



(51) International Patent Classification:

A61K 31/7076 (2006.01) C07H 19/16 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2016/021276

(22) International Filing Date:

7 March 2016 (07.03.2016)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

62/129,319	6 March 2015 (06.03.2015)	US
62/253,958	11 November 2015 (11.11.2015)	US
62/276,597	8 January 2016 (08.01.2016)	US

(71) Applicant: ATEA PHARMACEUTICALS, INC.
[US/US]; 125 Summer Street, Boston, MA 02110 (US).(72) Inventors: SOMMADOSSI, Jean-Pierre; 2 Avery Street,
Unit 21E, Boston, MA 02111 (US). MOUSSA, Adel; 9
Chandler Road, Burlington, MA 01803 (US).(74) Agent: BELLOWS, Brent, R.; Knowles Intellectual Prop-
erty Strategies, Inc., 400 Perimeter Center Terrace NE,
Suite 200, Atlanta, GA 30346 (US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,
MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,
PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

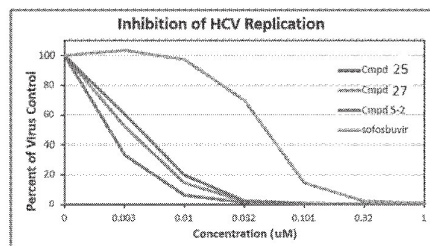
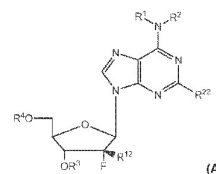
(54) Title: β -D-2'-DEOXY-2'- α -FLUORO-2'- β -C-SUBSTITUTED-2-MODIFIED-N⁶-SUBSTITUTED PURINE NUCLEOTIDES
FOR HCV TREATMENT

FIG. 4

(57) Abstract: A compound of the structure (A), or a pharmaceutically acceptable salt or composition thereof for the treatment of a
host infected with or exposed to an HCV virus or other disorders more fully described herein.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: BRENT R. BELLOWS
KNOWLES INTELLECTUAL PROPERTY
STRATEGIES, INC.
400 PERIMETER CENTER TERRACE NE,
SUITE 200
ATLANTA, GA 30346

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year)

17 JUN 2016

Applicant's or agent's file reference

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US 16/21276

International filing date (day/month/year)

07 March 2016 (07.03.2016)

Priority date (day/month/year)

06 March 2015 (06.03.2015)

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

IPC(8) - A61K 31/7076; C07H 19/16 (2016.01)

CPC - A61K31/7076; C07H19/167; C07H19/20

Applicant ATEA PHARMACEUTICALS, INC.

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

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Date of completion of this opinion

18 May 2016 (18.05.2016)

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 16/21276

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a)).
3. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☐ forming part of the international application as filed:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 16/21276

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. see below

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. see below are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Claims 32, 36, 40, 44, 52, 62, 65-66, 69-70, 73-74, 77-78, 81-82, 85-86, 89-90, 93-94, 97-98, 101-102, 105-106, 109-110, 113-120, 124-133 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

32, 36, 40, 44, 52, 62, 65-66, 69-70, 73-74, 77-78, 81-82, 85-86, 89-90, 93-94, 97-98, 101-102, 105-106, 109-110, 113-120, 124-133

☒ no international search report has been established for said claims Nos. see above

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing in the form of an Annex C/ST.25 text file, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ furnish a sequence listing on paper or in the form of an image file complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13^{ter}.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 16/21276

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

1. Statement

Novelty (N)	Claims	See Box V.2	YES
	Claims	none	NO
Inventive step (IS)	Claims	none	YES
	Claims	See Box V.2	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	See Box V.2	YES
	Claims	none	NO

2. Citations and explanations:

NOVELTY YES 1-31, 33-35, 37-39, 41-43, 45-51, 53-61, 63, 64, 67, 68, 71, 72, 75, 76, 79, 80, 83, 84, 87, 88, 91, 92, 95, 96, 99, 100, 103, 104, 107, 108, 111, 112, and 121-123

INVENTIVE STEP NO 1-31, 33-35, 37-39, 41-43, 45-51, 53-61, 63, 64, 67, 68, 71, 72, 75, 76, 79, 80, 83, 84, 87, 88, 91, 92, 95, 96, 99, 100, 103, 104, 107, 108, 111, 112, and 121-123

INDUSTRIAL APPLICABILITY YES 1-31, 33-35, 37-39, 41-43, 45-51, 53-61, 63, 64, 67, 68, 71, 72, 75, 76, 79, 80, 83, 84, 87, 88, 91, 92, 95, 96, 99, 100, 103, 104, 107, 108, 111, 112, and 121-123

Claims 1-7, 9-12, 33-34, 37-38, 41-42, 46, 48-51, 53-58, 60, and 63-64 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 2011/0257121 A1 to CHANG et al. (hereinafter 'Chang') in view of the article entitled '2-Amino-9-(3-Azido-2,3-Dideoxy- -D-Erythro -Pentofuranosyl)-6-Substituted-9H-Purines: Synthesis and Anti-HIV Activity' by FREEMAN et al. (hereinafter 'Freeman').

As to Claim 1, Chang discloses a compound of formula I, as an antiviral agent (para [0002]), wherein R3 is H; R4 is a phosphoramidate, R12 is Methyl (para [0018]). Chang does not disclose Y as NR1R2. Freeman discloses a compound of formula I, as an antiviral agent (pg 447, Col 1, para 1), wherein Y is NR1R2 wherein R1 is methyl and R2 is a cyclopropyl (pg 450, Compound 35). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, to combine the structure activity data disclosed by Chang and Freeman, to design compounds of formula I, as more potent antiviral agents, because both Freeman and Chang disclose the same purine nucleoside series of compounds, active in treating viral diseases.

As to Claims 2-3, Chang discloses a compound of claim 1 wherein R4 is a stabilized prodrug selected from a phosphoramidate, R12 is CH3 (para [0018]).

As to Claims 4-7, Chang discloses a compound of claim 2, wherein R12 is CH3 (para [0018]). Chang does not disclose Y as NR1R2. Freeman discloses the compound of claim 2, wherein Y is NR1R2 and R1 is methyl and R2 is H (pg 450, Compound 21), R1 is methyl and R2 is methyl (pg 450, Compound 32) or R1 is Methyl and R2 is cyclopropyl (pg 450, Compound 35). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, to combine the structure activity data disclosed by Chang and Freeman, to design compounds of formula I, as more potent antiviral agents, because both Freeman and Chang disclose the same purine nucleoside series of compounds, active in treating viral diseases.

As to Claim 9, Chang discloses a compound of the formula of claim 9, as an antiviral agent (para [0002]), wherein R7 is phenyl; R8 is H, R9a is H, R9b is methyl; R10 is isopropyl; R3 and R12 are as defined in claim 1 (para [0018]). Chang does not disclose Y as NR1R2. Freeman discloses a compound of the formula of claim 9, as an antiviral agent (pg 447, Col 1, para 1), wherein Y is NR1R2 wherein R1 is methyl and R2 is a cyclopropyl (pg 450, Compound 35). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, to combine the structure activity data disclosed by Chang and Freeman, to design compounds of formula I, as more potent antiviral agents, because both Freeman and Chang disclose the same purine nucleoside series of compounds, active in treating viral diseases.

As to Claim 10-12 Chang discloses a compound of claim 9, wherein R12 is CH3, R3 is H, R7 is phenyl, R8 and R9a are each H, R9b is methyl, R10 is isopropyl (para [0018]). Chang does not disclose Y as NR1R2. Freeman discloses the compound of claim 9, wherein Y is NR1R2 and R1 is methyl and R2 is H (pg 450, Compound 21), R1 is methyl and R2 is methyl (pg 450, Compound 32) or R1 is Methyl and R2 is cyclopropyl (pg 450, Compound 35). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, to combine the structure activity data disclosed by Chang and Freeman, to design compounds of formula I, as more potent antiviral agents, because both Freeman and Chang disclose the same purine nucleoside series of compounds, active in treating viral diseases.

As to Claims 33-34, Chang discloses a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 1 and 9 to treat HCV in a hose in a pharmaceutically acceptable carrier (para [0063];[0064];[0084]).

As to Claim 37-38, Chang discloses the pharmaceutical composition of claims 33-34 wherein the composition is suitable for oral delivery (para [0066];[0069]).

*****CONTINUED IN SUPPLEMENTAL BOX*****

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 16/21276

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
BOX V.2. Citations and Explanations:

As to Claims 41-42, Chang discloses a method for the treatment of a hepatitis C infection resulting from a hepatitis C infection in a host in need thereof, comprising administering an effective amount of a compound of claim 1 or 9, in a pharmaceutically acceptable carrier (para [0063];[0064];[0084]).

As to Claim 46, Chang discloses the method of claim 41 wherein the compound is administered via controlled release (para [0066]).

As to Claim 48, Chang discloses the method of claim 41 wherein the condition resulting from hepatitis C infection is cirrhosis (para [0003]).

As to Claims 49-51, Chang discloses the method of claim 41 further comprising administering the compound in combination with another anti-hcv agent, selected from ribavirin and a protease inhibitor that comprises a selection from the group consisting of telaprevir, and boceprevir (para [0081];[0082]).

As to Claims 53-58, Chang discloses a pharmaceutical composition of analogs of the compounds of claims 53-58 wherein R4 is a stabilized phosphate prodrug (para [0018];[0064]). Chang does not disclose the NHCH₃, CH₃-N-CH₃ or CH₃-N-Cyclopropyl groups. Freeman discloses an analog of the compounds of claims 53-58 comprising Y is NR₁R₂ and R₁ is methyl and R₂ is H (pg 450, Compound 21), R₁ is methyl and R₂ is methyl (pg 450, Compound 32) or R₁ is Methyl and R₂ is cyclopropyl (pg 450, Compound 35). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, to combine the structure activity data disclosed by Chang and Freeman, to design compounds of formula I, as more potent antiviral agents, because both Freeman and Chang disclose the same purine nucleoside series of compounds, active in treating viral diseases.

As to Claim 60, Chang discloses a pharmaceutical composition of the compound of claim 60 (para [0018];[0046]) wherein R₁, R₂ as defined in claim 1.

As to Claim 63-64, they are obvious for reasons as set forth in claim 9 and further Chang discloses the second compound of claim 63 and the compound of claim 64 (para [0018]). Chang does not disclose the CH₃-N-Cyclopropyl moiety. Freeman discloses an analog of the compounds of claims 63-64 comprising R₁ is Methyl and R₂ is cyclopropyl (pg 450, Compound 35). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, to combine the structure activity data disclosed by Chang and Freeman, to design compounds of formula I, as more potent antiviral agents, because both Freeman and Chang disclose the same purine nucleoside series of compounds, active in treating viral diseases.

Claim 8, 14-31, 35, 39, 43, 45, 47, 59, 61, 67, 68, 71, 72, 75, 76, 79, 80, 83, 84, 87, 88, 91, 92, 95, 96, 99, 100, 103, 104, 107, 108, 111, 112 and 121-123 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Chang in view of Freeman in further view of US 2004/0063658 A1 to ROBERTS et al. (hereinafter Roberts).

As to Claim 8, it is obvious for reasons as set forth in claim 1 and further Chang and Freeman do not disclose R₁₂ as ethynyl. Roberts discloses a purine nucleoside analog of the compound of claim 1, as an antiviral agent (para [0002]), wherein R₁₂ is ethynyl (pg 23, Compound 79). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, to combine the structure activity data disclosed by Chang and Freeman with that taught by Roberts, to design compounds of formula I, as more potent antiviral agents, because Freeman, Chang and Roberts, disclose the same purine nucleoside series of compounds, active in treating viral diseases.

As to Claim 14, Chang discloses a compound of formula II, as an antiviral agent (para [0002]), wherein R₃ is H; is a phosphoramidate, R₁₂ is Methyl and R₂₂ is NR₅R₆ wherein R₅ is H (para [0018]). Chang does not disclose Y as NR₁R₂ and R₆ as other than H. Freeman discloses a compound of formula I, as an antiviral agent (pg 447, Col 1, para 1), wherein Y is NR₁R₂ wherein R₁ is methyl and R₂ is a cyclopropyl (pg 450, Compound 35). Freeman does not disclose R₆ as other than H. Roberts discloses a compound of formula II, as an antiviral agent (para [0002]) wherein R₆ is methyl (para [0059];[0111];[0116];[0091]). Y is NR₃R₄ and R₄ is alkyl. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, to combine the structure activity data disclosed by Chang, Freeman and Roberts, to design compounds of formula II, as more potent antiviral agents, because Roberts, Freeman and Chang disclose the same purine nucleoside series of compounds, active in treating viral diseases.

As to Claims 15-16, it is obvious for reasons as set forth in claim 14 and further Chang discloses a compound of claim 14, wherein R₄ is a stabilized prodrug selected from a phosphoramidate, R₁₂ is CH₃ (para [0018]).

As to Claim 17, it is obvious for reasons as set forth in claim 14 and further Freeman discloses the compound of claim 14, wherein Y is NR₁R₂ wherein R₁ is H and R₂ is Methyl (pg 450, Compound 21).

As to Claims 18-23, it is obvious for reasons as set forth in claim 14 and further Roberts discloses the compound of claim 14 wherein R₂₂ is Fluorine or chlorine (para [0059];[0111];[0113]) or R₂₂ is OR₂₅ wherein R₂₅ is H (para [0059];[0111];[0114]); or R₂₂ is NR₅R₆ wherein R₅ and/or R₆ is H (para [0059];[0111];[0116];[0091]).

As to Claim 24, Chang discloses a compound of formula III, as an antiviral agent (para [0002]), wherein R₇ is phenyl, R₈ is H, R_{9a} is H and R_{9b} is CH₃, R₁₀ is isopropyl, R₃ is H; is a phosphoramidate, R₁₂ is Methyl and R₂₂ is NR₅R₆ wherein R₅ is H (para [0018]). Chang does not disclose Y as NR₁R₂ and R₆ as other than H. Freeman discloses a compound of formula I, as an antiviral agent (pg 447, Col 1, para 1), wherein Y is NR₁R₂ wherein R₁ is methyl and R₂ is a cyclopropyl (pg 450, Compound 35). Freeman does not disclose R₆ as other than H. Roberts discloses a compound of formula II, as an antiviral agent (para [0002]) wherein R₆ is methyl (para [0059];[0111];[0116];[0091]). Y is NR₃R₄ and R₄ is alkyl. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, to combine the structure activity data disclosed by Chang, Freeman and Roberts, to design compounds of formula II, as more potent antiviral agents, because Roberts, Freeman and Chang disclose the same purine nucleoside series of compounds, active in treating viral diseases.

*****CONTINUED IN NEXT SUPPLEMENTAL BOX*****

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US 16/21276

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
PREVIOUS BOX:

As to Claims 25-27, Chang discloses a compound of claim 24 wherein R12 is methyl, R3 is H, R8 is H, R7 is phenyl, R9a is H, R9b is methyl, R10 is isopropyl (para [0018]). Chang does not disclose Y as NR1R2. Freeman discloses a compound of claim 24, as an antiviral agent (pg 447, Col 1, para 1), wherein Y is NR1R2 wherein R1 is methyl and R2 is hydrogen (pg 450, Compound 21) or R1 is methyl and R2 is methyl (pg 450, Compound 32) or R1 is methyl and R2 is cyclopropyl (pg 450, compound 35). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, to combine the structure activity data disclosed by Chang and Freeman, to design compounds of formula II, as more potent antiviral agents, because both Freeman and Chang disclose the same purine nucleoside series of compounds, active in treating viral diseases.

As to Claim 28, Chang discloses the compound of claim 24, wherein R12 is CH3 (para [0018]). Chang does not disclose R22 as fluorine and Y as NR1R2. Freeman discloses the compound of claim 24 wherein Y is NR1R2 wherein R1 is Methyl (pg 450, Compounds 21 and 32). Freeman does not disclose R22 as F. Roberts discloses the compound of claim 24 wherein R22 is Fluorine (para [0059];[0111];[0113]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, to combine the structure activity data disclosed by Chang and Freeman, to design compounds of formula II, as more potent antiviral agents, because both Freeman and Chang disclose the same purine nucleoside series of compounds, active in treating viral diseases.

As to Claim 29, it is obvious for reasons as set forth in claim 24.

As to Claim 30, it is obvious for reasons as set forth in claim 24 and further Chang and Freeman do not disclose R12 as an ethyne group. Roberts discloses a purine nucleoside analog of the compound of formula V, as an antiviral agent (para [0002]), wherein R12 is ethynyl (pg 23, Compound 79). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, to combine the structure activity data disclosed by Chang and Freeman with that taught by Roberts to design compounds of claim 30, as more potent antiviral agents, because Freeman, Chang and Roberts disclose the same purine nucleoside series of compounds, active in treating viral diseases.

As to Claim 31, it is obvious for reasons as set forth in claim 24 and further Chang discloses the compound of formula VI wherein R41 is F (para [0018]).

As to Claim 35, it is obvious for reasons as set forth in claim 14 and further Chang discloses a pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound of claim 14 to treat HCV in a hose in a pharmaceutically acceptable carrier (para [0063];[0064];[0084]).

As to Claim 39, it is obvious for reasons as set forth in claim 35 and further Chang discloses the pharmaceutical composition of claim 35 wherein the composition is suitable for oral delivery (para [0066];[0069]).

As to Claim 43, it is obvious for reasons as set forth in claim 14 and further Chang discloses a method for the treatment of a hepatitis C infection resulting from a hepatitis C infection in a hose in need thereof, comprising administering an effective amount of a compound of claim 14, in a pharmaceutically acceptable carrier (para [0063];[0064];[0084]).

As to Claim 45, it is obvious for reasons as set forth in claim 14 and further Roberts discloses the method of claim 41 wherein the compound is administered transdermally (para [0443]).

As to Claim 47, it is obvious for reasons as set forth in claim 14 and further Roberts discloses the method of claim 41 wherein the compound is administered intravenously (para [0443]).

As to Claim 59, it is obvious for reasons as set forth in claim 14 and further Chang discloses a compound having the second structure of claim 59 in the form of an isolated phosphorus R or S enantiomer with at least 90% of the designated enantiomer, wherein R1, R2, R5 and R6 are as defined in claim 14 (para [0018];[0046]).

As to Claim 61, it is obvious for reasons as set forth in claim 14 and further Chang discloses a pharmaceutical composition of a compound having the second structure of claim 61 in the form of an isolated phosphorus R or S enantiomer with at least 90% of the designated enantiomer (para [0018];[0046]) wherein R1, R2, R5 and R6 are as defined in claim 14.

As to Claims 67-68 and 71-72, Chang discloses a pharmaceutical composition having the second structure of claim 67 or the structure of claim 68 or the second structure of claim 71 or the structure of claim 72, in the form of an isolated phosphorus R or S enantiomer with at least 90% of the designated enantiomer, wherein R7 and R10 are as defined in claim 9 (para [0018];[0046];[0064]). Chang does not disclose HN-CH3 and R22 as F or OR25. Freeman discloses a compound of claim 67, wherein Y is NR1R2 wherein R1 is methyl and R2 is hydrogen (pg 450, Compound 21). Freeman does not disclose R22 as F or OR25. Roberts discloses the compound of claim 67 wherein R22 is Fluorine (para [0059];[0111];[0113]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, to combine the structure activity data disclosed by Chang, Freeman and Roberts, to design compounds of claim 67, as more potent antiviral agents, because Freeman, Roberts and Chang disclose the same purine nucleoside series of compounds, active in treating viral diseases.

*****CONTINUED IN NEXT SUPPLEMENTAL BOX*****

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US 16/21276

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
PREVIOUS BOX:

As to Claims 75-76 and 79-80, Chang discloses a pharmaceutical composition having the second structure of claim 75 and 79 or the structure of claim 76 or 80 in the form of an isolated phosphorus R or S enantiomer with at least 90% of the designated enantiomer, wherein R7 and R10 are as defined in claim 9 (para [0018];[0046];[0064]). Chang does not disclose CH3- N-CH3 and R22 as F or OR25 or N3 or CN. Freeman discloses a compound of claims 75-76 and 79-80, wherein Y is NR1R2 wherein R1 is methyl and R2 is methyl (pg 450, Compound 32). Freeman does not disclose R22 as F or OR25, N3 or CN. Roberts discloses the compound of claim 75-76, 79-80, wherein R22 is Fluorine (para [0059];[0111];[0113]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, to combine the structure activity data disclosed by Chang, Freeman and Roberts, to design compounds of claim 75-76 and 79-80, as more potent antiviral agents, because Freeman, Roberts and Chang disclose the same purine nucleoside series of compounds, active in treating viral diseases.

As to Claims 83, 84, 87 and 88, Chang discloses a pharmaceutical composition having the second structure of claim 83 and 87 or the structure of claim 84 or 88 in the form of an isolated phosphorus R or S enantiomer with at least 90% of the designated enantiomer, wherein R7 and R10 are as defined in claim 9 (para [0018];[0046];[0064]). Chang does not disclose CH3- N-CH3 and R22 as F or OR25 or N3 or CN. Freeman discloses a compound of claims 83-84 and 87-88, wherein Y is NR1R2 wherein R1 is methyl and R2 is cyclopropyl (pg 450, Compound 35). Freeman does not disclose R22 as F or OR25, N3 or CN. Roberts discloses the compound of claim 83-84 and 87-88, wherein R22 is Fluorine (para [0059];[0111];[0113]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, to combine the structure activity data disclosed by Chang, Freeman and Roberts, to design compounds of claim 83-84 and 87-88, as more potent antiviral agents, because Freeman, Roberts and Chang disclose the same purine nucleoside series of compounds, active in treating viral diseases.

As to Claims 91, 92, 95 and 96, they are obvious for reasons as set forth in claims 67, 68, 71 and 72 and further Chang discloses a pharmaceutical composition having the R-enantiomeric structure of the second structure of claim 91 or the structure of claim 92 or the second of claim 95 or the structure of claim 96 (para [0104];[0110]).

As to Claims 99, 100, 103 and 104, they are obvious for reasons as set forth in claims 75-76 and 79-80 and further Chang discloses a pharmaceutical composition having the R-enantiomeric structure of the second structure of claim 99 or the structure of claim 100 or the second of claim 103 or the structure of claim 104 (para [0104];[0110]).

As to Claims 107, 108, 111, 112, they are obvious for reasons as set forth in claims 83, 84, 87 and 88 and further Chang discloses a pharmaceutical composition having the R-enantiomeric structure of the second structure of claim 107 or the structure of claim 108 or the second of claim 111 or the structure of claim 112 (para [0104];[0110]).

As to Claims 121-123, Roberts discloses the compound of claim 31 wherein R41 is Fluorine or chlorine (para [0059];[0111];[0113]) or R41 is OH (para [0059];[0111];[0114]).

Claim 13 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Chang in view of Freeman in further view US 2012/0135951 A1 to SCHINAZI et.al. (hereinafter 'Schinazi').

As to Claim 13, it is obvious for reasons as set forth in claim 9 and further Chang and Freeman do not disclose R2 as COOR. Schinazi discloses a compound of claim 9 as an antiviral agent (para [0001]) wherein R2 is COOR3 wherein R3 is H (para [0100]-[0102]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art, to combine the structure activity data disclosed by Chang and Freeman with that taught by Schinazi, to design compounds of claim 9, as more potent antiviral agents, because Freeman, Chang and Schinazi, disclose the same purine nucleoside series of compounds, active in treating viral diseases.

Claims 1-31, 33-35, 37-39, 41-43, 45-51, 53-61, 63, 64, 67, 68, 71, 72, 75, 76, 79, 80, 83, 84, 87, 88, 91, 92, 95, 96, 99, 100, 103, 104, 107, 108, 111, 112, and 121-123 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4), because the subject matter can be made or used in industry.

NUCLEÓTIDOS DE PURINA β -D-2'-DESOXI-2'- α -FLUORO-2'- β -C-SUSTITUIDOS-2-MODIFICADOS-N⁶-SUSTITUIDOS PARA EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

RECLAMO DE PRIORIDAD

5

Esta solicitud reclama prioridad para el documento U.S.S.N. 62/129,319 presentado en Marzo 6 de 2015, U.S.S.N. 62/253,958 presentado en Noviembre 11 de 2015, y U.S.S.N. 62/276,597 presentado en Enero 8 de 2016, cada uno de los cuales se incorpora con la presente en su totalidad.

10

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a compuestos y composiciones de nucleótidos, y usos de los mismos para tratar el virus de la hepatitis C ("HCV", por sus siglas en inglés).

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

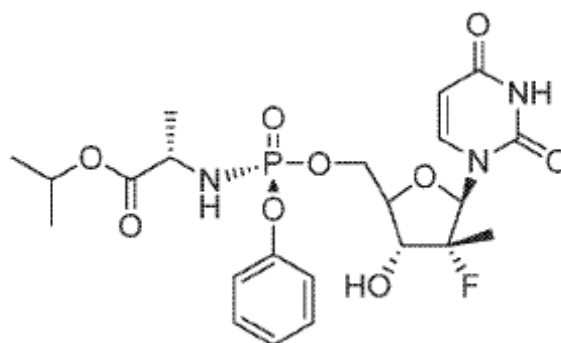
El virus de la hepatitis C (HCV) es un virus de ARN de cadena sencilla y miembro del género Hepacivirus. Se estima que el 75% de todos los casos de enfermedad del hígado son causados por el HCV. La infección por el HCV puede llevar a cirrosis y cáncer de hígado, y si se deja que progrese, insuficiencia hepática que puede requerir un trasplante de hígado. Aproximadamente 170 a 200 millones de personas en todo el mundo están infectadas, con un estimado de 3 a 4 millones de infecciones en los Estados Unidos.

La ARN polimerasa es un componente clave en la focalización de los virus de ARN de cadena sencilla. La proteína no estructural del HCV, la ARN polimerasa NS5B dependiente de ARN, es una enzima clave responsable de iniciar y catalizar la síntesis del ARN viral. Como resultado, el HCV con NS5B es un objetivo atractivo para el descubrimiento actual de fármacos y el desarrollo de agentes anti-HCV. Existen dos principales subclases de inhibidores de NS5B: análogos de nucleósidos, que son anabolizados hasta sus trifosfatos activos – los cuales actúan como substratos alternativos para la polimerasa - e inhibidores no de nucleósidos (NNIs), los cuales se unen a regiones alostéricas en la proteína. Los inhibidores de nucleósidos o nucleótidos imitan al substrato natural de la polimerasa y actúan como terminadores de cadena. Inhiben el inicio de la transcripción del ARN y el alargamiento de una cadena de ARN naciente.

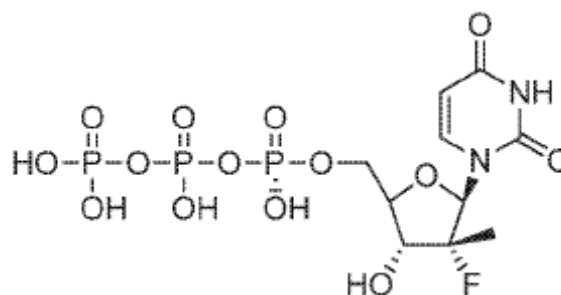
Además de focalizar la ARN polimerasa, otras proteínas virales de ARN pueden ser focalizadas también en las terapias de combinación. Por ejemplo, las proteínas del HCV que son

objetivos adicionales para los procedimientos terapéuticos son NS3/4A (una serina proteasa) y NS5A (una proteína no estructural que es un componente esencial de la replicasa del HCV y ejerce una variedad de efectos sobre las vías celulares).

En Diciembre de 2013, se aprobó el primer inhibidor de la polimerasa NS5B de nucleósido Sofosbuvir (Sovaldi®, Gilead Sciences). Sovaldi® es un profármaco de fosforamidato de uridina que es absorbido por los hepatocitos y sufre activación intracelular para dar el metabolito activo: 5'-trifosfato de 2'-desoxi-2'-α-fluoro-β-C-metiluridina; véase las estructuras siguientes:



Sovaldi®



5'-trifosfato de 2'-desoxi-2'-α-fluoro-β-C-metiluridina

Sovaldi® es el primer fármaco que ha demostrado seguridad y eficacia para tratar ciertos tipos de infección por el HCV sin la necesidad de co-administración de interferón. Sovaldi® es el tercer fármaco con la designación de terapia de avance que recibe aprobación por la FDA.

En 2014, la FDA de los Estados Unidos aprobó el fármaco Harvoni® (ledipasvir, un inhibidor de NS5A, y Sofosbuvir) para tratar la infección crónica por el genotipo 1 del virus de la hepatitis C. Harvoni® es la primera píldora de combinación aprobada para tratar la infección crónica por el genotipo 1 del virus de la hepatitis C. Es también el primer régimen aprobado que no requiere administración con interferón o ribavirina. Además, la FDA aprobó el fármaco simeprevir (Olysio™) en combinación con Sofosbuvir (Sovaldi®) como un tratamiento una vez al día, todo oral, con interferón y libre de ribavirina, para adultos con infección por el genotipo 1 del HCV.

La FDA de los Estados Unidos aprobó también en 2014 VIEKIRA Pak™ de AbbVie, un empaque de píldoras múltiples que contiene dasabuvir (un inhibidor de la polimerasa NS5B no de nucleósido), ombitasvir (un inhibidor de NS5A), paritaprevir (un inhibidor de NS3/4A) y ritonavir. El empaque VIEKIRA Pak™ puede usarse con o sin ribavirina para el tratamiento de los pacientes infectados por el genotipo 1 del HCV, incluyendo pacientes con cirrosis compensada. VIEKIRA Pak™ no requiere co-terapia con interferón.

En Julio de 2015, la FDA de los Estados Unidos aprobó a Technivie™ y Daklinza™ para el tratamiento del genotipo 4 del HCV y el genotipo 3 del HCV, respectivamente. Technivie™ (Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir) fue aprobado para su uso en combinación con ribavirina para el tratamiento del genotipo 4 del HCV en pacientes sin cicatrización y cirrosis, y es la primera opción para los pacientes infectados con el HCV-4 que no requieren co-administración con interferón. Daklinza™ fue aprobado para su uso con Sovaldi® para el tratamiento de las infecciones por el genotipo 3 del HCV. Daklinza™ es el primer fármaco que ha demostrado seguridad y eficacia en el tratamiento del genotipo 3 del HCV sin necesidad de co-administración de interferón o ribavirina.

En Octubre de 2015, la FDA de los Estados Unidos advirtió que los tratamientos del HCV Viekira Pak y Technivie pueden causar daño hepático grave, principalmente en los pacientes con enfermedad hepática avanzada subyacente, y requieren que información adicional acerca de la seguridad sea añadida a la etiqueta.

Otras terapias actuales aprobadas para el HCV incluyen interferón alfa-2b o interferón alfa-2b pegilado (Pegintron®), el cual puede administrarse con ribavirina (Rebetol®), NS3/4A telaprevir (Incivek®, Vertex y Johnson & Johnson), boceprevir (Victrelis™, Merck), simeprevir (Olysio™, Johnson & Johnson), paritaprevir (AbbVie), Ombitasvir (AbbVie), (NNI) dasabuvir (ABT-333) y Zepatier™ de Merck (una combinación de una sola tableta de los dos fármacos grazoprevir y elbasvir).

Inhibidores adicionales de la polimerasa NS5B están actualmente en desarrollo. Merck está desarrollando el profármaco de nucleótidos de uridina MK-3682 (anteriormente Idenix IDX21437). El fármaco está actualmente en pruebas de combinación de fase II.

Patentes de los Estados Unidos y solicitudes de WO que describen inhibidores de polimerasa de nucleósidos para el tratamiento de Flaviviridae, incluyendo el HCV, incluyen las presentadas por Idenix Pharmaceuticals (6,812,219; 6,914,054; 7,105,493; 7,138,376; 7,148,206; 7,157,441; 7,163,929; 7,169,766; 7,192,936; 7,365,057; 7,384,924; 7,456,155; 7,547,704; 7,582,618; 7,608,597; 7,608,600; 7,625,875; 7,635,689; 7,662,798; 7,824,851; 7,902,202; 7,932,240; 7,951,789; 8,193,372; 8,299,038; 8,343,937; 8,362,068; 8,507,460; 8,637,475; 8,674,085; 8,680,071; 8,691,788; 8,742,101; 8,951,985; 9,109,001; 9,243,025; US2016/0002281; US2013/0064794; WO/2015/095305; WO/2015/081133; WO/2015/061683; WO/2013/177219;

WO/2013/039920; WO/2014/137930; WO/2014/052638; WO/2012/154321); Merck (6,777,395; 7,105,499; 7,125,855; 7,202,224; 7,323,449; 7,339,054; 7,534,767; 7,632,821; 7,879,815; 8,071,568; 8,148,349; 8,470,834; 8,481,712; 8,541,434; 8,697,694; 8,715,638; 9,061,041; 9,156,872 y WO/2013/009737); Universidad Emory (6,348,587; 6,911,424; 7,307,065; 7,495,006; 7,662,938; 7,772,208; 8,114,994; 8,168,583; 8,609,627; US 2014/0212382; y WO2014/1244430); Gilead Sciences/Pharmasset Inc. (7,842,672; 7,973,013; 8,008,264; 8,012,941; 8,012,942; 8,318,682; 8,324,179; 8,415,308; 8,455,451; 8,563,530; 8,841,275; 8,853,171; 8,871,785; 8,877,733; 8,889,159; 8,906,880; 8,912,321; 8,957,045; 8,957,046; 9,045,520; 9,085,573; 9,090,642; y 9,139,604) y (6,908,924; 6,949,522; 7,094,770; 7,211,570; 7,429,572; 7,601,820; 7,638,502; 7,718,790; 7,772,208; RE42,015; 7,919,247; 7,964,580; 8,093,380; 8,114,997; 8,173,621; 8,334,270; 8,415,322; 8,481,713; 8,492,539; 8,551,973; 8,580,765; 8,618,076; 8,629,263; 8,633,309; 8,642,756; 8,716,262; 8,716,263; 8,735,345; 8,735,372; 8,735,569; 8,759,510 y 8,765,710); Hoffman La-Roche (6,660,721); Roche (6,784,166; 7,608,599; 7,608,601 y 8,071,567); Alios BioPharma Inc. (8,895,723; 8,877,731; 8,871,737; 8,846,896; 8,772,474; 8,980,865; 9,012,427; US 2015/0105341; US 2015/0011497; US 2010/0249068; US 2012/0070411; WO 2015/054465; WO 2014/209979; WO 2014/100505; WO 2014/100498; WO 2013/142159; WO 2013/142157; WO 2013/096680; WO 2013/088155; WO 2010/108135); Enanta Pharmaceuticals (US 8,575,119; 8,846,638; 9,085,599; WO 2013/044030; WO 2012/125900); Biota (7,268,119; 7,285,658; 7,713,941; 8,119,607; 8,415,309; 8,501,699 y 8,802,840); Biocryst Pharmaceuticals (7,388,002; 7,429,571; 7,514,410; 7,560,434; 7,994,139; 8,133,870; 8,163,703; 8,242,085 y 8,440,813); Alia Chem, LLC (8,889,701 y WO 2015/053662); Inhibitex (8,759,318 y WO/2012/092484); Janssen Products (8,399,429; 8,431,588; 8,481,510; 8,552,021; 8,933,052; 9,006,29 y 9,012,428); Fundación de la Universidad de Georgia (6,348,587; 7,307,065; 7,662,938; 8,168,583; 8,673,926; 8,816,074; 8,921,384 y 8,946,244), RFS Pharma, LLC (8,895,531; 8,859,595; 8,815,829; 8,609,627; 7,560,550; US 2014/0066395; US 2014/0235566; US 2010/0279969; WO/2010/091386 y WO 2012/158811); University College Cardiff Consultants Limited (WO/2014/076490; WO 2010/081082; WO/2008/062206); Achillion Pharmaceuticals, Inc. (WO/2014/169278 y WO 2014/169280); Cocystal Pharma, Inc. (US 9,173,893); Katholieke Universiteit Leuven (WO 2015/158913); Catabasis (WO 2013/090420); y the Reagents of the University of Minnesota (WO 2006/004637).

Sin embargo, sigue habiendo una fuerte necesidad médica por desarrollar terapias anti-HCV que sean seguras, efectivas y bien toleradas. La necesidad se acentúa por la expectativa de la resistencia a los fármacos. Antivirales de acción directa más potentes, podrían acortar significativamente la duración del tratamiento, y mejorar las tasas de acatamiento y de SVR por los pacientes infectados con todos los genotipos del HCV.

Es por lo tanto un objetivo de la presente invención proveer compuestos, composiciones farmacéuticas, y métodos y usos para tratar y/o prevenir las infecciones del HCV.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I, fórmula II, fórmula III, fórmula IV, fórmula V, fórmula VI, fórmula VII e incluyendo los nucleótidos de purina (mono- o di-metil) β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -C-N⁶-sustituídos, son altamente activos contra el HCV cuando se administran en una cantidad efectiva a un hospedero en necesidad de los mismos. El hospedero puede ser un humano o cualquier animal que sufra de la infección viral.

10

Los nucleótidos descritos incluyen aquellos con actividad nanomolar contra el HCV con índices *in vitro* y terapéuticos que van hasta 25,000 o más.

15

Sorprendentemente, los nucleósidos de N⁶-(metil) purina precursores de los compuestos descritos no habían sido desarrollados o descritos específicamente como fármacos candidatos antes de esta invención. Por ejemplo, se reportó en 2010 que la 3'-azido-N⁶-dimetil-2,6-diaminopurina no es desaminada sustancialmente por la adenosina desaminasa por un largo período (120 minutos), y por esa razón había sido considerada como un compuesto inapropiado para derivatizarse como un fármaco (véase, por ejemplo, el documento WO 2010/091386, página 86, y la patente de los Estados Unidos correspondiente 8,609,627).

20

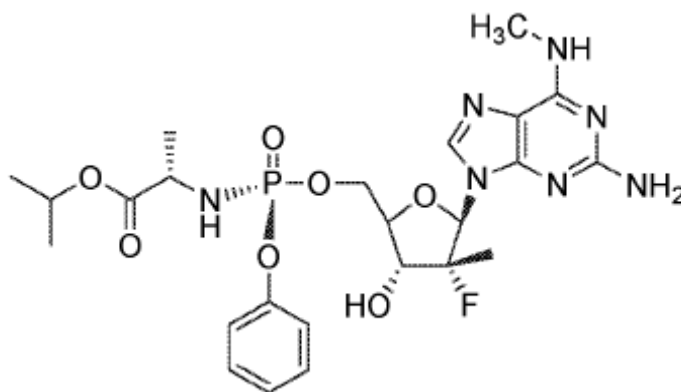
Sin embargo, se ha descubierto ahora que los compuestos de la presente invención son anabolizados hasta un 5-monofosfato de la purina N⁶-sustituída sin N⁶-desaminación sustancial y entonces anabolizada posteriormente en la posición 6 para generar compuestos de trifosfato de guanina activos, de una manera que provee una actividad y un índice terapéutico excepcionales.

25

En particular, se ha descubierto que un profármaco de fosfato 5'-estabilizado o derivado de nucleótido de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-metil-2,6-diaminopurina, así como nucleótido de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-dimetil-2,6-diaminopurina, y otros nucleótidos de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituídos-2-modificados-N⁶-sustituídos como se describe a continuación, son altamente activos contra el HCV. Esto es sorprendente, debido a que la actividad del nucleósido precursor β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-metil-2,6-diaminopurina en una prueba de replicones (EC₅₀ = 15.7 micromolar), indica que no es adecuado para su uso como un fármaco en humanos debido a su actividad insuficiente (en combinación con la referencia WO 2010/091386, página 86, y la patente de los Estados Unidos correspondiente 8,609,627, que sugieren que las N⁶-metil-2,6-diaminopurinas no son desaminadas *in vivo*); sin embargo, el profármaco de fosfato racémico estabilizado (fosforamidato) exhibe una EC₅₀ = 26 nanomolar (nM), en una prueba de replicones, que es por lo menos un incremento de 600 veces en actividad. El (S)-

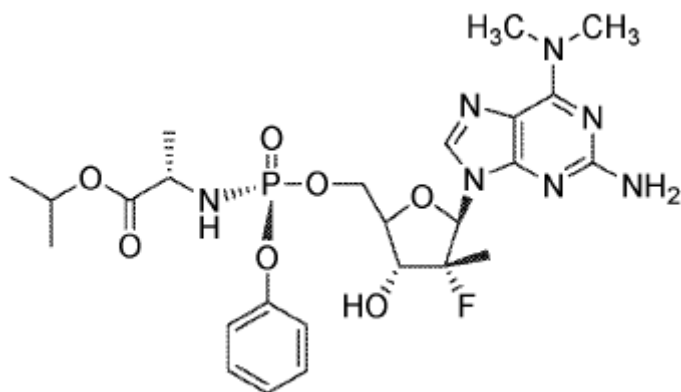
35

fosforamidato correspondiente exhibe una $EC_{50} = 4$ nM, que es por lo menos un incremento de 3,900 veces en actividad; véase la estructura siguiente y el compuesto 5-2 en el cuadro 7. Con una TC_{50} mayor de cien micromolar, el compuesto tiene de esta manera un índice terapéutico mayor de 25,000. Como comparación, Sofosbuvir tiene una $EC_{50} = 53$ nM, una TC_{50} mayor de cien micromolar, y un índice terapéutico mayor de 1920.



Compuesto 5-2 (cuadro 7)

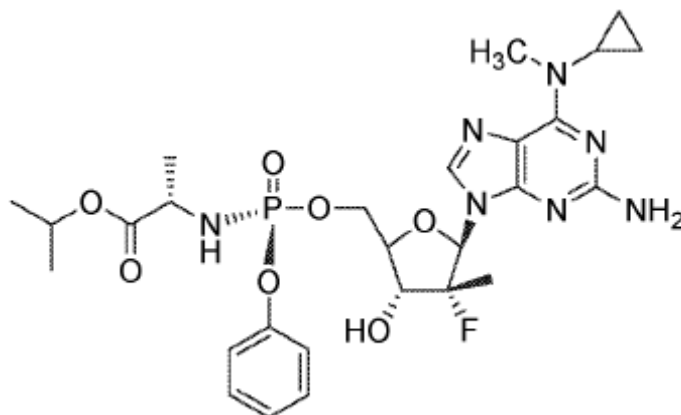
Del mismo modo, la actividad del nucleósido precursor β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-dimetil-2,6-diaminopurina en una prueba de replicones ($EC_{50} = 10.7$ micromolar, " μ M") indica que también no es adecuado para su uso como un fármaco en humanos debido a actividad insuficiente; sin embargo, el profármaco de fosfato racémico estabilizado (fosforamidato) exhibe una $EC_{50} = 12$ nM, en una prueba de replicones, que es un incremento mayor de 890 veces en actividad. El (S)-fosforamidato correspondiente (compuesto 25, cuadro 7) exhibe también una $EC_{50} = 4$ nM, que es un incremento de por lo menos 2,600 veces en actividad; véase la estructura siguiente. Además, el compuesto 25 tiene también un índice terapéutico mayor de 25,000.



10

15

En otro ejemplo, el compuesto (((((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(N-metil-N-ciclopropil-amino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo exhibió una $EC_{50} = 7$ nM, y el (S)-fosforamidato correspondiente exhibió una $EC_{50} = 5$ nM en una prueba de replicones; véase el compuesto 27 en el cuadro 7 y la estructura siguiente:



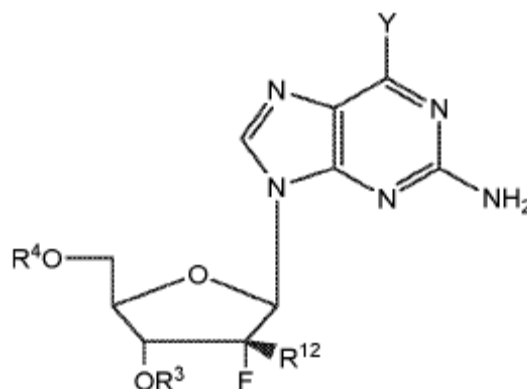
20

25

Como se indicó anteriormente, el metabolismo del nucleósido de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-metil-2,6-diaminopurina como un fosforamidato implica la producción de un 5'-monofosfato y el anabolismo subsiguiente de la base de N⁶-metil-2,6-diaminopurina para generar el nucleósido de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-guanina como el 5'-monofosfato. El monofosfato es entonces anabolizado adicionalmente hasta la especie activa: el 5'-trifosfato. El trifosfato de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-guanina tiene una $IC_{50} = 0.15$ μ M contra la polimerasa NS5B del genotipo 1b del HCV.

30

De esta manera, en una modalidad, la invención es:



Fórmula I

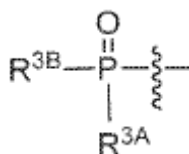
en donde:

Y es NR^1R^2 ;

R^1 es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_5$ (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_5$ (incluyendo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 y CF_2CF_3), alqueno de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino de $\text{C}_2\text{-C}_6$, $-(\text{alquilo de } \text{C}_0\text{-C}_2)(\text{cicloalquilo de } \text{C}_3\text{-C}_6)$, $-(\text{alquilo de } \text{C}_0\text{-C}_2)(\text{heterociclo})$, $-(\text{alquilo de } \text{C}_0\text{-C}_2)(\text{arilo})$, $-(\text{alquilo de } \text{C}_0\text{-C}_2)(\text{heteroarilo})$, $-\text{OR}^{25}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3C}$ (incluyendo $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_5\text{H}_{11}$), $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{3D}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_5$ (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_5$ (incluyendo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 y CF_2CF_3), $-(\text{alquilo de } \text{C}_0\text{-C}_2)(\text{cicloalquilo de } \text{C}_3\text{-C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3C}$ (incluyendo $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_5\text{H}_{11}$), $-(\text{alquilo de } \text{C}_0\text{-C}_2)(\text{arilo})$, $-(\text{alquilo de } \text{C}_0\text{-C}_2)(\text{heterociclo})$, $-(\text{alquilo de } \text{C}_0\text{-C}_2)(\text{heteroarilo})$; y

en donde por lo menos uno de R^1 y R^2 es metilo, CH_2F , CHF_2 o CF_3 ;



R^3 es hidrógeno, , difosfato, trifosfato, un aminoácido enlazado a carbonilo opcionalmente sustituido, o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3C}$;

R^{3A} puede seleccionarse de O^- , OH , un $-\text{O}$ -arilo opcionalmente sustituido, un $-\text{O}$ -heteroarilo opcionalmente sustituido, o un heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^{3B} puede seleccionarse de O^- , OH , un aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido o un éster de aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido;

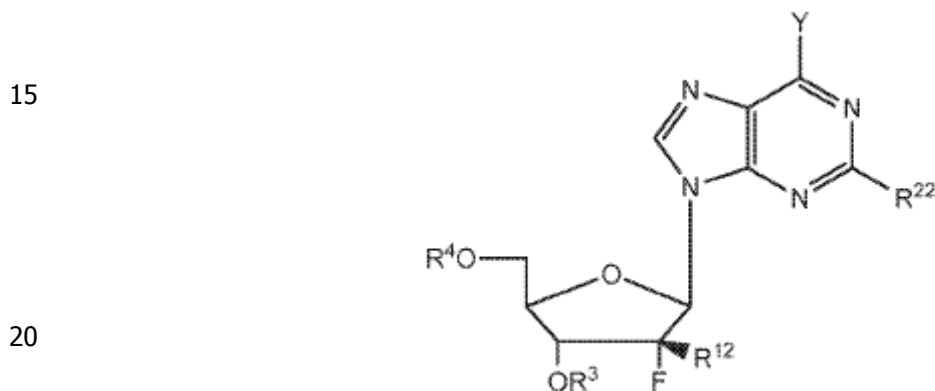
R^{3C} es alquilo, alquenilo, alquinilo, -(cicloalquilo)(C_0-C_2), -(heterociclo)(C_0-C_2), -(arilo)(C_0-C_2), -(heteroarilo)(C_0-C_2), -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-(cicloalquilo)(C_0-C_2), -O-(heterociclo)(C_0-C_2), -O-(arilo)(C_0-C_2) o -O-(heteroarilo)(C_0-C_2), cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

5 R^4 es un monofosfato, difosfato, trifosfato, o un profármaco de fosfato estabilizado que incluye, pero no está limitado a, un fosforamidato, un tiofosforamidato, o cualquier otra porción que sea metabolizada hasta un monofosfato, difosfato o trifosfato *in vivo* en el hospedero humano o animal; o

10 R^3 y R^4 junto con los oxígenos a los que están unidos pueden formar un profármaco 3',5'-cíclico que incluye, pero no está limitado a, un profármaco de fosfato 3',5'-cíclico;

R^{12} es CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 o etinilo.

En una modalidad, la invención es:



Fórmula II

en donde:

Y es NR^1R^2 ;

25 R^1 es alquilo de C_1-C_5 (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de C_1-C_5 (incluyendo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 y CF_2CF_3), alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , -(alquilo de C_0-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo), -(alquilo de C_0-C_2)(arilo), -(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo), - OR^{25} , - $C(O)R^{3C}$ (incluyendo - $C(O)CH_3$, - $C(O)CH_2CH_3$, - $C(O)CH(CH_3)_2$, - $C(O)OCH_3$, - $C(O)OC_2H_5$, - $C(O)OC_3H_7$, - $C(O)OC_4H_9$ y - $C(O)OC_5H_{11}$), - $C(S)R^{3D}$ o - SO_2R^{28} , cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

30

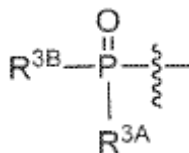
R^2 es hidrógeno, alquilo de C_1-C_5 opcionalmente sustituido (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de C_1-C_5 (incluyendo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 y CF_2CF_3), -(alquilo de C_0-C_2) opcionalmente sustituido (cicloalquilo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2) opcionalmente sustituido (heterociclo), -(alquilo de C_0-C_2)

35

opcionalmente sustituido (arilo), -(alquilo de C₀-C₂) opcionalmente sustituido (heteroarilo), -C(O)R^{3C} (incluyendo -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃-C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC₃H₇, -C(O)OC₄H₉ y -C(O)OC₅H₁₁), -C(S)R^{3D} o -SO₂R^{2B}; y

en donde por lo menos uno de R¹ y R² es metilo, CH₂F, CHF₂ o CF₃;

5



R³ es hidrógeno, , difosfato, trifosfato, un aminoácido enlazado a carbonilo opcionalmente sustituido, o -C(O)R^{3C};

10

R^{3A} puede seleccionarse de O⁻, OH, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, o un heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^{3B} puede seleccionarse de O⁻, OH, un aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido o un éster de aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido;

15

R^{3C} es alquilo, alquenilo, alquinilo, -(cicloalquilo)(C₀-C₂), -(heterociclo)(C₀-C₂), -(arilo)(C₀-C₂), -(heteroarilo)(C₀-C₂), -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-(cicloalquilo)(C₀-C₂), -O-(heterociclo)(C₀-C₂), -O-(arilo)(C₀-C₂), -O-(heteroarilo)(C₀-C₂), -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-(cicloalquilo)(C₀-C₂), -S-(heterociclo)(C₀-C₂), -S-(arilo)(C₀-C₂) o -S-(heteroarilo)(C₀-C₂), cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

20

R^{3D} es alquilo, alquenilo, alquinilo, -(cicloalquilo)(C₀-C₂), -(heterociclo)(C₀-C₂), -(arilo)(C₀-C₂), -(heteroarilo)(C₀-C₂), -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-(cicloalquilo)(C₀-C₂), -O-(heterociclo)(C₀-C₂), -O-(arilo)(C₀-C₂) o -O-(heteroarilo)(C₀-C₂), cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

25

R⁴ es un monofosfato, difosfato, trifosfato, o un profármaco de fosfato estabilizado que incluye, pero no está limitado a, un fosforamidato, un tiofosforamidato, o cualquier otra porción que sea metabolizada hasta un monofosfato, difosfato o trifosfato *in vivo* en el hospedero humano o animal; o

R³ y R⁴ junto con los oxígenos a los que están unidos pueden formar un profármaco 3',5'-cíclico que incluye, pero no está limitado a, un profármaco de fosfato 3',5'-cíclico;

30

R⁵ es alquilo de C₁-C₅ (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de C₁-C₅ (incluyendo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃ y CF₂CF₃), alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, -(alquilo de C₀-C₂)(cicloalquilo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(heterociclo), -(alquilo de C₀-C₂)(arilo), -(alquilo de C₀-C₂)(heteroarilo), -OR²⁵, -C(O)R^{3C} (incluyendo -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃-C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC₃H₇, -C(O)OC₄H₉ y -C(O)OC₅H₁₁), -C(S)R^{3D} o -SO₂R²⁸, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

35

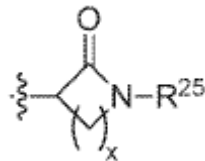
R^6 es hidrógeno, alquilo de C_1 - C_5 opcionalmente sustituido (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de C_1 - C_5 (incluyendo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 y CF_2CF_3), -(alquilo de C_0 - C_2) opcionalmente sustituido (cicloalquilo de C_3 - C_6), -(alquilo de C_0 - C_2) opcionalmente sustituido (heterociclo), -(alquilo de C_0 - C_2) opcionalmente sustituido (arilo), -(alquilo de C_0 - C_2) opcionalmente sustituido (heteroarilo), $-C(O)R^{3C}$ (incluyendo $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)OC_3H_7$, $-C(O)OC_4H_9$ y $-C(O)OC_5H_{11}$), $-C(S)R^{3D}$ o $-SO_2R^{28}$; o

R^5 y R^6 junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

R^{12} es CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 o etinilo;

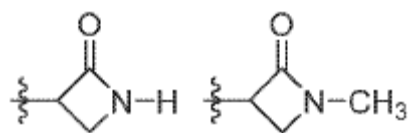
R^{22} es Cl, Br, F, CN, N_3 , alquilo de C_1 - C_6 , alquenilo de C_2 - C_6 , alquinilo de C_2 - C_6 , -(alquilo de C_1 - C_2)(cicloalquilo de C_3 - C_6), -(alquilo de C_0 - C_2)(heterociclo de C_3 - C_6), -(alquilo de C_0 - C_2)(arilo), -(alquilo de C_0 - C_2)(heteroarilo); $-ONHC(=O)OR^{23}$, $-NHOR^{24}$, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-NH(CH_2)_1-4N(R^{26})_2$, $-NHNHR^{26}$, $-N=NR^{27}$, $-NHC(O)NHNHR^{27}$, $-NHC(S)NHNHR^{27}$, $-C(O)NHNHR^{27}$, $-NR^{27}SO_2R^{28}$,

15



$-SO_2NR^{27}R^{29}$, $-C(O)NR^{27}R^{29}$, $-CO_2R^{29}$, $-SO_2R^{29}$, $-P(O)H(OR^{29})$, $-P(O)(OR^{29})(OR^{30})$, $-P(O)(OR^{29})(NR^{29}R^{30})$ o $-NR^5R^6$;

20 por ejemplo incluyendo, pero no limitada a, las siguientes modalidades: cloro, bromo, fluoro, ciano, azido, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, vinilo, alilo, 1-butinilo, 2-butinilo, acetilenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-(CH_2)$ -ciclopropilo, $-(CH_2)$ -ciclobutilo, $-(CH_2)$ -ciclopentilo, $-(CH_2)$ -ciclohexilo, aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, 25 tietano, pirrolidina, tetrahydrofurano, tiolano, pirazolidina, piperidina, oxano, tiano, $-(CH_2)$ -aziridina, $-(CH_2)$ -oxirano, $-(CH_2)$ -tiirano, $-(CH_2)$ -azetidina, $-(CH_2)$ -oxetano, $-(CH_2)$ -tietano, $-(CH_2)$ -pirrolidina, $-(CH_2)$ -tetrahydrofurano, $-(CH_2)$ -tiolano, $-(CH_2)$ -pirazolidina, $-(CH_2)$ -piperidina, $-(CH_2)$ -oxano, $-(CH_2)$ -tiano, fenilo, piridilo, $-ONHC(=O)OCH_3$, $-ONHC(=O)OCH_2CH_3$, $-NHOH$, $NHOCH_3$, $-OCH_3$, OC_2H_5 , $-OPh$, OCH_2Ph , $-SCH_3$, $-SC_2H_5$, $-SPh$, SCH_2Ph , $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-NHNH_2$, $-NHNHCH_3$, 30 $N=NH$, $-N=NCH_3$, $-N=NCH_2CH_3$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(S)NHNH_2$, $-C(O)NHNH_2$, $-NHHSO_2CH_3$, $-NHHSO_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2Ph$, $-CO_2CH_2Ph$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2Ph$, $-SO_2CH_2Ph$, $-P(O)H(OH)$,



- 5 -P(O)H(OCH₃), -P(O)(OH)(OH), -P(O)(OH)(OCH₃), -P(O)(OCH₃)(OCH₃), -P(O)(OH)(NH₂), -P(O)(OH)(NHCH₃), -P(O)(OH)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH₃, -NHC(O)CH(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OCH₂CH₃, -NHC(O)OCH(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₂CH₂CH₃, -NHC(O)OCH₂CH₂CH₂CH₃ y -NHC(O)OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃;

R²³ es alquilo de C₁-C₅, -(alquilo de C₀-C₂)(cicloalquilo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(heterociclo), -(alquilo de C₀-C₂)(arilo) o -(alquilo de C₀-C₂)(heteroarilo), cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

- 10 R²⁴ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, -(alquilo de C₁-C₂)(cicloalquilo de C₃-C₆), -(alquilo de C₁-C₂)(heterociclo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(arilo) o -(alquilo de C₀-C₂)(heteroarilo), en donde salvo por el hidrógeno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

- 15 R²⁵ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, -(alquilo de C₀-C₂)(cicloalquilo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(heterociclo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(arilo) o -(alquilo de C₀-C₂)(heteroarilo), en donde salvo por el hidrógeno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

- 20 R²⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, -(alquilo de C₀-C₂)(cicloalquilo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(heterociclo), -(alquilo de C₀-C₂)(arilo) o -(alquilo de C₀-C₂)(heteroarilo), en donde salvo por el hidrógeno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

R²⁷ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₆ opcionalmente sustituido;

- 25 R²⁸ es alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, -(alquilo de C₀-C₂)(cicloalquilo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(heterociclo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(arilo) o -(alquilo de C₀-C₂)(heteroarilo), cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

- 25 R²⁹ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, -(alquilo de C₀-C₂)(cicloalquilo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(heterociclo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(arilo) o -(alquilo de C₀-C₂)(heteroarilo), en donde salvo por el hidrógeno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; o

- 30 R²⁷ y R²⁹ junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

R³⁰ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, -(alquilo de C₀-C₂)(cicloalquilo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(heterociclo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(arilo) o -(alquilo de C₀-C₂)(heteroarilo), en donde salvo por el hidrógeno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; o

- 35 R²⁹ y R³⁰ pueden estar unidos juntos para formar un anillo heterocíclico; y

x es 1, 2 o 3.

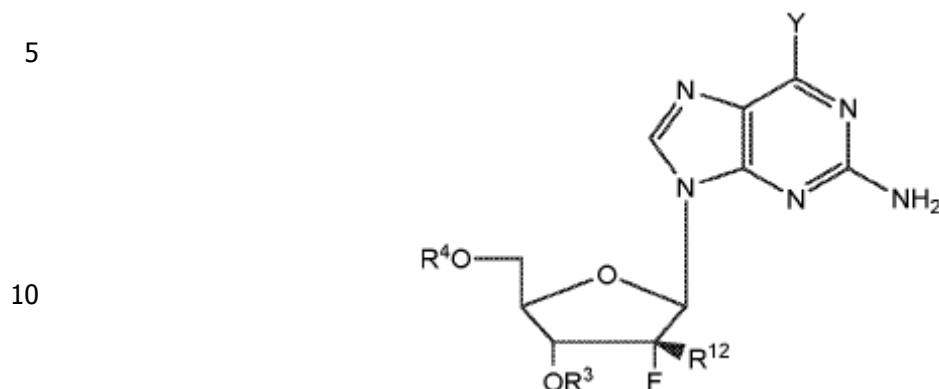
El metabolismo del nucleótido de la β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-dimetil-2,6-diaminopurina implica la formación del trifosfato de nucleósido de la β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-dimetil-2,6-diaminopurina, así como la generación del trifosfato de nucleósido de guanina correspondiente. Véase las Reacciones Químicas 2 y 3.

Los nucleótidos de 2,6-diaminopurina 2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituidos-N⁶-sustituidos pueden ser sustituidos adicionalmente en la posición N² por alquilación o acilados, lo cual puede modificar la lipofilia, la farmacocinética y/o la focalización del nucleótido hacia el hígado. Se ha descubierto que los nucleótidos de 2,6-diaminopurina 2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituidos-N⁶-sustituidos modificados en la posición 2 de la diaminopurina, pueden ser desalquilados o desacilados por las enzimas hepáticas para incrementar aún más la especificidad de los derivados de nucleótidos *in vitro* e *in vivo*, a menos que el grupo N²-amino sea reemplazado completamente por una porción diferente, como se describe en la presente, tal como fluoro. Por ejemplo, el fosforamidato de nucleósido de 2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N²-metil-N⁶-metil-2,6-diaminopurina es desalquilado hasta el fosforamidato de nucleósido de 2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-metil-2,6-diaminopurina cuando es incubado con una fracción S9 de hígado humano *in vitro*, hasta por 60 minutos, y estas condiciones imitan las condiciones *in vivo*. En una modalidad, las modificaciones de N² incrementarán la permeabilidad celular y la focalización hepática.

A pesar del volumen de la literatura y las presentaciones de patentes sobre nucleósidos antivirales, el derivado de fosfato 5'-estabilizado de nucleósido de 2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-metil-2,6-diaminopurina, nucleósido de 2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-dimetil-2,6-diaminopurina, y otros derivados de nucleósidos de purina β -D-2'-D'- α -fluoro-2'- β -C-sustituidos-2-modificados-N⁶-sustituidos como se describe en la presente no han sido descritos específicamente, ni se han descrito sus actividades ventajosas.

A menos que se especifique de otra manera, los compuestos descritos en la presente se proveen en la configuración β -D. Del mismo modo, cuando están en la forma de fosforamidato o tiofosforamidato, la porción de aminoácido puede estar en la configuración L o D. En una modalidad alternativa, los compuestos pueden proveerse en una configuración β -L. Del mismo modo, cualquier grupo sustituyente que exhiba quiralidad puede proveerse en forma racémica, enantiomérica, diastereomérica, o cualquier mezcla de las mismas. En donde un fosforamidato, tiofosforamidato u otro profármaco de fósforo estabilizado en el cual el fósforo exhibe quiralidad se usa como el profármaco de fosfato estabilizado en R⁴, puede proveerse como un derivado de fósforo quiral R o S o una mezcla de los mismos, incluyendo una mezcla racémica. Todas las combinaciones de estas estereoconfiguraciones se incluyen en la invención descrita en la presente.

Por consiguiente, la presente invención incluye un compuesto de fórmula I-VII, o una composición, sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, como se describe en la presente:



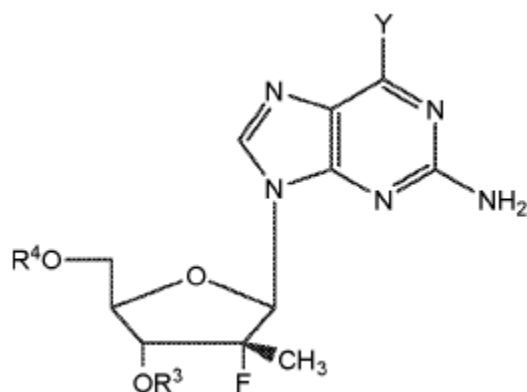
Fórmula I

En una modalidad específica, el nucleósido precursor, es decir, el nucleósido en donde R^4 es hidrógeno y la posición 5' tiene de esta manera un grupo hidroxilo, no es desaminado sustancialmente por la adenosina desaminasa bajo condiciones que imitan el ambiente *in vivo* (por ejemplo, temperatura ambiente y pH fisiológico acuoso), por un período de 7 minutos, 10 minutos, 30 minutos, 60 minutos o 120 minutos. A menos que se indique de otra manera, el período es de 30 minutos. En esta modalidad, el término "no desaminado sustancialmente" significa que el compuesto precursor no es convertido hasta el derivado de guanina correspondiente, o derivado 6-oxo, en una cantidad suficiente para dar un efecto terapéutico *in vivo*.

Los compuestos, métodos y composiciones se proveen para el tratamiento de un hospedero infectado con un HCV mediante la administración de una cantidad efectiva del compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos y composiciones pueden usarse también para tratar condiciones relacionadas, tales como condiciones positivas para anticuerpos y condiciones positivas para antígenos anti-HCV, inflamación crónica del hígado de base viral, cáncer de hígado que resulta de hepatitis C avanzada, cirrosis, hepatitis C crónica o aguda, hepatitis C fulminante, hepatitis C crónica persistente y fatiga de base anti-HCV. El compuesto o las formulaciones que incluyen a los compuestos pueden usarse también profilácticamente para prevenir o restringir la progresión de la enfermedad clínica en individuos que son positivos para anticuerpos o antígenos anti-HCV o que han sido expuestos a la hepatitis C.

En otra modalidad, se describen compuestos de fórmula Ia:



Fórmula Ia

en donde:

Y, R³ y R⁴ son como se definieron anteriormente.

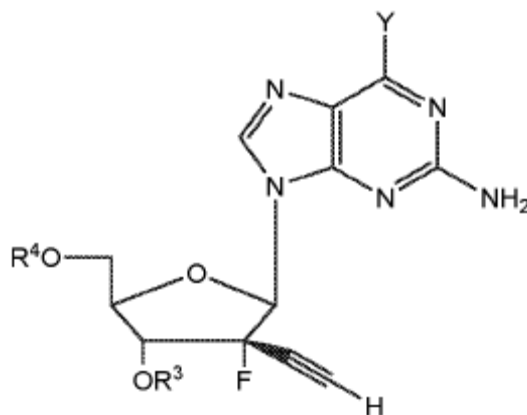
En una modalidad de fórmula Ia, R³ es hidrógeno.

En una modalidad de fórmula Ia, cuando Y es NR¹R², R¹ es metilo y R² es hidrógeno.

En una modalidad de fórmula Ia, cuando Y es NR¹R², R¹ y R² son metilo.

En una modalidad de fórmula Ia, cuando Y es NR¹R², R¹ es metilo y R² es ciclopropilo.

En otra modalidad, se describen compuestos de fórmula Ib:



Fórmula Ib

en donde:

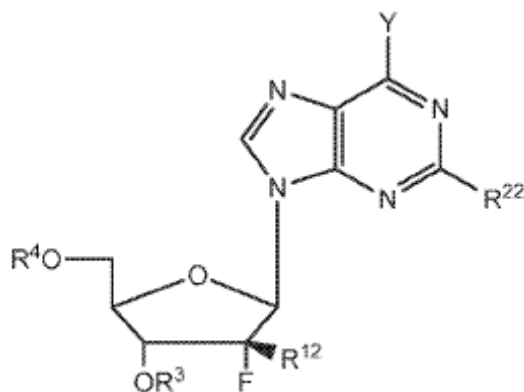
Y, R³ y R⁴ son como se definieron anteriormente.

En una modalidad de fórmula Ib, R³ es hidrógeno.

En una modalidad de fórmula Ib, cuando Y es NR¹R², R¹ es metilo y R² es hidrógeno.

En una modalidad de fórmula Ib, cuando Y es NR¹R², R¹ y R² son metilo.

En una modalidad, se describen compuestos de fórmula II:

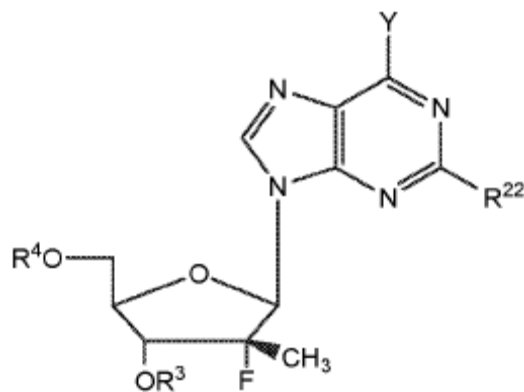


Fórmula II

en donde:

Y, R³, R⁴, R¹² y R²² son como se definieron anteriormente.

En otra modalidad, se describen compuestos de fórmula IIa:

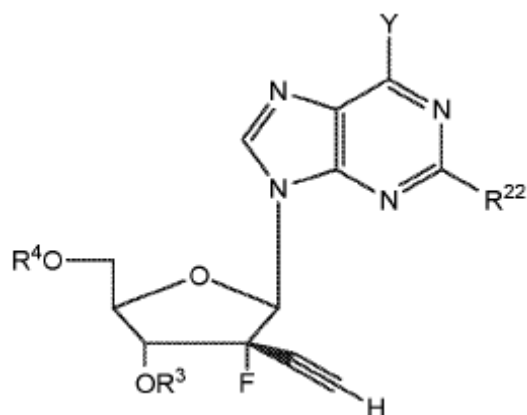


Fórmula IIa

en donde:

Y, R³, R⁴ y R²² son como se definieron anteriormente.

En otra modalidad, se describen compuestos de fórmula IIb:

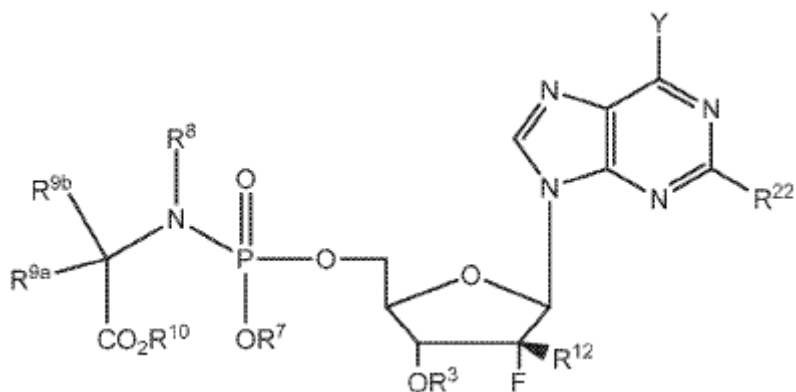


Fórmula IIb

en donde:

Y, R³, R⁴ y R²² son como se definieron anteriormente.

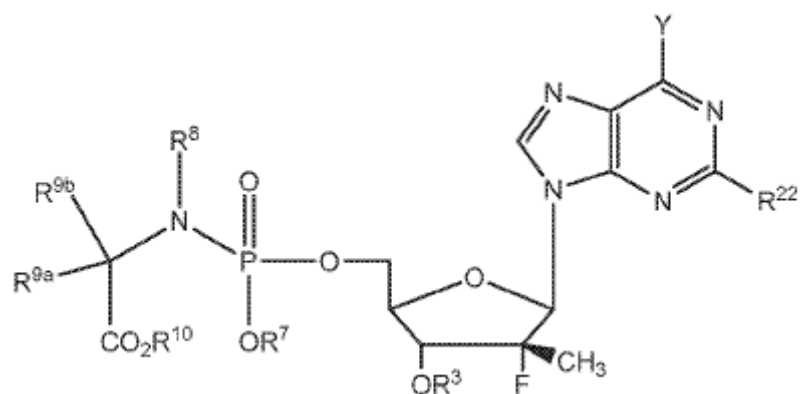
En una modalidad, se describen compuestos de fórmula III:



Fórmula III

en donde las variables Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰, R¹² y R²² se describen en la presente.

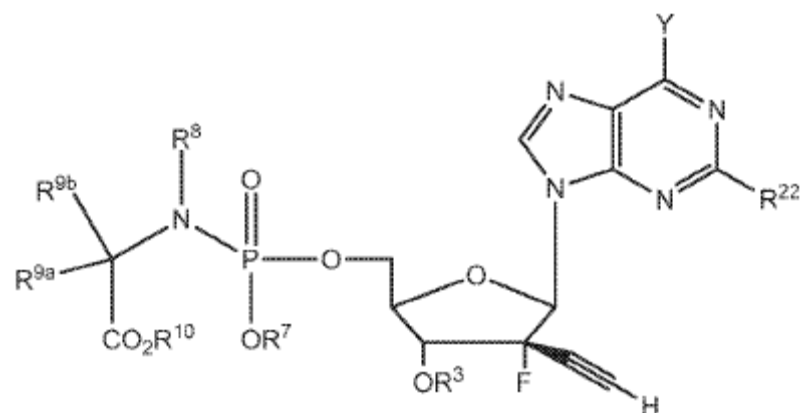
En una modalidad, se describen compuestos de fórmula IV:



Fórmula IV

en donde las variables Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰ y R²² se describen en la presente.

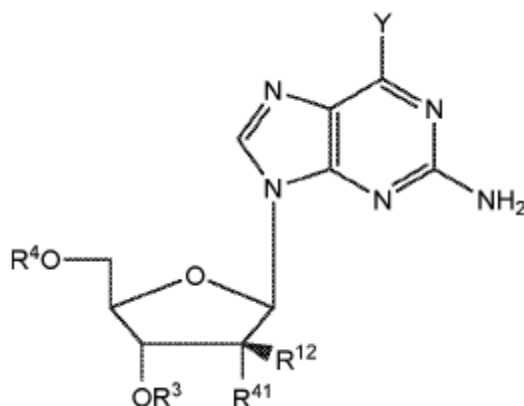
En una modalidad, se describen compuestos de fórmula V:



Fórmula V

en donde las variables Y, R³, R⁷, R⁸, R^{9a}, R^{9b}, R¹⁰ y R²² se describen en la presente.

En una modalidad, se describen compuestos de fórmula VI:

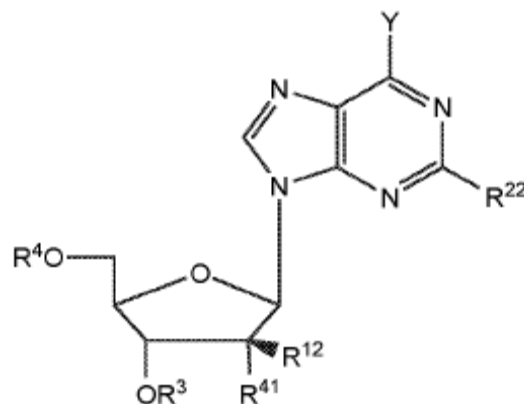


Fórmula VI

en donde:

R^{41} es halógeno (en particular F o Cl), OR^3 , N_3 , NH_2 o CN ; y las variables Y, R^3 , R^4 y R^{12} se describen en la presente.

En una modalidad, se describen compuestos de fórmula VII:



Fórmula VII

en donde las variables Y, R^3 , R^4 , R^{12} y R^{41} se describen en la presente.

El fósforo en cualquiera de las fórmulas anteriores puede ser quiral, y de esta manera puede proveerse como un enantiómero R o S o mezcla de los mismos, incluyendo una mezcla racémica.

El compuesto 5 se separó en los compuestos enantiómeros 5-1 y 5-2. El compuesto 5-2 se preparó también por síntesis quiral y se le asignó el compuesto 24.

En una modalidad, los compuestos, métodos y composiciones se proveen para el tratamiento de un hospedero infectado con o expuesto a la hepatitis C, como se describe en la presente. Los compuestos de la invención pueden administrarse en una cantidad efectiva solos o en

combinación con otro fármaco anti-HCV, para tratar al hospedero infectado. En ciertas modalidades, es útil administrar una combinación de fármacos que modulen la misma vía o una vía diferente o inhiban un objetivo diferente en el virus. Puesto que los nucleótidos de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituidos-2-modificados-N⁶-sustituidos descritos son inhibidores de la polimerasa NS5B, puede ser útil administrar el compuesto a un hospedero en combinación con un inhibidor de proteasa, tal como un inhibidor de la proteasa NS3/4A (por ejemplo, telaprevir (Incivek®), boceprevir (Victrelis™), simeprevir (Olysio™) o paritaprevir), o un inhibidor de NS5A (por ejemplo, Ombitasvir). Los compuestos de la invención pueden administrarse también en combinación con un inhibidor de la polimerasa NS5B estructuralmente diferente, tal como otro compuesto descrito en la presente o más adelante, incluyendo Sovaldi® de Gilead. Los compuestos de la invención pueden administrarse también en combinación con interferón alfa-2a, el cual puede ser pegilado o de otra manera modificado, y/o ribavirina.

Los nucleótidos de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituidos-2-modificados-N⁶-sustituidos de la invención se administran típicamente por vía oral, por ejemplo, en forma de píldoras o tabletas, pero pueden administrarse por medio de alguna otra vía que el médico tratante considere apropiado, incluso por medio de la vía intravenosa, transdérmica, subcutánea, tópica o parenteral, u otra vía adecuada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

20

La figura 1 es un cromatograma de muestra de una prueba semi-preparativa que ilustra la separación de los estereoisómeros del compuesto 5 usando una columna Phenominex Luna como se describe en el ejemplo 9. El eje y se muestra en mAU, y el eje x se mide en minutos.

La figura 2 es una gráfica de las curvas de inhibición de la replicación del HCV para el compuesto 5-2 (cuadro 7) y Sofosbuvir. El compuesto 5-2 tiene una EC₅₀ = 4 nM, una TC₅₀ mayor de cien micromolar, y un índice terapéutico mayor de 25,000. Sofosbuvir tiene una EC₅₀ = 53 nM, una TC₅₀ mayor de cien micromolar, y un índice terapéutico mayor de 1,920. El eje y es el por ciento de control del virus, y el eje x es la concentración de fármaco en μ M.

La figura 3 es una gráfica de las curvas de inhibición de la replicación del HCV para el compuesto 25 (cuadro 7) y Sofosbuvir. Como se describe en el ejemplo 27, el compuesto 25 tiene una EC₅₀ = 4 nM, una TC₅₀ mayor de 100 μ M, y un índice terapéutico mayor de 25,000. Sofosbuvir tiene una EC₅₀ = 53 nM, una TC₅₀ mayor de cien micromolar, y un índice terapéutico mayor que 1,920. El eje y es el por ciento de control del virus, y el eje x es la concentración de fármaco en μ M.

La figura 4 es una comparación intra-prueba de la actividad anti-HCV para los compuestos 5-2, 25, 27 (cuadro 7) y Sofosbuvir. El eje y es el por ciento de control del virus, y el eje x es la concentración de fármaco en μM . Véase el ejemplo 27.

La figura 5 es una gráfica que muestra la estabilidad de los compuestos 5-2: el N²-acetato del compuesto 5-2, el N²-butirato del compuesto 5-2; el derivado de N²-metilo del compuesto 5-2; y el N²-n-pentilcarbamato del compuesto 5-2 en sangre humana. El eje x es el tiempo de incubación medido en minutos, y el eje y es la medición del por ciento del compuesto precursor restante.

La figura 6 es una gráfica que muestra el curso de tiempo de la desalquilación *in vitro* del fosforamidato de nucleósido de 2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N²-metil-N⁶-metil-2,6-diaminopurina a fosforamidato de nucleósido de 2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-metil-2,6-diaminopurina en presencia de una fracción S9 de hígado humano. El eje x se mide en minutos, y el eje y es la medición de la concentración del compuesto restante en nM.

La figura 7 es una gráfica que muestra la estabilidad de los compuestos 5-2: el N²-acetato del compuesto 5-2, el N²-butirato del compuesto 5-2; el derivado de N²-metilo del compuesto 5-2; y el N²-n-pentilcarbamato del compuesto 5-2 en presencia de una fracción S9 de hígado humano. El eje x se mide en minutos, y el eje y es la medición del por ciento del compuesto restante.

La figura 8 muestra los metabolitos del compuesto 25 predominantes generados en hepatocitos humanos. El eje x es el tiempo de incubación en horas. El eje y es la concentración intracelular en pmoles/ 10^6 células. Véase el ejemplo 33.

La figura 9 muestra los metabolitos del compuesto 27 predominantes generados en hepatocitos humanos. El eje x es el tiempo de incubación en horas. El eje y es la concentración intracelular en pmoles/ 10^6 células. Véase el ejemplo 33.

La figura 10 muestra los metabolitos del compuesto 5-2 predominantes generados en hepatocitos humanos. El eje x es el tiempo de incubación en horas. El eje y es la concentración intracelular en pmoles/ 10^6 células. Véase el ejemplo 33.

La figura 11 es una gráfica que muestra las vías de activación para los compuestos 25, 27 y 5-2. Como puede verse, los compuestos 25, 27 y 5-2 son convertidos hasta sus análogos de monofosfato correspondientes que son metabolizados posteriormente hasta un análogo de MP común: el monofosfato de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-guanina. El monofosfato es entonces fosforilado paso a paso hasta el trifosfato activo: trifosfato de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-guanina. Véase el ejemplo 33.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención descrita en la presente es un compuesto, método y composición para el tratamiento de infecciones en o la exposición a humanos y otros animales hospederos del HCV, que incluyen la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I-VII como se describe en la presente o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de esta invención poseen actividad antiviral, o son metabolizados hasta un compuesto que exhibe dicha actividad.

Los compuestos y composiciones pueden usarse también para tratar condiciones relacionadas con, o que ocurren como resultado de, una exposición viral al HCV. Por ejemplo, el compuesto activo puede usarse para tratar condiciones positivas para los anticuerpos del HCV y condiciones positivas para los antígenos del HCV, inflamación crónica del hígado de base viral, cáncer de hígado que resulta de hepatitis C avanzada, cirrosis, hepatitis C aguda, hepatitis C fulminante, hepatitis C crónica persistente y fatiga de base anti-HCV. En una modalidad, los compuestos o formulaciones que incluyen los compuestos pueden usarse también profilácticamente para prevenir o retardar la progresión de la enfermedad clínica en individuos que son positivos para los anticuerpos del HCV o positivos para los antígenos del HCV o que han sido expuestos a la hepatitis C.

En particular, se ha descubierto que un profármaco de fosfato 5'-estabilizado o derivado de nucleótidos de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-metil-2,6-diaminopurina, así como nucleótidos de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-dimetil-2,6-diaminopurina, y otros nucleótidos de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituidos-2-modificados-N⁶-sustituidos como se describe a continuación, son altamente activos contra el HCV. Esto es sorprendente, debido a que la actividad del nucleósido precursor β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-metil-2,6-diaminopurina en una prueba de replicones (EC_{50} = 15.7 micromolar), indica que no es adecuado para su uso como un fármaco en humanos debido a su actividad insuficiente; sin embargo, el profármaco de fosfato estabilizado (fosforamidato) exhibe una EC_{50} = 26 nanomolar (nM), en una prueba de replicones, que es por lo menos un incremento de 870 veces en actividad. Del mismo modo, la actividad del nucleósido precursor β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-dimetil-2,6-diaminopurina en una prueba de replicones (EC_{50} = 10.7 micromolar, " μ M"), indica que tampoco es adecuado para su uso como un fármaco en humanos debido a su actividad insuficiente; sin embargo, el profármaco de fosfato estabilizado (fosforamidato) exhibe una EC_{50} = 12 nanomolar, ("nM"), en una prueba de replicones, que es un incremento de más de 1,300 veces en actividad.

A pesar del volumen de la literatura y las presentaciones de patentes sobre nucleósidos antivirales, el derivado de fosfato 5'-estabilizado de nucleótidos de β -D-2'-desoxi-2'- α -

fluoro-2'- β -metil-N⁶-metil-2,6-diaminopurina, así como nucleótidos de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-dimetil-2,6-diaminopurina y otros nucleótidos de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituidos-2-modificados-N⁶-sustituidos, no se ha descrito específicamente.

A menos que se especifique de otra manera, los compuestos descritos en la presente se proveen en la configuración β -D. En una modalidad alternativa, los compuestos pueden proveerse en una configuración β -L. Del mismo modo, cualquier grupo sustituyente que exhiba quiralidad puede proveerse en forma racémica, enantiomérica o diastereomérica, o cualquier mezcla de las mismas. En donde un fosforamidato, tiofosforamidato u otro profármaco de fósforo estabilizado en el cual el fósforo exhibe quiralidad se usa como el profármaco de fosfato R⁴ estabilizado, puede proveerse como un derivado de fósforo quiral R o S o una mezcla de los mismos, incluyendo una mezcla racémica. El aminoácido del fosforamidato o tiofosforamidato pueden estar en la configuración D o L, o una mezcla de los mismos, incluyendo una mezcla racémica. Todas las combinaciones de estas estereoconfiguraciones se incluyen en la invención descrita en la presente.

La presente invención incluye las siguientes características:

(a) compuestos de fórmulas I-VII como se describe en la presente, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos;

(b) compuestos de fórmulas I-VII como se describe en la presente, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento o profilaxis de una infección por el virus de la hepatitis C;

(c) el uso de los compuestos de fórmulas I-VII, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C;

(d) un método para fabricar un medicamento destinado para su uso terapéutico para tratar una infección por el virus de la hepatitis C, caracterizado porque un compuesto de fórmulas I-VII como se describe en la presente, se usa en la fabricación;

(e) una formulación farmacéutica que comprende una cantidad efectiva para tratar un hospedero, de compuestos de las fórmulas I-VII o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

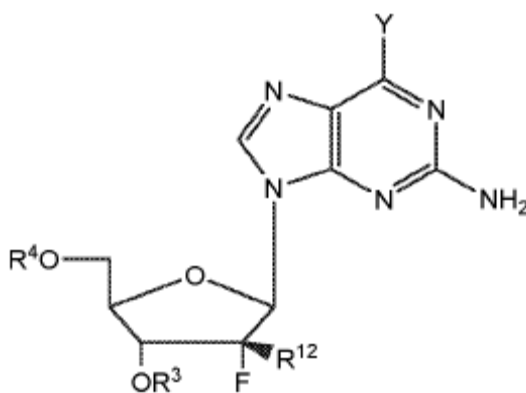
(f) compuestos de fórmulas I-VII como se describe en la presente, sustancialmente en ausencia de estereoisómeros del compuesto descrito, o sustancialmente aislados de otras entidades químicas; y

(g) procedimientos para la preparación de productos terapéuticos que contienen una cantidad efectiva de un compuesto de fórmulas I-VII, tal como se describe en la presente.

I. Nucleótidos de purina 2'-desoxi-2'-α-fluoro-2'-β-C-sustituidos-2-modificados-N⁶-sustituidos de la invención

Los compuestos activos de la invención son aquellos representados, por ejemplo, en la fórmula I, la cual puede proveerse en una composición, sal o profármaco farmacéuticamente

5 aceptable de los mismos:



Fórmula I

en donde:

Y es NR¹R²;

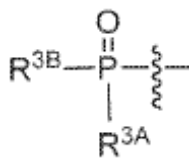
R¹ es alquilo de C₁-C₅ (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de C₁-C₅ (incluyendo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, CF₂CH₃ y CF₂CF₃), alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, -(alquilo de C₀-C₂)(cicloalquilo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(heterociclo), -(alquilo de C₀-C₂)(arilo), -(alquilo de C₀-C₂)(heteroarilo), -OR²⁵, -C(O)R^{3C} (incluyendo -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃-C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC₃H₇, -C(O)OC₄H₉ y -C(O)OC₅H₁₁), -C(S)R^{3D} o -SO₂R²⁸, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente

25 sustituido;

R² es hidrógeno, alquilo de C₁-C₅ opcionalmente sustituido (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de C₁-C₅ (incluyendo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃ y CF₂CF₃), -(alquilo de C₀-C₂) opcionalmente sustituido(cicloalquilo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂) opcionalmente sustituido(heterociclo), -(alquilo de C₀-C₂) opcionalmente sustituido(arilo), -(alquilo de C₀-C₂) opcionalmente sustituido(heteroarilo), -C(O)R^{3C} (incluyendo -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃-C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC₃H₇, -C(O)OC₄H₉ y -C(O)OC₅H₁₁), -C(S)R^{3D} o -SO₂R²⁸; y

30

en donde por lo menos uno de R¹ y R² es metilo, CH₂F, CHF₂ o CF₃;



5 R^3 es hidrógeno, , difosfato, trifosfato, un aminoácido enlazado a carbonilo opcionalmente sustituido, o $-C(O)R^{3C}$;

R^{3A} puede seleccionarse de O^- , OH, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, o un heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^{3B} puede seleccionarse de O^- , OH, un aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido o un éster de aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido;

10 R^{3C} es alquilo, alquenilo, alquinilo, $-(\text{cicloalquilo})(C_0-C_2)$, $-(\text{heterociclo})(C_0-C_2)$, $-(\text{arilo})(C_0-C_2)$, $-(\text{heteroarilo})(C_0-C_2)$, -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O- $-(\text{cicloalquilo})(C_0-C_2)$, -O- $-(\text{heterociclo})(C_0-C_2)$, -O- $-(\text{arilo})(C_0-C_2)$ o -O- $-(\text{heteroarilo})(C_0-C_2)$, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

15 R^4 es un monofosfato, difosfato, trifosfato, o un profármaco de fosfato estabilizado que incluye, pero no está limitado a, un fosforamidato, un tiofosforamidato, o cualquier otra porción que sea metabolizada hasta un monofosfato, difosfato o trifosfato *in vivo* en el hospedero humano o animal; o

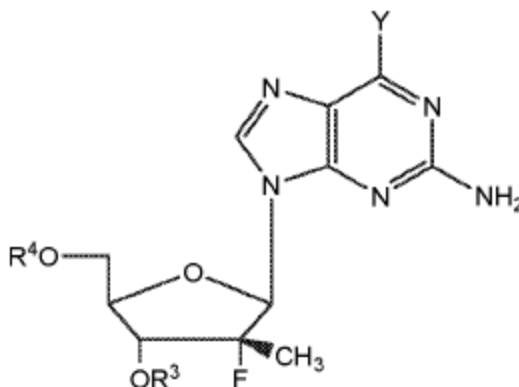
R^3 y R^4 junto con los oxígenos a los que están unidos pueden formar un profármaco 3',5'-cíclico que incluye, pero no está limitado a, un profármaco de fosfato 3',5'-cíclico;

20 R^{12} es CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 o etinilo.

Un profármaco de fosfato estabilizado es cualquier porción que puede suministrar un mono-, di- o tri-fosfato.

En otra modalidad, se describen compuestos de fórmula Ia:

25



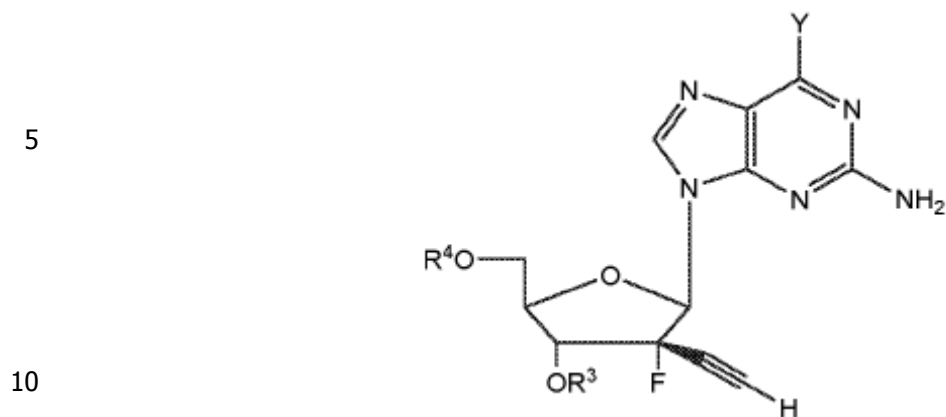
30

Fórmula Ia

en donde:

35 Y, R^3 y R^4 son como se definieron anteriormente.

En otra modalidad, se describen compuestos de fórmula Ib:

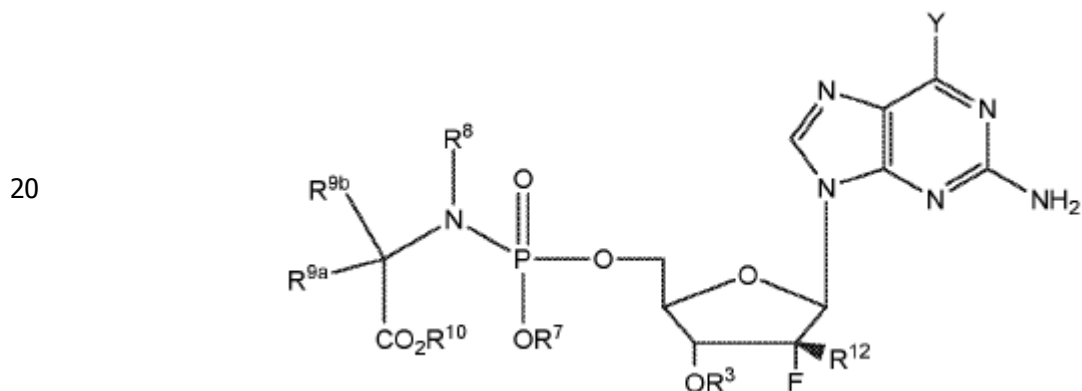


Fórmula Ib

en donde:

Y, R³ y R⁴ son como se definieron anteriormente.

15 En otra modalidad, el compuesto es de conformidad con la fórmula Ic:



Fórmula Ic

en donde:

30 R⁷ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆; cicloalquilo de C₃₋₇; heteroarilo, heterocíclico o arilo que incluye, pero no está limitado a, fenilo o naftilo, en donde el fenilo o el naftilo son opcionalmente sustituidos con alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, alcoxi de C₁₋₆, F, Cl, Br, I, nitro, ciano, haloalquilo de C₁₋₆, -N(R⁷)₂, acilamino de C₁₋₆, NHSO₂alquilo de C₁₋₆, -SO₂N(R⁷)₂, COR⁷ⁿ y -SO₂alquilo de C₁₋₆; (R⁷ es independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆; R⁷ⁿ es -OR¹¹ o -N(R⁷)₂);

35 R⁸ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o R^{9a} o R^{9b} y R⁸ juntos son (CH₂)_n, a fin de formar un anillo cíclico que incluye los átomos de N y C adyacentes; en donde n es de 2 a 4;

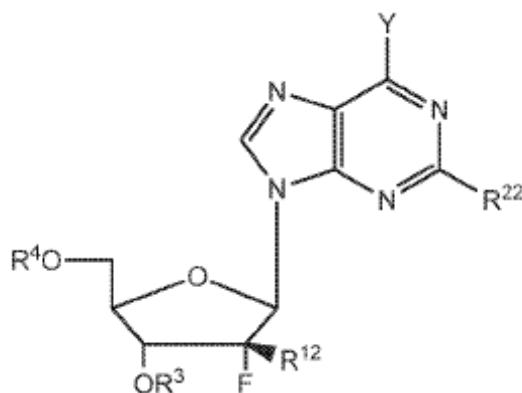
R^{9a} y R^{9b} (i) se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo, $-(CH_2)_c(NR^{9'})_2$, hidroxialquilo de C_{1-6} , $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2S(O)(Me)$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1H-indol-3-il)metilo, (1H-imidazol-4-il)metilo, $-(CH_2)_cCOR^{9''}$, arilo y aril(alquilo de C_{1-3})-, los grupos arilo pueden ser opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halógeno, nitro y ciano; (ii) R^{9a} y R^{9b} son ambos alquilo de C_{1-6} ; (iii) R^{9a} y R^{9b} son juntos $(CH_2)_r$ a fin de formar un anillo de espiro; (iv) R^{9a} es hidrógeno y R^{9b} y R^8 son juntos $(CH_2)_n$, a fin de formar un anillo cíclico que incluye los átomos de N y C adyacentes; (v) R^{9b} es hidrógeno y R^{9a} y R^8 son juntos $(CH_2)_n$, a fin de formar un anillo cíclico que incluye los átomos de N y C adyacentes, en donde c es de 1 a 6, n es de 2 a 4, r es de 2 a 5, y en donde $R^{9'}$ es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6} y $R^{9''}$ es $-OR^{11}$ o $-N(R^{11'})_2$; (vi) R^{9a} es hidrógeno y R^{9b} es hidrógeno, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -indol-3-ilo, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -imidazol-4-ilo, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH o cicloalquilo inferior; o (vii) R^{9a} es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -indol-3-ilo, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -imidazol-4-ilo, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH o cicloalquilo inferior, y R^{9b} es hidrógeno;

R^{10} es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con un alcoxi, di(alquilo inferior)-amino o halógeno, haloalquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , heterocicloalquilo, aminoacilo, arilo tal como fenilo, heteroarilo tal como piridinilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido;

R^{11} es un alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquino de C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alqueno de C_{2-6} opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido que incluye, pero no está limitado a, $C(O)$ (alquilo de C_{1-6}); y

Y , R^3 y R^{12} son como se definen en la presente.

En una modalidad, se describen compuestos de fórmula II:



Fórmula II

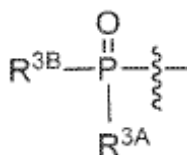
en donde:

Y es NR^1R^2 ;

R^1 es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_5$ (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_5$ (incluyendo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 y CF_2CF_3), alqueno de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino de $\text{C}_2\text{-C}_6$, $-(\text{alquilo de } \text{C}_0\text{-C}_2)(\text{cicloalquilo de } \text{C}_3\text{-C}_6)$, $-(\text{alquilo de } \text{C}_0\text{-C}_2)(\text{heterociclo})$, $-(\text{alquilo de } \text{C}_0\text{-C}_2)(\text{arilo})$, $-(\text{alquilo de } \text{C}_0\text{-C}_2)(\text{heteroarilo})$, $-\text{OR}^{25}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3C}$ (incluyendo $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_5\text{H}_{11}$), $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{3D}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$, cada uno de los cuales pueden ser opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_5$ opcionalmente sustituido (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_5$ (incluyendo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 y CF_2CF_3), $-(\text{alquilo de } \text{C}_0\text{-C}_2)$ opcionalmente sustituido(cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_6$), $-(\text{alquilo de } \text{C}_0\text{-C}_2)$ opcionalmente sustituido(heterociclo), $-(\text{alquilo de } \text{C}_0\text{-C}_2)$ opcionalmente sustituido(arilo), $-(\text{alquilo de } \text{C}_0\text{-C}_2)$ opcionalmente sustituido(heteroarilo), $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3C}$ (incluyendo $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_5\text{H}_{11}$), $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{3D}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$; y

en donde por lo menos uno de R^1 y R^2 es metilo, CH_2F , CHF_2 o CF_3 ;



R^3 es hidrógeno, , difosfato, trifosfato, un aminoácido enlazado a carbonilo opcionalmente sustituido, o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3C}$;

R^{3A} puede seleccionarse de O^- , OH , un $-\text{O}$ -arilo opcionalmente sustituido, un $-\text{O}$ -heteroarilo opcionalmente sustituido, o un heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^{3B} puede seleccionarse de O^- , OH, un aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido o un éster de aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido;

R^{3C} es alquilo, alquenilo, alquinilo, -(cicloalquilo)(C_0-C_2), -(heterociclo)(C_0-C_2), -(arilo)(C_0-C_2), -(heteroarilo)(C_0-C_2), -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-(cicloalquilo)(C_0-C_2), -O-(heterociclo)(C_0-C_2), -O-(arilo)(C_0-C_2), -O-(heteroarilo)(C_0-C_2), -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-(cicloalquilo)(C_0-C_2), -S-(heterociclo)(C_0-C_2), -S-(arilo)(C_0-C_2) o -S-(heteroarilo)(C_0-C_2), cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

R^{3D} es alquilo, alquenilo, alquinilo, -(cicloalquilo)(C_0-C_2), -(heterociclo)(C_0-C_2), -(arilo)(C_0-C_2), -(heteroarilo)(C_0-C_2), -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-(cicloalquilo)(C_0-C_2), -O-(heterociclo)(C_0-C_2), -O-(arilo)(C_0-C_2) o -O-(heteroarilo)(C_0-C_2), cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

R^4 es un monofosfato, difosfato, trifosfato, o un profármaco de fosfato estabilizado que incluye, pero no está limitado a, un fosforamidato, un tiofosforamidato, o cualquier otra porción que sea metabolizada hasta un monofosfato, difosfato o trifosfato *in vivo* en el hospedero humano o animal; o

R^3 y R^4 junto con los oxígenos a los que están unidos pueden formar un profármaco 3',5'-cíclico que incluye, pero no está limitado a, un profármaco de fosfato 3',5'-cíclico;

R^5 es alquilo de C_1-C_5 (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de C_1-C_5 (incluyendo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 y CF_2CF_3), alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , -(alquilo de C_0-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo), -(alquilo de C_0-C_2)(arilo), -(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo), $-OR^{25}$, $-C(O)R^{3C}$ (incluyendo $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)OC_3H_7$, $-C(O)OC_4H_9$ y $-C(O)OC_5H_{11}$), $-C(S)R^{3D}$ o $-SO_2R^{28}$, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

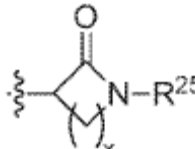
R^6 es hidrógeno, alquilo de C_1-C_5 opcionalmente sustituido (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de C_1-C_5 (incluyendo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 y CF_2CF_3), -(alquilo de C_0-C_2) opcionalmente sustituido (cicloalquilo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2) opcionalmente sustituido (heterociclo), -(alquilo de C_0-C_2) opcionalmente sustituido (arilo), -(alquilo de C_0-C_2) opcionalmente sustituido (heteroarilo), $-C(O)R^{3C}$ (incluyendo $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)OC_3H_7$, $-C(O)OC_4H_9$ y $-C(O)OC_5H_{11}$), $-C(S)R^{3D}$ o $-SO_2R^{28}$; o

R^5 y R^6 junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

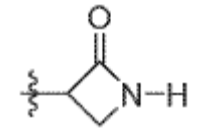
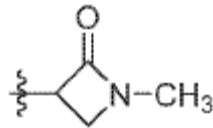
R^{12} es CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 o etinilo;

R^{22} es Cl, Br, F, CN, N_3 , alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , -(alquilo de C_1-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(arilo), -(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo); $-ONHC(=O)OR^{23}$, $-NHOR^{24}$, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-NH(CH_2)_1-4N(R^{26})_2$, $-NHNHR^{26}$, $-N=NR^{27}$, $-NHC(O)NHNHR^{27}$, $-NHC(S)NHNHR^{27}$, $-C(O)NHNHR^{27}$, $-NR^{27}SO_2R^{28}$,

5

$-SO_2NR^{27}R^{29}$, $-C(O)NR^{27}R^{29}$, $-CO_2R^{29}$, $-SO_2R^{29}$, , $-P(O)H(OR^{29})$, $-P(O)(OR^{29})(OR^{30})$, $-P(O)(OR^{29})(NR^{29}R^{30})$ o $-NR^{5}R^6$;

10 por ejemplo incluyendo, pero no limitada a, las siguientes modalidades: cloro, bromo, fluoro, ciano, azido, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, vinilo, alilo, 1-butinilo, 2-butinilo, acetilenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-(CH_2)$ -ciclopropilo, $-(CH_2)$ -ciclobutilo, $-(CH_2)$ -ciclopentilo, $-(CH_2)$ -ciclohexilo, aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, 15 tietano, pirrolidina, tetrahydrofurano, tiolano, pirazolidina, piperidina, oxano, tiano, $-(CH_2)$ -aziridina, $-(CH_2)$ -oxirano, $-(CH_2)$ -tiirano, $-(CH_2)$ -azetidina, $-(CH_2)$ -oxetano, $-(CH_2)$ -tietano, $-(CH_2)$ -pirrolidina, $-(CH_2)$ -tetrahydrofurano, $-(CH_2)$ -tiolano, $-(CH_2)$ -pirazolidina, $-(CH_2)$ -piperidina, $-(CH_2)$ -oxano, $-(CH_2)$ -tiano, fenilo, piridilo, $-ONHC(=O)OCH_3$, $-ONHC(=O)OCH_2CH_3$, $-NHOH$, $NHOCH_3$, $-OCH_3$, OC_2H_5 , $-OPh$, OCH_2Ph , $-SCH_3$, $-SC_2H_5$, $-SPh$, SCH_2Ph , $-NH(CH_2)_2NH_2$, $-NH(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $-NHNH_2$, $-NHNHCH_3$, 20 $N=NH$, $-N=NCH_3$, $-N=NCH_2CH_3$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(S)NHNH_2$, $-C(O)NHNH_2$, $-NHOSO_2CH_3$, $-NHOSO_2CH_2CH_3$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2Ph$, $-CO_2CH_2Ph$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2Ph$, $-SO_2CH_2Ph$, $-P(O)H(OH)$,

25   $-P(O)H(OCH_3)$, $-P(O)(OH)(OH)$, $-P(O)(OH)(OCH_3)$, $-P(O)(OCH_3)(OCH_3)$, $-P(O)(OH)(NH_2)$, $-P(O)(OH)(NHCH_3)$, $-P(O)(OH)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)OCH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH(CH_3)_2$, $-NHC(O)OCH_2CH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH_2CH_2CH_2CH_3$ y $-NHC(O)OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$;

R^{23} es alquilo de C_1-C_5 , -(alquilo de C_0-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo), -(alquilo de C_0-C_2)(arilo) o -(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo), cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

R^{24} es hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , -(alquilo de C_1-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6), -(alquilo de C_1-C_2)(heterociclo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(arilo) o -(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo), en donde salvo por el hidrógeno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

R^{25} es hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , -(alquilo de C_0-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(arilo) o -(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo), en donde salvo por el hidrógeno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

5 R^{26} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , -(alquilo de C_0-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo), -(alquilo de C_0-C_2)(arilo) o -(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo), en donde salvo por el hidrógeno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

R^{27} es hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido;

10 R^{28} es alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , -(alquilo de C_0-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(arilo) o -(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo), cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido;

R^{29} es hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , -(alquilo de C_0-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(arilo) o -
15 (alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo), en donde salvo por el hidrógeno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; o

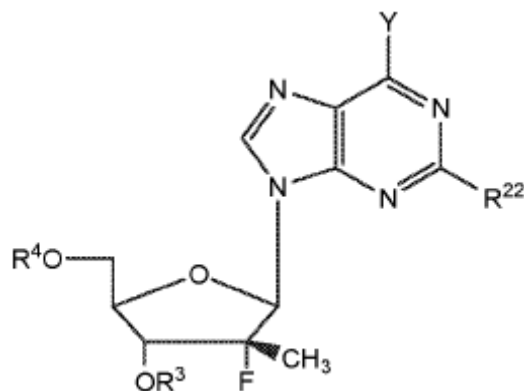
R^{27} y R^{29} junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico;

R^{30} es hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alqueno de C_2-C_6 , alquino de C_2-C_6 , -(alquilo de C_0-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(arilo) o -
20 (alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo), en donde salvo por el hidrógeno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; o

R^{29} y R^{30} pueden estar unidos juntos para formar un anillo heterocíclico; y

x es 1, 2 o 3.

25 En otra modalidad, se describen compuestos de fórmula IIa:

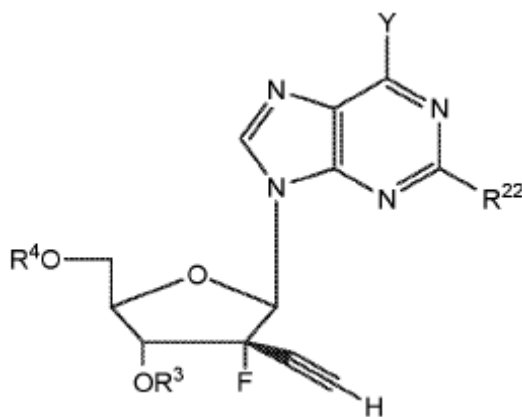


Fórmula IIa

en donde:

Y, R³, R⁴ y R²² son como se definieron anteriormente.

En otra modalidad, se describen compuestos de fórmula IIb:



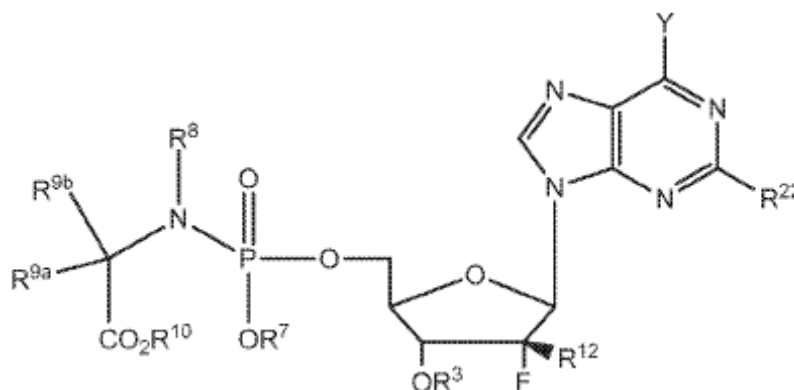
Fórmula IIb

en donde:

Y, R³, R⁴ y R²² son como se definieron anteriormente.

En una modalidad típica, el compuesto es un isómero β-D con relación al nucleósido correspondiente (es decir, en la configuración de ocurrencia natural). En una configuración alternativa, el compuesto se provee como un isómero β-L. El compuesto está típicamente por lo menos 90% libre del enantiómero opuesto, y puede estar por lo menos 98%, 99% o incluso 100% libre del enantiómero opuesto. A menos que se describa de otra manera, el compuesto está por lo menos 90% libre del enantiómero opuesto.

En otra modalidad, el compuesto es de conformidad con la fórmula III:



Fórmula III

en donde:

R^7 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} ; cicloalquilo de C_{3-7} ; heteroarilo, heterocíclico o arilo que incluye, pero no está limitado a, fenilo o naftilo, en donde el fenilo o el naftilo son opcionalmente sustituidos con alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , alcoxi de C_{1-6} , F, Cl, Br, I, nitro, ciano, haloalquilo de C_{1-6} , $-N(R^7)_2$, acilamino de C_{1-6} , $NHSO_2$ alquilo de C_{1-6} , $-SO_2N(R^7)_2$, $COR^{7'}$ y $-SO_2$ alquilo de C_{1-6} ; (R^7 es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ; $R^{7'}$ es $-OR^{11}$ o $-N(R^7)_2$);

R^8 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , o R^{9a} o R^{9b} y R^8 juntos son $(CH_2)_n$, a fin de formar un anillo cíclico que incluye los átomos de N y C adyacentes; en donde n es de 2 a 4;

R^{9a} y R^{9b} (i) se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo, $-(CH_2)_c(NR^{9'})_2$, hidroxialquilo de C_{1-6} , $-CH_2SH$, $-(CH_2)_2S(O)(Me)$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, (1H-indol-3-il)metilo, (1H-imidazol-4-il)metilo, $-(CH_2)_cCOR^{9'}$, arilo y aril(alquilo de C_{1-3})-, los grupos arilo pueden ser opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halógeno, nitro y ciano; (ii) R^{9a} y R^{9b} son ambos alquilo de C_{1-6} ; (iii) R^{9a} y R^{9b} son juntos $(CH_2)_r$ a fin de formar un anillo de espiro; (iv) R^{9a} es hidrógeno y R^{9b} y R^8 son juntos $(CH_2)_n$, a fin de formar un anillo cíclico que incluye los átomos de N y C adyacentes; (v) R^{9b} es hidrógeno y R^{9a} y R^8 son juntos $(CH_2)_n$, a fin de formar un anillo cíclico que incluye los átomos de N y C adyacentes, en donde c es de 1 a 6, n es de 2 a 4, r es de 2 a 5, y en donde $R^{9'}$ es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6} y $R^{9'}$ es $-OR^{11}$ o $-N(R^{11'})_2$; (vi) R^{9a} es hidrógeno y R^{9b} es hidrógeno, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -indol-3-ilo, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -imidazol-4-ilo, CH_2OH , $CH(OH)CH_3$, $CH_2((4'-OH)-Ph)$, CH_2SH o cicloalquilo inferior; o (vii) R^{9a} es CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $CH(CH_3)CH_2CH_3$, CH_2Ph , CH_2 -indol-3-ilo, $-CH_2CH_2SCH_3$, CH_2CO_2H , $CH_2C(O)NH_2$, CH_2CH_2COOH , $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$, CH_2 -

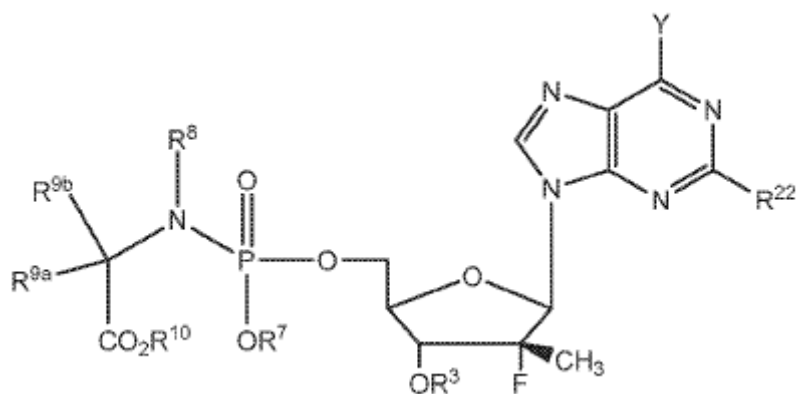
imidazol-4-ilo, CH_2OH , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2((4'\text{-OH})\text{-Ph})$, CH_2SH o cicloalquilo inferior, y R^{9b} es hidrógeno;

R^{10} es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con un alcoxi, di(alquilo inferior)-amino o halógeno, haloalquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , heterocicloalquilo, aminoacilo, arilo tal como fenilo, heteroarilo tal como piridinilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido;

R^{11} es un alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquínilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido que incluye, pero no está limitado a, $\text{C}(\text{O})$ (alquilo de C_{1-6}); y

Y , R^3 , R^{12} y R^{22} son como se definieron anteriormente.

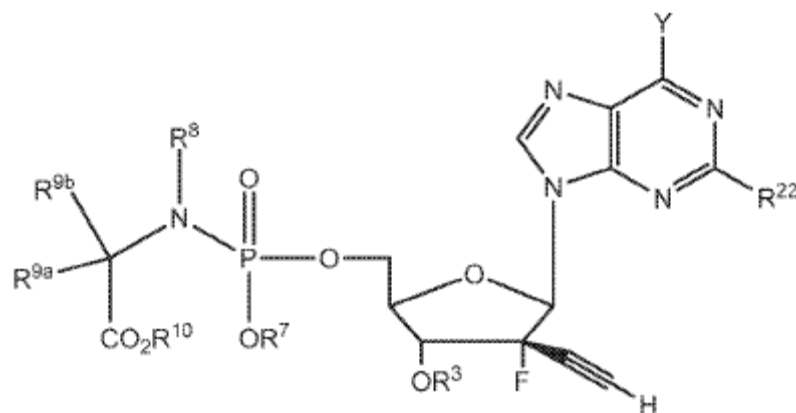
En una modalidad, se describen compuestos de fórmula IV:



Fórmula IV

en donde las variables Y , R^3 , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} y R^{22} se describen en la presente.

En una modalidad, se describen compuestos de fórmula V:

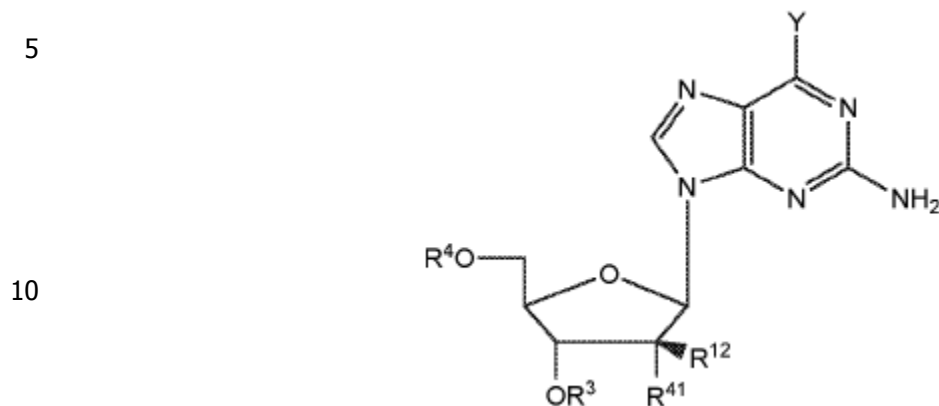


Fórmula V

en donde las variables Y , R^3 , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} y R^{22} se describen en la presente.

En una modalidad alternativa, los compuestos, métodos y composiciones se proveen para el tratamiento de un hospedero infectado con o expuesto a la hepatitis C.

En una modalidad, se describen compuestos de fórmula VI:

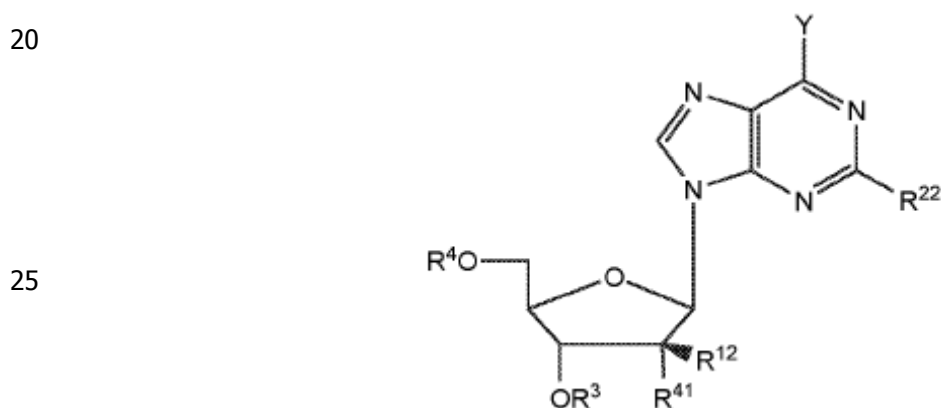


Fórmula VI

15 en donde:

R⁴¹ es halógeno (en particular F o Cl), OR³ (incluyendo OH), (N₃, NH₂ o CN; y las variables Y, R³, R⁴ y R¹² se describen en la presente.

En una modalidad, se describen compuestos de fórmula VII:



Fórmula VII

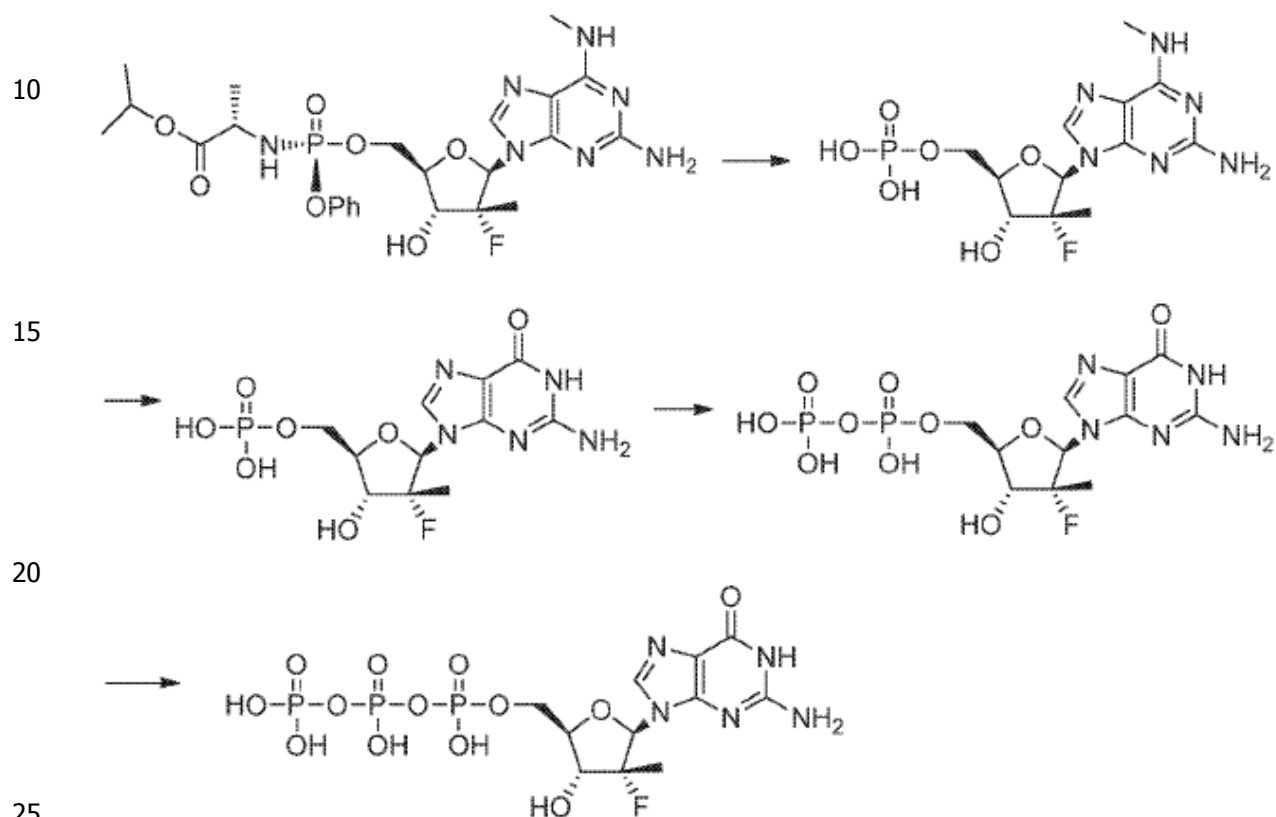
30 en donde las variables Y, R³, R⁴, R¹² y R⁴¹ se describen en la presente.

Metabolismo de nucleótidos de 2,6-diaminopurina β-D-2'-desoxi-2'-α-fluoro-2'-β-C-sustituidos-N⁶-sustituidos

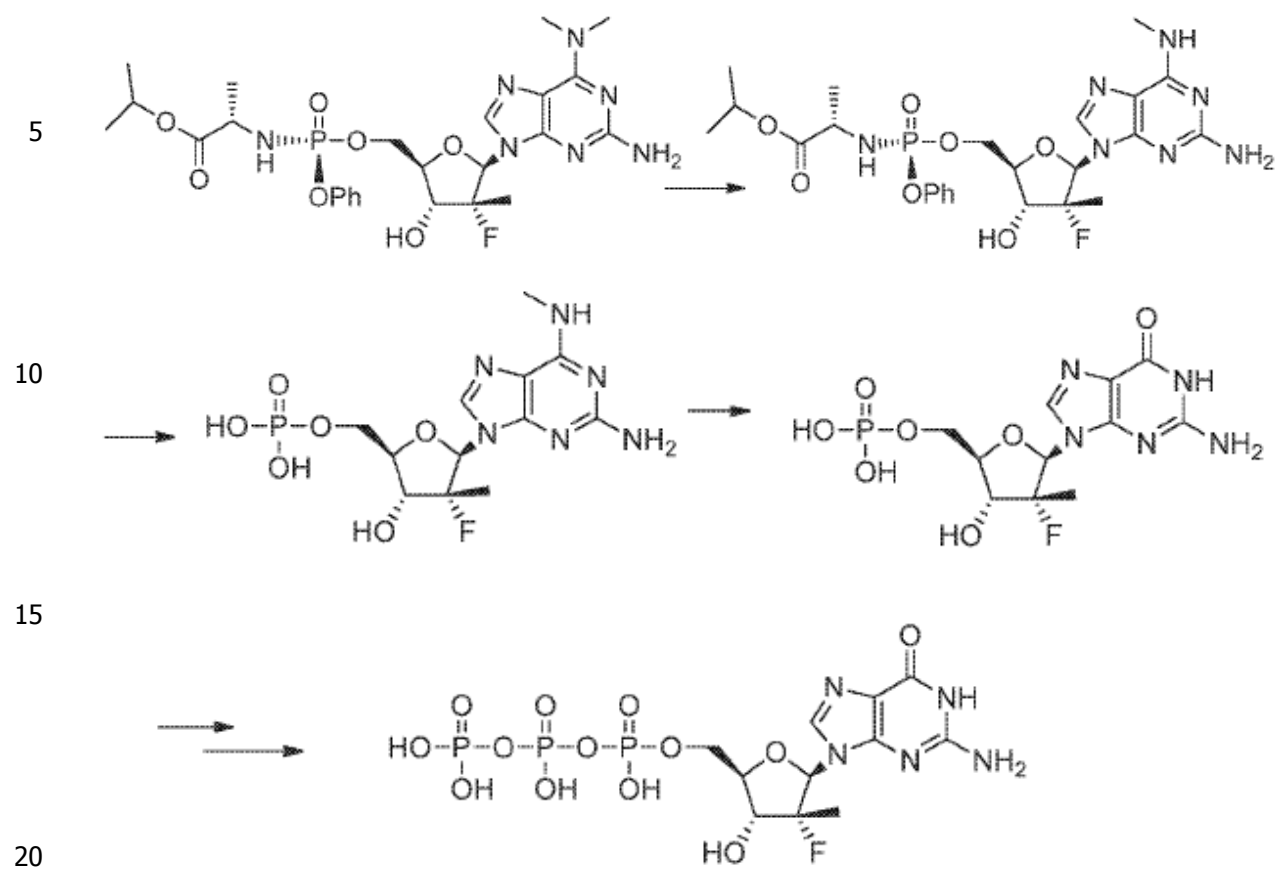
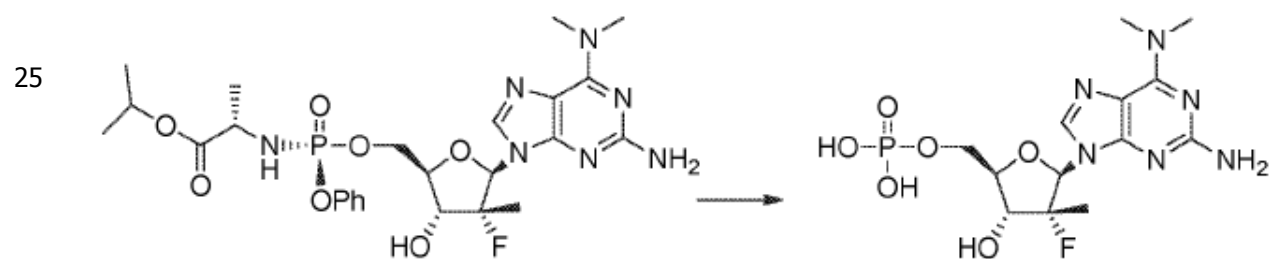
35 El metabolismo del fosforamido de nucleósido de β-D-2'-desoxi-2'-α-fluoro-2'-β-metil-N⁶-metil-2,6-diaminopurina implica la producción de un 5'-monofosfato y el subsiguiente anabolismo de la base de N⁶-metil-2,6-diaminopurina para generar el nucleósido de β-D-2'-desoxi-2'-

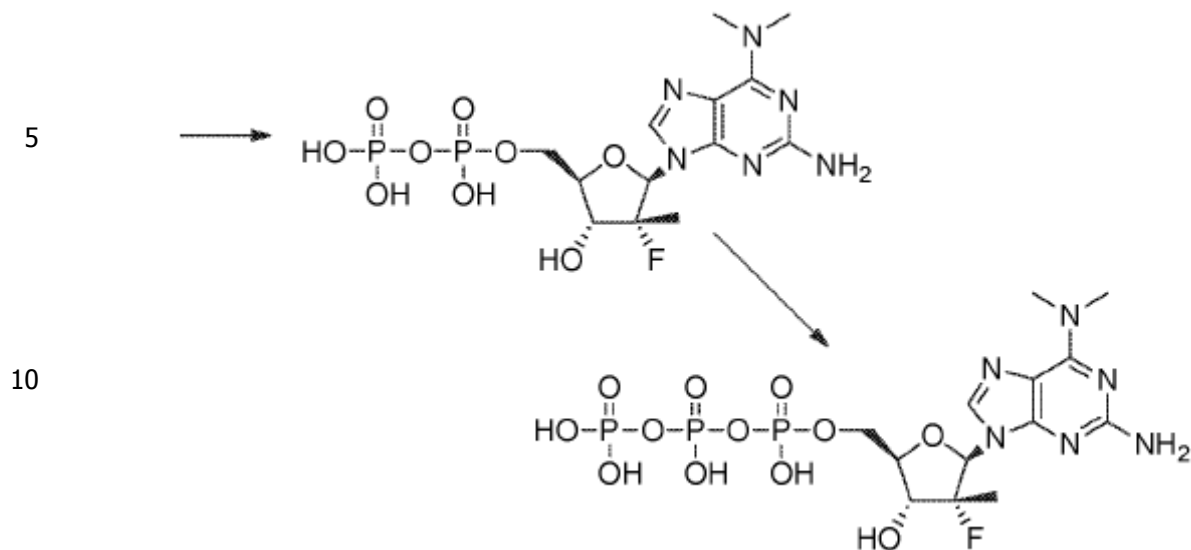
α -fluoro-2'- β -metil-guanina como el 5'-monofosfato. El monofosfato es entonces anabolizado adicionalmente hasta la especie activa: el 5'-trifosfato. El trifosfato de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-guanina tiene una $IC_{50} = 0.15 \mu M$ contra la polimerasa NS5B del genotipo 1b del HCV. La vía metabólica para el fosforamidato de nucleósido de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-metil-2,6-diaminopurina se ilustra en la Reacción Química 1 siguiente.

REACCIÓN QUÍMICA 1



El metabolismo del nucleótido de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-dimetil-2,6-diaminopurina implica la formación del trifosfato de nucleósido de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-N⁶-dimetil-2,6-diaminopurina, así como la generación del trifosfato de nucleósido de guanina correspondiente. Estas vías metabólicas se ilustran en las Reacciones Químicas 2 y 3 siguientes.

REACCIÓN QUÍMICA 2**REACCIÓN QUÍMICA 3**

REACCIÓN QUÍMICA 3 (CONTINUACIÓN)**Profármacos de fosfato estabilizados**

Los profármacos de fosfato estabilizados son porciones que pueden suministrar un mono-, di- o tri-fosfato *in vivo*. Por ejemplo, McGuigan ha descrito fosforamidados en las patentes de los Estados Unidos Nos. 8,933,053; 8,759,318; 8,658,616; 8,263,575; 8,119,779; 7,951,787 y 7,115,590. Alios ha descrito tiofosforamidados en los documentos US 8,895,723 y 8,871,737, incorporados en la presente como referencia. Alios ha descrito también nucleótidos cíclicos en la patente de los Estados Unidos No. 8,772,474, incorporada en la presente como referencia. Idenix ha descrito fosforamidados cíclicos y derivados de fosforamidado/SATE en el documento WO 2013/177219, incorporado en la presente como referencia. Idenix ha descrito también compuestos de carboniloximetilfosforamidado sustituidos en el documento WO 2013/039920, incorporado en la presente como referencia. Hostetler ha descrito profármacos de fosfato de lípidos; véase, por ejemplo, el documento US 7,517,858. Hostetler ha descrito también conjugados de lípidos de profármacos de fosfonato; véase, por ejemplo, los documentos US 8,889,658; 8,846,643; 8,710,030; 8,309,565; 8,008,308; y 7,790,703. La Universidad Emory ha descrito derivados de esfingoides y lípidos de nucleótidos en el documento WO 2014/124430. RFS Pharma ha descrito profármacos de monofosfato de nucleósido de purina en el documento WO 2010/091386. Cocrystal Pharma Inc. ha descrito también profármacos de monofosfato de nucleósido de purina en la patente de los Estados Unidos No. 9,173,893, incorporada en la presente como referencia. Se describe la tecnología HepDirect™ en el artículo "Design, Synthesis, and Characterization of a Series of Cytochrome P(450) 3A-Activated Prodrugs (HepDirect Prodrugs) Useful for Targeting Phosph(on)ate-Based Drugs to the

20

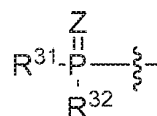
25

30

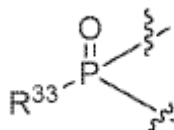
35

Liver" (J. Am. Chem. Soc. 126, 5154-5163 (2004). Profármacos de fosfato adicionales incluyen, pero no están limitados a, ésteres de fosfato, fosfatos 3',5'-cíclicos que incluyen CicloSAL, derivados de SATE (S-acil-2-tioésteres) y profármacos de DTE (ditiodietilo). Para revisiones de la literatura que describen ejemplos no limitativos, véase: A. Ray and K. Hostetler, "Application of kinase bypass strategies to nucleoside antivirals", Antiviral Research (2011) 277-291; M. Sofia, "Nucleotide prodrugs for HCV therapy", Antiviral Chemistry and Chemotherapy 2011; 22-23-49; y S. Peyrottes *et al.*, "SATE Pronucleotide Approaches: An Overview", Mini Reviews in Medicinal Chemistry 2004, 4, 395. En una modalidad, un profármaco 5' descrito en cualquiera de estas solicitudes de patente o la literatura, puede usarse en la posición R⁴ de los compuestos presentados.

En una modalidad alternativa, los profármacos de fosfato estabilizados incluyen, pero no están limitados a, los descritos en la patente de los Estados Unidos No. 9,173,893 y la patente de los Estados Unidos No. 8,609,627, incorporadas en la presente como referencia, incluyendo los procedimientos de preparación. Por ejemplo, los profármacos 5' de fórmula I-IV pueden ser representados por el grupo:



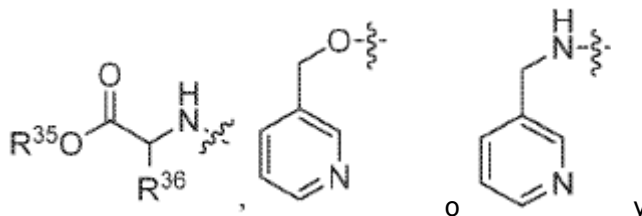
En una modalidad alternativa, los profármacos 3',5' de fórmula I-V pueden ser representados por el grupo:



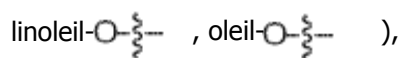
en donde:

cuando existe quiralidad en el centro del fósforo, puede ser totalmente o parcialmente R_P o S_P, o cualquier mezcla de los mismos.

Z es O u S;



R³³ se selecciona de OR³⁴,
derivado de alcohol graso (por ejemplo, pero no limitado a:

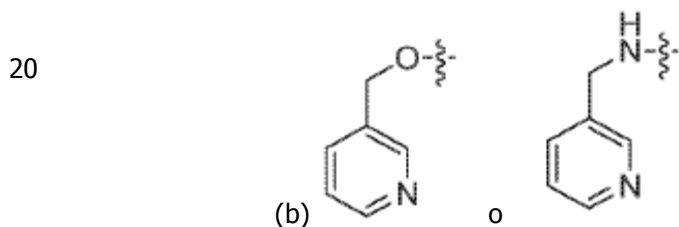


en donde R^{34} , R^{35} y R^{36} son como se definen a continuación:

R^{31} y R^{32} , cuando se administran *in vivo*, son capaces de proveer el monofosfato o
 5 tiomonofosfato de nucleósido, los cuales pueden o pueden no ser parcialmente o totalmente
 resistentes a la desaminación de 6-NH₂ en un sistema biológico. R^{31} y R^{32} representativos se
 seleccionan independientemente de:

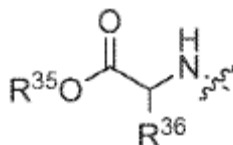
(a) OR³⁴, en donde R^{34} se selecciona de H, Li, Na, K, fenilo y piridinilo; el fenilo y el
 10 piridinilo son sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo
 que consiste de (CH₂)₀₋₆CO₂R³⁷ y (CH₂)₀₋₆CON(R³⁷)₂;

R^{37} es independientemente H, alquilo de C₁₋₂₀, la cadena de carbonos derivada de un
 alcohol graso (tal como alcohol oleílico, octacosanol, triacontanol, alcohol linoleílico, etc.) o alquilo de
 C₁₋₂₀ sustituido con un alquilo inferior, alcoxi, di(alquilo inferior)-amino, fluoro, cicloalquilo de C₃₋₁₀,
 cicloalquilo, alquilo, cicloheteroalquilo, arilo tal como fenilo, heteroarilo tal como piridinilo, arilo
 15 sustituido o heteroarilo sustituido; en donde los sustituyentes son alquilo de C₁₋₅ o alquilo de C₁₋₅
 sustituido con un alquilo inferior, alcoxi, di(alquilo inferior)-amino, fluoro, cicloalquilo de C₃₋₁₀ o
 cicloalquilo;



(c) el éster de un D-aminoácido o L-aminoácido:

25



30 en donde R^{36} se restringe a aquellas cadenas laterales que ocurren en los L-
 aminoácidos naturales, y

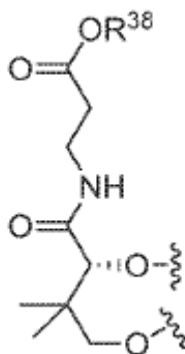
R^{35} es H, alquilo de C₁₋₂₀, la cadena de carbonos derivada de un alcohol graso (tal
 como alcohol oleílico, octacosanol, triacontanol, alcohol linoleílico, etc.) o alquilo de C₁₋₂₀ sustituido
 con un alquilo inferior, alcoxi, di(alquilo inferior)-amino, fluoro, cicloalquilo de C₃₋₁₀, cicloalquilo,
 alquilo, cicloheteroalquilo, arilo tal como fenilo, heteroarilo tal como piridinilo, arilo sustituido o

heteroarilo sustituido; en donde los sustituyentes son alquilo de C₁₋₅ o alquilo de C₁₋₅ sustituido con un alquilo inferior, alcoxi, di(alquilo inferior)-amino, fluoro, cicloalquilo de C₃₋₁₀ o cicloalquilo;

(d) R³¹ y R³² pueden unirse para formar un anillo:

5

10



15

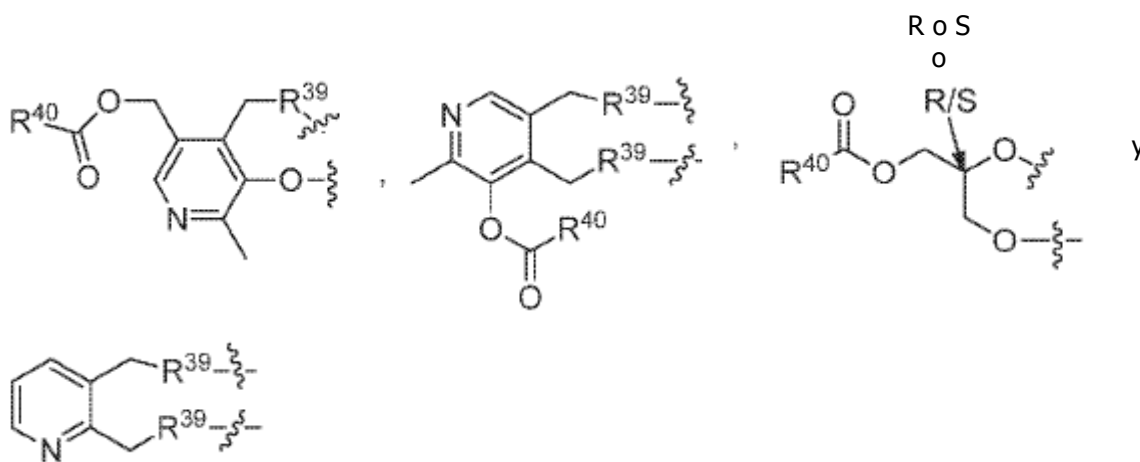
en donde R³⁸ es H, alquilo de C₁₋₂₀, alquenilo de C₁₋₂₀, la cadena de carbonos derivada de un alcohol graso (tal como alcohol oleíco, octacosanol, triacontanol, alcohol linoleíco, etc.) o alquilo de C₁₋₂₀ sustituido con un alquilo inferior, alcoxi, di(alquilo inferior)-amino, fluoro, cicloalquilo de C₃₋₁₀, cicloalquilo, alquilo, cicloheteroalquilo, arilo tal como fenilo, heteroarilo tal como piridinilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido; en donde los sustituyentes son alquilo de C₁₋₅ o alquilo de C₁₋₅ sustituido con un alquilo inferior, alcoxi, di(alquilo inferior)-amino, fluoro, cicloalquilo de C₃₋₁₀ o cicloalquilo;

20

(e) R³¹ y R³² pueden unirse para formar un anillo seleccionado de:

25

30



en donde R³⁹ es O u NH, y

R⁴⁰ se selecciona de H, alquilo de C₁₋₂₀, alquenilo de C₁₋₂₀, la cadena de carbonos derivada de un ácido graso (tal como ácido oleico, ácido linoleico, y similares) y alquilo de C₁₋₂₀ sustituido con un alquilo inferior, alcoxi, di(alquilo inferior)-amino, fluoro, cicloalquilo de C₃₋₁₀,

35

cicloalquilo, alquilo, cicloheteroalquilo, arilo tal como fenilo, heteroarilo tal como piridinilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido; en donde los sustituyentes son alquilo de C₁₋₅ o alquilo de C₁₋₅ sustituido con un alquilo inferior, alcoxi, di(alquilo inferior)-amino, fluoro, cicloalquilo de C₃₋₁₀ o cicloalquilo.

- 5 Los compuestos pueden prepararse, por ejemplo, preparando los análogos de 5'-OH, y convirtiendo entonces éstos a los análogos de monofosfato.

Modalidades

En modalidades particulares:

- 10 (i) en la fórmula Ia, Y es NR¹R², R¹ es metilo, R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno y R⁴ es un profármaco de fosfato estabilizado;
- (ii) en la fórmula Ia, Y es NR¹R², R¹ es metilo, R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno y R⁴ es un profármaco de tiofosfato estabilizado;
- (iii) en la fórmula Ia, Y es NR¹R², R¹ es metilo, R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno y R⁴ es un fosforamidato;
- 15 (iv) en la fórmula Ia, Y es NR¹R², R¹ es metilo, R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno y R⁴ es un tiofosforamidato;
- (v) en la fórmula Ia, Y es NR¹R², R¹ es metilo, R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno y R⁴ es un monofosfato;
- 20 (vi) en la fórmula Ia, Y es NR¹R², R¹ es metilo, R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno y R⁴ es un difosfato;
- (vii) en la fórmula Ia, Y es NR¹R², R¹ es metilo, R² es hidrógeno, R³ es hidrógeno y R⁴ es un trifosfato;
- (viii) en la fórmula Ia, Y es NR¹R², R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno y R⁴ es un profármaco de fosfato estabilizado;
- 25 (ix) en la fórmula Ia, Y es NR¹R², R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno y R⁴ es un profármaco de tiofosfato estabilizado;
- (x) en la fórmula Ia, Y es NR¹R², R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno y R⁴ es un fosforamidato;
- 30 (xi) en la fórmula Ia, Y es NR¹R², R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno y R⁴ es un tiofosforamidato;
- (xii) en la fórmula Ia, Y es NR¹R², R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno y R⁴ es un monofosfato;
- (xiii) en la fórmula Ia, Y es NR¹R², R¹ es metilo, R² es metilo, R³ es hidrógeno y R⁴ es un difosfato;
- 35

- (xiv) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un trifosfato;
- (xv) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un profármaco de fosfato estabilizado;
- 5 (xvi) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un profármaco de tiofosfato estabilizado;
- (xvii) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un fosforamidato;
- (xviii) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un tiofosforamidato;
- 10 (xix) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un monofosfato;
- (xx) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilo, R^3 es metilo y R^4 es un difosfato;
- 15 (xxi) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un trifosfato;
- (xxii) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es propilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un profármaco de fosfato estabilizado;
- (xxiii) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es propilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un profármaco de tiofosfato estabilizado;
- 20 (xxiv) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es propilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un fosforamidato;
- (xxv) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es propilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un tiofosforamidato;
- 25 (xxvi) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es propilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un monofosfato;
- (xxvii) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es propilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un difosfato;
- (xxviii) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es propilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un trifosfato;
- 30 (xxix) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es etilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un profármaco de fosfato estabilizado;
- (xxx) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es etilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un profármaco de tiofosfato estabilizado;

- (xxxi) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es etilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un fosforamidato;
- (xxxii) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es etilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un tiofosforamidato;
- 5 (xxxiii) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es etilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un monofosfato;
- (xxxiv) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es etilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un difosfato;
- (xxxv) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es etilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un trifosfato;
- 10 (xxxvi) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un profármaco de fosfato estabilizado;
- (xxxvii) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un profármaco de tiofosfato estabilizado;
- 15 (xxxviii) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un fosforamidato;
- (xxxix) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un tiofosforamidato;
- (xl) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un monofosfato;
- 20 (xli) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un difosfato;
- (xlii) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es metilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un trifosfato;
- 25 (xliii) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno y R^4 es un profármaco de fosfato estabilizado;
- (xliv) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno y R^4 es un profármaco de tiofosfato estabilizado;
- (xlv) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno y R^4 es un fosforamidato;
- 30 (xlvi) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno y R^4 es un tiofosforamidato;
- (xlvii) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno y R^4 es un monofosfato;

(xlviii) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno y R^4 es un difosfato;

(xlix) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es hidrógeno, R^3 es hidrógeno y R^4 es un trifosfato;

5 (I) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un profármaco de fosfato estabilizado;

(li) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un profármaco de tiofosfato estabilizado;

10 (lii) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un fosforamidato;

(liii) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un tiofosforamidato;

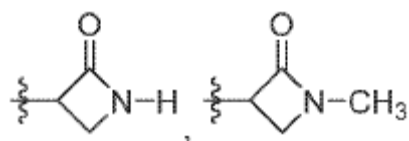
(liv) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un monofosfato;

15 (lv) en la fórmula Ib, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilo, R^3 es metilo y R^4 es un difosfato;

(lvi) en la fórmula Ia, Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilo, R^3 es hidrógeno y R^4 es un trifosfato.

20 En modalidades alternativas de cualquiera de los anteriores, el compuesto tiene un sustituyente R^{22} . En algunas de estas modalidades específicas, el R^{22} es F, amida o carbamato. En otros aspectos específicos de las modalidades anteriores, R^{22} es cloro, bromo, ciano, azido, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, vinilo, alilo, 1-butinilo, 2-butinilo, acetilenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-(\text{CH}_2)\text{-ciclopropilo}$, $-(\text{CH}_2)\text{-ciclobutilo}$, $-(\text{CH}_2)\text{-ciclopentilo}$, $-(\text{CH}_2)\text{-ciclohexilo}$, aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahidrofurano, tiolano, pirazolidina, piperidina, oxano, tiano, $-(\text{CH}_2)\text{-aziridina}$, $-(\text{CH}_2)\text{-oxirano}$, $-(\text{CH}_2)\text{-tiirano}$, $-(\text{CH}_2)\text{-azetidina}$, $-(\text{CH}_2)\text{-oxetano}$, $-(\text{CH}_2)\text{-tietano}$, $-(\text{CH}_2)\text{-pirrolidina}$, $-(\text{CH}_2)\text{-tetrahidrofurano}$, $-(\text{CH}_2)\text{-tiolano}$, $-(\text{CH}_2)\text{-pirazolidina}$, $-(\text{CH}_2)\text{-piperidina}$, $-(\text{CH}_2)\text{-oxano}$, $-(\text{CH}_2)\text{-tiano}$, fenilo, piridilo, $-\text{ONHC}(=\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{ONHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHOH}$, NHOCH_3 , $-\text{OCH}_3$, OC_2H_5 , $-\text{OPh}$, OCH_2Ph , $-\text{SCH}_3$, $-\text{SC}_2\text{H}_5$, $-\text{SPh}$, SCH_2Ph , $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{NHNHCH}_3$, $-\text{N}=\text{NH}$, $-\text{N}=\text{NCH}_3$, $-\text{N}=\text{NCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{S})\text{NHNH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{Ph}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{Ph}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{P}(\text{O})\text{H}(\text{OH})$,

30



- 5 $-P(O)H(OCH_3)$, $-P(O)(OH)(OH)$, $-P(O)(OH)(OCH_3)$, $-P(O)(OCH_3)(OCH_3)$, $-P(O)(OH)(NH_2)$, $-P(O)(OH)(NHCH_3)$, $-P(O)(OH)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH(CH_3)_2$, $-NHC(O)OCH_3$, $-NHC(O)OCH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH(CH_3)_2$, $-NHC(O)OCH_2CH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH_2CH_2CH_2CH_3$ y $-NHC(O)OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$;

En modalidades alternativas de los compuestos (i) a (Ivi), un L-nucleósido se usa en la fórmula I-VII.

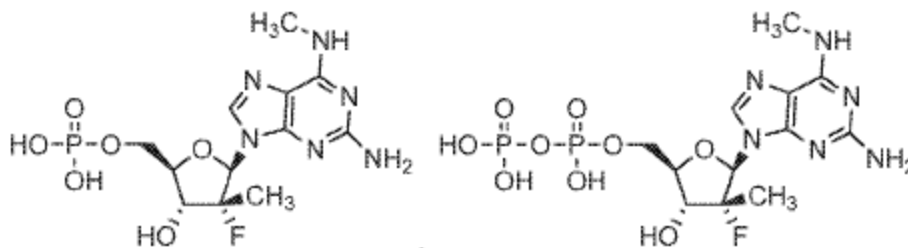
10 En una modalidad alternativa, la variable R^{12} de la fórmula I es CH_2F .

En una modalidad alternativa, la variable R^{12} de la fórmula I es CHF_2 .

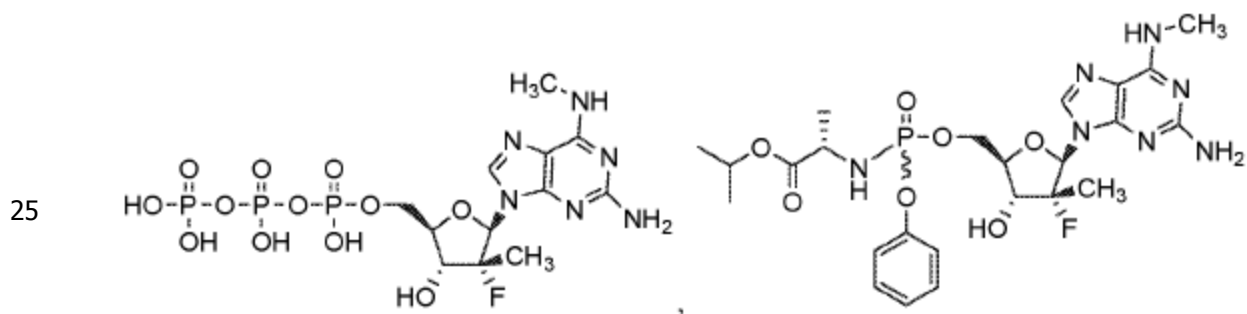
En una modalidad alternativa, la variable R^{12} de la fórmula I es CF_3 .

En una modalidad, se provee un compuesto de fórmula Ia. Ejemplos no limitativos de compuestos de fórmula Ia incluyen:

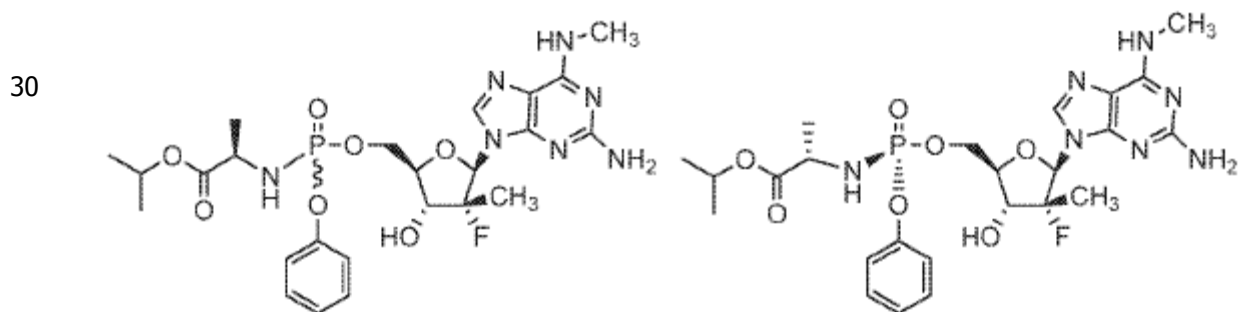
15



20

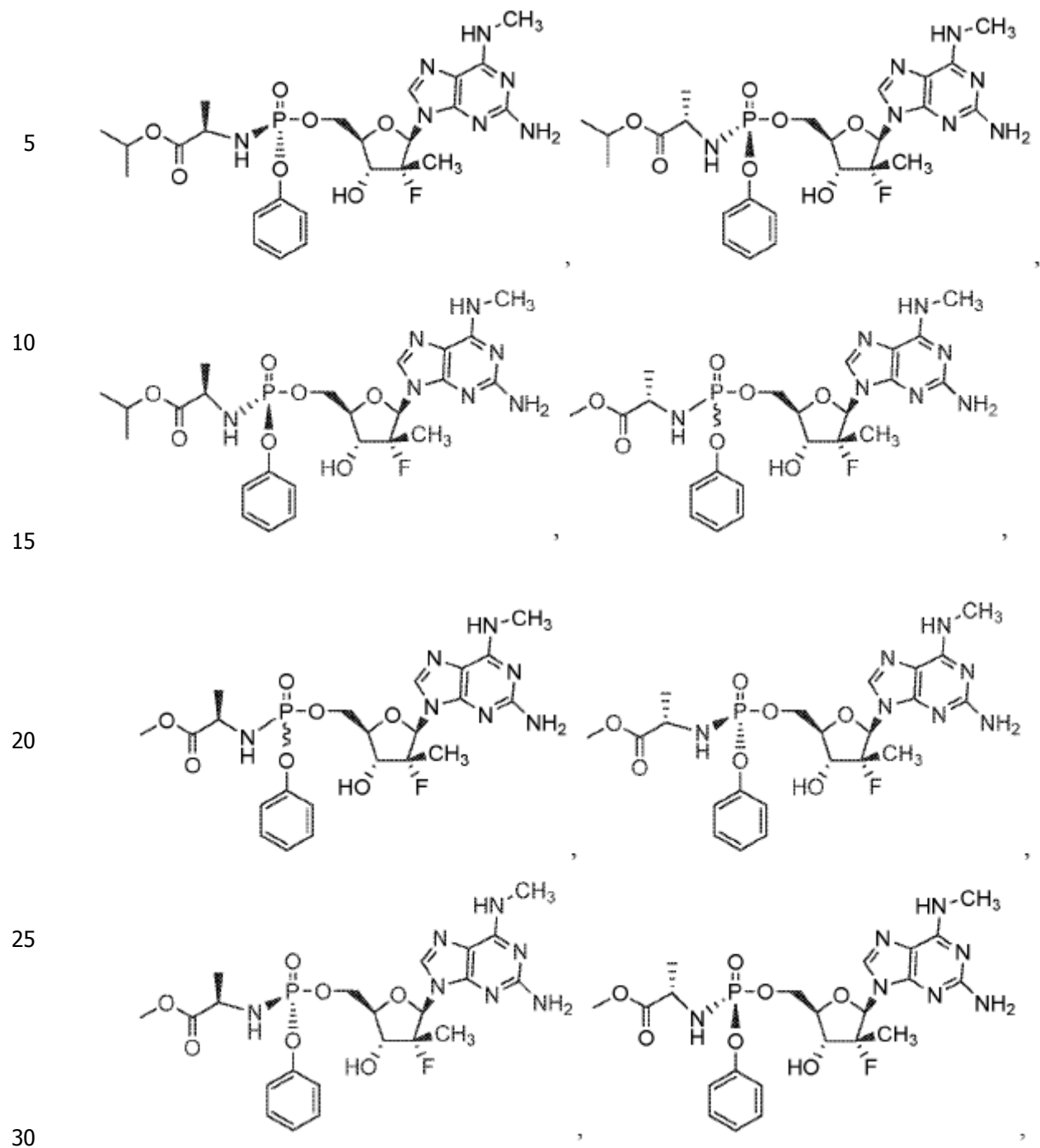


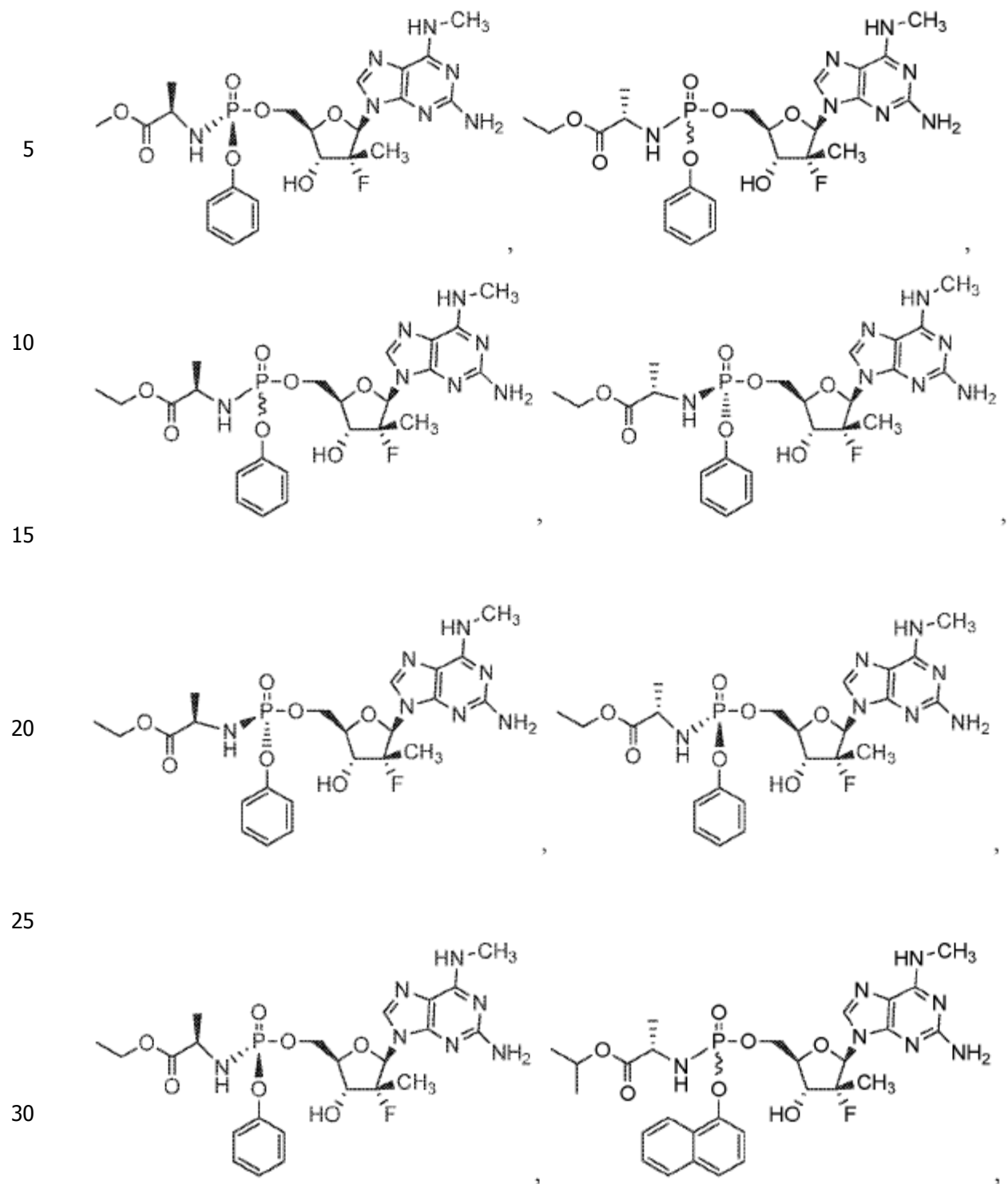
25

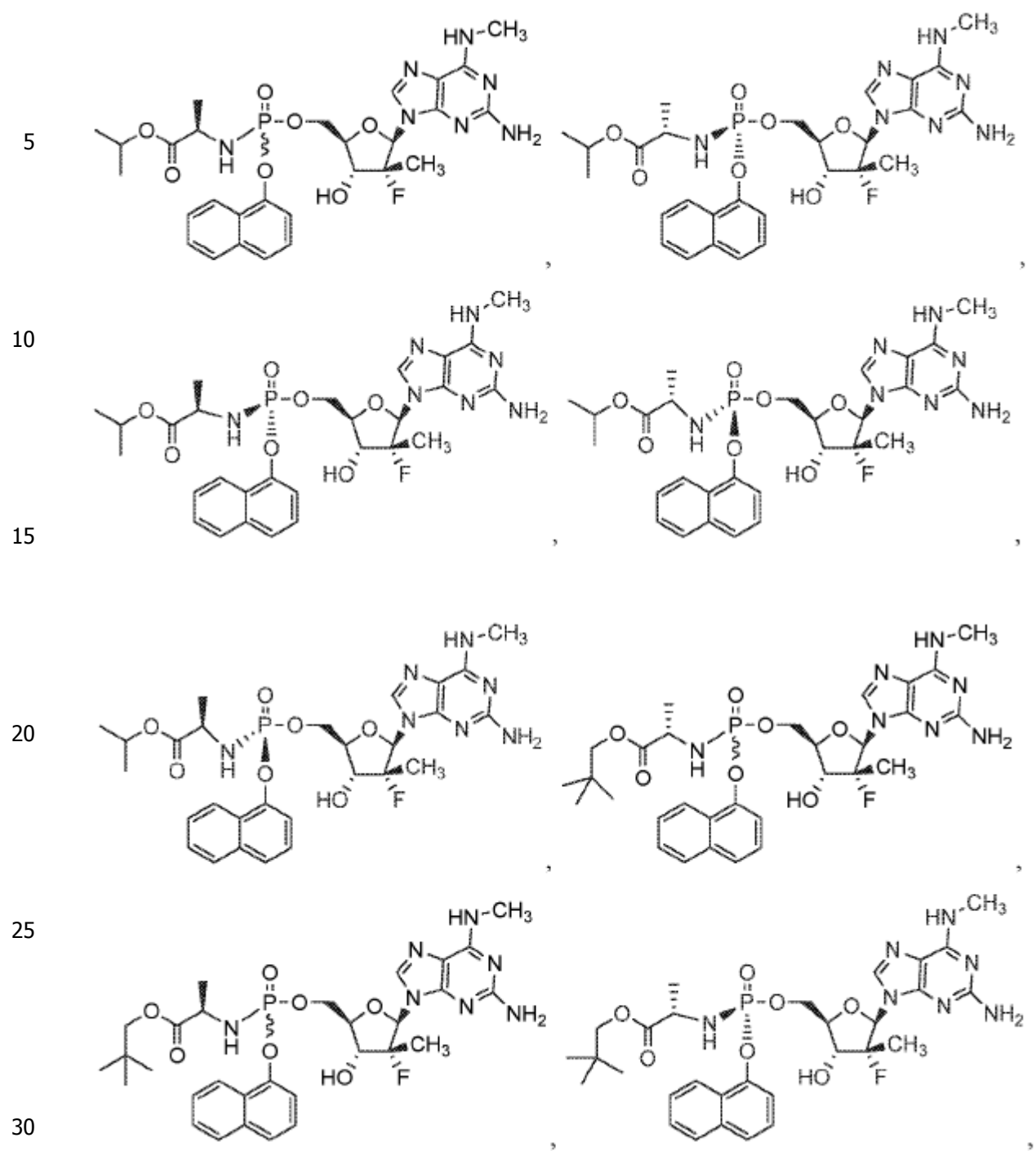


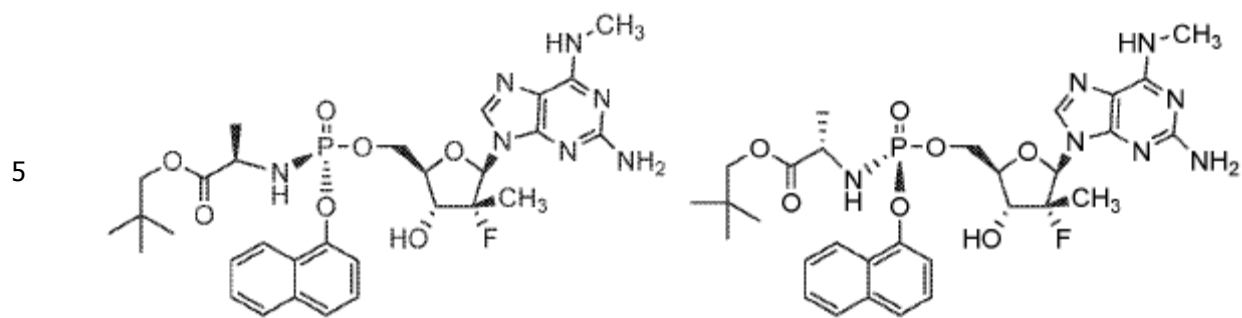
30

35

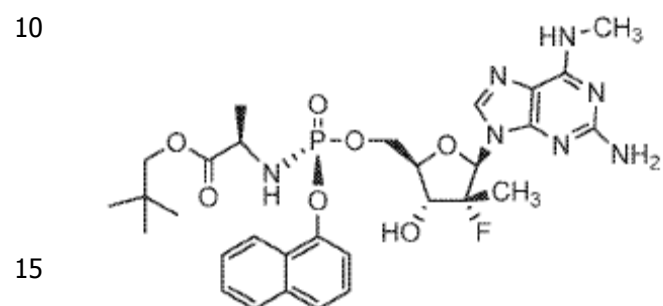




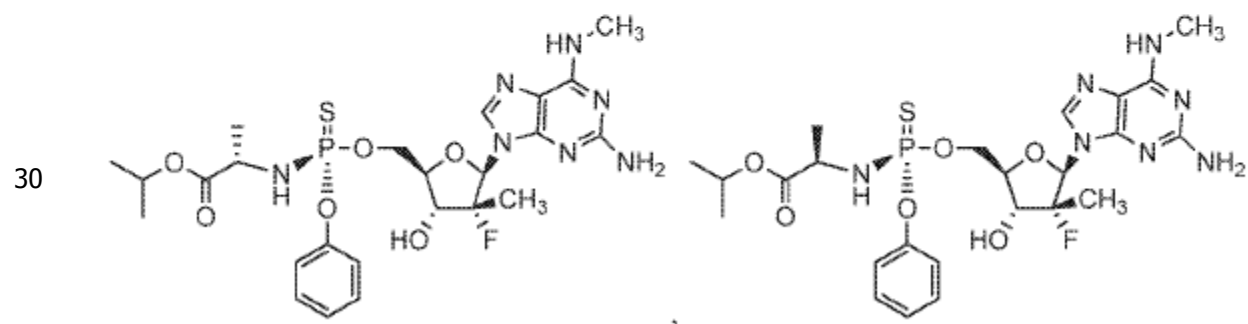
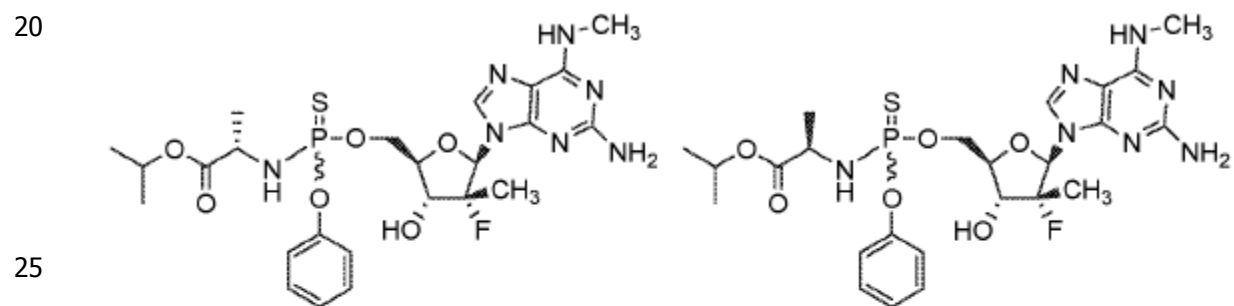


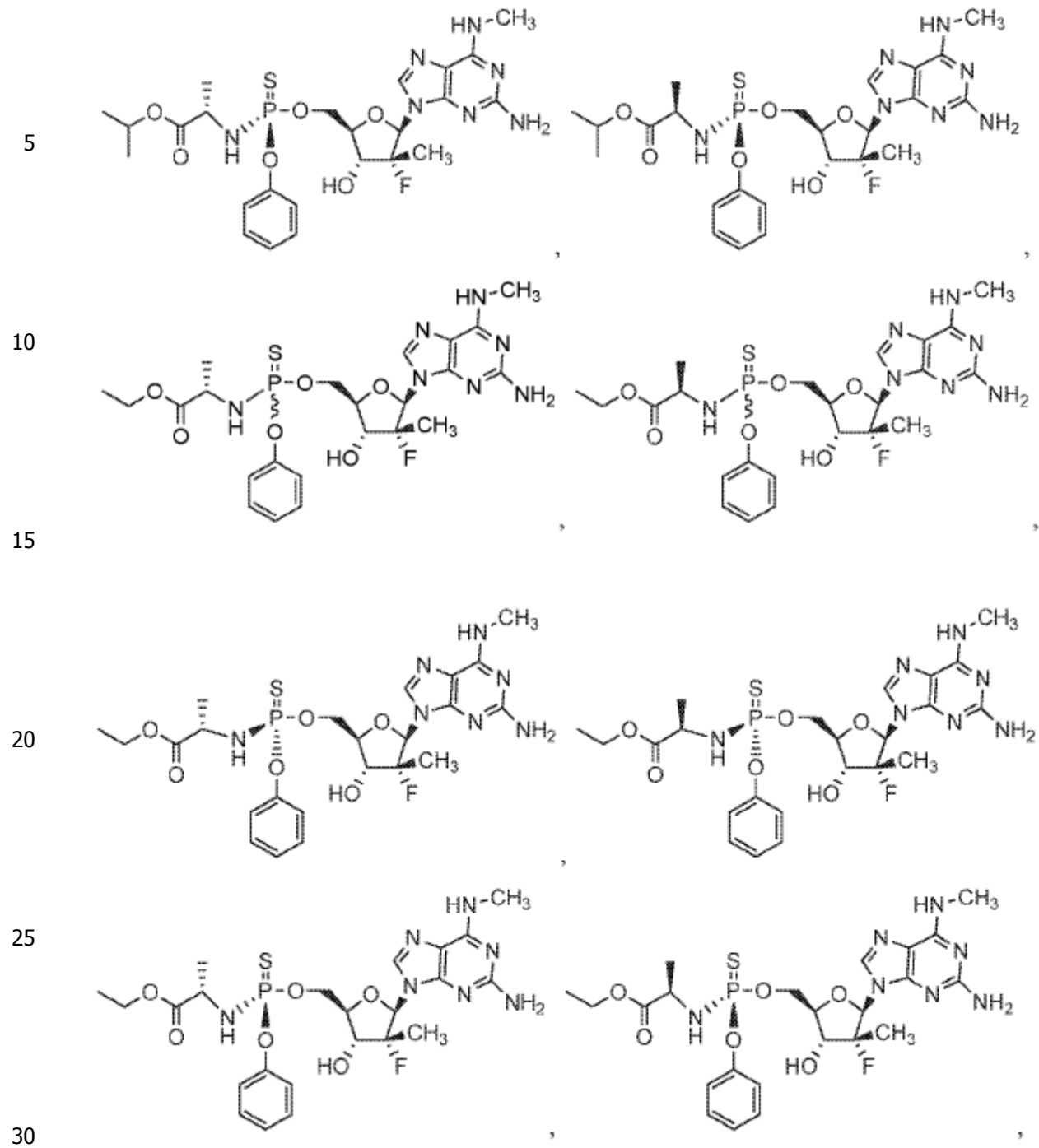


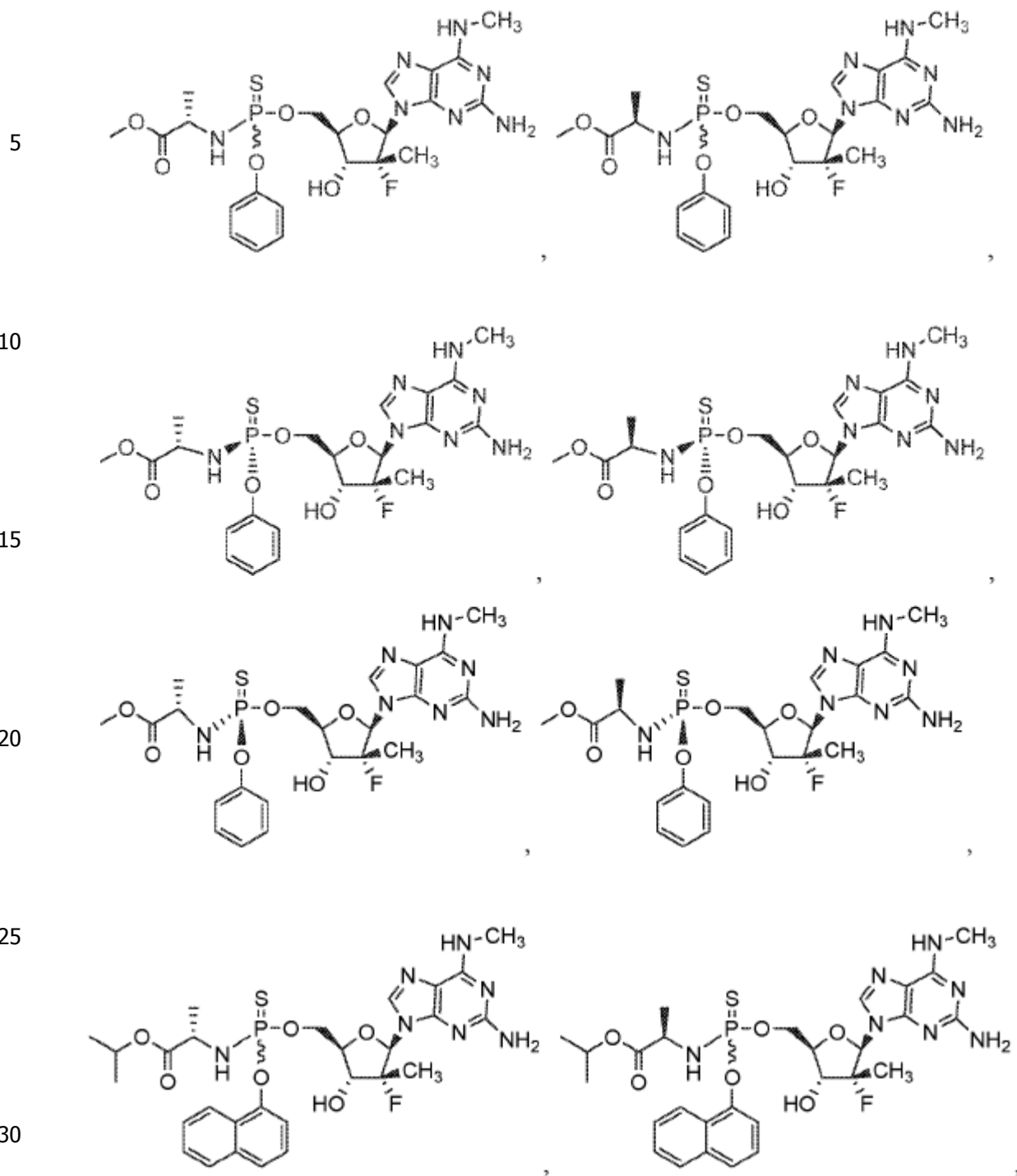
y

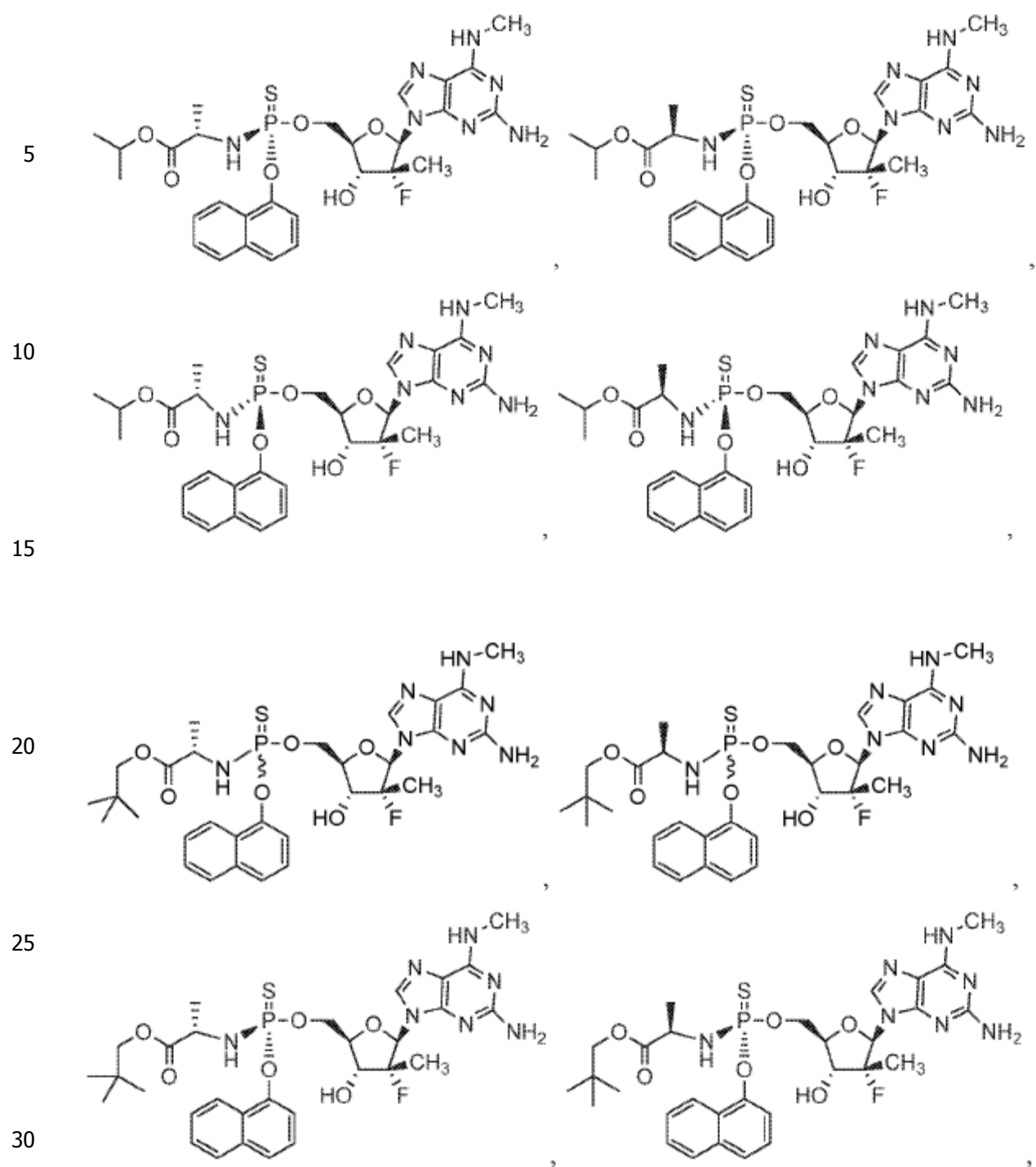


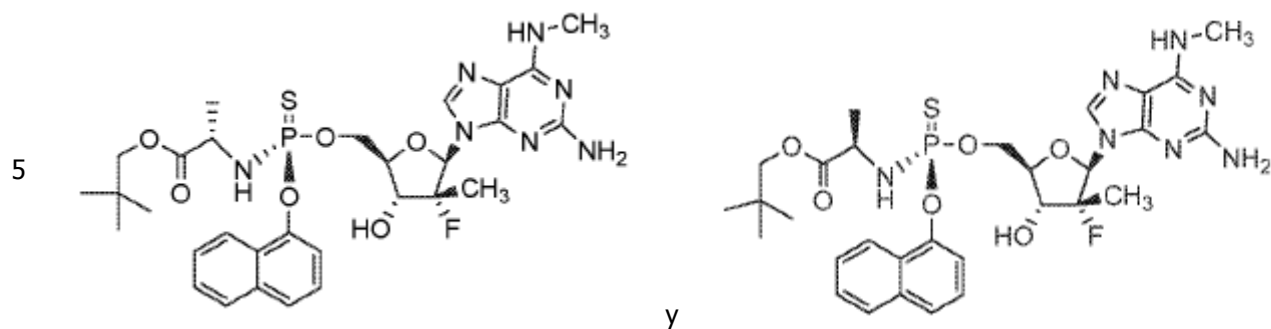
En una modalidad, se provee un tiofosforamidato de fórmula Ia. Ejemplos no limitativos de tiofosforamidatos de fórmula Ia incluyen, pero no están limitados a:



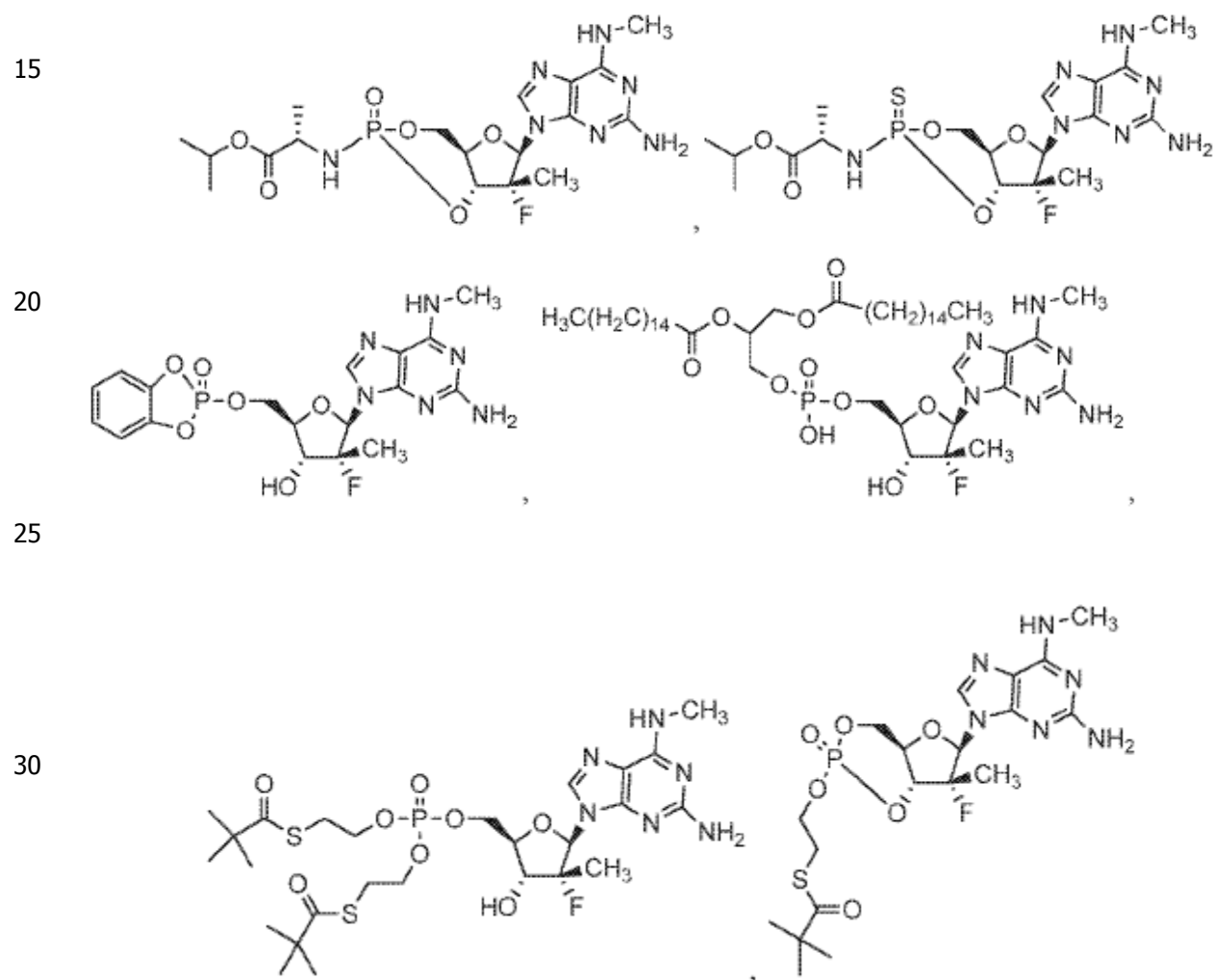








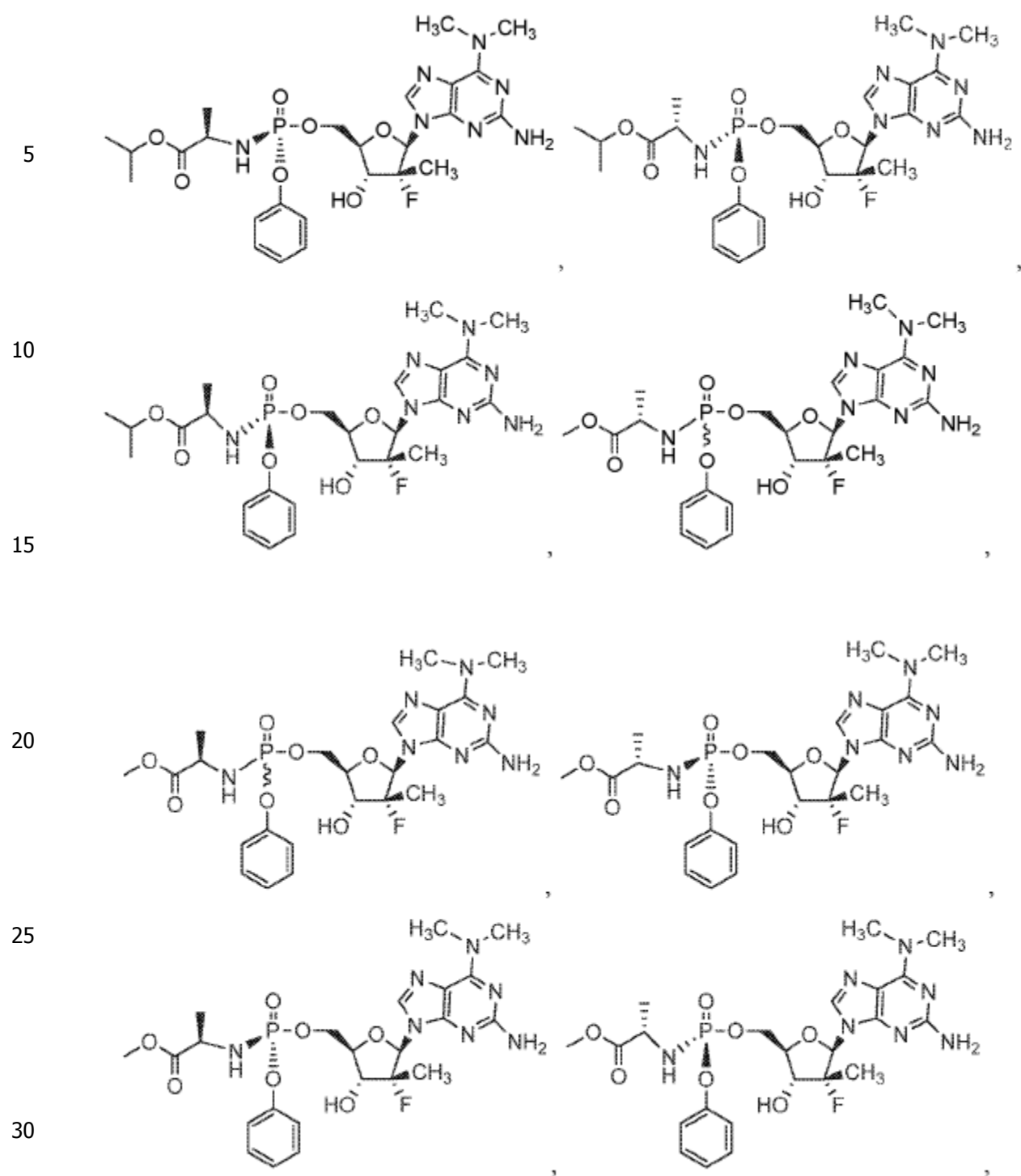
10 En una modalidad, se provee un profármaco de fosfato estabilizado de fórmula Ia. Ejemplos no limitativos de profármacos de fosfato estabilizados de fórmula Ia, se ilustran a continuación:

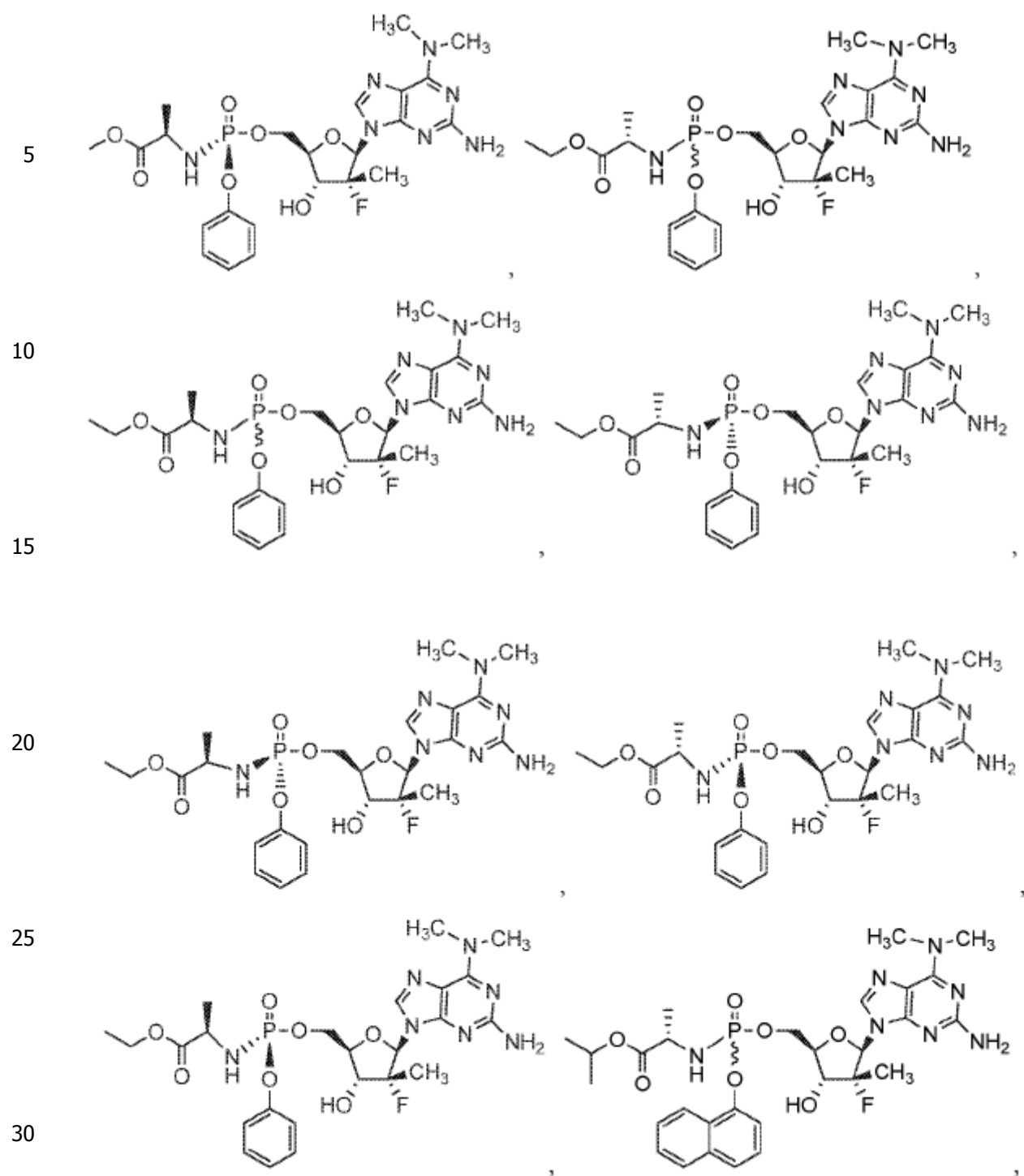


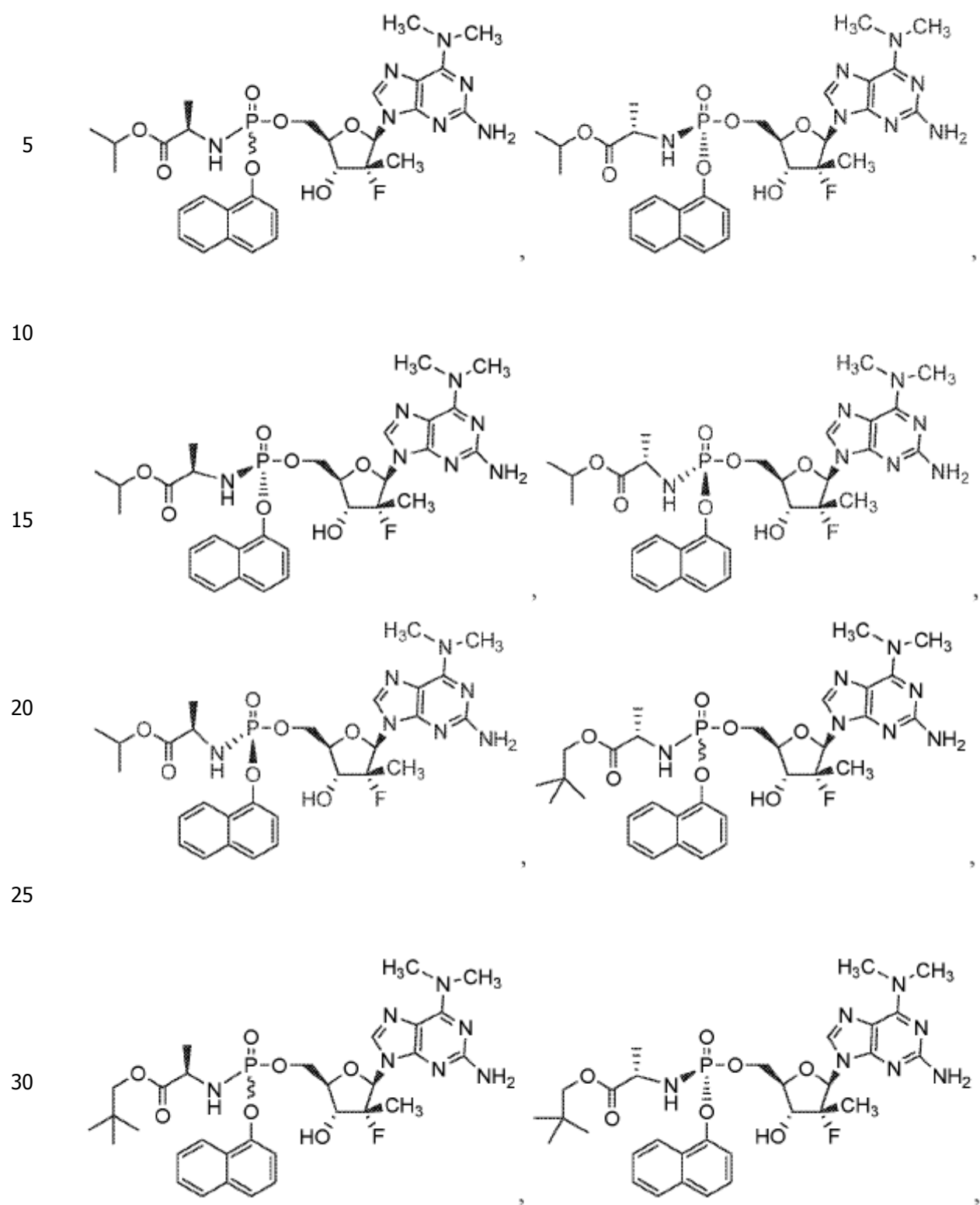


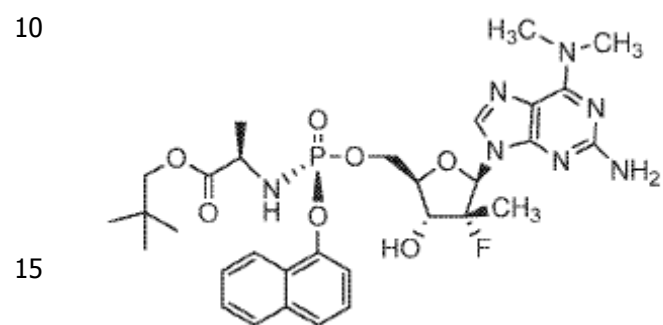
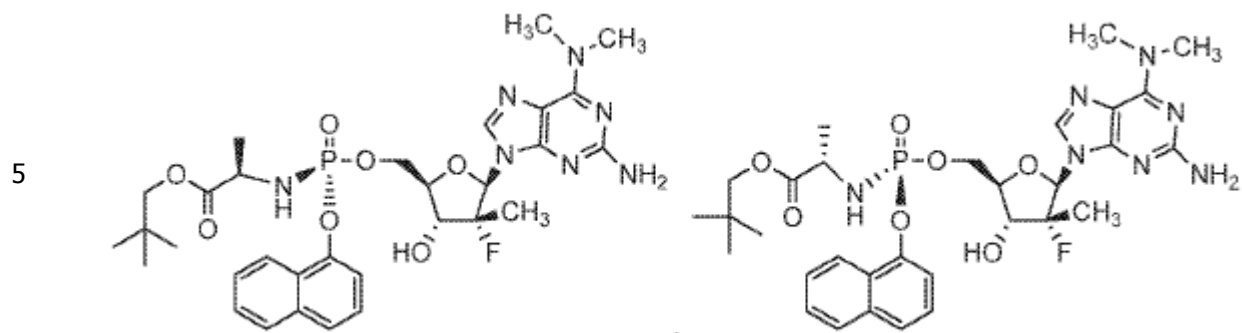
15



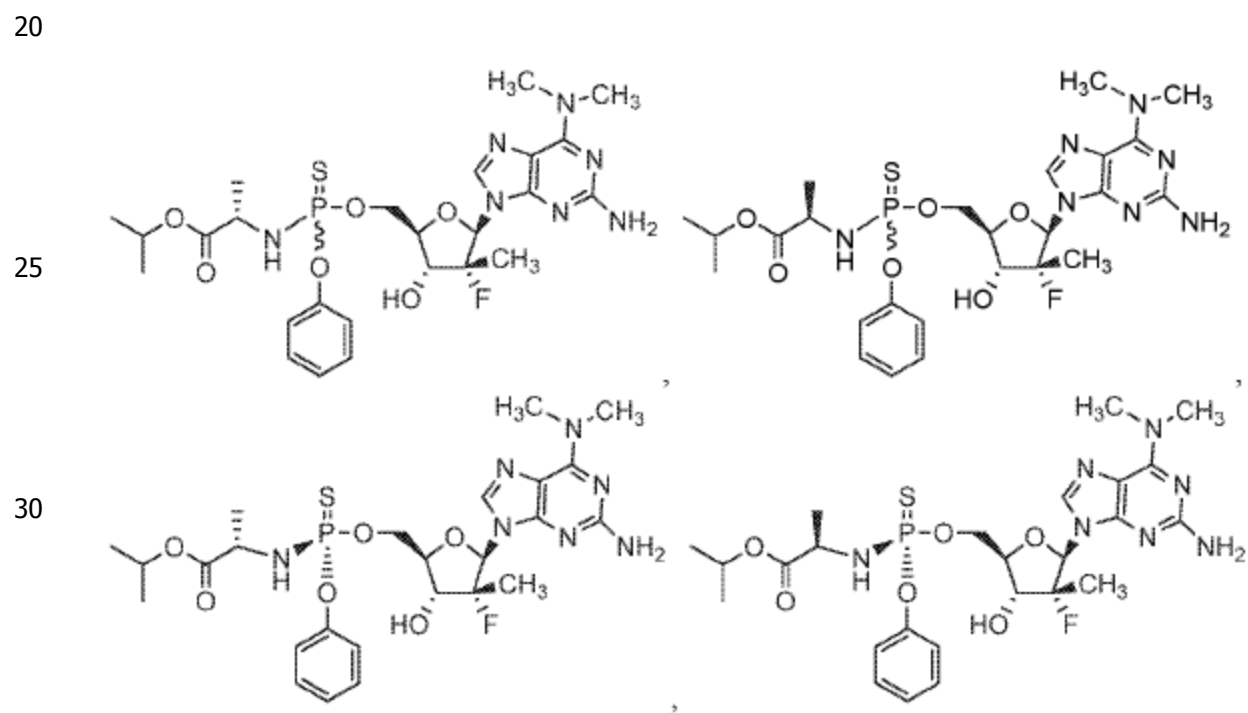


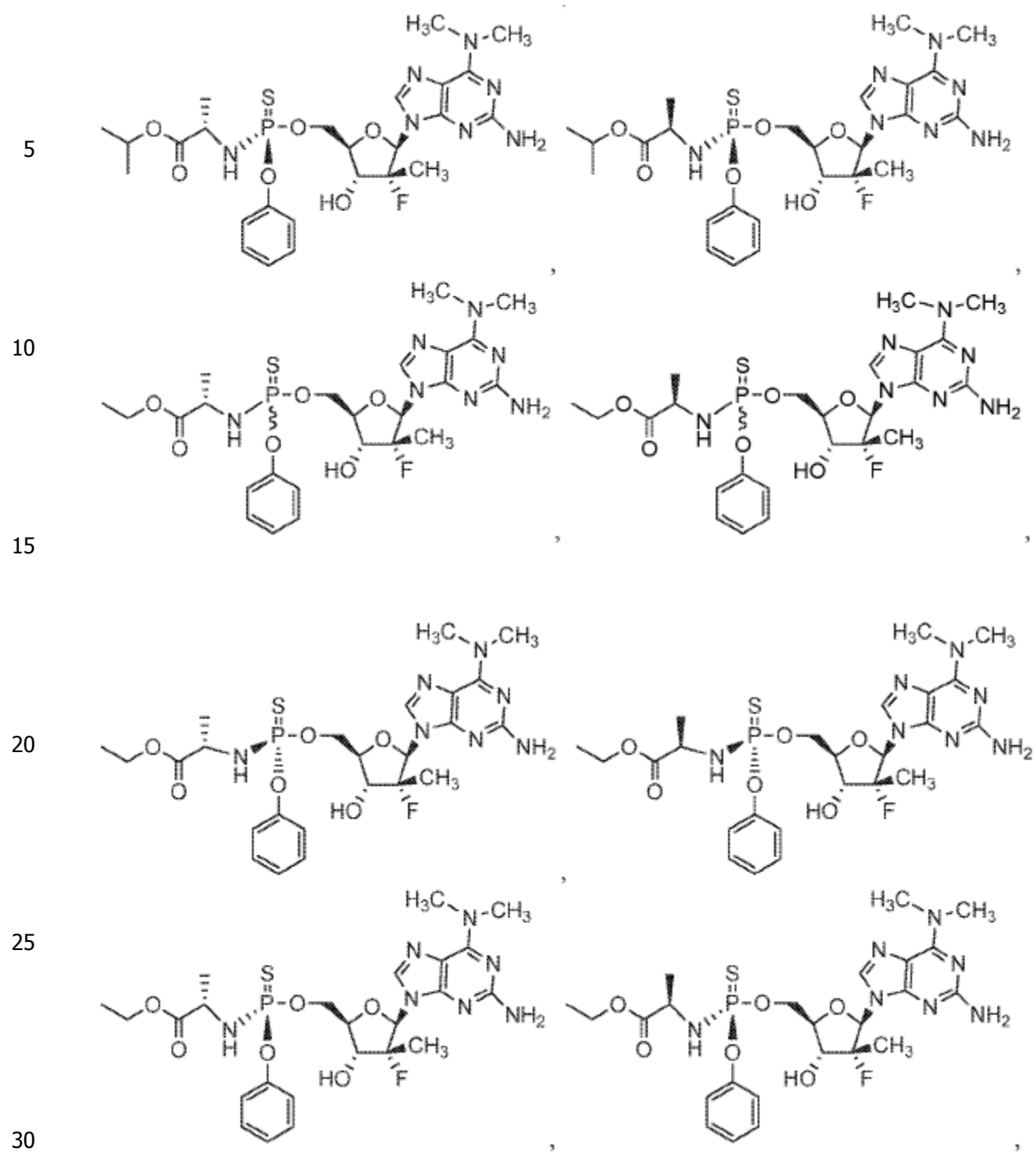


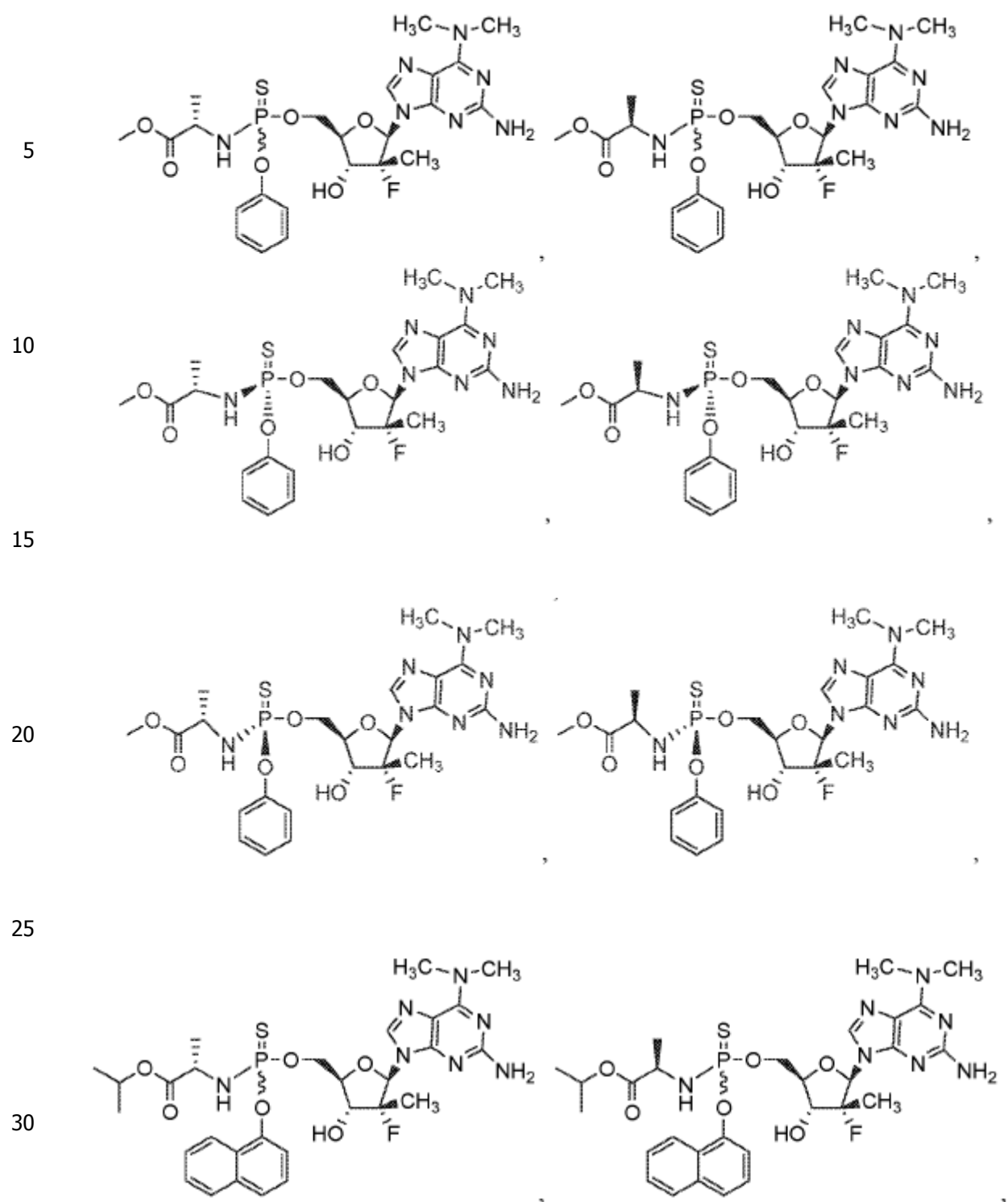


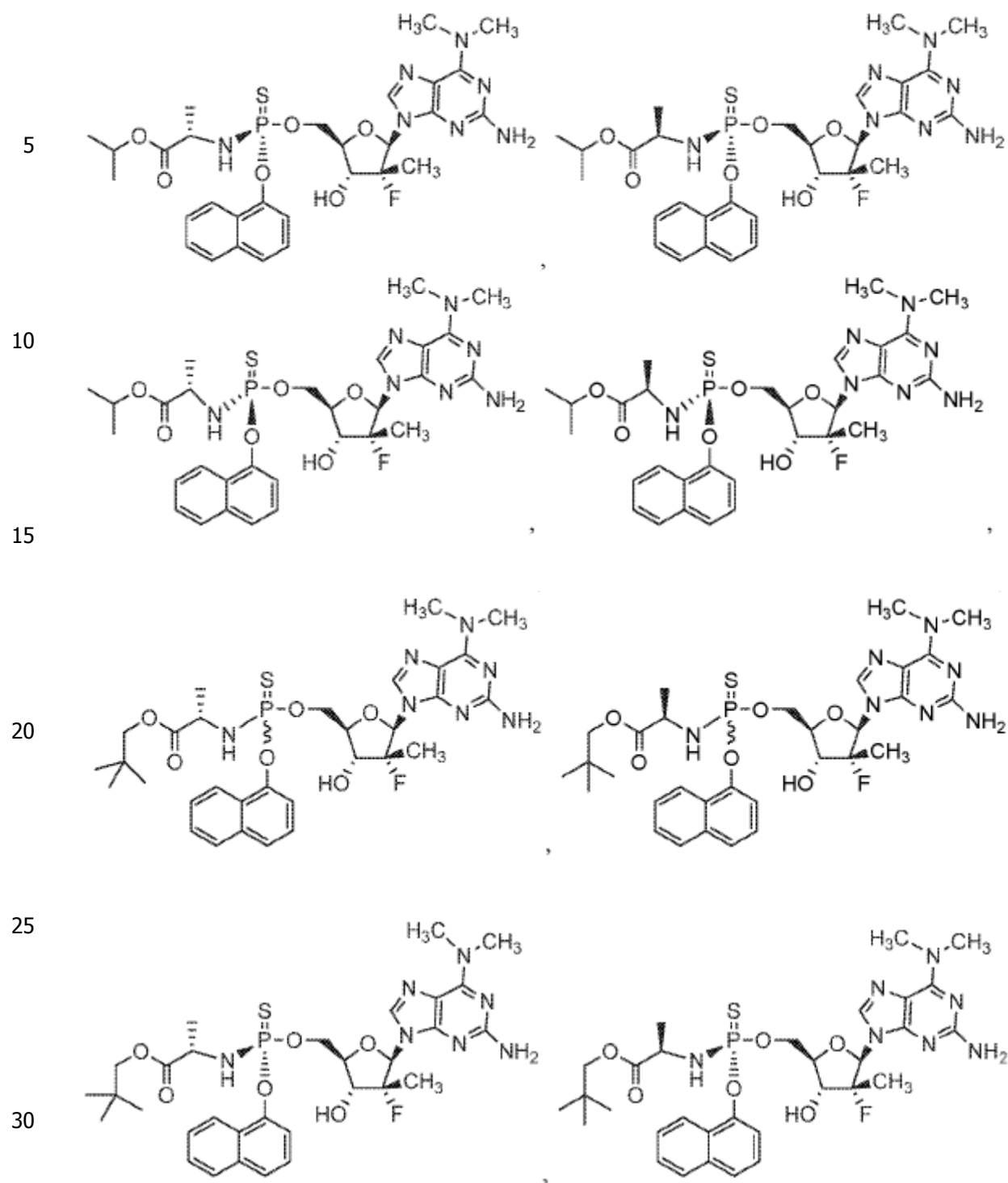


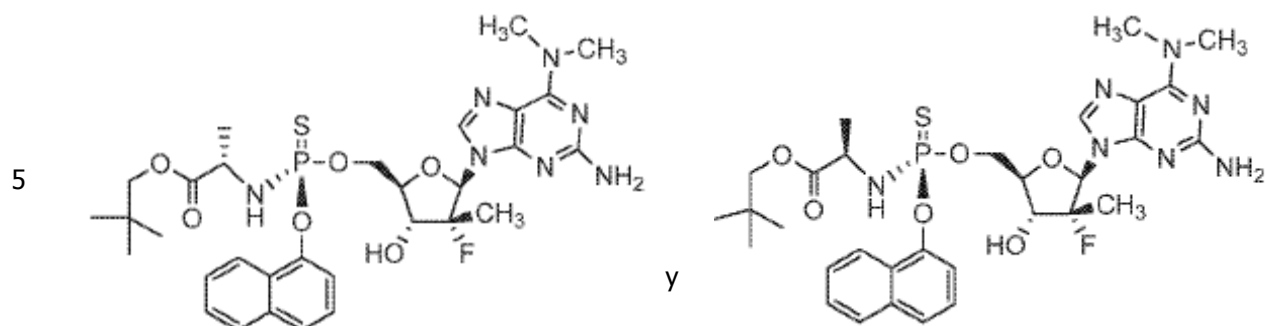
En una modalidad, se provee un tiofosforamidato de fórmula Ia. Ejemplos no limitativos de tiofosforamidatos de fórmula Ia incluyen, pero no están limitados a:



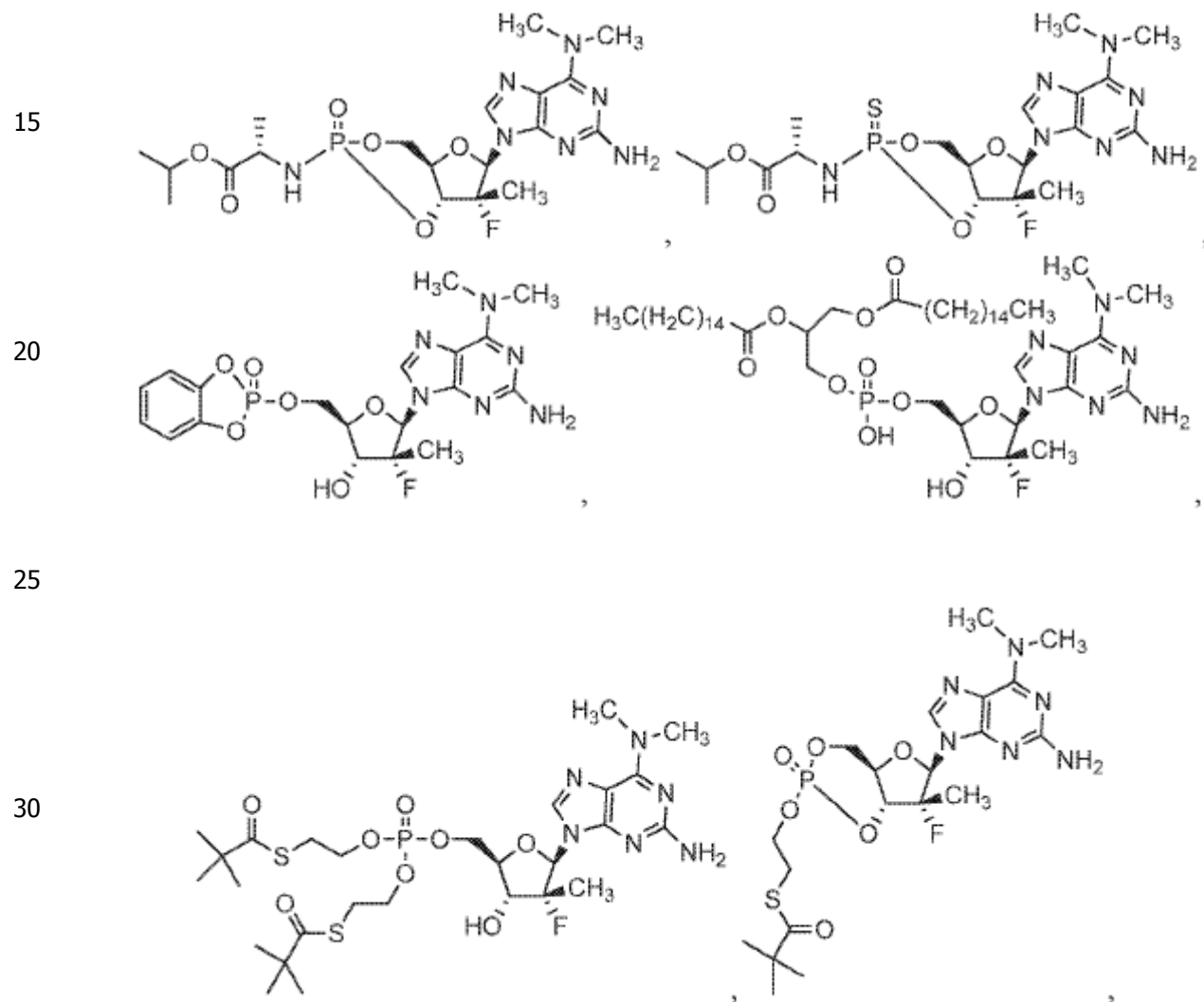


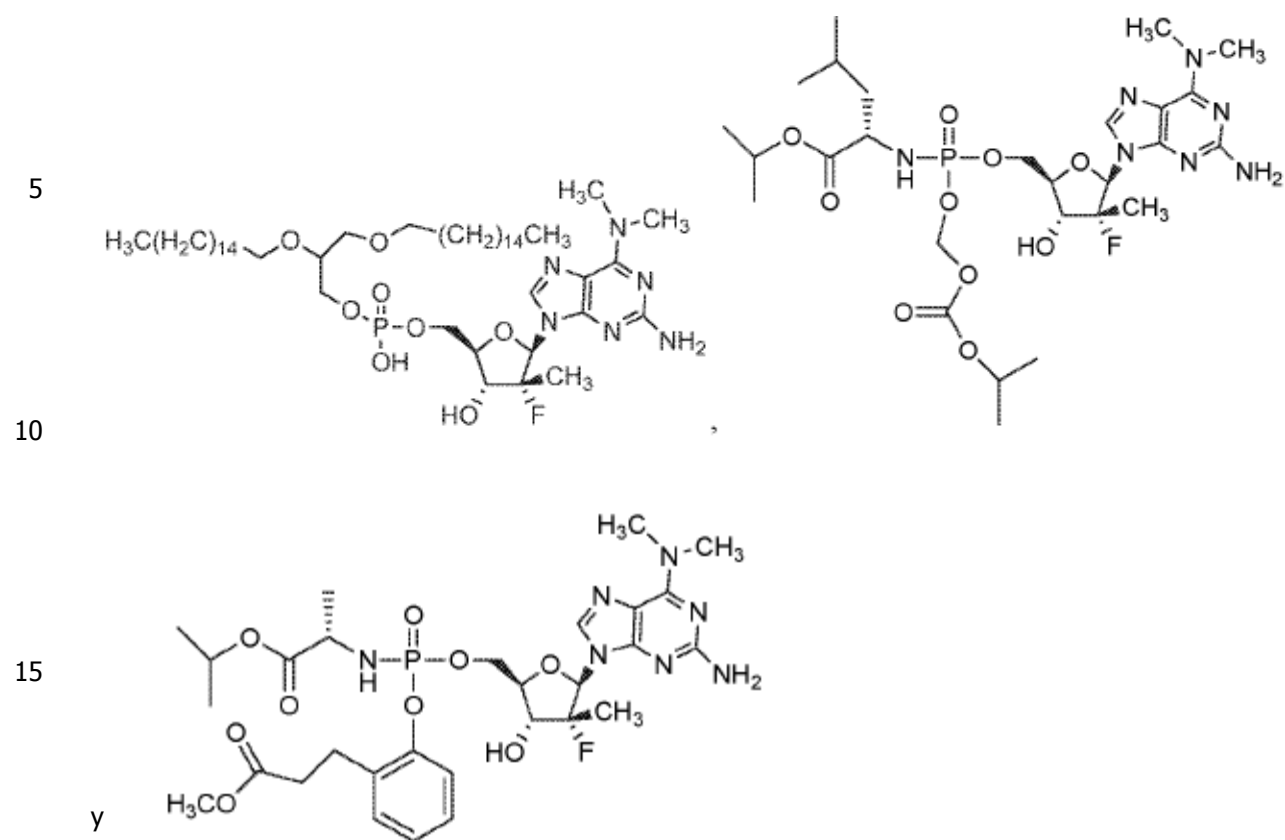




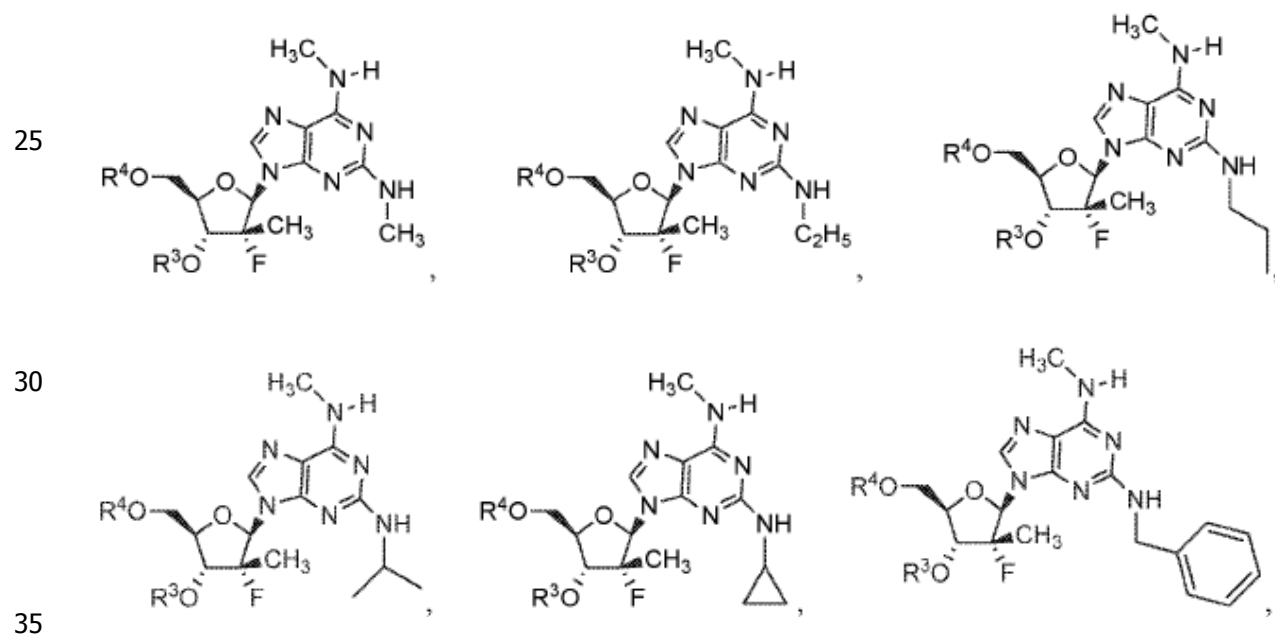


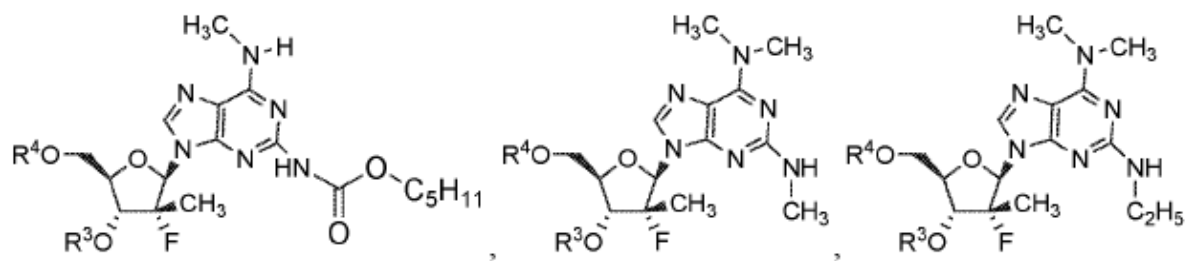
En una modalidad, se provee un profármaco de fosfato estabilizado de fórmula Ia.
 10 Ejemplos no limitativos de profármacos de fosfato estabilizados de fórmula Ia, se ilustran a continuación:

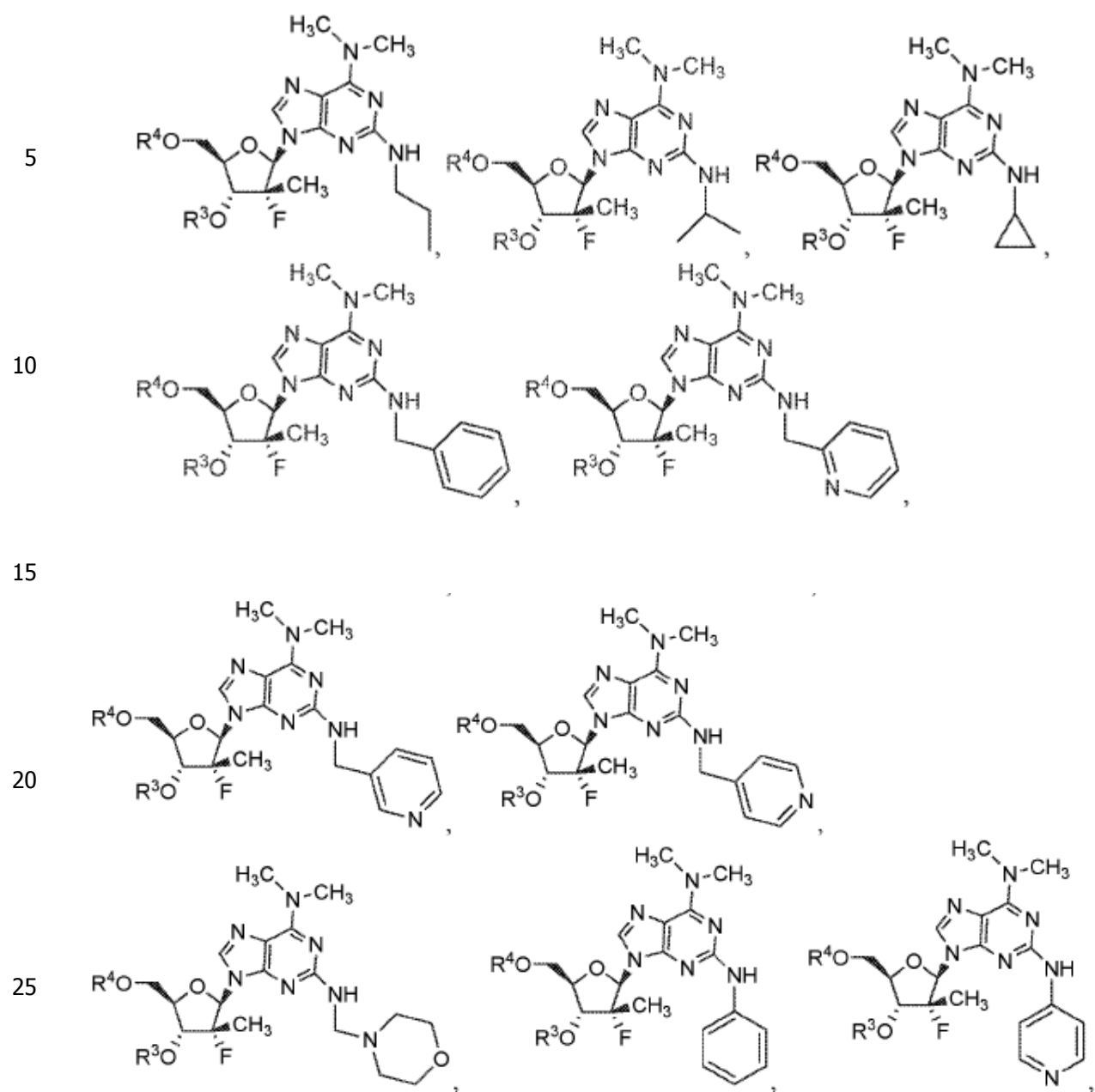


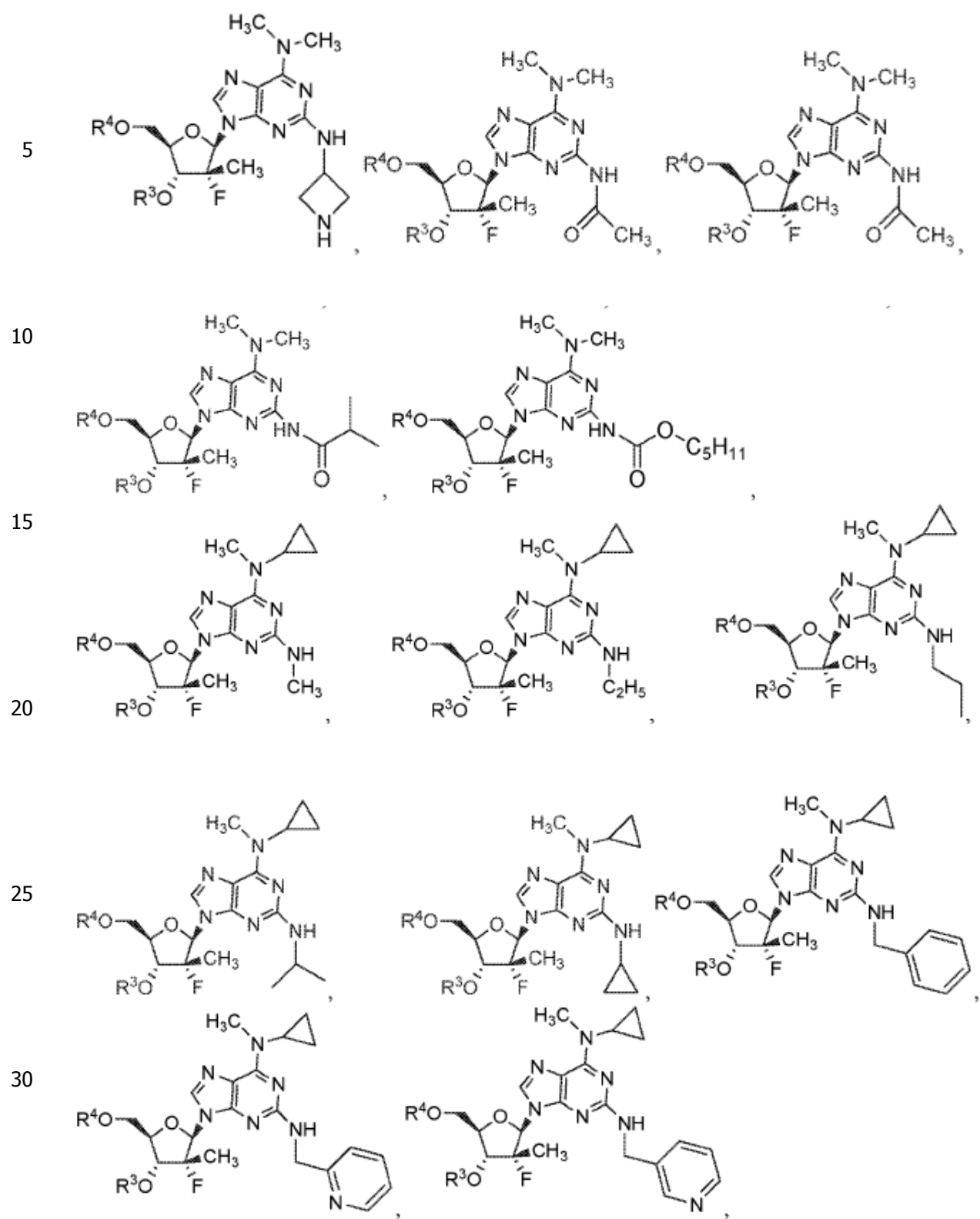


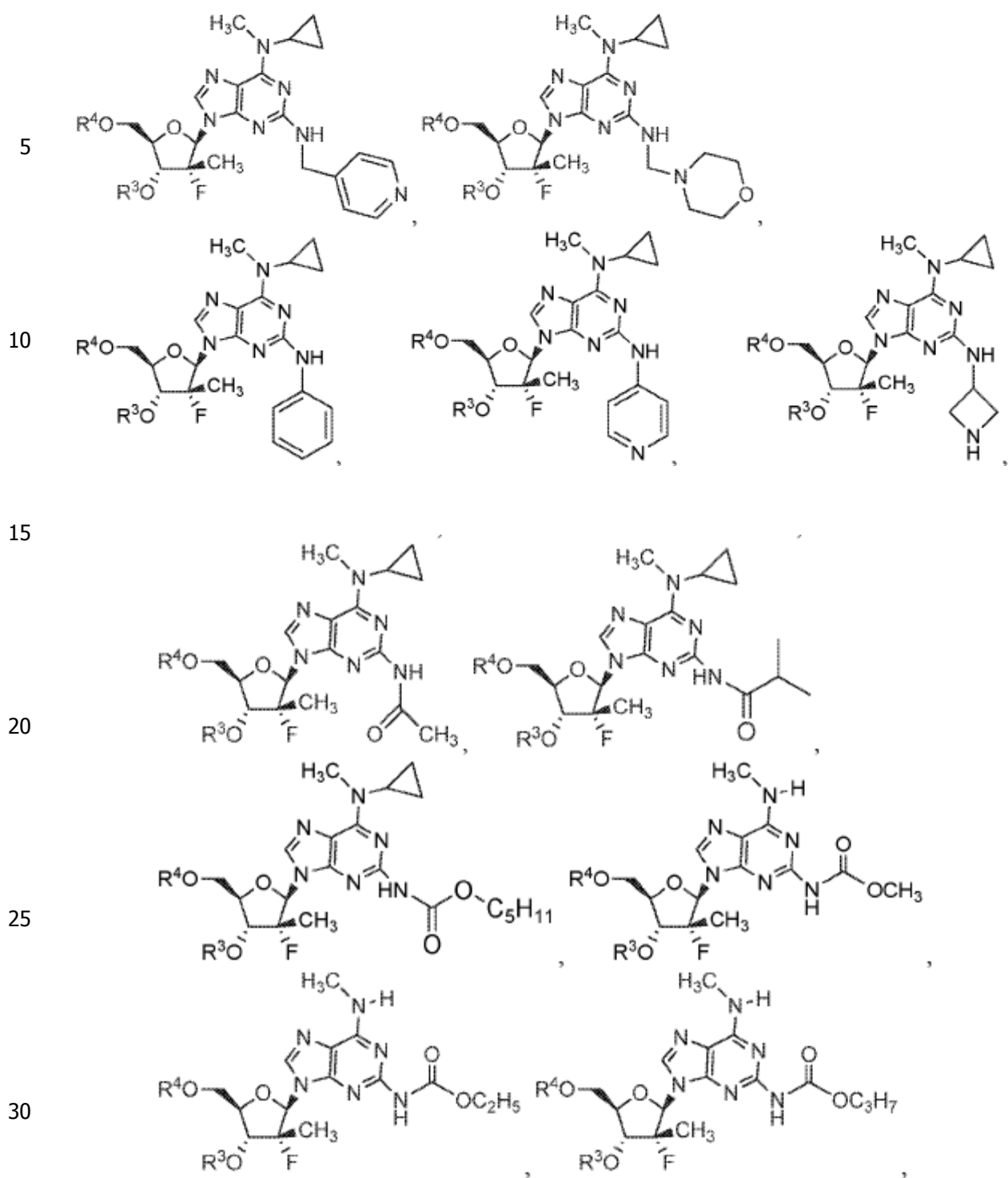
20 En una modalidad, se provee un compuesto de fórmula II. Ejemplos no limitativos de compuestos de fórmula II incluyen:

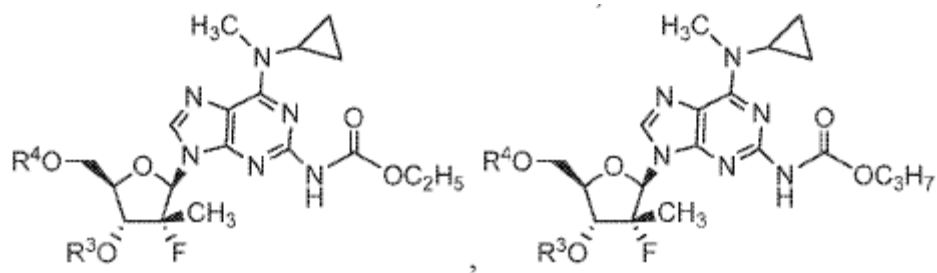


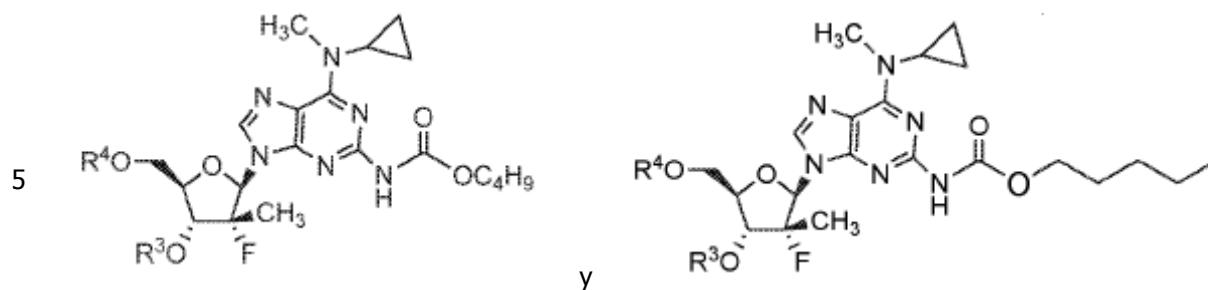




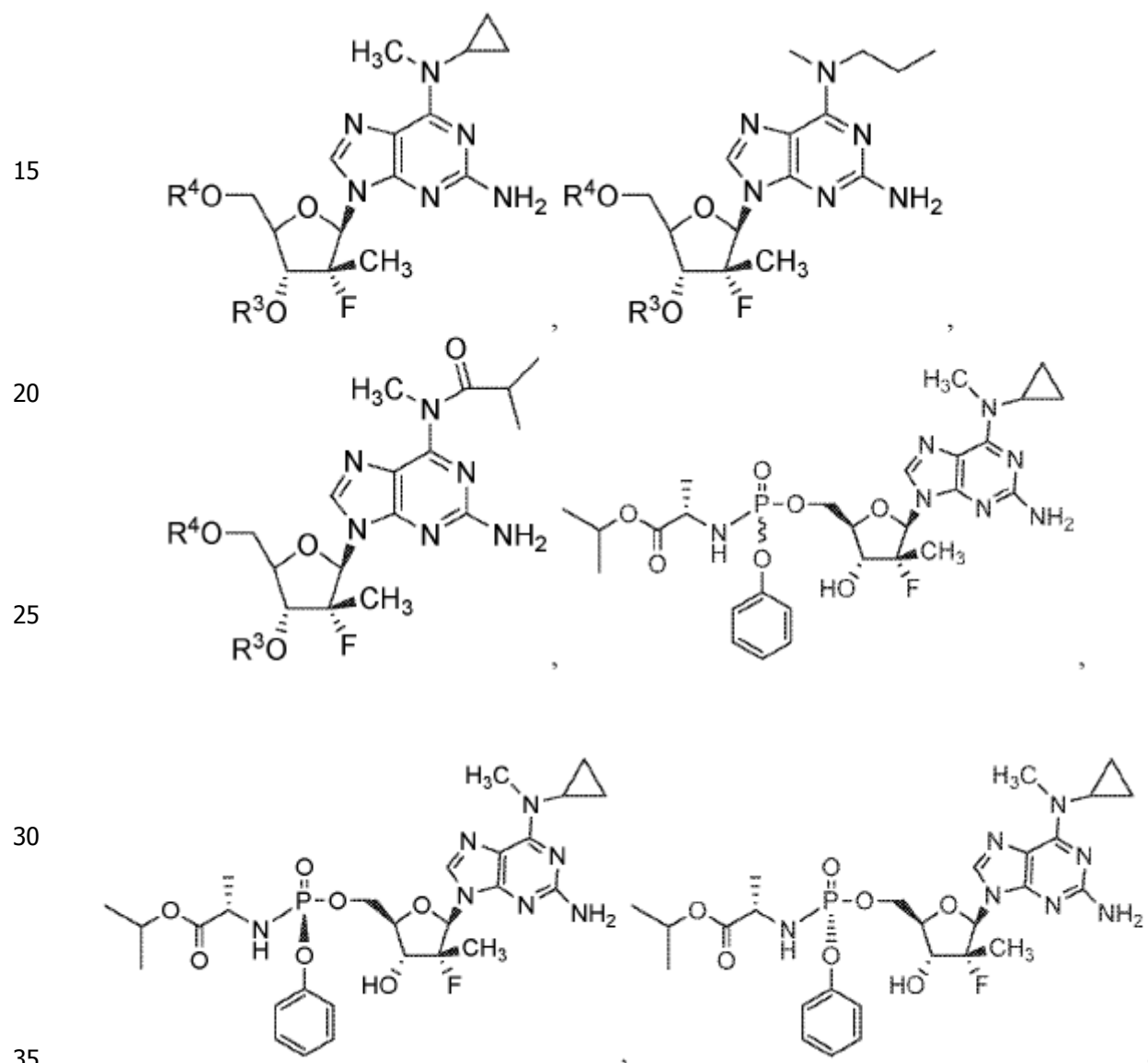


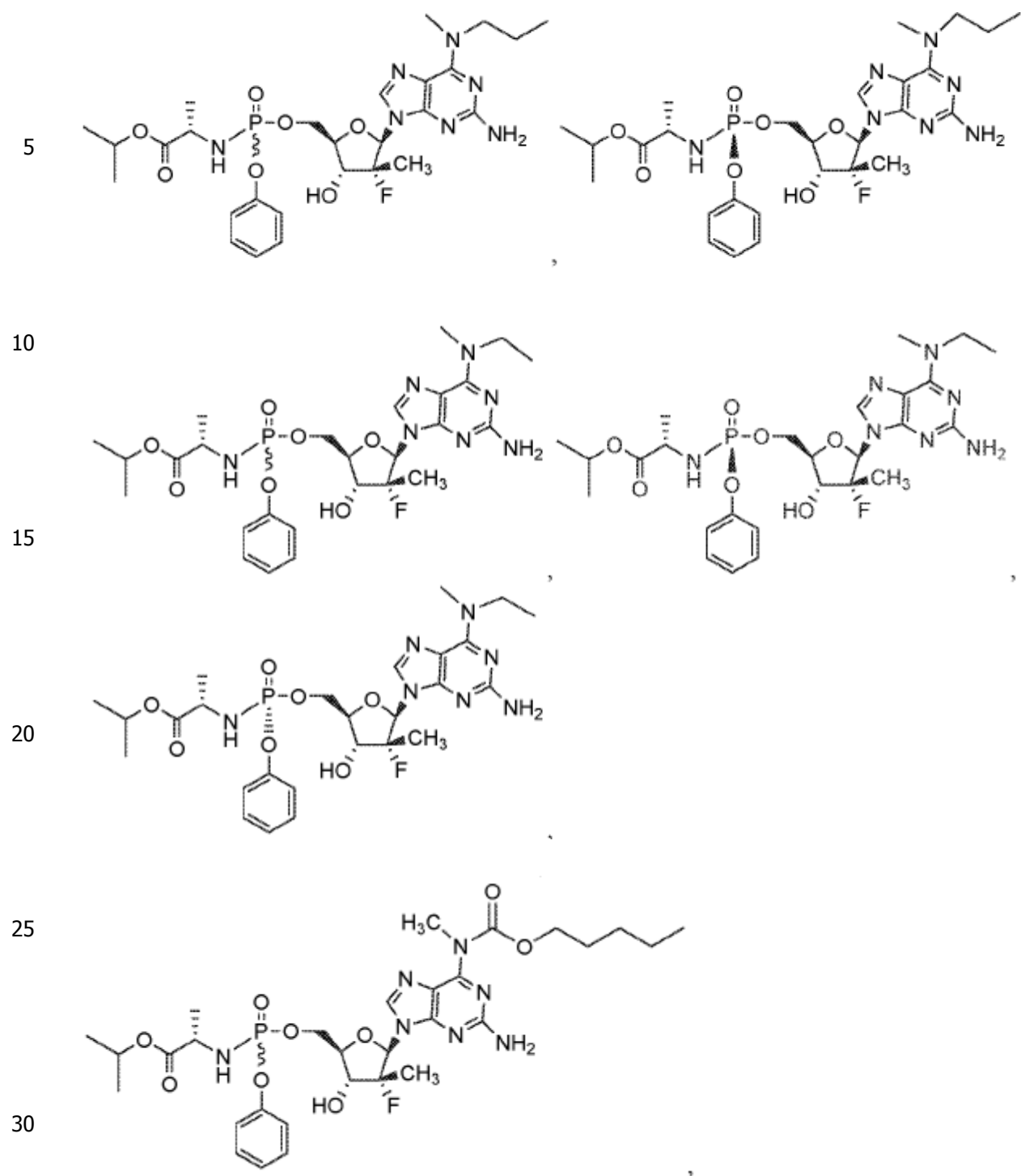


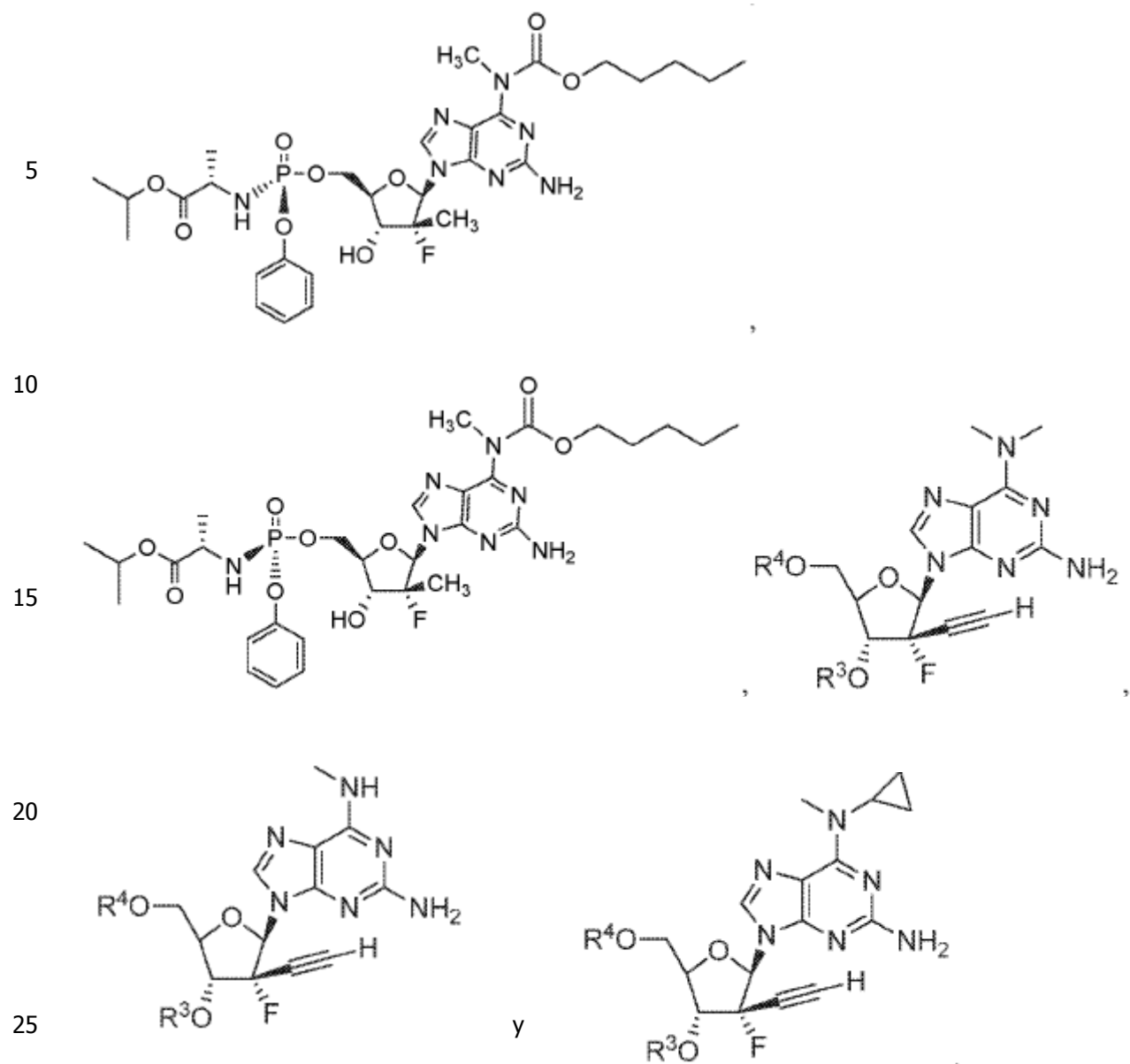




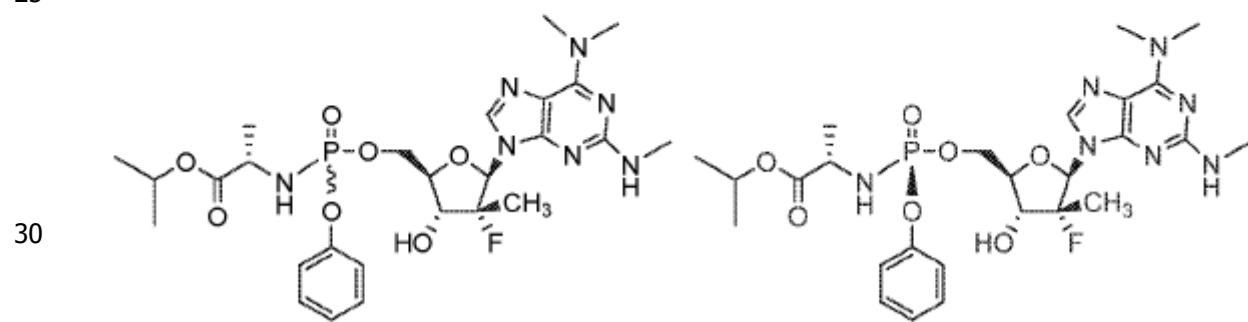
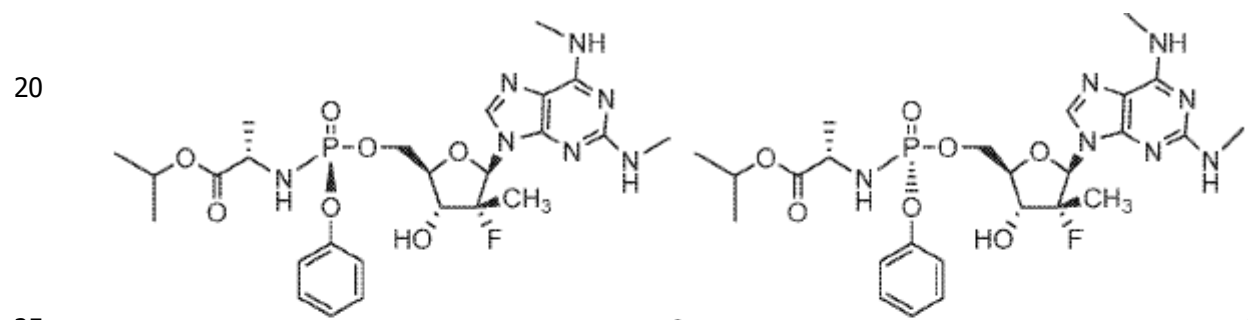
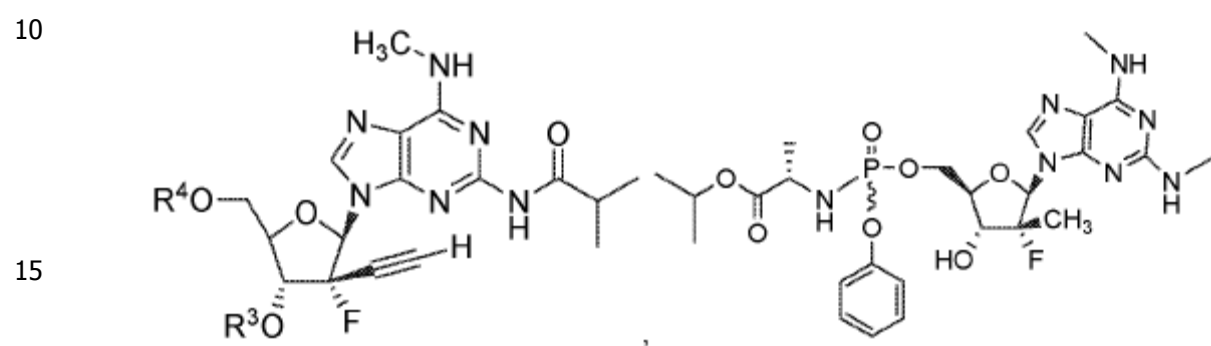
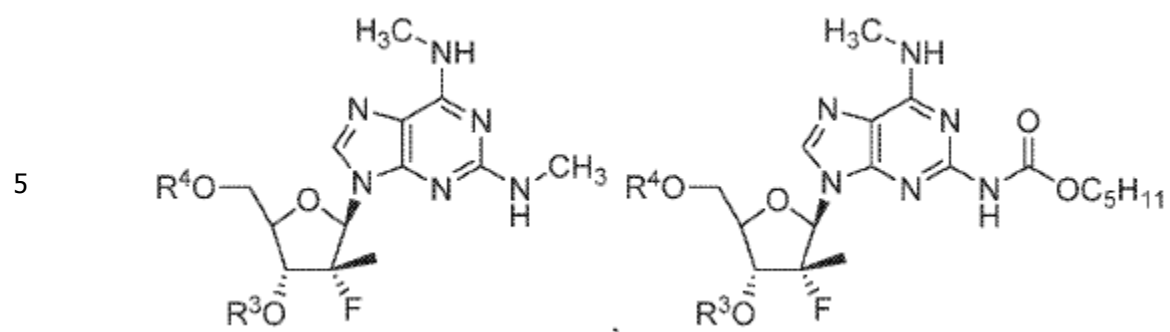
En una modalidad, se provee un compuesto de fórmula I. Ejemplos no limitativos de
 10 compuestos de fórmula I incluyen:





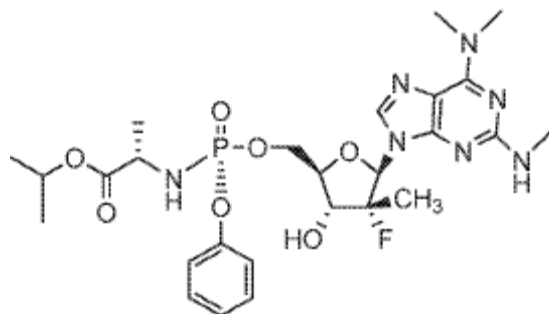


En una modalidad, se provee un compuesto de fórmula II. Ejemplos no limitativos de compuestos de fórmula II incluyen:



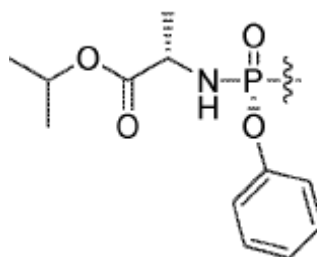
y

5



En una modalidad, R^4 es:

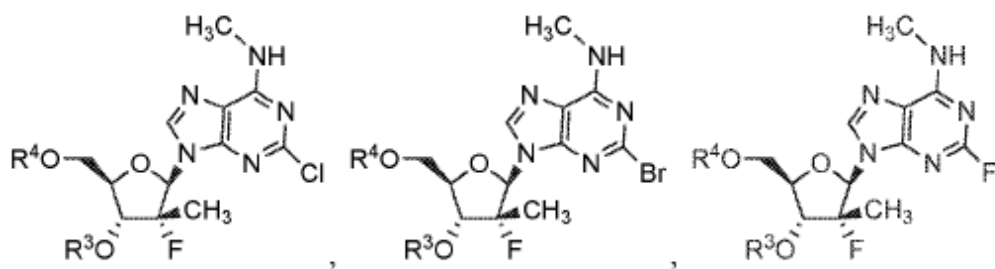
10



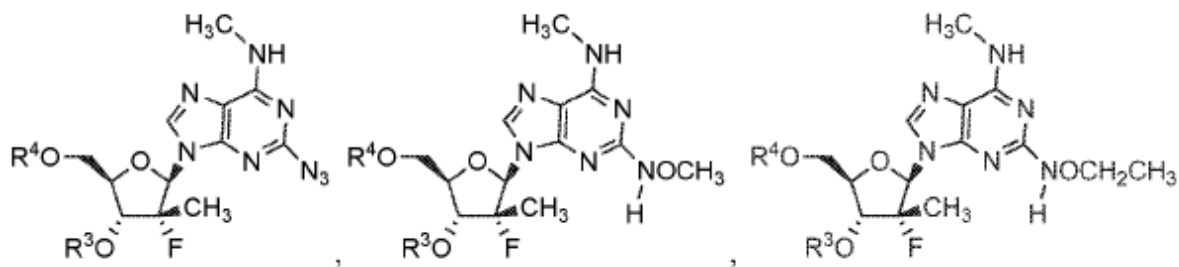
15

En una modalidad, se provee un compuesto de fórmula II. Ejemplos no limitativos de compuestos de fórmula II incluyen:

20

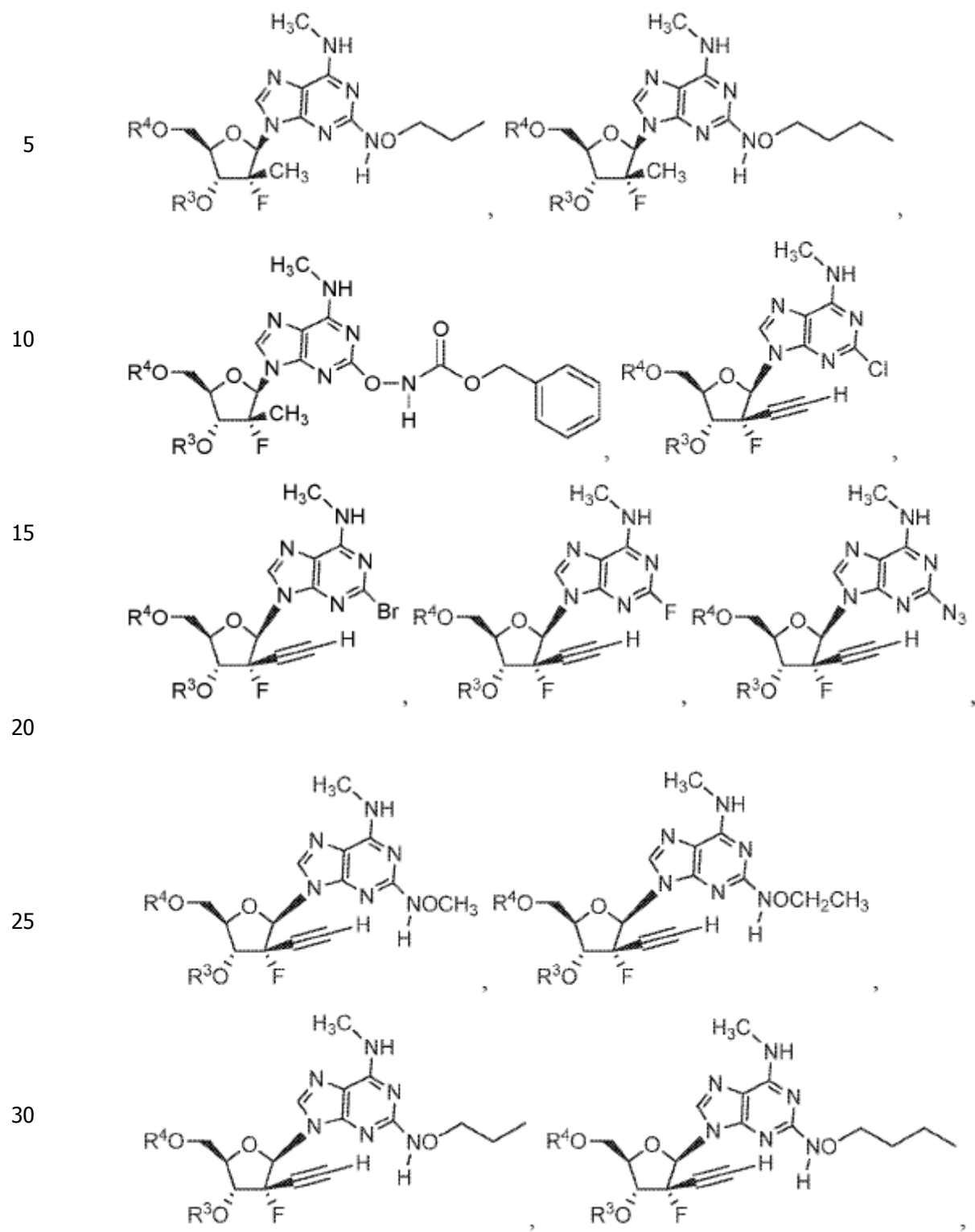


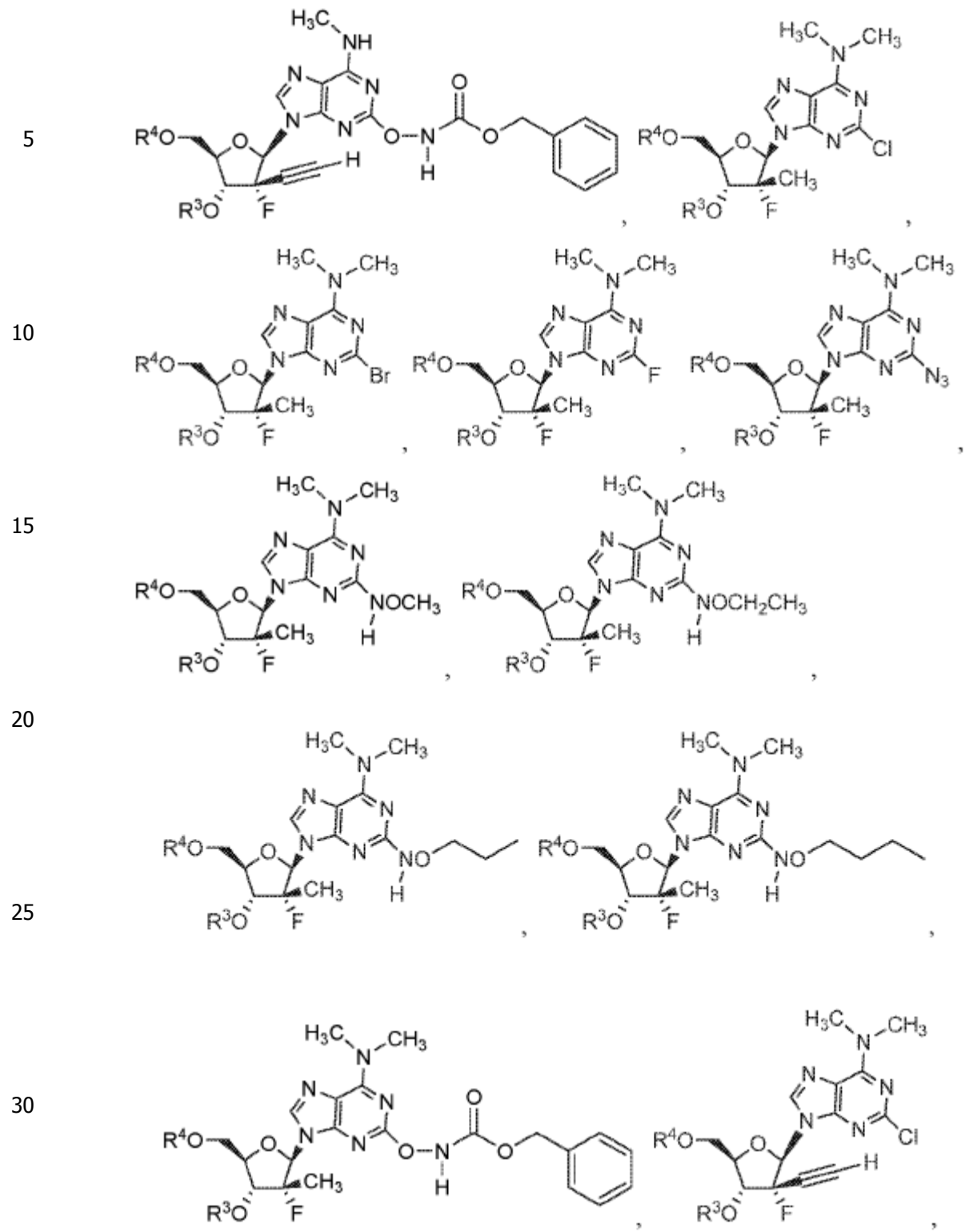
25

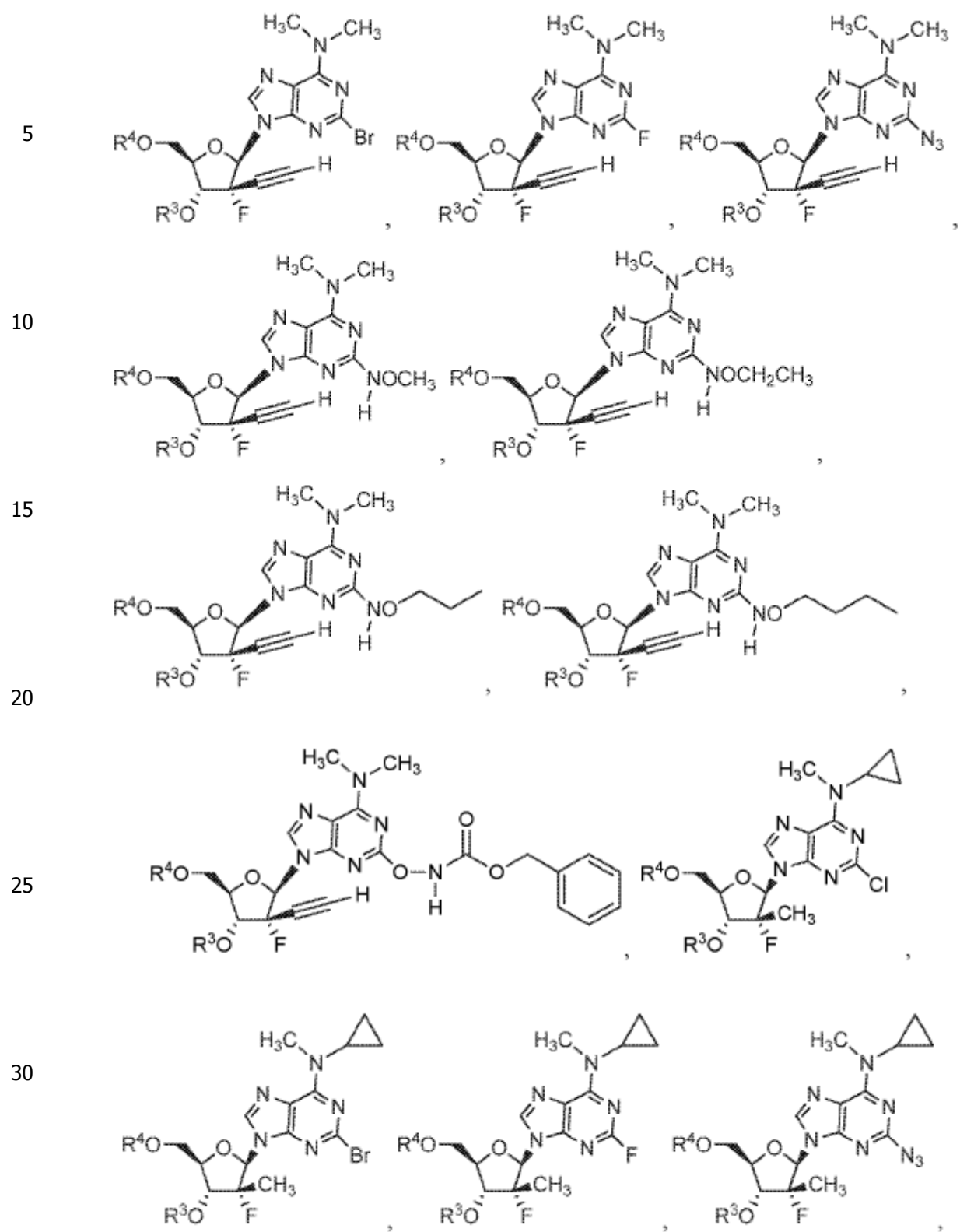


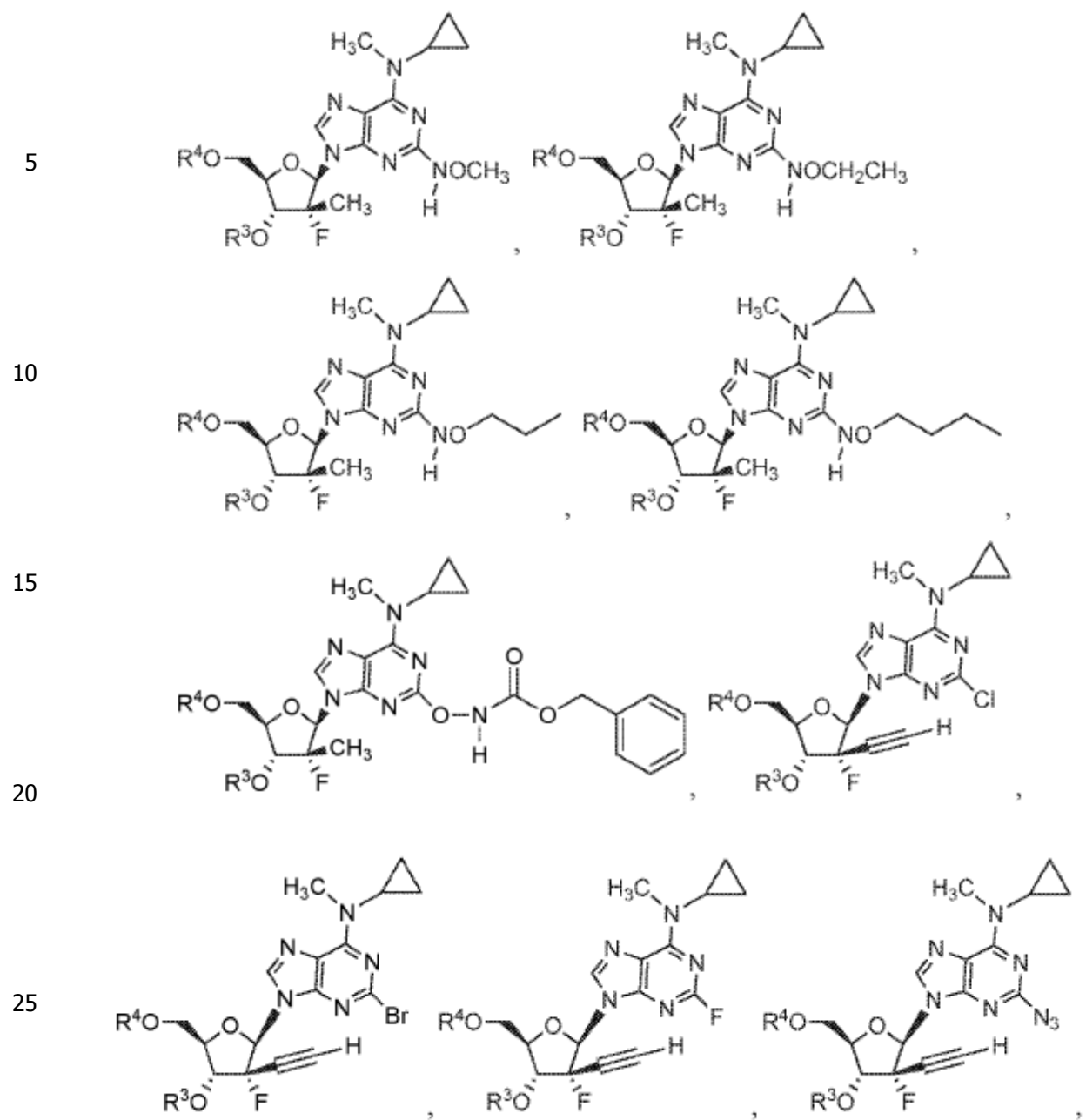
30

35

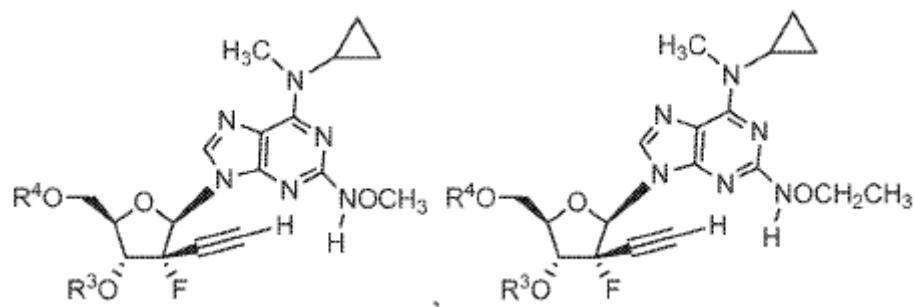




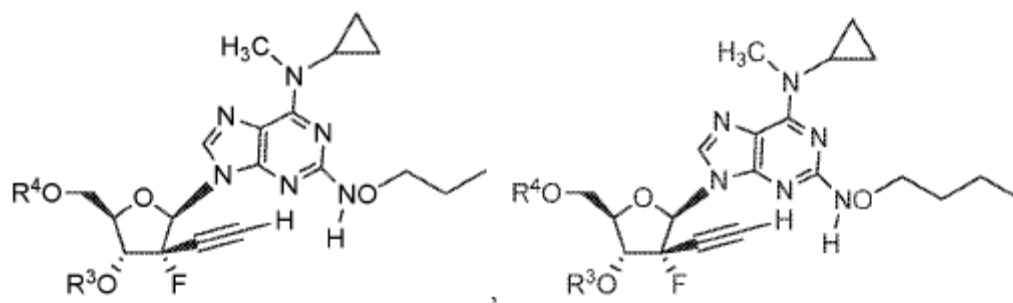




5



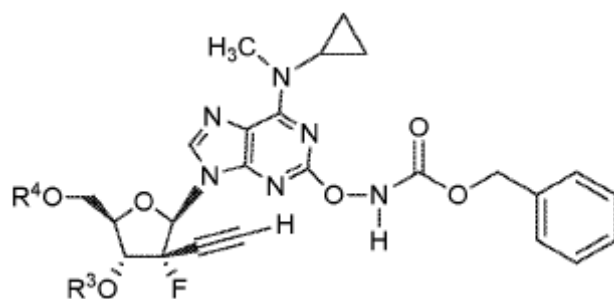
10



15

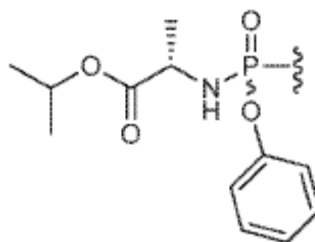
y

20



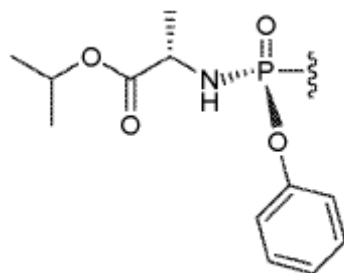
En algunas modalidades, R³ es H y R⁴ es:

25

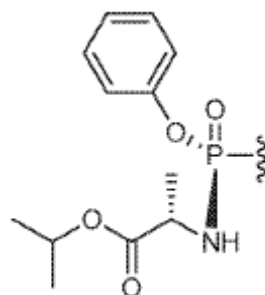


30

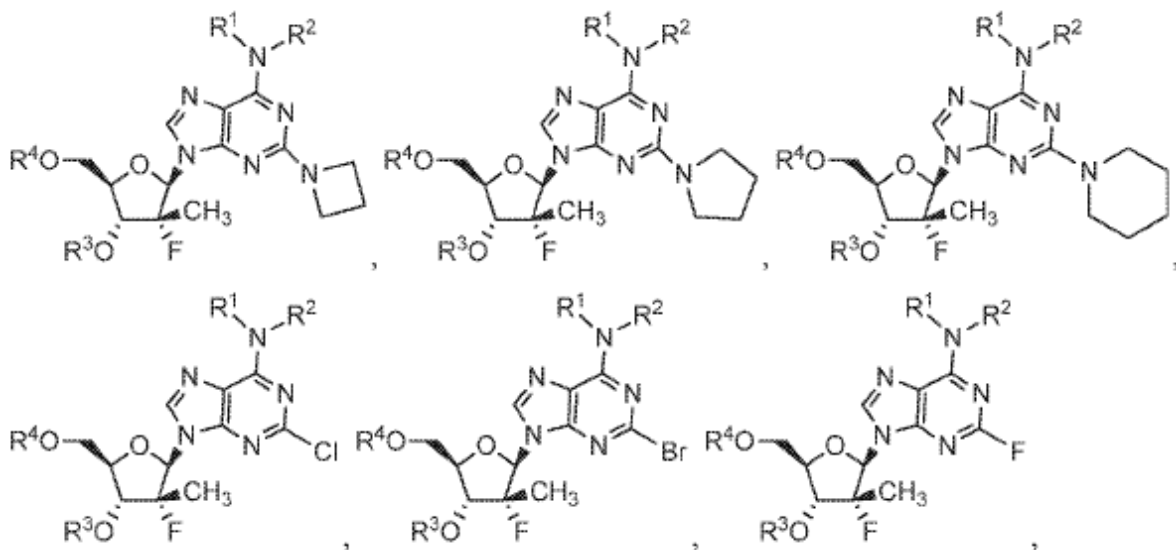
En algunas modalidades, R³ es H y R⁴ es:

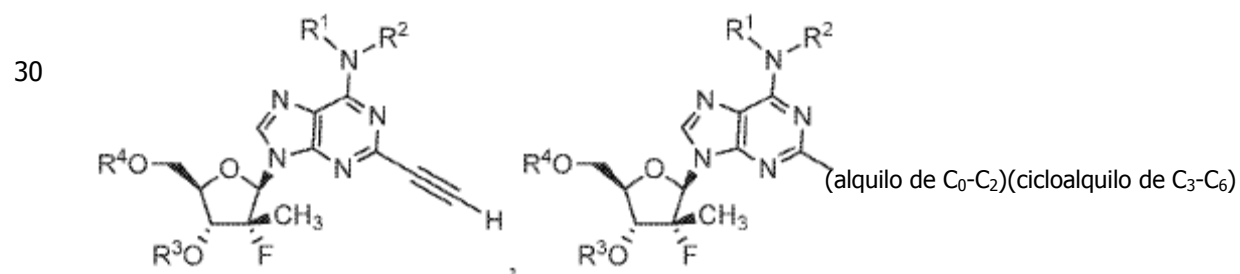
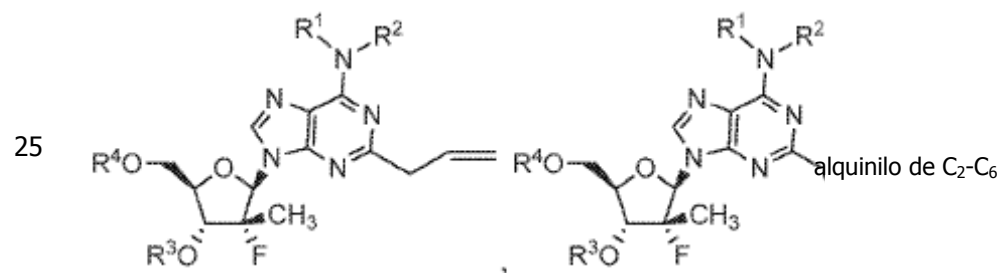
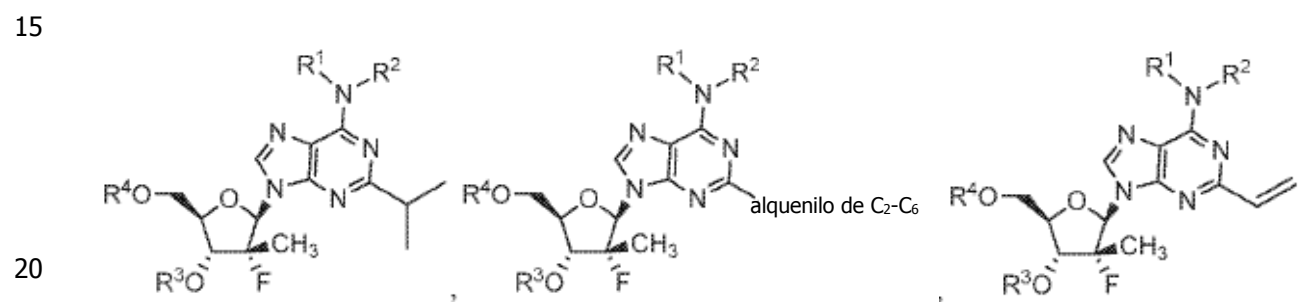
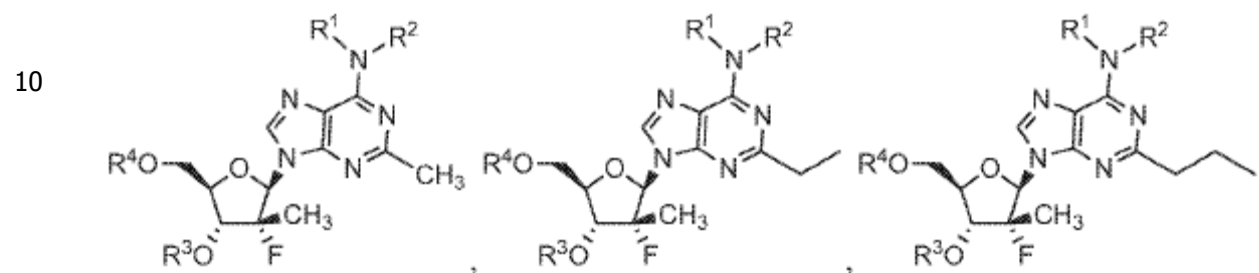
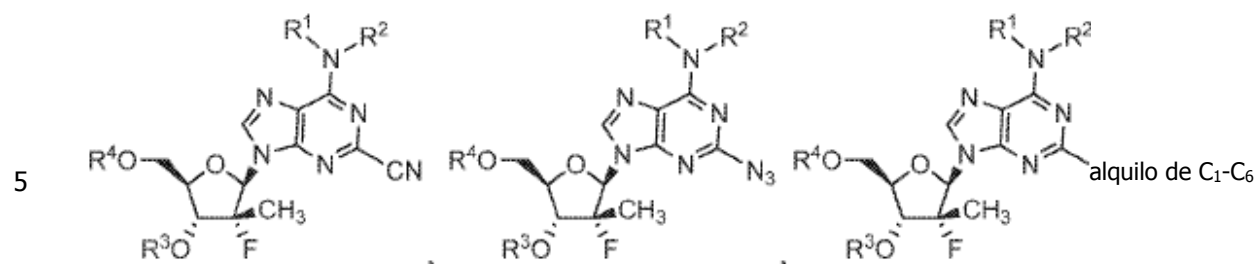


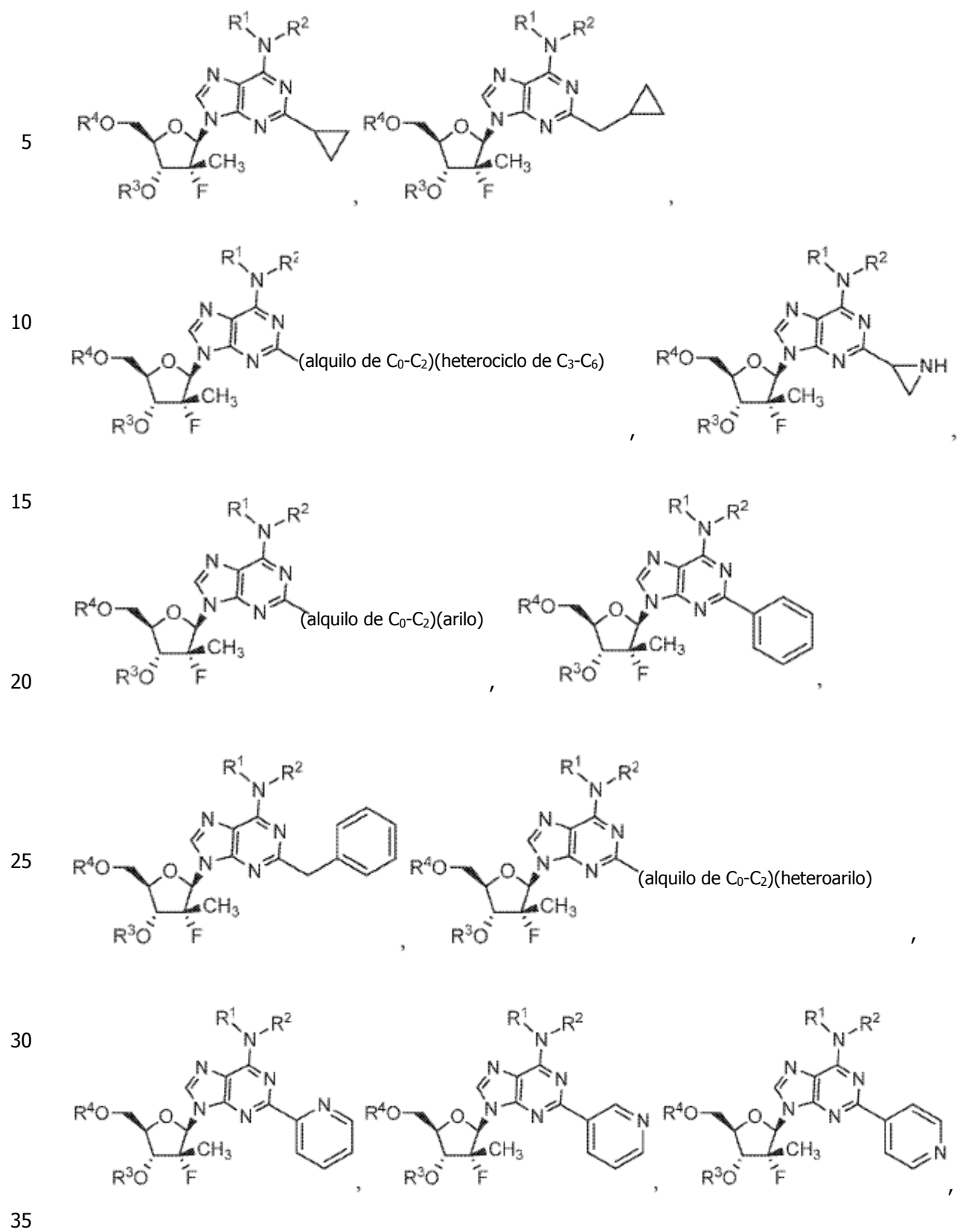
En algunas modalidades, R^3 es H y R^4 es:

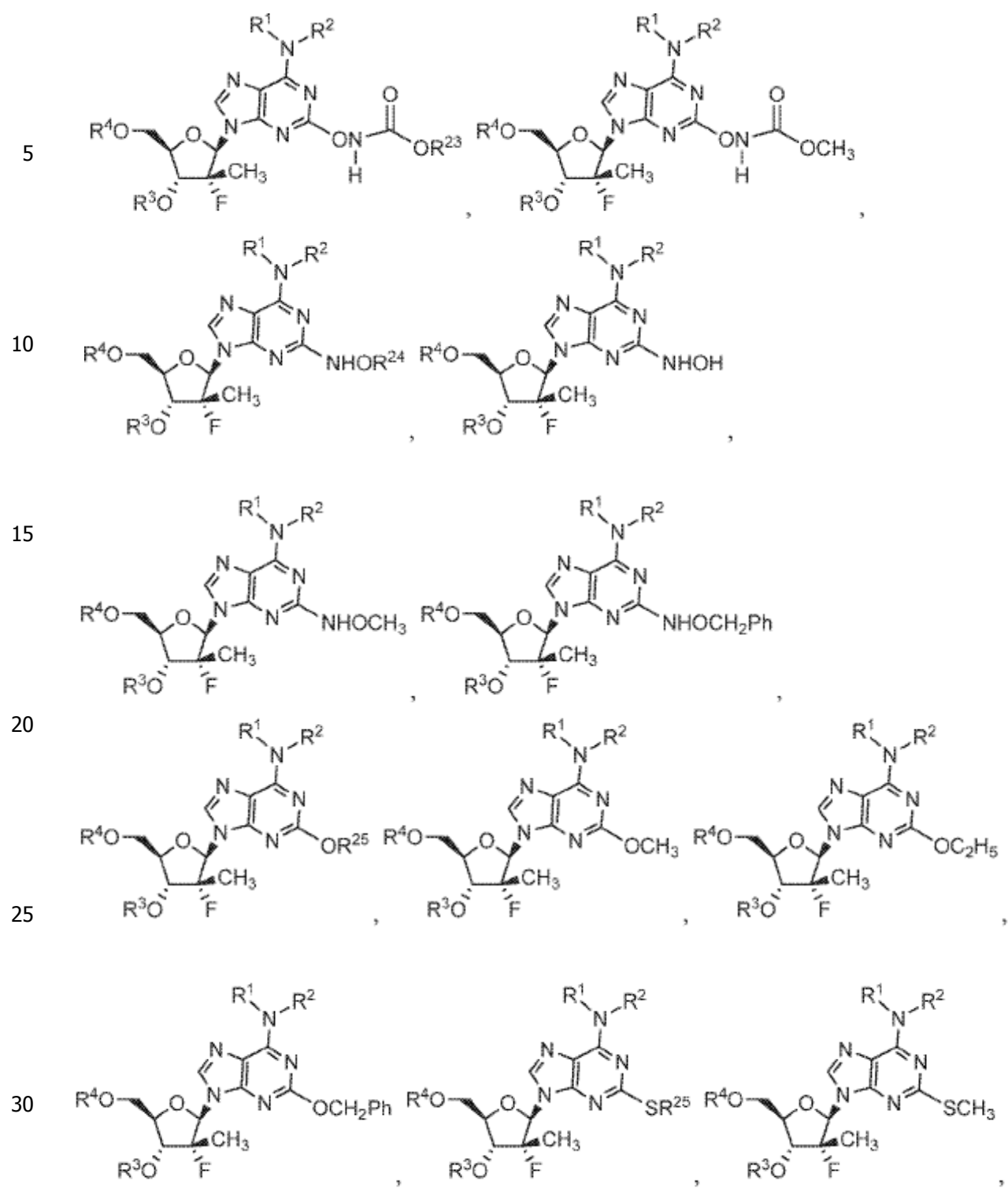


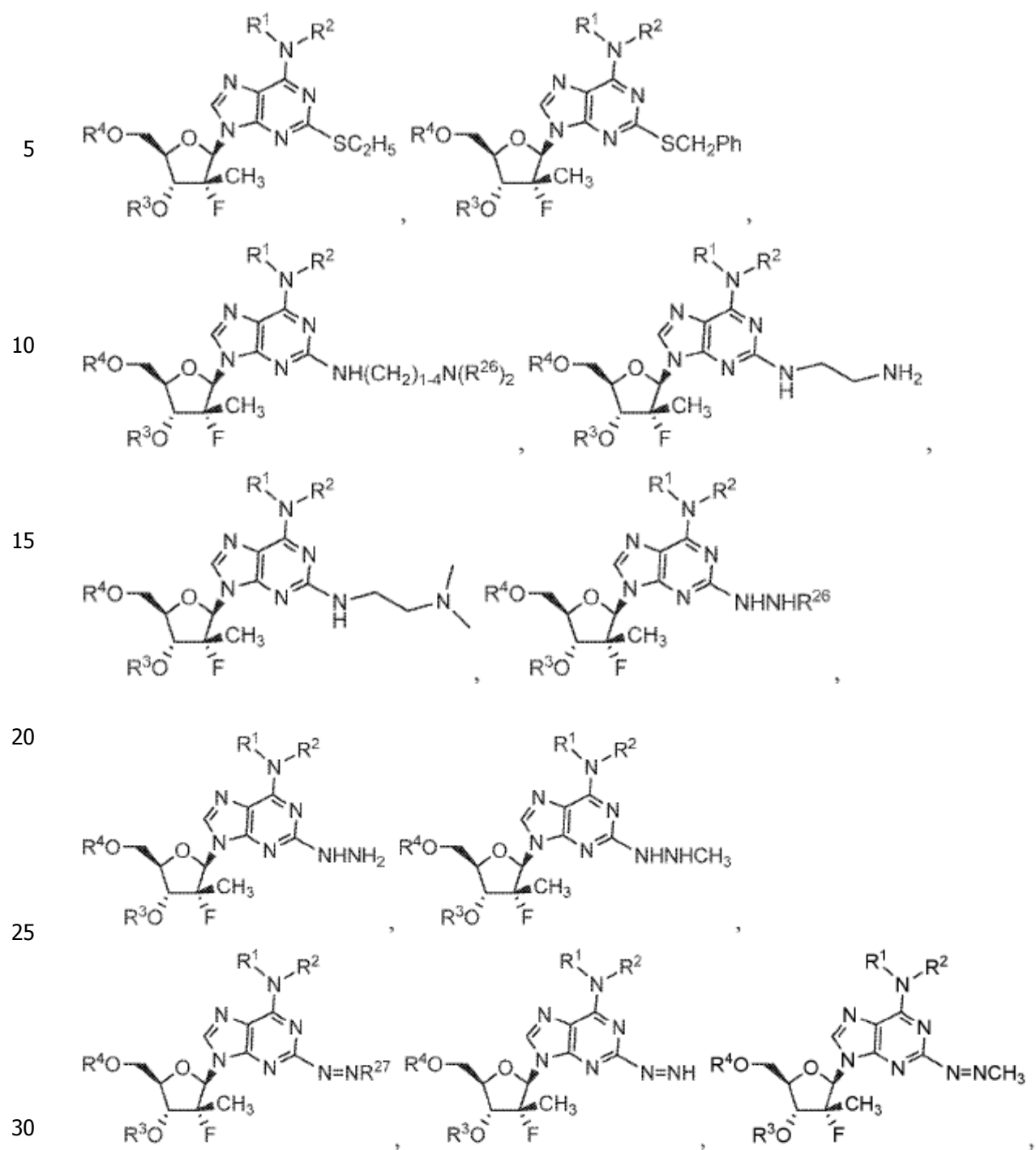
En una modalidad, se provee un compuesto de fórmula II. Ejemplos no limitativos de compuestos de fórmula II incluyen:

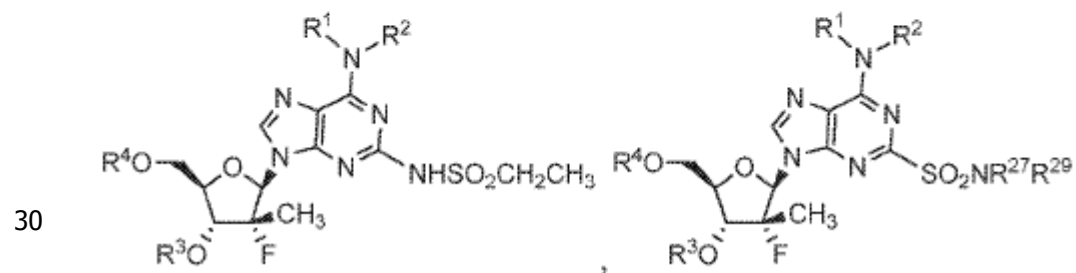
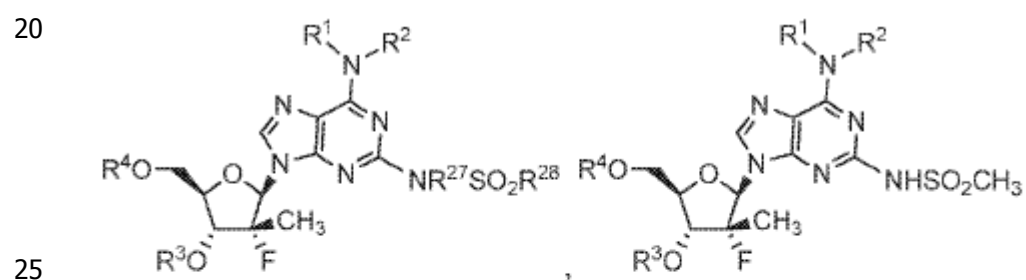
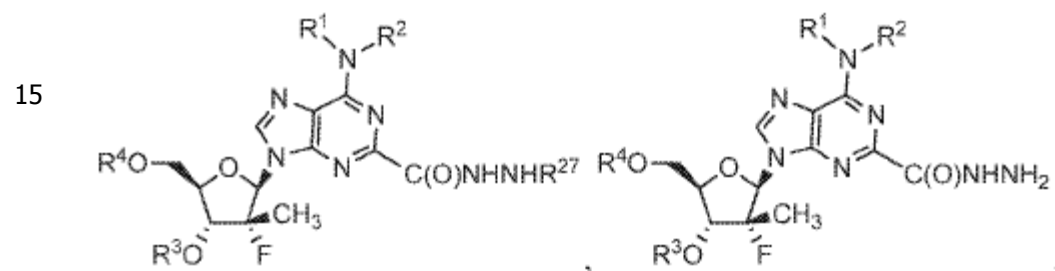
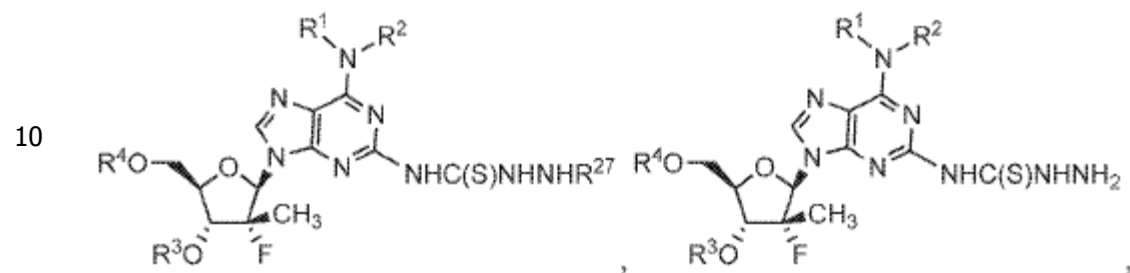
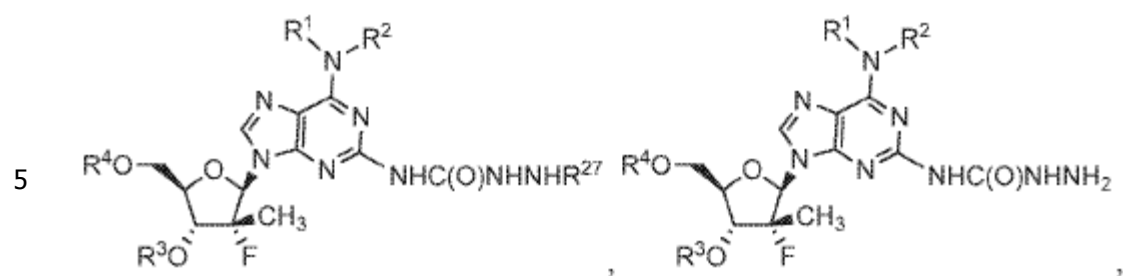


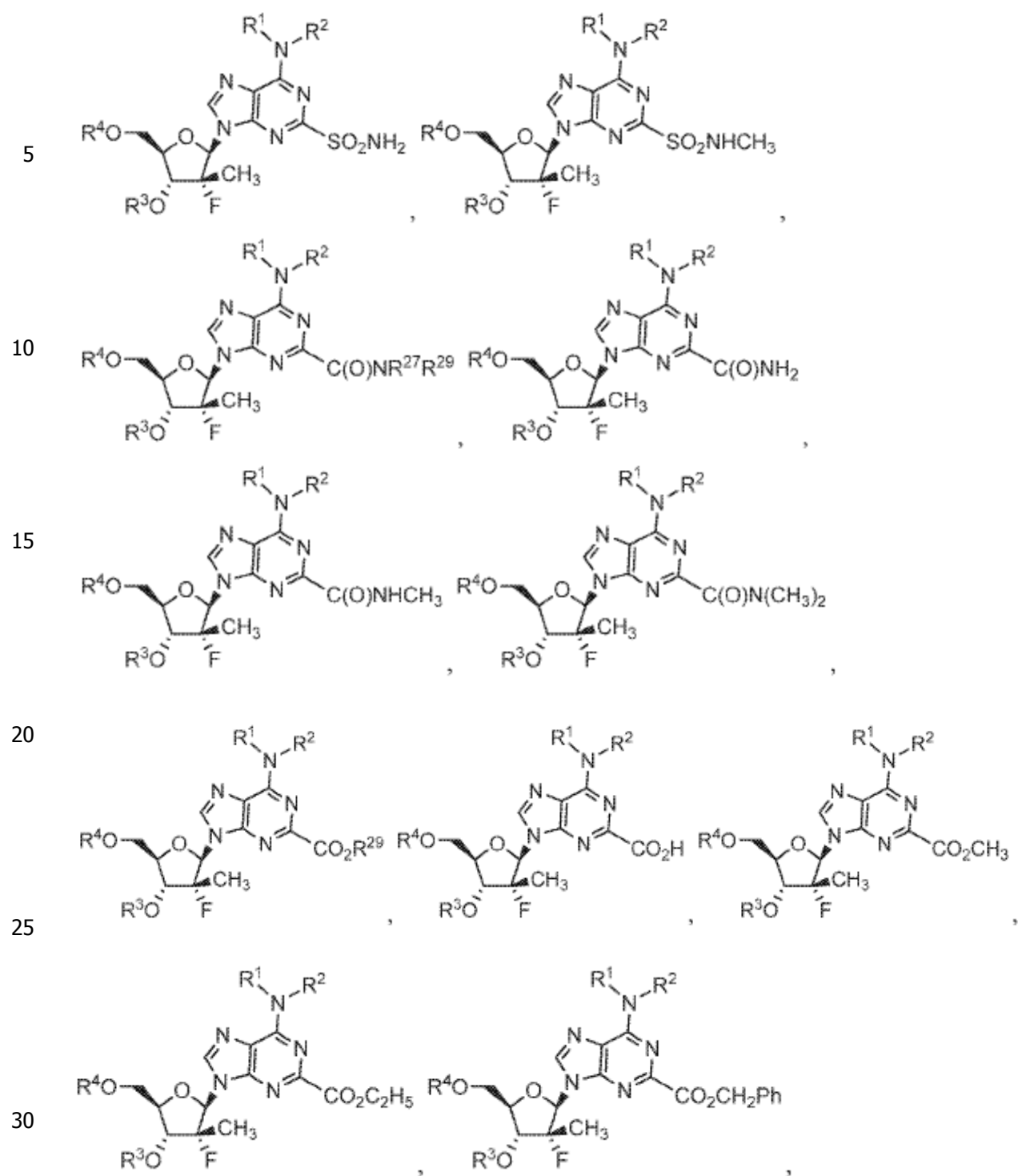


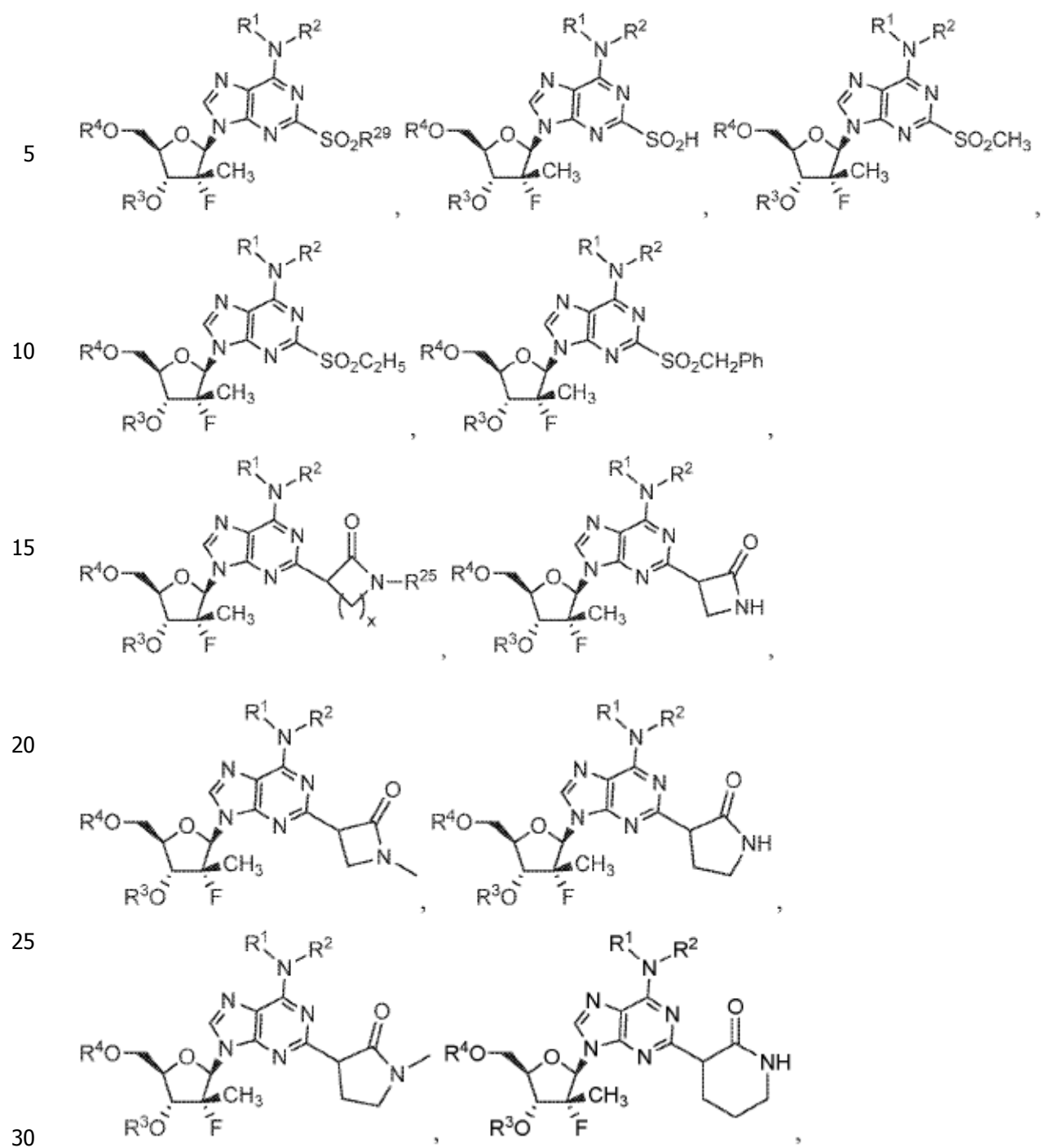


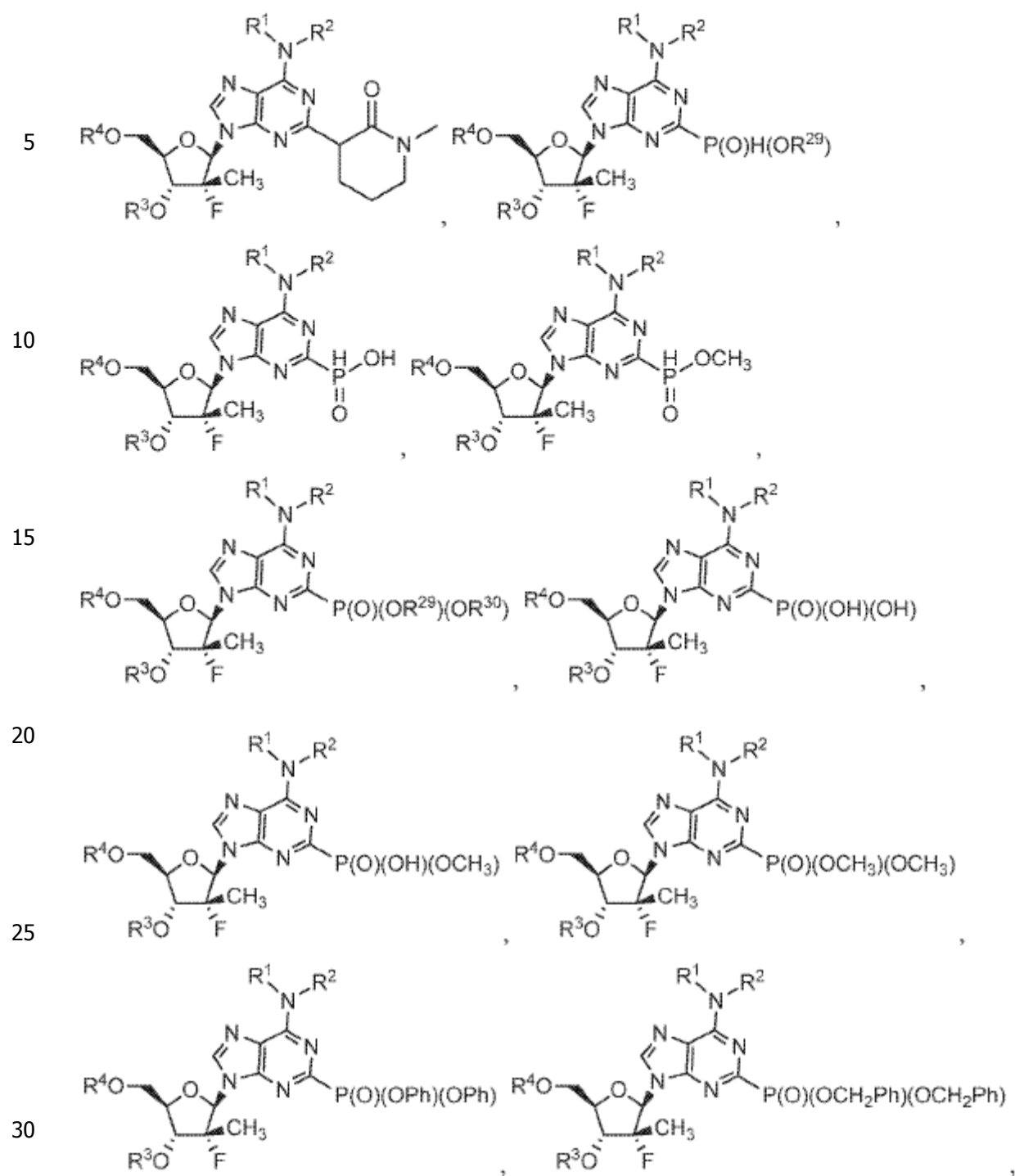


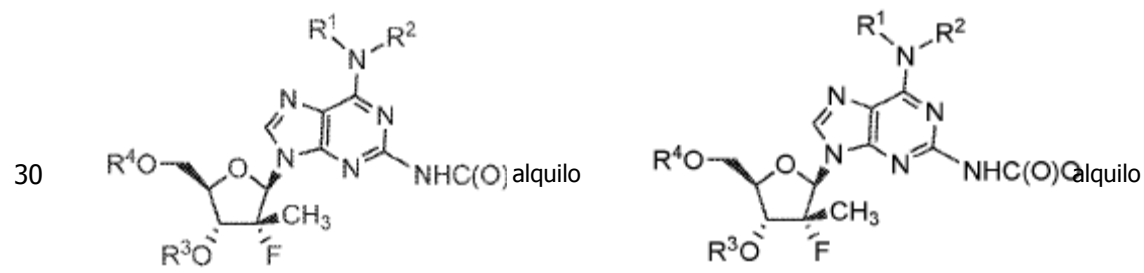
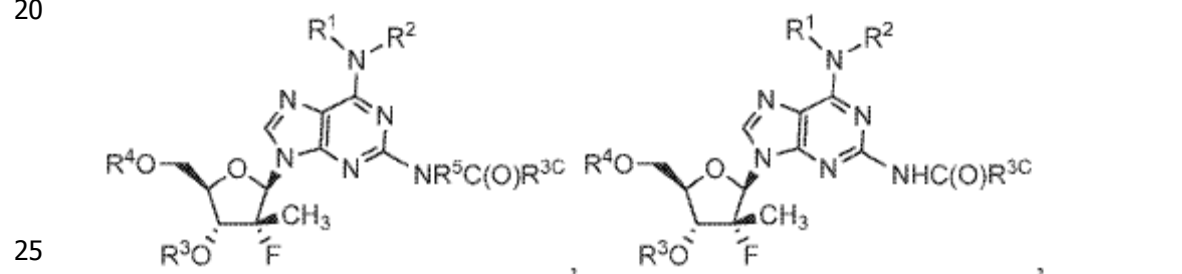
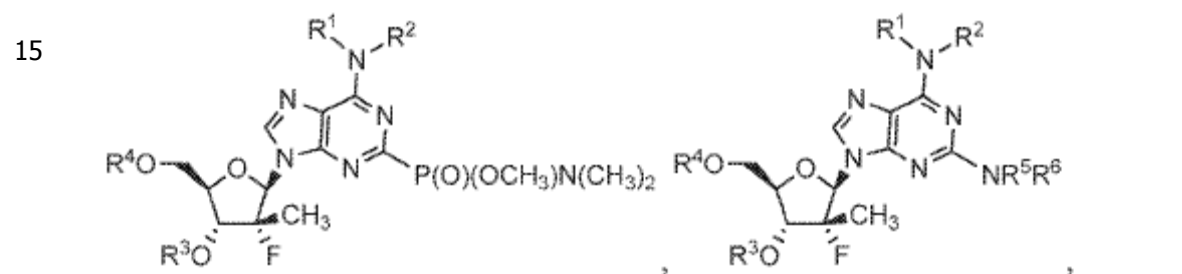
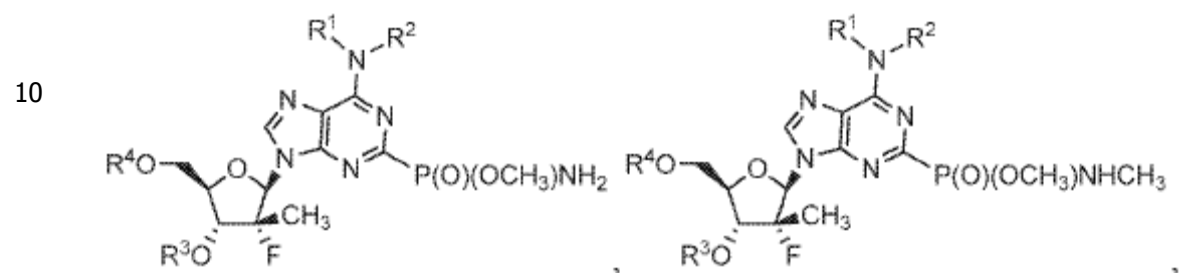
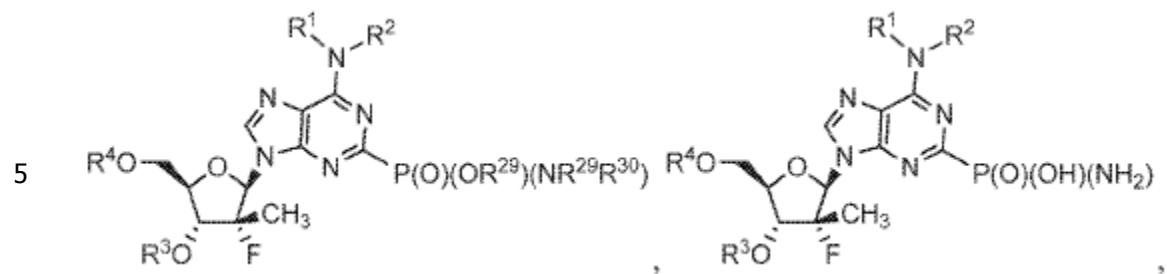


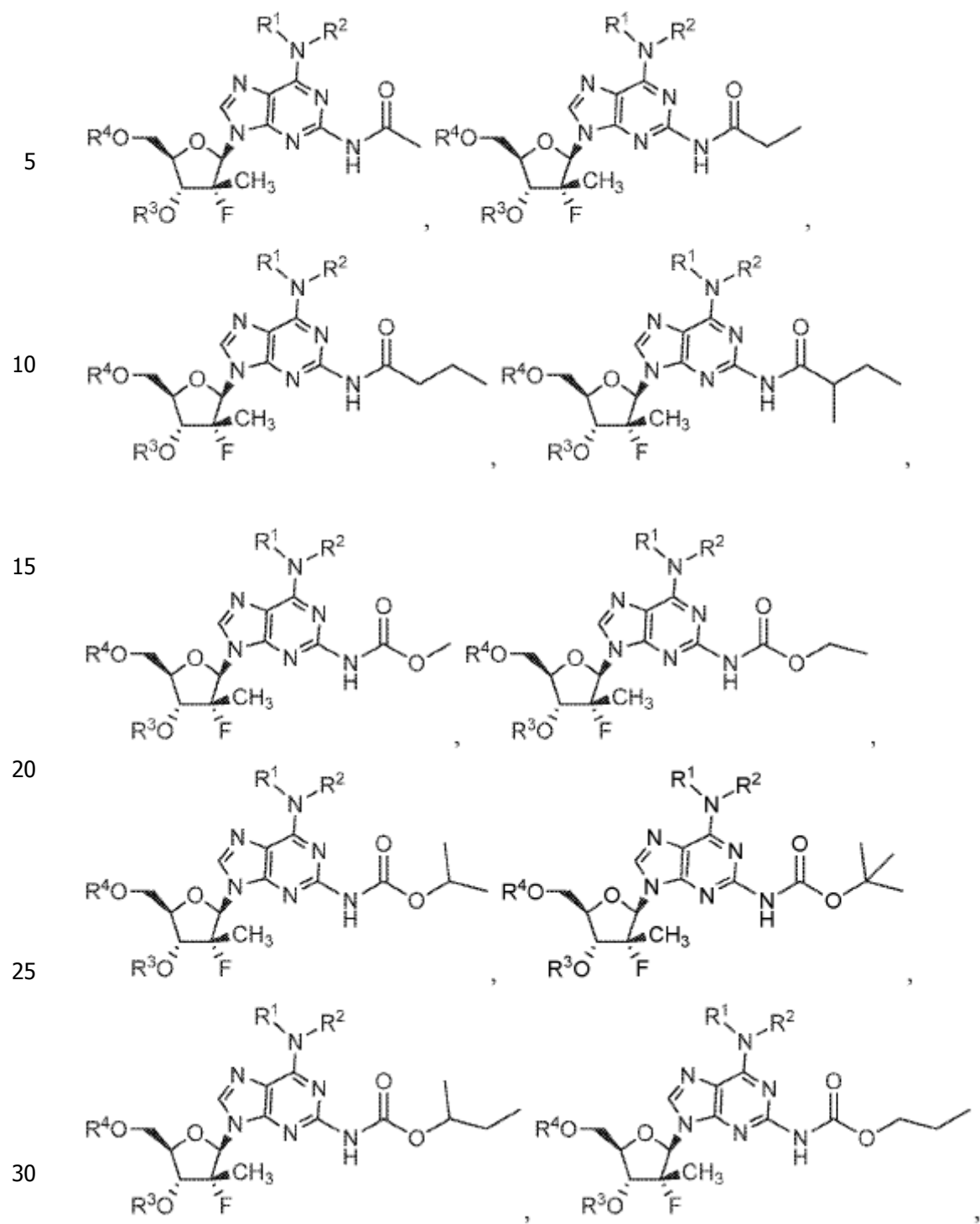


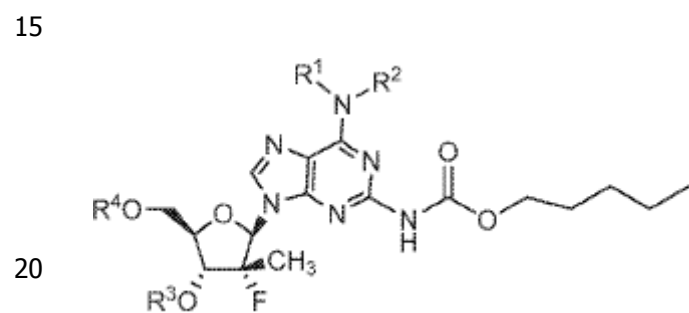
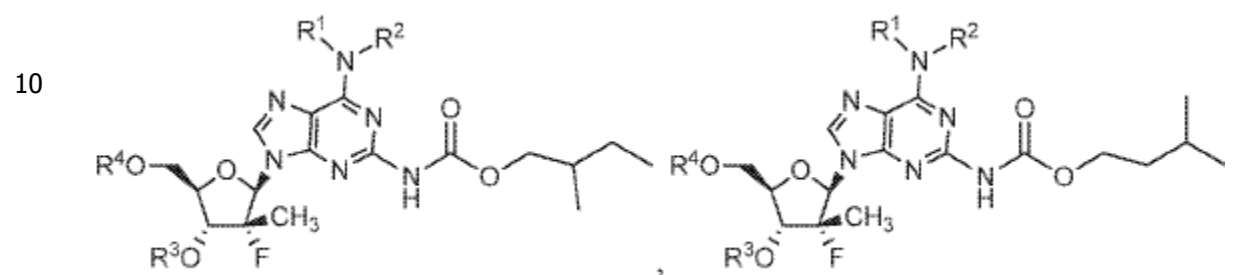
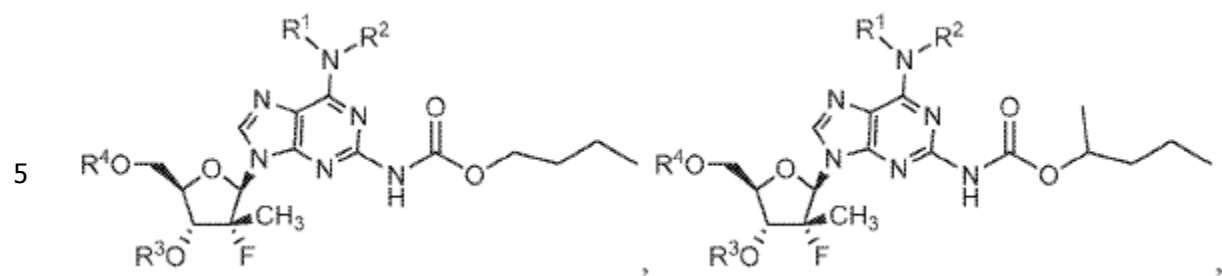












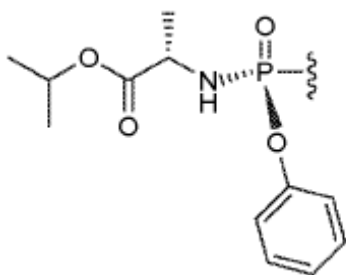
En algunas modalidades, R^3 es H y R^4 es:



En algunas modalidades, R^3 es H y R^4 es:

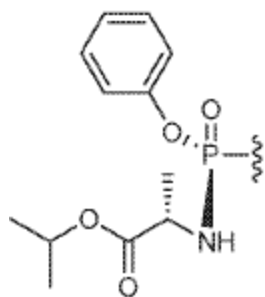
30

5



En algunas modalidades, R^3 es H y R^4 es:

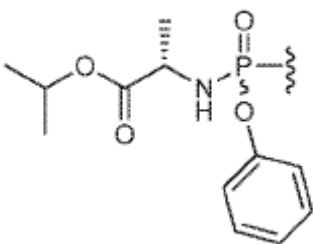
10



15

En algunas modalidades, R^1 es CH_3 , R^2 es H, R^3 es H y R^4 es:

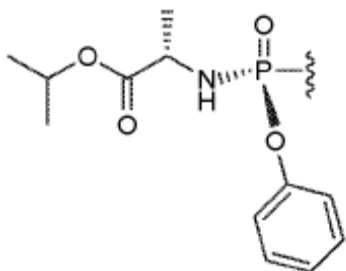
20



25

En algunas modalidades, R^1 es CH_3 , R^2 es H, R^3 es H y R^4 es:

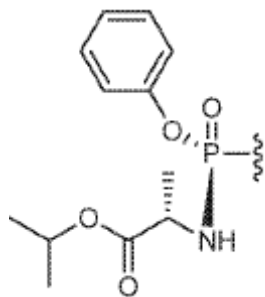
30



En algunas modalidades, R^1 es CH_3 , R^2 es H, R^3 es H y R^4 es:

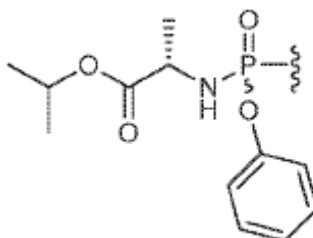
35

5



En algunas modalidades, R^1 es CH_3 , R^2 es CH_3 , R^3 es H y R^4 es:

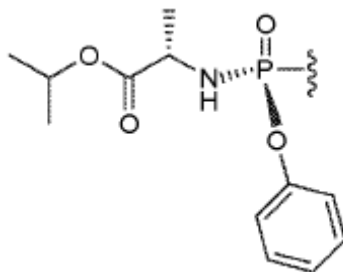
10



15

En algunas modalidades, R^1 es CH_3 , R^2 es CH_3 , R^3 es H y R^4 es:

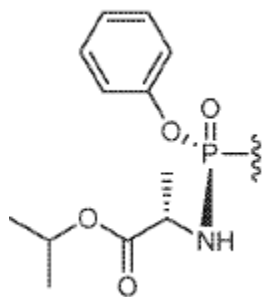
20



25

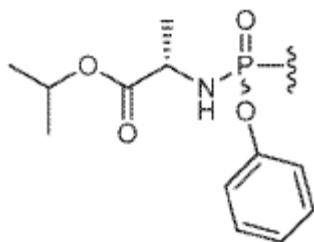
En algunas modalidades, R^1 es CH_3 , R^2 es CH_3 , R^3 es H y R^4 es:

30

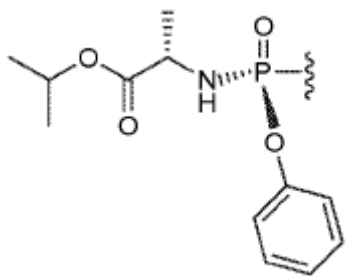


En algunas modalidades, R^1 es ciclopropilo, R^2 es CH_3 , R^3 es H y R^4 es:

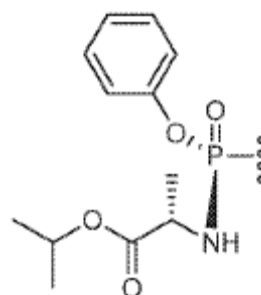
35



En algunas modalidades, R^1 es ciclopropilo, R^2 es CH_3 , R^3 es H y R^4 es:



En algunas modalidades, R^1 es ciclopropilo, R^2 es CH_3 , R^3 es H y R^4 es:



II. Definiciones

Los siguientes términos se usan para describir la presente invención. En los casos en donde un término no se define específicamente en la presente, a dicho término le es dado un significado reconocido en la técnica por los expertos que aplican ese término en el contexto de su uso en la descripción de la presente invención.

El término "alquilo" significa dentro de su contexto, un radical de hidrocarburo o grupo alquilo totalmente saturado de cadena ramificada el cual puede ser opcionalmente sustituido (por ejemplo, con halógeno, incluyendo F). Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono (es decir, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_8$), 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono (es decir, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_6$) o de 1 a 4 átomos de carbono (es decir, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_4$). Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-

butilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, ter-pentilo, neopentilo, hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo.

El término "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo no aromático que contiene por lo menos un doble enlace entre los átomos de carbono adyacentes y una estructura similar a un grupo alquilo como se describe de otra manera en la presente. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquenilo de C₂-C₈), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquenilo de C₂-C₄). Ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no están limitados a, etenilo o vinilo (-CH=CH₂), alilo (-CH₂CH=CH₂), 1-butenilo (-C=CHCH₂CH₃) y 2-butenilo (-CH₂CH=CHCH₂). El grupo alquenilo puede ser opcionalmente sustituido como se describe en la presente.

El término "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo no aromático que contiene por lo menos un triple enlace entre los átomos de carbono adyacentes y una estructura similar a un grupo alquilo como se describe de otra manera en la presente. Por ejemplo, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 8 átomos de carbono (es decir, alquino de C₂-C₈), o de 2 a 4 átomos de carbono (es decir, alquinilo de C₂-C₄). Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, pero no están limitados a, acetilénico o etinilo y propargilo. El grupo alquinilo puede ser opcionalmente sustituido como se describe en la presente.

El término "acilo" se refiere a la porción -C(O)R en la cual la porción carbonilo está unida a R, por ejemplo, -C(O)alquilo. R puede seleccionarse de alcoxi, alquilo, cicloalquilo, alquilo inferior (es decir, de C₁-C₄); alcoxialquilo, que incluye metoximetilo; aralquil- que incluye bencilo, ariloxialquil- tal como fenoximetilo; arilo que incluye fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo de C₁ a C₄ o alcoxi C₁ a C₄. En una modalidad, el término "acilo" se refiere a un mono-, di- o tri-fosfato.

El término "acilo inferior" se refiere a un grupo acilo en el cual la porción carbonilo es alquilo inferior (es decir, de C₁-C₄).

El término "alcoxi" se refiere al grupo -OR', en donde -OR' es -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-(cicloalquilo)(C₀-C₂), -O-(heterociclo)(C₀-C₂), -O-(arilo)(C₀-C₂) o -O-(heteroarilo)(C₀-C₂), cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido.

El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

El término "aminoácido" o "residuo de aminoácido" se refiere a un D- o L-aminoácido de ocurrencia natural o de ocurrencia no natural. Aminoácidos representativos incluyen, pero no están limitados a, alanina, β-alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, fenilalanina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, prolina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina, entre otros.

El término "azido" se refiere al grupo -N₃.

El término "arilo" o "aromático", en contexto, se refiere a un radical aromático monovalente sustituido (como se describe de otra manera en la presente) o no sustituido que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo o bencilo) o anillos condensados (por ejemplo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, etc.), y puede estar unido al compuesto de conformidad con la presente invención en cualquier posición estable disponible en el anillo o los anillos o como se indica de otra manera en la estructura química presentada. El grupo arilo puede ser opcionalmente sustituido como se describe en la presente.

El término "cicloalquilo", "carbociclo" o "carbociclilo" se refiere a un anillo saturado (es decir, cicloalquilo) o parcialmente insaturado (por ejemplo, cicloalqueno, cicloalcadieno, etc.) que tiene de 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo. Los carbociclos monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos en el anillo, aún más típicamente 5 ó 6 átomos en el anillo. Ejemplos no limitativos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo y 1-ciclohex-3-enilo.

El término "ciano" se refiere al grupo -CN.

El término "halógeno" o "halo" se refiere a cloro, bromo, fluoro o yodo.

Un sistema de anillo de heteroarilo es un anillo saturado o insaturado con uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo (monocíclico) que incluye, pero no está limitado a, imidazol, furilo, pirrol, furanilo, tieno, tiazol, piridina, pirimidina, purina, pirazina, triazol u oxazol, o sistemas de anillos fusionados tales como indol, quinolina, etc., entre otros, los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos como se describió anteriormente. Los grupos heteroarilo incluyen grupos heteroarilo que contienen nitrógeno, tales como pirrol, piridina, piridona, piridazina, pirimidina, pirazina, pirazol, imidazol, triazol, triazina, tetrazol, indol, isoindol, indolizina, purina, indazol, quinolina, isoquinolina, quinolizina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, imidazopiridina, imidazotriazina, pirazinopiridazina, acridina, fenantridina, carbazol, carbazolina, perimidina, fenantrolina, fenaceno, oxadiazol, bencimidazol, pirrolopiridina, pirrolopirimidina y piridopirimidina; heterociclos aromáticos que contienen azufre, tales como tiofeno y benzotiofeno; heterociclos aromáticos que contienen oxígeno, tales como furano, pirano, ciclopentapirano, benzofurano e isobenzofurano; y heterociclos aromáticos que comprenden dos o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, azufre y oxígeno, tales como tiazol, tiadiazol, isotiazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, fenotiazina, isoxazol, furazano, fenoxazina, pirazoloxazol, imidazotiazol, tienofurano, fuopirrol, piridoxazina, fuopiridina, fuopirimidina, tienopirimidina y oxazol, entre otros, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos.

El término "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico el cual contiene por lo menos un heteroátomo, es decir, O, N o S, y puede ser aromático (heteroarilo) o no aromático. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo,

pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, oxetanilo, oxatolanilo, piridona, 2-pirrolidona, etilenurea, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, ftalimida y succinimida, entre otros, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos.

5 El término "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

El término "nitro" se refiere al grupo -NO₂.

El término "sal o profármaco farmacéuticamente aceptable" se usa a lo largo de la descripción para describir cualquier forma farmacéuticamente aceptable (tal como un éster, fosforamidato, tiofosforamidato, éster de fosfato, sal de un éster, o un grupo relacionado) de un
 10 nucleótido de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituido-2-modificado-N⁶-sustituido el cual, tras la administración a un paciente, provee el compuesto activo deseado. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son las sales ácidas de adición de ácidos orgánicos formadas con ácidos, las cuales forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metansulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, alfa-cetoglutarato y alfa-
 15 glicerofosfato. Pueden formarse también sales inorgánicas adecuadas, que incluyen las sales de sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato. Pueden obtenerse sales farmacéuticamente aceptables usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado que provea un anión fisiológicamente aceptable. Pueden obtenerse también sales de metales alcalinos (por ejemplo,
 20 sodio, potasio o litio) o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.

El término "profármaco farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto que es metabolizado, por ejemplo hidrolizado u oxidado, en el hospedero para formar el compuesto de la presente invención. Ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos protectores biológicamente lábiles en una porción funcional del compuesto activo. Los profármacos
 25 incluyen compuestos que pueden ser oxidados, reducidos, aminados, desaminados, hidroxilados, deshioxilados, hidrolizados, deshioxilados, alquilados, desalquilados, acilados, desacilados, fosforilados, desfosforilados, tiofosforamidados, destiofosforamidados, fosforamidados o desfosforamidados para producir el compuesto activo. Los compuestos de esta invención poseen actividad antiviral contra el HCV, o son metabolizados hasta un compuesto que exhibe dicha
 30 actividad. El nucleósido de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituido-2-modificado-N⁶-sustituido puede administrarse también como un lípido de 5'-fosfoéter, un bisfosforamidato, un fosforamidato 3',5'-cíclico, un tiofosforamidato 3',5'-cíclico, un conjugado de DTE, un derivado mixto de fosforamidato-SATE o un derivado de "SATE".

El término "ácido fosfónico" se refiere al grupo -P(O)(OH)₂.

En una modalidad, el término base de purina o pirimidina incluye, pero no está limitado a, adenina, N⁶-alquilpurinas, N⁶-acilpurinas (en donde el acilo es -C(O)alquilo, -C(O)(aril)alquilo de C₀-C₄ o -C(O)(alquilo de C₀-C₄)(arilo), N⁶-bencilpurina, N⁶-halopurina, N⁶-vinilpurina, N⁶-purina acetilénica, N⁶-acil purina, N⁶-hidroxialquil purina, N⁶-tioalquil purina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina que incluye 6-azacitosina, 2- y/o 4-mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo que incluye 5-fluorouracilo, C⁵-alquilpirimidinas, C⁵-bencilpirimidinas, C⁵-halopirimidinas, C⁵-vinilpirimidina, C⁵-pirimidina acetilénica, C⁵-acil pirimidina, C⁵-hidroxialquil purina, C⁵-amidopirimidina, C⁵-cianopirimidina, C⁵-nitropirimidina, C⁵-aminopirimidina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo y pirazolo-
 10 pirimidinilo. Las bases de purina incluyen, pero no están limitadas a, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina y 6-cloropurina. Los grupos oxígeno y nitrógeno funcionales en la base pueden ser protegidos según sea necesario o se desee. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen bencilo, trimetilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo, y grupos acilo tales como acetilo y propionilo; metansulfonilo y p-toluensulfonilo. En forma alternativa, la base de purina o pirimidina puede ser opcionalmente sustituida de modo que forme un profármaco viable, el cual pueda ser escindido *in vivo*. Ejemplos de sustituyentes apropiados incluyen una porción acilo.

El término "sustituido" u "opcionalmente sustituido" indica que la porción puede tener por lo menos un sustituyente adicional que incluye, pero no está limitado a, halógeno (F, Cl, Br, I), OH, fenilo, bencilo, N₃, CN, acilo, alquilo que incluye metilo; alquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo que incluye CHF₂, CH₂F y CF₃; etc. En una modalidad, el término "sustituido" u "opcionalmente sustituido" indica que la porción puede tener por lo menos un sustituyente adicional que incluye, pero no está limitado a, azido, ciano, halógeno (fluoro, cloro, bromo o yodo), alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, -NH(alquilo de C₁-C₆ no sustituido), -NH(alquilo de C₁-C₆ sustituido), -NH-(alquilo de C₀-C₂)(cicloalquilo de C₃-C₈), -NH-(alquilo de C₀-C₂)(heterociclo de C₃-C₈), -NH-(alquilo de C₀-C₂)(arilo), -N(alquilo de C₁-C₆ no sustituido)₂, -N(alquilo de C₁-C₆ no sustituido)(alquilo de C₁-C₆ sustituido), -N(alquilo de C₁-C₆ sustituido)₂, -NH-(alquilo de C₀-C₂)(cicloalquilo de C₃-C₈), -NH-(alquilo de C₀-C₂)(heterociclo de C₃-C₈), -NH-(alquilo de C₀-C₂)(arilo), acilo, nitro, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato o tiol.

El término "ésteres de sulfonato", representados por la fórmula R¹⁴S(O)₂OR¹⁵, comprende R¹⁴, en donde el R¹⁴ es alquilo, haloalquilo, aralquilo o arilo. R¹⁵ es alquilo, arilo o aralquilo.

El término "ácido sulfónico" se refiere al grupo -SO₂OH.

El término "tiol" se refiere al grupo -SH.

El término "grupo protector de nitrógeno", como se usa en la presente, se refiere a una porción que se une covalentemente al nitrógeno y la cual puede ser removida, y típicamente reemplazada con hidrógeno, cuando sea apropiado. Por ejemplo, un grupo protector de nitrógeno puede ser un grupo que es removido *in vivo* después de la administración a un hospedero, *in vitro* por una célula, o puede ser removido durante un procedimiento de fabricación. Grupos protectores de nitrógeno adecuados útiles en la presente invención son descritos por Greene y Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis (1991), Nueva York, John Wiley and Sons, Inc.

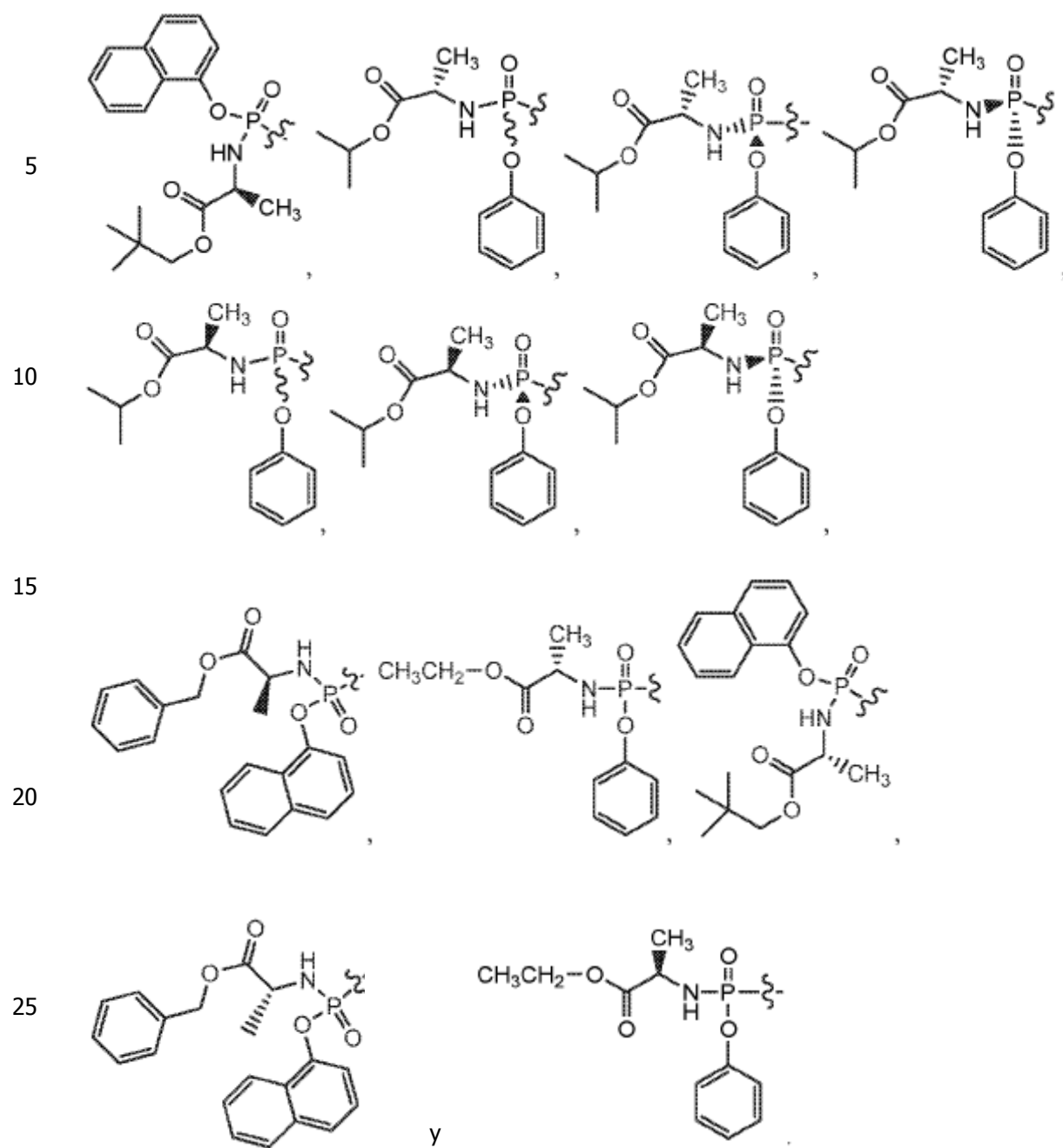
El término "grupo protector de oxígeno", como se usa en la presente, se refiere a una porción que se une covalentemente al oxígeno y la cual puede ser removida, y típicamente reemplazada con hidrógeno, cuando sea apropiado. Por ejemplo, un grupo protector de oxígeno puede ser un grupo que es removido *in vivo* después de la administración a un hospedero, *in vitro* por una célula, o puede ser removida durante un procedimiento de fabricación. Grupos protectores de oxígeno adecuados útiles en la presente invención son descritos por Greene y Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis (1991), Nueva York, John Wiley and Sons, Inc.

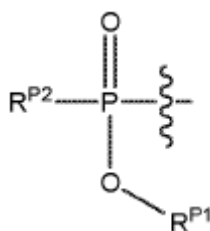
El término "fosfato" se refiere al grupo $-OP(O)(OH)_2$.

El término "éster de fosfato" se refiere a mono-, di- y tri-fosfatos, a menos que se indique de otra manera.

El término "fosfoamidato", "fosforamidato" o "fosforoamidato" es una porción que tiene un fósforo unido a tres grupos oxígeno y una amina (el cual puede ser opcionalmente sustituido). Fosforamidatos adecuados útiles en la presente invención son descritos por Madela, Karolina y McGuigan, 2012, en "Progress in the development of anti-hepatitis C virus nucleoside and nucleotide prodrugs", *Future Medicinal Chemistry* 4(5), páginas 625-650, 10: 1021/jm300074, y por Dominique, McGuigan y Balzarini, 2004, en "Aryloxy Fosforamidate Triesters as Pro-Tides", *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 4 (4), páginas 371-381. Fosforamidatos adicionales útiles en la presente invención se describen en las patentes de los Estados Unidos Nos. 5,233,031, 7,115,590, 7,547,704, 7,879,815, 7,888,330, 7,902,202, 7,951,789, 7,964,580, 8,071,568; 8,148,349, 8,263,575, 8,324,179, 8,334,270, 8,552,021, 8,563,530, 8,580,765, 8,735,372, 8,759,318; y en los documentos EP 2120565; EP 1143995; 6,455,513; y 8,334,270. Otros fosforamidatos se describen en las patentes sobre nucleósidos descritas en los antecedentes de la invención.

Grupos fosforamidato para su uso en la presente invención, incluyen aquellos de las estructuras:





5

en donde:

R^{P1} es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido, o un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido, o una combinación enlazada de los mismos; y

10

R^{P2} es un grupo $-NR^{N1}R^{N2}$ o un grupo B' ;

en donde:

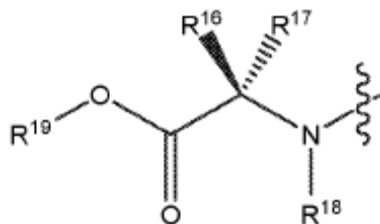
R^{N1} y R^{N2} son cada uno independientemente H, alquilo de C_{1-8} , (cicloalquilo de C_3-C_7)alquilo de C_0-C_4 , (aril)alquilo de C_0-C_4 , (heterociclo de C_3-C_6)alquilo de C_0-C_4 o (heteroaril)alquilo de C_0-C_4 ; el cual puede ser opcionalmente sustituido; o

15

R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, se unen para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros;

B' es un grupo:

20



25

en donde:

R^{16} es hidrógeno, alquilo de (C_{1-8}) , alqueno de (C_2-C_8) , alquino de (C_2-C_8) , (cicloalquilo de C_3-C_8)alquilo de C_0-C_4 , (aril)alquilo de C_0-C_4 , (heterociclo de C_3-C_6)alquilo de C_0-C_4 , (heteroaril)alquilo de C_0-C_4 , o la cadena lateral de un aminoácido, por ejemplo, una cadena lateral de un aminoácido (como se describe de otra manera en la presente) con frecuencia seleccionado del grupo que consiste de alanina, β -alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, fenilalanina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, prolina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina (con frecuencia R^{16} es hidrógeno, metilo, isopropilo o isobutilo);

30

R^{17} es hidrógeno, alquilo de (C_{1-8}) , alqueno de (C_2-C_8) , alquino de (C_2-C_8) , (cicloalquilo de C_3-C_8)alquilo de C_0-C_4 , (aril)alquilo de C_0-C_4 , (heterociclo de C_3-C_6)alquilo de C_0-C_4 ,

35

(heteroaril)alquilo de C₀-C₄-, o la cadena lateral de un aminoácido, por ejemplo, una cadena lateral de un aminoácido (como se describe de otra manera en la presente) con frecuencia seleccionado del grupo que consiste de alanina, β-alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, fenilalanina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, prolina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina (con frecuencia R¹⁷ es hidrógeno, metilo, isopropilo o isobutilo);

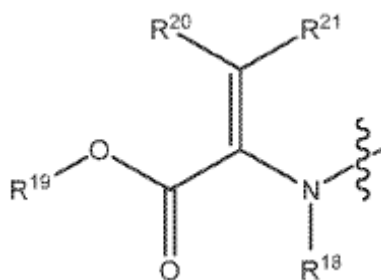
R¹⁸ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₃; o

R¹⁶ y R¹⁷ pueden formar un grupo cicloalquilo de (C₃-C₇) o heterocíclico de (C₃-C₇); o

R¹⁸ y R¹⁶ o R¹⁷ pueden formar un grupo heterocíclico de (C₃-C₆); y

R¹⁹ es hidrógeno, alquilo de (C₁-C₆), alqueno de (C₃-C₆), alquino de (C₃-C₆), (cicloalquilo de C₃-C₈)alquilo de C₀-C₄-, (aril)alquilo de C₀-C₄-, (heterociclo de C₃-C₆)alquilo de C₀-C₄-, (heteroaril)alquilo de C₀-C₄-, o

B' es un grupo:



en donde:

R²⁰ es hidrógeno, alquilo de (C₁-C₃), (cicloalquilo de C₃-C₈)alquilo de C₀-C₄-, (aril)alquilo de C₀-C₄-, (heterociclo de C₃-C₆)alquilo de C₀-C₄- o (heteroaril)alquilo de C₀-C₄;

R²¹ es hidrógeno, alquilo de (C₁-C₃), (cicloalquilo de C₃-C₈)alquilo de C₀-C₄-, (aril)alquilo de C₀-C₄-, (heterociclo de C₃-C₆)alquilo de C₀-C₄- o (heteroaril)alquilo de C₀-C₄-, y

R¹⁸ y R¹⁹ son como se definieron anteriormente.

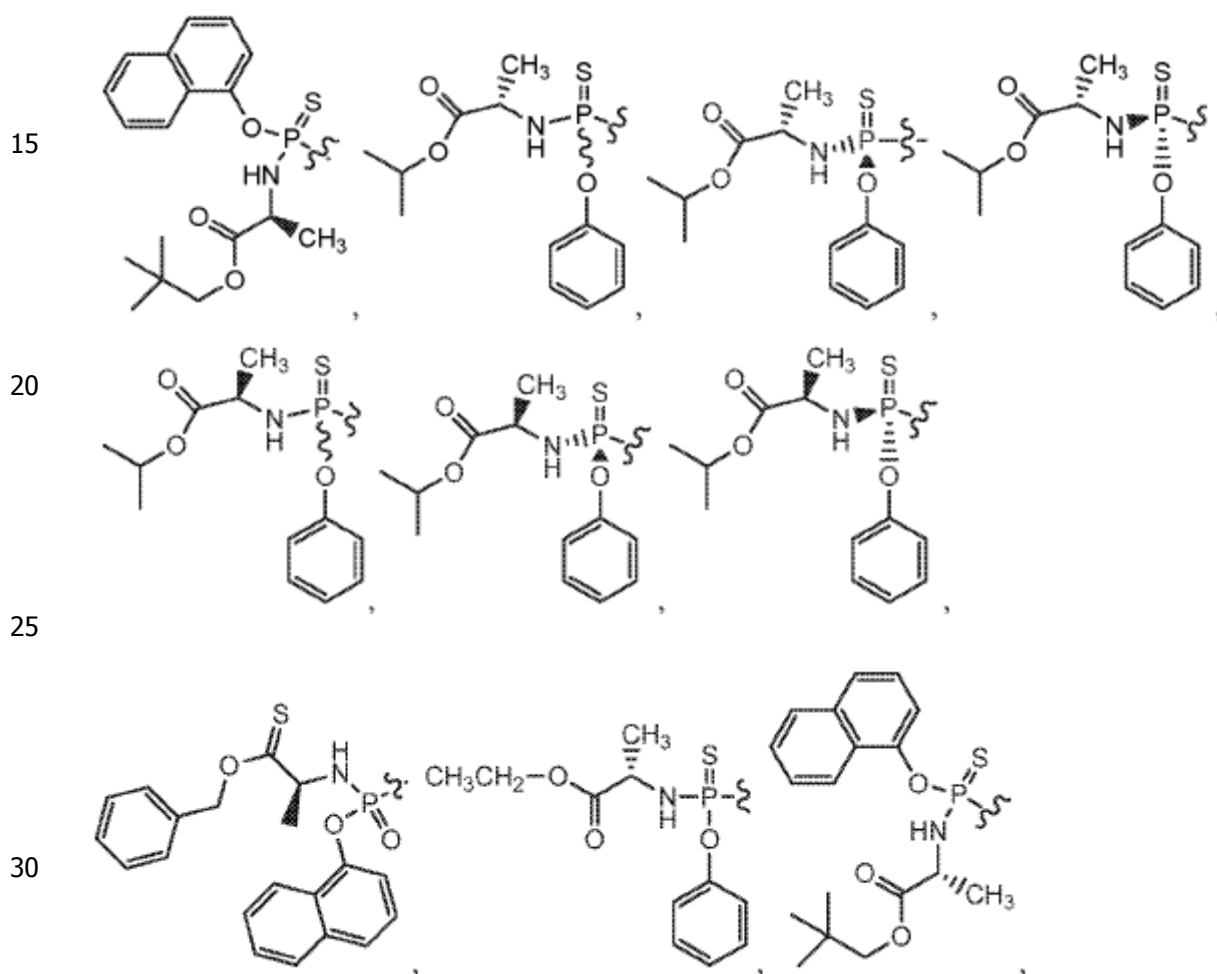
Grupos R^{P1} preferidos incluyen grupos fenilo, naftilo y heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituidos, especialmente aquellos grupos (en particular los grupos lipofílicos) que mejoran la biodisponibilidad de los compuestos en las células del paciente y que exhiben toxicidad reducida, índice terapéutico mejorado y farmacocinética mejorada (los compuestos son metabolizados y excretados más lentamente).

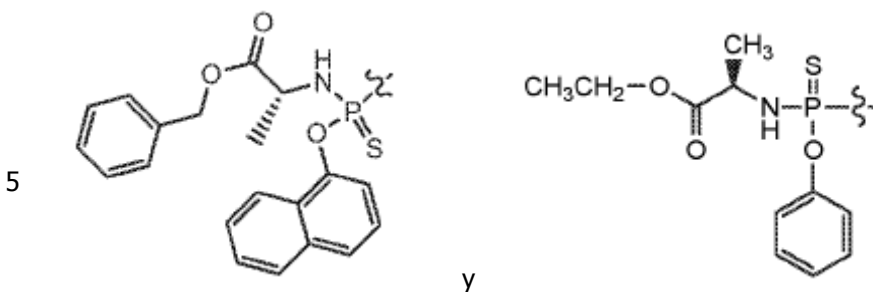
El término fosforamidato se usa a lo largo de la especificación para describir un grupo que se encuentra en la posición 5' o 3' del anillo de furanosa del compuesto de nucleósido, y forma una forma de profármaco del compuesto de nucleósido. En una modalidad, los fosforamidatos pueden encontrarse en la posición 5' y 3' del anillo de furanosa del compuesto de nucleósido, y

forman una forma de profármaco del compuesto de nucleósido. En otra modalidad, el fosforamidato encontrado en la posición 5' del anillo de furanosa del nucleósido puede formar un fosforamidato cíclico compuesto por la formación de un enlace con el sustituyente 3'-hidroxilo en la posición 3' del anillo de furanosa del compuesto de nucleósido, y forma una forma de profármaco del compuesto de nucleósido.

El término "tiofosfoamidato", "tiofosforamidato" o "tiofosforoamidato" es una porción que tiene un fósforo unido al azufre, dos grupos oxígeno y una amina (el cual puede ser opcionalmente sustituido). Tiofosforamidatos útiles en la presente invención se describen en la patente de los Estados Unidos No. 8,772,474 y en el documento WO 2012/040124.

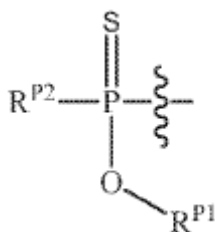
Los grupos tiofosforamidato para su uso en la presente invención, incluyen aquellos de las estructuras:





Otros tiofosforamidatos incluyen aquellos de la estructura:

10



15

en donde:

R^{P1} es un grupo alquilo lineal, ramificado o cíclico opcionalmente sustituido, o un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido, o una combinación enlazada de los mismos; y

20

R^{P2} es un grupo $-NR^{N1}R^{N2}$ o un grupo B' ;

en donde:

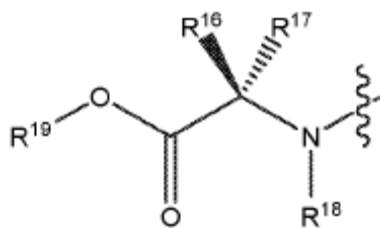
R^{N1} y R^{N2} son cada uno independientemente H, alquilo de C_{1-8} , (cicloalquilo de C_3-C_7)alquilo de C_0-C_4 , (aril)alquilo de C_0-C_4 , (heterociclo de C_3-C_6)alquilo de C_0-C_4 o (heteroaril)alquilo de C_0-C_4 ; o

25

R^{N1} y R^{N2} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, se unen para formar un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros;

B' es un grupo:

30



en donde:

R^{16} es hidrógeno, alquilo de (C₁-C₈), alqueno de (C₂-C₈), alquino de (C₂-C₈), (cicloalquilo de C₃-C₈)alquilo de C₀-C₄-, (aril)alquilo de C₀-C₄-, (heterociclo de C₃-C₆)alquilo de C₀-C₄-, (heteroaril)alquilo de C₀-C₄-, o la cadena lateral de un aminoácido, por ejemplo, una cadena lateral de un aminoácido (como se describe de otra manera en la presente) con frecuencia seleccionado del grupo que consiste de alanina, β -alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, fenilalanina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, prolina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina (con frecuencia R^{16} es hidrógeno, metilo, isopropilo o isobutilo);

R^{17} es hidrógeno, alquilo de (C₁-C₈), alqueno de (C₂-C₈), alquino de (C₂-C₈), (cicloalquilo de C₃-C₈)alquilo de C₀-C₄-, (aril)alquilo de C₀-C₄-, (heterociclo de C₃-C₆)alquilo de C₀-C₄-, (heteroaril)alquilo de C₀-C₄-, o la cadena lateral de un aminoácido, por ejemplo, una cadena lateral de un aminoácido (como se describe de otra manera en la presente) con frecuencia seleccionado del grupo que consiste de alanina, β -alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, fenilalanina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, prolina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina (con frecuencia R^{17} es hidrógeno, metilo, isopropilo o isobutilo);

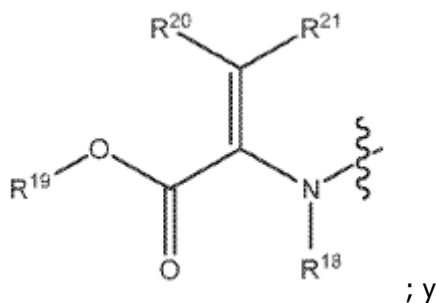
R^{18} es hidrógeno o alquilo de C₁-C₃; o

R^{16} y R^{17} pueden formar un grupo cicloalquilo de (C₃-C₇) o heterocíclico de (C₃-C₇); o

R^{18} y R^{16} o R^{17} pueden formar un grupo heterocíclico de (C₃-C₆); y

R^{19} es hidrógeno, alquilo de (C₁-C₆), alqueno de (C₃-C₆), alquino de (C₃-C₆), (cicloalquilo de C₃-C₈)alquilo de C₀-C₄-, (aril)alquilo de C₀-C₄-, (heterociclo de C₃-C₆)alquilo de C₀-C₄-, (heteroaril)alquilo de C₀-C₄-, o

B' es un grupo:



R^{18} , R^{19} , R^{20} y R^{21} son como se definieron anteriormente.

Grupos R^{P1} preferidos incluyen grupos fenilo, naftilo y heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituidos, especialmente aquellos grupos (en particular los grupos lipofílicos) que mejoran la biodisponibilidad de los compuestos en las células del paciente y que exhiben toxicidad

reducida, índice terapéutico mejorado y farmacocinética mejorada (los compuestos son metabolizados y excretados más lentamente).

El tiofosforamidato puede estar en la posición 5' o 3' del anillo de furanosa del compuesto de nucleósido para formar una forma de profármaco del compuesto de nucleósido. En una modalidad, los tiofosforamidatos pueden encontrarse en la posición 5' y 3' del anillo de furanosa del compuesto de nucleósido, y forman una forma de profármaco del compuesto de nucleósido. En otra modalidad, el tiofosforamidato encontrado en la posición 5' del anillo de furanosa del nucleósido puede formar un tiofosforamidato cíclico compuesto por la formación de un enlace con el sustituyente 3'-hidroxilo en la posición 3' del anillo de furanosa del compuesto de nucleósido, y forma una forma de profármaco del compuesto de nucleósido.

El término "configuración D", como se usa en el contexto de la presente invención, se refiere a la configuración del principio que imita la configuración natural de las porciones de azúcar en lugar de los nucleósidos de ocurrencia no natural o configuración "L". El término " β " o "anómero β " se usa con relación a los análogos de nucleósidos en los cuales la base de nucleósido es configurada (dispuesta) arriba del plano de la porción de furanosa en el análogo de nucleósido.

Los términos "coadministrar" y "co-administración" o terapia de combinación se usan para describir la administración de por lo menos uno de los compuestos de 2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -C-nucleósido de conformidad con la presente invención en combinación con por lo menos algún otro agente activo, por ejemplo, en donde sea apropiado, por lo menos un agente anti-HCV adicional, incluyendo otros agentes de 2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -C-nucleósido que se describen en la presente. La hora de la co-administración es determinada mejor por el especialista médico que trata al paciente. A veces se prefiere que los agentes se administren al mismo tiempo. En forma alternativa, los fármacos seleccionados para la terapia de combinación pueden administrarse a diferentes horas al paciente. De hecho, cuando está presente más de una infección viral u otra infección o condición, los presentes compuestos pueden combinarse con otros agentes para tratar otra infección o condición, según se requiera.

El término "hospedero", como se usa en la presente, se refiere a un organismo unicelular o multicelular en el cual un HCV puede replicarse, incluyendo líneas de células y animales, y típicamente un humano. El término hospedero se refiere específicamente a células infectadas, células transfectadas con todo o parte de un genoma de HCV, y animales, en particular, primates (incluyendo chimpancés) y humanos. En la mayoría de las aplicaciones en animales de la presente invención, el hospedero es un paciente humano. Las aplicaciones veterinarias, en ciertas indicaciones, sin embargo, son claramente anticipadas por la presente invención (tales como los chimpancés). El hospedero puede ser, por ejemplo, bovino, equino, aviar, canino, felino, etc.

Sustitución isotópica

La presente invención incluye compuestos y el uso de compuestos con sustituciones isotópicas deseadas de átomos, en cantidades arriba de la abundancia natural del isótopo, es decir, enriquecida. Los isótopos son átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa, es decir, el mismo número de protones pero un número diferente de neutrones. A manera de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno, por ejemplo, deuterio (^2H) y tritio (^3H) pueden usarse en cualquier parte en las estructuras descritas. En forma alternativa, o además, pueden usarse isótopos de carbono, por ejemplo, ^{13}C y ^{14}C . Una sustitución isotópica preferida es el hidrógeno por el deuterio en uno o más sitios en la molécula para mejorar el desempeño del fármaco. El deuterio puede unirse en un sitio de ruptura del enlace durante el metabolismo (un efecto cinético del isótopo del α -deuterio) o junto a o cerca del sitio de ruptura del enlace (un efecto cinético del isótopo del β -deuterio). Achillion Pharmaceuticals, Inc. (documentos WO/2014/169278 y WO/2014/169280) describe la deuteración de nucleótidos para mejorar su farmacocinética o farmacodinámica, incluso en la posición 5' de la molécula.

La sustitución con isótopos tales como el deuterio puede proveer ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica tales como, por ejemplo, incremento en la vida media *in vivo* o menores requisitos de dosificación. La sustitución del hidrógeno por el deuterio en un sitio de degradación metabólica puede reducir la tasa metabólica o puede eliminar el metabolismo en ese enlace. En cualquier posición del compuesto en donde un átomo de hidrógeno puede estar presente, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, incluyendo el protio (^1H), deuterio (^2H) y tritio (^3H). De esta manera, la referencia en la presente a un compuesto abarca todas las formas isotópicas potenciales, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

El término análogo "isotópicamente marcado" se refiere a un análogo que es un "análogo deuterado", un "análogo marcado con ^{13}C " o un análogo "deuterado/marcado con ^{13}C ". El término "análogo deuterado" significa un compuesto descrito en la presente, por el cual un isótopo de H, es decir, de hidrógeno/protio (^1H), es sustituido por un isótopo de H, es decir, deuterio (^2H). La sustitución con deuterio puede ser parcial o completa. La sustitución parcial con deuterio significa que por lo menos un hidrógeno es sustituido por cuando menos un deuterio. En ciertas modalidades, el isótopo es 90, 95 o 99% o más enriquecido en un isótopo en cualquier sitio de interés. En algunas modalidades, es deuterio que es 90, 95 o 99% enriquecido en un sitio deseado. A menos que se indique lo contrario, la deuteración es por lo menos 80% en el sitio seleccionado. La deuteración del nucleósido puede ocurrir en cualquier hidrógeno reemplazable que provea los resultados deseados.

III. Métodos de tratamiento o profilaxis

El término tratamiento, como se usa en la presente, se refiere a la administración de un compuesto activo a un hospedero que es infectado con un HCV.

El término "profiláctico" o preventivo, cuando se usa, se refiere a la administración de un compuesto activo para prevenir o reducir la probabilidad de una ocurrencia del trastorno viral. La presente invención incluye tanto tratamiento como terapias profilácticas o preventivas. En una modalidad, el compuesto activo se administra a un hospedero que ha sido expuesto a y de esta manera está en riesgo de sufrir infección por una infección causada por un virus de la hepatitis C.

La invención está dirigida a un método de tratamiento o profilaxis de un virus de la hepatitis C, incluyendo formas de HCV resistentes a fármacos y formas resistentes a fármacos múltiples, y condiciones, complicaciones o estados de enfermedad relacionados de una infección por el HCV, incluyendo cirrosis y hepatotoxicidades relacionadas, así como otras condiciones que son secundarias a una infección por el HCV, tales como debilidad, pérdida del apetito, pérdida de peso, crecimiento del pecho (especialmente en los hombres), erupción cutánea (especialmente en las palmas de las manos), dificultad con la coagulación de la sangre, vasos sanguíneos tipo araña en la piel, confusión, coma (encefalopatía), acumulación de fluido en la cavidad abdominal (ascitis), varices esofágicas, hipertensión portal, insuficiencia renal, bazo agrandado, disminución en las células sanguíneas, anemia, trombocitopenia, ictericia y cáncer hepatocelular, entre otros. El método comprende administrar a un hospedero en necesidad del mismo una cantidad efectiva de por lo menos un nucleótido de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituido-2-modificado-N⁶-sustituido como se describe en la presente, opcionalmente en combinación con por lo menos un agente bioactivo adicional, por ejemplo, un agente anti-HCV adicional, además en combinación con un vehículo, aditivo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En todavía otro aspecto, la presente invención es un método para la prevención o la profilaxis de una infección o un estado de enfermedad causado por el HCV, o condición o complicación o estado de enfermedad relacionado o subsiguiente de una infección causada por el HCV, incluyendo cirrosis y hepatotoxicidades relacionadas, debilidad, pérdida del apetito, pérdida de peso, crecimiento del pecho (especialmente en los hombres), erupción cutánea (especialmente en las palmas de las manos), dificultad con la coagulación de la sangre, vasos sanguíneos tipo araña en la piel, confusión, coma (encefalopatía), acumulación de fluido en la cavidad abdominal (ascitis), varices esofágicas, hipertensión portal, insuficiencia renal, bazo agrandado, disminución en las células sanguíneas, anemia, trombocitopenia, ictericia y cáncer hepatocelular (cáncer de hígado), entre otros, dicho método comprendiendo administrar a un paciente en riesgo, una cantidad efectiva de por lo menos el compuesto de conformidad con la presente invención como se describió anteriormente, en combinación con un vehículo, aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable,

opcionalmente en combinación con otro agente anti-HCV. En otra modalidad, los compuestos activos de la invención pueden administrarse a un paciente después de un trasplante de hígado relacionado con hepatitis para proteger el nuevo órgano.

El nucleótido de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituido-2-modificado-N⁶-sustituido 5'-estabilizado puede administrarse, si se desea, como cualquier sal o profármaco que tras la administración al receptor es capaz de proveer directa o indirectamente el compuesto precursor, o que exhibe actividad por sí mismo. Ejemplos no limitativos son las sales farmacéuticamente aceptables y un compuesto, el cual ha sido modificado en un grupo de funciones, tal como una función hidroxilo o amina, para modificar la actividad biológica, farmacocinética, vida media, suministro controlado, lipofilia, cinética de absorción, facilidad de fosforilación hasta el 5'-trifosfato activo o eficiencia de suministro, usando una vía de administración deseada del compuesto. Los métodos para modificar las propiedades de un compuesto activo para lograr las propiedades objetivo son conocidos por los expertos en la técnica, o pueden ser fácilmente evaluados mediante métodos estándar, por ejemplo, acilación, fosforilación, tiofosforamidación, fosforamidación, fosfonación, alquilación o pegilación.

IV. Composiciones farmacéuticas

En un aspecto de la invención, las composiciones farmacéuticas de conformidad con la presente invención comprenden una cantidad efectiva de virus anti-HCV de por lo menos uno de los compuestos de nucleótidos de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituidos-2-modificados-N⁶-sustituidos 5'-estabilizados descritos en la presente, opcionalmente en combinación con un vehículo, aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable, además opcionalmente en combinación o alternancia con por lo menos algún otro compuesto activo.

En un aspecto de la invención, las composiciones farmacéuticas de conformidad con la presente invención comprenden una cantidad efectiva anti-HCV de por lo menos uno de los compuestos de nucleótidos de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituidos-2-modificados-N⁶-sustituidos activos descritos en la presente, opcionalmente en combinación con un vehículo, aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable, además opcionalmente en combinación con por lo menos algún otro antiviral, tal como un agente anti-HCV.

La invención incluye composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad efectiva para tratar una infección por el virus de la hepatitis C, de uno de los compuestos de nucleótidos de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituidos-2-modificados-N⁶-sustituidos de la presente invención o su sal o profármaco, en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad alternativa, la invención incluye composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad efectiva para prevenir una infección por el virus de la hepatitis C, de uno de los compuestos de nucleótidos

de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituidos-2-modificados-N⁶-sustituidos de la presente invención o su sal o profármaco, en un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 El experto en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente efectiva variará con la infección o condición que será tratada, su severidad, el régimen de tratamiento que se usará y la farmacocinética del agente usado, así como el paciente o sujeto (animal o humano) que será tratado, y que dicha cantidad terapéutica puede ser determinada por el médico o especialista a cargo.

10 Los compuestos de nucleótidos de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituidos-2-modificados-N⁶-sustituidos 5'-estabilizados de conformidad con la presente invención, pueden formularse en una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En general, es preferible administrar la composición farmacéutica en forma administrable por vía oral, pero ciertas formulaciones pueden administrarse por medio de una vía parenteral, intravenosa, intramuscular, tópica, transdérmica, bucal, subcutánea, por supositorio u otra vía, incluyendo pulverización intranasal. Las formulaciones intravenosas e intramusculares se administran con frecuencia en
15 solución salina estéril. El experto en la técnica puede modificar las formulaciones para hacerlas más solubles en agua u otro vehículo; por ejemplo, esto puede lograrse fácilmente mediante modificaciones menores (formulación de sal, esterificación, etc.) que están bien dentro de la aptitud ordinaria en la técnica. Está también bien dentro de la capacidad de los expertos modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto particular a fin de manejar la
20 farmacocinética de los presentes compuestos para el máximo efecto benéfico en los pacientes.

En ciertas formas de dosificación farmacéuticas, se prefiere la forma de profármaco de los compuestos, incluyendo especialmente los derivados acilados (acetilados u otros) y de éter (alquilo y relacionados), ésteres de fosfato, tiofosforamidatos, fosforamidatos, y varias formas de sal de los presentes compuestos. El experto en la técnica reconocerá cómo modificar fácilmente los
25 presentes compuestos hasta formas de profármaco para facilitar el suministro de los compuestos activos hacia un sitio objetivo dentro del organismo hospedero o paciente. El experto también sacará ventaja de los parámetros farmacocinéticos favorables de las formas de profármaco, en donde sea aplicable, en el suministro de los presentes compuestos hacia un sitio objetivo dentro del organismo hospedero o paciente para aumentar al máximo el efecto deseado del compuesto.

30 La cantidad de compuesto incluido dentro de las formulaciones terapéuticamente activas de conformidad con la presente invención, es una cantidad efectiva para el tratamiento de la infección por el HCV, reduciendo la probabilidad de una infección por el HCV o la inhibición, reducción y/o supresión del HCV o sus efectos secundarios, incluyendo los estados de enfermedad, condiciones y/o complicaciones que ocurren secundarios al HCV. En general, una cantidad
35 terapéuticamente efectiva del presente compuesto en forma de dosificación farmacéutica varía

usualmente de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg por día o más, con más frecuencia, ligeramente menos de aproximadamente 0.1 mg/kg a más de aproximadamente 25 mg/kg por día del paciente o considerablemente más, dependiendo del compuesto usado, la condición o infección tratada y la vía de administración. El compuesto de nucleósido activo de conformidad con la presente invención se administra con frecuencia en cantidades que varían de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg por día del paciente, dependiendo de la farmacocinética del agente en el paciente. Esta escala de dosificación produce generalmente concentraciones de nivel en sangre efectivas del compuesto activo, las cuales pueden variar de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100, aproximadamente 0.05 a aproximadamente 100 microgramos/cc de sangre en el paciente.

Con frecuencia, para tratar, prevenir o retrasar la aparición de estas infecciones, y/o para reducir la probabilidad de una infección por el virus del HCV, o un estado de enfermedad secundario, condición o complicación del HCV, las composiciones se administrarán en forma de dosificación oral en cantidades que varían de aproximadamente 250 microgramos hasta aproximadamente 500 mg o más por lo menos una vez al día, por ejemplo, por lo menos 25, 50, 100, 150, 250 ó 500 miligramos, hasta cuatro veces al día. Los presentes compuestos se administran con frecuencia por vía oral, pero pueden administrarse parenteralmente, tópicamente o en forma de supositorio, así como por vía intranasal, como una pulverización nasal o como se describe de otra manera en la presente.

En el caso de la co-administración de los presentes compuestos en combinación con otro compuesto anti-HCV como se describe de otra manera en la presente, la cantidad del compuesto de conformidad con la presente invención que se administrará varía de aproximadamente 0.01 mg/kg del paciente a aproximadamente 500 mg/kg o más del paciente o considerablemente más, dependiendo del segundo agente que será co-administrado y su potencia contra el virus, la condición del paciente y la severidad de la enfermedad o infección que será tratada, y la vía de administración. El otro agente anti-HCV puede administrarse por ejemplo en cantidades que varían de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg. En ciertas modalidades preferidas, estos compuestos pueden administrarse con frecuencia en una cantidad que varía de aproximadamente 0.5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg o más (usualmente hasta aproximadamente 100 mg/kg), dependiendo en general de la farmacocinética de los dos agentes en el paciente. Estas escalas de dosificación producen generalmente concentraciones efectivas de nivel en sangre del compuesto activo en el paciente.

Para los propósitos de la presente invención, una cantidad profilácticamente o preventivamente efectiva de las composiciones de conformidad con la presente invención está

dentro de la misma escala de concentración como se expuso anteriormente para la cantidad terapéuticamente efectiva, y es usualmente la misma que una cantidad terapéuticamente efectiva.

La administración del compuesto activo puede variar de la administración continua (goteo intravenoso) a varias administraciones orales o intranasales por día (por ejemplo, cuatro veces al día) o la administración transdérmica, y puede incluir la administración oral, tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (la cual puede incluir un agente de intensificación de la penetración), bucal y por supositorios, entre otras vías de administración. Pueden usarse también tabletas orales con recubrimiento entérico para mejorar la biodisponibilidad de los compuestos para una vía de administración oral. La forma de dosificación más efectiva dependerá de la biodisponibilidad/farmacocinética del agente particular elegido, así como la severidad de la enfermedad en el paciente. Se prefieren particularmente las formas de dosificación oral, debido a su facilidad de administración y el acatamiento favorable prospectivo por el paciente.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de conformidad con la presente invención, una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos de conformidad con la presente invención con frecuencia se mezcla íntimamente con un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con técnicas de combinación farmacéuticas convencionales para producir una dosis. Un vehículo puede tomar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral. En la preparación de composiciones farmacéuticas en forma de dosificación oral, puede usarse cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. De esta manera, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elíxires y soluciones, pueden usarse vehículos y aditivos adecuados que incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes, y similares. Para preparaciones orales sólidas tales como polvos, tabletas y cápsulas, y para preparaciones sólidas tales como supositorios, pueden usarse vehículos y aditivos adecuados que incluyen almidones, vehículos de azúcar tales como dextrosa, caléndula, lactosa y vehículos relacionados, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregadores, y similares. Si se desea, puede hacerse que las tabletas o cápsulas sean de liberación sostenida o que tengan recubrimiento entérico mediante técnicas estándar. El uso de estas formas de dosificación puede mejorar significativamente la biodisponibilidad de los compuestos en el paciente.

Para formulaciones parenterales, el vehículo comprenderá usualmente agua estéril o solución acuosa de cloruro de sodio, aunque pueden incluirse también otros ingredientes, incluyendo aquellos que faciliten la dispersión. De hecho, en donde el agua estéril se use y se mantenga como estéril, las composiciones y vehículos deben esterilizarse también. Pueden prepararse también suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden usarse vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados.

Pueden prepararse también suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidos a antígenos virales) por métodos convencionales para producir vehículos farmacéuticamente aceptables. Esto puede ser apropiado para el suministro de nucleósidos libres, nucleósidos de acilo/alquilo o formas de profármaco de éster de fosfato de los compuestos de nucleósido de conformidad con la presente invención.

En modalidades típicas de conformidad con la presente invención, los compuestos y composiciones se usan para tratar, prevenir o retrasar una infección por el HCV o un estado de enfermedad secundario, condición o complicación del HCV.

10 V. Terapia de combinación y alternancia

Es bien reconocido que variantes de virus resistentes a fármacos pueden surgir después del tratamiento prolongado con un agente antiviral. La resistencia a fármacos ocurre más típicamente por la mutación de un gen que codifica para una enzima usada en la replicación viral. La eficacia de un fármaco contra una infección por el HCV, puede ser prolongada, aumentada o restaurada administrando el compuesto en combinación o alternancia con otro, y quizá incluso otros dos o tres compuestos antivirales que induzcan una mutación diferente o actúen a través de una vía diferente, de la del fármaco principal. En forma alternativa, la farmacocinética, biodistribución, vida media u otro parámetro del fármaco pueden ser alterados por dicha terapia de combinación (la cual puede incluir la terapia de alternancia si se considera concertado). Puesto que los nucleótidos de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituidos-2-modificados-N⁶-sustituidos descritos son inhibidores de la polimerasa NS5B, puede ser útil administrar el compuesto a un hospedero en combinación con, por ejemplo, un (o una):

- (1) inhibidor de proteasa, tal como un inhibidor de la proteasa NS3/4A;
- (2) inhibidor de NS5A;
- 25 (3) otro inhibidor de la polimerasa NS5B;
- (4) inhibidor no del sustrato de NS5B;
- (5) interferón alfa-2a, el cual puede ser pegilado o de otra forma modificado, y/o ribavirina;
- (6) inhibidor no basado en el sustrato;
- 30 (7) inhibidor de helicasa;
- (8) oligodesoxinucleótido antisentido (S-ODN);
- (9) aptámero;
- (10) ribozima resistente a nucleasa;
- (11) ARNi, incluyendo microARN y siARN;
- 35 (12) anticuerpo, anticuerpo parcial o anticuerpo de dominio para el virus, o

(13) antígeno viral o antígeno parcial que induzca una respuesta de anticuerpos del hospedero.

Ejemplos no limitativos de agentes anti-HCV que pueden administrarse en combinación con los nucleótidos de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituidos-2-modificados-N⁶-sustituidos de la invención, son:

- (i) inhibidores de proteasa tales como telaprevir (Incivek®), boceprevir (Victrelis™), simeprevir (Olysio™), paritaprevir (ABT-450), ACH-2684; AZD-7295; BMS-791325; danoprevir; Filibuvir; GS-9256; GS-9451; MK-5172; Setrobuvir; Sovaprevir; Tegobuvir; VX-135; VX-222 y ALS-220;
- (ii) inhibidores de NS5A, tales como ACH-2928, ACH-3102, IDX-719, daclatasvir, ledipasvir y Ombitasvir (ABT-267);
- (iii) inhibidores de NS5B, tales como ACH-3422; AZD-7295; Clemizol; ITX-5061; PPI-461; PPI-688, Sovaldi®, MK-3682 y mericitabina;
- (iv) inhibidores de NS5B, tales como ABT-333 y MBX-700; y
- (v) anticuerpos tales como GS-6624.

Si el nucleótido de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituido-2-modificado-N⁶-sustituido se administra para tratar el virus de la hepatitis C avanzada que lleva a cáncer del hígado o cirrosis, en una modalidad, el compuesto puede administrarse en combinación o alternancia con otro fármaco que se use típicamente para tratar el carcinoma hepatocelular (HCC), por ejemplo, como es descrito por Andrew Zhu en "New Agents on the Horizon in Hepatocellular Carcinoma", Therapeutic Advances in Medical Oncology, V 5(1), Enero de 2013, 41-50. Ejemplos de compuestos adecuados para la terapia de combinación en donde el hospedero tiene o está en riesgo de HCC incluyen agentes anti-angiogénicos, sunitinib, brivanib, linifanib, ramucirumab, bevacizumab, cediranib, pazopanib, TSU-68, lenvatinib, anticuerpos contra el EGFR, inhibidores de mTOR, inhibidores de MEK e inhibidores de histona desacetilasa.

Fármacos que están aprobados actualmente para la influenza son amantadina, rimantadina y oseltamivir. Cualquiera de estos fármacos puede usarse en combinación o alternancia con un compuesto activo provisto en la presente para tratar una infección viral susceptible a los mismos. La ribavirina se usa para tratar el sarampión, influenza A, influenza B, parainfluenza, bronquiolitis severa por RSV, y SARS, así como otras infecciones virales, y por lo tanto es particularmente útil en combinación con el presente compuesto para el tratamiento del hospedero infectado con un virus de ARN de cadena sencilla. El fármaco palivizumab está aprobado para su uso en infantes con alto riesgo de infección por el RSV.

Actualmente, no existen fármacos aprobados para el virus del Nilo Occidental. Los médicos recomiendan proveer terapia de soporte intensiva, la cual puede implicar hospitalización,

fluidos intravenosos, el uso de un ventilador para facilitar la respiración, medicamentos para controlar las convulsiones, el edema cerebral, la náusea y el vómito, y el uso de antibióticos para prevenir infecciones bacterianas para evitar que la enfermedad empeore aún más. Esto resalta la importancia de los presentes compuestos para la terapia médica viral.

5

VI. Procedimiento de preparación de los nucleótidos de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituidos-2-modificados-N⁶-sustituidos de la invención

Métodos generales para dar los compuestos de la presente invención se conocen en la técnica o se describen en la presente. La síntesis de nucleótidos de 2'-cloro se describe en los
10 documentos US 20150366888, WO 2014058801, WO 2015/066370 y WO 2015200219.

Las siguientes abreviaturas se usan en las reacciones de síntesis.

CB₄: Tetrabromuro de carbono

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCM: Diclorometano

15 THF: Tetrahydrofurano (THF), anhidro

EtOAc: Acetato de etilo;

EtOH: Etanol

Li(OtBu)₃AlH: Hidruro de litio y tri-ter-butoxialuminio

Na₂SO₄: Sulfato de sodio (anhidro)

20 MeCN: Acetonitrilo

MeNH₂: Metilamina

MeOH: Metanol

Na₂SO₄: Sulfato de sodio

NaHCO₃: Bicarbonato de sodio

25 NH₄Cl: Cloruro de amonio

NH₄OH: Hidróxido de amonio

PE: Éter de petróleo

Ph₃P: Trifenilfosfina

Gel de sílice (malla 230 a 400, sorbente)

30 t-BuMgCl: Cloruro de t-butil magnesio

t-BuOK: Ter-butóxido de sodio

t-BuOH: Ter-butanol.

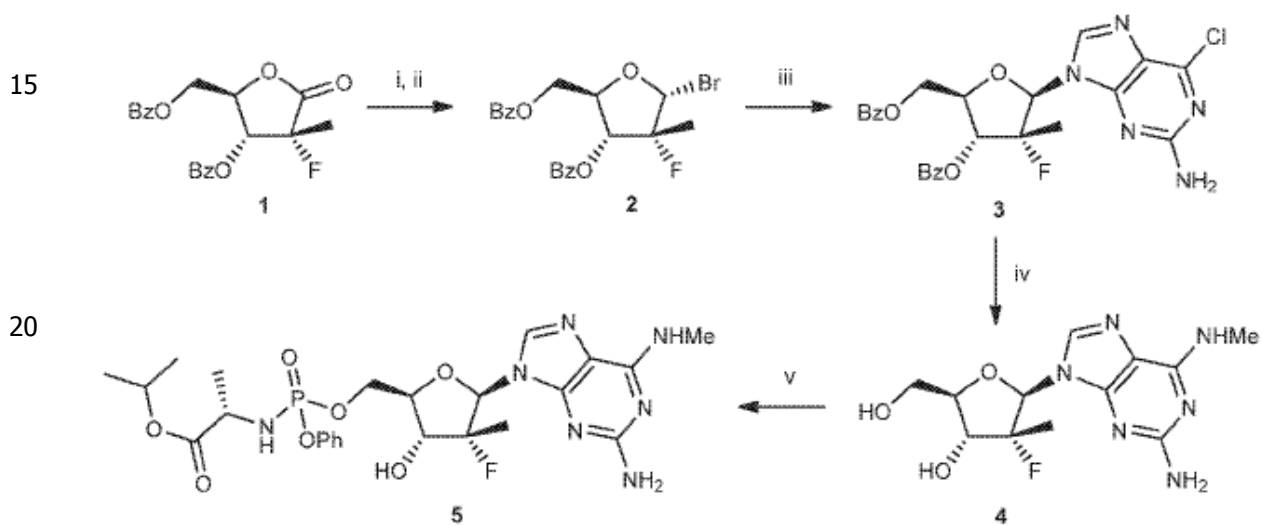
r.t., rt, RT: Temperatura ambiente

eq: Equivalentes

35

EJEMPLOSMétodos generales

Se registraron espectros de ^1H , ^{19}F y ^{31}P RMN en un espectrómetro Brücker con transformación de Fourier de 300 MHz. Los espectros se obtuvieron de muestras preparadas en tubos de 5 mm de diámetro en CDCl_3 , CD_3OD o $\text{DMSO}-d_6$. Las multiplicidades del espín se indican mediante los símbolos s (singulete), d (doblete), t (triplete), m (banda múltiple) y br (banda ancha). Las constantes de acoplamiento (J) se reportan en Hz. Se obtuvieron espectros de MS usando ionización por electroaspersión (ESI) en un aparato de MS de cuádrupolo 6120 de Agilent Technologies. Las reacciones se llevaron a cabo generalmente bajo una atmósfera de nitrógeno seco usando solventes anhidros de Sigma-Aldrich. Todos los productos químicos comunes se adquirieron de fuentes comerciales.



i) $\text{Li}(\text{OtBu})_3\text{AlH}$, THF, $-30^\circ\text{C} \rightarrow -15^\circ\text{C}$; ii) PPh_3 , CBr_4 , DCM, $-20^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$; iii) 2-amino-6-cloropurina, tBuOK , tBuOH/MeCN 9:1, 65°C ; iv) MeNH_2 (33%), MeOH , 85°C ; v) ((R,S)-(pentafluorofenoxy)-fenoxy-fosforil)-L-alaninato de isopropilo, tBuMgCl , THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{r. t.}$

EJEMPLO 1**Preparación de (((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-yl)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo**

5

Paso 1. Preparación de benzoato de ((2R,3R,4R,5R)-3-(benzoiloxi)-5-bromo-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-2-yl)metilo (2)

A una solución de (2R)-3,5-di-O-benzoil-2-fluoro-2-C-metil-D-Ribono- γ -lactona (24.8 g, 66.6 mmoles) en THF seco (333 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriada hasta -30°C, se
 10 añadió hidruro de litio y tri-ter-butoxialuminio (1.0 M en THF, 22.6 mL, 22.6 mmoles) gota a gota. Después de concluir la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta -15°C durante 90 minutos, entonces se añadió EtOAc (300 mL), y la mezcla se extinguió con una solución de NH₄Cl acuoso saturado (200 mL). La solución resultante se filtró sobre Celite® y el filtrado se extrajo dos veces con EtOAc. Los materiales orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se
 15 concentraron. El residuo se absorbió en DCM seco (225 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta -20°C, y entonces se añadió PPh₃ (19.1 g, 72.8 mmoles). Después de 10 minutos de agitación a -20°C, se añadió CBr₄ (26.0 g, 78.4 mmoles), y se dejó que la mezcla de reacción se calentara lentamente hasta 0°C durante 2 horas. La mezcla resultante se vertió sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con PE/EtOAc (gradiente de 100:0 a 80:20). Las fracciones que contenían
 20 el α -bromofuranósido se colectaron y se concentraron para dar el producto 2 (18.1 g, 41.3 mmoles, 62% en dos pasos) como un aceite incoloro espeso.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15-8.11 (m, 2H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 4H), 6.34 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 4.78 (dd, J = 12.5, 3.2 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 12.5, 4.5 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 21.6 Hz, 3H). ¹⁹F RMN
 25 (282 MHz, CDCl₃) δ -150.0.

Paso 2. Preparación de benzoato de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-yl)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo (3)

Se suspendió 2-amino-6-cloropurina (2.63 g, 15.5 mmoles) en t-BuOH (54 mL) bajo
 30 una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 30°C y entonces se añadió ter-butóxido de potasio (1.69 g, 151 mmoles). Después de 45 minutos, se añadió una solución del bromofuranósido 2 (2.24 g, 5.12 mmoles) disuelto en MeCN anhidro (6 mL), la mezcla de reacción se calentó hasta 65°C por 16 horas, y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución de NH₄Cl acuoso saturado (70 mL), y la solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x
 35 60 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El

residuo se purificó dos veces por cromatografía en columna (gradiente de PE/EtOAc de 80:20 a 0:100, entonces de 60:40 a 20:80), para dar el producto 3 (1.56 g, 2.96 mmoles, 57%) como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.02 (m, 2H), 7.95-7.92 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.53-7.41 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 2H), 6.43 (dd, J = 22.6, 9.1 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 5.34 (br s, 2H), 5.00 (dd, J = 11.9, 4.5 Hz, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 11.9, 5.3 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 22.6 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -157.0. MS (ESI) m/z calculada para C₂₅H₂₂FN₅O₅ [M+H]⁺ 526.9; encontrado 527.0.

10 Paso 3. Preparación de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (4)

A una solución del compuesto 3 (575 mg, 1.09 mmoles) en MeOH (9 mL) se añadió metilamina (33% en EtOH absoluto, 1.7 mL, 1.81 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta 85°C en un tubo sellado por 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH 100:0 a 85:15) y entonces por cromatografía en columna de fase invertida (gradiente de H₂O/MeOH de 100:0 a 0:100), para dar el producto 4 (286 mg, 0.91 mmoles, 84%) como un sólido blanco.

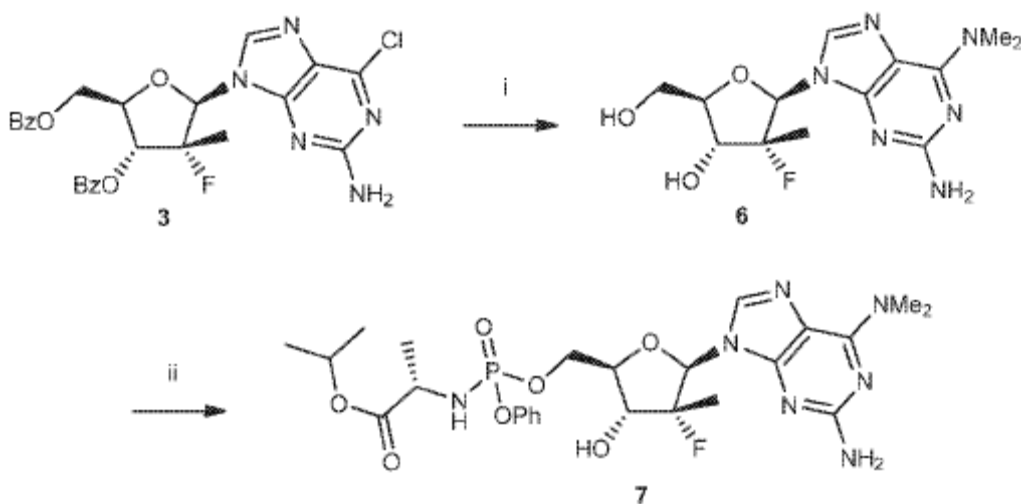
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (s, 1H), 6.11 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 24.4, 9.1 Hz, 1H), 4.07-4.01 (m, 2H), 3.86 (dd, J = 12.9, 3.3 Hz, 1H), 3.04 (br s, 3H), 1.16 (d, J = 22.3 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CD₃OD) δ -163.7. MS (ESI) m/z calculada para C₁₂H₁₉FN₆O₃ [M+H]⁺ 313.1; encontrado 313.2.

25 Paso 4. Preparación de (((((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (5)

A una solución del compuesto 4 (114 mg, 365 µmoles) en THF seco (4 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriada hasta 0°C, se añadió cloruro de t-butil magnesio (1.0 M en THF, 0.66 mL, 660 µmoles) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos a 0°C y entonces por otros 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y entonces una solución de ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo, Ross, B. S., Reddy, P. G., Zhang, H. R., Rachakonda, S y Sofia, M. J., J. Org. Chem., (2011), (253 mg, 558 µmoles) disuelta en THF seco (1 mL) se añadió gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos seguidos por 18 horas a temperatura ambiente, y entonces se extinguió con una solución de NH₄Cl acuoso saturado (4 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron, se filtraron (Na₂SO₄) y se

concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 a 90:10), entonces por cromatografía en columna de fase invertida (gradiente de H₂O/MeOH de 100:0 a 0:100), para dar el producto 5 (una mezcla de diastereómeros, 101 mg, 174 μ moles, 48%) como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.83 (s, 0.55 H), 7.82 (s, 0.45 H), 7.38-7.16 (m, 5H), 6.15 (d, J = 18.5 Hz, 0.45 H), (d, J = 18.8 Hz, 0.55 H), 4.99-4.88 (traslapado con H₂O, m, 1H), 4.65-4.36 (m, 3H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 1H), 3.05 (br s, 3H), 1.32-1.28 (m, 3H), 1.25-1.15 (m, 9H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CD₃OD) δ -162.8 (s), -163.3 (s). ³¹P RMN (121 MHz, CD₃OD) δ 4.10 (s), 3.99 (s). MS (ESI) m/z calculada para C₂₄H₃₄N₇O₇P [M+H]⁺ 582.2; encontrado 582.2.



i) Me₂NH HCl, DBU, MeOH, 85°C; v) ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo, tBuMgCl, THF, 0°C.

EJEMPLO 2

Preparación de (((((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (7)

Paso 1. Preparación de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (6)

A una solución del compuesto 3, del ejemplo 1 (500 mg, 0.95 mmoles) en MeOH (6 mL), se añadieron clorhidrato de dimetilamina (783 mg, 9.6 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1.43 mL, 9.6 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 85°C en un tubo sellado por 6 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía

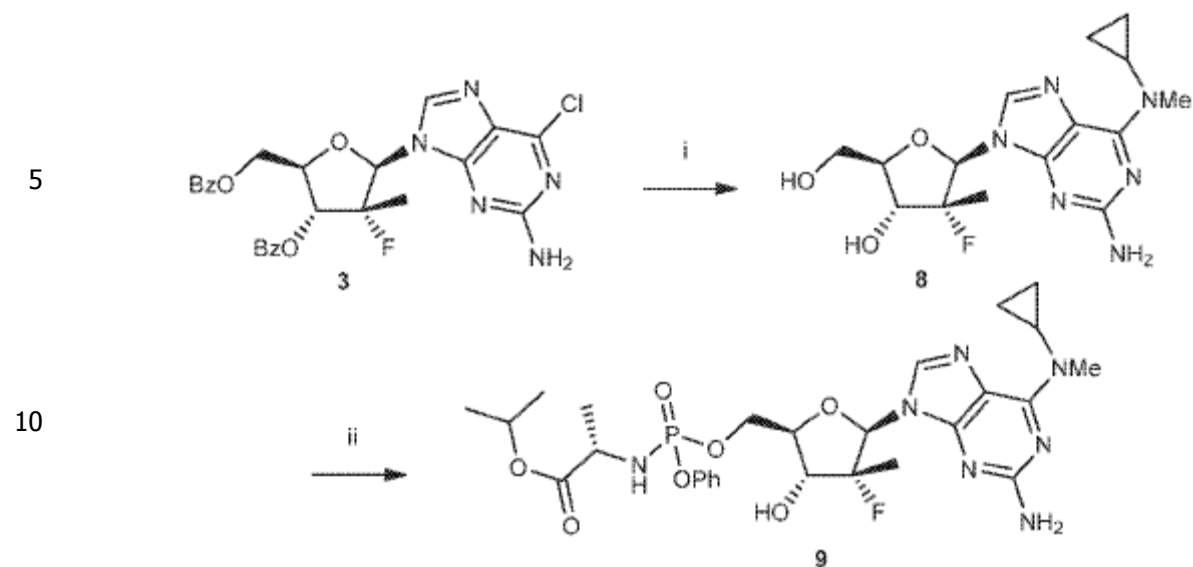
en columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 a 85:15), entonces por cromatografía en columna de fase invertida (gradiente de H₂O/MeOH de 100:0 a 0:100), para dar el producto 6 (200 mg, 0.61 mmoles, 64%) como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8.07 (s, 1H), 6.14 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 24.4, 9.2 Hz, 1H), 4.08-4.02 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 12.8, 2.9 Hz, 1H), 3.42 (br s, 6H), 1.16 (d, J = 22.0 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CD₃OD) δ -163.8. MS (ESI) m/z calculada para C₁₃H₂₀FN₆O₃ [M+H]⁺ 327.2; encontrado 327.2.

Paso 2. Preparación de (((((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (7)

A una solución del compuesto 6 (80 mg, 245 µmoles) en THF seco (4 mL), bajo una atmósfera de nitrógeno y enfriada hasta 0°C, se añadió cloruro de ter-butil magnesio (1.0 M en THF, 0.64 mL, 640 µmoles) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos a 0°C y entonces por otros 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y entonces una solución de ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (167 mg, 367 µmoles) disuelta en THF seco (4 mL) se añadió gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos y 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con una solución de NH₄Cl acuoso saturado (4 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron, se filtraron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 a 90:10) y entonces por cromatografía en columna de fase invertida (gradiente de H₂O/MeOH de 100:0 a 0:100), para dar el producto 7 (mezcla de diastereómeros, 35 mg, 58 µmoles, 24%) como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.83 (s, 0.5H), 7.82 (s, 0.5H), 7.34-7.16 (m, 5H), 6.15 (d, J = 18.7 Hz, 0.5H), 6.13 (d, J = 18.8 Hz, 0.5H), 4.99-4.85 (traslapado con H₂O, m, 1H), 4.65-4.26 (m, 3H), 4.27-4.12 (m, 1H), 3.99-3.81 (m, 1H), 3.42, 3.41 (2br s, 6H), 1.36-1.25 (m, 3H), 1.24-1.11 (m, 9H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CD₃OD) δ -162.7 (s), -163.2 (s). ³¹P RMN (121 MHz, CD₃OD) δ 4.08 (s), 4.00 (s). MS (ESI) m/z calculada para C₂₅H₃₆FN₇O₇P [M+H]⁺ 596.5; encontrado 596.2.



i) a) clorhidrato de N-metilciclopropilamina, Et₃N, MeOH, 100°C; b) NH₄OH, MeOH, 100°C; ii) ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo, tBuMgCl, THF, 0°C.

EJEMPLO 3

Preparación de (((((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(N-metil-ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (9)

Paso 1. Preparación de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(N-metil-ciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (8)

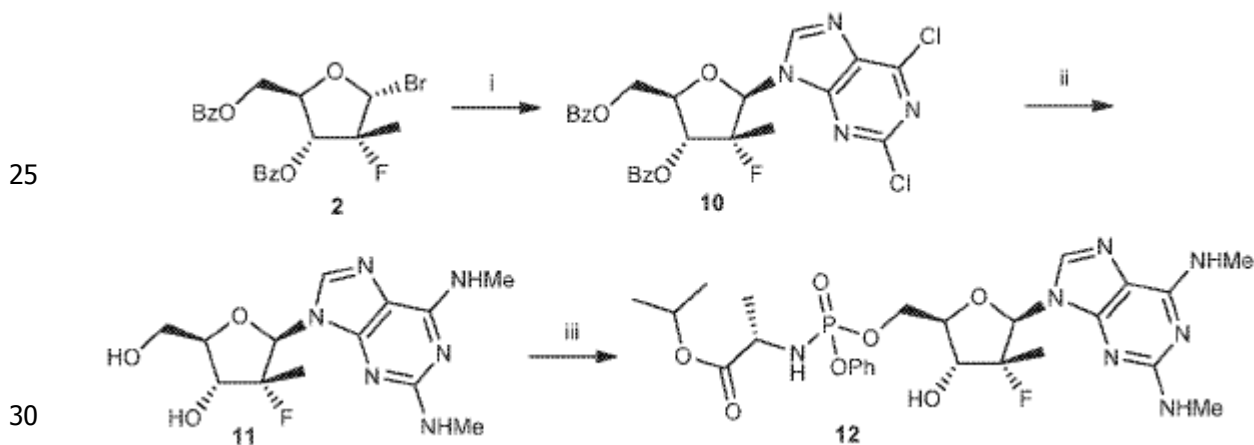
A una solución del compuesto 3 (600 mg, 1.14 mmoles) en MeOH (10 mL), se añadieron clorhidrato de N-metilciclopropilamina (366 mg, 3.40 mmoles) y trietilamina (470 µL, 3.40 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100°C en un tubo sellado por 15 horas, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa que contenía NH₄OH a 30% (4 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C en un tubo sellado por 2 horas, se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 a 90:10), para dar el producto 8 (351 mg, 0.99 mmoles, 87%) como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (s, 1H), 6.15 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 24.3, 9.0 Hz, 1H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.32 (m, 3H), 3.18-3.11 (m, 1H), 1.16 (d, J = 22.2 Hz, 3H), 0.96-0.89 (m, 2H), 0.74-0.69 (m, 2H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CD₃OD) δ -163.8. MS (ESI) m/z calculada para C₁₅H₂₂FN₆O₃ [M+H]⁺ 353.2; encontrado 353.2.

Paso 2. Preparación de (((((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(N-metil-ciclopropilamino)-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-yl)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (9)

A una solución del compuesto 8 (200 mg, 0.57 mmoles) en THF seco (15 mL) a 0°C, se añadió cloruro de ter-butil magnesio (1.0 M en THF, 680 µL, 0.68 mmoles) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos a 0°C y entonces por otros 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y una solución de ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (283 mg, 0.62 mmoles) disuelta en THF seco (4 mL) se añadió gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos y 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con una solución de NH₄Cl acuoso saturado (4 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 a 90:10) y entonces por cromatografía en columna de fase invertida (gradiente de H₂O/MeOH de 100:0 a 0:100), para dar el producto 9 (mezcla de 2 diastereoisómeros, 160 mg, 0.26 mmoles, 45%) como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (m, 1H), 7.38-7.16 (m, 5H), 6.18 (d, J = 18.6 Hz) y 6.16 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 4.95-4.90 (traslapado con H₂O, m, 1H), 4.58-4.47 (m, 3H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.36-3.34 (traslapado con MeOH, m, 3H), 3.19-3.12 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 12H), 0.96-0.89 (m, 2H), 0.74-0.69 (m, 2H). ³¹P RMN (121 MHz, CD₃OD) δ 4.11 (s), 4.02 (s). MS (ESI) m/z calculada para C₂₇H₃₈FN₇O₇P [M+H]⁺ 622.2; encontrado 622.2.



i) 2,6-dicloropurina, tBuOK, tBuOH/MeCN, 65°C; ii) MeNH₂, MeOH, 130°C; iii) ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo, tBuMgCl, THF, 0°C a RT.

EJEMPLO 4**Preparación de (((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-bis-metilamino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (12)**

5

Paso 1. Preparación de benzoato de (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-dicloro-9H-purin-9-il)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo (10)

El compuesto de 2,6-dicloropurina (1.30 g, 6.86 mmoles) se suspendió en t-BuOH (25 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en porciones ter-butoxido de potasio (778 mg, 6.92 mmoles), y entonces la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió una solución del bromofuranósido 2 (1.0 g, 2.29 mmoles) disuelto en MeCN anhidro (20 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante la noche y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió solución de NH₄Cl acuoso saturado, y la solución resultante se extrajo con EtOAc (3 veces). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de PE/EtOAc de 100:0 a 0:100), para dar el producto 10 (148 mg, 0.27 mmoles, 12%) como un sólido pegajoso.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (s, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 8.02-7.99 (m, 2H), 7.64-7.39 (m, 6H), 6.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 21.2, 8.9 Hz, 1H), 4.90-4.68 (m, 3H), 1.33 (d, J = 22.4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -158.0. MS (ESI) m/z calculada para C₂₅H₂₀Cl₂FN₄O₅ [M+H]⁺ 546.4; encontrado 546.3.

20

Paso 2. Preparación de (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-bis-metilamino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (11)

Una solución del compuesto 10 (148 mg, 0.27 mmoles) en metilamina (33% en EtOH, 30 mL) se calentó a 130°C en un tubo sellado por 4 días, se enfrió hasta temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 a 50:50) seguida de cromatografía en columna de fase invertida (gradiente de H₂O/MeOH de 100:0 a 0:100), para dar el producto 11 (33 mg, 0.10 mmoles, 37%) como un sólido blanco.

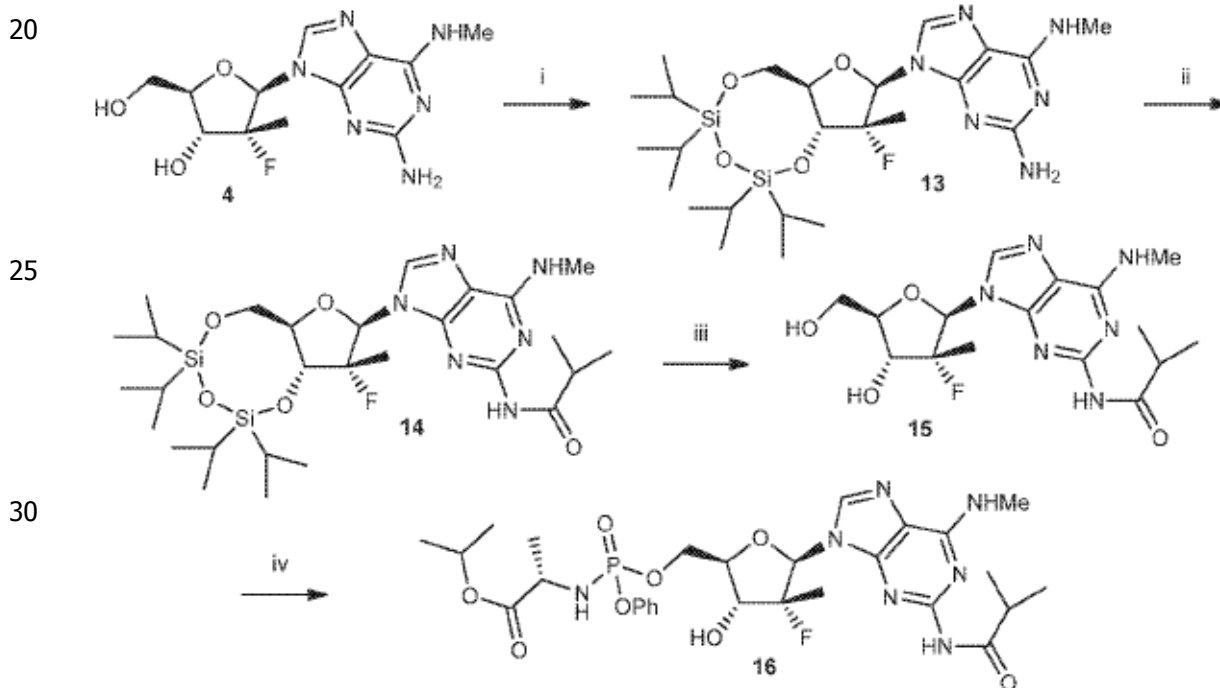
30

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8.00 (s, 1H), 6.12 (d, J = 18.5 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 24.4, 9.5 Hz, 1H), 4.06-3.85 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.20 (d, J = 22.4 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CD₃OD) δ -163.2. MS (ESI) m/z calculada para C₁₃H₂₀FN₆O₃ [M+H]⁺ 327.2; encontrado 327.2.

Paso 3. Preparación de (((((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-bis-metilamino-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-yl)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (12)

A una solución del compuesto 11 (55 mg, 0.17 mmoles) en THF seco (2 mL) a 0°C, se añadió cloruro de ter-butil magnesio (1 M en THF, 304 µL, 0.30 mmoles) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos a 0°C y entonces por 15 minutos a temperatura ambiente. La solución se enfrió hasta 0°C y una solución de ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (115 mg, 0.25 mmoles) disuelta en THF seco (1 mL) se añadió gota a gota durante 10 minutos. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó por 4 días. La reacción se extinguió con una solución de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3 veces). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 a 50:50), para dar el producto 12 (mezcla de diastereómeros, 13 mg, 0.02 mmoles, 13%) como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.78 (s, 1H), 7.35-7.12 (m, 5H), 6.13 (d, J = 19.1 Hz, 0.53H), 6.10 (d, J = 19.2 Hz, 0.47H), 4.99-4.78 (traslapado con H₂O, m, 1H), 4.72-4.46 (m, 3H), 4.24-4.15 (m, 1H), 3.79-3.92 (m, 1H), 3.02 (br s, 3H), 2.92 (s+s, 3H), 1.29-1.11 (m, 12H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CD₃OD) δ -162.0 (s), -162.3 (s). ³¹P RMN (121 MHz, CD₃OD) δ 3.97 (s), 3.89 (s). MS (ESI) m/z calculada para C₂₅H₃₆FN₇O₇P [M+H]⁺ 596.6; encontrado 596.2.



i) TIPDSCl₂, imidazol, DMF; ii) cloruro de isobutirilo, piridina; iii) TBAF, THF; iv) ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo, tBuMgCl, THF, 0°C.

EJEMPLO 5

5 **Preparación de (((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-isobutiramido-6-metilamino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (16)**

Paso 1. Preparación del compuesto 13

10 A una solución del compuesto 4 (286 mg, 0.92 mmoles) e imidazol (370 mg, 5.43 mmoles) en DMF seca (6 mL) a 0°C, se añadió 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano (300 µL, 0.94 mmoles). La mezcla de reacción se agitó por 2 horas a RT, se diluyó con EtOAc (50 mL), y la suspensión se lavó con solución de NH₄Cl acuoso saturado y salmuera (40 mL de cada uno). Los materiales orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por
15 cromatografía en columna (gradiente de PE/EtOAc de 7:3 a 3:7), para dar el producto 13 (283 mg, 0.51 mmoles, 56%) como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z calculada para C₂₄H₄₄FN₆O₄Si₂ [M+H]⁺ 555.8; encontrado 555.2.

Paso 2. Preparación del compuesto 14

20 A una solución del compuesto 13 (200 mg, 0.36 mmoles) en piridina seca (3 mL) a 0°C, se añadió cloruro de isobutirilo (38 µL, 0.36 mmoles). La mezcla de reacción se agitó por 2 horas a RT.

La reacción se extinguió por la adición de agua (500 µL). La mezcla se concentró y se co-evaporó con tolueno (3 x 10 mL). El residuo se purificó por cromatografía en columna
25 (gradiente de PE/EtOAc de 1:0 a 1:1), para dar el producto 14 (99 mg, 0.16 mmoles, 44%) como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z calculada para C₂₈H₅₀FN₆O₅Si₂ [M+H]⁺ 625.9; encontrado 625.3.

30 **Paso 3. Preparación de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-isobutiramido-6-metilamino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (15)**

A una solución del compuesto 14 (90 mg, 0.14 mmoles) en THF seco (2 mL), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 38 µL, 0.38 mmoles). La mezcla se agitó por 2 horas a RT y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH de 10:0 a 9:1) seguida de cromatografía en columna de fase invertida (gradiente de

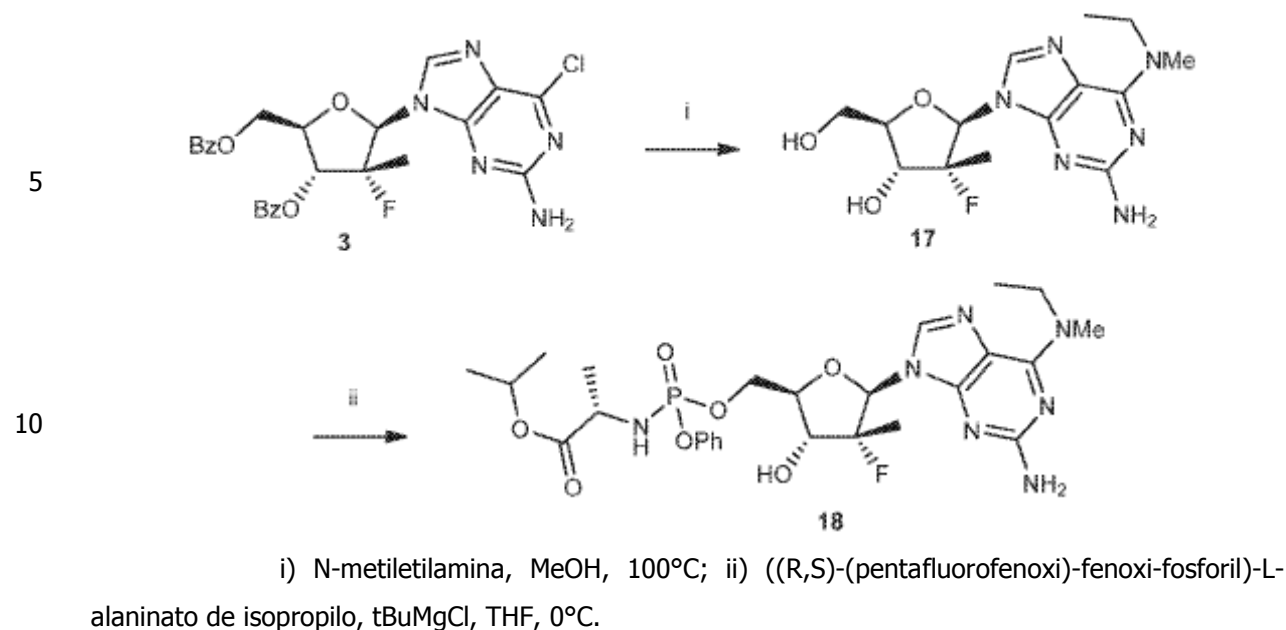
H₂O/MeOH de 100:0 a 0:100), para dar el producto 15 (42 mg, 0.11 mmoles, 77%) como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 6.29 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 12.5, 3.4 Hz, 1H), 3.10 (br s, 3H), 2.87 (br s, 1H), 1.23-1.16 (m, 9H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CD₃OD) δ -163.8. MS (ESI) m/z calculada para C₁₆H₂₄FN₆O₄ [M+H]⁺ 383.4; encontrado 383.2.

Paso 4. Preparación de (((((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-isobutiramido-6-metilamino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (16)

A una solución del compuesto 15 (27 mg, 0.07 mmoles) en THF seco (1 mL) a 0°C, se añadió cloruro de t-butil magnesio (1.0 M en THF, 130 µL, 0.13 mmoles) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos a 0°C y entonces por otros 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y una solución de ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (50 mg, 0.11 mmoles) disuelta en THF seco (1 mL), se añadió gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos, seguidos de 18 horas a temperatura ambiente, y entonces se extinguió con una solución de NH₄Cl acuoso saturado (2 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 a 95:5), entonces por cromatografía en columna de fase invertida (gradiente de H₂O/MeOH de 100:0 a 0:100), para dar el producto 16 (mezcla de 2 diastereoisómeros, 25 mg, 0.04 mmoles, 54%) como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.33-7.13 (m, 5H), 6.27 (d, J = 18.6 Hz) y 6.21 (d, J = 19.1 Hz, 1H), 5.10-4.95 (m, 1H), 4.93-4.78 (traslapado con H₂O, m, 1H), 4.60-4.42 (m, 2H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.09 (br s, 3H), 2.84-2.80 (m, 1H), 1.33-1.15 (m, 18H). ³¹P RMN (121 MHz, CD₃OD) δ 3.69 (s). ³¹P RMN (121 MHz, CD₃OD) δ 4.11 (s), 3.99 (s). MS (ESI) m/z calculada para C₂₈H₄₀FN₇O₈P [M+H]⁺ 652.6; encontrado 652.3.



EJEMPLO 6

Preparación de (((((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(N-metil-etilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (18)

20

Paso 1. Preparación de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(N-metil-etilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (17)

A una solución del compuesto 3 (150 mg, 0.29 mmoles) en MeOH (4 mL), se añadió N-metiletilamina (245 μ L, 2.90 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100°C en un tubo sellado por 15 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 a 90:10), para dar el producto 31 (89 mg, 0.26 mmoles, 89%) como un sólido blanco.

25

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 6.13 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J = 24.9, 8.7$ Hz, 1H), 4.11-4.01 (m, 4H), 3.98-3.83 (m, 1H), 3.34 (br s, 3H), 1.24-1.11 (m, 6H). ^{19}F RMN (282 MHz, CD_3OD) δ -163.7. MS (ESI) m/z calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{FN}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341.2; encontrado 341.2.

30

Paso 2. Preparación de (((((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(N-metil-etilamino)-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-yl)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (18)

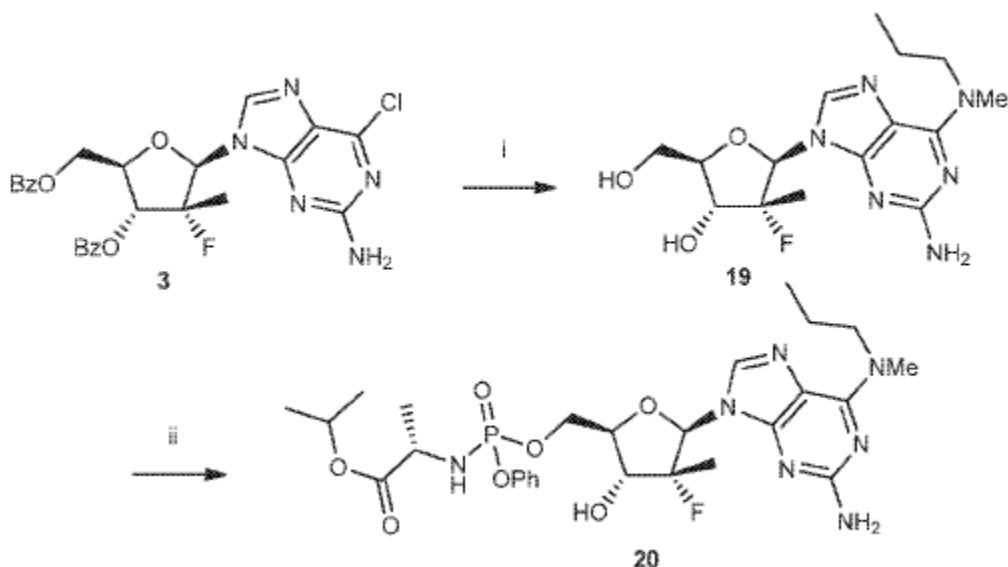
A una solución del compuesto 17 (30 mg, 0.09 mmoles) en THF seco (2 mL) a 0°C, se añadió cloruro de ter-butil magnesio (1.0 M en THF, 110 µL, 0.11 mmoles) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos a 0°C y entonces por otros 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y una solución de ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (48 mg, 0.11 mmoles) disuelta en THF seco (1 mL) se añadió gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos y por 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con una solución de NH₄Cl acuoso saturado (4 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 a 90:10), para dar el producto 18 (mezcla de 2 diastereoisómeros, 22 mg, 0.04 mmoles, 40%) como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.69 (m, 1H), 7.26-7.04 (m, 5H), 6.05 (d, J = 18.6 Hz) y 6.03 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 4.86-4.79 (traslapado con H₂O, m, 1H), 4.50-4.32 (m, 3H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.96-3.79 (m, 3H), 3.25 (br s, 3H), 1.24-1.02 (m, 15H). ³¹P RMN (121 MHz, CD₃OD) δ 4.07 (s), 4.00 (s). MS (ESI) m/z calculada para C₂₆H₃₈FN₇O₇P [M+H]⁺ 609.3; encontrado 609.2.

20

25

30



i) N-metilpropilamina, MeOH, 100°C; ii) ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo, tBuMgCl, THF, 0°C.

35

EJEMPLO 7**Preparación de (((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(N-metil-propilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (20)**

5

Paso 1. Preparación de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(N-metil-propilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (19)

A una solución del compuesto 3 (150 mg, 0.29 mmoles) en MeOH (4 mL), se añadió N-metilpropilamina (295 μ L, 2.90 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 100°C en un tubo sellado por 15 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 a 90:10), entonces por cromatografía en columna de fase invertida (gradiente de H₂O/MeOH de 100:0 a 0:100), para dar el producto 19 (80 mg, 0.23 mmoles, 78%) como un sólido blanco.

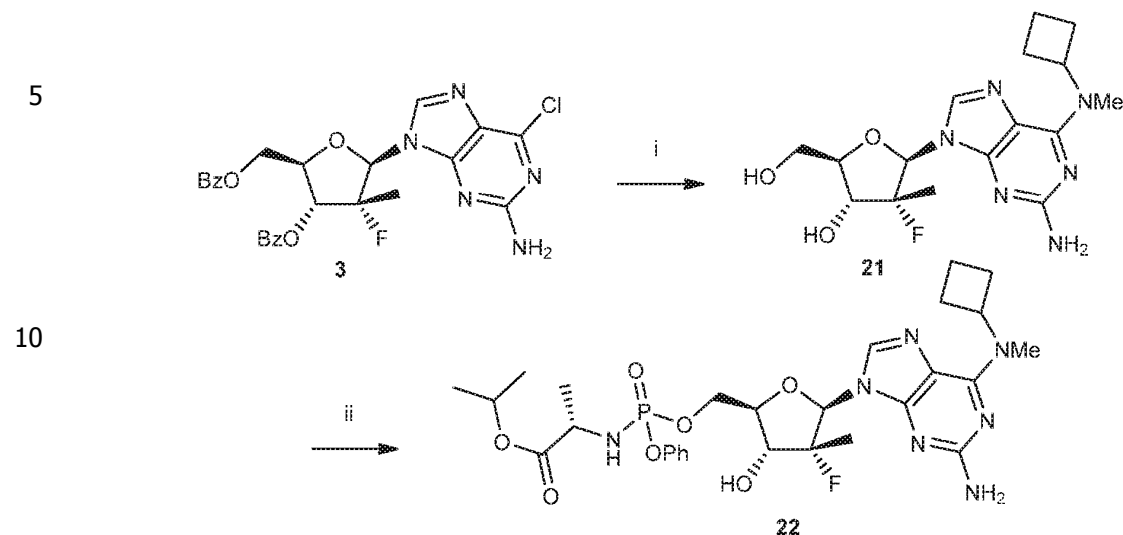
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (s, 1H), 6.13 (d, J = 18.3, 1H), 4.40 (dd, J = 24.2, 9.2 Hz, 1H), m, 4.06-3.84 (m, 5H), 1.68 (sept, J = 7.5 Hz, 2H), 1.15 (d, J = 22.2 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H). ¹⁹F RMN (282 MHz, CD₃OD) δ -163.8. MS (ESI) m/z calculada para C₁₅H₂₄FN₆O₃ [M+H]⁺ 355.2; encontrado 355.2.

Paso 2. Preparación de (((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(N-metil-propilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (20)

A una solución del compuesto 19 (30 mg, 0.09 mmoles) en THF seco (2 mL) a 0°C, se añadió cloruro de ter-butil magnesio (1.0 M en THF, 110 μ L, 0.11 mmoles) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos a 0°C y entonces por otros 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y una solución de ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (46 mg, 0.11 mmoles) disuelta en THF seco (1 mL) se añadió gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos y por 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con una solución de NH₄Cl acuoso saturado (4 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 a 90:10), para dar el producto 20 (mezcla de 2 diastereoisómeros, 22 mg, 0.03 mmoles, 33%) como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.78, 7.77 (s+s, 1H), 7.37-7.13 (m, 5H), 6.15 (d, J = 18.6 Hz) y 6.13 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 4.97-4.89 (traslapado con H₂O, m, 1H), 4.63-4.30 (m, 3H), 4.22-4.14 (m, 1H), 4.02-3.84 (m, 2H), 1.74-1.63 (3H, m), 1.32-1.27 (m, 3H), 1.23-1.13 (m, 9H),

0.94 (t, J = 7.4 Hz) y 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{31}P RMN (121 MHz, CD_3OD) δ 4.05 (s), 4.00 (s). MS (ESI) m/z calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{FN}_7\text{O}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 623.3; encontrado 623.2.



i) a) Clorhidrato de N-metilciclobutilamina, Et_3N , MeOH, 100°C; b) NH_4OH , MeOH, 100°C; ii) ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo, tBuMgCl , THF, 0°C.

EJEMPLO 8

20 **Preparación de (((((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(N-metil-ciclobutilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (22)**

25 **Paso 1. Preparación de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(N-metil-ciclobutilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (21)**

A una solución del compuesto 3 (150 mg, 0.29 mmoles) en MeOH (4 mL), se añadieron clorhidrato de N-metilciclobutilamina (105 mg, 0.90 mmoles) y trietilamina (190 μL , 1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100°C en un tubo sellado por 15 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa que contenía NH_4OH a 30% (1 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 100°C en un tubo sellado por 2 horas, se enfrió y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 a 90:10), para dar el producto 21 (90 mg, 0.25 mmoles, 86%) como un sólido amarillo pálido.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 6.14 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.38-2.19 (m, 4H),

1.79-1.71 (m, 2H), 1.17 (d, J = 22.2 Hz, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, CD_3OD) δ -163.8. MS (ESI) m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{FN}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.2; encontrado 367.2.

5 Paso 2. Preparación de (((((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(N-metil-ciclobutilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (22)

A una solución del compuesto 21 (50 mg, 0.14 mmoles) en THF seco (2 mL) a 0°C, se añadió cloruro de ter-butil magnesio (1.0 M en THF, 210 μL , 0.21 mmoles) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos a 0°C y entonces por otros 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y una solución de ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (74 mg, 0.16 mmoles) disuelta en THF seco (2 mL) se añadió gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos y por 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con una solución de NH_4Cl acuoso saturado (4 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 a 90:10) y entonces por cromatografía en columna de fase invertida (gradiente de H_2O /MeOH de 100:0 a 0:100), para dar el producto 22 (mezcla de 2 diastereoisómeros, 24 mg, 0.04 mmoles, 28%) como un sólido blanco.

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7.79 (s, 0.2H), 7.77 (s, 0.8H), 7.38-7.12 (m, 5H), 6.18 (d, J = 17.6 Hz) y 6.16 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.95-4.81 (m, 2H), 4.62-4.43 (m, 3H), 4.25-4.18 (m, 1H), 3.96-3.83 (m, 1H), 3.38 (s) y 3.36 (s, 3H), 2.38-2.21 (m, 4H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.32-1.16 (m, 12H). ^{31}P RMN (121 MHz, CD_3OD) δ 4.04 (s), 3.97 (s). MS (ESI) m/z calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{FN}_7\text{O}_7\text{P}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 636.3; encontrado 636.2.

25 Modificación de la porción de 2-amino en los compuestos activos

El experto en la técnica puede añadir un sustituyente a la porción de 2-amino purina por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Un procedimiento no limitativo se provee en la presente, y otros pueden ser fácilmente adaptados. El benzoato de ((2R,3R,4R,5R)-3-(benzoiloxi)-5-bromo-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metilo se trata con 2,6-dicloropurina disponible comercialmente, una base y una mezcla de solventes orgánicos a una temperatura elevada para generar benzoato de (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-dicloro-9H-purin-9-il)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo. En una modalidad, la base es ter-butóxido de potasio. En una modalidad, la mezcla de solventes orgánicos comprende ter-butanol y acetonitrilo. El compuesto, benzoato de (2R,3R,4R,5R)-5-(2,6-dicloro-9H-purin-9-il)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo, se trata con una amina, una base y un solvente orgánico a temperatura

ambiente, para generar purinas 2-cloro-N⁶-sustituidas. En una modalidad, la amina es metilamina. En una modalidad, la base es trietilamina. En una modalidad, el solvente orgánico es etanol. El experto en la técnica reconocerá también que tras el tratamiento con una amina y la base, los grupos benzoato en el nucleósido simultáneamente serán removidos para generar la porción de furanosa desprotegida. Las purinas 2-cloro-N⁶-sustituidas pueden tratarse entonces con una amina, y un solvente orgánico en un tubo sellado a una temperatura elevada de aproximadamente 100°C, para generar los nucleósidos de purina N²,N⁶-disustituídos de la presente invención. En una modalidad, la amina es metilamina. En una modalidad, el solvente orgánico es etanol. Los nucleósidos de purina N²,N⁶-disustituídos de la presente invención pueden tratarse con una base, ((R,S)-

5 (pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo y un solvente orgánico a una temperatura reducida, para generar compuestos de fórmula I-V. En una modalidad, la base es cloruro de ter-butil magnesio. En una modalidad, el solvente orgánico es tetrahidrofurano.

10

Preparación de enantiómeros de fósforo estereoespecíficos

15 Algunos de los compuestos activos descritos en la presente tienen una porción de fósforo quiral. Cualquiera de los compuestos activos descritos en la presente puede proveerse como una forma enantiomérica de fósforo aislada, por ejemplo, por lo menos 80, 90, 95 o 98% del enantiómero R o S, usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, existe una serie de publicaciones que describen cómo obtener dichos compuestos incluyendo, pero no

20 limitado a, cromatografía en columna, por ejemplo, como se describe en el ejemplo 17 más adelante y en las patentes de los Estados Unidos No. 8,859,756; 8,642,756 y 8,333,309 a Ross, *et al.*

EJEMPLO 9

Separación de los estereoisómeros del compuesto 5

25 Los estereoisómeros del compuesto 5 se separaron en una columna Phenominex Luna usando las siguientes condiciones:

Columna: Phenominex Luna, 5 micras C 18 (2) 250 x 10 mm, parte # OOG-4252-BO

Concentración de la muestra: Aproximadamente 50 mg/ml en acetonitrilo

30 Volumen de inyección: 50 µl

Fase móvil A: Agua de calidad para CLAR

Fase móvil B: Acetonitrilo de calidad para CLAR

Flujo: 5 ml/min

UV: 283 nm

35 Gradiente:

	Tiempo	% de B
	0	2
	40	50
	41	50
5	41.1	2
	45	2

Duración de la prueba: 45 minutos

Temperatura de la columna: 40°C.

Un cromatograma muestra de una prueba semi-preparativa se ilustra en la figura 1.

10 Las fracciones combinadas se evaluaron usando una columna analítica con las siguientes condiciones:

Columna: Phenominex Luna, 5 micras C 18 (2) 250 x 2 mm, parte # OOG-4252-BO

Volumen de inyección: 10 µl

Fase móvil A: Agua de calidad para CLAR

15 Fase móvil B: Acetonitrilo de calidad para CLAR

Flujo: 0.2 ml/min

UV: 283 nm

Gradiente:

	Tiempo	% de B
	0	2
	30	50
	40	50
20	40.1	2
	45	2

25 Duración de la prueba: 45 minutos

Temperatura de la columna: 40°C.

Las fracciones combinadas para cada estereoisómero se evaporaron hasta sequedad usando un evaporador rotatorio con una temperatura del baño de 30°C. Los sólidos resultantes se disolvieron en 1 ml de acetonitrilo, se transfirieron a tubos de microcentrífuga de 1.7 ml, y el
30 solvente se evaporó en la centrífuga de vacío a una temperatura de 30°C.

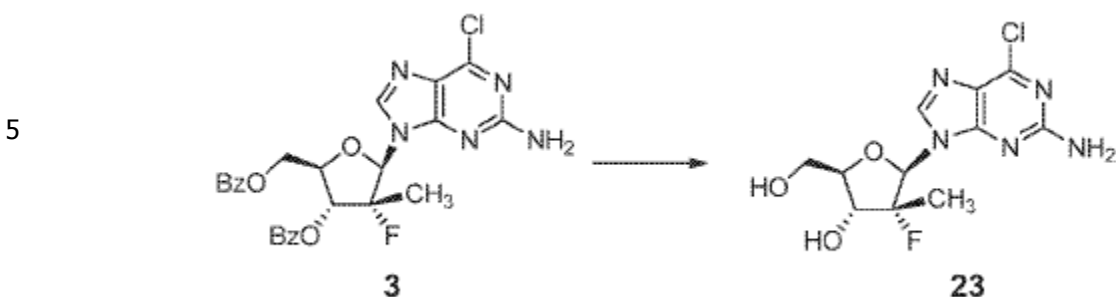
Los datos sobre las muestras finales, son los siguientes:

1. Primer pico de elución: Compuesto 5 # 1 (5-1) (21.7 mg – 97.8% de ee).

2. Segundo pico de elución: Compuesto 5 # 2 (5-2) (13.2 mg – 95.9% de ee).

Los pesos finales del primer y segundo pico corresponden bien a sus porcentajes en
35 la mezcla original (62.2% y 37.8%, respectivamente).

Síntesis estereoespecíficas de los compuestos de fórmula I-VII



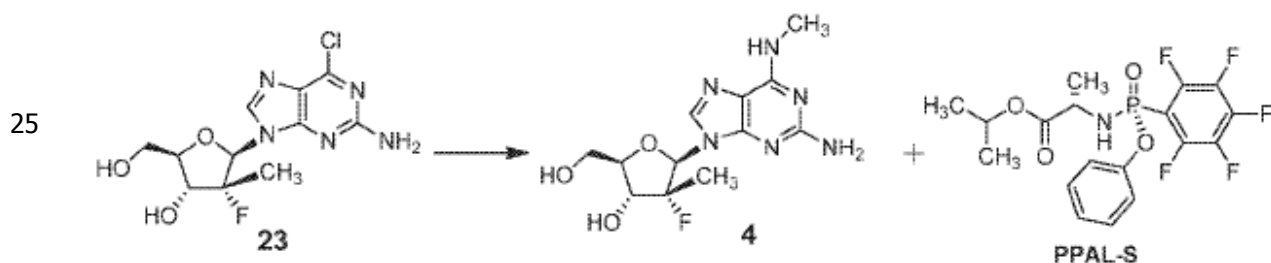
10

EJEMPLO 10

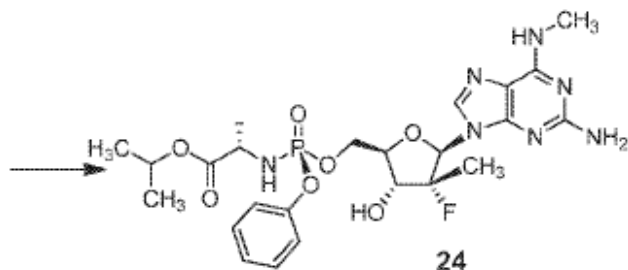
Preparación de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-2-(hidroximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (23)

15 Paso 1. Preparación de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-2-(hidroximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (23)

El compuesto benzoato de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-2-(benzoiloximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-3-ilo, 3, (80 g, 140 mmoles), se añadió a una solución de trimetilamina en metanol (7 M, 800 mL) y se agitó a RT durante una noche. La mezcla se concentró y entonces se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1), para dar el compuesto (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-2-(hidroximetil)-4-fluoro-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (23) (40 g, 90%).



30

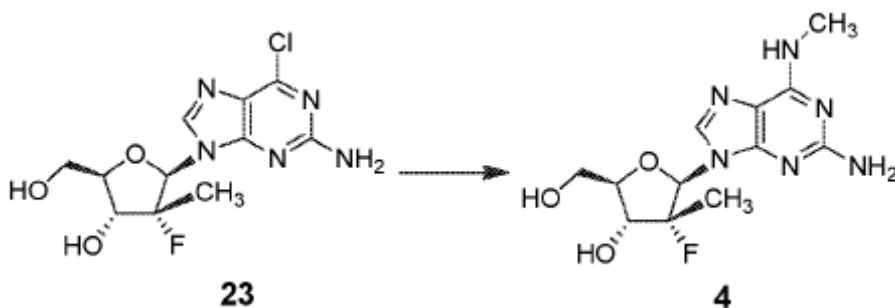


35

EJEMPLO 11**Preparación de (((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-yl)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato**

5

10

**Paso 1. Preparación de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (4)**

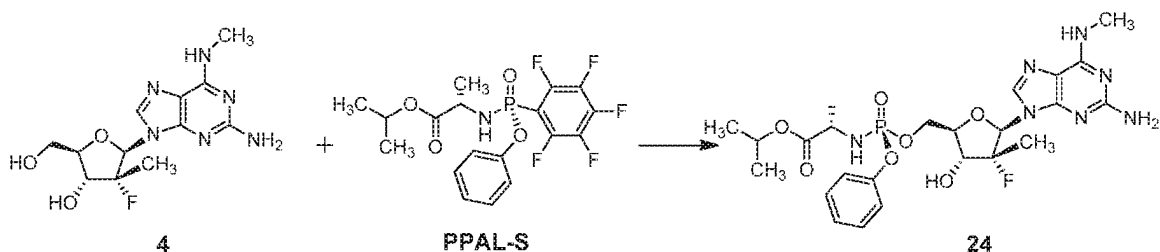
15

20

A una solución de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-yl)-2-(hidroximetil)-4-fluoro-4-metil-tetrahidrofuran-3-ol (2.0 g, 1.0 eq) en dioxano (15 mL), se añadió una solución acuosa de MeNH₂ (5.0 eq). Después de agitación durante la noche a RT, la TLC mostró que el material de partida se consumió. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 40:1-30:1), para dar (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-ol como un polvo blanco (1.6 g, 81.6%).

$$[M+H]^+ = 313.5.$$

25



30

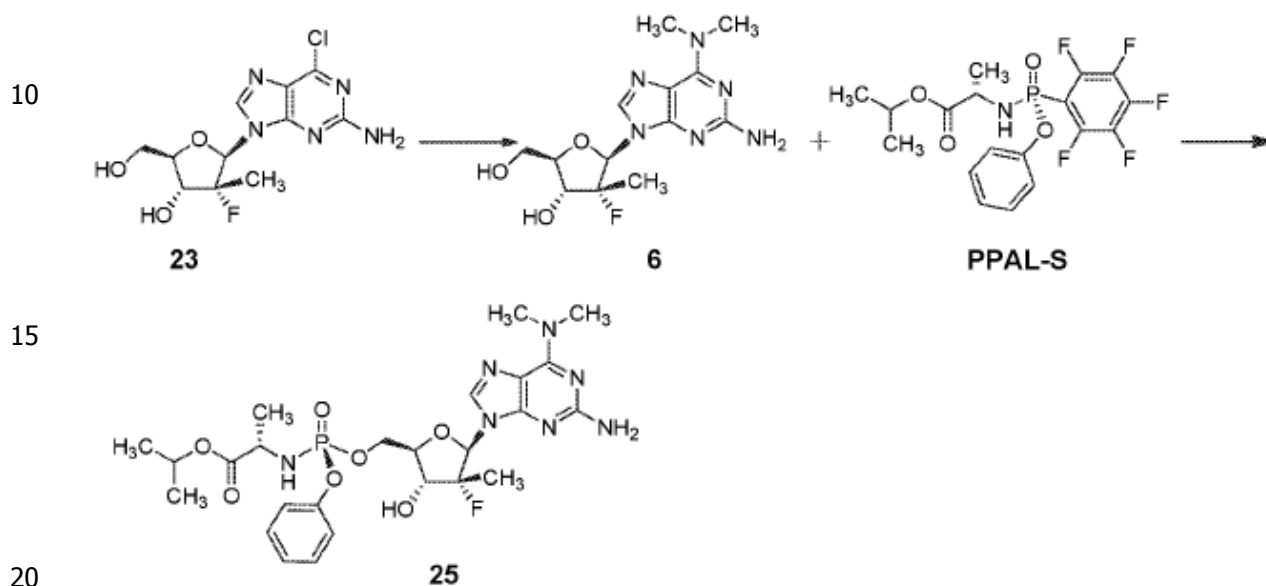
Paso 2. Preparación de (((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-yl)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato

35

El compuesto (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (1.47 g, 1.0 eq) y PPAL-S (2.35 g, 1.1 eq) se disolvieron en THF anhidro (29 mL). Después de enfriamiento de la mezcla hasta -10°C, se añadió lentamente t-BuMgCl (5.8 mL, 1.7 M, 2.1 eq) bajo un manto de N₂. Después de agitación a RT por 45 minutos, la mezcla se extinguió con NH₄Cl acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas

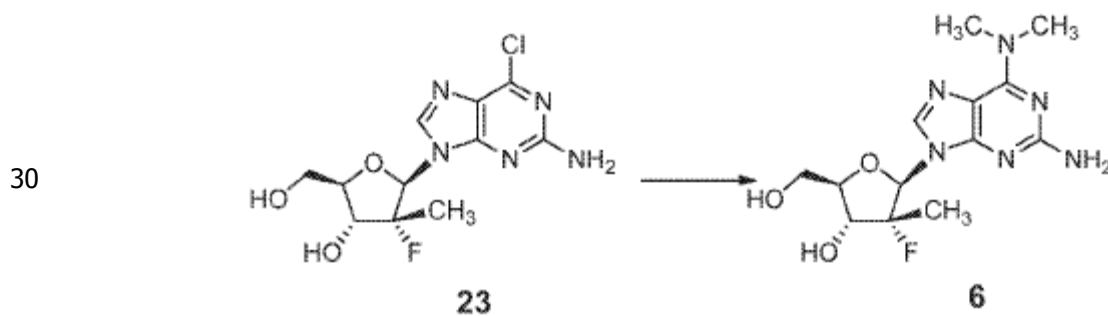
combinadas se lavaron con agua, salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 50:1-20:1), para dar (((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metil-tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato como un polvo blanco (1.1 g, 40.3%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.33-7.16 (m, 5H), 6.10 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 5H), 4.55-4.46 (m, 3H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.30-1.20 (m, 12H). [M+H]⁺ = 582.8.



EJEMPLO 12

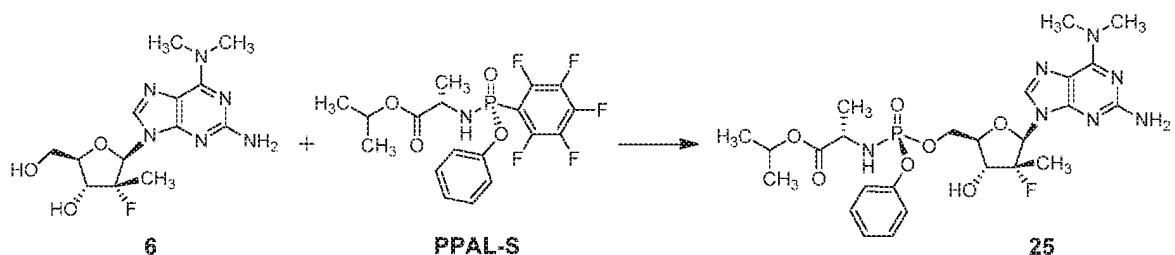
Preparación de (((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi 4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (25)



Paso 1. Preparación de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-ol

A una solución de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-2-(hidroximetil)-4-fluoro-4-metil-tetrahidrofuran-3-ol (2.8 g, 8 mmoles) en dioxano (20 mL), se añadió solución acuosa de dimetilamina (5 mL). Después de agitación a RT por 3 horas, la TLC mostró que el material de partida se consumió. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 60:1), para dar (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (2.2 g).

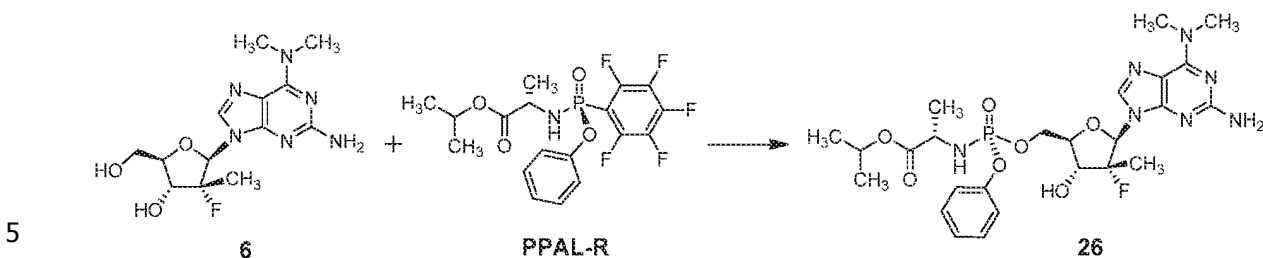
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 6.13 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.18 (d, J = 22 Hz, 3H).



Paso 2. Preparación de (((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (25)

El compuesto (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (8 g, 1.0 eq) y PPAL-S (11.1 g, 1 eq) se disolvieron en THF anhidro (100 mL). La mezcla se enfrió hasta -5.0°C , y se añadió lentamente t-BuMgCl (30.5 mL, 1.7 M, 2.1 eq) bajo una atmósfera de N_2 . Después de agitación a RT por 2 horas, la mezcla se extinguió con solución de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (70 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 50:1), para dar (((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo como un polvo blanco (9.5 g, 65%).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.35-7.19 (m, 5H), 6.15 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 3H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24-1.17 (m, 9H). ^{31}P RMN (160 MHz, CD_3OD) δ 3.89.



EJEMPLO 13

Preparación de (((R)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (26)

10

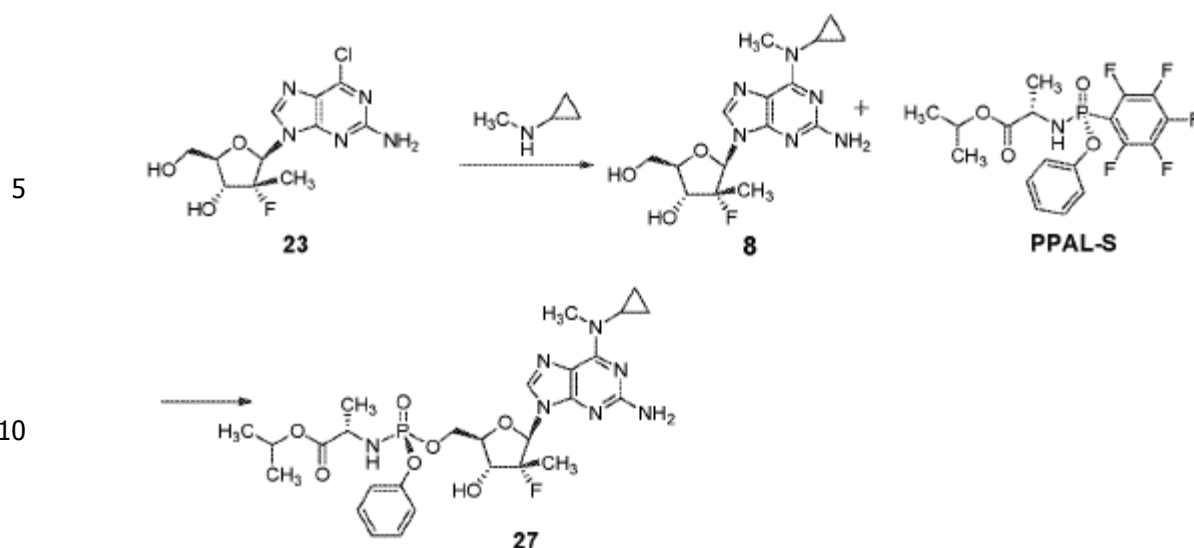
El compuesto (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (3 g, 1.0 eq) y PPAL-R (4.17 g, 1 eq) se disolvieron en THF anhidro (60 mL). La mezcla se enfrió hasta -5-0°C, y se añadió lentamente t-BuMgCl (11.4 mL, 1.7 M, 2.1 eq) bajo una atmósfera de N₂. Después de agitación a RT por 16 horas, la mezcla se

15 M, 2.1 eq) bajo una atmósfera de N₂. Después de agitación a RT por 16 horas, la mezcla se extinguió con solución de NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 50:1), para dar (((R)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo como un polvo blanco (2.2 g, 41%).

20

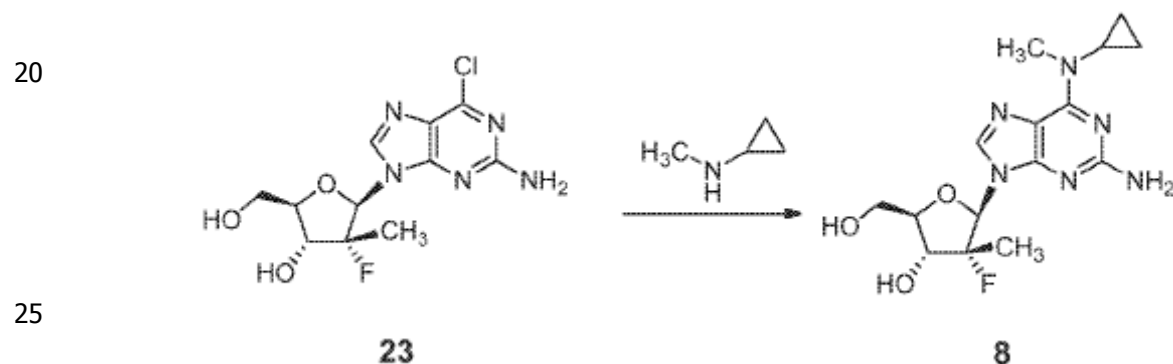
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.8 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 5H), 6.18 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 4.92 (m, H), 4.60 (m, 1H), 4.51-4.23 (m, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.44 (s, 6H), 1.29 (d, J = 6 Hz, 3H), 1.22-1.16 (m, 10H). ³¹P RMN (160 MHz, CD₃OD) δ 3.98.

25



EJEMPLO 14

15 **Preparación de (((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilciclopropanamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo**

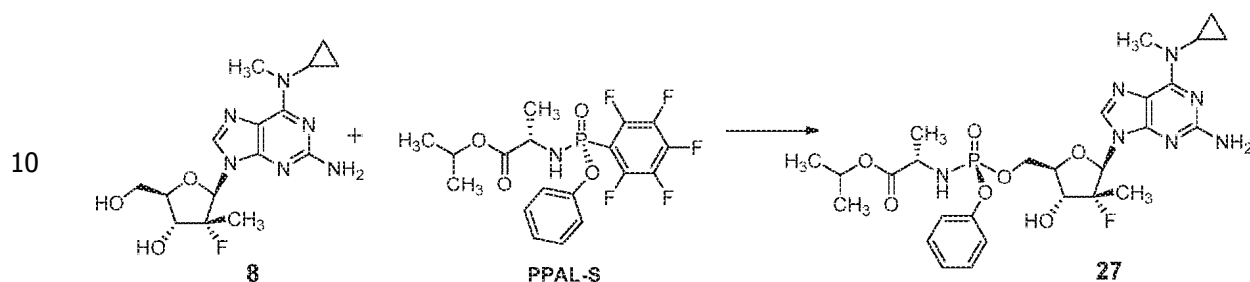


Paso 1. Preparación de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilciclopropanamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (8)

30 Se añadió K_2CO_3 (53 g, 500 mmoles) a clorhidrato de N-metilciclopropanamina en solución acuosa (100 mL). Después de agitación a RT por 10 minutos, se añadió una solución de (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-cloro-9H-purin-9-il)-2-(hidroximetil)-4-fluoro-4-metil-tetrahidrofuran-3-ol (35 g, 109 mmoles) en dioxano (300 mL). La mezcla se agitó a RT por 16 horas, y la CLAR indicó que la reacción había concluido. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna

(DCM:MeOH = 60:1), para dar (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilciclopropanamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (30 g, 82%).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 6.17 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 1.18 (d, J = 22.4 Hz, 3H), 0.94 (m, 2H), 0.74 (m, 2H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 353.2$.



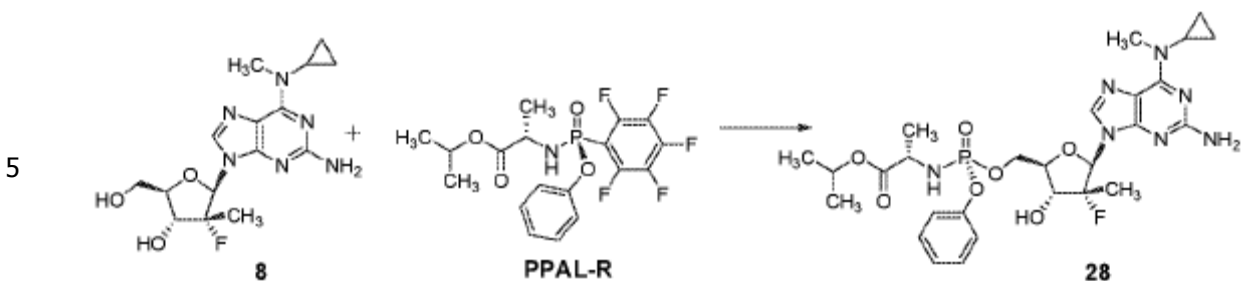
15 Paso 2. Preparación de (((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilciclopropanamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo

El compuesto (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilciclopropanamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (8 g, 1.0 eq) y PPAL-S (10.3 g, 1 eq) se disolvieron en THF anhidro (100 mL). Después de enfriamiento de la mezcla hasta -5°C , se añadió lentamente t-BuMgCl (28 mL, 1.7 M, 2.1 eq) bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a RT por 1 hora, se extinguió con solución de NH_4Cl acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc (70 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1 a 50:1), para dar (((S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilciclopropanamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo como un polvo blanco (9.5 g, 65%).

20

25

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.35-7.19 (m, 5H), 6.17 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.52 (m, 3H), 4.21 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 2.0 (s, 1H), 1.26-1.16 (m, 12H), 0.93 (m, 2H), 0.73 (m, 2H). ^{31}P RMN (160 MHz, CD_3OD) δ 3.90.



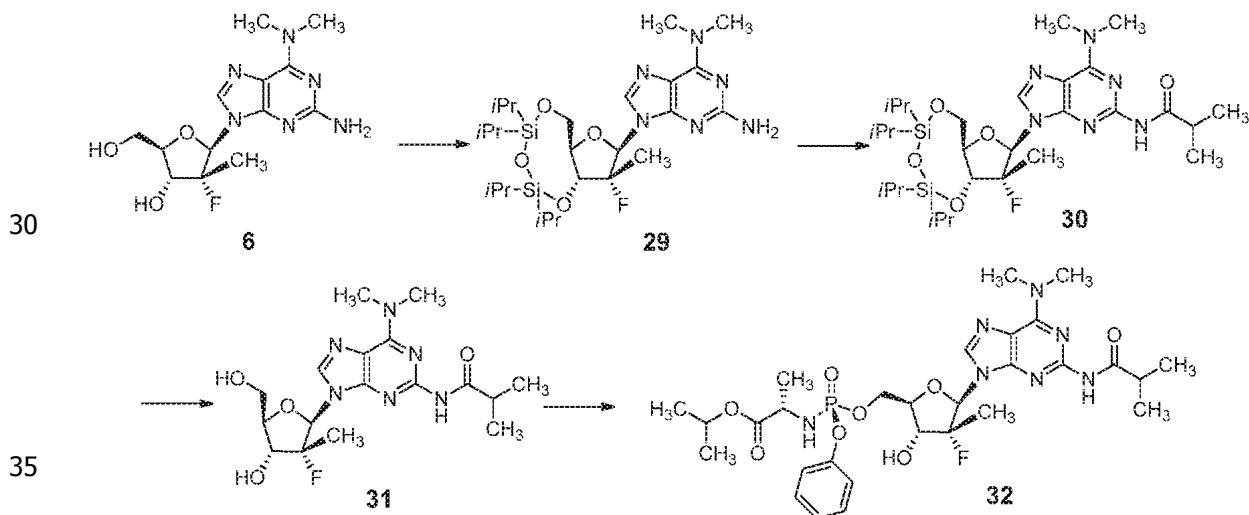
EJEMPLO 15

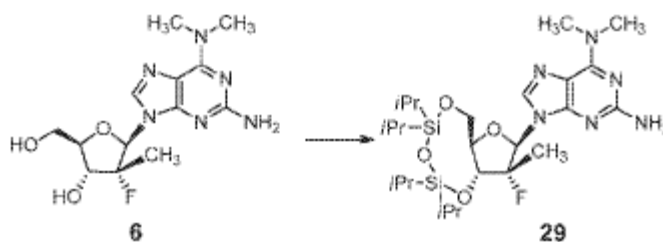
10 **Preparación de (((R)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilciclopropanamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo**

El compuesto (2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(metilciclopropanamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-3-ol (3 g, 1.0 eq) y PPAL-R (2.8 g, 1 eq), se disolvieron en THF anhidro (60 mL). Después de enfriamiento de la mezcla hasta -5-0°C, se añadió lentamente t-BuMgCl (7.6 mL, 1.7 M, 2.1 eq) bajo N₂. Entonces, la mezcla se agitó a RT por 1 hora y se extinguió con una solución de NH₄Cl acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera (30 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 100:1 a 50:1), para dar el producto como un polvo blanco (3 g, 55%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 5H), 6.16 (d, J = 24.8 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.84-4.50 (m, 3H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.0 (s, 1H), 1.28-1.13 (m, 12H), 0.92 (m, 2H), 0.90 (m, 2H). ³¹P RMN (160 MHz, CD₃OD) δ 3.99.

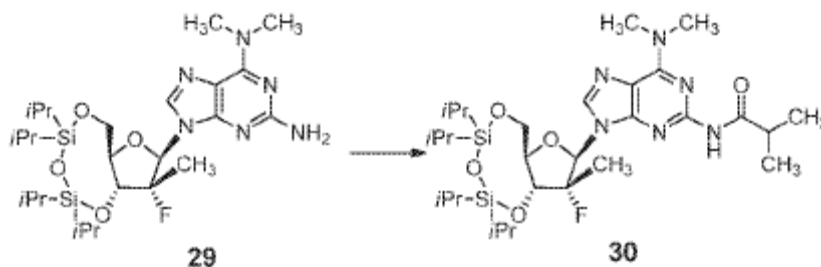
25



EJEMPLO 16**Preparación del compuesto 32****Paso 1. Preparación del compuesto 29**

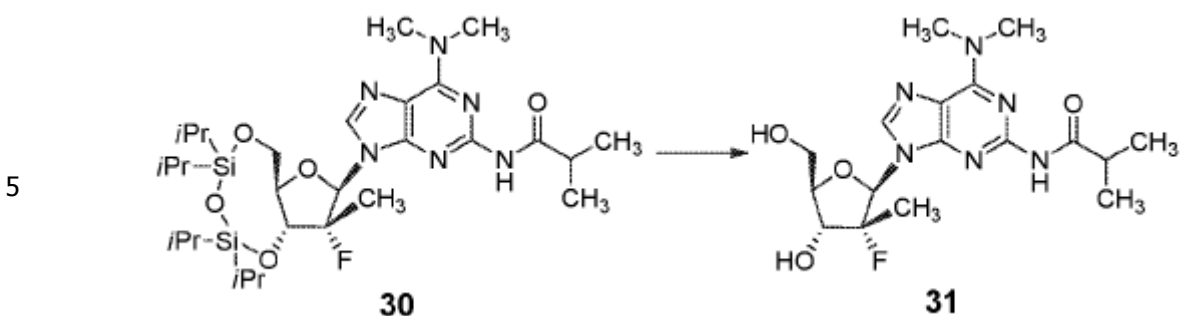
10 A una solución de 6 (3.0 g, 1.0 eq) en piridina (30 mL), se añadió TIPDSCl₂ (4.35 g, 1.5 eq) a 0°C. Después de agitación a RT por 4 horas, la TLC mostró que el material de partida se consumió. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de HCl acuoso 1M, solución de NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró, para dar 29 como un aceite amarillo (6.3 g, 100%).

15

**Paso 2. Preparación del compuesto 30**

25 A una mezcla del compuesto 29 (800 mg, 1.0 eq), DMAP (16 mg, 0.1 eq), piridina (1.6 mL) y DCM (10 mL), se añadió cloruro de isobutirilo (209 mg, 1.5 eq) a 0 C. Después de agitación a RT por 2 horas, la TLC mostró que el material de partida se consumió. La mezcla se extinguió con agua, se lavó con solución de HCl acuoso 1M, solución de NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto, 30, como un aceite blanco (563 mg, 62.3%).

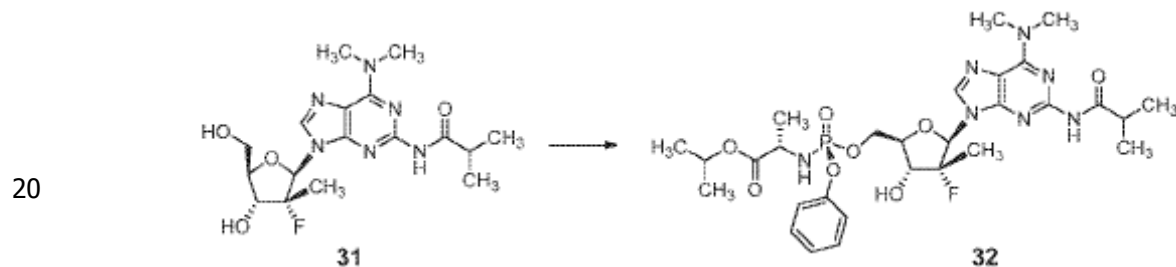
30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.20 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.32-4.07 (m, 4H), 3.50 (s, 6H), 2.3 (m, 1H), 1.29-1.05 (m, 45H).



Paso 3. Preparación del compuesto 31

10 A una mezcla de 30 (560 mg, 1.0 eq) en THF (10 mL), se añadieron Et₃N 3HF (706 mg, 5 eq) y Et₃N (890 mg, 10 eq) a RT. Después de agitación a RT por 1.5 horas, la TLC mostró que el material de partida se consumió. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna, para dar 31 como un polvo blanco (288 mg, 83%).

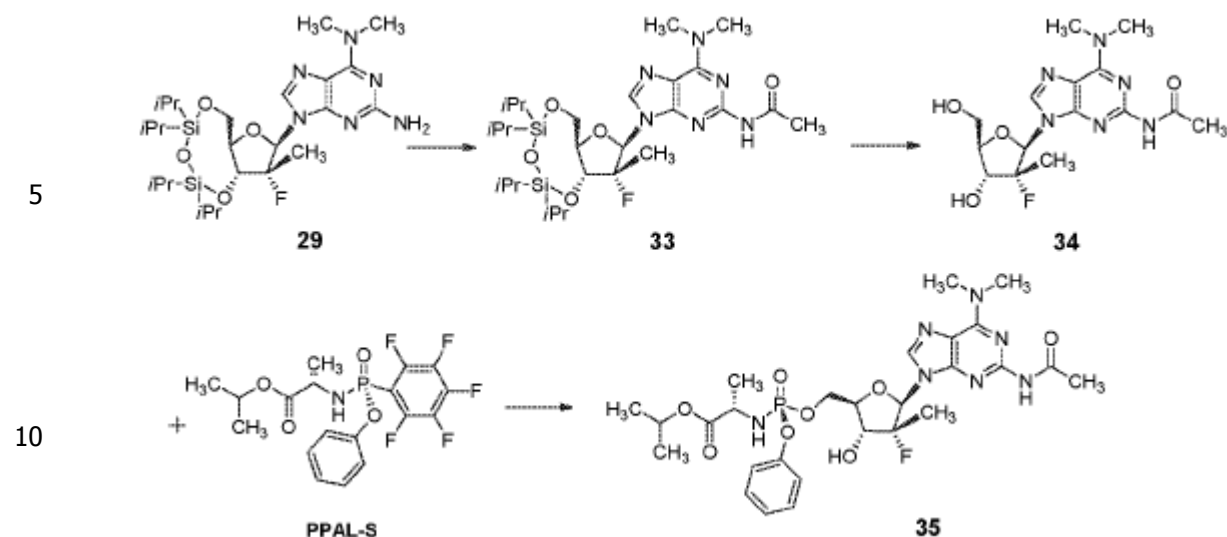
15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (s, 1H), 5.96 (d, J = 44.0 Hz, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.13-3.99 (m, 4H), 3.42 (s, 6H), 2.83-2.63 (m, 2H), 1.29-1.17 (m, 9H).



Paso 4. Preparación del compuesto 32

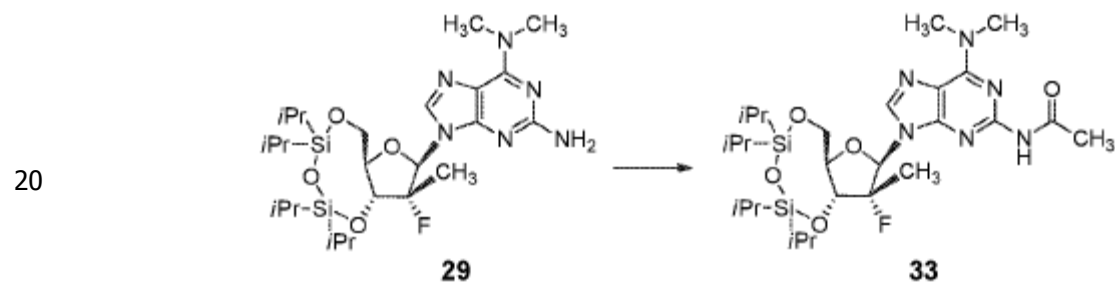
25 El compuesto 31 (280 mg, 1.0 eq) y PPAL-S (320 mg, 1 eq), se disolvieron en THF anhidro (10 mL). Después de enfriamiento de la mezcla hasta -5°C, se añadió lentamente t-BuMgCl (0.87 mL, 1.7 M, 2.1 eq) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a RT por 2 horas, se extinguió con solución de NH₄Cl acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna, para dar el producto como un polvo blanco (260 mg, 50%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.98 (s, 1H), 7.25 (m, 5H), 6.23 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 4.52 (m, 3H), 4.38 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.48 (s, 6H), 2.81 (m, 1H), 1.32 (m, 18H). [M+H]⁺ = 666.9.



EJEMPLO 17

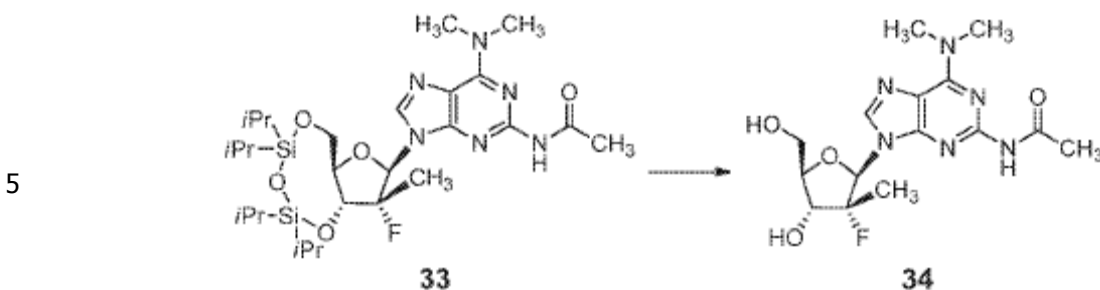
Preparación del compuesto 35



Paso 1. Preparación del compuesto 33

25 A una mezcla de 29 (2.0 g, 1.0 eq), DMAP (0.04 g, 0.1 eq), piridina (4 mL) y DCM (20 mL), se añadió AcCl (0.414 g, 1.5 eq) a 0°C. Después de agitación a RT por 2 horas, la TLC mostró que el material de partida se consumió. La mezcla se extinguió con agua, se lavó con solución de HCl acuoso 1M, solución de NaHCO₃ acuoso saturado, entonces salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto, 33, como un aceite blanco (1.73 g, 80.8%).

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.20 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 4.33-4.11 (m, 4H), 3.50 (s, 6H), 2.63 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 1.26-1.05 (m, 29H). [M+H]⁺ = 611.9.

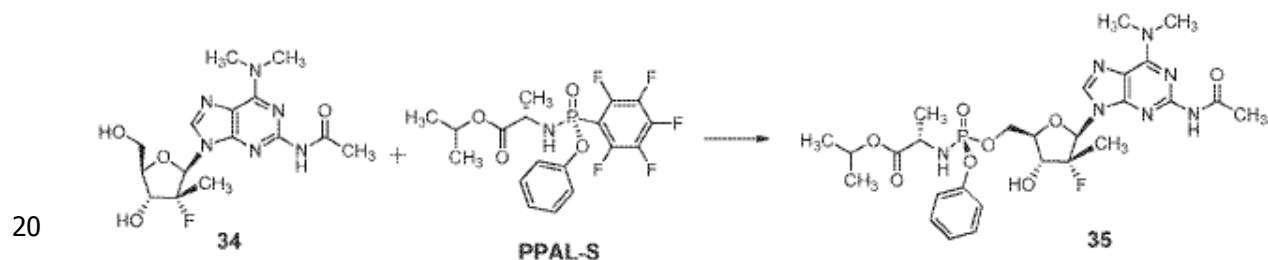


Paso 2. Preparación del compuesto 34

10 A una mezcla de 33 (1.58 g, 1.0 eq) en THF (20 mL), se añadieron Et₃N 3HF (2.1 g, 5 eq) y Et₃N (2.6 g, 10 eq) a RT. Después de agitación a RT por 1.5 horas, la TLC mostró que el material de partida se consumió. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna, para dar 34 como un polvo blanco (782 mg, 82%).

$$[M+H]^+ = 369.6.$$

15

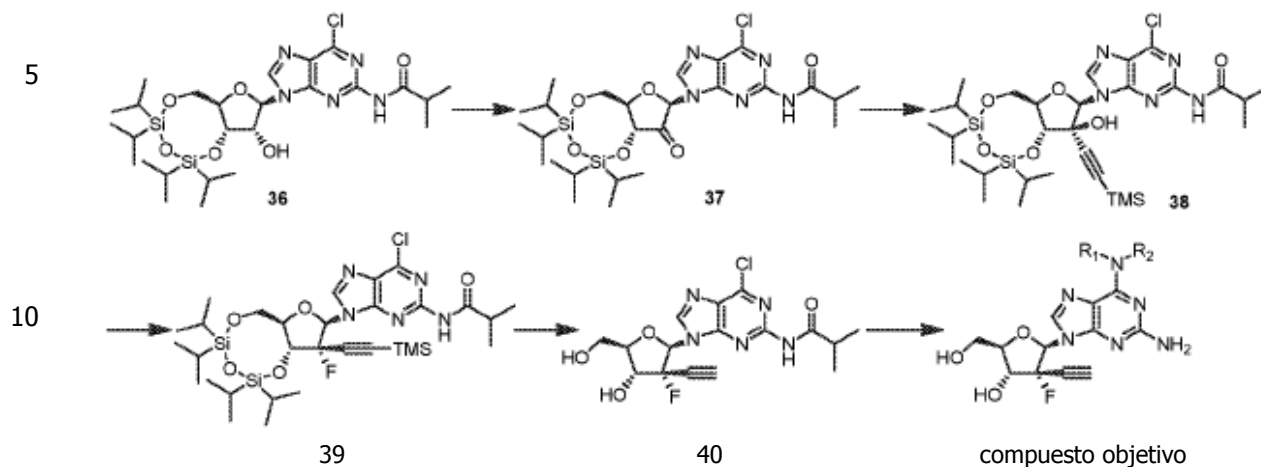


Paso 3. Preparación del compuesto 35

25 El compuesto 34 (136 mg, 1.0 eq) y PPAL-S (184 mg, 1.1 eq), se disolvieron en THF anhidro (3 mL). Después de enfriamiento de la mezcla hasta -5°C, se añadió lentamente t-BuMgCl (0.5 mL, 1.7 M, 2.1 eq) bajo una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a RT por 30 minutos, se extinguió con una solución de NH₄Cl acuoso saturado, y se extrajo con EtOAc (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH = 50:1-30 20:1), para dar el fosforamidato 35 como un polvo blanco (150 mg, 63.8%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.81 (s, 1H), 7.35-7.16 (m, 5H), 6.10 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.52-4.46 (m, 3H), 4.21 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.30-1.13 (m, 12H). ³¹P RMN (160 MHz, CD₃OD) δ 3.84. ¹⁹F RMN (376 MHz, CD₃OD) δ -162.79.

Síntesis de nucleótidos de 2,6-diaminopurina β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -etilil-N⁶-sustituidos

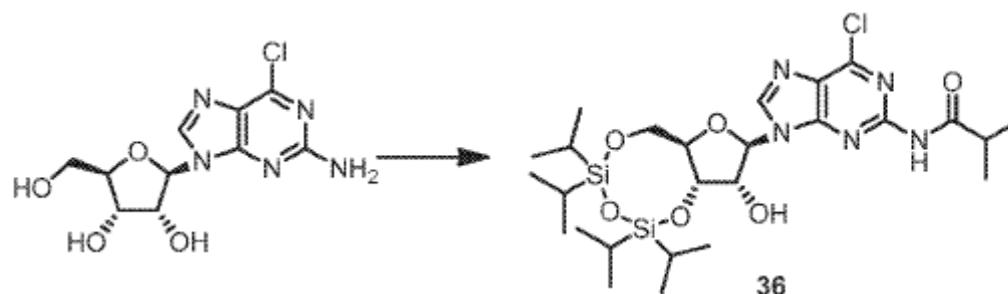


15

EJEMPLO 18

Vía general hacia los nucleótidos de 2,6-diaminopurina β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -etilil-N⁶-sustituidos

20



25

Paso 1. Preparación del compuesto 36

A una solución de 6-cloroguanosina (100 g, 332 mmoles) en piridina (400 mL), se añadió TPDSCl₂ (110 mL, 1.05 eq) gota a gota a -5-5°C bajo una atmósfera de N₂. Después de agitación a esa temperatura por 2 horas, la TLC mostró que el material de partida se consumió. Se añadió DCM (600 mL), y entonces se añadió gota a gota TMSCl (85 mL, 2 eq) a 0-5°C. Después de agitación a esa temperatura por 2 horas, la TLC mostró que el intermediario se consumió.

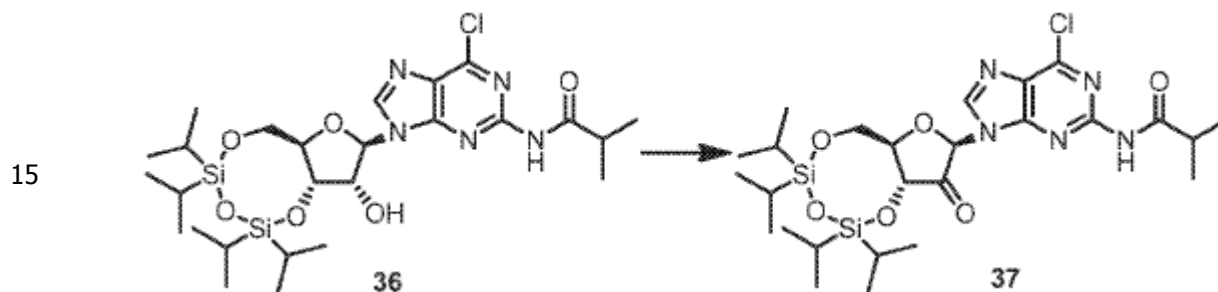
Se añadió cloruro de isobutirilo gota a gota a 0-5°C. Después de agitación a esa temperatura por 2 horas, la TLC mostró que el intermediario se consumió. Se añadió agua, y el contenido se extrajo con DCM. Entonces, la fase orgánica se lavó con HCl 0.5 N para remover la

35

piridina. Después de que el pH del contenido se lavó hasta 5-6, se añadió pTSA H₂O (9.2 g, 484.5 mmoles) a 0-5°C. Después de agitación a esa temperatura por 1 hora, la TLC mostró que el intermediario se consumió. Entonces se añadió agua, y la fase orgánica se lavó con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Después de ser secado sobre Na₂SO₄, el solvente se removió en vacío.

5 El residuo se purificó entonces con cromatografía en columna (PE/EA = 100-10/1), para dar el producto como un sólido amarillo claro (82 g, 40%).

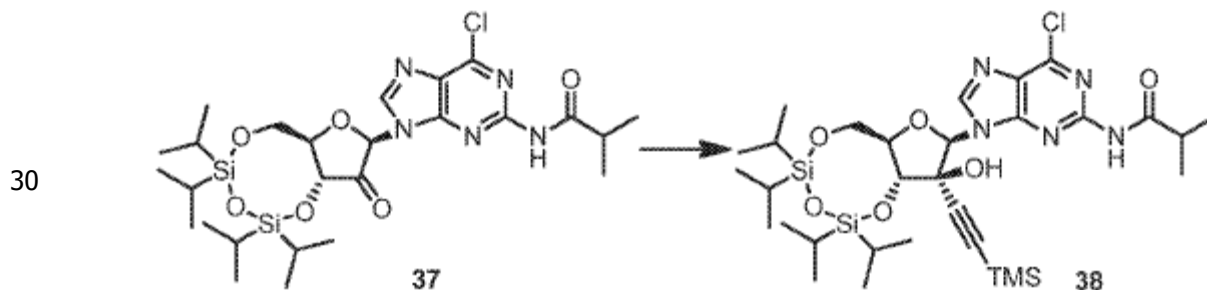
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 5.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.53 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 4.00 (ddd, J = 7.7, 4.8, 2.6 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 12.4, 2.7 Hz, 1H), 2.78 (h, J = 6.9 Hz, 1H), 1.26-1.12 (m, 3H), 1.10 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.09-0.88 (m, 24H).



Paso 2. Preparación del compuesto 37

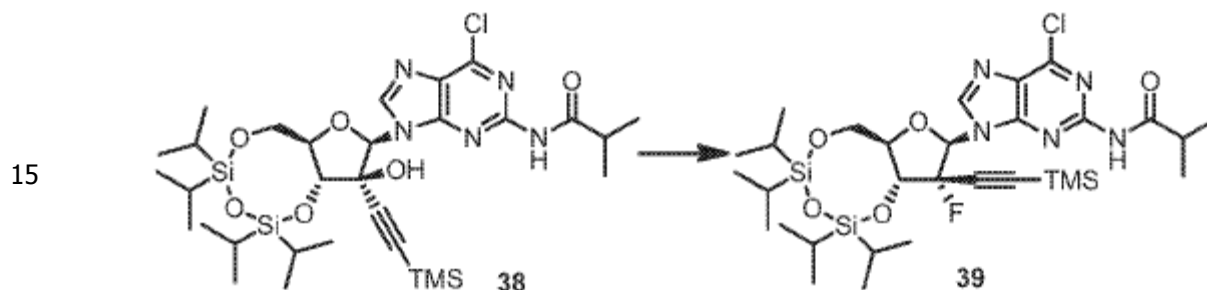
20 A una solución de 36 (10.0 g, 16.3 mmoles) en DCM (100 mL) se añadió peryodinano de Dess-Martin a temperatura ambiente, y la reacción se agitó por 12 horas. La TLC mostró que el material de partida se consumió. La mezcla de reacción se diluyó entonces con DCM (200 mL) y se lavó con Na₂S₂O₃ acuoso saturado y salmuera. Entonces, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar el crudo 37 como un sólido amarillo claro (12 g). El producto

25 crudo 53 puede usarse directamente en el siguiente paso sin purificación.



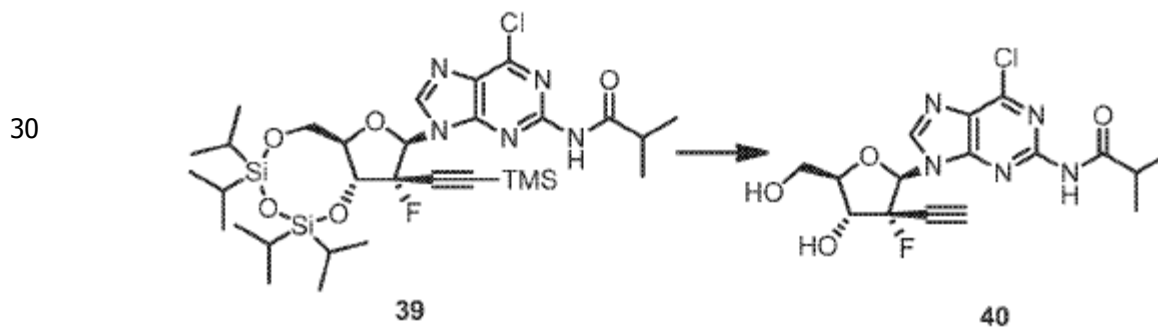
Paso 3. Preparación del compuesto 38

A una solución de etiniltrimetilsilano (18.6 mL, 142.7 mmoles) en THF (240 mL), se añadió n-BuLi (46 mL, 2.5 M, 115.0 mmoles) gota a gota a -15~-20°C bajo una atmósfera de N₂. Después de agitación por 30 minutos la reacción se enfrió hasta -70°C, y se añadió a esa temperatura el compuesto 37 (crudo, 16.3 mmoles) en THF (60 mL). El contenido se calentó entonces hasta 0°C. La TLC mostró que el material de partida se consumió. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado, y la reacción se extrajo con EA (100 mL) tres veces. La fase orgánica se combinó y entonces se lavó con salmuera y después se secó adicionalmente sobre Na₂SO₄. Después de ser concentrado en vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna (PE/EA = 100-> 10/1), para dar un sólido amarillo claro (6.0 g, 52%).



Paso 4. Preparación del compuesto 39

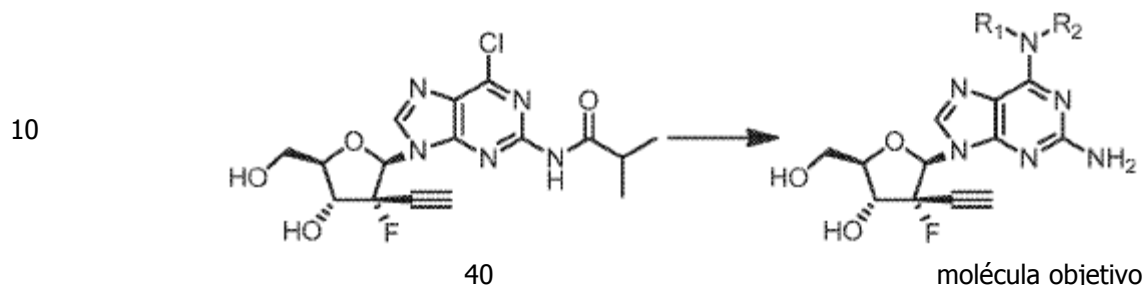
A una solución de 38 (6.0 g, 8.4 mmoles) en DCM (240 mL), se añadió piridina (4.2 mL, 52.9 mmoles) bajo una atmósfera de N₂. La reacción se enfrió hasta -70°C, y se añadió DAST (12 mL, 90.4 mmoles). El contenido se calentó entonces hasta -30°C. La TLC mostró que el material de partida se consumió. La reacción se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado, y entonces se extrajo con DCM (200 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de ser concentrado en vacío, el residuo se purificó con cromatografía en columna (PE/EA = 100-> 10/1), para dar un sólido amarillo claro (3.8 g, 63%).



Paso 5. Preparación del compuesto 40

A una solución de 39 (3.8 g, 5.3 mmoles) en THF (120 mL), se añadieron AcOH (1.3 g, 22 mmoles) y TBAF (4.2 g, 15.9 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. La TLC mostró que el material de partida se consumió.

- 5 Después de ser concentrado en vacío, el residuo se purificó con cromatografía en columna (EA) para dar el producto como un sólido blanco (2.0 g, 95%).



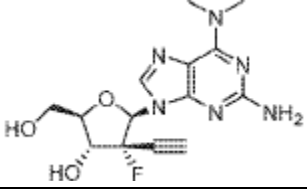
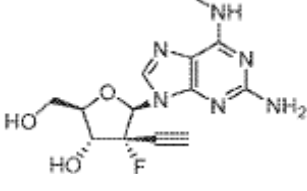
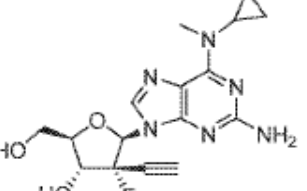
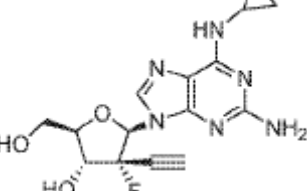
15 Procedimiento general para el desplazamiento y desprotección del amino

A una solución de 40 (350 mg, 0.88 mmoles) en dioxano (20 mL), se añadió la solución de metanol o agua de la amina correspondiente (base libre o sal en forma de clorhidrato, más DIEA) a temperatura ambiente. El contenido se agitó a temperatura ambiente por 1-12 horas. La TLC mostró que el material de partida se consumió. Después de ser concentrado en vacío, el residuo se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. El residuo mencionado anteriormente se disolvió en metanol (10 mL). Se añadió NaOH acuoso (2.5 N, 10 mL). Después de agitación durante la noche a temperatura ambiente, la TLC mostró que el material de partida se consumió. El pH del contenido se ajustó a 7-8 con HCl 1 N. La solución se concentró y se purificó con cromatografía en columna (DCM/MeOH = 100-> 20/1), para dar el producto como un sólido blanquecino (rendimiento: 40-80% en dos pasos). El cuadro 1 ilustra las estructuras de los compuestos 57 a 63 y el espectro de masa y la ¹H RMN correspondientes, para los compuestos respectivos.

20

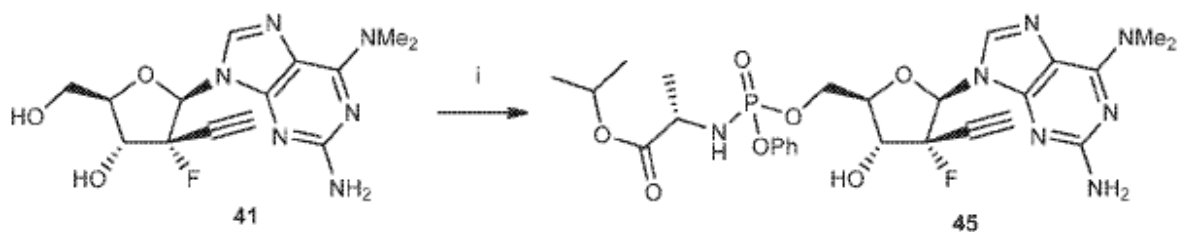
25

CUADRO 1

Compuesto No.	Estructura	¹ H RMN/MS
41		¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8.05 (s, 1H), 6.27 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 21.7, 9.1 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 11.0, 2.4 Hz, 2H), 3.87 (dd, J = 13.1, 3.2 Hz, 1H), 3.42 (s, 6H), 3.37 (s, 2H), 3.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H). [M+H] ⁺ = 336.9.
42		¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.20-6.09 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 5.33 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (dt, J = 22.1, 8.0 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.70 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.36 (s, 1H), 3.18 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 7.0 Hz, 3H). [M+H] ⁺ = 323.0.
43		¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8.11 (s, 1H), 6.29 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 21.7, 9.0 Hz, 1H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 13.1, 3.1 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.24-3.11 (m, 2H), 1.00-0.87 (m, 2H), 0.74 (td, J = 4.6, 2.8 Hz, 2H). [M+H] ⁺ = 363.0.
44		¹ H RMN (400 MHz, metanol-d ₄) δ 8.07 (s, 1H), 6.26 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 21.8, 9.3 Hz, 1H), 4.11-4.01 (m, 2H), 3.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.89-3.75 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 1H), 1.00-0.77 (m, 2H), 0.67-0.46 (m, 2H). [M+H] ⁺ = 348. 8.

EJEMPLO 19

Preparación de (((((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-dimetilamino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo



i) ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo, tBuMgCl, THF, 0°C.

Paso 1. Preparación de (((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-dimetilamino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo

A una solución del compuesto 41 (30 mg, 0.09 mmoles) en THF seco (2 mL) a 0°C, se añadió cloruro de ter-butil magnesio (1.0 M en THF, 125 µL, 0.13 mmoles) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos a 0°C y entonces por otros 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y una solución de ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (49 mg, 0.11 mmoles) disuelta en THF seco (2 mL) se añadió gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos y por 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con una solución de NH₄Cl acuoso saturado (4 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 a 90:10), para dar el producto (mezcla de 2 diastereoisómeros, 12 mg, 0.02 mmoles, 24%) como un sólido blanco.

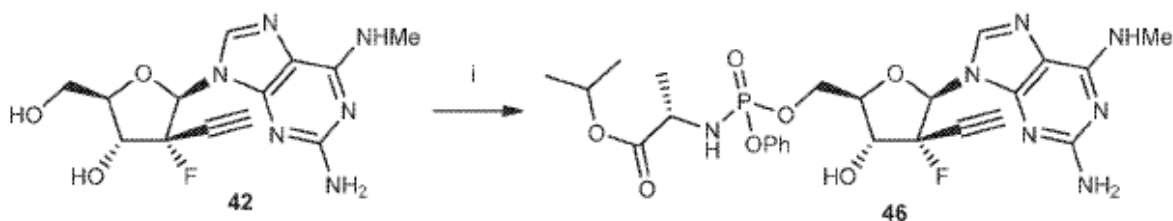
¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.79 (s, 0.45H), 7.77 (s, 0.55H), 7.36-7.14 (m, 5H), 6.28 (d, J = 17.4 Hz) y 6.26 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.00-4.44 (m, 5H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.69-3.81 (m, 1H), 3.42 (bs, 3H), 3.40 (bs, 3H), 1.32-1.26 (m, 3H), 1.20-1.15 (m, 6H). ³¹P RMN (121 MHz, CD₃OD) δ 4.04 (s), 3.98 (s). MS (ESI) m/z calculada para C₂₆H₃₄FN₇O₇P [M+H]⁺ 606.2; encontrado 606.2.

20

EJEMPLO 20

Preparación de (((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metilamino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo

25



30

i) ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo, tBuMgCl, THF, 0°C.

Paso 1. Preparación de (((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-metilamino-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo

A una solución del compuesto 42 (30 mg, 0.09 mmoles) en THF seco (2 mL) a 0°C, se añadió cloruro de ter-butil magnesio (1.0 M en THF, 125 µL, 0.13 mmoles) gota a gota durante

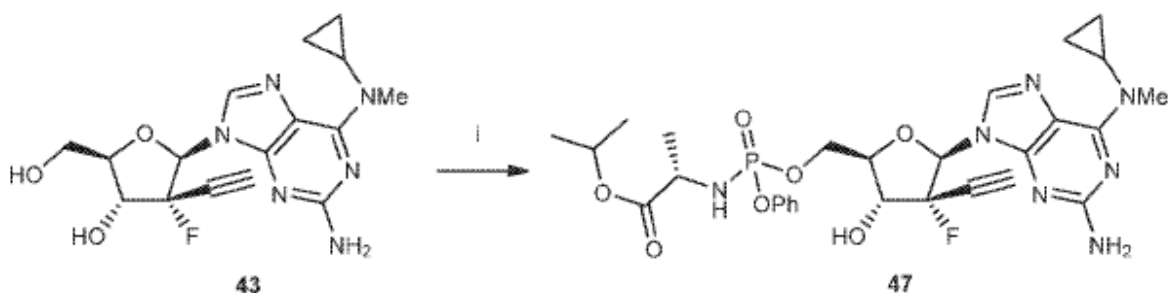
35

10 minutos. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos a 0°C y entonces por otros 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y una solución de ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (49 mg, 0.11 mmoles) disuelta en THF seco (2 mL) se añadió gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos y por 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con una solución de NH₄Cl acuoso saturado (4 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 a 90:10), para dar el producto (mezcla de 2 diastereoisómeros, 9 mg, 0.02 mmoles, 18%) como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.81, 7.79 (0.9 s + 0.1 s, 1H), 7.36-7.14 (m, 5H), 6.26 (d, J = 17.4 Hz, 0.1H) y 6.24 (d, J = 17.4 Hz, 0.9H), 4.93-4.89 (traslapado con H₂O, m, 1H), 4.80-4.78 (m, 1H), 4.53-4.49 (m, 2H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 3.04 (bs, 1H), 1.31-1.14 (m, 9H). ³¹P RMN (121 MHz, CD₃OD) δ 4.06 (s), 3.97 (s). MS (ESI) m/z calculada para C₂₅H₃₂FN₇O₇P [M+H]⁺ 592.2; encontrado 592.2.

EJEMPLO 21

Preparación de (((((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(N-metilciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo



i) ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo, tBuMgCl, THF, 0°C.

Paso 1. Preparación de (((((R,S)-(2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-(N-metilciclopropilamino)-9H-purin-9-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-etiniltetrahidrofuran-2-il)metoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo

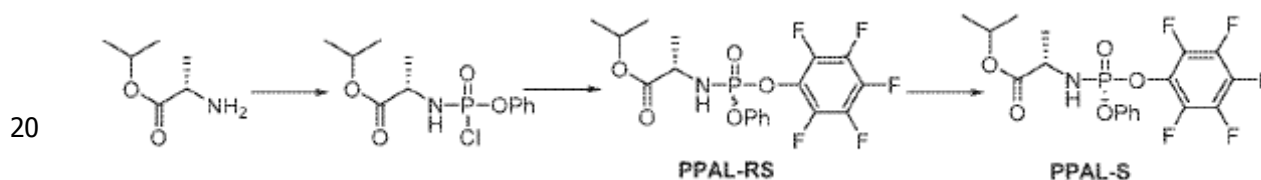
A una solución del compuesto 43 (40 mg, 0.11 mmoles) en THF seco (2 mL) a 0°C, se añadió cloruro de ter-butil magnesio (1.0 M en THF, 160 µL, 0.16 mmoles) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó por 15 minutos a 0°C y entonces por otros 15 minutos a

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y una solución de ((R,S)-(pentafluorofenoxi)-fenoxi-fosforil)-L-alaninato de isopropilo (55 mg, 0.12 mmoles) disuelta en THF seco (2 mL), se añadió gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos y por 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con una solución de NH₄Cl acuoso saturado (4 mL), y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Los materiales orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gradiente de DCM/MeOH de 100:0 a 90:10), para dar el producto (mezcla de 2 diastereoisómeros, 18 mg, 0.03 mmoles, 26%) como un sólido blanco.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7.84, 7.82 (s+s, 1H), 7.35-7.14 (m, 5H), 6.30 (d, J = 17.4 Hz) y 6.26 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.99-4.89 (traslapado con H₂O, m, 1H), 4.82-4.69 (m, 1H), 4.59-4.46 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.96-3.82 (m, 1H), 3.24-3.22 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H) 1.31-1.26 (m, 3H), 1.20-1.15 (m, 6H), 0.93-0.89 (m, 2H), 0.75-0.68 (m, 2H). ³¹P RMN (121 MHz, CD₃OD) δ 4.06 (s), 3.98 (s). MS (ESI) m/z calculada para C₂₈H₃₆FN₇O₇P [M+H]⁺ 632.2; encontrado 632.2.

EJEMPLO 22

Preparación de PPAL-S



Paso 1. Preparación de PPAL racémico

A una solución agitada de diclorofosfato de fenilo (250 g) en EtOAc (800 mL), se añadió L-alaninato de isopropilo (200 g) en trietilamina (120 g) a -10°C. La reacción se agitó a -10°C por 1 hora. El compuesto 2,3,4,5,6-pentafluorofenol (220 g) en trietilamina (120 g) y EtOAc (400 mL) se añadió a -5°C y se agitó a esa temperatura por 0.5 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta 25°C y se agitó a esa temperatura por 2 horas. La solución se filtró y se lavó con EtOAc (2 x 200 mL), y las fases orgánicas combinadas se evaporaron bajo vacío, para dar el PPAL-RS sólido (racemato).

Paso 2. Preparación de PPAL-RS

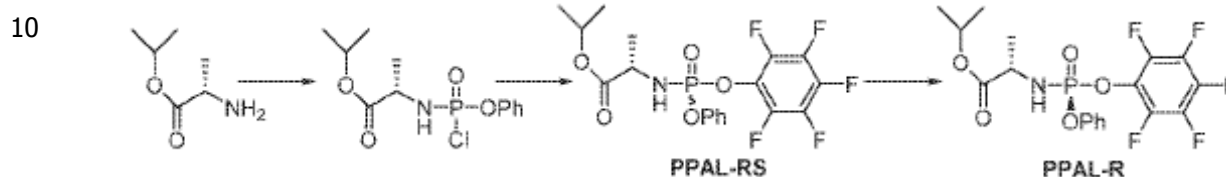
A una solución agitada de PPAL-RS en EtOAc (200 mL) y n-heptano (1.4 L) se añadió 2,3,4,5,6-pentafluorofenol (10.1 g) en trietilamina (6 g), y la agitación se continuó por aproximadamente 4 a 8 horas. Después de que el isómero R del sólido fue menos de 0.5%, el sólido

se filtró. El sólido se disolvió en EtOAc (4 L), se lavó con agua (2 x 100 mL), salmuera (1 L), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se filtró. El solvente se removió bajo vacío, para dar el PPAL-S (350 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.42-7.40 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 3H), 6.87 (dd, J = 14.1, 9.9 Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 1H), 1.27 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 3H), 1.15 (dd, J = 6.2, 1.2 Hz, 6H) ppm. ¹³P RMN (160 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.37 ppm.

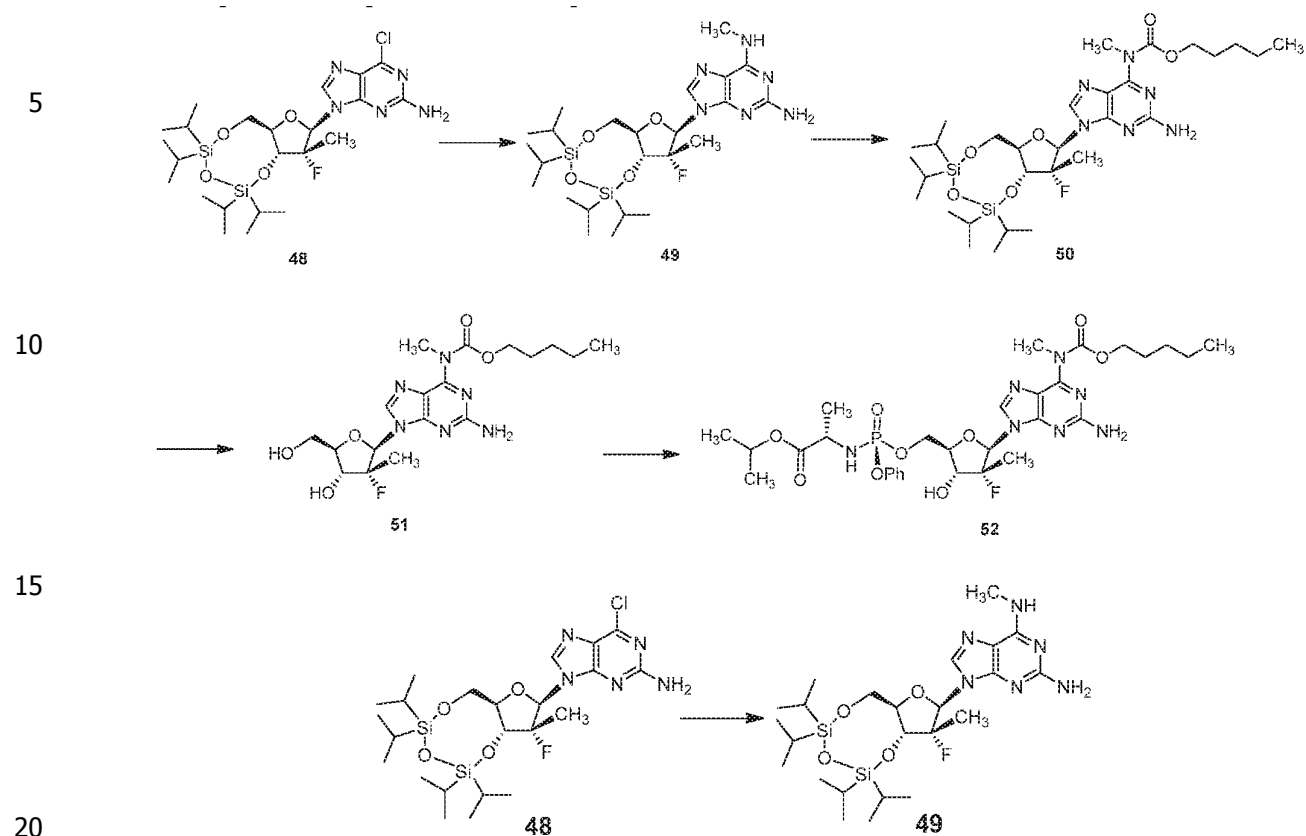
EJEMPLO 23

Preparación de PPAL-R

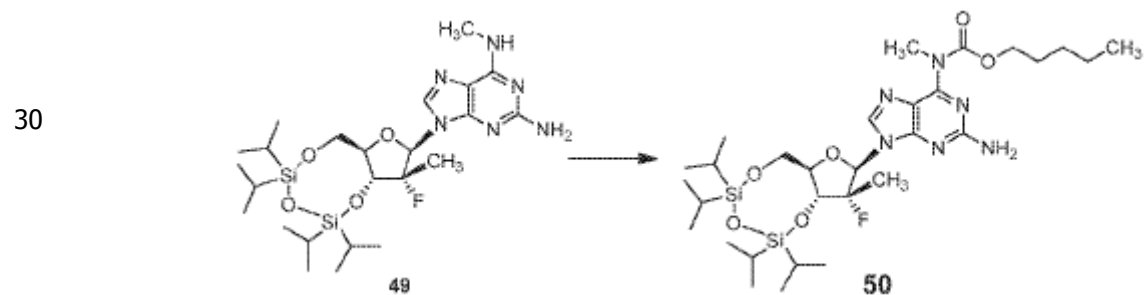


A un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con un agitador mecánico, se añadieron diclorofosfato de fenilo (189.6 g, 0.90 moles) y EtOAc anhidro (750 mL). La solución se enfrió hasta -10°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron L-alaninato de iso-propilo (118 g, 0.90 mmoles) y trietilamina (100 g, 1.1 eq) a la solución anterior. Una mezcla pre-enfriada (por debajo de 10°C) de 2,3,4,5,6-pentafluorofenol (165 g, 1 eq) y trietilamina (90.5 g, 1 eq) en EtOAc (300 mL) se añadió a la mezcla por medio de un embudo de adición a -5°C, y la mezcla resultante se agitó entre 20 y 25°C por 1 hora. El precipitado blanco (TEA HCl) se separó por filtración, y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró bajo presión reducida, para dar aproximadamente 280 g de PPAL-RS (S/R = 1/1) como un sólido blanco. Se trituró el PPAL-RS (280 g) en 300 mL de heptano/EtOAc (20:1) a temperatura ambiente por 5 minutos. La suspensión blanca se filtró, y el sólido se enjuagó con una mezcla de heptano/EtOAc (20:1). El filtrado se enfrió hasta 8°C y el sólido se colectó por filtración. Se obtuvo PPAL-R crudo (10 g) con 95% de pureza quiral. El producto crudo se purificó siguiendo el paso anterior. Se obtuvo PPAL-R (5 g) en NLT con 98% de pureza quiral.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7.43-7.39 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 3H), 6.87 (dd, J = 14.1, 9.9 Hz, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 3.95-3.90 (m, 1H), 1.27 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 3H), 1.14 (dd, J = 6.2, 1.2 Hz, 6H). ¹³P RMN (160 MHz, DMSO-d₆) δ = 0.35.

EJEMPLO 24**Preparación del compuesto 52****Paso 1. Preparación del compuesto 49**

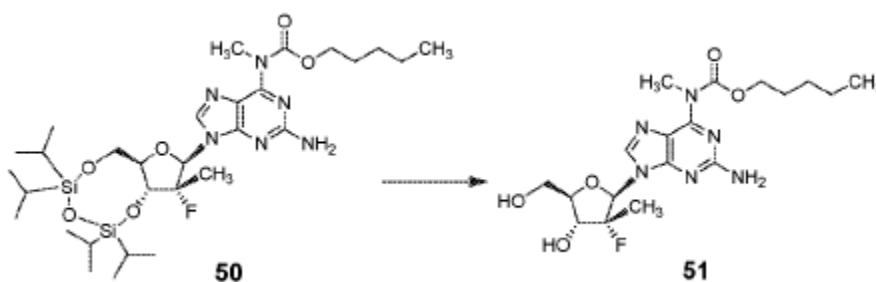
A una solución de 48 (1.81 g, 3.23 mmoles) en dioxano (18 mL), se añadió solución de CH_3NH_2 acuoso a 40% (16.2 mmoles). La reacción se agitó a 40°C por 2 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró, para dar el sólido blanco 49 (1.66 g, 92%).



Paso 2. Preparación del compuesto 50

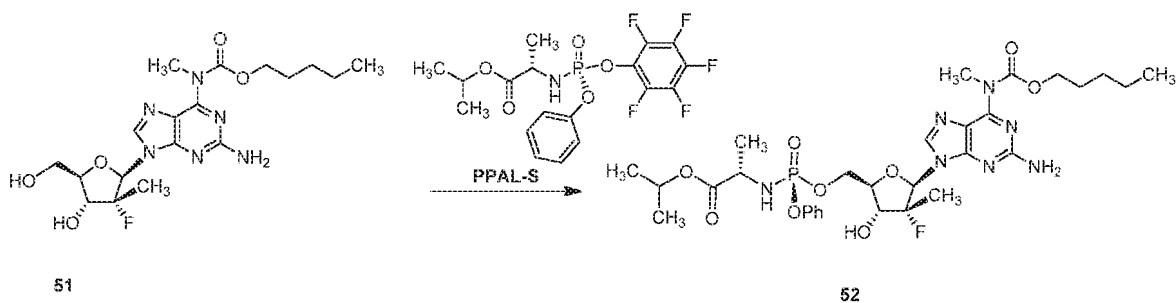
A una solución de 49 (1.34 g, 2.42 mmoles) y 1-metilimidazol (794 mg, 9.68 mmoles) en DCM (14 mL), se añadió lentamente cloroformiato de pentilo (547 mg, 3.63 mmoles) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 5:1-2:1), para dar 50 (1.01 g, 62%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.96 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.06-6.10 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.09-4.30 (m, 2H), 3.97-4.09 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.0-1.2 (m, 35H), 0.73-0.76 (t, J = 8.0 Hz, 3H).



Paso 3. Preparación del compuesto 51

A una solución de 50 (1.00 g, 1.5 mmoles) en THF (11 mL), se añadieron Et₃N (2.0 mL, 15 mmoles) y Et₃N·3HF (1.21 g, 7.5 mmoles) a 0°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (MeOH:CH₂Cl₂ = 50:1), para dar 51 (460 mg, 72.2%) como un polvo blanco.



Paso 4. Preparación del compuesto 52

A una solución de 51 (460 mg, 1.08 mmoles) y PPAL-S (538 mg, 1.19 mmoles) en THF anhidro (9 mL), se añadió lentamente t-BuMgCl (2.27 mmoles) a 5-10°C bajo N₂. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 40 minutos. La mezcla se extinguió con solución de NH₄Cl acuoso saturado, se extrajo con EtOAc, se lavó con solución de K₂CO₃ acuoso a 5% y salmuera, se secó

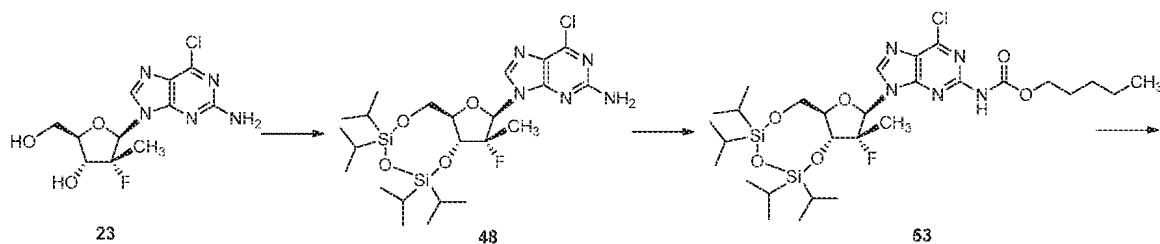
sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂:MeOH = 15:1), para dar 52 (280 mg, 37.3%) como un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.12 (s, 1H), 7.34-7.38 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 3H), 6.74 (s, 2H), 6.11-6.16 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 5.99-6.05 (m, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.77-4.81 (m, 1H), 4.30-4.41 (m, 3H), 4.03-4.11 (m, 3H), 3.78-3.80 (m, 1H), 3.3 (s, 3H), 1.44-1.51 (m, 2H), 1.00-1.21 (m, 16H), 0.76-0.80 (t, J = 8.0 Hz, 3H). [M+H]⁺ = 696.6.

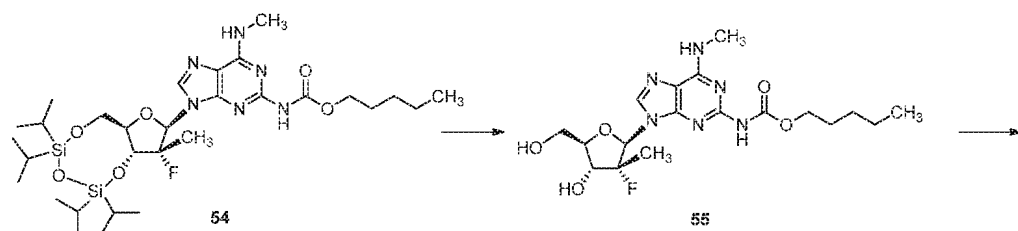
EJEMPLO 25

Preparación del compuesto 56

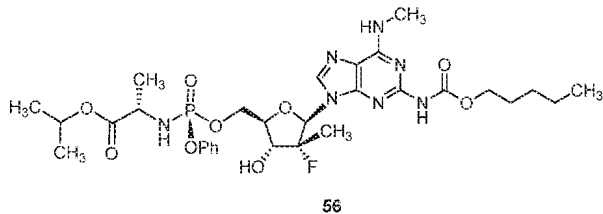
10



15

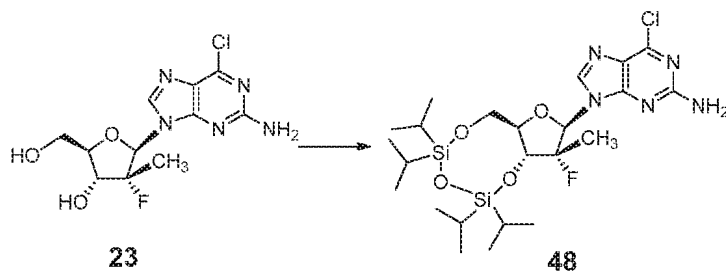


20



25

30



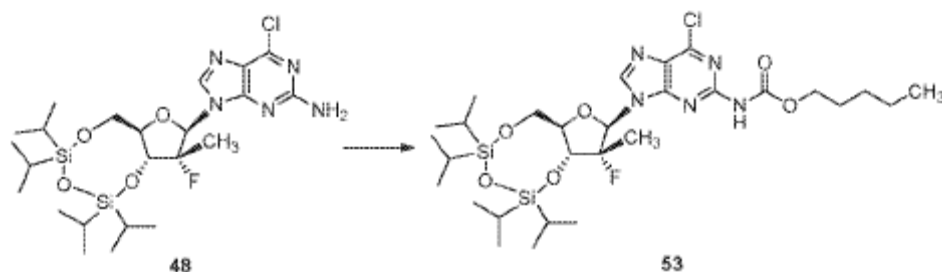
Paso 1. Preparación del compuesto 48

A una solución de 23 (600 mg, 1 eq) en piridina (30 mL), se añadió TIPDSCl₂ (1.5 eq) a 0°C. Se dejó que la solución resultante reposara a temperatura ambiente por 2 horas. La

mezcla se extinguió con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con solución de HCl acuoso 1M, bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, para dar el residuo crudo. El residuo se purificó por cromatografía (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:50), para dar 48 (998 mg, 94.4%) como una espuma sólida blanca.

5

10



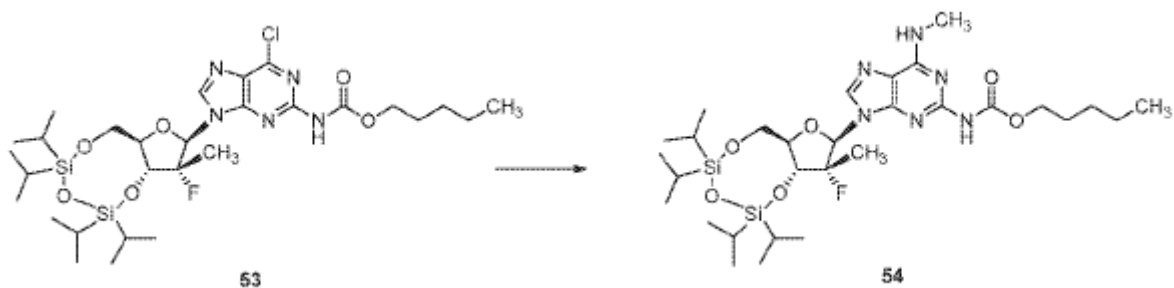
Paso 2. Preparación del compuesto 53

15

Una mezcla de 48 (800 mg, 1 eq), piridina (3.2 mL) y DMAP (34.9 mg, 0.2 eq) en DCM (20 mL), se agitó a temperatura ambiente. Se añadió cloroformiato de n-amilo (3.2 mL) gota a gota a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 día. La capa orgánica se lavó con solución de HCl acuoso 1 M, bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se evaporó en vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:50), para dar 53 (255 mg, 26%) como una espuma sólida blanca.

20

25

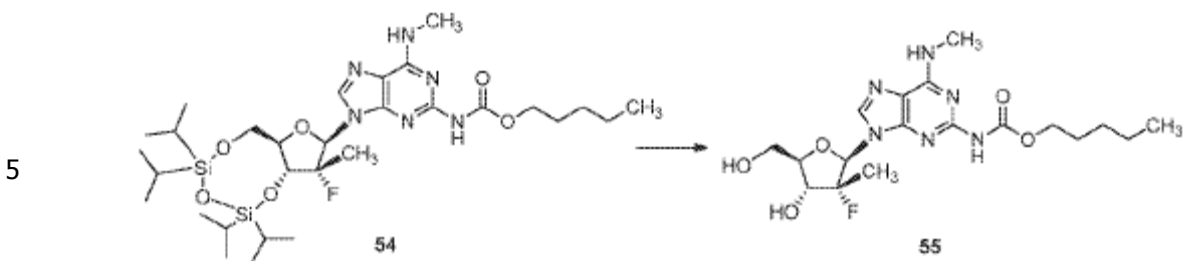


30

Paso 3. Preparación del compuesto 54

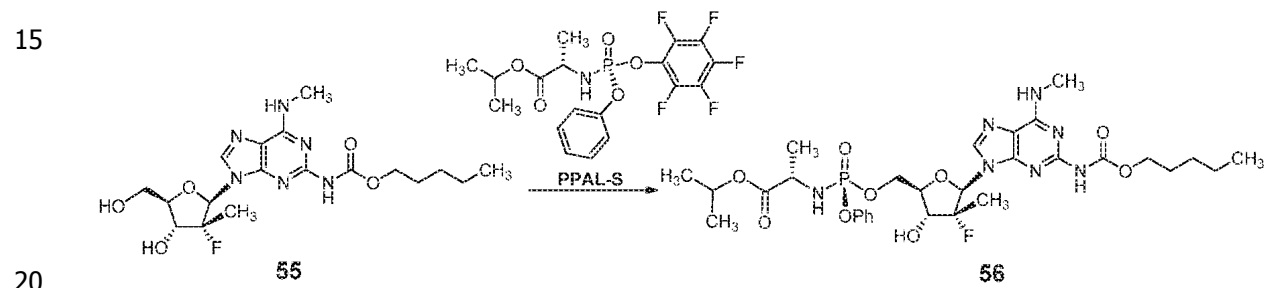
A la solución de 53 (270 mg, 1 eq) en 1,4-dioxano (10 mL), se añadió gota a gota solución de CH₃NH₂ acuoso a 40% (225.7 mg, 5 eq). La mezcla se agitó por 2 horas a temperatura ambiente, y entonces se concentró en vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (metanol: diclorometano = 1:40), para dar 54 (220 mg, 81.7%) como una espuma sólida blanca.

35



Paso 4. Preparación del compuesto 55

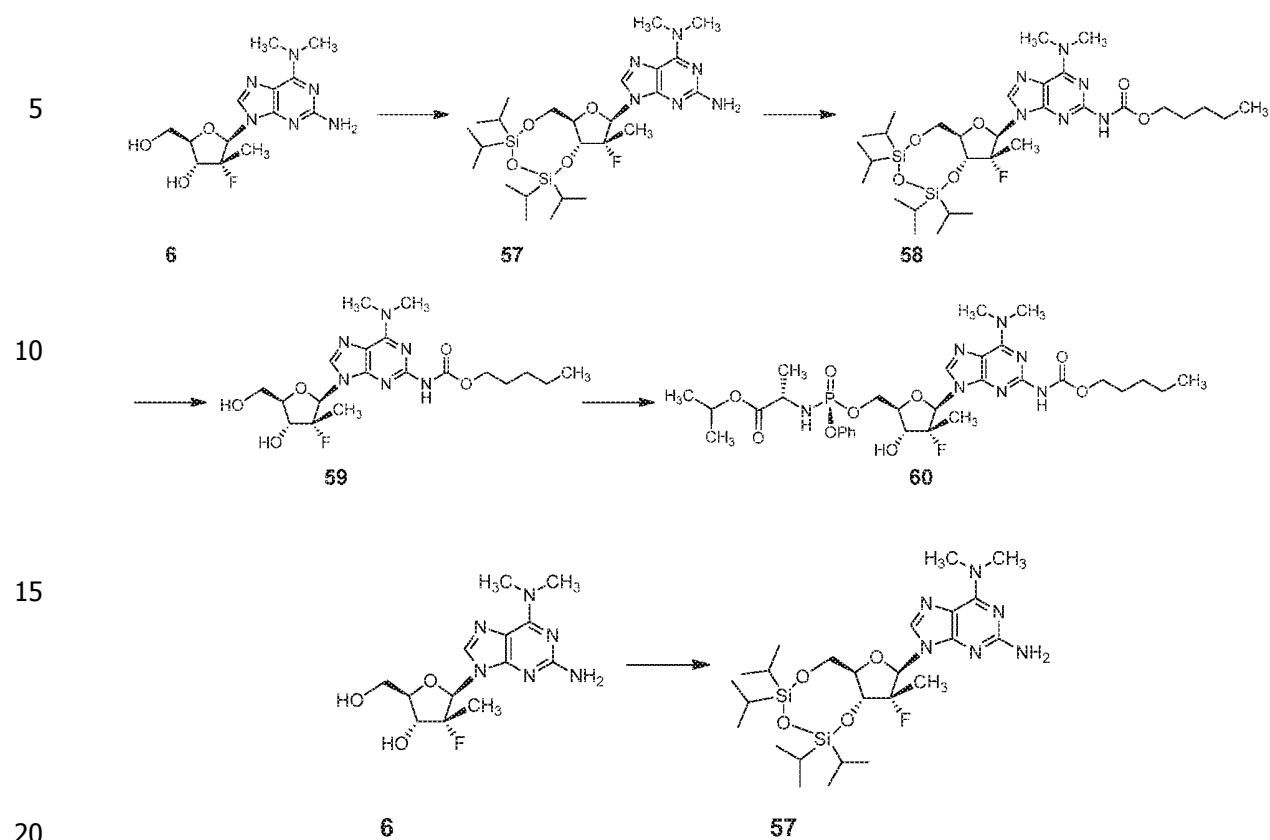
10 Se añadieron trietilamina (1011.9 mg, 10 eq) y Et₃N 3HF (806.05 mg, 5 eq) a una solución enfriada con hielo de 54 (668 mg, 1 eq) en THF (10 mL), y la mezcla se agitó por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:30), para dar 55 (492 mg, 84%) como una espuma sólida blanca.



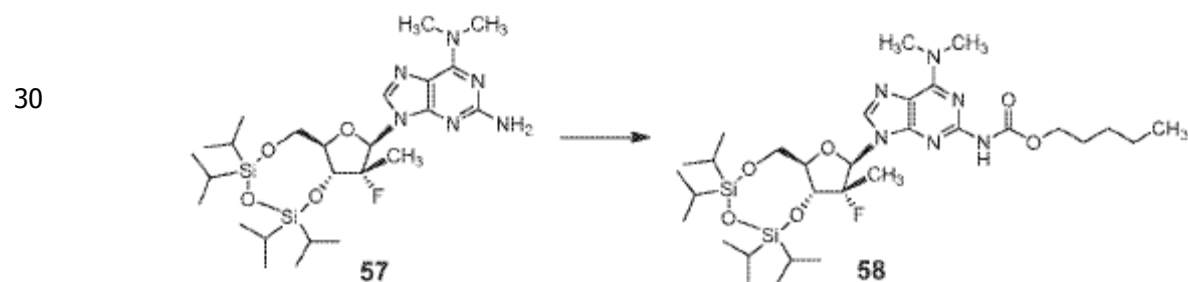
Paso 5. Preparación del compuesto 56

25 A la mezcla de 55 (113 mg, 1 eq) y PPAL-S (120 mg, 1 eq) en THF (4 mL), se añadió gota a gota t-BuMgCl 1.7 M en THF (0.327 mL, 2.1 eq) a -10°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, y entonces se extinguió con solución de NH₄Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, para dar un residuo crudo. El residuo se sometió a cromatografía de vaporización instantánea, para dar 56 (126 mg, 68.5%) como un sólido blanco.

30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (s, 1H), 7.10-7.45 (m, 5H), 6.15-6.20 (d, J = 20.0 Hz, 1H), 5.00-5.25 (s, 1H), 4.80-4.86 (m, 1H), 4.45-4.70 (m, 2H), 4.12-4.19 (m, 3H), 3.80-3.85 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.10-1.40 (m, 16H), 0.76-0.80 (t, J = 8.0 Hz, 3H). ³¹P RMN (160 MHz, DMSO) δ 3.57. [M+H]⁺ = 696.5.

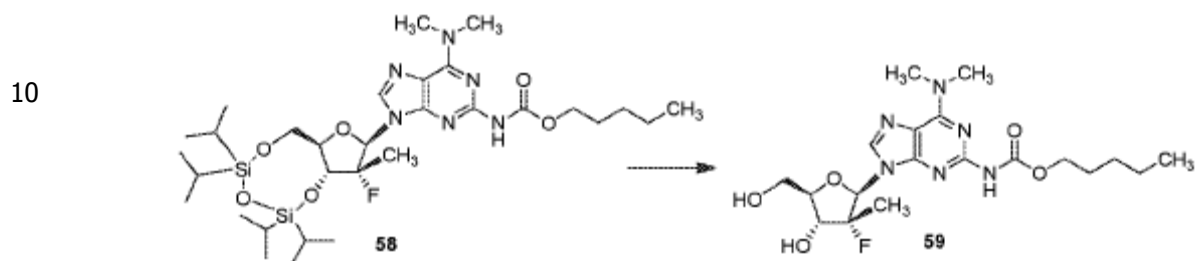
EJEMPLO 26**Preparación del compuesto 60****Paso 1. Preparación del compuesto 57**

A una solución de 6 (20 g, 1 eq) en CH₃CN (100 mL), se añadieron imidazol (16.6 g) y TIPDSCI₂ (28.9 g, 1.5 eq) en secuencia a 5±5°C. Se dejó que la solución resultante reposara a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla se extinguió con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró, para dar el residuo crudo (32 g).



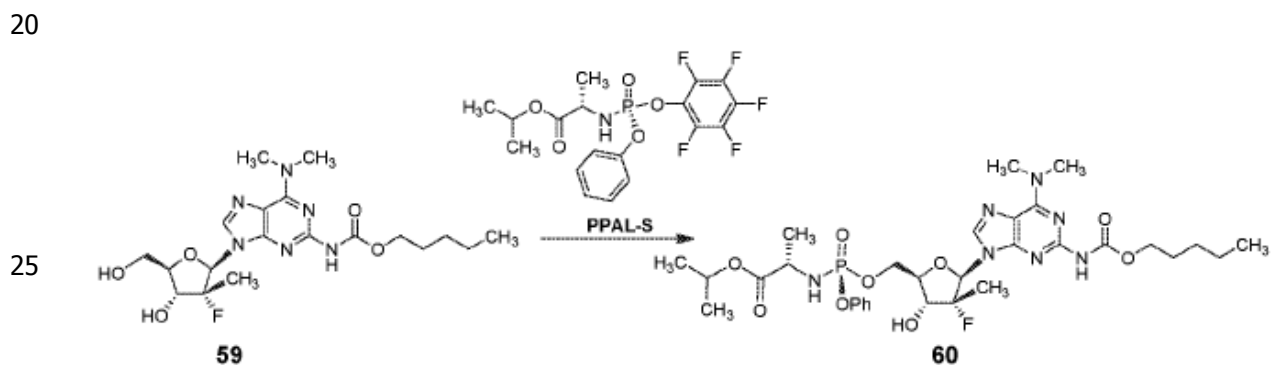
Paso 2. Preparación del compuesto 58

A la solución de 57 (9.8 g, 1 eq) en THF (4 mL), se añadió gota a gota t-BuMgCl 1.7 M en THF (50 mL, 4.8 eq) a 0-5°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 0.5 horas, y se añadió lentamente cloroformato de n-amilo (2.7 g, 1.05 eq). La mezcla se agitó a 0-5°C por 3 a 4 horas. La mezcla se extinguió con solución de NH₄Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL), y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, para dar 58 (10.7 g) como un aceite.



Paso 3. Preparación del compuesto 59

Se añadieron trietilamina (10.119 g) y Et₃N 3HF (8.6 g, 5 eq) a una solución enfriada con hielo de 58 (7.3 g, 1 eq) en THF (100 mL), y la mezcla se agitó por 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se cromatografió sobre gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:30), para dar 59 (4.3 g, 91%) como un sólido blanco.



Paso 4. Preparación del compuesto 60

A la mezcla de 59 (2 g, 1 eq) y PPAL-S (2.3 g, 1.1 eq) en THF (40 mL), se añadió gota a gota t-BuMgCl 1.7 M en THF (5.6 mL, 2.1 eq) a -5°C. La mezcla se agitó a -20±5°C por 1 hora, y entonces se extinguió con solución de NH₄Cl acuoso saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró, para dar un residuo crudo. El residuo se sometió a cromatografía de vaporización instantánea, para dar 60 (1.5 g, 47%) como un sólido blanco.

35

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.9 (s, 1H), 7.1~7.2 (m, 5H), 6.2 (d, $J = 20$ Hz, 1H), 5.1 (br, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 4.16 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.45 (br, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.26 (m, 4H), 1.20 (m, 6H), 1.14 (m, 6H), 0.93 (m, 3H). $[\text{M}+\text{H}]^+ = 710.5$.

5 Datos biológicos

EJEMPLO 27

Metodología de prueba y datos biológicos adicionales

10 Células ET Huh-7 luc/neo que poseen un replicón de reportero de luciferasa del genotipo 1b del HCV discistrónico se sembraron a 7.5×10^3 células/ml en placas de 96 cavidades por duplicado para la determinación paralela de la eficacia antiviral (EC_{50}) y la citotoxicidad (TC_{50}). Las placas se cultivaron por 24 horas antes de la adición de los compuestos. Se prepararon seis diluciones en serie semi-log de los artículos de prueba (alta concentración de prueba de $100.0 \mu\text{M}$ o
15 alta concentración de prueba de $1.0 \mu\text{M}$) e interferón-alfa 2b humano (alta prueba de 10.0 U/ml) en medio de cultivo de células, y se añadieron a las células cultivadas en cavidades por triplicado por cada dilución. Seis cavidades en las placas de prueba recibieron medio solo como control no tratado. Después de 72 horas de cultivo en presencia del compuesto, una de las placas se usó para la determinación de la citotoxicidad por tinción con XTT, y la otra para la eficacia antiviral mediante la
20 determinación de la actividad del reportero de luciferasa. Se colectaron datos de citotoxicidad y eficacia, y se importaron en un manual de trabajo de Excel a la medida para la determinación de los valores de la TC_{50} y EC_{50} . Los datos para los compuestos de fórmula I-VII se ilustran en el cuadro 7 siguiente. Además, la figura 2 ilustra las curvas de inhibición de la replicación del HCV para el compuesto 5-2 y Sofosbuvir. Como puede verse en la figura 2, el compuesto 5-2 tiene una $\text{EC}_{50} = 4$
25 nM, mientras que Sofosbuvir tiene una $\text{EC}_{50} = 53$ nM. El eje y es el por ciento de control del virus, y el eje x es la concentración de fármaco en μM . La figura 3 ilustra las curvas de inhibición de la replicación del HCV para el compuesto 25 y Sofosbuvir. El compuesto 25 tiene una $\text{EC}_{50} = 4$ nM, y Sofosbuvir tiene una $\text{EC}_{50} = 53$ nM. El eje y es el por ciento de control del virus, y el eje x es la concentración de fármaco en μM . La figura 4 ilustra una comparación intra-prueba de la actividad anti-HCV para los compuestos 5-2, 25, 27 y Sofosbuvir. El eje y es el por ciento de control del virus,
30 y el eje x es la concentración de fármaco en μM .

Se usaron varios genotipos de HCV derivados de pacientes que contienen variantes de tipo silvestre y asociadas con la resistencia, para determinar su sensibilidad de replicación relativa a los compuestos de prueba. Se prepararon vectores de prueba de resistencia a replicones (RTVs)
35 que contienen las regiones genómicas de NS5B, usando ARN viral aislado de plasma de pacientes

con HCV. Cada región de NS5B fue amplificada por transcripción inversa-reacción en cadena de polimerasa y clonada en un RTV de replicón de HCV que fue transferido entonces por electroporación en células Huh-7. Después de incubación en ausencia y presencia de los compuestos de prueba diluidos en serie por 72-96 horas, se midió la replicación viral por la actividad de luciferasa, y se determinaron las concentraciones inhibidoras de 50% (valores de IC₅₀).

El cuadro 2 reporta los valores de IC₅₀ e IC₉₅ para los compuestos 25, 27, 5-2 y Sofosbuvir contra varios aislados clínicos que contienen variantes de tipo silvestre y asociadas con la resistencia.

Todos los compuestos fueron significativamente más efectivos contra la replicación del HCV que Sofosbuvir, y ninguno de los compuestos 25, 27 y 5-2 mostró evidencia alguna de resistencia cruzada a L159F, L159Y y S282T, y los mutantes C316N.

CUADRO 2

Actividad antiviral de los compuestos de prueba en los genotipos del HCV derivados de pacientes

15

20

25

30

35

HCV	NS5B	Prueba	Valor de la IC ₅₀	Valor de la IC ₉₅	Cambio en No. de veces en la IC ₅₀ de Sofosbuvir	Cambio en No. de veces en la IC ₉₅ de Sofosbuvir
Genotipo	Mutación	Compuesto	(nM)	(nM)		
1a	Ninguna	Sofosbuvir	62.7	507.7		
		25	4.4	31.3	14.2	16.2
		27	4.2	26.4	15.0	19.3
		5-2	10.5	60.8	6.0	8.4
1b	Ninguna	Sofosbuvir	86.0	642.2	1.0	
		25	5.9	32.0	1.0	20.0
		27	5.0	28.9	0.9	22.2
		5-2	10.6	72.4	0.8	8.9
2a	Ninguna	Sofosbuvir	22.5	195.1		
		25	2.7	22.2	8.4	8.8
		27	2.9	16.2	7.9	12.0
		5-2	6.2	45.4	3.6	4.3
2b	Ninguna	Sofosbuvir	44.8	295.3		
		25	3.0	14.9	15.2	19.9
		27	3.1	14.7	14.4	20.1
		5-2	6.3	32.5	7.1	9.1
3a-1	Ninguna	Sofosbuvir	125.9	689.8		
		25	5.1	27.8	24.5	24.8
		27	4.4	25.4	28.4	27.2
		5-2	11.8	59.3	10.7	11.6
3a-2	Ninguna	Sofosbuvir	123.5	808.1		
		25	4.7	24.2	26.3	33.4
		27	4.5	23.3	27.5	34.6
		5-2	10.4	56.5	11.9	14.3

CUADRO 2 (CONTINUACIÓN)

HCV	NS5B	Prueba	Valor de la IC ₅₀	Valor de la IC ₉₅	Cambio en No. de veces en la IC ₅₀	Cambio en No. de veces en la IC ₉₅
Genotipo	Mutación	Compuesto	(nM)	(nM)	de Sofosbuvir	de Sofosbuvir
5	4a	Ninguna	Sofosbuvir	74.9	681.4	
			25	4.6	33.0	16.2
			27	3.6	38.1	20.7
			5-2	9.9	74.4	7.5
10	4d	Ninguna	Sofosbuvir	93.7	1019.7	
			25	5.9	44.2	16.0
			27	5.6	38.4	16.7
			5-2	14.0	79.9	6.7
15	1a	L159F	Sofosbuvir	114.7	1067.5	
			25	5.2	40.4	22.0
			27	5.1	36.2	22.3
			5-2	13.0	95.3	8.8
15	1a	L159F y S282T	Sofosbuvir	1619.9	16950.9	
			25	17.2	158.5	94.0
			27	14.9	141.6	108.4
			5-2	38.7	313.5	41.9
15	1b	C316N	Sofosbuvir	73.9	472.8	
			25	3.2	18.1	23.1
			27	3.1	16.5	23.5
			5-2	7.7	42.7	9.6

Una prueba de transfección transitoria se realizó para determinar la sensibilidad del mutante S282T de tipo silvestre del HCV a los compuestos de prueba. Se sometieron a electroporación células Huh-7 en presencia de RNA transcrito de plásmidos de tipo silvestre o de replicones del HCV S282T del promotor T7. Las células transfectadas se sembraron en placas de 96 cavidades a 7.5×10^3 células por cavidad en medio de Eagle modificado de Dulbecco. Después de 24 horas de incubación, el medio se removió y se reemplazó con medio fresco que no contenía o contenía varias concentraciones de los compuestos de prueba. Después de una incubación adicional de 96 horas, la actividad anti-HCV se midió por punto final de la luciferasa con el kit del gen reportero de luminiscencia Britelite™ Plus (Perkin Elmer, Shelton, CT). Placas duplicadas fueron tratadas e incubadas en paralelo para la evaluación de la toxicidad celular mediante tinción con el colorante de tetrazolio XTT.

El cuadro 3 reporta los valores de la IC₅₀ e IC₉₅ para los compuestos 25, 27, 5-2 y Sofosbuvir contra los replicones de tipo silvestre y S282T del HCV.

Todos los compuestos fueron significativamente más efectivos contra la replicación del HCV que Sofosbuvir, y ninguno de los compuestos 25, 27 o 5-2 mostró evidencia alguna de resistencia cruzada a la variante S282T.

CUADRO 3**Actividad antiviral de los compuestos de prueba en una prueba de infección transitoria del HCV**

Compuesto	Mutación NS5B	Valor de la IC ₅₀ (nM)	Valor de la IC ₉₅ (nM)	Cambio en No. de veces en la IC ₅₀ de Sofosbuvir	Cambio en No. de veces en la IC ₉₅ de Sofosbuvir
5-2	Ninguna S282T	1.4 2.8	9.98 20.6	26 99.3	22.2 > 48.5
25	Ninguna S282T	< 1 < 1	2.7 9.4	> 36.4 > 278	80.7 > 106.4
27	Ninguna S282T	< 1 < 1	4.1 11.8	> 36.4 > 278	53.2 > 84.7
Sofosbuvir	Ninguna S282T	36.4 278	218 > 1000		

La estabilidad de los compuestos seleccionados en sangre humana entera fresca y en la fracción S9 de hígado humano se determinó en incubaciones que contenían el compuesto de prueba 10 µM. Después de incubaciones de 0, 30, 60 minutos y hasta 120 minutos, se removieron alícuotas e inmediatamente se extrajeron con 3 volúmenes de metanol/acetonitrilo enfriado en hielo (1:1, en v/v). Los extractos se centrifugaron, y los sobrenadantes se analizaron por LC-MS/MS para las concentraciones del compuesto de prueba sin cambios y los metabolitos potenciales.

La figura 5 ilustra la excelente estabilidad del compuesto 5-2 y todos los derivados de 2-amino en sangre humana.

De modo interesante, la figura 6 ilustra el curso temporal de la desalquilación *in vitro* del fosforamidato de nucleósido de 2'-desoxi-2'-α-fluoro-2'-β-metil-N²-metil-N⁶-metil-2,6-diaminopurina a fosforamidato de nucleósido de 2'-desoxi-2'-α-fluoro-2'-β-metil-N⁶-metil-N⁶-metil-2,6-diaminopurina con una fracción S9 de hígado humano. Además, se observó una tasa de escisión inesperada, más rápida y más extensa de la porción carbamato por la fracción S9 de hígado humano, en comparación con el compuesto 5-2 y sus otros derivados de 2-amino (figura 7).

EJEMPLO 28**Prueba de la polimerasa NS5B del HCV (gt1b)**

30

Se determinó la inhibición de la polimerasa NS5B del HCV (gt1b) por triplicado midiendo la polimerización *de novo* en mezclas de reacción que contenían diluciones en serie de TA, ARN viral transcrito *in vitro* complementario a la región 3' UTR de cadena (-) del HCV, polimerasa, ribonucleótido radiomarcado, rNTPs 250 µM no competitivos y rNTP 1 µM competitivo. Las

concentraciones de TA que produjeron una inhibición del 50% (IC₅₀), se determinaron a partir de las curvas de inhibición resultantes.

EJEMPLO 29

Prueba de células progenitoras de médula ósea humanas

Se añadieron células progenitoras frescas de médula ósea humanas (Invitrogen) suspendidas en medio de cultivo específico de BFU-E o GM-CSF, a 10⁵ células/cavidad, a diluciones en serie por triplicado de TA en placas de 6 cavidades. Después de incubaciones por 14 días, se usaron los conteos de colonias para determinar los valores de la CC₅₀. Se confirmaron colonias BFU-E usando la técnica de bencidina.

Los compuestos 25, 27 y 5-2 no mostraron citotoxicidad contra las células madre de médula ósea *in vitro*.

EJEMPLO 30

Prueba de cardiomiocitos iPS

Se sembraron cardiomiocitos iPS (Cellular Dynamics) en placas de microtitulación a 1.5 x 10⁴ células por cavidad. Después de incubación por 48 horas, las células se lavaron y se añadió medio de mantenimiento que contenía Ta diluido en serie por triplicado. Después de incubación por otros 3 días, la viabilidad de las células se midió por tinción con XTT, y se calcularon los valores de CC₅₀.

Los compuestos 25, 27 y 5-2 no mostraron citotoxicidad contra los cardiomiocitos iPS *in vitro*.

EJEMPLO 31

Pruebas de la ADN polimerasa de humano

Se determinó la inhibición de las ADN polimerasas de humano α , β y γ (CHIMERx) por triplicado en mezclas de reacción de TA diluido en serie, dCTP 0.05 mM, dTTP y dATP, 10 μ Ci [³²P]- α -dGTP (800 Ci/mmoles), 20 μ g de ADN de timo de ternera activado y reactivos adicionales específicos para cada polimerasa. Después de incubaciones por 30 minutos, se midió la incorporación de [α -³²P]-GTP, y las curvas de incubación resultantes se usaron para calcular los valores de la IC₅₀.

El trifosfato, trifosfato de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-guanina, así como los análogos de trifosfato de los compuestos 25, 27 y 5-2, no inhiben las ADN polimerasas α , β o γ de humano.

5

EJEMPLO 32

Co-cultivos de hepatocitos humanos

La citotoxicidad y la salud de los hepatocitos se evaluaron por triplicado midiendo la pérdida de ALT, la producción de urea, la secreción de albúmina y el contenido de ATP celular en co-
 10 cultivos de hepatocitos humanos micro-sistematizados (HepatoPac®, Hepregen Corporation) preparados mediante la siembra de hepatocitos humanos femeninos criopreservados (donador singular) y fibroblastos de ratón 3T3 J2 en placas de microtitulación, de acuerdo con procedimientos establecidos por Hepregen. El medio de cultivo se reemplazó con medio fresco que contenía TA, artículo de prueba (0, 1, 10 o 30 μ M) cada 2 o 3 días hasta el día 16. El medio de cultivo agotado se
 15 puso a prueba para determinar el contenido de urea y ALT en los días 2, 5, 7, 9, 12, 16 y 21, y para el contenido de albúmina en los días 2, 5, 7 y 9. Se midieron los niveles celulares de ATP en los días 9 y 21. Las señales de ATP en los cultivos control de sólo estroma (fibroblastos 3T3 de murino) se restaron de las de co-cultivos HepatoPac humanos para lograr efectos específicos de los hepatocitos. Véase los cuadros 4, 5 y 6 siguientes.

20 El compuesto 5-2 a concentraciones de hasta 30 μ M no mostró signos de citotoxicidad, según se mide por la fuga de ALT, la secreción de albúmina, la producción de urea y el contenido de ATP celular cuando se incubaron por hasta 12 días con hepatocitos humanos co-cultivados micro-sistematizados. Las indicaciones menores de citotoxicidad detectada con la exposición prolongada (hasta por 21 días de cultivo), fueron significativamente menores que las
 25 observadas con Sofosbuvir. Véase los cuadros 4, 5 y 6 siguientes.

INX-189 fue altamente citotóxico para los hepatocitos co-cultivados humanos, mostrando disminución de la secreción de albúmina tan tempranamente como el día 2 y citotoxicidad por todas las medidas. Sofosbuvir mostró más citotoxicidad que AT-511 bajo las mismas condiciones.

CUADRO 4**Efecto del artículo de prueba sobre las concentraciones celulares de ATP**

5

Artículo de prueba	Concentración inhibidora de 50% (IC ₅₀) - μM	
	Día 9	Día 21
Compuesto 5-2	>30	12.8
Sofosbuvir	8.6	2.3
INX-189	8.1	0.1

CUADRO 5

10

Efecto de los artículos de prueba sobre la secreción de albúmina

Artículo de prueba	Concentración inhibidora de 50% (IC ₅₀) - μM			
	Día 2	Día 5	Día 7	Día 9
Compuesto 5-2	>30	>30	>30	>30
Sofosbuvir	>30	19.5	10.9	9.3
INX-189	13.6	3.1	3.2	2.4

15

CUADRO 6**Efecto de los artículos de prueba sobre la secreción de albúmina**

20

Artículo de prueba	Concentración inhibidora de 50% (IC ₅₀) - μM						
	Día 2	Día 5	Día 7	Día 9	Día 12	Día 16	Día 21
Compuesto 5-2	>30	>30	>30	>30	>30	24.2	14.5
Sofosbuvir	>30	>30	>30	12.1	6.8	2.7	2.3
INX-189	>30	4.2	1.8	1.8	1.3	<<1	<<1

25

EJEMPLO 33**Estudios metabólicos**

El metabolismo de los compuestos 25, 27 y 5-2, a una concentración de 10 μM, se investigó en cultivos primarios frescos de hepatocitos de humano, perro y ratón. Hepatocitos sembrados de humano (Xenotech, género mixto, agrupados de 10 donadores), perro sabueso macho (BioreclamationIVT) y ratones machos ICR/CD-1 (BioreclamationIVT, 8 donadores) en placas de 6 cavidades con superposición de matrigel, se incubaron individualmente con TA 10 μM. Después de 2, 4, 6, 8 o 24 horas, los niveles intracelulares de profármacos de nucleótidos y sus metabolitos potenciales (profármacos, monofosfatos, trifosfatos y nucleósidos) se cuantificaron por LC-MS/MS. Las concentraciones por debajo del límite inferior de cuantificación (1.5 pmoles/10⁶ células para

profármacos, monofosfatos y nucleósidos, y 12 pmoles/10⁶ células para trifosfatos) se extrapolaron a partir de las curvas estándar.

El compuesto trifosfato de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-guanina, es el metabolito predominante de los compuestos 25, 27 y 5-2 observados en los hepatocitos humanos cultivados, y es un potente inhibidor de la polimerasa NS5B del HCV (gt1b), con una IC₅₀ de 0.15 μ M.

La figura 8 muestra los metabolitos del compuesto 25 predominantes en hepatocitos humanos.

La figura 9 muestra los metabolitos del compuesto 27 predominantes en hepatocitos humanos.

La figura 10 muestra los metabolitos del compuesto 5-2 predominantes en hepatocitos humanos.

La figura 11 ilustra las vías de activación para los compuestos 25, 27 y 5-2. Como puede verse, los compuestos 25, 27 y 5-2 son convertidos hasta sus análogos de monofosfato correspondientes, los cuales son metabolizados posteriormente hasta un análogo de MP común: el monofosfato de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-guanina (compuesto 61). El monofosfato es entonces fosforilado paso a paso hasta el trifosfato activo: trifosfato de β -D-2'-desoxi-2'- α -fluoro-2'- β -metil-guanina (compuesto 62).

20

EJEMPLO 34

Controles

Se usó a INX-189 (INX-08189/BMS-986094) y Sofosbuvir como controles en los ejemplos anteriores.

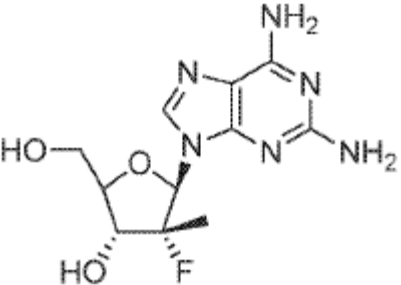
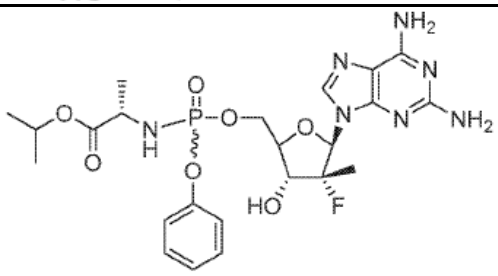
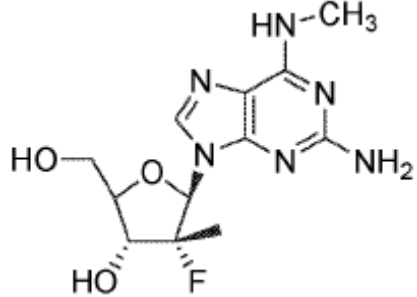
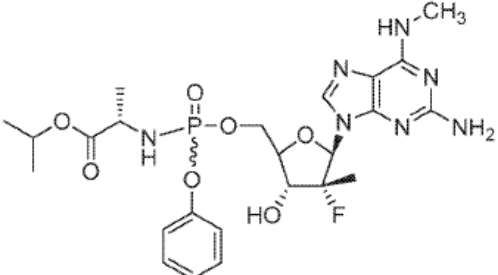
25

Los dos profármacos de nucleótidos más potentes, los compuestos 25 y 27, demostraron una excelente selectividad, con valores de CC₅₀ mayores de 100 μ M en células Huh-7, células madre de médula ósea humanas y cardiomiocitos humanos. No se observó inhibición de la ADN polimerasa α , β o γ humana, actividad contra otros virus de ARN o ADN, ni toxicidad en todas las líneas de células hospederas a concentraciones de hasta 100 μ M.

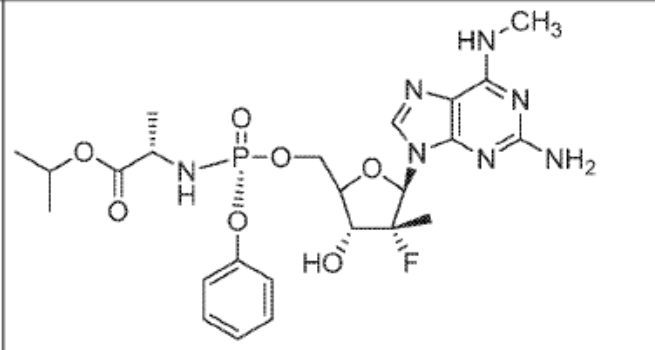
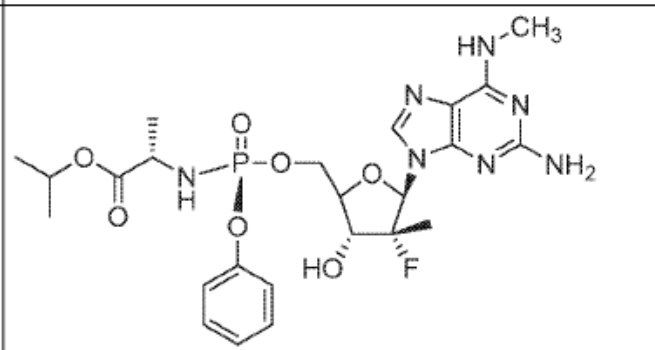
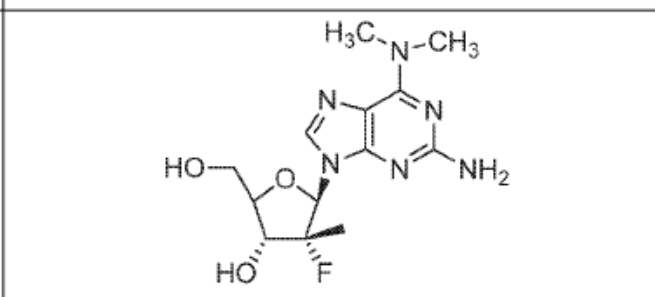
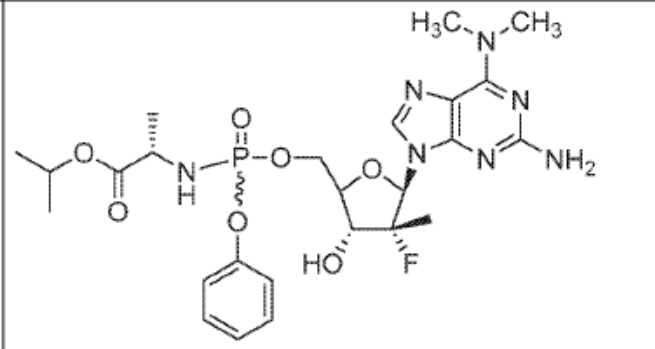
30

El cuadro 7 es un cuadro que ilustra los compuestos puestos a prueba en una prueba de replicones del HCV junto con los resultados de la EC₅₀/EC₉₅ (μ M) y CC₅₀ (μ M).

CUADRO 7**Resultados de la prueba de replicones para los compuestos puestos a prueba**

Compuesto No.	Estructura	EC ₅₀ /EC ₉₅ del replicón HCV (μM)	CC ₅₀ del replicón del HCV (μM)	Incremento en No. de veces en actividad, en comparación con el nucleósido precursor
5				
10		6.7	>100	
15		2.1/9.04	>100	3
20	4			
25		15.7	>100	
30	5			
		0.026/0.124	>100	>600

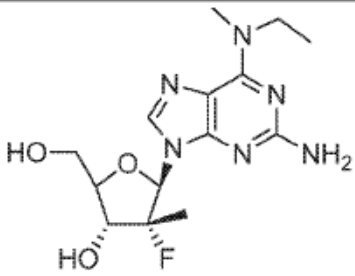
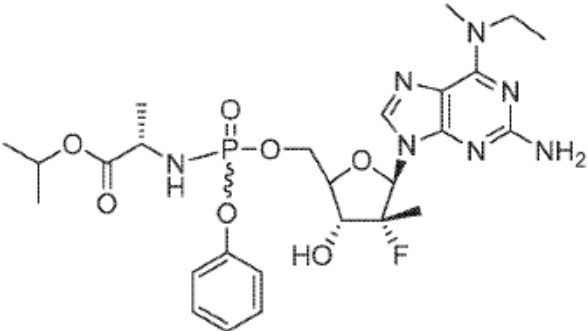
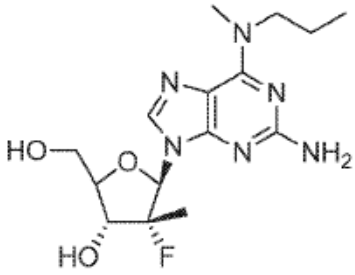
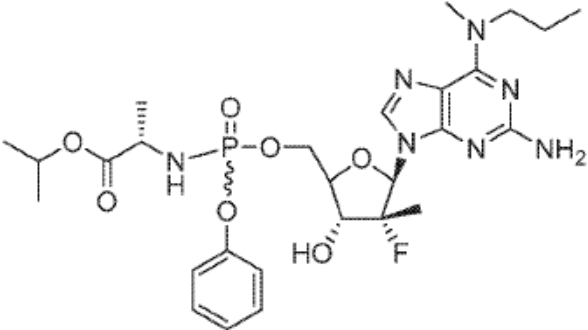
CUADRO 7 (CONTINUACIÓN)

5-1		0.0551/0.282	>100	>280
5-2		0.004/0.028	>100	>3,900
6		10.7	>100	
7		0.0121/0.071	>100	>890

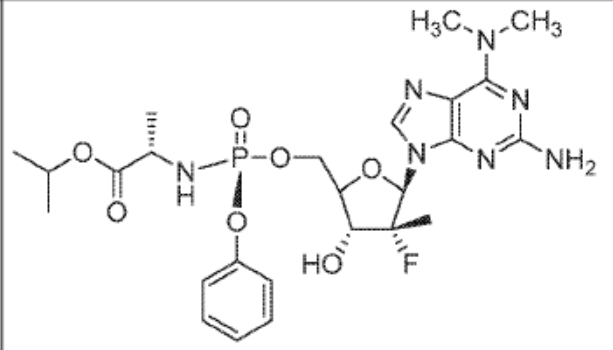
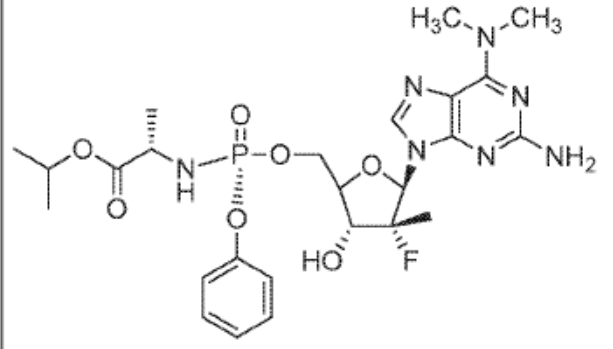
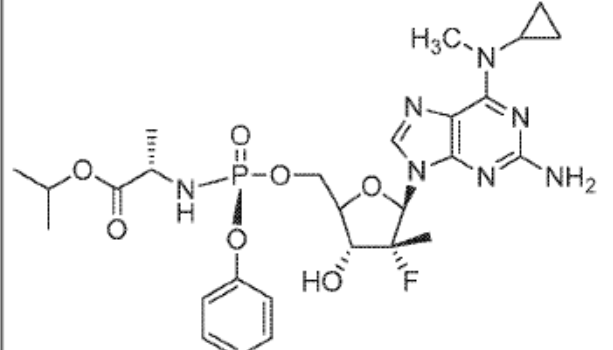
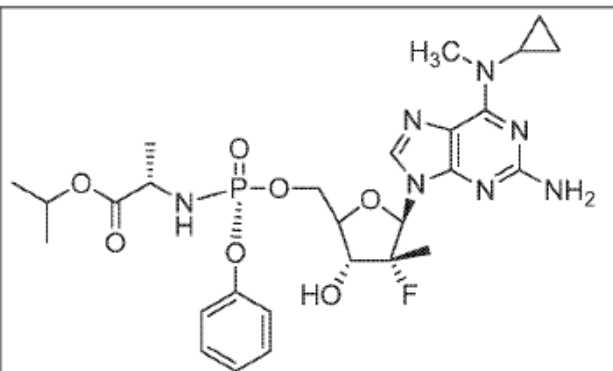
CUADRO 7 (CONTINUACIÓN)

8		5.56	>100	
9		0.0091/0.054	>100	>600
15		>100	>100	
16		0.576/3.69	>100	

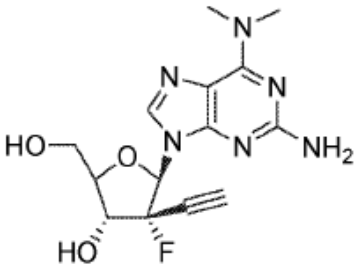
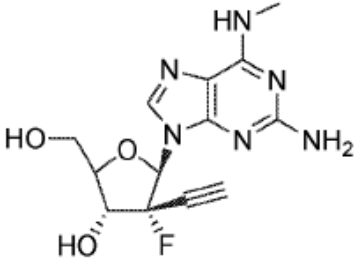
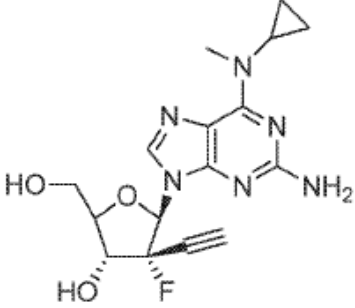
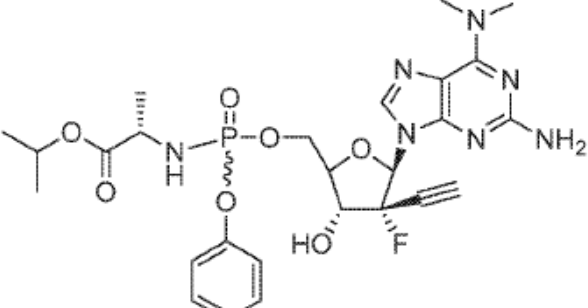
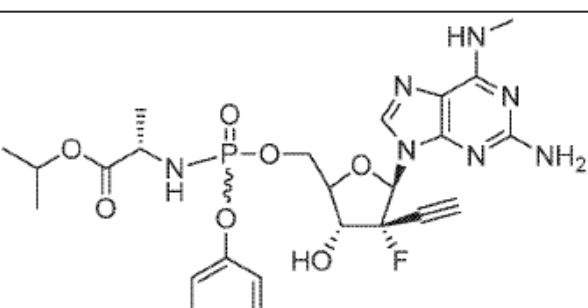
CUADRO 7 (CONTINUACIÓN)

17		11.5/65.4	>100	
18		0.048/0.219	90.0	
19		7.47	>100	
20		0.073/0.315	>100	

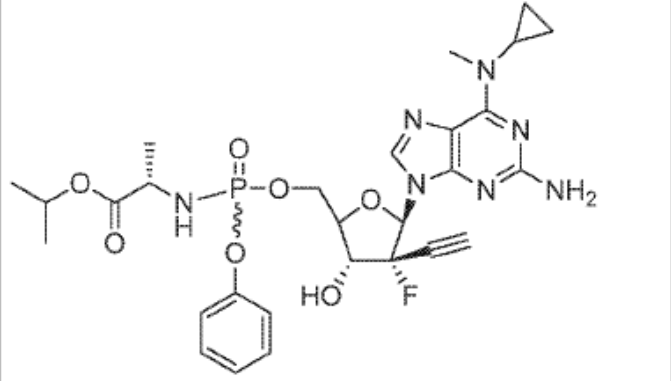
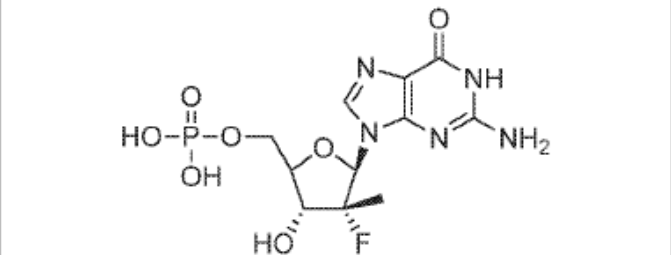
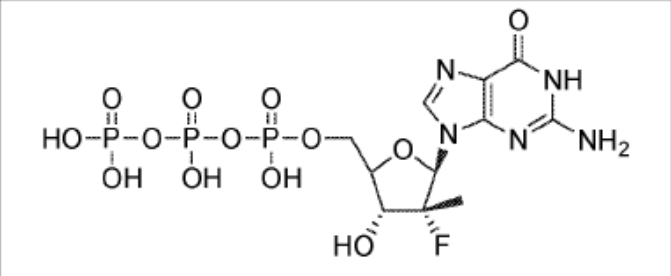
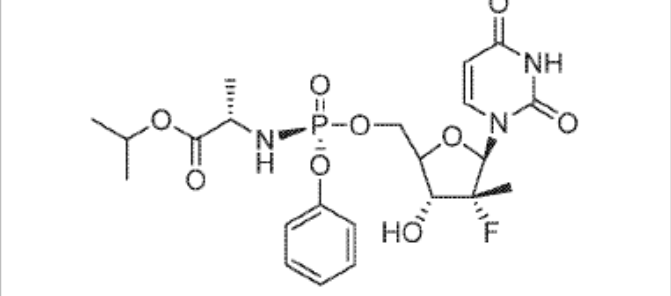
CUADRO 7 (CONTINUACIÓN)

25		0.004/0.019	>100	>2,600
26		0.0351/0.057	>100	
27		0.005/0.025	>100	>1,100
28		0.014/0.076	>100	

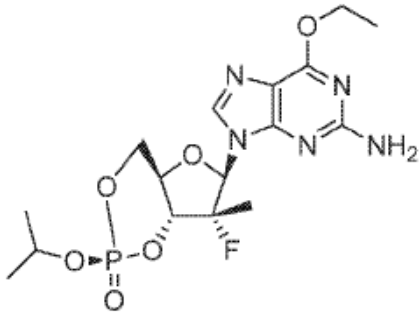
CUADRO 7 (CONTINUACIÓN)

41		0.508/25.1	21.8	
42		4.18/20.4	>100	
43		6.43/24.7	21.6	
45		0.16/0.876	0.68	
46		0.224/0.961	>100	

CUADRO 7 (CONTINUACIÓN)

47		0.338/1.72	1.68	
61				
62				
Sofosbuvir		0.052/0.310	>100	

CUADRO 7 (CONTINUACIÓN)

5	 PSI-352938	0.045/0.259	>100	
---	---	-------------	------	--

10

Los nucleótidos de purina β -D-2'-D-2'- α -fluoro-2'- β -C-sustituidos-2-modificados-N⁶-sustituidos descritos en la presente exhiben actividad significativa contra el HCV. Los compuestos de conformidad con la presente invención se pusieron a prueba para determinar la actividad relativa deseada usando pruebas convencionales y bien conocidas encontradas en la literatura.

Por ejemplo, la actividad anti-HCV y la citotoxicidad de los compuestos pueden medirse en el sistema de prueba de replicones de ARN subgenómicos del HCV en células Huh7 ET (véase, Korba, *et al.*, *Antiviral Research* 2008, 77, 56). Los resultados pueden resumirse en comparación con un control positivo, 2'-C-Me-citosina {2'-C-Me-C} (Pierra, *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 2006, 49, 6614.

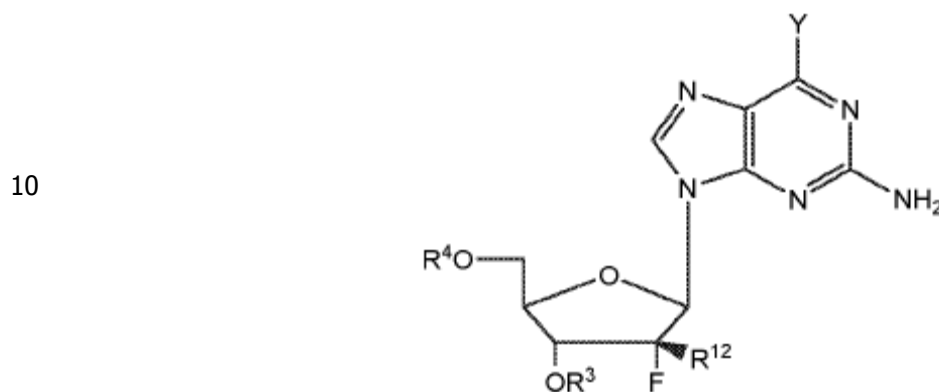
Otra prueba *in vitro* para determinar la actividad anti-virus de la hepatitis C, se describe en la patente de los Estados Unidos No. 7,718,790 por Stuyver, *et al.*, y asignada a Pharmasset, Inc.

Esta especificación se ha descrito con relación a las modalidades de la invención. Dada la enseñanza en la presente, el experto en la técnica será capaz de modificar la invención para un propósito deseado, y se considera que dichas variaciones están dentro del alcance de la invención.

25

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

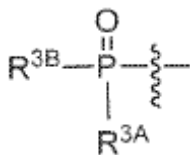
5 1.- Un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

caracterizado porque: Y es NR^1R^2 ; R^1 es alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_5$ (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_5$ (incluyendo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 y CF_2CF_3), alquenilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo de $\text{C}_2\text{-C}_6$, -(alquilo de $\text{C}_0\text{-C}_2$)(cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_6$), -(alquilo de $\text{C}_0\text{-C}_2$)(heterociclo), -(alquilo de $\text{C}_0\text{-C}_2$)(arilo), -(alquilo de $\text{C}_0\text{-C}_2$)(heteroarilo), $-\text{OR}^{25}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3\text{C}}$ (incluyendo $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_5\text{H}_{11}$), $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{3\text{D}}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; R^2 es hidrógeno, alquilo de $\text{C}_1\text{-C}_5$ opcionalmente sustituido (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de $\text{C}_1\text{-C}_5$ (incluyendo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 y CF_2CF_3), -(alquilo de $\text{C}_0\text{-C}_2$) opcionalmente sustituido (cicloalquilo de $\text{C}_3\text{-C}_6$), -(alquilo de $\text{C}_0\text{-C}_2$)(heterociclo), -(alquilo de $\text{C}_0\text{-C}_2$)(arilo), -(alquilo de $\text{C}_0\text{-C}_2$)(heteroarilo), $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3\text{C}}$ (incluyendo $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_2\text{H}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_3\text{H}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_4\text{H}_9$ y $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_5\text{H}_{11}$), $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{3\text{D}}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{28}$; y en donde por lo menos uno de R^1 y R^2 es metilo, CH_2F , CHF_2 o CF_3 ;

30



R^3 es hidrógeno, difosfato, trifosfato, un aminoácido enlazado a carbonilo opcionalmente sustituido, o $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{3\text{C}}$; $\text{R}^{3\text{A}}$ puede seleccionarse de O^- , OH , un $-\text{O}$ -arilo opcionalmente sustituido, un $-\text{O}$ -heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido;

35

R^{3B} puede seleccionarse de O⁻, OH, un aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido o un éster de aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido; R^{3C} es alquilo, alqueno, alquino, -(cicloalquilo)(C₀-C₂), -(heterociclo)(C₀-C₂), -(arilo)(C₀-C₂), -(heteroarilo)(C₀-C₂), -O-alquilo, -O-alqueno, -O-alquino, -O-(cicloalquilo)(C₀-C₂), -O-(heterociclo)(C₀-C₂), -O-(arilo)(C₀-C₂) o -O-(heteroarilo)(C₀-C₂), cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; R⁴ es un monofosfato, difosfato, trifosfato, o un profármaco de fosfato estabilizado que incluye, pero no está limitado a, un fosforamidato, un tiofosforamidato, o cualquier otra porción que sea metabolizada hasta un monofosfato, difosfato o trifosfato *in vivo* en el hospedero humano o animal; o R³ y R⁴ junto con los oxígenos a los que están unidos pueden formar un profármaco 3',5'-cíclico; R¹² es CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃ o etinilo; R²⁵ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, -(alquilo de C₀-C₂)(cicloalquilo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(heterociclo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(arilo) o -(alquilo de C₀-C₂)(heteroarilo), en donde salvo por el hidrógeno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; R²⁸ es alquilo de C₁-C₆, alqueno de C₂-C₆, alquino de C₂-C₆, -(alquilo de C₀-C₂)(cicloalquilo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(heterociclo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(arilo) o -(alquilo de C₀-C₂)(heteroarilo), cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque: R⁴ es un profármaco de fosfato estabilizado, y R¹² es CH₃, CH₂F, CF₂H o CF₃.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque: R⁴ es un fosforamidato, y R¹² es CH₃, CH₂F, CF₂H o CF₃.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque: Y es NR¹R²; y R¹ es metilo, R² es hidrógeno y R¹² es CH₃, CH₂F, CF₂H o CF₃.

5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque: Y es NR¹R²; y R¹ es metilo, R² es metilo y R¹² es CH₃, CH₂F, CF₂H o CF₃.

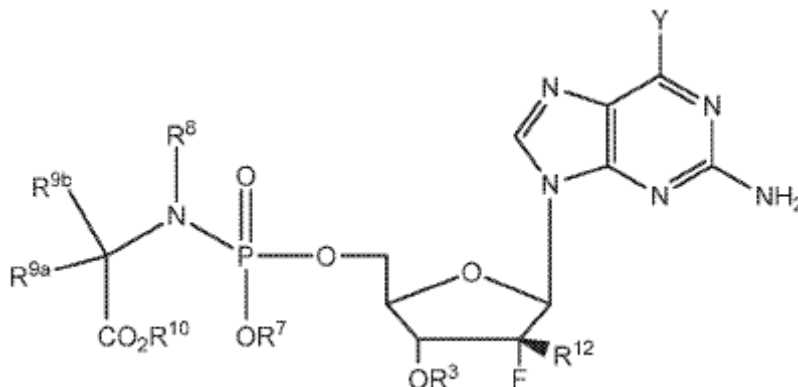
6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque: Y es NR¹R²; y R¹ es metilo, R² es ciclopropilo y R¹² es CH₃, CH₂F, CF₂H o CF₃.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R¹² es CH₃.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R¹² es etinilo.

9.- Un compuesto de fórmula:

5



10

- caracterizado porque: R⁷ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆; cicloalquilo de C₃₋₇; heteroarilo, heterocíclico o arilo, en donde el fenilo o el naftilo son opcionalmente sustituidos con alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, alcoxi de C₁₋₆, F, Cl, Br, I, nitro, ciano, haloalquilo de C₁₋₆, -(CH₂)₁₋₆COOH, -(CH₂)₁₋₆COOalquilo de C₁₋₆, -N(R^{7'})₂, acilamino de C₁₋₆, NH₂SO₂alquilo de C₁₋₆, -SO₂N(R^{7'})₂, COR^{7''} y -SO₂alquilo de C₁₋₆; (R^{7'} es independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆; R^{7''} es -OR¹¹ o -N(R^{7'})₂); R⁸ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o R^{9a} o R^{9b} y R⁸ juntos son (CH₂)_n, a fin de formar un anillo cíclico que incluye los átomos de N y C adyacentes; en donde n es de 2 a 4; R^{9a} y R^{9b} (i) se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo, -(CH₂)_c(NR^{9'})₂, hidroxialquilo de C₁₋₆, -CH₂SH, -(CH₂)₂S(O)(Me), -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, (1H-indol-3-il)metilo, (1H-imidazol-4-il)metilo, -(CH₂)_cCOR^{9''}, arilo y aril(alquilo de C₁₋₃)-, los grupos arilo pueden ser opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, halógeno, nitro y ciano; (ii) R^{9a} y R^{9b} son ambos alquilo de C₁₋₆; (iii) R^{9a} y R^{9b} son juntos (CH₂)_r, a fin de formar un anillo de espiro; (iv) R^{9a} es hidrógeno y R^{9b} y R⁸ son juntos (CH₂)_n, a fin de formar un anillo cíclico que incluye los átomos de N y C adyacentes; (v) R^{9b} es hidrógeno y R^{9a} y R⁸ son juntos (CH₂)_n, a fin de formar un anillo cíclico que incluye los átomos de N y C adyacentes, en donde c es de 1 a 6, n es de 2 a 4, r es de 2 a 5, y en donde R^{9'} es independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ y R^{9''} es -OR¹¹ o -N(R¹¹)₂); (vi) R^{9a} es hidrógeno y R^{9b} es hidrógeno, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂Ph, CH₂-indol-3-ilo, -CH₂CH₂SCH₃, CH₂CO₂H, CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂COOH, CH₂CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, CH₂-imidazol-4-ilo, CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH₂((4'-OH)-Ph), CH₂SH o cicloalquilo inferior; o (vii) R^{9a} es CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, CH(CH₃)CH₂CH₃, CH₂Ph, CH₂-indol-3-ilo, -CH₂CH₂SCH₃, CH₂CO₂H, CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂COOH, CH₂CH₂C(O)NH₂, CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂CH₂NHC(NH)NH₂, CH₂-imidazol-4-ilo, CH₂OH, CH(OH)CH₃, CH₂((4'-OH)-Ph), CH₂SH o cicloalquilo inferior, y R^{9b} es hidrógeno; R¹⁰ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido con un alcoxi, di(alquilo inferior)-amino o halógeno, haloalquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, heterocicloalquilo, aminoacilo, arilo tal como fenilo,

35

heteroarilo tal como piridinilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido; R^{11} es un alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquinilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido que incluye, pero no está limitado a, $C(O)(\text{alquilo de } C_{1-6})$; y Y, R^3 y R^{12} son como se definen en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

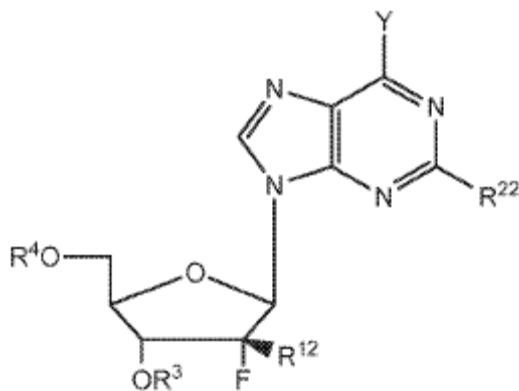
10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque: Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es hidrógeno o metilo, y R^{12} es CH_3 .

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque: Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es metilo o hidrógeno, R^3 es hidrógeno, R^7 es fenilo, R^8 es hidrógeno, R^{9a} es hidrógeno, R^{9b} es metilo, R^{10} es isopropilo y R^{12} es CH_3 .

12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque: Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilo y R^{12} es CH_3 .

13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque: Y es NR^1R^2 , R^1 es CH_3 , R^2 es $C(O)OR^3$, R^3 es hidrógeno y R^{12} es CH_3 .

14.- Un compuesto de fórmula II:

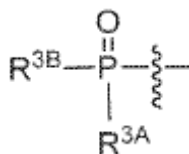


Fórmula II

caracterizado porque: Y es NR^1R^2 ; R^1 es alquilo de C_1-C_5 (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de C_1-C_5 (incluyendo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , CF_2CH_3 y CF_2CF_3), alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , -(alquilo de C_0-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo), -(alquilo de C_0-C_2)(arilo), -(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo), $-OR^{25}$, $-C(O)R^{3C}$ (incluyendo $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)OC_3H_7$, $-C(O)OC_4H_9$ y $-C(O)OC_5H_{11}$), $-C(S)R^{3D}$ o $-SO_2R^{28}$, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; R^2 es hidrógeno, alquilo de C_1-C_5 opcionalmente sustituido (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de C_1-C_5 (incluyendo CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 y CF_2CF_3), -(alquilo de C_0-C_2) opcionalmente sustituido (cicloalquilo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2) opcionalmente sustituido

(heterociclo), -(alquilo de C₀-C₂) opcionalmente sustituido (arilo), -(alquilo de C₀-C₂) opcionalmente sustituido (heteroarilo), -C(O)R^{3C} (incluyendo -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃-C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC₃H₇, -C(O)OC₄H₉ y -C(O)OC₅H₁₁), -C(S)R^{3D} o -SO₂R^{2B}; y en donde por lo menos uno de R¹ y R² es metilo, CH₂F, CHF₂ o CF₃; R³ es hidrógeno,

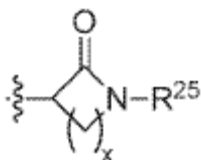
5



difosfato, trifosfato, un aminoácido enlazado a carbonilo opcionalmente sustituido, o -C(O)R^{3C}; R^{3A} puede seleccionarse de O⁻, OH, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido; R^{3B} puede seleccionarse de O⁻, OH, un aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido o un éster de aminoácido N-enlazado opcionalmente sustituido; R^{3C} es alquilo, alquenilo, alquinilo, -(cicloalquilo)(C₀-C₂), -(heterociclo)(C₀-C₂), -(arilo)(C₀-C₂), -(heteroarilo)(C₀-C₂), -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-(cicloalquilo)(C₀-C₂), -O-(heterociclo)(C₀-C₂), -O-(arilo)(C₀-C₂), -O-(heteroarilo)(C₀-C₂), -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-(cicloalquilo)(C₀-C₂), -S-(heterociclo)(C₀-C₂), -S-(arilo)(C₀-C₂) o -S-(heteroarilo)(C₀-C₂), cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; R^{3D} es alquilo, alquenilo, alquinilo, -(cicloalquilo)(C₀-C₂), -(heterociclo)(C₀-C₂), -(arilo)(C₀-C₂), -(heteroarilo)(C₀-C₂), -O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-(cicloalquilo)(C₀-C₂), -O-(heterociclo)(C₀-C₂), -O-(arilo)(C₀-C₂) o -O-(heteroarilo)(C₀-C₂), cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; R⁴ es un monofosfato, difosfato, trifosfato, o un profármaco de fosfato estabilizado que incluye, pero no está limitado a, un fosforamidato, un tiofosforamidato, o cualquier otra porción que sea metabolizada hasta un monofosfato, difosfato o trifosfato *in vivo* en el hospedero humano o animal; o R³ y R⁴ junto con los oxígenos a los que están unidos pueden formar un profármaco 3',5'-cíclico que incluye, pero no está limitado a, un profármaco de fosfato 3',5'-cíclico; R⁵ es alquilo de C₁-C₅ (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de C₁-C₅ (incluyendo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃ y CF₂CF₃), alquenilo de C₂-C₆, alquinilo de C₂-C₆, -(alquilo de C₀-C₂)(cicloalquilo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂)(heterociclo), -(alquilo de C₀-C₂)(arilo), -(alquilo de C₀-C₂)(heteroarilo), -OR²⁵, -C(O)R^{3C} (incluyendo -C(O)CH₃, -C(O)CH₂CH₃-C(O)CH(CH₃)₂, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC₃H₇, -C(O)OC₄H₉ y -C(O)OC₅H₁₁), -C(S)R^{3D} o -SO₂R²⁸, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; R⁶ es hidrógeno, alquilo de C₁-C₅ opcionalmente sustituido (incluyendo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y pentilo), haloalquilo de C₁-C₅ (incluyendo CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃ y CF₂CF₃), -(alquilo de C₀-C₂) opcionalmente sustituido (cicloalquilo de C₃-C₆), -(alquilo de C₀-C₂) opcionalmente sustituido (heterociclo), -(alquilo de C₀-C₂) opcionalmente sustituido (arilo), -(alquilo de C₀-C₂) opcionalmente

sustituido (heteroarilo), $-C(O)R^{3C}$ (incluyendo $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC_2H_5$, $-C(O)OC_3H_7$, $-C(O)OC_4H_9$ y $-C(O)OC_5H_{11}$), $-C(S)R^{3D}$ o $-SO_2R^{28}$; o R^5 y R^6 junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico; R^{12} es CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 o etinilo; R^{22} es F, Cl, Br, CN, N_3 , alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , $-(alquilo de C_1-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6)$, $-(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo de C_3-C_6)$, $-(alquilo de C_0-C_2)(arilo)$, $-(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo)$; $-ONHC(=O)OR^{23}$, $-NHOR^{24}$, $-OR^{25}$, $-SR^{25}$, $-NH(CH_2)_{1-4}N(R^{26})_2$, $-NHNHR^{26}$, $-N=NR^{27}$, $-NHC(O)NHNHR^{27}$, $-NHC(S)NHNHR^{27}$, $-C(O)NHNHR^{27}$, $-NR^{27}SO_2R^{28}$, $-SO_2NR^{27}R^{29}$, $-C(O)NR^{27}R^{29}$, $-CO_2R^{29}$, $-SO_2R^{29}$,

10



15

20

25

30

35

, $-P(O)H(OR^{29})$, $-P(O)(OR^{29})(OR^{30})$, $-P(O)(OR^{29})(NR^{29}R^{30})$ o $-NR^{5R6}$; R^{23} es alquilo de C_1-C_5 , $-(alquilo de C_0-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6)$, $-(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo)$, $-(alquilo de C_0-C_2)(arilo)$ o $-(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo)$, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; R^{24} es hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , $-(alquilo de C_1-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6)$, $-(alquilo de C_1-C_2)(heterociclo de C_3-C_6)$, $-(alquilo de C_0-C_2)(arilo)$ o $-(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo)$, en donde salvo por el hidrógeno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; R^{25} es hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , $-(alquilo de C_0-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6)$, $-(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo de C_3-C_6)$, $-(alquilo de C_0-C_2)(arilo)$ o $-(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo)$, en donde salvo por el hidrógeno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; R^{26} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , $-(alquilo de C_0-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6)$, $-(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo)$, $-(alquilo de C_0-C_2)(arilo)$ o $-(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo)$, en donde salvo por el hidrógeno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; R^{27} es hidrógeno o alquilo de C_1-C_6 opcionalmente sustituido; R^{28} es alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , $-(alquilo de C_0-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6)$, $-(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo de C_3-C_6)$, $-(alquilo de C_0-C_2)(arilo)$ o $-(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo)$, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; R^{29} es hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , $-(alquilo de C_0-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6)$, $-(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo de C_3-C_6)$, $-(alquilo de C_0-C_2)(arilo)$ o $-(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo)$, en donde salvo por el hidrógeno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; o R^{27} y R^{29} junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico; R^{30} es hidrógeno, alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , $-(alquilo de C_0-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6)$, $-(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo de C_3-C_6)$, $-(alquilo de C_0-C_2)(arilo)$ o $-(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo)$, en donde salvo por el hidrógeno, cada uno de los cuales puede ser opcionalmente sustituido; o R^{29} y R^{30} pueden estar unidos juntos para formar un anillo heterocíclico; y x es 1, 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado además porque: R^4 es un profármaco de fosfato estabilizado y R^{12} es CH_3 , CH_2F , CF_2H o CF_3 .

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque: R^4 es un fosforamidato y R^{12} es CH_3 , CH_2F , CF_2H o CF_3 .

5 17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque: Y es NR^1R^2 y R^1 es metilo y R^2 es hidrógeno o metilo.

18.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque R^{22} es F.

10 19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque: R^{22} es OR^{25} .

20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque: R^{22} es NR^5R^6 y R^6 es hidrógeno.

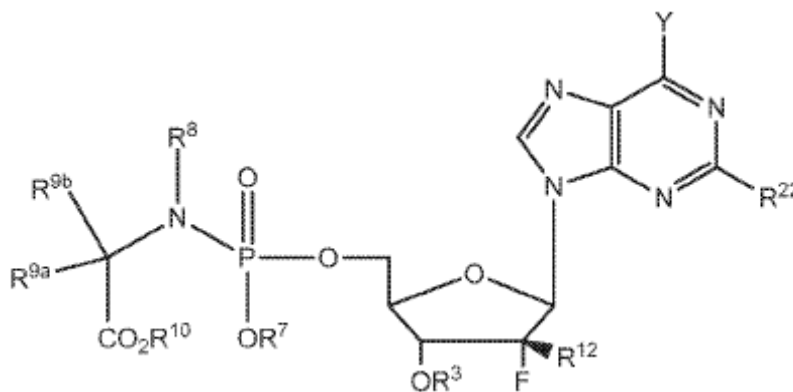
21.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque: R^{22} es NR^5R^6 .

15 22.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque: R^{22} se selecciona de Cl, Br, CN, N_3 , alquilo de C_1-C_6 , alquenilo de C_2-C_6 , alquinilo de C_2-C_6 , -(alquilo de C_1-C_2)(cicloalquilo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(heterociclo de C_3-C_6), -(alquilo de C_0-C_2)(arilo), -(alquilo de C_0-C_2)(heteroarilo); $-ONHC(=O)OR^{23}$, $-NHOR^{24}$, $-OR^{25}$ y $-SR^{25}$.

20 23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque: R^{22} es NR^5R^6 ; y R^5 y R^6 son hidrógeno.

24.- Un compuesto de fórmula III:

25



30

Fórmula III

caracterizado porque: R^7 es hidrógeno, alquilo de C_1-6 ; cicloalquilo de C_3-7 ; heteroarilo, heterocíclico o arilo, en donde el fenilo o el naftilo son opcionalmente sustituidos con alquilo de C_1-6 , alquenilo de C_2-6 , alquinilo de C_2-6 , alcoxi de C_1-6 , F, Cl, Br, I, nitro, ciano, haloalquilo de C_1-6 , $-(CH_2)_{1-6}COOH$, $-(CH_2)_{1-6}$

35

$\text{}^6\text{COO}$ alquilo de C_{1-6} , $-\text{N}(\text{R}^7)_2$, acilamino de C_{1-6} , NHSO_2 alquilo de C_{1-6} , $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2$, COR^7 y $-\text{SO}_2$ alquilo de C_{1-6} ; (R^7 es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6} ; $\text{R}^{7''}$ es $-\text{OR}^{11}$ o $-\text{N}(\text{R}^7)_2$); R^8 es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , o R^{9a} o R^{9b} y R^8 juntos son $(\text{CH}_2)_n$, a fin de formar un anillo cíclico que incluye los átomos de N y C adyacentes; en donde n es de 2 a 4; R^{9a} y R^{9b} (i) se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo de C_{1-6} , cicloalquilo, $-(\text{CH}_2)_c(\text{NR}^{9'})_2$, hidroxialquilo de C_{1-6} , $-\text{CH}_2\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{S}(\text{O})(\text{Me})$, $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, (1H-indol-3-il)metilo, (1H-imidazol-4-il)metilo, $-(\text{CH}_2)_c\text{COR}^{9''}$, arilo y aril(alquilo de C_{1-3})-, los grupos arilo pueden ser opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado de hidroxilo, alquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-6} , halógeno, nitro y ciano; (ii) R^{9a} y R^{9b} son ambos alquilo de C_{1-6} ; (iii) R^{9a} y R^{9b} son juntos $(\text{CH}_2)_r$ a fin de formar un anillo de espiro; (iv) R^{9a} es hidrógeno y R^{9b} y R^8 son juntos $(\text{CH}_2)_n$, a fin de formar un anillo cíclico que incluye los átomos de N y C adyacentes; (v) R^{9b} es hidrógeno y R^{9a} y R^8 son juntos $(\text{CH}_2)_n$, a fin de formar un anillo cíclico que incluye los átomos de N y C adyacentes, en donde c es de 1 a 6, n es de 2 a 4, r es de 2 a 5, y en donde $\text{R}^{9'}$ es independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6} y $\text{R}^{9''}$ es $-\text{OR}^{11}$ o $-\text{N}(\text{R}^{11'})_2$; (vi) R^{9a} es hidrógeno y R^{9b} es hidrógeno, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2Ph , CH_2 -indol-3-ilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, CH_2 -imidazol-4-ilo, CH_2OH , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2((4'\text{-OH})\text{-Ph})$, CH_2SH o cicloalquilo inferior; o (vii) R^{9a} es CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, CH_2Ph , CH_2 -indol-3-ilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, CH_2 -imidazol-4-ilo, CH_2OH , $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2((4'\text{-OH})\text{-Ph})$, CH_2SH o cicloalquilo inferior, y R^{9b} es hidrógeno; R^{10} es hidrógeno, alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido con un alcoxi, di(alquilo inferior)-amino o halógeno, haloalquilo de C_{1-6} , cicloalquilo de C_{3-7} , heterocicloalquilo, aminoacilo, arilo tal como fenilo, heteroarilo tal como piridinilo, arilo sustituido o heteroarilo sustituido; R^{11} es un alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquililo de C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo de C_{2-6} opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido que incluye, pero no está limitado a, $\text{C}(\text{O})(\text{alquilo de } \text{C}_{1-6})$; en donde Y, R^3 , R^{12} y R^{22} son como se definen en la reivindicación 14; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque: Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es hidrógeno y R^{12} es CH_3 .

30 26.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque: Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es metilo y R^{12} es CH_3 .

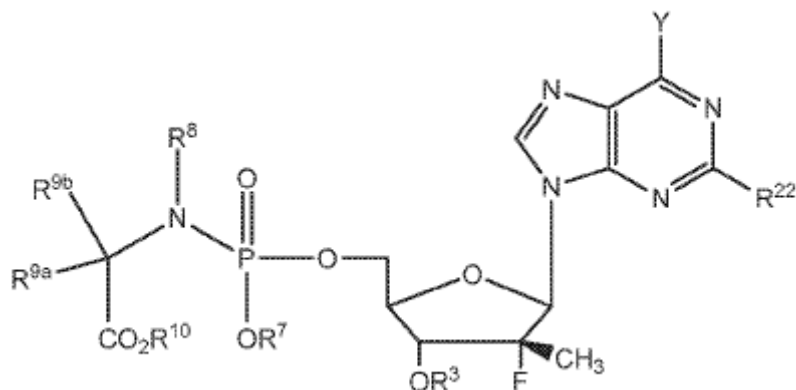
27.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque: Y es NR^1R^2 , R^1 es metilo, R^2 es ciclopropilo, R^3 es hidrógeno, R^7 es fenilo, R^8 es hidrógeno, R^{9a} es hidrógeno, R^{9b} es metilo, R^{10} es isopropilo y R^{12} es CH_3 .

28.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado además porque: Y es NR^1R^2 , R^1 es CH_3 , R^{12} es CH_3 y R^{22} es F.

29.- Un compuesto de fórmula IV:

5

10



Fórmula IV

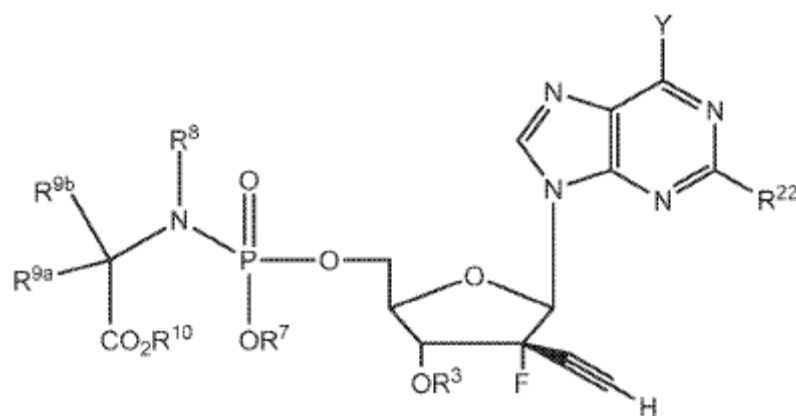
caracterizado porque las variables Y, R^3 , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} y R^{22} se definen en la reivindicación 24; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

30.- Un compuesto de fórmula V:

20

25

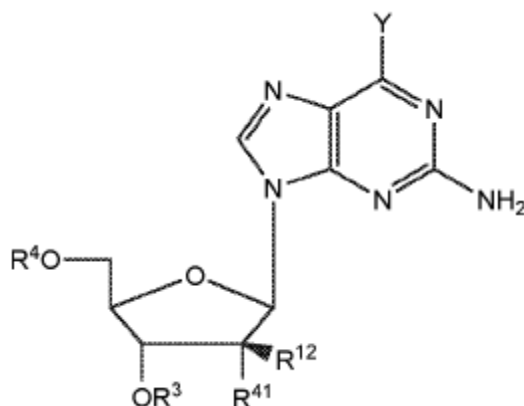


Fórmula V

caracterizado porque las variables Y, R^3 , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} y R^{22} se definen en la reivindicación 24; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

31.- Un compuesto de fórmula VI:

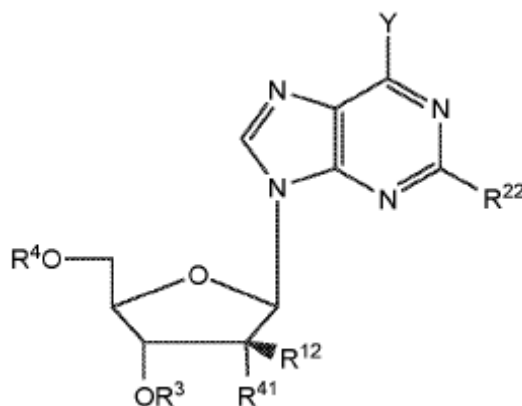
30



Fórmula VI

caracterizado porque: Y, R³, R⁴ y R¹² se definen en la reivindicación 24; R⁴¹ es F, Cl, OR³, N₃, NH₂ o CN; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

32.- Un compuesto de fórmula VII:



Fórmula VII

caracterizado porque: Y, R³, R⁴, R¹² y R⁴¹ se definen en las reivindicaciones 1, 24 y 31; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

33.- Una composición farmacéutica útil en el tratamiento de HCV en un hospedero, que comprende una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

34.- Una composición farmacéutica útil en el tratamiento de HCV en un hospedero, que comprende una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35.- Una composición farmacéutica útil en el tratamiento de HCV en un hospedero, que comprende una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 36.- Una composición farmacéutica útil en el tratamiento de HCV en un hospedero, que comprende una cantidad efectiva del compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 24 o 29 a 32 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

37.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 33, caracterizada además porque la composición es adecuada para suministro oral.

10 38.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 34, caracterizada además porque la composición es adecuada para suministro oral.

39.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 35, caracterizada además porque la composición es adecuada para suministro oral.

40.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 36, caracterizada además porque la composición es adecuada para suministro oral.

15 41.- El uso de un compuesto de la reivindicación 1, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para preparar un medicamento para el tratamiento de una infección de hepatitis C o una condición que resulta de una infección de hepatitis C, en un hospedero en necesidad del mismo.

20 42.- El uso de un compuesto de la reivindicación 9, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para preparar un medicamento para el tratamiento de una infección de hepatitis C o una condición que resulta de una infección de hepatitis C, en un hospedero en necesidad del mismo.

25 43.- El uso de un compuesto de la reivindicación 14, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para preparar un medicamento para el tratamiento de una infección de hepatitis C o una condición que resulta de una infección de hepatitis C, en un hospedero en necesidad del mismo.

30 44.- El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 24 o 29 a 32, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para preparar un medicamento para el tratamiento de una infección de hepatitis C o una condición que resulta de una infección de hepatitis C, en un hospedero en necesidad del mismo.

45.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 41, en donde el medicamento está adaptado para ser administrable por vía transdérmica.

46.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 41, en donde el medicamento está adaptado para ser administrable por medio de liberación controlada.

47.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 41, en donde el medicamento está adaptado para ser administrable por vía intravenosa.

48.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 41, en donde la condición que resulta de una infección de hepatitis C es una condición positiva para anticuerpos y positiva para antígenos, inflamación crónica del hígado de base viral, cáncer de hígado que resulta de hepatitis C avanzada, cirrosis o fatiga.

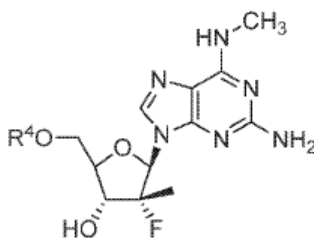
49.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 41, en donde el medicamento está adaptado para ser adicionalmente administrable en combinación con otro agente anti-HCV.

50.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 49, en donde el agente anti-HCV adicional se selecciona del grupo que consiste de un inhibidor de proteasa; un inhibidor de NS5A; otro inhibidor de la polimerasa NS5B; un inhibidor no de sustrato (alostérico); interferón alfa-2a, el cual puede ser pegilado; ribavirina; un inhibidor de helicasa; un oligodesoxinucleótido antisentido (S-ODN); un aptámero; una ribozima resistente a nucleasa; ARNi; un anticuerpo para el HCV; un anticuerpo parcial para el HCV; y un anticuerpo de dominio para el HCV.

51.- El uso como el que se reclama en la reivindicación 50, en donde el inhibidor de proteasa se selecciona del grupo que consiste de telaprevir, boceprevir, simeprevir y paritaprevir.

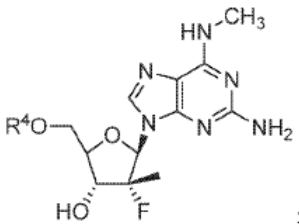
52.- El uso como el que se reclama en las reivindicaciones 41 a 51, en donde el hospedero es un humano.

53.- Un compuesto de fórmula:



caracterizado porque R^4 es un profármaco de fosfato estabilizado o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

54.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto:

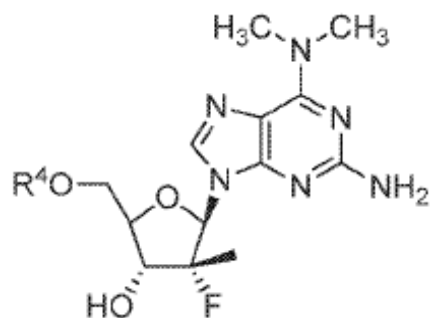


en donde R^4 es un profármaco de fosfato estabilizado; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55.- Un compuesto de fórmula:

5

10

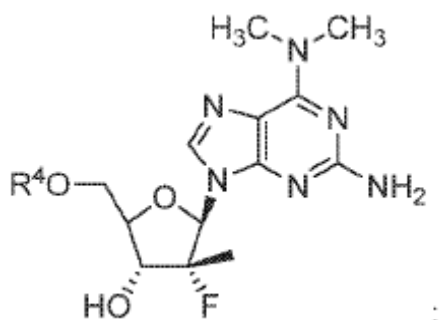


caracterizado porque R^4 es un profármaco de fosfato estabilizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

56.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto:

15

20



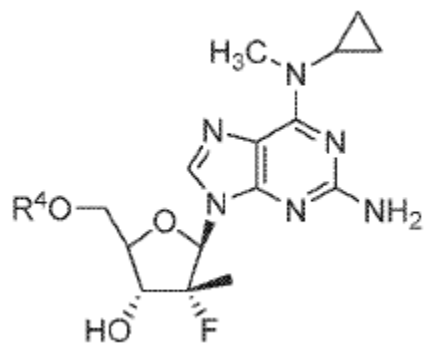
en donde R^4 es un profármaco de fosfato estabilizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

57.- Un compuesto de estructura:

30

35

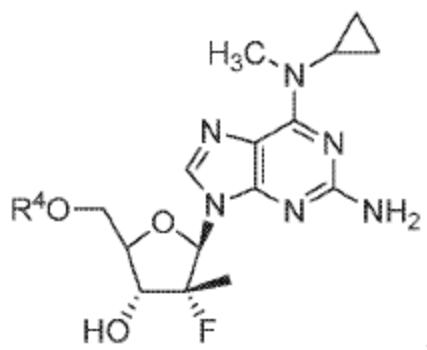


caracterizado porque R^4 es un profármaco de fosfato estabilizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

58.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto:

5

10

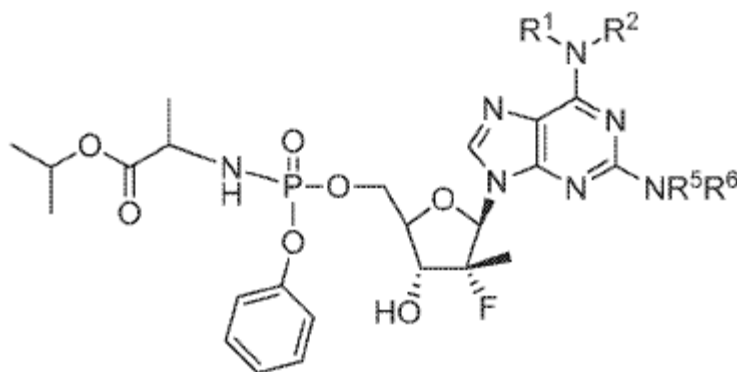


en donde R^4 es un profármaco de fosfato estabilizado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

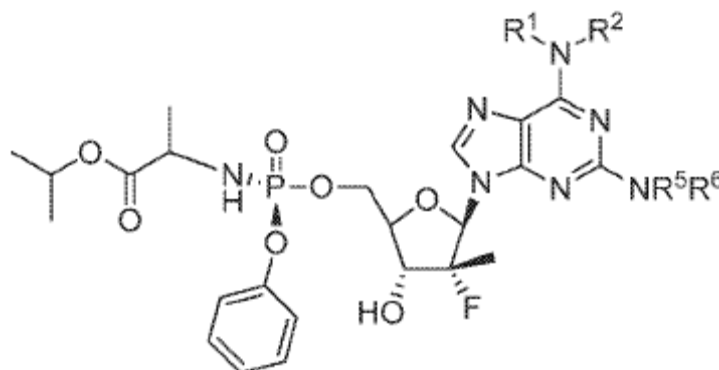
59.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

20



25

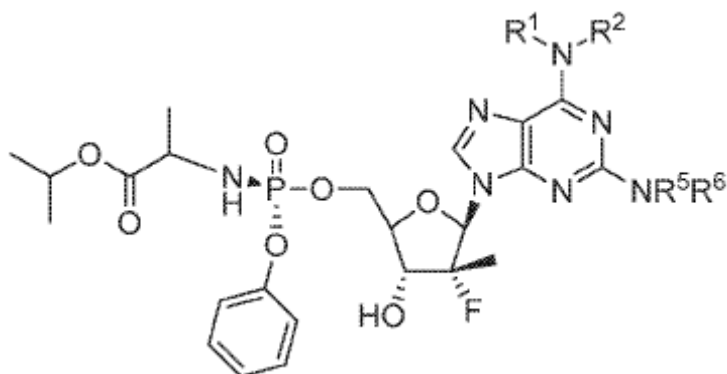
30



35

y

5

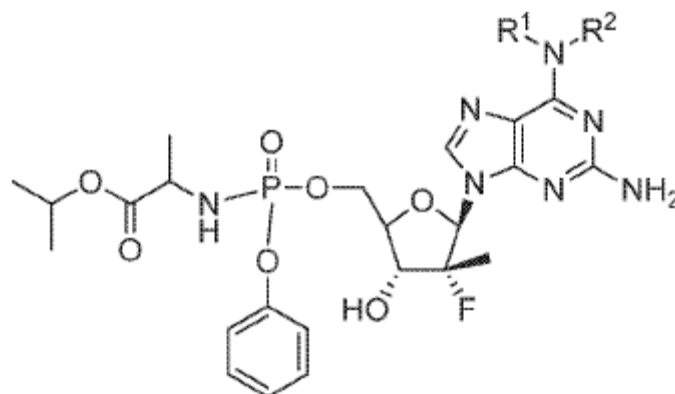


10

en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; caracterizado porque R¹, R², R⁵ y R⁶ son como se definen en la reivindicación 14; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto:

15



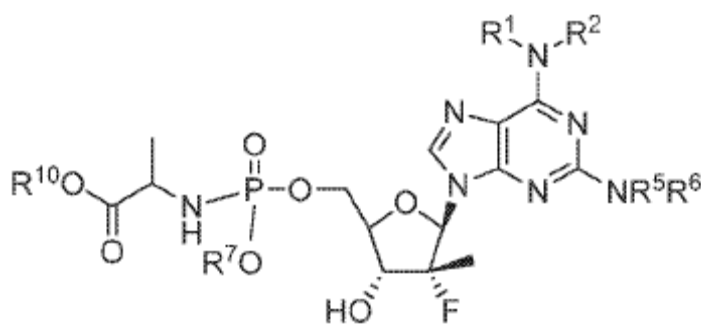
20

en donde R¹ y R² son como se definen en la reivindicación 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

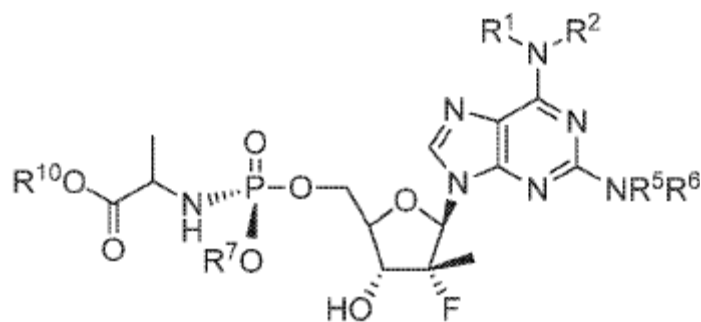
25

61.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

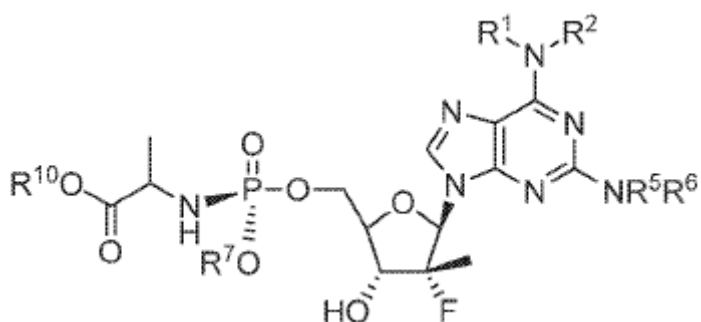
30



35

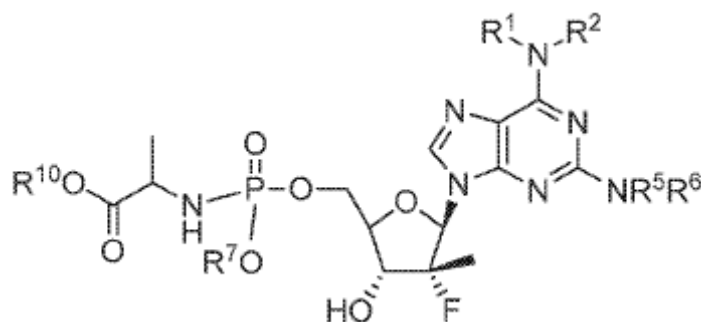


y



caracterizado porque R^1 , R^2 , R^5 y R^6 son como se definen en la reivindicación 14; en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

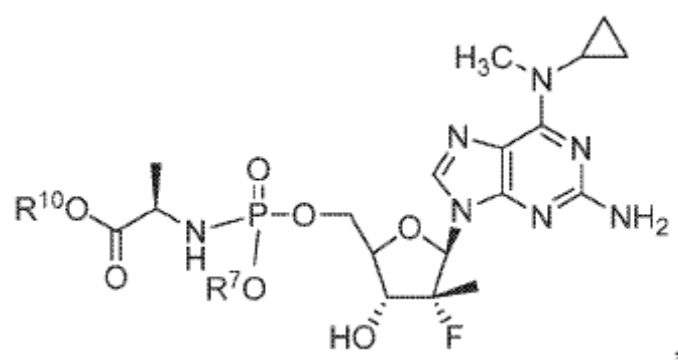
62.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto:



en donde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 y R^{10} son como se definen en las reivindicaciones 9 y 14; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

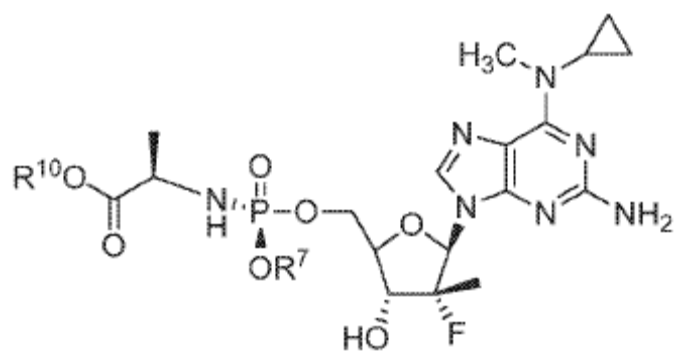
63.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

5



10

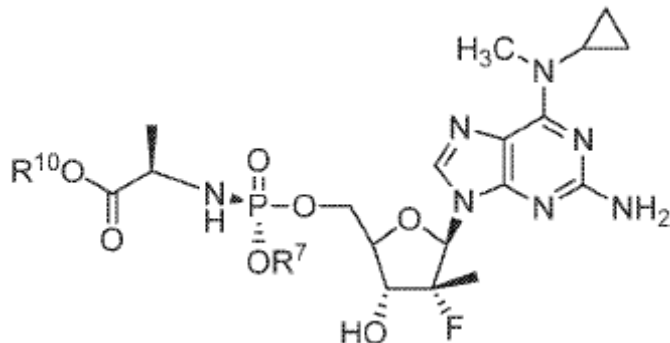
15



20

y

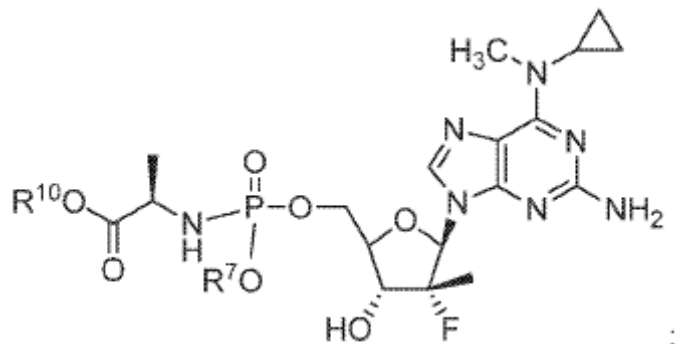
5



10 caracterizado porque R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

64.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la estructura:

15



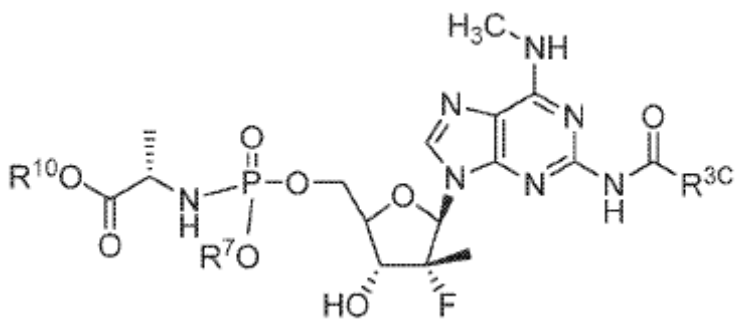
20

en donde R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

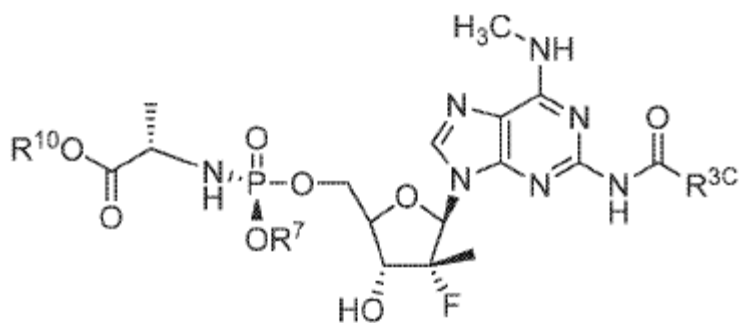
25

65.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

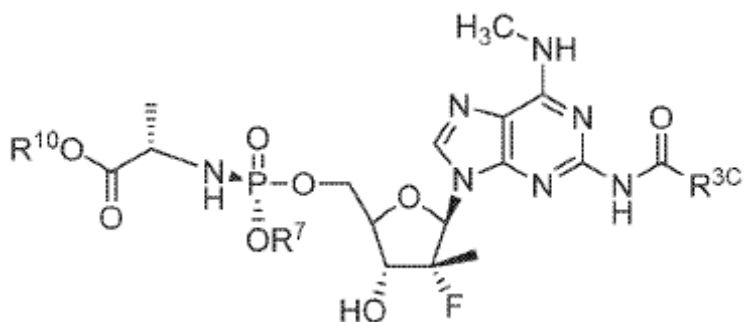
30



35

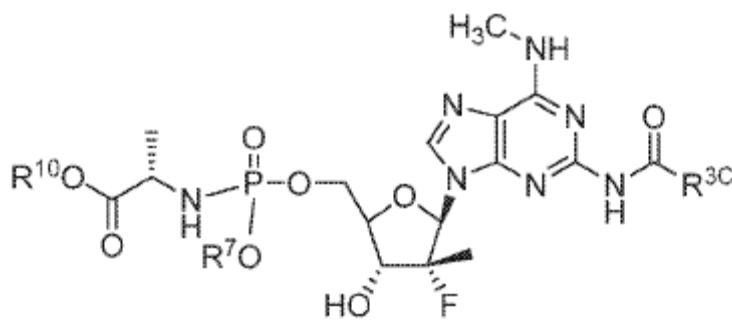


y



caracterizado porque $\text{R}^{3\text{C}}$, R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9; en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

66.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la estructura:

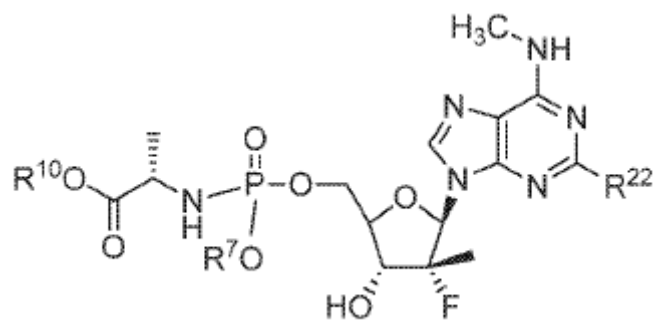


;

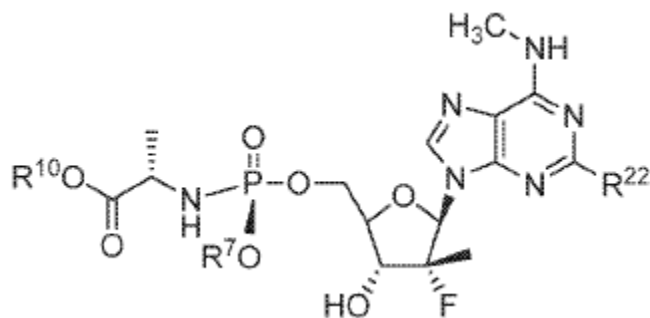
en donde $\text{R}^{3\text{C}}$, R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

67.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

5



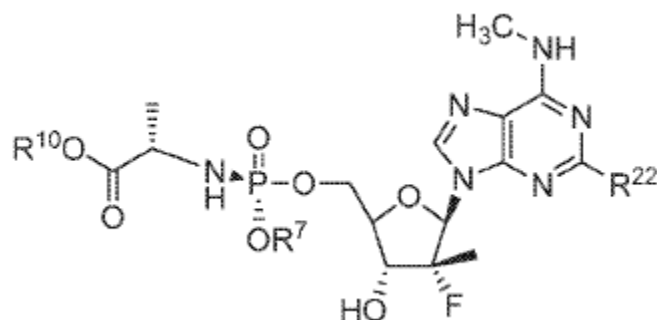
10



15

y

20



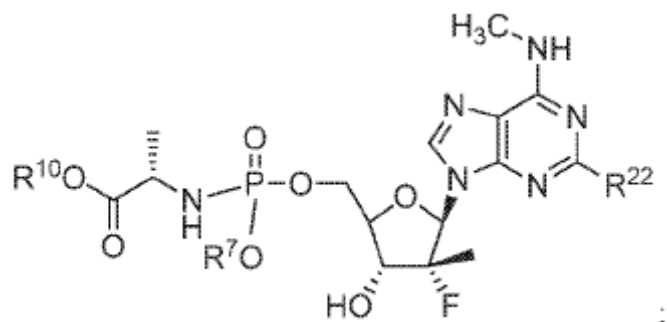
25

caracterizado porque R^{22} se selecciona de F y OR^{25} ; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

68.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto:

30

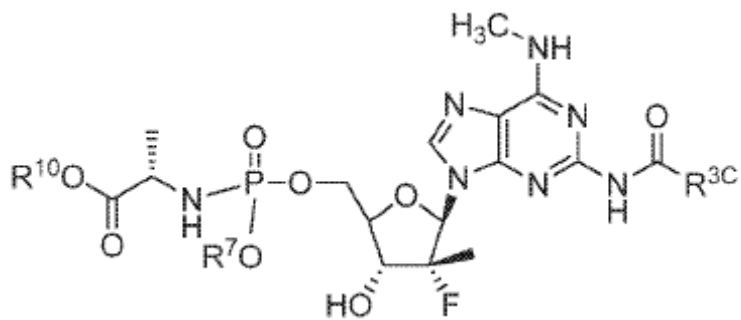
5



10 en donde: R^{22} se selecciona de F y OR^{25} ; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

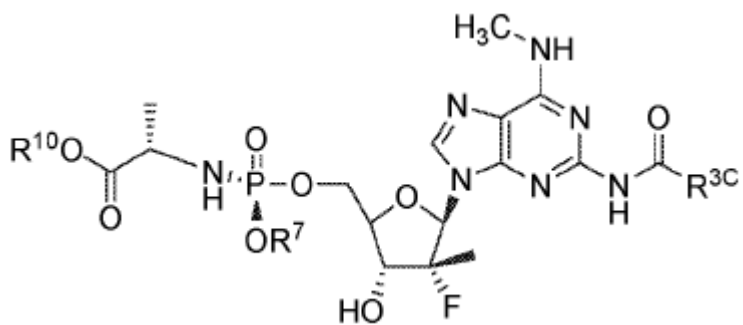
69.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

15



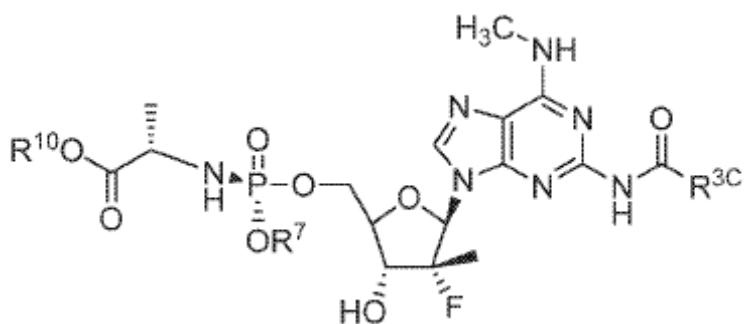
20

25



y

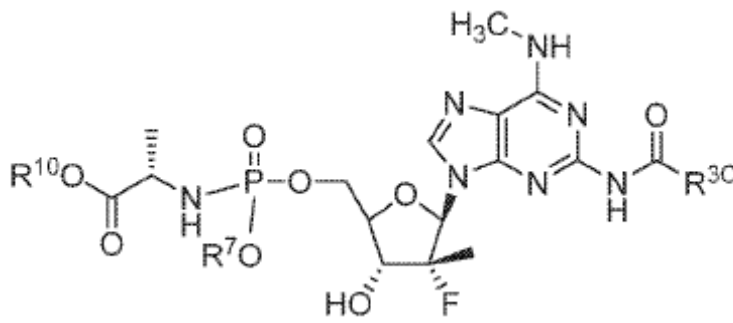
30



35

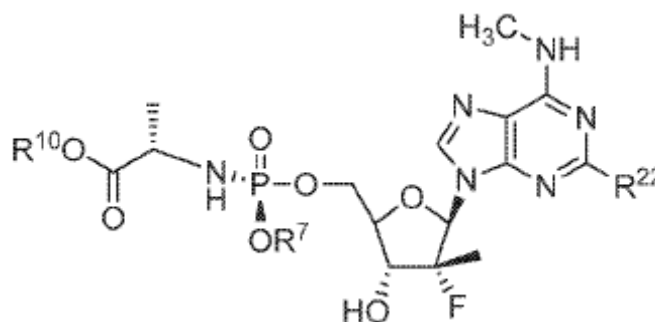
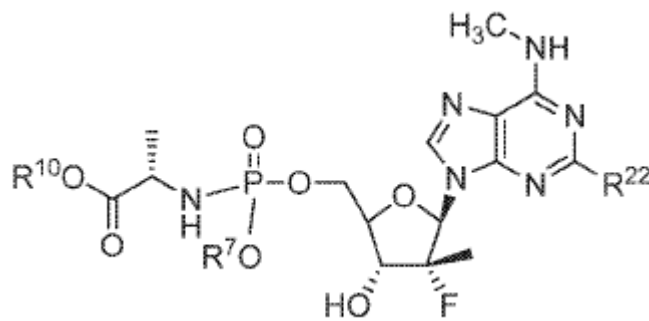
caracterizado porque: R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9, y en donde R^{3C} se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, -(cicloalquilo)(C_0-C_2), -(heterociclo)(C_0-C_2), -(arilo)(C_0-C_2), -(heteroarilo)(C_0-C_2) y -O-alquilo en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente

70.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto:



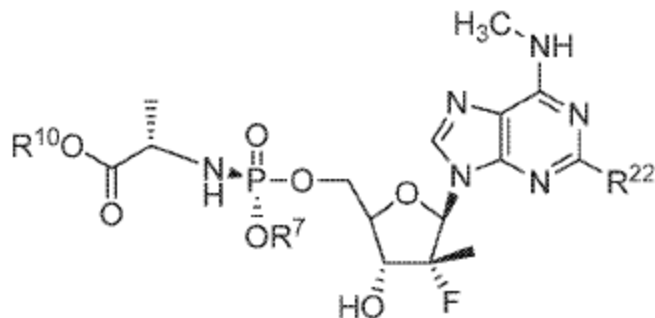
en donde R^{3C} , R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

71.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:



y

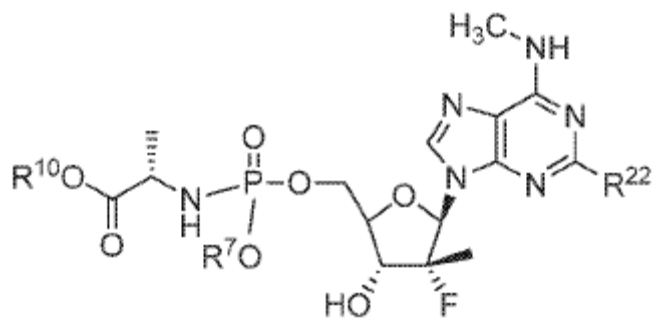
5



10 caracterizado porque: R^{22} se selecciona de F, OR^{25} , N_3 o CN; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

72.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto:

15

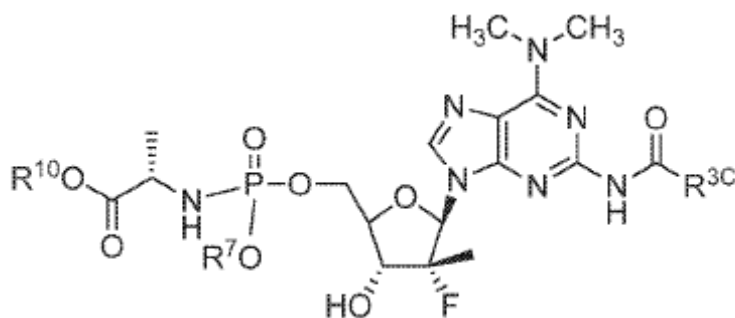


20

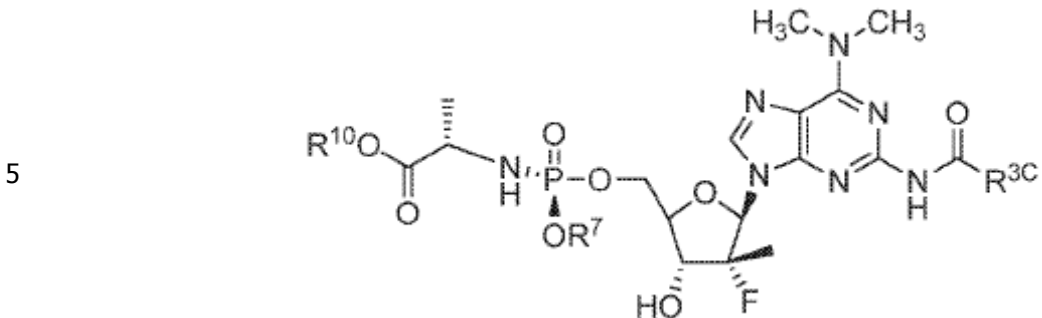
en donde: R^{22} se selecciona de F, OR^{25} , N_3 o CN; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

73.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

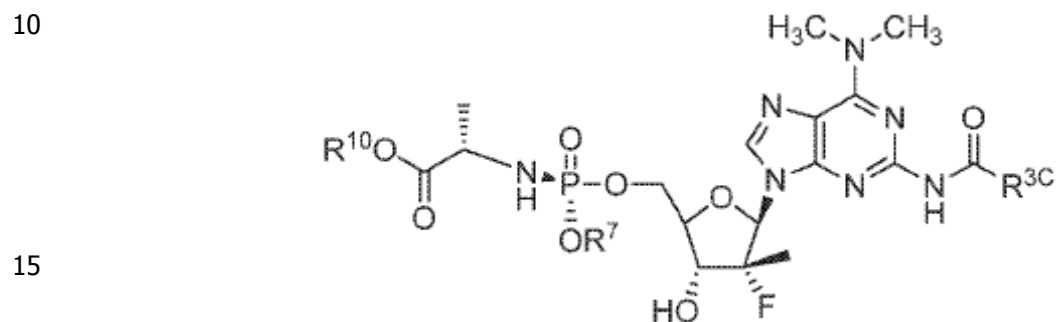
25



30

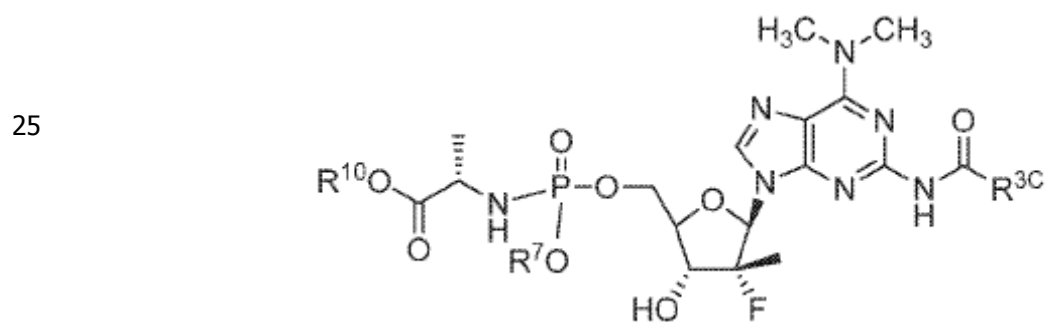


y



caracterizado porque: R^{3C} , R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9; en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

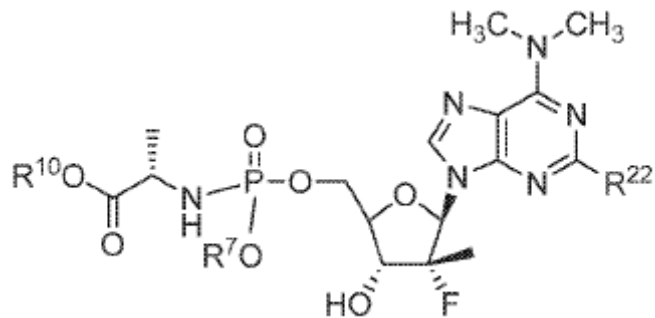
74.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto:



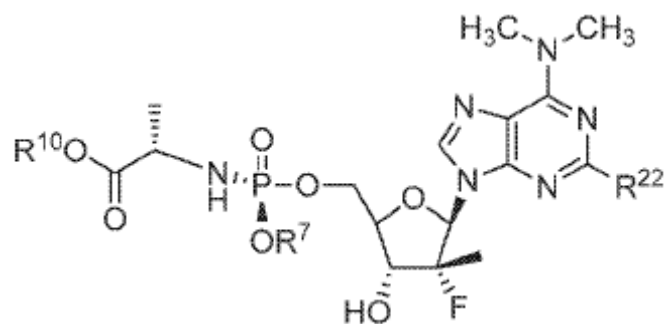
30 en donde: R^{3C} , R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

75.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

5



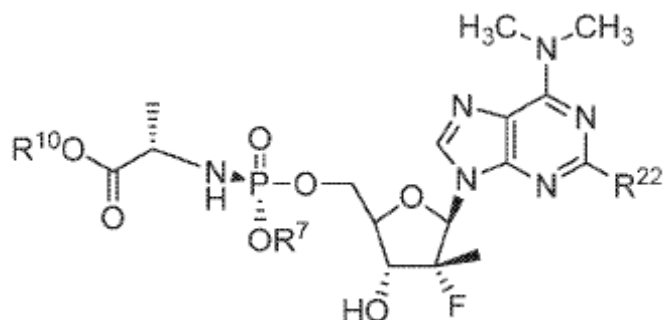
10



15

y

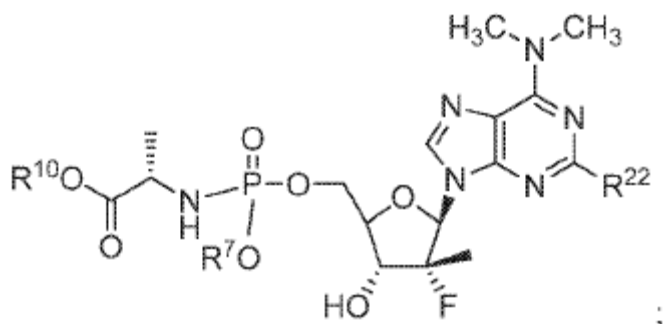
20



25 caracterizado porque: R^{22} se selecciona de F, OR^{25} , N_3 o CN; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

76.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la estructura:

5

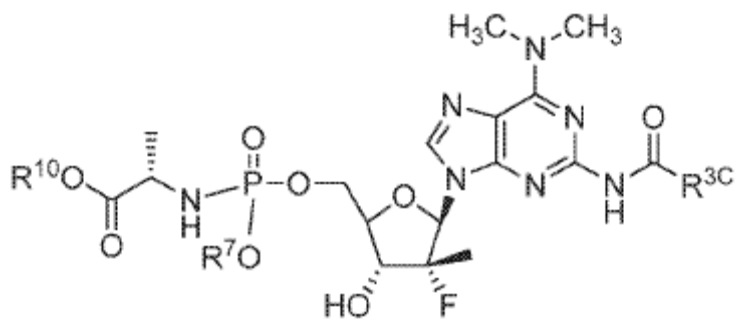


10

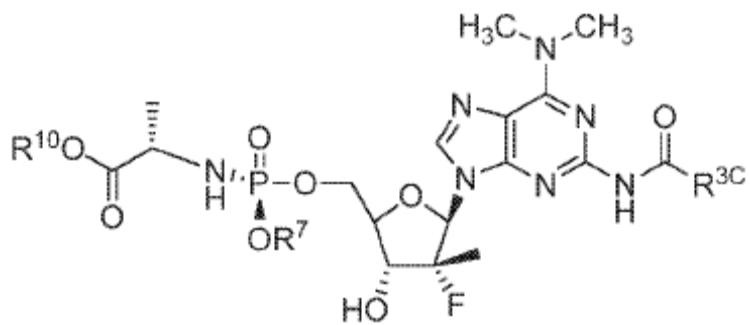
en donde: R^{22} se selecciona de F, OR^{25} , N_3 o CN; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

77.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

15



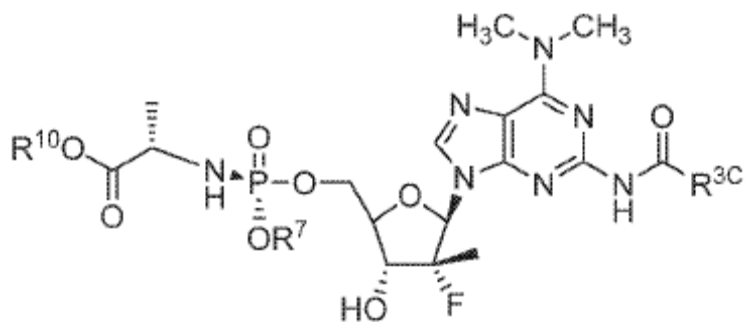
20



25

y

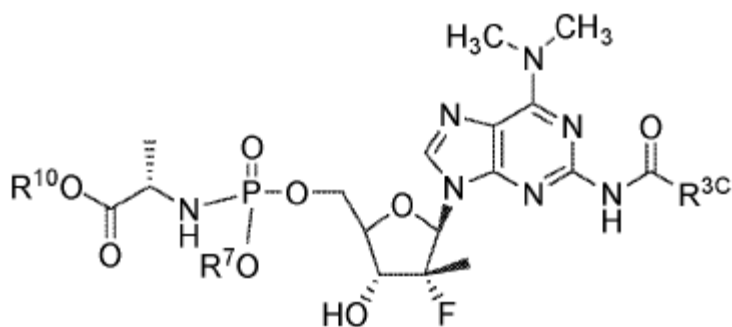
30



35

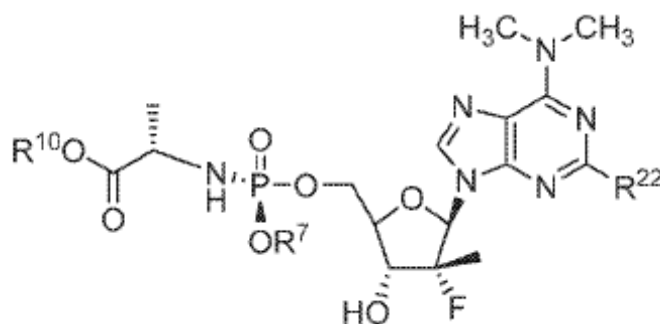
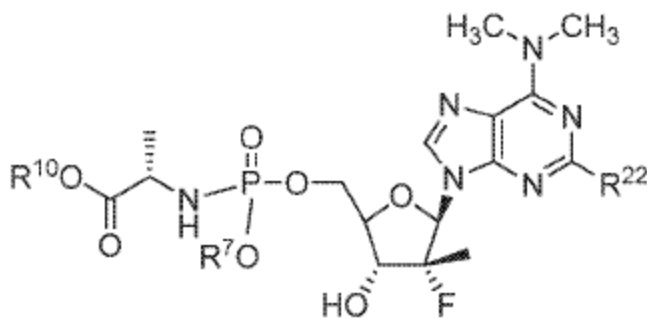
caracterizado porque: R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9, y R^{3C} es alquilo, alqueno, alquino, -(cicloalquilo)(C_0-C_2), -(heterociclo)(C_0-C_2), -(arilo)(C_0-C_2), -(heteroarilo)(C_0-C_2) y -O-alquilo, en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

78.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la estructura:



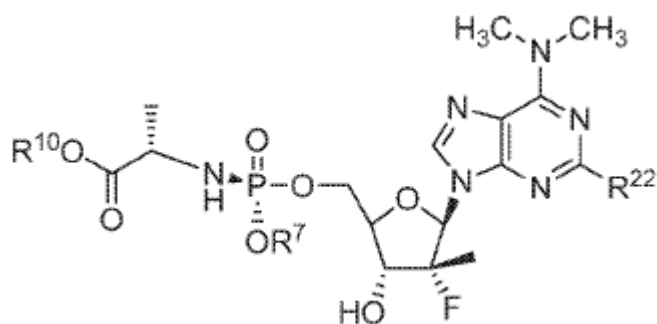
en donde: R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9; y R^{3C} es alquilo, alqueno, alquino, -(cicloalquilo)(C_0-C_2), -(heterociclo)(C_0-C_2), -(arilo)(C_0-C_2), -(heteroarilo)(C_0-C_2) y -O-alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

79.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:



y

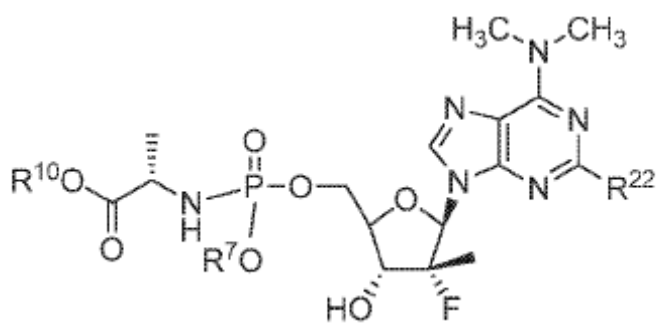
5



10 caracterizado porque: R^{22} se selecciona de F y OR^{25} ; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

80.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto:

15

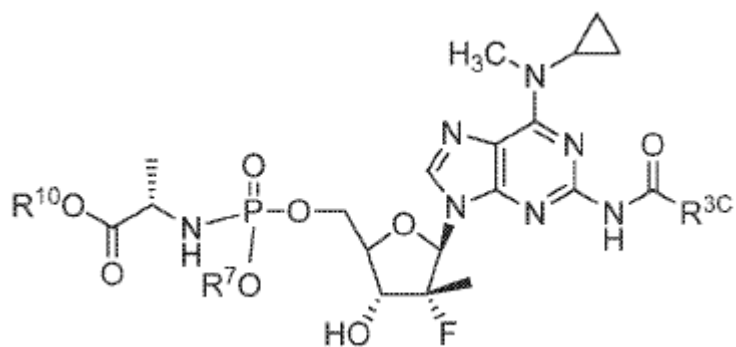


20

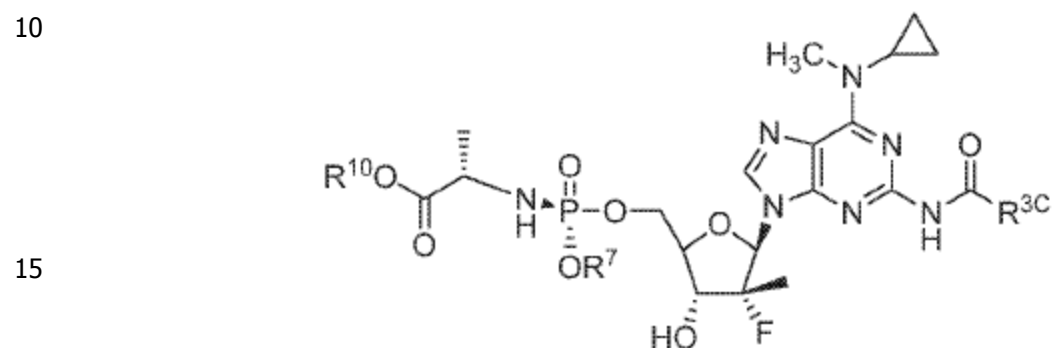
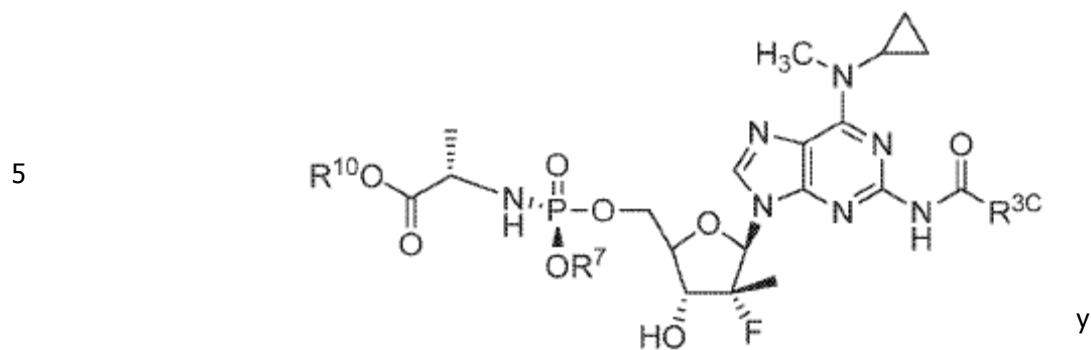
en donde: R^{22} se selecciona de F y OR^{25} ; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

81.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

25



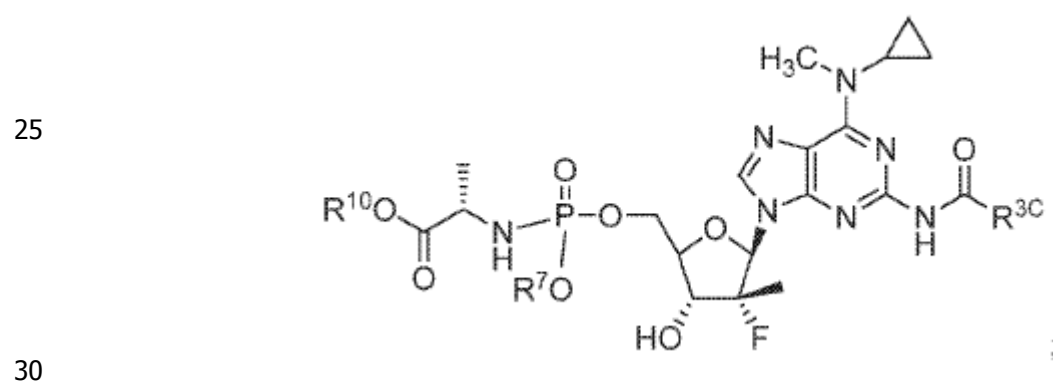
30



caracterizado porque: R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9; y R^{3C} es alquilo, alquenilo, alquinilo, -(cicloalquilo)(C_0-C_2), -(heterociclo)(C_0-C_2), -(arilo)(C_0-C_2), -(heteroarilo)(C_0-C_2) y -O-alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

82.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto:

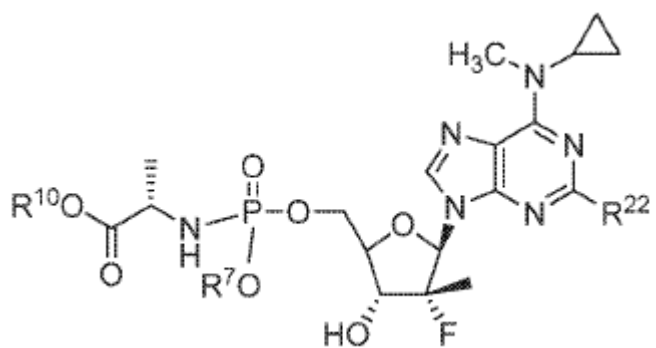


en donde: R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9, y R^{3C} es alquilo, alquenilo, alquinilo, -(cicloalquilo)(C_0-C_2), -(heterociclo)(C_0-C_2), -(arilo)(C_0-C_2), -(heteroarilo)(C_0-C_2) y -O-alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

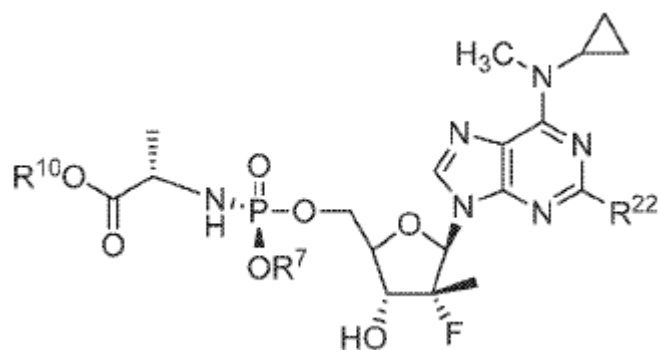
35

83.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

5



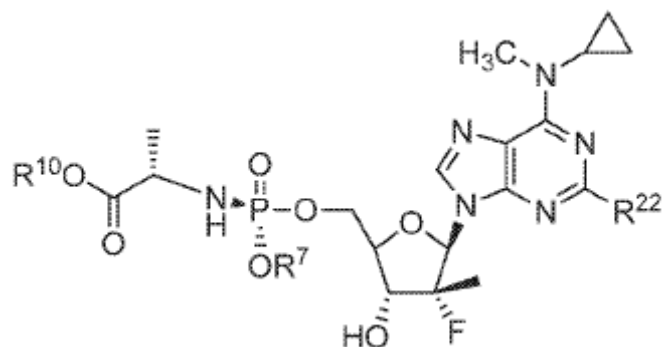
10



15

y

20



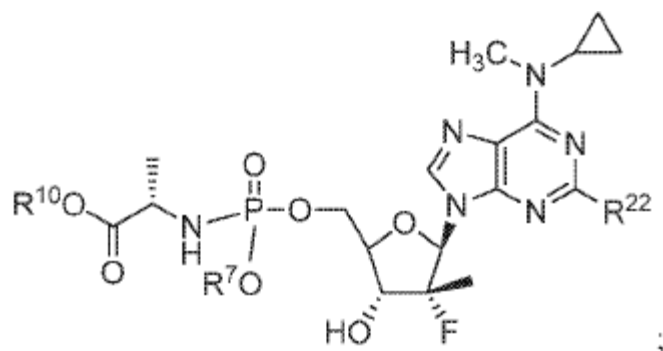
25

caracterizado porque: R^{22} se selecciona de F y OR^{25} ; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

84.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto:

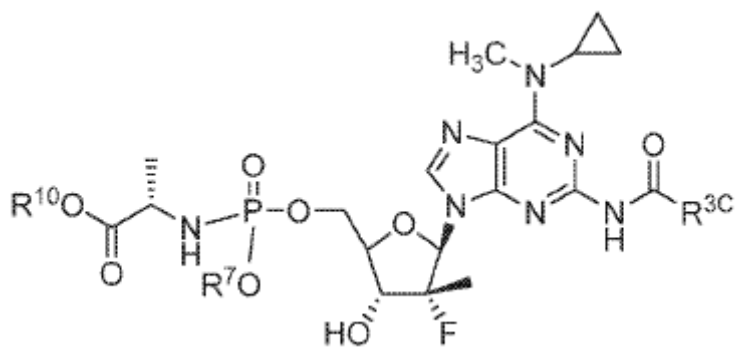
5



10 en donde: R^{22} se selecciona de F y OR^{25} ; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

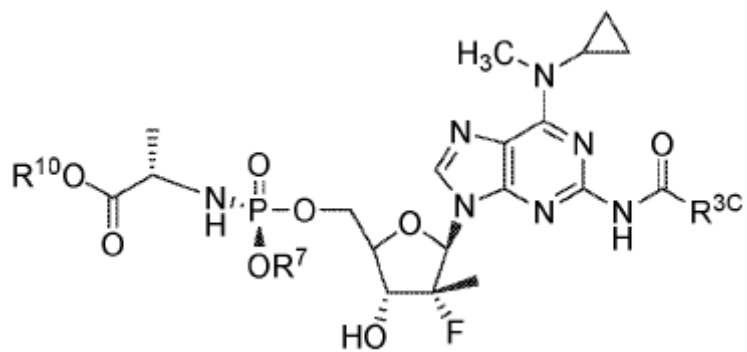
85.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

15



20

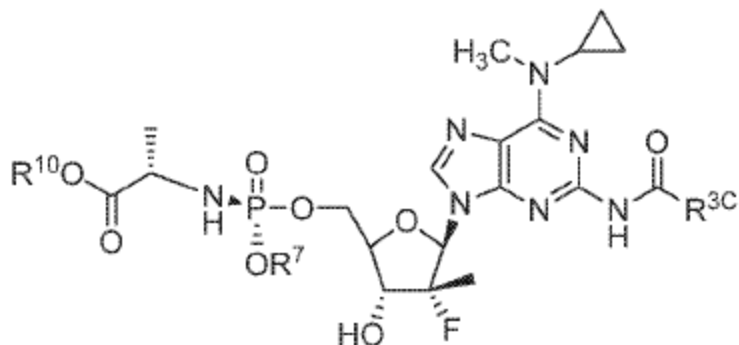
25



30

y

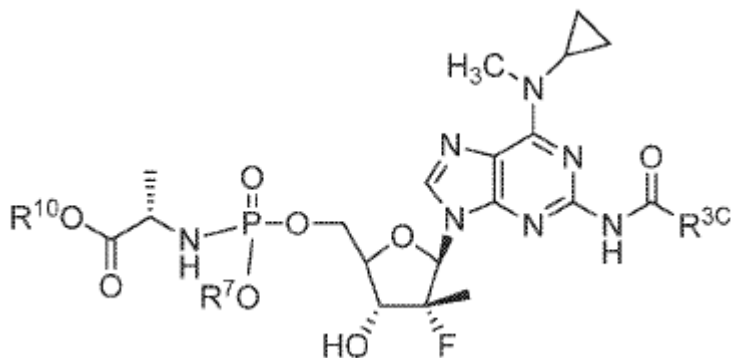
5



10 caracterizado porque: R^{3C} , R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9; en la forma de un enantiómero S de fósforo aislado.

86.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto:

15

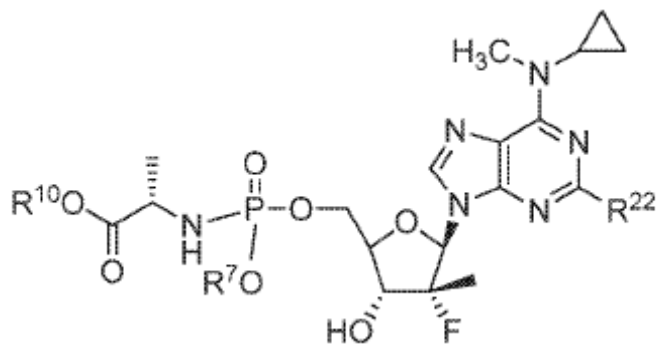


20

en donde: R^{3C} , R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

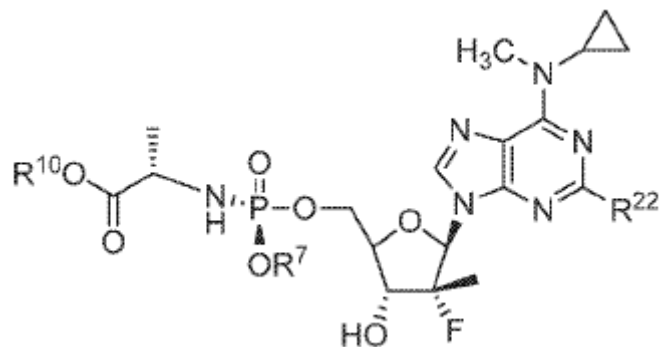
87.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

25

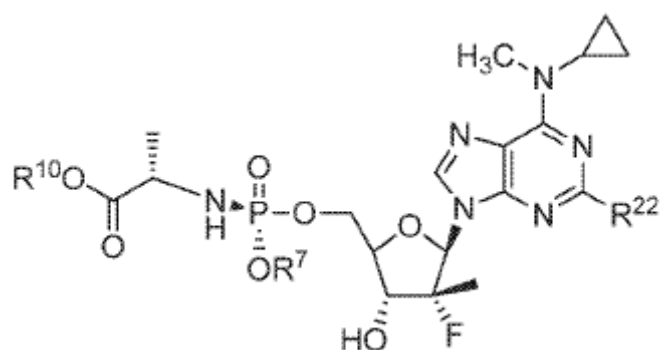


30

35

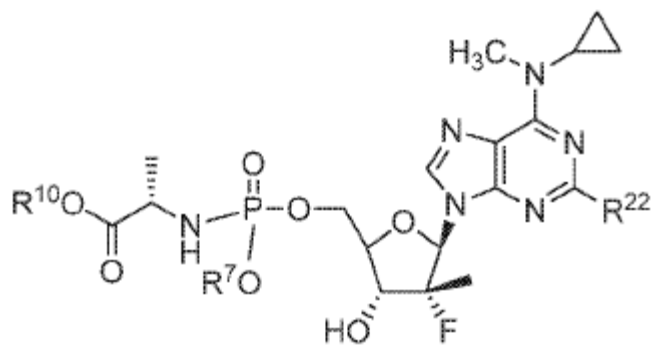


y



caracterizado porque: R^{22} se selecciona de F, OR^{25} , N_3 o CN; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; en la forma de un enantiómero S de fósforo aislado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

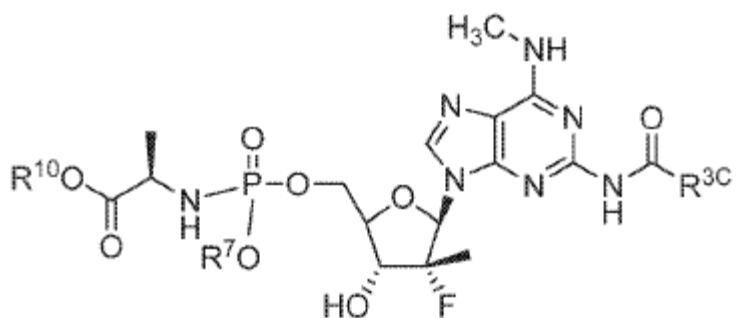
88.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la estructura:



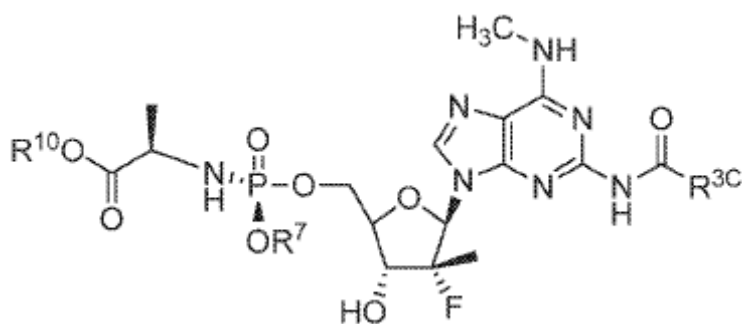
en donde: R^{22} se selecciona de F, OR^{25} , N_3 o CN; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

89.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

5



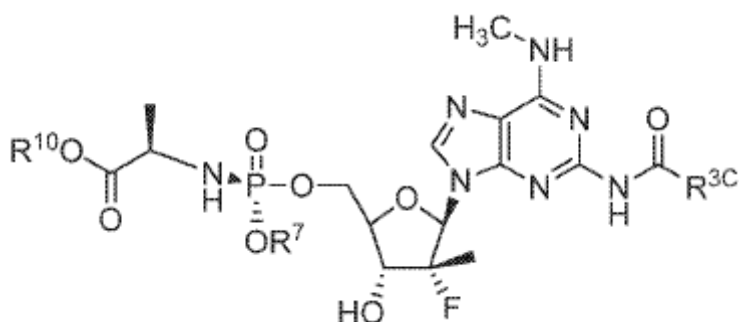
10



15

y

20

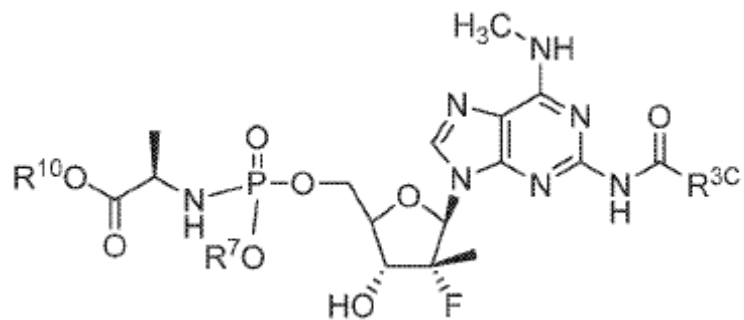


25 caracterizado porque: R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9, y R^{3C} se selecciona de alquilo, alquenilo, alquinilo, -(cicloalquilo)(C_0-C_2), -(heterociclo)(C_0-C_2), -(arilo)(C_0-C_2), -(heteroarilo)(C_0-C_2) y -O-alquilo en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

90.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la estructura:

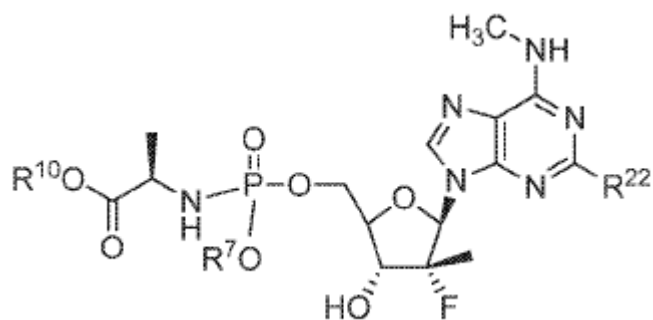
5



10 en donde: R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9, y R^{3C} es alquilo, alquenilo, alquinilo, - (cicloalquilo)(C₀-C₂), -(heterociclo)(C₀-C₂), -(arilo)(C₀-C₂), -(heteroarilo)(C₀-C₂) y -O-alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

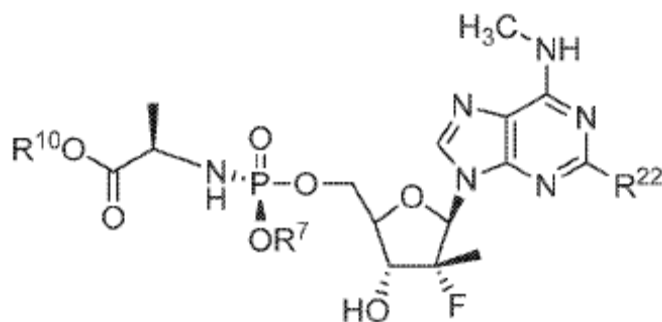
91.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

15



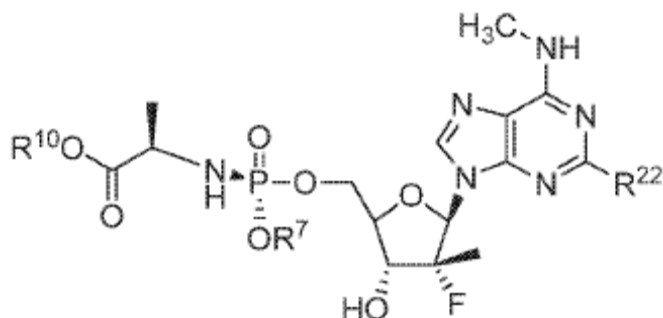
20

25



y

5

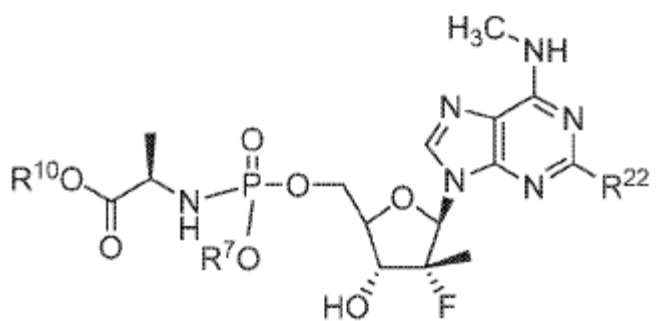


10

caracterizado porque: R^{22} se selecciona de F y OR^{25} ; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

92.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la estructura:

15

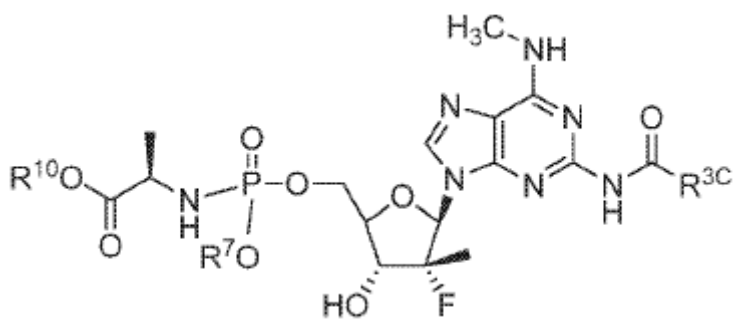


20

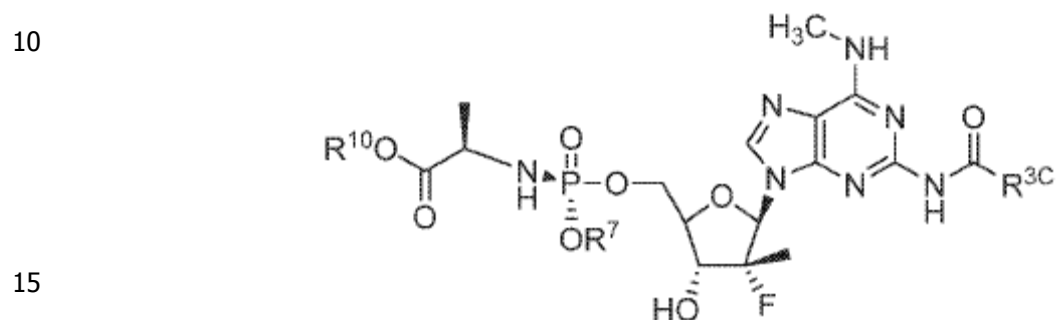
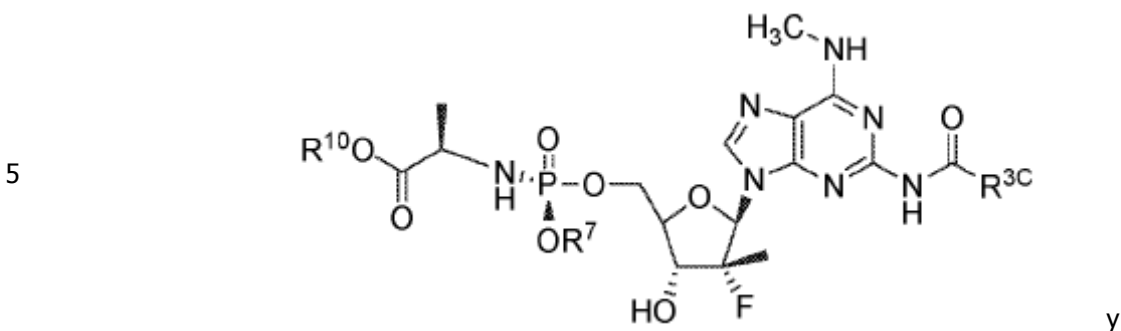
en donde: R^{22} se selecciona de F, OR^{25} , N_3 o CN ; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

93.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

25

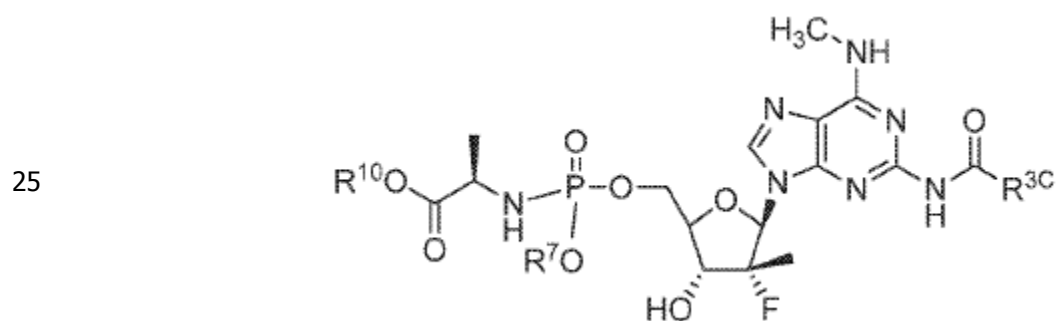


30



caracterizado porque: R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9, y R^{3C} está en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

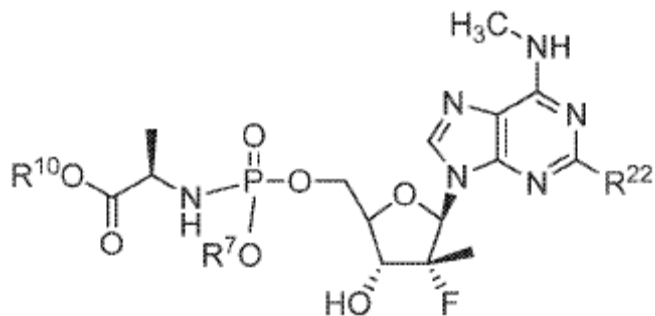
20 94.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto:



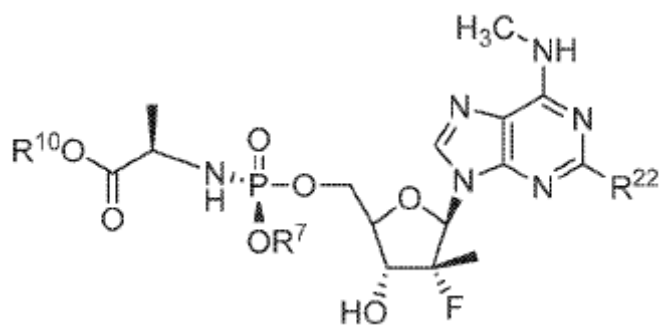
30 en donde: R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9, y R^{3C} es alquilo, alquenilo, alquinilo, - (cicloalquilo)(C_0-C_2), -(heterociclo)(C_0-C_2), -(arilo)(C_0-C_2), -(heteroarilo)(C_0-C_2) y -O-alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

95.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

5

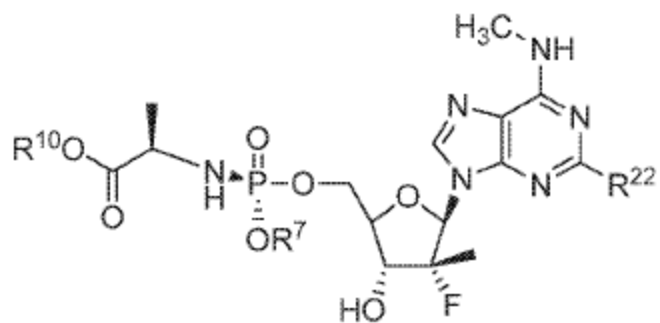


10



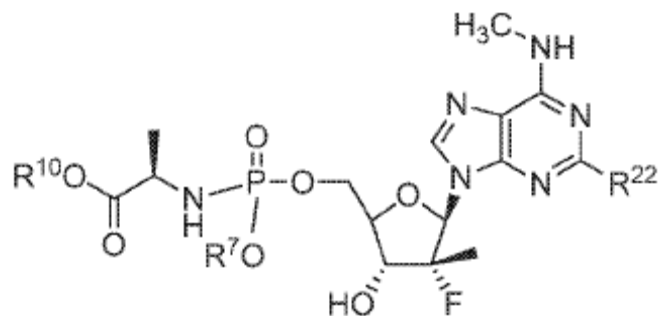
15

20



25 caracterizado porque: R^{22} se selecciona de F, OR^{25} , N_3 o CN; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

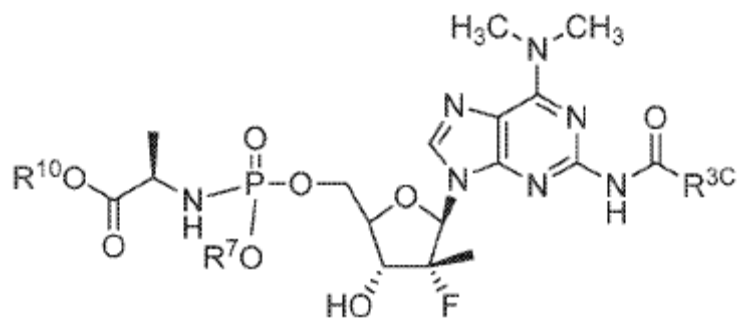
96.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el compuesto:



5

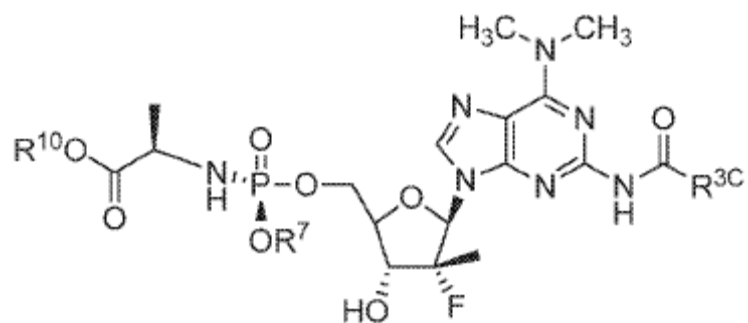
en donde: R^{22} se selecciona de F y OR^{25} ; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; o una sal
 10 farmacéuticamente aceptable del mismo.

97.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:



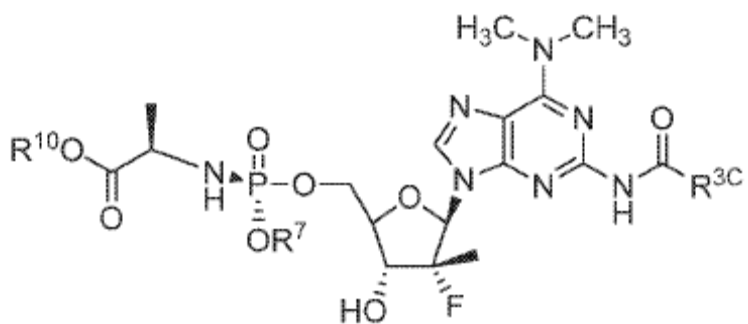
15

20



25

y

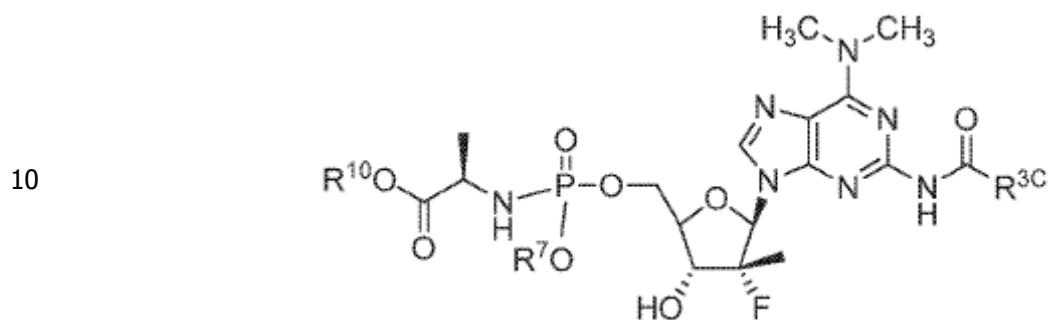


30

35

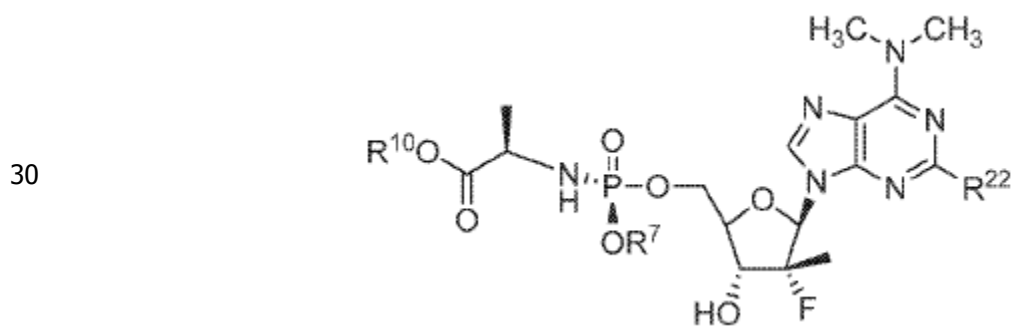
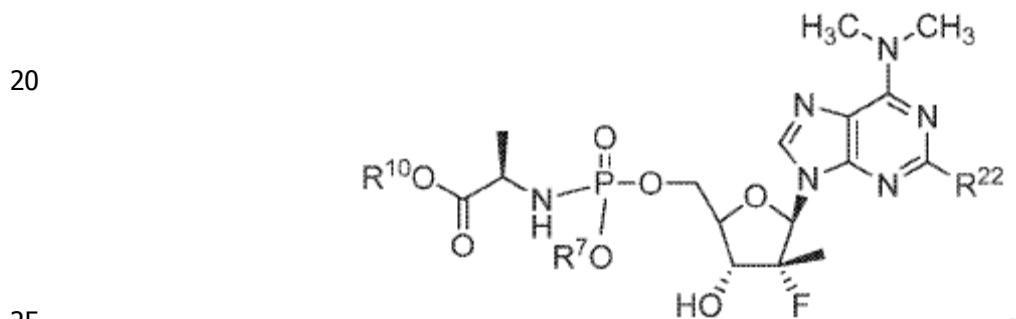
caracterizado porque: R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9, y R^{3C} es alquilo, alquenilo, alquinilo, -(cicloalquilo)(C_0-C_2), -(heterociclo)(C_0-C_2), -(arilo)(C_0-C_2), -(heteroarilo)(C_0-C_2) y -O-alquilo, en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 98.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la estructura:

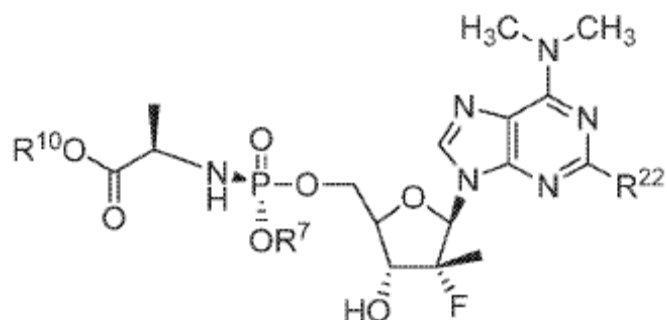


en donde: R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9, y R^{3C} es alquilo, alquenilo, alquinilo, -
15 -(cicloalquilo)(C_0-C_2), -(heterociclo)(C_0-C_2), -(arilo)(C_0-C_2), -(heteroarilo)(C_0-C_2) y -O-alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

99.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:



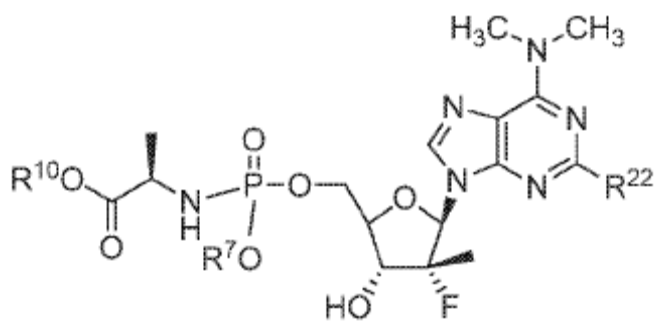
5



10 caracterizado porque: R^{22} se selecciona de F y OR^{25} ; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; en la
 10 forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero
 designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

100.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la estructura:

15

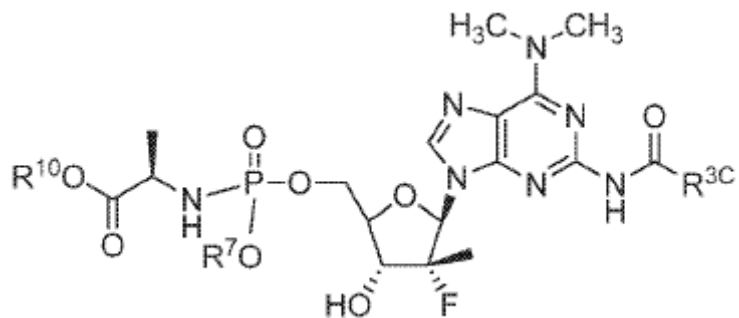


20

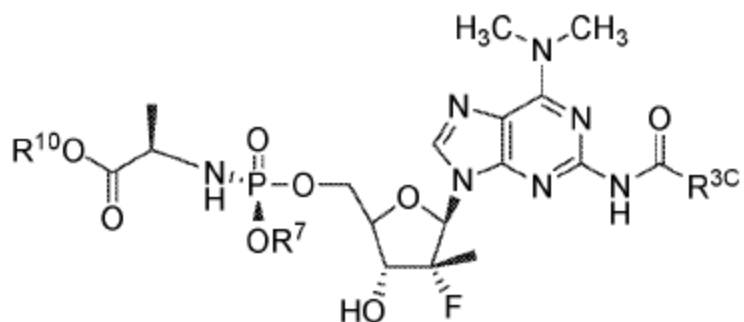
en donde: R^{22} se selecciona de F y OR^{25} ; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo.

101.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

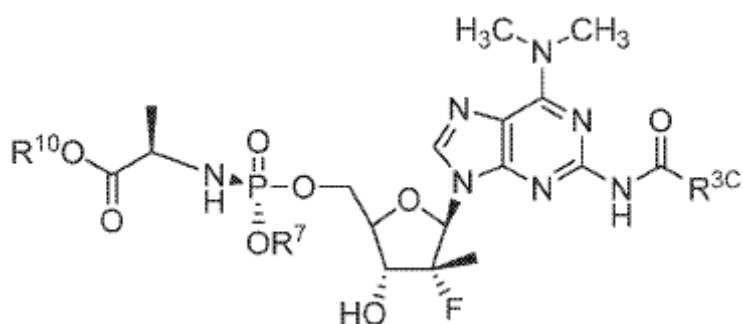
25



30

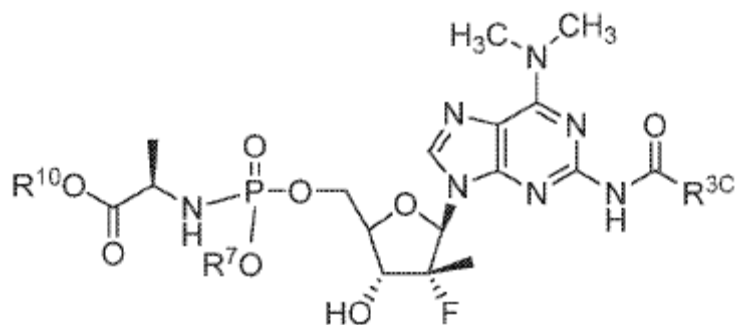


y



caracterizado porque: R⁷ y R¹⁰ se definen en las reivindicaciones 1 y 9; y R^{3C} es alquilo, alquenilo, alquinilo, -(cicloalquilo)(C₀-C₂), -(heterociclo)(C₀-C₂), -(arilo)(C₀-C₂), -(heteroarilo)(C₀-C₂), y -O-alquilo, en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

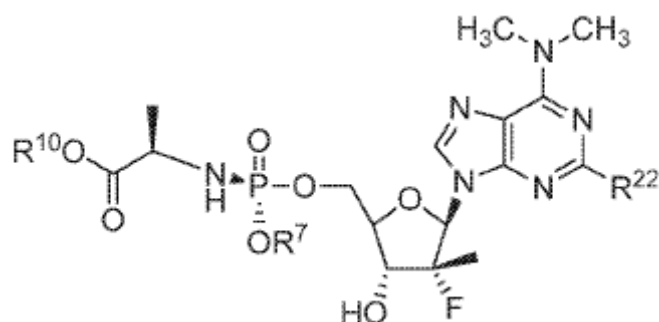
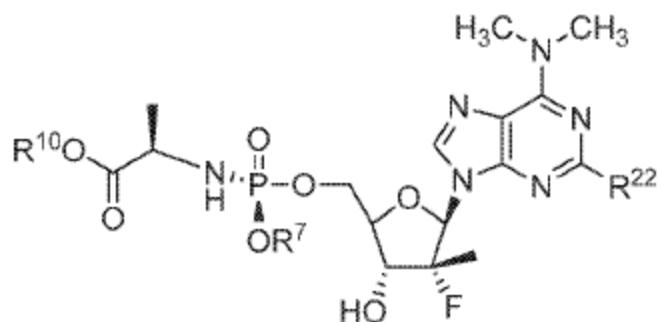
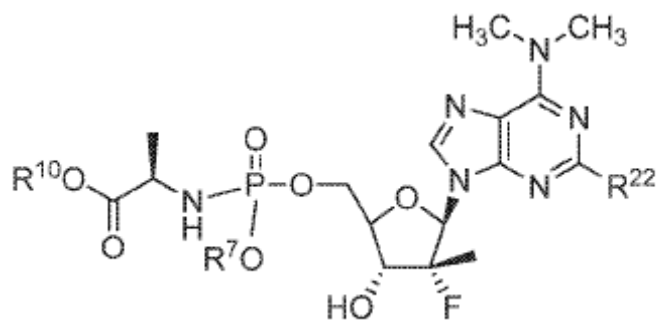
102.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la estructura:



;

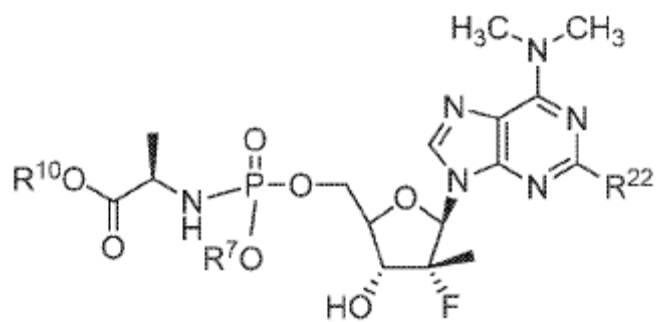
en donde: R^{3C}, R⁷ y R¹⁰ se definen en las reivindicaciones 1 y 9; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

103.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:



caracterizado porque: R^{22} se selecciona de F, OR^{25} , N_3 o CN; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

104.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la estructura:

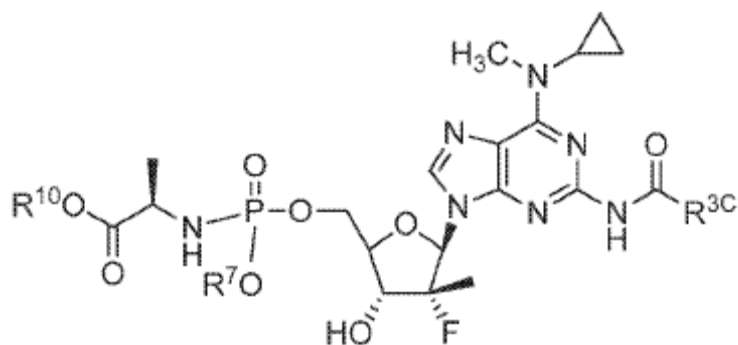


en donde: R^{22} se selecciona de F, OR^{25} , N_3 o CN ; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

105.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

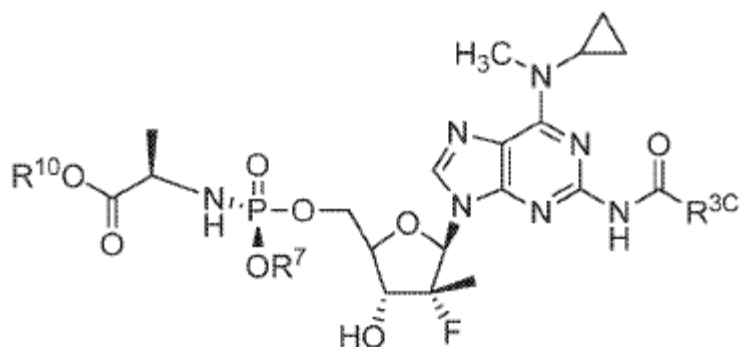
5

10



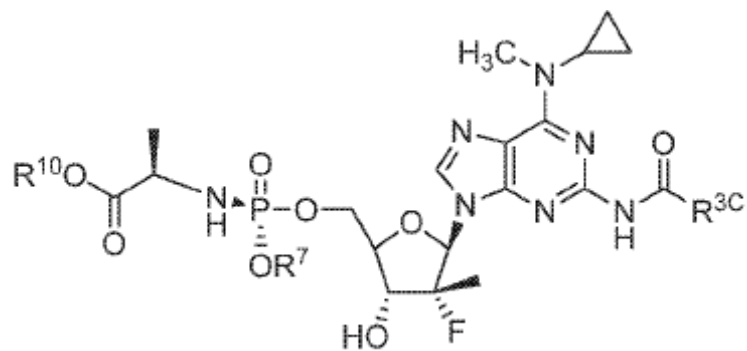
15

20



y

25

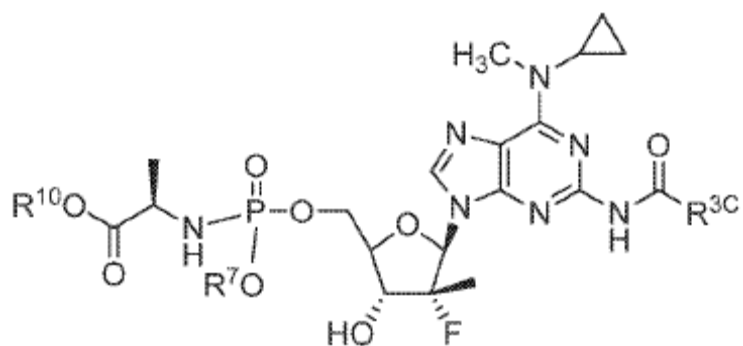


30 caracterizado porque: R^{3C} , R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9; en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

106.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la estructura:

35

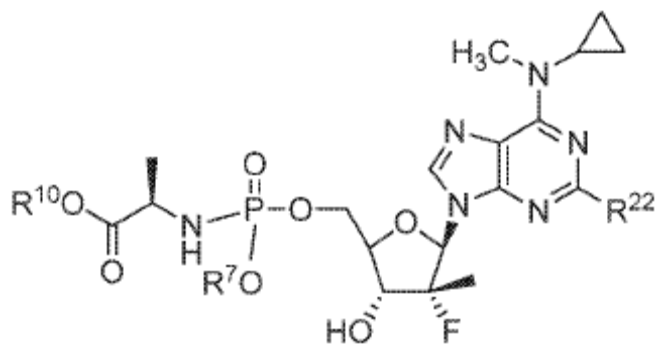
5



10 en donde: R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9; y R^{3C} es alquilo, alqueno, alquino, - (cicloalquilo)(C_0-C_2), -(heterociclo)(C_0-C_2), -(arilo)(C_0-C_2), -(heteroarilo)(C_0-C_2) y -O-alquilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

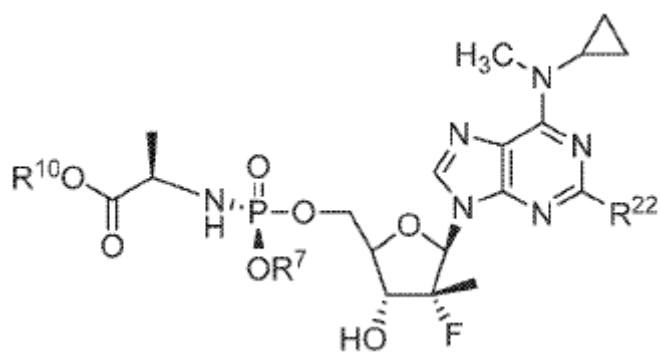
107.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

15



20

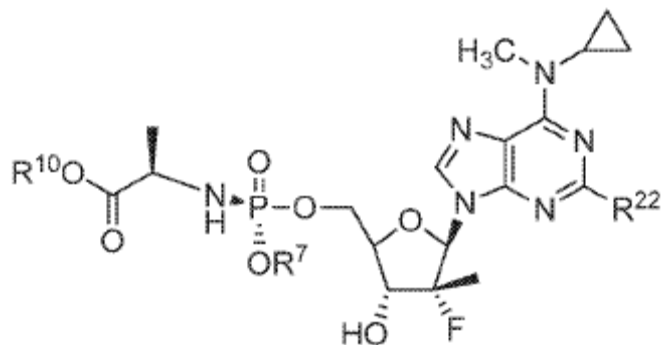
25



30

y

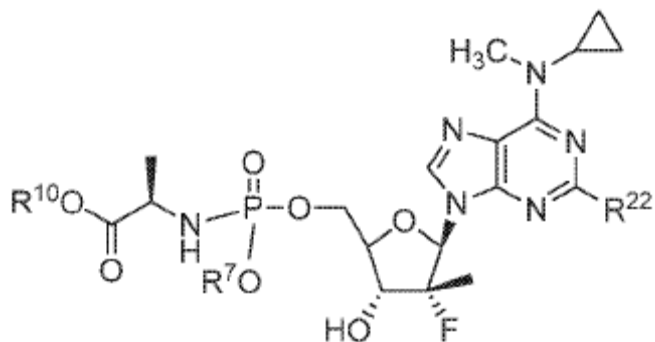
5



10 caracterizado porque: R^{22} se selecciona de F y OR^{25} ; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

108.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la estructura:

15



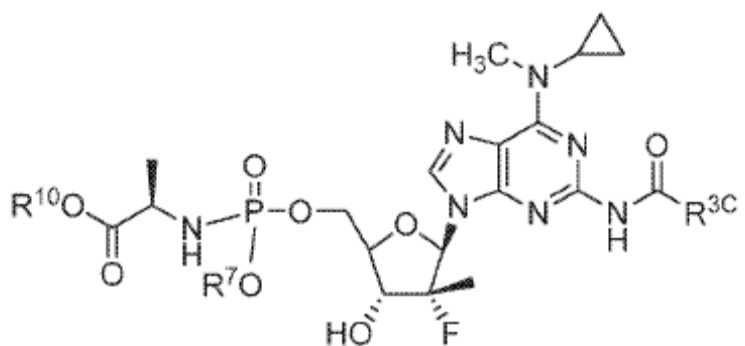
20

en donde: R^{22} se selecciona de F y OR^{25} ; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25

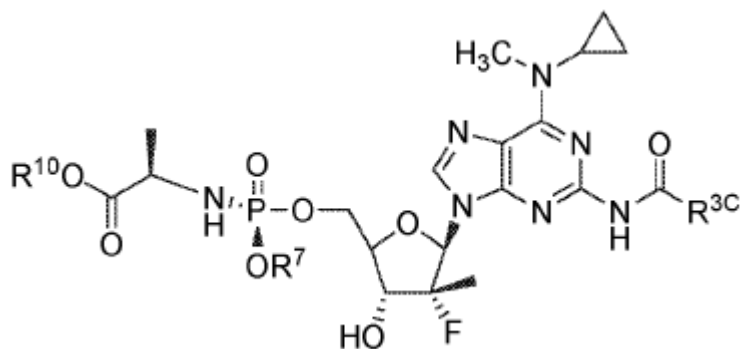
109.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

30



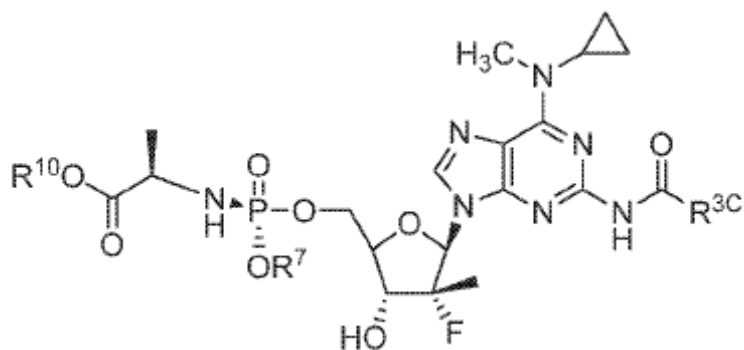
35

5



y

10



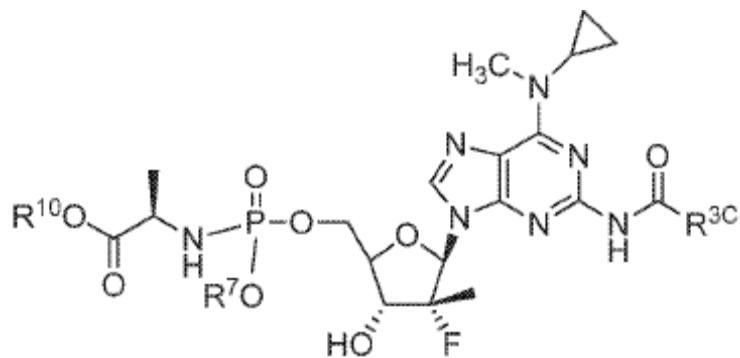
15

caracterizado porque: R^{3C} , R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9; en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

110.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la estructura:

25

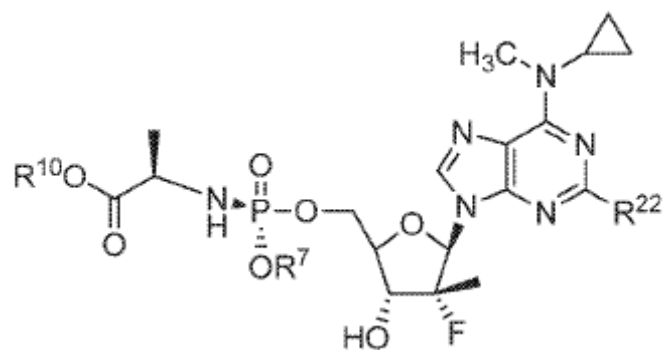
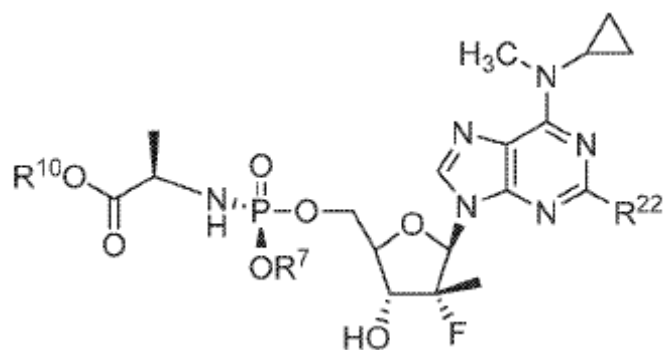
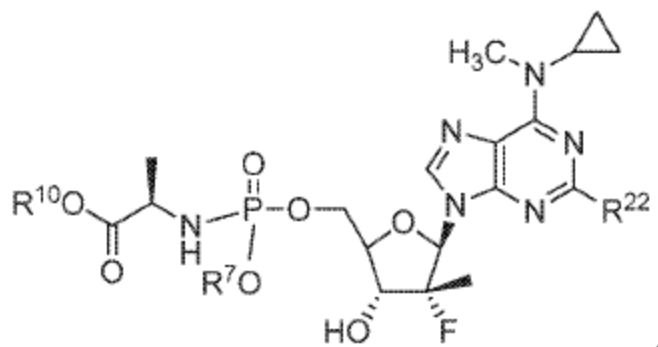


30

en donde: R^{3C} , R^7 y R^{10} se definen en las reivindicaciones 1 y 9; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

111.- Un compuesto de estructura seleccionada del grupo que consiste de:

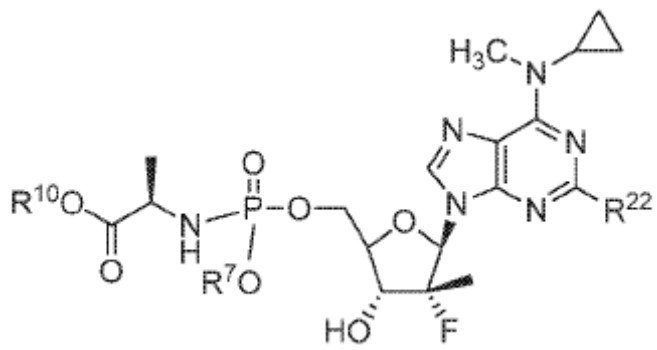
35



caracterizado porque: R^{22} se selecciona de F, OR^{25} , N_3 o CN ; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; en la forma de un enantiómero R o S de fósforo aislado con por lo menos 90% del enantiómero designado, o una mezcla de los mismos; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

112.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende la estructura:

5



10 en donde: R^{22} se selecciona de F, OR^{25} , N_3 o CN; R^7 y R^{10} se definen en la reivindicación 9; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

113.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 14, 24 o 29 a 32, caracterizado además porque R^3 es H.

114.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 14, 15 24 o 29 a 32, caracterizado además porque R^4 es H.

115.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 14, 24 o 29 a 32, caracterizado además porque R^4 es un mono-, di- o tri-fosfato.

116.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 14, 24 o 29 a 32, caracterizado además porque el fósforo es de la configuración S.

117.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 14, 20 24 o 29 a 32, caracterizado además porque el fósforo es de la configuración R.

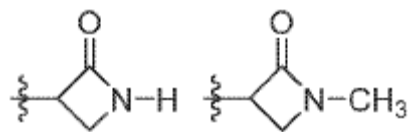
118.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 14, 24, o 29 a 32, caracterizado además porque el aminoácido tiene una configuración D.

119.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 14, 25 24, o 29 a 32, caracterizado además porque el aminoácido tiene una configuración L.

120.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 14, 24, 29, 30 o 32, caracterizado además porque R^{22} se selecciona de cloro, bromo, fluoro, ciano, azido, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, ter-butilo y n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 3-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, vinilo, alilo, 1-butinilo, 2-butinilo, acetilenilo, 30 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, $-(CH_2)$ -ciclopropilo, $-(CH_2)$ -ciclobutilo, $-(CH_2)$ -ciclopentilo, $-(CH_2)$ -ciclohexilo, aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahidrofurano, tiolano, pirazolidina, piperidina, oxano, tiano, $-(CH_2)$ -aziridina, $-(CH_2)$ -oxirano, $-(CH_2)$ -tiirano, $-(CH_2)$ -azetidina, $-(CH_2)$ -oxetano, $-(CH_2)$ -tietano, $-(CH_2)$ -pirrolidina, $-(CH_2)$ -tetrahidrofurano, $-(CH_2)$ -tiolano, $-(CH_2)$ -pirazolidina, $-(CH_2)$ -piperidina, $-(CH_2)$ -oxano, $-(CH_2)$ -tiano, 35 fenilo, piridilo, $-ONHC(=O)OCH_3$, $-ONHC(=O)OCH_2CH_3$, $-NHOH$, $NHOCH_3$, $-OCH_3$, OC_2H_5 , $-OPh$,

OCH₂Ph, -SCH₃, -SC₂H₅, -SPh, SCH₂Ph, -NH(CH₂)₂NH₂, -NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, -NHNH₂, -NHNHCH₃, -N=NH, -N=NCH₃, -N=NCH₂CH₃, -NHC(O)NHNH₂, -NHC(S)NHNH₂, -C(O)NHNH₂, -NHSO₂CH₃, -NHSO₂CH₂CH₃, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NHCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, -CO₂Ph, -CO₂CH₂Ph, -SO₂CH₃, -SO₂CH₂CH₃, -SO₂Ph, -SO₂CH₂Ph,

5



-P(O)H(OH), -P(O)H(OCH₃), -P(O)(OH)(OH), -P(O)(OH)(OCH₃), -P(O)(OCH₃)(OCH₃), -P(O)(OH)(NH₂), -P(O)(OH)(NHCH₃), -P(O)(OH)N(CH₃)₂, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)CH₂CH₃, -NHC(O)CH(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₃, -NHC(O)OCH₂CH₃, -NHC(O)OCH(CH₃)₂, -NHC(O)OCH₂CH₂CH₃, -NHC(O)OCH₂CH₂CH₂CH₃ o -NHC(O)OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃.

10

121.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque R⁴¹ es fluoro.

122.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque R⁴¹ es cloro.

15

123.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado además porque R⁴¹ es hidroxilo.

124.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque R⁴¹ es fluoro.

20

125.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque R⁴¹ es cloro.

126.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado además porque R⁴¹ es hidroxilo.

25

127.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 14, 24 o 29 a 32 y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una infección por el virus de la hepatitis C.

128.- El uso de un compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 14, 24 o 29 a 32 y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C.

30

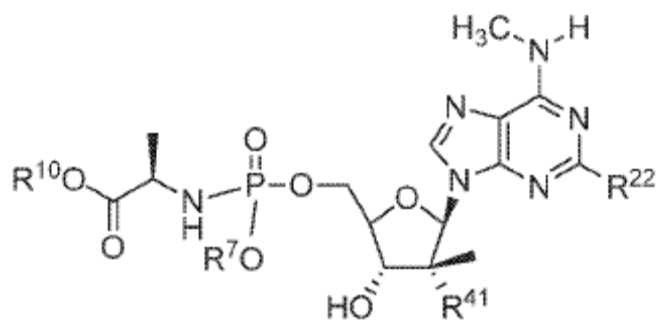
129.- Un método para fabricar un medicamento destinado para uso terapéutico para tratar una infección por el virus de la hepatitis C, caracterizado porque el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 9, 14, 24 o 29 a 32 se usa en la fabricación.

130.- Una formulación farmacéutica, caracterizada porque comprende una cantidad efectiva para tratar un hospedero, del compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1, 9, 14, 24 o 29 a 32, o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

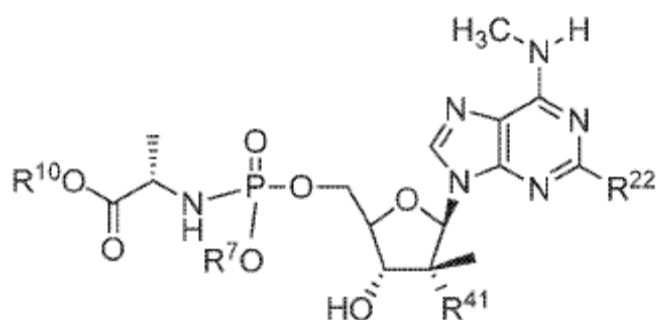
131.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

5

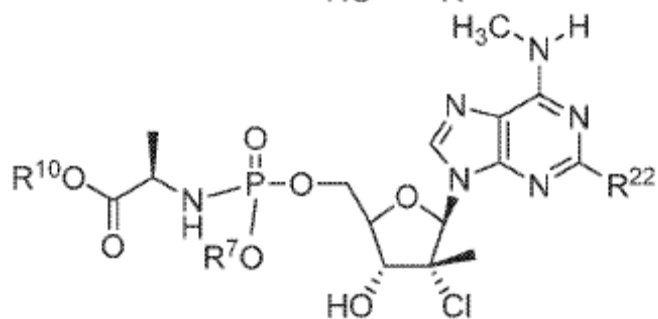


10

15

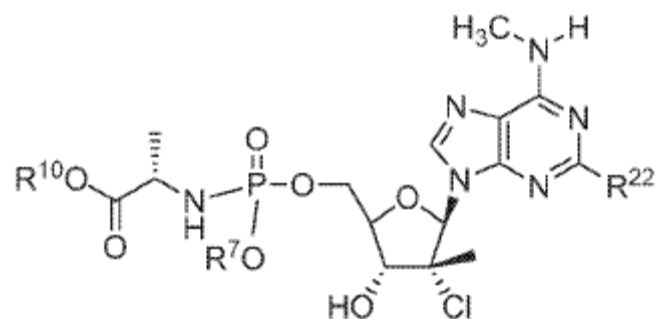


20

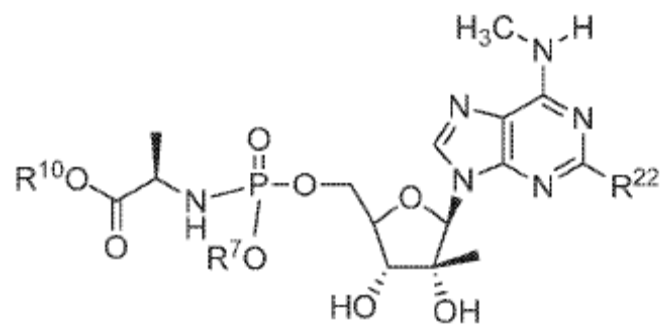


25

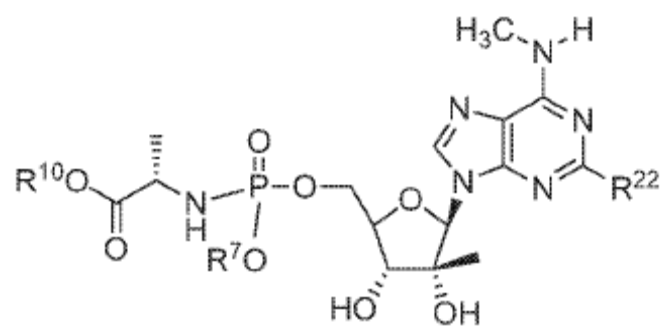
30



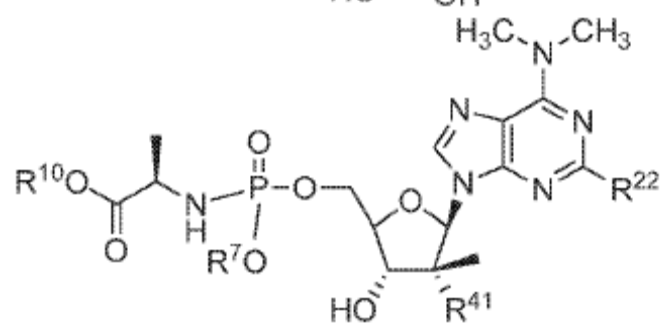
5



10

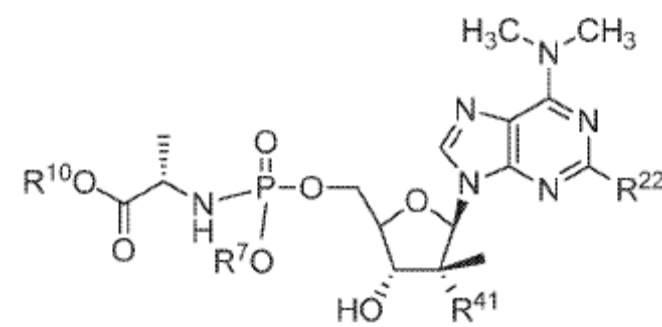


15



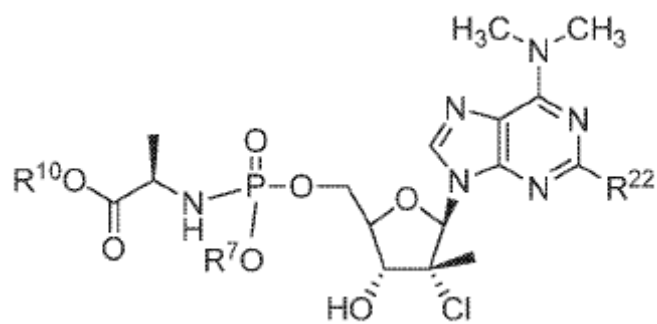
20

25

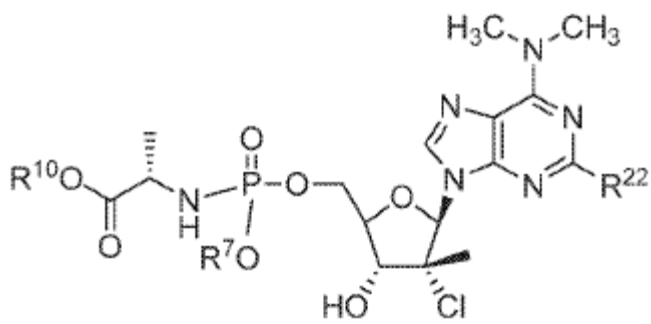


30

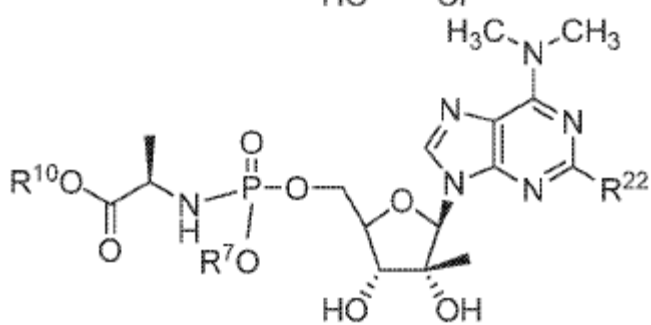
5



10

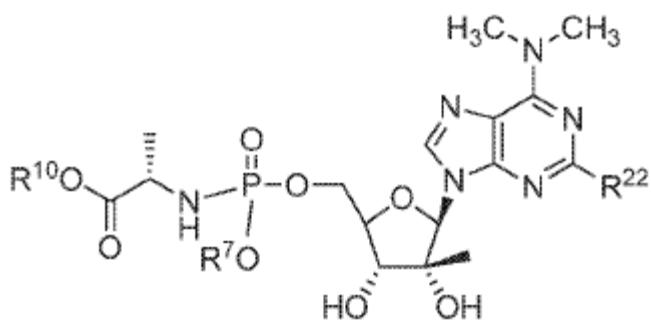


15



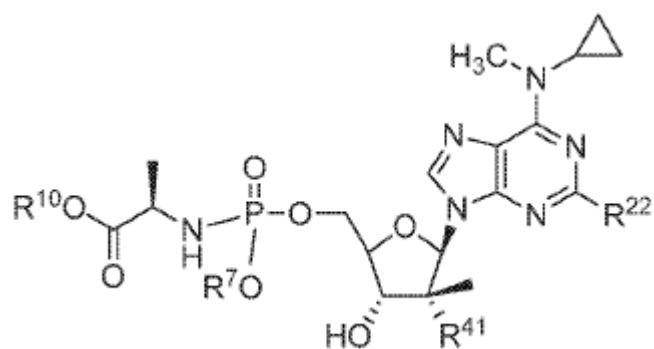
20

25

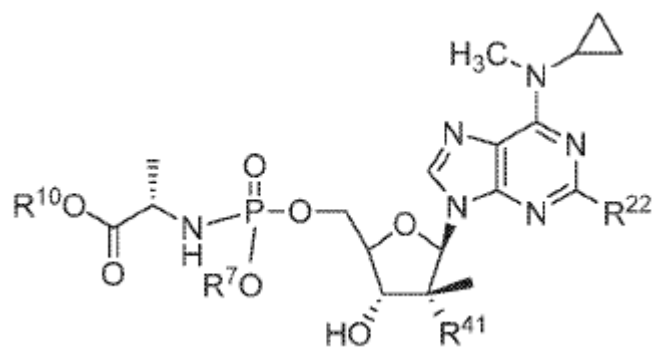


30

5

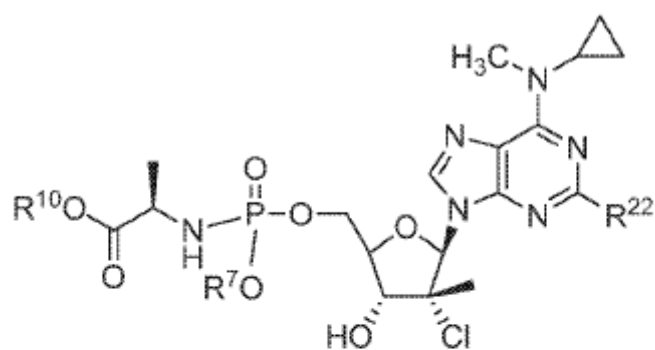


10



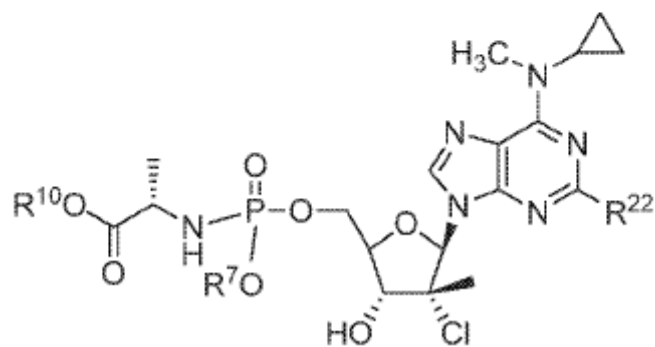
15

20

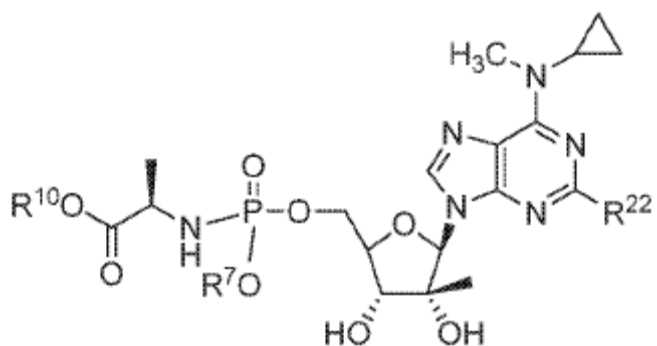


25

30

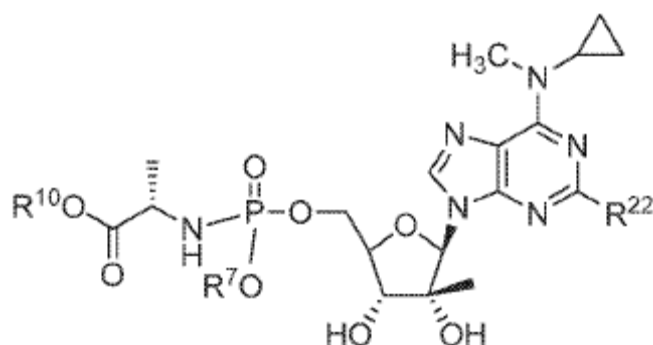


5



y

10



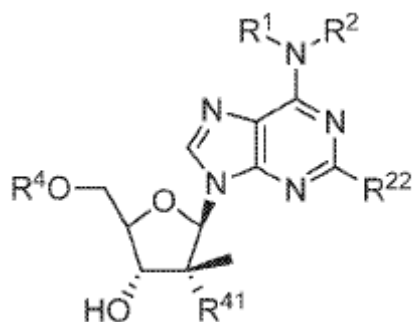
15

caracterizado porque: R^7 , R^{10} , R^{22} y R^{41} son como se definen en las reivindicaciones 9, 14 y 31.

20

132.- Un compuesto de fórmula:

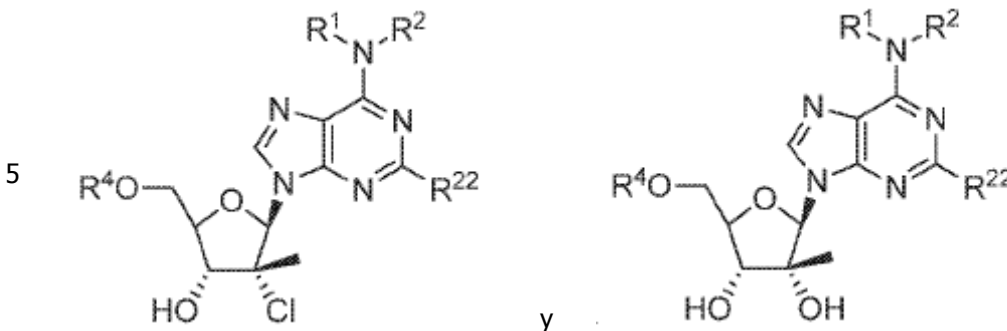
25



30

caracterizado porque: R^4 es un profármaco de fosfato estabilizado; y R^1 , R^2 , R^{22} y R^{41} son como se definen en las reivindicaciones 1, 9, 14 y 31; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

133.- Un compuesto seleccionado de:



caracterizado porque: R^4 es un profármaco de fosfato estabilizado; y R^1 , R^2 , R^{22} y R^{41} son como se definen en las reivindicaciones 1, 9, 14 y 31; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

134.- Un compuesto de la reivindicación 1, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para usarse en el tratamiento de una infección de hepatitis C o una condición que resulta de una infección de hepatitis C, en un hospedero en necesidad del mismo.

135.- Un compuesto de la reivindicación 9, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para usarse en el tratamiento de una infección de hepatitis C o una condición que resulta de una infección de hepatitis C, en un hospedero en necesidad del mismo.

136.- Un compuesto de la reivindicación 14, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para usarse en el tratamiento de una infección de hepatitis C o una condición que resulta de una infección de hepatitis C, en un hospedero en necesidad del mismo.

137.- Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 24 o 29 a 32, opcionalmente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, para usarse en el tratamiento de una infección de hepatitis C o una condición que resulta de una infección de hepatitis C, en un hospedero en necesidad del mismo.

138.- El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 134, en donde el compuesto está adaptado para ser administrable por vía transdérmica.

139.- El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 134, en donde el compuesto está adaptado para ser administrable por medio de liberación controlada.

140.- El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 134, en donde el compuesto está adaptado para ser administrable por vía intravenosa.

141.- El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 134, en donde la condición que resulta de una infección de hepatitis C es una condición positiva para anticuerpos y positiva para antígenos, inflamación crónica del hígado de base viral, cáncer de hígado que resulta de hepatitis C avanzada, cirrosis o fatiga.

142.- El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 134, en donde el compuesto está adaptado para ser adicionalmente administrable en combinación con otro agente anti-HCV.

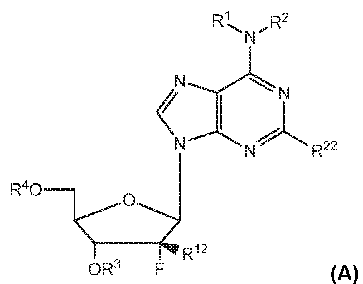
5 143.- El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 142, en donde el agente anti-HCV adicional se selecciona del grupo que consiste de un inhibidor de proteasa; un inhibidor de NS5A; otro inhibidor de la polimerasa NS5B; un inhibidor no de sustrato (alostérico); interferón alfa-2a, el cual puede ser pegilado; ribavirina; un inhibidor de helicasa; un oligodesoxinucleótido antisentido (S-ODN); un aptámero; una ribozima resistente a nucleasa; ARNi; un anticuerpo para el HCV; un anticuerpo parcial para el HCV; y un anticuerpo de dominio para el
10 HCV.

144.- El compuesto para usarse de conformidad con la reivindicación 143, en donde el inhibidor de proteasa se selecciona del grupo que consiste de telaprevir, boceprevir, simeprevir y paritaprevir.

15 145.- El compuesto para usarse de conformidad con las reivindicaciones 134 a 144, en donde el hospedero es un humano.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Se describe un compuesto de estructura (A),



o una sal o composición farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de un
hospedero infectado con o expuesto a un HCV u otros trastornos descritos en más detalle en la
presente.

15

20

25

30

FIGURASFIGURA 1:

Area: Área

5

FIGURAS 2, 3 y 4:

Inhibition of HCV Replication in Huh-7 Cells: Inhibición de la replicación del HCV en células Huh-7

Percent of Virus Control. Por ciento de control del virus

Cmpd: Compuesto

10 Concentration: Concentración

Inhibition of HCV Replication: Inhibición de la replicación del HCV

uM: μM

FIGURA 5:

15 Stability in Human Blood: Estabilidad en la sangre humana

% Remaining: % restante

compound: compuesto

2-amino acetate derivative: derivado de 2-amino acetato

2-amino butyrate derivative: derivado de 2-amino butirato

20 2-methylamino derivative: derivado de 2-metilamino

2-amino carbamate derivative: derivado de 2-amino carbamato

Incubation Time: Tiempo de incubación

FIGURA 6:

25 Unchanged Compound and Predominant Metabolite in Human Liver S9: Compuesto no cambiado y metabolito predominante en la fracción S9 de hígado humano

Concentration: Concentración

Incubation Time: Tiempo de incubación

30 FIGURA 7:

Stability in Human Liver S9 Fraction: Estabilidad en la fracción S9 de hígado humano

% Remaining: % restante

compound: compuesto

2-amino acetate derivative: derivado de 2-amino acetato

35 2-amino butyrate derivative: derivado de 2-amino butirato

2-methylamino derivative: derivado de 2-metilamino

2-amino carbamate derivative: derivado de 2-amino carbamato

Incubation Time: Tiempo de incubación

5 FIGURAS 8, 9 y 10:

Cmpd: Compuesto

Intracellular Conc.: Concentración intracelular

(pmol/10⁶ cells): (pmoles/10⁶ células)

Incubation Time: Tiempo de incubación

10

FIGURA 11:

Nucleotide Prodrugs: Profármacos de nucleótidos

Predominant Nucleoside Monophosphates: Monofosfatos de nucleósidos predominantes

Predominant Nucleoside Triphosphate: Trifosfato de nucleósido predominante

15 Cmpd: Compuesto

against HCV NS5B polimerase: contra la polimerasa NS5B del HCV

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 16/21276	International filing date (<i>day/month/year</i>) 07 March 2016 (07.03.2016)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 06 March 2015 (06.03.2015)
Applicant ATEA PHARMACEUTICALS, INC.		

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

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

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II).

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

4. With regard to the title,

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

5. With regard to the abstract,

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

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 4
☒ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 16/21276

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 32, 36, 40, 44, 52, 62, 65-66, 69-70, 73-74, 77-78, 81-82, 85-86, 89-90, 93-94, 97-98, 101-102, 105-106, 109-110, 113-120, 124-133
3. ☒ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 16/21276

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/7076; C07H 19/16 (2016.01)

CPC - A61K31/7076; C07H19/167; C07H19/20

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

CPC: A61K31/7076; C07H19/167; C07H19/20

IPC(8): A61K 31/7076; C07H 19/16 (2016.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 514/45-48; 536/26.7 (See Search Words Below)

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

PATBASE: Full-text = AU BE BR CA CH CN DE DK EP ES FI FR GB IN JP KR SE TH TW US WO

Google: Scholar/Patents: nucleoside purine HCV phosphoramidate fluorine dimethylamine cyclopropyl methyl amine phenoxy enantiomer fluoro chloro phosphoramidite protease inhibitor ribavirin

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2011/0257121 A1 (CHANG et al.) 20 October 2011 (20.10.2011) para [0003];[0018];[0046];[0063];[0064];[0066];[0069];[0084];[0104];[0110].	1-31, 33-35, 37-39, 41-43, 45-51, 53-61, 63, 64, 67, 68, 71, 72, 75, 76, 79, 80, 83, 84, 87, 88, 91, 92, 95, 96, 99, 100, 103, 104, 107, 108, 111, 112, 121-123
Y	FREEMAN et al. '2-Amino-9-(3-Azido-2,3-Dideoxy- -D-Erythro -Pentofuranosyl) -6-Substituted -9H-Purines: Synthesis and Anti-HIV Activity', Bioorganic and Medicinal Chemistry, 1995, Vol 3, pp 447-458. pg 447, Col 1, para 1; pg 450, Table 1	1-31, 33-35, 37-39, 41-43, 45-51, 53-61, 63, 64, 67, 68, 71, 72, 75, 76, 79, 80, 83, 84, 87, 88, 91, 92, 95, 96, 99, 100, 103, 104, 107, 108, 111, 112, 121-123
Y	US 2004/0063658 A1 (ROBERTS et al.) 01 April 2004 (01.04.2004) para [0059];[0091];[0111];[0113];[0114];[0443]	8, 14-31, 35, 39, 43, 45, 47, 59, 61, 67, 68, 71, 72, 75, 76, 79, 80, 83, 84, 87, 88, 91, 92, 95, 96, 99, 100, 103, 104, 107, 108, 111, 112, 121-123
Y	US 2012/0135951 A1 (SCHINAZI et al.) 31 May 2012 (31.05.2012) para [0100]-[0102]	13

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 May 2016 (18.05.2016)

Date of mailing of the international search report

17 JUN 2016

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774