ameliorating or treating a paramyxovirus viral infection in combination with one or more agents comprising administering to or contacting a cell in a subject identified as suffering from the paramyxovirus viral infection with an effective amount of a compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

33. The method of claim 31, wherein the paramyxovirus viral infection is a human respiratory syncytial virus infection.

34. The method of claim **32**, 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.

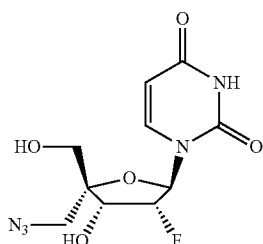
130

35. The compound of claim 1, wherein the compound of Formula (I) is



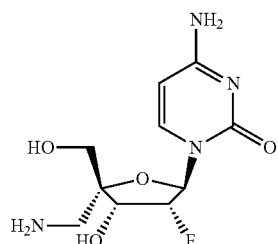
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

36. The compound of claim 1, wherein the compound of Formula (I) is



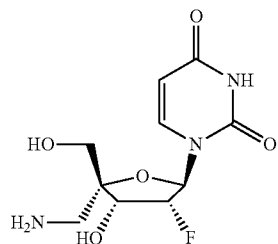
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

37. The compound of claim 1, wherein the compound of Formula (I) is



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

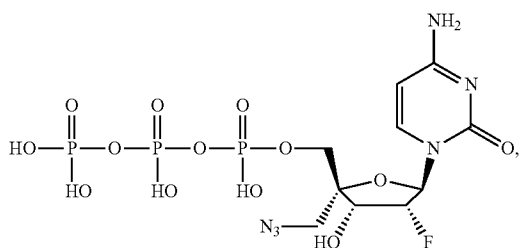
38. The compound of claim 1, wherein the compound of Formula (I) is



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

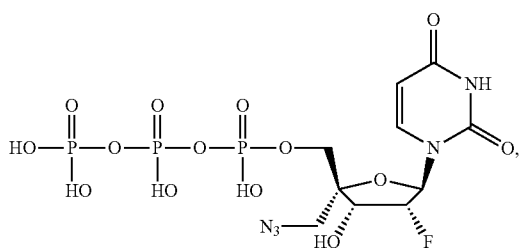
131

39. The compound of claim 1, wherein the compound of Formula (I) is



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

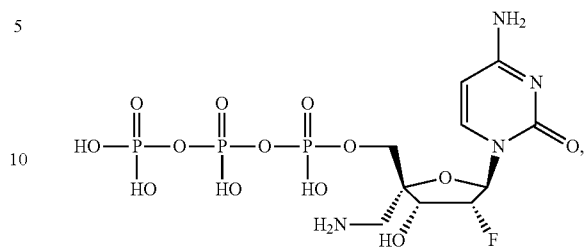
40. The compound of claim 1, wherein the compound of Formula (I) is



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

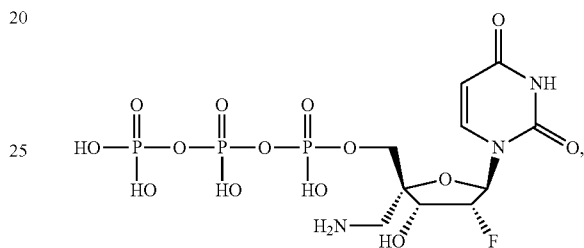
132

41. The compound of claim 1, wherein the compound of Formula (I) is



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

42. The compound of claim 1, wherein the compound of Formula (I) is



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

* * * * *

Questions about this communication ?

Contact Customer Services at www.epo.org/contact



Green, Mark Charles
Urquhart-Dykes & Lord LLP
The Podium
1 Eversholt Street
London NW1 2DN
ROYAUME UNI

Date

21.10.16

Reference SJM/JXH/P132039	Application No./Patent No. 14817999.7 - 1452 / 3013843 PCT/US2014043841
Applicant/Proprietor Alios Biopharma, Inc.	

Communication

The extended European search report is enclosed.

The extended European search report includes, pursuant to Rule 62 EPC, the supplementary European search report (Art. 153(7) EPC) and the European search opinion.

Copies of documents cited in the European search report are attached.

☒ 0 additional set(s) of copies of such documents is (are) enclosed as well.

Refund of the search fee

If applicable under Article 9 Rules relating to fees, a separate communication from the Receiving Section on the refund of the search fee will be sent later.

Should you wish to further prosecute this application in the examination phase, your attention is drawn to the provisions of Rule 70a EPC. An invitation to respond to the extended European search report will be issued shortly (R. 70(2) EPC).



The examination is being carried out on the **following application documents**

Description, Pages

- 1-25, 27-102 as published
- 26 as annexed to the Int. Prel. Examination Report

Sequence listings, SEQ ID NO

- 1, 2 filed with entry into the regional phase before the EPO

Claims, Numbers

- 1-31 filed in electronic form on 05-08-2016

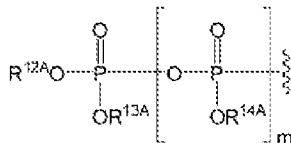
Drawings, Sheets

- 1/3-3/3 as published

- 1 The amendments:

The amended set of claims filed with letter of 05-08-2016 is allowable in the sense of Article 123(2) EPC, however the following minor lack of clarity issues need to be dealt with (Art. 84 EPC):

- 1.1 Claim 5: In the interest of clarity it is suggested to incorporate the definition of R^{7A} as being absent or hydrogen (see claim 1 page 2) when R^{6A} represents the alternative :



- 1.2 Claim 28: In the interest of clarity it is suggested to reformulate this claim in a manner such as: "The compound for use according to claim 26 or claim 27, wherein the paramyxovirus is a human respiratory syncytial virus and wherein the compound is used in combination with one or more agents selected from the group consisting in ribavirin [...]."

2 The citations are:

2.1 The following documents have been cited in the international search report; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure.

D1 GORE, K.R. ET AL.: "Influence of 2'-fluoro versus 2'-O-methyl substituent on the sugar puckering of 4'-C-aminomethyluridine", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 78, 9 September 2013 (2013-09-09), pages 9956-9962, XP055302380,

D2 PFUNDHELLER, H.M. ET AL.: "Oligonucleotides containing novel 4'-C- or 3'-C- (aminoalkyl)-branched thymidines", HELVETICA CHIMICA ACTA., vol. 83, 2000, pages 128-151, XP002515984,

D3 WO 2012/040124 A1 (ALIOS BIOPHARMA, INC.) 29 March 2012 (2012-03-29)

2.2 Reference is made to the following document; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure.

D4 S.-Y. PARK ET AL.: "Efficacy of Oral Ribavirin in Hematologic Disease Patients with Paramyxovirus Infection: Analytic Strategy Using Propensity Scores", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 57, no. 2, 1 February 2013 (2013-02-01), pages 983-989, XP055310573,

3 Novelty and inventive step (Art. 54 and 56 EPC):

3.1 It is noted that the priority has been validly claimed for the 4'-C-azidoalkyl derivatives and therefore the compound 7 of D1 (P-doc.) does not form state of the art. The priority has not been validly claimed for the 4'-C-aminoalkyl derivatives however compound 8 of D1 (P-doc.) has been specifically disclaimed in claim 1 and basis therefore is provided in the description on page 36. Furthermore, the known compounds 21 and 23 of D2 differ from the claimed ones in that at least R^{3A} in claimed formula (I) cannot be O-Bn group.

Both citations D1 and D2 are not concerned with antiviral agents.

3.2 Documents D3 and D4 are both concerned with antiviral paramyxovirus agents however claimed compounds differ from the therein described compounds in the specific substituents at 4' and 2' positions namely, in that they relate to 4'-C-azidoalkyl-2'-halogen or 4'-C-aminoalkyl-2'-halogen derivatives. None of the available prior art suggests the claimed compounds of formula (I) and said compounds for use in treating paramyxovirus viral infection.

All claims therefore meet the requirements of Art. 54 and 56 EPC.

4 To meet the requirements of Rule 42(1)(b) EPC, D1-D4 should be identified in the description and the relevant background art disclosed therein should be briefly discussed.

5 The applicant is invited to file a new set of claims which takes account of the above comments.

When filing amended claims the applicant should at the same time bring the description into conformity with the amended claims. In particular he should also take into consideration the amendments filed during the PCT proceedings (disclaimer introduced in claim 1 and the deletion of the formula representing one alternative of R^{6A} in claim 1 and which remains on page 19).

6 In order to comply with the requirements of Rule 137(4) EPC, the applicant should clearly identify the amendments made, irrespective of whether they concern amendments by addition, replacement or deletion, and indicate the passages of the **application as originally filed** on which these amendments are based (see Guidelines H III, 2.1).

Information on Search Strategy - Pilot phase (see OJ 2015, A86)

The type of information contained in this sheet may change during the pilot for improving the usefulness of this new service.

Application Number

EP 14 81 7999

TITLE: SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND ANALOGS THEREOF

APPLICANT: Alios Biopharma, Inc.

IPC CLASSIFICATION: C07H19/06, C07H19/10, C07H19/11, C07H19/16, C07H19/20, A61K31/7068, A61K31/7072, A61K31/7076, A61K31/708, A61P31/14

EXAMINER: Gohlke, Pascale

CONSULTED DATABASES: BIOSIS, CA, EPODOC, NPL, REAXYS, WPI

CLASSIFICATION SYMBOLS DEFINING EXTENT OF THE SEARCH:

IPC:

CPC: C07H

FI/F-TERMS:

KEYWORDS OR OTHER ELEMENTS FEATURING THE INVENTION:

Nucleosides and nucleotides for use in treating a paramyxovirus viral infection according to the claims with due regard to the description.

SUPPLEMENTARY EUROPEAN SEARCH REPORT

Application Number
EP 14 81 7999

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category	Citation of document with indication, where appropriate, of relevant passages	Relevant to claim	CLASSIFICATION OF THE APPLICATION (IPC)
A	S.-Y. PARK ET AL: "Efficacy of Oral Ribavirin in Hematologic Disease Patients with Paramyxovirus Infection: Analytic Strategy Using Propensity Scores", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 57, no. 2, 1 February 2013 (2013-02-01), pages 983-989, XP055310573, US ISSN: 0066-4804, DOI: 10.1128/AAC.01961-12 * abstract * -----	1-31	INV. C07H19/06 C07H19/10 C07H19/11 C07H19/16 C07H19/20 A61K31/7068 A61K31/7072 A61K31/7076 A61K31/708 A61P31/14
			TECHNICAL FIELDS SEARCHED (IPC)
			C07H
The supplementary search report has been based on the last set of claims valid and available at the start of the search.			
Place of search		Date of completion of the search	Examiner
Munich		14 October 2016	Gohlke, Pascale
CATEGORY OF CITED DOCUMENTS X : particularly relevant if taken alone Y : particularly relevant if combined with another document of the same category A : technological background O : non-written disclosure P : intermediate document T : theory or principle underlying the invention E : earlier patent document, but published on, or after the filing date D : document cited in the application L : document cited for other reasons & : member of the same patent family, corresponding document			



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 15301169
Recibo: 17-44177
Fecha: 06/06/2017

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO
CC: 66.783.790
Pago PSE No: 83490
CUS: 262583147

Patente PCT
NUCLEÓSIDOS SUSTITUIDOS, NUCLEÓTIDOS Y ANÁLOGOS DE LOS MISMOS

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-01	Solicitud examen de patentabilidad Patente de Invención (DESCUENTO INTERNET	1	\$ 996,000	\$ 996,000
TOTAL					\$ 996,000

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400