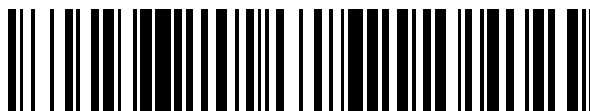


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 086**

51 Int. Cl.:

C07H 19/06 (2006.01)

C07H 19/16 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2008 PCT/US2008/083787**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2009 WO09067409**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2008 E 08852934 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2227482**

54 Título: **Nucleósidos 2',4'-sustituídos como agentes antivirales**

30 Prioridad:

20.11.2007 US 989296 P

14.11.2008 US 271388

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

11.04.2018

73 Titular/es:

**GILEAD PHARMASSET LLC (100.0%)
c/o Gilead Sciences, Inc., 333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404 , US**

72 Inventor/es:

**SOFIA, MICHAEL, J. y
DU, JINFA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 663 086 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nucleósidos 2',4'-sustituidos como agentes antivirales

5 **Campo**

Las realizaciones de la invención se dirigen a compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de infecciones virales. Más específicamente son realizaciones de la invención compuestos de nucleósidos 2',4'-sustituidos útiles para el tratamiento de infecciones víricas, tales como infecciones por VIH, VHC e VHB.

10

Antecedentes

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un gran problema de salud que da lugar a enfermedad hepática crónica, tal como cirrosis y carcinoma hepatocelular, en un número sustancial de individuos infectados, que se estiman en un 2-15 % de la población mundial. Se estima que hay 4,5 millones de personas infectadas solo en los Estados Unidos, según el Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, hay más de 200 millones de individuos infectados en todo el mundo, infectándose al menos de 3 a 4 millones cada año. Una vez infectados, aproximadamente el 20 % de la gente elimina el virus, pero el resto pueden portar el VHC durante el resto de sus vidas. De un diez a un veinte por ciento de los individuos con infección crónica terminan desarrollando una cirrosis que destruye el hígado o cáncer. La enfermedad viral se transmite parenteralmente mediante sangre y productos sanguíneos contaminados, agujas contaminadas, o por vía sexual y verticalmente de madres infectadas o portadoras a su descendencia. Los tratamientos actuales para la infección por VHC, que están restringidos a inmunoterapia solo con interferón- α recombinante o en combinación con el análogo de nucleósido ribavirina, tienen un beneficio clínico limitado ya que se desarrolla resistencia rápidamente. Además, no hay una vacuna establecida para el VHC. En consecuencia, hay una urgente necesidad de agentes terapéuticos mejorados que combatan de manera eficaz la infección crónica por VHC.

El virión del VHC es un virus envuelto de ARN de cadena positiva con una secuencia genómica oligorribonucleotídica de aproximadamente 9600 que codifica una poliproteína de aproximadamente 3.010 aminoácidos. Los productos proteicos del gen del VHC consisten en las proteínas estructurales C, E1, y E2, y las proteínas no estructurales NS2, NS3, NS4A y NS4B, y NS5A y NS5B. Se cree que las proteínas no estructurales (NS) proporcionan la maquinaria catalítica para la replicación viral. La proteasa NS3 libera a NS5B, la ARN polimerasa dependiente de ARN de la cadena de poliproteína. La polimerasa NS5B del VHC es necesaria para la síntesis de un ARN bicatenario a partir de un ARN viral monocatenario que sirve como patrón en el ciclo de replicación del VHC. Por lo tanto, se considera que la polimerasa NS5B es un componente esencial en el complejo de replicación del VHC (K. Ishi, et al, Hepatology, 1999, 29: 1227-1235; V. Lohmann, et al., Virology, 1998, 249: 108-118). La inhibición de la polimerasa NS5B del VHC previene la formación del ARN bicatenario del VHC y por lo tanto constituye una estrategia atractiva para el desarrollo de terapias antivirales específicas para el VHC.

40 El VHC pertenece a una familia mucho más grande de virus que comparten características comunes.

Virus de la familia Flaviridae

45 La familia *Flaviridae* de virus comprende al menos tres géneros distintos: *pestitivirus*, que causan enfermedades en ganado y cerdos; *flavivirus*, que son la causa principal de enfermedades, tales como la fiebre del dengue y la fiebre amarilla; y los *hepacivirus*, cuyo único miembro es el VHC. El género *flavivirus* incluye más de 68 miembros separados en grupos basándose en la relación serológica (Calisher et al., J. Gen. Virol., 1993, 70, 37-43). Los síntomas clínicos varían en incluyen fiebre, encefalitis y fiebre hemorrágica (Fields Virology, Editores: Fields, B.N., Knipe, D. M., y Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Filadelfia, PA, 1996, Capítulo 31, 931-959). Los flavivirus de preocupación global que se asocian con enfermedades humanas incluyen los virus de la fiebre hemorrágica del dengue (FHD), el virus de la fiebre amarilla, el síndrome de choque y el virus de la encefalitis japonesa (Halstead, S. B., Rev. Infect. Dis., 1984, 6:251-264; Halstead, S. B., Science, 239: 476-481, 1988; Monath, T. P., New Eng. J. Med. 1988, 319, 641-643).

55 El género *pestitivirus* incluye el virus de la diarrea viral bovina (VDVB), el virus clásico de la fiebre porcina (VCFP, también llamado el virus del cólera porcino) y el virus de la enfermedad de la frontera (VEF) de las ovejas (Moennig, V. et al. Adv. Vir. Res. 1992, 41,53-98). Las infecciones por pestivirus de animales domesticados (ganado, cerdos, y ovejas) causa pérdidas económicas significativas en todo el mundo. El VDVB causa una enfermedad mucosal en el ganado y tiene una importancia económica significativa para el sector ganadero (Meyers, G. y Thiel, H. J., Advances in Virus Research, 1996, 47, 53-118; Moennig V., et al., Adv. Vir. Res. 1992, 41,53-98). Los pestivirus no se han caracterizado tan extensivamente como los pestivirus animales. Sin embargo, las investigaciones serológicas indican una exposición considerable a pestivirus en seres humanos.

65 Los pestivirus y los hepacivirus son grupos de virus estrechamente relacionados en la familia *Flaviridae*. Otros virus estrechamente relacionados en esta familia incluyen el virus GB A, agentes similares al virus GB A, virus GB B y virus GB C (también llamado virus de la hepatitis G, VHG). El grupo de los hepacivirus (virus de la hepatitis C; VHC) consiste en varios virus estrechamente relacionados pero genotípicamente distinguibles que infectan a los seres humanos. Hay

al menos 6 genotipos de VHC y más de 50 subtipos. Debido a las similitudes entre los pestivirus y los hepacivirus, combinado con la escasa capacidad de los hepacivirus para crecer en cultivo celular, se usa a menudo el virus de la diarrea viral bovina (VDVB) como subrogado para estudiar al virus del VHC.

5 La organización genética de los pestivirus y de los hepacivirus es muy similar. Estos virus de ARN de cadena positiva poseen solo un marco de lectura abierto (ORF) grande que codifica todas las proteínas virales necesarias para la replicación del virus. Estas proteínas se expresan como una poliproteína que se procesa co- y postraduccionalmente mediante proteinasas tanto celulares como codificadas por el virus para dar lugar a proteínas virales maduras. Las proteínas virales responsables de la replicación del ARN del genoma viral están localizadas dentro de
10 aproximadamente el extremo carboxilo terminal. Dos tercios del ORF se denominan proteínas no estructurales (NS). La organización genética y el procesamiento de la poliproteína de las porciones de proteína no estructural del ORF para los pestivirus y hepacivirus son muy similares. Tanto para los pestivirus como para los hepacivirus, las proteínas no estructurales (NS) maduras, en orden secuencial desde el extremo amino-terminal de la región codificante de proteína no estructural hasta el extremo carboxilo-terminal del ORF, consiste en p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NSSA, y
15 NSSB.

Las proteínas NS de los pestivirus y hepacivirus comparten dominios de secuencia que son característicos de funciones proteicas específicas. Por ejemplo, las proteínas NS3 de los virus en ambos grupos poseen motivos de secuencias de aminoácidos característicos de serin proteinasas y de helicasas (Gorbalenya, et al., Nature, 1988, 333, 22; Bazan y Fletterick, Virology, 1989, 171.637-639; Gorbalenyl, et al., Nucleic Acid Res., 1989,17, 3889-3897). De manera similar, las proteínas NS5B de los pestivirus y hepacivirus tienen los motivos característicos de las ARN polimerasas dirigidas a ARN (Koonin, E. V. y Dolja, V. V., Crit. Rev. Biochem. Molec. Biol., 1993, 28, 375-430).

Los papeles y funciones reales de las proteínas RS de los pestivirus y hepacivirus en el ciclo vital de los virus son directamente análogos. En ambos casos, la serin proteinasa NS3 es responsable de todo el procesamiento proteolítico de los precursores de la poliproteína cadena abajo de su posición en el ORF (Wiskerchen y Collett, Virology, 1991,184, 341-350; Bartenschlager et al., J. Virol. 1993, 67, 3835-3844; Eckart et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 1993, 192, 399-406; Grakoui et al., J. Virol. 1993, 67, 2832-2843; Grakoui et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993, 909, 10583-10587; Hijikata et al., J. Virol. 1993, 67, 4665-4675; Tome et al., J. Virol., 1993, 67, 4017-4026). La proteína
25 NS4A, en ambos casos, actúa como un cofactor con la serin proteasa NS3 (Bartenschlager et al., J. Virol. 1994, 68, 5045-5055; Failla et al., J. Virol., 1994, 68, 3753-3760; Xu et al., J. Virol., 1997, 71,5312-5322). La proteína NS3 de ambos virus también funciona como una helicasa (Kim et al., Biochem Biophys. Res. Comm., 1995, 215, 160-166; Jin y Peterson, Arch. Biochem. Biophys., 1995, 323, 47-53; Warrenner y Collett, J. Virol., 1995, 69, 1720-1726). Finalmente, las proteínas NS5B de los pestivirus y hepacivirus tienen la actividad de ARN polimerasa dirigida por ARN predicha
30 (Behrens et al., EMBO, 1996, 15, 12-22; Lechmann et al., J. Virol., 1997, 71, 8416-8428; Yuan et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 1997, 232, 231-235; Hagedorn, documento PCT WO 97/12033; Zhong et al., J. Virol., 1998, 72, 9365-9369).

Actualmente, hay limitadas opciones de tratamiento para individuos infectados con el virus de la hepatitis C. La opción terapéutica actualmente aprobada es el uso de inmunoterapia con interferón- α solo o en combinación con el análogo de nucleósido, ribavirina. Esta terapia es limitada en cuanto a su eficacia terapéutica y solo el 50 % de los pacientes tratados responden a la terapia. Por lo tanto, hay una necesidad significativa de terapias más eficaces y novedosas para abordar la necesidad médica no satisfecha presentada por la infección por VHC.

45 Recientemente se han identificado una serie de dianas moleculares potenciales para el desarrollo de fármacos de acción directa para agentes terapéuticos anti-VHC que incluyen, pero sin limitación, a la autoproteasa NS2-NS3, a la proteasa N3, a la helicasa N3 y a la polimerasa NS5B. La ARN polimerasa dependiente de ARN es absolutamente esencial para la replicación del genoma de ARN monocatenario, de sentido positivo, y esta enzima ha suscitado un interés significativo entre los químicos médicos.

50 Se han revisado los inhibidores de NS5B del VHC como terapias potenciales para la infección por VHC: Tan, S. L., et al., Nature Rev. Drug Discov., 2002, 1, 867-881; Walker, M. P. et al., Exp. Opin. Investigational Drugs, 2003, 12, 1269-1280; Ni, Z.-J., et al., Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2004, 7, 446-459; Beaulieu, P. L., et al., Current Opinion in Investigational Drugs, 2004, 5, 838-850; Wu, J., et al., Current Drug Targets-Infectious Disorders, 2003, 3, 207-219; Griffith, R. C., et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry, 2004, 39, 223-237; Carrol, S., et al., Infectious Disorders- Drug Targets, 20-06, 6, 17-29. El potencial para la emergencia de cepas de VHC resistentes y la necesidad de identificar agentes que abarquen un genotipo amplio apoyan la necesidad de continuar en los esfuerzos para identificar nuevos y más eficaces nucleósidos como inhibidores de NS5B del VHC. Los inhibidores nucleosídicos de la polimerasa NSSb pueden actuar bien como un sustrato no natural que da como resultado la terminación de la cadena o como un inhibidor competitivo que compite con la unión de nucleótidos a la polimerasa. Para funcionar como un terminador de cadena, el análogo de nucleósido tiene que captarse por la célula y convertirse *in vivo* a un trifosfato para competir por el sitio de unión de nucleótidos de la polimerasa. Esta conversión al trifosfato está mediada comúnmente por cinasas celulares, lo que confiere necesidades estructurales adicionales en un inhibidor potencial de la polimerasa de nucleósidos.

65 A pesar de la existencia de vacunas eficaces, la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) sigue siendo un problema

de salud pública importante en todo el mundo con 400 millones de portadores crónicos. Estos pacientes infectados están expuestos a un riesgo de desarrollar cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (Lee, W. M. 1997, N. Eng. J. Med., 337, 1733-1745). Actualmente, se cree que hay aproximadamente 1,25 millones de portadores crónicos del virus de la hepatitis B solo en los estados unidos, infectándose 200.000 personas cada año mediante contacto con la sangre o fluidos corporales.

El virus de la hepatitis B está en segunda posición, después del tabaco, como causa de cáncer en seres humanos. El mecanismo mediante el cual el VHB induce el cáncer es desconocido, aunque se especula que puede activar directamente el desarrollo tumoral, o activar indirectamente el desarrollo tumoral mediante inflamación crónica, cirrosis, y regeneración celular asociada a la infección.

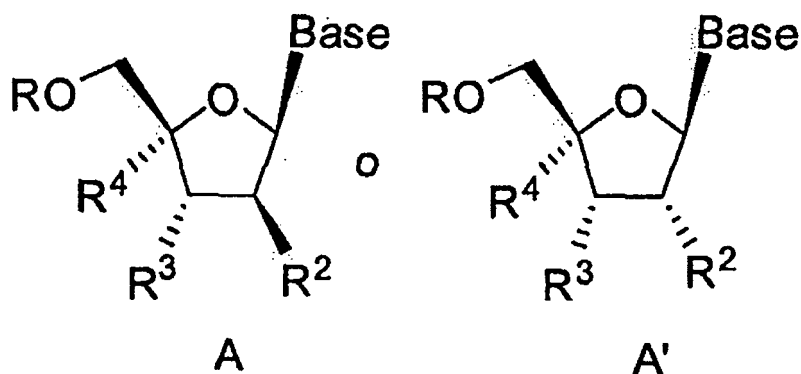
El virus de la hepatitis B ha alcanzado niveles epidémicos en todo el mundo. Después de un periodo de incubación de dos a seis meses, durante los cuales el hospedador no percibe la infección, la infección por VHB puede dar lugar a hepatitis aguda y daño hepático, que causa dolor abdominal, ictericia, y niveles elevados en sangre de determinadas enzimas. El VHB puede causar hepatitis fulminante, una forma de progresión rápida, a menudo fatal, de la enfermedad en la que secciones masivas del hígado se destruyen. Los pacientes se recuperan típicamente de la hepatitis vírica aguda. En algunos pacientes, sin embargo, persisten niveles elevados de antígeno viral en la sangre durante un periodo extenso o indefinido, causando una infección crónica. Las infecciones crónicas pueden dar lugar a hepatitis crónica persistente. Los pacientes infectados con VHB persistente crónico son más comunes en los países en desarrollo. A mediados de 1991, había aproximadamente 225 millones de portadores crónicos del VHB solo en Asia, y en todo el mundo, prácticamente 300 millones de portadores. La hepatitis crónica persistente puede causar fatiga, cirrosis hepática, y carcinoma hepatocelular, un cáncer hepático primario.

En los países occidentales industrializados, los grupos de alto riesgo de infección por VHB incluyen a aquellos en contacto con portadores del VHB o sus muestras de sangre. La epidemiología del VHB es de hecho muy similar a la del VIH, lo que explica por qué la infección por VHB es común en pacientes con SIDA o infecciones asociadas al VIH. Sin embargo, el VHB es más contagioso que el VIH.

Como es bien conocido, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una enfermedad que compromete gravemente al sistema inmune del ser humano, y que conduce a la muerte. Se ha determinado que la causa del SIDA es el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Para aliviar el sufrimiento y prolongar las vidas de los hospedadores infectados, siguen buscándose nuevos compuestos y métodos para tratar el SIDA y atacar al virus VIH.

Resumen

Las realizaciones de la invención se refieren a nuevos derivados de nucleósidos 2',4'-sustituídos para el tratamiento de infecciones víricas en mamíferos. Por tanto, en un aspecto, un nucleósido antivírico eficaz es un 2'-desoxi-nucleósido 2',4'-disustituído (β -D o β -L), su 5'-mono-fosfato, su fosfato 5',3'-cíclico, su 5'-difosfato y su 5'-trifosfato o su sal (sal de adición ácida o básica), hidrato, solvato, forma cristalina o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo de fórmula general:



en el que

(a) R^2 es independientemente CH_3 , CH_2F , CHF_2 , CF_3 , F , CN , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con amino, o 1 a 3 átomos de flúor;

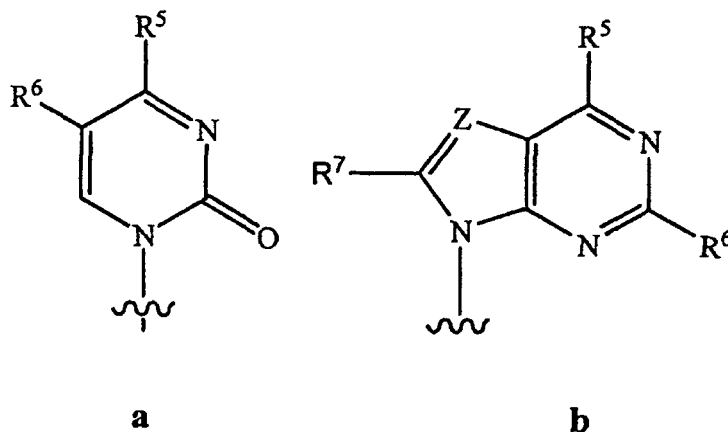
(b) R es H , fosfato, incluyendo 5'-monofosfato, 5',3'-fosfato cíclico, difosfato o trifosfato, H-fosfonato, acilo, alquilo, incluyendo alquilo C_{1-8} , carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados peptídicos, éster de sulfonato, incluyendo sulfonilo de alquilo o arilalquilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido, un lípido, incluyendo un fosfolípido, un L- o D-aminoácido, un hidrato de carbono, un péptido, un colesterol;

(c) R^3 es independientemente OH, H, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , vinilo, N_3 , CN, Cl, Br, F, I, NO_2 , $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)O$ (alquinilo C_{2-4}), $C(O)O$ (alquenilo C_{2-4}), O (acilo C_{1-10}), O (alquilo C_{1-4}), O (alquenilo C_{2-4}), SH, S(acilo C_{1-4}), S(alquilo C_{1-4}), S(alquinilo C_{2-4}), S(alquenilo C_{2-4}), SO(acilo C_{1-4}), SO(alquilo C_{1-4}), SO(alquinilo C_{2-4}), SO(alquenilo C_{2-4}), SO_2 (acilo C_{1-4}), SO_2 (alquilo C_{1-4}), SO_2 (alquinilo C_{2-4}), SO_2 (alquenilo C_{2-4}), OS(O)₂(acilo C_{1-4}), OS(O)₂(alquilo C_{1-4}), OS(O)₂(alquenilo C_{2-4}), NH_2 , NH(alquilo C_{1-4}), NH(alquenilo C_{2-4}), NH(alquinilo C_{2-4}), NH(acilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})₂, N(acilo C_{1-18})₂, en el que alquilo, alquinilo, alquenilo y vinilo están opcionalmente sustituidos por N_3 , CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO_2 , $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)O$ (alquilo C_{1-4}), $C(O)O$ (alquinilo C_{2-4}), $C(O)O$ (alquenilo C_{2-4}), O (acilo C_{1-4}), O (alquilo C_{1-4}), O (alquenilo C_{2-4}), SH, S(acilo C_{1-4}), S(alquilo C_{1-4}), S(alquinilo C_{2-4}), S(alquenilo C_{2-4}), SO(acilo C_{1-4}), SO(alquilo C_{1-4}), SO(alquinilo C_{2-4}), SO(alquenilo C_{2-4}), SO_2 (acilo C_{1-4}), SO_2 (alquilo C_{1-4}), SO_2 (alquinilo C_{2-4}), SO_2 (alquenilo C_{2-4}), OS(O)₂(acilo C_{1-4}), OS(O)₂(alquilo C_{1-4}), OS(O)₂(alquenilo C_{2-4}), NH_2 , NH(alquilo C_{1-4}), NH(alquenilo C_{2-4}), NH(alquinilo C_{2-4}), NH(acilo C_{1-4}), N(alquilo C_{1-4})₂, N(acilo C_{1-4})₂;

(d) R^4 es independientemente CN, alquenilo o alquinilo;

(e) R y R^3 pueden formar juntos 5',3'-fosfato cíclico;

(f) La base (B) es una purina o pirimidina de origen natural o modificada representada por las siguientes estructuras:



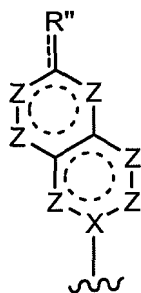
en las que para a y b,

Z es N o CR^8 ;

R^5 , R^6 , y R^7 son independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH_2 , NHR', NR'_2 (dos R' pueden formar anillos saturados o insaturados, o anillos heterocíclicos saturados o insaturados), alquilo inferior de C_1-C_6 , halogenados (F, Cl, Br, I) alquilo inferior de C_1-C_6 , alquenilo inferior de C_2-C_6 , halogenados (F, Cl, Br, I) alquenilo inferior de C_2-C_6 , alquinilo inferior de C_2-C_6 , tal como $C\equiv CH$, halogenados (F, Cl, Br, I) alquinilo inferior de C_2-C_6 , alcoxi inferior de C_1-C_6 , halogenados (F, Cl, Br, I) alcoxi inferior de C_1-C_6 , CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, o $CH=CHCO_2R'$ en el que R' es un alquilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero sin limitación, un alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido, un alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, un alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquinilo de C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un alquenilo inferior de C_2-C_6 opcionalmente sustituido, o acilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero sin limitación, a $C(O)$ alquilo, $C(O)$ (alquilo C_{1-20}), $C(O)$ (alquilo C_{1-10}), o $C(O)$ (alquilo inferior), arilo opcionalmente sustituido, alquil-ariloxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heteroarilo, alquil-heteroarilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, un alcoxi alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido, un amino alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido, un fluoro alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido;

R^8 es independientemente H, halógeno (incluyendo F, Cl, Br, I), OH, OR', SH, SR', NH_2 , NHR', NR'_2 (dos R' pueden formar anillos saturados o insaturados, o anillos heterocíclicos saturados o insaturados), NO_2 , alquilo inferior de C_1-C_6 , halogenados (F, Cl, Br, I) alquilo inferior de C_1-C_6 , alquenilo inferior de C_2-C_6 , halogenados (F, Cl, Br, I) alquenilo inferior de C_2-C_6 , alquinilo inferior de C_2-C_6 , halogenados (F, Cl, Br, I) alquinilo inferior de C_2-C_6 , alcoxi inferior de C_1-C_6 , halogenados (F, Cl, Br, I) alcoxi inferior de C_1-C_6 , CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, o $CH=CHCO_2R'$ en el que R' es un alquilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero sin limitación, un alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido, un alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, un alquilo inferior opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquinilo de C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un alquenilo inferior de C_2-C_6 opcionalmente sustituido, o acilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero sin limitación, a $C(O)$ alquilo, $C(O)$ (alquilo C_{1-20}), $C(O)$ (alquilo C_{1-10}), o $C(O)$ (alquilo inferior), arilo opcionalmente sustituido, alquil-ariloxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heteroarilo, alquil-heteroarilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, un alcoxi alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido, un amino alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido, un fluoro alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido; o

la base (B) puede seleccionarse entre un grupo de fórmula c



c

5 en la que para la estructura c,

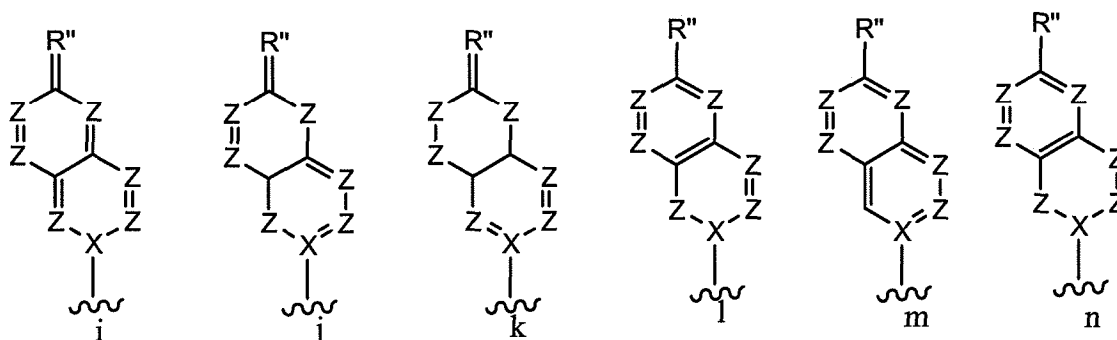
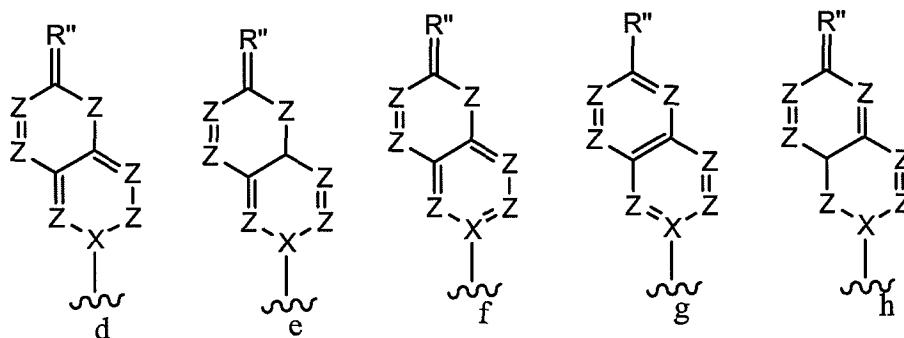
si Z es un participante en un enlace pi (enlace doble), Z se selecciona independientemente entre N o C-G; o, si Z no es un participante en un enlace pi (enlace doble), Z se selecciona independientemente entre O, S, Se, NR, NOR, NNR₂, CO, CS, CNR, SO, S(O)₂, SeO, Se(O)₂, o C(G)₂;

10 cada G se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, OR, SR, NR₂, NROR, N₃, COOR, CN, CONR₂, C(S)NR₂, C(=NR)NR₂, y R; y donde cualesquiera dos Z adyacentes no se seleccionan los dos entre O, S y Se, o no se seleccionan los dos entre CO, CS, CNNR, SO, S(O)₂, SeO y Se(O)₂; en la que, si X es un participante en un enlace pi (enlace doble), X es C; o si X no es un participante en un enlace pi (enlace doble), X es CR o N;

15 en la que, si R'' es un participante en un enlace pi (enlace doble), R'' es O, S, Se, NR, NOR o NNR₂; o si R'' no es un participante en un enlace pi (enlace doble), R'' es OR, SR, F, Cl, R, o SeR; y las líneas discontinuas (---) indican un posible enlace pi o doble;

20 cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, CF₃, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, y arilalquilo opcionalmente sustituido; o

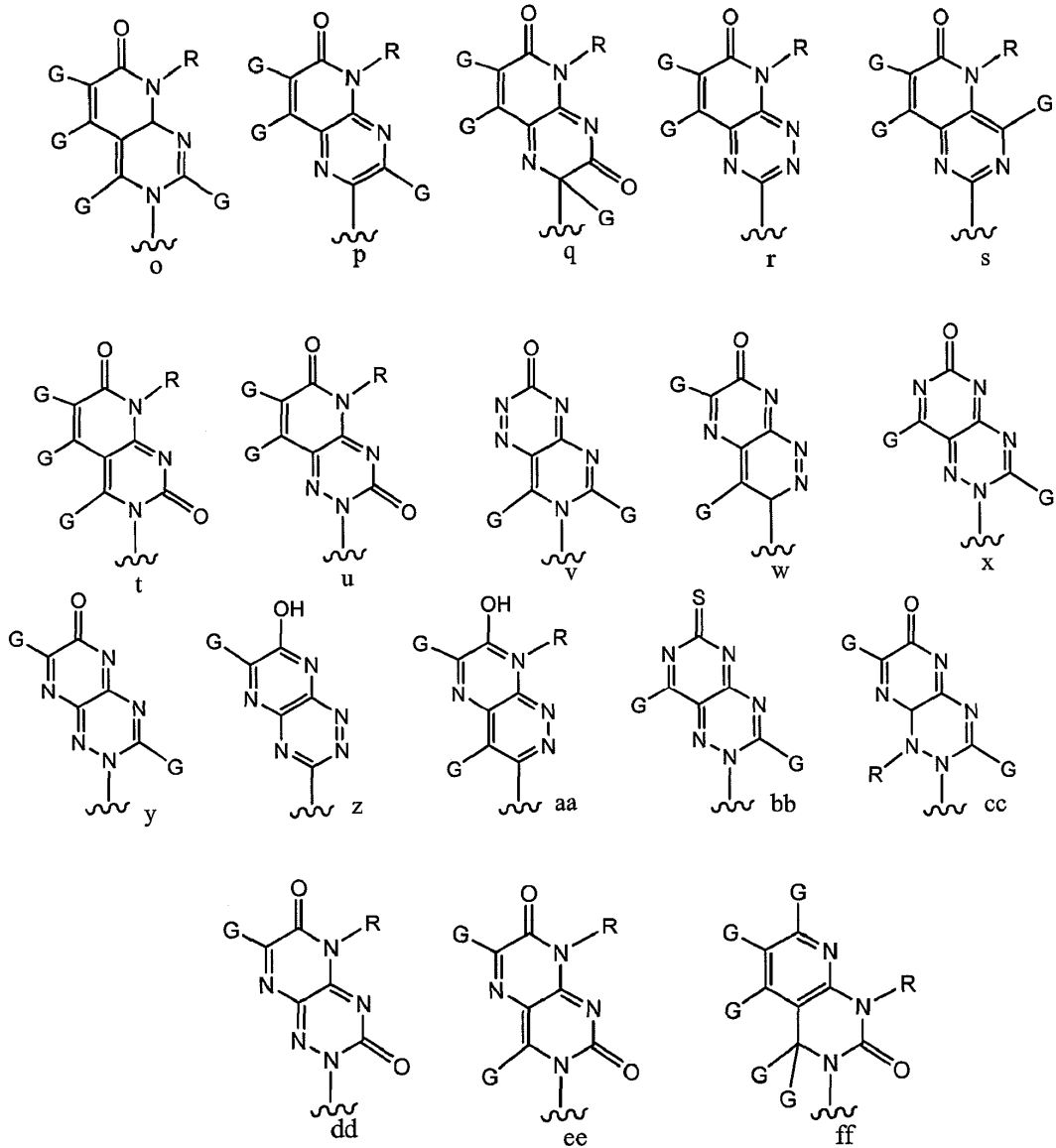
la base (B) puede ser una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en las estructuras d-n



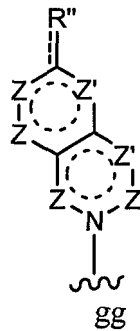
25

en las que Z, X, y R'' se definen como en la estructura c;

la base puede ser una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en las estructuras o - ff

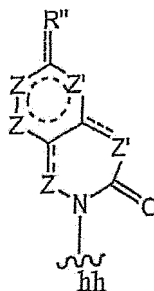


5 en las que G y R se definen como en la estructura c;
la base (B) puede ser una estructura gg

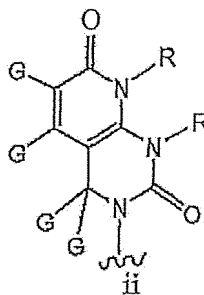


10 en la que cada Z' es independientemente N (si es un participante en un enlace pi) o NR (si no es un participante en un enlace pi) y R'',
R y Z se definen como en la estructura c;

la base (B) pueden ser una estructura hh

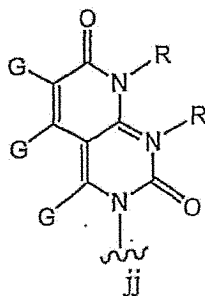


5 en la que cada Z' es independientemente N (si es un participante en un enlace pi) o NR (si no es un participante en un enlace pi), y cada Z es independientemente CG (si es un participante en un enlace pi) o >C(G)2 (si no es un participante en un enlace pi), en la que R'' y G se definen como en la estructura c; la base (B) puede ser una estructura ii



10

en la que R y G se definen como en la estructura c; o la base puede ser una estructura jj



15

20 en la que R y G se definen como en la estructura c; y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables de los tautómeros, sales (sales de adición ácidas o básicas), hidratos, solvatos, formas cristalinas de los mismos; opcionalmente en combinación con uno o más agentes antivíricos, antibacterianos o antiproliferativos.

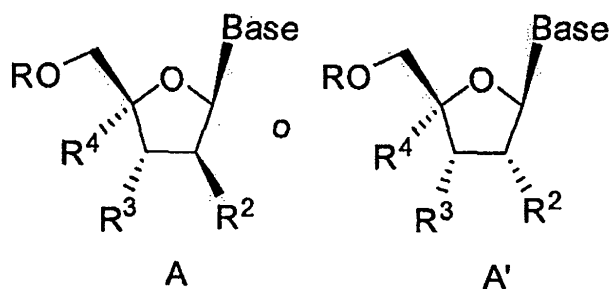
25

Es un objetivo de las realizaciones de la invención proporcionar un compuesto, compuesto para su uso en, y composición para el tratamiento o la prevención de la infección por VIH, VHB, o VHC en un hospedador. Es un objetivo adicional de las realizaciones de la invención proporcionar un compuesto, compuesto para su uso en, y composición para el tratamiento o la prevención de VIH, VHB o VHC cuando el hospedador es un ser humano, o cuando el hospedador es un animal.

Descripción detallada

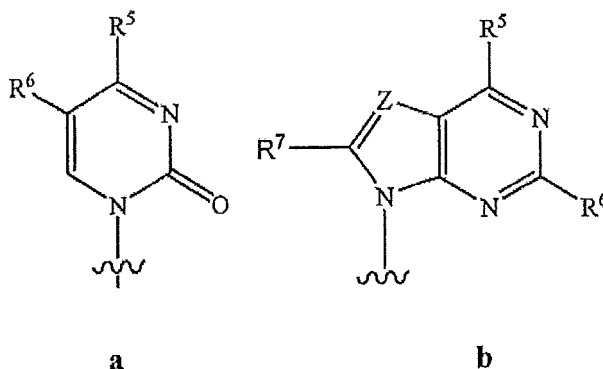
30

Las realizaciones de la invención se refieren a nuevos derivados de nucleósidos 2',4'-sustituídos para el tratamiento de infecciones víricas en mamíferos, que consisten en uno o más compuestos de fórmula:



en las que

- 5 (a) R² es independientemente CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, F, CN, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con amino, o 1 a 3 átomos de flúor;
- 10 (b) R es H, fosfato, incluyendo 5'-monofosfato, 5',3'-fosfato cíclico, difosfato o trifosfato, H-fosfonato, acilo, incluyendo opcionalmente fenilo sustituido y acilo inferior, alquilo, incluyendo alquilo C₁₋₈, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados peptídicos, éster de sulfonato, incluyendo sulfonilo de alquilo o arilalquilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido, un lípido, incluyendo un fosfolípido, un L-o D-aminoácido, un hidrato de carbono, un péptido, un colesterol;
- 15 (c) R³ es independientemente OH, H, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, vinilo, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alqueno C₂₋₄), C(O)O(alquino C₂₋₄), O(acilo C₁₋₁₀), O(alquilo C₁₋₄), O(alqueno C₂₋₄), SH, S(acilo C₁₋₄), S(alquilo C₁₋₄), S(alquino C₂₋₄), S(alqueno C₂₋₄), SO(acilo C₁₋₄), SO(alquilo C₁₋₄), SO(alquino C₂₋₄), SO(alqueno C₂₋₄), SO₂(acilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquino C₂₋₄), SO₂(alqueno C₂₋₄), OS(O)₂(acilo C₁₋₄), OS(O)₂(alquilo C₁₋₄), OS(O)₂(alqueno C₂₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alqueno C₂₋₄), NH(alquino C₂₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₁₈)₂, en el que alquilo, alquino, alqueno y vinilo están opcionalmente sustituidos con N₃, CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alqueno C₂₋₄), C(O)O(alquino C₂₋₄), O(acilo C₁₋₄), O(alquilo C₁₋₄), O(alqueno C₂₋₄), SH, S(acilo C₁₋₄), S(alquilo C₁₋₄), S(alquino C₂₋₄), S(alqueno C₂₋₄), SO(acilo C₁₋₄), SO(alquilo C₁₋₄), SO(alquino C₂₋₄), SO(alqueno C₂₋₄), SO₂(acilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquino C₂₋₄), SO₂(alqueno C₂₋₄), OS(O)₂(acilo C₁₋₄), OS(O)₂(alquilo C₁₋₄), OS(O)₂(alqueno C₂₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alqueno C₂₋₄), NH(alquino C₂₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₄)₂;
- 20 (d) R⁴ es independientemente CN, alqueno o alquino;
- 25 (e) R y R³ pueden formar juntos 5',3'-fosfato cíclico;
- 30 (f) La base (B) es una purina o pirimidina de origen natural o modificada representada por las siguientes estructuras:

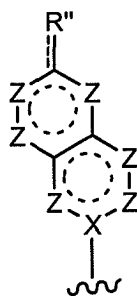


- 35 en las que para a y b
Z es N o CR⁸;
R⁵, R⁶, y R⁷ son independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂ (dos R' pueden formar anillos saturados o insaturados, o anillos heterocíclicos saturados o insaturados), alquilo inferior de C₁₋₆, alquilo inferior de C₁₋₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alqueno inferior de C₂₋₆, alqueno inferior de C₂₋₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alquino inferior de C₂₋₆, tal como C≡CH, alquino inferior de C₂₋₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alcoxi inferior de C₁₋₆, alcoxi inferior de C₁₋₆ halogenado (F, Cl, Br, I), CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, o CH=CHCO₂R' en el que R' es un alquilo opcionalmente sustituido, que
- 40

incluye, pero sin limitación, un alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido, un alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, un alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquino de C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un alqueno inferior de C₂-C₆ opcionalmente sustituido, o acilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero sin limitación, a C(O) alquilo, C(O)(alquilo C₁₋₂₀), C(O)(alquilo C₁₋₁₀), o C(O)(alquilo inferior), arilo opcionalmente sustituido, alquil-ariloxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo, alquil-heteroarilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, un alcoxi alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido, un amino alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido, un fluoro alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido;

R⁸ es independientemente H, halógeno (incluyendo F, Cl, Br, I), OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂ (dos R' pueden formar anillos saturados o insaturados, o anillos heterocíclicos saturados o insaturados), NO₂, alquilo inferior de C₁-C₆, alquilo inferior de C₁-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alqueno inferior de C₂-C₆, alqueno inferior de C₂-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alquino inferior de C₂-C₆, alquino inferior de C₂-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alcoxi inferior de C₁-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, o CH=CHCO₂R', en el que R' es un alquilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero sin limitación, un alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido, un alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, un alquilo inferior opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquino de C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un alqueno inferior de C₂-C₆ opcionalmente sustituido, o acilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero sin limitación, a C(O) alquilo, C(O)(alquilo C₁₋₂₀), C(O)(alquilo C₁₋₁₀), o C(O)(alquilo inferior), arilo opcionalmente sustituido, alquil-ariloxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo, alquil-heteroarilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, un alcoxi alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido, un amino alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido, un fluoro alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido; o

la base (B) puede seleccionarse entre un grupo de fórmula c



c

en la que para la estructura c,

si Z es un participante en un enlace pi (enlace doble), Z se selecciona independientemente entre N o C-G; o, si Z no es un participante en un enlace pi (enlace doble), Z se selecciona independientemente entre O, S, Se, NR, NOR, NNR₂, CO, CS, CNR, SO, S(O)₂, SeO, Se(O)₂, o C(G)₂;

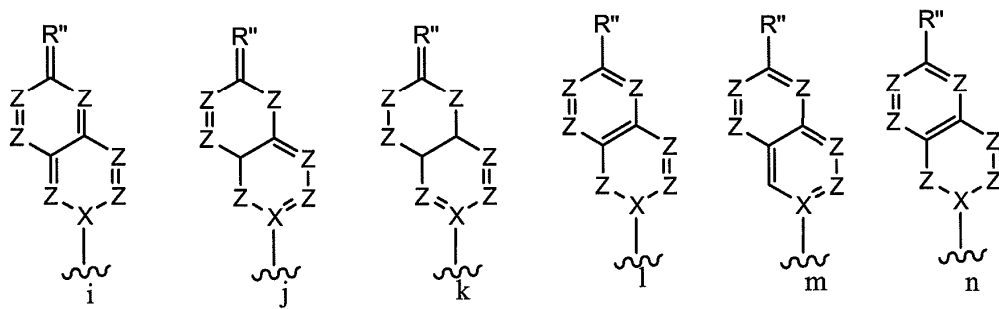
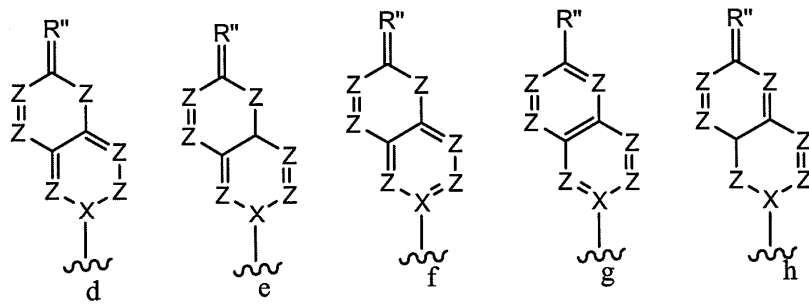
cada G se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, OR, SR, NR₂, NROR, N₃, COOR, CN, CONR₂, C(S)NR₂, C(=NR)NR₂, y R; y donde cualesquiera dos Z adyacentes no se seleccionan los dos entre O, S y Se, o no se seleccionan los dos entre CO, CS, CNR, SO, S(O)₂, SeO y Se(O)₂; en la que, si X es un participante en un enlace pi (enlace doble), X es C; o si X no es un participante en un enlace pi (enlace doble), X es CR o N;

en la que, si R'' es un participante en un enlace pi (enlace doble), R'' es O, S, Se, NR, NOR o NNR₂; o si R'' no es un participante en un enlace pi (enlace doble), R'' es OR, SR, F, Cl, R, o SeR; y

las líneas discontinuas (---) indican un posible enlace pi o doble;

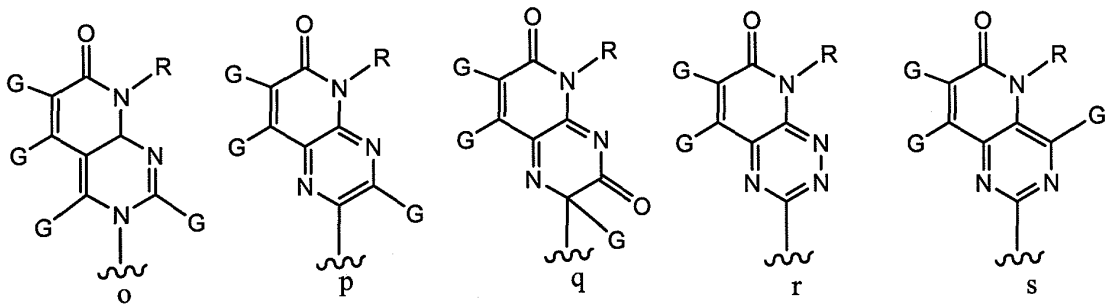
cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, CF₃, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno inferior opcionalmente sustituido, alquino inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno inferior opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, y arilalquilo opcionalmente sustituido; o

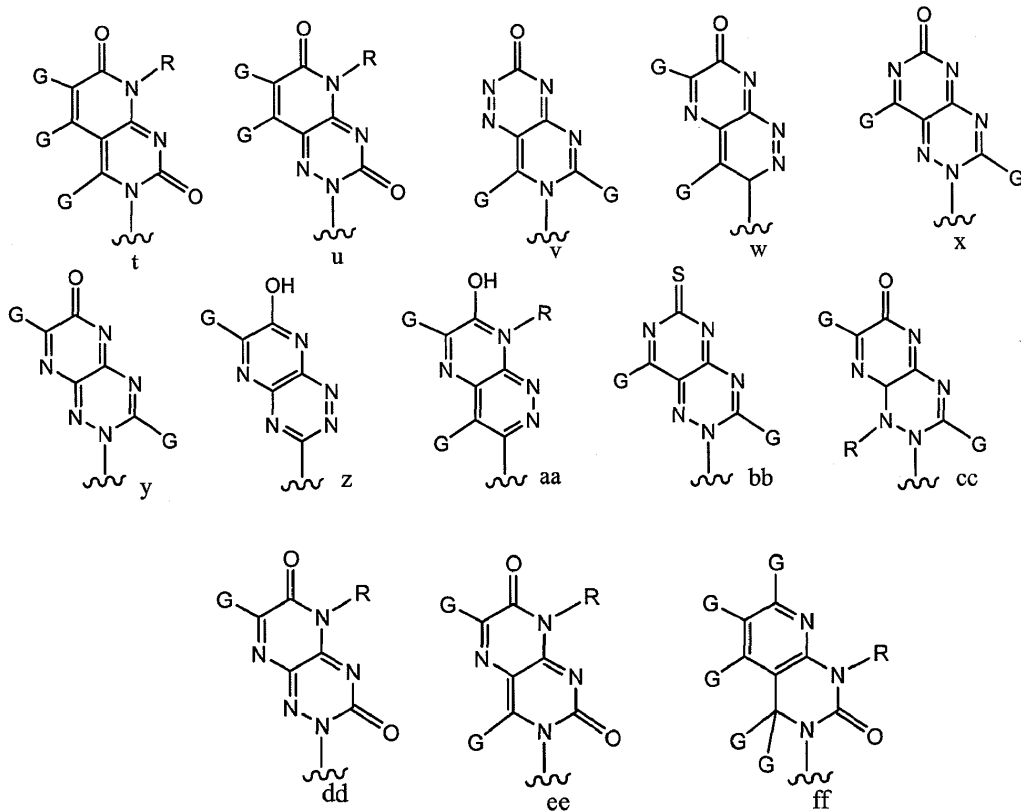
la base (B) puede ser una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en las estructuras d-n



en las que Z, X y R'' se definen como en la estructura c;
la base puede ser una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en las estructuras o - ff

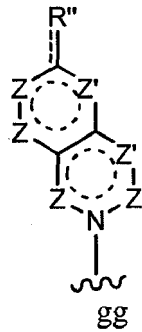
5





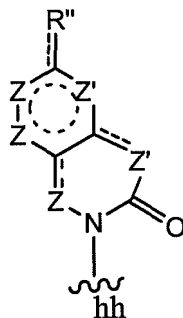
en las que G y R se definen como en la estructura c;
la base puede ser una estructura gg

5



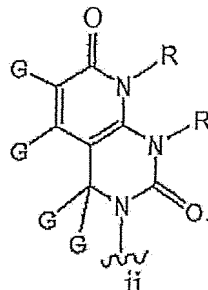
en la que cada Z' es independientemente N (si es un participante en un enlace pi) o NR (si no es un participante en un enlace pi) y R'', R y Z se definen como en la estructura c;
la base puede ser una estructura hh

10



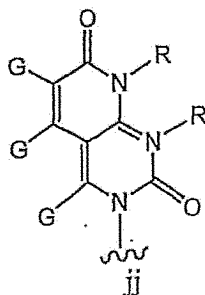
en la que cada Z' es independientemente N (si es un participante en un enlace pi) o NR (si no es un participante en un enlace pi), y cada Z es independientemente CG (si es un participante en un enlace pi) o >C(G)2 (si no es un participante en un enlace pi), en la que R" y G se definen como en la estructura c; la base (B) puede ser una estructura ii

5



en la que R y G se definen como en la estructura c; o la base puede ser una estructura jj

10



en la que R y G se definen como en la estructura c; y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables de los tautómeros, sales (sales de adición ácidas o básicas), hidratos, solvatos, formas cristalinas de los mismos; opcionalmente en combinación con uno o más agentes antivíricos, antibacterianos o antiproliferativos.

15

Se enumeran realizaciones particularmente preferidas de la invención, pero no se limitan, en las Tablas I y II a continuación. Las entradas marcadas con un asterisco (*) están fuera del alcance de la invención reivindicada y se desvelan en el presente documento como compuestos de referencia.

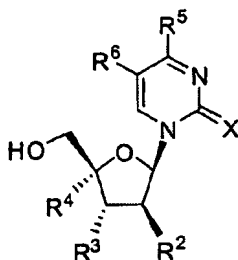
20

Tabla I

*	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	R ⁶
*	CH ₃	OH	N ₃	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
	CH ₃	OH	C≡CH	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
	CH ₃	OH	CH=CH ₂	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH

*	CH ₂ CH ₃	OH	N ₃	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
*	CF ₃	OH	N ₃	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH

En los que una realización más preferida es una que tiene la siguiente estructura, pero el mismo patrón de sustitución indicado en la Tabla I.



5

Tabla II

*	R ² CH ₃	R ³ OH	R ⁴ N ₃	R ⁶ H	R ⁵ NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	Z N	R ⁸	R ⁷ H
*	CH ₃	OH	N ₃	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH ₃	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N		H

*	CH ₃	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡H, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH ₃	OH	C≡CH	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CH ₃	OH	C≡CH	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH ₃	OH	C≡CH	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CH ₃	OH	C≡CH	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH ₃	OH	CH=CH ₂	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo.	N	-	H

	CH ₃	OR	CH=CH ₂	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH ₃	OH	CH=CH ₂	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, MH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CH ₃	OH	CH=CH ₂	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH ₃	OH	CN	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CH ₃	OH	CN	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH ₃	OH	CN	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H

	CH ₃	OH	CN	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH ₃	OH	OMe	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CH ₃	OH	OMe	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH ₃	OH	OMe	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CH ₃	OH	OMe	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH ₃	OH	F	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H

*	CH ₃	OH	F	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH ₃	OH	F	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CH ₃	OH	F	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH ₃	OH	Me	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OR, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SBt, O-acetilo	N	-	H
*	CH ₃	OH	Me	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH ₃	OH	Me	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H

*	CH ₃	OH	Me	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH=CH ₂	OH	C≡CH	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CH=CH ₂	OH	C≡CH	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH=CH ₂	OH	C≡CH	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CH=CH ₂	OH	C≡CH	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , NN-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH=CH ₂	OH	CN	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H

	CH=CH ₂	OH	CN	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, COOMe	H
	CH=CH ₂	OH	CN	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CH=CH ₂	OH	CN	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, On, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH=CH ₂	OH	F	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CH=CH ₂	OR	F	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH=CH ₂	OH	F	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H

*	CH=CH ₂	OH	F	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH=CH ₂	OH	Me	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CH=CH ₂	OH	Me	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH=CH ₂	OH	Me	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CH=CH ₂	OH	Me	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH=CH ₂	OH	N ₃	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H

*	CH=CH ₂	OH	N ₃	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH=CH ₂	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, On, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CH=CH ₂	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	C≡CH	OH	C≡CH	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	C≡CH	OH	C≡CH	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, Heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	C≡CH	OH	C≡CH	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn ₂ , SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H

	C≡CH	OH	C≡CH	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	C≡CH	OH	CN	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , NN-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	C≡CH	OH	CN	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	C≡CH	OH	CN	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	C≡CH	OH	CN	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	C≡CH	OH	N ₃	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H

*	C≡CH	OH	N ₃	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	C≡CH	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	C≡CH	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	C≡CH	OH	OMe	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	C≡CH	OH	OMe	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	C≡CH	OH	OMe	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , NN-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H

*	C≡CH	OH	OMe	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH ₂ F	OH	C≡CH	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CH ₂ F	OH	C≡CH	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH ₂ F	OH	C≡CH	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CH ₂ F	OH	C≡CH	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH ₂ F	OH	CN	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H

	CH ₂ F	OH	CN	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH ₂ F	OH	CN	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CH ₂ F	OH	CN	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH ₂ F	OH	N ₃	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CH ₂ F	OH	N ₃	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH ₂ F	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H

*	CH ₂ F	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH ₂ F	OH	CH=CH ₂	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CH ₂ F	OH	CH=CH ₂	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH ₂ F	OH	CH=CH ₂	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CH ₂ F	OH	CH=CH ₂	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CN	OH	C≡CH	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H

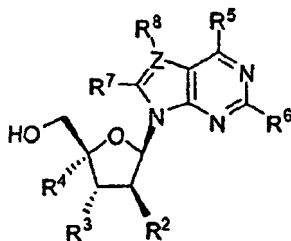
	CN	OH	C≡CH	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CN	OH	C≡CH	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CN	OH	C≡CH	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CN	OH	CN	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CN	OH	CN	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CN	OH	CN	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H

	CN	OH	CN	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CN	OH	N ₃	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CN	OH	N ₃	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CN	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CN	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , NN-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CN	OH	CH=CH ₂	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H

	CN	OH	CH=CH ₂	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CN	OH	CH=CH ₂	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CN	OH	CH=CH ₂	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH ₂ CH ₃	OH	N ₃	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CH ₂ CH ₃	OH	N ₃	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH ₂ CH ₃	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H

*	CH ₂ CH ₃	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	K, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CF ₃	OH	N ₃	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , NN-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CF ₃	OH	N ₃	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CF ₃	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CF ₃	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H

En los que una realización más preferida es una que tiene la siguiente estructura, pero el mismo patrón de sustitución indicado en la Tabla II.



5

Definiciones

La expresión "una" entidad, tal como se usa en el presente documento, se refiere a uno o más de esa entidad; por

ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o a al menos un compuesto. Como tales, las expresiones "un" (o "una") o, "uno (o una) o más", y "al menos uno (o una)" pueden usarse de manera intercambiable en el presente documento.

- 5 La expresión "tal como se ha definido anteriormente en el presente documento" se refiere a la primera definición proporcionada en el Sumario de la invención.

Las expresiones "opcional" u "opcionalmente", tal como se usan en el presente documento significan que un evento o circunstancia descrita con posterioridad puede suceder, pero no es necesario que suceda, y que la descripción incluye casos en los que el suceso o circunstancia sucede y casos en los que no. Por ejemplo, "enlace opcional" significa que el enlace puede estar o no presente, y que la descripción incluye enlaces simples, dobles o triples.

15 La expresión "independientemente" se usa en el presente documento para indicar que una variable se aplica en cualquier instancia independiente de la presencia o ausencia de una variable que tenga la misma definición o una distinta dentro del mismo compuesto. Por lo tanto, en un compuesto en el que R aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno", ambas R pueden ser carbono, ambas R pueden ser nitrógeno, o una R puede ser carbono y la otra nitrógeno.

20 El término "alquenilo" se refiere a una radical de cadena de hidrocarburo no sustituido que tiene de 2 a 10 átomos de carbono que tiene uno o dos dobles enlaces olefínicos, preferentemente un doble enlace olefínico. La expresión "alquenilo C_{2-N}" se refiere a un alquenilo que comprende de 2 a N átomos de carbono, en el que N es un número entero que tiene los siguientes valores: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10. La expresión "alquenilo C₂₋₁₀" se refiere a un alquenilo que comprende de 2 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, (alilo) o 2-butenilo (crotilo).

25 La expresión "alquenilo halogenado" se refiere a un alquenilo que comprende al menos uno de F, Cl, Br, e I.

30 El término "alquilo" se refiere a un resto de hidrocarburo monovalente saturado de cadena sin ramificar o ramificada que contiene de 1 a 30 átomos de carbono. La expresión "alquilo C_{1-N}" se refiere a un alquilo que comprende de 1 a N átomos de carbono, donde N es un entero que tiene los siguientes valores: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30. La expresión "alquilo C₁₋₄" se refiere a un alquilo que comprende de 1 a 4 átomos de carbono. La expresión "alquilo bajo" o "alquilo inferior" indica un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende de 1 a 8 átomos de carbono. "Alquilo C₁₋₂₀" tal como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo que comprende de 1 a 20 átomos de carbono. "Alquilo C₁₋₁₀" tal como se usa en el presente documento se refiere a un alquilo que comprende de 1 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, y octilo. El término (ar)alquilo o (heteroaril)alquilo indican que el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por un grupo arilo o heteroarilo, respectivamente.

40 La expresión "alquilo halogenado" (o "haloalquilo") se refiere a un alquilo de cadena no ramificada o ramificada que comprende al menos uno de F, Cl, Br, e I. La expresión "haloalquilo C₁₋₃" se refiere a un haloalquilo que comprende de 1 a 3 átomos de carbono y al menos uno de F, Cl, Br, e I. La expresión "alquilo inferior halogenado" se refiere a un haloalquilo que comprende de 1 a 8 átomos de carbono y al menos uno de F, Cl, Br, e I. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, difluorometilo, diclorometilo, dibromometilo, diyodometilo, trifluorometilo, triclorometilo, tribromometilo, triyodometilo, 1-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-yodoetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloroetilo, 2,2-dibromoetilo, 2,2-diyodoetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 3-bromopropilo, 3-yodopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, 1-fluoro-1-cloroetilo, o 1-fluoro-1-cloro-1-bromoetilo.

50 El término "alquinilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo no ramificado o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 5 átomos de carbono, y que tiene un triple enlace. La expresión "alquinilo C_{2-N}" se refiere a un alquinilo que comprende de 2 a N átomos de carbono, donde N es un entero que tiene los siguientes valores: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10. La expresión "alquinilo C₂₋₄" se refiere a un alquinilo que comprende de 2 a 4 átomos de carbono. La expresión "alquinilo C₂₋₁₀" se refiere a un alquinilo que comprende de 2 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, o 3-butinilo.

La expresión "alquinilo halogenado" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 5 átomos de carbono, y que tiene un triple enlace y al menos uno de F, Cl, Br, e I.

60 El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico saturado que comprende de 3 a 8 átomos de carbono, es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. La expresión "cicloalquilo C₃₋₇" tal como se usa en el presente documento se refiere a un cicloalquilo que comprende de 3 a 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

65 El término "alcoxi" se refiere a un grupo -O-alquilo, en el que alquilo se define anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi. "Alcoxi inferior" o "alcoxi bajo" o

"alcoxilo bajo", tal como se usa en el presente documento indica un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" tal como se ha definido anteriormente. "Alcoxi C₁₋₁₀" se refiere a un -O-alquilo en el que el alquilo es C₁₋₁₀.

5 La expresión "alcoxi halogenado" se refiere a un grupo -O-alquilo en el que el grupo alquilo comprende al menos uno de F, Cl, Br, e I.

La expresión "alcoxi inferior halogenado" o "alcoxi bajo halogenado" se refiere a un grupo -O-(alquilo inferior) en el que el grupo alquilo inferior comprende al menos uno de F, Cl, Br, e I.

10 La expresión "sustituido", tal como se usa en el presente documento, significa que uno o más hidrógenos en el átomo indicado están reemplazados con una selección del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo indicado, y que la sustitución de como resultado un compuesto estable.

15 La expresión "protegido", tal como se usa en el presente documento y a menos que no se defina de otro modo, se refiere a un grupo que se añade a un átomo de oxígeno, nitrógeno, o fósforo para evitar su reacción posterior o con otros fines. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica conocen una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno. Los ejemplos no limitantes incluyen: C(O)-alquilo, C(O)Ph, C(O)arilo, CH₃, CH₂-alquilo, CH₂-alquenoilo, CH₂Ph, CH₂-arilo, CH₂O-alquilo, CH₂O-arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildifenilsililo, y 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno).

20 El término "halo" tal como se usa en el presente documento incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

25 La expresión base de "purina" o "pirimidina" incluye, pero sin limitación, adenina, N⁶-alquilpurinas, N⁶-acilpurinas (en las que acilo es C(O)(alquilo, arilo, alquilarilo, o arilalquilo), N⁶-bencilpurina, N⁶-halopurina, N⁶-vinilpurina, purina N⁶-acetilénica, N⁶-acilpurina, N⁶-hidroxialquilpurina, N⁶-alilaminopurina, N⁶-tioalilpurina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2- y 4-mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo, incluyendo 5-fluorouracilo, C⁵-alquilpirimidinas, C⁵-bencilpirimidinas, C⁵-halopirimidinas, C⁵-vinilpirimidina, pirimidina C⁵-acetilénica, C⁵-acilpirimidina, C⁵-hidroxialquilpurina, C⁵-aminopirimidina, C⁵-cianopirimidina, C⁵-yodopirimidina, C⁶-yodo-pirimidina, C⁵-Br-vinilpirimidina, C⁶-Br-vinilpirimidina, C⁵-nitropirimidina, C⁵-pirimidina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azaauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolopirimidinilo, y pirazolopirimidinilo. Las bases de purina incluyen, pero sin limitación, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina, y 6-cloropurina. Los grupos funcionales oxígeno y nitrógeno en la base pueden protegerse según se desee o sea necesario. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos para los expertos en la materia, e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo, y t-butildifenilsililo, tritilo, grupos alquilo, y grupos acilo tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo, y p-toluenosulfonilo.

Las expresiones "tautomerismo" y "tautómeros" tienen sus significados aceptados.

40 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 de fosfato, sal de un éster o grupo relacionado) de un compuesto que tras su administración a un mamífero, proporciona el compuesto activo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se refieren a un compuesto que se metaboliza, por ejemplo, hidroliza u oxida, en el hospedador para formar un compuesto de la presente invención. Los ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos protectores biológicamente lábiles en un resto funcional del compuesto seleccionado. Los profármacos incluyen compuestos que pueden oxidarse, reducirse, aminarse, desaminarse, hidroxilarse, deshdroxilarse, hidrolizarse, deshdrolizarse, alquilarse, desalquilarse, acilarse, desacilarse, fosforilarse, desfosforilarse para producir el compuesto activo. Los compuestos de esta invención poseen actividad antiviral contra los virus VIH, VHB y VHC, o se metabolizan en un compuesto que muestra dicha actividad.

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

60 Como alternativa, pueden obtenerse sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, haciendo reaccionar a un compuesto suficientemente básico, tal como una amina, con un ácido adecuado produciendo un anión fisiológicamente aceptable. También pueden prepararse sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio) de, por ejemplo, ácidos carboxílicos.

65 Cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento puede administrarse como un profármaco para aumentar la actividad, la biodisponibilidad, la estabilidad o de otro modo alterar las propiedades del compuesto seleccionado. Se conocen varios ligandos de profármacos.

El término "hospedador", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un organismo unicelular o multicelular en el que el virus puede replicarse, incluyendo, pero sin limitación, líneas celulares y animales, y preferentemente un ser humano. Como alternativa, el hospedador puede portar una parte del genoma viral, 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 la totalidad o una parte del genoma viral y a animales.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia variedad de formas de dosificación y vehículos para administración oral. La administración oral puede ser en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes, o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran mediante administración en supositorio, entre otras vías de administración. La manera más conveniente de administración es generalmente oral usando una pauta de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y de la respuesta del paciente a la medicación antiviral.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más excipientes, vehículos, o diluyentes convencionales, puede ponerse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden estar comprendidas de ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos activos adicionales y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del principio activo conmensurada con el intervalo de dosis diaria prevista a emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida o líquidos, tales como suspensiones, emulsiones, o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal. Una preparación típica contendrá de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 95 % de compuesto o compuestos activos (p/p). La expresión "preparación" o "forma de dosificación" pretende incluir formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y un experto en la materia apreciará que el principio activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo de la dosis y los parámetros farmacocinéticos deseados.

El término "excipiente", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que se usa para preparar una composición farmacéutica, y es generalmente seguro, no tóxico y ni biológicamente ni de otra manera indeseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como para el uso farmacéutico humano. Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos pero generalmente se administrarán en mezcla con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticos adecuados seleccionados con respecto a la vía de administración prevista y a la práctica farmacéutica estándar.

Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un principio activo también puede conferir inicialmente una propiedad farmacocinética deseable al principio activo que estaba ausente en la forma no de sal, y puede incluso afectar positivamente a la farmacodinámica del principio activo con respecto a su actividad terapéutica en el organismo. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto, tal como se usa en el presente documento, significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 3-(4-hidribenzoil)benzoico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido salicílico, ácido mucónico, o similares o (2) sales de adición básicas formadas con las bases conjugadas de cualquiera de los ácidos inorgánicos listados anteriormente, en las que las bases conjugadas comprenden un componente catiónico seleccionado entre Na^+ , K^+ , Mg^{+2} , Ca^{+2} , NH_4^+ , en el que R es un alquilo C_{1-3} y g es un número seleccionado entre 0, 1, 2, 3, o 4. Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos), formas de adición de agua (hidratos), o formas cristalinas (polimorfos), tal como se definen en el presente documento, o las mismas sales de adición de ácido.

Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos, o un material encapsulante. En los polvos, el vehículo es generalmente un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo está generalmente mezclado con el transportador que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los transportadores adecuados incluyen, pero sin limitación, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de fusión a baja temperatura, manteca de cacao, y similares. Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes naturales y artificiales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, y similares.

Las formulaciones líquidas también son adecuadas para administración oral incluyendo formulaciones líquidas que incluyen emulsiones, jarabes, elixires y suspensiones acuosas. Estas incluyen preparaciones en forma sólida que están pensadas para convertirse en preparaciones en forma líquida poco tiempo antes de su uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitán, o goma arábiga. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando en componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas sintéticas o naturales, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes suspensores bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración como supositorios. Una cera de fusión a baja temperatura, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao se funde primeramente y se dispersa el componente activo de manera homogénea, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del principio activo los portadores conocidos en la técnica que sean adecuados.

Las formulaciones adecuadas junto con vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª Edición, Easton, Pennsylvania. Un científico experto en formulación puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones para una vía de administración concreta sin hacer que las composiciones de la presente invención sean inestables o comprometiendo su actividad terapéutica.

La modificación de los presentes compuestos para hacerlos más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede lograrse fácilmente mediante modificaciones menores (por ejemplo, formulación en sal), que se encuentra dentro de las capacidades de la técnica. También se encuentra dentro de las capacidades comunes en la técnica modificar la vía de administración y pauta de dosificación de un compuesto concreto para controlar la farmacocinética de los presentes compuestos para obtener un máximo efecto beneficioso en los pacientes.

El término "medicamento" significa una sustancia usada en un método de tratamiento y/o profilaxis en un sujeto que lo necesita, en el que la sustancia incluye, pero sin limitación, una composición, una formulación, una forma de dosificación, y similares, que comprenden un compuesto de fórmula I. Se contempla que el uso del compuesto representado por la fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones virales divulgadas en el presente documento pueda ser cualquiera de los compuestos contemplados en cualquiera de los aspectos de la invención, ya sea solo o en combinación con otros compuestos de la presente invención.

El término "sujeto" significa un mamífero, que incluye, pero sin limitación, ganado, cerdos, ovejas, pollos, pavos, búfalos, llamas, avestruces, perros, gatos, y seres humanos, preferentemente, el sujeto es un ser humano.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, significa una cantidad necesaria para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a las necesidades individuales en cada caso particular. Esa dosificación puede variar dentro de límites amplios dependiendo de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado de salud general del paciente, otros medicamentos con los que se esté tratando al paciente, la vía y forma de administración y las preferencias y experiencia del médico tratante implicado. Para administración oral, una dosis diaria de entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 10 g, incluyendo todos los valores intermedios, tales como 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, y 9,5 g, por día debe ser adecuada en monoterapia y/o en terapia combinada. Una dosificación preferida es entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 7,5 g por día, una dosificación más preferida es entre 1,5 y aproximadamente 6,0 g por día. En general, el tratamiento se inicia con una gran "dosis de carga" inicial para reducir rápidamente o eliminar al virus seguido de una disminución de la dosis a un nivel suficiente para prevenir la reaparición de la infección. Un experto en la materia del tratamiento de enfermedades descritas en el presente documento será capaz, sin experimentación innecesaria, y basándose en el conocimiento personal, la experiencia y las divulgaciones de esta solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y un paciente dado.

La eficacia terapéutica en el tratamiento del VHB y del VHC puede determinarse mediante pruebas de función hepática incluyendo, pero sin limitación, a niveles de proteínas, tales como proteínas séricas (por ejemplo, albúmina, factores de coagulación, fosfatasa alcalina, aminotransferasas (por ejemplo, alanina transaminasa, aspartato transaminasa), 5'-nucleosidasa, C-glutaminiltranspeptidasa, etc.), síntesis de bilirrubina, síntesis de colesterol, y síntesis de ácidos biliares; una función metabólica del hígado, incluyendo, pero sin limitación, metabolismo de hidratos de carbono, metabolismo de aminoácidos y amoníaco. Como alternativa, la eficacia terapéutica puede controlarse midiendo el ARN del VHB o del VHC. Los resultados de estas pruebas permitirán optimizar la dosis. Para el VIH, la eficacia terapéutica en la infección por VIH puede determinarse midiendo los niveles de ARN del VIH de muestras de plasma y midiendo los niveles de células CD4.

Los compuestos divulgados o sus derivados o sales farmacéuticamente aceptables o formulaciones farmacéuticamente aceptables que contienen estos compuestos son útiles para la prevención y el tratamiento de infecciones por VIH y otras afecciones relacionadas, tales como el complejo relacionado con el SIDA (CRS), la linfadenopatía generalizada persistente (LGP), afecciones neurológicas relacionadas con el SIDA, afecciones

5 positivas a anticuerpo anti-VIH y VIH-positivas, sarcoma de Kaposi, trombocitopenia purpúrea e infecciones oportunistas. Además, estos compuestos o formulaciones pueden usarse profilácticamente para prevenir o retrasar la progresión de la enfermedad clínica en infecciones que son positivas a anticuerpos anti-VIH o positivos a antígeno del VIH o que han estado expuestos al VIH.

10 Otro aspecto de la presente invención comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la fórmula I y una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente antiviral; en el que la administración es concurrente o alterna o secuencial. Se entiende que el tiempo entre administración alterna (o secuencial) puede variar entre 1-24 horas, lo que incluye cualquier subintervalo intermedio incluyendo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, y 23 horas.

15 Se contempla que el otro agente incluye, pero sin limitación interferón- α , interferón-B, interferón- α pegilado, ribavirina, levovirina, viramidina, otro nucleósido inhibidor de la polimerasa del VIH, VHB o VHC, un inhibidor no nucleosídico de la polimerasa del VIH, VHB o VHC, un inhibidor de la proteasa del VIH, VHB o VHC, un inhibidor de la helicasa del VIH, VHB o VHC o un inhibidor de la fusión del VIH, VHB o VHC. Cuando un compuesto activo o su derivado o sal se administra en combinación con otro agente antiviral, la actividad puede estar aumentada con respecto al compuesto parental. Cuando el tratamiento es terapia de combinación, dicha administración puede ser concurrente o secuencial con respecto a la de los derivados nucleosídicos. La "administración concurrente", tal como se usa en el presente documento, incluye por lo tanto la administración de los agentes a la vez o a tiempos distintos. La administración de dos o más agentes a la vez puede lograrse mediante una sola formulación que contiene dos o más principios activos o

20 mediante administración sustancialmente simultánea de dos o más formas de dosificación con un solo agente activo. En otra realización para el tratamiento de la infección por VIH, el compuesto activo o su sal farmacéuticamente aceptable puede administrarse en combinación o de manera alterna con otro agente antiviral, tal como otro agente activo anti-VIH, incluyendo, pero sin limitación, a aquellos de las fórmulas anteriores, a otros listados más adelante, o conocidos en la técnica. En general, en la terapia combinada, se administran conjuntamente dosificaciones de dos o más agentes, mientras que durante la terapia alterna, se administran en serie una dosificación eficaz de cada agente. La dosificación dependerá de las velocidades de absorción, inactivación y excreción del fármaco así como de otros factores conocidos para los expertos en la materia. Cabe destacar que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la condición a aliviar. También debe entenderse que para cualquier sujeto concreto, deben ajustarse los regímenes y pautas de dosificación a lo largo del tiempo de acuerdo con las necesidades individuales y el juicio profesional de la persona que administre o supervise la administración de las composiciones.

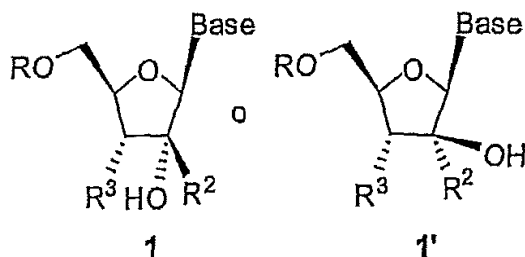
30 Los ejemplos no limitantes de agentes antivirales que pueden usarse en combinación con los compuestos divulgados en el presente documento incluyen los siguientes: Invirase®, Fortovase®, Norvir®, Crixivan®, Viracept®, Agenerase®, Kaletra®, Retrovir®, Efavirenz®, Combivir®, Triazivir®, Ziagen®, Hivid®, Videx®, Didex® EC, Zerit®, Viread®, Covincil™, Viramune®, Rescriptor®, Sustiva®, Droxia®, Fuzeon®, Atazanavir®, Proleukin®, Remune®, Procrit®, Darunavir®, and Serostim®.

45 Resultados experimentales

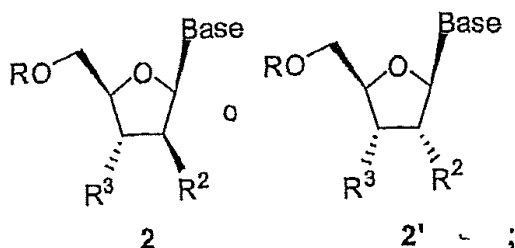
Se entenderá que las referencias en el presente documento al tratamiento se extienden a la profilaxis así como al tratamiento de afecciones existentes. Además, la expresión "tratamiento" de una infección viral, tal como se usa en el presente documento, también incluye el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o una afección asociada con o mediada por la infección viral, o los síntomas clínicos de la misma.

50 Otra realización se refiere a un proceso para preparar el compuesto representado por A o A¹, al compuesto A o A' obtenido por el proceso y a una composición que comprende A o A¹ obtenido por el proceso, comprendiendo el proceso

55 (1) desoxigenar la posición 2'-C de un compuesto representado por **1** o **1'**



para obtener un compuesto representado por 2 o 2'

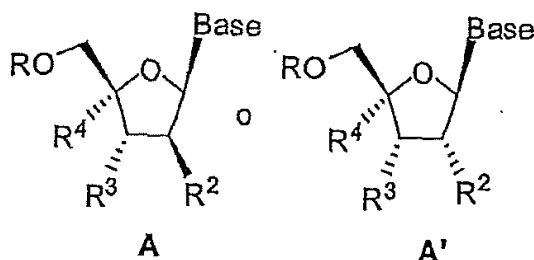


5

y

(2) derivatizar el compuesto representado por 2 o 2' para obtener un compuesto representado por A o A¹

10



en los que para estructuras de 1,1', 2,2', A y A¹

15

(a) R² es independientemente CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, F, CN, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con amino, hidroxilo o 1 a 3 átomos de flúor;

20

(b) R es H, fosfato, incluyendo 5'-monofosfato, 5',3'-fosfato cíclico, difosfato o trifosfato, H-fosfonato, acilo, alquilo, incluyendo alquilo C₁₋₈, carboxialquilamino O-sustituido o sus derivados peptídicos, éster de sulfonato, incluyendo sulfonilo de alquilo o arilalquilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en el que el grupo fenilo está opcionalmente sustituido, un lípido, incluyendo un fosfolípido, un L- o D-aminoácido, un hidrato de carbono, un péptido, un colesterol;

25

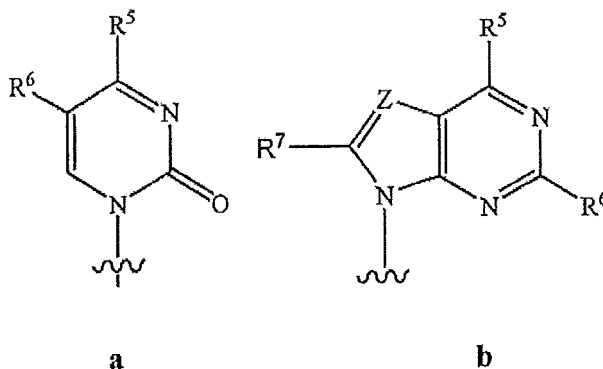
(c) R³ es independientemente OH, H, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, vinilo, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquino C₂₋₄), C(O)O(alqueno C₂₋₄), O(acilo C₁₋₁₀), O(alquilo C₁₋₄), O(alqueno C₂₋₄), SH, S(acilo C₁₋₄), S(alquilo C₁₋₄), S(alquino C₂₋₄), S(alqueno C₂₋₄), SO(acilo C₁₋₄), SO(alquilo C₁₋₄), SO(alquino C₂₋₄), SO(alqueno C₂₋₄), SO₂(acilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alqueno C₂₋₄), SO₂(alqueno C₂₋₄), OS(O)₂(acilo C₁₋₄), OS(O)₂(alquilo C₁₋₄), OS(O)₂(alqueno C₂₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alqueno C₂₋₄), NH(alquino C₂₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₁₈)₂, en el que alquilo, alquino, alqueno y vinilo están opcionalmente sustituidos con N₃, CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquino C₂₋₄), C(O)O(alqueno C₂₋₄), O(acilo C₁₋₄), O(alquilo C₁₋₄), O(alqueno C₂₋₄), SH, S(acilo C₁₋₄), S(alquilo C₁₋₄), S(alquino C₂₋₄), S(alqueno C₂₋₄), SO(acilo C₁₋₄), SO(alquilo C₁₋₄), SO(alquino C₂₋₄), SO(alqueno C₂₋₄), SO₂(acilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquino C₂₋₄), SO₂(alqueno C₂₋₄), OS(O)₂(acilo C₁₋₄), OS(O)₂(alquilo C₁₋₄), OS(O)₂(alqueno C₂₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alqueno C₂₋₄), NH(alquino C₂₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₄)₂;

35

(d) R^4 es independientemente CN, vinilo, alqueno o alquino;

(e) R y R^3 pueden formar juntos 5',3'-fosfato cíclico;

5 (f) La base (B) es una purina o pirimidina de origen natural o modificada representada por las siguientes estructuras:



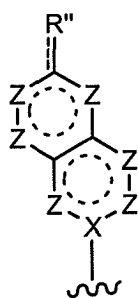
10 en las que para a y b

Z es N o CR^8 ;

15 R^5 , R^6 , y R^7 son independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH_2 , NHR' , NR'_2 (dos R' pueden formar anillos saturados o insaturados, o anillos heterocíclicos saturados o insaturados), alquilo inferior de C_1-C_6 , alquilo inferior de C_1-C_6 halogenado (F, Cl, Br, I), alqueno inferior de C_2-C_6 , alqueno inferior de C_2-C_6 halogenado (F, Cl, Br, I), alquino inferior de C_2-C_6 , tal como $C\equiv CH$, alquino inferior de C_2-C_6 halogenado (F, Cl, Br, I), alcoxi inferior de C_1-C_6 , alcoxi inferior de C_1-C_6 halogenado (F, Cl, Br, I), CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, o $CH=CHCO_2R'$ en el que R' es un alquilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero sin limitación, un alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido, un alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, un alquilo C_1-C_8 opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquino de C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un alqueno inferior de C_2-C_6 opcionalmente sustituido, o acilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero sin limitación, a C(O) alquilo, C(O)(alquilo C_{1-20}), C(O)(alquilo C_{1-10}), o C(O)(alquilo inferior), arilo opcionalmente sustituido, alquil-ariloxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heteroarilo, alquil-heteroarilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, un alcoxi alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido, un amino alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido, un fluoro alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido;

30 R^8 es independientemente H, halógeno (incluyendo F, Cl, Br, I), OH, OR', SH, SR', NH_2 , NHR' , NR'_2 (dos R' pueden formar anillos saturados o insaturados, o anillos heterocíclicos saturados o insaturados), NO_2 , alquilo inferior de C_1-C_6 , alquilo inferior de C_1-C_6 halogenado (F, Cl, Br, I), alqueno inferior de C_2-C_6 , alqueno inferior de C_2-C_6 halogenado (F, Cl, Br, I), alquino inferior de C_2-C_6 , alquino inferior de C_2-C_6 halogenado (F, Cl, Br, I), alcoxi inferior de C_1-C_6 , alcoxi inferior de C_1-C_6 halogenado (F, Cl, Br, I), CO_2H , CO_2R' , $CONH_2$, $CONHR'$, $CONR'_2$, $CH=CHCO_2H$, o $CH=CHCO_2R'$, en el que R' es un alquilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero sin limitación, un alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido, un alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido, un alquilo inferior opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquino de C_2-C_6 opcionalmente sustituido, un alqueno inferior de C_2-C_6 opcionalmente sustituido, o acilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero sin limitación, a C(O) alquilo, C(O)(alquilo C_{1-20}), C(O)(alquilo C_{1-10}), o C(O)(alquilo inferior), arilo opcionalmente sustituido, alquil-ariloxi C_1-C_4 opcionalmente sustituido, heteroarilo, alquil-heteroarilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido, un alcoxi alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido, un amino alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido, un fluoro alquilo C_1-C_{20} opcionalmente sustituido; o

45 la base puede seleccionarse entre un grupo de fórmula c



c

en la que para la estructura c,

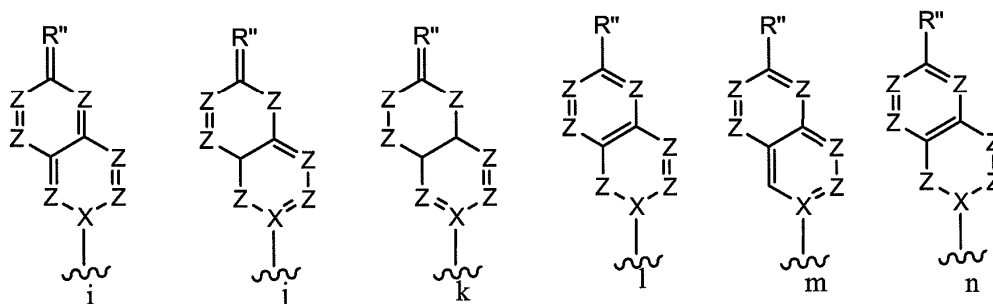
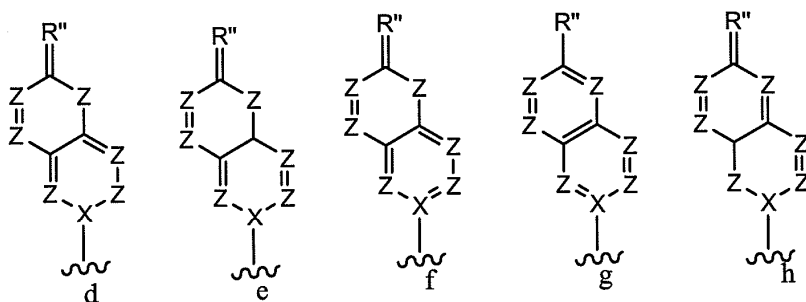
si Z es un participante en un enlace pi (enlace doble), Z se selecciona independientemente entre N o C-G; o, si Z no es un participante en un enlace pi (enlace doble), Z se selecciona independientemente entre O, S, Se, NR, NOR, NNR₂, CO, CS, CNR, SO, S(O)₂, SeO, Se(O)₂, o C(G)₂;

cada G se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, OR, SR, NR₂, NROR, N₃, COOR, CN, CONR₂, C(S)NR₂, C(=NR)NR₂, y R; y donde cualesquiera dos Z adyacentes no se seleccionan los dos entre O, S y Se, o no se seleccionan los dos entre CO, CS, CNNR, SO, S(O)₂, SeO y Se(O)₂; en la que, si X es un participante en un enlace pi (enlace doble), X es C; o si X no es un participante en un enlace pi (enlace doble), X es CR o N;

en la que, si R'' es un participante en un enlace pi (enlace doble), R'' es O, S, Se, NR, NOR o NNR₂; o si R'' no es un participante en un enlace pi (enlace doble), R'' es OR, SR, F, Cl, R, o SeR; y las líneas discontinuas (---) indican un posible enlace pi o doble;

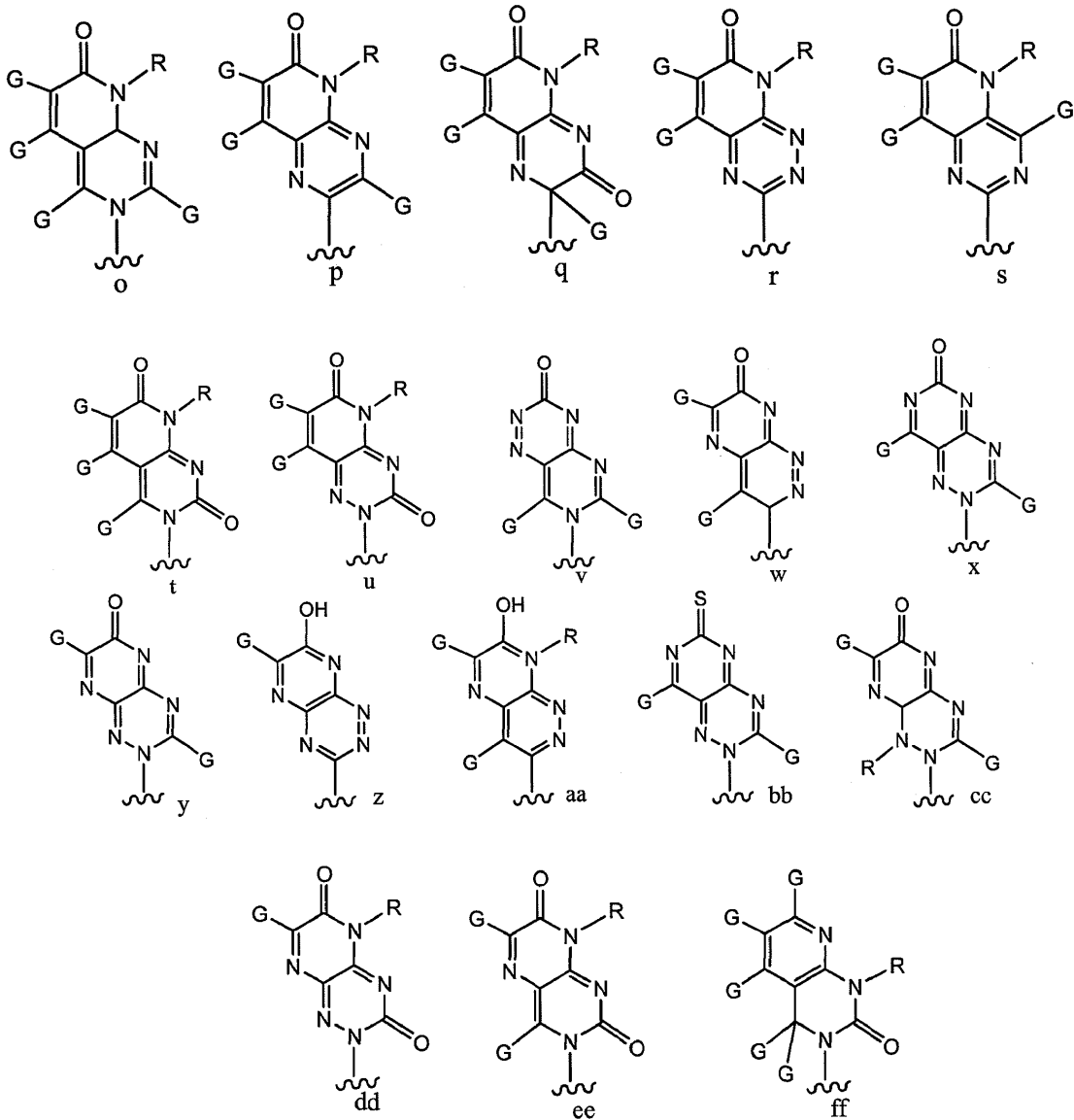
cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, CF₃, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, y arilalquilo opcionalmente sustituido; o

la base puede ser una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en las estructuras d-n

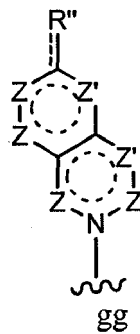


en las que Z, X y R'' se definen como en la estructura c;

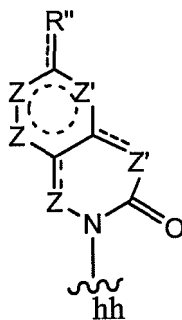
la base puede ser una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en las estructuras o - ff



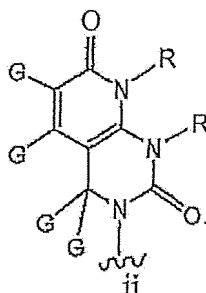
5 en las que G y R se definen como en la estructura c;
la base puede ser una estructura gg



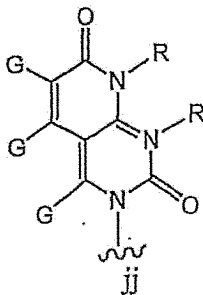
10 en la que cada Z' es independientemente N (si es un participante en un enlace pi) o NR (si no es un participante en un enlace pi) y R'', R y Z se definen como en la estructura c;
la base puede ser una estructura hh



5 en la que cada Z' es independientemente N (si es un participante en un enlace pi) o NR (si no es un participante en un enlace pi), y cada Z es independientemente CG (si es un participante en un enlace pi) o >C(G)2 (si no es un participante en un enlace pi), en la que R'' y G se definen como en la estructura c; la base (B) puede ser una estructura ii



10 en la que R y G se definen como en la estructura c; o la base puede ser una estructura jj



15 en la que R y G se definen como en la estructura c; y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables de los tautómeros, sales (sales de adición ácidas o básicas), hidratos, solvatos, formas cristalinas de los mismos; opcionalmente en combinación con uno o más agentes antivíricos, antibacterianos o antiproliferativos.

20 Sin limitación, a modo de ejemplo, las siguientes realizaciones ejemplificadas pretenden transmitir información relacionada a métodos para preparar y usar los compuestos divulgados y reivindicados.

Preparación del compuesto

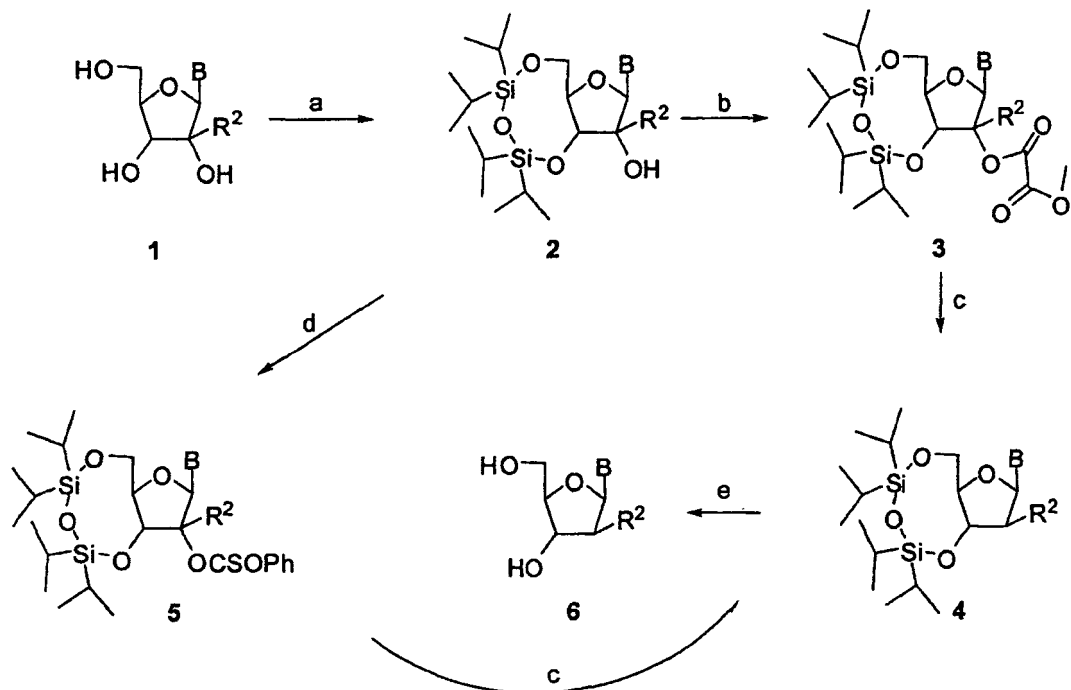
25 Las síntesis, los compuestos y los esquemas marcados con un asterisco se desvelan en el presente documento por referencia.

Preparación general de 2'-(R)-2'-C-metil-2'-desoxinucleósidos

30 La preparación de 2'-desoxinucleósidos 2'-sustituídos se ilustra en el **Esquema 1** a continuación. El tratamiento del compuesto **1** con TIPDSC1 seguido de reacción del intermedio resultante con cloruro de monometil oxalilo da el compuesto **3**. El tratamiento de **3** con AIBN/n-BuSn₃ seguido de desililación con TBAF proporciona el

2'-desoxinucleósido 2'-sustituido **6**. El intermedio **4** también puede prepararse mediante tratamiento de **2** con PhOCSCI seguido de desoxigenación reductora tal como se usa para **4** a partir de **3**. B y R² se definen como anteriormente.

5 **Esquema 1**

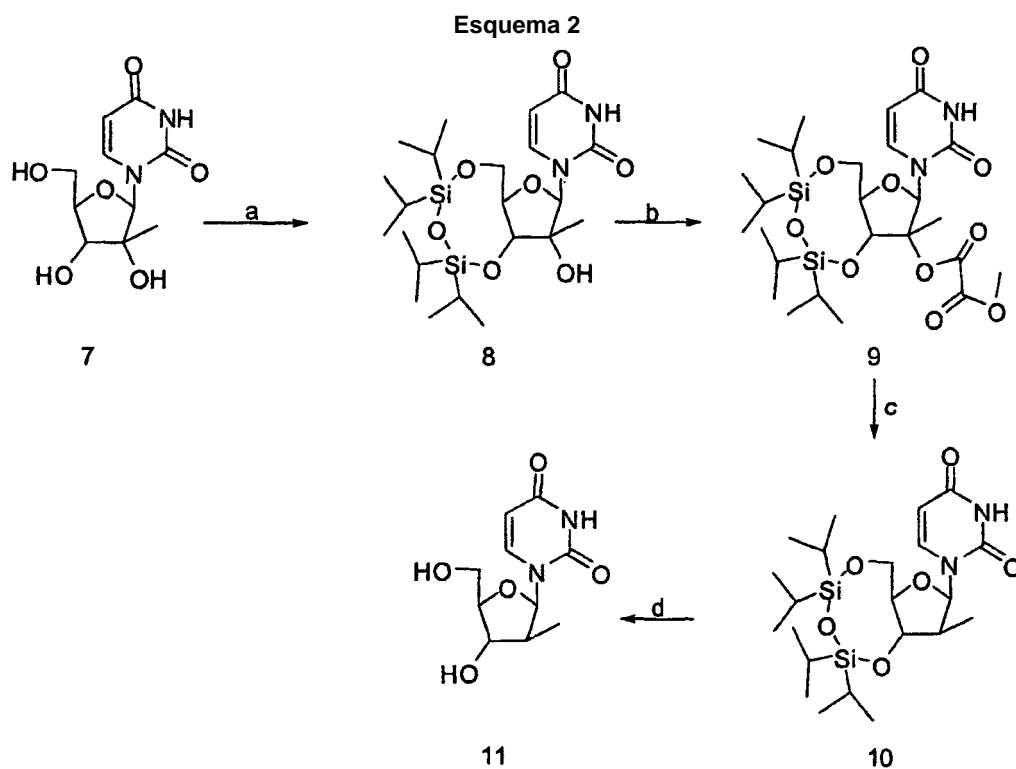


Condiciones: a) TIPDSCI/imidazol; b) cloruro de monometil oxalilo; c) AIBN/n-Bu₃SnH; d) PhOCSCI/DMAP; e) TBAF

10 *Preparación de 2'-(R)-2'-C-metil-2'-desoxiuridina*

El método general anterior para la preparación de 2'-desoxinucleósidos 2'-sustituidos se ejemplifica en el **Esquema 2** para la síntesis de 2-(R)-2'-C-metil-2'-desoxiuridina. El tratamiento de 2'-C-metil-uridina con TIPDSC1 en piridina o en presencia de imidazol seguido de la reacción del intermedio resultante **8** con cloruro de mono-metil oxalilo dio el compuesto **9** con un buen rendimiento. La desoxigenación de **9** se logró mediante el tratamiento de **9** con AIBN/n-Bu₃SnH para dar **10**, que tras la desprotección dio 2'-(R)-2'-C-metil-2'-desoxiuridina (**11**).

15



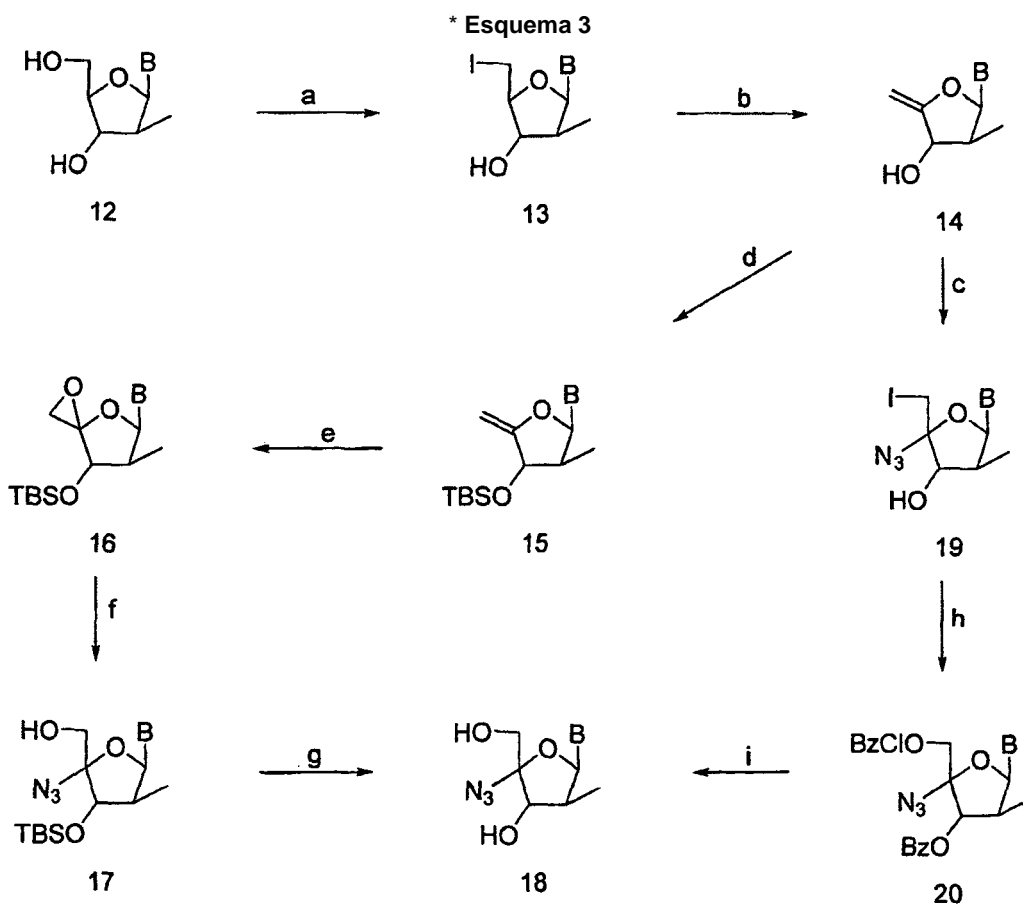
Condiciones: a) TIPDSCI/imidazol; b) cloruro de monometil oxalilo; c) AIBN/n-Bu₃SnH; d) TBAF

5

Preparación general de 2'-(R)-4'-azido-2'-C-metil-2'-desoxinucleósidos

La síntesis general de 2'-(R)-4'-azido-2'-C-metil-2'-desoxinucleósidos se muestra en el **Esquema 3**. El tratamiento del compuesto **12** con yodo en presencia de trifetilfosfina seguido de eliminación en presencia de base, tal como NaOMe o DBU o similares, da el 4'-metilen-nucleósido **14**. La protección del 3'-OH de **14** mediante tratamiento con TBSCl en presencia de imidazol proporciona el compuesto **15**. La epoxidación de **15** seguida de la apertura del anillo mediante tratamiento del epóxido con TMSN₃ en presencia de SnCl₄ también proporciona el 4'-azido-nucleósido **18** después de la desprotección de **17** mediante TBAF. El compuesto **18** también puede prepararse mediante azido-yodación de **14**. El tratamiento de **14** con IC1 y NaN₃ da el 4'-azido-5'-yodo-nucleósido **19** con un buen rendimiento. La protección de 3'-OH con BzCl seguida de la 5'-yodo-oxidación con ácido m-cloroperbenzoico en presencia de ácido m-clorobenzoico proporciona el nucleósido protegido **20**. La desprotección de **20** también proporciona los 4'-azido-nucleósidos **18**.

15



Condiciones: a) I_2/Ph_3P ; b) NaOMe o DBU; c) ICl/NaN_3 ; d) TBSCl; e) DMDO/acetona; f) $TMSN_3/SnCl_4$; g) TBAF; h) 1. BzCl; 2. MCPBA/MCBA; i) NH_3

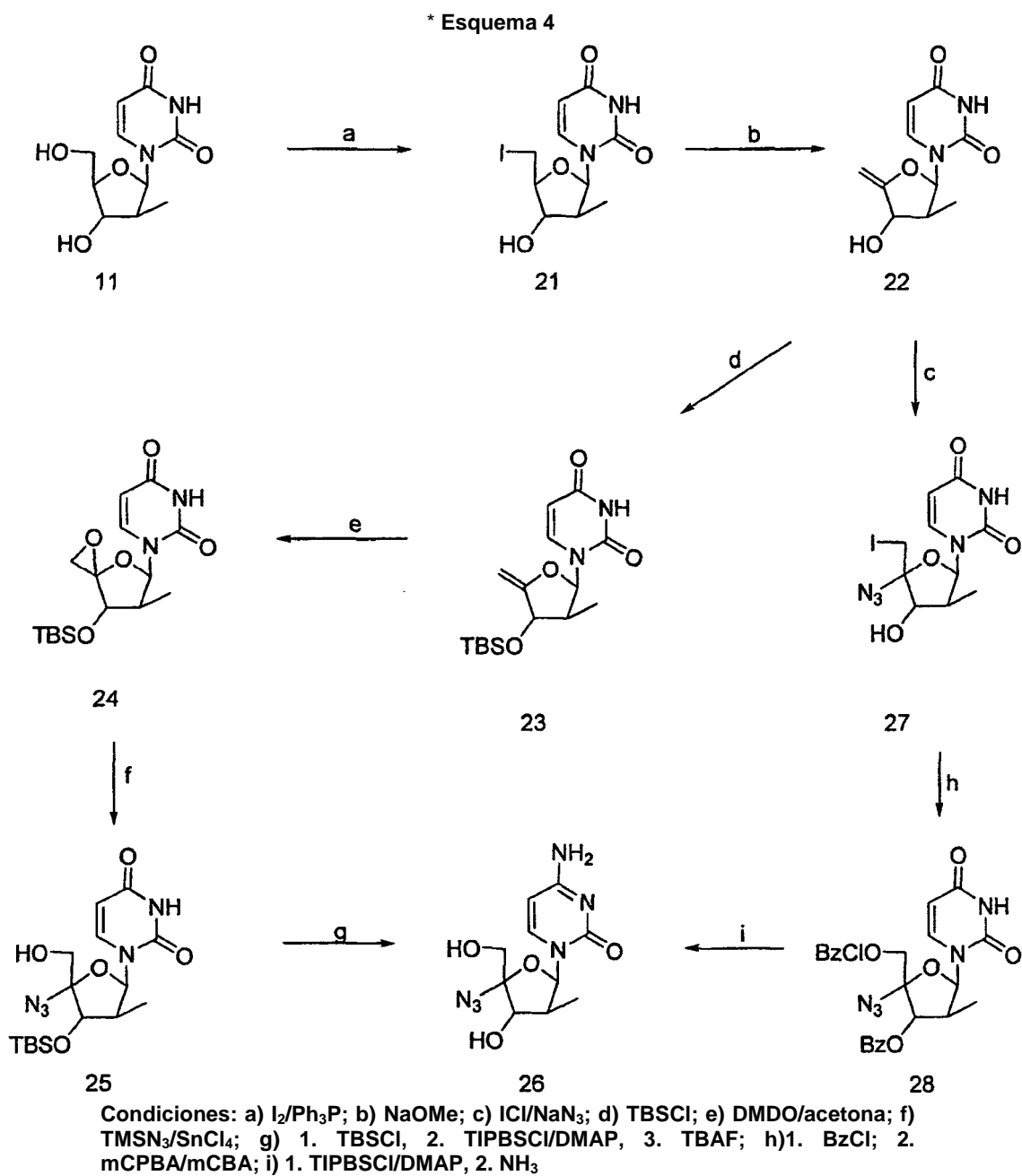
5

Preparación de 2'-(R)-4'-azido-2'-C-metil-2'-desoxicitidina (Esquema 4)

El **Esquema 4** ilustra la preparación de 2'-(R)-4'-azido-2'-C-metil-2'-desoxicitidina. El tratamiento del compuesto **11** con yodo en presencia de trifetilfosfina seguido de la eliminación catalizada por NaOMe en MeOH dio el compuesto **22** con un buen rendimiento. La reacción de **22** con IN_3 proporcionó el intermedio **27**. La protección del 3'-OH de **27** mediante tratamiento con BzCl en piridina seguida de oxidación de 5'-yodo con mCPBA en presencia de mCBA dio el análogo de uridina protegido **28**. El nucleósido objetivo **26** se preparó mediante tratamiento de **28** con cloruro de triisopropilbencenosulfonilo en presencia de DMAP seguido de hidróxido de amonio y después amoniaco metanólico. El compuesto **26** también puede prepararse a través del intermedio de epóxido **24** mediante el tratamiento del compuesto **23** con DMDO/acetona seguido de la apertura del anillo mediante $TMSN_3$ en presencia de $SnCl_4$ y la conversión del análogo de uridina a derivado de citidina.

10

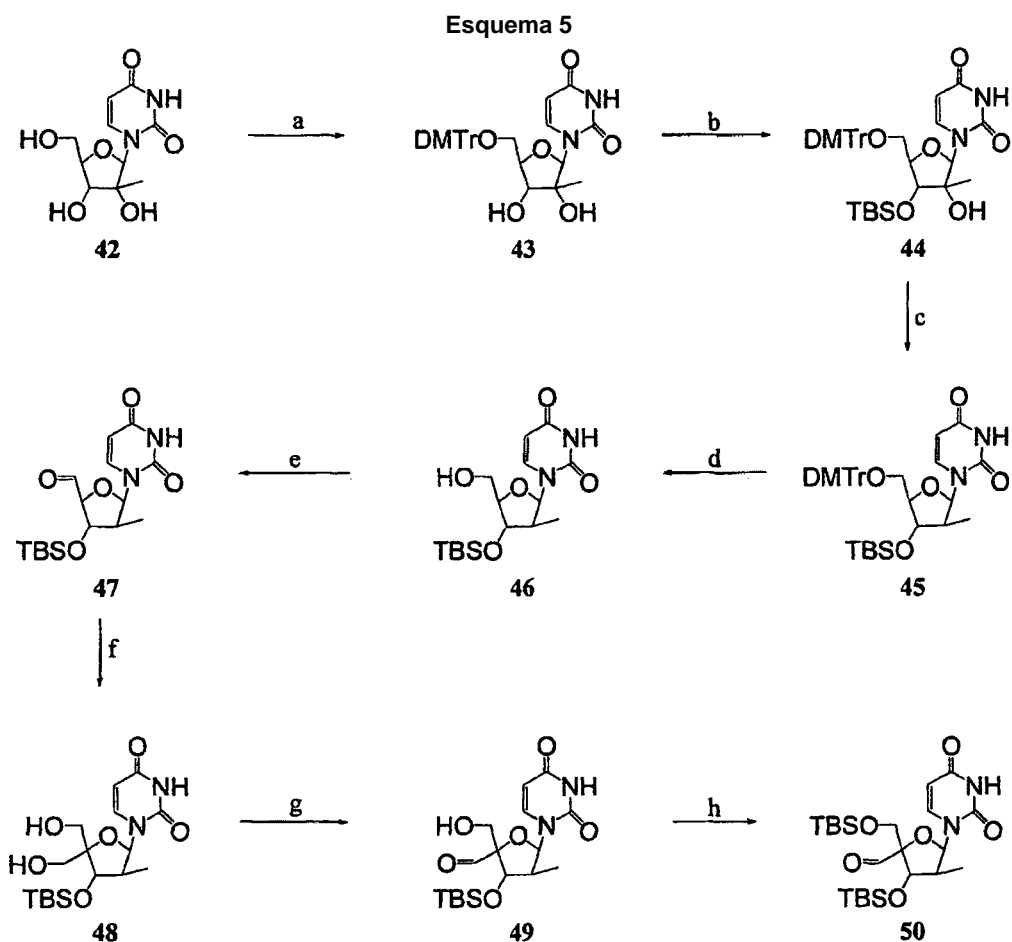
15



5

Preparación de los intermedios de aldehído 49 y 50 (Esquema 5)

10 El tratamiento del compuesto **42** con DMTrCl en piridina en presencia de DMAP seguido de TBSCl/imidazol dio de manera selectiva el compuesto **44** con un rendimiento excelente.



Reactivos y condiciones: a) DMTrCl/DMAP/Pir.; b) TBSCl/imidazol; c) i. ClCOC₂Me/DMAP/Et₃N, ii. AIBN/(TMS)₃SiH; d) tfa; e) Oxidación de Dess-Martin; f) i. CH₂O/NaOH, ii. NaBH₄; g) Oxidación de Dess-Martin; h) TBSCl/imidazol.

5

La desoxigenación del compuesto **44** se logró mediante tratamiento con cloroacetato de metilo en presencia de DMAP seguido de AIBN/(TMS)₃SiH en tolueno para proporcionar el intermedio de 2'-desoxinucleósido **45**. La destitilación de **45** seguida de oxidación de Dess-Martin produjo el aldehído **47**. El compuesto **47** sometido a condensación de Aldol seguida de reducción con NaBH₄ dio el diol **48**. La oxidación selectiva de **48** mediante reactivo de Dess-Martin proporcionó el intermedio **49**. El 5'-hidroxi de **49** se protegió con sililo para dar el intermedio **50**.

10

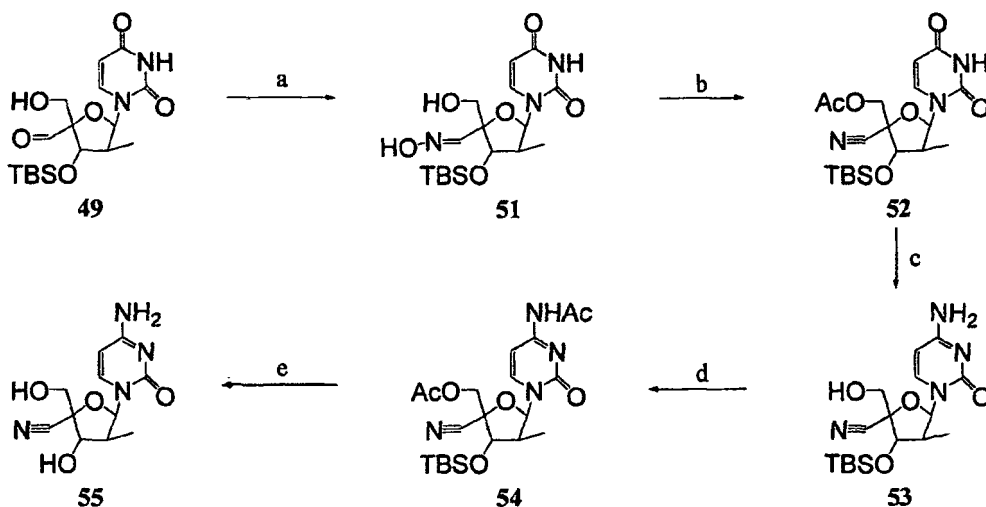
Preparación de 4'-C-ciano-2'-metil-2'-desoxicitidina (Esquema 6)

15

El tratamiento del compuesto **49** con clorhidrato de hidroxilamina en piridina seguido de calentamiento con anhídrido acético a 120 °C en presencia de acetato de sodio dio el compuesto **52**. La aminación del compuesto **52** se logró mediante tratamiento de **52** con cloruro de tosilo en presencia de W-metilpiperidina y trietilamina seguido de hidróxido de amonio para dar el intermedio de citidina **53**. La desililación de **53** con TEAF y la acetilación seguida de tratamiento con amoniaco metanoico produjo el compuesto **55**.

20

Esquema 6



Reactivos y condiciones: a) $\text{NH}_2\text{HCl}/\text{Pir.}$; b) $\text{NaOAc}/\text{Ac}_2\text{O}$; c) i. $\text{TsCl}/\text{N-metilpiperidina}/\text{Et}_3\text{N}$, ii. NH_4OH ; d) i. TEAF , ii. $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pir.}$; e) NH_3 .

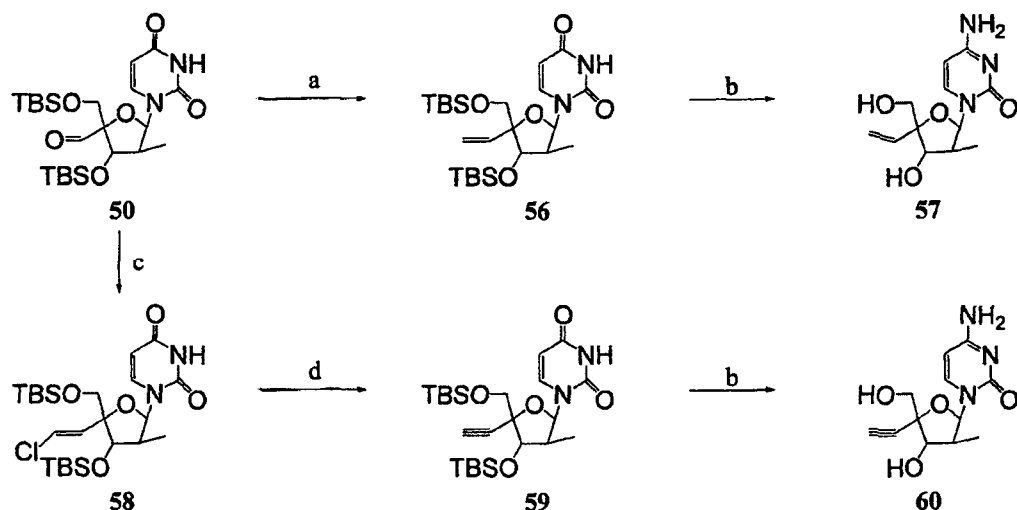
5

Preparación de 4'-C-vinil-2'-metil-2'-desoxicitidina (Esquema 7)

El tratamiento del aldehído **50** con cloruro de metilfosfonio en presencia de LiBu dio el intermedio de 4'-C-vinil **56**. El compuesto **58** se preparó de un modo similar. La eliminación posterior de **58** a análogo de 4'-C-etinilo se logró mediante tratamiento de **58** con LiBu. Usando un método de preparación del compuesto **53** a partir de **52**, la aminación de los compuestos **56** y **59** dio los compuestos **57** y **60**, respectivamente.

10

Esquema 7



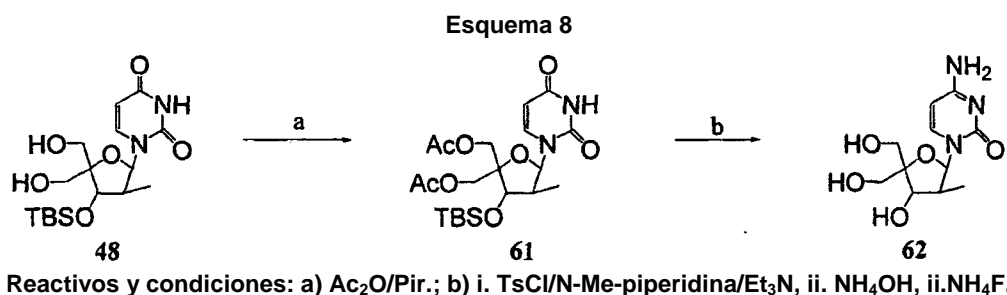
15

Reactivos y condiciones: a) cloruro de metiltrifosfonio/LiBu; b) i. $\text{TsCl}/\text{N-Me-piperidina}/\text{Et}_3\text{N}$, ii. NH_4F ; c) cloruro de clorometiltrifosfonio/LiBu; d) LiBu.

Preparación de 4'-C-hidroximetil-2'-metil-2'-desoxicitidina (Esquema 8)

La acetilación del compuesto **48** con anhídrido de acetilo dio el intermedio **61** completamente protegido. De manera similar, la aminación de **61** seguida de desprotección proporcionó la 4'-C-hidroximetil-2'-metil-2'-desoxicitidina **62**.

20

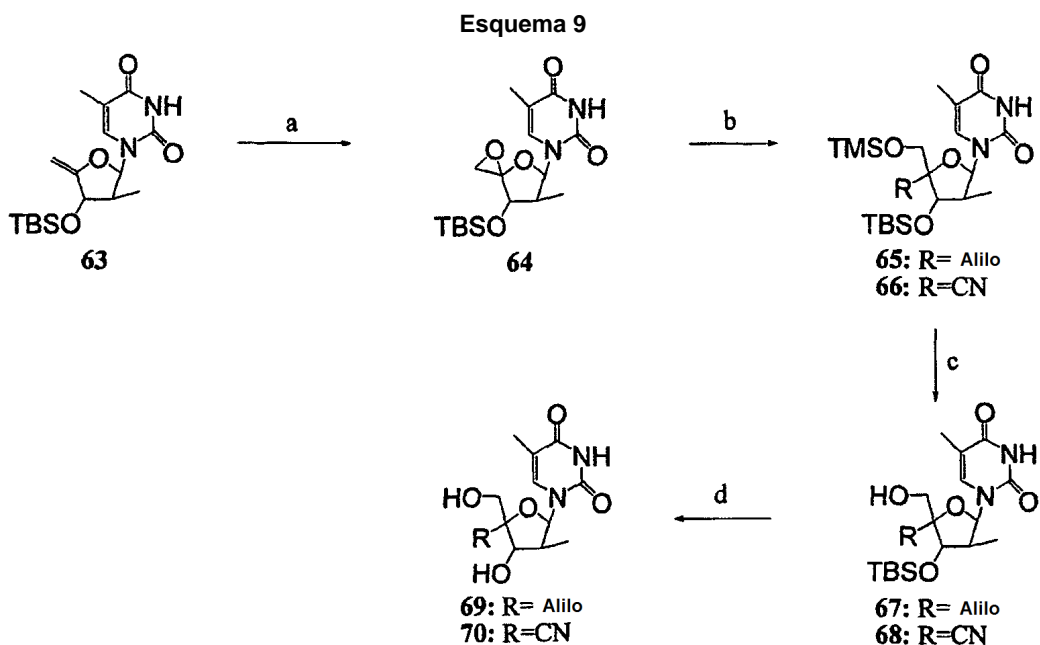


5 Preparación de 4'-C-alil- y 4'-C-ciano-2'-metiltimidina (Esquema 9)

La epoxidación del compuesto **63** con DMDO seguida de tratamiento del epóxido resultante mediante aliltrimetilsilano en presencia de SnCl_4 dio el intermedio protegido con sililo **65**. El tratamiento de **65** con amoníaco metanólico seguido de fluoruro de amonio en MeOH proporcionó el 4'-C-alil-nucleósido **69**.

10

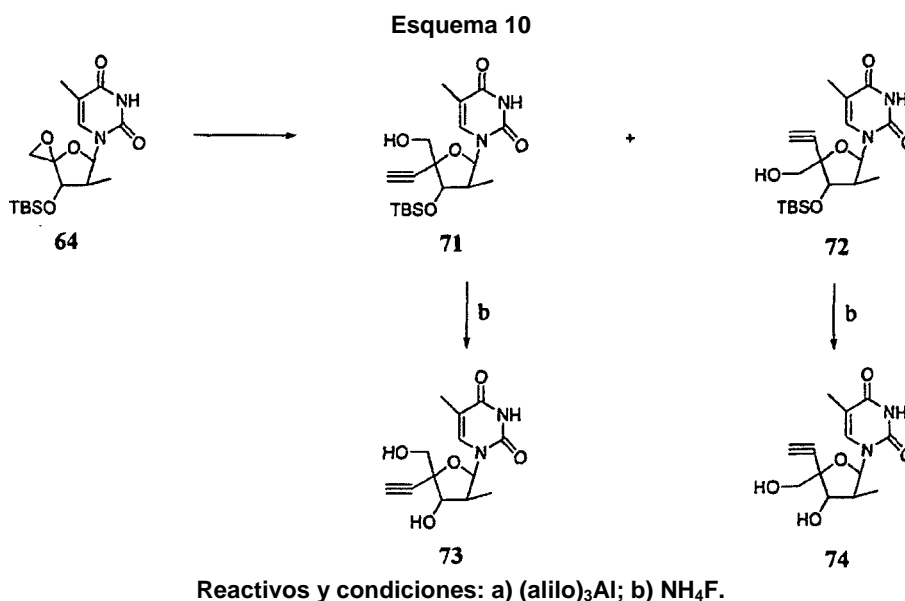
De manera similar, el compuesto **70** se preparó a partir del intermedio **64** cuando se usó cianuro de trimetilsililo como nucleófilo para la apertura del epóxido.



15

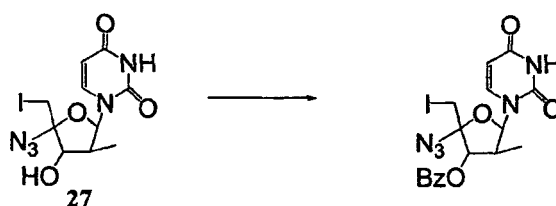
20 Preparación de 4'-C-etinil-2'-metiltimidina (Esquema 10)

El tratamiento del compuesto **64** con tri(alil)alúmina seguido de desililación dio los productos **73** y **74** después de la separación.



5 Detalles experimentales:

Síntesis del compuesto 28 *



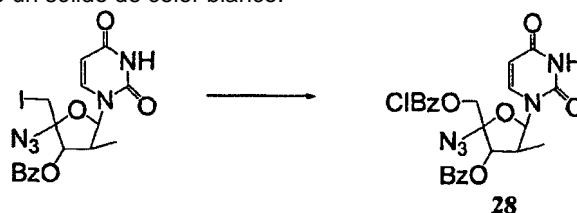
10

El compuesto **27** se preparó a partir del nucleósido de partida, 2'-C-metil-2'-desoxiuridina, mediante tratamiento con $\text{I}_2/\text{Ph}_3\text{P}$ y eliminación catalizada mediante NaOMe seguida de azido-yodación con NCl/NaN_3 .

15

A una solución del alcohol (203,7 mg 0,53 mmol, 1,0 Equiv.) en diclorometano (DCM) se le añadió trietilamina (TEA) (148 μl , 1,06 mmol, 2,0 Equiv) y dimetilaminopiridina (DMAP, cantidad catalítica). Tras 5 minutos, se añadió cloruro de benzoilo (BzCl , 68 μl , -58 mmol, 1,1 Equiv) y la reacción se controló mediante CLEM (cromatografía líquida-espectrometría de masas). Después de 10 minutos, la reacción había finalizado. Se añadieron agua y NaHCO_3 y la mezcla se extrajo con DCM (2x), la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación sobre gel de sílice eluido con EtOAc-heptano de 3:7 a 6:4 dio el yoduro protegido (180 mg, 68 %) de producto en forma de un sólido de color blanco.

20

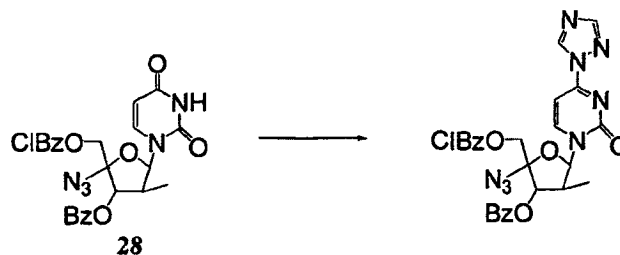


25

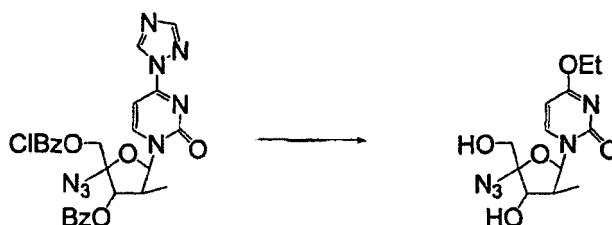
A una solución de yoduro (180 mg, 0,362 mmol, 1,0 Equiv.) en DCM (18 ml) y agua (9 ml) se le añadió sucesivamente K_2HPO_4 (126 mg, 0,724 mmol, 2,0 Equiv.), $n\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$ (135 mg, 0,398 mmol, 1,1 Equiv.) y mCBA (ácido meta-clorobenzoico) (72 mg, 0,398 mmol, 1,1 Equiv.). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico) 77 % (243 mg, 1,086 mmol, 3,0 Equiv.) y se dejó que la reacción alcanzase la temperatura ambiente. Después de 14 horas, la CLEM indicó que la reacción se había completado. Se añadieron NaHCO_3 acuoso saturado y Na_2SO_3 a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante FCC (cromatografía ultrarrápida en columna) sobre gel de sílice, se eluyó con EtOAc - heptano de 7:3 a 5:5 para dar 145 mg (76 %) de producto **28** en forma de un sólido de color blanco.

30

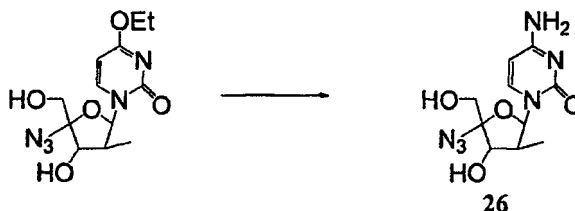
Síntesis del compuesto 26 *



- 5 Una mezcla de POCl_3 (94 μl , 1,009 mmol, 4,0 Equiv.) y triazol (331 mg, 4,793 mmol, 19,0 Equiv.) en MeCN seco (5 ml) se agitó a 0 °C durante 5 min seguido de una adición lenta de TEA (0,74 ml). La mezcla resultante se dejó reposar a 0 °C durante 1 hora y después se añadió una solución de la uridina (28, 163 mg, 0,252 mmol, 1,00 Equiv.) en MeCN seco (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, después se filtró a través de un lecho de Celite y el sólido se lavó con 3 ml de MeCN. Se añadió EtOAc (70 ml) y la solución se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, agua, salmuera, y después se concentró la solución. El residuo se co-evaporó con dioxano (20 ml). El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.



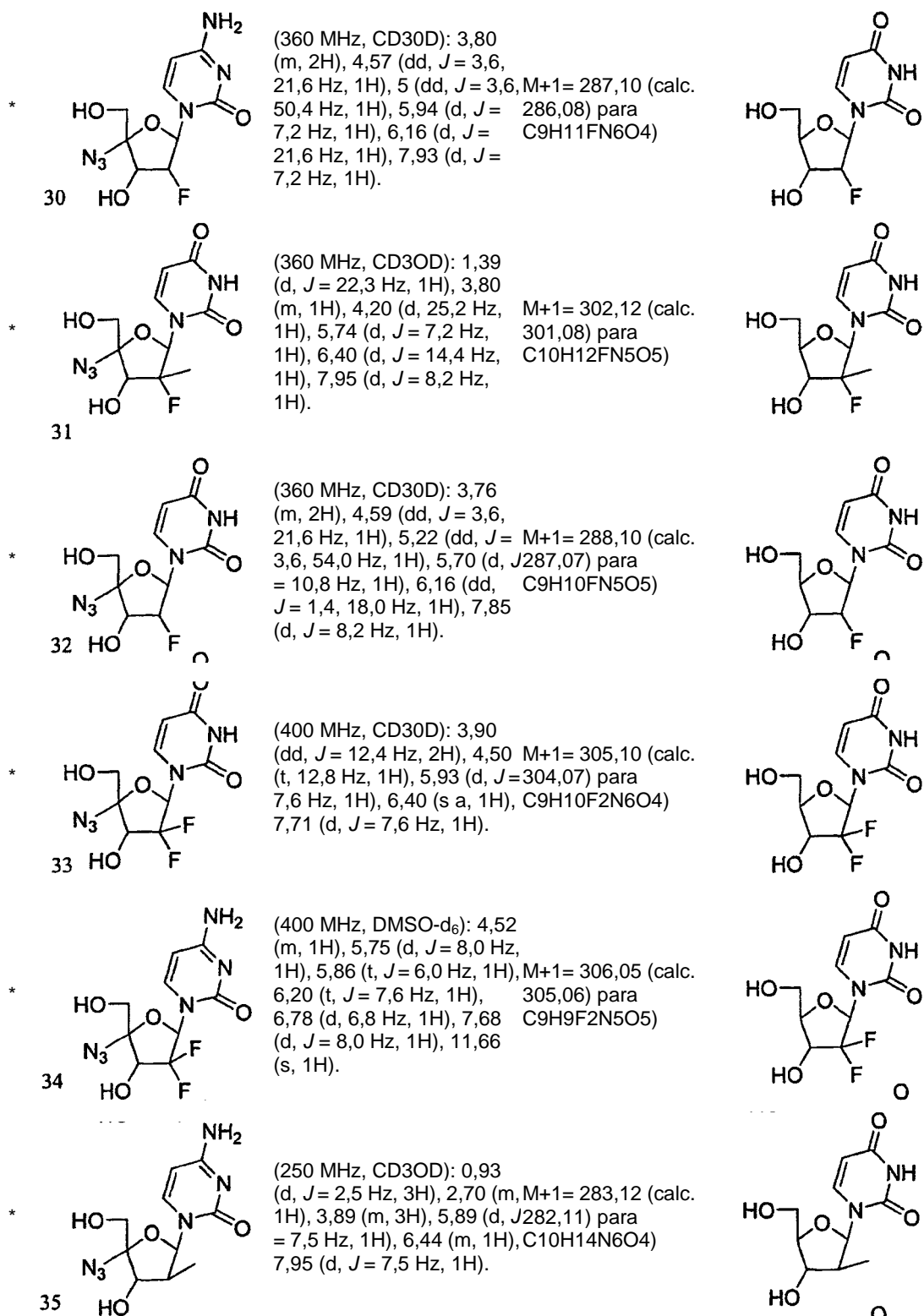
- 15 A una solución del triazol (159 mg) en MeOH (5 ml) se le añadió metóxido de sodio (~240 μl , 25 % en peso en MeOH, 4,0 Equiv.). Tras 30 minutos, la CLEM mostró que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió HCl (1,1 ml, 1 N, 4,0 Equiv.) y se concentró la mezcla. El residuo se purificó sobre gel de sílice, eluido con DCM-MeOH del 1 % al 6 % para producir 44 mg (54 %) del producto en forma de un aceite.

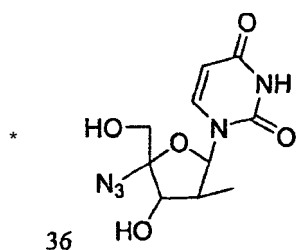


- 20 El compuesto de metoxi (40 mg, 135 mmol, 1,0 Equiv.) se disolvió en amoníaco 0,5 N en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 120 °C en un microondas (250 W, 1034,21 kPa (150 psi)) durante 3 horas. El progreso de la reacción se siguió mediante CLEM. Tras finalizar la reacción se eliminó el disolvente y se purificó el residuo sobre gel de sílice eluido con DCM-EtOH de 95:5 a 80:20 para dar 16,8 mg del producto deseado **26** como un jarabe.

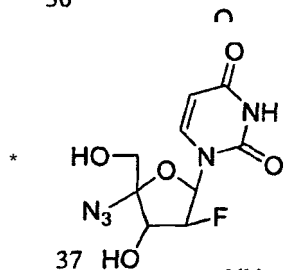
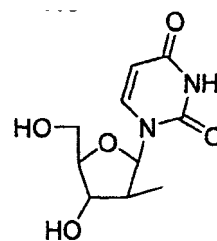
Los productos listados a continuación se preparan usando un procedimiento similar al descrito anteriormente.

Producto	Datos de RMN-H de los productos	EM	Material de partida
	(360 MHz, CD_3OD): 1,33 (d, $J = 25,2$ Hz, 3H), 3,80 (m, 2H), 4,13 (d, $J = 21,6$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H).	$M+1 = 301,13$ (calc. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{FN}_6\text{O}_4$)	
29			

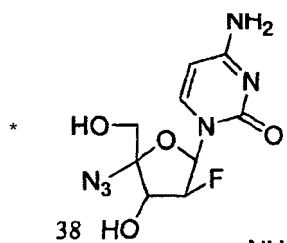
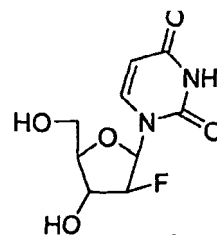




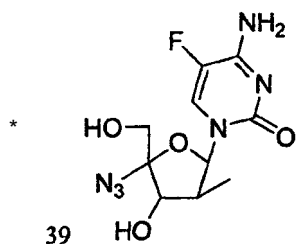
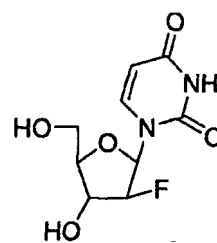
(250 MHz, CD30D): 0,99 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 2,73 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 4,04 (d, $J_{M+1} = 284,29$ (calc. = 12,5 Hz, 1H), 5,72 (d, $J = 283,09$) para 7,5 Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H).



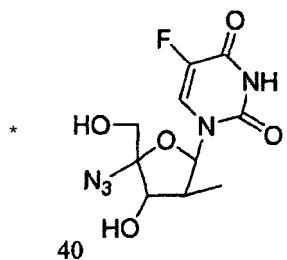
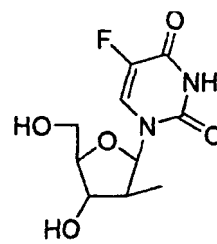
(250 MHz, CD30D): 3,85 (s, 2H), 4,50 (dd, 5,0, 22,5 Hz, 1H), 5,20 (td, 5,0, 55,0 Hz, 1H), 5,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 287,07) para 1H), 6,46 (dd, $J = 7,5, 12,5$ Hz, 1H), 7,75 (dd, 2,5, 7,5 Hz, 1H).



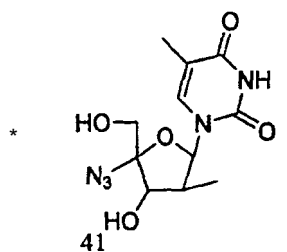
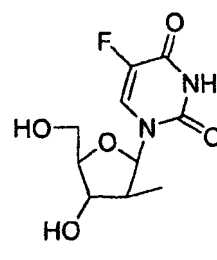
(250 MHz, CD30D): 3,85 (s, 2H), 4,49 (dd, 5,0, 22,5 Hz, 1H), 5,22 (td, 2,5, 57,5 Hz, 1H), 5,93 (d, $J = 7,5$ Hz, 286,08) para 1H), 6,49 (dd, $J = 5,0, 12,5$ Hz, 1H), 7,76 (d, 7,5 Hz, 1H).



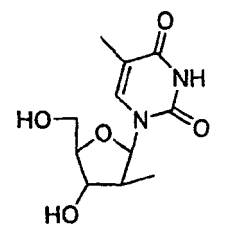
(250 MHz, CD30D): 0,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,70 (m, 1H), 3,84 (dd, $J = 12,5$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,25 (7,5 Hz, 1H).



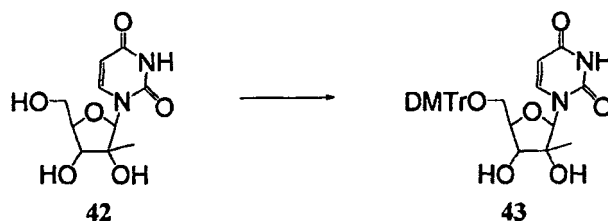
(250 MHz, CD30D): 1,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,71 (m, 1H), 3,92 (dd, 12,5 Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,34 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,30 ($J = 7,5$ Hz, 1H).



(450 MHz, CDCl3): 0,97 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,86 (d, $J = 1,2$ Hz, 3H), 2,08 (d, OH), 2,19 (t, OH), 2,68 (m, 1H), 3,84 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 3,92 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 6,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H).

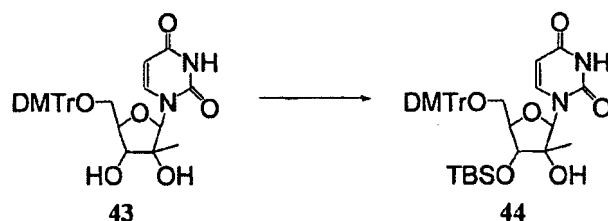


Síntesis del compuesto 43



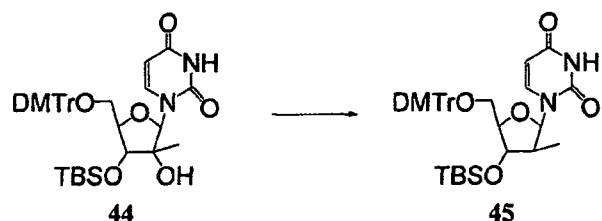
5 A una solución de compuesto **42** (1,1 g, 4,26 mmol) en piridina anhidra (50 ml) se le añadió DMTrCl (2,17 g, 6,39 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 5 horas, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (25 ml x 4), y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y concentración, el residuo se co-evaporó con tolueno (30 ml) y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (MeOH en CH₂Cl₂ del 0 al 5 %) para dar **43** (1,9 g, 80 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 9,94 (s, 1H, NH), 8,17 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H-6), 7,40-7,24 (m, 9H, aromático), 6,84 (m, 4H, aromático), 6,08 (s, 1H, H-1'), 5,28 (dd, 1H, J = 2,0, 8,4 Hz, H-5), 4,80 (s, 1H, HO), 4,11-4,01 (m, 2H, H-3' y 4'), 3,79 (s, 6H, (OCH₃) x 2), 3,61 (dd, 1H, J = 2,4, 11,6 Hz, H-5'), 3,55 (dd, 1H, J = 2,4, 11,2 Hz, H-5''), 2,87 (d, 1H, J = 9,2 Hz, HO), 1,32 (s, 3H, CH₃).

Síntesis del compuesto 44

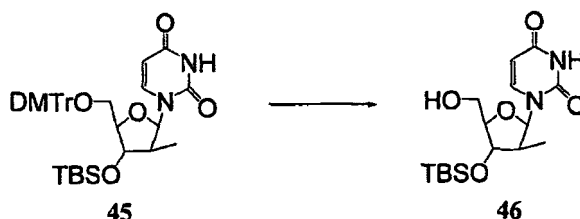


15 A una solución de **43** (1,9 g, 3,39 mmol) e imidazol (0,69 g, 10,17 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 ml) se le añadió TBSCl (0,77 g, 5,08 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 48 h. Se añadieron imidazol (0,69 g) y TBSCl (0,77 g) adicionales. Entonces se agitó la mezcla a ta durante 72 h, se diluyó con CH₂Cl₂ (80 ml), se lavó con agua (40 ml x 2), y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice (EtOAc en hexanos del 0-20-35 %) para dar el compuesto **44** (2 g, 87 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 8,34 (s, 1H, NH), 8,16 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-6), 7,32-7,17 (m, 9H, aromático), 6,85 (m, 4H, aromático), 6,13 (s, 1H, H-1'), 5,08 (dd, 1H, J = 2,4, 8,0 Hz, H-5), 4,19 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-3'), 4,01 (m, 1H, H-4'), 3,87 (dd, 1H, J = 2,0, 10,8 Hz, H-5'), 3,80 (s, 6H, (OCH₃) x 2), 3,32 (dd, 1H, J = 2,0, 10,8 Hz, H-5''), 1,19 (s, 3H, CH₃), 0,79 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0,07 (s, 3H, CH₃Si), -0,30 (s, 3H, CH₃Si).

Síntesis del compuesto 45

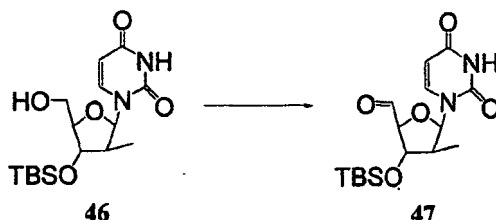


30 A una solución de **44** (2,0 g, 2,96 mmol), DAMP (2,17 g, 17,78 mmol), y trietilamina (2,48 ml, 17,78 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se le añadió cloroacetato de metilo (1,64 ml, 17,78 mmol) gota a gota en un baño de agua-hielo. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. se diluyó con EtOAc (125 ml), se lavó con salmuera (30 ml x 4), y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y concentración, el residuo se co-evaporó con tolueno (20 ml x 2) y se secó a alto vacío durante 10 min. Después se disolvió el residuo en tolueno anhidro (40 ml) y se burbujeó con gas nitrógeno durante 10 min, a lo que se le añadió hidruro de TMSsilio (5,49 ml, 17,78 mmol) y después AIBN (1,46 g, 8,89 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo en un baño de aceite precalentado a 120 °C durante 1,5 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc en hexanos del 0-20-35 %) para dar el compuesto **45** (1,3 g, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 8,15 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-6), 8,02 (s, 1H, NH), 7,34-7,20 (m, 9H, aromático), 6,84 (m, 4H, aromático), 6,30 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H-1'), 5,11 (dd, 1H, J = 2,4, 8,4 Hz, H-5), 4,14 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H-3'), 3,83-3,74 (m, 8H, H-4', 5' y (CH₃O)₂), 3,33 (dd, 1H, J = 2,4, 10,8 Hz, H-5''), 2,54 (m, 1H, H-2'), 0,98 (d, 3H, J = 6,8 Hz, CH₃), 0,76 (d, 9H, C(CH₃)₃), 0,04 (s, 3H, CH₃Si), -0,28 (s, 3H, CH₃Si).

Síntesis del compuesto 46

- 5 A una solución de compuesto 45 (1,3 g, 1,97 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (10 ml) se le añadió TFA (0,77 g, 3,95 mmol) en un baño de agua-hielo. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. se diluyó con CH_2Cl_2 (100 ml), se lavó con NaHCO_3 saturado (30 ml x 2), y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc:hexanos = 1:1) para dar el compuesto 46 (600 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

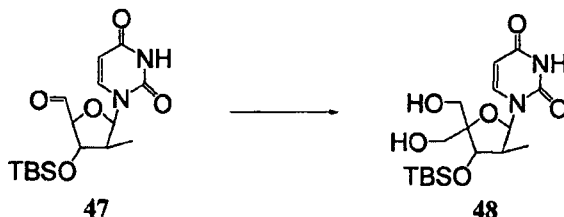
10

Síntesis del compuesto 47

- 15 A una solución de compuesto 46 (3 g, 8,46 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (30 ml) se le añadió peryodinano de Dess-Martin al 15 % en CH_2Cl_2 (36 ml, 12,73 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. se diluyó con CH_2Cl_2 (150 ml), se lavó con solución de bicarbonato de sodio (50 ml x 3) y después con solución saturada de tiosulfato de sodio (50 ml x 3), y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH: CH_2Cl_2 = 1:20) para dar el compuesto
- 20 47. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 9,79 (s, 1H, H-5'), 8,86 (s, 1H, NH), 8,26 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-6), 6,15 (d, 1H, $J = 6,0$ Hz, H-1'), 5,77 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-5), 4,40 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-4'), 4,26 (t, 1H, $J = 3,6$ Hz, H-3'), 2,70 (m, 1H, H-2'), 0,92 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,76 (d, 3H, $J = 7,6$ Hz, CH_3), 0,14 (s, 3H, CH_3Si), 0,13 (s, 3H, CH_3Si).

Síntesis del compuesto 48

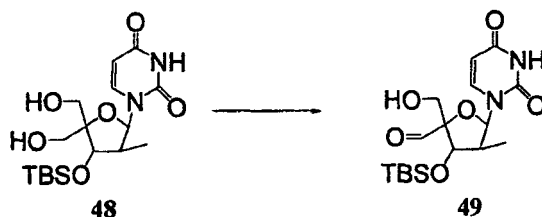
25



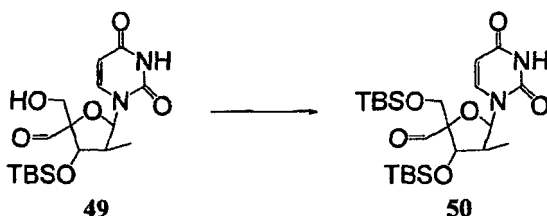
- El compuesto 47 obtenido se disolvió entonces en dioxano (100 ml) y se añadió formaldehído al 37 % (3 ml, 36,96 mmol). A la solución obtenida se le añadió hidróxido de sodio 2 N (5 ml, 10 mmol) gota a gota a ta. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 15 h y se enfrió. Después se añadió borohidruro de sodio (890 mg, 23,53 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a ta durante 6 h y se añadieron solución de AcOH-piridina (2,5:7,5 ml) y agua (100 ml) en agua enfriada en hielo. Entonces se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (50 ml x 4) y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (Me- OH: CH_2Cl_2 = 1:40 a 1:20) para dar el compuesto 48 (2,1 g, 64 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm) 8,30 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-6), 6,31 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-1'), 5,68 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-5), 4,29 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H-3'), 3,86 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, CH-4'), 3,78 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, CH-4'), 3,54 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, CH-4'), 3,45 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, CH-4'), 2,83 (m, 1H, H-2'), 0,98-0,88 (m, 12H, CH_3 -2' y $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,15 (s, 3H, CH_3Si), 0,13 (s, 3H, CH_3Si).

30

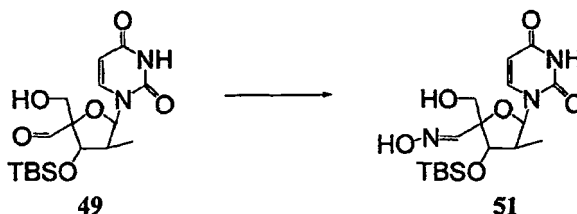
35

Síntesis del compuesto 49

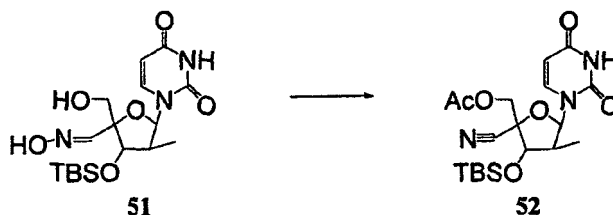
- 5 A una solución de compuesto 48 (1,4 g, 3,62 mmol) en CH_2Cl_2 -THF (46:10 ml) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (1,8 g, 4,24 mmol) a 0 °C en una porción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Después se elevó la temperatura hasta 10 °C, se agitó la mezcla durante 1 h y se añadió tiosulfato sódico (1,0 g). Después se agitó la mezcla durante 30 min y se añadió a la parte superior de una columna de gel de sílice, que se eluyó entonces con CH_2Cl_2 y CH_2Cl_2 -EtOAc (3:1) para dar el compuesto 49 (una mezcla de $\alpha/\beta = 2$ deseada) en forma de un sólido de color blanco (900 mg, 64 %).

Síntesis del compuesto 50

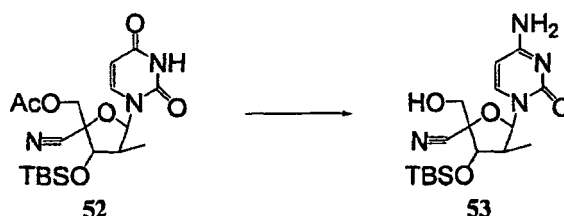
- 15 A una solución de compuesto 49 (500 mg, 1,30 mmol) e imidazol (530 mg, 7,8 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se le añadió TBSCl (590 mg, 3,90 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó durante 3 h, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con agua, y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y concentración, el residuo se separó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (EtOAc en hexanos del 0 al 25 %) para dar el compuesto 50 (270 mg, 40 %).

Síntesis del compuesto 51

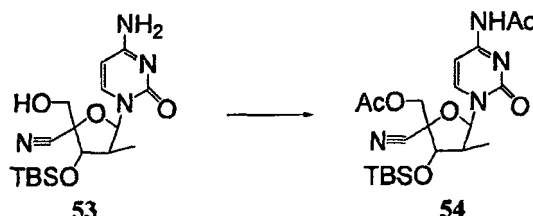
- 25 A una solución de compuesto 48 (220 mg, 0,57 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro-THF (10 ml:2 ml) se le añadió peryodinato de Dess-Martin (300 mg, 0,71 mmol) en una porción a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 h y se añadió tiosulfato sódico (390 mg). La mezcla se agitó durante 15 min a 0 °C, después se vertió sobre una columna de gel de sílice corta, y se eluyó con CH_2Cl_2 -EtOAc (1:1) por completo. Las fracciones se combinaron y concentraron al vacío hasta dar un residuo, que se disolvió en piridina (10 ml) y se añadió $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (300 mg). La mezcla resultante se agitó a ta durante 15 h y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:40$ a $1:20$) para dar el compuesto 51 (107 mg, 47 %) junto con el isómero 4'- β (53 mg, 18 %) en forma de sólidos de color blanco. RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm) 8,20 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-6), 7,4 (s, 1H, HC=N), 6,31 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-1'), 5,70 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-5), 4,32 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz, H-3'), 3,84 (s, 2H, H-5'), 2,64 (m, 1H, H-2'), 0,94 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3), 0,92 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,17 (s, 3H, CH_3Si), 0,13 (s, 3H, CH_3Si); RMN ^1H (CD_3OD) para el isómero menor δ (ppm) 7,71 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-6), 7,55 (s, 1H, HC=N), 6,29 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-1'), 5,70 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-5), 4,37 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-3'), 3,92 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz, H-5'), 3,73 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz, H-5''), 2,86 (m, 1H, H-2'), 0,93-0,88 (m, 12H, CH_3 - 2' y $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,12 (s, 3H, CH_3Si), 0,10 (s, 3H, CH_3Si).

Síntesis del compuesto 52

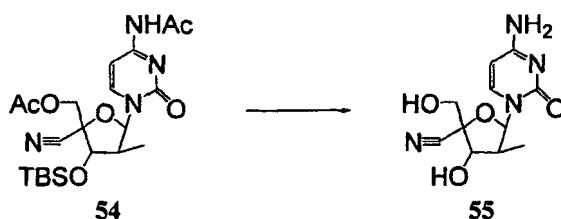
- 5 Una mezcla de compuesto 51 (160 mg, 0,40 mmol) y acetato de sodio (123 mg, 1,5 mmol) en anhídrido acético (5 ml) se calentó a 120 °C durante 3 h y se concentró al vacío. El residuo obtenido se cromatografió con una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH-CH₂Cl₂ (1:40) para dar el compuesto 52 (97 mg, 57 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) 10,03 (s, 1H, NH), 7,26 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H-6), 6,17 (s a, 1H, H-1'), 5,78 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H-5), 4,52 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz, H-5'), 4,42 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz, H-5''). 4,19 (s a, 1H, H-3'), 2,86 (m, 1H, H-2'), 2,17 (s, 3H, CH₃CO), 1,03 (d, 1H, *J* = 7,2, CH₃), 0,95 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0,15 (s, 6H, CH₃Si).

Síntesis del compuesto 53

- 15 A una solución de compuesto 52 (200 mg, 0,47 mmol) en CH₃Cl₂ anhidro (4 ml) que contenía trietilamina (0,20 ml, 1,42 mmol) y N-metilpiperidina (0,11 ml, 0,94 mmol) se le añadió TsCl (270 mg, 1,42 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y después se añadió NH₄OH al 29 % (4 ml) en un baño de agua. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h y se concentró a 35 °C. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:10 a 1:4) para dar el compuesto 53 (160 mg, 89 %) en forma de un jarabe.

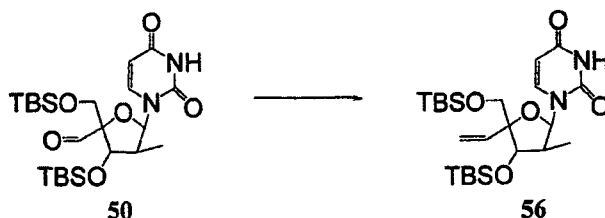
Síntesis del compuesto 54

- 25 Una solución de compuesto 53 (160 mg, 0,42 mmol) y TEAF (200 mg, 1,34 mmol) en MeOH-THF (2:4 ml) se agitó a ta durante 15 h y se calentó hasta 60 °C durante 4 h. Después de la concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:10 a 1:4) para dar el compuesto 55 en bruto (100 mg, en bruto, contaminado con TEAF), que se disolvió a continuación en piridina anhidra, después se trató con anhídrido acético, se agitó a ta durante 3 h, y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:40) para dar el compuesto 54 en forma de un jarabe que se usó en la reacción siguiente. RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm) 7,97 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-6), 7,46 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-5), 6,23 (s a, 1H, H-1'), 5,52 (s a, 1H, H-3'), 4,65 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz, H-5'), 4,62 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz, H-5''), 3,11 (m, 1H, H-2'), 2,19 (s, 3H, CH₃CO), 2,19 (s, 3H, CH₃CO), 2,12 (s, 3H, CH₃CO), 0,97 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH₃); MSES (M+1):393.

Síntesis del compuesto 55

El compuesto 54 se disolvió en amoníaco 7 M en metanol (5 ml), se agitó en un matraz sellado durante 15 h, y se concentró al vacío. El residuo obtenido se cromatografió con una columna de gel de sílice eluyendo con MeOH-CH₂Cl₂ (1:4) para dar el compuesto 55 (30 mg, 27 % a partir de 53) en forma de un sólido de color blanco. UV($\lambda_{\text{máx}}$) 273 nm (MeOH); RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm) 7,85 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H-6), 6,40 (s a, 1H, H-1'), 5,88 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-5), 4,10 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, H-3'), 4,00 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz, H-5'), 3,92 (d, 1H, *J* = 12,4 Hz, H-5''), 2,75 (m, 1H, H-2'), 0,95 (d, 3H, *J* = 3,2 Hz, CH₃); MSES (M+1): 267.

Síntesis del compuesto 56

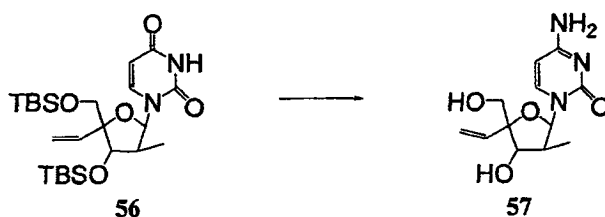


10

A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio en THF (2 ml) se le añadió n-BuLi (2,2 M en hexanos, 0,24 ml, 0,528 mmol) en THF anhidro (2 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se añadió compuesto 50 (60 mg, 0,12 mmol) en THF anhidro (2 ml). A continuación se agitó la mezcla a ta durante 1 h, se neutralizó con solución de cloruro de amonio saturada, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:40) para dar el compuesto 56 en forma de un sólido de color blanco (45 mg, 75 %).

15

Síntesis del compuesto 57



20

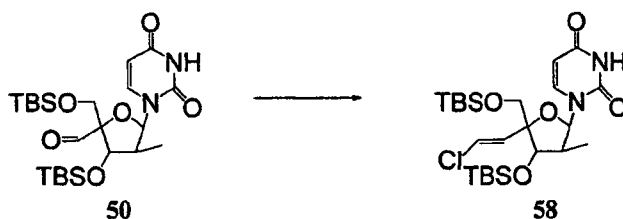
A una solución de compuesto 56 (100 mg, 0,20 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2 ml) que contenía trietilamina (0,08 ml, 0,6 mmol) y N-metilpiperidina (0,05 ml, 0,40 mmol) se le añadió TsCl (120 mg, 0,6 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y después se añadió NH₄OH al 29 % (2 ml) en un baño de agua. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h y se concentró al vacío a 35 °C. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:10 a 1:4) para dar un intermedio de citidina protegido (70 mg, 70 %) en forma de un jarabe. Una mezcla del intermedio (70 mg, 0,14 mmol) y fluoruro de amonio (100 mg, 2,82 mmol) en metanol (10 ml) se sometió a reflujo durante 6 h y otras 15 h después de añadir fluoruro de amonio adicional (100 mg, 2,82 mmol). Después de la concentración al vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:10 a 1:4) para dar el compuesto 57 (28,6 mg, 77 %). UV($\lambda_{\text{máx}}$) 273 nm (MeOH); RMN ¹H (CD₃OD) δ (ppm) 8,28 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz, H-6), 6,28 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-1'), 5,99 (dd, 1H, *J* = 11,2, 17,2 Hz, H-C=C), 5,91 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, H-5), 5,49 (dd, 1H, *J* = 2,0, 17,2 Hz, H-C=C), 5,32 (dd, 1H, *J* = 2,0, 10,8 Hz, H-C=C), 4,06 (d, 1H, *J* = 10,8 Hz, H-3'), 3,72 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz, H-5'), 3,55 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz, H-5''), 2,45 (m, 1H, H-2'), 0,87 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz, CH₃); MSES: 268 (M+1), 535 (2 M+1).

25

30

35

Síntesis del compuesto 58

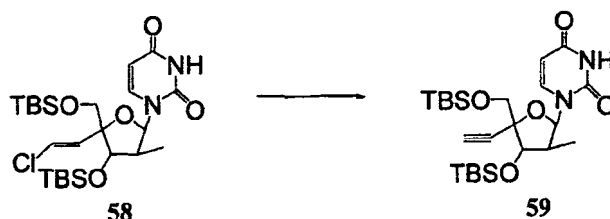


40

A una suspensión de cloruro de clorometiltrifenilfosfonio (390 mg, 1,12 mmol) en THF (3 ml) se le añadió n-BuLi (2,2 M en hexanos, 0,51 ml, 1,12 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se añadió compuesto 50 (140 mg, 0,28 mmol) en THF anhidro (3 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. se neutralizó con cloruro de amonio saturado, se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:40) para dar el compuesto 58 en forma de un sólido de color blanco (140 mg, 94 %).

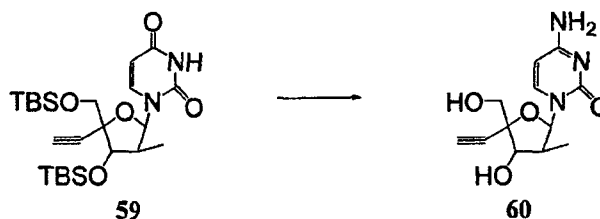
45

Síntesis del compuesto 59



- 5 A una solución de compuesto 58 (200 mg, 0,38 mmol) en THF anhidro (10 ml) se le añadió n-BuLi (2,8 ml, 1,6 M en hexanos, 4,52 mmol) gota a gota a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación se agitó la mezcla a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h, se neutralizó con solución saturada de cloruro de amonio (10 ml), se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (15 ml x 3), y se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos:EtOAc = 4:1) para dar el compuesto 59 (180 mg, 97 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 9,21 (s a, 1H, NH), 8,05 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-6), 6,24 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-1'), 5,94 (dd, 1H, $J = 11,2, 17,6$ Hz, H-C=C), 5,70 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,0$ Hz, H-C=C), 5,52 (dd, 1H, $J = 1,2, 17,2$ Hz, H-C=C), 5,32 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-5), 4,16 (d, 1H, $J = 10,4$ Hz, H-3'), 3,64 (d, 1H, $J = 11,2$ Hz, H-5'), 3,57 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz, H-5''), 2,48 (m, 1H, H-2'), 0,95 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,91 y 0,90 (m, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ y CH_3 -2'), 0,12-0,10 (4s, 12H, CH_3Si).

15 Síntesis del compuesto 60



- 20 A una solución de compuesto 59 (100 mg, 0,20 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (3 ml) que contenía trietilamina (0,08 ml, 0,6 mmol) y N-metilpiperidina (0,05 ml, 0,40 mmol) se le añadió TsCl (120 mg, 0,61 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y después se añadió NH_4OH al 29 % (2 ml) en un baño de agua. La mezcla resultante se agitó a ta durante 2 h y se concentró al vacío a $35\text{ }^{\circ}\text{C}$. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:20$ a $1:10$) para dar un intermedio de citidina (70 mg, 70 %) en forma de un jarabe. Una mezcla del intermedio (70 mg, 0,14 mmol) y fluoruro de amonio (260 mg, 7,09 mmol) se calentó a $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un matraz sellado durante 15 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:4$) para dar el compuesto 60 (31,2 mg, 85 %) en forma de un sólido de color blanco. UV ($\lambda_{\text{máx}}$) 273 nm (MeOH); RMN ^1H (CD_3OD) δ (ppm) 8,05 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-6), 6,31 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-1), 5,89 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-5), 3,95 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz, H-3'), 3,88 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz, H-5'), 3,79 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz, H-5''), 3,06 (s, 1H, H-C=C), 2,75 (m, 1H, H-2'), 0,915 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz, CH_3).

30

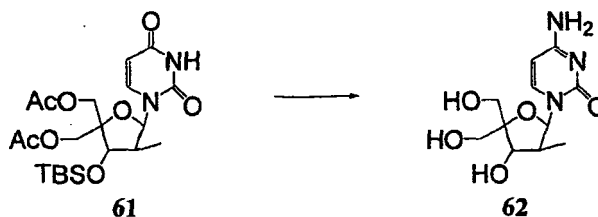
Síntesis del compuesto 61



- 35 A una solución de compuesto 48 (220 mg, 0,57 mmol) en piridina anhidra (4 ml) se le añadió anhídrido acético (0,27 ml, 2,85 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 5 h y se concentró al vacío. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:40$) para dar el compuesto 61 (220 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) 9,80 (s a, 1H, NH), 7,62 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H-6), 6,26 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-1'), 5,74 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz, H-5), 4,53 (d, 1H, $J = 12,4$ Hz, HC-4'), 4,35 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, H-5'), 4,24 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, H-5''), 4,05 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz, H-3'), 3,99 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, HC-4), 2,82 (m, 1H, H-2'), 2,15 (s, 3H, CH_3CO), 2,12 (s, 3H, CH_3CO), 0,96 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz, CH_3), 0,90 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,11 (s, 3H, CH_3Si), 0,08 (s, 3H, CH_3Si); MSES ($M+1$): 266

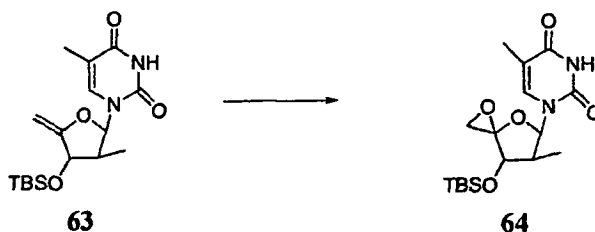
40

Síntesis del compuesto 62 *



- 5 A una solución de compuesto 61 (220 mg, 0,47 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml) que contenía trietilamina (0,19 ml, 1,40 mmol) y N-metilpiperidina (0,11 ml, 0,93 mmol) se le añadió TsCl (270 mg, 1,40 mmol) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y se añadió una solución acuosa de NH₄OH a, 29 %. Después se agitó la mezcla a ta durante 15 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:40) para dar un intermedio de citidina (120 mg, 67 %) en forma de un sólido de color blanco. Una mezcla del
- 10 intermedio (60 mg, 0,156 mmol) y fluoruro de amonio (100 mg) en metanol (5 ml) se calentó a 90 °C durante 15 h y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (MeOH:CH₂Cl₂ = 1:10 a 1:4) para dar el compuesto 62 (10 mg, 24 %) en forma de un sólido de color blanco. UV(λ_{máx}) 273 nm (MeOH); RMN ¹H (D₂O) δ (ppm) 8,08 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H-6), 6,32 (d, 1H, J = 8,4 Hz, H-1'), 6,09 (d, 1H, J = 7,6 Hz, H-5), 4,09 (d, 1H, J = 10,4 Hz, H-3'), 3,83 (d, 1H, J = 12,8 Hz, CH-4'), 3,77 (d, 1H, J = 12,4 Hz, CH-4'), 3,72 (d, 1H, J = 12,4 Hz, CH-4'),
- 15 3,60 (d, 1H, J = 12,4 Hz, CH-4'), 2,87 (m, 1H, H-2'), 0,87 (d, 3H, J = 6,8 Hz, CH₃).

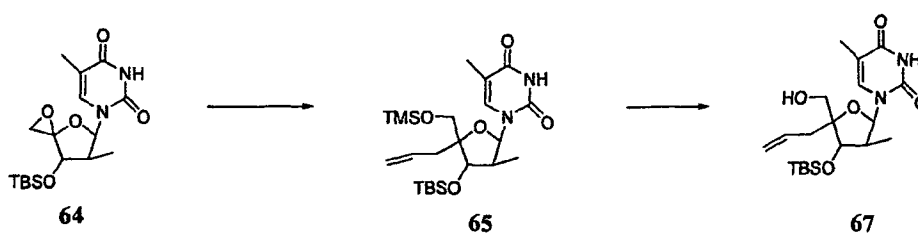
Síntesis del compuesto 64



- 20 A una solución de sustrato 63 (150 mg, 0,43 mmol) en CH₂Cl₂ (9 ml) se le añadió solución fría de DMDO (11,33 ml, 1,8 Equiv., 0,79 mmol, a partir de 0,07 M en acetona) a -30 °C y se agitó durante 1 h en atmósfera de argón. Los disolventes se evaporaron y se secó el residuo al vacío con agitación vigorosa a 0 °C, y se secó durante 5 min adicionales. Se formó un sólido viscoso 64 usado para la etapa siguiente sin purificación (~90 %).

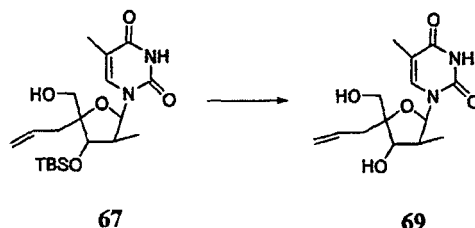
25

Síntesis del compuesto 67



- 30 A la solución fría de epóxido 64 (150 mg, 0,41 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a -30 °C se le añadió TMS-CH₂CH=CH₂ (90 mg, 146 uL, 1,22 mmol) seguido de SnCl₄ (1,22 ml de solución 1 M en CH₂Cl₂, 1,22 mmol) de una vez en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 6 h y a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con solución de Na₂HCO₃, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se repartió entre CH₂Cl₂/H₂O. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El producto en bruto se trató con NH₃/MeOH (5 ml, 7 N) durante 15 h a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío, El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. eluyendo con acetato de etilo/hexano del 10-40 % para dar el compuesto
- 35 67 en forma de una espuma incolora (85 mg, 76 %). Masa calc.: 410,22, Encontrada: 411,10 (M⁺ + H); RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,52 (s, NH), 7,76 (s, H), 6,19 (s, H), 5,89 (m, H), 5,15 (d, H, J = 4 Hz), 5,11 (s, H), 4,25 (d, H, J = 9,2 Hz), 3,86 (d, H, J = 11,2 Hz), 3,53 (dd, H, J = 11,6 Hz, 3,2 Hz), 2,28 (m, H), 2,39 (dd, H, J = 15,2 Hz, 6,8 Hz), 2,12 (dd, H, J = 14,4 Hz, 8,4 Hz), 1,90 (s, 3H), 0,91 (s, 9H) 0,12 (s, 3H), 0,11 (s, 3H).
- 40

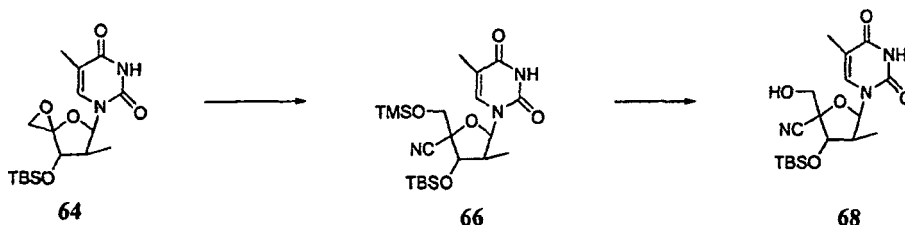
Síntesis del compuesto 69



- 5 A una mezcla bien seca de sustrato 67 (30 mg, 0,073 mmol), fluoruro de amonio (32 mg, 0,73 mmol) se le añadió metanol (3 ml) y se sometió a reflujo a 85 °C durante 12 h. Se añadieron fluoruro de amonio (16 mg 0,36 mmol) y metanol (2 ml) en exceso y se continuó sometiendo a reflujo durante 24 h adicionales. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante
- 10 cromatografía en gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ del 1-8 % para dar el compuesto 69 en forma de un sólido incoloro (19 mg, 88 %). Masa calc.: 296,32, Encontrada: 297,20 (M⁺ + H); RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,22 (s, H), 6,18 (d, H, J = 8,4 Hz), 5,98 (m, H), 5,09 (m, 2H), 4,13 (d, H, J = 10,8 Hz), 3,76 (d, H, J = 12,4 Hz), 3,55 (d, H, J = 12 Hz), 2,66 (m, H), 2,39 (dd, H, J = 14,8 Hz, 6,4 Hz), 2,17 (dd, H, J = 14,6 Hz, 6,4 Hz), 1,85 (s, 3H), 0,93 (d, 3H, J = 6,8 Hz).

Síntesis del compuesto 68

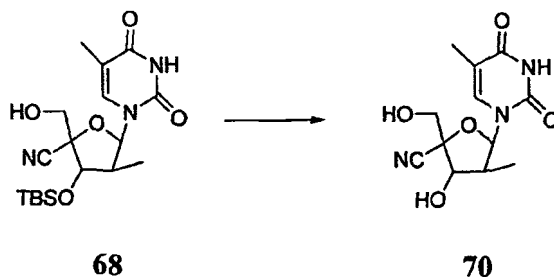
15



- A la solución fría de epóxido 64 (120 mg, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) a -30 °C se le añadió TMS-CN (60 mg, 0,65 mmol) seguido de SnCl₄ (0,65 ml, 0,65 mmol a partir de solución 1 M en CH₂Cl₂) de una vez en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a -30 °C durante 1 h y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución de Na₂HCO₃. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se repartió entre CH₂Cl₂/H₂O. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a sequedad. El producto en bruto se trató con NH₃/MeOH (7 N, 5 ml) durante 15 h a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante
- 20 cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano del 4-30 % para dar el producto 68 en forma de un sólido incoloro (72 mg, 56 %). Masa calc.: 395,20, Encontrada: 396,30 (M⁺ + H); RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,63 (s, NH), 7,28 (s, H), 6,14 (d, H, J = 6,4 Hz), 4,36 (s, H), 4,14 (d, H, J = 12 Hz), 3,92 (d, H, J = 12,4 Hz), 3,02 (s a, OH), 2,83 (m, H), 1,90 (d, 3H, J = 1,2 Hz), 1,02 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 0,94 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,14 (s, 3H).
- 25

Síntesis del compuesto 70

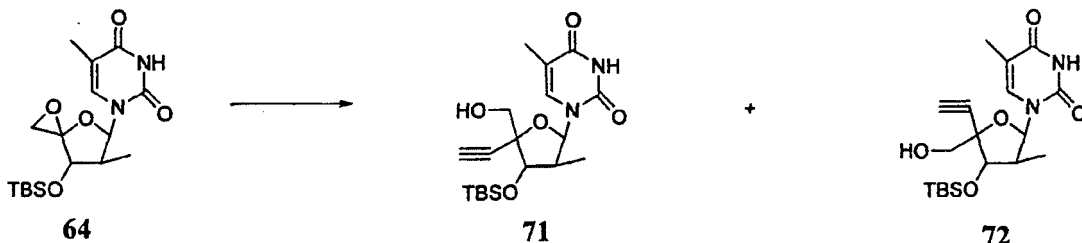
30



- A una mezcla bien seca de sustrato 68 (35 mg, 0,09 mmol) y fluoruro de amonio (33 mg, 0,73 mmol) se le añadió MeOH (3 ml) y se sometió a reflujo a 85 °C. La reacción se completó en 12 h. Se eliminó el disolvente y el producto en bruto se disolvió en solución de MeOH/CH₂Cl₂ al 20 %. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ del 1-8 % para dar el compuesto 70 en forma de un sólido incoloro (20 mg, 80 %). Masa calc.: 281,27. Encontrada: 282,20 (M⁺ + H); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,73 (s, H), 6,34 (d, H, J = 6,4 Hz), 4,19 (d, H, J = 10,4 Hz), 4,02 (d, H, J = 12,4 Hz), 3,92 (d, H, J = 12 Hz), 2,73 (m, H), 1,85 (s, 3H), 0,98 (d, 3H, J = 6,8 Hz).
- 35
- 40

Preparación de trietnil aluminio

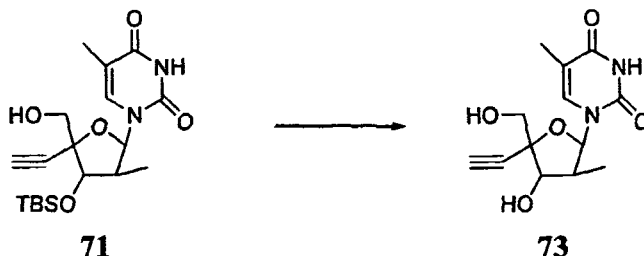
A una solución de AlCl_3 (1 g, 7,5 mmol) en CH_2Cl_2 (7,5 ml) se le añadió cloruro de etinil magnesio (37,5 ml a partir de 0,6 M, en THF, 22,5 mmol) en Ar a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante toda la noche. La solución de color pardo oscuro resultante (0,14 M) se usó para la etapa siguiente.

Síntesis de los compuestos 71 y 72

A la solución fría de epóxido 64 (80 mg, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) a -30 °C se le añadió trietnil aluminio (5,2 ml a partir de solución madre 0,14 M en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$, 0,56 mmol) de una sola vez en atmósfera de argón y se agitó a -30 °C durante 6 h. La reacción se inactivó con solución saturada de NH_4Cl y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado se repartió entre $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. La capa orgánica se separó y secó (Na_2SO_4). Se eliminó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano del 5-30 % para dar los productos 71 y 72 en forma de semisólidos (57 mg, 67 % general). Masa calc.: 394,20. Encontrada: 395,40 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

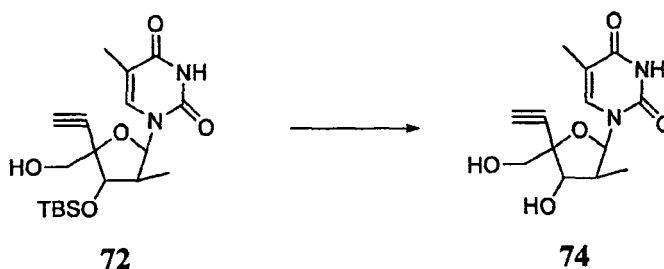
Isómero 71: RMN ^1H (CDCl_3): δ 9,02 (s, NH), 7,58 (s, H), 6,31 (s, H), 4,10 (d, H, $J = 12,0$ Hz), 3,99 (d, H, $J = 12,6$ Hz), 3,71 (d, H, $J = 12,3$ Hz), 2,81 (m, H), 1,91 (s, 3H), 1,01 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,17 (s, 3H), 0,12 (s, 3H).

Isómero 72: δ 8,34 (s, NH), 7,43 (s, H), 6,33 (d, H, $J = 7,2$ Hz), 4,23 (d, H, $J = 7,2$ Hz), 3,91 (dd, H, $J = 12,4$ Hz, 4,8 Hz), 3,78 (dd, H, $J = 12,0$ Hz, 9,2 Hz), 2,79 (m, H), 1,95 (s, 3H), 0,98 (d, H, $J = 7,6$ Hz), 0,93 (s, 9H), 0,18 (s, 3H), 0,14 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 73

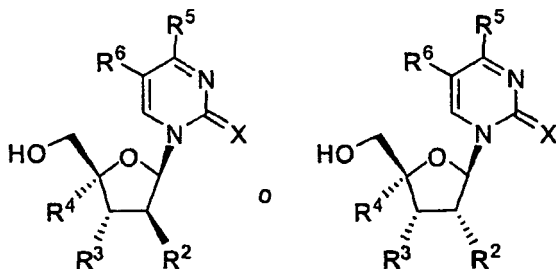
A una mezcla bien seca de sustrato 71 (20 mg, 0,46 mmol) y fluoruro de amonio (17 mg, 4,56 mmol) se le añadió MeOH (3 ml) y se sometió a reflujo a 85 °C. La reacción se completó en 12 h, se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se disolvió en solución de MeOH/ CH_2Cl_2 al 20 %. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite.

Se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con MeOH/ CH_2Cl_2 del 1-8 % para dar el compuesto 73 en forma de un sólido incoloro (12 mg, 94 %). Masa calc.: 280,30. Encontrada: 281,20 ($\text{M}^+ + \text{H}$); RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,94 (s, H), 6,23 (d, H, $J = 8$ Hz), 4,03 (d, H, $J = 10,8$ Hz), 3,90 (d, H, $J = 12,4$ Hz), 3,80 (d, H, $J = 12,4$ Hz), 3,05 (s, H), 2,75 (m, H), 1,85 (d, 3H, $J = 1,2$ Hz), 0,95 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz).

Síntesis del compuesto 74

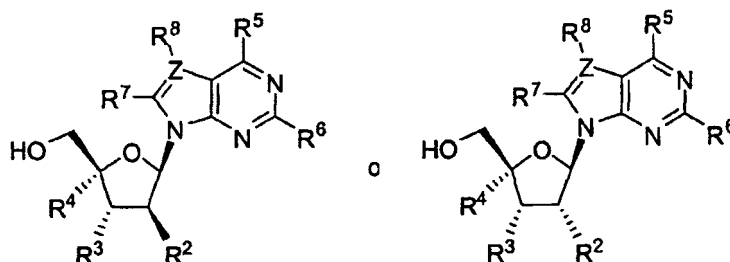
A una mezcla bien seca de sustrato 72 (10 mg, 0,03 mmol) y fluoruro de amonio (10 mg, 0,3 mmol) se le añadió MeOH (2 ml) y se sometió a reflujo a 85 °C. La reacción se completó en 12 h y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en solución de MeOH/CH₂Cl₂ al 20 %. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite. Se eliminó el disolvente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ del 1-8 % para dar el compuesto 74 en forma de un sólido incoloro (8 mg, 91 %). Masa calc.: 280,30. Encontrada: 281,2 (M⁺ + H); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,58 (s, H), 6,30 (d, H, J = 8,4 Hz), 4,16 (d, H, J = 12,2 Hz), 3,89 (d, H, J = 12,8 Hz), 3,71 (d, H, J = 12,7 Hz), 3,28 (s, H), 2,85 (s, H), 1,90 (d, 3H, J = 1,3 Hz), 0,96 (d, 3H, J = 7,0).

De manera similar, pero usando el azúcar adecuado y las bases de pirimidina o purina, pueden prepararse los siguientes nucleósidos de las fórmulas indicadas.



	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	R ⁶
*	CH ₃	OH	N ₃	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
	CH ₃	OH	C≡CH	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C=CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
	CH ₃	OH	CH=CH ₂	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
	CH ₃	OH	CN	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
*	CH ₃	OH	OMe	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
*	CH ₃	OH	F	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
*	CH ₃	OH	Me	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
	CH=CH ₂	OH	C≡CH	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
	CH=CH ₂	OH	CN	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
*	CH=CH ₂	OH	F	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
*	CH=CH ₂	OH	Me	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
*	CH=CH ₂	OH	N ₃	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=HCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
	C≡CH	OH	C≡CH	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=HBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
	C≡CH	OH	CN	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
*	C≡CH	OH	N ₃	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
*	C≡CH	OH	OMe	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
	CH ₂ F	OH	C≡CH	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
	CH ₂ F	OH	CN	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=HCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
*	CH ₂ F	OH	N ₃	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=H ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
	CH ₂ F	OH	CH=CH ₂	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=HBr, CH=CRCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH,
	CN	OH	C≡CH	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH

	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	X	R ⁶
*	CN	OH	CN	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
*	CN	OH	N ₃	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=HBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH,
*	CN	OH	CH=CH ₂	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
*	CH ₂ CH ₃	OH	N ₃	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH
*	CF ₃	OH	N ₃	NH ₂ , NH-NH ₂ , NH-OH, OH, SH,	O, S	H, CH ₃ , F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , CH=CHBr, CH=CHCl, C≡CH, CN, NH ₂ , CH ₂ OH



	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁵	Z	R ⁶	R ⁷
*	CH ₃	OH	N ₃	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CH ₃	OH	N ₃	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH ₃	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CH ₃	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH ₃	OH	C≡CH	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CH ₃	OH	C≡CH	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH ₃	OH	C≡CH	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H

	CH ₃	OH	C≡CH	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CR ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH ₃	OH	CH=CH ₂	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CH ₃	OH	CH=CH ₂	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH ₃	OH	CH=CH ₂	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CH ₃	OH	CH=H ₂	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH-CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH ₃	OH	CN	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CH ₃	OH	CN	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
	CH ₃	OH	CN	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
	CH ₃	OH	CN	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₄ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH ₃	OH	OMe	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CH ₃	OH	OMe	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CH ₃	OH	OMe	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CH ₃	OH	OMe	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H

*	CH ₂ CH ₃	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CH ₂ CH ₃	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CF ₃	OH	N ₃	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CF ₃	OH	N ₃	H	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H
*	CF ₃	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	N	-	H
*	CF ₃	OH	N ₃	NH ₂	NH ₂ , NH-Me, NH-Et, NH-propilo, heterociclo, NH-ciclopropilo, NH-acetilo, NH-ciclobutilo, NH-t-butilo, Azetidina, N,N-Me ₂ , N,N-Et ₂ , F, Cl, Br, I, OH, OMe, OEt, OBn, SH, SMe, SEt, O-acetilo	C	H, F, Cl, Br, I, NO ₂ , CH=CH ₂ , C≡CH, CN, COOH, CONH ₂ , COOMe	H

Ensayos Biológicos

Ensayo de VHB AD38

5

Los materiales necesarios para el ensayo comprenden los siguientes:

La línea celular HepG2-AD38.

10 El medio de cultivo para HepG2-AD38 comprende DMEM - F/12, suero fetal bovino al 10 %, 100 UI/ml / 100 µg/ml de Penicilina/estreptomicina, kanamicina 50 µg/ml, tetraciclina 0,3 µg/ml, y G418 200 µg/ml.

15 El medio de ensayo para HepG2-AD38 comprende DMEM - F/12, suero fetal bovino al 10 %, 100 UI/ml / 100 µg/ml de Penicilina/estreptomicina, kanamicina 50 µg/ml, y 200 µg/ml de G418. Los materiales adicionales comprenden suero salino tamponado con fosfato (PBS), placas de 96 pocillos biorrecubiertas, kit de tejido DNeasy 96 (Qiagen), colector de vacío QIAvac 96, placas de reacción de 96 pocillos Micro amp ópticas (Applied Biosystems), tapas Micro amp ópticas (Applied Biosystems), Taqman Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems), y un detector de secuencia 7700 (Applied Biosystems).

20 Los cebadores y sondas para el ADN de VHB comprenden el cebador directo de 1125 nM (GGA CCC CTG CTC GTG TTA CA), el cebador inverso de 1125 nM (GAG AGA AGT CCA CCA CGA GTC TAG A), y la sonda de 250 nM (FAM-TGT TGA CAA GAA TCC TCA CAA TAC CAC).

Ensayo celular de VHB:

25 Se siembran 5 X 10⁴ células pocillo en 200 µl de medio de cultivo en una placa de 96 pocillos biorrecubierta y se incuba la placa a 37 °C con CO₂ al 5 %. Después de 2 días, se retira cuidadosamente el sobrenadante, se lava la capa de células con 200 µl de PBS y se renueva con 200 µl de medio de ensayo con o sin compuestos de ensayo a 10 µM o en respuesta a la dosis a una proporción 1:3 comenzando a 10 µM (todas las muestras deben ensayarse en duplicado). Se deja crecer las células durante 5 días más. En el día 7, se recogen 180 µl del sobrenadante por pocillo en una parrilla azul (incluida en el kit de tejido DNeasy 96). Se almacena a -80 °C o se procede con la etapa siguiente.

30 Extracción de ADN viral del VHB del sobrenadante celular:

35 Se descongelan las muestras en la parrilla azul. Se prepara una solución de trabajo de Proteinasa K/Tampón ATL (2 ml de Proteinasa K + 18 ml de Tampón ATL) y se transfieren 180 µl de la parte superior del sobrenadante en cada tubo de la parrilla azul. Se sellan adecuadamente los tubos usando las tapas proporcionadas y se mezcla invirtiendo la parrilla arriba y abajo unas cuantas veces. Se centrifuga hasta 3000 rpm para recoger cualquier solución de las tapas. Se

incuba a 55 °C durante 15 minutos. Se centrifuga nuevamente hasta 3000 rpm. Se retiran las tapas con cuidado y se añaden 410 µl de Tampón AL/E a cada muestra. Se sellan los tubos usando tapas nuevas, se agita vigorosamente la parrilla arriba y abajo durante 15 segundos y se centrifuga hasta 3000 rpm. Se pone la placa DNeasy 96 sobre el colector de vacío QIAvac 96. Se transfiere el sobrenadante de la etapa 8 a la placa DNeasy 96. Se aplica vacío durante unos cuantos segundos. Se añaden cuidadosamente 500 µl de tampón AW1 a cada pocillo. Se aplica vacío durante aproximadamente 1 minuto. Se añaden cuidadosamente 500 µl de tampón AW2 a cada pocillo. Se aplica vacío durante aproximadamente 1 minuto, se da un golpe suave a la placa en la pila, se golpea la parte inferior de la placa DNeasy 96 sobre una pila de toallas de papel, se aplica el vacío de nuevo durante 10 minutos. Se calientan 10 ml de Tampón AE durante unos minutos a 70 °C. Se pone la placa DNeasy 96 sobre una parrilla de microtubos RS de elución. Para eluir el ADN, se añaden 100 µl de Tampón AE precalentado a cada pocillo, se aplica el vacío durante 1 minuto.

PCR en tiempo real de VHB:

Se prepara la mezcla de cebadores de VHB + sonda para 200 pocillos (1500 µl en total) que comprende 45 µl de cebador 1 (100 µM), 45 µl de cebador 2 (100 µM), 20 µl de sonda (50 µM), y 1390 µl de agua libre de nucleasas. Se selecciona una placa de reacción óptica de 96 pocillos. Se prepara la mezcla de reacción para 100 pocillos que comprende 1000 µl de Universal PCR Master Mix, 750 µl de mezcla de cebador de VHB + sonda, y 250 µl de agua libre de nucleasas. Se alícuotan 20 µl de la mezcla de reacción por pocillo. Se añaden 5 µl de ADN de VHB de cada muestra. Se cubren los pocillos con tapas ópticas. Se centrifuga durante unos cuantos segundos para forzar a todos los reactivos al fondo y para eliminar las burbujas. Se pone la placa en el detector de secuencias 7700. Se selecciona un indicador para FAM y se ajusta el volumen a 25 µl. Se pone en marcha la máquina y se deja funcionar durante 1 hora y 56 minutos. Se calcula la dCt y la reducción en la carga viral para cada compuesto de ensayo.

Ensayo de replicón de VHC

Se mantuvieron células Huh 7 que contenían ARN de replicón de VHC (células de clon A; Apath, LLC, San Luis, Mo.) en crecimiento exponencial en medio Eagle modificado de Dulbecco (elevado en glucosa) que contenía suero fetal bovino al 10 %, L-glutamina 4 mM y piruvato de sodio 1 mM, aminoácidos no esenciales 1x, y G418 (1.000 µg/ml). Los ensayos antivirales se llevaron a cabo en el mismo medio sin G418. Las células se sembraron en una placa de 96 pocillos a 1.500 células por pocillo, y se añadieron los compuestos de ensayo inmediatamente después de la siembra. Tiempo de incubación de 4 días. Al final de la incubación, se aisló el ARN celular total (kit RNeasy 96; Qiagen). El ARN de replicón y el control interno (reactivos de control TaqMan de ARN; Applied Biosystems) se amplificaron en un protocolo multicanal de RT-PCR en una sola etapa según las recomendaciones del fabricante. Los cebadores y la sonda de VHC se diseñaron con el programa informático Primer Express (Applied Biosystems) y abarcaban secuencias de la región 5' no traducida (UTR) elevadamente conservadas (sentido, 5'-AGCCATGGCGTTAGTA(T)GAGTGT-3', y antisentido, 5'-TTCCG-CAGACCACTATGG-3'; sonda, 5'-FAM-CCTCCAGGACCCCTCCC-TAMRA-3').

Para expresar la eficacia antiviral de un compuesto, el ciclo umbral de RT-PCR del compuesto de ensayo se restó del ciclo umbral medio de RT-PCR del control sin fármaco (ΔC_t HCV). Un ΔC_t de 3,3 es igual a una reducción de 1-log 10 (igual al 90 % de concentración efectiva [CE_{90}]) en niveles de ARN de replicón. También pudo calcularse la citotoxicidad del compuesto de ensayo calculando los valores de ΔC_t ARN. Entonces puede introducirse el parámetro $\Delta \Delta C_t$ de especificidad (ΔC_t VHC - ΔC_t ARN), en el cual los niveles de ARN de VHC se normalizan para los niveles de ARNr y se calibran frente al control sin fármaco.

Actividad de VIH

Exploración de VIH: La exploración primaria de compuestos de PSI se ensaya para actividad antiviral para el VIH a 50 µM. Las células usadas son células P4CCR51uc; son células humanas indicadoras de VIH, que se derivan de células Hela, expresan CD4, CXCR4, CCR5, luciferasa, y un gen beta-gal bajo el control de LTR de VIH-1. Las células P4CCR5 luc se cultivan en DMEM, FBS al 10 %, penicilina, estreptomycin, y G418 a 500 µg/ml. Se emplazan 100 µl de células P4 CCR5-luc a 10.000 células por pocillo en placas de ensayo opacas de 96 pocillos y se incuban durante toda la noche a 37 °C. Al día siguiente, se aspira el medio de las placas y se sustituye por 100 µl de compuesto recién diluido en medio a 2 x 50 µM, en triplicado, durante 4 horas a 37 °C. Entonces se infectó a las células con 100 µl de virus NL43 a 5 ng de p24 por pocillo, en presencia de 2 x 20 µg/ml de DEAE-dextrano durante 40-42 horas. Los controles no infectados, infectados sin fármaco y de AZT están siempre presentes en triplicado en cada placa. Después de la infección se cuantifica la beta-gal usando el kit Galacto-Star de Applied Biosystems usando las instrucciones del fabricante y se mide la luminiscencia usando un aparato Victor de Perkin-Elmer. Los resultados se representan como porcentaje de inhibición en comparación con células no tratadas. Los ensayos se efectúan en de 2 a 3 experimentos independientes.

Titulación del VH de actividad de PSI para determinar la CE_{50} en células P4 CCR-luc.

Se emplazan células P4 CCR5-luc a 10.000 células por pocillo (100 µl) en placas de ensayo opacas de 96 pocillos y se incuban durante toda la noche a 37 °C. Al día siguiente, se aspira el medio de las placas y se reemplaza por 100 µl de

compuesto recién diluido en medio adecuado (DMEM, FBS al 10 %, G418 500 µg/ml, penicilina/estreptomicina) a concentraciones finales 2 x en diluciones de 5 veces, generalmente a partir de 2 x 100 µM a 2 x 0,0032 µM, en triplicado, durante 4 horas a 37 °C. Entonces se infecta a las células con 100 µl de NL43 de tipo silvestre o virus mutante, a de 5 ng a 20 ng de p24 por pocillo, en presencia de 2 x 20 µg/ml de DEAE-dextrano, durante 40-42 horas.

5 Siempre están presentes controles no infectados e infectados sin fármaco en 12plicado en cada placa. Se ensaya un control de AZT en paralelo para cada experimento. Después de la infección, se cuantifica la beta-gal en el lisado de células usando el kit Galacto-Star de Applied Biosystems y se mide la luminiscencia usando un aparato Victor de Perkin-Elmer. La CE₅₀ (concentración efectiva) se calcula usando una hoja de cálculo de Microsoft® Excel® que calcula la concentración necesaria para inhibir el 50 % de la infección. El ensayo se efectúa en al menos 2
10 experimentos independientes.

Toxicidad

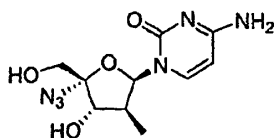
Ensayo de luciferasa

15 Se emplacan células P4 CCR5-luc a 10.000 células por pocillo (100 µl) en placas de ensayo opacas de 96 pocillos y se incuban durante toda la noche a 37 °C. Al día siguiente, se aspira el medio de las placas y se reemplaza por 200 µl de compuesto recién diluido en medio en diluciones de 5 veces de 100 µM a 0,0062 µM. Después de 4 días de incubación a 37 °C, se mide la actividad de luciferasa en el lisado de células usando el kit Bright Glow de Promega y se mide la
20 luminiscencia usando un aparato Victor de Perkin-Elmer.

Ensayos de MTS

Se usan las líneas celulares humanas Huh 5 y HepG2 (hígado), BxPC3 (pancreáticas) y CEM (linfoides) para el
25 ensayo de MTS en placas de 96 pocillos. Los fármacos se diluyen antes de usarse en medio a 2 x 100 µM, 50 µM, 25 µM, 10 µM, 5 µM, 1 µM y se dispensan 50 µl en triplicado en las placas. Los pocillos en la periferia de la placa contienen 100 µl de medio solamente y serán los controles de blanco. Siempre se efectúa un control replicado sin fármaco en cada placa. Se añaden 50 µl de células a la placa, a 2000 células por pocillo para Huh 7, HepG2 y PxPC3, y 5000 células por pocillo para células CEM. No se añaden células en la periferia de la placa. El medio usado para las células Huh 7, HepG2 y BxPC3 es DMEM es FBS al 10 %, y penicilina/estreptomicina, y RPMI con FBS al 10 %, y
30 penicilina/estreptomicina para células CEM. Después de 8 días de incubación a 37 °C, se añaden 20 µl del tinte MTS del kit de ensayo de proliferación celular CellTiter 96 Aqueous One Solution de Promega a cada pocillo y la placa se incuba durante 2 h a 37 °C. Se lee entonces la absorbancia a 490 nm usando el lector de microplacas E1800 de Biotek. La señal se calcula restando la absorbancia medida en los controles en blanco. El valor de CC₅₀ (concentración citotóxica) se determina comparando la señal obtenida con el control de células sin fármacos con el de células tratadas
35 y calculando la concentración de fármaco necesaria para inhibir el 50 % de la señal en los pocillos tratados con fármacos.

* Resultados biológicos



40 Actividad antiviral

% de inhibición a 50 µM de exploración de células P4 para VIH	100,11
CE ₅₀ (µM) de inhibición de VIH en células P4	0,18
-log ₁₀ a 50 µM de exploración de células de clon A para VHC (VHC:Rbz)	{-1,4;-0,59}
CE ₉₀ (µM) de inhibición de VHC en células de clon A	7,85
CE ₉₀ (µM) de inhibición de VHC en células S282T	73,08
CE ₉₀ (µM) de inhibición de VHB	1,62

Citotoxicidad (CC₅₀ µM)

45

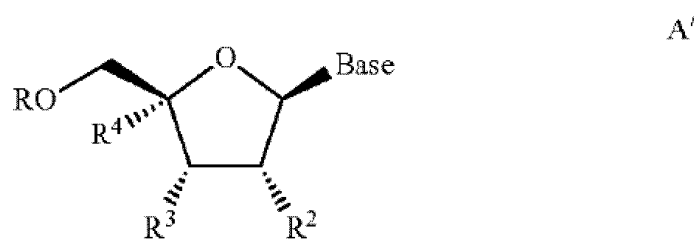
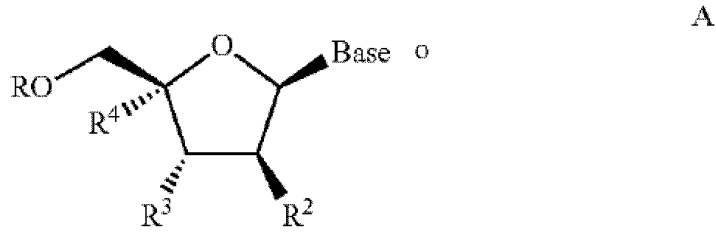
Células P4	>100
CEM	400
BxPC3	400
HepG2	300
PBMC	>100
Huh 7	>100

La presente solicitud reivindica la prioridad a la solicitud de patente provisional de los EE.UU. 60/989.296, presentada el 20 de noviembre de 2007 y la solicitud de patente no provisional de los EE.UU. 12/271.388, presentada el 14 de noviembre de 2008.

50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:



5

en las que para la estructura A o A'

10

(a) R² es independientemente CH₃, CH₂F, CHF₂, CF₃, F, CN, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄ o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con amino o 1 a 3 átomos de flúor;

15

(b) R es H, fosfato, incluyendo 5'-monofosfato, 5', 3'-fosfato cíclico, difosfato o trifosfato, H-fosfonato, acilo, alquilo, incluyendo alquilo C₁₋₈, carboxialquilamino O-sustituido, éster de sulfonato, incluyendo sulfonilo de alquilo o arilalquilo, incluyendo metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido, un lípido, incluyendo un fosfolípido, un L-o D-aminoácido, un hidrato de carbono, un péptido o un colesterol;

20

(c) R³ es independientemente OH, H, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, vinilo, N₃, CN, Cl, Br, F, I, NO₂, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquino C₂₋₄), C(O)O(alqueno C₂₋₄), O(acilo C₁₋₁₀), O(alquilo C₁₋₄), O(alqueno C₂₋₄), SH, S(acilo C₁₋₄), S(alquilo C₁₋₄), S(alquino C₂₋₄), S(alqueno C₂₋₄), SO(acilo C₁₋₄), SO(alquilo C₁₋₄), SO(alquino C₂₋₄), SO(alqueno C₂₋₄), SO₂(acilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquino C₂₋₄), SO₂(alqueno C₂₋₄), OS(O)₂(acilo C₁₋₄), OS(O)₂(alquilo C₁₋₄), OS(O)₂(alqueno C₂₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alqueno C₂₋₄), NH(alquino C₂₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₁₈)₂, en donde alquilo, alquino, alqueno y vinilo están opcionalmente sustituidos con N₃, CN, uno a tres halógenos (Cl, Br, F, I), NO₂, C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquilo C₁₋₄), C(O)O(alquino C₂₋₄), C(O)O(alqueno C₂₋₄), O(acilo C₁₋₄), O(alquilo C₁₋₄), O(alqueno C₂₋₄), SH, S(acilo C₁₋₄), S(alquilo C₁₋₄), S(alquino C₂₋₄), S(alqueno C₂₋₄), SO(acilo C₁₋₄), SO(alquilo C₁₋₄), SO(alquino C₂₋₄), SO(alqueno C₂₋₄), SO₂(acilo C₁₋₄), SO₂(alquilo C₁₋₄), SO₂(alquino C₂₋₄), SO₂(alqueno C₂₋₄), OS(O)₂(acilo C₁₋₄), OS(O)₂(alquilo C₁₋₄), OS(O)₂(alqueno C₂₋₄), NH₂, NH(alquilo C₁₋₄), NH(alqueno C₂₋₄), NH(alquino C₂₋₄), NH(acilo C₁₋₄), N(alquilo C₁₋₄)₂, N(acilo C₁₋₄)₂;

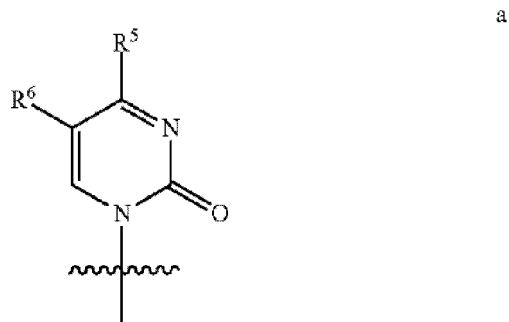
25

(d) R⁴ es independientemente CN, alqueno o alquino;

30

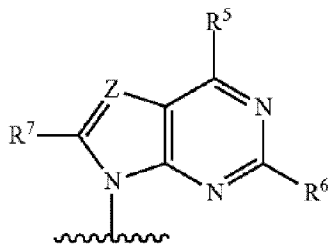
(e) R y R³ pueden formar juntos 5',3'-fosfato cíclico;

(f) La base es una purina o una pirimidina de origen natural o modificadas representada por las siguientes estructuras:



35

b



en las que para a y b,

5

Z es N o CR⁸;

10

R⁵, R⁶ y R⁷ son independientemente H, F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂ (dos R' pueden formar anillos saturados o insaturados, o anillos heterocíclicos saturados o insaturados), alquilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alquenilo inferior de C₂-C₆, alquenilo inferior de C₂-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alquinilo inferior de C₂-C₆, tal como C≡CH, alquinilo inferior de C₂-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alcoxi inferior de C₁-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H o CH=CHCO₂R' en donde R' es un alquilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero sin limitación, un alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido, un alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, un alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquinilo de C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo inferior de C₂-C₆ opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero sin limitación, C(O) alquilo, C(O)(alquilo C₁₋₂₀), C(O)(alquilo C₁₋₁₀) o C(O)(alquilo C₁₋₈), arilo opcionalmente sustituido, alquilariloxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo, alquil-heteroarilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, un alcoxi alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido, un amino alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido, un fluoro alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido;

15

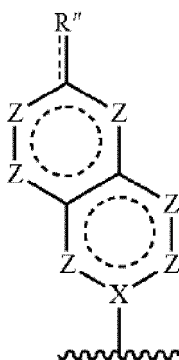
20

R⁸ es independientemente H, halógeno (incluyendo F, Cl, Br, I), OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', NR'₂ (dos R' pueden formar anillos saturados o insaturados, o anillos heterocíclicos saturados o insaturados), NO₂, alquilo de C₁-C₆, alquilo de C₁-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alquenilo inferior de C₂-C₆, alquenilo inferior de C₂-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), alcoxi inferior de C₁-C₆, alcoxi inferior de C₁-C₆ halogenado (F, Cl, Br, I), CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H o CH=CHCO₂R', en donde R' es un alquilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero sin limitación, un alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido, un alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido, un alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido; un alquinilo de C₂-C₆ opcionalmente sustituido, un alquenilo inferior de C₂-C₆ opcionalmente sustituido o acilo opcionalmente sustituido, que incluye, pero sin limitación, C(O) alquilo, C(O)(alquilo C₁₋₂₀), C(O)(alquilo C₁₋₁₀) o C(O)(alquilo C₁₋₈), arilo opcionalmente sustituido, alquil-ariloxi C₁-C₄ opcionalmente sustituido, heteroarilo, alquil-heteroarilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, un alcoxi alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido, un amino alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido, un fluoro alquilo C₁-C₂₀ opcionalmente sustituido; o la base puede seleccionarse entre un grupo de fórmula c

25

30

c



35

en la que para la estructura c,

40

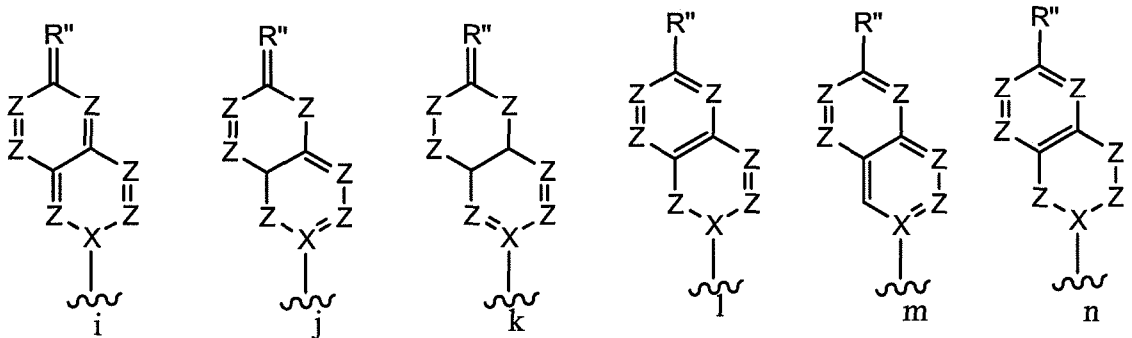
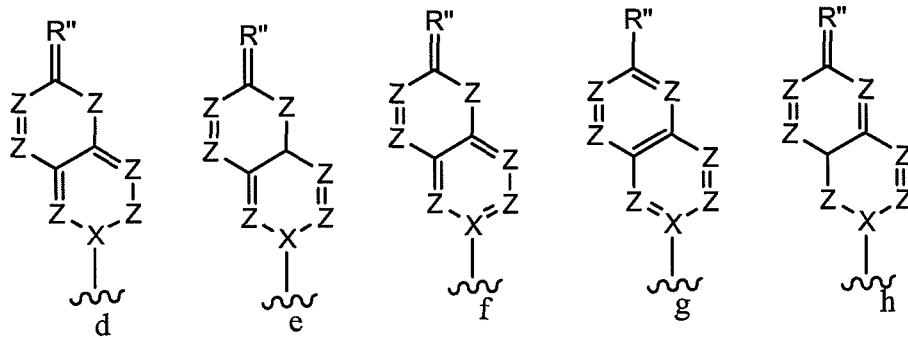
si Z es un participante en un enlace pi (enlace doble), Z se selecciona independientemente entre N o C-G; o, si Z no es un participante en un enlace pi (enlace doble), Z se selecciona independientemente entre O, S, Se, NR, NOR, NNR₂, CO, CS, CNR, SO, S(O)₂, SeO, Se(O)₂ o C(G)₂; cada G se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, OR, SR, NR₂, NROR, N₃, COOR, CN, CONR₂, C(S)NR₂, C(=NR)NR₂ y R; y donde cualesquiera dos Z adyacentes no se seleccionan los dos entre O, S y Se, o no se seleccionan los

dos entre CO, CS, CNNR, SO, S(O)₂, SeO y Se(O)₂;

en donde, si X es un participante en un enlace pi (enlace doble), X es C; o si X no es un participante en un enlace pi (enlace doble), X es CR o N;

5 en donde, si R" es un participante en un enlace pi (enlace doble), R" es O, S, Se, NR, NOR o NNR₂; o si R" no es un participante en un enlace pi (enlace doble), R" es OR, SR, F, Cl, R o SeR; y las líneas discontinuas (---) indican un posible enlace pi o doble;

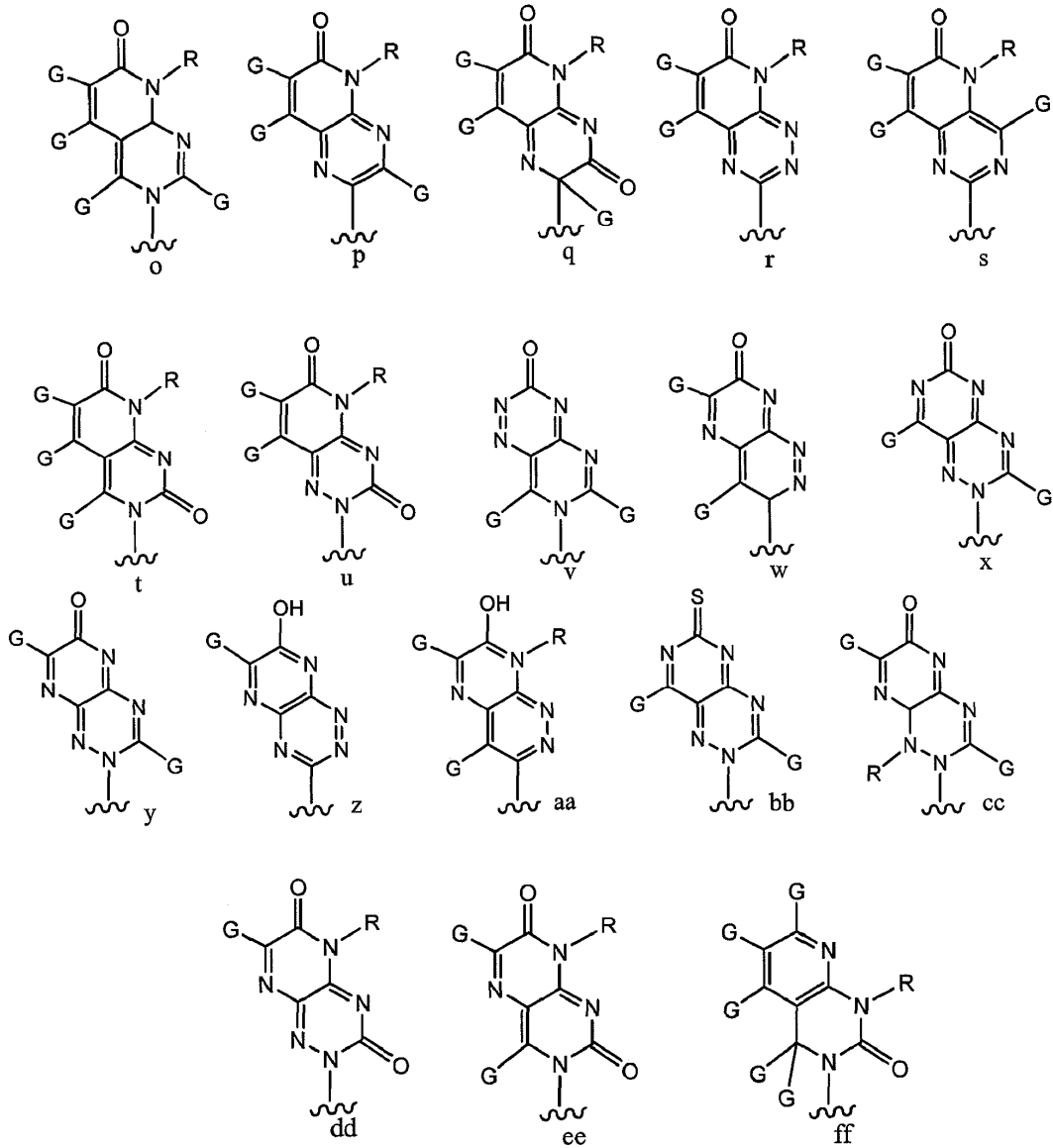
10 cada R se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, CF₃, alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueniilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido y arilalquilo opcionalmente sustituido; o la base puede ser una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en las estructuras d-n



15

en las que Z, X y R" se definen como en la estructura c;

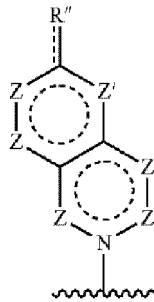
la base puede ser una estructura seleccionada entre el grupo que consiste en las estructuras o-ff



en las que G y R se definen como en la estructura c;
la base puede ser una estructura gg

5

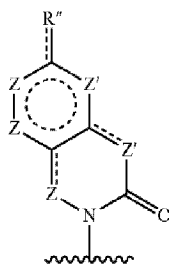
gg



en la que cada Z' es independientemente N (si es un participante en un enlace pi) o NR (si no es un participante en un enlace pi) y R'', R y Z se definen como en la estructura c;
la base pueden ser una estructura hh

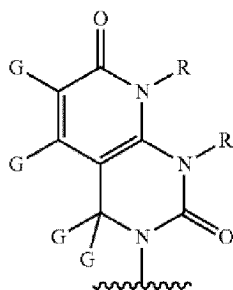
10

hh



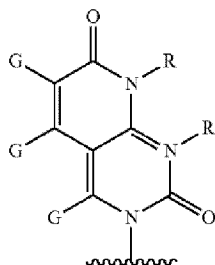
- 5 en la que cada Z' es independientemente N (si es un participante en un enlace pi) o NR (si no es un participante en un enlace pi) y cada Z es independientemente CG (si es un participante en un enlace pi) o >C(G)2 (si no es un participante en un enlace pi), en donde R" y G se definen como en la estructura c; la base puede ser una estructura ii

ii



- 10 en donde R y G se definen como en la estructura c; la base puede ser una estructura jj

jj



- 15 en la que R y G se definen como en la estructura c; o su sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, sal (sal de adición ácida o básica), hidrato, solvato o forma cristalina del mismo.

- 20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que para las estructuras A o A' R⁴ es independientemente CN, vinilo o alquínilo.

- 25 3. Una composición farmacéutica para el tratamiento del VHB, VHC o VIH que incluye una cantidad de tratamiento farmacéuticamente eficaz de un compuesto de las reivindicaciones 1 o 2 en un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto se representa por la fórmula A.

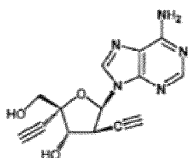
- 30 5. Compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, opcionalmente en combinación con uno o más agentes antivíricos, antibacterianos o antiproliferativos, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de un hospedador infectado con VHB, VHC o VIH.

6. Uso de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de cualquier afección que sea el resultado de una infección por VHB, VHC o VIH, opcionalmente en combinación con uno o más agentes antivíricos, antibacterianos o antiproliferativos.

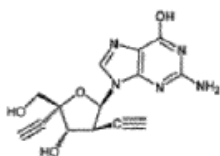
7. Un método de fabricación de un medicamento que comprende combinar un vehículo farmacéuticamente eficaz con un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, opcionalmente en combinación con uno o más agentes antivíricos, antibacterianos o antiproliferativos.

5 8. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el compuesto se selecciona entre los siguientes compuestos:

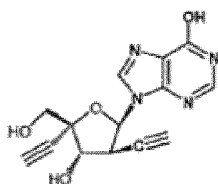
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2,4-dietinil-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol



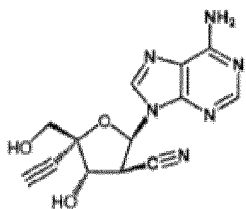
2-amino-9-(2R,3S,4S,5R)-3,5-dietinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-9H-purin-6-ol



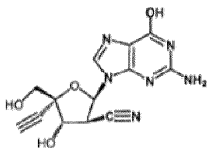
9-((2R,3S,4S,5R)-3,5-dietinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-9H-purin-6-ol



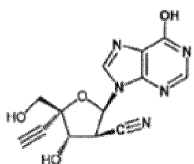
(2R,3S,4S,5R)-2-(6-amino-9H-purin-9-yl)-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-carbonitrilo;



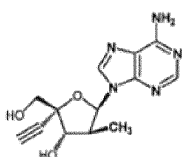
(2R,3S,4S,5R)-2-(2-amino-6-hidroxi-9H-purin-9-yl)-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-carbonitrilo;

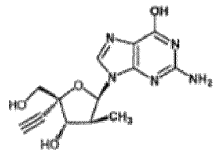


(2R,3S,4S,5R)-5-etinil-4-hidroxi-2-(6-hidroxi-9H-purin-9-yl)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-carbonitrilo;

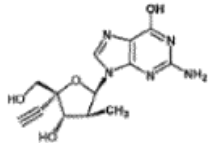


(2R,3S,4S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-etinil-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-3-ol;

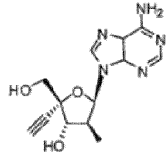




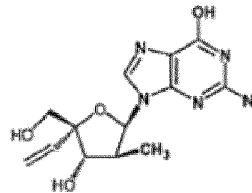
2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)-9H-purin-6-ol;



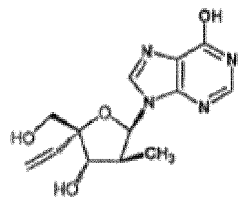
9-((2R,3S,4S,5R)-5-tinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)-9H-purin-6-ol;



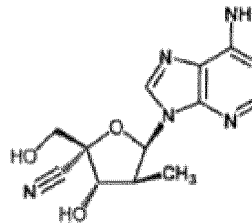
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-(hidroximetil)-4-metil-2-viniltetrahidrofuran-3-ol;



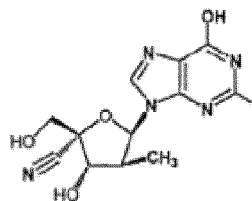
2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metil-5-viniltetrahidrofuran-2-il)-9H-purin-6-ol;



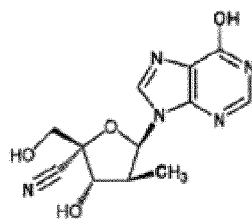
9-((2R,3S,4S,5R)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metil-5-viniltetrahidrofuran-2-il)-9H-purin-6-ol;



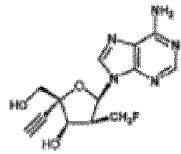
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-2-carbonitrilo;



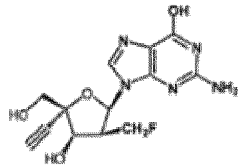
(2R,3S,4S,5R)-5-(2-amino-6-hidroxi-9H-purin-9-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-2-carbonitrilo;



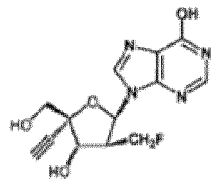
(2R,3S,4S,5R)-3-hidroxi-5-(6-hidroxi-9H-purin-9-il)-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-2-carbonitrilo;



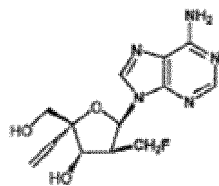
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-ethinil-4-(fluorometil)-2-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-ol;



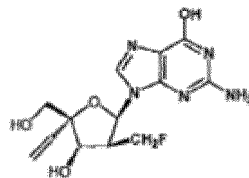
2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-5-ethinil-3-(fluorometil)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-9H-purin-6-ol;



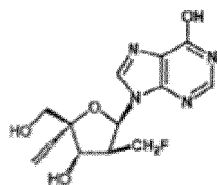
9-((2R,3S,4S,5R)-5-ethinil-3-(fluorometil)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-9H-purin-6-ol;



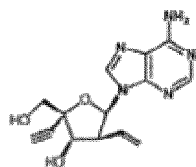
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-4-(fluorometil)-2-(hidroximetil)-2-viniltetrahidrofuran-3-ol;



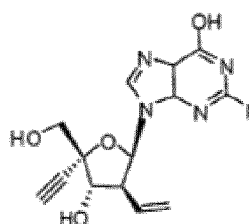
2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-3-(fluorometil)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-5-viniltetrahidrofuran-2-il)-9H-purin-6-ol;



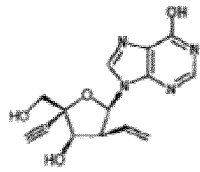
9-((2R,3S,4S,5R)-3-(fluorometil)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-5-viniltetrahidrofuran-2-il)-9H-purin-6-ol;



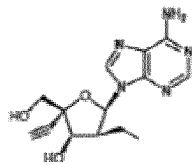
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-yl)-2-ethinil-2-(hidroximetil)-4-viniltetrahidrofuran-3-ol;



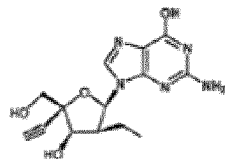
2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-5-ethinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-viniltetrahidrofuran-2-il)-9H-purin-6-ol;



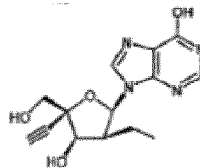
9-((2R,3S,4S,5R)-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-viniltetrahidrofuran-2-il)-9H-purin-6-ol;



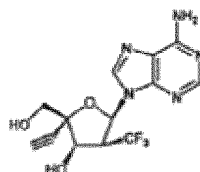
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-4-etil-2-etinil-2-(hidroximetil)trahidrofuran-3-ol ;



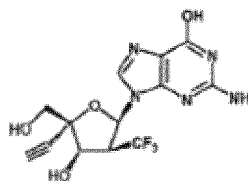
2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-3-etil-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-9H-purin-6-ol;



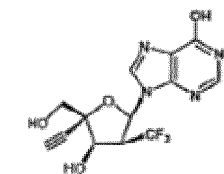
9-((2R,3S,4S,5R)-3-etil-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-9H-purin-6-ol;



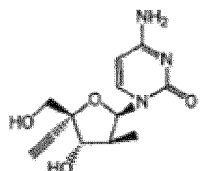
(2R,3S,4S,5R)-5-(6-amino-9H-purin-9-il)-2-etinil-2-(hidroximetil)-4-(trifluorometil)trahidrofuran-3-ol;



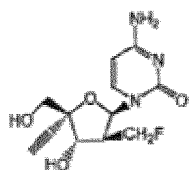
2-amino-9-((2R,3S,4S,5R)-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)trahidrofuran-2-il)-9H-purin-6-ol;



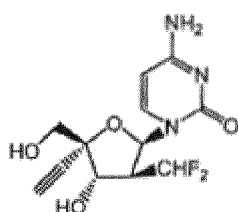
9-((2R,3S,4S,5R)-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)trahidrofuran-2-il)-9H-purin-6-ol;



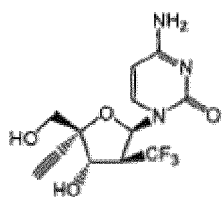
4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2(1H)-ona;



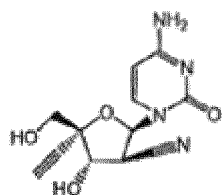
4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-5-etinil-3-(fluoro metil)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2(1H)-ona;



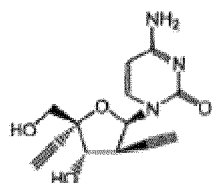
4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-3-(difluorometil)-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2(1H)-ona;



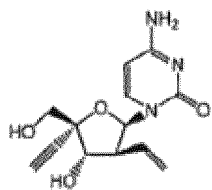
4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2(1H)-ona;



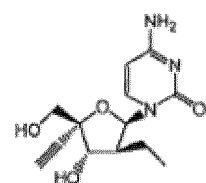
(2R,3S,4S,5R)-2-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-carbonitrilo;



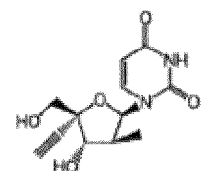
4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-3,5-dietinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2(1H)-ona;



4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-viniltetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2(1H)-ona;

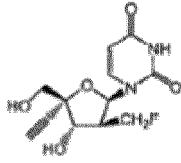


4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-3-etil-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2(1H)-ona;

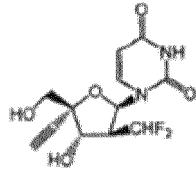


1-((2R,3S,4S,5R)-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-metiltetrahidrofuran-2-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona;

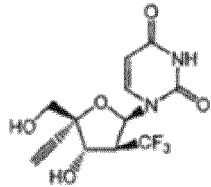
1-((2R,3S,4S,5R)-5-etinil-3-(fluorometil)-4-hidroxi-5-(hidroximetil)trahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;



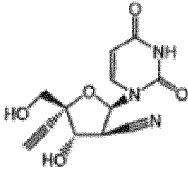
1-((2R,3S,4S,5R)-3-(difluorometil)-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)trahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;



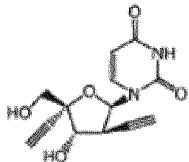
1-((2R,3S,4S,5R)-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;



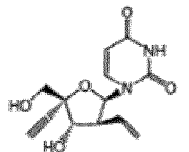
(2R,3S,4S,5R)-2-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-3-carbonitrilo;



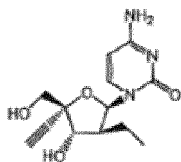
1-((2R,3S,4S,5R)-3,5-dietinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona;



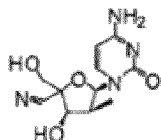
1-((2R,3S,4S,5R)-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)-3-viniltetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2,4(1H,3H)-diona; y



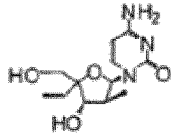
4-amino-1-((2R,3S,4S,5R)-3-etil-5-etinil-4-hidroxi-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2(1H)-ona.



(3S,4S,5R)-5-(4-amino-2-oxopirimidin-1(2H)-il)-3-hidroxi-2-(hidroximetil)-4-metiltetrahidrofuran-2-carbonitrilo;

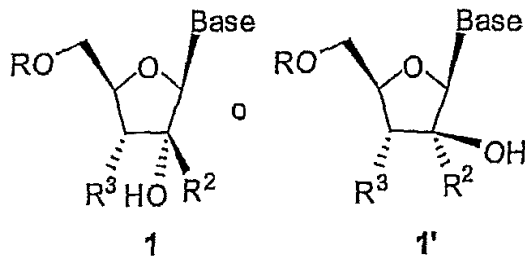


4-amino-1-((2R,3S,4S)-4-hidroxi-5-(hidroxi metil)-3-metil-5-viniltetrahidrofuran-2-il)pirimidina-2(1H)-ona



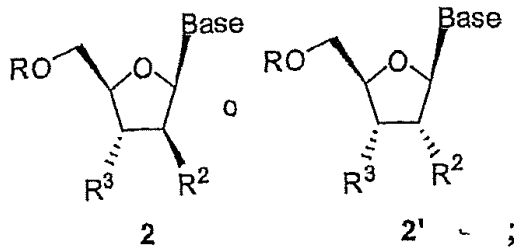
9. Un proceso, que comprende:

(1) desoxigenar la posición 2'-C de un compuesto representado por 1 o 1'



5

para obtener un compuesto representado por 2 o 2'



10

y
(2) derivatizar el compuesto representado por 2 o 2' para obtener un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2.