

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 685 591**

51 Int. Cl.:

C07H 19/06 (2006.01)
C07H 19/10 (2006.01)
C07H 19/11 (2006.01)
C07H 19/16 (2006.01)
C07H 19/20 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61K 31/708 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2014 PCT/US2014/043841**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14209983**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2014 E 14817999 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 3013843**

54 Título: **Nucleósidos, nucleótidos sustituidos y análogos de los mismos**

30 Prioridad:

26.06.2013 US 201361839756 P

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

10.10.2018

73 Titular/es:

**ALIOS BIOPHARMA, INC. (100.0%)
260-E Grand Avenue, 2nd Floor
South San Francisco, CA 94080, US**

72 Inventor/es:

**DYATKINA, NATALIA;
WANG, GUANGYI;
BEIGELMAN, LEONID y
RAJWANSHI, VIVEK, KUMAR**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 685 591 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, nucleótidos sustituidos y análogos de los mismos

Referencia para el Listado de secuencias

5 La presente solicitud se presenta con un Listado de secuencias en formato electrónico. El Listado de secuencias se proporciona como un archivo titulado ALIOS076.txt, creado el 23 de junio de 2014, que tiene un tamaño de aproximadamente 4 kb.

Antecedentes

Campo

10 La presente solicitud se refiere a los campos de la química, la bioquímica y la medicina. Más particularmente, en la presente se divulgan un nucleósido, nucleótidos y análogos de los mismos, composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos, y métodos para sintetizar los mismos. También se divulgan en la presente métodos para mejorar y/o tratar una infección viral por paramixovirus con uno o más nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos.

Descripción

15 Las infecciones virales respiratorias, incluyendo infecciones virales del tracto respiratorio superior e inferior, infecta a y el la principal causa de muerte de millones de personas al año. Las infecciones virales del tracto respiratorio superior implican la nariz, los senos, la faringe y/o la laringe. Las infecciones virales del tracto respiratorio inferior implican el sistema respiratorio por debajo de las cuerdas vocales, incluyendo la tráquea, los bronquios primarios y los pulmones.

20 Los análogos de nucleósidos son una clase de compuestos que se ha observado que ejercen una actividad antiviral tanto *in vitro* como *in vivo*, y, así, han sido objeto de una amplia investigación para el tratamiento de infecciones virales. Habitualmente, los análogos de nucleósidos son compuestos terapéuticamente inactivos que son convertidos por el hospedador o las enzimas virales en sus respectivos antimetabolitos activos, que, a su vez, pueden inhibir polimerasas implicadas en la proliferación viral o celular. La activación se produce mediante una variedad de mecanismos, tales como la adición de uno o más grupos fosfato y, o en combinación con, otros procesos metabólicos.

25 GORE, K.R. Y COLS.: "Influence of 2'-fluoro versus 2'-O-methyl substituent on the sugar puckering of 4'-C-aminomethyluridine", JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 78, 9 de septiembre de 2013 (2013-09-09), páginas 9956-9962 se refiere a la síntesis de 4'-C-aminomethyl-2'-desoxi-2'-fluorouridine.

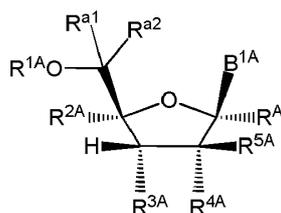
30 PFUNDHELLER, H.M. Y COLS.: "Oligonucleotides containing novel 4'-C- or 3'-C-(aminoalkyl)-branches thymidines", HELVETICA CHIMICA ACTA., vol. 83, 2000, páginas 128-151 se refiere a cuatro nucleósidos ramificados en 3'-C y 4' y a su transformación en las correspondientes unidades estructurales de 3'-O-fosforamídita para la síntesis automática de oligonucleótidos.

35 El documento WO 2012/040124 se refiere a nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos, composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más de los nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos y métodos para sintetizar los mismos.

40 S.-Y. PARK Y COLS.: "Efficacy of Oral Ribavirin in Hematologic Disease Patients with Paramyxovirus Infection: Analytic Strategy Using Propensity Scores", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, vol. 57, no. 2, 1 de febrero de 2013 (2013-02-01), páginas 983-989 se refiere al efecto de ribavirina oral sobre los resultados clínicos de infección por paramixovirus en pacientes con enfermedades hematológicas.

Sumario

45 La protección buscada para esta invención es según se define en las reivindicaciones adjuntas. Según esto, algunas realizaciones divulgadas en la presente se refieren a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



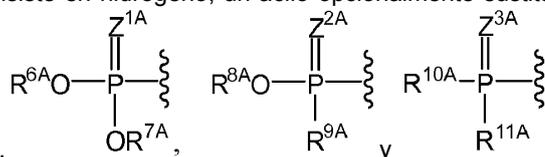
(I)

en la que:

B^{1A} es una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido;

5 R^A es hidrógeno o deuterio;

R^{1A} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un acilo opcionalmente sustituido, un aminoácido



ligado en O opcionalmente sustituido,

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

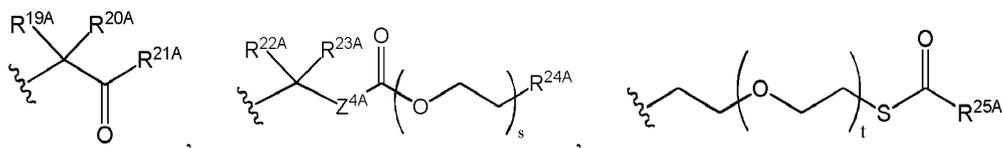
R^{2A} es un azidoalquilo C₁₋₆ o un aminoalquilo C₁₋₆;

10 R^{3A} se selecciona del grupo que consiste en OH, -OC(=O)R^{nA} y un aminoácido ligado en O opcionalmente sustituido;

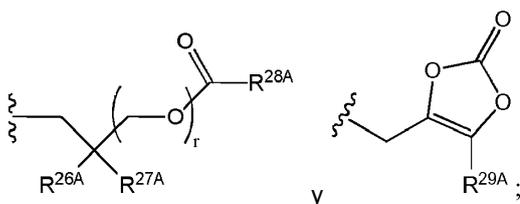
R^{4A} es halógeno;

R^{5A} es hidrógeno o halógeno;

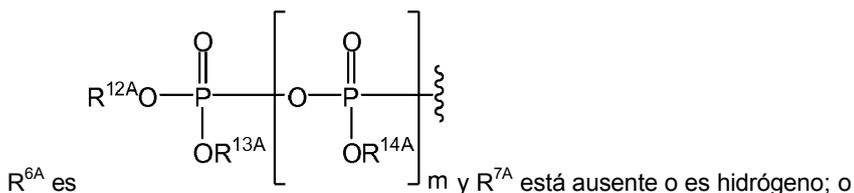
15 R^{6A}, R^{7A} y R^{8A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en ausente, hidrógeno, un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₃₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₃₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido, un ^{*}-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-alquilo(C₁₋₂₄) opcionalmente sustituido, un ^{*}-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-alquenilo(C₁₋₂₄) opcionalmente sustituido,



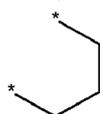
20



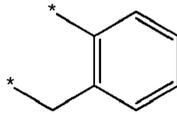
o



R^{6A} y R^{7A} se toman conjuntamente para formar un resto seleccionado del grupo que consiste en un



opcionalmente sustituido y un



opcionalmente sustituido, en donde los oxígenos conectados a R^{6A} y R^{7A} , el fósforo y el resto forman un sistema anular de seis miembros a diez miembros;

5 R^{9A} se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, $NR^{30A}R^{31A}$, un aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido;

10 R^{10A} y R^{11A} son independientemente un aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido;

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

cada R^{15A} , cada R^{16A} , cada R^{17A} y cada R^{18A} son independientemente hidrógeno, un alquilo o alcoxi C_{1-24} opcionalmente sustituido;

15 R^{19A} , R^{20A} , R^{22A} y R^{23A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido;

R^{21A} y R^{24A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un -O-alquilo(C_{1-24}) opcionalmente sustituido, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo -O-monocíclico opcionalmente sustituido;

20 R^{25A} y R^{29A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido;

R^{26A} y R^{27A} son independientemente $-C\equiv N$ o un sustituyente opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en organilcarbonilo C_{2-8} , alcoxicarbonilo C_{2-8} y organilaminocarbonilo C_{2-8} ;

25 R^{28A} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^{30A} y R^{31A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido;

30 R^{nA} es un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido;

m y t son independientemente 0 o 1;

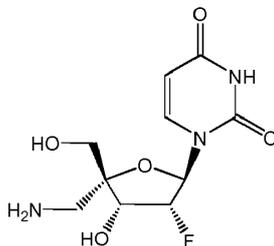
p y q se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 1, 2 y 3;

r es 1 o 2;

s es 0, 1, 2 o 3; y

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

el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, no puede ser



5 Algunas realizaciones divulgadas en la presente se refieren a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable, o combinaciones de los mismos.

10 Algunas realizaciones divulgadas en la presente se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la mejora o el tratamiento de una infección viral por paramixovirus.

15 Algunas realizaciones divulgadas en la presente se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la inhibición de la replicación de un paramixovirus.

20 También se divulgan en la presente métodos para mejorar y/o tratar una infección viral por paramixovirus que puede incluir administrar a un sujeto que sufra la infección viral por paramixovirus una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. También se describe en la presente el uso de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o tratar una infección viral por paramixovirus. También se describen en la presente compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que se pueden usar para mejorar y/o tratar una infección viral por paramixovirus. También se divulgan en la presente métodos para mejorar y/o tratar una infección viral por paramixovirus que pueden incluir poner en contacto una célula infectada con el paramixovirus con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. También se divulgan en la presente métodos para inhibir la replicación de un paramixovirus que pueden incluir poner en contacto una infección celular con el paramixovirus con una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 También se divulgan en la presente métodos para mejorar y/o tratar una infección viral por paramixovirus que pueden incluir administrar a un sujeto que sufra la infección viral una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente, en combinación con uno o más agentes descritos en la presente. También se divulgan en la presente métodos para mejorar y/o tratar una infección viral por paramixovirus que pueden incluir poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente, en combinación con uno o más agentes descritos en la presente.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra agentes anti-RSV ejemplares.

45 Descripción detallada

La familia *Paramyxoviridae* es una familia de virus de ARN monocatenarios. Varios géneros de la familia *paramyxoviridae* incluyen respirovirus, rubulavirus, neumovirus y metaneumovirus. Estos virus se pueden transmitir de persona a persona a través de contacto directo o próximo con gotículas respiratorias contaminadas o fómites.

El virus sincitial respiratorio (RSV) es una especie de neumovirus y un virus de ARN monocatenario negativo. El RSV puede provocar infecciones respiratorias, y puede estar asociado con bronquiolitis y neumonía. Síntomas de una infección por RSV incluyen tos, estornudos, secreción nasal, fiebre, disminución del apetito, dolor de garganta, dolor de cabeza y sibilancias. El RSV es la causa más común de bronquiolitis y neumonía en niños de menos de un año en el mundo, y puede ser la causa de traqueobronquitis en niños más mayores y adultos. En los Estados Unidos, entre 75.000 y 125.000 lactantes son hospitalizados cada año con RSV. Entre los adultos mayores de 65 años, una estimación de 14.000 muertes y 177.000 hospitalizaciones se ha atribuido al RSV.

Actualmente, las opciones de tratamiento de personas infectadas con RSV son limitadas. Los antibióticos, prescritos habitualmente para tratar infecciones bacterianas, y la medicación de venta libre no son eficaces para tratar el RSV y solamente pueden ayudar a aliviar algunos de los síntomas. En casos graves, se puede prescribir un broncodilatador nebulizado, tal como albuterol, para aliviar algunos de los síntomas, tales como las sibilancias. RespiGam® (RSV-IGIV, MedImmune, aprobado para niños de alto riesgo de menos de 24 meses) y Synagis® (palivizumab, MedImmune, aprobado para niños de alto riesgo de menos de 24 meses) han sido aprobados para uso profiláctico contra RSV, y Virzole® (ribavirina por aerosol, ICN pharmaceuticals) han sido aprobados para el tratamiento del RSV.

Típicamente, los virus de parainfluenza son virus de ARN de sentido negativo. Especies de respirovirus incluyen virus de parainfluenza humana 1 y 3; y especies de rubulavirus incluyen los virus de parainfluenza humana 2 y 4. El virus de parainfluenza humana incluye cuatro tipos de serotipos (HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 y HPIV-4), y el virus de parainfluenza humana 4 (HPIV-4) incluyen dos subgrupos antigénicos, A y B. Los virus de parainfluenza humana pueden provocar infecciones del tracto respiratorio superior e inferior. El virus de parainfluenza humana 1 (HPIV-1) y el virus de parainfluenza humana 2 (HPIV-2) pueden estar asociados con la laringotraqueobronquitis ("crup"); el virus de parainfluenza humana 3 (HPIV-3) puede estar asociado con la bronquiolitis y la neumonía. Según the Centers of Disease Control and Prevention (CDC), no existen vacunas contra los virus de parainfluenza humana.

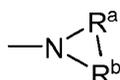
Una especie de metaneumovirus es el metaneumovirus humano. El metaneumovirus humano es un virus de ARN monocatenario negativo. El metaneumovirus humano puede provocar infecciones del tracto respiratorio, tales como infecciones del tracto respiratorio superior e inferior en el ser humano, por ejemplo niños pequeños.

Las infecciones respiratorias incluyen resfriados, laringotraqueobronquitis, neumonía, bronquitis y bronquiolitis. Los síntomas pueden incluir tos, secreción nasal, congestión nasal, dolor de garganta, fiebre, dificultad respiratoria, respiración anormalmente rápida, sibilancias vómitos, diarrea e infecciones de oído.

Definiciones

A menos que se defina otra cosa, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que es entendido comúnmente por un experto normal en la especialidad. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones mencionadas en la presente se incorporan mediante referencia en su totalidad a menos que se indique otra cosa. En caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término en la presente, prevalecen las de esta sección a menos que se indique otra cosa.

Según se usa en la presente, cualesquiera grupo o grupos "R" tales como, sin limitación, R^{1A} , R^{2A} , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{8A} , R^{9A} , R^{10A} , R^{11A} , R^{12A} , R^{13A} , R^{14A} , R^{15A} , R^{16A} , R^{17A} , R^{18A} , R^{19A} , R^{20A} , R^{21A} , R^{22A} , R^{23A} , R^{24A} , R^{25A} , R^{26A} , R^{27A} , R^{28A} , R^{29A} , R^{30A} , R^{31A} , R^{32A} , R^{33A} , R^{34A} , R^{35A} , R^{36A} , R^{37A} y R^{38A} , representan sustituyentes que pueden estar ligados al átomo indicado. Un grupo R puede estar sustituido o no sustituido. Si se describe que dos grupos "R" se "toman conjuntamente", los grupos R y los átomos a los que están ligados pueden formar un cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Por ejemplo, sin limitación, si se indica que R^a y R^b de un grupo NR^aR^b se "toman conjuntamente", significa que están unidos covalentemente entre sí para formar un anillo:



Además, si se describe que dos grupos "R" se "toman conjuntamente" con el átomo o los átomos a los que están ligados para formar un anillo como una alternativa, los grupos R no se limitan a las variables o los sustituyentes definidos previamente.

Siempre que se describa que un grupo está "opcionalmente sustituido", ese grupo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. Asimismo, cuando se describe que un grupo "no está sustituido o está sustituido", si está sustituido, el sustituyente o los sustituyentes se pueden seleccionar de uno o más de los sustituyentes indicados. Si no se indican sustituyentes, se entiende que el grupo "opcionalmente sustituido" o "sustituido" indicado puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individualmente e independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), heterocicilil(alquilo), hidroxil, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo,

N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, azido, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido.

5 Según se usa en la presente, "C_a a C_b" en el que "a" y "b" son números enteros se refiere al número de átomos de carbono en un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, o el número de átomos de carbono en el anillo de un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heteroalícililo. Esto es, el alquilo, alquenilo, alquinilo, el anillo o los anillos del cicloalquilo, el anillo o los anillos del cicloalquenilo, el anillo o los anillos del arilo, el anillo o los anillos del heteroarilo o el anillo o los anillos del heterocíclico pueden contener de "a" a "b", inclusive, átomos de carbono. Así,
10 ,por ejemplo, un grupo "alquilo C₁ a C₄" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, esto es, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- y (CH₃)₃C-. Si no se indican "a" y "b" con respecto a un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterocíclico, se ha de suponer el intervalo más amplio descrito en estas definiciones.

15 Según se usa en la presente, "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que comprende un grupo hidrocarbonado totalmente saturado (sin dobles ni triples enlaces). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (siembre que aparezca en la presente, un intervalo numérico tal como "de 1 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; p. ej., de "1 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la presencia del término "alquilo" en el que no se indica ningún intervalo numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo también podría sea un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos se puede indicar como "alquilo C₁-C₄" o denominaciones similares. A modo de ejemplo
20 solamente, "alquilo C₁-C₄" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena alquílica, es decir, la cadena alquílica se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo. Grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo y hexilo. El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido.

30 Según se usa en la presente, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más dobles enlaces. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen alenilo, vinilmetilo y etenilo. Un grupo alquenilo puede no estar sustituido o estar sustituido.

35 Según se usa en la presente, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más triples enlaces. Ejemplos de alquinilos incluyen etinilo y propinilo. Un grupo alquinilo puede no estar sustituido o estar sustituido.

40 Según se usa en la presente, "cicloalquilo" se refiere a un sistema anular hidrocarbonados mono- o multicíclico completamente saturado (sin dobles o triples enlaces). Cuando esté compuesto por dos o más anillos, los anillos pueden estar ligados entre sí de un modo condensado. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 10 átomos en el anillo o los anillos o de 3 a 8 átomos en el anillo o los anillos. Un grupo cicloalquilo puede no estar sustituido o estar sustituido. Grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero de ningún modo se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

45 Según se usa en la presente, "cicloalquenilo" se refiere a un sistema anular hidrocarbonado mono- o multicíclico que contiene uno o más dobles enlaces en al menos un anillo; aunque, si hay más de uno, los dobles enlaces no pueden formar un sistema de electrones pi completamente deslocalizado a través de todos los anillos (de otro modo, el grupo sería "arilo", según se define anteriormente). Cuando esté compuesto por dos o más anillos, los anillos pueden estar conectados entre sí de un modo condensado. Un cicloalquenilo puede contener de 3 a 10 átomos en el anillo o los anillos o de 3 a 8 átomos en el anillo o los anillos. Un grupo cicloalquenilo pueden no estar sustituido o estar sustituido.
50

Según se usa en la presente, "arilo" se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico carbocíclico (todo carbono) (incluyendo sistemas condensados en los que dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de electrones pi completamente deslocalizado a través de todos lo anillos. El número de átomos de carbono en el grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo arilo C₆-C₁₄, un grupo arilo C₆-C₁₀ o un grupo arilo C₆. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido.
55

60 Según se usa en la presente, "heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico (un sistema anular con un sistema de electrones pi completamente deslocalizado) que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, de 1 a 5 heteroátomos), que es un elemento distinto al carbono, incluyendo, pero no limitado a, nitrógeno, oxígeno y azufre. El número de átomos en el anillo o los anillos de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener de 4 a 14 átomos en el anillo o los anillos, de 5 a 10 átomos en el anillo o los anillos o de 5 a 6 átomos en el anillo o los anillos. Por otra parte, el término "heteroarilo" incluye sistemas de anillos condensados en los que dos anillos, tales como al menos un anillo arílico y al menos un anillo
65

heteroarílico, o al menos dos anillos heteroarílicos, comparten al menos un enlace químico. Ejemplos de anillos heteroarílico incluyen, pero no se limitan a, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalacina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, bencimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridacina, pirimidina, piracina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina y triacina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

Según se usa en la presente, "heterociclilo" o "heteroalíciclilo" se refiere a un sistema anular monocíclico, bicíclico y tricíclico de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, hasta 18 miembros en el que los átomos de carbono junto con de 1 a 5 heteroátomos constituyen dicho sistema anular. Sin embargo, un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados situados de tal modo que un sistema de electrones pi completamente deslocalizado no se presente a través de todos los anillos. El heteroátomo o los heteroátomos son un elemento distinto al carbono incluyendo, pero no limitado a, oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede contener además una o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo, a fin de hacer que la definición incluya sistemas oxo y sistemas tio tales como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando estén compuestos por dos o más anillos, los anillos pueden estar ligados entre sí de un modo condensado. Adicionalmente, cualesquiera nitrógenos en un heterociclilo o un heteroalíciclilo pueden estar cuaternizados. Los grupos heterociclilo o heteroalícíclicos pueden estar no sustituidos o sustituidos. Ejemplos de estos grupos "heterociclilo" o "heteroalíciclilo" incluyen, pero no se limitan a, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiína, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, 1,4-oxatiano, tetrahydro-1,4-tiacina, 2H-1,2-oxacina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperacina, hidantoína, dihidrouracilo, trioxano, hexahidro-1,3,5-triacina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, *N*-óxido de piperidina, piperidina, piperacina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidinona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidrotiopirano, tiamorfolina, sulfóxido de tiamorfolina, tiamorfolinsulfona y sus análogos benzocondensados (p. ej., bencimidazolidinona, tetrahydroquinolina y 3,4-metilendioxfenilo).

Según se usa en la presente, "aralquilo" y "aril(alquilo)" se refieren a un grupo arilo conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El grupo alquileo inferior y arilo de un aralquilo puede estar sustituido o no sustituido. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-fenil(alquilo), 3-fenil(alquilo) y naftil(alquilo).

Según se usa en la presente, "heteroaralquilo" y "heteroaril(alquilo)" se refieren a un grupo heteroarilo conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El grupo alquileo inferior y heteroarilo del heteroaralquilo puede estar sustituido o no sustituido. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 2-tienil(alquilo), 3-tienil(alquilo), furil(alquilo), tienil(alquilo), pirrolil(alquilo), piridil(alquilo), isoxazolil(alquilo), imidazolil(alquilo) y sus análogos benzocondensados.

Un "heteroalícicilil(alquilo)" y "heterocicilil(alquilo)" se refieren a un grupo heterocíclico o heteroalícíclico conectado, como un sustituyente, a través de un grupo alquileo inferior. El grupo alquileo inferior y heterociclilo de un heteroalícicilil(alquilo) puede estar sustituido o no sustituido. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, tetrahydro-2H-pirán-4-il(metilo), piperidin-4-il(etilo), piperidin-4-il(propilo), tetrahydro-2H-tiopirán-4-il(metilo) y 1,3-tiacinan-4-il(metilo).

Los "grupos alquileo inferior" son grupos de ligazón $-CH_2-$ de cadena lineal, que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares a través de sus átomos de carbono terminales. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$) y butileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). Un grupo alquileo inferior se puede sustituir al reemplazar uno o más hidrógenos del grupo alquileo inferior por un sustituyente o sustituyentes listados bajo la definición de "sustituido".

Según se usa en la presente, "alcoxi" se refiere a la fórmula $-OR$ en la que R es un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo) se define en la presente. Una lista no limitativa de alcoxis son metoxi, etoxi, *n*-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), *n*-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, fenoxi y benzoxi. Un alcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

Según se usa en la presente, "acilo" se refiere a un hidrógeno, un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo) conectados, como sustituyentes, a través de un grupo carbonilo. Ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo y acrilo. Un acilo puede estar sustituido o no sustituido.

Según se usa en la presente, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por un grupo hidroxilo. Grupos hidroxialquilo ejemplares incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 2,2-dihidroxietilo. Un hidroxialquilo puede estar sustituido o no sustituido.

Según se usa en la presente, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno (p. ej., monohaloalquilo, dihaloalquilo y trihaloalquilo). Estos grupos

incluyen, pero no se limitan a, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-2-fluorometilo y 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o no sustituido.

5 Según se usa en la presente, "haloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplazan por un halógeno (p. ej., monohaloalcoxi, dihaloalcoxi y trihaloalcoxi). Estos grupos incluyen, pero no se limitan a, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-cloro-2-fluorometoxi y 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede estar sustituido o no sustituido.

10 Un grupo "sulfenilo" se refiere a un grupo "-SR" en el que R puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un sulfenilo puede estar sustituido o no sustituido.

15 Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo "-S(=O)-R" en el que R puede ser igual que el definido con respecto al sulfenilo. Un sulfinilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo "SO₂R" en el que R puede ser igual que el definido con respecto al sulfenilo. Un sulfonilo puede estar sustituido o no sustituido.

20 Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo "RC(=O)O-" en el que R puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo), según se definen en la presente. Un O-carboxi puede estar sustituido o no sustituido.

25 Los términos "éster" y "C-carboxi" se refieren a un grupo "-C(=O)OR" en el que R puede ser igual que el definido con respecto al O-carboxi. Un éster y C-carboxi puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo "-C(=S)R" en el que R puede ser igual que el definido con respecto al O-carboxi. Un tiocarbonilo puede estar sustituido o no sustituido.

30 Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo "X₃CSO₂-" en el que cada X es un halógeno.

Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo "X₃CS(O)₂N(R_A)-" en el que cada X es un halógeno y R_A hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo).

35 El término "amino", según se usa en la presente, se refiere a un grupo -NH₂.

Según se usa en la presente, el término "hidroxi" se refiere a un grupo -OH.

40 Un grupo "ciano" se refiere a un grupo "-CN".

El término "azido", según se usa en la presente, se refiere a un grupo -N₃.

Un grupo "isocianato" se refiere a un grupo "-NCO".

45 Un grupo "tiocianato" se refiere a un grupo "-CNS".

Un grupo "isotiocianato" se refiere a un grupo "-NCS".

50 Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo C=O.

Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo "-SO₂N(R_AR_B)" en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un S-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

55 Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo "RSO₂N(R_A)-" en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-sulfonamido puede estar sustituido o no sustituido.

60 Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo "-OC(=O)N(R_AR_B)" en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un O-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

65 Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo "ROC(=O)N(R_A)-" en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-carbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $\text{-OC(=S)-N(R}_A\text{R}_B\text{)}$ " en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un O-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

5 Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo " $\text{ROC(=S)N(R}_A\text{)-}$ " en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-tiocarbamilo puede estar sustituido o no sustituido.

10 Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo " $\text{-C(=O)N(R}_A\text{R}_B\text{)}$ " en el que R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). A C-amido puede estar sustituido o no sustituido.

15 Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo " $\text{RC(=O)N(R}_A\text{)-}$ " en el que R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo) o heterocicilil(alquilo). Un N-amido puede estar sustituido o no sustituido.

El término "átomo de halógeno" o "halógeno", según se usa en la presente, significa uno cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, tales como flúor, cloro, bromo y yodo.

20 Cuando no se especifiquen los números de sustituyentes (p. ej. haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más de halógenos iguales o diferentes. Como otro ejemplo, "alcoxi(C₁-C₃)-fenilo" puede incluir o más grupos alcoxi iguales o diferentes que contienen uno, dos o tres átomos.

25 Según se usan en la presente, las abreviaturas para cualesquiera grupos protectores, aminoácidos y otros compuestos están, a menos que se indique otra cosa, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas o la IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature (Véase Biochem. 11:942-944 (1972)).

30 El término "nucleósido" se usa en la presente en su sentido normal según se entiende por los expertos en la especialidad y se refiere a un compuesto formado por un resto pentosa o un resto pentosa modificado opcionalmente sustituido ligado a una base heterocíclica o tautómero de la misma a través de un enlace N-glicosídico, tal como ligado a través de la posición 9 de una base purínica o la posición 1 de una base pirimidínica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, un ribonucleósido que comprende un resto de ribosa y un desoxirribonucleósido que comprende un resto de desoxirribosa. Un resto pentosa modificado es un resto pentosa en el que un átomo de oxígeno se ha reemplazado por un carbono y/o un carbono se ha reemplazado por un átomo de azufre u oxígeno. Un "nucleósido" es un monómero que puede tener una base y/o un resto sacárico sustituidos. Adicionalmente, un nucleósido se puede incorporar en polímeros y oligómeros de ADN y/o ARN mayores. En algunos casos, el nucleósido puede ser un fármaco análogo de nucleósido.

40 El término "nucleótido", según se usa en la presente en su sentido normal según se entiende por los expertos en la especialidad y se refiere a un nucleósido que tiene un éster de fosfato unido al resto pentosa, por ejemplo, en la posición 5'.

45 Según se usa en la presente, el término "base heterocíclica" se refiere a un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido que puede estar ligado a un resto pentosa o un resto pentosa modificado opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, la base heterocíclica se puede seleccionar de una base purínica opcionalmente sustituida una base pirimidínica opcionalmente sustituida y una base triazólica opcionalmente sustituida (por ejemplo, un 1,2,4-triazol). El término "base purínica" se usa en la presente en su sentido normal según se entiende por los expertos en la especialidad e incluye sus tautómeros. De forma similar, el término "base pirimidínica" se usa en la presente en su sentido normal según se entiende por los expertos en la especialidad e incluye sus tautómeros. Una lista no limitativa de bases purínicas opcionalmente sustituidas incluye purina, adenina, guanina, hipoxantina, xantina, aloxantina, 7-alquilguanina (p. ej. 7-metilguanina), teobromina, cafeína, ácido úrico e isoguanina. Ejemplos de bases pirimidínicas incluyen, pero no se limitan a, citosina, timina, uracilo, 5,6-dihidrouracilo y 5-alquilcitosina (p. ej., 5-metilcitosina). Un ejemplo de una base triazólica opcionalmente sustituida es 1,2,4-triazol-3-carboxamida. Otros ejemplos no limitativos de bases heterocíclicas incluyen diaminopurina, 8-oxo-N⁶-alquiladenina (p. ej., 8-oxo-N⁶-metiladenina), 7-desazaxantina, 7-desazaguanina, 7-desazaadenina, N⁴,N⁴-etanocitosina, N⁶,N⁶-etano-2,6-diaminopurina, 5-halouracilo (p. ej., 5-fluorouracilo y 5-bromouracilo), pseudoisocitosina, isocitosina, isoguanina y otras bases heterocíclicas descritas en las Patentes de EE. UU. N° 5.432.272 y 7.125.855, que se incorporan en la presente mediante referencia con el propósito limitado de divulgar bases heterocíclicas adicionales. En algunas realizaciones, una base heterocíclica puede estar opcionalmente sustituida con una amina o un grupo o grupos protectores de enol.

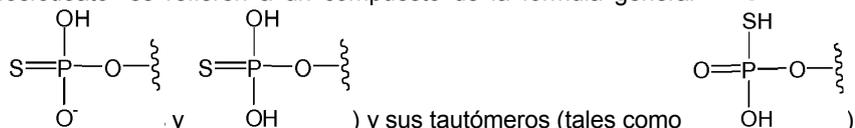
60 El término "aminoácido ligado en -N" se refiere a un aminoácido que está enlazado al resto indicado a través un grupo amino o amino monosustituido de la cadena principal. Cuando el aminoácido esté enlazado en un aminoácido ligado en -N, uno de los hidrógenos que es parte del grupo amino o amino monosustituido de la cadena principal no está presente y el aminoácido está enlazado a través del nitrógeno. Los aminoácidos ligados en N pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "derivado de éster de aminoácido ligado en -N" se refiere a un aminoácido en el que un grupo ácido carboxílico de la cadena principal se ha convertido en un grupo éster. En algunas realizaciones, el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-. Una lista no limitativa de grupos éster incluye versiones sustituidas y no sustituidas de los siguientes: metil-O-C(=O)-, etil-O-C(=O)-, n-propil-O-C(=O)-, isopropil-O-C(=O)-, n-butil-O-C(=O)-, isobutil-O-C(=O)-, terc-butil-O-C(=O)-, neopentil-O-C(=O)-, ciclopropil-O-C(=O)-, ciclobutil-O-C(=O)-, ciclopentil-O-C(=O)-, ciclohexil-O-C(=O)-, fenil-O-C(=O)-, bencil-O-C(=O)- y naftil-O-C(=O)-. Los derivados de éster de aminoácido ligados en N pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "aminoácido ligado en -O" se refiere a un aminoácido que está enlazado al resto indicado a través del hidrógeno de su grupo ácido carboxílico de la cadena principal. Cuando el aminoácido esté enlazado en un aminoácido ligado en -O, el hidrógeno que es parte del hidrógeno de su grupo ácido carboxílico de la cadena principal no está presente y el aminoácido está enlazado a través del oxígeno. Los aminoácidos ligados en O pueden estar sustituidos o no sustituidos.

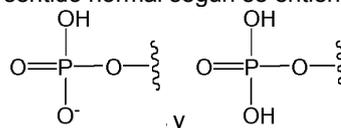
Según se usa en la presente, el término "aminoácido" se refiere a cualquier aminoácido (aminoácidos tanto estándar como no estándar), incluyendo, pero no limitados a, α -aminoácidos, β -aminoácidos, γ -aminoácidos y δ -aminoácidos. Ejemplos de aminoácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Ejemplos adicionales de aminoácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina.

Los términos "fosforotioato" y "fosfotioato" se refieren a un compuesto de la fórmula general



formas protonadas (por ejemplo,) y sus tautómeros (tales como).

Según se usa en la presente, el término "fosfato" se usa en su sentido normal según se entiende por los expertos en



la especialidad e incluye sus formas protonadas (por ejemplo,). Según se usa en la presente, los términos "monofosfato", "difosfato" y "trifosfato" se usan en su sentido normal según se entiende por los expertos en la especialidad e incluyen formas protonadas.

Los términos "grupo protector" y "grupos protectores", según se usan en la presente, se refieren a cualquier átomo o grupo de átomos que se añade a una molécula a fin de prevenir que grupos existentes de la molécula sufran reacciones químicas no deseadas. Ejemplos de restos de grupo protector se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, y en J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press, 1973, ambas de las cuales se incorporan en la presente mediante referencia con el propósito limitado de divulgar grupos protectores adecuados. El grupo protector se puede elegir de tal modo que sean estables a ciertas condiciones de reacción y se retiren fácilmente en una fase conveniente usando una metodología conocida de la especialidad. Una lista no limitativa de grupos protectores incluye bencilo; bencilo sustituido; alquilcarbonilos y alcóxicarbonilos (p. ej., t-butoxicarbonilo (BOC), acetilo o isobutirilo); arilalquilcarbonilos y arilalcóxicarbonilos (p. ej., benciloxycarbonilo); éter metílico sustituido (p. ej. metoximetil-éter); éter etílico sustituido; un éter bencilico sustituido; éter tetrahidropiranílico; sililos (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, tri-iso-propilsililoximetilo, [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo o t-butildifenilsililo); ésteres (p. ej. éster de benzoato); carbonatos (p. ej. carbonato de metoximetilo); sulfonatos (p. ej. tosilato o mesilato); cetal acíclico (p. ej. dimetilacetal); cetales cíclicos (p. ej., 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, y los descritos en la presente); acetal acíclico; acetal cíclico (p. ej., los descritos en la presente); hemiacetal acíclico; hemiacetal cíclico; ditiocetales cíclicos (p. ej., 1,3-ditiano o 1,3-ditilano); ortoésteres (p. ej., los descritos en la presente) y grupos triarilmetilo (p. ej., tritilo; monometoxitritilo (MMTr); 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr); 4,4',4''-trimetoxitritilo (TMTr); y los descritos en la presente).

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no provoca irritación significativa a un organismo al que se administra y no suprime la actividad biológica ni las propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, la sal es una sal por adición de ácido del compuesto. Se pueden obtener sales farmacéuticas al hacer reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos tales como ácido halohídrico (p. ej., ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. También se pueden obtener

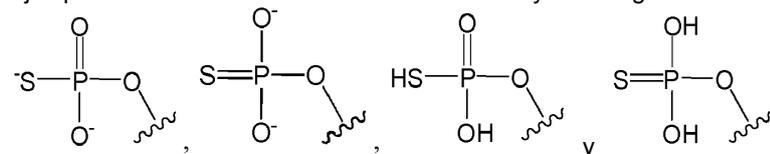
sales farmacéuticas al hacer reaccionar un compuesto con un ácido orgánico tal como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo ácido fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, salicílico o naftalenosulfónico. También se pueden obtener sales farmacéuticas al hacer reaccionar un compuesto con una base para formar una sal tal como una sal amónica, una sal de metal alcalino, tal como una sal sódica o potásica, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal cálcica o magnésica, una sal de bases orgánicas tales como dicitohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquil(C₁-C₇)-amina, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina, y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina.

Los términos y las expresiones usados en esta solicitud, y variaciones de los mismos, especialmente en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se indique expresamente otra cosa, se deben considerar abiertos en oposición a limitativos. Como ejemplos de lo precedente, no se debe interpretar que el término 'que incluye (incluyendo)' signifique 'que incluye (incluyendo), sin limitación', 'que incluye (incluyendo) pero no limitado a' o similares; el término 'que comprende', según se usa en la presente, es sinónimo de 'que incluye', 'que contiene' o 'caracterizado por' y es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas del método no citados adicionales; el término 'que tiene' se debe interpretar como 'que tiene al menos'; el término 'incluye' se debe interpretar como 'incluye pero no se limita a'; el término 'ejemplo' se usa para proporcionar casos ejemplares del elemento que se analiza, no una lista exhaustiva o limitativa de los mismos; y no se debe entender que el uso de términos como 'preferiblemente', 'preferido', 'deseado' o 'deseable' y palabras de significado similar implique que ciertas características sean críticas, esenciales o incluso o importantes para la estructura o la función, sino en cambio meramente destinados a destacar características alternativas o adicionales que se pueden utilizar o no en una realización particular. Además, el término "que comprende" se ha de interpretar sinónimamente con las expresiones "que tiene al menos" o "que incluye al menos". Cuando se use en el contexto de un procedimiento, el término "que comprende" significa que el procedimiento incluye al menos las etapas citadas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se use en el contexto de un compuesto, una composición o un dispositivo, el término "que comprende" significa que el compuesto, la composición o el dispositivo incluye al menos las características o los componentes citados, pero también puede incluir características o componentes adicionales. Asimismo, no se debe interpretar que un grupo de elementos ligados por la conjunción 'y' requiera que todos y cada uno de esos elementos estén presentes en el agrupamiento, sino que en cambio de debe interpretar como 'y/o' a menos que se indique expresamente otra cosa. De forma similar, no se debe interpretar que un grupo de elementos ligados por la conjunción 'o' requiera exclusividad mutua entre ese grupo, sino en cambio se debe interpretar como 'y/o' a menos que se indique expresamente otra cosa.

Con respecto al uso sustancialmente de cualesquiera términos plurales y/o singulares en la presente, los expertos normales en la especialidad pueden traducir del plural al singular y/o del singular al plural según sea apropiado para el contexto y/o la aplicación. Las diversas permutaciones singular/plural se pueden indicar expresamente en la presente por claridad. El artículo indefinido "un(a)" o "uno" no excluye una pluralidad. Un solo procesador u otra unidad puede cumplir las funciones de varios elementos citados en las reivindicaciones. El mero hecho de que ciertas medidas se citen en reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que no se pueda usar ventajosamente una combinación de estas medidas. No se debe considerar que ningún signo de referencia en las reivindicaciones limite el alcance.

Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en la presente que tenga uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estereoquímica absoluta, entonces cada centro puede ser independientemente de configuración R o configuración S o una mezcla de las mismas. Así, los compuestos proporcionados en la presente pueden ser enantiómeramente puros, enantiómeramente enriquecidos, una mezcla racémica, diastereoisómeramente puros, diastereoisómeramente enriquecidos o una mezcla estereoisómera. Además, se entiende que, en cualquier compuesto descrito en la presente que tenga uno o más dobles enlaces que generen isómeros geométricos que se puedan definir como E o Z, cada doble enlace puede ser independientemente E o Z una mezcla de los mismos.

Asimismo, se entiende que, en cualquier compuesto descrito, todas las formas tautómeras también están destinadas a ser incluidas. Por ejemplo, todos los tautómeros de grupos fosfato y fosforotioato están destinados a ser incluidos. Ejemplos de tautómeros de un fosforotioato incluyen los siguientes:



Por otra parte, todos los tautómeros de bases heterocíclicas conocidas en la especialidad están destinados a ser incluidos, incluyendo tautómeros de bases purínicas y bases pirimidínicas naturales y no naturales.

Se entiende que cuando compuestos divulgados en la presente tengan valencias vacías, entonces las valencias se han de llenar con hidrógenos o isótopos de los mismos, p. ej., hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio).

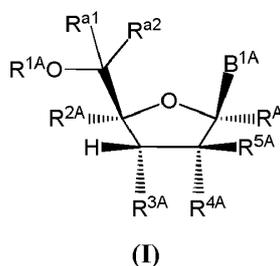
Se entiende que los compuestos descritos en la presente pueden estar marcados isotópicamente. La sustitución con isótopos tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, tales como, por ejemplo, un incremento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requerimientos de dosificación. Cada elemento químico que se representa en una estructura de un compuesto puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en una estructura de un compuesto, un átomo de hidrógeno se puede divulgar explícitamente o entenderse que está presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en la que pueda estar presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, incluyendo, pero no limitado a, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Así, la referencia en la presente a un compuesto abarca todas las formas isotópicas a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

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

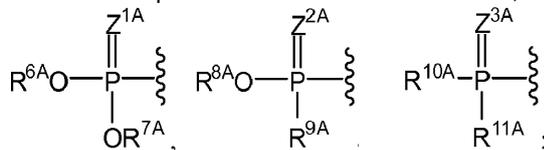
Cuando se proporcione un intervalo de valores, se entiende que el límite superior e inferior, y cada valor intermedio entre el límite superior e inferior del intervalo, está abarcado dentro de las realizaciones.

25 Compuestos

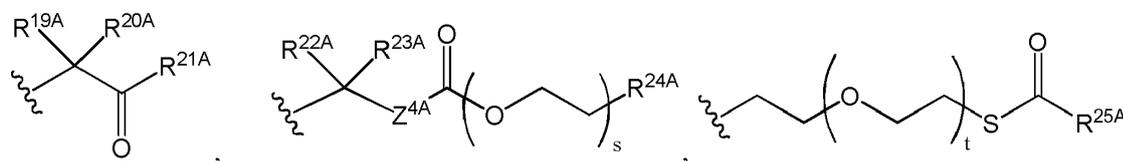
Algunas realizaciones divulgadas en la presente se refieren a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del anterior:

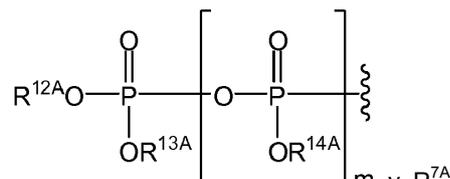
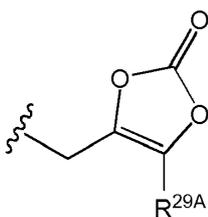
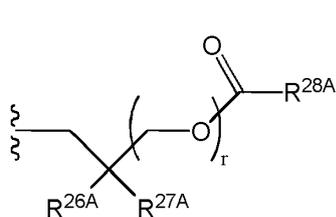


en donde: B^{1A} puede ser una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido; R^A puede ser hidrógeno o deuterio; R^{1A} se puede seleccionar de hidrógeno, un acilo opcionalmente sustituido acilo, un aminoácido ligado en O opcionalmente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

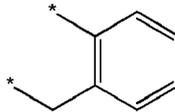
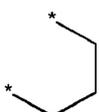


R^{2A} puede ser un azidoalquilo C₁₋₆ o un aminoalquilo C₁₋₆; R^{3A} se puede seleccionar de OH, -OC(=O)R^{nA} y un aminoácido ligado en O opcionalmente sustituido; R^{4A} puede ser halógeno; R^{5A} puede ser hidrógeno o halógeno; R^{6A}, R^{7A} y R^{8A} se pueden seleccionar independientemente de ausente, hidrógeno, un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₃₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₃₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aril(C₁₋₆ alquilo) opcionalmente sustituido, un ^{*}-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-alquilo(C₁₋₂₄) opcionalmente sustituido, un ^{*}-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-alquenilo(C₁₋₂₄) opcionalmente sustituido,

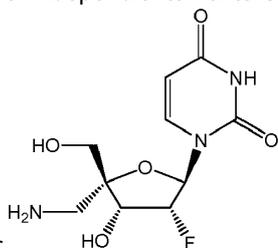




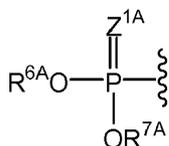
puede estar ausente o ser hidrógeno; o R^{6A} y R^{7A} se pueden tomar conjuntamente para formar un resto



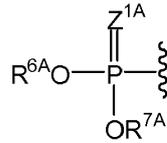
seleccionado de un opcionalmente sustituido y un opcionalmente sustituido, en donde los oxígenos conectados a R^{6A} y R^{7A} , el fósforo y el resto forman un sistema anular de seis miembros a diez miembros; R^{9A} se puede seleccionar de un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, $NR^{30A}R^{31A}$, un aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido; R^{10A} y R^{11A} pueden ser independientemente un aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido; R^{12A} , R^{13A} y R^{14A} pueden independientemente estar ausentes o ser hidrógeno; cada R^{15A} , cada R^{16A} , cada R^{17A} y cada R^{18A} puede ser independientemente hidrógeno, un alquilo o alcoxi C_{1-24} opcionalmente sustituido; R^{19A} , R^{20A} , R^{22A} y R^{23A} se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R^{21A} y R^{24A} se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un -O-alquilo(C_{1-24}) opcionalmente sustituido, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo -O-monocíclico opcionalmente sustituido; R^{25A} y R^{29A} se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R^{26A} y R^{27A} pueden ser independientemente $-C\equiv N$ o un sustituyente opcionalmente sustituido seleccionado de organilcarbonilo C_{2-8} , alcocicarbonilo C_{2-8} y organilaminocarbonilo C_{2-8} ; R^{28A} se puede seleccionar de hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido; R^{30A} y R^{31A} se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido; R^{1A} puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido; m y t pueden ser independientemente 0 o 1; p y q se pueden seleccionar independientemente de 1, 2 y 3; r puede ser 1 o 2; s puede ser 0, 1, 2 o 3; y Z^{1A} , Z^{2A} , Z^{3A} y Z^{4A} pueden ser independientemente O o S; y el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable,



no puede ser



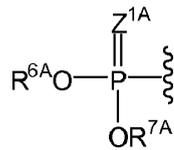
En algunas realizaciones, R^{1A} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{6A} y R^{7A} pueden estar ambos ausentes. En otras realizaciones más, al menos un R^{6A} y R^{7A} puede estar ausente. En otras realizaciones adicionales, al menos un R^{6A} y R^{7A} puede ser hidrógeno. Los expertos en la especialidad entenderán que cuando R^{6A} y/o R^{7A} estén ausentes, el oxígeno o los oxígenos asociados tendrán una carga negativa. Por ejemplo, cuando R^{6A} esté ausente, el oxígeno asociado con R^{6A} tendrá una carga negativa. En algunas realizaciones, Z^{1A} puede ser O (oxígeno). En otras realizaciones, Z^{1A} puede ser S (azufre). En algunas realizaciones, R^{1A} puede ser un monofosfato. En otras realizaciones, R^{1A} puede ser un monotiofosfato.



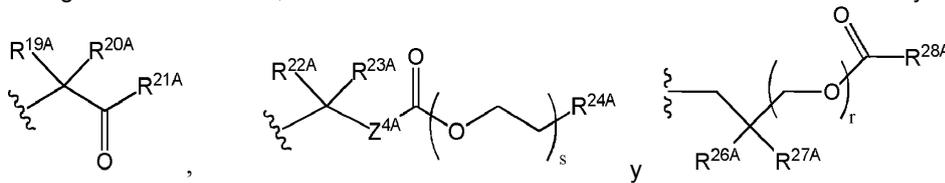
En algunas realizaciones, cuando R^{1A} sea $\text{R}^{6A}\text{O}-\text{P}(\text{Z}^{1A})\text{OR}^{7A}$, uno de R^{6A} y R^{7A} puede ser hidrógeno y el otro de R^{6A} y R^{7A} se puede seleccionar de un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₃₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₃₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, uno de R^{6A} y R^{7A} puede ser hidrógeno y el otro de R^{6A} y R^{7A} puede ser un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, tanto R^{6A} como R^{7A} se pueden seleccionar independientemente de un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₃₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₃₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden ser un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, tanto R^{6A} y R^{7A} pueden ser un alquenilo C₃₋₂₄ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{6A} y R^{7A} pueden ser independientemente una versión opcionalmente sustituida de los siguientes: miristoleilo, miristilo, palmitoleilo, palmitilo, sapienilo, oleilo, elaidilo, vaccenilo, linoleilo, α-linolenilo, araquidonilo, eicosapentaenilo, erucilo, docosahexaenilo, caprililo, caprilo, laurilo, estearilo, araquidilo, behenilo, lignocerilo y cerotilo.

En algunas realizaciones, al menos uno de R^{6A} y R^{7A} puede ser $^{*}-(\text{CR}^{15A}\text{R}^{16A})_p\text{-O-alquilo}(\text{C}_{1-24})$. En otras realizaciones, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos $^{*}-(\text{CR}^{15A}\text{R}^{16A})_p\text{-O-alquilo}(\text{C}_{1-24})$. En algunas realizaciones, cada R^{15A} y cada R^{16A} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, al menos uno de R^{15A} y R^{16A} puede ser un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, al menos uno de R^{15A} y R^{16A} puede ser un alcoxi (por ejemplo, benzoxi). En algunas realizaciones, p puede ser 1. En otras realizaciones, p puede ser 2. En otras realizaciones más, p puede ser 3.

En algunas realizaciones, al menos uno de R^{6A} y R^{7A} puede ser $^{*}-(\text{CR}^{17A}\text{R}^{18A})_q\text{-O-alqueno}(\text{C}_{2-24})$. En otras realizaciones, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos $^{*}-(\text{CR}^{17A}\text{R}^{18A})_q\text{-O-alqueno}(\text{C}_{2-24})$. En algunas realizaciones, cada R^{17A} y cada R^{18A} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, al menos uno de R^{17A} y R^{18A} puede ser un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, q puede ser 1. En otras realizaciones, q puede ser 2. En otras realizaciones más, q puede ser 3. Cuando al menos uno de R^{6A} y R^{7A} sea $^{*}-(\text{CR}^{15A}\text{R}^{16A})_p\text{-O-alquilo}(\text{C}_{1-24})$ o $^{*}-(\text{CR}^{17A}\text{R}^{18A})_q\text{-O-alqueno}(\text{C}_{2-24})$, el alquilo C₁₋₂₄ se puede seleccionar de caprililo, caprilo, laurilo, miristilo, palmitilo, estearilo, araquidilo, behenilo, lignocerilo y cerotilo, y el alqueno C₂₋₂₄ se puede seleccionar de miristoleilo, palmitoleilo, sapienilo, oleilo, elaidilo, vaccenilo, linoleilo, α-linolenilo, araquidonilo, eicosapentaenilo, erucilo y docosahexaenilo.

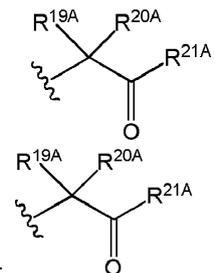
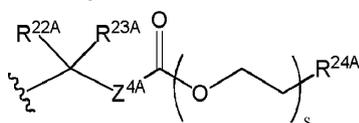


En algunas realizaciones, cuando R^{1A} sea $\text{R}^{6A}\text{O}-\text{P}(\text{Z}^{1A})\text{OR}^{7A}$, al menos uno de R^{6A} y R^{7A} se puede seleccionar de

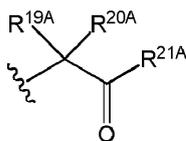


35 puede seleccionar de ausente, hidrógeno, un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalqueno C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido.

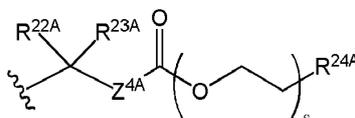
En algunas realizaciones, al menos uno de R^{6A} y R^{7A} puede ser



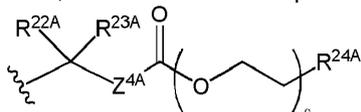
. En algunas realizaciones, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden ser



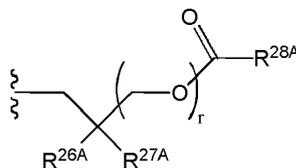
5 Cuando uno o ambos de R^{6A} y R^{7A} sean , R^{19A} y R^{20A} se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; y R^{21A} se puede seleccionar de hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un -O-alquilo(C_{1-24}) opcionalmente sustituido, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido y un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{19A} y R^{20A} pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones, al menos uno de R^{19A} y R^{20A} puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{21A} puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^{21A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R^{21A} puede ser un -O-alquilo(C_{1-24}) opcionalmente sustituido o un -O-arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{21A} puede ser un -O-alquilo(C_{1-24}) opcionalmente sustituido, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido o un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido.



En algunas realizaciones, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden ser . Cuando uno o ambos



15 de R^{6A} y R^{7A} sean , R^{22A} y R^{23A} se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R^{24A} se puede seleccionar independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un -O-alquilo(C_{1-24}) opcionalmente sustituido, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido y un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido; y Z^{4A} puede ser independientemente O (oxígeno) o S (azufre). En algunas realizaciones, R^{22A} y R^{23A} pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones, al menos uno de R^{22A} y R^{23A} puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{24A} puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^{24A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R^{24A} puede ser un -O-alquilo(C_{1-24}) opcionalmente sustituido o un -O-arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, Z^{4A} puede ser O (oxígeno). En otras realizaciones, Z^{4A} puede ser S (azufre). En algunas realizaciones, s puede ser 0. En otras realizaciones, s puede ser 1. En otras realizaciones más, s puede ser 2. En otras realizaciones adicionales, s puede ser 3. En algunas realizaciones, uno o ambos de R^{6A} y R^{7A} pueden ser isopropiloxicarboniloximetilo (POC). En algunas realizaciones, uno o ambos de R^{6A} y R^{7A} pueden ser pivaloiloximetilo (POM). En algunas realizaciones, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos un grupo isopropiloxicarboniloximetilo y formar un profármaco de bis(isopropiloxicarboniloximetilo) (bis(POC)). En algunas realizaciones, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos un grupo pivaloiloximetilo y formar un profármaco de bis(pivaloiloximetilo) (bis(POM)).

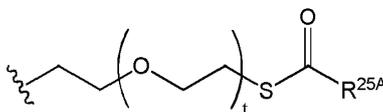


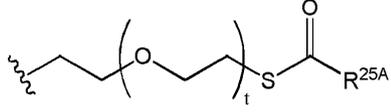
35 En algunas realizaciones, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden ser , en donde R^{26A} y R^{27A} pueden ser independientemente $-C\equiv N$ o un sustituyente opcionalmente sustituido seleccionado de organilcarbonilo C_{2-8} , alcocarbonilo C_{2-8} y organilaminocarbonilo C_{2-8} ; R^{28A} se puede seleccionar de hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alqueno C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquino C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un cicloalqueno C_{3-6} opcionalmente sustituido; y r puede ser 1 o 2.

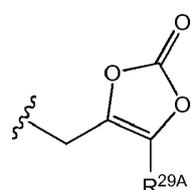
40 En algunas realizaciones, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos uno de R^{6A} y R^{7A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, tanto R^{6A} como R^{7A} puede ser un fenilo opcionalmente sustituido o un naftilo opcionalmente sustituido. Cuando esté sustituido, el arilo sustituido puede estar sustituido con 1, 2, 3 o más de 3 sustituyentes. Cuando estén presentes más de dos sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, cuando al menos uno de R^{6A} y R^{7A} sea un fenilo sustituido, el fenilo sustituido puede ser un fenilo sustituido en para, orto o meta.

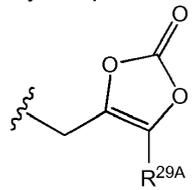
45 En algunas realizaciones, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos un aril(C_{1-6} alquilo) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos uno de R^{6A} y R^{7A} puede ser un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido. Por ejemplo, tanto R^{6A} como R^{7A} pueden ser un bencilo opcionalmente sustituido. Cuando esté sustituido, el grupo bencilo sustituido

puede estar sustituido con 1, 2, 3 o más de 3 sustituyentes. Cuando estén presentes más de dos sustituyentes, los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, el grupo arilo del aril(alquilo C₁₋₆) puede ser un fenilo sustituido en para, orto o meta.

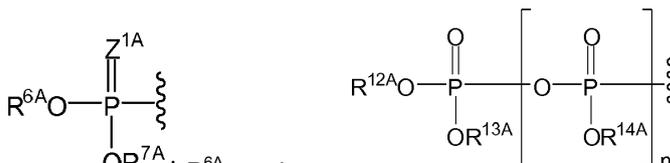
5 En algunas realizaciones, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos . En algunas

realizaciones, al menos uno de R^{6A} y R^{7A} puede ser . En algunas realizaciones, R^{25A} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{25A} puede ser un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R^{25A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{25A} puede ser un alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En algunas realizaciones, t puede ser 0. En otras realizaciones, t puede ser 1. En algunas realizaciones, uno o ambos de R^{6A} y R^{7A} pueden ser un S-aciltioetilo (SATE).

En algunas realizaciones, R^{6A} y R^{7A} pueden ser ambos . En algunas realizaciones, al menos uno

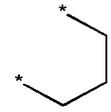
15 de R^{6A} y R^{7A} puede ser . En algunas realizaciones, R^{29A} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{29A} puede ser un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{29A} puede ser un alquilo C₁₋₄, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo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

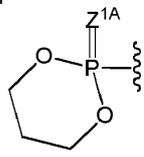
20

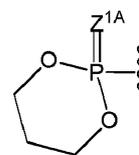


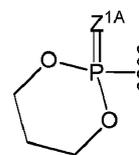
25 En algunas realizaciones, R^{1A} puede ser estar ausente o ser hidrógeno; R^{12A}, R^{13A} y R^{14A} pueden independientemente estar ausentes o ser hidrógeno; y m puede ser 0 o 1. En algunas realizaciones, m puede ser 0, y R^{7A}, R^{12A} y R^{13A} pueden independientemente estar ausentes o ser hidrógeno. En otras realizaciones, m puede ser 1, y R^{7A}, R^{12A}, R^{13A} y R^{14A} pueden independientemente estar ausentes o ser hidrógeno. Los expertos en la especialidad entienden que cuando m sea 0, R^{6A} puede ser difosfato, cuando Z^{1A} sea oxígeno, o un alfa-tiodifosfato, cuando Z^{1A} sea azufre. Asimismo, los expertos en la especialidad entienden que cuando m sea 1, R^{6A} puede ser trifosfato, cuando Z^{1A} sea oxígeno, o un alfa-tiotrifosfato, cuando Z^{1A} sea azufre.

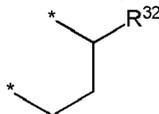
30

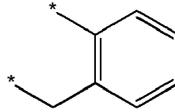
En algunas realizaciones, R^{6A} y R^{7A} se pueden tomar conjuntamente para formar un  opcionalmente

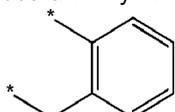
sustituido. Por ejemplo, R^{1A} puede ser un  opcionalmente sustituido. Cuando esté sustituido, el anillo puede estar sustituido 1, 2, 3 o 3 o más veces. Cuando esté sustituido con múltiples sustituyentes, los sustituyentes

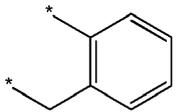
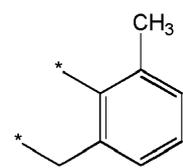
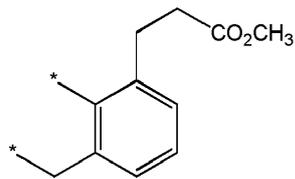
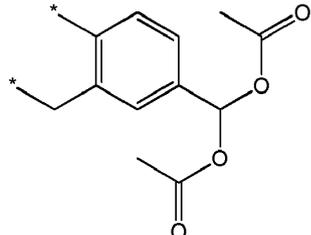


pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, cuando R^{1A} sea , el anillo puede estar sustituido con un grupo arilo opcionalmente sustituido y/o un heteroarilo opcionalmente sustituido. Un ejemplo de un heteroarilo adecuado es piridinilo. En algunas realizaciones, R^{6A} y R^{7A} pueden tomarse conjuntamente para formar

5 un  opcionalmente sustituido tal como , en el que R^{32A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{6A} y R^{7A} pueden formar un resto de profármaco de éster de 1-aril-1,3-propanilo cíclico (HepDirect).

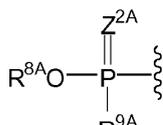
En algunas realizaciones, R^{6A} y R^{7A} se pueden tomar conjuntamente para formar un  opcionalmente sustituido, en el que los oxígenos conectados a R^{6A} y R^{7A} , el fósforo y el resto forman un sistema anular de seis

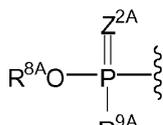
10 miembros a diez miembros. Ejemplo de un  opcionalmente sustituido incluyen

, ,  y . En algunas realizaciones, R^{6A} y R^{7A} pueden formar un profármaco de ciclosaligenilo (cicloSal).

15 En algunas realizaciones, R^{6A} y R^{7A} pueden ser iguales. En algunas realizaciones, R^{6A} y R^{7A} pueden ser diferentes.

En algunas realizaciones, Z^{1A} puede ser oxígeno. En otras realizaciones, Z^{1A} puede ser azufre.

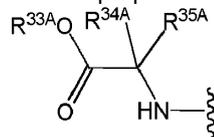


20 En algunas realizaciones, R^{1A} puede ser . En algunas realizaciones, R^{8A} se puede seleccionar de ausente, hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido; y R^{9A} se puede seleccionar de un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

25 En algunas realizaciones, R^{8A} puede ser hidrógeno, y R^{9A} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Ejemplos de alquilos C_{1-6} adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En otras realizaciones, R^{8A} puede ser hidrógeno y R^{9A} puede ser $NR^{30A}R^{31A}$, en donde R^{30A} y R^{31A} se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

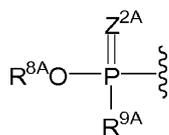
35 En algunas realizaciones, R^{8A} puede estar ausente o ser hidrógeno; y R^{9A} puede ser un aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^{8A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido; y R^{9A} puede ser un aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R^{8A} puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^{9A} puede ser un aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido. En algunas

realizaciones, R^{9A} se puede seleccionar de alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y derivados de éster de los mismos. Ejemplos de derivados de éster de aminoácido ligado en N opcionalmente sustituidos incluyen versiones opcionalmente sustituidas de los siguientes: éster isopropílico de alanina, éster ciclohexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina y éster isopropílico

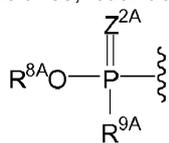


de leucina. En algunas realizaciones, R^{9A} puede tener la estructura seleccionada de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R^{34A} se puede seleccionar de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₁₀ opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido; y R^{35A} puede ser hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido; o R^{34A} y R^{35A} se pueden tomar conjuntamente para formar un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

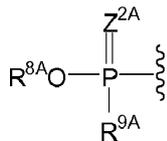
Cuando R^{34A} esté sustituido, R^{34A} puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En algunas realizaciones, R^{34A} puede ser un alquilo C₁₋₆, tal como los descritos en la presente, no sustituido. En algunas realizaciones, R^{34A} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{34A} puede ser metilo. En algunas realizaciones, R^{33A} puede ser un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Ejemplos de alquilos C₁₋₆ opcionalmente sustituidos incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En algunas realizaciones, R^{33A} puede ser metilo o isopropilo. En algunas realizaciones, R^{33A} puede ser etilo o neopentilo. En otras realizaciones, R^{33A} puede ser un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. Ejemplos de cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización, R^{33A} puede ser un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R^{33A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo y naftilo. En otras realizaciones adicionales más, R^{33A} puede ser un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{33A} puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{33A} puede ser un haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, por ejemplo, CF₃. En algunas realizaciones, R^{35A} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{35A} puede ser un alquilo C₁₋₄, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo, opcionalmente sustituido. En una realización, R^{35A} puede ser metilo. En algunas realizaciones, R^{34A} y R^{35A} se pueden tomar conjuntamente para formar un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. Ejemplos de cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Dependiendo de los grupos que se seleccionen para R^{34A} y R^{35A}, el carbono al que están enlazados R^{34A} y R^{35A} puede ser un centro quiral (R). En alguna realización, el carbono al que están enlazados R^{34A} y R^{35A} puede ser un centro quiral (S).



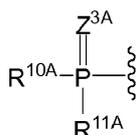
En algunas realizaciones, cuando R^{1A} sea



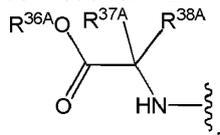
cuando R^{1A} sea



, un compuesto de Fórmula (I) puede ser un profármaco de fosforamidato, tal como un profármaco de arilfosforamidato.

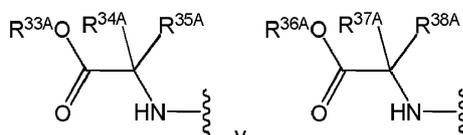


En algunas realizaciones, R^{1A} puede ser un aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{10A} y R^{11A} se pueden seleccionar independientemente de alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y derivados de éster de los mismos. En algunas realizaciones, R^{10A} y R^{11A} pueden ser una versión opcionalmente sustituida de los siguientes: éster isopropílico de alanina, éster ciclohexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina y éster isopropílico de leucina. En algunas realizaciones, R^{10A} y R^{11A} pueden tener independientemente la estructura

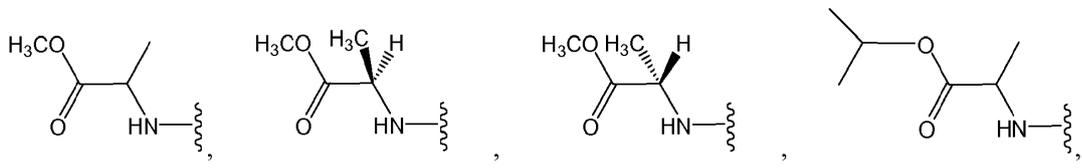
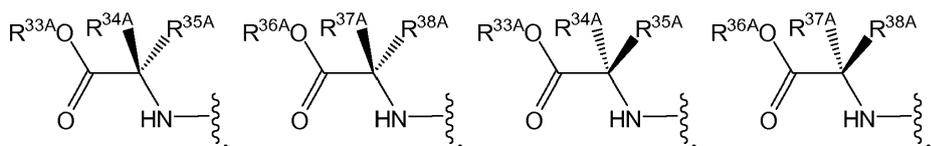


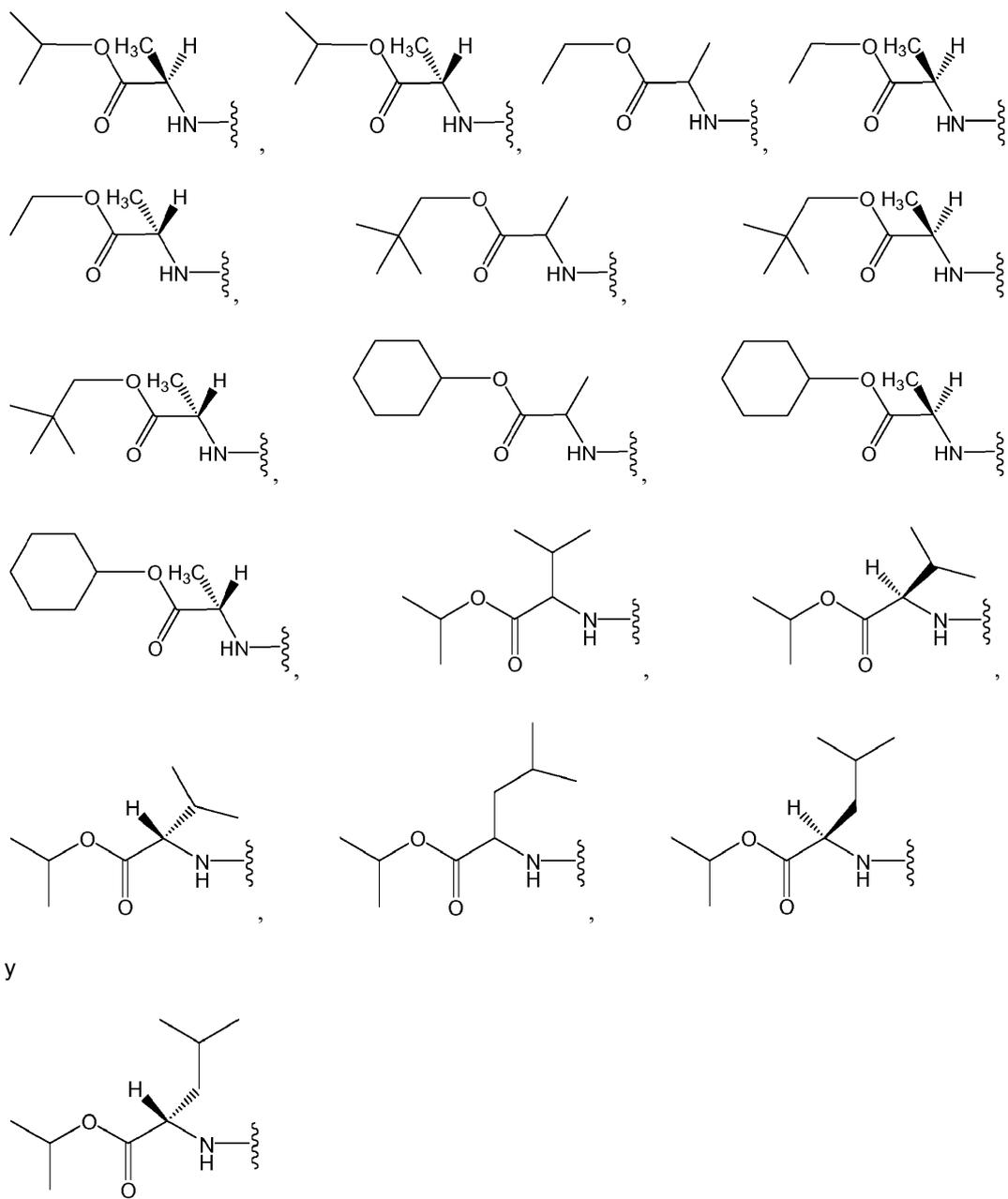
en la que R^{36A} se puede seleccionar de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R^{37A} se puede seleccionar de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₆ opcionalmente sustituido, un C₁₀ opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido; y R^{38A} puede ser hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido; o R^{37A} y R^{38A} se pueden tomar conjuntamente para formar un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

Cuando R^{37A} esté sustituido, R^{37A} puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de N-amido, mercapto, alquilitio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En algunas realizaciones, R^{37A} puede ser un alquilo C₁₋₆, tal como los descritos en la presente, no sustituido. En algunas realizaciones, R^{37A} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{37A} puede ser metilo. En algunas realizaciones, R^{36A} puede ser un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido. Ejemplos de alquilos C₁₋₆ opcionalmente sustituidos incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En algunas realizaciones, R^{36A} puede ser metilo o isopropilo. En algunas realizaciones, R^{36A} puede ser etilo o neopentilo. En otras realizaciones, R^{36A} puede ser un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. Ejemplos cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización, R^{36A} puede ser un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R^{36A} puede ser un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo y naftilo. En otras realizaciones adicionales más, R^{36A} puede ser un aril(alquilo C₁₋₆). En algunas realizaciones, R^{36A} puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{36A} puede ser un haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, por ejemplo, CF₃. En algunas realizaciones, R^{38A} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{38A} puede ser un alquilo C₁₋₄, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo, opcionalmente sustituido. En una realización, R^{38A} puede ser metilo. En algunas realizaciones, R^{37A} y R^{38A} se pueden tomar conjuntamente para formar un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. Ejemplos de cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Dependiendo de los grupos que se seleccionen para R^{37A} y R^{38A}, el carbono al que están enlazados R^{37A} y R^{38A} puede ser un centro quiral (R). En otras realizaciones, el carbono al que están enlazados R^{37A} y R^{38A} puede ser un centro quiral (S).



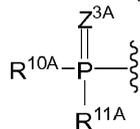
Ejemplos de grupos y incluyen los siguientes:





En algunas realizaciones, R^{10A} y R^{11A} pueden ser iguales. En algunas realizaciones, R^{10A} y R^{11A} pueden ser diferentes.

En algunas realizaciones, Z^{3A} puede ser O (oxígeno). En otras realizaciones, Z^{3A} puede ser S (azufre). En algunas

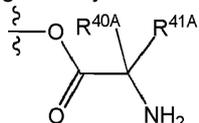


realizaciones, cuando R^{1A} sea fosfónica, un compuesto de Fórmula (I) puede ser un profármaco de diamida

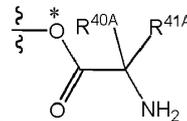
En algunas realizaciones, R^{1A} puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{1A} puede ser un acilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^{1A} puede ser -C(=O)R^{39A}, en donde R^{39A} se puede seleccionar de un alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₁₂ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C₅₋₈ opcionalmente sustituido, un arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C₁₋₆), un heteroaril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C₁₋₆) opcionalmente

sustituido. En algunas realizaciones, R^{39A} puede ser un alquilo C₁₋₁₂ sustituido. En otras realizaciones, R^{39A} puede ser un alquilo C₁₋₁₂ no sustituido.

5 En otras realizaciones más, R^{1A} puede ser un aminoácido ligado en O opcionalmente sustituido. Ejemplos de aminoácidos ligados en O adecuados incluyen alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Ejemplos adicionales de aminoácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina. En algunas realizaciones, el aminoácido ligado en O puede tener la estructura

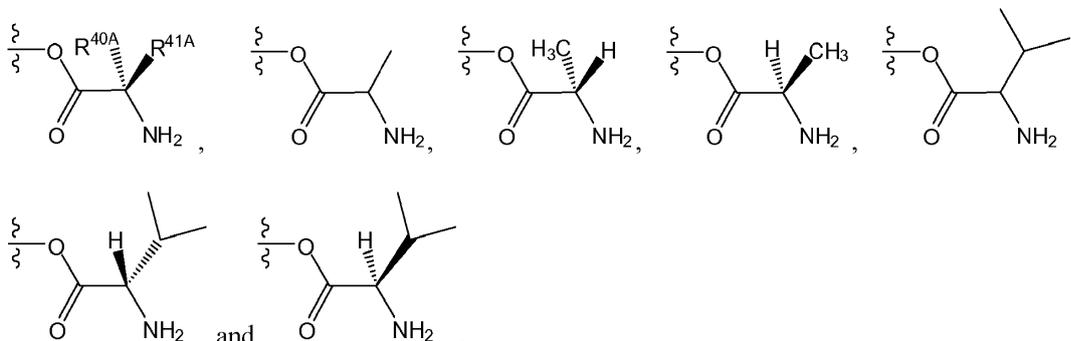
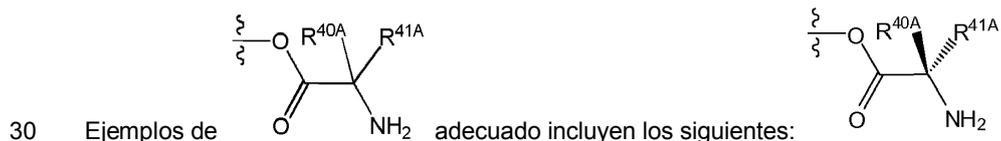


15 en la que R^{40A} se puede seleccionar de hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₁₀ opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido; y R^{41A} puede ser hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido; o R^{40A} y R^{41A} se pueden tomar conjuntamente para formar un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. Los expertos en la especialidad entienden que cuando R^{1A} sea un aminoácido ligado en O opcionalmente sustituido, el oxígeno de R^{1A}O- de la Fórmula (I) es parte del aminoácido



ligado en O opcionalmente sustituido. Por ejemplo, cuando R^{1A} sea el oxígeno de R^{1A}O- de la Fórmula (I).

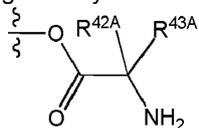
20 Cuando R^{40A} esté sustituido, R^{40A} puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de N-amido, mercapto, alquilitio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En algunas realizaciones, R^{40A} puede ser un alquilo C₁₋₆, tal como los descritos en la presente, no sustituido. En algunas realizaciones, R^{40A} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{40A} puede ser metilo. En algunas realizaciones, R^{41A} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{41A} puede ser un alquilo C₁₋₄, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo, opcionalmente sustituido. En una realización, R^{41A} puede ser metilo. Dependiendo de los grupos que se seleccionen para R^{40A} y R^{41A}, el carbono al que están enlazados R^{40A} y R^{41A} puede ser un centro quiral. En alguna realización, el carbono al que están enlazados R^{40A} y R^{41A} puede ser un centro quiral (R). En otras realizaciones, el carbono al que están enlazados R^{40A} y R^{41A} puede ser un centro quiral (S).



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

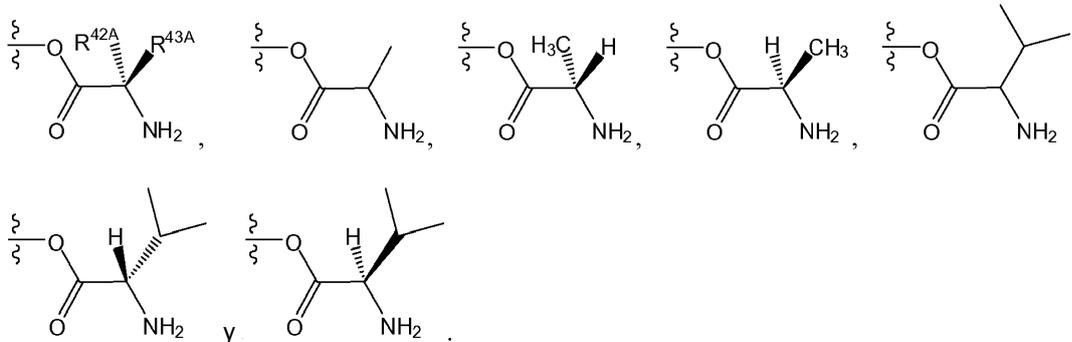
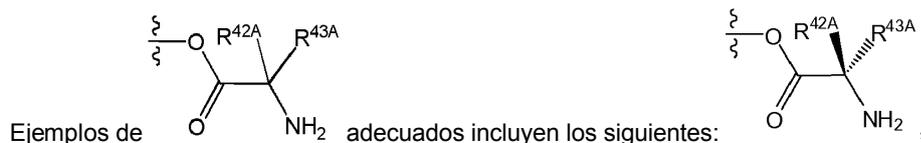
40 Los grupos enlazados en la posición 3' del anillo de pentosa pueden variar. En algunas realizaciones, R^{3A} puede ser OH. En otras realizaciones, R^{3A} puede ser un aminoácido ligado en O opcionalmente sustituido. Ejemplos de

aminoácidos ligados en O adecuados incluyen alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Ejemplos adicionales de aminoácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina. En algunas realizaciones, el aminoácido ligado en O puede tener la estructura



, en la que R^{42A} se puede seleccionar de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}); y R^{43A} puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^{42A} y R^{43A} se pueden tomar conjuntamente para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

Cuando R^{42A} esté sustituido, R^{42A} puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de N-amido, mercapto, alquilitio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En algunas realizaciones, R^{42A} puede ser un alquilo C_{1-6} , tal como los descritos en la presente, no sustituido. En algunas realizaciones, R^{42A} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{42A} puede ser metilo. En algunas realizaciones, R^{43A} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{43A} puede ser un alquilo C_{1-4} , tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo, opcionalmente sustituido. En una realización, R^{43A} puede ser metilo. Dependiendo de los grupos que se seleccionen para R^{42A} y R^{43A} , el carbono al que están enlazados R^{42A} y R^{43A} puede ser un centro quiral (R). En otras realizaciones, el carbono al que están enlazados R^{42A} y R^{43A} puede ser un centro quiral a (S).



En otras realizaciones más, R^{3A} puede ser $-OC(=O)R^A$, en donde R^A puede ser un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^A puede ser un alquilo C_{1-8} sustituido. En otras realizaciones, R^A puede ser un alquilo C_{1-8} no sustituido. En otras realizaciones más, R^{3A} puede ser un -O-acilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones adicionales más, R^{3A} puede ser $-OC(=O)R^{44A}$, en donde R^{44A} se puede seleccionar de un alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-12} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C_{5-8} opcionalmente sustituido, un arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{44A} puede ser un alquilo C_{1-12} sustituido. En otras realizaciones, R^{44A} puede ser un alquilo C_{1-12} no sustituido.

Pueden estar presentes diversos sustituyentes en la posición 2' del anillo de pentosa. En algunas realizaciones, R^{5A} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{5A} puede ser halógeno, por ejemplo, fluoro o cloro. En algunas realizaciones, R^{4A} puede ser halógeno, tal como fluoro o cloro. En algunas realizaciones, R^{5A} puede ser hidrógeno y R^{4A} puede ser halógeno. En algunas realizaciones, R^{5A} puede ser hidrógeno y R^{4A} puede ser fluoro. En otras realizaciones, R^{5A} puede ser hidrógeno y R^{4A} puede ser cloro. En otras realizaciones, R^{4A} y R^{5A} pueden ser ambos halógeno.

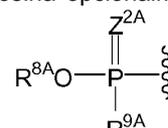
También puede estar presente una variedad de sustituyentes en la posición 5' del anillo de pentosa. En algunas realizaciones, tanto R^{a1} como R^{a2} pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{a1} puede ser hidrógeno y R^{a2} puede ser deuterio. En otras realizaciones más, tanto R^{a1} como R^{a2} pueden ser deuterio. Para la posición 1', en algunas realizaciones, R^A puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^A puede ser deuterio.

5

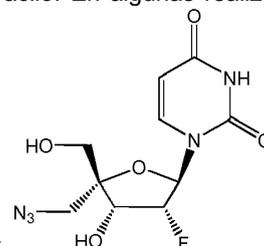
En algunas realizaciones, B^{1A} no puede ser una timina sustituida o no sustituida. En otras realizaciones, B^{1A} no puede ser un uracilo no sustituido. En otras realizaciones más, B^{1A} no puede ser citosina. En algunas realizaciones, R^{1A} no puede ser H. En algunas realizaciones, R^{1A} no puede ser H cuando B^{1A} sea una citosina opcionalmente

10

15



sustituida o una timina opcionalmente sustituida. En algunas realizaciones, Z^{1A} no puede ser hidrógeno cuando R^{2A} sea azidometilo, R^{3A} sea hidroxilo, R^{4A} sea halógeno (por ejemplo, fluoro), R^{5A} sea hidrógeno, R^A sea hidrógeno y B^{1A} sea uracilo. En algunas realizaciones, R^{1A} no puede ser hidrógeno cuando R^{2A} sea H_2N -metilo, R^{3A} sea hidroxilo, R^{4A} sea halógeno (por ejemplo, fluoro), R^{5A} sea hidrógeno, R^A sea hidrógeno y B^{1A} sea uracilo. En algunas realizaciones, cuando R^{2A} sea azidometilo, R^{3A} sea hidroxilo, R^{4A} sea halógeno (por ejemplo, fluoro), R^{5A} sea hidrógeno y R^A sea hidrógeno. entonces B^{1A} no puede ser uracilo. En algunas realizaciones, cuando R^{2A} sea H_2N -metilo, R^{3A} sea hidroxilo, R^{4A} sea halógeno (por ejemplo, fluoro), R^{5A} sea hidrógeno y R^A sea hidrógeno, entonces B^{1A} no puede ser uracilo. En algunas realizaciones, un

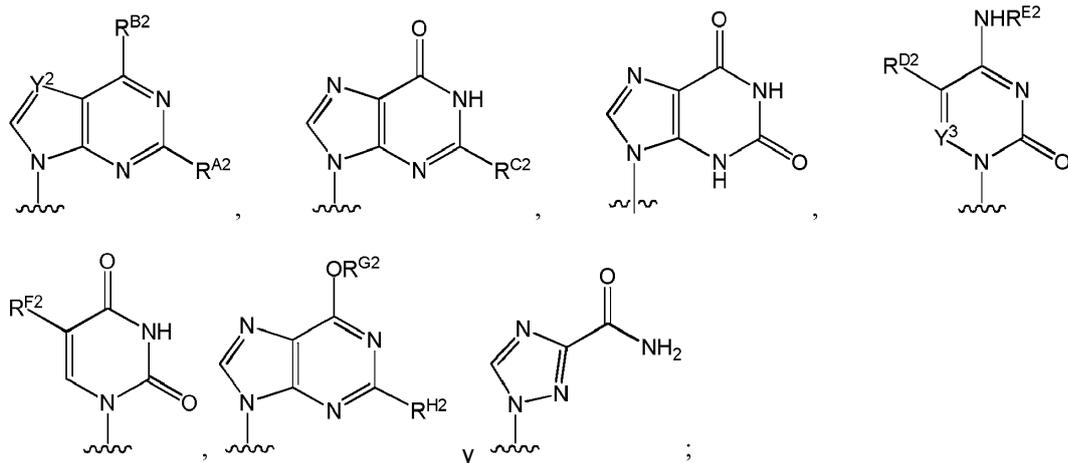


compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, no puede ser

20

Diversas bases heterocíclicas opcionalmente sustituidas pueden estar enlazadas al anillo de pentosa. En algunas realizaciones, uno o más de la amina y/o los grupos amino pueden estar protegidos con un grupo protector adecuado. Por ejemplo, un grupo amino se puede proteger al transformar la amina y/o el grupo amino en una amida o un carbamato. En algunas realizaciones, una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con uno o más grupos amino protegidos puede tener una de las siguientes estructuras:

25



30

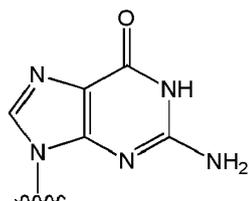
35

en las que: R^{A2} se puede seleccionar de hidrógeno, halógeno y NHR^{J2} , en donde R^{J2} se puede seleccionar de hidrógeno, $-C(=O)R^{K2}$ y $-C(=O)OR^{L2}$; R^{B2} puede ser halógeno o NHR^{W2} , en donde R^{W2} se puede seleccionar de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{M2}$ y $-C(=O)OR^{N2}$; R^{C2} puede ser hidrógeno o NHR^{O2} , en donde R^{O2} se puede seleccionar de hidrógeno, $-C(=O)R^{P2}$ y $-C(=O)OR^{Q2}$; R^{D2} se puede seleccionar de hidrógeno, deuterio, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido; R^{E2} se puede seleccionar de hidrógeno, hidroxilo, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{R2}$ y $-C(=O)OR^{S2}$; R^{F2} se puede seleccionar de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente

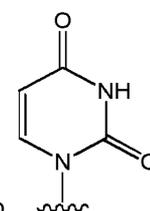
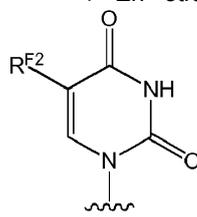
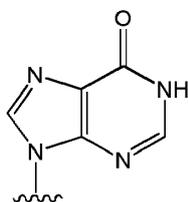
sustituido; Y^2 e Y^3 pueden ser independientemente N (nitrógeno) o CR^{12} , en donde R^{12} se puede seleccionar de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido; R^{G2} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; R^{H2} puede ser hidrógeno o NHR^{T2} , en donde R^{T2} se puede seleccionar independientemente de hidrógeno, $-C(=O)R^{U2}$ y $-C(=O)OR^{V2}$; y R^{K2} , R^{L2} , R^{M2} , R^{N2} , R^{P2} , R^{Q2} , R^{R2} , R^{S2} , R^{U2} y R^{V2} se pueden seleccionar independientemente de alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalqueno C_{3-6} , arilo C_{6-10} , heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo C_{1-6}), heteroaril(alquilo C_{1-6}) y heterocicilil(alquilo C_{1-6}). En algunas realizaciones, las estructuras mostradas anteriormente se pueden modificar al reemplazar uno o más hidrógenos con sustituyentes seleccionados de la lista de sustituyentes proporcionada por la definición de "sustituido".

5

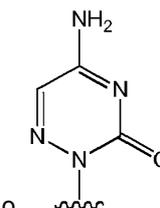
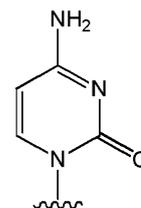
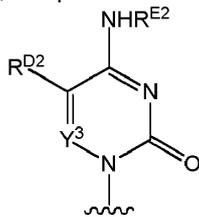
10



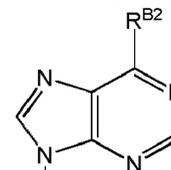
En algunas realizaciones, B^{1A} puede ser . En otras realizaciones, B^{1A} puede ser



. En otras realizaciones más, B^{1A} puede ser

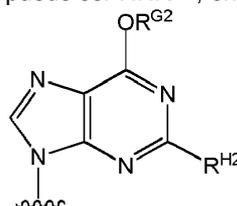


realizaciones adicionales más, B^{1A} puede ser , por ejemplo, o . En

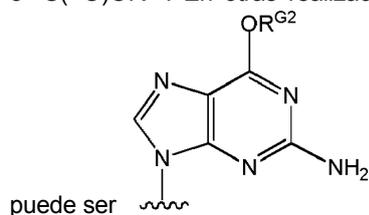


15

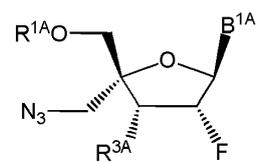
algunas realizaciones, R^{D2} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, B^{1A} puede ser . En algunas realizaciones, R^{B2} puede ser NH_2 . En otras realizaciones, R^{B2} puede ser NHR^{W2} , en donde R^{W2} puede ser $-C(=O)R^{M2}$



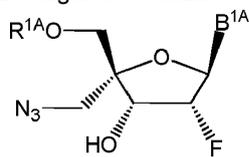
o $-C(=O)OR^{N2}$. En otras realizaciones más, B^{1A} puede ser . En algunas realizaciones, B^{1A}



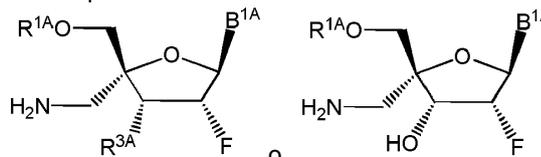
puede ser .



En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) puede tener la estructura:



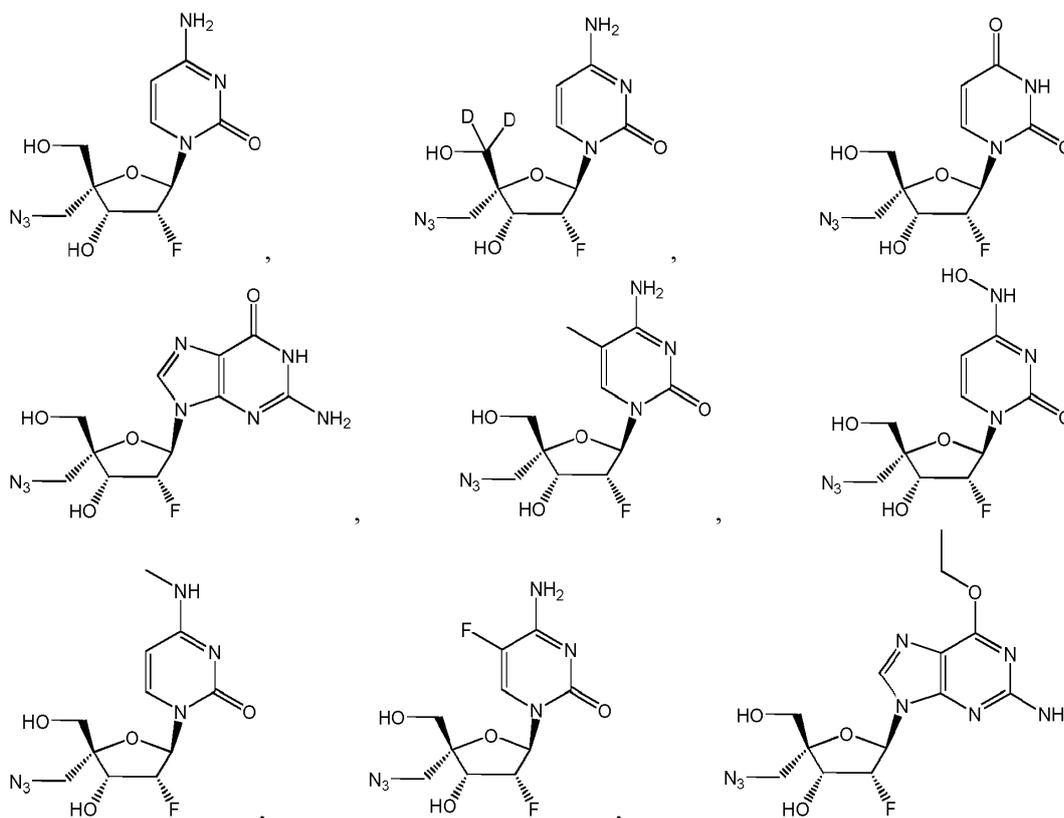
, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. En otras realizaciones, un

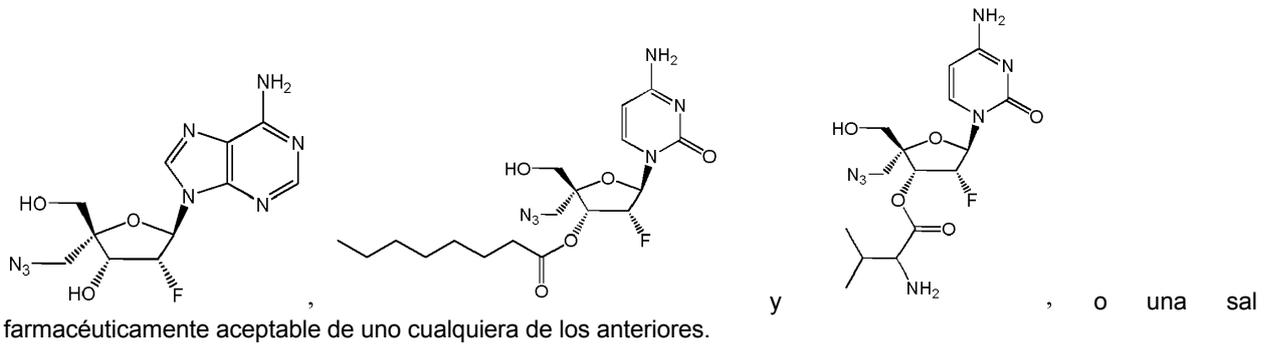


compuesto de Fórmula (I) puede tener la estructura:

5 En algunas realizaciones de este párrafo, B^{1A} puede ser una base purínica opcionalmente sustituida. En otras realizaciones de este párrafo, B^{1A} puede ser una base pirimidínica opcionalmente sustituida. En algunas realizaciones de este párrafo, B^{1A} puede ser guanina. En otras realizaciones de este párrafo, B^{1A} puede ser timina. En otras realizaciones más de este párrafo, B^{1A} puede ser citosina. En otras realizaciones adicionales más de este párrafo, B^{1A} puede ser uracilo. En algunas realizaciones de este párrafo, B^{1A} puede ser adenina. En algunas realizaciones de este párrafo, R^{1A} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones de este párrafo, R^{1A} puede ser un acilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más de este párrafo, R^{1A} puede ser mono-, di- o trifosfato. En otras realizaciones más de este párrafo, R^{1A} puede ser un profármaco de fosforamidato, tal como un profármaco de arilfosforamidato. En algunas realizaciones de este párrafo, R^{1A} puede ser un profármaco de aciloxialquil-éster-fosfato. En otras realizaciones de este párrafo, R^{1A} puede ser un profármaco de S-aciltioetilo (SATE). En otras realizaciones más, de este párrafo, R^{1A} puede ser un profármaco de diamida fosfónica. En otras realizaciones adicionales más, de este párrafo, R^{1A} puede ser un resto de profármaco de éster de 1-aril-1,3-propanilo cíclico (HepDirect). En algunas realizaciones de este párrafo, R^{1A} puede ser un profármaco de cicloalogenilo (cicloSal).

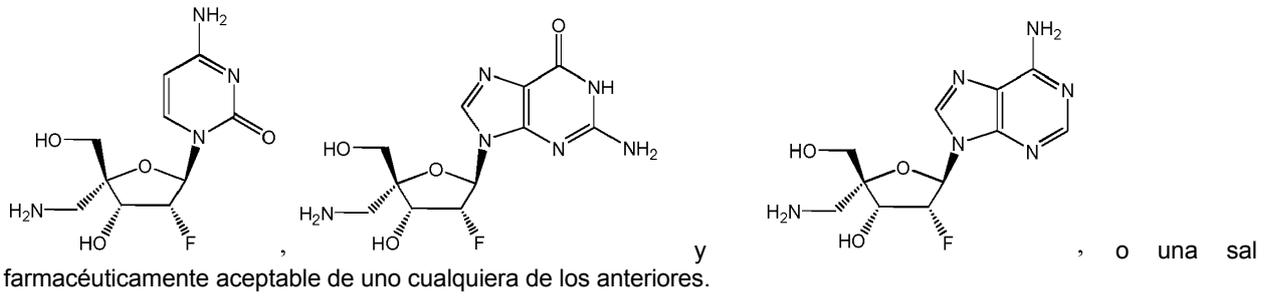
Ejemplos de compuestos de Fórmula (I) adecuados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:





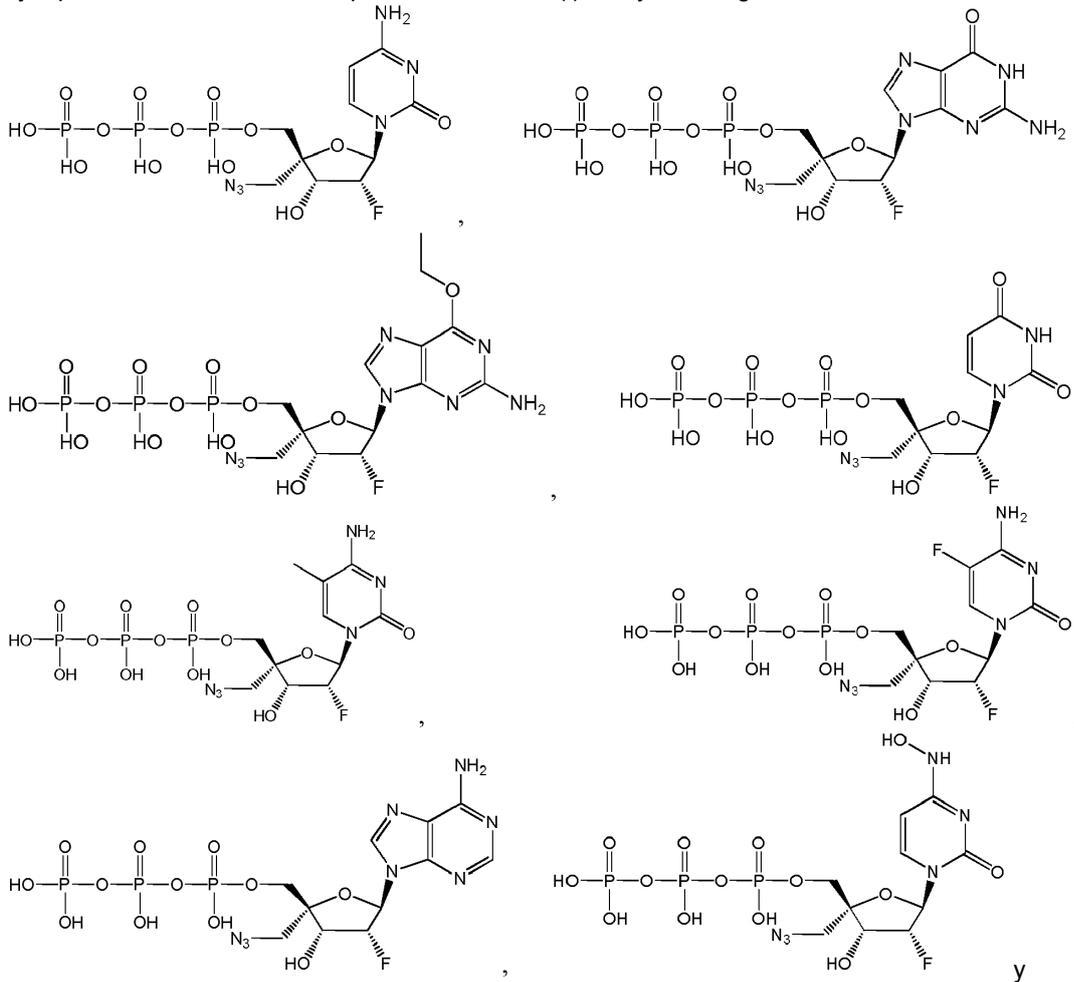
5

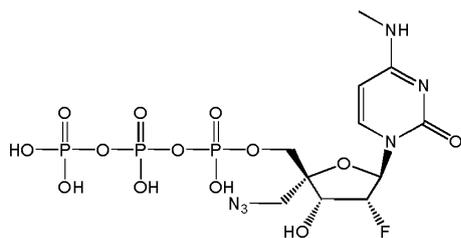
Ejemplos adicionales de compuestos de Fórmula (I) adecuados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:



Ejemplos adicionales de un compuesto de Fórmula (I) incluyen los siguientes:

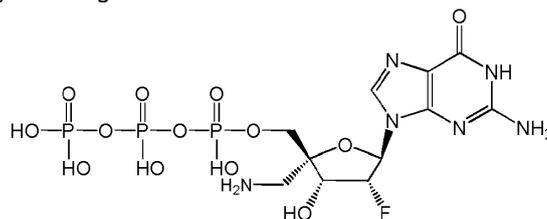
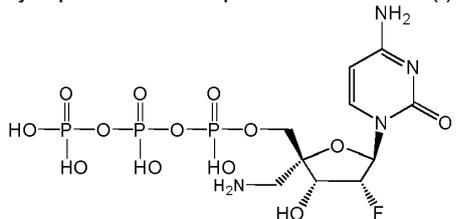
10



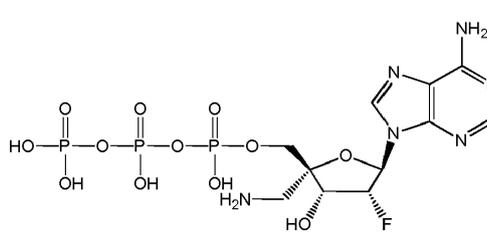
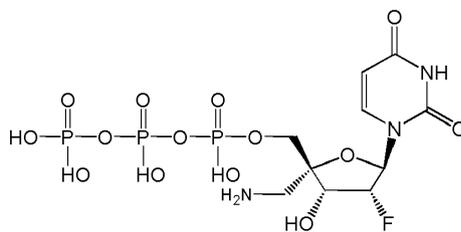


, o una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los precedentes.

Ejemplos de un compuesto de Fórmula (I) incluyen los siguientes:

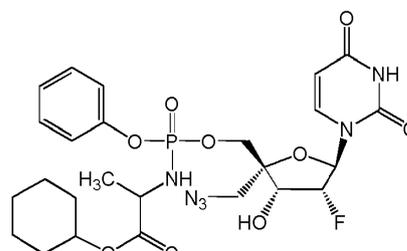
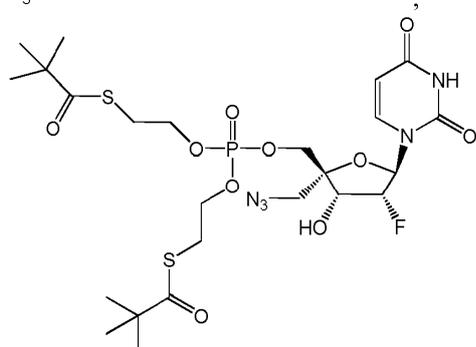
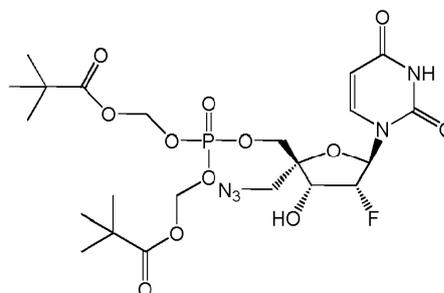
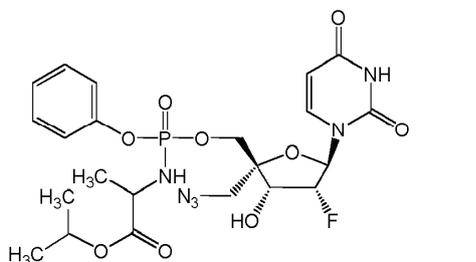


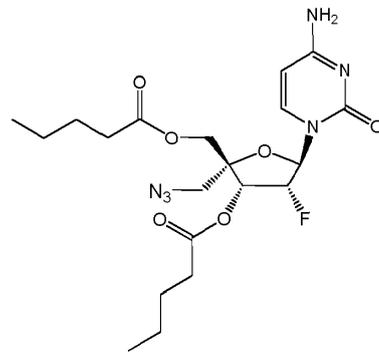
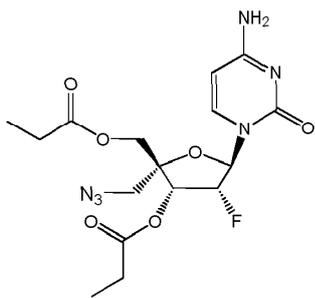
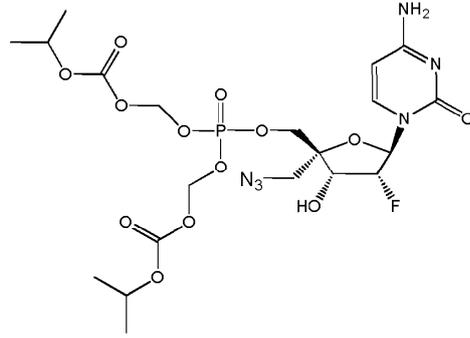
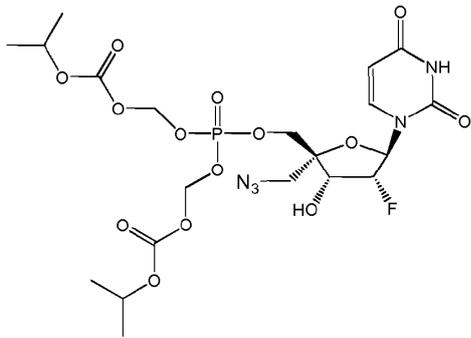
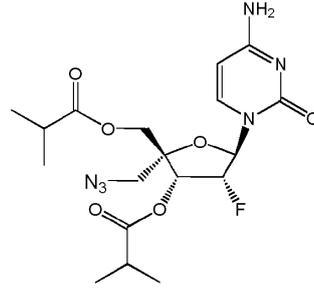
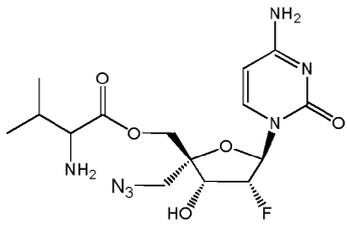
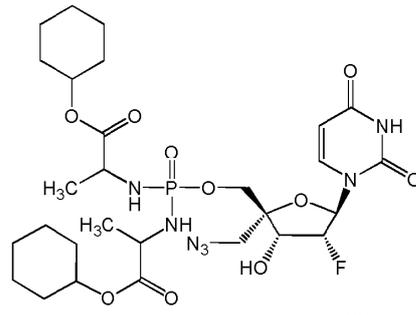
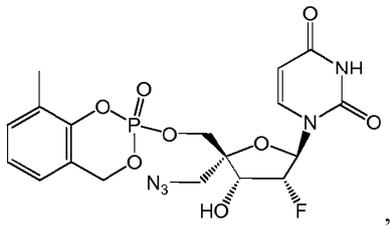
5



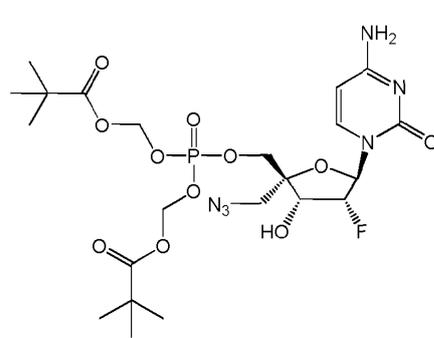
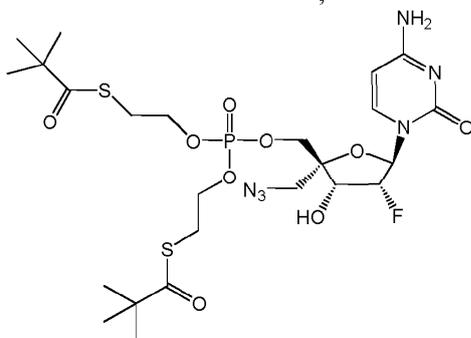
y o una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los precedentes.

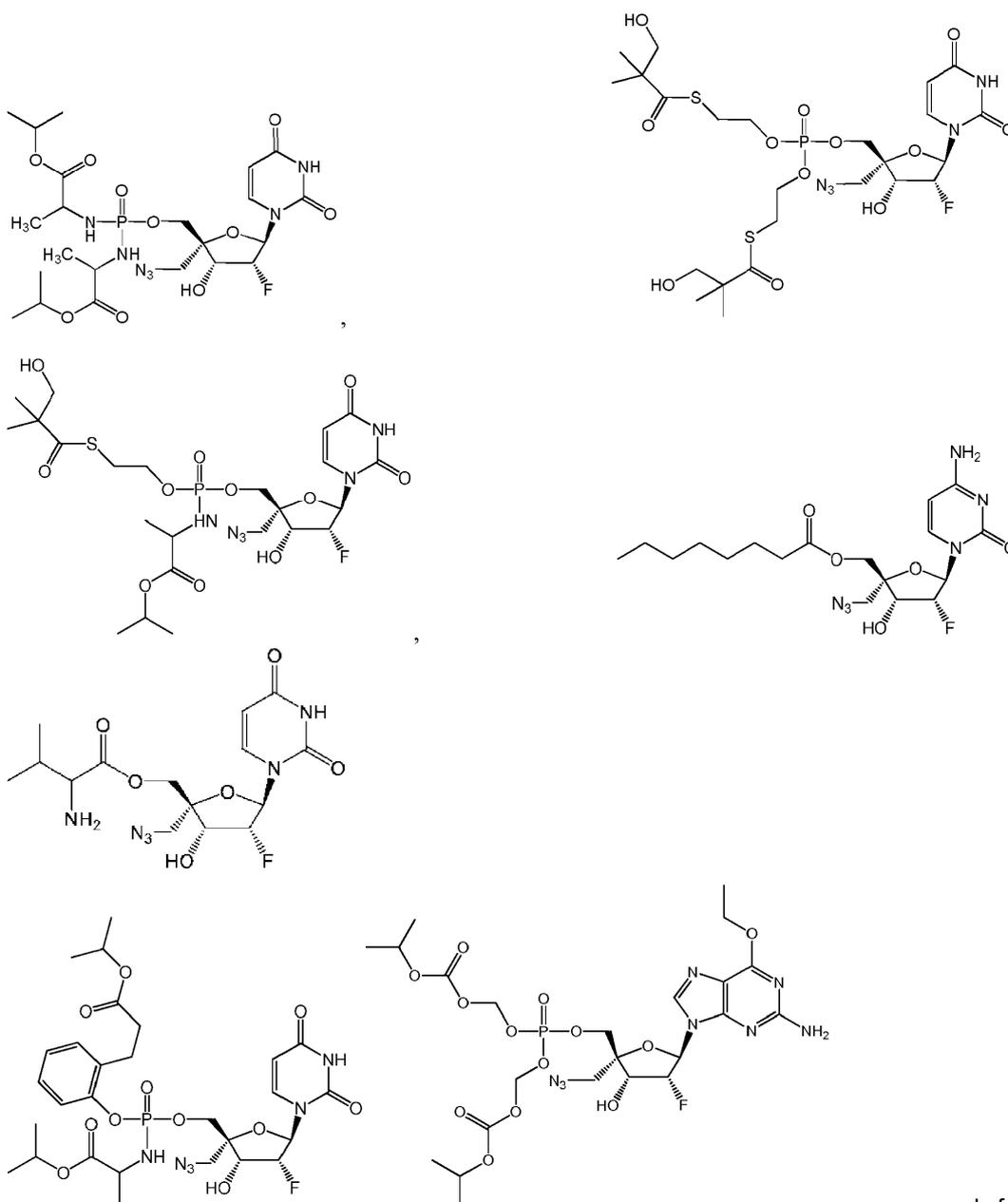
10 Ejemplos adicionales de un compuesto de Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:





5





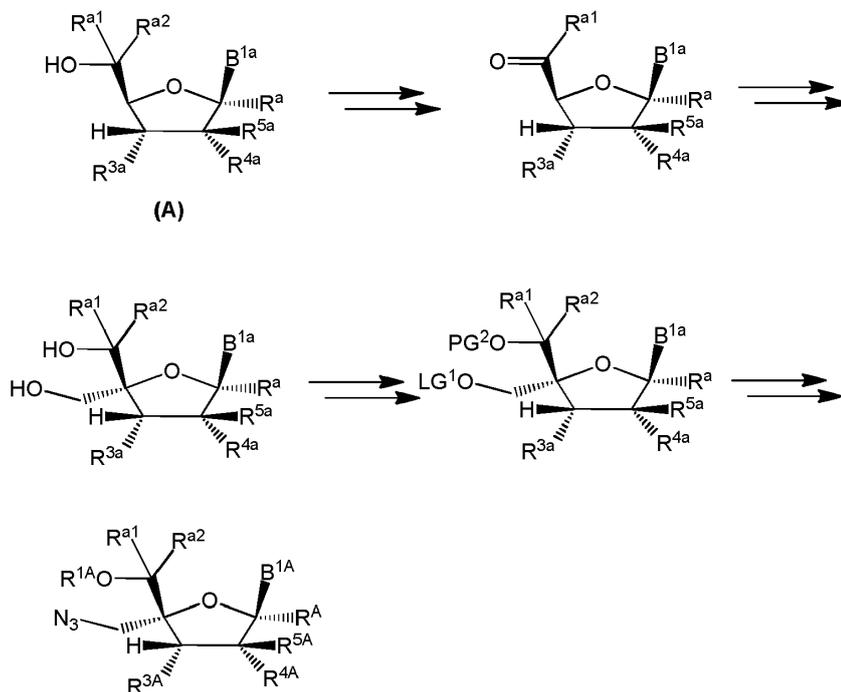
5 , o una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los precedentes.

Síntesis

10 Los compuestos de Fórmula (I) y los descritos en la presente se pueden preparar de diversos modos. Algunos compuestos de Fórmula (I) se pueden obtener comercialmente y/o preparar utilizando procedimientos sintéticos conocidos. Rutas sintéticas generales para los compuestos de Fórmula (I) y algunos ejemplos de material primas usadas para sintetizar los compuestos de Fórmula (I) se muestran y se describen en la presente. Las rutas mostradas y descritas en la presente son solamente ilustrativas y no están destinadas de ningún modo a limitar, ni

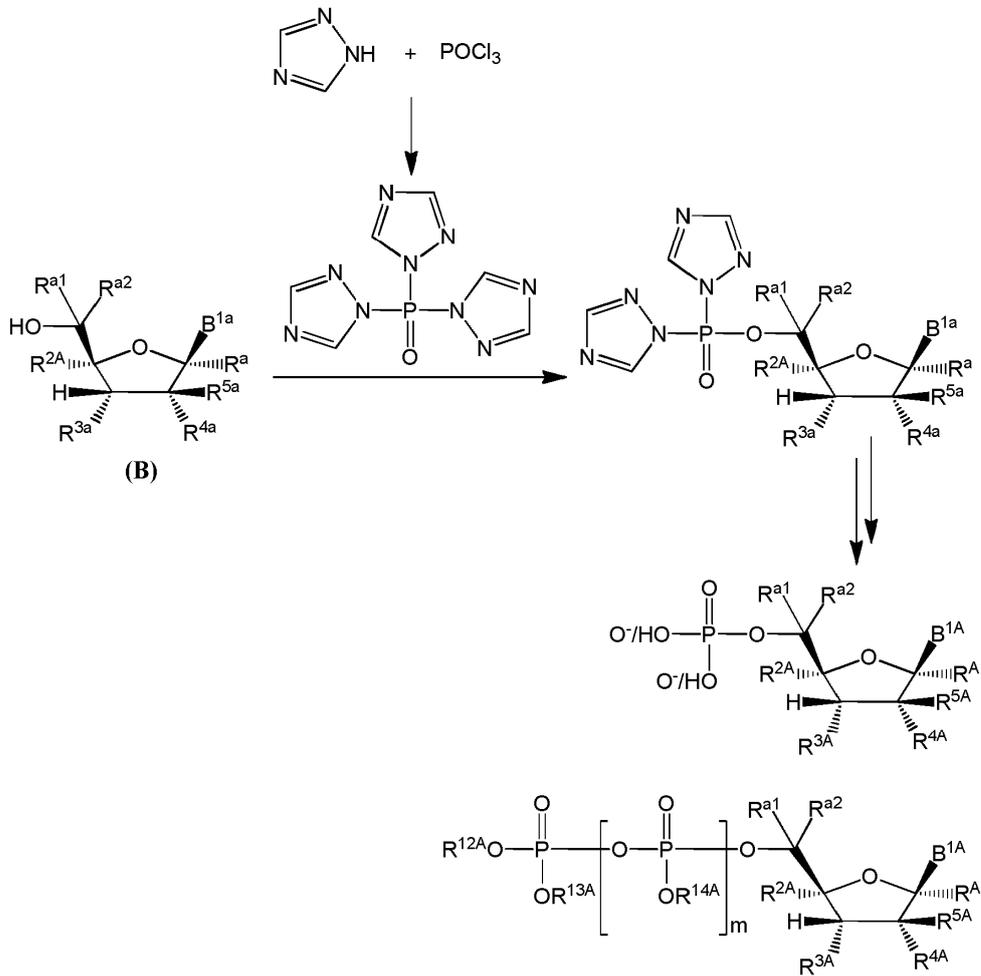
15 se ha de considerar que limiten, el alcance de las reivindicaciones. Los expertos en la especialidad serán capaces de reconocer modificaciones de las síntesis divulgadas y de idear rutas alternativas basadas en las divulgaciones de la presente; todas estas modificaciones y rutas alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

Esquema 1

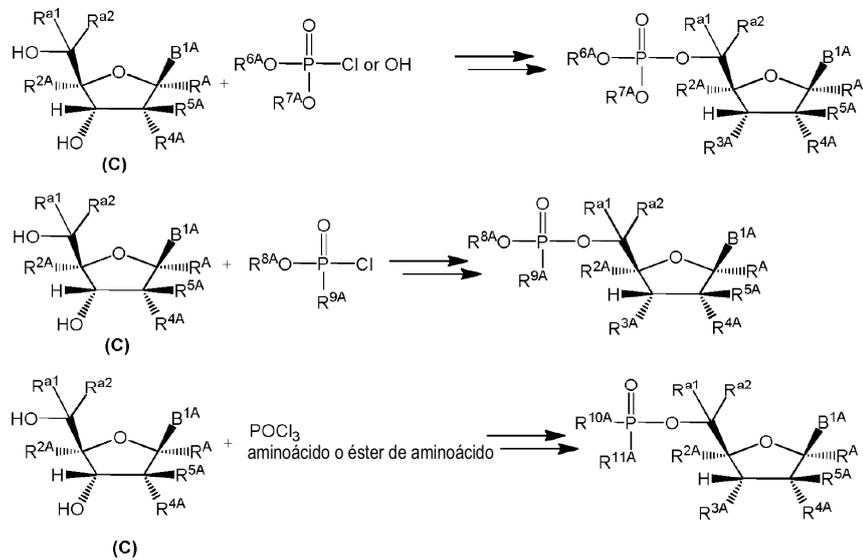


Los compuestos de Fórmula (I) en la que R^{2A} es un azidoalquilo C_{1-6} se pueden preparar a partir de un nucleósido, por ejemplo, un nucleósido de Fórmula (A). En el Esquema 1, R^a , R^{3a} , R^{4a} , R^{5a} y B^{1a} pueden ser iguales a R^A , R^{3A} , R^{4A} , R^{5A} y B^{1A} según se describen en la presente para la Fórmula (I), PG^1 puede ser un grupo protector adecuado y LG^1 puede ser un grupo de salida adecuado. La posición 5' del nucleósido se puede oxidar hasta un aldehído usando métodos conocidos por los expertos en la especialidad. Condiciones de oxidación adecuadas incluyen, pero no se limitan a, oxidación de Moffatt, oxidación de Swern y oxidación de Corey-Kim; y agentes oxidantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, peryodinano de Dess-Martin, IBX (ácido 2-yodoxibenzoico), TPAP/NMO (perrutenato de tetrapropilamonio/N-óxido de N-metilmorfolina), reactivo de oxidación de Swern, PCC (clorocromato de piridinio), PDC (dicromato de piridinio), peryodato sódico, reactivo de Collin, nitrato cérico y amónico CAN, $Na_2Cr_2O_7$ en agua, Ag_2CO_3 sobre celita, HNO_3 caliente en glicol acuoso, O_2 -piridina $CuCl$, $Pb(OAc)_4$ -piridina y peróxido de benzoílo- $NiBr_2$. Un grupo hidroximetilo se puede añadir a la posición 4' del anillo de pentosa junto con la reducción del aldehído hasta un alcohol. El grupo hidroximetilo se puede añadir a través de una reacción de condensación usando formaldehído y una base, tal como hidróxido sódico. Después de la adición del grupo hidroximetilo, se puede efectuar la reducción del compuesto intermedio con un grupo 4'-hidroximetilo usando un reactivo reductor. Ejemplos de agentes reductores adecuados incluyen, pero no se limitan a, $NaBH_4$ y $LiAlH_4$. Se puede formar un grupo de salida adecuado, tal como un triflato, al reemplazar el hidrógeno del grupo hidroximetilo enlazado a la posición 4', y el oxígeno enlazado a la posición 5' se puede proteger con un grupo protector adecuado (por ejemplo, mediante ciclación con la base, B^{1a} , o con un grupo protector separado). El grupo de salida se puede reemplazar con un grupo azido usando un reactivo de azida metálica, por ejemplo, azida sódica.

Esquema 2



Esquema 3

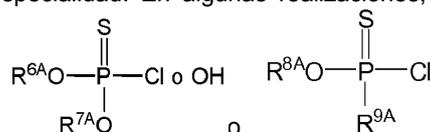


Los compuestos de Fórmula (I) que tienen un grupo que contiene fósforo enlazado a la posición 5' del anillo de pentosa se pueden preparar usando diversos métodos conocidos por los expertos en la especialidad. Ejemplos de métodos se muestran en los Esquemas 2 y 3. En los Esquemas 2 y 3, R^a, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a} y B^{1a} pueden ser iguales a R^A, R^{2A}, R^{3A}, R^{4A}, R^{5A} y B^{1A} según se describen en la presente para la Fórmula (I). Un precursor que contiene fósforo se puede acoplar al nucleósido, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (B). Según se muestra en el Esquema 2, después del acoplamiento del precursor que contiene fósforo, cualesquiera grupos de salida se pueden escindir bajo condiciones adecuadas, tales como hidrólisis. Se pueden añadir grupos que contienen fósforo adicionales usando métodos conocidos por los expertos en la especialidad, por ejemplo usando un pirofosfato.

En algunas realizaciones, se puede generar un alcóxido a partir de un compuesto de Fórmula (C) usando un reactivo organometálico, tal como un reactivo de Grignard. El alcóxido se puede acoplar al precursor que contiene fósforo. Reactivos de Grignard adecuados son conocidos por los expertos en la especialidad e incluyen, pero no se limitan a, cloruros de alquil magnesio y bromuros de alquil magnesio. En algunas realizaciones, se puede usar una base apropiada. Ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, una base de amina, tal como una alquilamina (incluyendo mono-, di- y trialquilaminas (p. ej., trietilamina)), piridinas opcionalmente sustituidas (p. ej. colidina) e imidazoles opcionalmente sustituidos (p. ej., N-metilimidazol). Alternativamente, un precursor que contiene fósforo se puede añadir al nucleósido y formar un fosfito. El fosfito se puede oxidar hasta un fosfato usando condiciones conocidas por los expertos en la especialidad. Condiciones adecuadas incluyen, pero no se limitan a, ácido meta-cloroperoxisulfónico (MCPBA) y yodo como el agente oxidante y agua como el donante de oxígeno.

Un azidoalquilo C₁₋₆ en la posición 4' se puede reducir hasta un aminoalquilo C₁₋₆. Se pueden utilizar diversos agentes/condiciones de reducción conocidos por los expertos en la especialidad. Por ejemplo, el grupo azido se puede reducir hasta un grupo amino a través de hidrogenación (por ejemplo, H₂-Pd/C o HCO₂NH₄-Pd/C), reacción de Staudinger, NaBH₄/CoCl₂•6 H₂O, Fe/NH₄Cl o Zn/NH₄Cl.

Cuando los compuestos de Fórmula (I) tienen Z^{1A}, Z^{2A} o Z^{3A} que son azufre, el azufre se puede añadir de diversos modos conocidos por los expertos en la especialidad. En algunas realizaciones, el azufre puede ser parte del



precursor que contiene fósforo, por ejemplo, $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{R}^{6\text{A}}\text{O}-\text{P}-\text{Cl} \\ | \\ \text{R}^{7\text{A}}\text{O} \end{array}$ o $\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{R}^{8\text{A}}\text{O}-\text{P}-\text{Cl} \\ | \\ \text{R}^{9\text{A}} \end{array}$. Alternativamente, el azufre se puede añadir usando un reactivo de sulfurización. Agentes de sulfurización adecuados son conocidos por los expertos en la especialidad e incluyen, pero no se limitan a, azufre elemental, reactivo de Lawesson, ciclooctaazufre, 3H-1,2-benzoditioal-3-ona-1,1-dióxido (reactivo de Beaucage), 3-((N,N-dimetilaminometilideno)amino)-3H-1,2,4-ditiazol-5-tiona (DDTT) y tetrasulfuro de bis(3-trietoxisilil)propilo (TEST).

Los precursores que contienen fósforo adecuados se pueden obtener comercialmente o preparar mediante métodos sintéticos conocidos por los expertos en la especialidad. Ejemplos de estructuras generales de precursores que contienen fósforo se muestran en los Esquemas 2 y 3.

Durante la síntesis de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, si se desea, cualesquiera grupos hidroxil enlazados al anillo de pentosa y cualesquiera grupos -NH y/o NH₂ presentes sobre el B^{1a}, se pueden proteger con uno o más grupos protectores adecuados. Grupos protectores adecuados se describen en la presente. Por ejemplo, cuando R^{3a} sea un grupo hidroxil, R^{3a} se puede proteger con un grupo triarilmetilo o un grupo sililo. Asimismo, cualesquiera grupos -NH y/o NH₂ presentes sobre el B^{1a} se pueden proteger, tal como con un grupo o grupos triarilmetilo y sililo. Ejemplos de grupos triarilmetilo incluyen, pero no se limitan a, tritilo, monometoxitritilo (MMTr), 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr), 4,4',4"-trimetoxitritilo (TMTr), 4,4',4"-tris-(benzoiloxi)tritilo (TBTr), 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimido)tritilo (CPTTr), 4,4',4"-tris(levulinilo)tritilo (TLTr), p-anisil-1-naftilfenilmetilo, di-o-anisil-1-naftilfenilmetilo, p-tolildifenilmetilo, 3-(imidazolilmetil)-4,4'-dimetoxitritilo, 9-fenilxanten-9-ilo (pixilo), 9-(p-metoxifenil)xanten-9-ilo (Mox), 4-deciloxitritilo, 4-hexadeciloxitritilo, 4,4'-dioctadeciltritilo, 9-(4-octadeciloxifenil)xanten-9-ilo, 1,1'-bis-(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 4,4',4"-tris-(terc-butilfenil)metilo (TTTr) y 4,4'-di-3,5-hexadienoxitritilo. Ejemplos de grupos sililo incluyen, pero no se limitan a, trimetilsililo (TMS), terc-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), terc-butildifenilsililo (TBDPS), tri-*iso*-propilsililoximetilo y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo. Los expertos en la especialidad apreciarán que los grupos enlazados al anillo de pentosa y cualesquiera grupos -NH y/o NH₂ presentes sobre el B^{1a} se pueden proteger con diversos grupos protectores, y cualesquiera grupos protectores presentes se pueden intercambiar por otros grupos protectores. La selección y el intercambio de los grupos protectores está dentro de la capacidad de los expertos normales en la especialidad. Cualquiera grupo o grupos protectores se pueden retirar mediante métodos conocidos en la especialidad, por ejemplo, con un ácido (p. ej., un ácido mineral u orgánico), una base o una fuente de fluoruro.

Composiciones farmacéuticas

También se describen en la presente composiciones farmacéuticas, que pueden incluir una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo) y un vehículo, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.

5 El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más compuestos divulgados en la presente con otros componentes químicos, tales como diluyentes o vehículos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. También se pueden obtener composiciones farmacéuticas al hacer reaccionar los compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico. Las composiciones farmacéuticas generalmente estarán adaptadas a la ruta de administración específica.

10 El término "fisiológicamente aceptable" define un vehículo, diluyente o excipiente que no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto.

15 Según se usa en la presente, un "vehículo" se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos. Por ejemplo, sin limitación, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un vehículo comúnmente utilizado que facilita la absorción de muchos compuestos orgánicos en las células o los tejidos de un sujeto.

20 Según se usa en la presente, a "diluyente" se refiere a un ingrediente de una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica pero puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, un diluyente se puede usar para incrementar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para la fabricación y/o la administración. También puede ser un líquido para la disolución de un fármaco que se va a administrar mediante inyección, ingestión o inhalación. Una forma común de diluyente en la especialidad es una solución acuosa tamponada tal como, sin limitación, solución salina tamponada con fosfato que imita la composición de la sangre humana.

25 Según se usa en la presente, un "excipiente" se refiere a una sustancia inerte que se añade a una composición farmacéutica para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad aglutinante, lubricación, capacidad desintegradora, etc., a la composición. Un "diluyente" es un tipo de excipiente.

30 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden administrar a un paciente humano de por sí o en composiciones farmacéuticas en las que están mezcladas con otros ingredientes activos, como en una terapia in combinada, o vehículos, diluyentes, excipientes o combinaciones de los mismos. La formulación apropiada depende de la ruta de administración elegida. Técnicas para la formulación y la administración de los compuestos descritos en la presente son conocidas por los expertos en la especialidad.

35 Las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente se pueden fabricar de un modo que es conocido de por sí, p. ej., por medio de procedimientos de mezclado, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o formación de comprimidos. Adicionalmente, los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para alcanzar su propósito pretendido. Muchos de los compuestos usados en las combinaciones farmacéuticas divulgadas en la presente se pueden proporcionar como sales con iones conjugados farmacéuticamente compatibles.

40 Existen en la especialidad múltiples técnicas para administrar un compuesto, incluyendo, pero no limitadas al, aporte oral, rectal, tóxico, en aerosol, por inyección y parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales e intraoculares.

45 También se puede administrar el compuesto de un modo local en lugar de sistémico, por ejemplo, a través de la inyección del compuesto directamente en la zona infectada, a menudo en un depósito o una formulación de liberación sostenida. Por otra parte, se puede administrar el compuesto en un sistema de aporte de fármaco dirigible, por ejemplo, en un liposoma revestido con un anticuerpo específico tisularmente. Los liposomas serán dirigidos al y recogidos selectivamente por el órgano.

50 Si se desea, las composiciones se pueden presentar en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen el ingrediente activo. El envase puede comprender, por ejemplo, una hoja de metal o plástico, tal como un blíster. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado por instrucciones para la administración. El envase o dispensador también puede estar acompañado por una nota asociada con el recipiente en una forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, nota que refleja la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para la administración humana o veterinaria. Esta nota, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por the U.S. Food and Drug Administration para fármacos con receta o el prospecto del producto aprobado. Las composiciones que pueden incluir un compuesto descrito en la presente formulado en un vehículo farmacéutico compatible también se pueden preparar, introducir en un recipiente apropiado y etiquetar para el tratamiento de una afección indicada.

65

Métodos de uso

También se describen en la presente métodos para mejorar, tratar y/o prevenir una infección viral por paramixovirus, que pueden incluir administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en la presente, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). El sujeto puede ser identificado por sufrir una infección viral por paramixovirus.

También se describen en la presente métodos para inhibir la replicación viral de un paramixovirus, que pueden incluir poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, puede actuar como un terminador de cadena e inhibir la replicación del virus.

En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar y/o mejorar una infección por paramixovirus. En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para inhibir la replicación de un paramixovirus. En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para inhibir el complejo de polimerasa de un paramixovirus.

En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar y/o mejorar una infección viral respiratoria superior provocada por una infección por paramixovirus. En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar y/o mejorar una infección viral respiratoria inferior provocada por una infección por paramixovirus. En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar y/o mejorar uno o más síntomas de una infección provocada por una infección por paramixovirus (tales como los descritos en la presente).

En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar y/o mejorar bronquiolitis y/o traqueobronquitis debidas a una infección por paramixovirus. En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar y/o mejorar neumonía debida a una infección por paramixovirus. En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar y/o mejorar la laringotraqueobronquitis debida a una infección por paramixovirus.

En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar y/o mejorar una infección por virus sincitial respiratorio (RSV). En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para prevenir una infección por virus sincitial respiratorio. En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye

En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar y/o mejorar una infección metaneumoviral. En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para prevenir una infección metaneumoviral. En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para inhibir la replicación de un metaneumovirus. En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para inhibir el complejo de polimerasa de metaneumovirus. En algunas realizaciones, incluyendo las de este párrafo, el metaneumovirus puede ser un metaneumovirus humano.

En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar y/o mejorar una infección viral respiratoria superior provocada por un virus seleccionado de un virus a RSV, un virus de parainfluenza y un metaneumovirus. En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar y/o mejorar una infección viral respiratoria inferior provocada por un virus seleccionado de un virus RSV, un virus de parainfluenza y un metaneumovirus. En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar y/o mejorar uno o más síntomas de una infección provocada por un virus seleccionado de un virus RSV, un virus de parainfluenza y un metaneumovirus (tales como los descritos en la presente).

En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar y/o mejorar bronquiolitis y/o traqueobronquitis debidas a una infección por virus RSV, una infección por virus de parainfluenza y una infección por metaneumovirus. En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar y/o mejorar neumonía debida a una infección por virus RSV, una infección por virus de parainfluenza y una infección por metaneumovirus. En algunas realizaciones, se puede usar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y/o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente (p. ej., un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para tratar y/o mejorar laringotraqueobronquitis debida a una infección por virus RSV, una infección por virus de parainfluenza y una infección por metaneumovirus.

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

Según se usa en la presente, los términos "prevenir" y "prevención" significan disminuir la eficacia de la replicación viral y/o inhibir la replicación viral en un grado superior en un sujeto que reciba el compuesto en comparación con un sujeto que no reciba el compuesto. Ejemplos de formas de prevención incluyen la administración profiláctica a un sujeto que se ha expuesto o se puede exponer a un agente infeccioso, tal como un paramixovirus (p. ej., RSV).

Según se usa en la presente, los términos "tratar", "tratando", "tratamiento", "terapéutico" y "terapia" no significan necesariamente una curación o supresión total de la enfermedad o afección. Cualquier alivio de cualesquiera signos o síntomas de una enfermedad o afección hasta cualquier grado se puede considerar tratamiento y/o terapia. Por otra parte, el tratamiento puede incluir acciones que pueden empeorar la sensación global de bienestar o apariencia del sujeto.

Los términos "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" se usan para indicar una cantidad de un compuesto activo, o agente farmacéutico, que provoque la respuesta biológica o médica indicada. Por ejemplo, una cantidad eficaz de compuesto puede ser la cantidad necesaria para prevenir, aliviar o mejorar síntomas de una enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se trate. Esta respuesta se puede producir en un tejido, un

sistema, un animal o un ser humano e incluye el alivio de los signos o síntomas de la enfermedad que se trate. La determinación de una cantidad eficaz está totalmente dentro de la capacidad de los expertos en la especialidad, a la vista de la divulgación proporcionada en la presente. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos divulgados en la presente requerida como una dosis dependerá de la ruta de administración, el tipo de animal, incluyendo un ser humano, que se trate y las características físicas del animal específico considerado. La dosis se puede ajustar para alcanzar un efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, la dieta, la medicación simultánea y otros factores que conocen los expertos en las especialidades médicas.

Diversos indicadores para determinar la eficacia de un método para tratar una infección viral por paramixovirus son conocidos por los expertos en la especialidad. Ejemplo de indicadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, una reducción en la carga viral, una reducción en la replicación viral, una reducción en el tiempo hasta la seroconversión (virus indetectable en suero del paciente), una reducción de la morbilidad o la mortalidad en resultados clínicos y/o otro indicador de una respuesta patológica.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es eficaz para reducir los títulos virales hasta niveles indetectables, por ejemplo, hasta de aproximadamente 1000 a aproximadamente 5000, hasta de aproximadamente 500 a aproximadamente 1000 o hasta de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 copias genómicas/ml de suero. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es eficaz para reducir la carga viral en comparación con la carga viral antes de la administración del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en donde la carga viral se mide antes de la administración del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de nuevo después de la finalización del régimen de tratamiento con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 1 semana después de la finalización). En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser una cantidad que sea eficaz para reducir la carga viral hasta menos de aproximadamente 100 copias genómicas/ml de suero. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es eficaz para alcanzar una reducción en el título viral en el suero del sujeto en el intervalo de una reducción de aproximadamente 1,5 log a aproximadamente 2,5 log, una reducción de aproximadamente 3 log a aproximadamente 4 log, o una reducción de más de aproximadamente 5 log en comparación con la carga viral antes de la administración del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en donde la carga viral se mide antes de la administración del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de nuevo después de la finalización del régimen de tratamiento con el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 1 semana después de la finalización).

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar como resultado al menos una reducción de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 veces o más en la replicación de un paramixovirus con relación a los niveles anteriores al tratamiento en un sujeto, según se determina después de la finalización del régimen de tratamiento (por ejemplo, 1 semana después de la finalización). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar como resultado una reducción de la replicación de un paramixovirus con relación a los niveles anteriores al tratamiento en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 veces, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 veces, de aproximadamente 15 a aproximadamente 40 veces o de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 veces. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar como resultado una reducción de la replicación de paramixovirus en el intervalo de 1 a 1,5 log, de 1,5 log a 2 log, de 2 log a 2,5 log, de 2,5 a 3 log, de 3 log a 3,5 log o de 3,5 a 4 log más de reducción de la replicación de paramixovirus en comparación con la reducción de la replicación de paramixovirus alcanzada por ribavirina (Virazol®), o puede alcanzar la misma reducción que la terapia con ribavirina (Virazol®) en un período más breve, por ejemplo, en una semana, dos semanas, un mes, dos meses o tres meses, en comparación con la reducción alcanzada después de seis meses de terapia con ribavirina (Virazol®).

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es eficaz de alcanzar una respuesta viral sostenida, por ejemplo, ARN de paramixovirus indetectable o sustancialmente indetectable (p. ej., menos de aproximadamente 500, menos de aproximadamente 400, menos de aproximadamente 200 o menos de aproximadamente 100 copias genómicas por mililitro de suero) se encuentra en el suero del sujeto durante un período de al menos aproximadamente una semana, dos semanas, un mes, al menos aproximadamente dos meses, al menos aproximadamente tres meses, al menos aproximadamente cuatro meses, al menos aproximadamente cinco meses o al menos aproximadamente seis meses después del cese de la terapia.

Después de un período, los agentes infecciosos pueden desarrollar resistencia a uno o más agentes terapéuticos. El término "resistencia", según se usa en la presente, se refiere a una cepa viral que presenta una respuesta retardada, reducida y/o nula a un agente o agentes terapéuticos. Por ejemplo, después del tratamiento con un agente antiviral, la carga viral de un sujeto infectado con un virus resistente se puede reducir hasta un grado menor en comparación con la cantidad de reducción de carga viral exhibida por un sujeto infectado con una cepa no resistente. Un

compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar a un sujeto infectado con RSV que es resistente a uno o más agentes anti-RSV diferentes (por ejemplo, ribavirina) para mejorar y/o tratar una infección por RSV. En algunas realizaciones, el desarrollo de una o más cepas de RSV resistentes se puede retrasar cuando los sujetos sean tratados con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el desarrollo de una o más cepas de RSV resistentes a otros antes anti-RSV.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede disminuir el porcentaje de sujetos que experimentan complicaciones procedentes de una infección viral por RSV en comparación con el porcentaje de sujetos que experimentan complicación que son tratados con ribavirina. Por ejemplo, el porcentaje de sujetos que se tratan con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que experimentan complicaciones puede ser 10% , 25%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% y 90% menor en comparación con sujetos que se tratan con ribavirina.

Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente, se puede usar en combinación con uno o más agentes adicionales. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en combinación con uno o más agentes actualmente usados para tratar RSV. Por ejemplo, el agente adicional puede ser ribavirina, palivizumab y RSV-IGIV. Para el tratamiento de RSV, agentes adicionales incluyen, pero no se limitan a, ALN-RSV01 (un agente de ARNsi con la secuencia de la hebra de sentido (5' a 3') GGCUCUUAGCAAAGUCAAGdTdT (SEQ ID N° 1) y la secuencia de la hebra antisentido (5' a 3') CUUGACUUUGCUAAGAGCCdTdT (SEQ ID N° 2), Alnilam Pharmaceuticals, Publicación de EE. UU. N° 2009/0238772, presentada el 15 de dic. de 2008), BMS-433771 (1-ciclopropil-3-[[1-(4-hidroxibutil)benzimidazol-2-il]metil]imidazo[4,5-c]piridin-2-ona), RFI-641 ácido 4,4"-bis-{4,6-bis-[3-(bis-carbamoilmetil-sulfamoil)-fenilamino]-(1,3,5)triazin-2-ilamino}-bifenil-2,2"-disulfónico), RSV604 ((S)-1-(2-fluorofenil)-3-(2-oxo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-il)urea), MDT-637 5,5'-bis[1-(((5-amino-1H-tetrazolil)imino)metil)]2,2',4"-metilidiotrisfenol), BTA9881 ((R)-9b-(4-clorofenil)-1-(4-fluorobenzoil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1',2':1,2]pirrolo[3,4-c]piridin-5(9bH)-ona), TMC-353121 (2-[[6-[[[2-(3-hidroxiopropil)-5-metilfenil]amino]metil]-2-[[3-(morfolin-4-il)propil]amino]benzimidazol-1-il]metil]-6-metilpiridin-3-ol) (Tibotec), MBX-300 ([2,2-bis(docosiloxi-oximetil)propil-5-acetoamido-3,5-didesoxi-4,7,8,9-tetra-O-(sodio-oxisulfonil)-D-glicero-D-galacto-2-nonulopiranosid]onato), YM-53403 (6-{4-[(bifenil-2-ilcarbonil)amino]benzoil}-N-ciclopropil-5,6-dihidro-4H-tieno[3,2-d][1]benzazepino-2-carboxamida), motavizumab (Medi-524, MedImmune), Medi-559 (RSV recombinante A2 cp248/404/1030/ΔSH), Medi-534 (candidato a vacuna vectorial virus de parainfluenza bovina/humana recombinante tipo 3 (PIV3)/RSV F2), Medi-557, RV568 y una vacuna de partículas de RSV-F (Novavax).

Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar con uno o más agentes adicionales junto con una sola composición farmacéutica. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar con uno o más agentes adicionales como dos o más composiciones farmacéuticas separadas. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar en una composición farmacéutica, y al menos uno de los agentes adicionales se puede administrar en una segunda composición farmacéutica. Si hay al menos dos agentes adicionales, uno o más de los agentes adicionales pueden estar en una primera composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno de los otros agentes adicionales puede estar en una segunda composición farmacéutica.

El orden de administración de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más agentes adicionales puede variar. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar antes de todos los agentes adicionales. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar antes de al menos un agente adicional. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar simultáneamente con uno o más agentes adicionales. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar posteriormente a la administración de al menos un agente adicional. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar posteriormente a la administración de todos los agentes adicionales.

Una ventaja potencial de utilizar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0173], incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, puede ser una reducción en la cantidad o las cantidades requeridas de uno o más compuestos del párrafo [0173] (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos) que sea eficaz para tratar una afección patológica divulgada en la presente (por ejemplo, RSV), en comparación con la cantidad requerida para alcanzar el mismo resultado terapéutico cuando uno o más compuestos descritos en el párrafo [0173], incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, se administran sin un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, la cantidad de un compuesto descrito en el párrafo [0173], incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable y un profármaco del mismo, puede ser menor en comparación con la cantidad del compuesto descrito en el párrafo [0173], incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable y un profármaco del mismo, necesaria para alcanzar la

misma reducción en la carga viral cuando se administra como una monoterapia. Otra ventaja potencial de utilizar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0173], incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, es que el uso de dos o más compuestos que tienen diferente mecanismo de acciones puede crear una barrera superior para el desarrollo de cepas virales resistentes en comparación con la barrera cuando un compuesto se administra como monoterapia.

Ventajas adicionales de utilizar un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0173], incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, pueden incluir poca o ninguna resistencia cruzada entre un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0173] (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos); diferentes rutas para la eliminación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0173] (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos); pocas o ninguna toxicidades solapadas entre un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0173] (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos); pocos o ningún efectos significativos sobre citocromo P450; y/o pocas o ninguna interacciones farmacocinéticas entre un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes adicionales descritos en el párrafo [0173] (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos).

Como será fácilmente evidente para un experto en la técnica, la dosificación *in vivo* útil que se va a administrar y el modo particular de administración variará dependiendo de la edad, el peso, la gravedad de la dolencia y la especie de mamífero tratada, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. La determinación de niveles de dosificación eficaces, esto es los niveles de dosificación necesarios para alcanzar el resultado deseado, se puede llevar a cabo por un experto en la especialidad usando métodos habituales, por ejemplo, ensayos clínicos humanos y estudios *in vitro*.

La dosificación puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y la indicación terapéutica. Alternativamente, las dosificaciones se pueden basar en y calcular sobre la superficie del paciente, como se entiende por los expertos en la especialidad. Aunque la dosificación exacta se determinará fármaco por fármaco, en la mayoría de los casos, se pueden hacer algunas generalizaciones referentes a la dosificación. El régimen de dosificación diario para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 0,01 mg y 3000 mg de cada ingrediente activo, preferiblemente entre 1 mg y 700 mg, p. ej. de 5 a 200 mg. La dosificación puede ser una sola o una serie de dos o más aportadas en el transcurso de uno o más días, según sea necesario para el sujeto. Los compuestos se pueden administrar durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más o durante meses o años.

En los casos en los que se han establecido dosificaciones para seres humanos para los compuestos para al menos alguna afección, se pueden usar esas mismas dosificaciones, o dosificaciones que estén entre aproximadamente 0,1% y 500%, más preferiblemente entre aproximadamente 25% y 250% de la dosificación para seres humanos establecida. Cuando no se establece una dosificación para seres humanos, como será el caso de composiciones farmacéuticas recientemente descubiertas, una dosis para seres humanos adecuada se inferirá de los valores de ED₅₀ o ID₅₀, u otros valores apropiados derivados de estudios *in vitro* o *in vivo*, que estén cualificados por estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

En los casos de la administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosificaciones se pueden calcular como la base libre. Como se entenderá por los expertos en la especialidad, en ciertas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos divulgados en la presente en cantidades que superen, o incluso superen mucho, el intervalo de dosificación preferido indicado anteriormente a fin de tratar eficazmente y agresivamente enfermedades o infecciones particularmente agresivas.

La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del resto activo que sean suficientes para mantener los efectos moduladores, o concentración eficaz mínima (MEC). La MEC variará para cada compuesto pero se puede estimar a partir de datos *in vitro*. Las dosificaciones necesarias para alcanzar la MEC dependerán de las características individuales y la ruta de administración. Sin embargo, se pueden usar ensayos de HPLC o bioensayos para determinar las concentraciones plasmáticas. Los intervalos de dosificación se pueden determinar usando el valor de MEC. Las composiciones se deben administrar usando un régimen que mantenga los niveles plasmáticos por encima de la MEC durante 10-90% del tiempo, preferiblemente entre 30-90% y lo más preferiblemente entre 50-90%. En casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del fármaco no se puede relacionar con la concentración plasmática.

Se debe apuntar que el médico responsable sabrá cómo y cuándo terminar, interrumpir o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunciones orgánicas. A la inversa, el médico responsable también sabrá cómo ajustar el tratamiento a niveles superiores si la respuesta clínica no fuera adecuada (toxicidad excluyente). La magnitud de una dosis administrada en el tratamiento del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección que se vaya

a tratar y con la ruta de administración. La gravedad de la afección se puede evaluar, por ejemplo, en parte, mediante métodos de evaluación de pronósticos estándar. Además, la dosis y quizá la frecuencia de la dosis también variarán con la edad, el peso corporal y la respuesta del paciente individual. Un programa comparable al analizado anteriormente se puede usar en la medicina veterinaria.

5 Los compuestos divulgados en la presente se pueden evaluar con respecto a la eficacia y la toxicidad usando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular, o de un subgrupo de los compuestos, que comparte ciertas características químicas, se puede establecer al determinar la toxicidad *in vitro* hacia una línea celular, tal como una línea celular de mamífero, y preferiblemente ser humano. Los resultados de estos estudios a menudo son predictivos de toxicidad en animales, tales como mamíferos, o, más específicamente, seres humanos. Alternativamente, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo en animales, tales como ratones, ratas, conejos o monos, se puede determinar usando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular se puede establecer usando varios métodos reconocidos, tales como métodos *in vitro*, modelos en animales o ensayos clínicos en seres humanos. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficacia, el experto puede ser guiado por el estado de la especialidad para elegir un modelo, una dosis, una ruta y/o un régimen de administración apropiados.

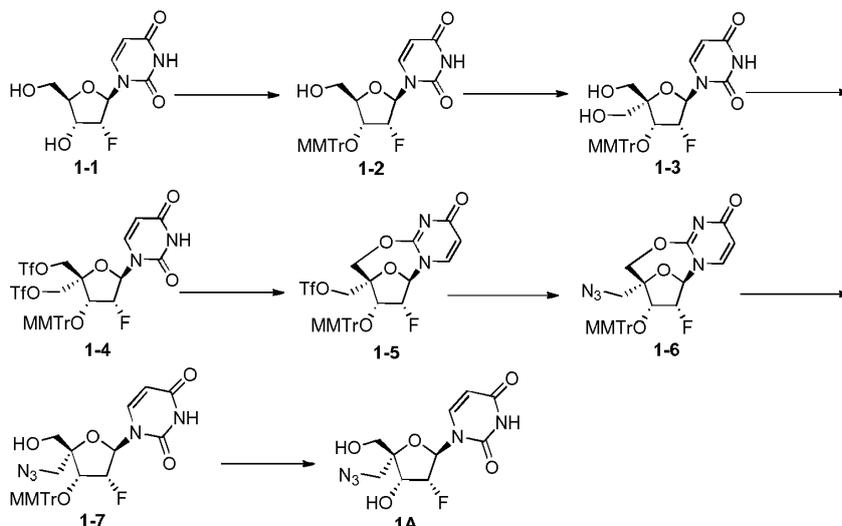
Ejemplos

Realizaciones adicionales se divulgan con más detalle en los siguientes ejemplos, que de ningún modo debe considerarse que limiten el alcance de las reivindicaciones.

20

Ejemplo 1

Preparación del Compuesto 1A



25 Preparación de (1-2): Se añadió TBDPS-Cl (83,7 g, 304 mmol) a una solución de 1-1 (50 g, 203 mmol) en piridina anhidra (200 ml). La reacción se dejó avanzar durante la noche a T. A. La solución se concentró bajo baja presión para dar un residuo, que se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró bajo presión reducida para dar éter de 5'-OTBDPS como una espuma blanca (94 g).

30 Se añadieron nitrato de plata (66,03 g, 388,4 mmol) y colidina (235 ml, 1,94 mol) a una solución del éter de 5'-OTBDPS (94,0 g, 194,2 mmol) en DCM anhidro (300 ml). La mezcla se agitó a T.A. Después de 15 min, la mezcla se enfrió hasta 0°C y se añadió cloruro de monometoxitritilo (239,3 g, 776,8 mmol) como una sola porción. Después de agitarse durante la noche a T.A., la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se diluyó con TBME. La solución se lavó sucesivamente con ácido cítrico 1 M, salmuera diluida y bicarbonato sódico al 5%. La solución orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo vacío para dar el producto intermedio totalmente protegido como una espuma amarilla.

40 Este producto intermedio totalmente protegido se disolvió en tolueno (100 ml) y la solución se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en THF anhidro (250 ml) y se trató con TBAF (60 g, 233 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a T.A. y el disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo y la

solución se lavó en primer lugar con bicarbonato sódico saturado y a continuación con salmuera. Después de secarse sobre sulfato magnésico, el disolvente se retiró a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EA al 50% en PE) para dar **1-2** (91 g, 86,4%) como una espuma blanca.

5 Preparación de (**1-3**): Se añadió piridina (6,17 ml, 78 mmol) a una solución de **1-2** (13,5 g, 26 mmol) en DCM (100 ml). La solución se enfrió hasta 0°C y se añadió peryodinano de Dess-Martin (33,8 g, 78 mmol) como una sola porción. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a T.A. y se desactivó mediante la adición de solución de Na₂S₂O₃ (4%) y solución acuosa de bicarbonato sódico (4%) (la solución se ajustó hasta pH 6, ~150 ml). La mezcla se agitó durante 15 min. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera diluida y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano (100 ml) y la solución se trató con formaldehído acuoso al 37% (21,2 g, 10 eq.) e hidróxido sódico acuoso 2 N (10 eq.). La mezcla de reacción se agitó a T.A., durante la noche. Después de la agitación durante 0,5 h a T.A., el exceso de hidróxido sódico acuoso se retiró con NH₄Cl saturado (~150 ml). La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico al 5%. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 2% en DCM) para dar el diol **1-3** (9,2 g, 83,6%) como una espuma blanca.

20 Preparación de (**1-4**): El Compuesto **1-3** (23 g, 42,0 mmol) se coevaporó con tolueno dos veces. El residuo se disolvió en DCM anhidro (250 ml) y piridina (20 ml). La solución se enfrió hasta 0°C y se añadió anhídrido triflico (24,9 g, 88,1 mmol) gota a gota a lo largo de 10 min. A esta temperatura, la reacción se agitó durante 40 min. La reacción se comprobó mediante TLC (PE: EA= 2:1 y DCM: MeOH= 15:1). Después de la finalización, la mezcla de reacción se desactivó con agua (50 ml) a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 min y se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró a través de un taco de gel de sílice. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EA al 50% en PE) para dar **1-4** (30,0 g, 88,3%) como una espuma parda.

30 Preparación de (**1-5**): Se añadió NaH (260 mg, 6,5 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno a una solución agitada de **1-4** (4,4 g, 5,42 mmol) en DMF anhidra (50 ml). La solución se agitó a T.A. durante 1,5 h. La solución se usó para la siguiente etapa sin tratamiento adicional.

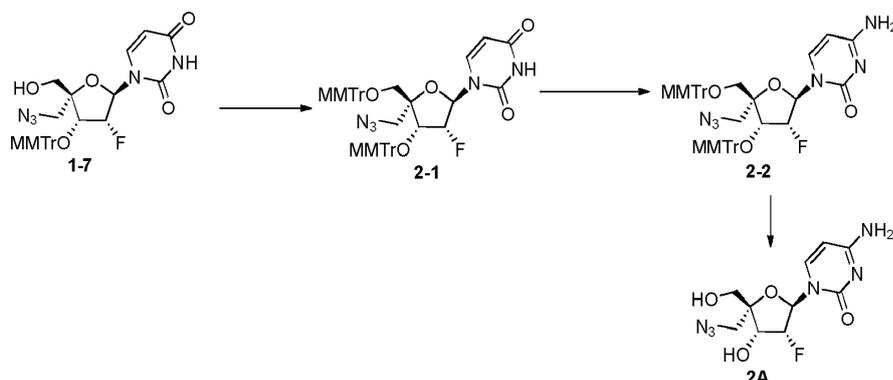
35 Preparación de (**1-6**): Se añadió NaN₃ (1,5 g, 21,68 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno a la solución agitada y la solución resultante se agitó a T.A. durante 1,5 h. La reacción se desactivó con agua, se extrajo con EA, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La fase orgánica concentrada se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 Preparación de (**1-7**): Se añadió NaOH (5,4 ml, 2 M en agua) a T.A. a una solución de **1-6** (3,0 g, 5,4 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (18 ml). La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 3 h. La reacción se diluyó con EA, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄. La fase orgánica concentrada se purificó en un columna de gel de sílice (AE al 30% en PE) para dar **1-7** (2,9 g, 93%) como una espuma blanca.

45 Preparación de (**1A**): El Compuesto **1-7** (520 mg, 0,90 mmol) se disolvió en 80% de HCOOH (20 ml) a T.A. La mezcla se agitó durante 3 h y se comprobó mediante TLC. El disolvente se retiró y el residuo se trató con MeOH y tolueno 3 veces. Se añadió NH₃/MeOH y la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 5 min. El disolvente se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar **1A** (120 mg, 44,4%) como un sólido blanco. ESI-LCMS: m/z 302,0 [M+H]⁺, 324,0 [M+Na]⁺.

Ejemplo 2

Preparación del Compuesto 2A



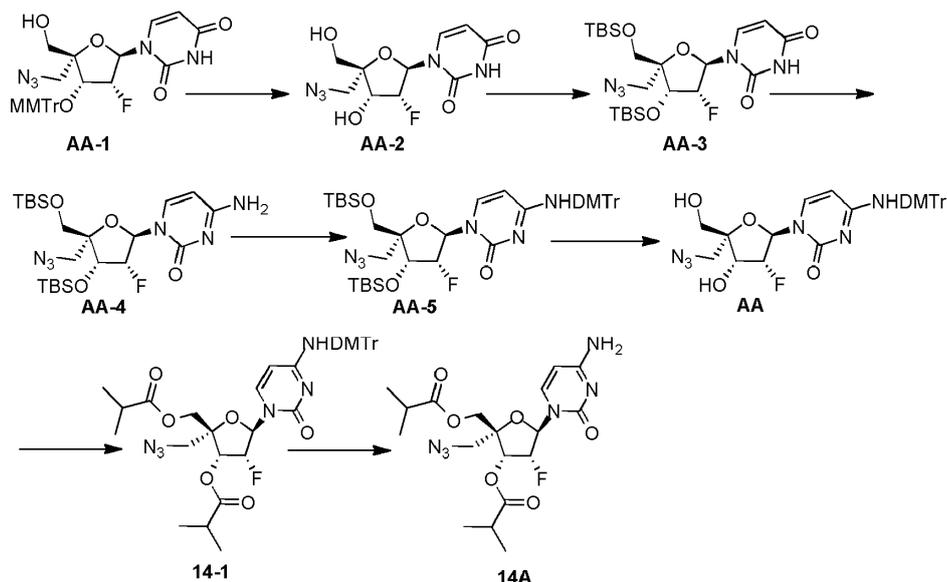
Preparación de (**2-1**): Se añadieron MMTTrCl (1,77 g, 5,76 mmol), AgNO₃ (1,47 g, 8,64 mmol) y colidina (1,05 g, 8,64 mmol) a 25°C bajo una atmósfera de N₂ a una solución agitada de **1-7** (1,1 g, 2,88 mmol) en DCM anhidro (10 ml). La reacción se sometió a reflujo durante 12 h. Se añadió MeOH (20 ml) y el disolvente se retiró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA al 20% en PE) para dar **2-1** (1,6 g, 85,1%) como una espuma blanca.

Preparación de (**2-2**): Se añadieron TPSCI (570 mg, 1,89 mmol), DMAP (230 mg, 1,89 mmol) y TEA (190 mg, 1,89 mmol) a T.A. a una solución agitada de **2-1** (800 mg, 0,947 mmol) en MeCN anhidro (10 ml). La mezcla se agitó durante 12 h. Se añadió NH₄OH (25 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice como una espuma amarilla. La purificación adicional mediante TLC preparó **2-2** (700 mg, 87,1%) como un sólido blanco.

Preparación de (**2A**): El Compuesto **2-2** (300 mg, 0,355 mmol) se disolvió en 80% de HCOOH (5 ml) a T.A. La mezcla se agitó durante 3 h y se comprobó mediante TLC. A continuación, el disolvente se retiró y el residuo se trató con MeOH y tolueno (3 veces). Se añadió NH₃/MeOH y la mezcla se agitó a T.A. durante 5 min. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar **2A** (124 mg, 82,6%) como un sólido blanco. ESI-LCMS: m/z 301,0 [M+H]⁺, 601,0 [2M+H]⁺.

Ejemplo 3

Preparación del Compuesto 14A



Preparación de (**AA-2**): Se disolvió **AA-1** (2,20 g, 3,84 mmol) en HCOOH al 80% (40 ml) a T.A. (18°C). La mezcla se agitó a T.A. durante 12 h. El disolvente se retiró a baja presión. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna usando EA al 50% en hexano para dar **AA-2** (1,05 g, 91,3%) como un sólido blanco.

Preparación de (**AA-3**): Se añadieron TBSCl (747 mg, 4,98 mmol) e imidazol (451 mg, 6,64 mmol) a T.A. (16°C) bajo atmósfera de N₂ a una solución agitada de **AA-2** (1 g, 3,32 mmol) en piridina anhidra (20 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 4 h. La solución resultante se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EA (100 ml). La solución se lavó con solución sat. de NaHCO₃ y salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La solución se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando EA al 20% en hexano para dar **AA-3** (1,4 g, 79,5%) como un sólido blanco.

Preparación de (**AA-4**): Se añadieron TPSCI (1,71 g, 5,80 mmol, 2,05 eq.), DMAP (691,70 mg, 5,66 mmol, 2,00 eq.) y TEA (573,00 mg, 5,66 mmol, 2,00 eq.) a T.A. (15°C) a una solución agitada de **AA-3** (1,50 g, 2,83 mmol, 1,00 eq.) en CH₃CN anhidro (28 ml). La mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió NH₃·H₂O (20 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se extrajo con EA (3 x 60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA al 30% en PE) para dar **AA-4** (2,3 g, bruto) como una espuma amarilla.

Preparación de (**AA-5**): Se añadieron DMTrCl (1,82 g, 3,49 mmol) y 2,4,6-trimetilpiridina (1,00 g, 8,25 mmol) a T.A. (15°C) bajo atmósfera de N₂ a una solución agitada de **AA-4** (1,90 g, 2,34 mmol) en DCM anhidro (20 ml). La mezcla

se agitó a T.A. durante 12 h. Se añadió MeOH (20 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en EA (80 ml). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para dar **AA-5** (1,4 g, bruto) como un sólido blanco.

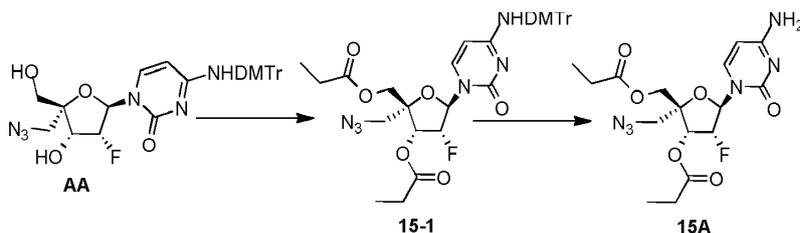
5 Preparación de (**AA**): Se disolvió **AA-5** (2,40 g, 2,60 mmol) en TBAF (10 ml, 1M en THF). La mezcla se agitó a T.A. (15°C) durante 30 min. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se disolvió en EA (60 ml). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para dar **AA** (1,50 g, 95,8%) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 625,3 [M+Na]⁺.

15 Preparación de (**14-1**): Se añadió anhídrido isobutírico (31,50 mg, 199,13 μmol, 2,00 eq.) en 1 porción a T.A. (15°C) bajo atmósfera de N₂ a una solución de **AA** (60,0 mg, 99,57 μmol, 1,00 eq.) en piridina (1 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 12 h. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre EA y agua. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EA al 30% en PE) para proporcionar **14-1** (59,00 mg, 79,77%) como un sólido blanco.

20 Preparación de (**14A**): Se disolvió **14-1** (57,00 mg, 76,74 μmol, 1,00 eq.) en CH₃COOH al 80% (8 ml). La solución se agitó a T.A. (15°C) durante 12 h. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 2,5% en DCM) para dar **14A** (23,00 mg, 68,05%) como una espuma blanca. ESI-MS: m/z 441,2 [M+H]⁺, 463,2 [M+Na]⁺.

Ejemplo 4

25 Preparación del Compuesto 15A

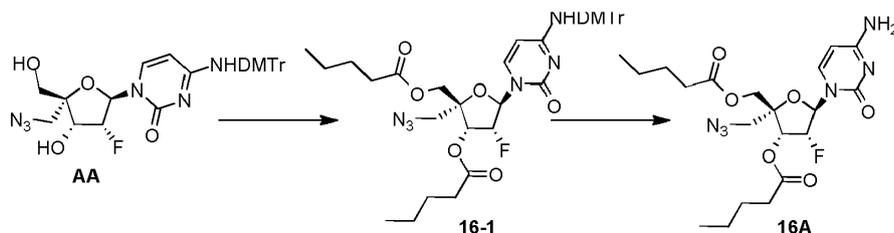


30 Preparación de (**15-1**): **15-1** se preparó de una manera similar a **14-1** usando **AA** (60,00 mg, 99,57 μmol, 1,00 eq.) en piridina (1 ml) y anhídrido propiónico (25,92 mg, 199,13 μmol, 2,00 eq.). **15-1** (sólido blanco, 56,00 mg, 78,69%).

Preparación de (**15A**): Compuesto **15A** se preparó de una manera similar a **14A** usando **15-1** (54,00 mg, 75,55 μmol, 1,00 eq.) **15A** (espuma blanca, 18,00 mg, 57,78%). ESI-MS: m/z 413,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

Preparación del Compuesto 16A

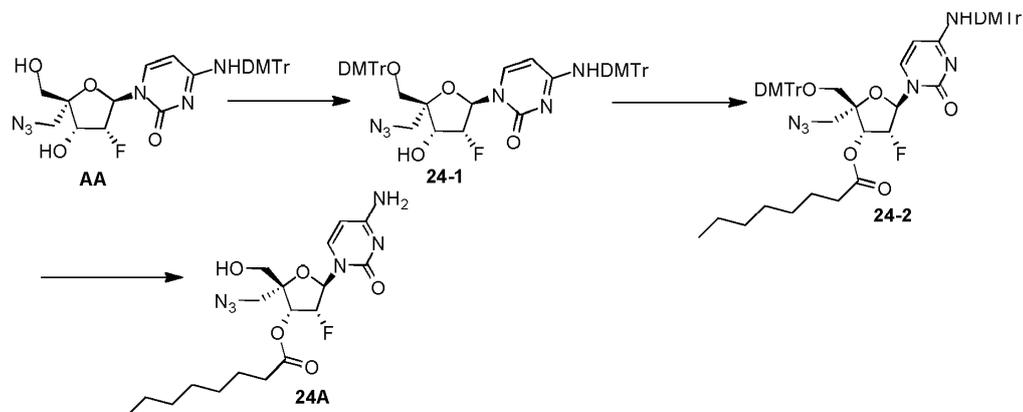


35 Preparación de (**16-1**): **16-1** se preparó de una manera similar a **14-1** usando **AA** (62,00 mg, 102,89 μmol, 1,00 eq.) en piridina (1 ml) y anhídrido pentanoico (38,32 mg, 205,77 μmol, 2,00 eq.). **16-1** (sólido blanco, 60,00 mg, 75,65%).

40 Preparación de (**16A**): El Compuesto **16A** se preparó de una manera similar a **14A** usando **16-1** (75,00 mg, 97,30 μmol, 1,00 eq.) **16A** (espuma blanca, 28,00 mg, 61,43%). ESI-MS: m/z 469,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

Preparación del Compuesto 24A



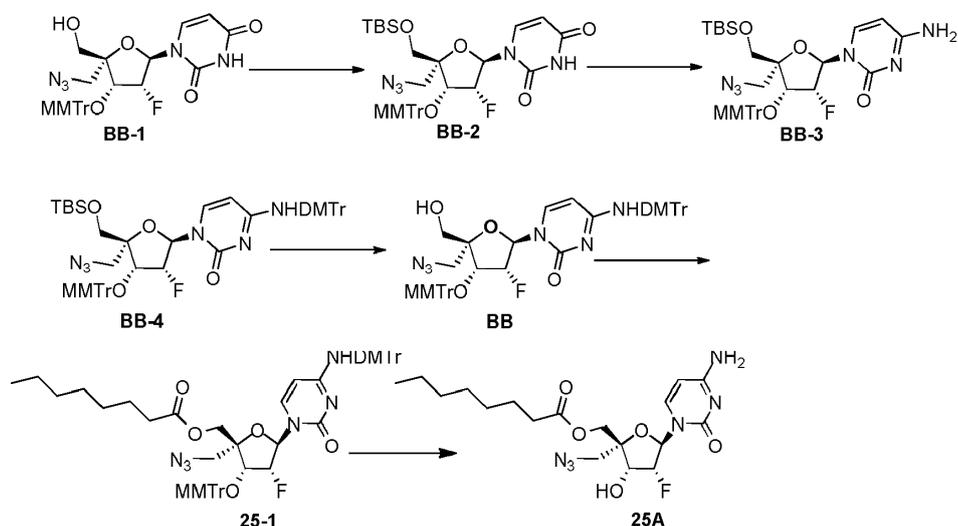
5 Preparación de (**24-1**): Se añadió DMTrCl (337,36 mg, 995,66 μmol) a T.A. (17°C) bajo atmósfera de N_2 a una solución agitada de **AA-1** (300,0 mg, 497,83 μmol) en piridina anhidra (0,5 ml). La solución se agitó a 50°C ~ 60°C durante 12 h. La mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EA (40 ml). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró hasta sequedad a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando EA al 20% en PE para dar **24-1** (300 mg, 66,59%) como un sólido blanco.

10 Preparación de (**24-2**): Se añadieron DMAP (6,75 mg, 55,25 μmol), DCC (22,80 mg, 110,50 μmol) y ácido n-octanoico (31,87 mg, 221,00 μmol) a T.A. (18°C) bajo atmósfera de N_2 a una solución agitada de **24-1** (100,00 mg, 110,50 μmol) en piridina anhidra (0,5 ml). La solución se agitó a T.A. durante 12 h. La solución se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando EA al 15% en PE para dar **24-2** (98,00 mg, 86,0%) como una espuma blanca.

15 Preparación de (**24A**): **24-2** (90,00 mg, 87,28 μmol) se disolvió en CH_3COOH al 80% (20 ml) a T.A. (16°C). La mezcla se agitó T.A. durante 12 h. La reacción se desactivó con MeOH y la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para dar **24A** (33,00 mg, 88,7%) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 427,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 7

Preparación del Compuesto 25A



Preparación de **(BB-2)**: Se añadió TBSCl (236,5 mg, 1,57 mmol) a 20°C bajo N₂ a una solución agitada de **BB-1** (500,00 mg, 0,87 mmol) en piridina anhidra (1 ml). La solución se agitó a 50°C~60°C durante 12 h. La solución se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EA (50 ml). La solución se lavó con solución sat. de NaHCO₃ y salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La solución se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar **BB-2** (510,00 mg, 85,06%) como un sólido blanco.

Preparación de **(BB-3)**: Se añadieron TPSCI (368,65 mg, 1,25 mmol), DMAP (152,75 mg, 1,25 mmol) y TEA (126,52 mg, 1,25 mmol) a T.A. a una solución agitada de **BB-2** (430,00 mg, 625,15 mmol) en MeCN anhidro (6 ml). La mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió NH₄OH (8 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla se extrajo con EA (3 x 40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA al 25% en PE) para dar **BB-3** (500 mg de producto en bruto) como una espuma amarilla.

Preparación de **(BB-4)**: Se añadieron DMTrCl (365 mg, 1,0 mmol) y colidina (305 mg, 2,5 mmol) y AgNO₃ (184 mg, 1,08 mmol) a T.A. (15°C) bajo atmósfera de N₂ a una solución agitada de **BB-3** (500 mg de producto en bruto, 0,72 mmol) en DCM anhidro (7 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 12 h. Se añadió MeOH (5 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en EA (50 ml). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para dar **BB-4** (500 mg, 70,3%) como un sólido blanco.

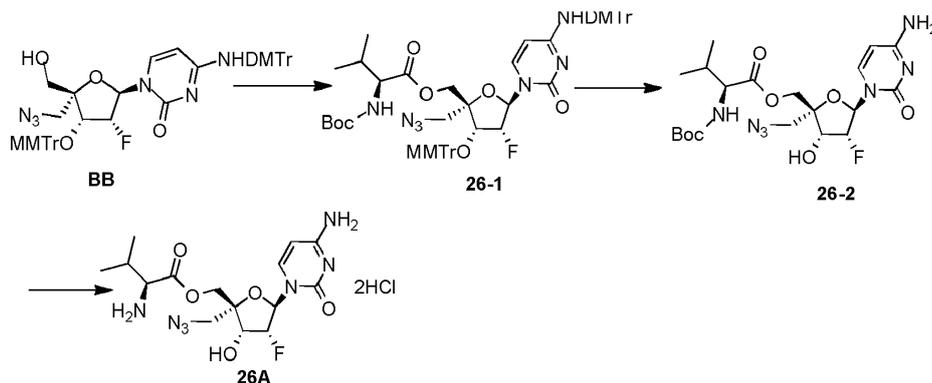
Preparación de **(BB)**: **BB-4** (1,00 g, 1,01 mmol) se disolvió en TBAF (5 ml, 1M en THF) y se agitó a T.A. durante 30 min. La mezcla se diluyó con EA (100 ml). La mezcla se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA al 30% en PE) para dar **BB** (0,80 g, 91,5%) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 873,7 [M+1]⁺.

Preparación de **(25-1)**: Se añadieron DMAP (2,79 mg, 22,86 μmol), DCC (70,75 mg, 342,88 μmol) y ácido n-octanoico (49,45 mg, 342,88 μmol) a T.A. (18°C) bajo atmósfera de N₂ a una solución de **BB** (100,00 mg, 114,29 μmol) en piridina anhidra (1,5 ml). La solución se agitó a T.A. durante 12 h. La solución se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice usando EA al 15% en PE para dar **25-1** (95,00 mg, 83,03%) como una espuma blanca.

Preparación de **(25A)**: **25-1** (110,00 mg, 109,87 μmol) se disolvió en CH₃COOH al 80% (25 ml) a T.A. (15°C). La mezcla se agitó durante 12 h. La reacción se desactivó con MeOH y la solución se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para dar **25A** (30,00 mg, 64,03%) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 427,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

Preparación del Compuesto 26A



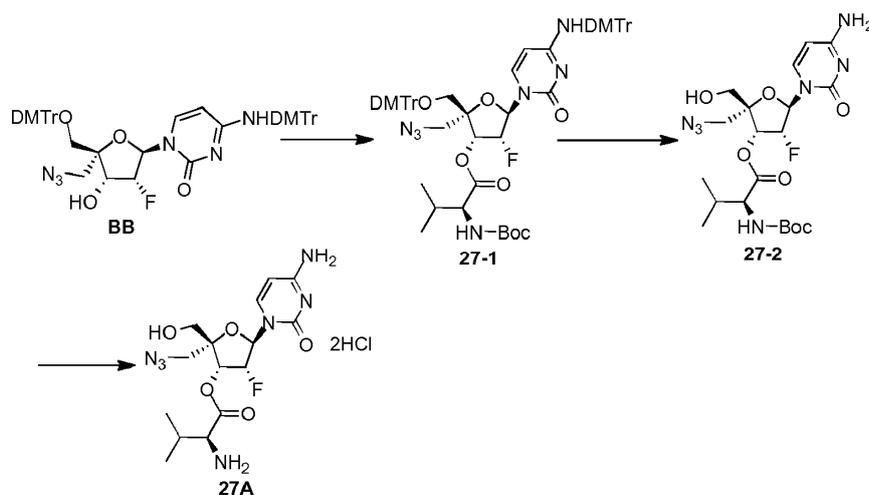
Preparación de **(26-1)**: Se añadió **BB** (250,00 mg, 285,73 μmol) a una solución de N-Boc-L-valina (620,78 mg, 2,86 mmol) y TEA (144,57 mg, 1,43 mmol) en THF anhidro (2,5 ml). La mezcla se coevaporó con piridina y tolueno para retirar el agua. El residuo se disolvió en THF (2,5 ml). Se añadió DIPEA (369,28 mg, 2,86 mmol), seguido por la adición de BOP-Cl (363,68 mg, 1,43 mmol) y 3-nitro-1H-1,2,4-triazol (162,95 mg, 1,43 mmol) a T.A. (18°C). La mezcla se agitó a T.A. durante 12 h y a continuación se diluyó con EA (40 ml). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta sequedad a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA al 30% en PE) para dar **26-1** (220 mg, bruto) como una espuma blanca.

Preparación de (**26-2**): **26-1** (250,0 mg, 232,73 μmol) se disolvió en CH_3COOH al 80% (30 ml). La solución se calentó hasta 50°C y se agitó durante 12 h. La reacción se desactivó con MeOH y la solución se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para dar **26-2** (80,00 mg, 68,82%) como una espuma blanca.

5 Preparación de (**26A**): **26-2** (78,00 mg, 156,16 μmol) se disolvió en HCl/dioxano (1,5 ml) y EA (1,5 ml) a T.A. (19°C). La mezcla se agitó a T.A. durante 30 min. La solución se concentró hasta sequedad a baja presión. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar **26A** (23 mg, 31,25%) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 400,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 799,36 $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Ejemplo 9

Preparación del Compuesto 27A



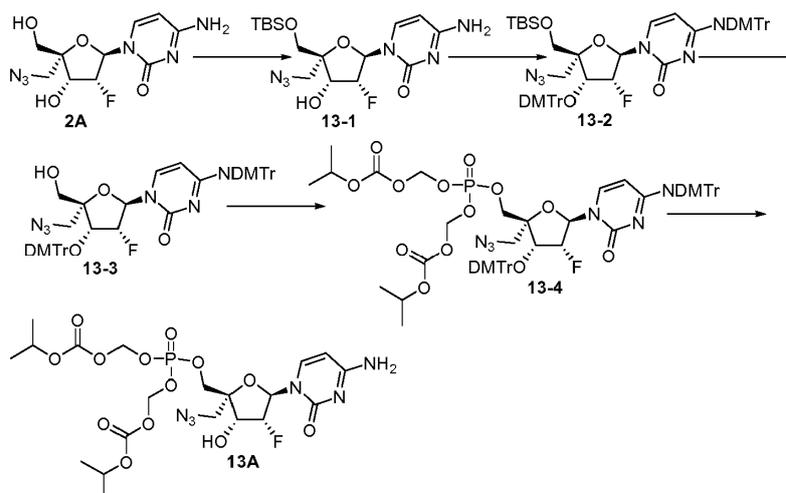
15 Preparación de (**27-1**): **27-1** se preparó de una manera similar a **26-1** usando **BB** (250,0 mg, 276,25 μmol), ácido (2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-metil-butanoico (360,11 mg, 1,66 mmol) y TEA (83,86 mg, 828,75 μmol). **27-1** (espuma blanca, 220,0 mg, 72,12%).

Preparación de (**27-2**): **27-2** se preparó de una manera similar a **26-2** usando **27-1** (230,00 mg, 208,29 μmol , 1,00 eq.). **27-2** (espuma blanca, 80,00 mg, 77,66%).

20 Preparación de (**27A**): **27A** se preparó de una manera similar a **26** usando **27-2** (100,00 mg, 200,20 μmol , 1,00 eq.). **27A** (sólido blanco, 56 mg, 59,57 %). ESI-MS: m/z 400,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 422,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 799,1 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 821,2 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo 10

Preparación del Compuesto 13A



Preparación de (**13-1**): Se añadió TBSCl (120 mg, 0,8 mmol) a T.A. a una solución de **2A** (200 mg, 0,67 mmol) en piridina anhidra (5 ml). La mezcla se agitó durante la noche y la mezcla de reacción se diluyó con EA. La mezcla se lavó con solución ac. de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM a MeOH al 25% en DCM para dar **13-1** (153 mg, 55%) como un sólido blanco.

Preparación de (**13-2**): Se añadieron colidina (95 µl, 0,78 mmol), DMTrCl (262 mg, 0,78 mmol) y AgNO₃ (66 mg, 0,39 mmol) a T.A. a una solución de **13-1** (54 mg, 0,13 mmol) en DCM anhidro (2 ml). La mezcla se agitó durante la noche y a continuación se diluyó con DCM (5 ml). La mezcla se filtró a través de un embudo de celita prerrelleno y el filtrado se lavó con solución ac. de NaHCO₃, solución de ácido cítrico 1,0 M y a continuación salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a baja presión para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA al 25% en PE hasta EA al 100%) para dar **13-2** (83,5 mg, 63,6%).

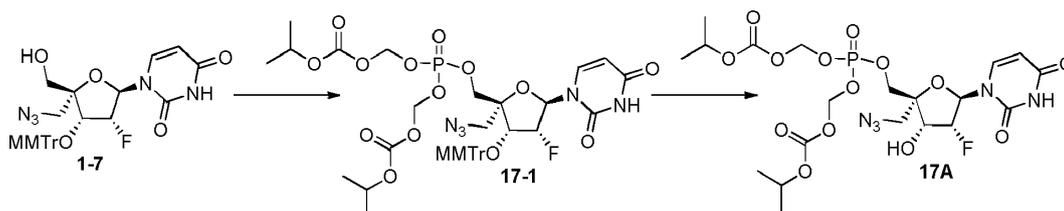
Preparación de (**13-3**): Se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (0,122 ml, 0,122 mmol) a temperatura de baño de hielo a una solución de **13-2** (83 mg, 0,081 mmol) en THF (1 ml). La mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM hasta MeOH al 5% en DCM) para dar **13-3** (66,6 mg, 91%) como una espuma blanca.

Preparación de (**13-4**): **13-3** (66,6 mg, 0,074 mmol) se coevaporó con tolueno y THF (3x). Se añadió fosfato de bis(POC) (33 mg, 0,96 mmol) y a continuación se coevaporó con tolueno (3x). La mezcla se disolvió en THF anhidro (1,5 ml) y se enfrió en un baño de hielo (de 0 a 5 °C). Se añadieron sucesivamente 3-nitro-1,2,4-triazol (13 mg, 0,11 mmol), diisopropiltilamina (54 µl, 0,3 mmol) y BOP-Cl (28 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó 2 h a de 0 a 5 °C, se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico 1,0 M, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera y se secó con Na₂SO₄. El residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con CH₂Cl₂:i-PrOH (4-10% de gradiente) para dar **13-4** (68 mg, 76%) como un sólido blanco.

Preparación de (**13A**): **13-4** (68 mg, 0,07 mmol) se disolvió en HCOOH al 80%. La mezcla se agitó a T.A. durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a T.A. y se coevaporaron con tolueno (3x). El residuo se disolvió en CH₃CN al 50%/H₂O, se purificó en HPLC (C18) en fase inversa usando CH₃CN y H₂O. El producto se liofilizó para dar **13A** (4,8 mg, 14%) como una espuma blanca. ESI-LCMS: m/z = 613,1 [M+H]⁺, 1225,2 [2M+H]⁺.

Ejemplo 11

Preparación del Compuesto 17A

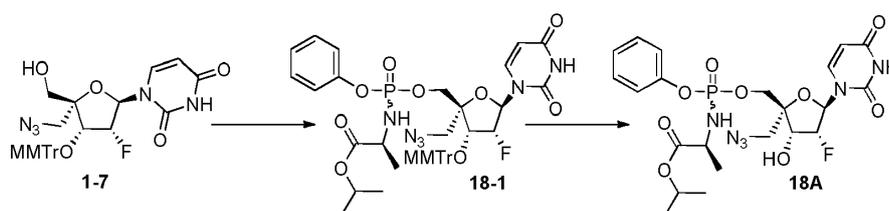


Preparación de (**17-1**): **17-1** (40,7 mg, 53%) se preparó de la misma manera a partir de **1-7** (50 mg, 0,087 mmol) y fosfato de bis(isopropiloxicarboniloximetilo) (58 mg, 0,175 mmol) con DIPEA (75 μ l, 0,52 mmol), BOP-Cl (66,2 mg, 0,26 mmol) y 3-nitro-1,2,4-triazol (30 mg, 0,26 mmol) en THF (0,4 ml) de una manera similar a **13-4**.

- 5 Preparación de (**17A**): **17-1** (40 mg, 0,045 mmol) se disolvió en CH₃CN anhidro (0,5 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (34 μ l, 0,135 mmol) a de 0 a 5°C. La mezcla se agitó a T.A. durante 3 h. Se añadió EtOH anhidro (200 μ l). Los disolventes se evaporaron a T.A. y se coevaporaron con tolueno (3x). El residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con MeOH/CH₂Cl₂ (5-7% de gradiente) y liofilizado da **17A** (15,4 mg, 76%) como una espuma blanca. ESI-LCMS: m/z = 614,15 [M+H]⁺, 1227,2 [2M+H]⁺.

10 Ejemplo 12

Preparación del Compuesto 18A

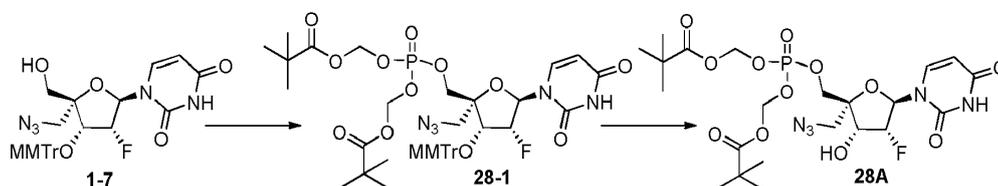


- 15 Preparación de (**18-1**): Se añadió N-metilimidazol (0,092 ml, 1,12 mmol) a 0°C (baño de hielo/agua) a una solución agitada de **1-7** (80 mg, 0,14 mmol) en CH₃CN anhidro (2,0 ml). A continuación, se añadió una solución de (isopropoxi-L-alaninil)fosforocloridato de fenilo (128 mg, 0,42 mmol, disuelto en CH₃CN (0,5 ml)) (preparada según un procedimiento general que se describe en McGuigan y cols., J. Med. Chem. (2008) 51:5807-5812). La solución se agitó a de 0 a 5°C durante h y a continuación se agitó a T.A. durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta de 0 a 5°C, se diluyó con EA seguido por la adición de agua (5 ml). La solución se lavó con ácido cítrico 1,0 M, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera y se secó con MgSO₄. El residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con EA/hexanos (25-100% de gradiente) para dar **18-1** (57,3 mg, 49%) como una espuma.

- 25 Preparación de (**18A**): **18-1** (57,3 mg, 0,07 mmol) se disolvió en CH₃CN anhidro (0,5 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (68 μ l, 0,27 mmol) a de 0 a 5°C. La mezcla se agitó a T.A. durante 2 h y se añadió EtOH anhidro (100 μ l). Los disolventes se evaporaron a T.A. y se coevaporaron con tolueno (3x). El residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con MeOH/CH₂Cl₂ (1-7% de gradiente) y se liofilizó para dar **18A** (27,8 mg, 72%) como una espuma blanca. ESI-LCMS: m/z = 571,1 [M+H]⁺, 1141,2 [2M+H]⁺.

Ejemplo 13

Preparación del Compuesto 28A

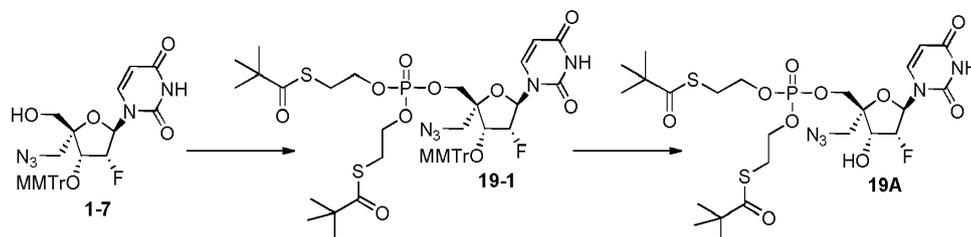


- 30 Preparación de (**28-1**): **28-1** (68,4 mg, 44,7 %) se preparó a partir de **1-7** (100 mg, 0,174 mmol) y fosfato de bis(terc-butoxicarboniloximetilo) (126 mg, 0,35 mmol) con DIPEA (192 μ L, 1,04 mmol), BOP-Cl (133 mg, 0,52 mmol), y 3-nitro-1,2,4-triazol (59 mg, 0,52 mmol) en THF (1,5 ml) de la misma manera que **13-4**.

- 35 Preparación de (**28A**): **28A** (31,4 mg, 67%) se preparó a partir de **28-1** (68 mg, 0,077 mmol) de la misma manera que **17A**. ESI-LCMS: m/z = 627,15 [M+Na]⁺, 1219,25 [2M+H]⁺.

Ejemplo 14

Preparación del Compuesto 19A

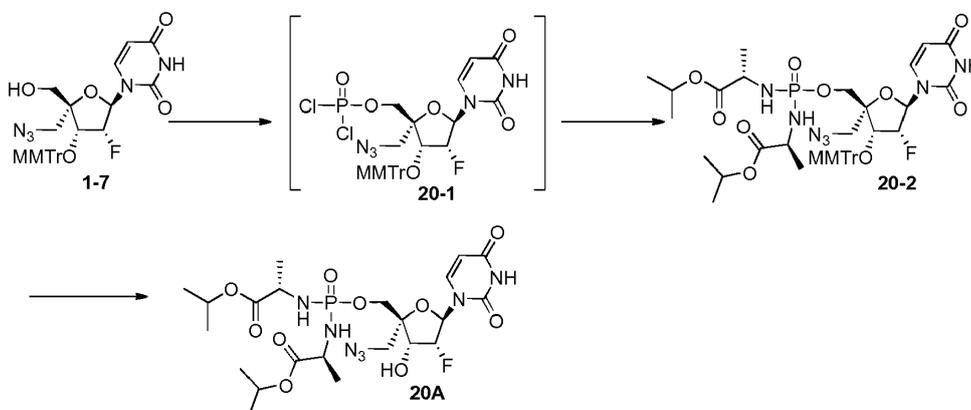


Preparación de (**19-1**): Se añadió 5-etiltio-1H-tetrazol en CH₃CN (0,25M; 0,84 ml, 0,21 mmol) a una solución de **1-7** (100 mg, 0,175 mmol) en CH₃CN anhidro (2 ml). Se añadió a de 0 a 5°C gota a gota fosforamidato de bis-SATE (95 mg, 0,21 mmol) en CH₃CN (1 ml). La mezcla se agitó 2 h a de 0 a 5°C bajo Ar. Se añadió una solución de *m*-CPBA al 77% (78 mg, 0,35 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla se agitó 2 h a de 0 a 5°C bajo Ar. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con ácido cítrico 1,0 M, NaHCO₃ sat. y salmuera y se secó con MgSO₄. La mezcla se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con EA/hexanos (20-100% de gradiente) para dar **19-1** (105 mg, 63,6 %) como una espuma blanca.

Preparación de (**19A**): **19-1** (105 mg, 0,112 mmol) se disolvió en CH₃CN anhidro (0,8 ml) y se añadió a de 0 a 5°C HCl 4 N en dioxano (84 µl, 0,334 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 2 h. Se añadió EtOH anhidro (100 µl). Los disolventes se evaporaron a T.A. y se coevaporaron con tolueno (3x). El residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con MeOH/CH₂Cl₂ (1-7% de gradiente) y se liofilizó para dar **19A** (42,7 mg, 57%) como una espuma blanca. ESI-LCMS: m/z = 692,15 [M+Na]⁺, 1339,30 [2M+H]⁺.

Ejemplo 15

Preparación del Compuesto 20A

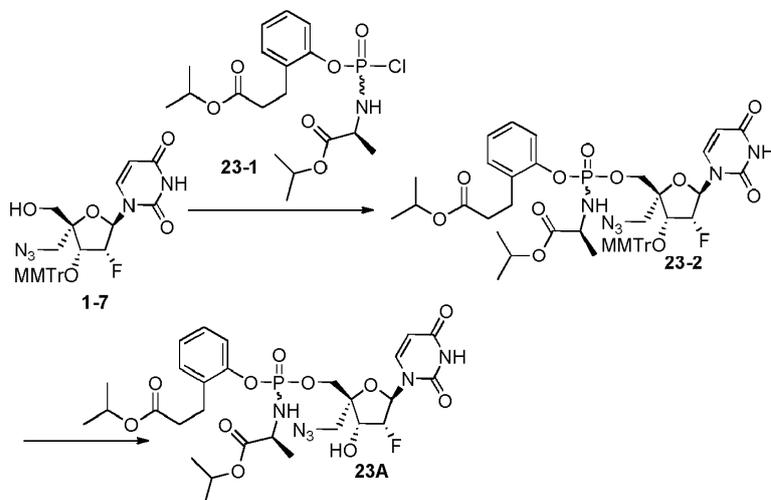


Preparación de (**20-2**): **1-7** (100 mg, 0,174 mmol) se coevaporó con piridina anhidra (3x), tolueno (3x) y CH₃CN (3x), y se secó bajo alto vacío durante la noche. **1-7** se disolvió en CH₃CN (2 ml). Se añadieron a de 0 a 5°C una esponja de protones (112 mg, 0,52 mmol), POCl₃ (49 µl, 0,52 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a de 0 a 5°C para dar el producto intermedio **20-1**. Se añadieron a esta solución hidrocloreuro de éster isopropílico de L-alanina (146 mg, 0,87 mmol) y TEA (114 µl, 1,74 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a de 0 a 5°C. La mezcla se agitó 2 h a de 0 a 5°C y a continuación se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con ácido cítrico 1,0 M, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera y se secó con Na₂SO₄. El residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con CH₂Cl₂/MeOH (0-7% de gradiente) para dar **20-2** (67 mg, 43,7%) como un sólido blanco.

Preparación de (**20A**): **20-2** (65 mg, 0,074 mmol) se disolvió en CH₃CN anhidro (0,5 ml) y se añadió a de 0 a 5°C HCl 4 N en dioxano (55 µl, 0,22 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 1,5 h. Se añadió una segunda porción de HCl 4 N en dioxano (15 µL) y la mezcla se agitó a T.A. durante 2 h. Se añadió EtOH anhidro (300 µl). Los disolventes se evaporaron a T.A. y se coevaporaron con tolueno (3x). El residuo se disolvió en CH₃CN al 50%/H₂O, se purificó en una HPLC (C18) en fase inversa con CH₃CN y agua y se liofilizó para dar **20A** (9 mg, 20%) como una espuma blanca. ESI-LCMS: m/z = 608,15 [M+H]⁺, 1215,3 [2M+H]⁺.

Ejemplo 16

Preparación del Compuesto 23A

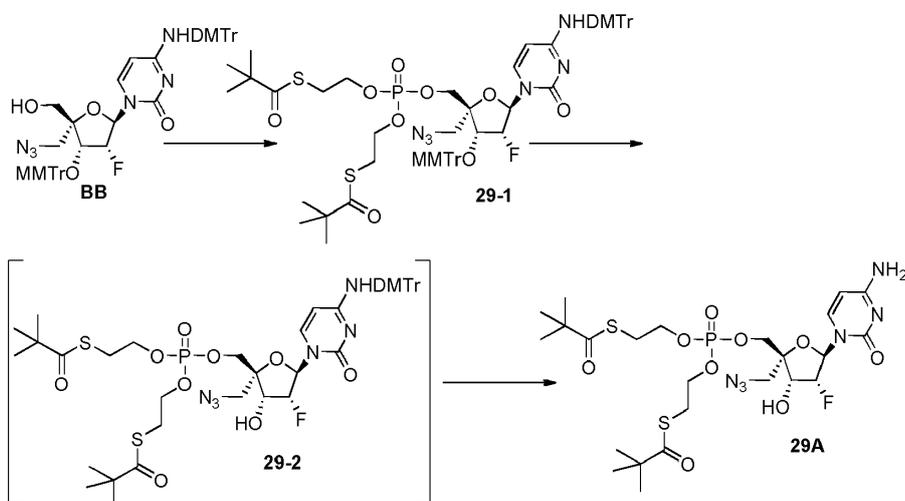


- 5 Preparación de (**23-2**): Se añadió N-metilimidazol (0,14 ml, 1,4 mmol) a 0°C (baño de hielo/agua) a una solución agitada de **1-7** (100 mg, 0,175 mmol) en CH₃CN anhidro (2,0 ml). Se añadió una solución de **23-1** (220 mg, 0,53 mmol, disuelto en 0,5 ml de CH₃CN), (preparada según un procedimiento general descrito en Bondada, L. y cols., ACS Medicinal Chemistry Letters, (2013) 4(8):747-751). La solución se agitó a de 0 a 5°C durante 1 h y a continuación se agitó a T.A. durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta de 0 a 5°C, se diluyó con EA seguido por la adición de agua (5 ml). La solución se lavó con ácido cítrico 1,0 M, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera y se secó con MgSO₄. El residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con EA/hexanos (25-100% de gradiente) para dar **23-2** (56,4 mg, 33,7 %) como una espuma blanca.
- 10

- 15 Preparación de (**23A**): **23-2** (56 mg, 0,0585 mmol) se disolvió en CH₃CN anhidro (0,7 ml), y se añadió a de 0 a 5°C HCl 4 N en dioxano (44 µl, 0,176 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 2 h. Se añadió HCl 4 N en dioxano (20 µl). La mezcla se agitó a T.A. durante 2 h. Se añadió EtOH anhidro (100 µL). Los disolventes se evaporaron a T.A. y se coevaporaron con tolueno (3x). El residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con MeOH/CH₂Cl₂ (1-7% de gradiente) y se liofilizaron para dar **23A** (27,6 mg, 69%) como una espuma blanca. ESI-LCMS: m/z = 685,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 17

Preparación del Compuesto 29A



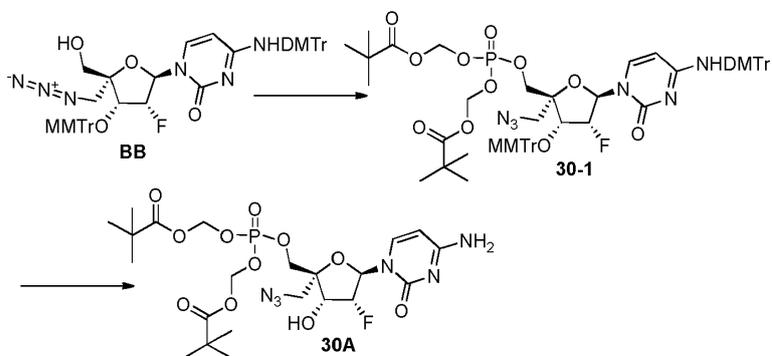
- 20 Preparación de (**29-1**): Se añadieron a de 0 a 5°C gota a gota una solución de fosoramidato de bis-SATE (62,2 mg, 0,14 mmol) en CH₃CN (1 ml) seguido por 5-etilto-1H-tetrazol en CH₃CN (0,25 M; 0,56 ml, 0,14 mmol) a una solución

de **BB** (100 mg, 0,114 mmol) en CH₃CN anhidro (2 ml). La mezcla se agitó 2 h a de 0 a 5°C bajo Ar. Se añadió una solución de m-CPBA al 77% (49 mg, 0,22 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla se agitó 2 h a de 0 a 5°C bajo Ar. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con ácido cítrico 1,0 M, NaHCO₃ sat. y salmuera y se secó con MgSO₄. La mezcla se filtró y los disolventes se evaporaron a vacío. El residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con EA/hexanos (10-100% de gradiente) para dar **29-1** (72 mg, 50,8%) como un sólido blanco.

Preparación de (**29A**): **29-1** (72 mg, 0,056 mmol) se disolvió en CH₃CN anhidro (1,0 ml) y se añadió a de 0 a 5°C HCl 4 N en dioxano (87 µl, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 2 h. El producto intermedio **29-2** se observó mediante LCMS. Los disolventes se evaporaron a T.A. y se coevaporaron con tolueno (3x). El residuo obtenido se redisolvió en HCOOH al 80% (2 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 4,5 h. Los disolventes se evaporaron a T.A. y se coevaporaron con tolueno (3x). Se añadió EtOH anhidro (3 x 5 ml). El residuo se disolvió en CH₃CN al 50%/H₂O, se purificó en una HPLC (C18) en fase inversa usando CH₃CN y H₂O y se liofilizó para dar **29A** (19,2 mg) como una espuma blanca. ESI-LCMS: m/z = 669,2 [M+H]⁺, 1337,25 [2M+H]⁺.

Ejemplo 18

15 Preparación del Compuesto 30A

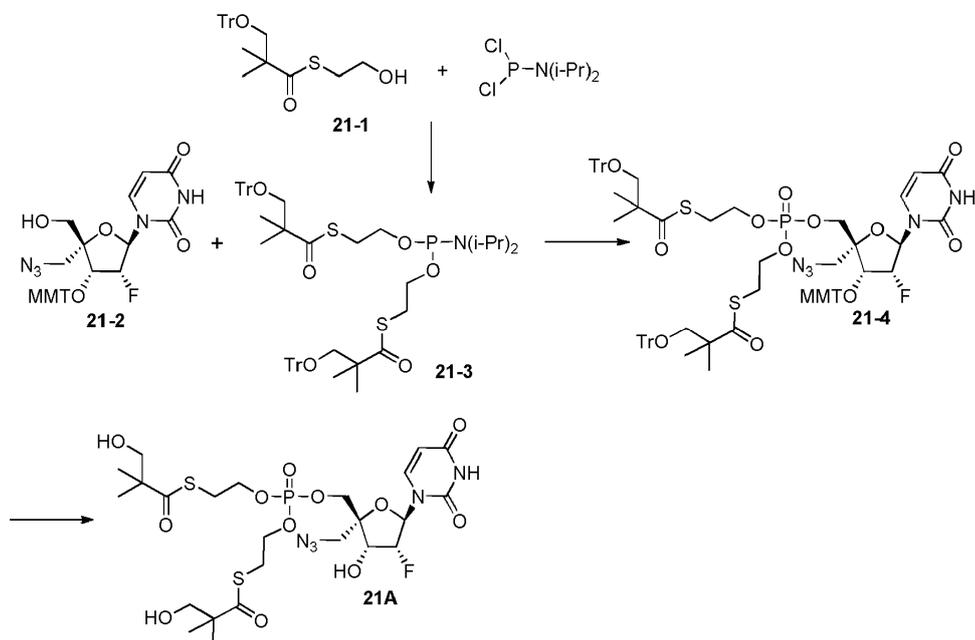


Preparación de (**30-1**): **30-1** (98 mg, 72,6 %) se preparó de la misma manera a partir de **BB** (100 mg, 0,114 mmol) y fosfato de bis(terc-butoxicarboniloximetilo) (83mg, 0,35 mmol) con DIPEA (126 µl, 0,69 mmol), BOP-Cl (87 mg, 0,34 mmol) y 3-nitro-1,2,4-triazol (39 mg, 0,34 mmol) en THF (1,5 ml) de la misma manera que **13-4**.

Preparación de (**30A**): **30A** (30,2 mg, 60%) se preparó a partir de **30-1** (98 mg, 0,083 mmol) de la misma manera que **17A**. ESI-LCMS: m/z = 609,15 [M+H]⁺, 1217,3 [2M+H]⁺.

Ejemplo 19

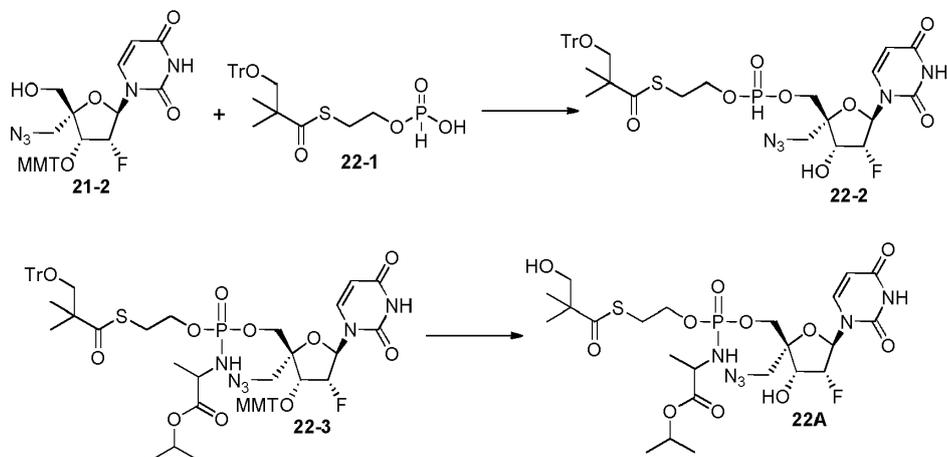
Preparación del Compuesto 21A



- 5 Preparación de (**21-3**): Una solución de **21-1** (4,7 g, 11,2 mmol; preparado según el procedimiento Villard y cols., Bioorg. Med. Chem. (2008) 16:7321-7329) y Et_3N (3,4 ml, 24,2 mmol) en THF (25 ml) se añadieron gota a gota a lo largo de 1 h a una solución agitada de N,N -diisopropilfosforodichloridita (1,0 ml, 5,5 mmol) en THF (35 ml) a -75°C . La mezcla se agitó a T.A. durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo oleoso se purificó en una columna de gel de sílice con EtOAc/hexanos (2-20% de gradiente) para dar **21-3** (1,4 g, 26%).
- 10 Preparación de (**21-4**): Se añadió 5-(etiltilio)tetrazol (0,75 ml, 0,16 mmol; 0,25 M en CH_3CN) a una solución de **21-2** (50 mg, 0,08 mmol) y **21-3** (110 mg, 0,11 mmol) en CH_3CN (1,0 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta -40°C y se añadió una solución de ácido 3-cloroperoxibenzoico (37 mg, 0,16 mmol) en CH_2Cl_2 (0,3 ml). La mezcla se calentó hasta T.A. a lo largo de 1 h. La reacción se desactivó con solución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 7% en NaHCO_3 ac. sat. La mezcla se diluyó con EtOAc y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 . El disolvente se evaporó y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice con EtOAc/hexanos (30-100% de gradiente) para dar **21-4** (52 mg, 45%).
- 15 Preparación de (**21A**): Una solución de **21-4** (52 mg, 0,036 mmol) en MeCN (0,5 ml) y HCl (45 μl ; 4 N en dioxano) se agitó 20 h a T.A. La reacción se desactivó con MeOH y los disolventes se evaporaron. El residuo se coevaporó con tolueno y se purificó en una columna de gel de sílice con MeOH/ CH_2Cl_2 (4-10% de gradiente) para dar **21A** (14 mg, 51%). ESI-LCMS: $m/z = 702$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 20

Ejemplo 20

Preparación del Compuesto 22A



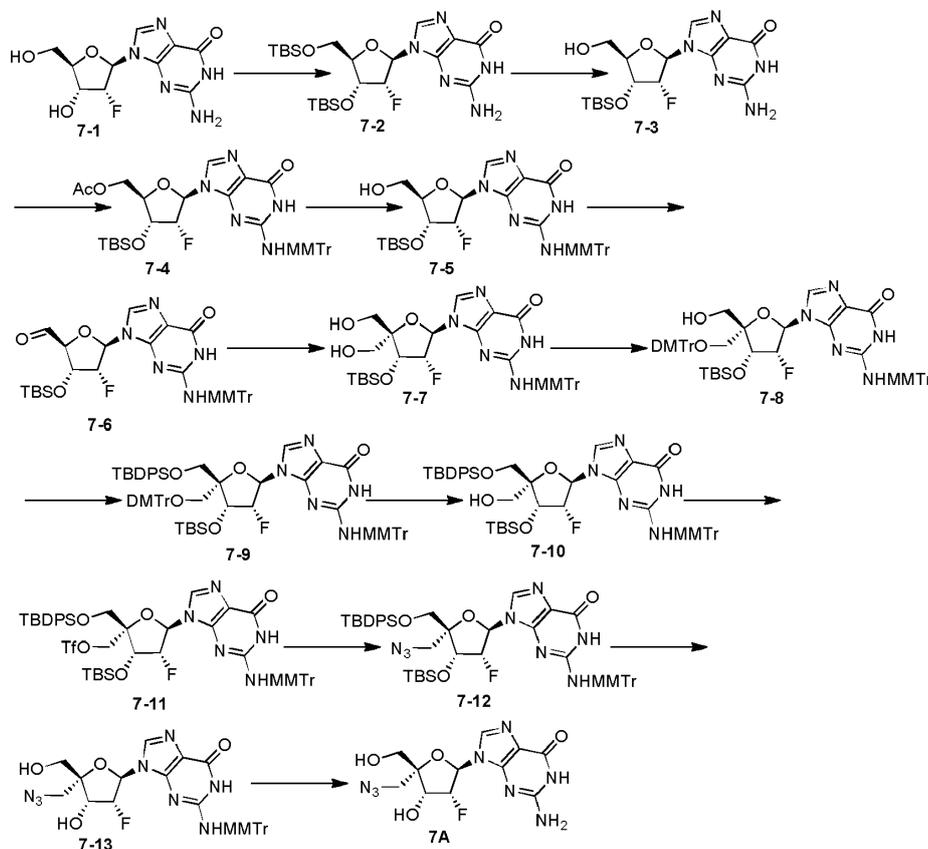
- 5 Preparación de (**22-2**): Una mezcla de **22-1** (0,14 g, 0,24 mmol; preparado según el procedimiento descrito en el documento WO 2008/082601, presentado el 28 de diciembre de 2007) y **21-2** (120 mg, 0,2 mmol) se hizo anhídrido al evaporar con piridina y a continuación se disolvió en piridina (3 ml). Se añadió gota a gota a -15°C cloruro de pivaloilo (48 μl). La mezcla se agitó a -15°C durante 2 h. La reacción se desactivó con solución ac. sat. de NH_4Cl y se diluyó con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 . Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice con EtOAc/hexanos (30-100% de gradiente) para dar **22-2** (50 mg, 24%).

- 15 Preparación de (**22-3**): Una mezcla de **22-2** (43 mg; 0,04 mmol) en CCl_4 (0,8 ml), hidrocloreuro de éster isopropílico de L-valina (20 mg, 0,12 mmol) y Et_3N (33 μl , 0,24 mmol) se agitó a T.A. durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NaHCO_3 ac. sat. y salmuera y se secó con Na_2SO_4 . Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice con i-PrOH/ CH_2Cl_2 (2-10% de gradiente) hasta **22-3** (35 mg, 75%).

- 20 Preparación de (**22A**): Una solución de **22-3** (35 mg, 0,03 mmol) en MeCN (0,4 ml) y HCl (40 μl ; 4 N en dioxano) se agitó 4 h a T.A. La reacción se desactivó con la adición de MeOH y los disolventes se evaporaron. El residuo se coevaporó con tolueno y se purificó en una columna de gel de sílice con MeOH/ CH_2Cl_2 (4-10% de gradiente) para dar **22A** (11 mg, 56%). ESI-LCMS: $m/z = 655$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 21

Preparación del Compuesto 7A



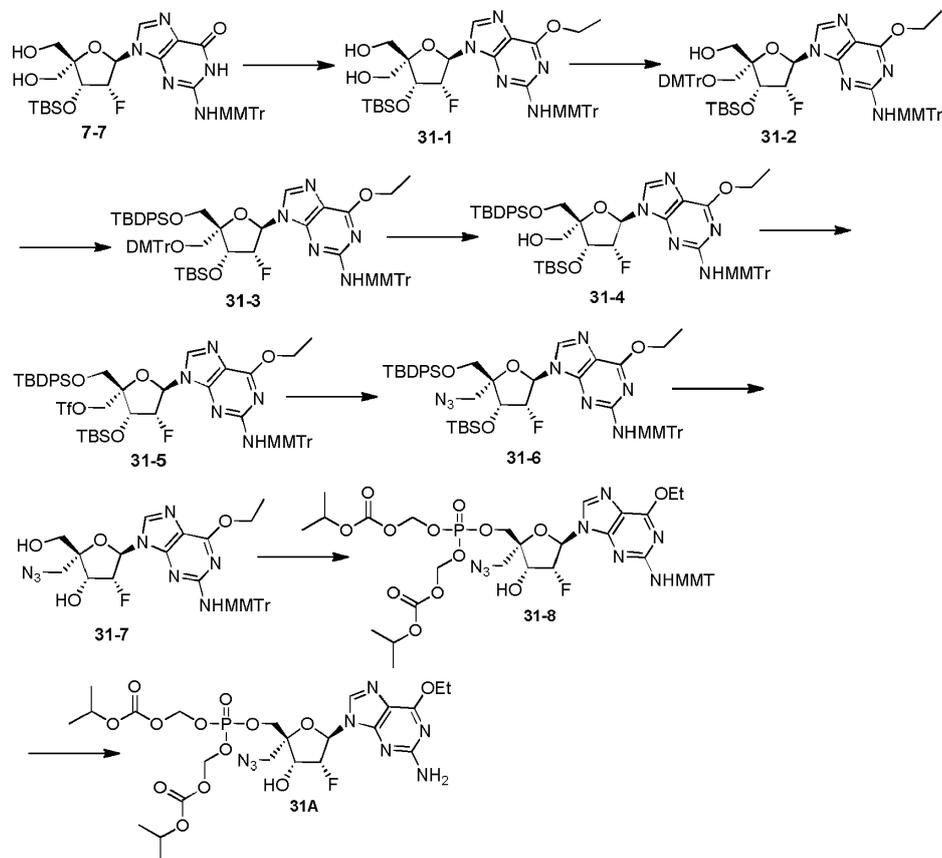
- 5 Preparación de (7-2): Se añadieron imidazol (19,1 g, 280,7 mmol) y TBSCl (42,1 g, 280,7 mmol) a 25°C a una solución de 7-1 (20,0 g, 70,1 mmol) en piridina anhidra (230 ml). La solución se agitó a 25°C durante 15 h. La mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EA. Se obtuvo y se filtró un sólido blanco. La torta filtrante se concentró hasta sequedad para dar 7-2 (30,1 g, 83%) como un sólido blanco.
- 10 Preparación de (7-3): 7-2 (30,1 g, 58,7 mmol) se disolvió en THF (120 ml) y H₂O (80 ml). Se añadió HOAc (260 ml) y a continuación se agitó a 80°C durante 13 h. La mezcla se enfrió hasta T.A. y se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EA y se filtró. La torta filtrante se concentró hasta sequedad para dar 7-3 (20,1 g, 86%) como un sólido blanco.
- 15 Preparación de (7-4): 7-3 (20,1 g, 50,4 mmol) se disolvió en piridina anhidra (200 ml). Se añadió Ac₂O (7,7 g, 75,5 mmol) y a continuación se agitó a 25°C durante 18 h. Se añadieron MMTrCl (46,5 g, 151,1 mmol) y AgNO₃ (25,5 g, 151,1 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 15 h. La reacción se desactivó con agua. La mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EA. La solución se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío hasta sequedad. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) para dar 7-4 (21,5 g, 60%) como una espuma blanca.
- 20 Preparación de (7-5): 7-4 (4,3 g, 6,0 mmol) se disolvió en NH₃/MeOH (40 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 20 h. La solución se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) para dar 7-5 (3,1 g, 76,5%) como un sólido amarillo.
- 25 Preparación de (7-6): Se añadió reactivo de Dess-Martin (3,5 g, 8,2 mmol) a 0°C a una solución de 7-5 (3,1 g, 4,6 mmol) en DCM anhidro (50 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h y a continuación se agitó a T.A. durante 2 h. La reacción se desactivó con NaHCO₃ saturado y solución de Na₂S₂O₃. La capa orgánica se lavó con salmuera (2x) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó para dar 7-6 en bruto (2,8 g) como una espuma amarilla.
- 30 Preparación de (7-7): Se añadieron HCHO al 37% (2,7 g, 33,5 mmol) y solución acuosa de NaOH 2,0 N (3,0 ml, 6,0 mmol) a una solución de 7-6 (2,8 g, 4,2 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml). La mezcla se agitó durante 12 h a 25°C. La mezcla se trató con EtOH (20 ml) y NaBH₄ (2,5 g, 66,9 mmol) y se agitó durante 30 min. La reacción se desactivó

con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EA (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . La fase orgánica concentrada se purificó en una columna de gel de sílice (2% MeOH en DCM) para dar **7-7** (2,1 g, 72,4%) como un sólido amarillo.

- 5 Preparación de (**7-8**): Se añadió piridina (5 ml) y DMTrCl (1,0 g, 3,0 mmol) a 0°C a una solución de **7-7** (2,1 g, 3,0 mmol) en DCM (20 ml). La solución se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se trató con MeOH (8 ml) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) para dar **7-8** (1,1 g, 36,7%) como un sólido amarillo.
- 10 Preparación de (**7-9**): Se añadieron TBDPSCI (0,9 g, 3,3 mmol) y AgNO_3 (0,6 g, 3,3 mmol) a una solución de **7-8** (1,1 g, 1,1 mmol) en piridina anhidra (10 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 15 h. El sólido se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró a baja presión. El residuo se disolvió en EA. La solución resultante se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a baja presión. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 2% en DCM) para dar **7-9** (1,2 g, 88,2%) como una espuma blanca.
- 15 Preparación de (**7-10**): Se añadió Cl_2CHCOOH (0,6 ml) a -78°C a una solución de **7-9** (1,2 g, 1,0 mmol) en DCM anhidro (15 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 1 h. La reacción se desactivó con NaHCO_3 ac. sat. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a baja presión. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) para dar **7-10** (693 mg, 76,3%) como una espuma blanca.
- 20 Preparación de (**7-11**): Se añadió Tf_2O (312 mg, 1,1 mmol) en DCM (1 ml) gota a gota a 0°C a una solución de **7-10** (693 mg, 0,74 mmol) en DCM anhidro (25 ml) y piridina (291 mg, 3,70 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. La reacción se desactivó con agua de hielo. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó para dar **7-11** (442 mg, bruto) como una espuma amarilla.
- 25 Preparación de (**7-12**): Se añadió NaN_3 (134 mg, 2,1 mmol) a una solución de **7-11** (442 mg, 0,41 mmol) en DMF anhidra (5 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 12 h. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con EA (20 ml, 2x). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 1% en DCM) para dar **7-12** puro (313 mg, 78,6%) como una espuma blanca.
- 30 Preparación de (**7-13**): Una mezcla de **7-12** (313 mg, 0,32 mmol) y NH_4F (240 mg, 6,5 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta T.A. El sólido se retiró mediante filtración. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 5% en DCM) para dar **7-13** (102 mg, 52%) como una espuma blanca.
- 35 Preparación de (**7A**): **7-13** (102 mg, 0,17 mmol) se disolvió en CH_3COOH (80%). La mezcla se agitó a 60°C durante 2 h y a continuación se enfrió hasta T.A. La mezcla se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (MeOH de 5% a 10% en DCM) para dar el producto en bruto (67 mg). El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (NH_4HCO_3 al 0,1% en agua y CH_3CN) para dar **7A** (37,5 mg, 66%) como un sólido blanco. MS: m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 40

Ejemplo 22

Preparación del Compuesto 31A



5 Preparación de (**31-2**): Se añadió DIAD (1,11 g, 54,7 mmol) gota a gota a 0°C a una solución agitada de **7-7** (1,92 g, 27,3 mmol), PPh₃ (1,43 g, 54,7 mmol), EtOH (0,25 g, 54,7 mmol) en dioxano anhidro (20 ml). La solución se agitó a 25°C durante 15 h. La reacción se desactivó con agua y se extrajo con EA. La mezcla se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a vacío hasta sequedad y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH de 2% a 5% MeOH en DCM) para dar **31-1** (1,43 g, 71%) como una espuma blanca.

10 Preparación de (**31-2**): Se añadieron TEA (0,59 g, 58,8 mmol) y DMTrCl (0,99 g, 29,4 mmol) a 0°C a una solución agitada de **31-1** (1,43 g, 19,6 mmol) en DMF (15 ml). La solución se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se trató con MeOH (1 ml) y se diluyó con EA. La solución se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) para dar **31-2** (1,13 g, 56%) como un sólido amarillo.

15 Preparación de (**31-3**): Se añadieron TBDPSCI (0,91 g, 3,3 mmol) y AgNO₃ (0,61 g, 3,3 mmol) a una solución agitada de **31-2** (1,13 g, 1,1 mmol) en piridina anhidra (10 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 15 h. El sólido se retiró mediante filtración y el filtrado se diluyó con EA (50 ml). La solución se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 2% en DCM) para dar **31-3** (1,22 g, 88 %) como una espuma blanca.

20 Preparación de (**31-4**): Se añadió Cl₂CHCOOH (0,6 ml) a -78°C a una solución agitada de **31-3** (1,22 g, 1,0 mmol) en DCM anhidro (15 ml). La mezcla se agitó a -20°C durante 1 h. La reacción se desactivó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH al 2% en DCM) para dar **31-4** (0,52 g, 56%) como una espuma blanca.

25 Preparación de (**31-5**): Se añadió Tf₂O (0,30 g, 1,0 mmol) en DCM (1 ml) gota a gota a 0°C a una solución agitada de **31-4** (0,52 g, 0,5 mmol) en DCM anhidro (15 ml) y piridina (0,21 g, 2,5 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min. La reacción se desactivó con agua de hielo. La capa orgánica se separó y se lavó con agua. La capa

30

orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a baja presión para dar **31-5** (442 mg de producto en bruto) como una espuma amarilla.

5 Preparación de (**31-6**): Se añadió NaN₃ (131 mg, 2,0 mmol) a una solución agitada de **31-5** (442 mg, 0,4 mmol) en DMF anhidra (5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. La reacción se desactivó con agua y se extrajo mediante EA (20 ml, 2x). La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 1% en DCM) para dar **31-6** (352 mg, 88%) como una espuma blanca.

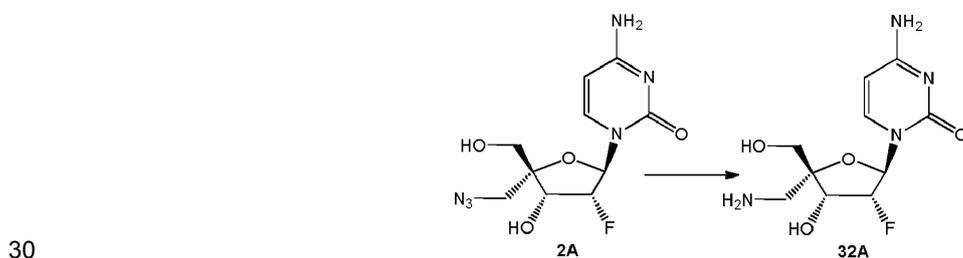
10 Preparación de (**31-7**): Una mezcla de **31-6** (352 mg, 0,35 mmol) y NH₄F (392 mg, 10,6 mmol) en MeOH (10 ml) se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta T.A. El sólido se retiró mediante filtración. El disolvente se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH de 2% a 5% en DCM) para dar **31-7** en bruto (151 mg). El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (NH₄HCO₃ al 0,1% en agua y CH₃CN) para dar **31-7** (71,5 mg, 32%) como un sólido blanco. MS: m/z 641 [M+H]⁺.

15 Preparación de (**31-8**): Una mezcla de **31-7** (64 mg, 0,1 mmol) y fosfato de bis(pivaloiloximetilo), después de hacerse anhidra al evaporar con tolueno, se disolvió en CH₃CN (1 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadieron BopCl (40 mg, 0,15 mmol) y NMI (40 µl, 0,5 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con ácido cítrico ac. 0,5 N, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera y a continuación se secó con Na₂SO₄. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice con *i*-PrOH al 3% en CH₂Cl₂ hasta **31-8** (38 mg, 40%).

25 Preparación de (**31A**): Una solución de **31-8** (30 mg, 0,03 mmol) en CH₃CN (0,3 ml) y HCl (30 µl; dioxano 4 N) se agitó a T.A. durante 100 min. La reacción se desactivó con EtOH y la mezcla se evaporó. El residuo en bruto se purificó en una columna de gel de sílice con *i*-PrOH/CH₂Cl₂ (3-10% de gradiente) para proporcionar **31A** (10 mg, 50%). ESI-LCMS: m/z = 681 [M+H]⁺.

Ejemplo 23

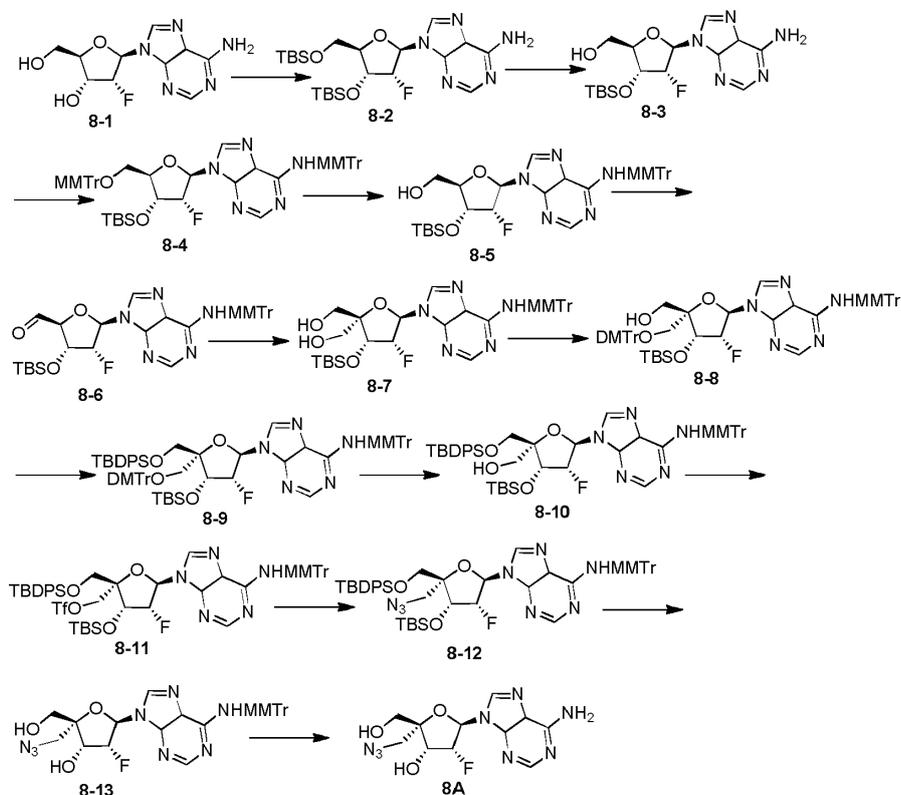
Preparación del Compuesto 32A



35 **2A** (30 mg, 0,1 mmol) se hidrogenó en MeOH sobre P al 10%/C a presión normal. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se purificó mediante RP HPLC en una columna Synergy 4 micron Hydro-RP (Phenomenex). Se usó para la elución un gradiente lineal de MeOH de 0 a 20% en tampón de acetato de trietilaminio 50 mM (pH 7,5). Las fracciones correspondientes se combinaron, se concentraron y se liofilizaron (3x) para retirar el exceso de tampón para proporcionar **32A** (17 mg, 63%). ESI-LCMS: m/z = 275,2 [M+H]⁺, 297,1 [M+Na]⁺.

Ejemplo 24

Preparación del Compuesto 8A



- 5 Preparación de (**8-2**): Se añadieron imidazol (3,03 g, 44,59 mmol) y TBSCl (6,69 g, 44,59 mmol) a 25°C bajo atmósfera de N₂ a una solución de **8-1** (3,0 g, 11,15 mmol) en piridina anhidra (90 ml). La solución se agitó a 25°C durante 15 h. La solución se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EA. La solución se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se retiró a baja presión para dar **8-2** en bruto (4,49 g, 90 %) como un sólido blanco.
- 10 Preparación de (**8-3**): Se añadió TsOH (10,7 g, 56,34 mmol) a 0°C a una solución agitada de **8-2** (3,5 g, 7,04 mmol) en una mezcla de EA y EtOH (1:1, 55 ml). La mezcla se agitó a 30°C durante 8 h. Se añadió agua (30 ml) y la solución se retiró hasta sequedad. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH al 10% en DCM) para dar **8-3** (1,75 g, 65%) como una espuma blanca.
- 15 Preparación de (**8-4**): Se añadieron colidina (4,3 g, 35,51 mmol), AgNO₃ (5,50 g, 35,51 mmol) y MMTrCl (8,02 g, 26,63 mmol) a 25°C bajo N₂ a una solución de **8-3** (3,4 g, 8,88 mmol) en piridina anhidra (17 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. Se añadió MeOH (20 ml) y el disolvente se retiró hasta sequedad a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA al 10% en PE) para dar **8-4** (5,76 g, 70%) como una espuma blanca.
- 20 Preparación de (**8-5**): Se añadió Cl₂CHCOOH (2,8 g, 21,57 mmol) gota a gota a -78°C a una solución de **8-4** (2,0 g, 2,16 mmol) en DCM anhidro (10 ml). La mezcla se calentó hasta -10°C y se agitó a esta temperatura durante 20 min. La reacción se desactivó con NaHCO₃ sat. a -10°C. La mezcla se extrajo con DCM, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. La solución se concentró a baja presión. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (EA al 10% en PE) para dar **8-5** (0,99 g, 70%) como una espuma blanca.
- 25 Preparación de (**8-6**): Se añadieron DCC (3,30 g, 16,03 mmol) y Py-TFA (1,03 g, 5,34 mmol) a una solución agitada de **8-5** (3,5 g, 5,34 mmol) en DMSO anhidro (35 ml). La mezcla se agitó a 30°C durante 1 h. La reacción se desactivó con agua fría a 0°C y se extrajo con EA (3 x 60 ml). El precipitado se filtró. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (3x) y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. La fase orgánica se concentró a baja presión para dar **8-6** en bruto (3,5 g) como un aceite amarillo.
- 30 Preparación de (**8-7**): Se añadieron HCHO al 37% (11,1 ml) y TEA (4,33 g, 42,7 mmol) a una solución agitada de **8-6** (3,5 g, 5,34 mmol) en MeCN (35 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 12 h. La mezcla se trató con EtOH (26 ml) y NaBH₄ (3,25 g, 85,5 mmol) y a continuación se agitó durante 30 min. La reacción se desactivó con NH₄Cl ac. sat. y

se extrajo con EA (3 x 60 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (de EA al 10% en PE a DCM al 50% en PE) para dar **8-7** (1,46 g, 40%) como un sólido blanco.

5 Preparación de (**8-8**): Se añadió DMTrCl (1,3 g, 3,9 mmol) a -35°C bajo atmósfera de N₂ a una solución agitada de **8-7** (1,85 g, 2,7 mmol) en piridina (24 ml) y DCM (9,6 ml). La solución se agitó a 25°C durante 16 h. La mezcla se trató con MeOH (15 ml) y se concentró a baja presión. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EA en PE de 10% a 30%) para dar **8-8** (1,60 g, 60 %) como un sólido blanco.

10 Preparación de (**8-9**): Se añadieron AgNO₃ (0,65 g, 3,79 mmol) y TBDPSCI (1,04 g, 3,79 mmol) a una solución de **8-8** (1,07 g, 1,08 mmol) en piridina anhidra (5 ml). La mezcla se agitó a 25°C durante 16 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EA (50 ml). La solución resultante se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA al 10% en PE) para dar **8-9** (0,93 g, 70%) como una espuma blanca.

15 Preparación de (**8-10**): Se añadió Cl₂CHCOOH (2,69 ml) a -78°C a una solución agitada de **8-9** (1 g, 0,82 mmol) en DCM anhidro (13,43 ml). La mezcla se agitó a -10°C durante 20 min. La reacción se desactivó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a baja presión. La fase orgánica se purificó mediante cromatografía en columna (MeOH en DCM de 0,5% a 2%) para dar **8-10** (0,48 g, 65%) como un sólido.

25 Preparación de (**8-11**): Se añadieron piridina (171 mg, 2,17 mmol) y Tf₂O (183 mg, 0,65 mmol) gota a gota a -35°C a una solución enfriada con hielo de **8-10** (0,4 g, 0,433 mmol) en DCM anhidro (2,7 ml). La mezcla se agitó a -10°C durante 20 min. La reacción se desactivó con agua de hielo y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a baja presión para dar **8-11** en bruto (0,46 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

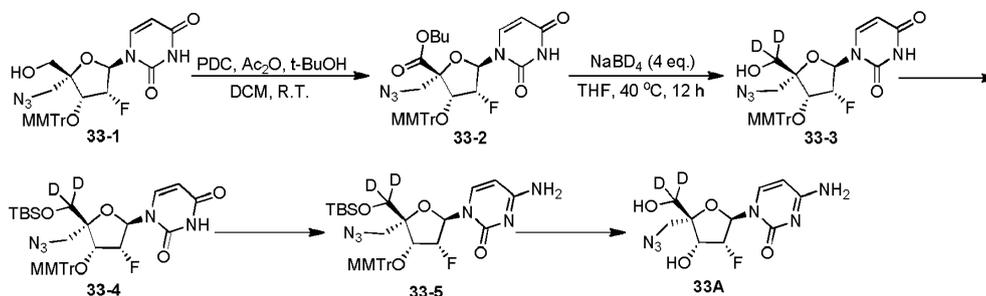
30 Preparación de (**8-12**): Se añadió NaN₃ (42 mg, 0,65 mmol) a una solución de **8-11** (0,46 g, 0,43 mmol) en DMF anhidra (2,5 ml). La mezcla se agitó a 30°C durante 16 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con EA (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a baja presión. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (EA en PE de 5% a 15%) para dar **8-12** (0,31 g, 70%) como un sólido.

35 Preparación de (**8-13**): Se añadió NH₄F (0,36 g, 9,81 mmol) a 70°C a una solución de **8-12** (0,31 g, 0,33 mmol) en MeOH (5 ml). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 24 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (MeOH en DCM de 0,5% a 2,5%) para dar **8-13** (117 mg, 60%) como un sólido blanco.

40 Preparación de (**8A**): **8-13** (300 mg, 0,50mmol) se disolvió en 80% de HOAc (20 ml). La mezcla se agitó a 55°C durante 1 h. La reacción se desactivó con MeOH y se concentró a baja presión. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para dar **8A** (100 mg, 61,3 %) como un sólido blanco. ESI-LCMS: m/z 325,1 [M + H]⁺.

Ejemplo 25

Preparación del Compuesto 33A



45 El Compuesto **33-3** se preparó según el esquema proporcionado anteriormente. El Compuesto **33A** se puede obtener usando métodos conocidos por los expertos en la especialidad, incluyendo los descritos en la Publicación de EE. UU. N° 2012/0071434, presentada el 19 de septiembre de 2011.

Ejemplo 26

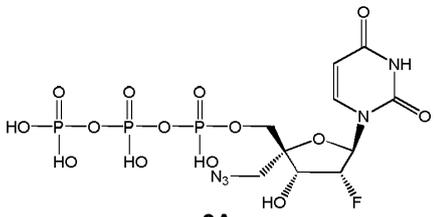
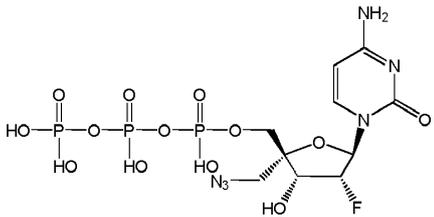
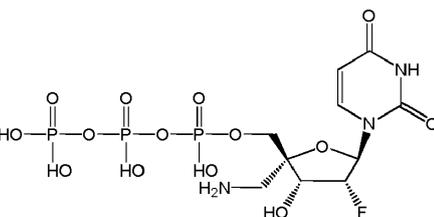
Preparación de compuestos de trifosfato

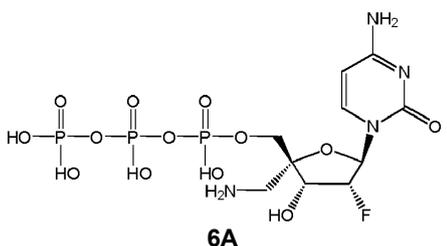
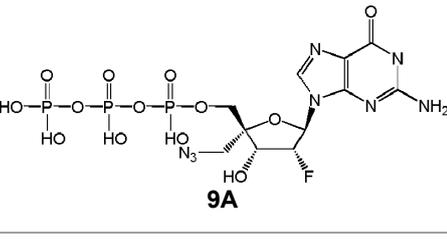
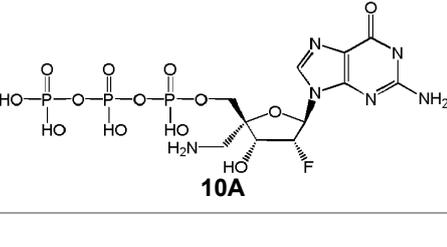
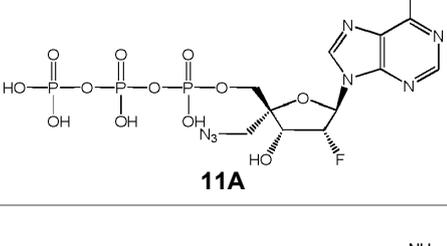
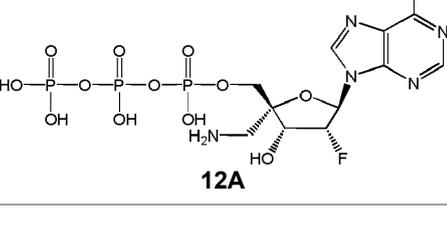
5 Compuestos **3A**, **4A**, **9A** y **11A**: Se disolvió nucleósido seco (0,05 mmol) en una mezcla de PO(OMe)₃ (0,7 ml) y piridina (0,3 ml). La mezcla se evaporó a vacío durante 15 min a una temperatura del baño de 42°C y a continuación se enfrió hasta T.A. Se añadió N-metilimidazol (0,009 ml, 0,11 mmol) seguido por POCl₃ (9 µl, 0,11 mmol) y la mezcla se mantuvo a T.A. durante 40 min. La reacción se controló mediante LCMS y se comprobó mediante la aparición del 5'-monofosfato de nucleósido correspondiente. Después de que se alcanzara más de 50% de transformación, se añadió sal tetrabutilamónica de pirofosfato (150 mg), seguido por DMF (0,5 ml) para obtener una solución homogénea. Después de 1,5 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (10 ml) y se cargó a la columna HiLoad 16/10 con Q Sepharose High Performance. La separación se realizó en un gradiente lineal de NaCl de 0 a 1 N en tampón de TRIS 50 mM (pH 7,5). El trifosfato se eluía a 75-80% de B. Las fracciones correspondientes se concentraron. El desalado se alcanzó mediante RP HPLC en una columna Synergy 4 micron Hydro-RP (Phenomenex). Se usó para la elución un gradiente lineal de metanol de 0 a 30% en tampón de acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5). Las fracciones correspondientes se combinaron, se concentraron y se liofilizaron 3 veces para retirar el exceso de tampón.

20 Compuestos **5A**, **6A**, **10A** y **12A**: Se disolvieron en agua (0,1 ml) 5'-trifosfatos de nucleósido con un grupo 4'-azidoalquilo, se añadió metanol (3 ml) seguido por Pd al 10%/C (3 mg). Se burbujeó hidrógeno a través de la solución durante 2 h. El catalizador se separó por filtración y el filtrado se purificó mediante RP HPLC en una columna Synergy 4 micron Hydro-RP (Phenomenex). Se usó para la elución un gradiente lineal de metanol de 0 a 20% en tampón de acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5). Las fracciones correspondientes se combinaron, se concentraron y se liofilizaron 3 veces para retirar el exceso de tampón.

Tabla 1 - Trifosfatos obtenidos a partir del Ejemplo 25

25

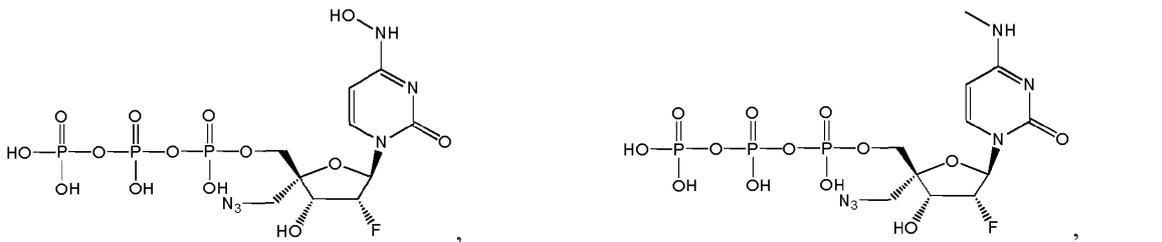
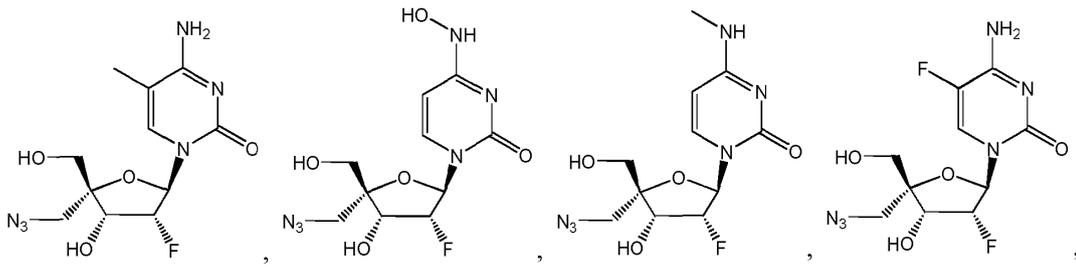
Compuesto	³¹ P NMR P α	³¹ P NMR P β	³¹ P NMR P γ	MS (M-1)
 <p>3A</p>	-10,95(d)	-23,38(t)	-11,97(d)	540,4
 <p>4A</p>	-5,36(d)	-20,72(t)	-11,40(d)	539,3
 <p>5A</p>	-6,68 -6,81(d)	-22,25(t)	-11,79 -11,92(d)	514,0

Compuesto	^{31}P NMR P α	^{31}P NMR P β	^{31}P NMR P γ	MS (M-1)
 <p>6A</p>	-5,95 -6,06(d)	-21,38(t)	-11,53 -11,65(d)	513
 <p>9A</p>	-10,31 -10,44(d)	-23,08(t)	-11,62 -11,84(d)	579
 <p>10A</p>	-9,94 -10,06(d)	-23,83(t)	-11,77 -11,89(d)	553
 <p>11A</p>	-10,79 -10,91(d)	-23,24(t)	-11,80 -11,92(d)	563,0
 <p>12A</p>	-6,48 -6,60(d)	-22,13(t)	-11,76 -11,88(d)	537,0

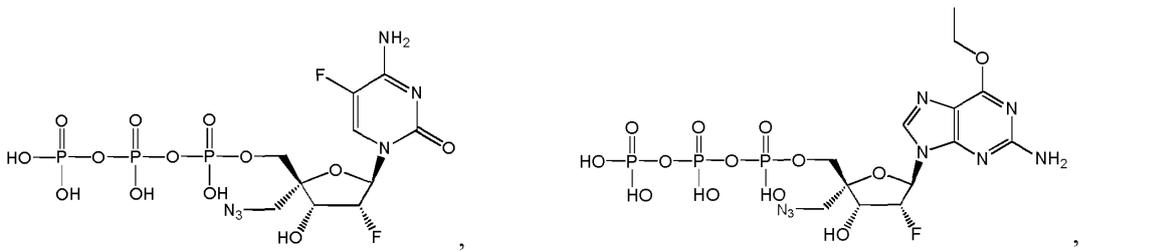
Ejemplo 27

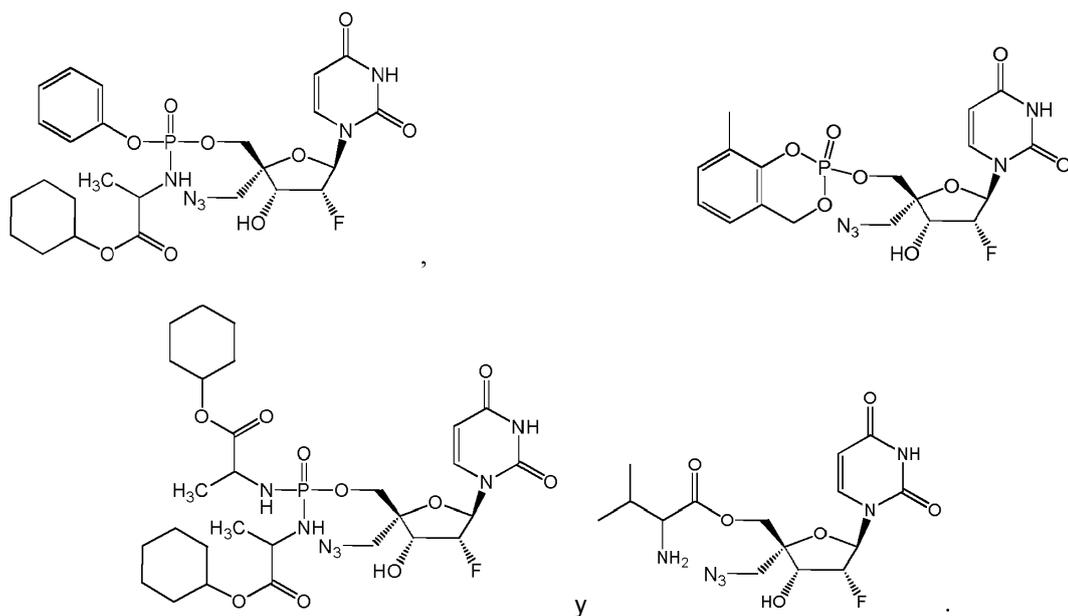
Compuestos adicionales

- 5 Las síntesis precedentes son ejemplares y se pueden usar como un punto de partida para preparar un gran número de compuestos adicionales. Ejemplos de compuestos de Fórmula (I) que se pueden preparar de diversos modos, incluyendo los esquemas sintéticos mostrados y descritos en la presente, se proporcionan posteriormente. Los expertos en la especialidad serán capaces de reconocer modificaciones de las síntesis divulgadas y de idear rutas basadas en las divulgaciones de la presente; todas estas modificaciones y rutas alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.



5





Ejemplo 28

Ensayo de RSV

- 5 El replicón subgenómico de RSV 395 HeLa obtuvo licencia de Apath (Brooklyn, NY) y originalmente fue desarrollado por el Dr. Mark Meeples del Center for Vaccines & Immunity, el instituto de investigación del Nationwide Children's Hospital de Columbus, Ohio. Para general el replicón de RSV subgenómico, se eliminaron tres genes de glicoproteína, aquellos para SH, G y F, de un ADNc antígenico de RSV que expresa GFP (rg) recombinante de longitud completa. En su lugar, se insertó un gen de blasticidina S desaminasa (*bsd*). A través de múltiples etapas, el replicón de RSV se estableció en células HeLa. Las células 395 HeLa se cultivaron en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) que contenía 4500 mg/l de D-glucosa, L-glutamina y 110 mg/l de piruvato sódico (Invitrogen, N° Cat. 11995-040). El medio se complementó adicionalmente con 10% (v/v) de suero bovino fetal (FBS) (Mediatech, N° Cat. 35-010-CV), 1% (v/v) de penicilina/estreptomicina (Mediatech, N° Cat. 30-002-CI) y 10 µg/ml de blasticidina (BSD) (Invivogen, Código cat. ant-bl-1). Las células se mantuvieron a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% humidificada.

- La determinación de la concentración inhibidora de 50% (EC₅₀), la concentración inhibidora de 90% (EC₉₀) y la concentración citotóxica de 50% (CC₅₀) en células con replicones de RSV se realizó mediante el siguiente procedimiento. El primer día, se sembraron 5000 células con replicones de RSV por pocillo en una placa de 96 pocillos. Al día siguiente, los compuestos que se iban a probar se solubilizaron en DMSO al 100% hasta 100X la concentración de prueba final deseada. Cada compuesto se diluyó en serie (1:3) hasta 9 concentraciones distintas. Los compuestos en DMSO al 100% se redujeron hasta DMSO al 10% (v/v) al diluir 1:10 en medio de cultivo celular. Se usó una muestra de 10 µl de los compuestos diluidos hasta DMSO al 10% (v/v) con medio de cultivo celular para tratar las células con replicones de RSV en un formato de 96 pocillos. La concentración final de DMSO era 1% (v/v). Las células se incubaron con los compuestos durante 7 días a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5%. En cada ensayo, se incluía un control positivo que se caracterizaba previamente en el ensayo de replicones de RSV.

- Se usó el *Renilla* Luciferase Assay System (Promega, N° Cat. E2820) para medir la actividad anti-replicones de RSV. Las placas de ensayos se prepararon como se indica anteriormente. La luminiscencia se registró usando un multilabel counter Victor3V de Perkin Elmer. La EC₅₀, la concentración del fármaco requerida para reducir el ARN de los replicones de RSV en 50% en relación con el valor de control de células no tratadas, se calculó a partir de la gráfica de porcentaje de reducciones del valor de la densidad óptica (OD) frente a las concentraciones de fármaco usando la función de pronóstico de Microsoft Excel.

- Se usó un ensayo de proliferación de células 395 HeLa (Promega; ensayo de viabilidad de células luminiscentes CellTiter-Glo, N° Cat. G7572) para medir la viabilidad celular. El ensayo de viabilidad de células luminiscentes CellTiter-Glo® es un método homogéneo para determinar el número de células viable en cultivo basado en la cuantificación del ATP presente, que señala la presencia de células metabólicamente activas. Las placas de ensayo se prepararon en el mismo formato que se apunta anteriormente para el ensayo de replicones. Se añadió a cada pocillo reactivo CellTiter-Glo (100 µl) y se incubó a temperatura ambiente durante 8 minutos. La luminiscencia se registró usando un Perkin Elmer multilabel counter Victor3V. La CC₅₀, la concentración del fármaco requerida para reducir las células viables en 50% en relación con el valor de control de células no tratadas, se calculó a partir de la

gráfica de porcentaje de reducciones del valor de la luminiscencia frente a las concentraciones de fármaco usando la función de pronóstico de Microsoft Excel.

5 La Tabla A1 incluye compuestos con un valor de EC₅₀ que es menor de 1 µM. La Tabla A2 incluye compuestos con un valor de EC₅₀ que es igual a o mayor que 1 µM y menor de 50 µM. Otros compuestos probados divulgados en la presente tenían un valor de EC₅₀ de 50 µM o más.

Tabla A1

Compuesto
2A
13A

Compuesto
14A
15A

Compuesto
16A

10

Tabla A2

Compuesto
7A
17A
18A

Compuesto
19A
20A
21A

Compuesto
22A
23A
28A

15 Se efectuaron ensayos de polimerasa de RSV estándar en presencia de 3 µl de extracto de células infectadas RSV en un tampón de reacción que contenía 50 mM de tris-acetato pH 8, 120 mM acetato K, 4,5 mM de MgCl₂, 5% de glicerol, 2 mM de EDTA, 50 ug/ml de BSA y 3 mM de DTT. Se usaron concentraciones variables de los compuestos de prueba para iniciar la síntesis de ARN durante 120 min a 30°C y se usó 33P GTP radiactivo (15 uCi) como un trazador. La reacción se detuvo al añadir 50 mM de EDTA y las muestras de ARN se purificaron a través de columnas giratorias de exclusión por tamaño G-50 y extracción con fenol-cloroformo. Los productos de ARN radiomarcados se resolvieron mediante electroforesis sobre un gel de TBE en presencia de poli(acrilamida) al 6%, y se visualizaron y se cuantificaron después de exponerse a una pantalla phosphorImager. Se efectuaron experimentos de inhibición de polimerasa (IC₅₀) del mismo modo en presencia de una concentración creciente de los compuestos de prueba.

20

25

La Tabla A3 incluye compuestos con un valor de IC₅₀ menor de 1 µM contra la polimerasa. La Tabla A4 incluye compuestos con un valor de IC₅₀ que es igual que o mayor de 1 µM y menor de 50 µM contra la polimerasa. Otros compuestos probados divulgados en la presente tenían un valor de IC₅₀ de 50 µM o más contra la polimerasa.

30 Tabla A3

Compuesto
3A
4A

Compuesto
11A
12A

Tabla A4

Compuesto
5A

Compuesto
6A

35 Ejemplo 29

Ensayo en placas de virus de parainfluenza 3 (PIV-3)

Células MA-104 se hicieron crecer en placas de 24 pocillos hasta una confluencia de 90% en presencia de medio esencial mínimo (MEM) complementado con suero bovino fetal al 10% y antibióticos (C-EMEM). A continuación, las células se lavaron dos veces con medio esencial mínimo no completo (NC-EMEM). Los artículos de prueba se disolvieron en DMSO hasta una concentración de reserva de 10 mM.

40

Una parte alícuota de 0,5 ml del artículo de prueba a diversas concentraciones se inoculó a continuación en pocillos triplicados y se incubó durante 60 min a 37°C con CO₂ al 5% para la difusión del artículo de prueba en células MA-104. Después del período de incubación, una reserva de PIV humano tipo 3 se descongeló y se diluyó con NC-EMEM para alcanzar una concentración viral de 10⁴ pfu/ml. Una parte alícuota de 0,1 ml se inoculó a continuación en todos los pocillos excepto para los pocillos de control negativo y de la toxicidad del artículo de prueba. Tras la infección, las placas se incubaron durante 72 h a 37°C en CO₂ al 5%. Después de la incubación, las placas se examinaron al microscopio para registrar la citotoxicidad. Los sobrenadantes recogidos para la cuantificación viral usando un ensayo en placa estándar que usa células MA-104 como las células indicadoras.

45

Para realizar el ensayo en placas, células MA-104 se hicieron crecer hasta la confluencia en placas de 24 pocillos. Las células se lavaron en medio libre de suero antes de la inoculación de pocillos duplicados con diluciones de 10 veces en serie muestra de sobrenadante. Después de 1 h de incubación a 37°C, las muestras se aspiraron y se añadió a cada pocillo 1,0 ml de medio de superposición de metilcelulosa. Después de 6 días de cultivo, las células se fijaron y se tiñeron con violeta cristal al 0,06% en glutaraldehído al 1% y las placas virales se numeraron. Los datos se analizaron con el software Prism con EC₅₀ definida como la concentración de fármaco que reducía la carga viral 50% desde el control viral (VC). La Tabla B1 proporciona un listado de compuestos de Fórmula (I) que son activos contra PIV-3 con una EC₅₀ < 20 µM.

Tabla B1

Nº
2A
14A
15A
16A
17A
18A
19A
28A

Ejemplo 30

Ensayo de TCID₅₀ de metaneumovirus humano (hMPV)

- 15 Células LLC-MK2 se hicieron crecer en placas de 24 pocillos hasta una confluencia de 90% en presencia de medio esencial mínimo (MEM) complementado con suero bovino fetal al 10% y antibióticos (C-EMEM). A continuación, las células se lavaron dos veces con medio esencial mínimo no completo (NC-EMEM). Los artículos de prueba se disolvieron en DMSO hasta una concentración de reserva de 10 mM.
- 20 Una parte alícuota de 0,5 ml del artículo de prueba a diversas concentraciones se inoculó a continuación en pocillos triplicados y se incubó durante 60 min a 37°C con CO₂ al 5% para la difusión del artículo de prueba en células LLC-MK2. Después del período de incubación, una reserva de metaneumovirus humano se descongeló y se diluyó con NC-EMEM para alcanzar una concentración viral de 10⁴ pfu/ml. Una parte alícuota de 0,1 ml se inoculó a continuación en todos los pocillos excepto para los pocillos de control negativo y de la toxicidad del artículo de prueba. Tras la infección, las placas se incubaron durante 7 días a 37°C en CO₂ al 5%. Después de la incubación, las placas se examinaron al microscopio para registrar la citotoxicidad. Los sobrenadantes recogidos para la cuantificación viral usando un ensayo de TCID₅₀ estándar que usa células LLC-MK2 como las células indicadoras. Los datos se analizaron con el software Prism con EC₅₀ definida como la concentración de fármaco que reducía la carga viral 50% desde el control viral (VC). La Tabla C1 proporciona un listado de compuestos de Fórmula (I) que son activos contra metaneumovirus humano con una EC₅₀ < 20 µM.

Tabla C1

Nº
2A
7A
8A

Nº
13A
14A
15A

Nº
16A
17A
18A

Nº
19A
28A

- 35 Aunque lo precedente se ha descrito con algún detalle a modo de ilustraciones y ejemplos con propósitos de claridad y comprensión, se entenderá por los expertos en la especialidad que se pueden hacer numerosas y diversas modificaciones sin apartarse del la presente divulgación. Por lo tanto, se debe entender claramente que las formas divulgadas en la presente solamente son ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente divulgación.

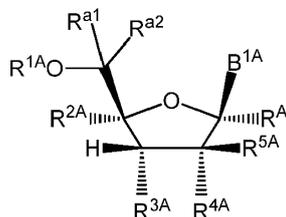
40

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Alios BioPharma, Inc.
Dyatkina, Natalia
Wang, Guangyi
5 Beigelman, Leonid
Rajwanshi, Vivek Kumar
<120> NUCLEÓSIDOS, NUCLEÓTIDOS SUSTITUIDOS Y ANÁLOGOS DE LOS MISMOS
<130> ALIOS076WO
<150> 61/839756
10 < 151> 2013-06-26
<160> 2
<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0
<210> 1
< 211> 21
15 < 212> ADN
< 213> Secuencia Artificial
<220>
< 223> Molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético
<400> 1
20 ggcucuagc aaagucaagt t 21
<210> 2
< 211> 21
< 212> DNA
< 213> Secuencia Artificial
25 <220>
< 223> Molécula de ADN/ARN combinada: Oligonucleótido sintético
<400> 2
cuugacuuug cuaagagcct t 21

REIVINDICACIONES

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



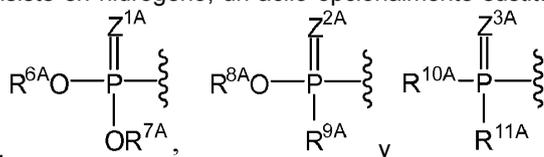
(I)

5 en el que:

B^{1A} es una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido;

R^A es hidrógeno o deuterio;

R^{1A} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un acilo opcionalmente sustituido, un aminoácido



10 ligado en O opcionalmente sustituido,

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

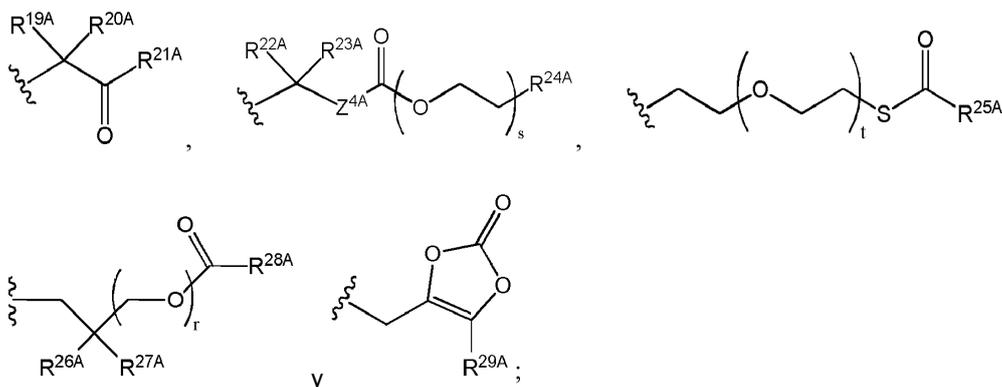
R^{2A} es un azidoalquilo C₁₋₆ o un aminoalquilo C₁₋₆;

R^{3A} se selecciona del grupo que consiste en OH, -OC(=O)R^{1A} y un aminoácido ligado en O opcionalmente sustituido;

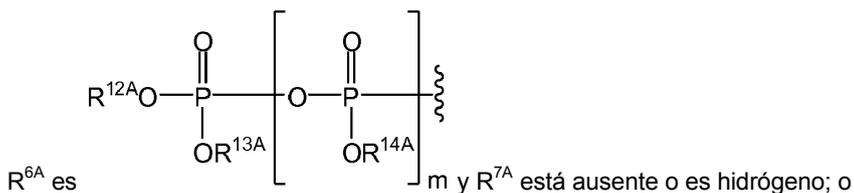
15 R^{4A} es halógeno;

R^{5A} es hidrógeno o halógeno;

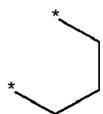
20 R^{6A}, R^{7A} y R^{8A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en ausente, hidrógeno, un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alqueno C₃₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquino C₃₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalqueno C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido, un ^{*}-(CR^{15A}R^{16A})_p-O-alquilo(C₁₋₂₄) opcionalmente sustituido, un ^{*}-(CR^{17A}R^{18A})_q-O-alqueno(C₁₋₂₄) opcionalmente sustituido,



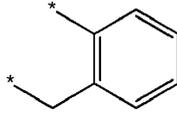
o



R^{6A} y R^{7A} se toman conjuntamente para formar un resto seleccionado del grupo que consiste en un



opcionalmente sustituido y un



opcionalmente sustituido, en donde los oxígenos

conectados a R^{6A} y R^{7A}, el fósforo y el resto forman un sistema anular de seis miembros a diez miembros;

R^{9A} se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, NR^{30A}R^{31A}, un aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido;

R^{10A} y R^{11A} son independientemente un aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido;

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

cada R^{15A}, cada R^{16A}, cada R^{17A} y cada R^{18A} son independientemente hidrógeno, un alquilo o alcoxi C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido;

R^{19A}, R^{20A}, R^{22A} y R^{23A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido;

R^{21A} y R^{24A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un -O-alquilo(C₁₋₂₄) opcionalmente sustituido, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo -O-monocíclico opcionalmente sustituido;

R^{25A} y R^{29A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido;

R^{26A} y R^{27A} son independientemente -C≡N o un sustituyente opcionalmente sustituido seleccionado del grupo que consiste en organilcarbonilo C₂₋₈, alcoxicarbonilo C₂₋₈ y organilaminocarbonilo C₂₋₈;

R^{28A} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido;

R^{30A} y R^{31A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquenilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquinilo C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y un cicloalquenilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido;

R^{nA} es un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido;

m y t son independientemente 0 o 1;

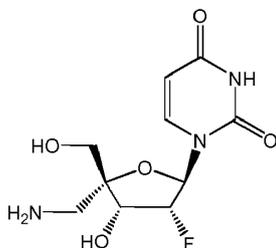
p y q se seleccionan independientemente del grupo que consiste en 1, 2 y 3;

r es 1 o 2;

s es 0, 1, 2 o 3; y

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

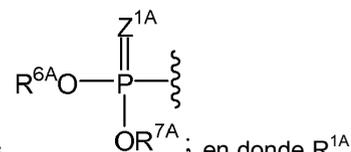
el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, no puede ser



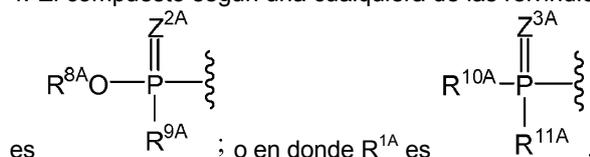
5

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{2A} es azidometilo.

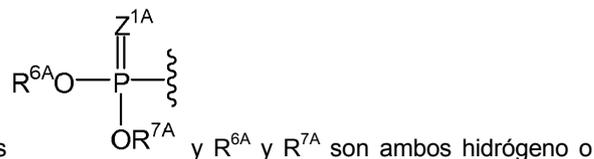
3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{2A} es aminometilo.



10 4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R^{1A} es



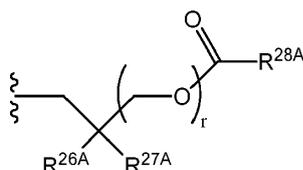
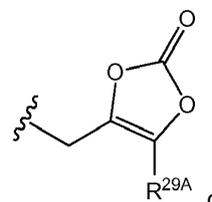
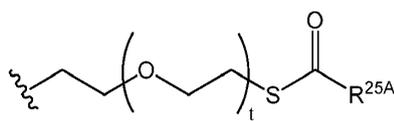
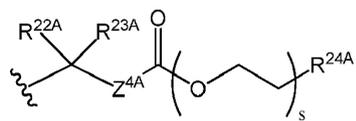
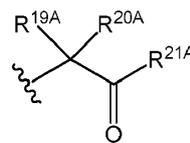
5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que R^{1A} es



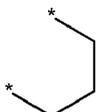
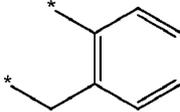
15 están ausentes; o en el que R^{1A} es ; R^{6A} es m y R^{7A} es hidrógeno o está ausente; preferiblemente m es 0; y R^{7A} , R^{12A} y R^{13A} , independientemente, están ausentes o son hidrógeno; o preferiblemente m es 1; y R^{7A} , R^{12A} , R^{13A} y R^{14} , independientemente, están ausentes o son hidrógeno.

20 6. El compuesto según la reivindicación 4, en el que tanto R^{6A} como R^{7A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{3-24} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{3-24} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; preferiblemente R^{6A} y R^{7A} son ambos un alquilo C_{1-24} opcionalmente sustituido; o preferiblemente R^{6A} y R^{7A} son ambos un alquenilo C_{3-24} opcionalmente sustituido; o preferiblemente R^{6A} y R^{7A} son ambos $-(CR^{15A}R^{16A})_p-O$ -alquilo(C_{1-24}); o preferiblemente R^{6A} y R^{7A} son ambos $-(CR^{17A}R^{18A})_q-O$ -alquenilo(C_{2-24}); o preferiblemente R^{6A} y R^{7A} son ambos un arilo opcionalmente sustituido; o preferiblemente R^{6A} y R^{7A} son ambos un aril(C_{1-6} alquilo) opcionalmente sustituido.

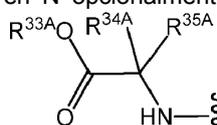
7. El compuesto según la reivindicación 4, en el que R^{6A} y R^{7A} son ambos



; o R^{6A} y R^{7A} se toman conjuntamente para formar un resto seleccionado del grupo que

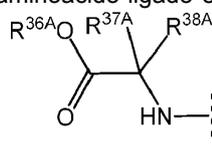
5 consiste en un  opcionalmente sustituido y un  opcionalmente sustituido, en donde los oxígenos conectados a R^{6A} y R^{7A}, el fósforo y el resto forman un sistema anular de seis miembros a diez miembros.

8. El compuesto según la reivindicación 4, en el que R^{8A} es hidrógeno; y R^{9A} es NR^{30A}R^{31A}, en donde R^{30A} y R^{31A} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un alquino C₂₋₂₄ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido y un cicloalqueno C₃₋₆ opcionalmente sustituido; o en donde R^{8A} es un arilo opcionalmente sustituido; y R^{9A} es un aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido; o en donde R^{8A} es un arilo opcionalmente sustituido; y R^{9A} tiene la estructura



15 opcionalmente sustituido, en la que R^{33A} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R^{34A} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₁₀ opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido; y R^{35A} es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido; o R^{34A} y R^{35A} se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

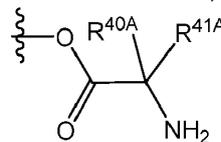
9. El compuesto según la reivindicación 4, en el que R^{10A} y R^{11A} son ambos un aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido ligado en N opcionalmente sustituido; o en el que



25 R^{10A} y R^{11A} tienen independientemente la estructura que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R^{37A} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₁₀ opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido; y R^{38A} es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido; o R^{37A} y R^{38A} se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

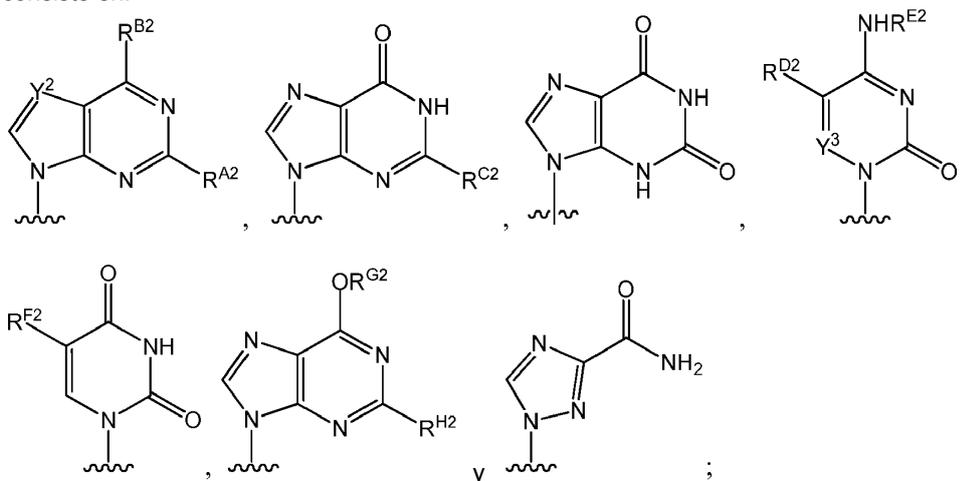
10. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{1A} es H.

11. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{1A} es un acilo opcionalmente sustituido; o en el que R^{1A} es un



aminoácido ligado en O opcionalmente sustituido; o en el que R^{1A} es
 5 C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un haloalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₆ opcionalmente sustituido, un arilo C₁₀ opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C₁₋₆) opcionalmente sustituido; y R^{41A} es hidrógeno o un alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido; o R^{40A} y R^{41A} se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.

12. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que B^{1A} se selecciona del grupo que
 10 consiste en:



en donde:

15 R^{A2} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y NHR^{J2} , en donde R^{J2} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(=O)R^{K2}$ y $-C(=O)OR^{L2}$;

R^{B2} es halógeno o NHR^{W2} , en donde R^{W2} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{M2}$ y $-C(=O)OR^{N2}$;

20 R^{C2} es hidrógeno o NHR^{O2} , en donde R^{O2} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(=O)R^{P2}$ y $-C(=O)OR^{Q2}$;

R^{D2} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido y un alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido;

25 R^{E2} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{R2}$ y $-C(=O)OR^{S2}$;

R^{F2} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido y un alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido;

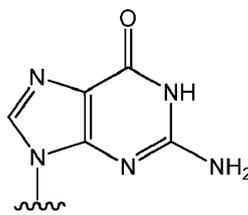
30 Y^2 e Y^3 son independientemente N o CR^{I2} , en donde R^{I2} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, un alqueno C₂₋₆ opcionalmente sustituido y un alquino C₂₋₆ opcionalmente sustituido;

R^{G2} es un alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido;

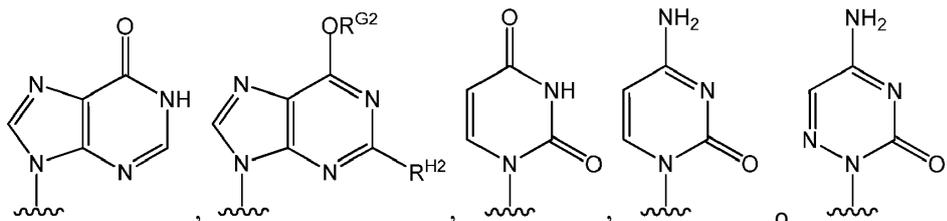
R^{H2} es hidrógeno o NHR^{T2} , en donde R^{T2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(=O)R^{U2}$ y $-C(=O)OR^{V2}$; y

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

13. El compuesto según la reivindicación 12, en el que B^{1A} es



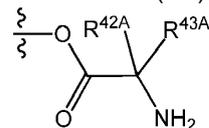
5



14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R^{3A} es OH.

10

15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R^{3A} es $-OC(=O)R^{4A}$; o en el que R^{3A}



es un aminoácido ligado en O opcionalmente sustituido; o en el que R^{3A} es selección del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{43A} es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^{42A} y R^{43A} se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

15

16. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R^{5A} es hidrógeno; o R^{5A} es halógeno; preferiblemente R^{5A} es fluro o cloro.

20

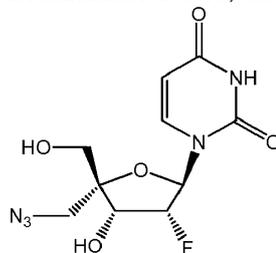
17. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que R^{4A} es fluro o cloro.

18. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que R^{a1} y R^{a2} son ambos hidrógeno; o en el que R^{a1} y R^{a2} son ambos deuterio.

25

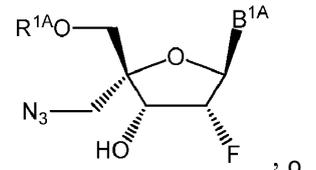
19. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que R^A es hidrógeno.

20. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que un compuesto de Fórmula (I), o una

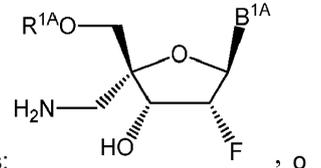


30

sal farmacéuticamente aceptable, no puede ser

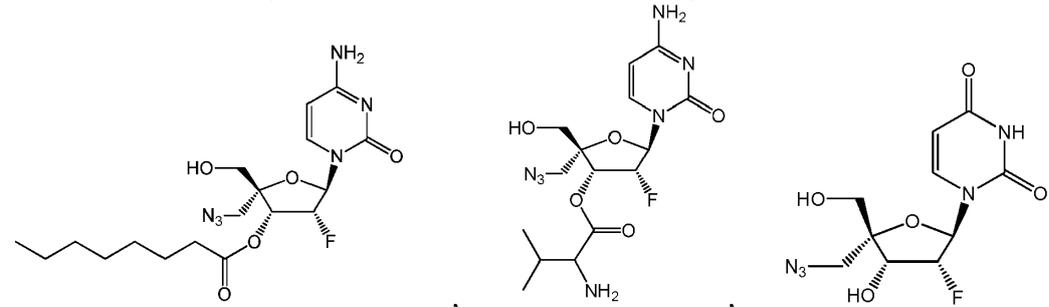
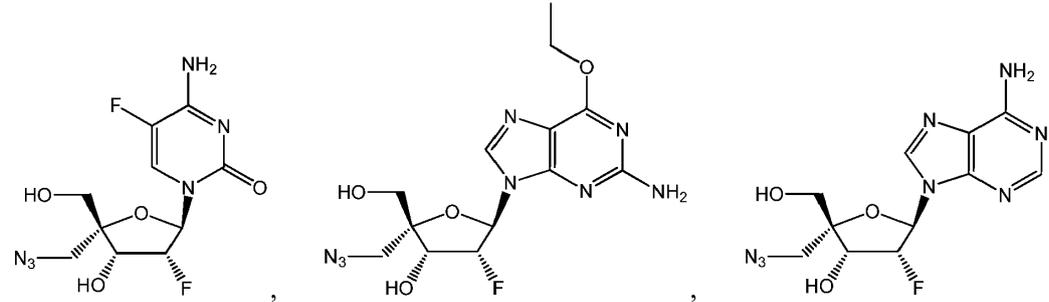
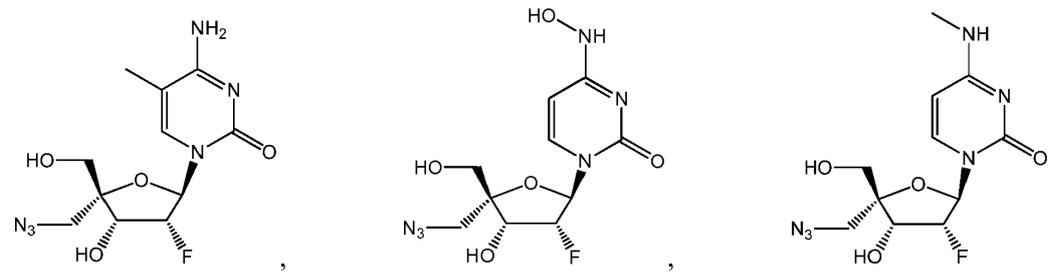
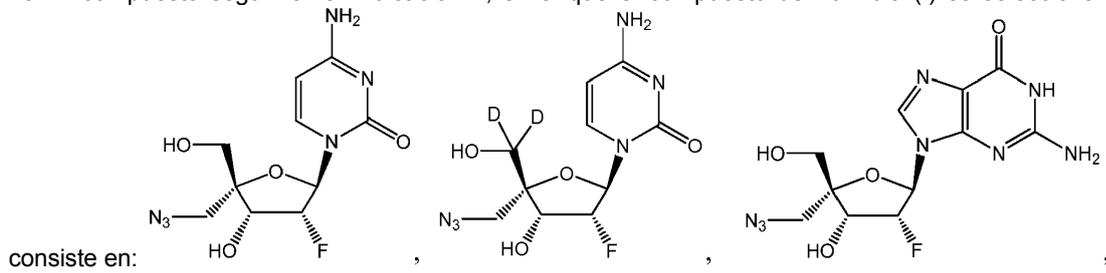


21. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (I) es: una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

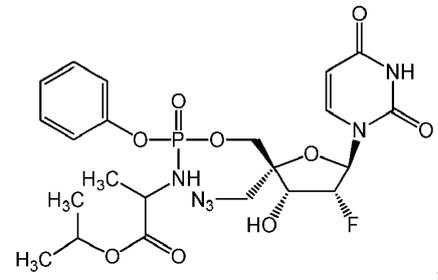
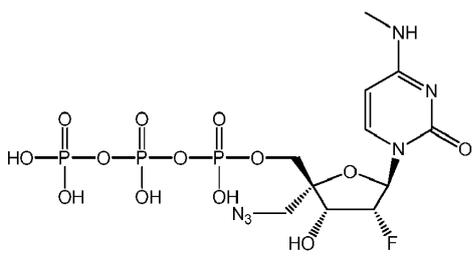
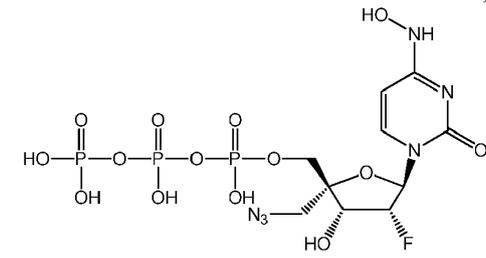
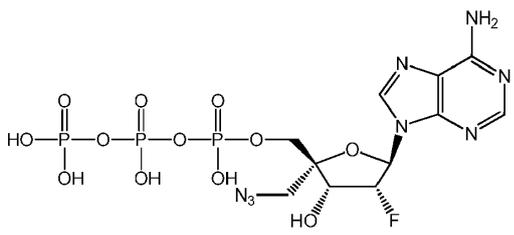
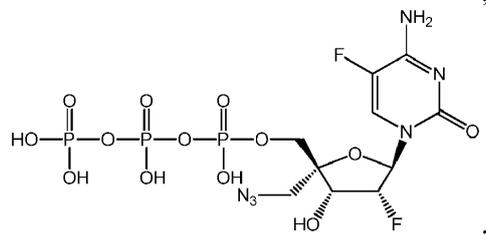
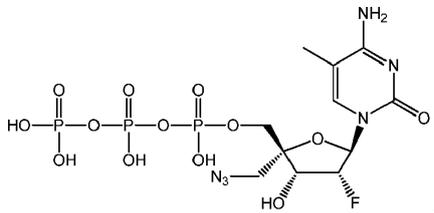
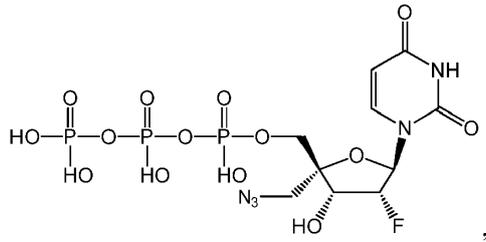
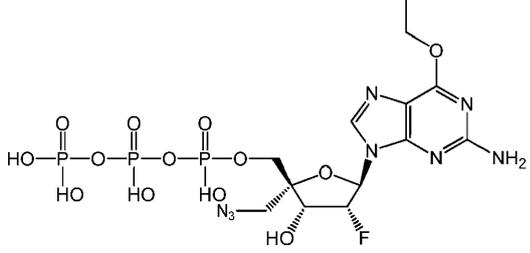
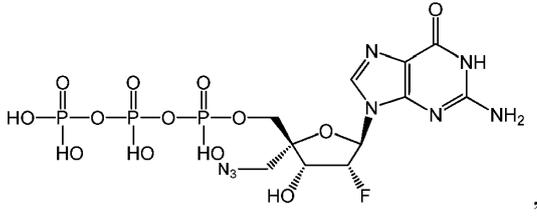
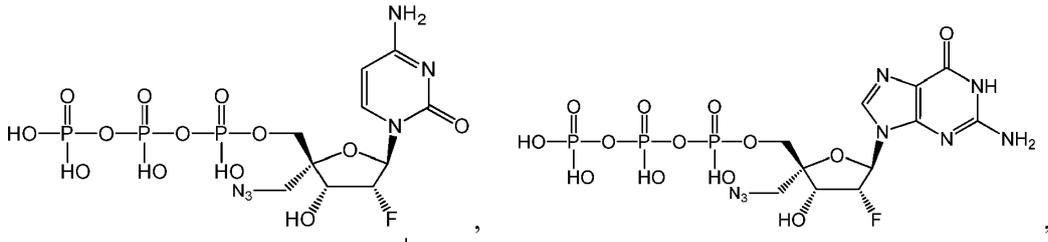


22. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (I) es: una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

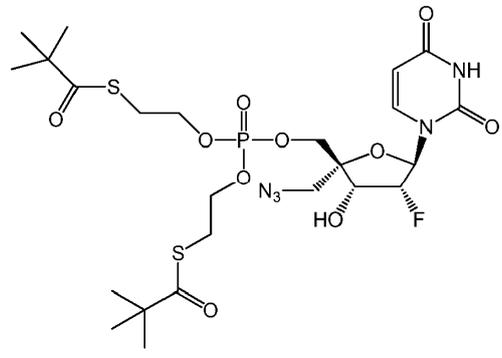
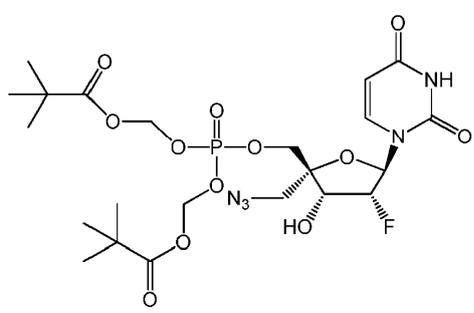
23. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que

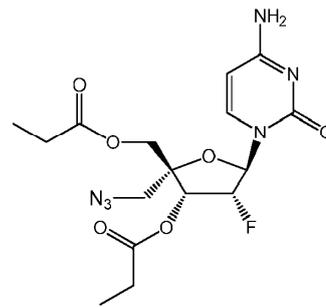
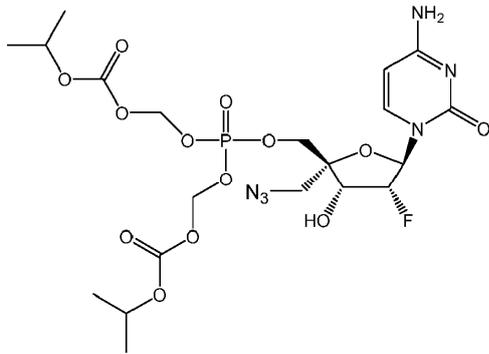
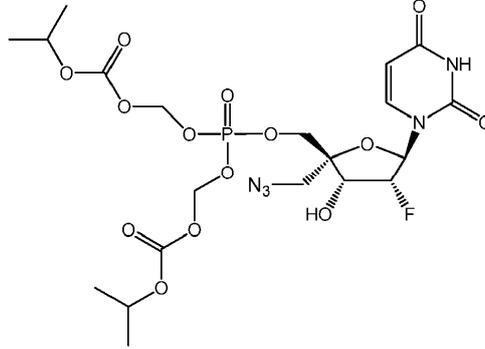
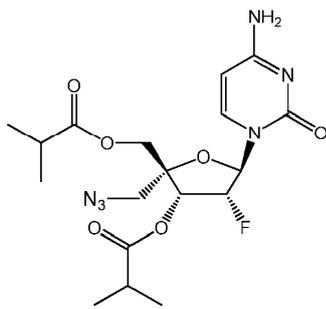
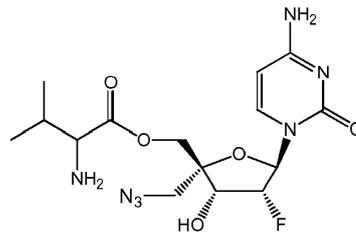
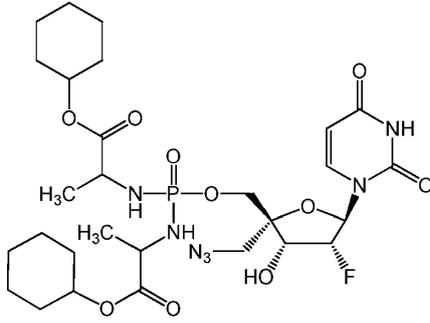
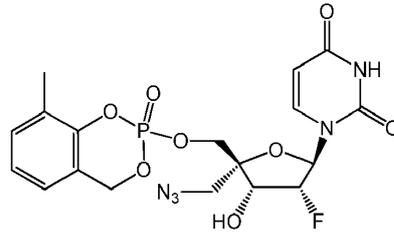
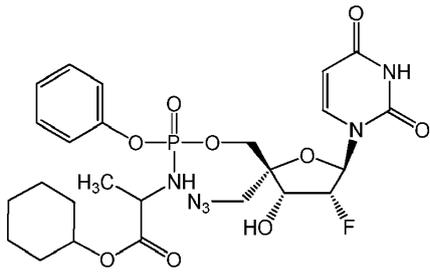


10

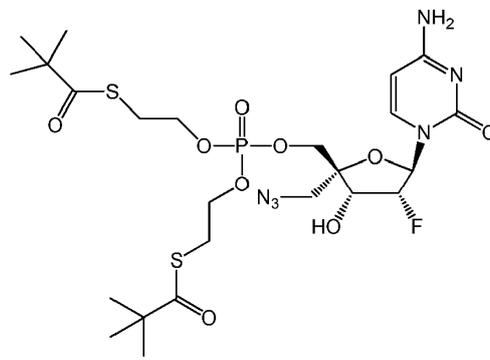
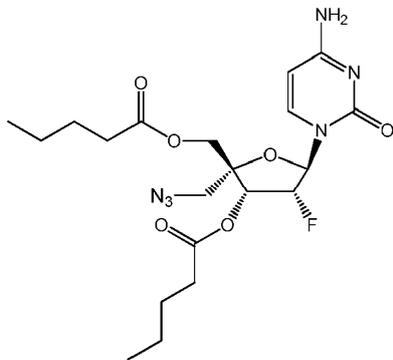


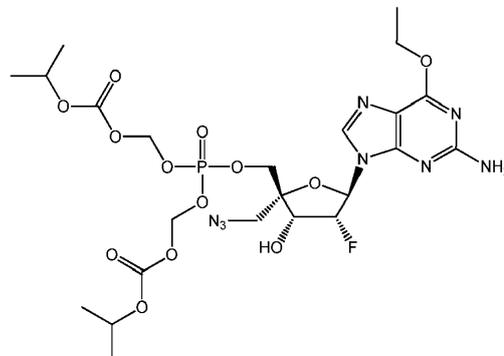
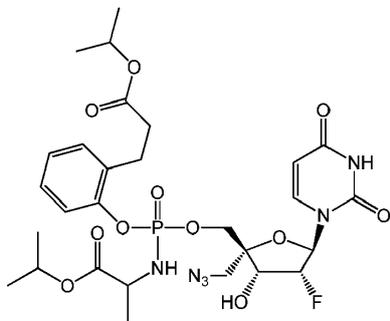
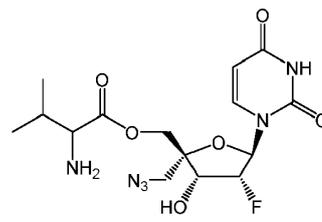
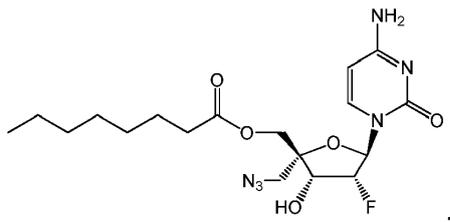
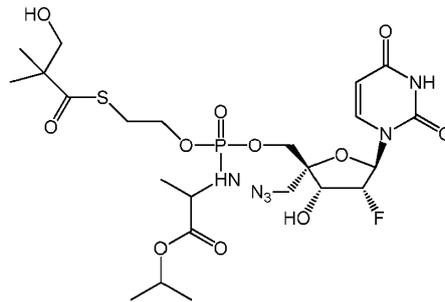
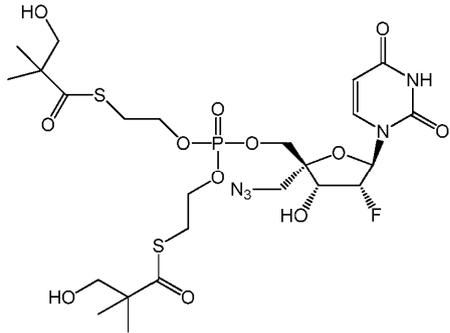
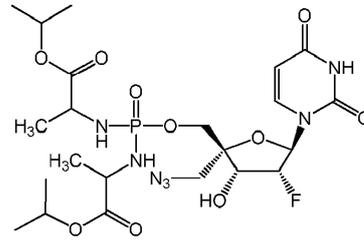
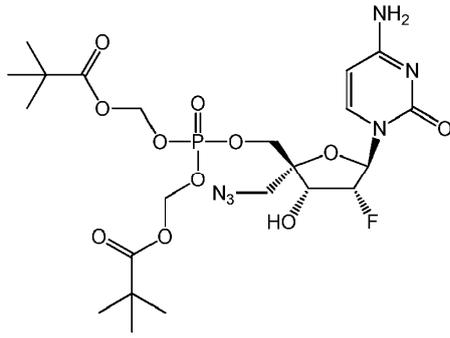
5





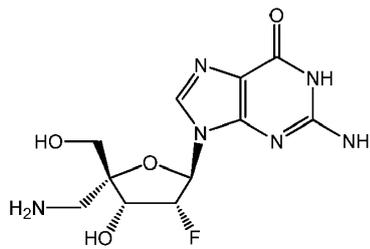
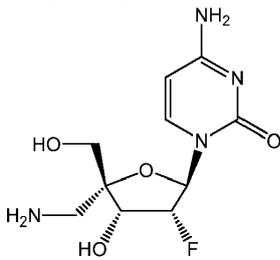
5

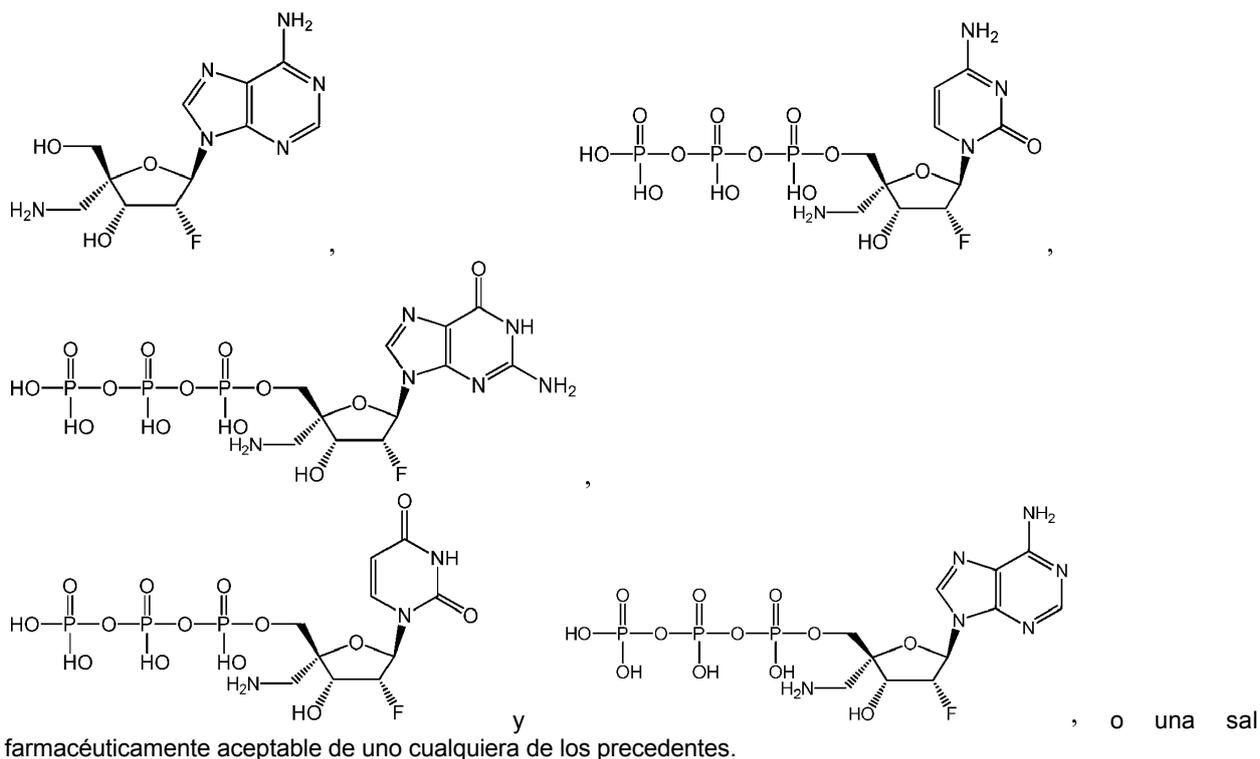




5 farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los precedentes. y , o una sal

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

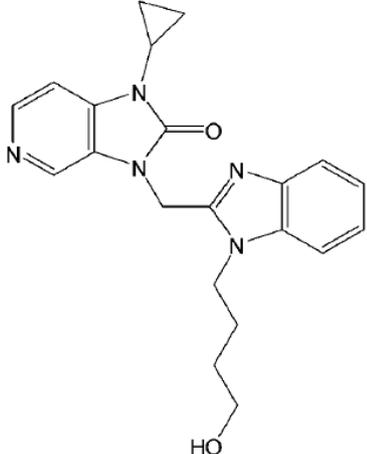
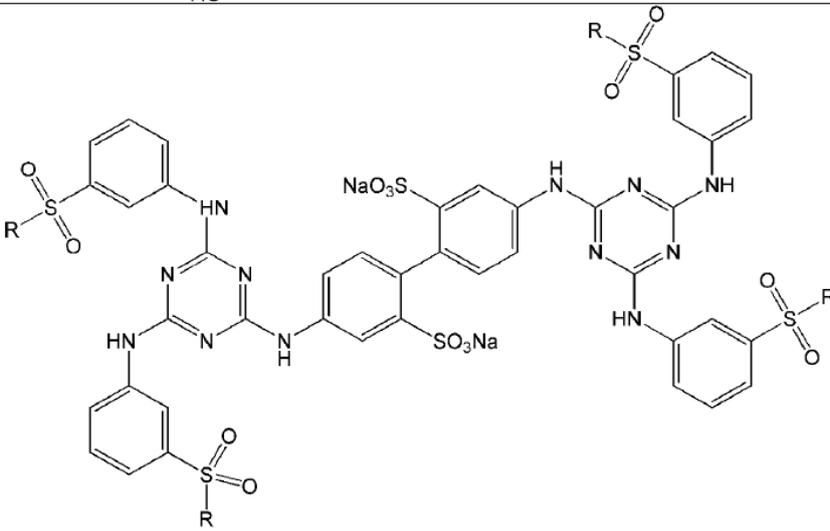
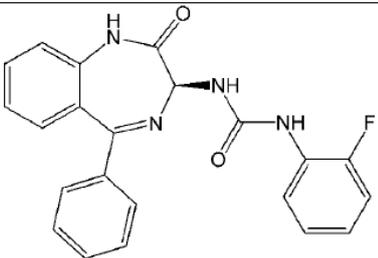


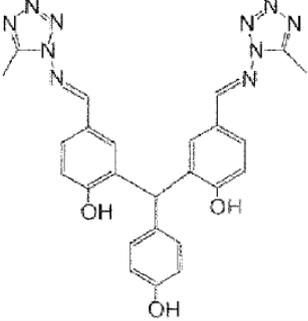
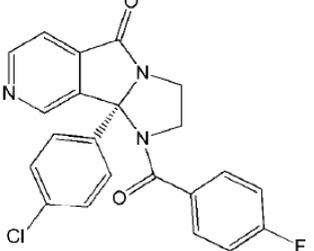
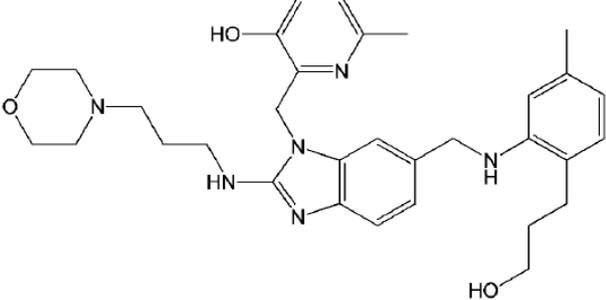
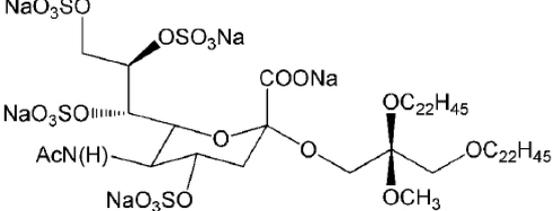


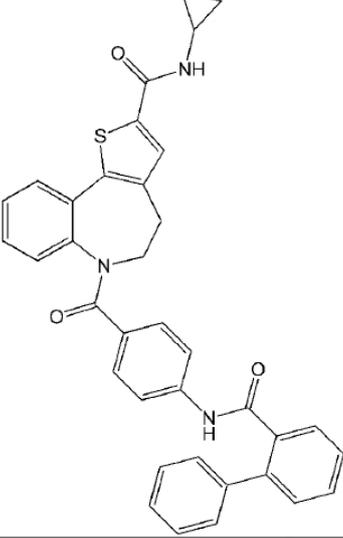
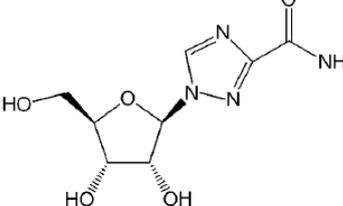
farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los precedentes.

- 5
25. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptables.
- 10
26. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la mejora o el tratamiento de una infección viral por paramixovirus.
- 15
27. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en la inhibición de la replicación de un paramixovirus.
- 20
28. El compuesto para el uso según la reivindicación 26 o la reivindicación 27, en donde el compuesto se usa en combinación con uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en ribavirina, palivizumab, RSV-IGIV, ALN-RSV01, BMS-433771, RFI-641, RSV604, MDT-637, BTA9881, TMC-353121, MBX-300, YM-53403 y una vacuna de partículas de RSV-F, preferiblemente el paramixovirus es un virus sincitial respiratorio humano.
- 25
29. El compuesto para el uso según la reivindicación 26 o la reivindicación 27, en el que el paramixovirus es un virus sincitial respiratorio humano.
30. El compuesto para el uso según la reivindicación 26 o la reivindicación 27, en el que el paramixovirus es un virus de parainfluenza humana, preferiblemente un virus de parainfluenza humana 3.
31. El compuesto para el uso según la reivindicación 27 o la reivindicación 28, en el que el paramixovirus es un metaneumovirus humano.

Figura 1

Compuesto	Estructura
BMS-433771	 <p>The structure of BMS-433771 features a central benzimidazole ring system. One nitrogen atom of the benzimidazole is substituted with a cyclopropyl group. The other nitrogen atom is part of a carbonyl group (C=O). A methylene group (-CH2-) is attached to the carbon atom of this carbonyl group, which is further connected to the nitrogen atom of a second benzimidazole ring. This second benzimidazole ring has a long, flexible alkyl chain (-(CH2)6-) extending from its nitrogen atom, terminating in a hydroxyl group (-OH).</p>
RFI-641	 <p>The structure of RFI-641 is a complex molecule based on a central 1,3,5-triazine ring. This triazine ring is substituted at its 2, 4, and 6 positions with amino groups (-NH-). Each of these amino groups is further substituted with a phenyl ring. The phenyl rings are substituted with various groups: one has a sulfonamide group (-SO2R), another has a sodium sulfonate group (-SO3Na), and another has a sulfonamide group (-SO2R). A fourth phenyl ring is attached to the triazine ring via a methylene group (-CH2-), which is also substituted with a sulfonamide group (-SO2R). The definition of R is provided as $R = N(CH_2CONH_2)_2$.</p>
RSV-604	 <p>The structure of RSV-604 is a bicyclic molecule consisting of a benzimidazole ring system fused to a benzene ring. The nitrogen atom of the benzimidazole ring is substituted with a hydrogen atom (H). The carbon atom of the benzimidazole ring is substituted with a carbonyl group (C=O). The nitrogen atom of the carbonyl group is further substituted with a hydrogen atom (H). The carbon atom of the carbonyl group is substituted with a phenyl ring. The nitrogen atom of the phenyl ring is substituted with a hydrogen atom (H). The carbon atom of the phenyl ring is substituted with a fluorine atom (F).</p>

Compuesto	Estructura
MDT-637	
BTA9881	
TMC-353121	
MBX-300	

Compuesto	Estructura
YM-53403	 <p>The chemical structure of YM-53403 is a complex molecule. It features a central 8-membered ring containing a nitrogen atom and a sulfur atom. This ring is fused to a benzene ring. Attached to the 8-membered ring are a thiazole ring and a cyclopropylcarbamoyl group. The nitrogen atom of the 8-membered ring is also bonded to a carbonyl group, which is further linked to a para-substituted benzene ring. This benzene ring is connected via an amide bond to another carbonyl group, which is in turn bonded to a biphenyl system.</p>
Ribavirina	 <p>The chemical structure of Ribavirina is a nucleoside. It consists of a ribose sugar ring with hydroxyl groups at the 2', 3', and 4' positions. The 1' carbon of the ribose is linked to a 1,2,4-triazole ring. The 5' carbon of the ribose is linked to a carbonyl group, which is further bonded to an amino group (NH₂).</p>