



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: 2 531 011

51 Int. Cl.:

C07H 19/10 (2006.01) C07H 19/06 (2006.01) C07H 19/16 (2006.01) C07H 19/20 (2006.01) A61K 31/7052 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 23.05.2001 E 10183341 (6)
 Fecha y número de publicación de la concesión europea: 26.11.2014 EP 2319856
- (54) Título: Métodos y composiciones para el tratamiento del virus de la hepatitis C
- (30) Prioridad:

23.05.2000 US 206585 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 10.03.2015

(73) Titular/es:

IDENIX PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%) 320 Bent Street, Floor 4 Cambridge, MA 02141, US y UNIVERSITA DEGLI STUDI DI CAGLIARI (50.0%)

(72) Inventor/es:

SOMMADOSSI, JEAN-PIERRE y LACOLLA, PAOLO

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

DESCRIPCIÓN

Métodos y composiciones para el tratamiento del virus de la hepatitis C

Antecedentes de la invención

5

10

15

20

25

30

35

45

50

55

El virus de la hepatitis C (VHC) es la causa principal de enfermedad hepática crónica en todo el mundo. (Boyer, N. et al. J. Hepatol. 32:98-112, 2000). El VHC produce una infección viral de crecimiento lento y es la causa principal de la cirrosis y carcinoma hepatocelular (Di Besceglie, A. M. y Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999); Boyer, N. et al. J. Hepatol. 32:98-112, 2000). Se calcula que 170 millones de personas están infectados con VHC en todo el mundo. (Boyer, N. et al. J. Hepatol. 32:98-112, 2000). La cirrosis, causada por infección crónica de hepatitis C, representa unas 8.000-12.000 muertes al año en los Estados Unidos, y la infección por el VHC es la indicación principal de trasplante de hígado.

Se sabe que el VHC produce al menos el 80 % de la hepatitis postransfusión y una proporción sustancial de hepatitis aguda esporádica. Evidencias preliminares también implican al VHC en muchos casos de hepatitis crónica "idiopática", cirrosis "criptogénica" y probablemente carcinoma hepatocelular no relacionado con otros virus de la hepatitis, tales como el virus de la Hepatitis B (VHB). Una pequeña proporción de personas sanas parecen ser portadores crónicos del VHC variando con la geografía y otros factores epidemiológicos. Los números pueden superar sustancialmente los del VHB, aunque la información es aún preliminar, acerca de cuantas de estas personas tienen enfermedad hepática crónica subclínica no incierta. (The Merck Manual, cap.. 69, p. 901, 16ª ed., (1992)).

El VHC se ha clasificado como un miembro de la familia de virus Flaviviridae que incluye los géneros flavivirus, pestivirus y hapaceivirus que incluye los virus de la hepatitis C (Rice, C. M., Flaviviridae: The viruses and their replication. En: Fields Virology, Editors: Fields, B. N., Knipe, D. M. y Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, Capítulo 30, 931-959, 1996). El VHC es un virus con envoltura que contiene un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo de aproximadamente 9,4 kb. El genoma viral consta de una región no traducida (UTR) 5', una fase de lectura abierta larga que codifica un precursor de poliproteína de aproximadamente 3011 aminoácidos y una UTR 3' corta. La UTR 5' es la parte más altamente conservada del genoma del VHC y es importante para el inicio y control de la traducción de la poliproteína. La traducción del genoma del VHC se inicia mediante un mecanismo independiente de protección conocido como entrada del ribosoma interno. Este mecanismo implica la unión de ribosomas a una secuencia de ARN que se conoce como sitio de entrada del ribosoma interno (IRES). Recientemente se ha determinado que una estructura pseudoanudada de ARN es un elemento estructural esencial del IRES del VHC. Las proteínas estructurales virales incluyen una proteína núcleo (C) nucleocápside y dos glucoproteínas de envoltura, E1 y E2. El VHC también codifica dos proteinasas, una metaloproteinasa dependiente de cinc codificada por la región NS2-NS3 y una seria proteinasa codificada en la región NS3. Estas proteinasas se requieren para la escisión de regiones específicas de la poliproteína precursora en péptidos maduros. La mitad carboxilo de la proteína no estructural 5, NS5B, contiene la ARN polimerasa dependiente de ARN. La función de las restantes proteínas no estructurales, NS4A y NS4B, y la de NS5A (la mitad amino terminal de la proteína no estructural 5) aún se desconoce.

Un enfoque significativo de las investigaciones actuales antivirales se dirige al desarrollo de métodos mejorados de tratamiento de infecciones del VHC crónicas en seres humanos (Di Besceglie, A. M. y Bacon, B. R., Scientific American, Oct.: 80-85, (1999)). Actualmente, existen dos compuestos antivirales principales, la Ribavirina y el interferón alfa que se usan para el tratamiento de infecciones crónicas del VHC en seres humanos.

40 Tratamiento de infección por VHC con Ribavirina

La Ribavirina (1-β-D-ribofuranosil-1-1,2,4-triazol-3-carboxamida) es un análogo de nucleósido antiviral sintético, de amplio espectro, que no induce interferón , comercializado con el nombre comercial Virazol (The Merck Index, 11ª edición, Editor: Budavari, S., Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, p1304, 1989). La Patente de Estados Unidos Nº 3.798.209 y el documento RE29.835 desvelan y reivindican la Ribavirina. La Ribavirina es estructuralmente similar a la guanosina, y tiene actividad *in vitro* contra diversos virus de ADN y ARN incluyendo a los *Flaviviridae* (Gary L. Davis. Gastroenterology 118:S104-S114, 2040).

La Ribavirina reduce los niveles de aminotransferasa en suero a un nivel normal en un 40 % de pacientes, pero no reduce los niveles en suero del ARN del VHC (Gary L. Davis. Gastroenterology 118:S104-S114, 2000). Por tanto, la Ribavirina sola no es eficaz en la reducción de los niveles de ARN virales. Adicionalmente, la Ribavirina tiene toxicidad significativa y se sabe que induce a anemia.

Tratamiento de infección por VHC con Interferón

Los Interferones (IFN) son compuestos que se encuentran disponibles en el comercio para el tratamiento de la hepatitis crónica durante aproximadamente una década. Los IFN son glucoproteínas producidas por células inmunitarias en respuesta a infección viral. Los IFN inhiben la replicación viral de muchos virus, incluyendo el VHC y cuando se usan como el único tratamiento para infección por hepatitis C, el IFN suprime el ARN del VHC en suero a niveles indetectables. Adicionalmente, el IFN normaliza los niveles de aminotransferasa en suero. Desgraciadamente, los efectos del IFN son temporales y se produce una respuesta prolongada solamente en el 8%-

9% de pacientes crónicamente infectados con el VHC (Gary L. Davis. Gastroenterology 118:S104-S114, 2000).

Diversas patentes desvelan tratamientos del VHC usando terapias basadas en interferón. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 5.980.884 de Blatt et al., desvela métodos para el tratamiento de pacientes que padecen VHC usando interferón consenso. La Patente de Estados Unidos Nº 5.942.223 de Bazer et al. desvela una terapia anti VHC que usa interferón-tau ovino o bovino. La Patente de Estados Unidos Nº 5.928.636 de Alber et al. desvela la terapia de combinación de interleucina 12 e interferón alfa para el tratamiento de enfermedades infecciosas que incluyen el VHC. La Patente de Estados Unidos Nº 5.908.621 de Glue et al. desvela el uso de interferón modificado con polietilenglicol para el tratamiento del VHC. La Patente de Estados Unidos Nº 5.849.696 de Chretien et al. desvela el uso de timosinas, en solitario o en combinación con interferón, para el tratamiento del VHC. La Patente de Estados Unidos Nº 5.830.455 de Valtuena et al. desvela una terapia de combinación para el VHC que emplea interferón y un aceptor de radicales libres. La Patente de Estados Unidos Nº 5.738.845 de Imakawa desvela el uso de proteínas interferón-tau humanas para el tratamiento del VHC. Otros tratamientos basados en interferón para el VHC se desvelan en la Patente de Estados Unidos Nº 5.676.942 de Testa et al., Patente de Estados Unidos Nº 5.372.808 de Blatt et al. y Patente de Estados Unidos Nº 5.849.696.

15 Combinación de Interferón y Ribavirina

5

10

20

25

30

35

40

45

50

55

Se ha indicado que la combinación de IFN y Ribavirina para el tratamiento de infección por VHC es eficaz en el tratamiento de pacientes no tratados con IFN (Battaglia, A.M. et al., Ann. Pharmacother. 34:487-494, 2000). Los resultados son prometedores para este tratamiento de combinación tanto antes de que se desarrolle la hepatitis o cuando está presente la enfermedad histológica (Berenguer, M. et al. Antivir. Ther. 3 (Suppl. 3):125-136, 1998). Los efectos secundarios de la terapia de combinación incluyen hemolisis, síntomas similares a los de la gripe, anemia y fatiga. (Gary L. Davis. Gastroenterology 118:S104-S114, 2000).

Referencias adicionales que desvelan métodos para el tratamiento de infecciones por VHC

En Antiviral Chemistry & Chemotherapy, 11:2; 79-95 (2000) Bymock et al. revisan diversos tratamientos para el VHC. En la bibliografía se han identificado diversos inhibidores de NS3 proteasa basados en sustrato , en la que el enlace escindible amida de un sustrato escindible se reemplaza por un electrófilo, que interacciona con la serina catalítica. Attwood et al. (1998) Antiviral peptide derivatives, 98/22496; Attwood et al. (1999), Antiviral Chemistry and Chemotherapy 10.259-273; Attwood et al. (1999) Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents, Publicación de Patente alemana DE 19914474; Tung et al. (1998) Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease, documento WO 98/17679. Los inhibidores descritos terminan en un electrófilo, tal como un ácido borónico o fosfonato. Llinas-Brunet et al. (1999) Hepatitis C inhibitor peptide analogues, documento WO 99/07734. Se han descrito dos clases de inhibidores basados en electrófilos, las alfacetoamidas y las hidrazinoureas.

La bibliografía también ha descrito diversos inhibidores no basados en sustrato. Por ejemplo, se ha publicado la evaluación de los efectos inhibidores de derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitro-benzamida contra la proteasa del VHC y otras serina proteasas. Sudo, K. et al., (1997) Biochemical and Biophysical Research Communications, 238:643-647; Sudo, K. et al. (1998) Antiviral Chemistry and Chemotherapy 9:186. Usando un ensayo de HPLC en fase inversa, los dos compuestos más fuertes identificados fueron RD3-4082 y RD3-4078, el primero sustituido en la amida con una cadena de 14 carbonos y el último procesando un grupo de para-fenoxifenilo.

Se han identificado derivados de tiazolidina como inhibidores micromolares, usando un ensayo de HPLC de fase inversa con una proteína de fusión NS3/4A y un sustrato NS5A/5B. Sudo, K. et al. (1996) Antiviral Research 32:9-18. El compuesto RD-1-6250, que posee un resto de cinamoílo fusionado sustituido con una cadena de alquilo larga, fue el más fuerte contra la enzima aislada. Otros dos ejemplos activos fueron RD4 6205 y RD4 6193.

Otra bibliografía publica la exploración de una biblioteca relativamente pequeña usando un ensayo ELISA y la identificación de tres compuestos como fuertes inhibidores, una tiazolidina y dos benzanilidas. Kakiuchi N. et al. J. EBS Letters 421:217-220; Takeshita N. et al., Analytical Biochemistry 247:242-246, 1997. Diversas patentes de Estados Unidos desvelan inhibidores de proteasa para el tratamiento del VHC. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 6.004.933 de Spruce et al. desvela una clase de inhibidores de cisteína proteasa para inhibir la endopeptidasa 2 del VHC. La Patente de Estados Unidos Nº 5.990.276 de Zhang et al. desvela inhibidores sintéticos de la NS3 proteasa del virus de la hepatitis C. El inhibidor es una subsecuencia de un sustrato de la NS3 proteasa o un sustrato del cofactor de NS4A. El uso de enzimas de restricción para tratar el VHC se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 5.538.865 de Reyes et al.

Aislada del caldo de cultivo de fermentación de *Streptomyces sp.*, Sch 68631, una fenan-renoquinona, posee actividad micromolar contra la proteasa del VHC en un ensayo de SDS-PAGE y autorradiografía. Chu M. et al., Tetrahedron Letters 37:7229-7232, 1996. En otro ejemplo de los mismos autores, la Sch 351633, aislada del hongo *Penicillium griscofuluum*, demostró actividad micromolar en un ensayo de proximidad por centelleo. Chu M. et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9:1949-1952. La fuerza nanomolar contra la enzima NS3 proteasa del VHC se ha conseguido diseñando inhibidores selectivos basados en la macromolécula eglina c. La eglina c, aislada de sanguijuela, es un fuerte inhibidor de diversas serina proteasas, tales como proteasas A y B, α-quimotripsina,

quimasa y subtilsina de S. griseus. Qasim M.A. et al., Biochemistry 36:1598-1607, 1997.

5

10

15

45

50

55

También se han publicado inhibidores de la helicasa del VHC. Patente de Estados Unidos Nº 5.633.358 de Diana G.D. et al.; Publicación PCT Nº WO 97/36554 de Diana G.D. et al. Hay pocos informes de inhibidores de la polimerasa del VHC: algunos análogos de nucleótidos, gliotoxina y el producto natural cerulenina. Ferrari R. et al., Journal of Virology 73:1649-1654, 1999; Lohmann V. et al., Virology 249:108-118, 1998.

Se publican oligodesoxinucleótidos de fosforotioato antisentido complementarios a tramos de secuencias en la región no codificante 5' del VHC, como inhibidores eficaces de la expresión del gen del VHC en sistemas de traducción *in vitro* y de cultivo celular de la luciferasa IlcpG2 IICV. Alt M. et al., Hepatology 22:707-717, 1995. Un trabajo reciente ha demostrado que los nucleótidos 326-348 que comprenden el extremo 3' del NCR y los nucleótidos 371-388 localizados en la región codificante núcleo del ARN del VHC son dianas eficaces para la inhibición de la traducción viral mediada antisentido. Alt M. et al., Archives of Virology 142:589-599, 1997. La Patente de Estados Unidos Nº 6.001.990 de Wands et al. desvela oligonucleótidos para inhibir la replicación del VHC. La Publicación PCT Nº WO 99/29350 desvela composiciones y métodos para el tratamiento de infección por hepatitis C que comprende la administración de oligonucleótidos antisentido que son complementarios y pueden hibridarse con el ARN del VHC. La Patente de Estados Unidos Nº 5.922.857 de Han et al. desvela ácidos nucleicos que corresponden a la secuencia de área de la caja IV de homología con los pestivirus para controlar la traducción del VHC. Los oligonucleótidos antisentido como agentes terapéuticos se han revisado recientemente (Galderisi U. et al., Journal of Cellular Physiology 181:251-257, 1999).

Otros compuestos se han publicado como inhibidores de la traducción dependiente de IRES en el VHC. La Publicación de Patente Japonesa JP-08268890 de Ikeda N et al.; Publicación de Patente Japonesa JP-10101591 de Kai, Y. et al. Ribozimas resistentes a nucleasa se han dirigido a los IRES y recientemente se han publicado como inhibidores en un ensayo de placa con quimeras de poliovirus del VHC. Maccjak D.J. et al., Hepatology 30 abstract 995, 1999. El uso de ribozimas para tratar el VHC también se desvela en la Patente de Estados Unidos Nº 6.043.077 de Barber et al. y en las Patentes de Estados Unidos Nº 5.869.253 y 5.610.054 de Draper et al.

Otras patentes desvelan el uso de compuestos que potencian el sistema inmunitario para el tratamiento del VHC. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos Nº 6.001.799 de Chretien et al. desvela un método de tratamiento de la hepatitis C en no respondedores al tratamiento con interferón administrando una dosis potenciadora del sistema inmunitario de timosina o un fragmento de timosina. Las Patentes de Estados Unidos Nº 5.972.347 de Eder et al. y 5.969.109 de Bona et al. desvelan tratamientos basados en anticuerpos para el tratamiento del VHC.

La Patente de Estados Unidos Nº 6.034.134 de Gold et al. desvela determinados agonistas de receptores de NMDA que tienen actividades inmunomoduladoras, antimalaria, anti-Borna virus y anti-Hepatitis C. Los agonistas de receptores de NMDA desvelados pertenecen a una familia de 1-amino-alquilciclohexanos. La Patente de Estados Unidos Nº 6.030.960 de Morris-Natschke et al. desvela el uso de determinados lípidos de alquilo para inhibir la producción de antígenos inducidos por hepatitis, incluyendo los producidos por el virus del VHC. La Patente de Estados Unidos Nº 5.922.757 de Chojkier et al. desvela el uso de la vitamina E y otros antioxidantes para tratar trastornos hepáticos incluyendo el VHC. La Patente de Estados Unidos Nº 5.858.389 de Elsherbi et al. desvela el uso de escualeno para el tratamiento de la hepatitis C. La Patente de Estados Unidos Nº 5.849.800 de Smith et al desvela el uso de amantadina para el tratamiento de la Hepatitis C. La Patente de Estados Unidos Nº 5.846.964 de Ozeki et al. desvela el uso de ácidos biliares para el tratamiento del VHC. La Patente de Estados Unidos Nº 5.491.135 de Blough et al. desvela el uso de ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspártico para el tratamiento del flavivirus, tales como el VHC.

Otros compuestos propuestos para el tratamiento del VHC incluyen extractos vegetales (Patente de Estados Unidos Nº 5.837.257 de Tsai et al., Patente de Estados Unidos Nº 5.725.859 de Omer et al. y Patente de Estados Unidos Nº 6.056.961), piperidenos (Patente de Estados Unidos Nº 5.830.905 de Diana et al.), bencenodicarboxamidas (Patente de Estados Unidos Nº 5.633.388 de Diana et al.), derivados de ácido poliadenílico (Patente de Estados Unidos Nº 5.496.546 de Wang et al.), 2',3'-didesoxiinosina (Patente de Estados Unidos Nº 5.026.687 de Yarchoan et al.), benzimidazoles (Patente de Estados Unidos Nº 5.891.874 de Colacino et al.).

En vista del hecho de que el virus de la hepatitis C ha alcanzado niveles epidémicos en todo el mundo, y que tiene efectos trágicos sobre el paciente infectado, aún continúa existiendo una gran necesidad de proporcionar nuevos agentes farmacéuticos eficaces para tratar la hepatitis C que tengan baja toxicidad para el hospedador.

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un compuesto, un método y una composición para el tratamiento de un hospedador infectado con el virus de la hepatitis C.

El documento WO-A-99/43691 desvela compuestos de 2'-fluoronucleósido que son útiles en el tratamiento de infección de hepatitis B, infección de hepatitis C, proliferación del VIH y de células anómalas, incluyendo tumores y cánceres.

Compendio de la Invención

En una primera realización, la presente invención proporciona:

La presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus de la Hepatitis C en un hospedador, que comprende:

5 una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula II:

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces, en donde:

R¹, R² y R³ son independientemente H, fosfato incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹, R² y R³ son independientemente H o fosfato;

Y es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴;

X¹ y X² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, CO-alquilo, CO-arilo, CO-alcoxialquilo, cloro, bromo, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴; y

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, acilo (incluyendo acilo inferior), o alquilo (incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo); o

una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula V:

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces, en donde:

R¹, R² y R³ son independientemente H, fosfato; acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹, R² y R³ son independientemente H o fosfato;

Y es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴;

 X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, CO-alquilo, CO-arilo, CO-alcoxialquilo, cloro, bromo, flúor, yodo, OR^4 , NR^4NR^5 o SR^4 ; y

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, acilo (incluyendo acilo inferior), o alquilo (incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo); o

5 una cantidad eficaz de un compuesto de la estructura:

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces; o

una cantidad eficaz de un compuesto de la estructura:

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces: o

una cantidad eficaz de un compuesto de la estructura:

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces: o

una cantidad eficaz de un compuesto de la estructura:

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de otros agentes antiviralmente 20 eficaces.

Se describe que compuestos, métodos y composiciones para el tratamiento de infección por hepatitis C incluyen una cantidad de tratamiento de hepatitis C eficaz de un a β-D- o β-L-nucleósido de las Fórmulas (I) - (XVIII), o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.

La divulgación proporciona un compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo:

en donde:

R¹, R² y R³ son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹, R² o R³ es independientemente H o fosfato; y

Y es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, vodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴;

X¹ y X² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, CO-alquilo, CO-arilo, CO-alcoxialquilo, cloro, bromo, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁵; y

15 R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, acilo (incluyendo acilo inferior), o alquilo (incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo).

La divulgación también proporciona un compuesto de Fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, se proporciona:

20 en donde:

25

30

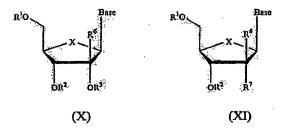
 R^1 , R^2 y R^3 son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R^1 , R^2 o R^3 es independientemente H o fosfato; y

Y es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴;

X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, CO-alquilo, CO-arilo, CO-alcoxialquilo, cloro, bromo, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ o SR⁵; y R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, acilo (incluyendo acilo inferior), o alquilo (incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo).

La divulgación también proporciona compuestos de Fórmula X o XI o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables o profármacos de los mismos:



en donde:

La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria:

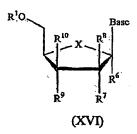
R¹, R² y R³ son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹, R² o R³ es independientemente H o fosfato;

R⁶ es hidrógeno, hidroxi, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo inferior), -O(alquenilo), cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), - N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂;

R⁷ es hidrógeno, OR³, hidroxi, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo),-O(alquilo inferior), -O(alquenilo), cloro, bromo, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), -N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂; y

X es O, S, SO₂ o CH₂.

La divulgación también proporciona un compuesto de la Fórmula XVI, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo:



en donde:

20

25

30

35

La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria;

R¹ y R² son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹ o R² es independientemente H o fosfato;

R⁶ es hidrógeno, hidroxi, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo inferior), -O(alquenilo), cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), - N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂;

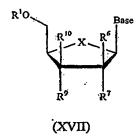
R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno, OR², hidroxi, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo), -O(alquilo), -O(alquilo), -N(alquilo), -N(alquilo), -N(acilo), -N(acilo

R⁸ y R¹⁰ son independientemente H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo;

como alternativa, R⁷ y R⁹, R⁷ y R¹⁰, R⁸ y R⁹ o R⁸ y R¹⁰ pueden unirse para formar un enlace pi; y

X es O, S, SO₂ o CH₂.

La divulgación además proporciona un compuesto de la Fórmula XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo:



5 en donde:

10

15

20

25

30

35

La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria;

R¹ y R² son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹ o R² es independientemente H o fosfato;

R⁶ es hidrógeno, hidroxi, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo inferior), -O(alquenilo), cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), - N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂;

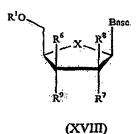
 R^7 y R^9 son independientemente hidrógeno, OR^2 , hidroxi, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo) inferior), -O(acilo), -O(acilo), -O(acilo), -O(alquilo), -O(alq

R¹⁰ es H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo;

como alternativa, R⁷ y R⁹, o R⁷ y R¹⁰ pueden unirse para formar un enlace pi; y

X es O, S, SO₂ o CH₂.

En una divulgación adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula XVIII, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo.



en donde:

La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria;

R¹ y R² son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹ o R² es independientemente H o fosfato;

R⁶ es hidrógeno, hidroxi, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo),

cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), NH(acilo),-N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂;

R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno, OR², alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, O-alquenilo, cloro, bromo, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino;

R⁸ es H, alguilo (incluyendo alguilo inferior), cloro, bromo o vodo;

5 como alternativa, R⁷ y R⁹, o R⁸ y R⁹ pueden unirse para formar un enlace pi;

X es O, S, SO₂ o CH₂.

10

15

20

Los β-D- y β-L-nucleósidos de la presente divulgación pueden inhibir la actividad polimerasa del VHC. Los nucleósidos pueden explorarse con respecto a su capacidad de inhibir la actividad polimerasa del VHC *in vitro* de acuerdo con métodos de exploración expuestos más particularmente en el presente documento. Se puede determinar fácilmente el espectro de actividad evaluando el compuesto en los ensayos descritos en el presente documento o con otro ensayo confirmatorio.

En una realización, la eficacia del compuesto anti-VHC se mide de acuerdo con la concentración del compuesto necesaria para reducir el número de placas del virus *in vitro*, de acuerdo con métodos expuestos más particularmente en el presente documento, al 50 % (es decir, la CE₅₀ del compuesto). En realizaciones preferidas, el compuesto presenta una CE₅₀ menor de 25, 15, 10, 5 o 1 micromolar.

En otra realización, el compuesto activo puede administrarse en combinación o alternancia con otro agente anti-VHC. En la terapia de combinación, se administra conjuntamente una dosificación eficaz de dos o más agentes mientras que durante la terapia de alternancia se administra en serie una dosis eficaz de cada agente. Las dosificaciones dependerán de la absorción, inactivación y tasas de excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por el experto en la técnica. Debe observarse que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección a aliviar. También debe entenderse que para cualquier sujeto particular, los regímenes y programas de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones.

- 25 Ejemplos no limitantes de agentes antivirales que pueden usarse en combinación con los compuestos desvelados en el presente documento incluyen:
 - (1) un interferón y/o ribavirina (Battaglia, A.M. et al., Ann. Pharmacother. 34:487-494, 2000); Berenguer, M. et al. Antivir. Ther. 3(Suppl. 3):125-136, 1998);
- (2) Inhibidores de NS3 proteasa basados en sustrato (Attwood et al., Antiviral peptide derivatives, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood et al., Antiviral Chemistry and Chemotherapy 10.259-273, 1999; Attwood et al., Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents, Publicación de Patente alemana DE 19914474; Tung et al. Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease, PCT WO 98/17679), incluyendo alfacetoamidas e hidrazinoureas, e inhibitores que terminan en un electrófilo, tal como un ácido borónico o fosfonato. Llinas-Brunet et al, Hepatitis C inhibitorpeptide analogues, documento PCT WO 99/07734.
- (3) Inhibidores no basados en sustrato, tales como derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitro-benzamida (Sudo K. et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 238:643-647, 1997; Sudo K. et al. Antiviral Chemistry and Chemotherapy 9:186, 1998), incluyendo RD3-4082 y RD3-4078, el primero sustituido en la amida con una cadena de 14 carbonos y el último procesando un grupo para-fenoxifenilo;
- (4) Derivados de tiazolidina que muestran inhibición relevante en un ensayo de HPLC de fase inversa con una proteína de fusión NS3/4A y un sustrato NS5A/5B (Sudo K. et al., Antiviral Research 32:9-18, 1996), especialmente el compuesto RD-1-6250, que posee un resto de cinamoílo fusionado sustituido con una cadena de alquilo larga, RD4 6205 y RD4 6193;
 - (5) Tiazolidinas y benzanilidas identificadas en Kakiuchi N. et al. J. EBS Letters 421:217-220; Takeshita N. et al. Analytical Biochemistry 247:242-246, 1997;
- (6) Una fenan-trenoquinona que posee actividad contra la proteasa del VHC en un ensayo de SDS-PAGE y autorradiografía, asilada del caldo de cultivo de fermentación de *Streptomyces sp.*, Sch 68631 (Chu M. et al., Tetrahedron Letters 37:7229-7232, 1996), y Sch 351633, aislada del hongo *Penicillium griscofuluum*, que demuestra actividad en un ensayo de proximidad por centelleo (Chu M. et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9:1949-1952):
- 50 (7) Inhibidores de NS3 selectivos basados en la macromolécula elgina c, aislada de sanguijuela (Qasim M.A. et al., Biochemistry 36:1598-1607, 1997);
 - (8) Inhibidores de helicasa del VHC (Diana G.D. et al., Compounds, compositions and metods for treatment of hepatitis C, Patente de Estados Unidos Nº 5.633.358; Diana G.D. et al., Piperidine derivatives, pharmaceutical

composition thereof and their use in the treatment of hepatitis C. documento PCT WO 97/36554);

- (9) Inhibidores de polimerasa del VHC, tales como análogos de nucleótidos, gliotoxina (Ferrari R. et al. Journal of Virology 73:1649-1654, 1999) y el producto natural cerulenina (Lohmann V. et al., Virology 249:108-118, 1998);
- (10) Oligodeoxinucleótidos fosforotioato (S-ODN) antisentido complementarios a tramos de secuencias en la región no codificante 5' (NCR) del VHC (Alt M. et al., Hepatology 22:707-717, 1995), o los nucleótidos 326-348 que comprenden el extremo 3' de la NCR y los nucleótidos 371-388 localizados en la región codificante núcleo del ARN de IICV (Alt M. et al., Archives of Virology 142:589-599, 1997; Galderisi U. et al., Journal of Cellular Physiology 181:251-257, 1999);
- (11) Inhibidores de la traducción dependiente de IRES (Ikeda N et al., Agent for the prevention and treatment of hepatitis C, Publicación de Patente Japonesa JP-08268890; Kai Y. et al. Prevention and treatment of viral diseases, Publicación de Patente Japonesa JP-10101591);
 - (12) Ribozimas resistentes a Nucleasa (Maccjak D.J. et al., Hepatology 30 abstract 995, 1999); y
- (13) Otros compuestos heterogéneos que incluyen 1-amino-alquilciclohexanos (Patente de Estados Unidos Nº 6.034.134 de Gold et al.), lípidos de alquilo (Patente de Estados Unidos Nº 5.922.757 de Chojkier et al.), vitamina E y otros antioxidantes (Patente de Estados Unidos Nº 5.922.757 de Chojkier et al.), esqualeno, amantadina, ácidos biliares (Patente de Estados Unidos Nº 5.846.964 de Ozeki et al.), ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspártico (Patente de Estados Unidos Nº 5.830.905 de Diana et al.), bencenodicarboxamidas (Patente de Estados Unidos Nº 5.633.388 de Diana et al.), derivados de ácido poliadenílico (Patente de Estados Unidos Nº 5.496.546 de Wang et al.), 2',3'-dideoxiinosina (Patente de Estados Unidos Nº 5.026.687 de Yarchoan et al.) y bencimidazoles (Patente de Estados Unidos Nº 5.891.874 de Colacino et al.).

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 proporciona la estructura de diversos ejemplos no limitantes de nucleósidos de la presente invención, así como β -D-1'-CH₃-riboA, β -D-1'-CH₃-riboG1 y otros nucleósidos conocidos, FIAU y Ribavirina, que se usan como ejemplos comparativos en el texto.

25 La Figura 2 es una gráfica lineal de la farmacocinética (concentraciones plasmáticas) de β-D-2'-CH₃-riboG administrada a seis Monos Cinomolgos a lo largo del tiempo después de la administración.

Las Figuras 3a y 3b son gráficos lineales de la farmacocinética (concentraciones plasmáticas) de β-D-2'-CH₃-riboG administrada a Monos Cinomolgos bien por vía intravenosa (3a) o por vía oral (3b) a lo largo del tiempo después de la administración.

30 Descripción detallada de la invención

35

40

La invención desvelada en el presente documento es un compuesto y una composición para el tratamiento de la hepatitis C en seres humanos u otros animales hospedadores, que incluye administrar una cantidad de tratamiento eficaz del VHC de un β-D- o como se describe en la presente memoria o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en un transportador farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención poseen actividad antiviral (es decir, anti-VHC) o se metabolizan en un compuesto que presenta dicha actividad.

Las realizaciones de la invención se exponen en las reivindicaciones modificadas adjuntas Las subrealizaciones de la invención se exponen en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

En resumen, la presente divulgación proporciona

- (a) β-D y β-L nucleósidos, según se describen en la presente memoria; y sales y profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables;
 - (b) β-D y β-L nucleósidos según se describen en la presente memoria, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento o profilaxis de una infección por VHC, especialmente en individuos diagnosticados que tienen una infección del VHC o que están en riesgo de infectarse por VHC;
- (c) el uso de estos β-D y β-L nucleósidos, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infección por VHC;
 - (d) formulaciones farmacéuticas que comprenden los β -D o β -L nucleósidos o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos junto con un transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable;
 - (e) β-D y β-L nucleósidos según se describe en la presente memoria sustancialmente en ausencia de enantiómeros de los nucleósidos descritos, o sustancialmente aislados de otras entidades químicas:
- 50 (f) procesos para la preparación de β-D y β-L nucleósidos, según se describe con mayor detalle más adelante; y

(g) procesos para la preparación de β -D y β -L nucleósidos sustancialmente en ausencia de enantiómeros de los nucleósidos descritos, o sustancialmente asilados de otras entidades químicas.

I. Compuesto activo, y Sales y Profármacos Fisiológicamente Aceptables de los Mismos

La divulgación proporciona un compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo:

en donde:

5

R¹, R² y R³ son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹, R² o R³ es independientemente H o fosfato; y

15 Y es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴;

X¹ y X² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, CO-alquilo, CO-arilo, CO-alcoxialquilo, cloro, bromo, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ o SR⁵; y

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, acilo (incluyendo acilo inferior), o alquilo (incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo).

También se desvela un compuesto de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en donde:

R¹, R² y R³ son independientemente H o fosfato (preferentemente H);

X¹ es H;

X² es H o NH₂.

La divulgación además proporciona un compuesto de la Fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo:

en donde:

30

R¹, R² y R³ son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato

incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R^1 , R^2 o R^3 es independientemente H o fosfato; y

Y es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, vodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴;

X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, CO-alquilo, CO-arilo, CO-alcoxialquilo, cloro, bromo, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁵; y R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, acilo (incluyendo acilo inferior), o alquilo (incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo).

También se desvela un compuesto de Fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo; en donde:

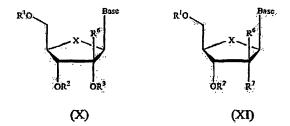
R¹, R² v R³ son independientemente H o fosfato (preferentemente H);

X¹ es H o CH₃; y

5

Y es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, yodo, NH₂ o OH.

15 La divulgación proporciona compuestos de Fórmula X o XI o una sale farmacéuticamente aceptable o profármaco de los mismos:



en donde:

La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria;

R¹, R² y R³ son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹, R² o R³ es independientemente H o fosfato;

 R^6 es hidrógeno, hidroxi, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, - C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo), -O(acilo), -O(acilo), -O(acilo), -O(alquilo), -O(alq

R⁷ es hidrógeno, OR³, hidroxi, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo),-O(alquilo inferior), -O(alquenilo), cloro, bromo, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior),-NH(acilo), -N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂; y

X es O, S, SO₂ o CH₂.

En una primera subrealización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula X o XI o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en donde:

La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria;

R¹, R² y R³ son independientemente hidrógeno o fosfato;

R⁶ es alquilo; y

X es O, S, SO₂ o CH₂.

40 En una segunda subrealización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula X o XI o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en donde:

La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria;

R¹, R² v R³ son hidrógeno;

R⁶ es alquilo; y

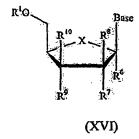
X es O, S, SO₂ o CH₂.

5 En una tercera subrealización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula X o XI o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en donde:

La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria;

R¹, R² v R³ son independientemente H o fosfato;

La divulgación también proporciona un compuesto de la Fórmula XVI, o una sal farmacéuticamente aceptable o 10 profármaco del mismo:



en donde:

25

La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria;

R¹ y R² son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato 15 estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R1 20 v R² son independientemente H o fosfato:

R⁶ es hidrógeno, hidroxi, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo inferior), -O(alquilo), cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, NH₂, NH(alquilo inferior), -NH(acilo), - N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂;

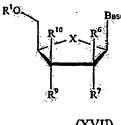
 R^7 y R^9 son independientemente hidrógeno, OR^2 , hidroxi, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo), -O(acilo), -O(acilo), -O(acilo), -O(acilo), -O(alquilo), -O(alquilo)inferior), -O(alquenilo), cloro, bromo, yodo, NO₂, NH₂, NH(alquilo inferior), NH(acilo), -N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂;

R⁸ y R¹⁰ son independientemente H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo;

como alternativa, R⁷ y R⁹, R⁷ y R¹⁰, R⁸ y R⁹ o R⁸ y R¹⁰ pueden unirse para formar un enlace pi; y

X es O, S, SO₂ o CH₂.

30 La divulgación también proporciona un compuesto de la Fórmula XVII, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo:



(XVII)

en donde:

La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria;

R¹ es H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹ es independientemente H o fosfato:

R⁶ es hidrógeno, hidroxi, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, - C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo inferior), -O(alquenilo), cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), - N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂;

 R^7 y R^9 son independientemente hidrógeno, OR^2 , hidroxi, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acrilo), -O(acrilo), -O(acrilo), -O(alquilo), -O(alqui

R¹⁰ es H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo;

como alternativa, R⁷ y R⁹, o R⁷ y R¹⁰ pueden unirse para formar un enlace pi; y

X es O, S, SO₂ o CH₂.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

En una primera subrealización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula XVII, o su sal farmacéuticamente aceptable o profármaco, en que: (1) La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, Br-vinilo, hidroxi, O-alquenilo, O-alquenilo, cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (4) Rⁿ y Rⁿ son independientemente hidrógeno, OR², alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, Br-vinilo, O-alquenilo, cloro, bromo, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (5) R¹0 es H; y (6) X es O, S, SO₂ o CH₂.

En una segunda subrealización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula XVII, o su sal farmacéuticamente aceptable o profármaco, en donde: (1) La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, hidroxi, O-alquilo, O-alquenilo, cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (4) Rⁿ y R⁰ son independientemente OR²; (5) R¹0 es H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo; y (6) X es O, S, SO₂ o CH₂.

En una tercera subrealización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula XVII, o su sal farmacéuticamente aceptable o profármaco, en donde: (1) La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, hidroxi, O-alquilo, O-alquenilo, cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (4) R² y Rց son independientemente hidrógeno, OR², alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, O-alquenilo, cloro, bromo, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior) es H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo; y (6) X es O.

En una cuarta subrealización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula XVII, o su sal farmacéuticamente aceptable o profármaco, en donde: (1) La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de

fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, hidroxi, O-alquilo, O-alquenilo, cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (4) R⁶ y R⁰ son independientemente OR²; (5) R¹⁰ es H; y (6) X es O, S, SO₂ o CH₂.

En una quinta subrealización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula XVII, o su sal farmacéuticamente aceptable o profármaco, en donde: (1) La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, hidroxi, O-alquilo, O-alquenilo, cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (4) Rⁿ y Rⁿ son independientemente OR²; (5) R¹0 es H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo; y (6) X es O.

En una sexta subrealización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula XVII, o su sal farmacéuticamente aceptable o profármaco, en donde: (1) La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, Br-vinilo, hidroxi, O-alquilo, O-alquenilo, cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (4) R⁶ y R⁹ son independientemente hidrógeno, OR², alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, O-alquenilo, cloro, bromo, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (5) R¹0 es H; y (6) X es O.

25

30

55

En una séptima subrealización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula XVII, o su sal farmacéuticamente aceptable o profármaco, en donde: (1) La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, hidroxi, O-alquilo, O-alquenilo, cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (4) R⁶ y Rց son independientemente OR²; (5) R¹o es H; y (6) X es O.

En una octava subrealización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula XVII, o su sal farmacéuticamente aceptable o profármaco, en donde: (1) La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo; (4) R² y R⁰ son independientemente hidrógeno, OR², alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, O-alquenilo, cloro, bromo, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (5) R¹⁰ es H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo; y (6) X es O, S, SO₂ o CH₂.

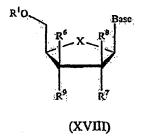
En una novena subrealización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula XVII, o su sal farmacéuticamente aceptable o profármaco, en donde: (1) La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria; (2) R¹ es independientemente H o fosfato; (3) R⁶ es alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, hidroxi, O-alquilo, O-alquenilo, cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino; (4) Rⁿ y Rⁿ son independientemente OR²; (5) R¹¹ es H; y (6) X es O, S, SO₂ o CH₂.

En una décima subrealización preferida, se proporciona un compuesto de Fórmula XVII, o su sal farmacéuticamente aceptable o profármaco, en donde: (1) La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria; (2) R^1 es independientemente H o fosfato; (3) R^6 es alquilo; (4) R^7 y R^9 son independientemente R^2 ; (5) R^{10} es H; y (6) X es O, S, R^{10} es H; y (7) es H; y (8) e

60 En subrealizaciones aun más preferidas, se proporciona un compuesto de Fórmula XVII, o su sal farmacéuticamente

aceptable o profármaco, en donde:

- (1) La base es adenina; (2) R^1 es hidrógeno; (3) R^6 es metilo; (4) R^7 y R^9 son hidroxilo; (5) R^{10} es hidrógeno; y (6) X es O;
- (1) La base es guanina; (2) R¹ es hidrógeno; (3) R⁶ es metilo; (4) R⁷ y R⁹ son hidroxilo; (5) R¹⁰ es hidrógeno; y (6) X es O:
 - (1) La base es citosina; (2) R^1 es hidrógeno; (3) R^6 es metilo; (4) R^7 y R^9 son hidroxilo; (5) R^{10} es hidrógeno; y (6) X es Ω^2
 - (1) La base es timina; (2) R^1 es hidrógeno; (3) R^6 es metilo; (4) R^7 y R^9 son hidroxilo; (5) R^{10} es hidrógeno; y (6) X es O:
- 10 (1) La base es uracilo; (2) R¹ es hidrógeno; (3) R⁶ es metilo; (4) R⁷ y R⁹ son hidroxilo; (5) R¹⁰ es hidrógeno; y (6) X es
 - (1) La base es adenina; (2) R^1 es fosfato; (3) R^6 es metilo; (4) R^7 y R^9 son hidroxilo; (5) R^{10} es hidrógeno; y (6) X es O.
- La divulgación proporciona también un compuesto de la Fórmula XVIII, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo:



en donde:

30

35

40

5

La base es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria;

R¹ es independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹ es independientemente H o fosfato:

R⁶ es hidrógeno, hidroxi, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo inferior), -O(alquenilo), cloro, bromo, flúor, yodo, NO₂, NH₂, -NH(alquilo inferior), -NH(acilo), - N(alquilo inferior)₂, -N(acilo)₂;

R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno, OR², alquilo (incluyendo alquilo inferior), alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, O-alquenilo, cloro, bromo, yodo, NO₂, amino, alquilamino inferior o di(alquilo inferior)amino;

R⁸ es H, alguilo (incluyendo alguilo inferior), cloro, bromo o vodo;

como alternativa, R⁷ y R⁹, o R⁸ y R⁹ pueden unirse para formar un enlace pi;

X es O, S, SO₂ o CH₂.

Los β-D y β-L nucleósidos de la presente divulgación pueden inhibir la actividad polimerasa del VHC. Los nucleósidos pueden explorarse con respecto a su capacidad para inhibir la actividad polimerasa del VHC *in vitro* de acuerdo con métodos de exploración expuestos más particularmente en el presente documento. Se puede determinar fácilmente el espectro de actividad evaluando el compuesto en los ensayos descritos en el presente documento o con otro ensayo confirmatorio.

En una realización, la eficacia de los compuestos anti-VHC se mide de acuerdo con la concentración del compuesto necesaria para reducir el número de placas del virus *in vitro*, de acuerdo con métodos expuestos más particularmente en la presente memoria, al 50 % (es decir, la CE₅₀ de los compuestos). En realizaciones preferidas, el compuesto muestra una CE₅₀ menor de 15 o 10 micromolar, cuando se mide de acuerdo con el ensayo polimerasa descrito en Ferrari et al., Jnl, of Vir., 73:1649-1654, 1999; Ishii et al., Hepatology, 29:1227-1235,1999;

Lohmann et al., Jnl. of Bio. Chem., 274:10807-10815, 1999; o Yamashita et al, Jnl. of Bio. Chem., 273:15479-15486, 1998.

El compuesto activo puede administrarse como cualquier sal o profármaco que después de administrar al receptor sea capaz de proporcionar directa o indirectamente el precursor, o que muestra actividad en sí mismo. Son ejemplos no limitantes las sales farmacéuticamente aceptables (denominadas como alternativa "sales fisiológicamente aceptables"), y un compuesto que se ha alquilado o acilado en la posición 5' o en la base de purina o pirimidina (un tipo de "profármaco farmacéuticamente aceptable"). Adicionalmente, las modificaciones pueden afectar a la actividad biológica del compuesto, aumentando en algunos casos la actividad sobre el precursor. Esto puede evaluarse fácilmente preparando la sal o el profármaco y ensayando su actividad antiviral de acuerdo con los métodos descritos en la presente memoria u otros métodos conocidos por los expertos en la materia.

II. Definiciones

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

El término alquilo, según se usa en la presente memoria, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo saturado, lineal, ramificado o cíclico, primario, secundario o terciario, de típicamente C₁ a C₁₀, e incluye específicamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo. El término incluye grupos alquilo sustituidos y sin sustituir. Los restos con los que el grupo alquilo puede estar sustituido se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, tanto sin proteger como protegidos según sea necesario, como se conoce por los expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991, incorporado en la presente memoria por referencia.

El término alquilo inferior, según se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo alquilo saturado de C₁ a C₄, lineal, ramificado, o se fuera adecuado, cíclico (por ejemplo, ciclopropilo), incluyendo formas sustituidas y sin sustituir. A menos que se indique específicamente en la presente solicitud, cuando alquilo es un resto adecuado, se prefiere alquilo inferior. De forma similar, cuando alquilo o alquilo inferior es un resto adecuado, se prefiere alquilo inferior sin sustituir.

El término alquilamino o arilamino se refiere a un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo o arilo, respectivamente.

El término "protegido" como se usa en la presente memoria y a menos que se defina lo contrario, se refiere a un grupo que se añade a un átomo de oxígeno, nitrógeno o fósforo para prevenir su reacción adicional o para otros propósitos. Una amplia diversidad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno es conocida para los expertos en la técnica de síntesis orgánica.

El término arilo, según se usa en la presente memoria, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a fenilo, bifenilo o naftilo, y preferentemente a fenilo. El término incluye restos sustituidos y sin sustituir. El grupo arilo puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, tanto sin proteger como protegidos según sea necesario, como se sabe por los expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

El término alcarilo o alquilarilo se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente arilo. El término aralquilo o arilalquilo se refiere a un grupo arilo con un sustituyente alquilo.

El término halo, según se usa en la presente memoria, incluye cloro, bromo, yodo y flúor.

La expresión purina o base de pirimidina incluye, pero sin limitación, adenina, N^6 -alquipurinas, N^6 -acilpurinas (en donde acilo es C(O)(alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo), N^6 -bencilpurina, N^6 -halopurina, N^6 -vinilpurina, N^6 -purina acetilénica, N^6 -acil purina, N^6 -hidroxialquil purina, N^6 -tioalquil purina, N^2 -alquilpurinas, N^2 -alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2- y/o 4-mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo, incluyendo 5-fluorouracilo, C^5 -alquilpirimidinas, C^5 -bencilpirimidinas, C^5 -halopirimidina, C^5 -nirimidina acetilénica, C^5 -acil pirimidina, C^5 -hidroxialquil purina, C^5 -amidopirimidina, C^5 -cianopirimidina, C^5 -nitropirimidina, C^5 -aminopirimidina, C^5 -alquilpurinas, C^5 -alquilpurinas, C^5 -alquillo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo y pirazolopirimidinilo. Las bases de purina incluyen, pero sin limitación, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina y 6-cloropurina. Los grupos oxígeno y nitrógeno funcionales en la base pueden protegerse según sea necesario o deseado. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos para los expertos en la materia, e incluyen grupos trimetilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo, tritilo, alquilo, y grupos acilo, tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo.

El término acilo se refiere a un éster de ácido carboxílico en el que el resto distinto de carbonilo del grupo éster se selecciona entre alquilo o alquilo inferior lineal, ramificado o cíclico, alcoxialquilo incluyendo metoximetilo, aralquilo incluyendo bencilo, ariloxialquilo, tal como fenoximetilo, arilo incluyendo fenilo opcionalmente sustituido con cloro,

bromo, flúor, yodo, alquilo C_1 a C_4 o alcoxi C_1 a C_4 , ésteres de sulfonato, tales como alquilo o aralquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo, el éster mono, di o trifosfato, tritilo o monometoxitritilo, bencilo sustituido, trialquilsililo (por ejemplo, dimetil-t-butilsililo) o difenilmetilsililo. Los grupos arilo en los ésteres incluyen de forma óptima un grupo fenilo. La expresión "acilo inferior" se refiere a un grupo arilo en el que el resto distinto de carbonilo es un alquilo inferior

Como se usa en la presente memoria, la expresión "sustancialmente libre de" o "sustancialmente en ausencia de" se refiere a una composición de nucleósido que incluye al menos un 85 o 90 % en peso, preferentemente de 95 % a 98 % en peso, e incluso más preferentemente de 99 % a 100 % en peso, del enantiómero designado de dicho nucleósido. En una realización preferida, en los métodos y compuestos de la presente invención, los compuestos están sustancialmente libres de enantiómeros.

De forma similar, el término "aislado" se refiere a una composición de nucleósido que incluyen al menos un 85 o 90 % en peso, preferentemente de 95 % a 98 % en peso, e incluso más preferentemente de 99 % a 100 % en peso, del nucleósido, comprendiendo el resto otras especies químicas o enantiómeros.

El término "independientemente" se usa en la presente memoria para indicar que la variable que se aplica independientemente varía independientemente de aplicación en aplicación. Por tanto, en un compuesto, tal como R"XYR", en donde R" es "independientemente carbono o nitrógeno, ambos R" pueden ser carbono, ambos R" pueden ser nitrógeno, o un R" puede ser carbono y el otro R" nitrógeno.

El término hospedador, según se usa en la presente memoria, se refiere a un organismo unicelular o multicelular en el que el virus puede replicarse, incluyendo líneas celulares y animales, y preferentemente un ser humano. Como alternativa, el hospedador puede llevar una parte del genoma viral de la hepatitis C, cuya replicación o función puede alterarse mediante los compuestos de la presente invención. El término hospedador se refiere específicamente a células infectadas, células transfectadas con todo o parte del genoma del VHC y animales, en particular, primates (incluyendo chimpancés) y seres humanos. En la mayoría de las aplicaciones en animales de la presente invención, el hospedador es un paciente humano. Sin embargo, , en determinadas indicaciones, se prevén claramente aplicaciones veterinarias en la presente invención (tales como en chimpancés).

La expresión "sal o profármaco farmacéuticamente aceptable" se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir cualquier forma farmacéuticamente aceptable (tal como un éster, éster fosfato, sal de un éster o un grupo relacionado) de un compuesto nucleosídico que, después de la administración a un paciente, proporciona el compuesto nucleosídico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos, tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio, entre numerosos otros ácidos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se refieren a un compuesto que se metaboliza, por ejemplo, hidroliza u oxida, en el hospedador para formar el compuesto de la presente invención. Los ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos protectores biológicamente lábiles en un resto funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen compuestos que pueden oxidarse, reducirse, aminarse, desaminarse, hidroxilarse, deshidroxilarse, hidrolizarse, deshidrolizarse, aquilarse, desalquilarse, acilarse, desacilarse, forforilarse, desforfolilarse para producir el compuesto activo. Los compuestos de la presente invención poseen actividad antiviral contra el VHC, o se metabolizan por un compuesto que presenta dicha actividad.

III. Sales nucleotídicas o formulaciones profarmacológicas

5

10

20

25

30

35

40

45

50

55

En los casos en los que los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales ácidas o básicas no tóxicas estables, la administración del compuesto como una sal farmacéuticamente aceptable puede ser apropiada. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácidos orgánicos formadas con ácidos, que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, α-cetoglutarato y α-glicerofosfato. También pueden formarse sales inorgánicas adecuadas, , incluyendo, sales sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico, tal como una amina, con un ácido adecuado facilitando un anión fisiológicamente aceptable. También pueden prepararse sales metálicas alcalinas (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o sales metálicas alcalinotérreas (por ejemplo calcio) de ácidos carboxílicos.

Cualquiera de los nucleósidos descritos en la presente memoria puede administrarse como un profármaco nucleotídico para aumentar la actividad, biodisponibilidad, estabilidad o de otra manera alterar las propiedades del nucleósido. Se conocen diversos ligandos profarmacológicos de nucleótidos. En general, la alquilación, acilación u otra modificación lipófila del mono, di o trifosfato del nucleósido aumentará la actividad del nucleótido. Los Ejemplos de grupos sustituyentes que pueden reemplazar uno o más hidrógenos en el resto fosfato son alquilo, arilo, esteroides, carbohidratos, incluyendo azúcares, 1,2-diacilglicerol y alcoholes. Muchos se describen en R. Jones y N. Bischofberger, Antiviral Research, 27 (1995) 1-17. Cualquiera de estos puede usarse en combinación con los

nucleósidos desvelados para conseguir el efecto deseado.

5

10

40

50

55

El nucleósido activo también puede proporcionarse como un lípido 5'-fosfoéter o un lípido 5'-éter, como se desvela en las siguientes referencias, que se incorporan por referencia en la presente memoria: Kucera, L.S., N. lyer, E. Leake, A. Raben, Modest E.K., D.L.W., y C. Piantadosi. 1990. "Novel membrane-interactive ether lipid analogs that inhibit infectious VIH-1 production and induce defective virus formation." AIDS Res. Hum. Retro Viruses. 6:491-501; Piantadosi, C., J. Marasco C.J., S.L. Morris-Natschke, K.L. Meyer, F. Gumus, J.R. Surles, K.S. Ishaq, L.S. Kucera, N. lyer, C.A. Wallen, S. Piantadosi y E.J. Modest. 1991. "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-VIH activity". J. Med. Chem. 34:1408.1414; Hosteller, K.Y., D.D. Richman, D.A. Carson, L.M. Stuhmiller, G.M. T. van Wijk y H. van den Bosch. 1992. "Greatly enhanced inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in CEM and HT4-6C cells by 3'-deoxythymidine diphosphate dimyristoylglycerol, a lipid prodrug of 3,-deoxythymidine." Antimicrob. Agents Chemother. 36:2025.2029; Hosetler, K.Y., L.M. Stuhmiller, H.B. Lenting, H. van den Bosch y D.D. Richman, 1990. Synthesis and antiretroviral activity of phospholipid analogs of azidothymidine and other antiviral nucleosides." J. Biol. Chem. 265:61127.

Los ejemplos no limitantes de patentes de Estados Unidos que desvelan sustituyentes lipófilos adecuados que pueden incorporarse covalentemente en el nucleósido, preferentemente en la posición 5'-OH del nucleósido o preparaciones lipófilas, incluyen las Patentes de Estados Unidos Nos 5.149.794 (22 de sep., 1992, Yatvin et al.); 5.194.654 (16 de mar., 1993, Hostetler et al., 5.223.263 (29 de junio, 1993, Hostetler et al.); 5.256.641 (26 de oct., 1993, Yatvin et al.); 5.411.947 (3 de mayo, 1995, Hostetler et al.); 5.463.092 (31 de oct., 1995, Hostetler et al.); 5.543.389 (6 de ago., 1996, Yatvin et al.); 5.543.390 (6 de ago., 1996, Yatvin et al.); 5.554.728 (10 de sep., 1996; Basava et al.). Las solicitudes de patente extranjeras que desvelan sustituyentes lipófilos que pueden unirse a los nucleósidos de la presente divulgación, o preparaciones lipófilas incluyen los documentos WO 89/02733, WO 90/00555, WO 91/16920, WO 91/18914, WO 93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0 350 287, EP 93917054.4 y WO 91/19721.

IV. Terapia de combinación y de alternancia

Se ha reconocido que las variantes del VHC resistentes a fármacos pueden surgir después de tratamiento prolongado con un agente antiviral. La resistencia a fármacos se produce más típicamente por mutación de un gen que codifica una enzima usada en la replicación viral. La eficacia de un fármaco contra infección de VHC puede prolongarse, aumentarse o restablecerse administrando el compuesto en combinación o alternancia con un segundo, y quizá un tercer, compuesto antiviral que induce una mutación diferente de la causada por el fármaco principal. Como alternativa, la farmacocinética, biodistribución u otro parámetro del fármaco puede alterarse mediante dicha terapia de combinación o de alternancia. En general, la terapia de combinación se prefiere típicamente sobre la terapia de alternancia porque ésta induce estreses simultáneos múltiples sobre el virus.

Los ejemplos no limitantes de agentes antivirales que pueden usarse en combinación con los compuestos desvelados en la presente memoria incluyen:

- 35 (1) un interferón y/o ribavirina (Battaglia, A.M. et al., Ann. Pharmacother. 34:487-494, 2000); Berenguer, M. et al. Antivir. Ther. 3(Suppl. 3):125-136, 1998);
 - (2) Inhibidores de NS3 proteasa basados en sustrato (Attwood et al., Antiviral peptide derivatives, documento PCT WO 98/22496, 1998; Attwood et al., Antiviral Chemistry and Chemotherapy 10.259-273, 1999; Attwood et al., Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents, Publicación de patente alemana DE 19914474; Tung et al. Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease, documento PCT WO 98/17679), incluyendo alfacetoamidas e hidrazinoureas, e inhibidores que terminan en un electrófilo, tal como un ácido borónico o fosfonato. Llinas-Brunet et al. Hepatitis C inhibitor peptide analogues, documento PCT WO 99/07734.
- (3) Inhibidores no basados en sustrato, tales como derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitro-benzamida (Sudo K. et al., Biochemical and Biophysical Research Communications, 238:643-647, 1997; Sudo K. et al. Antiviral Chemistry and Chemotherapy 9:186, 1998), incluyendo RD3-4082 y RD3-4078, el primero sustituido en la amida con una cadena de 14 carbonos y el último procesando un grupo para-fenoxifenilo;
 - (4) Derivados de tiazolidina que muestran inhibición relevante en un ensayo de HPLC en fase inversa con una proteína de fusión NS3/4A y un sustrato NS5A/5B (Sudo K. et al., Antiviral Research 32:9-18, 1996), especialmente el compuesto RD-1-6250, que posee un resto de cinamoílo fusionado sustituido con una cadena alquilo larga, RD4 6205 y RD4 6193:
 - (5) Tiazolidinas y benzanilidas identificadas en Kakiuchi N. et al. J. EBS Letters 421:217-220; Takeshita N. et al. Analytical Biochemistry 247:242-246, 1997;
 - (6) Una fenan-trenoquinona que posee actividad contra la proteasa del VHC en un ensayo de SDS-PAGE y autorradiografía asilada del caldo de cultivo de fermentación de *Streptomyces sp*, Sch 68631 (Chu M. et al., Tetrahedron Letters 37:7229-7232, 1996), y Sch 351633, aislada del hongo *Penicillium griscofuluum*, que demuestra actividad en un ensayo de proximidad por centelleo (Chu M. et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 9:1949-1952);

- (7) Inhibidores de NS3 selectivos basados en la macromolécula elgina c, aislada de sanguijuela (Qasim M.A. et al., Biochemistry 36:1598-1607, 1997);
- (8) Inhibidores de helicasa del VHC (Diana G.D. et al., Compounds, compositions and metods for treatment of hepatitis C, Patente de Estados Unidos N° 5.633.358; Diana G.D.et al., Piperidine derivatives, pharmaceutical composition thereof and their use in the treatment of hepatitis C, documento PCT WO 97/36554);
- (9) Inhibidores de polimerasa del VHC, tales como análogos de nucleótidos, gliotoxina (Ferrari R. et al. Journal of Virology 73:1649-1654, 1999) y el producto natural cerulenina (Lohmann V. et al., Virology 249:108-118,1998,);
- (10) Oligodeoxinucleótidos fosforotioato (S-ODN) antisentido complementarios a tramos de secuencias en la región no codificante 5' (NCR) del VHC (Alt M. et al., Hepatology 22:707-717, 1995), o los nucleótidos 326-348 que comprenden el extremo 3' de la NCR y los nucleótidos 371-388 localizados en la región codificante núcleo del ARN de IICV (Alt M. et al., Archives of Virology 142:589-599, 1997; Galderisi U. et al., Journal of Cellular Physiology 181:251-257, 1999);
 - (11) Inhibidores de la traducción dependiente de IRES (Ikeda N et al., Agent for the prevention and treatment of hepatitis C, Publicación de Patente Japonesa JP-08268890; Kai Y. et al. Prevention and treatment of viral diseases, Publicación de Patente Japonesa JP-10101591);
 - (12) Ribozimas resistentes a nucleasa. (Maccjak D.J. et al., Hepatology 30 abstract 995, 1999); y
 - (13) Otros compuestos heterogéneos que incluyen 1-amino-alquilciclohexanos (Patente de Estados Unidos Nº 6.034.134 de Gold et al.), lípidos de alquilo (Patente de Estados Unidos Nº 5.922.757 de Chojkier et al.), vitamina E y otros antioxidantes (Patente de Estados Unidos Nº 5.922.757 de Chojkier et al.), esqualeno, amantadina, ácidos biliares (Patente de Estados Unidos Nº 5.846.964 de Ozeki et al.), ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspártico (Patente de Estados Unidos Nº 5.830.905 de Diana et al.), bencenodicarboxamidas (Patente de Estados Unidos Nº 5.633.388 de Diana et al.), derivados de ácido poliadenílico (Patente de Estados Unidos Nº 5.496.546 de Wang et al.), 2',3'-dideoxiinosina (Patente de Estados Unidos Nº 5.026.687 de Yarchoan et al.) y bencimidazoles (Patente de Estados Unidos Nº 5.891.874 de Colacino et al.).

25 V. Composiciones farmacéuticas

5

15

20

30

35

55

Los hospedadores, incluyendo seres humanos, infectados con el VHC, o con un fragmento génico del mismo, pueden tratarse administrando a I paciente una cantidad eficaz del compuesto activo o un profármaco o sal del mismo farmacéuticamente aceptable en presencia de un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los materiales activos pueden administrarse mediante cualquier vía apropiada, por ejemplo, vía oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea o tópica en forma líquida o sólida.

Una dosis preferida del compuesto para el VHC estará en el intervalo de aproximadamente 1 a 50 mg/kg, preferentemente de 1 a 20 mg/kg, de peso corporal por día, más generalmente de 0,1 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal para el receptor por día. El intervalo de dosificación de las sales y profármacos farmacéuticamente aceptables puede calcularse basándose en el peso del nucleósido parental a administrar. Si la sal o el profármaco presenta actividad por sí mismos, la dosificación eficaz puede calcularse como se ha indicado anteriormente usando el peso de la sal o profármaco, o mediante otro medio conocido por un experto en la técnica.

El compuesto se administra convenientemente en cualquier forma de dosificación unitaria, adecuada, incluyendo, pero sin limitación, una que contiene de 7 a 3000 mg, preferentemente de 70 a 1400 mg del ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. Una dosificación oral de 50-1000 mg es normalmente conveniente.

- 40 Idealmente el ingrediente activo debe administrarse para conseguir concentraciones plasmáticas máximas del compuesto activo de aproximadamente 0,2 a 70 μM, preferentemente de aproximadamente 1,0 a 10 μM. Esto puede conseguirse, por ejemplo, por inyección intravenosa de una solución de 0,1 a 5 % del ingrediente activo, opcionalmente en solución salida, o administrarse como un bolo del ingrediente activo.
- La concentración del compuesto activo en la composición farmacológica dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Debe observarse que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse adicionalmente que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones y que los intervalos de concentración expuestos en el presente documento son solo ejemplares y no pretenden limitar el ámbito o la práctica de la composición reivindicada. El ingrediente activo puede administrarse a la vez, o puede dividirse en una cantidad de pequeñas dosis a administrar a diversos intervalos de tiempo.

Un modo de administración preferido del compuesto activo es la vía oral. Las composiciones orales generalmente incluirán un diluyente inerte o un transportador comestible. Estas pueden incluirse en cápsulas de gelatina o comprimirse en comprimidos. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo puede

incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, pastillas para chupar o cápsulas. Los agentes aglutinantes y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles pueden incluirse como parte de la composición.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas para chupar y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante, tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente, tal como almidón o lactosa, un agente disgregante, tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante, tal como estearato de magnesio o Sterotes; un emoliente, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante, tal como menta, metil salicilato o aroma de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, esta puede contener, además del material del tipo anterior, un transportador líquido, tal como un ácido graso. Además, las formas unitarias de dosificación pueden contener diversos otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcares, goma laca u otros agentes entéricos.

El compuesto puede administrarse como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, goma de mascar o similar. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como un agente edulcorante y determinados conservantes, tintes y colorantes y aromatizantes.

El compuesto o un profármaco o sales del mismo farmacéuticamente aceptables también pueden mezclarse con otros materiales activos que no confieren la acción deseada, o con materiales que complementan la acción deseada, tales como antibióticos, antifúngicos, antiinflamatorios u otros compuestos antivirales, incluyendo otros compuestos de nucleósido. Las soluciones o suspensiones usadas para administración parenteral, intradérmica, subcutánea o aplicación tópica pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril, tal como agua para inyección, solución salina, aceites no volátiles, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos, tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes, tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad, tales como cloruro sódico o dextrosa. La preparación parenteral puede incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosificación múltiple fabricados de vidrio o plástico.

Si se administra por vía intravenosa, los transportadores preferidos son solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS).

En una realización preferida, los compuestos activos se preparan con transportadores que protegerán al compuesto contra la rápida eliminación del organismo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de liberación microencapsulados. También pueden usarse polímeros biocompatibles, biodegradables, tales como etilen vinil acetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Para los expertos en la técnica serán obvios métodos para la preparación de dichas formulaciones. Los materiales también pueden obtenerse comercialmente a través de Alza Corporation.

También se prefieren suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales) como transportadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos Nº 4.522.811. Por ejemplo, pueden prepararse formulaciones de liposomas disolviendo uno o más lípidos apropiados (tales como estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidil colina, aracadoil fosfatidil colina y colesterol) en un disolvente orgánico que después se evapora, dejando detrás una fina película de lípido seco en la superficie del envase. Una solución acuosa del compuesto activo o sus derivados monofosfato, difosfato y/o trifosfato se introduce después en el envase. El envase después se agita manualmente para que el material lipídico se libere de los lados del envase y disperse los agregados lipídicos, formando de este modo la suspensión liposomal.

VI. Procesos para la Preparación de Compuestos Activos

Los nucleósidos de la divulgación y aquellos de la presente invención, pueden sintetizarse mediante cualquier medio conocido en la técnica. En particular, la síntesis de los presentes nucleósidos puede realizarse mediante alquilación del azúcar apropiadamente modificado, seguido de glucosilación o glucosilación seguido de alquilación del nucleósido. Las siguientes realizaciones no limitantes ilustran alguna metodología general para obtener los nucleósidos de la presente invención y divulgación.

50

5

10

15

20

25

30

35

40

A. Síntesis General de 1'-C-nucleósidos ramificados de la divulgación

Los 1'-C-ribonucleósidos ramificados de la siguiente estructura:

en donde la BASE es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria;

R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno, OR², hidroxi, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo), -O(alquilo inferior), -N(alquilo infer

R⁸ y R¹⁰ son independientemente H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo;

como alternativa, R⁷ y R⁹, R⁷ y R¹⁰, R⁸ y R⁹ o R⁸ y R¹⁰ pueden unirse para formar un enlace pi;

R¹ y R² son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹ o R² es independientemente H o fosfato;

R⁶ es un alquilo, cloro-, bromo-, flúor- o yodo-alquilo (es decir, CF₃), alquenilo o alquinilo (es decir, alilo); y

X es O, S, SO₂ o CH₂

25

30

35

40

pueden prepararse por uno de los siguientes métodos generales.

20 1) Modificación a partir de lactona

El material de partida clave para este proceso es una lactona adecuadamente sustituida. La lactona puede adquirirse o puede prepararse por cualquiera de los medios conocidos, incluyendo técnicas de epimerización, sustitución y ciclación convencionales. La lactona pueden protegerse opcionalmente con un grupo protector adecuado, preferentemente con un grupo acilo o sililo, por métodos bien conocidos para los expertos en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991. Después, la lactona protegida puede acoplarse con un agente de acoplamiento adecuado, tal como un nucleófilo de carbono organometálico, tal como un reactivo de Grignard, un organolitio, litio dialquilcobre o R⁶-SiMe₃ en TBAF con el disolvente no prótico adecuado a una temperatura adecuada, para dar el azúcar 1'-alquilado.

Después, el azúcar opcionalmente activado puede acoplarse con la BASE por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994. Por ejemplo, un azúcar acilado puede acoplarse a una base sililada con un ácido de Lewis, tal como tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio o trimetilsililtriflato en el disolvente adecuado a una temperatura adecuada.

Posteriormente, el nucleósido puede desprotegerse por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

En una realización particular, se desea el 1'-C-ribonucleósido ramificado. La síntesis de un ribonucleósido se muestra en el Esquema 1. Como alternativa, se desea desoxiribo-nucleósido. Para obtener estos nucleósidos, el ribonucleósido formado puede protegerse opcionalmente por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991, y después el 2'-OH puede reducirse con un agente de reducción adecuado. Opcionalmente, el 2'-hidroxilo puede activarse para facilitar la reducción; es decir, mediante la reducción de Barton.

Esquema 1 Protección 1) R6-M Opcional 2) Activación **Opcional** 1) Acoplamiento 2) Desprotección Opcional 1) Protección BASE Opcional HO 2) Reducción Opcional Desprotección Opcional BASE HO

2. Método alternativo para la preparación de 1'-C-nucleósidos ramificados

5

10

25

El material de partida clave para este proceso es una hexosa adecuadamente sustituida. La hexosa puede adquirirse o puede prepararse por cualquiera de los medios conocidos incluyendo epimerización convencional, tal como técnicas de tratamiento alcalino, sustitución y acoplamiento. La hexosa puede protegerse selectivamente para dar la hexa-furanosa adecuada, como se enseña por Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994.

El 1'-hidroxilo puede activarse opcionalmente a un grupo saliente adecuado, tal como un grupo acilo o un cloro, bromo, flúor, yodo mediante acilación o halogenación, respectivamente. Después, el azúcar opcionalmente activado puede acoplarse con la BASE por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994. Por ejemplo, un azúcar acilado puede acoplarse a una base sililada con un ácido de Lewis, tal como tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio o trimetilsililtriflato en el disolvente adecuado a una temperatura adecuada. Como alternativa, un halo-azúcar puede acoplarse a una base sililada con la presencia de trimetilsililtriflato.

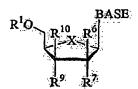
El 1'-CH₂-OH, si está protegido, puede desprotegerse selectivamente por métodos bien conocidos en la técnica. El hidroxilo primario resultante puede funcionalizarse para producir diversos C-nucleósidos ramificados. Por ejemplo, el hidroxilo primario puede reducirse para dar el metilo, usando un agente reductor adecuado. Como alternativa, el hidroxilo puede activarse antes de la reducción para facilitar la reacción; es decir, mediante la reducción de Barton. En una realización alternativa, el hidroxilo primario puede oxidarse al aldehído, después acoplarse con un nucleófilo de carbono, tal como un reactivo de Grignard, un organolitio, litio dialquilcobre o R⁶-SiMe₃ en TBAF con el disolvente no prótico adecuado a una temperatura adecuada.

En una realización particular, se desea el 1'-C-ribonucleósido ramificado. La síntesis de un ribonucleósido se muestra en el Esquema 2. Como alternativa, se desea desoxiribo-nucleósido. Para obtener estos nucleósidos, el ribonucleósido formado puede protegerse opcionalmente por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991, y después el 2'-OH puede reducirse con un agente de reducción adecuado. Opcionalmente, el 2'-hidroxilo puede activarse para facilitar la reducción; es decir, mediante la reducción de Barton.

Esquema 2

Además, los L-enantiómeros pueden prepararse siguiendo los mismos métodos generales (1 o 2), comenzando con el L-azúcar o nucleósido L- enantiómero correspondiente como material de partida.

B. Síntesis general de 2'C-Nucleósidos Ramificados de la presente invención. Los 2'-C-ribonucleósidos ramificados de la siguiente estructura:



en donde la BASE es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria;

R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno; OR², hidroxi, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo), -O(alquilo), -O(alquilo), -O(alquilo), -N(acilo), -N(acilo),

R¹⁰ es H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo;

como alternativa, R⁷ y R⁹, o R⁷ y R¹⁰ pueden unirse para formar un enlace pi;

R¹ y R² son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹ o R² es independientemente H o fosfato;

20 R⁶ es un alquilo, cloro-, bromo-, flúor-, yodo-alquilo (es decir, CF₃), alquenilo o alquinilo (es decir, alilo); y

X es O, S, SO₂ o CH₂

5

10

15

25

30

pueden prepararse por uno de los siguientes métodos generales.

1. Glucosilación de la nucleobase con un azúcar adecuadamente modificado

El material de partida clave para este proceso es un azúcar adecuadamente sustituido con un 2'-OH y 2'-H, con el grupo saliente adecuado (LG), por ejemplo un grupo acilo o un cloro, bromo, flúor o yodo. El azúcar puede adquirirse o puede prepararse por cualquiera de los medios conocidos, incluyendo técnicas de epimerización, sustitución, oxidación y reducción convencionales. Después, el azúcar sustituido puede oxidarse con el agente de oxidación adecuado en un disolvente compatible a una temperatura adecuada para producir el 2'-azúcar modificado. Son posibles agentes de oxidación, reactivo de Jones (una mezcla de ácido crómico y ácido sulfúrico), reactivo de Collins (óxido de dipiridina Cr(VI)), reactivo de Corey (clorocromiato de piridinio), dicromato de piridinio, dicromato de ácido, permanganato potásico, MnO₂, tetraóxido de rutenio, catalizador de transferencia de fases, tal como ácido crómico o permanganato soportado en un polímero, Cl₂-piridina, H₂O₂-molibdato de amonio, NaBrO₂-CAN, NaOCI en HOAc, cromito de cobre, óxido de cobre, níquel Raney, acetato de paladio, reactivo de Meerwin-Pondorf-Verley (t-butóxido de aluminio con otra cetona) y N-bromosuccinimida.

Después, el acoplamiento de un nucleófilo de carbono organometálico, tal como un reactivo de Grignard, un organolitio, litio dialquilcobre o R⁶-SiMe₃ en TBAF con la cetona, con el disolvente no prótico adecuado a una

temperatura adecuada, produce el 2'-azúcar alquilado. El azúcar alquilado pueden protegerse opcionalmente con un grupo protector adecuado, preferentemente con un grupo acilo o sililo, por métodos bien conocidos para los expertos en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

Después, el azúcar opcionalmente protegido puede acoplarse con la BASE por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994. Por ejemplo, un azúcar acilado puede acoplarse a una base sililada con un ácido de Lewis, tal como tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio o trimetilsilitriflato en el disolvente adecuado a una temperatura adecuada. Como alternativa, un halo-azúcar puede acoplarse a una base sililada con la presencia de trimetilsilitriflato.

Posteriormente, el nucleósido puede desprotegerse por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

En una realización particular, se desea el 2'-C-ribonucleósido ramificado. La síntesis de un ribonucleósido se muestra en el Esquema 3. Como alternativa, se desea desoxiribo-nucleósido. Para obtener estos nucleósidos, el ribonucleósido formado puede protegerse opcionalmente por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991, y después el 2'-OH puede reducirse con un agente de reducción adecuado. Opcionalmente, el 2'-hidroxilo puede activarse para facilitar la reducción; es decir, mediante la reducción de Barton.

20 2. Modificación de un nucleósido preformado

15

25

30

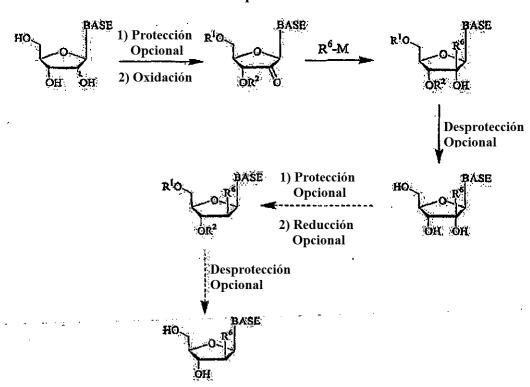
El material de partida clave para este proceso es un nucleósido adecuadamente sustituido con un 2'-OH y 2'-H. El nucleósido puede adquirirse o puede prepararse por cualquiera de los medios conocidos incluyendo técnicas de acoplamiento convencionales. El nucleósido puede protegerse opcionalmente con grupos protectores adecuados, preferentemente con grupos acilo o sililo, por métodos bien conocidos para los expertos en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

Después, el nucleósido adecuadamente protegido puede oxidarse con el agente de oxidación adecuado en un disolvente compatible a una temperatura adecuada para producir el 2'-azúcar modificado. Son posibles agentes de oxidación, reactivo de Jones (una mezcla de ácido crómico y ácido sulfúrico), reactivo de Collins (óxido de dipiridina Cr(VI)), reactivo de Corey (clorocromiato de piridinio), dicromato de piridinio, dicromato de ácido, permanganato potásico, MnO₂, tetraóxido de rutenio, catalizador de transferencia de fases, tal como ácido crómico o permanganato soportado en un polímero, Cl₂-piridina, H₂O₂-molibdato de amonio, NaBrO₂-CAN, NaOCl en HOAc, cromito de cobre, óxido de cobre, níquel Raney, acetato de paladio, reactivo de Meerwin-Pondorf-Verley (t-butóxido de aluminio con otra cetona) y N-bromosuccinimida.

Posteriormente, el nucleósido puede desprotegerse por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

En una realización particular, se desea el 2'-C-ribonucleósido ramificado. La síntesis de un ribonucleósido se muestra en el Esquema 4. Como alternativa, se desea desoxiribo-nucleósido. Para obtener estos nucleósidos, el ribonucleósido formado puede protegerse opcionalmente por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991, y después el 2'-OH puede reducirse con un agente de reducción adecuado. Opcionalmente, el 2'-hidroxilo puede activarse para facilitar la reducción; es decir, mediante la reducción de Barton.

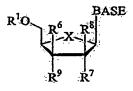
Esquema 4



En otra realización de la divulgación, se desean los L-enantiómeros. Por tanto, los L-enantiómeros, que pueden corresponderse con los compuestos del a invención, pueden prepararse siguiendo los mismos métodos generales anteriores, comenzando con el L-azúcar o nucleósido L-enantiómero correspondiente como material de partida.

C. A. Síntesis General de 3'-C-nucleósidos ramificados de la divulgación

Los 3'-C-ribonucleósidos ramificados de la siguiente estructura:



15

5

en donde la BASE es una base de purina o pirimidina como se define en la presente memoria;

R⁷ y R⁹ son independientemente hidrógeno, OR², hidroxi, alquilo (incluyendo alquilo inferior), azido, ciano, alquenilo, alquinilo, Br-vinilo, -C(O)O(alquilo), -C(O)O(alquilo inferior), -O(acilo), -O(acilo inferior), -O(alquilo), -O(alquilo), -O(alquilo), -O(alquilo), -N(alquilo inferior), -N(alquilo i

20 R⁸ es H, alquilo (incluyendo alquilo inferior), cloro, bromo o yodo;

como alternativa, R⁷ y R⁹, o R⁸ y R⁹ pueden unirse para formar un enlace pi;

R¹ y R² son independientemente H; fosfato (incluyendo monofosfato, difosfato, trifosfato o un profármaco de fosfato estabilizado); acilo (incluyendo acilo inferior); alquilo (incluyendo alquilo inferior); éster de sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con

uno o más sustituyentes como se describen en la definición de arilo dada en la presente memoria; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra in vivo es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹ o R² es independientemente H o fosfato;

5 R⁶ es un alquilo, cloro-, fluoro-, bromo-, yodo-alquilo (es decir, CF₃), alquenilo o alquinilo (es decir, alilo); y

X es O, S, SO₂ o CH₂

30

pueden prepararse por uno de los siguientes métodos generales.

1. Glucosilación de la nucleobase con un azúcar adecuadamente modificado

El material de partida clave para este proceso es un azúcar adecuadamente sustituido con un 3'-OH y 3'-H, con el grupo saliente adecuado (LG), por ejemplo un grupo acilo o un cloro, bromo, flúor, yodo. El azúcar puede adquirirse o puede prepararse por cualquiera de los medios conocidos, incluyendo técnicas de epimerización, sustitución, oxidación y reducción convencionales. Después, el azúcar sustituido puede oxidarse con el agente de oxidación adecuado en un disolvente compatible a una temperatura adecuada para producir el 3'-azúcar modificado. Son posibles agentes de oxidación, reactivo de Jones (una mezcla de ácido crómico y ácido sulfúrico), reactivo de Collins (óxido de dipiridina Cr(VI)), reactivo de Corey (clorocromiato de piridinio), dicromato de piridinio, dicromato de ácido, permanganato potásico, MnO₂, tetraóxido de rutenio, catalizador de transferencia de fases, tal como ácido crómico o permanganato soportado en un polímero, Cl₂-piridina, H₂O₂-molibdato de amonio, NaBrO₂-CAN, NaOCI en HOAc, cromito de cobre, óxido de cobre, níquel Raney, acetato de paladio, reactivo de Meerwin-Pondorf-Verley (t-butóxido de aluminio con otra cetona) y N-bromosuccinimida.

Después, el acoplamiento de un nucleófilo de carbono organometálico, tal como un reactivo de Grignard, u organolitio, litio dialquilcobre o R⁶-SiMe₃ en TBAF con la cetona, con el disolvente no prótico adecuado a una temperatura adecuada, produce el 3'-C-azúcar ramificado. El 3'-C-azúcar ramificado pueden protegerse opcionalmente con un grupo protector adecuado, preferentemente con un grupo acilo o sililo, por métodos bien conocidos para los expertos en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

Después, el azúcar opcionalmente protegido puede acoplarse con la BASE por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994. Por ejemplo, un azúcar acilado puede acoplarse a una base sililada con un ácido de Lewis, tal como tetracloruro de estaño, tetracloruro de titanio o trimetilsililtriflato en el disolvente adecuado a una temperatura adecuada. Como alternativa, un halo-azúcar puede acoplarse a una base sililada con la presencia de trimetilsililtriflato.

Posteriormente, el nucleósido puede desprotegerse por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

En una realización particular, se desea el 3'-C-ribonucleósido ramificado. La síntesis de un ribonucleósido se muestra en el Esquema 5. Como alternativa, se desea desoxiribo-nucleósido. Para obtener estos nucleósidos, el ribonucleósido formado puede protegerse opcionalmente por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991, y después el 2'-OH puede reducirse con un agente de reducción adecuado. Opcionalmente, el 2'-hidroxilo puede activarse para facilitar la reducción; es decir, mediante la reducción de Barton.

2. Modificación de un nucleósido preformado

5

10

15

20

El material de partida clave para este proceso es un nucleósido adecuadamente sustituido con un 3'-OH y 3'-H. El nucleósido puede adquirirse o puede prepararse por cualquiera de los medios conocidos incluyendo técnicas de acoplamiento convencionales. El nucleósido puede protegerse opcionalmente con grupos protectores adecuados, preferentemente con grupos acilo o sililo, por métodos bien conocidos para los expertos en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

Después, el nucleósido adecuadamente protegido puede oxidarse con el agente de oxidación adecuado en un disolvente compatible a una temperatura adecuada para producir el 2'-azúcar modificado. Son posibles agentes de oxidación, reactivo de Jones (una mezcla de ácido crómico y ácido sulfúrico), reactivo de Collins (óxido de dipiridina Cr(VI)), reactivo de Corey (clorocromiato de piridinio), dicromato de piridinio, dicromato de ácido, permanganato potásico, MnO₂, tetraóxido de rutenio, catalizador de transferencia de fases, tal como ácido crómico o permanganato soportado en un polímero, Cl₂-piridina, H₂O₂-molibdato de amonio, NaBrO₂-CAN, NaOCl en HOAc, cromito de cobre, óxido de cobre, níquel Raney, acetato de paladio, reactivo de Meerwin-Pondorf-Verley (t-butóxido de aluminio con otra cetona) y N-bromosuccinimida.

Posteriormente, el nucleósido puede desprotegerse por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

En una realización particular, se desea el 3'-C-ribonucleósido ramificado. La síntesis de un ribonucleósido se muestra en el Esquema 6. Como alternativa, se desea desoxiribonucleósido. Para obtener estos nucleósidos, el ribonucleósido formado puede protegerse opcionalmente por métodos bien conocidos para el experto en la materia, como se enseña por Greene et al. Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991, y después el 2'-OH puede reducirse con un agente de reducción adecuado. Opcionalmente, el 2'-hidroxilo puede activarse para facilitar la reducción; es decir, mediante la reducción de Barton.

Esquema 6

En otra realización de la divulgación, se desean los L-enantiómeros. Por tanto, los L-enantiómeros, que pueden corresponderse con los compuestos del a invención, pueden prepararse siguiendo los mismos métodos generales anteriores, comenzando con el L-azúcar o nucleósido L-enantiómero correspondiente como material de partida.

5 Ejemplos y Ejemplos Comparativos

Ejemplo Comparativo 1: Preparación de 1'-C-metilriboadenina por medio de 6-amino-9-(1-desoxi-β-D-psicofuranosil)purina

Como otro método alternativo de preparación, el compuesto del título también podría prepararse de acuerdo con un procedimiento publicado (J. Farkas, and F. Sorm, "Nucleic acid components and their analogues. XCIV. Synthesis of 6-amino-9-(1-deoxy-β-D-psicofuranosyl)purine", Collect. Czech. Chem. Commun. 1967, 32, 2663-2667. J. Farkas", Collect. Czech. Chem. Commun. 1966, 31, 1535) (Esquema 7).

Esquema 7

De una manera similar, pero usando el azúcar adecuado y pirimidina o bases de purina, pueden prepararse otros de tales nucleósidos.

Ejemplo 1: Preparación de 2'-C-metilriboadenina

El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento publicado (R.E. Harry-O'kuru, J.M. Smith, and M.S. Wolfe, "A short, flexible route toward 2'-C-branched ribonucleosides", J.Org. Chem. 1997, 62, 1754-1759) (Esquema 8).

Esquema 8

(a) peryodinano de Dess-Martin; (b) MeMgBr / TiCl $_4$; (c) BzCl, DMAP, Et $_3$ N; (d) bis(trimetilsilil)acetamida, N 6 -benzoil adenina, TMSOTf; (e) NH $_3$ / MeOH

De una manera similar, pero usando el azúcar adecuado y pirimidina o bases de purina, se prepararon los siguientes nucleósidos de Fórmula II.

en donde:

R¹ X1 \mathbf{X}^2 R^2 R^3 Η Η Η Н Н Η Н Η Η Н Η NH_2 Н Н Н Н Н NH-ciclopropilo Н Н Н Н Н NH-metilo NH-etilo Н Н Н Н Н NH-acetilo Н Н Н Н Н Н Н Н Н Н ОН OMe Н Н Н Н Н OEt Н Н Н Н Н Н Н Η Н Н O-ciclopropilo O-acetilo Н Н Н Н Η

5

R ¹	R ²	R ³	Χ¹	X²	Y
Н	Н	Н	Н	Н	SH
Н	Н	Н	Н	Н	SMe
Н	Н	Н	Н	Н	SEt
Н	Н	Н	Н	Н	S-ciclopropilo
Н	Н	Н	Н	Н	F
Н	Н	Н	Н	Н	Cl
Н	Н	Н	Н	Н	Br
Н	Н	Н	Н	Н	1
monofosfato	Н	Н	Н	Н	NH ₂
monofosfato	Н	Н	Н	Н	NH-acetilo
monofosfato	Н	Н	Н	Н	NH-ciclopropilo
monofosfato	Н	Н	Н	Н	NH-metilo
monofosfato	Н	Н	Н	Н	NH-etilo
monofosfato	Н	Н	Н	Н	ОН
monofosfato	Н	Н	Н	Н	O-acetilo
monofosfato	Н	Н	Н	Н	OMe
monofosfato	Н	Н	Н	Н	OEt
monofosfato	Н	Н	Н	Н	O-ciclopropilo
monofosfato	Н	Н	Н	Н	SH
monofosfato	Н	Н	Н	Н	SMe
monofosfato	Н	Н	Н	Н	SEt
monofosfato	Н	Н	Н	Н	S-ciclopropilo
monofosfato	Н	Н	Н	Н	F
monofosfato	Н	Н	Н	Н	CI
monofosfato	Н	Н	Н	Н	Br
monofosfato	Н	Н	Н	Н	1
difosfato	Н	Н	Н	Н	NH ₂
difosfato	Н	Н	Н	Н	NH-acetilo
difosfato	Н	Н	Н	Н	NH-ciclopropilo
difosfato	Н	Н	Н	Н	NH-metilo
difosfato	H	Н	Н	Н	NH-etilo
difosfato	Н	Н	Н	Н	ОН
difosfato	Н	Н	Н	Н	O-acetilo
difosfato	Н	Н	Н	Н	OMe

R ¹	R ²	R ³	Χ¹	X²	Y
difosfato	Н	Н	Н	Н	OEt
difosfato	Н	Н	Н	Н	O-ciclopropilo
difosfato	Н	Н	Н	Н	SH
difosfato	Н	Н	Н	Н	SMe
difosfato	Н	Н	Н	Н	SEt
difosfato	Н	Н	Н	Н	S-ciclopropilo
difosfato	Н	Н	Н	Н	F
difosfato	Н	Н	Н	Н	CI
difosfato	Н	Н	Н	Н	Br
difosfato	Н	Н	Н	Н	1
trifosfato	Н	Н	Н	Н	NH ₂
trifosfato	Н	Н	Н	Н	NH-acetilo
trifosfato	Н	Н	Н	Н	NH-ciclopropilo
trifosfato	Н	Н	Н	Н	NH-metilo
trifosfato	Н	Н	Н	Н	NH-etilo
trifosfato	Н	Н	Н	Н	ОН
trifosfato	Н	Н	Н	Н	OMe
trifosfato	Н	Н	Н	Н	OEt
trifosfato	Н	Н	Н	Н	O-ciclopropilo
trifosfato	Н	Н	Н	Н	O-acetilo
trifosfato	Н	Н	Н	Н	SH
trifosfato	Н	Н	Н	Н	SMe
trifosfato	Н	Н	Н	Н	SEt
trifosfato	Н	Н	Н	Н	S-ciclopropilo
trifosfato	Н	Н	Н	Н	F
trifosfato	Н	Н	Н	NH	CI
trifosfato	Н	Н	Н	Н	Br
trifosfato	Н	Н	Н	Н	I
monofosfato	monofosfato	monofosfato	Н	Н	NH ₂
monofosfato	monofosfato	monofosfato	Н	Н	NH-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	Н	Н	ОН
monofosfato	monofosfato	monofosfato	Н	Н	F
monofosfato	monofosfato	monofosfato	Н	Н	CI
difosfato	difosfato	difosfato	Н	Н	NH ₂

R¹	R ²	R ³	X¹	X²	Y
difosfato	difosfato	difosfato	Н	Н	NH-ciclopropilo
difosfato	difosfato	difosfato	Н	Н	ОН
difosfato	difosfato	difosfato	Н	Н	F
difosfato	difosfato	difosfato	Н	Н	CI
trifosfato	trifosfato	trifosfato	Н	Н	NH ₂
trifosfato	trifosfato	trifosfato	Н	Н	NH-ciclopropilo
trifosfato	trifosfato	trifosfato	Н	Н	ОН
trifosfato	trifosfato	trifosfato	Н	Н	F
trifosfato	trifosfato	trifosfato	Н	Н	CI
Н	Н	Н	F	Н	NH ₂
Н	Н	Н	F	Н	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	F	Н	ОН
Н	Н	Н	F	Н	F
Н	Н	Н	F	Н	CI
Н	Н	Н	CI	Н	NH ₂
Н	Н	Н	CI	Н	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	CI	Н	ОН
Н	Н	Н	CI	Н	F
Н	Н	Н	CI	Н	CI
Н	Н	Н	Br	Н	NH ₂
Н	Н	Н	Br	Н	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	Br	Н	ОН
Н	Н	Н	Br	Н	F
Н	Н	Н	Br	Н	CI
Н	Н	Н	NH ₂	Н	NH ₂
Н	Н	Н	NH ₂	Н	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	NH ₂	Н	ОН
Н	Н	Н	NH ₂	Н	F
Н	Н	Н	NH ₂	Н	CI
Н	Н	Н	SH	Н	NH ₂
Н	Н	Н	SH	Н	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	SH	Н	ОН
Н	Н	Н	SH	Н	F
Н	Н	Н	SH	Н	CI

R ¹	R ²	R ³	Χ¹	X²	Υ
acetilo	Н	Н	Н	Н	NH ₂
acetilo	Н	Н	Н	Н	NH-ciclopropilo
acetilo	Н	Н	Н	Н	ОН
acetilo	Н	Н	Н	Н	F
acetilo	Н	Н	Н	Н	CI
acetilo	Н	Н	F	Н	NH ₂
acetilo	Н	Н	F	Н	NH-ciclopropilo
acetilo	Н	Н	F	Н	ОН
acetilo	Н	Н	F	Н	F
acetilo	Н	Н	F	Н	CI
Н	acetilo	acetilo	Н	Н	NH ₂
Н	acetilo	acetilo	Н	Н	NH-ciclopropilo
Н	acetilo	acetilo	Н	Н	ОН
Н	acetilo	acetilo	Н	Н	F
Н	acetilo	acetilo	Н	Н	CI
acetilo	acetilo	acetilo	Н	Н	NH ₂
acetilo	acetilo	acetilo	Н	Н	NH-ciclopropilo
acetilo	acetilo	acetilo	Н	Н	ОН
acetilo	acetilo	acetilo	Н	Н	F
acetilo	acetilo	acetilo	Н	Н	CI
monofosfato	acetilo	acetilo	Н	Н	NH ₂
monofosfato	acetilo	acetilo	Н	Н	NH-ciclopropilo
monofosfato	acetilo	acetilo	Н	Н	ОН
monofosfato	acetilo	acetilo	Н	Н	F
monofosfato	acetilo	acetilo	Н	Н	Cl
difosfato	acetilo	acetilo	Н	Н	NH ₂
difosfato	acetilo	acetilo	Н	Н	NH-ciclopropilo
difosfato	acetilo	acetilo	Н	Н	ОН
difosfato	acetilo	acetilo	Н	Н	F
difosfato	acetilo	acetilo	Н	Н	Cl
trifosfato	acetilo	acetilo	Н	Н	NH ₂
trifosfato	acetilo	acetilo	Н	Н	NH-ciclopropilo
trifosfato	acetilo	acetilo	Н	Н	ОН
trifosfato	acetilo	acetilo	Н	Н	F

R¹	R ²	R ³	Χ¹	X²	Y
trifosfato	acetilo	acetilo	Н	Н	CI
Н	Н	Н	Н	NH ₂	Н
Н	Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	Н	NH ₂	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	Н	NH ₂	NH-metilo
Н	Н	Н	Н	NH ₂	NH-etilo
Н	Н	Н	Н	NH ₂	NH-acetilo
Н	Н	Н	Н	NH ₂	ОН
Н	Н	Н	Н	NH ₂	OMe
Н	Н	Н	Н	NH ₂	OEt
Н	Н	Н	Н	NH ₂	O-ciclopropilo
Н	H	Н	Н	NH ₂	O-acetilo
Н	H	Н	Н	NH ₂	SH
Н	Н	Н	Н	NH ₂	SMe
Н	H	Н	H	NH ₂	SEt
Н	Н	Н	Н	NH ₂	S-ciclopropilo
Н	Н	Н	Н	NH ₂	F
Н	Н	Н	Н	NH ₂	CI
Н	Н	Н	Н	NH ₂	Br
Н	H	Н	Н	NH ₂	1
monofosfato	Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂
monofosfato	Н	Н	Н	NH ₂	NH-acetilo
monofosfato	Н	Н	Н	NH ₂	NH-ciclopropilo
monofosfato	H	Н	H	NH ₂	NH-metilo
monofosfato	H	Н	H	NH ₂	NH-etilo
monofosfato	H	Н	Н	NH ₂	OH
monofosfato	H	Н	H	NH ₂	O-acetilo
monofosfato	'' H	'' H	'' H	NH ₂	OMe
monofosfato	H	H	'' H	NH	OEt
monofosfato	H	Н	Н		O-ciclopropilo
				NH ₂	
monofosfato	Н	Н	Н	NH ₂	SH
monofosfato	Н	Н	Н	NH ₂	SMe
monofosfato	Н	Н	Н	NH ₂	SEt
monofosfato	Н	Н	Н	NH ₂	S-ciclopropilo

R ¹	R ²	R ³	Χ¹	X²	Y
monofosfato	Н	Н	Н	NH ₂	F
monofosfato	Н	Н	Н	NH ₂	CI
monofosfato	Н	Н	Н	NH ₂	Br
monofosfato	Н	Н	Н	NH ₂	I
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	NH-acetilo
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	NH-ciclopropilo
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	NH-metilo
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	NH-etilo
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	ОН
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	O-acetilo
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	OMe
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	OEt
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	O-ciclopropilo
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	SH
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	SMe
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	SEt
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	S-ciclopropilo
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	F
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	CI
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	Br
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂	I
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	NH-acetilo
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	NH-ciclopropilo
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	NH-metilo
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	NH-etilo
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	ОН
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	OMe
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	OEt
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	O-ciclopropilo
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	O-acetilo
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	SH
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	SMe

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X²	Y
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	SEt
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	S-ciclopropilo
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	F
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	Cl
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	Br
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂	1
monofosfato	monofosfato	monofosfato	Н	NH ₂	NH ₂
monofosfato	monofosfato	monofosfato	Н	NH ₂	NH-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	Н	NH ₂	ОН
monofosfato	monofosfato	monofosfato	Н	NH ₂	F
monofosfato	monofosfato	monofosfato	Н	NH ₂	Cl
difosfato	difosfato	difosfato	Н	NH ₂	NH ₂
difosfato	difosfato	difosfato	Н	NH ₂	NH-ciclopropilo
difosfato	difosfato	difosfato	Н	NH ₂	ОН
difosfato	difosfato	difosfato	Н	NH ₂	F
difosfato	difosfato	difosfato	Н	NH ₂	Cl
trifosfato	trifosfato	trifosfato	Н	NH ₂	NH ₂
trifosfato	trifosfato	trifosfato	Н	NH ₂	NH-ciclopropilo
trifosfato	trifosfato	trifosfato	Н	NH ₂	ОН
trifosfato	trifosfato	trifosfato	Н	NH ₂	F
trifosfato	trifosfato	trifosfato	Н	NH ₂	Cl
Н	Н	Н	F	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	F	NH ₂	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	F	NH ₂	ОН
Н	Н	Н	F	NH ₂	F
Н	Н	Н	F	NH ₂	Cl
Н	Н	Н	Cl	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	CI	NH ₂	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	CI	NH ₂	ОН
Н	Н	Н	CI	NH ₂	F
Н	Н	Н	CI	NH ₂	Cl
Н	Н	Н	Br	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	Br	NH ₂	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	Br	NH ₂	ОН

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X²	Υ
Н	Н	Н	Br	NH ₂	F
Н	Н	Н	Br	NH ₂	Cl
Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂	ОН
Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂	F
Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂	CI
Н	Н	Н	SH	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	SH	NH ₂	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	SH	NH ₂	ОН
Н	Н	Н	SH	NH ₂	F
Н	Н	Н	SH	NH ₂	CI
acetilo	Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂
acetilo	Н	Н	Н	NH ₂	NH-ciclopropilo
acetilo	Н	Н	Н	NH ₂	ОН
acetilo	Н	Н	Н	NH ₂	F
acetilo	Н	Н	Н	NH ₂	CI
acetilo	Н	Н	F	NH ₂	NH ₂
acetilo	Н	Н	F	NH ₂	NH-ciclopropilo
acetilo	Н	Н	F	NH ₂	ОН
acetilo	Н	Н	F	NH ₂	F
acetilo	Н	Н	F	NH ₂	CI
Н	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	NH ₂
Н	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	NH-ciclopropilo
Н	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	ОН
Н	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	F
Н	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	CI
acetilo	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	NH ₂
acetilo	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	NH-ciclopropilo
acetilo	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	ОН
acetilo	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	F
acetilo	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	Cl
monofosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	NH ₂
monofosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	NH-ciclopropilo

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
monofosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	ОН
monofosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	F
monofosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	CI
difosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	NH ₂
difosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	NH-ciclopropilo
difosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	ОН
difosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	F
difosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	CI
trifosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	NH ₂
trifosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	NH-ciclopropilo
trifosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	ОН
trifosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	F
trifosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂	Cl
Н	Н	Н	Н	Cl	Н
Н	Н	Н	Н	Cl	Н
Н	Н	Н	Н	Cl	NH ₂
Н	Н	Н	Н	Cl	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	Н	Cl	NH-metilo
Н	H	Н	Н	Cl	NH-etilo
Н	Н	Н	Н	Cl	NH-acetilo
Н	Н	Н	Н	Cl	ОН
Н	Н	Н	Н	Cl	OMe
Н	Н	Н	Н	Cl	OEt
Н	Н	Н	Н	Cl	O-ciclopropilo
Н	H	Н	Н	Cl	O-acetilo
Н	Н	Н	Н	Cl	SH
Н	H	Н	Н	Cl	SMe
Н	H	Н	Н	Cl	SEt
Н	H	Н	Н	Cl	S-ciclopropilo
monofosfato	Н	Н	Н	Cl	NH ₂
monofosfato	H	Н	Н	Cl	NH-acetilo
monofosfato	Н	Н	Н	Cl	NH-ciclopropilo
monofosfato	Н	Н	Н	Cl	NH-metilo
monofosfato	Н	Н	Н	CI	NH-etilo

R¹	R²	R ³	Χ¹	X ²	Υ
monofosfato	Н	Н	Н	CI	ОН
monofosfato	Н	Н	Н	CI	O-acetilo
monofosfato	Н	Н	Н	CI	OMe
monofosfato	Н	Н	Н	CI	OEt
monofosfato	Н	Н	Н	CI	O-ciclopropilo
monofosfato	Н	Н	Н	Cl	SH
monofosfato	Н	Н	Н	CI	SMe
monofosfato	Н	Н	Н	CI	SEt
monofosfato	Н	Н	Н	CI	S-ciclopropilo
difosfato	Н	Н	Н	Cl	NH ₂
difosfato	Н	Н	Н	CI	NH-acetilo
difosfato	Н	Н	Н	CI	NH-ciclopropilo
difosfato	Н	Н	Н	CI	NH-metilo
difosfato	Н	Н	Н	CI	NH-etilo
difosfato	Н	Н	Н	CI	ОН
difosfato	Н	Н	Н	CI	O-acetilo
difosfato	Н	Н	Н	CI	OMe
difosfato	Н	Н	Н	CI	OEt
difosfato	Н	Н	Н	CI	O-ciclopropilo
difosfato	Н	Н	Н	CI	SH
difosfato	Н	Н	Н	Cl	SMe
difosfato	Н	Н	Н	CI	SEt
difosfato	Н	Н	Н	CI	S-ciclopropilo
trifosfato	Н	Н	Н	CI	NH ₂
trifosfato	Н	Н	Н	CI	NH-acetilo
trifosfato	Н	Н	Н	Cl	NH-ciclopropilo
trifosfato	Н	Н	Н	Cl	NH-metilo
trifosfato	Н	Н	Н	Cl	NH-etilo
trifosfato	Н	Н	Н	Cl	ОН
trifosfato	Н	Н	Н	Cl	OMe
trifosfato	Н	Н	Н	Cl	OEt
trifosfato	Н	Н	Н	Cl	O-ciclopropilo
trifosfato	Н	Н	Н	Cl	O-acetilo
trifosfato	Н	Н	Н	Cl	SH

R¹	R ²	R ³	Χ¹	X²	Υ
trifosfato	Н	Н	Н	CI	SMe
trifosfato	Н	Н	Н	CI	SEt
trifosfato	Н	Н	Н	CI	S-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	Н	CI	NH ₂
monofosfato	monofosfato	monofosfato	Н	CI	NH-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	Н	CI	ОН
difosfato	difosfato	difosfato	Н	CI	NH ₂
difosfato	difosfato	difosfato	Н	CI	NH-ciclopropilo
difosfato	difosfato	difosfato	Н	CI	ОН
trifosfato	trifosfato	trifosfato	Н	CI	NH ₂
trifosfato	trifosfato	trifosfato	Н	CI	NH-ciclopropilo
trifosfato	trifosfato	trifosfato	Н	CI	ОН
Н	Н	Н	F	CI	NH ₂
Н	Н	Н	F	CI	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	F	CI	ОН
Н	Н	Н	CI	CI	NH ₂
Н	Н	Н	CI	CI	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	CI	CI	ОН
Н	Н	Н	Br	CI	NH ₂
Н	Н	Н	Br	CI	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	Br	CI	ОН
Н	Н	Н	NH ₂	CI	NH ₂
Н	Н	Н	NH ₂	CI	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	NH ₂	CI	ОН
Н	Н	Н	SH	CI	NH ₂
Н	Н	Н	SH	CI	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	SH	CI	ОН
acetilo	Н	Н	Н	CI	NH ₂
acetilo	Н	Н	Н	Cl	NH-ciclopropilo
acetilo	Н	Н	Н	Cl	ОН
acetilo	Н	Н	F	Cl	NH ₂
acetilo	Н	Н	F	Cl	NH-ciclopropilo
acetilo	Н	Н	F	CI	ОН

R ¹	R ²	R ³	Χ¹	X²	Υ
Н	acetilo	acetilo	Н	CI	NH-ciclopropilo
Н	acetilo	acetilo	Н	CI	ОН
acetilo	acetilo	acetilo	Н	CI	NH ₂
acetilo	acetilo	acetilo	Н	CI	NH-ciclopropilo
acetilo	acetilo	acetilo	Н	CI	ОН
monofosfato	acetilo	acetilo	Н	CI	NH ₂
monofosfato	acetilo	acetilo	Н	CI	NH-ciclopropilo
monofosfato	acetilo	acetilo	Н	CI	ОН
difosfato	acetilo	acetilo	Н	CI	NH ₂
difosfato	acetilo	acetilo	Н	CI	NH-ciclopropilo
difosfato	acetilo	acetilo	Н	CI	ОН
trifosfato	acetilo	acetilo	Н	CI	NH ₂
trifosfato	acetilo	acetilo	Н	CI	NH-ciclopropilo
trifosfato	acetilo	acetilo	Н	CI	ОН
Н	Н	Н	Н	CI	NH ₂
Н	Н	Н	Н	CI	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	Н	CI	ОН
Н	Н	Н	Н	Br	NH ₂
Н	Н	Н	Н	Br	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	Н	Br	ОН

Como alternativa, los siguientes nucleósidos de Fórmula V se preparan usando el azúcar apropiado y bases de purina o pirimidina.

5 en donde:

R ¹	R ²	R ³	Χ¹	Υ
Н	Н	Н	Н	Н
Н	Н	Н	Н	NH ₂
Н	Н	Н	Н	NH-ciclopropilo

43

R¹	R ²	R³	Χ¹	Υ
Н	Н	Н	Н	NH-etilo
Н	Н	Н	Н	NH-etilo
Н	Н	Н	Н	NH-acetilo
Н	Н	Н	Н	ОН
Н	Н	Н	Н	OMe
Н	Н	Н	Н	OEt
Н	Н	Н	Н	O-ciclopropilo
Н	Н	Н	Н	O-acetilo
Н	Н	Н	Н	SH
Н	Н	Н	Н	SMe
Н	Н	Н	Н	SEt
Н	Н	Н	Н	S-ciclopropilo
monofosfato	Н	Н	Н	NH ₂
monofosfato	Н	Н	Н	NH-acetilo
monofosfato	Н	Н	Н	NH-ciclopropilo
monofosfato	H	Н	Н	NH-metilo
monofosfato	Н	Н	Н	NH-etilo
monofosfato	Н	Н	Н	ОН
monofosfato	Н	Н	Н	O-acetilo
monofosfato	Н	Н	Н	OMe
monofosfato	Н	Н	Н	OEt
monofosfato	Н	Н	Н	O-ciclopropilo
monofosfato	Н	Н	Н	SH
monofosfato	Н	Н	Н	SMe
monofosfato	Н	Н	Н	SEt
monofosfato	Н	Н	Н	S-ciclopropilo
difosfato	Н	Н	Н	NH ₂
difosfato	Н	Н	Н	NH-acetilo
difosfato	Н	Н	Н	NH-ciclopropilo
difosfato	Н	Н	Н	NH-metilo
difosfato	Н	Н	Н	NH-etilo
difosfato	Н	Н	Н	ОН
difosfato	Н	Н	Н	O-acetilo
difosfato	H	Н	Н	OMe

R¹	R ²	R ³	Χ¹	Υ
difosfato	Н	Н	Н	OEt
difosfato	Н	Н	Н	O-ciclopropilo
difosfato	Н	Н	Н	SH
difosfato	Н	Н	Н	SMe
difosfato	Н	Н	Н	SEt
difosfato	Н	Н	Н	S-ciclopropilo
trifosfato	Н	Н	Н	NH ₂
trifosfato	Н	Н	Н	NH-acetilo
trifosfato	Н	Н	Н	NH-ciclopropilo
trifosfato	Н	Н	Н	NH-metilo
trifosfato	Н	Н	Н	NH-etilo
trifosfato	Н	Н	Н	OH
trifosfato	Н	Н	Н	OMe
trifosfato	Н	Н	Н	OEt
trifosfato	Н	Н	Н	O-ciclopropilo
trifosfato	Н	Н	Н	O-acetilo
trifosfato	Н	Н	Н	SH
trifosfato	Н	Н	Н	SMe
trifosfato	Н	Н	Н	SEt
trifosfato	Н	Н	Н	S-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	Н	NH ₂
monofosfato	monofosfato	monofosfato	Н	NH-ciclopropilo
monofosfato	monofosfato	monofosfato	Н	OH
difosfato	difosfato	difosfato	Н	NH ₂
difosfato	difosfato	difosfato	Н	NH-ciclopropilo
difosfato	difosfato	difosfato	Н	OH
trifosfato	trifosfato	trifosfato	Н	NH ₂
trifosfato	trifosfato	trifosfato	Н	NH-ciclopropilo
trifosfato	trifosfato	trifosfato	Н	ОН
Н	Н	Н	F	NH ₂
Н	Н	Н	F	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	F	ОН
Н	Н	Н	Cl	NH ₂
Н	Н	Н	CI	NH-ciclopropilo

R¹	R ²	R ³	Χ¹	Υ
Н	Н	Н	CI	ОН
Н	Н	Н	Br	NH ₂
Н	Н	Н	Br	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	Br	ОН
Н	Н	Н	NH ₂	NH ₂
Н	Н	Н	NH ₂	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	NH ₂	ОН
Н	Н	Н	SH	NH ₂
Н	Н	Н	SH	NH-ciclopropilo
Н	Н	Н	SH	ОН
acetilo	Н	Н	Н	NH ₂
acetilo	Н	Н	Н	NH-ciclopropilo
acetilo	Н	Н	Н	ОН
acetilo	Н	Н	F	NH ₂
acetilo	Н	Н	F	NH-ciclopropilo
acetilo	Н	Н	F	ОН
Н	acetilo	acetilo	Н	NH ₂
Н	acetilo	acetilo	Н	NH-ciclopropilo
Н	acetilo	acetilo	Н	ОН
acetilo	acetilo	acetilo	Н	NH ₂
acetilo	acetilo	acetilo	Н	NH-ciclopropilo
acetilo	acetilo	acetilo	Н	ОН
monofosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂
monofosfato	acetilo	acetilo	Н	NH-ciclopropilo
monofosfato	acetilo	acetilo	Н	ОН
difosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂
difosfato	acetilo	acetilo	Н	NH-ciclopropilo
difosfato	acetilo	acetilo	Н	ОН
trifosfato	acetilo	acetilo	Н	NH ₂
trifosfato	acetilo	acetilo	Н	NH-ciclopropilo
trifosfato	acetilo	acetilo	Н	ОН

Como alternativa, los siguientes nucleósidos de Fórmula X se prepararon usando el azúcar adecuado y bases de purina o pirimidina.

en donde:

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	Х	Base
Н	Н	Н	CH ₃	0	2,4-O-Diacetiluracilo*
Н	Н	Н	CH ₃	0	Hipoxantina
Н	Н	Н	CH ₃	0	2,4-O-Diacetiltimina*
Н	Н	Н	CH ₃	0	Timina
Н	Н	Н	CH ₃	0	Citosina
Н	Н	Н	CH ₃	0	4-(N-mono-acetil)citosina
Н	Н	Н	CH ₃	0	4-(N,N-diacetil)citosina
Н	Н	Н	CH ₃	0	Uracilo
Н	Н	Н	CH ₃	0	5-Fluorouracilo
Н	Н	Н	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo*
Н	Н	Н	CH ₃	S	Hipoxantina*
Н	Н	Н	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina*
Н	Н	Н	CH ₃	S	Timina*
Н	Н	Н	CH ₃	S	Citosina*
Н	Н	Н	CH ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina*
Н	Н	Н	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina*
Н	Н	Н	CH ₃	S	Uracilo*
Н	Н	Н	CH ₃	S	5-Fluorouracilo*
monofosfato	Н	Н	CH ₃	0	2,4-O-Diacetiluracilo*
monofosfato	Н	Н	CH ₃	0	Hipoxantina
monofosfato	Н	Н	CH ₃	0	2,4-O-Diacetiltim*
monofosfato	Н	Н	CH ₃	0	Timina
monofosfato	Н	Н	CH ₃	0	Citosina
monofosfato	Н	Н	CH ₃	0	4-(N-mono-acetil)citosina
monofosfato	Н	Н	CH ₃	0	4-(N,N-diacetil)citosina
monofosfato	Н	Н	CH ₃	0	Uracilo

R ¹	R²	R ³	R ⁶	X	Base
monofosfato	Н	Н	CH₃	0	5-Fluorouracilo
monofosfato	Н	Н	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo*
monofosfato	Н	Н	CH₃	S	Hipoxantina*
monofosfato	Н	Н	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltim*
monofosfato	Н	Н	CH ₃	S	Timina*
monofosfato	Н	Н	CH ₃	S	Citosina*
monofosfato	Н	Н	CH₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina*
monofosfato	Н	Н	CH ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina*
monofosfato	Н	Н	CH ₃	S	Uracilo*
monofosfato	Н	Н	CH ₃	S	5-Fluorouracilo*
difosfato	Н	Н	CH ₃	0	2,4-O-Diacetiluracilo*
difosfato	Н	Н	CH₃	0	Hipoxantina
difosfato	Н	Н	CH ₃	0	2,4-O-Diacetiltimina*
difosfato	Н	Н	CH ₃	0	Timina
difosfato	Н	Н	CH₃	0	Citosina
difosfato	Н	Н	CH ₃	0	4-(N-mono-acetil)citosina
difosfato	Н	Н	CH ₃	0	4-(N,N-diacetil)citosina
difosfato	Н	Н	CH ₃	0	Uracilo
difosfato	Н	Н	CH ₃	0	5-Fluorouracilo
difosfato	Н	Н	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo*
difosfato	Н	Н	CH ₃	S	Hipoxantina*
difosfato	Н	Н	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltim*
difosfato	Н	Н	CH₃	S	Timina*
difosfato	Н	Н	CH₃	S	Citosina*
trifosfato	Н	Н	CH ₃	0	2,4-O-Diacetiluracilo*
trifosfato	Н	Н	CH ₃	0	Hipoxantina
trifosfato	Н	Н	CH₃	0	2,4-O-Diacetiltimina*
trifosfato	Н	Н	CH ₃	0	Timina
trifosfato	Н	Н	CH ₃	0	Citosina
trifosfato	Н	Н	CH ₃	0	4-(N-mono-acetil)citosina
trifosfato	Н	Н	CH ₃	0	4-(N,N-diacetil)citosina
trifosfato	Н	Н	CH ₃	0	Uracilo
trifosfato	Н	Н	CH ₃	0	5-Fluorouracilo
trifosfato	Н	Н	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo*

R¹	R ²	R ³	R ⁶	Х	Base
trifosfato	Н	Н	CH₃	S	Hipoxantina*
trifosfato	Н	NH	CH ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina*
trifosfato	Н	Н	CH ₃	S	Timina*
trifosfato	Н	Н	CH ₃	S	Citosina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	0	2,4-O-Diacetiluracilo*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	0	Hipoxantina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	0	2,4-O-Diacetiltimina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	0	Timina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	0	Citosina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	0	4-(N-mono-acetil)citosina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	0	4-(N,N-diacetil)citosina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	0	Uracilo*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	0	5-Fluorouracilo*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiluracilo*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Hipoxantina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2,4-O-Diacetiltimina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Timina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Citosina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	4-(N-mono-acetil)citosina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	Uracilo*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	5-Fluorouracilo*
acetilo	acetilo	acetilo	CF ₃	0	4-(N,N-diacetil)citosina*
acetilo	acetilo	acetilo	CF ₃	S	4-(N,N-diacetil)citosina*
acetilo	acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	0	4-(N,N-diacetil)citosina*
acetilo	acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	S	4-(N,N-diacetil)citosina*
Н	Н	Н	CH ₃	0	2-(N,N-diacetil)-guanina
Н	Н	Н	CH ₃	0	6-O-acetil guanina
Н	Н	Н	CH ₃	0	8-fluoroguanina
Н	Н	Н	CH ₃	0	guanina
Н	Н	Н	CH ₃	0	6-(N,N-diacetil)-adenina
Н	Н	Н	CH₃	0	2-fluoroadenina
Н	Н	Н	CH ₃	0	8-fluoroadenina
	H	Н	CH ₃	0	2,8-difluoro-adenina

H H H CH ₃ O adenina H H H CH ₃ S 2-(N,N-diacetil)-guanina* H H H CH ₃ S 6-O-acetil guanina* H H H CH ₃ S 8-fluoroguanina* H H H CH ₃ S guanina* H H H CH ₃ S guanina* H H H CH ₃ S 2-fluoroadenina* H H H CH ₃ S 3-fluoroadenina* H H H CH ₃ S 3-fluoroadenina* H H H CH ₃ O 2-(N,N-diacetil)-guanina monofosfato H H CH ₃ O 8-fluoroguanina monofosfato H H CH ₃ O 9-caetil guanina monofosfato H H CH ₃ O 9-caetil guanina monofosfato	
H H H H CH ₃ S 6-O-acetil guanina* H H H H CH ₃ S 8-fluoroguanina* H H H CH ₃ S guanina* H H H CH ₃ S 6-(N,N-diacetil)-adenina* H H H CH ₃ S 2-fluoroadenina* H H H CH ₃ S 8-fluoroadenina* H H H CH ₃ S 3.8-fluoroadenina* H H H CH ₃ S 3.8-fluoroadenina* H H H CH ₃ O 2-(N,N-diacetil)-guanina monofosfato H H CH ₃ O 8-fluoroguanina monofosfato H H CH ₃ O 8-fluoroguanina monofosfato H H CH ₃ O 8-fluoroadenina monofosfato H H CH ₃ O 8-fluoroa	
H H H CH ₃ S 8-fluoroguanina* H H H CH ₃ S guanina* H H H CH ₃ S 6-(N,N-diacetil)-adenina* H H H CH ₃ S 8-fluoroadenina* H H H CH ₃ S 8-fluoroadenina* H H H CH ₃ S 3-difluoro-adenina* H H H CH ₃ S 3-difluoro-adenina* H H H CH ₃ O 2-(N,N-diacetil)-guanina monofosfato H H CH ₃ O 8-fluoroguanina monofosfato H H CH ₃ O guanina monofosfato H H CH ₃ O 6-(N,N-diacetil)-adenina monofosfato H H CH ₃ O 9-fluoroadenina monofosfato H H CH ₃ O 2-fluoroadenina <tr< td=""><td></td></tr<>	
H	
H H H CH3 S 6-(N,N-diacetil)-adenina* H H H CH3 S 2-fluoroadenina* H H H CH3 S 8-fluoroadenina* H H H CH3 S 2,8-difluoro-adenina* H H H CH3 S adenina* Monofosfato H H CH3 O 2-(N,N-diacetil)-guanina Monofosfato H H CH3 O 8-fluoroguanina Monofosfato H H CH3 O guanina Monofosfato H H CH3 O 6-(N,N-diacetil)-adenina Monofosfato H H CH3 O 2-fluoroadenina Monofosfato H H CH3 O 8-fluoroadenina Monofosfato H H CH3 O 2,8-difluoro-adenina Monofosfato H H CH3 O 2,8-difluoro-adenina </td <td></td>	
H H H H CH3 S 2-fluoroadenina* H H H CH3 S 8-fluoroadenina* H H H CH3 S 2,8-difluoro-adenina* H H H CH3 S adenina* H H CH3 S adenina* Monofosfato H H CH3 O 2-(N,N-diacetil)-guanina monofosfato H H CH3 O 8-fluoroguanina monofosfato H H CH3 O guanina monofosfato H CH3 O G-(N,N-diacetil)-adenina monofosfato H CH3 O 8-fluoroguanina monofosfato H CH3 O G-(N,N-diacetil)-adenina monofosfato H CH3 O 8-fluoroadenina monofosfato H CH3 O 2-fluoroadenina monofosfato H CH3 O 2-fluoroadenina monofosfato H CH3 O 3-fluoroadenina	
H H H CH ₃ S 8-fluoroadenina* H H H CH ₃ S 2,8-difluoro-adenina* H H H CH ₃ S adenina* monofosfato H H CH ₃ O 2-(N,N-diacetil)-guanina monofosfato H H CH ₃ O 6-O-acetil guanina monofosfato H H CH ₃ O guanina monofosfato H H CH ₃ O guanina monofosfato H CH ₃ O 6-(N,N-diacetil)-adenina monofosfato H CH ₃ O 8-fluoroadenina monofosfato H CH ₃ O 2-fluoroadenina monofosfato H CH ₃ O 2-fluoroadenina monofosfato H CH ₃ O 8-fluoroadenina monofosfato H CH ₃ O 2-guanina	
H H H H CH ₃ S 2,8-difluoro-adenina* H H H CH ₃ S adenina* monofosfato H H CH ₃ O 2-(N,N-diacetil)-guanina monofosfato H H CH ₃ O 6-O-acetil guanina monofosfato H H CH ₃ O 8-fluoroguanina monofosfato H H CH ₃ O guanina monofosfato H CH ₃ O 6-(N,N-diacetil)-adenina monofosfato H CH ₃ O 2-fluoroadenina monofosfato H CH ₃ O 2-fluoroadenina monofosfato H CH ₃ O 8-fluoroadenina monofosfato H CH ₃ O 3-fluoroadenina monofosfato H CH ₃ O 2,8-difluoro-adenina monofosfato H CH ₃ O 2,8-difluoro-adenina monofosfato H CH ₃ O 3-denina	
H H H CH3 S adenina* monofosfato H H CH3 O 2-(N,N-diacetil)-guanina monofosfato H H CH3 O 6-O-acetil guanina monofosfato H H CH3 O 8-fluoroguanina monofosfato H H CH3 O guanina monofosfato H H CH3 O 6-(N,N-diacetil)-adenina monofosfato H H CH3 O 2-fluoroadenina monofosfato H H CH3 O 8-fluoroadenina monofosfato H H CH3 O 2,8-difluoro-adenina monofosfato H H CH3 O adenina	
monofosfatoHHCH3O2-(N,N-diacetil)-guaninamonofosfatoHHCH3O6-O-acetil guaninamonofosfatoHHCH3O8-fluoroguaninamonofosfatoHHCH3OguaninamonofosfatoHHCH3O6-(N,N-diacetil)-adeninamonofosfatoHHCH3O2-fluoroadeninamonofosfatoHHCH3O8-fluoroadeninamonofosfatoHHCH3O2,8-difluoro-adeninamonofosfatoHHCH3Oadenina	
monofosfatoHHCH3O6-O-acetil guaninamonofosfatoHHCH3O8-fluoroguaninamonofosfatoHHCH3OguaninamonofosfatoHHCH3O6-(N,N-diacetil)-adeninamonofosfatoHHCH3O2-fluoroadeninamonofosfatoHHCH3O8-fluoroadeninamonofosfatoHHCH3O2,8-difluoro-adeninamonofosfatoHHCH3Oadenina	
monofosfato H H CH3 O 8-fluoroguanina monofosfato H H CH3 O guanina monofosfato H H CH3 O 6-(N,N-diacetil)-adenina monofosfato H H CH3 O 2-fluoroadenina monofosfato H H CH3 O 8-fluoroadenina monofosfato H H CH3 O 2,8-difluoro-adenina monofosfato H H CH3 O adenina	
monofosfato H H CH3 O guanina monofosfato H H CH3 O 6-(N,N-diacetil)-adenina monofosfato H H CH3 O 2-fluoroadenina monofosfato H H CH3 O 8-fluoroadenina monofosfato H H CH3 O 2,8-difluoro-adenina monofosfato H H CH3 O adenina	
monofosfato H H CH ₃ O 6-(N,N-diacetil)-adenina monofosfato H H CH ₃ O 2-fluoroadenina monofosfato H H CH ₃ O 8-fluoroadenina monofosfato H H CH ₃ O 2,8-difluoro-adenina monofosfato H H CH ₃ O adenina	
monofosfato H H CH3 O 2-fluoroadenina monofosfato H H CH3 O 8-fluoroadenina monofosfato H H CH3 O 2,8-difluoro-adenina monofosfato H H CH3 O adenina	
monofosfato H H CH ₃ O 8-fluoroadenina monofosfato H H CH ₃ O 2,8-difluoro-adenina monofosfato H H CH ₃ O adenina	
monofosfato H H CH ₃ O 2,8-difluoro-adenina monofosfato H H CH ₃ O adenina	
monofosfato H CH ₃ O adenina	
monofosfato H H CH: S 2-(NI NI-diacotil) quanina*	
inonorosido 11 11 CH3 3 2-(N,N-ulacelli)-gualilila	
monofosfato H H CH ₃ S 6-O-acetil guanina*	
monofosfato H H CH ₃ S 8-fluoroguanina*	
monofosfato H H CH ₃ S guanina*	
monofosfato H H CH ₃ S 6-(N,N-diacetil)-adenina*	
monofosfato H H CH ₃ S 2-fluoroadenina*	
monofosfato H H CH ₃ S 8-fluoroadenina*	
monofosfato H H CH ₃ S 2,8-difluoro-adenina*	
monofosfato H H CH ₃ S adenina*	
difosfato H H CH ₃ O 2-(N,N-diacetil)-guanina	
difosfato H H CH ₃ O 6-O-acetil guanina	
difosfato H H CH ₃ O 8-fluoroguanina	
difosfato H H CH ₃ O guanina	
difosfato H H CH ₃ O 6-(N,N-diacetil)-adenina	
difosfato H H CH ₃ O 2-fluoroadenina	

R¹	R ²	R ³	R ⁶	Х	Base
difosfato	Н	Н	CH ₃	0	8-fluoroadenina
difosfato	Н	Н	CH ₃	0	2,8-difluoro-adenina
difosfato	Н	Н	CH ₃	0	adenina
difosfato	Н	Н	CH ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina*
difosfato	Н	Н	CH ₃	S	6-O-acetil guanina*
difosfato	Н	Н	CH ₃	S	8-fluoroguanina*
difosfato	Н	Н	CH ₃	S	guanina*
difosfato	Н	Н	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina*
difosfato	Н	Н	CH ₃	S	2-flluoroadenina*
difosfato	Н	Н	CH ₃	S	8-fluoroadenina*
difosfato	Н	Н	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenina*
difosfato	Н	Н	CH ₃	S	adenina*
trifosfato	Н	Н	CH ₃	0	2-(N,N-diacetil)-guanina
trifosfato	Н	Н	CH ₃	0	6-O-acetil guanina
trifosfato	Н	Н	CH ₃	0	8-fluoroguanina
trifosfato	Н	Н	CH ₃	0	guanina
trifosfato	Н	Н	CH ₃	0	6-(N,N-diacetil)-adenina
trifosfato	Н	Н	CH ₃	0	2-fluoroadenina
trifosfato	Н	Н	CH ₃	0	8-fluoroadenina
trifosfato	Н	Н	CH ₃	0	2,8-difluoro-adenina
trifosfato	Н	Н	CH ₃	0	2-(N,N-diacetil)-guanina
trifosfato	Н	Н	CH ₃	S	6-O-acetil guanina*
trifosfato	Н	Н	CH ₃	S	8-fluoroguanina*
trifosfato	Н	Н	CH ₃	S	guanina*
trifosfato	Н	Н	CH ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina*
trifosfato	Н	Н	CH ₃	S	2-fluoroadenina*
trifosfato	Н	Н	CH ₃	S	8-fluoroadenina*
trifosfato	Н	Н	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenina*
trifosfato	Н	Н	CH ₃	S	adenina
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	0	2-(N,N-diacetil)-guanina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	0	6-O-acetil guanina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	0	8-fluoroguanina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	0	guanina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	0	6-(N,N-diacetil)-adenina*

R¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	0	2-fluoroadenina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	Q	8-fluoroadenina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	0	2,8-difluoro-adenina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	0	adenina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2-(N,N-diacetil)-guanina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	6-O-acetil guanina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	8-fluoroguanina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	guanina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	6-(N,N-diacetil)-adenina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2-fluoroadenina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	8-fluoroadenina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	2,8-difluoro-adenina*
monofosfato	monofosfato	monofosfato	CF ₃	S	adenina*
acetilo	acetilo	acetilo	CF ₃	0	guanina*
acetilo	acetilo	acetilo	CF ₃	S	guanina*
acetilo	acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	0	guanina*
acetilo	acetilo	acetilo	2-bromo-vinilo	S	guanina*

Ejemplo Comparativo 2: Preparación de 3'-C-metilriboadenina

El compuesto del título puede prepararse de acuerdo con un procedimiento publicado (R.F. Nutt, M.J. Dickinson, F.W. Holly, y E. Walton, "Branched-chain sugar nucleosides. III. 3'-C-metiladenine ", J.Org. Chem. 1968, 33, 1789-1795) (Esquema 9).

De una manera similar, pero usando el azúcar adecuado y bases de purina o pirimidina, pueden prepararse otros nucleósidos de esta estructura.

VII. Actividad anti Hepatitis C

5

Los compuestos pueden presentar actividad anti hepatitis C inhibiendo la polimerasa del VHC, inhibiendo otras enzimas necesarias en el ciclo de replicación o por otras rutas. Se han publicado numerosos ensayos que evalúan estas actividades. Un método general que evalúa el gran aumento del virus VHC en cultivo se desvela en la Patente

de Estados Unidos N° 5.738.985 de Miles et al. Se han descrito ensayos *in vitro* en Ferrari et al., Jnl. of Vir., 73:1649-1654, 1999; Ishii et al., Hepatology, 29:1227-1235,1999; Lohmann et al., Jnl. of Bio. Chem., 274:10807-10815, 1999; y Yamashita et al, Jnl. of Bio. Chem., 273:15479-15486, 1998.

El documento WO 97/12033, presentado el 27 de septiembre de 1996, de Emory University, listing C. Hagodorn y A. Reinoldus como inventores, y que reivindica prioridad de U.S.S.N. 60/004.383, presentada en septiembre de 1995, describe un ensayo de VHC polimerasa que puede usarse para evaluar la actividad de los compuestos descritos en el presente documento. Otro ensayo de VHC polimerasa se ha descrito por Bartholomeusz, et al., Hepatitis C virus (HCV) RNA polymerase assay using cloned HCV non-structural proteins; Antiviral Therapy 1996:1(Supp 4) 18-24.

Exploraciones que miden reducciones en la actividad quinasa de fármacos para el VHC se desvelan en la Patente de Estados Unidos Nº 6.030.785 de Katze et al., Patente de Estados Unidos Nº 6.010.848 de Delvecchio et al, y en la Patente de Estados Unidos Nº 5.759.795 de Jubin et al. Exploraciones que miden la actividad inhibidora proteasa de fármacos propuestos para el VHC se desvelan en la Patente de Estados Unidos Nº 5.861.267 de Su et al, Patente de Estados Unidos Nº 5.739.002 de Francesco et al, y Patente de Estados Unidos Nº 5.597.691 de Houghton et al.

Ejemplo 2: Ensayo de fosforilación de nucleósidos para activar trifosfato

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Para determinar el metabolismo celular de los compuestos, se obtuvieron células HepG2 de la Colección Americana de Cultivos Tipo (Rockville, MD), y se cultivaron en matraces de cultivo tisular de 225 cm² en medio esencial mínimo complementado con aminoácidos no esenciales, penicilina-estreptomicina a 1 %. El medio se renovó cada tres días y las células se subcultivaron una vez a la semana. Después del desprendimiento de la monocapa adherente con una exposición de 10 minutos a 30 ml de tripsina-EDTA y tres lavados consecutivos con medio, las células HepG2 confluentes se sembraron a una densidad de 2,5 x 10⁶ células por pocillo en una placa de 6 pocillos y se expusieron a 10 μM de compuesto activo marcado con [³H] (500 dpm/pmol) durante los periodos de tiempo especificados. Las células se mantuvieron a 37 °C en una atmósfera de CO₂ a 5 %. A los momentos seleccionados, las células se lavaron tres veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) enfriada con hielo. El compuesto activo intracelular y sus metabolitos respectivos se extrajeron incubando el sedimento celular durante una noche a -20 °C con metanol a 60 % seguido de extracción con 20 μl más de metanol frío durante una hora en un baño de hielo. Después, los extractos se combinaron, se secaron con un flujo de aire suavemente filtrado y se conservaron a -20 °C hasta análisis de HPLC. Los resultados preliminares de los análisis HPLC se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Tiompo (h)			n de células]	
Tiempo (h)	β-D-2'-CH ₃ -riboA-TP	β-D-2'-CH ₃ -riboU-TP	β-D-2'-CH₃-riboC-TP	β-D-2'-CH ₃ -riboG-TP
2	33,1	0,40	2,24	ND
4	667,7	1,21	3,99	ND
8	147	1,57	9,76	2,85
24	427	6,39	34,9	0,91
30	456	7,18	36,2	3,22
48	288	9,42	56,4	6,26

Ejemplo 3: Ensayo de biodisponibilidad en Monos Cinomolgos

Una semana antes de iniciar el estudio, a los monos cinomolgos se les implantó quirúrgicamente un catéter venoso crónico y un puerto de acceso venoso (PAV) subcutáneo para facilitar la extracción sanguínea y se sometieron a examen físico que incluía evaluaciones dehematología y química en suero y se registró el peso corporal. Cada mono (un total de seis), recibió aproximadamente 250 uCi de actividad 3H con cada dosis de compuesto activo, particularmente β -D-2'-CH $_3$ -riboG a un nivel de dosis de 10 mg/kg a una concentración de dosis de 5 mg/ml, mediante embolada intravenosa (3 monos, IV), o por sonda oral (3 monos, PO). Cada jeringa dosificadora se pesó antes de la dosificación para determinar gravimétricamente la cantidad de formulación administrada. Se extrajeron muestras de orina mediante una bandeja de recogida a los intervalos indicados (aproximadamente 18-0 horas predosis, 0-4, 4-8 y 8-12 horas post-dosificación) y se procesaron. También se extrajeron muestras de sangre (predosis, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 6, 8, 12 y 24 horas post-dosificación) mediante el catéter venoso crónico y el PAV o desde un recipiente periférico sí el procedimiento de catéter venoso crónico no era posible. Las muestras de sangre y orina se analizaron con respecto a la concentración máxima (C_{max}), tiempo en el que se alcanza la concentración máxima (C_{max}), área bajo la curva (ABC), semivida de la concentración de dosificación (C_{max}), eliminación (C_{max}), y biodisponibilidad (C_{max}), que se tabulan en las Tablas 2 y 3, y se ilustran gráficamente en las Figuras 2 y 3, respectivamente.

53

Tabla 2: Biodisponibilidad Oral en Monos

	i .	100	1 450		. –
	Doois (mg)	ABC	ABC normal	ABC normal media	-
	Dosis (mg)	(ng/ml x h)	(ng/ml x h/mg)	(ng/ml x h/mg)	(%)
IV Mono 1	46,44	13614	293,2		
IV Mono 2	24,53	6581	268,3		
IV Mono 3	20,72	6079	293,4	284,9	
PO Mono 1	29,04	758	26,1		
PO Mono 2	30,93	898	29,0		
PO Mono 3	30.04	1842	61.3	38.8	13.6

Tabla 3: Farmacocinética experimental de β-D-2'-CH₃-riboG en Monos Cinomolgos

	IV	PO
Dosis/Vía (mg/kg)	10	10
C _{max} (ng/ml)	6945,6 ± 1886,0	217,7 ± 132,1
T _{max} (h)	0.25 ± 0.00	2,00 ± 1,00
ABC (ng/ml x h)	8758,0 ± 4212,9	1166,0 ± 589,6
T _{1/2} (h)	7,9 ± 5,4	10,3 ± 4,1
CL (L/h/kg)	1,28 ± 0,48	
V _{ss} (L/kg)	$2,09 \pm 0,54$	
F (%)	13,	,8

5 Ejemplo 4: Ensayo de toxicidad de médula ósea

10

15

Se extrajeron células de médula ósea humana de voluntarios sanos normales y la población mononuclear se separó por centrifugación en gradiente Ficoll-Hypaque como describen anteriormente Sommadossi J-P, Carlisle R. "Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine for normal human hematopoietic progenitor cells in vitro" Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1987; 31:452-454; y Sommadossi J-P, Schinazi RF, Chu CK, Xie M-Y. Comparison of cytotoxicity of the (-)- and (+)-enantiomer of 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine in normal human bone marrow progenitor cells" Biochemical Pharmacology 1992; 44:1921-1925. Los ensayos de cultivo de CFU-GM y BFU-E se realizaron usando un método bicapa de agar blando o metilcelulosa. Los fármacos se diluyeron en medio de cultivo tisular y se filtraron. Después de 14 a 18 días a 37 °C en una atmósfera húmeda de CO₂ a 5 % en aire, se contaron las colonias de más de 50 células usando un microscopio invertido. Los resultados de la Tabla 4 se presentan como el porcentaje de inhibición de formación de colonias en presencia de fármaco en comparación con cultivos de control con disolvente.

Tabla 4: Ensayos CFU-GM y BFU-E clonogénicos de toxicidad de médula ósea humana

	CI ₅₀ er	η μΜ
Tratamiento	CFU-GM	BFU-E
ribavirina	~ 5	~ 1
β-D-2'-CH ₃ -riboA	> 100	> 100
β-D-2'-CH ₃ -riboU	> 100	> 100
β-D-2'-CH ₃ -riboC	> 10	> 10
β-D-2'-CH ₃ -riboG	> 10	> 100

Ejemplo 5: Ensayo de toxicidad en mitocondrias

Se cultivaron células HepG2 en placas de 12 pocillos como se ha descrito anteriormente y se expusieron a diversas concentraciones de fármacos como explican Pan-Zhou X-R, Cui L, Zhou X-J, Sommadossi J-P, Darley-Usmer VM. "Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells" Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:496-503. Los niveles de ácido láctico en el medio de cultivo después de 4 días de exposición al fármaco se midieron usando un kit de ensayo de ácido láctico de Boehringer. Los niveles de ácido láctico se normalizaron por número de célula medido por recuento con hemocitómetro. En la Tabla 5 se tabulan los resultados preliminares de este ensayo.

Tabla 5: Estudio de toxicidad Mitocondrial (ensayo con L-ácido láctico)

	Conc. (µM)	lactato (mg/10° cél.)	% de Control
Control		2,18	
FIAU	10	3,73	170,4
β-D-2'-CH ₃ -riboC	1	2,52	115,3
	10	2,36	107,9
	50	2,26	103,4
	100	2,21	101,2

REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en un método para el tratamiento o profilaxis de una infección por virus de la hepatitis C en un hospedador que comprende:

una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula II:

$$X^{1}$$
 N
 N
 X^{2}
 N
 N
 X^{2}
 N
 X^{2}
 N
 X^{2}
 N
 X^{2}
 N
 X^{2}
 X^{3}
 X^{4}
 X^{2}
 X^{3}
 X^{4}
 X^{4}
 X^{4}
 X^{4}
 X^{4}
 X^{4}
 X^{4}
 X^{4}
 X^{4}

5

10

25

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el método comprende adicionalmente administrar uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces, en donde:

R¹, R² y R³ son independientemente H, fosfato; acilo; alquilo; éster sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro; ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, sin proteger o protegidos; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹, R² y R³ son independientemente H o fosfato;

15 Y es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴;

X¹ y X² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, CO-alquilo, CO-arilo, CO-alcoxialquilo, cloro, bromo, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴; y

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, acilo o alquilo (incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo); o

20 una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula V:

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el método comprende adicionalmente administrar uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces, en donde:

R¹, R² y R³ son independientemente H, fosfato; acilo; alquilo; éster sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato, o fosfonato, sin proteger o protegidos; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹, R² y R³ son independientemente H o fosfato:

Y es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴;

X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, CO-alquilo, CO-

arilo, CO-alcoxialquilo, cloro, bromo, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴; y

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, acilo o alquilo (incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo); o

una cantidad eficaz de un compuesto de la estructura:

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el método comprende adicionalmente administrar uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces; o

una cantidad eficaz de un compuesto de la estructura:

10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el método comprende adicionalmente administrar uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces; o

una cantidad eficaz de un compuesto de la estructura:

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el método comprende adicionalmente administrar uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces; o

una cantidad eficaz de un compuesto de la estructura:

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el método comprende adicionalmente administrar uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces.

20

2. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula II:

$$X^1$$
 N
 X^2
 N
 X^2
 N
 X^2
 N
 X^2
 N
 N
 X^2
 N
 X^2
 N
 X^2
 N
 X^2
 X
 X
 X

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el método comprende adicionalmente administrar uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces, en donde:

R¹, R² y R³ son independientemente H, fosfato; acilo; alquilo; éster sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro; ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, sin proteger o protegidos; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R¹, R² y R³ son independientemente H o fosfato;

Y es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, vodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴;

5

10

15

20

25

30

X¹ y X² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, CO-alquilo, CO-arilo, CO-alcoxialquilo, cloro, bromo, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴; y

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, acilo, o alquilo (incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo).

3. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula V:

$$X^{1}$$
 X^{1}
 X^{1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el método comprende adicionalmente administrar uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces, en donde:

 R^1 , R^2 y R^3 son independientemente H, fosfato; acilo; alquilo; éster sulfonato incluyendo alquil o arilalquil sulfonilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro; ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, sin proteger o protegidos; un lípido, incluyendo un fosfolípido; un aminoácido; un carbohidrato; un péptido; un colesterol; u otro grupo saliente farmacéuticamente aceptable que cuando se administra *in vivo* es capaz de proporcionar un compuesto en donde R^1 , R^2 y R^3 son independientemente H o fosfato;

Y es hidrógeno, bromo, cloro, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴;

X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo de cadena lineal, ramificado o cíclico, CO-alquilo, CO-arilo, CO-alcoxialquilo, cloro, bromo, flúor, yodo, OR⁴, NR⁴R⁵ o SR⁴; y

R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, acilo, o alquilo (incluyendo, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo y ciclopropilo).

4. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 que comprende una cantidad eficaz de un

compuesto de la estructura:

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el método comprende adicionalmente administrar uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces.

5. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la estructura:

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el método comprende adicionalmente administrar uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces.

10 6. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la estructura:

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el método comprende adicionalmente administrar uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces.

15 7. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la estructura:

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el método comprende adicionalmente administrar uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces.

59

20 8. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la estructura:

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el método comprende adicionalmente administrar uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces.

9. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1 que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la estructura:

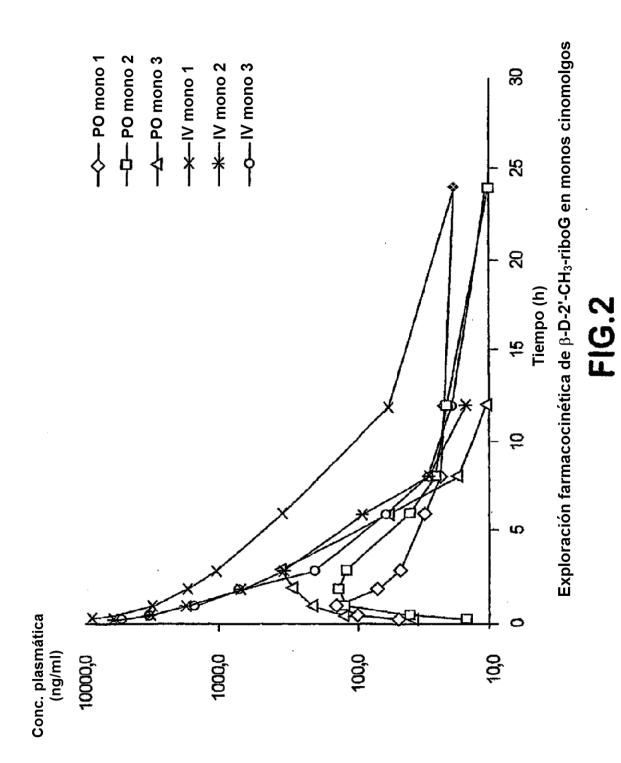
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el método comprende adicionalmente administrar uno o más de otros agentes antiviralmente eficaces.

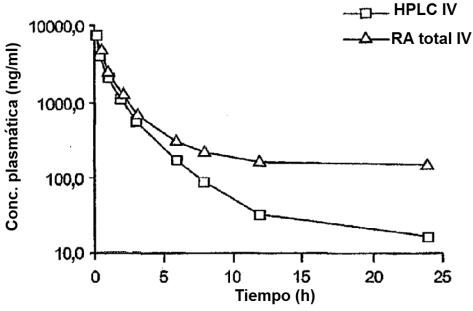
- 10. La composición farmacéutica para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el uno o más
 de otros agentes antiviralmente eficaces es/son uno o más agentes anti virus de la hepatitis C.
 - 11. Un compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto se administra en combinación o en alternancia con uno o más de otros agentes anti virus de la hepatitis C.
- 12. Uno o más agentes anti virus de la hepatitis C para el uso de la reivindicación 10, en donde el agente (o agentes) se administra en combinación o en alternancia con un compuesto como se expone en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
 - 13. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 10, el compuesto para el uso de la reivindicación 11 o el agente para el uso de la reivindicación 12, en donde el agente (o agentes) anti virus de la hepatitis C se selecciona del grupo que consiste en interferón, ribavirina, un inhibidor de proteasa, un derivado de tiazolidina, un inhibidor de polimerasa, y un inhibidor de helicasa.
- 20 14. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 10, el compuesto para el uso de la reivindicación 11 o el agente para el uso de la reivindicación 12, en donde el agente (o agentes) anti virus de la hepatitis C es/son interferón, ribavirina o interferón y ribavirina.

Estructura química de nucleósidos ilustrativos

FIG.1

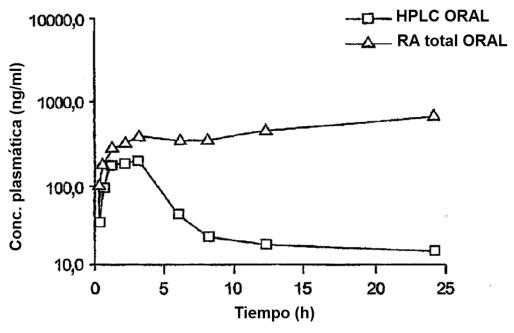


62



Exploración farmacocinética de β-D-2'-CH₃-riboG en monos cinomolgos

FIG.3a



Exploración farmacocinética de β-D-2'-CH₃-riboG en monos cinomolgos

FIG.3b