



Apresentação de subsídios ao exame técnico

Número do Processo: PI 0410846-9

Dados do Interessado

Interessado 1 de 1

Nome ou Razão Social: INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS

Tipo de Pessoa: Pessoa Jurídica

CPF/CNPJ: 33781055004980

Nacionalidade: Brasileira

Qualificação Jurídica: Órgão Público

Endereço: Avenida Comandante Guarany, 447 - Jacarepaguá

Cidade: Rio de Janeiro

Estado: RJ

CEP: 22775-903

País: Brasil

Telefone: 21-33485021

Fax: 21-33485010

Email: nit-far@far.fiocruz.br

Referência Petição

Pedido : PI0410846-9

Documentos anexados

Tipo Anexo	Nome
Esclarecimento	Subsidio-sofosbuvir-07.08.2018.pdf
PI0312286-7	1-PI0312286.pdf
PI0512104-3	2-PI0512104.pdf
Parecer de indeferimento	3-Parecer indeferimento PI0312286.pdf
WO01/90121	4-WO0190121.pdf
Pankiewicz	5-Pankiewicz.pdf

Declaração de veracidade

Declaro, sob as penas da lei, que todas as informações acima prestadas são completas e verdadeiras.

**ILMA. SRA. DIRETORA DE PATENTES DO INSTITUTO NACIONAL DA
PROPRIEDADE INDUSTRIAL – INPI**

O INSTITUTO DE TECNOLOGIA EM FÁRMACOS (FARMANGUINHOS), Unidade da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), órgão vinculado ao Ministério da Saúde, inscrito no CNPJ sob o n.º 33781055/0049-80, com sede à Av. Comandante Guarany, 447 – Jacarepaguá – Rio de Janeiro – CEP: 22775-903, tendo tomado conhecimento da publicação do despacho 6.1, ocorrida na Revista da Propriedade Industrial N.º. 2467 de 17/04/.2018 vem, perante V. S^a., consoante lhe faculta o artigo 31 da Lei n.º 9.279/96, apresentar:

Assunto:	Subsídio ao exame técnico
Nº do Pedido	PI0410846-9
Depósito:	21/04/2004
Depositante:	GILEAD PHARMASSET LLC (US)
Título:	“Compostos, composições e usos para o tratamento de uma infecção por <i>Flaviviridae</i> ”
Interessado:	Instituto de Tecnologia em Fármacos - Farmanguinhos

ESCLARECIMENTOS PARA SUBSIDIAREM O EXAME

I. PRELIMINARMENTE

O medicamento com substância ativa **Sofosbuvir** é um análogo do nucleotídeo inibidor da polimerase NS5B do vírus da hepatite C (HCV) indicado para o tratamento de infecções de hepatite C (HCV), e esse evita o transplante de fígado.

O Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos) é um laboratório oficial farmacêutico, sendo uma unidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

Farmanguinhos vem tendo um papel extremamente relevante na produção de medicamentos, pois compreende o maior fornecedor público de remédios genéricos destinados ao tratamento de portadores do vírus HIV, os quais são vendidos para o Ministério da Saúde a um preço reduzido, quando comparado aos preços praticados no mundo pelos laboratórios que produzem os medicamentos de referência.

A produção em território nacional do **Sofosbuvir** será possível graças a Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) envolvendo, além de Farmanguinhos, os laboratórios nacionais Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A. e Microbiológica Química e Farmacêutica Ltda. A parceria tem duração de cinco anos e permitirá uma economia de cerca de 80% aos cofres públicos na compra do medicamento ao longo desse período.

A partir dessa parceria, o Instituto garante o abastecimento do Sistema Único de Saúde (SUS) e, conseqüentemente, o tratamento dos pacientes com HCV. Além disso, a economia na compra do medicamento pelo Ministério da Saúde significa ampliar o acesso da população a essa importante terapia.

Farmanguinhos obteve o registro do medicamento **Sofosbuvir** 400 mg, onde o deferimento publicado no Diário Oficial da União (DOU) em 02/07/2018, sendo assim, poderá iniciar imediatamente a distribuição do produto no SUS.

Com a produção do medicamento em Farmanguinhos, o preço de cada tratamento (84 dias) será em torno de 2,8 mil reais. O custo inicial cobrado pelo laboratório do medicamento de referência era de 84 mil dólares por paciente, o que restringia o acesso dos pacientes ao antiviral como tratamento.

Assim, mostra-se a importância do medicamento **Sofosbuvir** para tratamento do HCV e a relevância da sua produção no país por Farmanguinhos de modo que mais pessoas tenham acesso ao tratamento, bem como a redução do gasto na compra pelo Ministério da Saúde.

Com base na importância do tratamento do HCV com o **Sofosbuvir**, são apresentados esclarecimentos e justificativas comprovando que o presente pedido **PI0410846-9** não é passível de patenteabilidade, pois **não apresenta NOVIDADE, ATIVIDADE INVENTIVA e APLICAÇÃO INDUSTRIAL e não possui SUFICIÊNCIA DESCRITIVA**, contrariando o disposto nos artigos 8º, 11, 24 e 25 da LPI 9.279/96.

II. BREVE HISTÓRICO PROCESSUAL DO PI0410846-9

O pedido de patente **PI0410846-9** foi depositado em 21/04/2004, apresentando **126 reivindicações**, e publicado na Revista da Propriedade Industrial (RPI) 1851 de 27/06/2006, com consequente solicitação de exame requerida em 24/04/2007, tendo como **procurador Orlando de Souza**.

Em 08/10/2015, petição 860150232689, foi apresentada petição pelo Depositante requerendo modificação no relatório descritivo, quadro reivindicatório (**16 reivindicações**), resumo e destituição de procurador, e apresentando esclarecimentos, subestabelecimento, novo procurador e procuração, sendo nomeado **novo procurador Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira**.

Tendo tomado conhecimento da matéria descrita no **PI0410846-9**, o Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos) apresentou, em 06/02/2017, subsídio ao exame técnico ao dito pedido.

Em 12/09/2017 foi publicado despacho de ciência de parecer (7.1) pelo INPI para o pedido **PI0410846-9**, tendo sido apontadas algumas irregularidades no pedido em questão, bem como a ausência de atividade inventiva.

A Depositante se manifestou em relação à ciência de parecer em 11/12/2017, apresentando esclarecimentos sobre a invenção e novo quadro reivindicatório compreendendo **7 reivindicações**, tendo como procurador Licks Advogados, destaca-se que não foi requerida a substituição do procurador e nem o seu subestabelecimento.

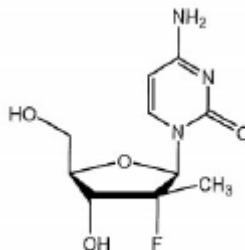
Em 17/04/2018, foi emitido despacho de exigência técnica (6.1) para o pedido **PI0410846-9**. A Digna Examinadora solicita, em seu parecer, limitação da matéria pleiteada pelo quadro alternativo do pedido em questão (7 reivindicações), para o nucleosídeo (2'R)-2'-desoxi-2-fluoro-2'-C-metilcitidina (reivindicação 5).

Em 16/07/2018 a requerente apresenta esclarecimentos e modifica o quadro reivindicatório, **passando a pleitear a matéria em apenas 2 reivindicações**.

III. OBJETO DA INVENÇÃO DO PEDIDO DE PATENTE PI0410846-9

O objeto da invenção do **PI0410846-9** de acordo com as duas reivindicações apresentadas no cumprimento de exigência na petição 870180061311 de 16/07/2018 compreende:

1. Nucleosídeo ou o sal farmacêuticamente aceitável deste de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser o (2'R)-2'-desoxi-2'-fluor-2'-C-metil nucleosídeo (β -D) da fórmula:



2. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de compreender um nucleosídeo definido em qualquer uma das reivindicações 1, ou o sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Assim, os esclarecimentos apresentados no presente subsídio técnico são referentes a esse novo quadro reivindicatório.

IV. JUSTIFICATIVA DO SUBSÍDIO AO EXAME

Devido a necessidade de produção do **Sofosbuvir** pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, devido à necessidade de compra pelo Ministério da Saúde do dito medicamento a preço justo, tem-se acompanhado o andamento do pedido de patente **PI0410846-9** no INPI, e, tomou-se conhecimento do despacho de exigência técnica (6.1) em 17/04/2018, publicado pelo INPI, bem como o cumprimento de exigência pelo Depositante em 16/07/2018.

Portanto, considerando-se o quadro reivindicatório modificado, com apenas 2 reivindicações, apresentado pelo Depositante, por ocasião do cumprimento às exigências do INPI, Farmanguinhos apresenta, de acordo com o disposto pelo Artigo 31 da Lei da Propriedade Industrial 9279/96 (LPI), esclarecimentos a fim de subsidiar o exame técnico deste pedido de patente.

V. REQUISITOS DE PATENTEABILIDADE

Na análise dos requisitos de patenteabilidade da invenção do **PI0410846-9** considerou-se o disposto nos artigos 8º e 11.

Art. 8 - É patenteável a invenção que atenda aos requisitos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial.

Art. 11 - A invenção e o modelo de utilidade são considerados novos quando não compreendidos no estado da técnica.

§ 1º O estado da técnica é constituído por tudo aquilo tornado acessível ao público antes da data de depósito do pedido de patente, por descrição escrita ou oral, por uso ou qualquer outro meio, no Brasil ou no exterior, ressalvado o disposto nos arts. 12, 16 e 17.

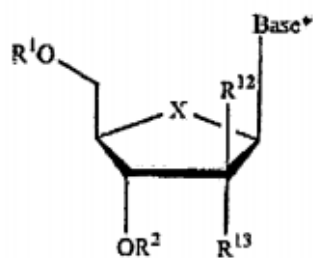
§ 2º - Para fins de aferição da novidade, o conteúdo completo de pedido depositado no Brasil, e ainda não publicado, será considerado estado da técnica a partir da data de depósito, ou da prioridade reivindicada, desde que venha a ser publicado, mesmo que subsequentemente.

§ 3º - O disposto no parágrafo anterior será aplicado ao pedido internacional de patente depositado segundo tratado ou convenção em vigor no Brasil, desde que haja processamento nacional.

V.1. DA FALTA DE NOVIDADE

Para fins de comprovação de falta de Novidade, cita-se o pedido de patente **PI0312286-7**, depositado em 27/06/2003 e publicado em 19/06/2007, o qual é correspondente ao pedido internacional WO2004002999, publicado em 08/1/2004, que trata de “Pró-medicamentos 2' e/ou 3' de 1', 2', 3' ou 4' - nucleosídeos ramificados, e seus sais farmacologicamente aceitáveis e derivados”.

Dentre os diversos compostos do pedido **PI0312286-7**, destaca-se o composto de fórmula (IX)



(IX)

Conforme mostra o **relatório descritivo Fl. 147 linha 18 a Fl. 148 linha 20** do **PI0312286-7** é descrita uma modalidade preferida da invenção, onde na fórmula (IX):

R¹ e R² são H

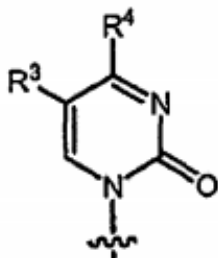
X é O

R¹² é C(Y³)₃

Y³ é H

R¹³ é F

Base* é uma base de purina ou pirimidina, ou seja,

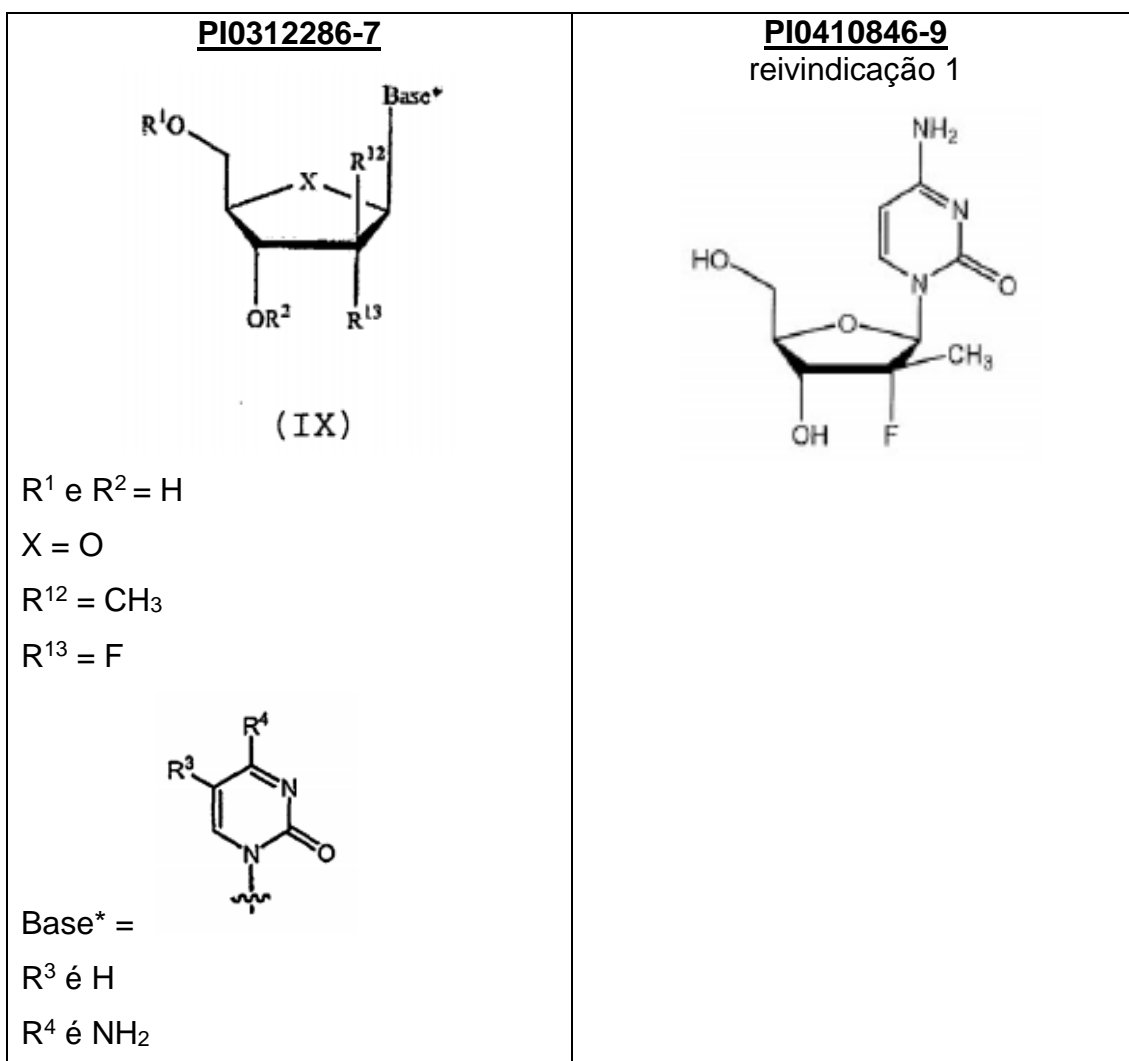


onde

R³ é H

R⁴ é NH₂ ou OH

Assim, comparando-se o composto (IX) do **PI0312286-7** com o composto da reivindicação 1 do presente pedido **PI0410846-9**, verifica-se que o mesmo já havia sido descrito no **PI0312286-7**.



Apesar da data de publicação do pedido de patente **PI0312286-7** (publicado em 19/06/2007, data da publicação do pedido de patente internacional 08/01/2004) ser posterior à data de depósito do **PI0410846-9** (depositado em 21/04/2004), o mesmo pode ser utilizado como anterioridade em relação à novidade da invenção, pois de acordo com o Artigo 11 § 2º da LPI o conteúdo completo de pedido depositado no Brasil, e ainda não publicado, será considerado estado da técnica a partir da data de depósito, ou da prioridade reivindicada, desde que venha a ser publicado, mesmo que subseqüentemente.

Art. 11. A invenção e o modelo de utilidade são considerados novos quando não compreendidos no estado da técnica.

§ 1º O estado da técnica é constituído por tudo aquilo tornado acessível ao público antes da data de depósito do pedido de patente, por descrição escrita ou oral, por uso ou qualquer outro meio, no Brasil ou no exterior, ressalvado o disposto nos arts. 12, 16 e 17.

§ 2º Para fins de aferição da novidade, o conteúdo completo de pedido depositado no Brasil, e ainda não publicado, será considerado estado da técnica a partir da data de depósito, ou da prioridade reivindicada, desde que venha a ser publicado, mesmo que subsequentemente.

§ 3º O disposto no parágrafo anterior será aplicado ao pedido internacional de patente depositado segundo tratado ou convenção em vigor no Brasil, desde que haja processamento nacional.

Assim, diante ao exposto, a invenção descrita nas reivindicações 1 e 2 do **PI0410846-9** não possui NOVIDADE uma vez que já foram descritas no pedido **PI0312286-7** Portanto, não apresentando um dos requisitos de patenteabilidade.

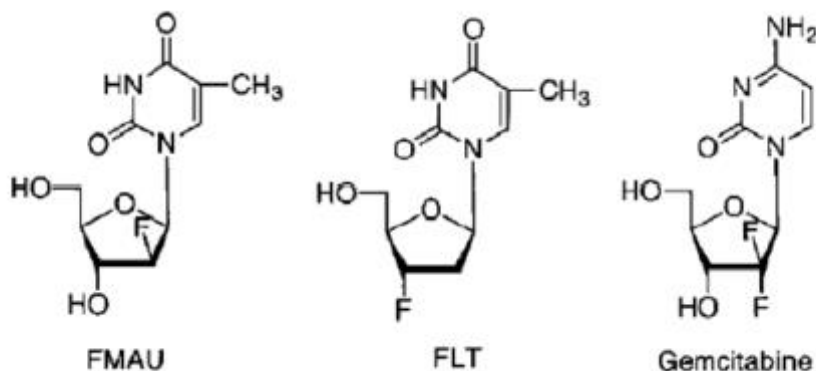
V.2. DA FALTA DE ATIVIDADE INVENTIVA

Ainda, apresenta-se argumentos que comprovam que a invenção do pedido **PI0410846-9**, particularmente o composto da reivindicação 1, não apresenta **ATIVIDADE INVENTIVA** uma vez que não houve superação dos problemas do estado da técnica, ou seja:

i. Não há melhora da atividade biológica

Conhecesse do estado da técnica que a incorporação de flúor aos nucleosídeos pode resultar em uma atividade biológica melhorada. Por exemplo, o artigo revisão de Pankiewicz, intitulado Fluorinated Nucleosides, publicado em Carbohydrate Research, 327, 87-105 (2000) (**Pankiewicz**), ensina que, a “introdução de átomos de flúor em componentes de ácidos nucléicos em geral e em nucleosídeos em particular, frequentemente leva a uma mudança dramática em sua atividade biológica.” **Pankiewicz** ilustrou isso com três exemplos bem

conhecidos do estado da arte (FMAU, FLT e Gemcitabina), cujas fórmulas são fornecidas abaixo:



Estes compostos mostraram respectivamente potentes atividades antivirais (FMAU, FLT) e atividade anticancerígena (Gemcitabina) enquanto os compostos análogos sem flúor (-H ou -OH em vez de -F) não possuíam atividade terapêutica.

Pankiewicz também ensina que “o flúor é um imitador de um próton (tamanho pequeno) ou grupo hidroxila (polaridade semelhante) e é capaz de formar pontes de hidrogênio (como receptor). **Pankiewicz**, também descreve que os efeitos eletrônicos em nucleosídeos C-2'-fluorados estabilizam a ligação glicosil para hidrólise e afeta (isto é, reduz) a suscetibilidade da citosina e análogos da adenosina para a desaminação enzimática. Isso significava que, além dos benefícios dos efeitos físico-químicos e a atividade da droga derivada da introdução de um grupo fluorado, nucleosídeos C-2'-fluorados seriam mais estáveis e teriam a duração da ação prolongada no corpo.

O relatório descritivo do **PI0410846-9** ressalta que a performance dos compostos de citidina é semelhante a, não diferente de, dos compostos do estado da técnica usados a título de comparação. Por exemplo, a **Tabela 1** a seguir, descrita no **PI0410846-9**, compara os resultados de 4 ensaios realizados utilizando o composto de citidina (da reivindicação 1 do **PI0410846-9**) e de dois compostos descritos no **WO01/90121**.

Tabela 1: Sumario da Atividade de Replicon Anti-HCV de (2'R)-2'-desoxi-2'-flúor-2'-C-metilcitidina*:

replicon	(2'R)-2'-desoxi-2'-flúor-2'-C-metilcitidina	2'-C-metilcitidina	2'-C-metil adenosina
HCV-WT 1b	4,6 ± 2,0	21,9 ± 4,3	2,1 ± 0,27
S282T mut.1b	30,7 ± 11,7	37,4 ± 12,1	> 100
9-13 (subgenômico)	4,6 ± 2,3	13,0	0,7
21-5 (comprimento total)	1,6 ± 0,7	6,6	0,6

Observando-se os resultados dos quatro diferentes tipos de ensaios, a citidina composto da reivindicação 1 do **PI0410846-9** ('(2'R)-2'-desoxi-2'-fluoro-2'-C'metilcitidina') é mais ativa (potência de 3-5x) do que o composto em que -OH está presente em vez de flúor ('2'-C'metilcitidina'). O composto da reivindicação 1, no entanto, é na verdade menos ativo que o composto em que -OH está presente do que flúor em C2', porém a citidina foi substituída por adenosina ("2'-C metiladenosina."). A Tabela 1, do **PI0410846-9**, mostra que este análogo de adenosina é de 2,2-6, 5 vezes mais potente nestes ensaios.

Nenhum destes três compostos teve atividade substancial contra o S282T (1b) mutação do vírus do tipo selvagem. Para um técnico no assunto, tais resultados não justificam a conclusão de que o composto da reivindicação 1 teve resultados superiores inesperados. Assim, o composto C2'-fluoro, do **PI0410846-9**, demonstra atividade dentro da faixa dos dois compostos **WO01/90121**.

Especificamente, a citidina reivindicada do **PI0410846-9** teve atividade de (i) 4,6 no HCV-WT 1bM μ , onde os dois compostos do estado da técnica tinham um IC90 (todos os resultados na concentração M μ) de de 2,1 e 21,9; (ii) 4.6 no ensaio subgenômico (9-13), em que os compostos das duas técnicas anteriores

tenham atividade de 0,7 e 13,0, e (iii) 1,6 no ensaio 21-5 (comprimento total), e onde os compostos de **WO01/90121** tinham atividade de 0,6 e 6,6.

Cada um destes resultados mostra que a atividade do composto da reivindicação 1 do **PI0410846-9** estava dentro das atividades dos dois compostos **WO01/90121**. O único ensaio para o qual a citidina do **PI0410846-9** teve maior potência do que ambos os compostos foi S282T mut. 1b, onde a citidina reivindicada do **PI0410846-9** teve atividade de 30,7, enquanto os compostos do **WO01/90121** tinham atividade de 37,4 e > 100. Quando a citidina reivindicada do **PI0410846-9** teve maior atividade do que os dois compostos do **WO01/90121** neste ensaio, todos os três compostos foram essencialmente inativos no dito ensaio (> μ 30M IC90). Mesmo se estes compostos fossem fortemente ativos contra a mutação 282T, essa diferença mínima não seria surpreendente ou inesperada, dado que os compostos do **WO01/90121** tiveram faixas de atividade que eram da ordem de magnitudes diferentes um do outro.

Na Tabela 3 do **PI0410846-9**, a potência da citidina reivindicada na sua forma trifosfato no ensaio de polimerase NS5B do HCV 1b tem um intervalo de 1,7 a 7,7 μ M, enquanto o composto de citidina do **WO01/90121** teve potência dentro dessa faixa (6,0 μ M).

Estes resultados não mostram diferença em comparação com a forma trifosfato do **WO01/90121** 2'-C-metilcitidina, que é o análogo direto para o qual – OH tem que está presente em vez de F em C2'. A forma trifosfato do análogo da adenosina foi menos ativo neste ensaio, o que indica uma falta de confiabilidade na comparação do ensaio enzimático para a atividade NS5B versus os resultados de replicação celular. Além disso, os resultados deste ensaio não foram reproduzíveis entre diferentes lotes do composto da reivindicação 1 do **PI0410846-9**, o que torna os dados não confiáveis.

Tabela 3: Ensaio de polimerase de NS5B de HCV 1b

(IC₅₀, μM)

	(2'R)-2'- desoxi-2'- flúor-2'-C- metilcitidina TP	2'-C- metilcitidina TP	2'-C- adenosina TP
NS5B de tipo selvagem	1,7 ± 0,4 ^a	6,0 ± 0,5	20,6 ± 5,2
	7,7 ± 1,2 ^b		
S282T	2,0 ^a	26,9 ± 5,5	> 100
	8,3 ± 2,4 ^c		

^a valores determinado usando lote 1; ^b valores determinado usando lotes 2 e 3; e ^c valores determinado usando lote 2.

A Tabela 5 do **PI0410846-9**, também, mostra que o composto de citidina reivindicado não era melhor do que os compostos do **WO01/90121** para os outros vírus listados, ou seja, RSV, HIV, HBV e Coronavirus 229E. Então, novamente, a Tabela 5 do **PI0410846-9** não fornece qualquer base para concluir que o nucleósido de citidina C2' fluorado teve quaisquer resultados inesperados.

Tabela 5: Sumário da Atividade Antiviral de (2'R)-2'-desoxi-2'-flúor-2'-C- metilcitidina

Vírus	(2'R)-2'-desoxi-2'-flúor-2'-C- metilcitidina (EC ₉₀ , μM)	2'-C- metilcitidina (EC ₉₀ , μM)	2'-C- adenosina (EC ₉₀ , μM)
BVDV ncp	> 22	0,5	1,2
BVDV cp	>100	2	1,5
RSV	>100	>100	>100
HIV ^a	>100	ND	ND
HBV	>10	>10	ND
Coronavírus 229E	>100	ND	ND

ND = não determinado

ii. Não há menor citotoxicidade

A Tabela 6 do **PI0410846-9**, copiada abaixo, mostra que o composto de citidina reivindicado não foi menos tóxico do que a metilcitidina de **WO01/90121**. O composto reivindicado foi ligeiramente menos tóxico que o 2'-C-metiladenosina. No entanto, a 2'-C-metiladenosina também foi mais potente, resultando em quase índices terapêuticos idênticos (relação entre atividade e citotoxicidade) entre estes dois compostos.

Tabela 6: Estudos de Citotoxicidade

Linha de células	(2'R)-2'-desoxi-2'-flúor-2'-C-metilcitidina CC ₅₀ , μM	2'-C-metilcitidina CC ₅₀ , μM	2'-C-adenosina CC ₅₀ , μM
Clone A	>100	>100	37
Huh7	>100	>100	30
HepG2	75	>100	58
MDBK	>100	>100	
PBM	>10		
CEM	>100		
VERO	>100		
MCR-5	>100		

^a Resultados determinados usando ensaio MTS

A tabela 6 do **PI0410846-9** mostra, realmente, que o composto de citidina reivindicado não era menos citotóxico do que o composto de citidina de **WO01/90121**, de modo que não fornece base para concluir que a citidina reivindicada teve resultados inesperados. Vários dos ensaios realizados com o composto reivindicado não foram executados em comparação com os dois compostos de **WO01/90121**, fornecendo assim uma análise menos que completa para tais citotoxicidades nos respectivos ensaios.

Conclui-se então que, ao se comparar a atividade para HCV do composto de citidina reivindicado no **PI0410846-9** verifica-se que é aproximadamente igual e não superior em citotoxicidade aos dois compostos descritos em **WO01/90121**. Assim, o grupo metil para cima em C-2' e o flúor para baixo em C-2' nucleosídeos do composto citidina da reivindicação 1 do **PI0410846-9** **NÃO MOSTRAM RESULTADOS INESPERADOS aos dois compostos descritos no WO01/90121, portanto, o composto da reivindicação 1 do pedido PI0410846-9 não apresenta ATIVIDADE INVENTIVA.**

V.3. DA FALTA DE APLICAÇÃO INDUSTRIAL

O pedido de patente **PI0512104**, citada como referência, trata de (i) processo para preparação de um derivado de 2-desóxi-2-flúor-2-metil-D-ribonolactona, (ii) conversão da lactona nos nucleosídeos com atividade anti-HCV potente e seus análogos e (iii) método para preparar os nucleosídeos anti-HCV contendo os nucleosídeos 2-desóxi-2-flúor-2-C-metil-- β -D-ribofuranosila a partir de um nucleosídeo pré-formado.

O **PI0512104-3** descreve na Fl 3 linha 1 a Fl. 4 linha 25 do relatório descritivo que o pedido de patente americano **número de série 10/828,753**, que corresponde ao pedido de patente brasileiro **PI0410846-9**, revela que 1-(2-desóxi-2-flúor-2-C-metil- β -D-ribofuranosil)citosina (14) é um agente anti-HCV seletivo e potente. Os procedimentos originais (Esquemas 1-3) são quase ineficazes, com rendimentos totais em ou abaixo de 4% e não são receptíveis em grande escala, sendo necessário um novo processo de custo benefício para a síntese de nucleosídeos D-ribopiranosila substituídos com 2-C-alquil-2-desoxi-2 que possuam atividade contra HCV.

O **PI0410846-9** reivindica a prioridade unionista dos EUA nº 60/474,368, de 30/05/2003, conforme mostrado a seguir

 República Federativa do Brasil Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior Instituto Nacional da Propriedade Industrial	(11) (21) PI 0410846-9 A (22) Data de Depósito: 21/04/2004 (43) Data de Publicação: 27/06/2006 (RPI 1851)	 (51) Int. Cl⁷. : C07H 19/00
(54) Título: COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES E USOS PARA O TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO POR FLAVIVIRIDAE		(57) Resumo: "COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES E USOS PARA O TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO POR Flaviviridae". A invenção apresentada fornece composições e métodos de tratamento de uma infecção por Flaviviridae, incluindo vírus da hepatite C, vírus do oeste do Nilo, vírus da febre amarela, e uma infecção por rinovirus em um hospedeiro, incluindo animais, e especialmente humanos, com o uso de (2'R)-2'-desoxi-2'flúor -2'-C-metil nucleosídeos, ou um sal ou medicamento farmacologicamente aceitável desses.
(30) Prioridade Unionista: 30/05/2003 US 60/474,368		
(71) Depositante(s): Pharmasset, Inc. (US)		
(72) Inventor(es): Jeremy Clark		
(74) Procurador: Orlando de Souza		
(86) Pedido Internacional: PCT US2004/012472 de 21/04/2004		
(87) Publicação Internacional: WO 2005/003147 de 13/01/2005		

Sendo que o Pedido de Patente Provisório dos EUA nº 60/474,368, de 30/05/2003 deu origem ao pedido de patente nº 10/828,753 de 21/04/2004 que deu origem à patente US7.429.572, conforme mostrado na folha de rosto da patente a seguir.



US007429572B2

(12) **United States Patent**
Clark

(10) **Patent No.:** **US 7,429,572 B2**
(45) **Date of Patent:** **Sep. 30, 2008**

(54) MODIFIED FLUORINATED NUCLEOSIDE ANALOGUES	5,738,845 A	4/1998	Imakawa
	5,738,846 A	4/1998	Greenwald et al.
(75) Inventor: Jeremy Clark , Snellville, GA (US)	5,747,646 A	5/1998	Hakimi et al.
	5,767,097 A	6/1998	Tam
(73) Assignee: Pharmasset, Inc. , Princeton, NJ (US)	5,792,834 A	8/1998	Hakimi et al.
	5,830,455 A	11/1998	Valtueva et al.
(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 347 days.	5,830,905 A	11/1998	Diana et al.
	5,834,594 A	11/1998	Hakimi et al.
	5,837,257 A	11/1998	Tsai et al.
(21) Appl. No.: 10/828,753	5,846,964 A	12/1998	Ozeki
(22) Filed: Apr. 21, 2004	5,849,696 A	12/1998	Chretien et al.
(65) Prior Publication Data	5,869,253 A	2/1999	Draper
US 2005/0009737 A1 Jan. 13, 2005	5,891,874 A	4/1999	Colacino et al.
	5,905,070 A	5/1999	Schinazi et al.
	5,908,621 A	6/1999	Glue et al.
	5,922,757 A	7/1999	Chojkier
	5,928,636 A	7/1999	Alber et al.
	5,942,223 A	8/1999	Bazer et al.
	5,980,884 A	11/1999	Blatt et al.

Portanto, a própria Depositante Pharmasset afirma no **PI0512104-3** que a produção dos compostos nucleosídeo conforme representados nos esquemas 1, 2 e 3, descrito no **PI0410846-9**, são quase ineficazes, com rendimentos totais em ou abaixo de 4% e não são receptíveis em grande escala, e que é necessário o desenvolvimento de um novo processo de custo benefício para a síntese de nucleosídeos D-ribopiranosila substituídos com 2-C-alkil-2-desoxi-2 que possuam atividade contra HCV.

Logo, conclui-se que o composto da reivindicação 1 do **PI0410846-9**, **NÃO APRESENTA APLICAÇÃO INDUSTRIAL**, pois quando produzido em escala laboratorial apresenta um rendimento percentual em ou abaixo de 4%, e em escala industrial o rendimento não é perceptível. Assim, pelo fato do composto não ser produzido industrialmente, o composto da reivindicação 1 do **PI0410846-9** não apresenta o requisito de **APLICAÇÃO INDUSTRIAL**, um dos requisitos necessários para a patenteabilidade do pedido.

VI. SUFICIÊNCIA DESCRITIVA

De acordo com os Artigos 24 e 25 da LPI que trata da falta de suficiência descritiva da invenção tem-se que:

Art. 24 - O relatório deverá descrever clara e suficientemente o objeto, de modo a possibilitar sua realização por técnico no assunto e indicar, quando for o caso, a melhor forma de execução.

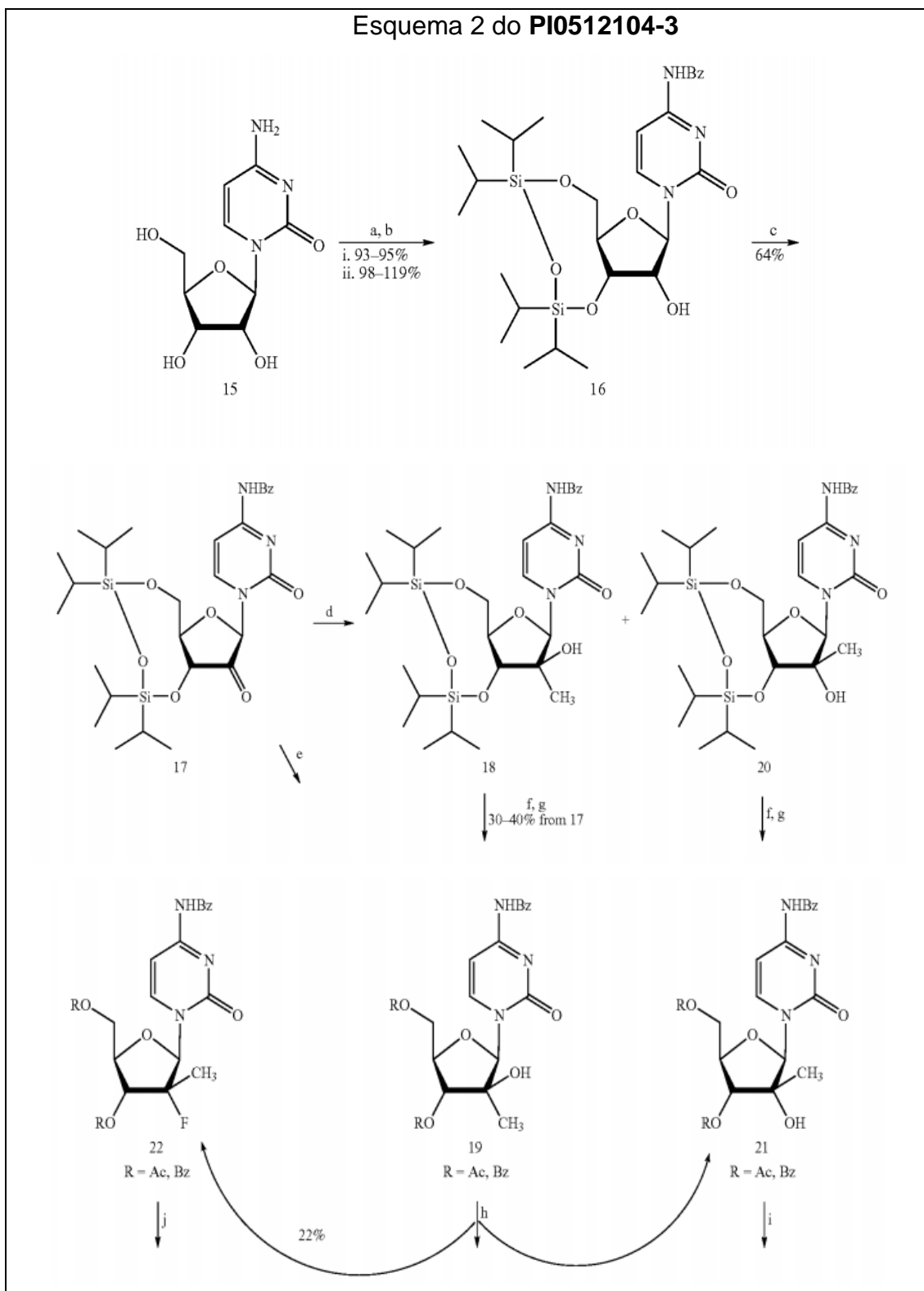
Art. 25 - As reivindicações deverão ser fundamentadas no relatório descritivo, caracterizando as particularidades do pedido e definindo, de modo claro e preciso, a matéria objeto da proteção.

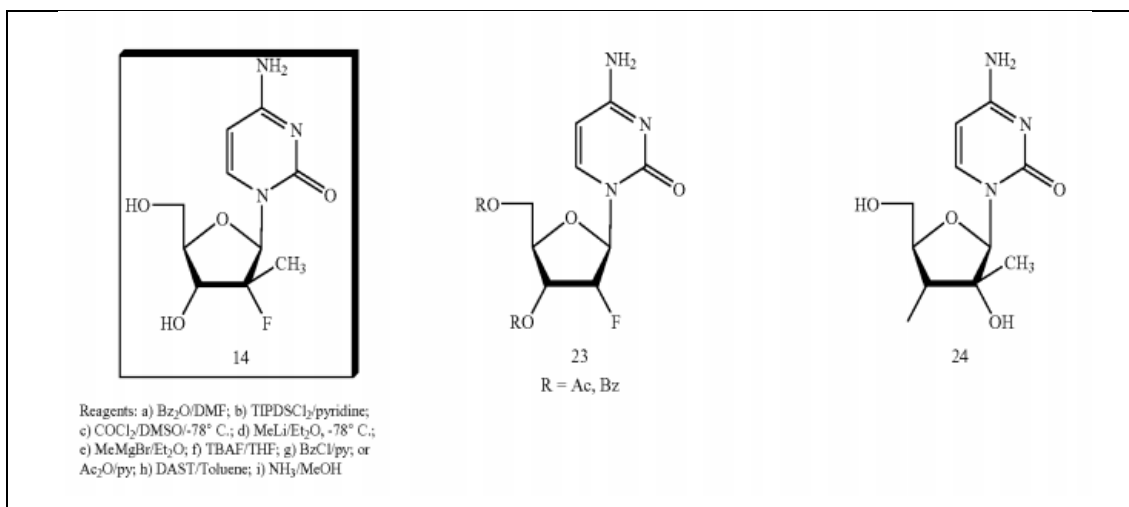
A reivindicação 1 do pedido de patente **PI0410846-9** compreende uma citidina, derivada da uridina. Porém, o pedido de patente não indica os materiais específicos de partida, nem outras instruções como o método de preparação dos derivados de uridina, muito menos o método de purificação de (2'R)-2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metiluridina (β - D). Portanto, o pedido de patente deixa o técnico no assunto sem as devidas informações necessárias para preparar tal composto.

Embora, o Depositante alegue que o relatório descritivo do **PI0410846-9** apresenta suficiência descritiva através dos exemplos (Esquema 2) apresentados conforme Fl. 98 linha 15 a Fl. 101 linha 7, considera-se que um técnico no assunto não seria capaz de sintetizar o composto da reivindicação 1 a partir do processo descrito, pois não foram descritas características técnicas importantes como solventes, catalisadores e temperatura. Ainda, foram citados métodos de diversos autores, ao invés de exemplificar o processo específico de obtenção do composto com todas as etapas e condições processuais bem definidas.

Tal afirmação pode ser constatada através do Esquema 2 apresentado no **PI0410846-9** pois trata de um esquema geral onde são apresentadas fórmulas gerais e não um esquema específico com descrição dos compostos

Esquema 2 do PI0512104-3





Além disso, citando-se novamente o **PI0312286-7**, agora em relação à FALTA DE SUFICIÊNCIA DESCRITIVA, destaca-se que o examinador de patentes, em seu parecer, publicado na RPI 2474 de 05/06/2018, indeferiu o pedido de patente, uma vez que este não apresenta suficiência descritiva (artigo 24 da LPI) e as reivindicações não estavam fundamentadas no relatório descritivo (artigo 25 da LPI).

No dito **PI0312286-7**, o depositante apresenta esclarecimentos para comprovar a atividade do pedido, entretanto, a examinadora do INPI, em sua análise das alegações do depositante conclui que: **“Ainda que a Requerente tenha destacado em sua manifestação o efeito inesperado dos compostos pleiteados, entende-se que estes não estão descritos de forma clara e suficiente no RD do presente pedido. Portanto, ainda que fosse possível reconhecer atividade inventiva nos compostos pleiteados frente ao estado da técnica encontrado, mantém-se o entendimento de que um técnico no assunto não seria capaz de obter os compostos pleiteados, de acordo com os dados do RD do presente pedido”** (Parecer em anexo).

Portanto, a conclusão da examinadora para o **PI0312286-7** deve ser a mesma a ser adotada para o presente pedido **PI0410846-9**. Uma vez que, também nesse pedido, a invenção não foi descrita de forma suficiente pois um

técnico no assunto não seria capaz de obter o composto de acordo com a reivindicação 1, com base nas informações descritas no relatório descritivo do presente pedido **PI0410846-9**.

VII. REPRESENTANTE LEGAL

De acordo com o Art. 217 da LPI 9.279/96, qualquer depositante de pedido de patente domiciliado no exterior deve constituir e manter procurador devidamente qualificado e domiciliado no País, com poderes para representá-lo administrativamente e judicialmente, ou seja:

“Art.217 – A pessoa domiciliada no exterior deverá constituir e manter procurador devidamente qualificado e domiciliado no País, com poderes para representá-la administrativamente e judicialmente, inclusive para receber citações.”

De acordo com as petições apresentadas ao **PI0410846-9**, junto ao INPI, o procurador autorizado para representar a Gilead Pharmasset LLC no INPI compreende o escritório Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira, com base na busca realizada no banco de patentes do INPI, até a presente data.

Meus Pedidos

Depósito de pedido nacional de Patente

(21) Nº do Pedido: **PI 0410846-9 A2**

(22) Data do Depósito: 21/04/2004

(43) Data da Publicação: 27/06/2006

(47) Data da Concessão: -

(30) Prioridade Unionista:

(33) País:	(31) Número:	(32) Data:
ESTADOS UNIDOS	60/474,368	30/05/2003

(51) Classificação IPC: C07H 19/00 ; A61K 31/7072 ; A61P 31/14

(54) Título: COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES E USOS PARA O TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO POR FLAVIVIRIDAE
"COMPOSTOS, COMPOSIÇÕES E USOS PARA O TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO POR Flaviviridae". A invenção apresentada fornece composições e métodos de tratamento de uma infecção por Flaviviridae, incluindo vírus da hepatite C,

(57) Resumo: vírus do oeste do Nilo, vírus da febre amarela, e uma infecção por rinovírus em um hospedeiro, incluindo animais, e especialmente humanos, com o uso de (2<39>R)-2<39>-desoxi-2<39>flúor -2<39>-C-metil nucleosídeos, ou um sal ou pró-medimento farmacêuticamente aceitável desses.

(71) Nome do Depositante: Gilead Pharmasset LLC (US)

(72) Nome do Inventor: Jeremy Clark

(74) Nome do Procurador: **DANNEMANN, SIEMSEN, BIGLER & IPANEMA MOREIRA**

Número Dividido: PI 0419345-8 (Data:21/04/2004); PI 0419344-0 (Data:21/04/2004); PI 0419343-1 (Data:21/04/2004); PI 0419342-3 (Data:21/04/2004);

(85) Início da Fase Nacional: 30/11/2005

(86) PCT Número: US2004012472 Data:21/04/2004

(87) W.O. Número: 2005/003147 Data: 13/01/2005

Anuidades [Ver todas as anuidades](#)

Tabela de Retribuição	13ª Anuidade		14ª Anuidade		15ª Anuidade		16ª Anuidade	
	Início	Fim	Início	Fim	Início	Fim	Início	Fim
Ordinário	21/04/2016	21/07/2016	21/04/2017	21/07/2017	21/04/2018	21/07/2018	21/04/2019	21/07/2019

Surpreendentemente, em 11/12/2017, verificou-se que a manifestação apresentada ao parecer de ciência (7.1) do INPI, publicado na RPI 2436 em 12/09/2017, foi apresentada pelo **escritório Licks Advogados**, através de petição 870170096785, **ao invés de ter sido apresentada pelo procurador Dannemann**. Consultando-se dita petição, **verifica-se que o Licks Advogados não apresentou procuração que comprovasse possuir poderes para representar a Gilead Pharmasset LLC (Gilead) administrativamente junto ao INPI, por ocasião do cumprimento de exigência.**

Assim, em 11/12/2017, quando foi apresentada petição 870170096785 em resposta ao parecer de ciência, publicado na RPI 2436 em 12/09/2017 o procurador da empresa Gilead Pharmasset LLC ainda era o escritório Dannemann.

O INPI identificou a falta de procuração do escritório Licks Advogados como representante legal da Gilead, assim, publicou exigência (6.7) em 26/12/2017 para que o novo representante legal apresentasse procuração. Entretanto, como a LPI 9.279, de acordo com o Artigo 216 § 2º, prevê que a

procuração seja apresentada em até 60 (sessenta) dias contados da prática do seu primeiro ato no processo, independente de notificação ou exigência, dita exigência foi anulada em 09/01/2018, através da publicação de despacho (6.9).

Art. 216. Os atos previstos nesta Lei serão praticados pelas partes ou por seus procuradores, devidamente qualificados.

.....
§ 2º A procuração deverá ser apresentada em até 60 (sessenta) dias contados da prática do primeiro ato da parte no processo, independente de notificação ou exigência, sob pena de arquivamento, sendo definitivo o arquivamento do pedido de patente, do pedido de registro de desenho industrial e de registro de marca.

Em 07/02/2018, através da petição de nº 870180010570 o Licks Advogados apresentou procuração com data de 13/12/2017, ou seja, dois dias após a manifestação do parecer de ciência em 11/12/2017.

Assim, a procuração apresentada na petição de nº 870180010570 de 07/02/2018 só tem validade legal perante ao INPI, a partir de 13/12/2017, pois o Licks Advogados não possuía representatividade legal da Gilead para apresentar manifestação ao parecer de ciência (7.1). Ou seja, em 11/12/2017, o representante legal ainda era o escritório Dannemann Siemsen Bigler Ipanema & Moreira, que **não se manifestou em nome da Gilead, tempestivamente**.

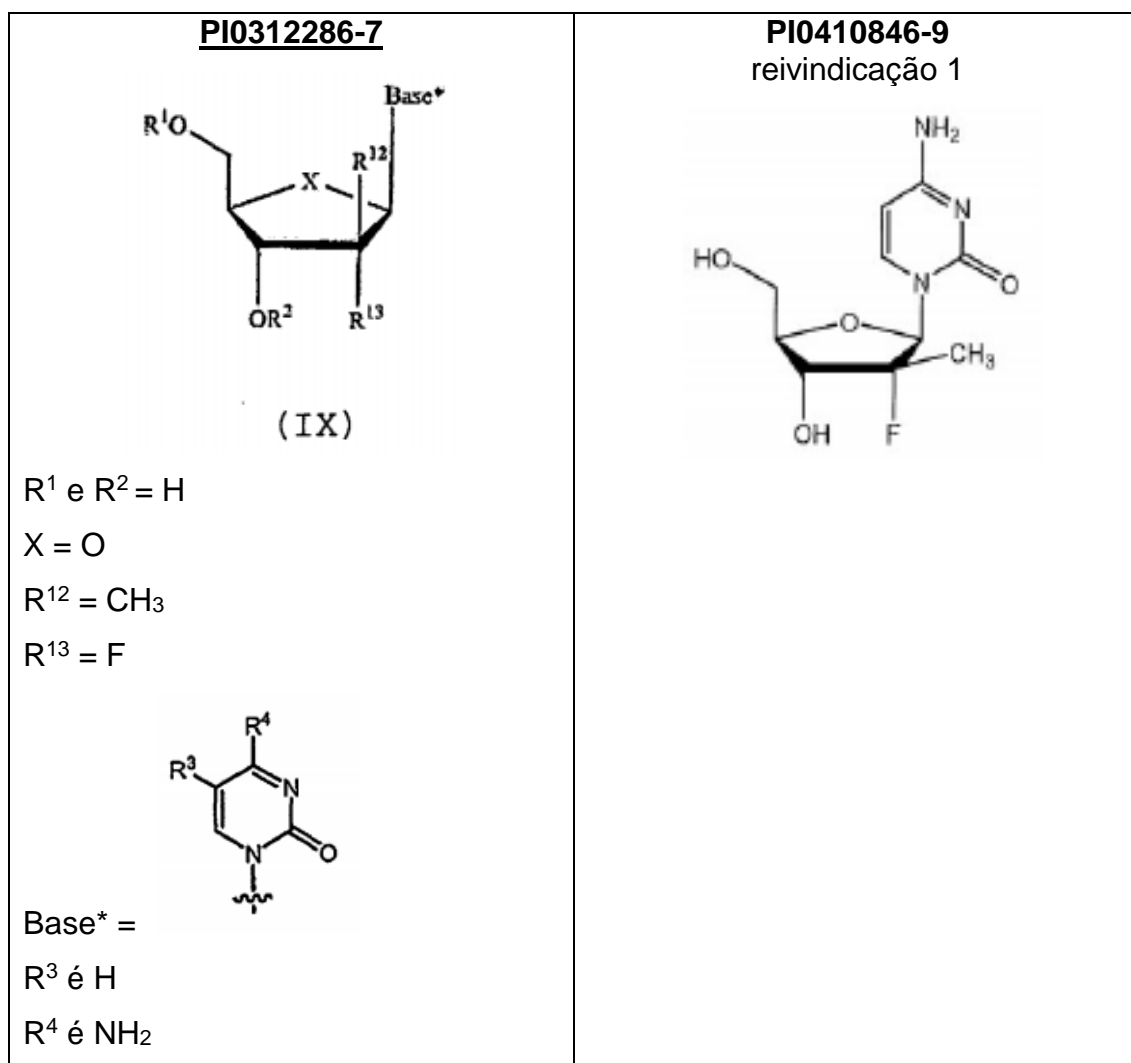
Deste modo, em 11/12/2017, quando foi apresentada petição 870170096785 em resposta ao parecer de ciência, publicado na RPI 2436 em 12/09/2017 o procurador da empresa Gilead Pharmasset LLC ainda era o escritório Dannemann, **o escritório Licks Advogados só passou a representar a Gilead a partir de 13/12/2017**, segundo procuração apresentada através da petição 870180010570 de 07/02/2018.

VIII. CONCLUSÕES

Diante do exposto, chegou-se às seguintes conclusões, as quais comprovam que o presente pedido **PI0410846-9** não apresenta condições de ser patentado.

- **NOVIDADE**

O pedido de patente **PI0312286-7**, depositado antes do presente pedido **PI0410846-9** descreve o composto da reivindicação 1 do presente pedido **PI0410846-9**, conforme mostra a comparação a seguir.



Ressalta-se que, de acordo com o Artigo 11 § 2º da LPI, o conteúdo completo de pedido depositado no Brasil, e ainda não publicado, será considerado estado da técnica a partir da data de depósito, ou da prioridade reivindicada, desde que venha a ser publicado, mesmo que subsequentemente.

Assim, diante ao exposto, **o composto descrito na reivindicação 1 do PI0410846-9 não possui NOVIDADE** uma vez que já foi descrito no pedido **PI0312286-7**. Portanto, o **PI0410846-9** deve ser indeferido pelo fato de não apresentar um dos requisitos de patenteabilidade.

- **ATIVIDADE INVENTIVA**

Ao se comparar a atividade para HCV do composto de citidina reivindicado no **PI0410846-9** verifica-se que é aproximadamente igual e não superior em citotoxicidade aos dois compostos descritos em **WO01/90121**. Assim, o grupo metil para cima em C-2' e o flúor para baixo em C-2' nucleosídeos do composto citidina da reivindicação 1 do **PI0410846-9** **NÃO MOSTRAM RESULTADOS INESPERADOS aos dois compostos descritos no WO01/90121, portanto, o composto da reivindicação 1 do pedido PI0410846-9 não apresenta ATIVIDADE INVENTIVA.**

- **APLICAÇÃO INDUSTRIAL**

A própria Depositante Pharmasset afirma no **PI0512104-3** que a produção dos compostos nucleosídeo conforme representados nos esquemas 1, 2 e 3, descrito no **PI0410846-9**, **são quase ineficazes, com rendimentos totais em ou abaixo de 4% e não são receptíveis em grande escala,** e que é necessário o

desenvolvimento de um novo processo de custo benéfico para a síntese de nucleosídeos D-ribopiranosila substituídos com 2-C-alkil-2-desoxi-2 que possuam atividade contra HCV.

Portanto, conclui-se que o composto da reivindicação 1 do **PI0410846-9**, **NÃO APRESENTA APLICAÇÃO INDUSTRIAL** pois o mesmo, quando em escala laboratorial é produzido em um percentual em ou abaixo de 4%, e em escala industrial o rendimento não é perceptível. Logo, pelo fato do composto não ser produzido industrialmente, o composto da reivindicação 1 do **PI0410846-9 não apresenta o requisito de APLICAÇÃO INDUSTRIAL, um dos requisitos necessários para a patenteabilidade do pedido.**

Assim, diante ao exposto, **o composto descrito na reivindicação 1 do PI0410846-9 não possui APLICAÇÃO INDUSTRIAL** uma vez que NÃO FORAM UTILIZADOS OU PRODUZIDOS empregando-se o processo de produção descrito no **PI0410846-9**, assim, o mesmo deve ser indeferido pelo fato de não apresentar um dos requisitos de patenteabilidade.

- **SUFICIÊNCIA DESCRITIVA**

A reivindicação 1 do pedido de patente **PI0410846-9** compreende uma citidina, derivada da uridina. Embora, o Depositante alegue que o relatório descritivo do **PI0410846-9** apresenta suficiência descritiva através dos exemplos (Esquema 2) apresentados conforme Fl. 98 linha 15 a Fl. 101 linha 7, considera-se que um técnico no assunto não seria capaz de sintetizar o composto da reivindicação 1 a partir do processo descrito, pois não foram descritas características técnicas importantes como solventes, catalisadores e temperatura. Ainda, foram citados métodos de diversos autores, ao invés de exemplificar o processo específico de obtenção do composto com todas as etapas e condições processuais bem definidas.

Por outro lado, o **PI0512104-3** descreve o composto de partida para obtenção do composto da reivindicação do **PI0410846-9**, bem como as temperaturas, solventes e etapas. Ou seja, o **PI0512104-3** ensina o composto específico de partida e não fórmula geral como no **PI0410846-9**.

Além disso, a decisão da examinadora para o **PI0312286-7** deve ser a mesma a ser adotada para o presente pedido **PI0410846-9**. Uma vez que, também nesse pedido, a invenção não foi descrita de forma suficiente, pois um técnico no assunto não seria capaz de obter o composto de acordo com a reivindicação 1, com base nas informações descritas no relatório descritivo do presente pedido **PI0410846-9**.

Assim, diante ao exposto, o pedido de patente **PI0410846-9** não apresenta SUFICIÊNCIA DESCRITIVA uma vez que a invenção não foi descrita de forma suficiente pois um técnico no assunto não seria capaz de obter o composto descrito na reivindicação 1, com base nas informações descritas no relatório descritivo do **PI0410846-9**.

- **REPRESENTATIVIDADE LEGAL**

O escritório Licks Advogados, em 11/12/2017, não era representante legal para apresentar a manifestação ao parecer de ciência (7.1) do INPI, uma vez que sua procuração é de 13/12/2017, ou seja, dois dias após a manifestação do parecer de ciência. Na data da manifestação, o representante legal ainda era o escritório Dannemann Siemsen Bigler Ipanema & Moreira, e esse deixou de apresentar manifestação em nome da Gilead, tempestivamente.

Assim, diante ao exposto, a manifestação ao parecer de ciência (7.1) apresentado em 11/12/2017 ao pedido de patente **PI0410846-9**, pelo escritório Licks Advogados, não deve ser considerada uma vez que o mesmo só passou a representar a Gilead a partir de 13/12/2017. **Portanto, o PI0410846-9 deve ser indeferido pelo fato de não ter sido apresentada manifestação tempestiva ao parecer de ciência (7.1).**

- **CONCLUSÃO**

Face ao exposto requer-se o **INDEFERIMENTO** do presente pedido **PI0410846-9**, frente aos documentos e argumentos apresentados uma vez que **não apresenta NOVIDADE, ATIVIDADE INVENTIVA e APLICAÇÃO INDUSTRIAL e não possui SUFICIÊNCIA DESCRITIVA**, contrariando o disposto nos artigos 8º, 11, 24 e 25 da LPI 9.279/96.

Conceder uma patente que não apresente os requisitos de patenteabilidade, tira do domínio público um conhecimento para ser apropriado individualmente pelo detentor da patente. A concessão da patente a uma invenção sem o cumprimento dos requisitos de patenteabilidade é ilegal, sendo passível de ser anulada.

A concessão de uma patente a uma invenção coloca em monopólio a produção e comercialização de medicamentos que deveriam estar acessíveis para a população que deles necessita. Com a situação de monopólio de um medicamento pela concessão ou expectativa de concessão da patente, os preços do mesmo deixam de ser determinados pelo custo de produção ou pela concorrência com outros produtores, e passa a ser definido pelo detentor da

patente, a fim de assegurar os maiores retornos financeiros. A restrição do acesso ao medicamento, em função dos altos preços fixados pela empresa farmacêutica, faz com que o direito à saúde, constitucionalmente assegurado, seja violado.

Rio de Janeiro, 07 de agosto de 2018.

Dr. Jorge Souza Mendonça

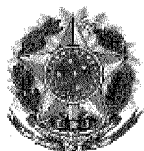
Diretor Executivo de Farmanguinhos/Fiocruz
Matrícula SIAPE 1213338

Dra. Wanise Borges Gouvea Barroso

Pesquisadora em Saúde Pública – Farmanguinhos/Fiocruz
Matrícula SIAPE 449231

REFERÊNCIAS ANEXADAS

- I. PI0312286-7
- II. PI0512104-3
- III. Parecer de indeferimento do PI0312286-7
- IV. WO01/90121
- V. Pankiewicz (2000) Carbohydrate Research 327: 87-105



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) (21) **PI 0312286-7 A**



(22) Data de Depósito: 27/06/2003
(43) Data de Publicação: 19/06/2007
(RPI 1902)

(51) Int. Cl.:
A61K 31/7056 (2007.01)
A61K 31/706 (2007.01)
A61K 31/7064 (2007.01)
A61K 31/7076 (2007.01)
A61P 31/14 (2007.01)
C07H 19/00 (2007.01)
C07H 19/04 (2007.01)
C07H 19/044 (2007.01)
C07H 19/048 (2007.01)
C07H 19/052 (2007.01)
C07H 19/056 (2007)

(54) Título: **PRÓ-MEDICAMENTOS DE 2' E 3' -
NUCLEOSÍDEO MODIFICADO PARA TRATAMENTO
DE INFECÇÕES POR FLAVIVIRIDAE**

(30) Prioridade Unionista: 28/06/2002 US 60/392,350;
28/06/2002 US 60/392,351; 28/04/2003 US 60/466,194; 14/05/2003 US
60/470,949

(71) Depositante(s): Idenix (Cayman) Limited (KY) , Universita
Degli Studi Di Cagliari (IT) , Centre National de La Recherche
Scientifique (C.N.R.S) (FR)

(72) Inventor(es): Jean-Pierre Sommadossi, Paolo LaColla,
Richard Storer, Gilles Gosselin

(74) Procurador: Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT/IB03/003246 de 27/06/2003

(87) Publicação Internacional: WO 2004/002999 de 08/01/2004

(57) Resumo: PRÓ-MEDICAMENTOS DE 2' E 3' - NUCLEOSÍDEO MODIFICADO PARA TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR FLAVIVIRIDAE São descritos pró-medicamentos 2' e/ou 3' de 1', 2', 3' ou 4' -nucleosídeos ramificados, e seus sais farmacologicamente aceitáveis e derivados. Esses pró-medicamentos são úteis na prevenção e tratamento de infecções por Flaviviridae, incluindo infecção por HCV, e outros problemas médicos relacionados. São descritos compostos e composições dos pró-medicamentos da presente invenção. Também são fornecidos métodos e usos que incluem a administração de uma quantidade eficaz dos pró-medicamentos da presente invenção, ou de seus sais ou derivados farmacologicamente aceitáveis. Esses medicamentos podem opcionalmente ser administrados em combinação ou alternância com agente antivirais adicionais para evitar ou tratar infecções por Flaviviridae e outros problemas médicos relacionados.

PRÓ-MEDICAMENTOS DE 2' E 3'- NUCLEOSÍDEO MODIFICADO PARA
TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR FLAVIVIRIDAE

Referência Cruzada Com Aplicações Relacionadas

Essa aplicação reivindica o benefício de prioridade
5 para a Aplicação U.S. Provisória No. 60/392.350, depositada
em 28 de junho de 2002; Aplicação U.S. Provisória No.
60/466.194, depositada em 28 de abril de 2003; e Aplicação
U.S. Provisória No. 60/470.949, depositada em 14 de maio de
2003, cujas revelações são aqui incorporadas por
10 referência.

Campo Da Invenção

Essa invenção é da área de química farmacêutica, e é
em particular, um pró-medimento 2' e/ou 3' de nucleosídeo
de pirimidina 1', 2', 3' ou 4'-ramificado, 6-modificado, ou
15 8-modificado, nucleosídeo de purina 1', 2', 3' ou 4'-
ramificado para o tratamento de uma infecção por
Flaviviridae, tal como uma infecção por vírus da hepatite
C.

Fundamentos Da Invenção

20 ***Flaviviridae* Vírus**

A família de vírus *Flaviviridae* compreende pelo menos
três gêneros distintos: *pestivírus*, que causam doença no
gado e em porcos; *flavivírus*, que são a causa primária de
doenças tais como febre da dengue e febre amarela; e
25 *hepacivírus*, cujo único membro é HCV. O gênero *flavivírus*
inclui mais de 68 membros separados em grupos com base na
ligação sorológica (Calisher e cols., *J. Gen. Virol.*, 1993,
70, 37-43). Os sintomas clínicos variam e incluem febre,
encefalite e febre hemorrágica (*Fields Virology*, Editores:
30 Fields, B. N., Knipe, D. M., e Howley, P. M., Lippincott-

Raven Publishers, Filadélfia, PA, 1996, Capítulo 31, 931-959). Flavivírus que causam preocupação global e que estão associados à doença humana incluem o vírus da febre da dengue hemorrágica (DHF), vírus da febre amarela, vírus da
5 síndrome de choque e da encefalite japonesa (Halstead, S. B., *Rev. Infect. Dis.*, 1984, 6, 251-264; Halstead, S. B., *Science*, 239:476-481, 1988; Monath, T. P., *New Eng. J. Med.*, 1988, 319, 641-643).

O gênero pestivírus inclui vírus da diarreia viral
10 bovina (BVDV), vírus da febre suína clássica (CSFV, também chamado vírus da cólera do porco) e vírus da doença da fronteira (BDV) de carneiros (Moennig, V. e cols., *Adv. Vir. Res.* 1992, 41, 53-98). Infecções por pestivírus de animais de criação (gado, porcos e carneiros) causam perdas
15 econômicas significativas em todo o mundo. O BVDV causa doença mucosa no gado e é de importância econômica significativa para a indústria de animais de criação (Meyers, G. e Thiel, H.-J., *Advances in Virus Research*, 1996, 47, 53-118; Moennig V., e cols., *Adv. Vir. Res.* 1992,
20 41, 53-98). Pestivírus humanos não foram tão bem caracterizados quanto os pestivírus animais. No entanto, pesquisas sorológicas indicam exposição considerável ao pestivírus em humanos.

Pestivírus e *hepacivírus* estão intimamente
25 relacionados a grupos de vírus dentro da família Flaviviridae. Outros vírus intimamente relacionados a essa família incluem o vírus GB A, agentes semelhantes ao vírus GB A, vírus GB-B e vírus GB-C (também chamado vírus da hepatite G, HGV). O grupo hepacivírus (vírus da hepatite C;
30 HCV) consiste em inúmeros vírus distinguíveis, mas com

íntimo relacionamento genotípico que infectam humanos. Há aproximadamente 6 genótipos de HCV e mais de 50 subtipos. Por causa das similaridades entre pestivírus e hepacivírus, combinadas com a habilidade deficiente do hepacivírus em crescer de forma eficiente em cultura de célula, o vírus da diarreia viral bovina (BVDV) é usado freqüentemente como um substituto para estudar o vírus HCV.

A organização genética de pestivírus e hepacivírus é muito similar. Esses vírus de RNA filamentados positivos possuem um único quadro de leitura aberta (ORF) grande que codifica todas as proteínas virais necessárias para a replicação do vírus. Essas proteínas são expressas como uma poliproteína que é processada de forma co- e pós-tradução por proteinases tanto celulares quanto codificadas por vírus para gerar as proteínas virais maduras. As proteínas virais responsáveis pela replicação do RNA do genoma viral estão localizadas aproximadamente dentro do terminal carboxi. Dois terços das ORF são chamadas proteínas não estruturais (NS). A organização genética e o processamento da poliproteína da porção de proteína não estrutural dos ORFs para pestivírus e hepacivírus são muito similares. Para ambos, pestivírus e hepacivírus, as proteínas não estruturais (NS) maduras, em ordem seqüencial do terminal amino da região codificadora da proteína não estrutural para o terminal carboxi do ORF, consiste em p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, e NS5B.

As proteínas NS de pestivírus e hepacivírus compartilham domínios de seqüência que são característicos das funções específicas da proteína. Por exemplo, as proteínas NS3 de vírus em ambos os grupos possuem motivos

de seqüência de aminoácidos característicos de serina
proteinasas e de helicases (Gorbalenya e cols. (1988)
Nature 333:22; Bazan e Fletterick (1989) *Virology* 171:637-
639; Gorbalenya e cols. (1989) *Nucleic Acid Res.* 17:3889-
5 3897). Similarmente, as proteínas NS5B de pestivírus e
hepacivírus têm os motivos característicos de RNA
polimerases dirigidas a RNA (Koonin, E.V. e Dolja, V.V.
(1993) *Crit. Rev. Biochem. Molec. Biol.* 28:375-430).

Os verdadeiros papéis e funções das proteínas NS de
10 pestivírus e hepacivírus no ciclo de vida do vírus são
diretamente análogos. Em ambos os casos, a NS3 serina
proteínase é responsável por todo o processamento
proteolítico de precursores de poliproteína abaixo de sua
posição no ORF (Wiskerchen e Collett (1991) *Virology*
15 184:341-350; Bartenschlager e cols. (1993) *J. Virol.*
67:3835-3844; Eckart e cols. (1993) *Biochem. Biophys. Res.*
Comm. 192:399-406; Grakoui e cols. (1993) *J. Virol.*
67:2832-2843; Grakoui e cols. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.*
USA 90:10583-10587; Hijikata e cols. (1993) *J. Virol.*
20 67:4665-4675; Tome e cols. (1993) *J. Virol.* 67:4017-4026).
A proteína NS4A, em ambos os casos, atua como um co-fator
com a NS3 serina protease (Bartenschlager e cols. (1994) *J.*
Virol. 68:5045-5055; Failla e cols. (1994) *J. Virol.* 68:
3753-3760; Lin e cols. (1994) 68:8147-8157; Xu e cols.
25 (1997) *J. Virol.* 71:5312-5322). A proteína NS3 de ambos os
vírus também funciona como uma helicase (Kim e cols. (1995)
Biochem. Biophys. Res. Comm. 215: 160-166; Jin e Peterson
(1995) *Arch. Biochem. Biophys.*, 323:47-53; Warrenner e
Collett (1995) *J. Virol.* 69:1720-1726). Finalmente, as
30 proteínas NS5B de pestivírus e hepacivírus têm a atividade

prevista de RNA polimerases dirigida a RNA (Behrens e cols. (1996) *EMBO J.* 15:12-22; Lchmanne cols. (1997) *J. Virol.* 71:8416-8428; Yuan e cols. (1997) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 232:231-235; Hagedorn, PCT WO 97/12033; Zhong e cols. (1998) *J. Virol.* 72.9365-9369).

Vírus da hepatite C

O vírus da hepatite C (HCV) é a causa principal de doença hepática crônica em todo o mundo. (Boyer, N. e cols. *J. Hepatol.* 32:98-112, 2000). O HCV causa uma infecção viral de crescimento lento e é a causa principal de cirrose e carcinoma hepatocelular (Di Besceglie, A. M. e Bacon, B. R., *Scientific American*, Out.: 80-85, (1999); Boyer, N. e cols. *J. Hepatol.* 32:98-112, 2000). Estima-se que 170 milhões de pessoas estão infectadas com HCV em todo o mundo. (Boyer, N. e cols. *J. Hepatol.* 32:98-112, 2000). Cirrose causada por infecção crônica por hepatite C é responsável por 8.000-12.000 mortes por ano nos Estados Unidos, e infecção por HCV é a indicação principal para transplante de fígado.

O HCV é conhecido por causar pelo menos 80% dos casos de hepatite pós-transfusional e uma proporção substancial de hepatite aguda esporádica. Evidências preliminares também implicam HCV em muitos casos de hepatite crônica "idiopática", cirrose "criptogênica" e, provavelmente, carcinoma hepatocelular não relacionado a outro vírus de hepatite, tal como Vírus da Hepatite B (HBV). Uma pequena proporção de pessoas saudáveis parece ser de portadores crônicos de HCV, que varia com a geografia e com outros fatores epidemiológicos. Os números podem exceder substancialmente àqueles para HBV, embora essa informação

ainda seja preliminar; quantas dessas pessoas têm doença hepática crônica subclínica é incerto. (*The Merck Manual*, cap. 69, p. 901, 16ª ed., (1992)).

O HCV é um vírus envelopado que contém um genoma de RNA de filamento único de senso positivo de aproximadamente 9,4 kb. O genoma viral consiste em uma região não traduzida 5' (UTR), um quadro de leitura aberta longo que codifica um precursor de poliproteína de aproximadamente 3011 aminoácidos, e uma UTR 3' curta. A UTR 5' é parte mais altamente conservada do genoma de HCV e é importante para a iniciação e controle da tradução da poliproteína. A tradução do genoma de HCV é iniciada por um mecanismo independente de cap conhecido como entrada interna de ribossomo. Esse mecanismo envolve a ligação de ribossomos a uma seqüência de RNA conhecida como sítio de entrada interna de ribossomo (IRES). Uma estrutura de RNA em pseudo-nó foi determinada recentemente como sendo um elemento estrutural essencial do IRES de HCV. Proteínas virais estruturais incluem uma proteína central (C) do nucleocapsídeo e duas glicoproteínas do envelope, E1 e E2. O HCV também codifica duas proteinases, uma metaloproteinase dependente de zinco codificada pela região NS2-NS3 e uma serina proteinase codificada na região NS3. Essas proteinases são necessárias para a clivagem de regiões específicas da poliproteína precursora em peptídeos maduros. A metade carboxil da proteína 5 não estrutural, NS5B, contém a RNA polimerase dependente de RNA. A função das proteínas não estruturais restantes, NS4A e NS4B, e a de NS5A (a metade de terminal amino da proteína não estrutural 5) permanecem desconhecidas.

Uma atenção significativa da pesquisa antiviral atual se concentra no desenvolvimento de métodos aprimorados de tratamento de infecções crônicas por HCV em humanos (Di Besceglie, A. M. e Bacon, B. R., *Scientific American*, Out.: 5 80-85, (1999)).

Tratamento de infecção por HCV com Interferon

Interferons (IFNs) estão disponíveis comercialmente para o tratamento de hepatite crônica há quase uma década. IFNs são glicoproteínas produzidas por células imune em
10 reposta à infecção viral. IFNs inibem a replicação de inúmeros vírus, incluindo HCV e, quando usados como tratamento único para a infecção por hepatite C, podem, em certos, casos suprimir o RNA-HCV sérico a níveis indetectáveis. Adicionalmente, IFN pode normalizar os
15 níveis séricos de amino transferase. Infelizmente, o efeito de IFN é temporário e uma resposta sustentada ocorre em somente 8-9% dos pacientes infectados cronicamente com HCV (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118:S104-S114, 2000). A maioria dos pacientes, no entanto, tem dificuldade em
20 tolerar o tratamento com interferon, que causa severos sintomas semelhantes aos da gripe, perda de peso, e ausência de energia e vigor.

Inúmeras patentes revelam tratamentos para Flaviviridae, incluindo HCV, usando terapias baseados em
25 interferon. Por exemplo, a Patente U.S. No. 5.980.884 para Blatt e cols. revela métodos para o retratamento de pacientes que sofrem de HCV usando interferon de consenso. A Patente U.S. No. 5.942.223 para Bazer e cols. revela uma terapia anti-HCV usando interferon-tau ovino ou bovino. A
30 Patente U.S. No. 5.928.636 para Alber e cols. revela a

terapia de combinação de interleucina-12 e interferon alfa para o tratamento de doenças infecciosas incluindo HCV. A Patente U.S. No. 5.849.696 para Chretien e cols. revela o uso de timosinas, isoladamente ou em combinação com 5 interferon, para o tratamento de HCV. A Patente U.S. No. 5.830.455 para Valtuena e cols. revela uma terapia de combinação para HCV que emprega interferon e um limpador de radicais livres. A Patente U.S. No. 5.738.845 para Imakawa revela o uso de proteínas de interferon tau humano para o 10 tratamento de HCV. Outros tratamentos baseados em interferon para HCV são revelados na Patente U.S. No. 5.676.942 para Testa e cols., Patente U.S. No. 5.372.808 para Blatt e cols., e Patente U.S. No. 5.849.696. Inúmeras patentes também revelam formas peguiladas de interferon, 15 tais como as Patentes U.S. Nos. 5.747.646, 5.792.834 e 5.834.594 para Hoffmann-La Roche Inc; Publicação PCT No. WO 99/32139 e WO 99/32140 para Enzon; WO 95/13090 e as Patentes U.S. Nos. 5.738.846 e 5.711.944 para Schering; e Patente U.S. No. 5.908.621 para Glue e cols.

20 Interferon alfa-2a e interferon alfa-2b são aprovados atualmente como monoterapia para o tratamento de HCV. ROFERON®-A (Roche) é a forma recombinante de interferon alfa-2a. PEGASYS® (Roche) é a forma peguilada (ou seja, polietileno glicol modificado) de interferon alfa-2a. 25 INTRON®A (Schering Corporation) é a forma recombinante de Interferon alfa-2b, e PEG-INTRON® (Schering Corporation) é a forma peguilada de interferon alfa-2b.

Outras formas de interferon alfa, além de interferon beta, gama, tau e Omega estão atualmente em desenvolvimento 30 clínico para o tratamento de HCV. Por exemplo, INFERGEN

(interferon alfacon-1) por InterMune, OMNIFERON (interferon natural) por Viragen, ALBUFERON por Human Genome Sciences, REBIF (interferon beta-1a) por Ares-Serono, Omega Interferon por BioMedicine, Interferon Alfa Oral por 5 Amarillo Biosciences, e interferon gama, interferon tau, e interferon gama-1b por InterMune estão em desenvolvimento.

Ribavirina

Ribavirina (1- β -D-ribofuranosil-1- β -D-ribofuranosil-1-1,2,4-triazol-3-carboxamida) é um análogo de nucleosídeo antiviral 10 sintético, não indutor de interferon, de amplo espectro, vendido sob o nome comercial de Virazole (*The Merck Index*, 11ª edição, Editor: Budavari, S., Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, p1304, 1989). A Patente U.S. No. 3.798.209 e RE29.835 revelam e reivindicam ribavirina. Ribavirina é 15 similar estruturalmente a guanosina, e tem atividade *in vitro* contra vários vírus de DNA e RNA incluindo *Flaviviridae* (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118:S104-S114, 2000).

Ribavirina reduz os níveis séricos de amino 20 transferase ao normal em 40% dos pacientes, mas não diminui os níveis séricos de RNA-HCV (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118:S104-S114, 2000). Dessa forma, ribavirina isoladamente não é eficaz na redução de níveis de RNA viral. Adicionalmente, ribavirina tem toxicidade 25 significativa e é conhecida por induzir anemia.

Ribavirina não é aprovada para monoterapia contra HCV. Foi aprovada em combinação com interferon alfa-2a ou interferon alfa-2b para o tratamento de HCV.

Combinação de Interferon e Ribavirina

30 O padrão atual dos cuidados com hepatite C crônica é a

terapia de combinação com um interferon alfa e ribavirina. A combinação de interferon e ribavirina para o tratamento de infecção por HCV foi relatada como sendo eficaz no tratamento de pacientes que nunca usaram interferon
5 (Battaglia, A.M. e cols., *Ann. Pharmacother.* 34:487-494, 2000), bem como para o tratamento de pacientes quando estiver presente doença histológica (Berenguer, M. e cols. *Antivir. Ther.* 3 (Supl. 3):125-136, 1998). Os estudos mostraram que mais pacientes com hepatite C respondem à
10 terapia de combinação com interferon alfa peguilado/ribavirina do que à terapia de combinação com interferon alfa não peguilado. No entanto, como ocorre com monoterapia, efeitos colaterais significativos se desenvolvem durante a terapia de combinação, incluindo
15 hemólise, sintomas semelhantes aos da gripe, anemia, e fadiga. (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118:S104-S114, 2000).

A terapia de combinação com Cápsulas de PEG-INTRON® (peginterferon alfa-2b) e REBETOL® (Ribavirina, USP) está
20 disponível por Schering Corporation. REBETOL® (Schering Corporation) também foi aprovado em combinação com INTRON® A (Interferon alfa-2b, recombinante, Schering Corporation). PEGASYS® da Roche (interferon alfa-2a peguilado) e COPEGUS® (ribavirina) também são aprovados para o tratamento de HCV.

25 As Publicações PCT Nos. WO 99/59621, WO 00/37110, WO 01/81359, WO 02/32414 e WO 03/024461 por Schering Corporation revelam o uso de terapia de combinação de interferon alfa peguilado e ribavirina para o tratamento de HCV. As Publicações PCT Nos. WO 99/15194, WO 99/64016, e WO
30 00/24355 por Hoffmann-La Roche Inc também revelam o uso de

terapia de combinação de interferon alfa peguilado e ribavirina para o tratamento de HCV.

Métodos adicionais para o tratamento de infecções por *Flaviviridae*

5 O desenvolvimento de novos agentes antivirais para infecções por flaviviridae, especialmente hepatite C, está atualmente em progresso. Inibidores específicos de enzimas derivadas de HCV, tais como inibidores de protease, helicase, e polimerase, estão sendo desenvolvidos.

10 Medicamentos que inibem outras etapas na replicação de HCV também estão em desenvolvimento, por exemplo, medicamentos que bloqueiam a produção de antígenos de HCV do RNA (inibidores de IRES), medicamentos que evitam o processamento normal de proteínas do HCV (inibidores de

15 glicosilação), medicamentos que bloqueiam a entrada do HCV nas células (pelo bloqueio de seu receptor) e agentes citoprotetores não específicos que bloqueiam o dano à célula causado pela infecção do vírus. Além disso, abordagens moleculares para tratar hepatite C também estão

20 sendo desenvolvidas, por exemplo, ribozimas, que são enzimas que degradam moléculas específicas do RNA viral, e oligonucleotídeos anti-senso, que são pequenos segmentos complementares de DNA que se ligam ao RNA viral e inibem a replicação viral, estão sob investigação. Inúmeros

25 tratamentos para HCV são revisados por Bymock e cols. Em *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11:2; 79-95 (2000) e De Francesco e cols. em *Antiviral Research*, 58: 1-16 (2003).

Exemplos de classes de medicamentos que estão sendo desenvolvidas para tratar Infecções por *Flaviviridae*

30 incluem:

(1) Inibidores de protease

Inibidores de NS3 protease baseados em substrato (Attwood e cols., *Antiviral peptide derivatives*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood e cols., *Antiviral Chemistry and*
5 *Chemotherapy* 1999, 10, 259-273; Attwood e cols., *Preparation and use of aminoacid derivatives as anti-viral agents*, Pub. de Patente alemã DE 19914474; Tung e cols. *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*, PCT WO 98/17679), incluindo
10 alfacetoamidas e hidrazinouréias, e inibidores que terminam em um eletrófilo tais como um ácido ou fosfonato borônico (Llinas-Brunet e cols., *Hepatitis C inhibitor peptide analogues*, PCT WO 99/07734) estão sendo investigados.

Inibidores de NS3 protease não baseados em substrato
15 tais como derivados de 2,4,6-trihidroxi-3-nitrobenzamida (Sudo K. e cols., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 238, 643-647; Sudo K. e cols. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 1998, 9, 186), incluindo RD3-4082 e RD3-4078, o primeiro substituído na
20 amida com uma cadeia de 14 carbonos e o último que processa um grupo para-fenoxifenil também estão sendo investigados.

Sch 68631, uma fenantrenoquinona, é um inibidor de protease de HCV (Chu M. e cols., *Tetrahedron Letters* 37:7229-7232, 1996). Em outro exemplo dos mesmos autores,
25 Sch 351633, isolada do fungo *Penicillium griseofulvum*, foi identificada como um inibidor de protease (Chu M. e cols., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9:1949-1952). A potência nanomolar contra a enzima NS3 protease de HCV foi obtida pelo projeto de inibidores seletivos baseados na
30 macromolécula eglin c. Eglin c, isolada de sanguessuga, é

um inibidor potente de várias serina proteases tais como proteases A e B, α -quimotripsina, quimase e subtilisina de *S. griseus*. Qasim M.A. e cols., *Biochemistry* 36:1598-1607, 1997.

5 Várias patentes U.S. revelam inibidores de protease para o tratamento de HCV. Por exemplo, a Patente U.S. No. 6.004.933 para Spruce e cols. revela uma classe de inibidores de cisteína protease para a inibição de endopeptidase 2 de HCV. A Patente U.S. No. 5.990.276 para
10 Zhang e cols. revela inibidores sintéticos de NS3 protease do vírus da hepatite C. O inibidor é uma subsequência de um substrato da NS3 protease ou um substrato do co-fator de NS4A. O uso de enzimas de restrição para tratar HCV é revelado na Patente U.S. No. 5.538.865 para Reyes e cols.
15 Peptídeos como inibidores de NS3 serina protease de HCV são revelados na WO 02/008251 para Corvas International, Inc, e WO 02/08187 e WO 02/008256 para Schering Corporation. Tripeptídeos inibidores de HCV são revelados nas Patentes U.S. Nos. 6.534.523. 6.410.531. e 6.420.380 para Boehringer
20 Ingelheim e WO 02/060926 para Bristol Myers Squibb. Peptídeos de diaril como inibidores de NS3 serina protease de HCV são revelados na WO 02/48172 para Schering Corporation. Imidazolidinonas como inibidores de NS3 serina protease de HCV são revelados na WO 02/08198 para Schering
25 Corporation e WO 02/48157 para Bristol Myers Squibb. WO 98/17679 para Vertex Pharmaceuticals e WO 02/48116 para Bristol Myers Squibb também revelam inibidores de protease de HCV.

(2) Derivados de tiazolidina que mostram inibição
30 relevante em um ensaio HPLC de fase reversa com uma

proteína de fusão NS3/4A e substrato NS5A/5B (Sudo K. e cols., *Antiviral Research*, 1996, 32, 9-18), especialmente o composto RD-1-6250, que possui uma porção cinamoil fundida substituída por uma cadeia de alquil longa, RD4 6205 e RD4
5 6193;

(3) Tiazolidinas e benzanilidas identificadas em Kakiuchi N. e cols. *J. EBS Letters* 421, 217-220; Takeshita N. e cols. *Analytical Biochemistry*, 1997, 247, 242-246;

(4) Uma fenan-trenoquinona que possui atividade contra
10 protease em um SDS-PAGE e ensaio de auto-radiografia isolada do caldo cultura de fermentação de *Streptomyces* sp., Sch 68631 (Chu M. e cols., *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 7229-7232), e Sch 351633, isolado do fungo *Penicillium griseofulvum*, que demonstra atividade em um ensaio de
15 proximidade de cintilação (Chu M. e cols., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952);

(5) Inibidores de helicase (por exemplo, Diana G.D. e cols., *Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C*, Pat. U.S. No. 5.633.358; Diana G.D. e cols.,
20 *Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, PCT WO 97/36554);

(6) Inibidores de nucleotídeo polimerase e gliotoxina (Ferrari R. e cols. *Journal of Virology*, 1999, 73, 1649-
25 1654), e o produto natural cerulenina (Lohmann V. e cols., *Virology*, 1998, 249, 108-118);

(7) Oligodesoxinucleotídeos anti-senso fosforotioato (S-ODN) complementares a trechos de seqüência na região não codificadora 5' (NCR) do vírus (Alt M. e cols., *Hepatology*,
30 1995, 22, 707-717), ou nucleotídeos 326-348 que compreendem

a extremidade 3' da NCR e nucleotídeos 371-388 localizados na região codificadora central do RNA de HCV (Alt M. e cols., *Archives of Virology*, 1997, 142, 589-599; Galderisi U. e cols., *Journal of Cellular Physiology*, 1999, 181, 251-5 257);

(8) Inibidores da tradução dependente de IRES (Ikeda N e cols., *Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, Pub. de Patente japonesa JP-08268890; Kai Y. e cols. *Prevention and treatment of viral diseases*, Pub. de 10 Patente japonesa JP-10101591);

(9) Ribozimas, tais como ribozimas resistentes a nuclease (Maccjak, D. J. e cols., *Hepatology* 1999, 30, resumo 995) e aquelas reveladas na Patente U.S. No. 6.043.077 para Barber e cols., e Patentes U.S. Nos. 15 5.869.253 e 5.610.054 para Draper e cols.; e

(10) Também foram desenvolvidos análogos de nucleosídeo para o tratamento de infecções por Flaviviridae.

Idenix Pharmaceuticals revela o uso de nucleosídeos 20 ramificados no tratamento de flavivírus (incluindo HCV) e pestivírus nas Publicações Internacionais Nos. WO 01/90121 e WO 01/92282. Especificamente, é revelado um método para o tratamento de infecção por hepatite C (e flavivírus e pestivírus) em humanos e outros animais hospedeiros nas 25 publicações Idenix que inclui a administração de uma quantidade eficaz de β -D ou β -L nucleosídeos 1', 2', 3' ou 4'-ramificados biologicamente ativos ou de um sal farmacologicamente aceitável ou derivado destes, administrados tanto isoladamente quanto em combinação com 30 outro agente antiviral, opcionalmente em um transportador

farmaceuticamente aceitável.

Outros pedidos de patente que revelam o uso de certos análogos de nucleosídeo para tratar o vírus da hepatite C incluem: PCT/CA00/01316 (WO 01/32153; depositada em 3 de novembro de 2000) e PCT/CA01/00197 (WO 01/60315; depositada em 19 de fevereiro de 2001) depositada por BioChem Pharma, Inc. (agora Shire Biochem, Inc.); PCT/US02/01531 (WO 02/057425; depositada em 18 de janeiro de 2002) e PCT/US02/03086 (WO 02/057287; depositada em 18 de janeiro de 2002) depositada por Merck & Co., Inc., PCT/EP01/09633 (WO 02/18404; publicada em 21 de agosto de 2001) depositada por Roche, e as Publicações PCT Nos. WO 01/79246 (depositada em 13 de abril de 2001), WO 02/32920 (depositada em 18 de outubro de 2001) e WO 02/48165 por Pharmasset, Ltd.

A Publicação PCT No. WO 99/43691 para a Universidade Emory, intitulada "2'-Fluoronucleosides" revela o uso de certos 2'-fluornucleosídeos para tratar HCV.

Eldrup e cols. (Reunião Oral V, *Hepatitis C Virus, Flaviviridae*; 16ª Conferência Internacional Sobre Pesquisa Antiviral (27 de abril de 2003, Savannah, Ga.)) descreveram o relacionamento de estrutura da atividade de nucleosídeos 2'-modificados para a inibição de HCV.

Bhat e cols. (Reunião Oral V, *Hepatitis C Virus, Flaviviridae*, 16ª Conferência Internacional Sobre Pesquisa Antiviral (27 de abril de 2003, Savannah, Ga.); p A75) descrevem a síntese e as propriedades farmacocinéticas de análogos de nucleosídeo como possíveis inibidores da replicação de RNA de HCV. Os autores relatam que os nucleosídeos 2'-modificados demonstram atividade inibidora

potente em ensaios de replicon baseados em célula.

Olsen e cols. (Reunião Oral V, *Hepatitis C Virus, Flaviviridae*; 16ª Conferência Internacional Sobre Pesquisa Antiviral (27 de abril de 2003, Savannah, Ga.) p A76)
5 também descrevem os efeitos dos nucleosídeos 2'-modificados na replicação de RNA de HCV.

(11) Outros compostos variados que incluem 1-amino-
alquilciclohexanos (Patente U.S. No. 6.034.134 para Gold e
cols.), lipídeos de alquil (Pat. U.S. No. 5.922.757 para
10 Chojkier e cols.), vitamina E e outros antioxidantes (Pat.
U.S. No. 5.922.757 para Chojkier e cols.), esqualeno,
amantadina, ácidos biliares (Pat. U.S. No. 5.846.964 para
Ozeki e cols.), ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico, (Pat.
U.S. No. 5.830.905 para Diana e cols.),
15 benzenodicarboxamidas (Pat. U.S. No. 5.633.388 para Diana e
cols.), derivados do ácido poliadenílico (Pat. U.S. No.
5.496.546 para Wang e cols.), 2',3'-didesoxiinosina (Pat.
U.S. No. 5.026.687 para Yarchoan e cols.), benzimidazóis
(Pat. U.S. No. 5.891.874 para Colacino e cols.), extratos
20 de planta (Patente U.S. No. 5.837.257 para Tsai e cols.,
Patente U.S. No. 5.725.859 para Omer e cols., e Patente
U.S. No. 6.056.961), e piperidenos (Patente U.S. No.
5.830.905 para Diana e cols.).

(12) Outros compostos atualmente em desenvolvimento
25 pré-clínico ou clínico para o tratamento do vírus da
hepatite C incluem: Interleucina-10 por Schering-Plough,
IP-501 por Interneuron, Merimebodib (VX-497) por Vertex,
AMANTADINE® (Symmetrel) por Endo Labs Solvay, HEPTAZYME®
por RPI, IDN-6556 por Idun Pharma., XTL-002 por XTL.,
30 HCV/MF59 por Chiron, CIVACIR® (Imunoglobulina da Hepatite

C) por NABI, LEVOVIRIN® por ICN/Ribapharm, VIRAMIDINE® por ICN/Ribapharm, ZADAXIN® (timosina alfa-1) por Sci Clone, timosina mais interferon peguilado por Sci Clone, CEPLENE® (dihidrocloreto de histamina) por Maxim, VX 950 / LY 570310
5 por Vertex/Eli Lilly, ISIS 14803 por Isis Pharmaceutical/Elan, IDN-6556 por Idun Pharmaceuticals, Inc., JTK 003 por AKROS Pharma, BILN-2061 por Boehringer Ingelheim, CellCept (micofenolato mofetil) por Roche, T67, um inibidor de β -tubulina, por Tularik, um vacina
10 terapêutica dirigida a E2 por Innogenetics, FK788 por Fujisawa Healthcare, Inc., IdB 1016 (Siliphos, fitossoma de silibina-fosfatidilcolina oral), inibidores da replicação de RNA (VP50406) por ViroPharma/Wyeth, vacina terapêutica por Intercell, vacina terapêutica por Epimmune/Genencor,
15 inibidor de IRES por Anadys, ANA 245 e ANA 246 por Anadys, imunoterapia (Therapore) por Avant, inibidor de protease por Corvas/SChering, inibidor de helicase por Vertex, inibidor de fusão por Trimeris, terapia de célula T por CellExSys, inibidor de polimerase por Biocryst, química
20 direcionada de RNA por PTC Therapeutics, Dication por Immtech, Int., inibidor de protease por Agouron, inibidor de protease por Chiron/Medivir, terapia anti-senso por AVI BioPharma, terapia anti-senso por Hybridon, hemopurificador por Aethlon Medical, terapêutica vacina por Merix, inibidor
25 de protease por Bristol-Myers Squibb/Axys, Chron-VacC, a vacina terapêutica, por Tripep, UT 231B por United Therapeutics, inibidores de protease, helicase e polimerase por Genelabs Technologies, inibidores de IRES por Immusol, R803 por Rigel Pharmaceuticals, INFERGEN® (interferon
30 alfacon-1) por InterMune, OMNIFERON® (interferon natural)

por Viragen, ALBUFERON® por Human Genome Sciences, REBIF®
(interferon beta-1a) por Ares-Serono, Omega Interferon por
BioMedicine, Interferon Alfa Oral por Amarillo Biosciences,
interferon gama, interferon tau, e Interferon gama-1b por
5 InterMune.

Pró-medicamentos de nucleosídeo foram descritos
previamente para o tratamento de outras formas de hepatite.
WO 00/09531 (depositada em 10 de agosto de 1999) e WO
01/96353 (depositada em 15 de junho de 2001) para Idenix
10 Pharmaceuticals revelam 2'-desoxi- β -L-nucleosídeos e seus
3'-pró-medicamentos para o tratamento de HBV. A Patente
U.S. No. 4.957.924 para Beauchamp revela vários ésteres
terapêuticos de aciclovir.

Tendo em vista o fato de que a infecção por HCV
15 alcançou níveis epidêmicos em todo o mundo e que tem
efeitos trágicos no paciente infectado, permanece uma forte
necessidade de fornecer novos agentes farmacêuticos
eficazes para tratar hepatite C que tenham baixa toxicidade
para o hospedeiro.

20 Além disso, considerando a ameaça crescente de outras
infecções por flaviviridae, permanece uma forte necessidade
de fornecer novos agentes farmacêuticos eficazes que tenham
baixa toxicidade para o hospedeiro.

Portanto, é um objeto da presente invenção fornecer um
25 composto, método e composição para o tratamento de um
hospedeiro infectado com vírus da hepatite C.

É outro objeto da presente invenção fornecer um método
e composição de forma geral para o tratamento de pacientes
infectados com *pestivírus*, *flavivírus*, ou *hepacivírus*.

30

Sumário Da Invenção

2' e 3'-pró-medicamentos de β -D ou β -L nucleosídeos 1', 2', 3' ou 4'-ramificados, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis ou formulações farmacologicamente aceitáveis contendo esses compostos são úteis na prevenção e tratamento de infecções por *Flaviviridae* e outras condições relacionadas tais como anticorpo anti-*Flaviviridae* positivo e condições *Flaviviridae* positivas, inflamação crônica do fígado causada por HCV, cirrose, hepatite aguda, hepatite fulminante, hepatite crônica persistente, e fadiga. Esses compostos ou formulações também podem ser usados de forma profilática para evitar ou retardar a progressão de doença clínica em indivíduos que são anticorpo anti-*Flaviviridae* ou antígeno *Flaviviridae* positivos ou que foram expostos a um *Flaviviridae*.

Também é revelado um método para o tratamento de uma infecção viral por *Flaviviridae* em um hospedeiro, que inclui um humano, incluindo a administração de uma quantidade eficaz de um 2' ou 3'-pró-medicamento de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado biologicamente ativo ou um sal farmacologicamente aceitável deste, administrado tanto isoladamente quanto em combinação ou alternância com outro agente anti-*Flaviviridae*, opcionalmente em um transportador farmacologicamente aceitável. O termo 2'-pró-medicamento, como usado aqui, se refere a um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado que tem uma porção biologicamente passível de clivagem na posição 2', incluindo, sem limitação, acil, e em uma modalidade, um aminoácido D ou L, natural ou sintético, preferivelmente um L-aminoácido. O termo 3'-pró-

medicamento, como usado aqui, se refere a um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado que tem uma porção biologicamente passível de clivagem na posição 3', incluindo, sem limitação, acil e, em uma modalidade, um
5 aminoácido D ou L, natural ou sintético, preferivelmente um L-aminoácido.

Sais farmacologicamente aceitáveis incluem sais de tosilato, metanossulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato,
10 e α -glicerofosfato, formato, fumarato, propionato, glicolato, lactato, piruvato, oxalato, maleato, salicilato, sulfato, sulfonato, nitrato, bicarbonato, hidrobromato, hidrobrometo, hidriodeto, carbonato, e ácido fosfórico. Uma modalidade particularmente preferida é o sal de mono ou
15 dihidrocloreto.

Em uma modalidade, o β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado inclui porções biologicamente passíveis de clivagem nas posições 2' e/ou 5'. Porções preferidas são ésteres de aminoácido D ou L, natural ou sintético,
20 incluindo D ou L-valil, embora preferivelmente ésteres de L-aminoácido, tais como L-valil, e alquil ésteres incluindo acetil. Portanto, essa invenção inclui especificamente éster de 2'-D ou L-aminoácido e éster de 2',5'-D ou L-diaminoácido, preferivelmente éster de L-aminoácido, de β -D
25 ou β -L nucleosídeos 1', 2', 3' ou 4'-ramificados com qualquer base de purina ou pirimidina desejada, onde o medicamento parente opcionalmente tem uma EC_{50} de menos de 15 micromolares, e ainda mais preferivelmente menos de 10 micromolares; 2'-(alquil ou aril) éster ou 2',5'-di(alquil
30 ou aril) éster de β -D ou β -L nucleosídeos 1', 2', 3' ou 4'-

ramificados com qualquer base de purina ou pirimidina desejada, onde o medicamento parente opcionalmente tem uma EC_{50} de menos de 10 ou 15 micromolares; e pró-medicamentos de 2',5'-diésteres de β -D ou β -L nucleosídeos 1', 2', 3' ou 4'-ramificados onde (i) o 2' éster é um éster de D ou L-aminoácido, natural ou sintético, embora preferivelmente um éster de L-aminoácido, e o 5'-éster é um alquil ou aril éster; (ii) ambos os ésteres são independentemente éster de D ou L-aminoácido, natural ou sintético, embora preferivelmente ambos os sejam ésteres de L-aminoácido; (iii) ambos os ésteres são independentemente alquil ou aril ésteres; e (iv) o 2'-éster é independentemente um alquil ou aril éster e o 5'-éster é um éster de D ou L-aminoácido, natural ou sintético, embora preferivelmente um éster de L-aminoácido, onde o medicamento parente opcionalmente tem uma EC_{50} de menos de 10 ou 15 micromolares.

Exemplos de pró-medicamentos englobados pela invenção são 2'-D ou L-valina éster de β -D-2',6-dimetil-citidina; 2'-L-valina éster de β -D-2',6-dimetil-timidina; 2'-L-valina éster de β -D-2',8-dimetil-adenosina; 2'-L-valina éster de β -D-2',8-dimetil-guanosina; 2'-L-valina éster de β -D-2',6-dimetil-5-fluorcitidina; 2'-L-valina éster de β -D-2',6-dimetiluridina; 2'-acetil éster de β -D-2',6-dimetil-citidina; 2'-acetil éster de β -D-2',6-dimetil-timidina; 2'-acetil éster de β -D-2',8-dimetil-adenosina; 2'-acetil éster de β -D-2',8-dimetil-guanosina; 2'-acetil éster de β -D-2',6-dimetil-5-flúor-citidina; e 2'-ésteres de β -D-2',6-dimetil-(citidina, 5-fluorcitidina, uridina ou timidina) ou 2'-ésteres de β -D-2',8-dimetil-(guanosina, adenosina ou inosina) onde o 2'-éster é um éster de aminoácido; ou (ii)

o 2'-éster é um alquil ou aril éster.

Exemplos adicionais de pró-medicamentos englobados pela invenção são 2',5'-L-divalina éster de β -D-2',6-dimetil-citidina (dival-2',6-diMe-L-dC); 2',5'-L-divalina éster de β -D-2',6-dimetil-timidina; 2',5'-L-divalina éster de β -D-2',8-dimetil-adenosina; 2',5'-L-divalina éster de β -D-2',8-dimetil-guanosina; 2',5'-L-divalina éster de β -D-2',6-dimetil-5-flúor-citidina; 2',5'-L-divalina éster de β -D-2',6-dimetil-uridina; 2',5'-diacetil éster de β -D-2',6-dimetil-citidina; 2',5'-diacetil éster de β -D-2',6-dimetil-timidina; 2',5'-diacetil éster de β -D-2',8-dimetil-adenosina; 2',5'-diacetil éster de β -D-2',8-dimetil-guanosina; 2',5'-diacetil éster de β -D-2',6-dimetil-5-flúor-citidina; e 2',5'-diésteres de β -D-2',6-dimetil-(citidina, 5-fluorcitidina, uridina ou timidina) ou 2',5'-diésteres de β -D-2',8-dimetil-(guanosina, adenosina ou inosina) onde (i) o 2'-éster é um éster de aminoácido e o 5'-éster é um alquil ou aril éster; (ii) ambos os ésteres são ésteres de aminoácido; (iii) ambos os ésteres são independentemente alquil ou aril ésteres; ou (iv) o 2'-éster é um alquil ou aril éster e o 5'-éster é um éster de aminoácido.

Em outra modalidade, o 3'-pró-medicamento de β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado inclui porções biologicamente passíveis de clivagem nas posições 3' e/ou 5'. Porções preferidas são ésteres de aminoácido D ou L natural ou sintético, tais como valil, embora preferivelmente L-aminoácidos, tais como L-valil, e alquil ésteres incluindo acetil. Portanto, essa invenção especificamente inclui éster de 3'-L-aminoácido e éster de

3',5'-L-diaminoácido de β -D ou β -L nucleosídeos 1', 2', 3' ou 4'-ramificados com qualquer base de purina ou pirimidina desejada, onde o medicamento parente opcionalmente tem uma EC_{50} de menos de 15 micromolares, e ainda mais preferivelmente menos de 10 micromolares; 3'-(alquil ou aril) éster ou 3',5'-L-di(alquil ou aril) éster de β -D ou β -L nucleosídeos 1', 2', 3' ou 4'-ramificados com qualquer base de purina ou pirimidina desejada, onde o medicamento parente opcionalmente tem uma EC_{50} de menos de 10 ou 15 micromolares; e pró-medicamentos de 3',5'-diésteres de β -D ou β -L nucleosídeos 1', 2', 3' ou 4'-ramificados onde (i) o 3'-éster é um éster de aminoácido D ou L natural ou sintético e o 5'-éster é um alquil ou aril éster; (ii) ambos os ésteres são ésteres de D ou L-aminoácido natural ou sintético; (iii) ambos os ésteres são independentemente alquil ou aril ésteres; e (iv) o 3'-éster é independentemente um alquil ou aril éster e o 5'-éster é um éster de D ou L-aminoácido natural ou sintético, onde o medicamento parente opcionalmente tem uma EC_{50} de menos de 10 ou 15 micromolares.

Exemplos de pró-medicamentos englobados pela invenção são 3'-L-valina éster de β -D-2',6-dimetil-citidina; 3'-L-valina éster de β -D-2',6-dimetil-timidina; 3'-L-valina éster de β -D-2',8-dimetil-adenosina; 3'-L-valina éster de β -D-2',8-dimetil-guanosina; 3'-L-valina éster de β -D-2',6-dimetil-5-fluorcitidina; 3'-L-valina éster de β -D-2',6-dimetil-uridina; 3'-acetil éster de β -D-2',6-dimetil-citidina; 3'-acetil éster de β -D-2',6-dimetil-timidina; 3'-acetil éster de β -D-2',8-dimetil-adenosina; 3'-acetil éster de β -D-2',8-dimetil-guanosina; 3'-acetil éster de β -D-2',6-

dimetil-5-flúor-citidina; e 3'-ésteres de β -D-2',6-dimetil-
(citidina, 5-fluorcitidina, uridina ou timidina) ou 3'-
ésteres de β -D-2',8-dimetil-(guanosina, adenosina ou
inosina) onde (i) o 3'-éster é um éster de aminoácido; ou
5 (ii) o 3'-éster é um alquil ou aril éster.

Exemplos adicionais de pró-medicamentos englobados
pela invenção são 3',5'-L-divalina éster de β -D-2',6-
dimetil-citidina (dival-2',6-diMe-L-dC); 3',5'-L-divalina
éster de β -D-2',6-dimetil-timidina; 3',5'-L-divalina éster
10 de β -D-2',8-dimetil-adenosina; 3',5'-L-divalina éster de β -
D-2',8-dimetil-guanosina; 3',5'-L-divalina éster de β -D-
2',6-dimetil-5-flúor-citidina; 3',5'-L-divalina éster de β -
D-2',6-dimetil-uridina; 3',5'-diacetil éster de β -D-2',6-
dimetil-citidina; 3',5'-diacetil éster de β -D-2',6-dimetil-
15 timidina; 3',5'-diacetil éster de β -D-2',8-dimetil-
adenosina; 3',5'-diacetil éster de β -D-2',8-dimetil-
guanosina; 3',5'-diacetil éster de β -D-2',6-dimetil-5-
flúor-citidina; e 3',5'-diésteres de β -D-2',6-dimetil-
(citidina, 5-fluorcitidina, uridina ou timidina) ou 3',5'-
20 diésteres de β -D-2',8-dimetil-(guanosina, adenosina ou
inosina) onde (i) o 3'-éster é um éster de aminoácido e o
5'-éster é um alquil ou aril éster; (ii) ambos os ésteres
são ésteres de aminoácido; (iii) ambos os ésteres são
independentemente alquil ou aril ésteres; ou (iv) o 3'-
25 éster é um alquil ou aril éster e o 5'-éster é um éster de
aminoácido.

Em outra modalidade, o pró-medicamento de β -D ou β -L
nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado inclui porções
biologicamente passíveis de clivagem nas posições 2', 3'
30 e/ou 5'. Porções preferidas são ésteres de aminoácido D ou

L natural ou sintético, incluindo D ou L-valil, embora preferivelmente ésteres de L-aminoácido, tais como L-valil, e alquil ésteres incluindo acetil. Portanto, essa invenção especificamente inclui éster de 2',3'-L ou D-diaminoácido e
5 éster de 2',3',5'-L ou D-triaminoácido de β -D ou β -L nucleosídeos 1', 2', 3' ou 4'-ramificados, preferivelmente L-aminoácido, com qualquer base de purina ou pirimidina desejada, onde o medicamento parente opcionalmente tem uma EC_{50} de menos de 15 micromolares, e ainda mais
10 preferivelmente menos de 10 micromolares; 2',3'-di(alquil ou aril) éster ou 2',3',5'-L-tri(alquil ou aril) éster de β -D ou β -nucleosídeos 1', 2', 3' ou 4'-ramificados com qualquer base de purina ou pirimidina desejada, onde o medicamento parente opcionalmente tem uma EC_{50} de menos de
15 10 ou 15 micromolares; e pró-medicamentos de 2',3'-diésteres de β -D ou β -L nucleosídeos 1', 2', 3' ou 4'-ramificados onde (i) o 2'-éster é um éster de aminoácido e o 3'-éster é um alquil ou aril éster; (ii) ambos os ésteres são ésteres de aminoácido; (iii) ambos os ésteres são
20 independentemente alquil ou aril ésteres; e (iv) o 2'-éster é independentemente um alquil ou aril éster e o 3'-éster é um éster de aminoácido, onde o medicamento parente opcionalmente tem uma EC_{50} de menos de 10 ou 15 micromolares. Além disso, 2',3',5'-triésteres de β -D ou β -L
25 nucleosídeos 1', 2', 3' ou 4'-ramificados onde (i) todos os três ésteres são ésteres de aminoácido; (ii) todos os três ésteres são independentemente alquil ou aril ésteres; (iii) o 2'-éster é um éster de aminoácido, o 3'-éster é um éster de aminoácido e o 5'-éster é um alquil ou aril éster; (iv)
30 o 2'-éster é um éster de aminoácido, o 3'-éster é um alquil

ou aril éster e o 5'-éster é um alquil ou aril éster; (v) o 2'-éster é um alquil ou aril éster, o 3'-éster é um alquil ou aril éster e o 5'-éster é um éster de aminoácido; (vi) o 2'-éster é um alquil ou aril éster, o 3'-éster é um éster de aminoácido e o 5'-éster é um éster de aminoácido; (vii) o 2'-éster é um alquil ou aril éster, o 3'-éster é um éster de aminoácido e o 5'-éster é um alquil ou aril éster; e (viii) o 2'-éster é um éster de aminoácido, o 3'-éster é um alquil ou aril éster e o 5'-éster é um éster de aminoácido; onde o medicamento parente opcionalmente tem uma EC_{50} de menos de 10 ou 15 micromolares.

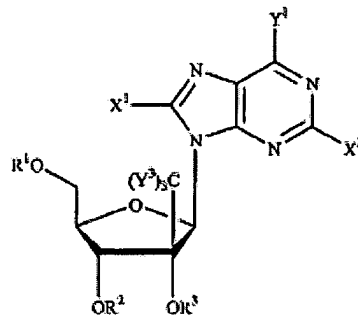
Exemplos de pró-medicamentos englobados pela invenção incluem 2',3'-L-divalina éster de β -D-2',6-dimetil-citidina (dival-2',6-diMe-L-dC); 2',3'-L-divalina éster de β -D-2',6-dimetil-timidina; 2',3'-L-divalina éster de β -D-2',8-dimetil-adenosina; 2',3'-L-divalina éster de β -D-2',8-dimetil-guanosina; 2',3'-L-divalina éster de β -D-2',6-dimetil-5-flúor-citidina; 2',3'-L-divalina éster de β -D-2',6-dimetil-uridina; 2',3'-diacetil éster de β -D-2',6-dimetil-citidina; 2',3'-diacetil éster de β -D-2',6-dimetil-timidina; 2',3'-diacetil éster de β -D-2',8-dimetil-adenosina; 2',3'-diacetil éster de β -D-2',8-dimetil-guanosina; 2',3'-diacetil éster de β -D-2',6-dimetil-5-flúor-citidina; e 2',3'-diésteres de β -D-2',6-dimetil-(citidina, 5-fluorocitidina, uridina ou timidina) ou 2',3'-diésteres de β -D-2',8-dimetil-(guanosina, adenosina ou inosina) onde (i) o 2'-éster é um éster de aminoácido e o 3'-éster é um alquil ou aril éster; (ii) ambos os ésteres são ésteres de aminoácido; (iii) ambos os ésteres são independentemente alquil ou aril ésteres; ou (iv) o 2'-

éster é um alquil ou aril éster e o 3'-éster é um éster de aminoácido.

Exemplos adicionais de pró-medicamentos englobados pela invenção incluem 2',3',5'-L-trivalina éster de β -D-
5 2',6-dimetil-citidina (trival-2',6-diMe-L-dC); 2',3',5'-L-trivalina éster de β -D-2',6-dimetil-timidina; 2',3',5'-L-trivalina éster de β -D-2',8-dimetil-adenosina; 2',3',5'-L-trivalina éster de β -D-2',8-dimetil-guanosina; 2',3',5'-L-trivalina éster de β -D-2',6-dimetil-5-flúor-citidina;
10 2',3',5'-L-trivalina éster de β -D-2',6-dimetil-uridina; 2',3',5'-triacetil éster de β -D-2',6-dimetil-citidina; 2',3',5'-triacetil éster de β -D-2',6-dimetil-timidina; 2',3',5'-triacetil éster de β -D-2',8-dimetil-adenosina; 2',3',5'-triacetil éster de β -D-2',8-dimetil-guanosina;
15 2',3',5'-triacetil éster de β -D-2',6-dimetil-5-flúor-citidina; e 2',3',5'-triésteres de β -D-2',6-dimetil-(citidina, 5-fluorocitidina, uridina ou timidina) e 2',3',5'-triésteres de β -D-2',8-dimetil-(guanosina, adenosina ou inosina) onde (i) todos os três ésteres são
20 ésteres de aminoácido; (ii) todos os três ésteres são independentemente alquil ou aril ésteres; (iii) o 2'-éster é um éster de aminoácido, o 3'-éster é um éster de aminoácido e o 5'-éster é um alquil ou aril éster; (iv) o 2'-éster é um éster de aminoácido, o 3'-éster é um alquil
25 ou aril éster e o 5'-éster é um alquil ou aril éster; (v) o 2'-éster é um alquil ou aril éster, o 3'-éster é um alquil ou aril éster e o 5'-éster é um éster de aminoácido; (vi) o 2'-éster é um alquil ou aril éster, o 3'-éster é um éster de aminoácido e o 5'-éster é um éster de aminoácido; (vii)
30 o 2'-éster é um alquil ou aril éster, o 3'-éster é um éster

de aminoácido e o 5'-éster é um alquil ou aril éster; e (viii) o 2'-éster é um éster de aminoácido, o 3'-éster é um alquil ou aril éster e o 5'-éster é um éster de aminoácido.

Em uma primeira modalidade principal, é fornecido um composto de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável ou pró-medicação, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (I):



(I)

ou um pró-medicação ou sal farmaceuticamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, onde:

R¹, R² e R³ são independentemente H, fosfato (incluindo mono-, di- ou trifosfato e um fosfato estabilizado); alquil de cadeia linear, ramificada ou cíclica (incluindo alquil inferior); acil (incluindo acil inferior); CO-alquil, CO-aril, CO-alcoxialquil, CO-ariloxialquil, aril CO-substituído, éster sulfonado incluindo alquil ou arilalquil sulfonil incluindo metanossulfonil e benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes como descrito na definição de aril aqui fornecida; alquilsulfonil, arilsulfonil, aralquilsulfonil,

um lipídeo, incluindo um fosfolipídeo; um aminoácido; e resíduo de aminoácido, um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou outro grupo de partida farmacologicamente aceitável que seja capaz de fornecer um composto onde R^1 ,
5 R^2 e/ou R^3 é independentemente H ou fosfato (incluindo mono-, di- ou trifosfato), por exemplo, quando administrado *in vivo*; onde em uma modalidade R^2 e/ou R^3 não é fosfato (incluindo mono-, di- ou trifosfato ou um pró-medicação de fosfato estabilizado);

10 onde pelo menos um de R^2 e R^3 não é hidrogênio; e onde:

Y^1 é hidrogênio, bromo, cloro, flúor, iodo, CN, OH, OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH ou SR^4 ;

X^1 é um alquil opcionalmente substituído de cadeia
15 linear, ramificada ou cíclica, CH_3 , CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, CH_2OH , alquênil opcionalmente substituído, alquênil opcionalmente substituído, $COOH$, $COOR^4$, COO -alquil, COO -aril, CO -alcoxialquil, $CONH_2$, $CONHR^4$, $CON(R^4)_2$, cloro, bromo, flúor,
20 iodo, CN, N_3 , OH, OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH ou SR^5 ; e

X^2 é H, alquil opcionalmente substituído de cadeia linear, ramificada ou cíclica, CH_3 , CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, CH_2OH , alquênil
25 opcionalmente substituído, alquênil opcionalmente substituído, $COON$, $COOR^4$, COO -alquil, COO -aril, CO -alcoxialquil, $CONH_2$, $CONHR^4$, $CON(R^4)_2$, cloro, bromo, flúor, iodo, CN, N_3 , OH, OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH ou SR^5 ; e

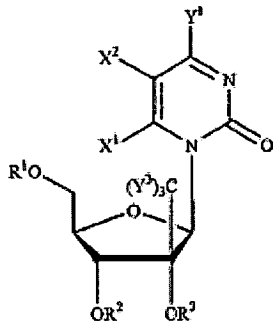
onde cada Y^3 é independentemente H, F, Cl, Br ou I;

30 cada R^4 e R^5 é independentemente hidrogênio, acil (incluindo acil inferior), alquil (incluindo, sem

limitação, metil, etil, propil e ciclopropil), alquil inferior, alquênil, alquínil ou cicloalquil.

Nas modalidades aqui descritas, R^1 , R^2 e/ou R^3 podem ser um grupo de partida farmacologicamente aceitável que seja capaz de fornecer um composto onde R^1 , R^2 e/ou R^3 é independentemente H ou fosfato (incluindo mono-, di- ou trifosfato), por exemplo, quando administrado *in vivo*.

Em uma segunda modalidade principal, é fornecido um composto de Fórmula (II) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (II):



(II)

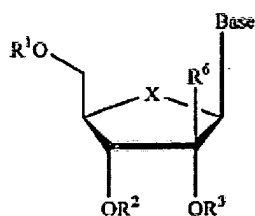
ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, onde:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^3 , X^1 e X^2 são como definidos acima.

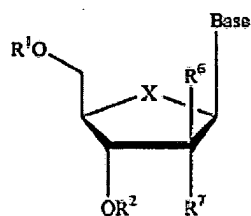
Em uma terceira modalidade principal, é fornecido um composto de Fórmula (III), (IV) ou (V), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste,

além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (III), (IV) ou (V):

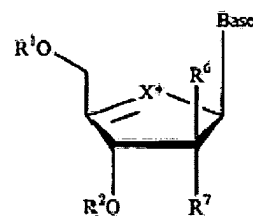
5



(III)



(IV)



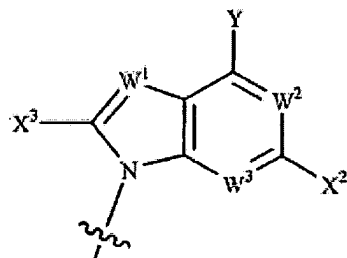
(V)

10

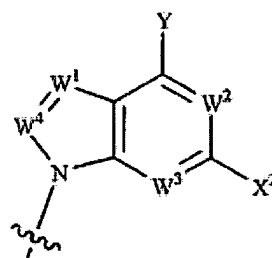
ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, onde:

A base é selecionada do grupo que consiste em

15

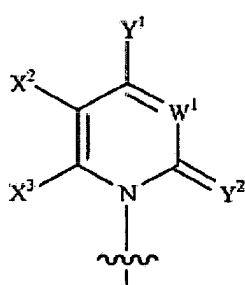


(A)

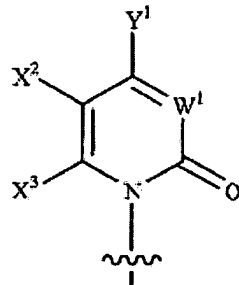


(B)

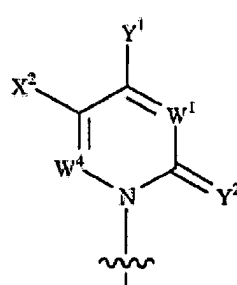
20



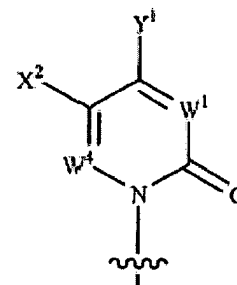
(C)



(D)



(E)

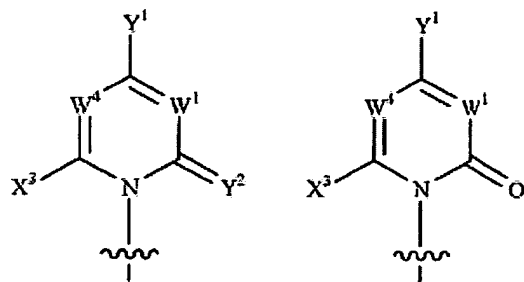


(F)

25

30

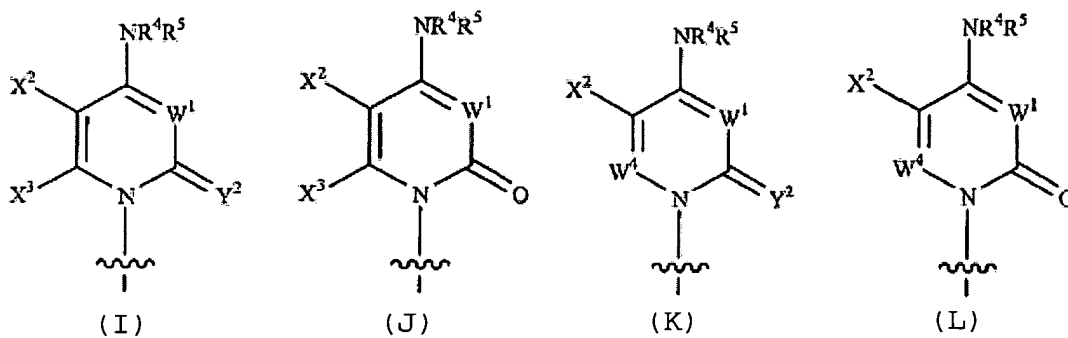
5



(G)

(H)

10



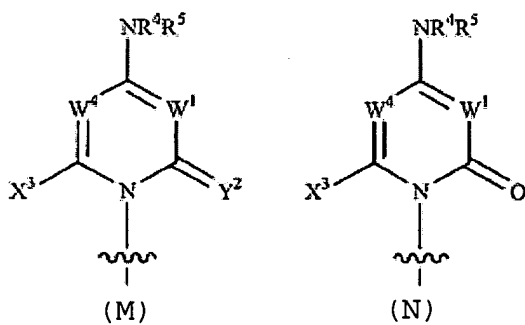
(I)

(J)

(K)

(L)

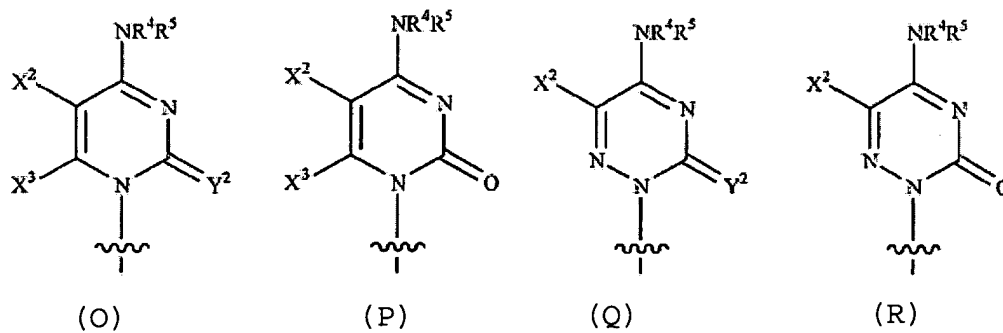
15



(M)

(N)

20



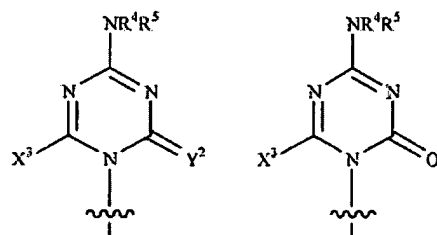
(O)

(P)

(Q)

(R)

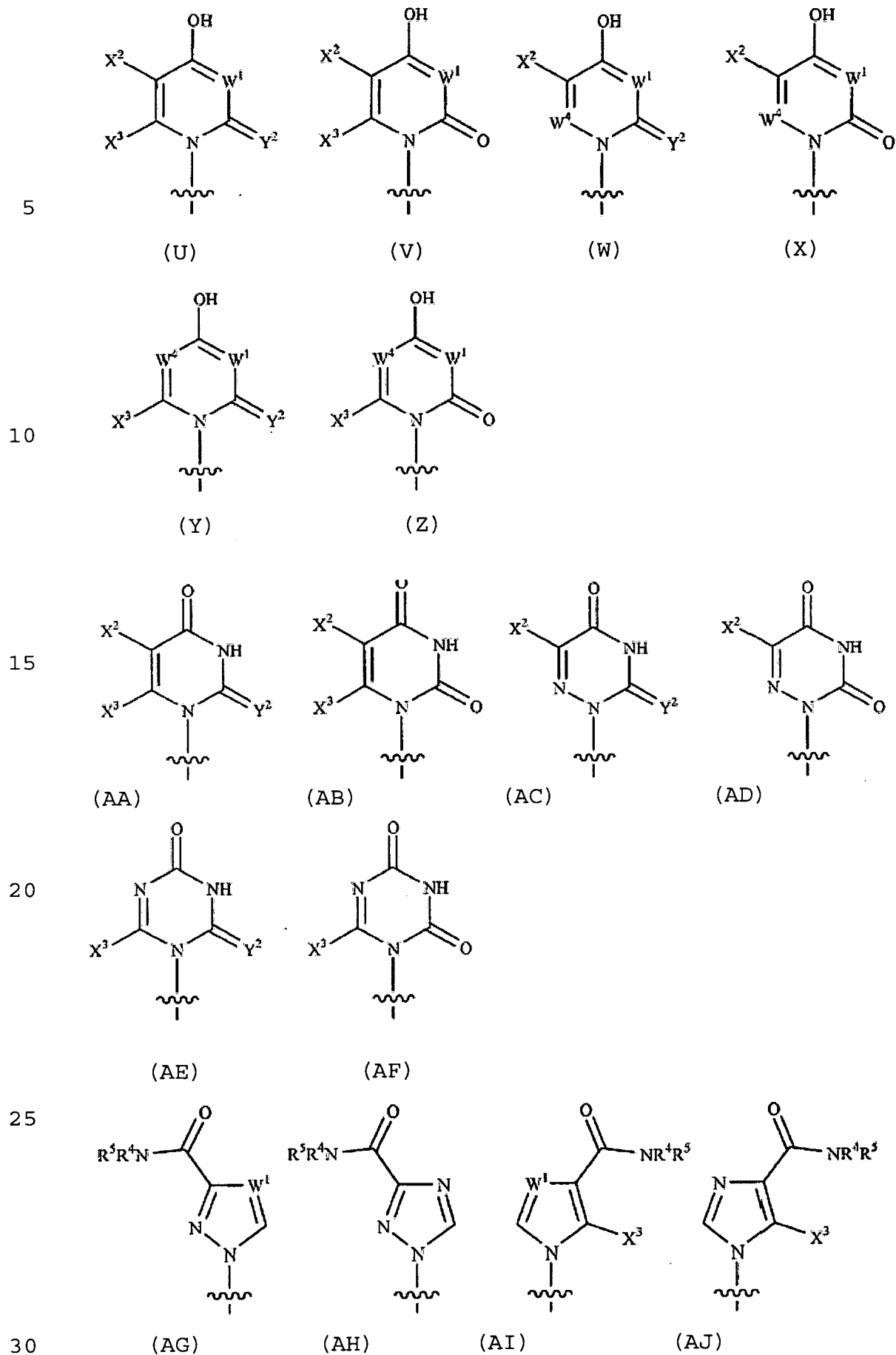
25



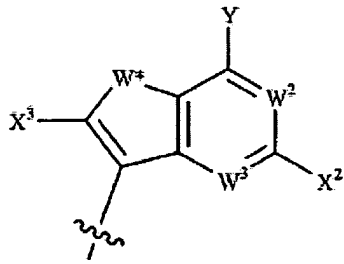
(S)

(T)

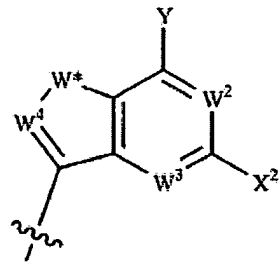
30



5

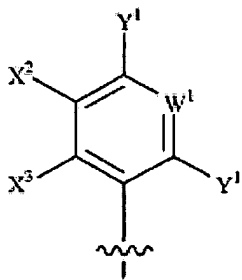


(BA)

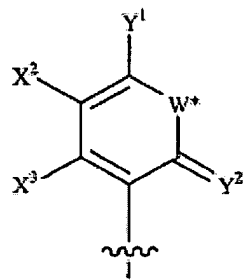


(BB)

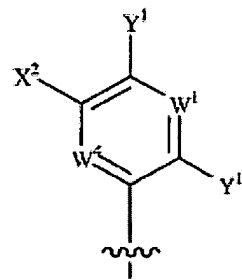
10



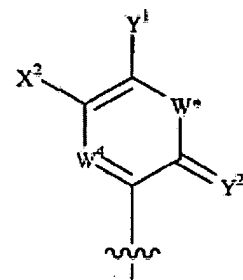
(BC)



(BD)

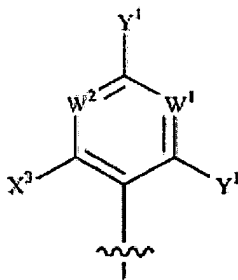


(BE)

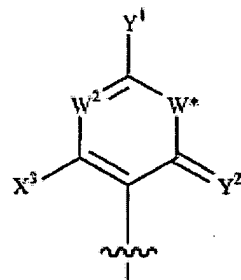


(BF)

20

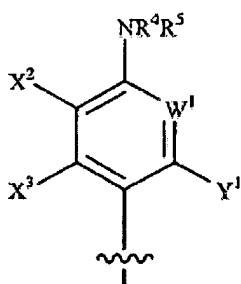


(BG)

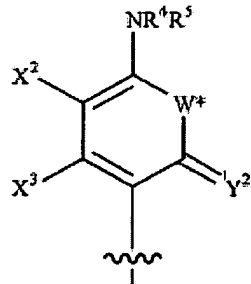


(BH)

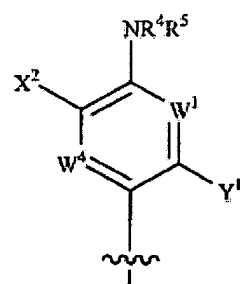
25



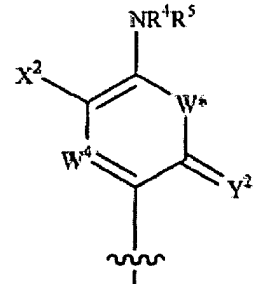
(BI)



(BJ)

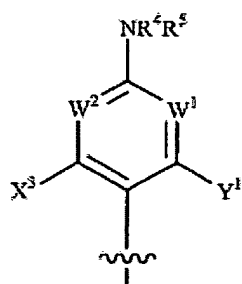


(BK)

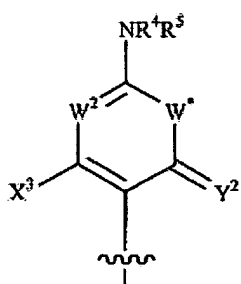


(BL)

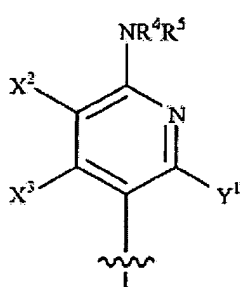
30



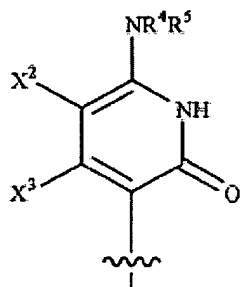
(BM)



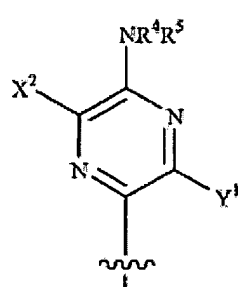
(BN)



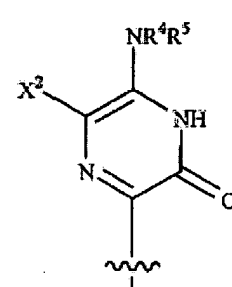
(BO)



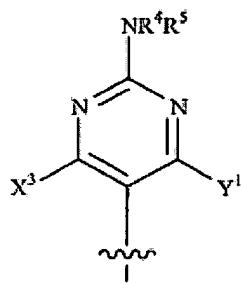
(BP)



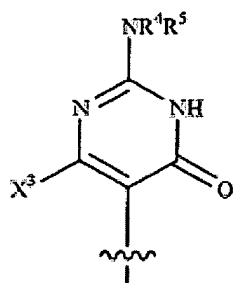
(BQ)



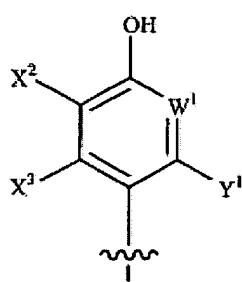
(BR)



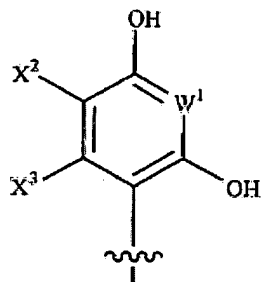
(BS)



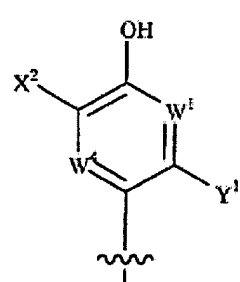
(BT)



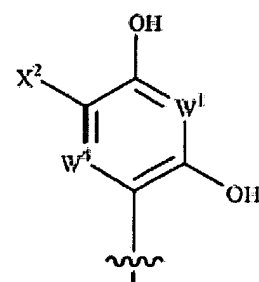
(BU)



(BV)

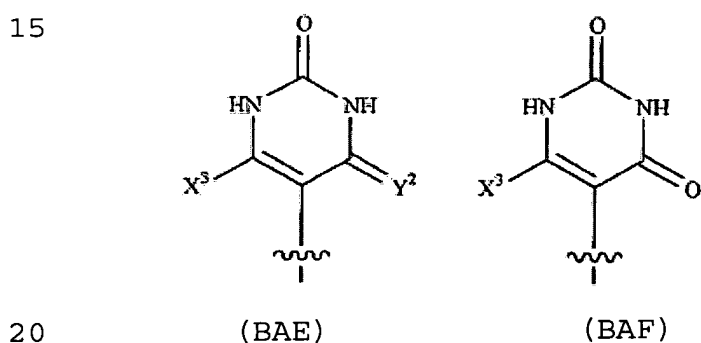
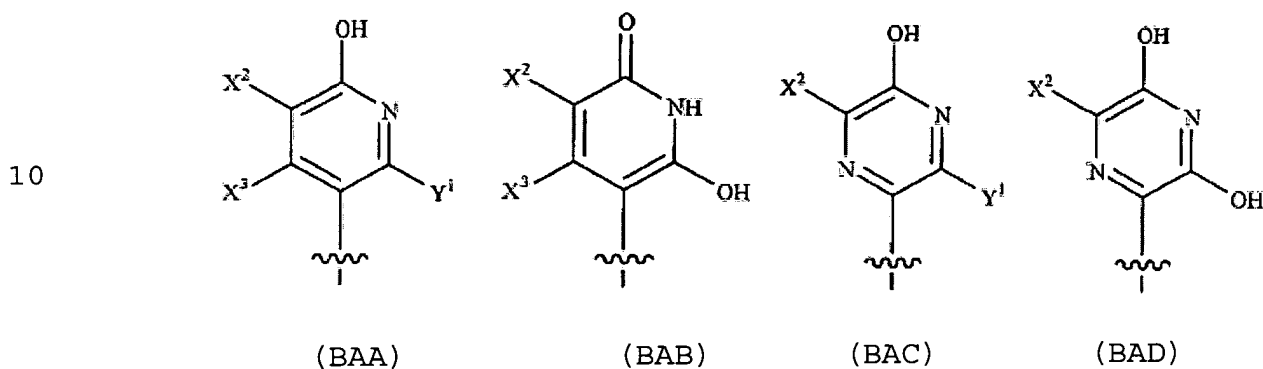
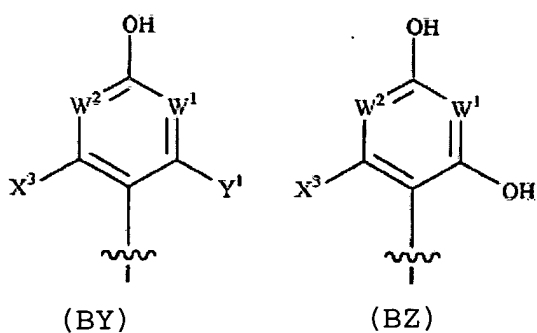


(BW)



(BX)

30



- 20 $R^1, R^2, R^3, R^4,$ e $R^5,$ são como definidos acima;
 cada W^1, W^2, W^3 e W^4 é independentemente N, CH, CF, Cl, CBr, CCl, CCN, CCH₃, CCF₃, CCH₂CH₃, CC(O)NH₂, CC(O)NHR⁴, CC(O)N(R⁴)₂, CC(O)OH, CC(O)OR⁴ ou CX³;
- 25 cada W^* é independentemente O, S, NH ou NR⁴;
 X é O, S, SO₂, CH₂, CH₂OH, CHF, CF₂, C(Y³)₂, CHCN, C(CN)₂, CHR⁴ ou C(R⁴)₂;
 X^* é CH, CF, CY³ ou CR⁴;
- 30 X^2 é H, alquil opcionalmente substituído de cadeia linear, ramificada ou cíclica, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-etil,

CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, alquenil
 opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente
 substituído, COON, COOR⁴, COO-alquil, COO-aril,
 CO-Oalcoxialquil, CONH₂, CONHR⁴, CON(R⁴)₂, cloro, bromo,
 5 flúor, iodo, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH ou SR⁵;

cada X³ é independentemente um alquil opcionalmente
 substituído de cadeia linear, ramificada ou cíclica
 (incluindo alquil inferior), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂,
 CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, alquil halogenado (incluindo
 10 alquil inferior halogenado), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-etil, CH₂F,
 CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, alquenil opcionalmente
 substituído, haloalquenil, Br-vinil, alquinil opcionalmente
 substituído, haloalquinil, N₃, CN, -C(O)OH, -C(O)OR⁴, -
 C(O)O(alquil inferior), -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -C(O)NH(alquil
 15 inferior), -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(alquil inferior)₂, OH, OR⁴, -
 O(acil), -O(acil inferior), -O(alquil), -O(alquil
 inferior), -O(alquenil), -O(alquinil), -O(aralquil), -
 O(cicloalquil), -S(acil), -S(acil inferior), -S(R⁴), -
 S(alquil inferior), -S(alquenil), -S(alquinil), -
 20 S(aralquil), -S(cicloalquil), cloro, bromo, flúor, iodo,
 NH₂, -NH(alquil inferior), -NHR⁴, -NR⁴R⁵, -NH(acil), -
 N(alquil inferior)₂, -NH(alquenil), -NH(alquinil), -
 NH(aralquil), -NH(cicloalquil), -N(acil)₂;

cada Y é selecionado independentemente do grupo que
 25 consiste em H, alquil inferior opcionalmente substituído,
 cicloalquil, alquenil, alquinil, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃,
 CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃,
 CH₂CO₂R, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCONR₂, e
 (CH₂)_mCONHR;

30 onde R é H, alquil ou acil;

Y^1 é hidrogênio, bromo, cloro, flúor, iodo, CN, OH, OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH ou SR^4 ;

cada Y^2 é independentemente O, S, NH ou NR^4 ;

cada Y^3 é independentemente H, F, Cl, Br ou I;

5 onde para Base (B), W^4 não pode ser CH se W^1 , W^2 e W^3 são N;

onde para Base (E), (F), (K), (L), (W) e (X), W^4 não pode ser CH se W^1 for N;

cada R^6 é independentemente um alquil opcionalmente substituído (incluindo alquil inferior), CH_3 , CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , alquil halogenado (incluindo alquil inferior halogenado), CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, alquenil opcionalmente substituído, haloalquenil, Br-vinil, alquinil

15 opcionalmente substituído, haloalquinil, - $CH_2C(O)OH$, - $CH_2C(O)OR^4$, - $CH_2C(O)O$ (alquil inferior), - $CH_2C(O)NH_2$, - $CH_2C(O)NHR^4$, - $CH_2C(O)NH$ (alquil inferior), - $CH_2C(O)N(R^4)_2$, - $CH_2C(O)N$ (alquil inferior) $_2$, - $(CH_2)_mC(O)OH$, - $(CH_2)_mC(O)OR^4$, - $(CH_2)_mC(O)O$ (alquil inferior), - $(CH_2)_mC(O)NH_2$, -

20 $(CH_2)_mC(O)NHR^4$, - $(CH_2)_mC(O)NH$ (alquil inferior), - $(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$, - $(CH_2)_mC(O)N$ (alquil inferior) $_2$, - $C(O)OH$, - $C(O)OR^4$, - $C(O)O$ (alquil inferior), - $C(O)NH_2$, - $C(O)NHR^4$, - $C(O)NH$ (alquil inferior), - $C(O)N(R^4)_2$, - $C(O)N$ (alquil inferior) $_2$ ou ciano;

25 cada R^7 é independentemente OH, OR^2 , alquil opcionalmente substituído (incluindo alquil inferior), CH_3 , CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , alquil halogenado (incluindo alquil inferior halogenado), CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$,

30 alquenil opcionalmente substituído, haloalquenil, Br-vinil,

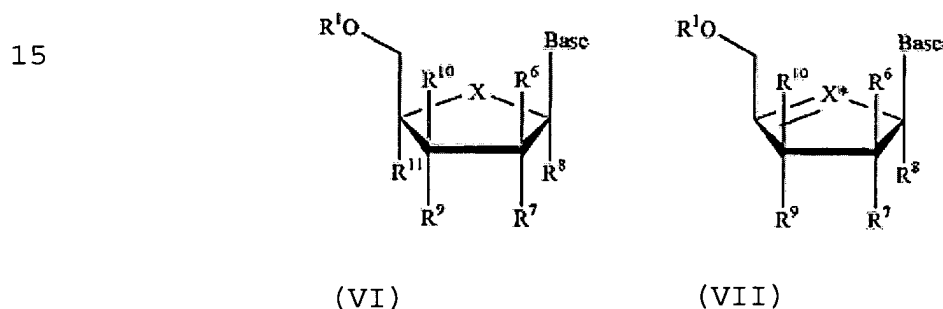
alquinil opcionalmente substituído, haloalquinil, carbociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros), heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N), heteroaril opcionalmente substituído (preferivelmente um anel heteroaromático de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N), -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR⁴, -CH₂C(O)O(alquil inferior), -CH₂C(O)SH, -CH₂C(O)SR⁴, -CH₂C(O)S(alquil inferior), -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHR⁴, -CH₂C(O)NH(alquil inferior), -CH₂C(O)N(R⁴)₂, -CH₂C(O)N(alquil inferior)₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)O(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)SH, -(CH₂)_mC(O)SR⁴, -(CH₂)_mC(O)S(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)NH₂, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)NH(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -(CH₂)_mC(O)N(alquil inferior)₂, -C(O)OH, -C(O)OR⁴, -C(O)O(alquil inferior), -C(O)SH, -C(O)SR⁴, -C(O)S(alquil inferior), -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -C(O)NH(alquil inferior), -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(alquil inferior)₂, -O(acil), -O(acil inferior), -O(R⁴), -O(alquil), -O(alquil inferior), -O(alquenil), -O(alquinil), -O(aralquil), -O(cicloalquil), -S(acil), -S(acil inferior), -S(R⁴), -S(alquil inferior), -S(alquenil), -S(alquinil), -S(aralquil), -S(cicloalquil), NO₂, NH₂, -NH(alquil inferior), -NHR⁴, -NR⁴R⁵, -NH(acil), -N(alquil inferior)₂, -NH(alquenil), -NH(alquinil), -NH(aralquil), -NH(cicloalquil), -N(acil)₂, azido, ciano, SCN, OCN, NCO ou halo (flúor, cloro, bromo, iodo);

alternativamente, R⁶ e R⁷ se unem para formar um composto espiro selecionado do grupo que consiste em carbociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um

anel carbocíclico de 3-7 membros) ou heterociclo
opcionalmente substituído (preferivelmente um anel
heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N);
e

5 cada m é independentemente 0, 1 ou 2.

Em uma quarta modalidade principal, é fornecido um
composto de Fórmula (VI) ou (VII), ou um pró-medicação ou
sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma
estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de
10 um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com
um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma
quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (VI)
ou (VII):



20 ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente
aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou
polimórfica deste, onde:

Base, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Y, Y¹, Y², Y³, W¹,
W², W³, W⁴, W*, X, X*, X¹, X², e X³ são como definidos acima;

25 onde, em uma modalidade, R⁸ na Fórmula (VI) é -OH ou -
NH₂ somente quando X é carbono; e onde;

cada R⁸ e R¹¹ é independentemente hidrogênio, um alquil
opcionalmente substituído (incluindo alquil inferior), CH₃,
CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, alquil
30 halogenado (incluindo alquil inferior halogenado), CF₃,

$C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$,
 alquenil opcionalmente substituído, haloalquenil, Br-vinil,
 alquinil opcionalmente substituído, haloalquinil, -
 $CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^4$, $-CH_2C(O)O$ (alquil inferior), -
 5 $CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHR^4$, $-CH_2C(O)NH$ (alquil inferior), -
 $CH_2C(O)N(R^4)_2$, $-CH_2C(O)N$ (alquil inferior) $_2$, $-(CH_2)_mC(O)OH$, -
 $(CH_2)_mC(O)OR^4$, $-(CH_2)_mC(O)O$ (alquil inferior), $-(CH_2)_mC(O)NH_2$,
 $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$, $-(CH_2)_mC(O)NH$ (alquil inferior), -
 $(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_mC(O)N$ (alquil inferior) $_2$, $-C(O)OH$, -
 10 $C(O)OR^4$, $-C(O)O$ (alquil inferior), $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^4$, -
 $C(O)NH$ (alquil inferior), $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N$ (alquil
 inferior) $_2$, ciano, NH-acil ou $N(acil)_2$;

cada R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio, OH,
 OR^2 , alquil opcionalmente substituído (incluindo alquil
 15 inferior), CH_3 , CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$,
 CH_2OH , alquil halogenado (incluindo alquil inferior
 halogenado), CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 ,
 CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, alquenil opcionalmente substituído,
 haloalquenil, Br-vinil, alquinil opcionalmente substituído,
 20 haloalquinil, carbociclo opcionalmente substituído
 (preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros),
 heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um
 anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S
 e/ou N), heteroaril opcionalmente substituído
 25 (preferivelmente um anel heteroaromático de 3-7 membros
 tendo um ou mais O, S e/ou N), $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^4$, -
 $CH_2C(O)O$ (alquil inferior), $-CH_2C(O)SH$, $-CH_2C(O)SR^4$, -
 $CH_2C(O)S$ (alquil inferior), $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHR^4$, -
 $CH_2C(O)NH$ (alquil inferior), $-CH_2C(O)N(R^4)_2$, -
 30 $CH_2C(O)N$ (alquil inferior) $_2$, $-(CH_2)_mC(O)OH$, $-(CH_2)_mC(O)OR^4$, -

$(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil inferior})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{alquil inferior})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{SH}$,
5 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil inferior})$, $-\text{C}(\text{O})\text{SH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$,
 $\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{alquil inferior})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-\text{O}(\text{acil})$,
 $-\text{O}(\text{acil inferior})$, $-\text{O}(\text{R}^4)$, $-\text{O}(\text{alquil})$, $-\text{O}(\text{alquil inferior})$,
 $-\text{O}(\text{alquenil})$, $-\text{O}(\text{alquinil})$, $-\text{O}(\text{aralquil})$, $-\text{O}(\text{cicloalquil})$,
10 $-\text{S}(\text{acil})$, $-\text{S}(\text{acil inferior})$, $-\text{S}(\text{R}^4)$, $-\text{S}(\text{alquil inferior})$,
 $\text{S}(\text{alquenil})$, $-\text{S}(\text{alquinil})$, $-\text{S}(\text{aralquil})$, $-\text{S}(\text{cicloalquil})$,
 NO_2 , NH_2 , $\text{NH}(\text{alquil inferior})$, $-\text{NHR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NH}(\text{acil})$,
 $\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-\text{NH}(\text{alquenil})$, $-\text{NH}(\text{alquinil})$,
 $\text{NH}(\text{aralquil})$, $-\text{NH}(\text{cicloalquil})$, $-\text{N}(\text{acil})_2$, azido, ciano,
15 SCN , OCN , NCO ou halo (flúor, cloro, bromo, iodo);

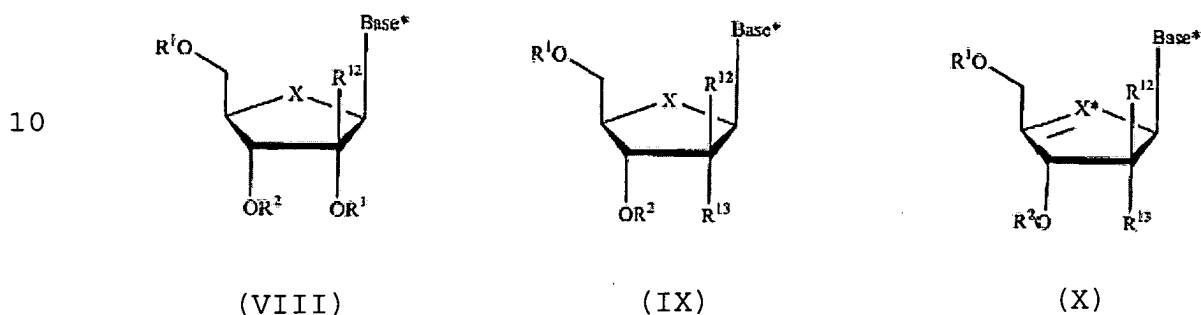
cada m é independentemente 0, 1 ou 2; e

alternativamente, R^6 e R^{10} , R^7 e R^9 , R^8 e R^7 ou R^9 e R^{11}
se unem para formar um composto ponte selecionado do grupo
que consiste em carbociclo opcionalmente substituído
20 (preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros) ou
heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um
anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S
e/ou N); ou

alternativamente, R^6 e R^7 ou R^9 e R^{10} se unem para
25 formar um composto espiro selecionado do grupo que consiste
em carbociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um
anel carbocíclico de 3-7 membros) ou heterociclo
opcionalmente substituído (preferivelmente um anel
heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N).

30 Em uma quinta modalidade principal, é fornecido um

composto de Fórmula (VIII), (IX) ou (X), ou um pró-
 medicamento ou sal farmacêuticamente aceitável, ou uma
 estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de
 um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com
 5 um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma
 quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula
 (VIII), (IX) ou (X):



ou um pró-medicamento ou sal farmacêuticamente
 15 aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou
 polimórfica deste, onde:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X , Y_3 , e X^* são como definidos
 acima;

Base* é uma base de purina ou pirimidina como aqui
 20 definida;

cada R^{12} é independentemente um alquil substituído
 (incluindo alquil inferior), CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 ,
 $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , alquil halogenado (incluindo alquil
 inferior halogenado), CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl ,
 25 CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, alquenil substituído,
 haloalquenil (mas não Br-vinil), alquinil substituído,
 haloalquinil, - $CH_2C(O)OH$, - $CH_2C(O)OR^4$, - $CH_2C(O)O$ (alquil
 inferior), - $CH_2C(O)NH_2$, - $CH_2C(O)NHR^4$, - $CH_2C(O)NH$ (alquil
 inferior), - $CH_2C(O)N(R^4)_2$, - $CH_2C(O)N$ (alquil inferior) $_2$, -
 30 $(CH_2)_mC(O)OH$, - $(CH_2)_mC(O)OR^4$, - $(CH_2)_mC(O)O$ (alquil inferior),

- (CH₂)_mC(O)NH₂, - (CH₂)_mC(O)NHR⁴, - (CH₂)_mC(O)NH(alquil inferior), - (CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, - (CH₂)_mC(O)N(alquil inferior)₂, -C(O)OH, -C(O)OR⁴, -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -C(O)NH(alquil inferior), -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(alquil inferior)₂;

5 cada R¹³ é independentemente alquil substituído (incluindo alquil inferior), CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, alquil halogenado (incluindo alquil inferior halogenado), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-etil, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, alquenil substituído, 10 haloalquenil (mas não Br-vinil), alquinil substituído, haloalquinil, carbociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros), heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S 15 e/ou N), heteroaril opcionalmente substituído (preferivelmente um anel heteroaromático de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N), - CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR⁴, - CH₂C(O)O(alquil inferior), - CH₂C(O)SH, -CH₂C(O)SR⁴, - CH₂C(O)S(alquil inferior), - CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHR⁴, - 20 CH₂C(O)NH (alquil inferior), - CH₂C(O)N(R⁴)₂, - CH₂C(O)N(alquil inferior)₂, - (CH₂)_mC(O)OH, - (CH₂)_mC(O)OR⁴, - (CH₂)_mC(O)O(alquil inferior), - (CH₂)_mC(O)SH, - (CH₂)_mC(O)SR⁴, - (CH₂)_mC(O)S(alquil inferior), - (CH₂)_mC(O)NH₂, - (CH₂)_mC(O)NHR⁴, - (CH₂)_mC(O)NH(alquil inferior), - 25 (CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, - (CH₂)_mC(O)N(alquil inferior)₂, -C(O)OH, - C(O)OR⁴, -C(O)SH, -C(O)SR⁴, -C(O)S(alquil inferior), - C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -C(O)NH(alquil inferior), -C(O)N(R⁴)₂, - C(O)N(alquil inferior)₂, -O(R⁴), -O(alquinil), - O(aralquil), -O(cicloalquil), -S(acil), -S(acil inferior), 30 -S(R⁴), -S(alquil inferior), -S(alquenil), -S(alquinil), -

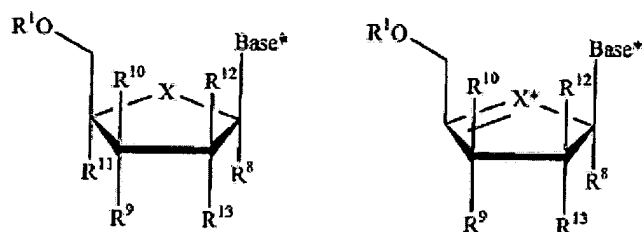
S(aralquil), -S(cicloalquil), -NHR⁴, -NR⁴R⁵, -NH(alquênil),
 -NH(alquênil), -NH(aralquil), -NH(cicloalquil), SCN, OCN,
 NCO ou flúor;

alternativamente, R¹² e R¹³ se unem para formar um
 5 composto espiro selecionado do grupo que consiste em
 carbociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um
 anel carbocíclico de 3-7 membros) ou heterociclo
 opcionalmente substituído (preferivelmente um anel
 heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N);
 10 e

cada m é independentemente 0, 1 ou 2.

Em uma sexta modalidade principal, é fornecido um
 composto de Fórmula (XI) ou (XII), ou um pró-medicação ou
 sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma
 15 estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de
 um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com
 um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma
 quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (XI)
 ou (XII):

20



25

(XI)

(XII)

ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente
 aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou
 polimórfica deste, onde:

alternativamente, Base*, é substituída por com Base
 30 nas Fórmulas (XI) e (XII); e

Base, Base*, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹², R¹³, Y, Y¹, Y², Y³, W*, W¹, W², W³, W⁴, X, X*, X¹, X², e X³ são como definidos acima;

onde, em uma modalidade, R⁸ na Fórmula (XI) é -OH ou -NH₂ somente quando X é carbono; e

onde;

cada R⁸ e R¹¹ é independentemente hidrogênio, um alquil opcionalmente substituído (incluindo alquil inferior), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, alquil halogenado (incluindo alquil inferior halogenado), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-etil, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, alquenil opcionalmente substituído, haloalquenil, Br-vinil, alquinil opcionalmente substituído, haloalquinil, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR⁴, -CH₂C(O)O(alquil inferior), -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHR⁴, -CH₂C(O)NH(alquil inferior), -CH₂C(O)N(R⁴)₂, -CH₂C(O)N(alquil inferior)₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)O(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)NH₂, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)NH(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -(CH₂)_mC(O)N(alquil inferior)₂, -C(O)OH, -C(O)OR⁴, -C(O)O(alquil inferior), -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -C(O)NH(alquil inferior), -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(alquil inferior)₂, ciano, NH-acil ou N(acil)₂;

cada R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogênio, OH, OR², alquil opcionalmente substituído (incluindo alquil inferior), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, alquil halogenado (incluindo alquil inferior halogenado), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-etil, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, alquenil opcionalmente substituído, haloalquenil, Br-vinil, alquinil opcionalmente substituído, haloalquinil, carbociclo opcionalmente substituído

(preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros), heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N), heteroaril opcionalmente substituído

5 (preferivelmente um anel heteroaromático de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N), -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR⁴, -CH₂C(O)O(alquil inferior), -CH₂C(O)SH, -CH₂C(O)SR⁴, -CH₂C(O)S(alquil inferior), -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHR⁴, -CH₂C(O)NH(alquil inferior), -CH₂C(O)N(R⁴)₂,

10 CH₂C(O)N(alquil inferior)₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)O(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)SH, -(CH₂)_mC(O)SR⁴, -(CH₂)_mC(O)S(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)NH₂,

(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)NH(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -(CH₂)_mC(O)N(alquil inferior)₂, -C(O)OH,

15 C(O)OR⁴, -C(O)O(alquil inferior), -C(O)SH, -C(O)SR⁴, -C(O)S(alquil inferior), -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -C(O)NH(alquil inferior), -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(alquil inferior)₂, -O(acil), -O(acil inferior), -O(R⁴), -O(alquil), -O(alquil inferior), -O(alquênil), -O(alquínil), -O(aralquil), -O(cicloalquil),

20 -S(acil), -S(acil inferior), -S(R⁴), -S(alquil inferior), -S(alquênil), -S(alquínil), -S(aralquil), -S(cicloalquil), NO₂, NH₂, -NH(alquil inferior), -NHR⁴, -NR⁴R⁵, -NH(acil), -N(alquil inferior)₂, -NH(alquênil), -NH(alquínil), -NH(aralquil), -NH(cicloalquil), -N(acil)₂, azido, ciano,

25 SCN, OCN, NCO ou halo (flúor, cloro, bromo, iodo);

cada m é independentemente 0, 1 ou 2; e

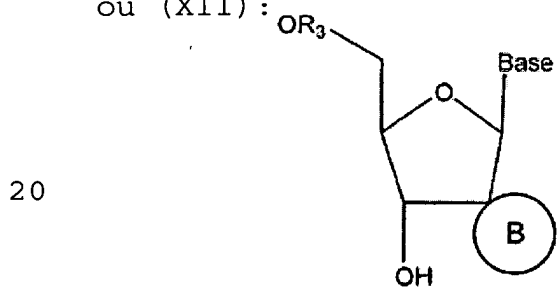
alternativamente, R⁸ e R¹³, R⁹ e R¹³, R⁹ e R¹¹ ou R¹⁰ e R¹² se unem para formar um composto ponte selecionado do grupo que consiste em carbociclo opcionalmente substituído

30 (preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros) ou

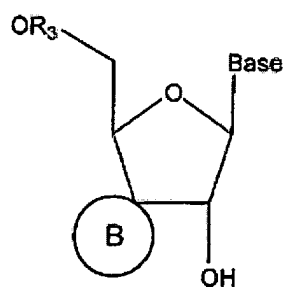
heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N); ou

alternativamente, R^{12} e R^{13} ou R^9 e R^{10} se unem para formar um composto espiro selecionado do grupo que consiste em carbociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros) ou heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N).

Em um aspecto particular da invenção, é fornecido um composto de Fórmula (XI) ou (XII), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (XI) ou (XII):



(XIII)



(XIV)

ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, onde:

R^3 é selecionado do grupo que consiste em H; mono-, di-, e tri-fosfato ou um pró-medicação de fosfato estabilizado; acil; um éster sulfonado; alquil sulfonil opcionalmente substituído; arilsulfonil opcionalmente

30

substituído; um lipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; e um grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R^3 é independentemente
 5 H, ou mono-, di- ou trifosfato;

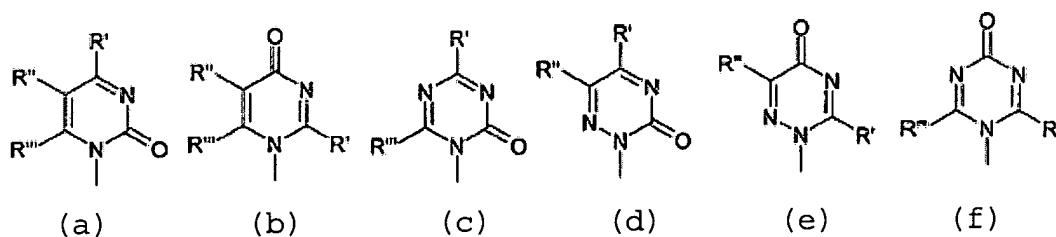
X'' é selecionado do grupo que consiste em uma ou mais O, S, SO, SO₂, N, NH, NR e CH₂ onde qualquer um dos mencionados anteriormente pode ser opcionalmente substituído e pode ser posicionado de forma variável a fim
 10 de formar um anel de 3-7 membros;

R é H, alquil ou acil; e

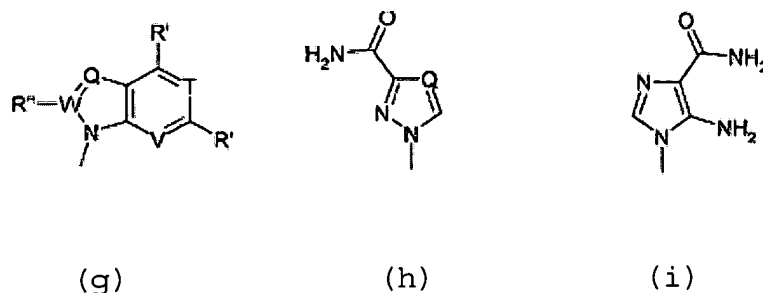
B indica um composto espiro selecionado do grupo que consiste em carbociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros) ou
 15 heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N);

A base é selecionada do grupo que consiste em:

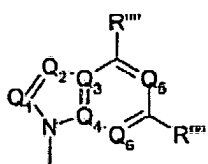
20



25



30 e



(j)

5 onde:

cada R', R'', R''' e R'''' é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, alquinil substituído ou não substituído, 10 cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquinil, O-aril, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH₂, NH-alquil, N-dialquil, NH-acil, N-aril, N-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-acil, S-aril, S-cicloalquil, S-aralquil, F, Cl, Br, I, CN, COOH, CONH₂, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON- 15 dialquil, OH, CF₃, CH₂OH, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCN, (CH₂)_mNO₂ e (CH₂)_mCONH₂;

m é 0 ou 1;

W é C-R'' ou N;

T e V independentemente são CH ou N;

20 Q é CH, -CCl, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C-CONH₂, ou N;

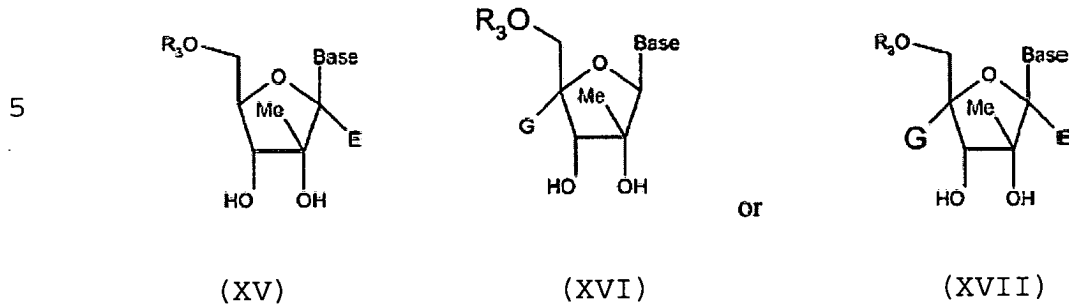
Q₁ e Q₂ independentemente são N ou C-R;

Q₃, Q₄, Q₅ e Q₆ independentemente são N ou CH; e

formas tautoméricas destes.

25 Em um segundo aspecto particular da invenção, é fornecido um composto de Fórmula (XV), (XVI) ou (XVII), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro 30 infectado com um *Flaviviridae* que compreende a

administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (XV), (XVI) ou (XVII):



ou seu sal ou pró-medicação farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, onde:

G e E independentemente são selecionados do grupo que consiste em CH_3 , CH_2OH , CH_2F , CH_2N_3 , CH_2CN , $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONR}^2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}$ e N-acil;

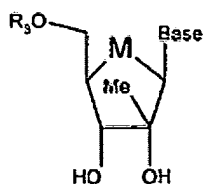
15 m é 0 ou 1;

R é H, alquil ou acil; e

R', R'', R''', R''''', e R³ e Base são como definidos para a Fórmula (XIII).

Alternativamente, para o composto de Fórmula (XVII), no máximo um de G e E pode ainda ser hidrogênio.

Em um terceiro aspecto particular da invenção, é fornecido um composto de Fórmula (XVIII) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (XVIII):



5 (XVIII)

ou seu sal ou pró-medicação farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, onde

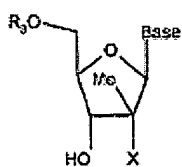
M é selecionado do grupo que consiste em S, SO, e SO₂;

10 e

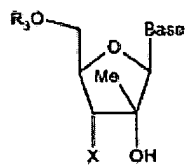
R', R'', R''', R''''', e R³ e Base são como definidos para a Fórmula (XIII).

Em um quarto aspecto particular da invenção, é fornecido um composto de Fórmula (XIX), (XX), (XXI) (XXII) ou (XXIII) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do

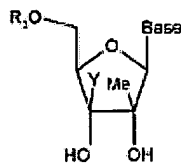
20 composto de Fórmula (XIX), (XX), (XXI) (XXII) ou (XXIII):



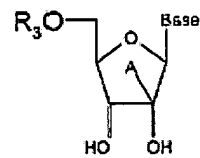
(XIX)



(XX)



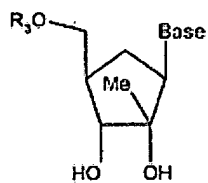
(XXI)



(XXII)

25

ou



(XIII)

30

ou seu sal ou pró-medicação farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste onde:

A é selecionado do grupo que consiste em alquil inferior opcionalmente substituído, cicloalquil, alquenil, alquinil, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONR}_2$, e $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}$;

Y é selecionado do grupo que consiste em H, alquil inferior opcionalmente substituído, cicloalquil, alquenil, alquinil, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONR}_2$, e $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}$;

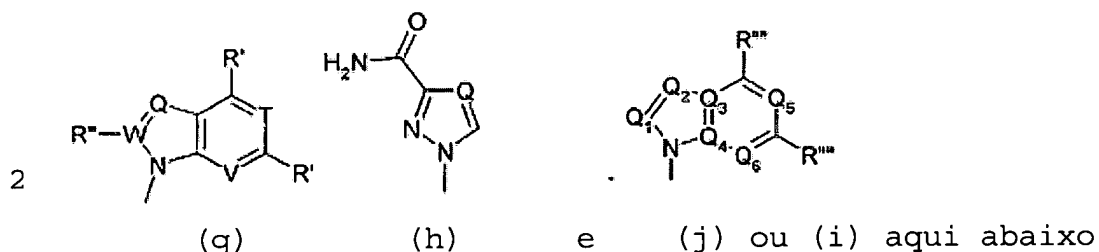
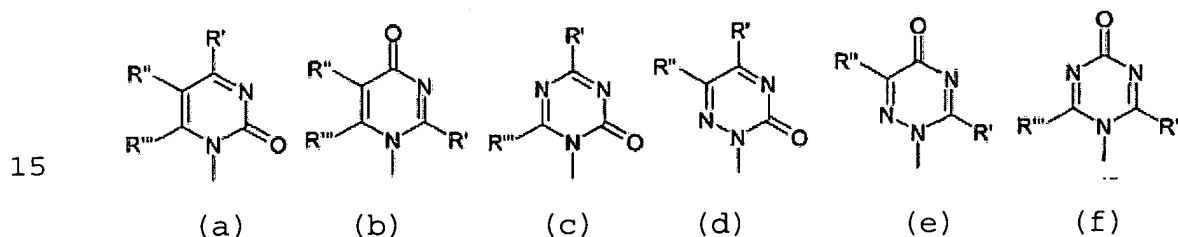
X é selecionado do grupo que consiste em -OH, alquil opcionalmente substituído, cicloalquil, alquenil, alquinil, -O-alquil, -O-alquenil, -O-alquinil, -O-aryl, -O-arylalquil, -O-cicloalquil-, O-acil, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN, OCN, NCO, NO_2 , NH_2 , N_3 , NH-acil, NH-alquil, N-dialquil, NH-alquenil, NH-alquinil, NH-aryl, NH-arylalquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-alquenil, S-alquinil, S-aryl, S-arylalquil, S-acil, S-cicloalquil, CO_2 -alquil, CONH-alquil, CON-dialquil, CONH-alquenil, CONH-alquinil, CONH-arylalquil, CONH-cicloalquil, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONR}^2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}$, um anel carbocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros, e um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo O, S e/ou N independentemente como um heteroátomo considerado isoladamente ou em combinação;

m é 0 ou 1;

R é H, alquil ou acil;

R³ é selecionado do grupo que consiste em H; mono-, di-, e tri-fosfato ou um pró-medicação de fosfato estabilizado; alquil substituído ou não substituído; acil; um éster sulfonado; alquil sulfonil opcionalmente substituído; arilsulfonil opcionalmente substituído; um lipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; e um grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R³ é independentemente H, ou mono-, di- ou trifosfato; e

Base é uma base não natural selecionada do grupo de:



onde:

cada R', R'', R''' e R'''' é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, alquinil substituído ou não substituído, cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquinil, O-aril, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH₂, NH-alquil, N-dialquil, NH-acil, N-aril, N-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-acil, S-aril, S-cicloalquil, S-aralquil, F,

25
30

Cl, Br, I, CN, COOH, CONH₂, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON-dialquil, OH, CF₃, CH₂OH, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCN, (CH₂)_mNO₂ e (CH₂)_mCONH₂;

m é 0 ou 1;

5 W é C-R'' ou N;

T e V independentemente são CH ou N;

Q é CH, -CCl, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C-CONH₂,

ou N;

Q₁ e Q₂ independentemente são N ou C-R''''; e

10 Q₃, Q₄, Q₅ e Q₆ independentemente são N ou CH;

desde que nas bases (g) e (i), R', R'''' não sejam H, OH, ou NH₂; e Q, T, V, Q₂, Q₅ e Q₆ não sejam N.

Em uma modalidade, o resíduo de aminoácido é da fórmula C(O)C(R¹¹)(R¹²)(NR¹³R¹⁴), onde:

15 R¹¹ é a cadeia lateral de um aminoácido e onde, como em prolina, R¹¹ possa opcionalmente estar anexada a R¹³ para formar uma estrutura em anel; ou alternativamente, R¹¹ é uma porção alquil, aril, heteroaril ou heterocíclica;

R¹² é hidrogênio, alquil (incluindo alquil inferior) 20 ou aril; e

R¹³ e R¹⁴ são independentemente hidrogênio, acil (incluindo um derivado de acil anexado a R¹¹) ou alquil (incluindo, sem limitação, metil, etil, propil, e ciclopropil).

25 Em outra modalidade preferida, pelo menos um de R² e R³ é um resíduo de aminoácido, e é preferivelmente L-valinil.

Os β-D- e β-L-nucleosídeos dessa invenção podem inibir atividade de polimerase de *Flaviviridae*. Os nucleosídeos 30 podem ser selecionados quanto à sua habilidade em inibir

atividade de polimerase *Flaviviridae in vitro* de acordo com os métodos de seleção aqui expostos mais particularmente. Pode-se prontamente determinar o espectro de atividade pela avaliação do composto nos ensaios aqui descritos ou com
5 outro ensaio confirmatório.

Em uma modalidade a eficácia do composto anti-*Flaviviridae* é medida de acordo com a concentração de composto necessária para reduzir o número de placas do vírus *in vitro*, de acordo com métodos aqui expostos mais
10 particularmente, em 50% (ou seja a EC_{50} do composto). Em modalidades preferidas o parente do composto do pró-medicação exibe uma EC_{50} de menos de 25, 15, 10, 5, ou 1 micromolar. Em modalidades preferidas o composto exibe uma EC_{50} de menos de 15 ou 10 micromolares, quando medida de
15 acordo com o ensaio de polimerase descrito em Ferrari e cols., *Jnl. of Vir.*, 73:1649-1654, 1999; Ishii e cols., *Hepatology*, 29:1227-1235, 1999; Lohmann e cols., *Jnl. of Bio. Chem.*, 274:10807-10815, 1999; ou Yamashita e cols., *Jnl. of Bio. Chem.*, 273:15479-15486, 1998.

20 Em outra modalidade, é fornecida uma terapia de combinação e/ou alternância. Na terapia de combinação, uma dosagem eficaz de dois ou mais agentes é administrada em conjunto, enquanto durante a terapia de alternância uma dosagem eficaz de cada agente é administrada serialmente.
25 As dosagens dependerão das taxas de absorção, inativação, e excreção do medicamento, além de outros fatores conhecidos por aqueles com habilidade na técnica. Deve-se observar que os valores de dosagem também irão variar com a severidade da condição a ser melhorada. Deve-se entender ainda que
30 para qualquer indivíduo em particular, regimes e

programações específicos de dosagem devem ser ajustados ao longo do tempo de acordo com a necessidade individual e com o julgamento profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração das composições.

5 A invenção fornece combinações de pelo menos dois dos pró-medicamentos aqui descritos. A invenção ainda fornece pelo menos um dos 2' e 3'-pró-medicamentos descritos em combinação ou alternância com um segundo nucleosídeo que exibe atividade contra um *Flaviviridae*, incluindo, sem
10 limitação, um medicamento parente de qualquer um dos pró-medicamentos aqui definidos, ou seja β -D-2',6-dimetil-citidina, β -D-2',6-dimetil-timidina, β -D-2',8-dimetil-adenosina, β -D-2',8-dimetil-guanosina, β -D-2',6-dimetil-5-fluorocitidina e/ou β -D-2',6-dimetil-uridina.
15 Alternativamente, os 2' ou 3'-pró-medicamentos podem ser administrados em combinação ou alternância com outro agente anti-*Flaviviridae* que exiba uma EC_{50} de menos de 10 ou 15 micromolares, ou seus pró-medicamentos ou sais farmacologicamente aceitáveis.

20 Exemplos não limitantes de agentes antivirais que podem ser usados em combinação com os compostos aqui revelados incluem: 1) um interferon e/ou uma ribavirina; (2) inibidores de NS3 protease baseados em substrato; (3) inibidores não baseados em substrato; (4) derivados de
25 tiazolidina; (5) tiazolidinas e benzanilidas; (6) uma fenan-trenoquinona; (7) inibidores de NS3; (8) inibidores de helicase de HCV; (9) inibidores de polimerase, incluindo inibidores de RNA polimerase dependentes de RNA; (10) oligodesoxinucleotídeos anti-senso; (11) inibidores da
30 tradução dependentes de IRES; (12) ribozimas resistentes a

nuclease; e (13) outros compostos que exibem atividade
contra um flaviviridae. A invenção ainda inclui a
administração do pró-medimento em combinação ou
alternância com um modulador imune ou outro modificador
5 farmacologicamente ativo da replicação viral, incluindo um
material biológico tal como uma proteína, peptídeo,
oligonucleotídeo, ou gamaglobulina, incluindo, sem
limitação, interferon, interleucina, ou oligonucleotídeos
anti-senso para genes que expressam ou regulam a replicação
10 de *Flaviviridae*.

A invenção ainda inclui a administração do pró-
medimento em combinação ou alternância com um modulador
imune ou outro modificador farmacologicamente ativo da
replicação viral, incluindo um material biológico tal como
15 uma proteína, peptídeo, oligonucleotídeo, ou gamaglobulina,
incluindo, sem limitação, interferon, interleucina, ou
oligonucleotídeos anti-senso para genes que expressam ou
regulam a replicação de *Flaviviridae*.

Em particular, a presente invenção fornece o seguinte:

20 (a) um composto de Fórmula (XIII) - (XXIII), ou seu
sal farmacologicamente aceitável ou pró-medimento deste;

(b) composições farmacêuticas que compreendem um
composto de Fórmula (XIII) - (XXIII), ou seu sal
farmacologicamente aceitável ou pró-medimento deste,
25 juntamente com um transportador ou diluente
farmacologicamente aceitável;

(c) composições farmacêuticas que compreendem um
composto de Fórmula (XIII) - (XXIII), ou seu sal
farmacologicamente aceitável ou pró-medimento deste, com
30 um ou mais outros agentes antivirais eficazes,

opcionalmente com um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável;

(d) composições farmacêuticas para o tratamento de uma infecção por *Flaviviridae* em um hospedeiro que compreendem
5 um composto de Fórmula (I) - (XXIII), ou seu sal farmacêuticamente aceitável ou pró-medicação deste, juntamente com um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável;

(e) composições farmacêuticas para o tratamento de uma
10 infecção por *Flaviviridae* em um hospedeiro que compreendem um composto de Fórmula (I) - (XXIII), ou seu sal ou pró-medicação farmacêuticamente aceitável desde, com um ou mais outros agentes antivirais eficazes, opcionalmente com um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável;

15 (f) métodos para o tratamento de uma infecção por *Flaviviridae* em um hospedeiro que compreendem um composto de Fórmula (I) - (XXIII), ou seu sal farmacêuticamente aceitável ou pró-medicação deste, opcionalmente com um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável;

20 (g) métodos para o tratamento de uma infecção por *Flaviviridae* em um hospedeiro que compreendem um composto de Fórmula (I) - (XXIII), ou seu sal farmacêuticamente aceitável ou pró-medicação deste, com uma ou mais outros agente antiviral eficazes, opcionalmente com um
25 transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável;

(h) usos para um composto de Fórmula (I) - (XXIII), ou seu sal farmacêuticamente aceitável ou pró-medicação deste, opcionalmente com um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável, para o tratamento de uma
30 infecção por *Flaviviridae* em um hospedeiro;

(i) usos para um composto de Fórmula (I) - (XXIII), ou seu sal farmacologicamente aceitável ou pró-medicação deste, com um ou mais outros agentes antivirais eficazes, opcionalmente com um transportador ou diluente farmacologicamente aceitável, para o tratamento de uma infecção por *Flaviviridae* em um hospedeiro;

(j) usos para um composto de Fórmula (I) - (XXIII), ou seu sal farmacologicamente aceitável ou pró-medicação deste, opcionalmente com um transportador ou diluente farmacologicamente aceitável, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção por *Flaviviridae* em um hospedeiro; e

(k) usos para um composto de Fórmula (I) - (XXIII), ou seu sal farmacologicamente aceitável ou pró-medicação deste, com um ou mais outros agentes antivirais eficazes, opcionalmente com um transportador ou diluente farmacologicamente aceitável, na fabricação de um medicamento para o tratamento de uma infecção por *Flaviviridae* em um hospedeiro.

Em uma modalidade alternativa, o composto de nucleosídeo parente de qualquer um dos 2'- ou 3'-pró-medicações (ou seja, os nucleosídeos sem as porções 2'- ou 3'- passíveis de clivagem) é fornecido para o tratamento de uma infecção por *Flaviviridae* e, em particular, de uma infecção por hepatite C.

Breve Descrição Das Figuras

A Figura 1 fornece a estrutura de vários exemplos não limitantes de nucleosídeos da presente invenção, além de outros nucleosídeos conhecidos, em particular FIAU e ribavirina.

A Figura 2 fornece um exemplo não limitante das etapas envolvidas na esterificação do β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado para obter um 2'-pró-medicação. O mesmo procedimento geral pode ser usado para obter o 3'-pró-medicação protegendo seletivamente os grupos 2' e 5'-hidroxil ou protegendo os grupos 2', 3' e 5'-hidroxil e desprotegendo seletivamente o 3'-hidroxil.

A Figura 3 fornece um exemplo não limitante das etapas envolvidas na esterificação do β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado para obter um 3'-pró-medicação.

A Figura 4 fornece um exemplo não limitante das etapas envolvidas na esterificação do β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado para obter um 2',3'-pró-medicação.

15 Descrição Detalhada Da Invenção

A invenção como aqui discutida é um composto, um método e uma composição para o tratamento de uma infecção por *Flaviviridae* em humanos e em outros animais hospedeiros. O método inclui a administração de uma quantidade de tratamento anti-*Flaviviridae* eficaz de um 2' e/ou 3'-pró-medicação de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado como aqui descrito, ou um sal farmacologicamente aceitável, derivado ou pró-medicação deste, opcionalmente em um transportador farmacologicamente aceitável. Os compostos dessa invenção ou possuem atividade antiviral (ou seja, anti-HCV), ou são metabolizados até um composto que exibe essa atividade. O HCV é um membro da família *Flaviviridae*. O HCV foi colocado em um novo gênero monotípico, hepacivírus. Portanto, em uma modalidade, o *Flaviviridae* é HCV. Em uma modalidade alternativa, o

Flaviviridae é um flavivírus ou pestivírus.

Os 2' e/ou 3'-pró-medicamentos de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado são derivados acil de um álcool alfa secundário ou terciário para um carbono secundário ou terciário. Por causa do obstáculo estérico desses pró-medicamentos em relação aos 5'-pró-medicamentos, um derivado acil de um álcool primário, esses pró-medicamentos modulam de forma diferencial as propriedades biológicas da molécula *in vivo*. Foi descoberto que os 2' e/ou 3'-pró-medicamentos de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado podem fornecer um medicamento com meia-vida aumentada e perfil farmacocinético aprimorado.

O 2' ou 3'-pró-medicamento em uma modalidade preferida, é um grupo acil passível de clivagem, e mais particularmente, uma porção de aminoácido, preparada a partir de qualquer α , β , γ , ou δ aminoácido de ocorrência natural e sintético, incluindo, sem limitação, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptofano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina. Em uma modalidade preferida, o aminoácido está na configuração L. Alternativamente, o aminoácido pode ser um derivado de alanil, valinil, leucinil, isoleucinil, prolinil, fenilalaninil, triptofanoil, metioninil, glicinil, serinil, treoninil, cisteinil, tirosinil, asparaginil, glutaminil, aspartoil, glutaroil, lysinil, argininil, histidinil, β -alanil, β -valinil, β -leucinil, β -isoleucinil, β -prolinil, β -fenilalaninil, β -triptofanoil, β -metioninil, β -glicinil, β -serinil, β -treoninil, β -cisteinil, β -tirosinil, β -

asparaginil, β -glutaminil, β -aspartoil, β -glutaroil, β -
lysiniil, β -argininil ou β -histidinil. Em uma modalidade
particular, a porção é um éster de valina. Um composto
particularmente preferido é o 3'-valina éster de 2',6-
5 dimetil-ribo-citidina.

A biodisponibilidade oral de β -D ou β -L nucleosídeo
1', 2', 3' ou 4'-ramificado como a base neutra e como o sal
HCl é baixa em roedores e primatas não humanos. Foi
descoberto que há uma competição significativa de β -D ou β -
10 L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado com outros
nucleosídeos ou análogos de nucleosídeo pela absorção, ou
transporte, do trato gastrointestinal e competição de
outros nucleosídeos ou análogos de nucleosídeo pela
absorção com β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-
15 ramificado. A fim de melhorar a biodisponibilidade oral e
reduzir o potencial de interação medicamento-medicação,
foram obtidos 2' e 3'-pró-medicamentos de β -D ou β -L
nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado com
biodisponibilidade oral mais elevada do que a molécula
20 parente e um efeito reduzido na biodisponibilidade de
outros nucleosídeos ou análogos de nucleosídeo usados em
combinação.

O 2', 3', e/ou 5'-mono, di ou trivalina éster de um β -
D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado tem
25 biodisponibilidade oral mais elevada do que o β -D ou β -L
nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado parente e uma
interação reduzida com outros nucleosídeos ou análogos de
nucleosídeo quando usado em combinação, comparado ao β -D ou
 β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado.

30 O 2', 3', e/ou 5'-mono, di ou trivalina éster de um β -

D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado pode ser convertido ao β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado parente através de desesterificação na mucosa gastrointestinal, sangue ou fígado. O 2', 3', e/ou 5'-mono, di ou trivalina éster de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado pode ser transportado ativamente do lúmen do gastrointestinal após liberação oral para dentro da corrente sangüínea por uma função de um aminoácido transportador na mucosa do trato gastrointestinal. Isso é responsável pelo aumento na biodisponibilidade oral comparada ao β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado parente que é transportado primariamente por uma função de nucleosídeo transportador. Também há competição reduzida pela captação do 2', 3', e/ou 5'-mono, di ou trivalina éster de β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado com outros nucleosídeos ou análogos de nucleosídeo que são transportados pela função de nucleosídeo transportador e não pela função de aminoácido transportador. Uma vez que a desesterificação parcial do di ou trivalina éster de β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado ocorre antes da absorção completa, o mono ou divalina éster continua a ser absorvido usando a função do aminoácido transportador. Portanto, o resultado desejado de melhor absorção, ou biodisponibilidade, e competição reduzida com outros nucleosídeos ou análogos de nucleosídeo pela captação na corrente sangüínea pode ser mantido.

Em resumo, a presente invenção inclui as seguintes características:

(a) um 2' e/ou 3'-pró-medimento de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado, como aqui

descrito, e sais farmacêuticamente aceitáveis e composições deste;

(b) um 2' e/ou 3'-pró-medicação de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado como aqui descrito, e sais farmacêuticamente aceitáveis e composições deste para uso no tratamento e/ou profilaxia de uma infecção por *Flaviviridae*, especialmente em indivíduos diagnosticados como tendo uma infecção por *Flaviviridae* ou que estão em risco de se tornarem infectados por hepatite C;

(c) um 2' e/ou 3'-pró-medicação de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado, ou seus sais e composições farmacêuticamente aceitáveis como aqui descritos substancialmente na ausência dos enantiômeros opostos do nucleosídeo descrito, ou substancialmente isolado de outras entidades químicas;

(d) processos para a preparação de um 2' e/ou 3'-pró-medicação de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado, como descrito em mais detalhes abaixo;

(e) formulações farmacêuticas que compreendem um 2' e/ou 3'-pró-medicação de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, juntamente com um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável;

(f) formulações farmacêuticas que compreendem um 2' e/ou 3'-pró-medicação de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado ou um sal farmacêuticamente aceitável deste juntamente com um ou mais agentes anti-HCV eficazes, opcionalmente em um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável;

(g) formulações farmacêuticas que compreendem um 2'

e/ou 3'-pró-medicação de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado ou um sal farmacologicamente aceitável deste em conjunto com o parente de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado diferente, 5 opcionalmente em um transportador ou diluente farmacologicamente aceitável;

(h) um método para o tratamento e/ou profilaxia de um hospedeiro infectado com *Flaviviridae* que inclui a administração de uma quantidade eficaz de um 2' e/ou 3'-pró-medicação de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado, seu sal ou composição farmacologicamente aceitável; 10

(i) um método para o tratamento e/ou profilaxia de um hospedeiro infectado com *Flaviviridae* que inclui a administração de uma quantidade eficaz de um 2' e/ou 3'-pró-medicação de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado, seu sal ou composição farmacologicamente aceitável em combinação e/ou alternância com um ou mais agentes anti-HCV eficazes; 15

(j) um método para o tratamento e/ou profilaxia de um hospedeiro infectado com *Flaviviridae* que inclui a administração de uma quantidade eficaz de um 2' e/ou 3'-pró-medicação de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado, ou seu sal ou composição farmacologicamente aceitável com o parente de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado diferente; 20 25

(k) um método para o tratamento e/ou profilaxia de um hospedeiro infectado com *Flaviviridae* que inclui a administração de uma quantidade eficaz de um 2' e/ou 3'-pró-medicação de um β -D-2'-metil-citidina, ou seu sal ou 30

composição farmacologicamente aceitável deste;

(l) um método para o tratamento e/ou profilaxia de um hospedeiro infectado com *Flaviviridae* que inclui a administração de uma quantidade eficaz do 2'-valil ou acetil éster de β -D-2'-metil-citidina, ou seu sal ou composição farmacologicamente aceitável deste;

(m) uso de um 2' e/ou 3'-pró-medicamento de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado, e sais farmacologicamente aceitáveis e composições deste para o tratamento e/ou profilaxia de uma infecção por *Flaviviridae* em um hospedeiro;

(n) uso de um 2' e/ou 3'-pró-medicamento de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado, seu sal ou composição farmacologicamente aceitável em combinação e/ou alternância com um ou mais agentes anti-HCV eficazes para o tratamento e/ou profilaxia de uma infecção por *Flaviviridae* em um hospedeiro;

(o) uso de um 2' e/ou 3'-pró-medicamento de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado, ou seu sal ou composição farmacologicamente aceitável com o parente de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado diferente para o tratamento e/ou profilaxia de uma infecção por *Flaviviridae* em um hospedeiro;

(p) uso de um 2' e/ou 3'-pró-medicamento de um β -D-2'-metil-citidina, ou seu sal ou composição farmacologicamente aceitável deste para o tratamento e/ou profilaxia de uma infecção por *Flaviviridae* em um hospedeiro;

(q) uso do 3'-valil ou acetil éster de β -D-2'-metil-citidina, ou seu sal ou composição farmacologicamente aceitável deste para o tratamento e/ou profilaxia de uma

infecção por *Flaviviridae* em um hospedeiro;

(r) uso de um 2' e/ou 3'-pró-medicação de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado, e sais e composições farmacologicamente aceitáveis deste na
5 fabricação de um medicamento para tratamento e/ou profilaxia de uma infecção por *Flaviviridae*;

(s) uso de um 2' e/ou 3'-pró-medicação de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado, seu sal ou composição farmacologicamente aceitável em combinação e/ou
10 alternância com um ou mais agentes anti-HCV eficazes na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de uma infecção por *Flaviviridae* em um hospedeiro;

(t) uso de um 2' e/ou 3'-pró-medicação de um β -D ou
15 β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado, ou seu sal ou composição farmacologicamente aceitável com o parente de um β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado diferente na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de uma infecção por *Flaviviridae* em um
20 hospedeiro;

(u) uso de um 2' e/ou 3'-pró-medicação de um β -D-2'-metil-citidina, ou seu sal ou composição farmacologicamente aceitável deste na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de uma
25 infecção por *Flaviviridae* em um hospedeiro; e

(v) uso do 2'-valil ou acetil éster de β -D-2'-metil-citidina, ou seu sal ou composição farmacologicamente aceitável deste na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou profilaxia de uma infecção por *Flaviviridae*
30 em um hospedeiro.

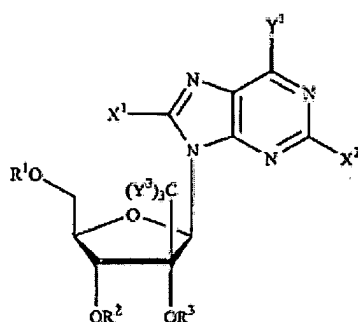
Flaviviridae incluídos dentro do escopo dessa invenção são discutidos de forma geral em *Fields Virology*, Editores: Fields, B. N., Knipe, D. M., e Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Filadélfia, PA, Capítulo 31, 1996. Em uma
5 modalidade particular da invenção, o *Flaviviridae* é HCV. Em uma modalidade alternativa da invenção, o *Flaviviridae* é um flavivírus ou pestivírus. Flavivírus específicos incluem, sem limitação: Absettarov, Alfuy, Apoi, Aroa, Bagaza, Banzi, Bouboui, Bussuquara, Cacipacore, Carey Island, Dakar
10 bat, Dengue 1, Dengue 2, Dengue 3, Dengue 4, Edge Hill, Entebbe bat, Gadgets Gully, Hanzalova, Hypr, Ilheus, meningoencefalite do peru de Israel, encefalite japonesa, Jugra, Jutiapa, Kadam, Karshi, Kedougou, Kokobera, Koutango, Kumlinge, Kunjin, doença da floresta de Kyasanur,
15 Langat, doença de Louping, Meaban, Modoc, leucoencefalite miotis de Montana , encefalite do vale de Murray, Naranjal, Negishi, Ntaya, febre hemorrágica de Omsk, Phnom-Penh bat, Powassan, Rio Bravo, Rocio, Fazenda Royal, encefalite da primavera-verão russa, Saboya, encefalite de St. Louis, Sal
20 Vieja, San Perlita, Saumarez Reef, Sepik, Sokuluk, Spondweni, Stratford, Tembusu, Tyuleniy, Uganda S, Usutu, Wesselsbron, West Nile, Yaounde, febre Amarela, e Zika.

Pestivírus incluídos dentro do escopo dessa invenção são discutidos de forma geral em *Fields Virology*, Editores:
25 Fields, B. N., Knipe, D. M., e Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Filadélfia, PA, Capítulo 33, 1996. Pestivírus específicos incluem, sem limitação: vírus da diarreia viral bovina ("BVDV"), vírus da febre suína clássica ("CSFV," também chamado vírus da cólera do porco),
30 e vírus da doença da fronteira ("BDV").

I. Compostos Ativos

Em uma primeira modalidade principal, é fornecido um composto de Fórmula (I), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (I):

10



15

(I)

ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste; onde:

R¹, R² e R³ são independentemente H, fosfato (incluindo mono-, di- ou trifosfato e um fosfato estabilizado); alquil de cadeia linear, ramificada ou cíclica (incluindo alquil inferior); acil (incluindo acil inferior); CO-alquil, CO-aril, CO-alcoxialquil, CO-ariloxialquil, aril CO-substituído, éster sulfonado incluindo alquil ou arilalquil sulfonil incluindo metanossulfonil e benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes como descrito na definição de aril aqui fornecida; alquilsulfonil, arilsulfonil, aralquilsulfonil, um lipídeo, incluindo um fosfolipídeo; um aminoácido; e resíduo de aminoácido, um carboidrato; um peptídeo;

colesterol; ou outro grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R^1 , R^2 e/ou R^3 é independentemente H ou fosfato (incluindo mono-, di- ou trifosfato); onde em
 5 uma modalidade R^2 e/ou R^3 não é fosfato (incluindo mono-, di- ou trifosfato ou um pró-medicação de fosfato estabilizado);

onde pelo menos um de R^2 e R^3 não é hidrogênio;

Y^1 é hidrogênio, bromo, cloro, flúor, iodo, CN, OH,
 10 OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH ou SR^4 ;

X^1 é um alquil opcionalmente substituído de cadeia linear, ramificada ou cíclica, CH_3 , CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, CH_2OH , alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente
 15 substituído, $COOH$, $COOR^4$, COO -alquil, COO -aril, CO -Oalcoxialquil, $CONH_2$, $CONHR^4$, $CON(R^4)_2$, cloro, bromo, flúor, iodo, CN, N_3 , OH, OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH ou SR^5 ;

X^2 é H, alquil opcionalmente substituído de cadeia linear, ramificada ou cíclica, CH_3 , CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil,
 20 CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, CH_2OH , alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, $COOH$, $COOR^4$, COO -alquil, COO -aril, CO -Oalcoxialquil, $CONH_2$, $CONHR^4$, $CON(R^4)_2$, cloro, bromo, flúor, iodo, CN, N_3 , OH, OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH ou SR^5 ; e

25 onde cada Y^3 é independentemente H, F, Cl, Br ou I;

cada R^4 e R^5 é independentemente hidrogênio, acil (incluindo acil inferior), alquil (incluindo, sem limitação, metil, etil, propil e ciclopropil), alquil inferior, alquenil, alquinil ou cicloalquil.

30 Em uma submodalidade preferida, é fornecido um

composto de Fórmula (I) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (I) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, onde:

R^1 é H ou fosfato (preferivelmente H);

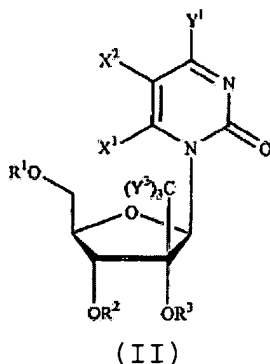
R^2 e R^3 são independentemente H, fosfato, acil ou um resíduo de aminoácido, onde pelo menos um de R^2 e R^3 é acil ou um resíduo de aminoácido;

X^1 é CH_3 , CF_3 ou CH_2CH_3 ;

X^2 é H ou NH_2 ; e

Y é hidrogênio, bromo, cloro, flúor, iodo, NH_2 ou OH.

Em uma segunda modalidade principal, é fornecido um composto de Fórmula (II) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (II):



ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou

polimórfica deste, onde:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 , Y^3 , X^1 e X^2 são como definidos acima.

Em uma submodalidade preferida, é fornecido um
5 composto de Fórmula (II), ou um pró-medicação ou sal
farmaceuticamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica,
tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o
tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae*
que compreende a administração de uma quantidade eficaz de
10 tratamento do composto de Fórmula (II) ou um pró-
medicação ou sal farmaceuticamente aceitável, ou uma
forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste,
onde:

R^1 é H ou fosfato (preferivelmente H);

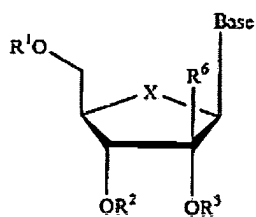
15 R^2 e R^3 são independentemente H, fosfato, acil ou um
resíduo de aminoácido, onde pelo menos um de R^2 e R^3 é acil
ou um resíduo de aminoácido;

X^1 é CH_3 , CF_3 ou CH_2CH_3 ;

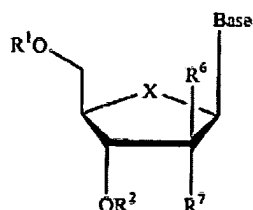
X^2 é H, F, Cl, Br, I ou CH_3 ; e

20 Y é hidrogênio, bromo, cloro, flúor, iodo, NH_2 ou OH.

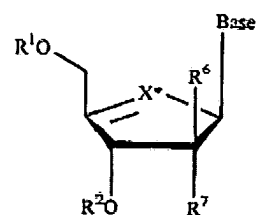
Em uma terceira modalidade principal, é fornecido um
composto de Fórmula (III), (IV) ou (V) ou um pró-
medicação ou sal farmaceuticamente aceitável, ou uma
forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste,
25 além de um método para o tratamento de um hospedeiro
infectado com um *Flaviviridae* que compreende a
administração de uma quantidade eficaz de tratamento do
composto de Fórmula (III), (IV), ou (V):



5 (III)



(IV)

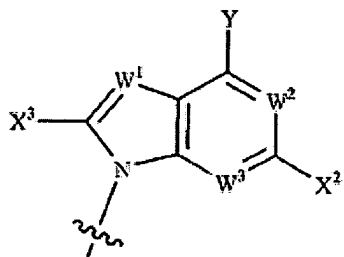


(V)

ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, onde :

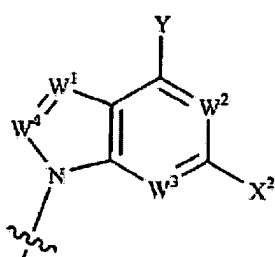
R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Y, Y¹ e X² são como definidos acima;

10 A base é selecionada do grupo que consiste em:

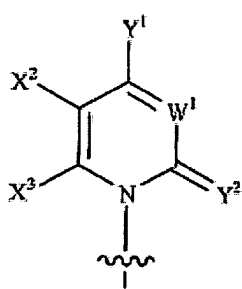


15

(A)

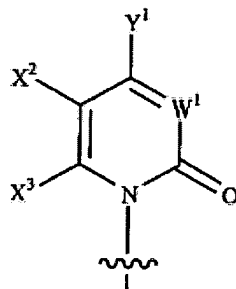


(B)

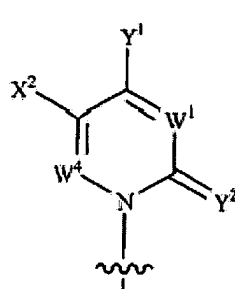


20

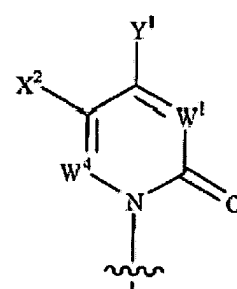
(C)



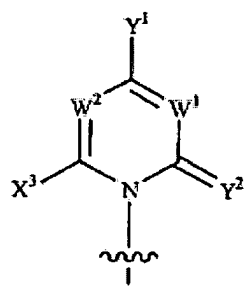
(D)



(E)

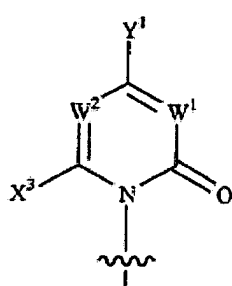


(F)



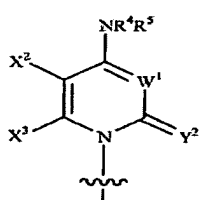
25

(G)

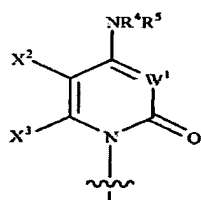


(H)

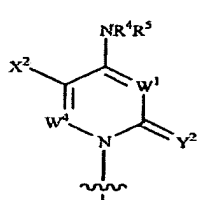
30



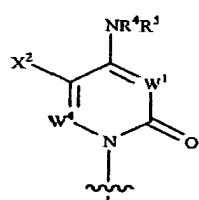
(I)



(J)

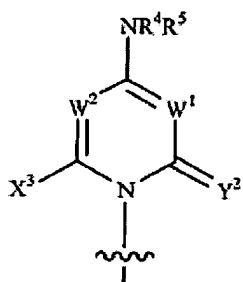


(K)

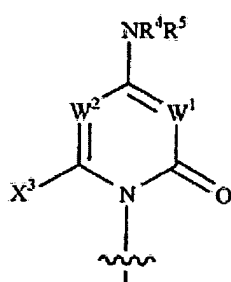


(L)

5

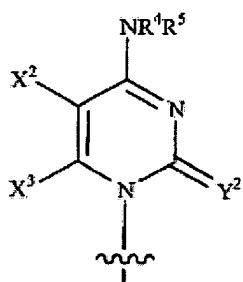


(M)

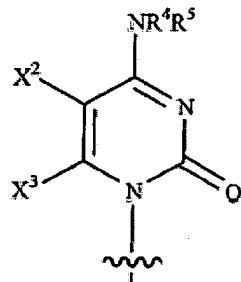


(N)

10

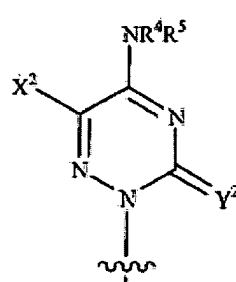


(O)

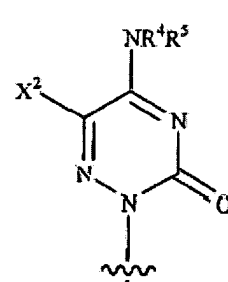


(P)

15

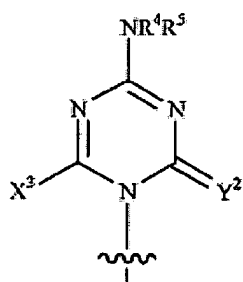


(Q)

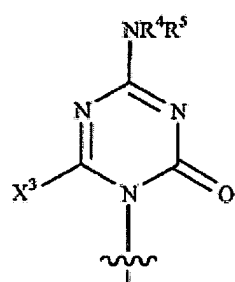


(R)

20

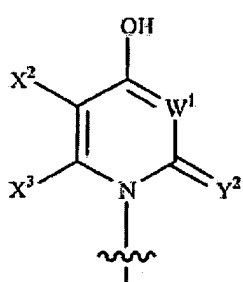


(S)

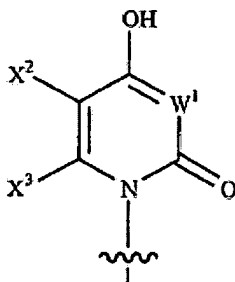


(T)

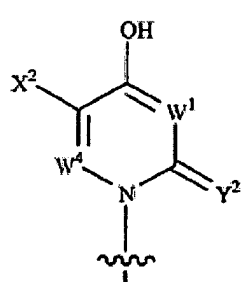
25



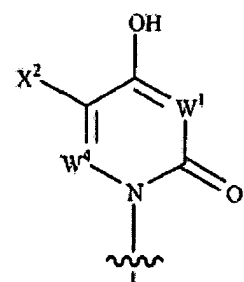
(U)



(V)

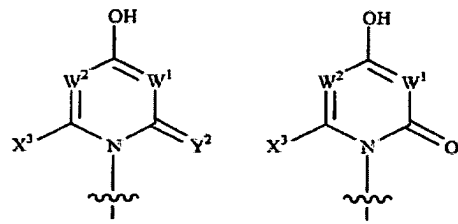


(W)



(X)

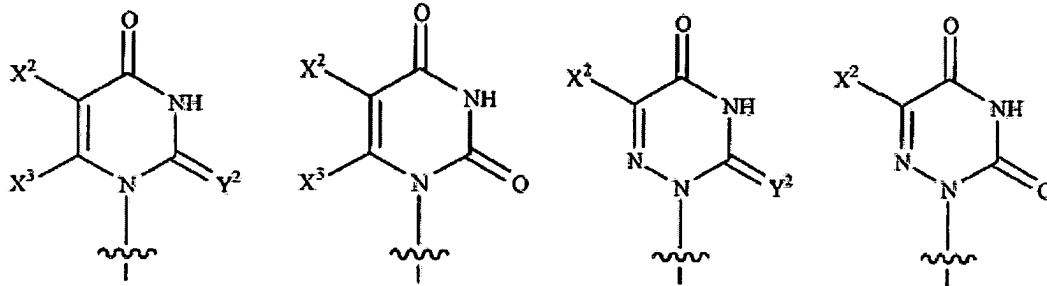
30



(Y)

(Z)

5



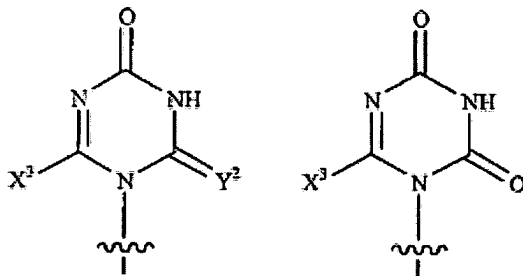
10

(AA)

(AB)

(AC)

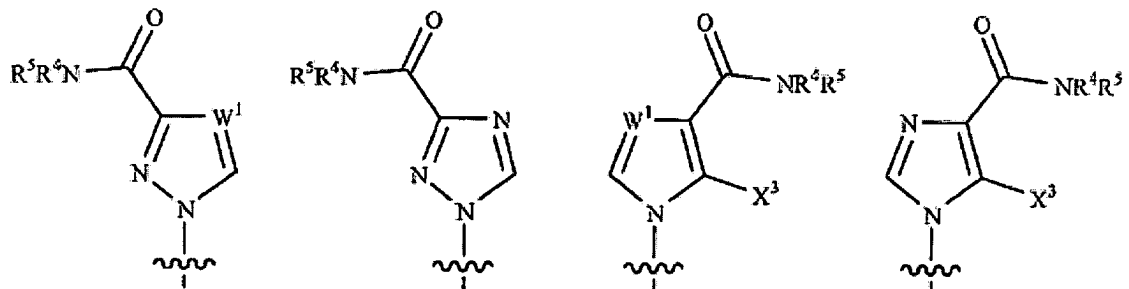
(AD)



15

(AE)

(AF)



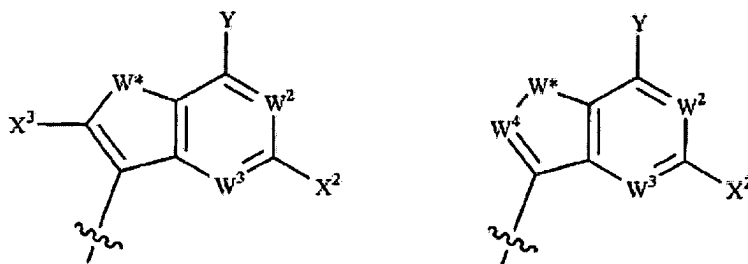
20

(AG)

(AH)

(AI)

(AJ)

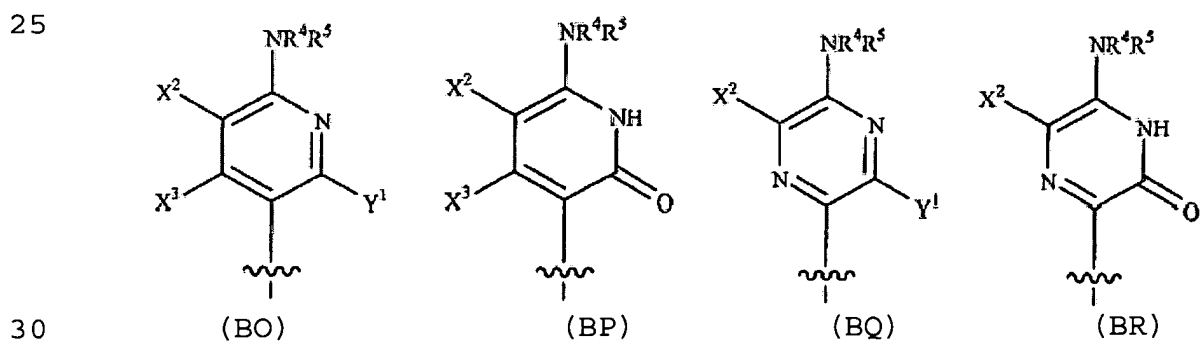
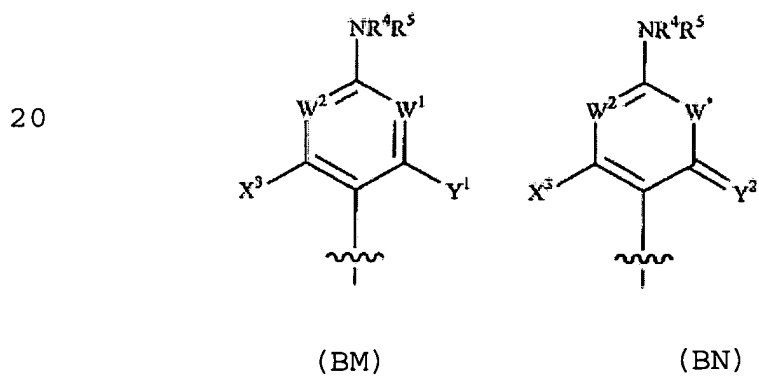
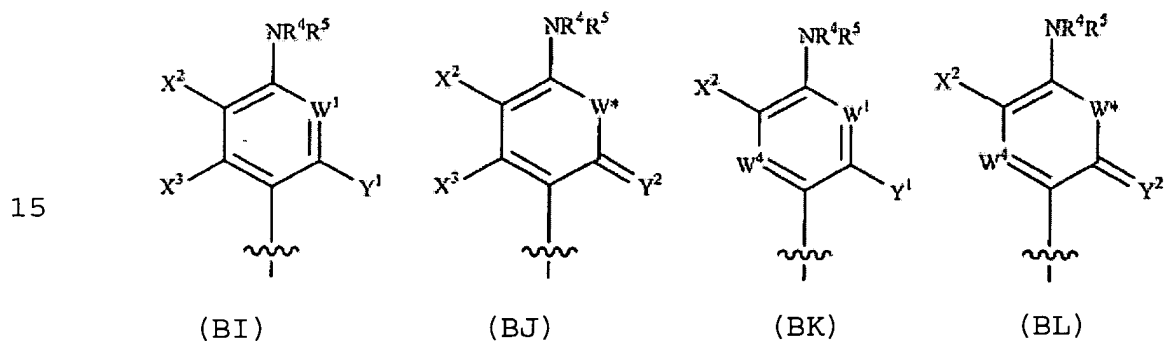
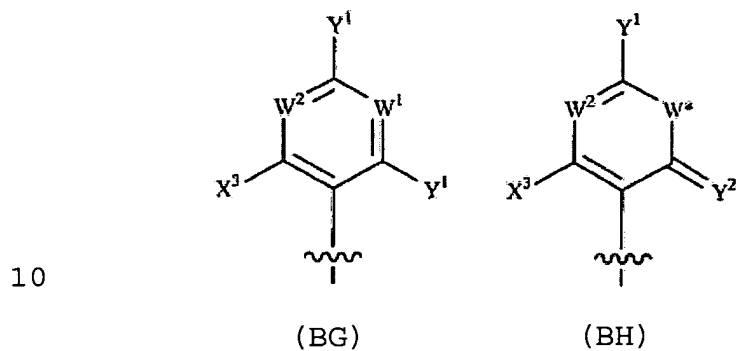
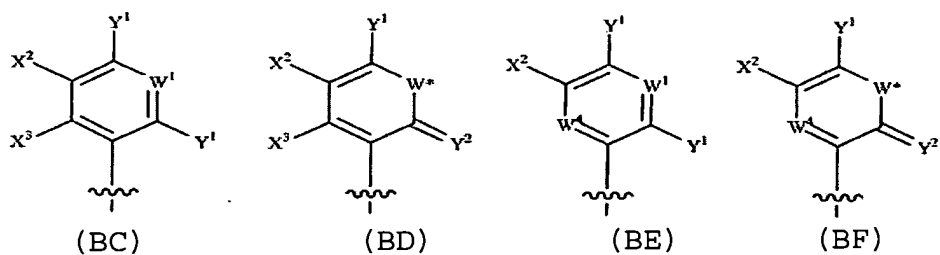


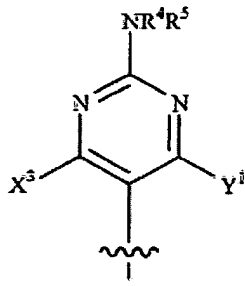
25

(BA)

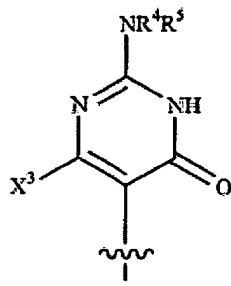
(BB)

30



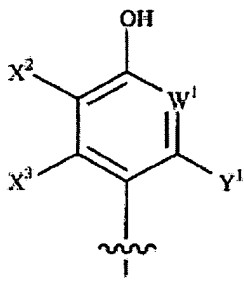


(BS)

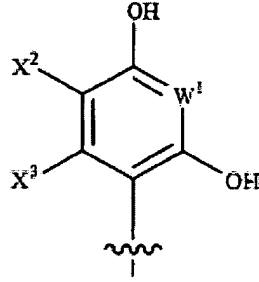


(BT)

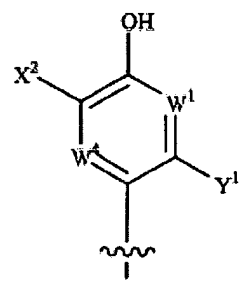
5



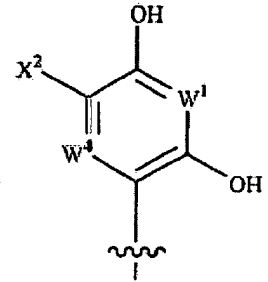
(BU)



(BV)

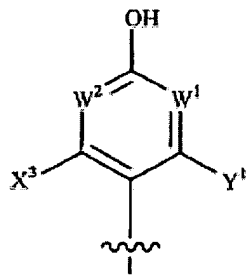


(BW)

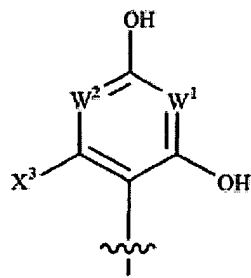


(BX)

10

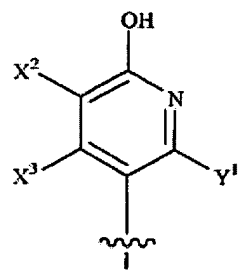


(BY)

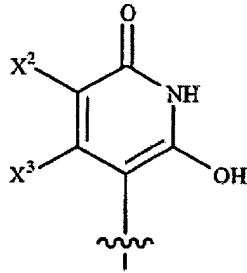


(BZ)

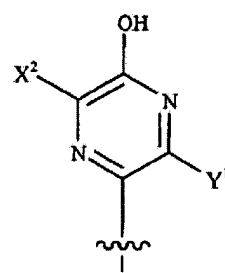
15



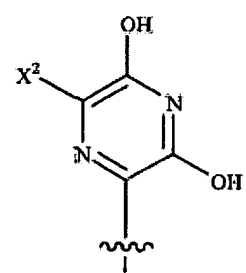
(BAA)



(BAB)

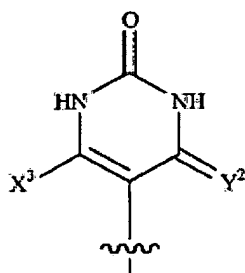


(BAC)

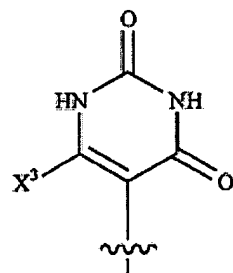


(BAD)

20



(BAE)



(BAF)

25

30

cada W^1 , W^2 , W^3 e W^4 é independentemente N, CH, CF, CI, CBr, CCl, CCN, CCH₃, CCF₃, CCH₂CH₃, CC(O)NH₂, CC(O)NHR⁴, CC(O)N(R⁴)₂, CC(O)OH, CC(O)OR⁴ ou CX³;

cada W^* é independentemente O, S, NH ou NR⁴;

5 onde para Base (B), W^4 não pode ser CH se W^1 , W^2 e W^3 são N;

onde para Base (E), (F), (K), (L), (W) e (X), W^4 não pode ser CH se W^1 for N;

10 X é O, S, SO₂, CH₂, CH₂OH, CHF, CF₂, C(Y³)₂, CHCN, C(CN)₂, CHR⁴ ou C(R⁴)₂;

X* é CH, CF, CY³ ou CR⁴;

cada X³ é independentemente um alquil opcionalmente substituído de cadeia linear, ramificada ou cíclica (incluindo alquil inferior), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂,
 15 CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, alquil halogenado (incluindo alquil inferior halogenado), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-etil, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, alquenil opcionalmente substituído, haloalquenil, Br-vinil, alquinil opcionalmente substituído, haloalquinil, N₃, CN, -C(O)OH, -C(O)OR⁴, -
 20 C(O)O(alquil inferior), -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -C(O)NH(alquil inferior), -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(alquil inferior)₂, OH, OR⁴, -O(acil), -O(acil inferior), -O(alquil), -O(alquil inferior), -O(alquenil), -O(alquinil), -O(aralquil), -O(cicloalquil), -S(acil), -S(acil inferior), -S(R⁴), -
 25 S(alquil inferior), -S(alquenil), -S(alquinil), -S(aralquil), -S(cicloalquil), cloro, bromo, flúor, iodo, NH₂, -NH(alquil inferior), -NHR⁴, -NR⁴R⁵, -NH(acil), -N(alquil inferior)₂, -NH(alquenil), -NH(alquinil), -NH(aralquil), -NH(cicloalquil), -N(acil)₂;

30 cada Y² é independentemente O, S, NH ou NR⁴;

cada Y^3 é independentemente H, F, Cl, Br ou I;

cada R^6 é independentemente um alquil opcionalmente substituído (incluindo alquil inferior), CH_3 , CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , alquil halogenado
 5 (incluindo alquil inferior halogenado), CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, alquenil opcionalmente substituído, haloalquenil, Br-vinil, alquinil opcionalmente substituído, haloalquinil, - $CH_2C(O)OH$, - $CH_2C(O)OR^4$, - $CH_2C(O)O$ (alquil inferior), - $CH_2C(O)NH_2$, -
 10 $CH_2C(O)NHR^4$, - $CH_2C(O)NH$ (alquil inferior), - $CH_2C(O)N(R^4)_2$, - $CH_2C(O)N$ (alquil inferior) $_2$, - $(CH_2)_mC(O)OH$, - $(CH_2)_mC(O)OR^4$, - $(CH_2)_mC(O)O$ (alquil inferior), - $(CH_2)_mC(O)NH_2$, - $(CH_2)_mC(O)NHR^4$, - $(CH_2)_mC(O)NH$ (alquil inferior), - $(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$, - $(CH_2)_mC(O)N$ (alquil inferior) $_2$, - $C(O)OH$, -
 15 $C(O)OR^4$, - $C(O)O$ (alquil inferior), - $C(O)NH_2$, - $C(O)NHR^4$, - $C(O)NH$ (alquil inferior), - $C(O)N(R^4)_2$, - $C(O)N$ (alquil inferior) $_2$ ou ciano;

cada R^7 é independentemente OH, OR^2 , alquil opcionalmente substituído (incluindo alquil inferior), CH_3 ,
 20 CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , alquil halogenado (incluindo alquil inferior halogenado), CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, alquenil opcionalmente substituído, haloalquenil, Br-vinil, alquinil opcionalmente substituído, haloalquinil,
 25 carbociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros), heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N), heteroaril opcionalmente substituído (preferivelmente um
 30 anel heteroaromático de 3-7 membros tendo um ou mais O, S

e/ou N), - $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, - $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, - $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil inferior})$, - $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{SH}$, - $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$, - $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{alquil inferior})$, - $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, - $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, - $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$, - $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, - $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, -
 5 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, - $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, - $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil inferior})$, - $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SH}$, - $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$, - $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{alquil inferior})$, - $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, - $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, - $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$, - $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, - $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, - $\text{C}(\text{O})\text{OH}$, - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, - $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil inferior})$, - $\text{C}(\text{O})\text{SH}$, -
 10 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$, - $\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{alquil inferior})$, - $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, - $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, - $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$, - $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, - $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, - $\text{O}(\text{acil})$, - $\text{O}(\text{acil inferior})$, - $\text{O}(\text{R}^4)$, - $\text{O}(\text{alquil})$, - $\text{O}(\text{alquil inferior})$, - $\text{O}(\text{alquênil})$, - $\text{O}(\text{alquênil})$, - $\text{O}(\text{aralquil})$, - $\text{O}(\text{cicloalquil})$, - $\text{S}(\text{acil})$, - $\text{S}(\text{acil inferior})$, -
 15 $\text{S}(\text{R}^4)$, - $\text{S}(\text{alquil inferior})$, - $\text{S}(\text{alquênil})$, - $\text{S}(\text{alquênil})$, - $\text{S}(\text{aralquil})$, - $\text{S}(\text{cicloalquil})$, NO_2 , NH_2 , - $\text{NH}(\text{alquil inferior})$, - NHR^4 , - NR^4R^5 , - $\text{NH}(\text{acil})$, - $\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, - $\text{NH}(\text{alquênil})$, - $\text{NH}(\text{alquênil})$, - $\text{NH}(\text{aralquil})$, - $\text{NH}(\text{cicloalquil})$, - $\text{N}(\text{acil})_2$, azido, ciano, SCN , OCN , NCO ou
 20 halo (flúor, cloro, bromo, iodo);

alternativamente, R^6 e R^7 se unem para formar um composto espiro selecionado do grupo que consiste em carbociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros) ou heterociclo
 25 opcionalmente substituído (preferivelmente um anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N);
 e

cada m é independentemente 0, 1 ou 2.

Em uma primeira submodalidade, é fornecido o composto
 30 de Fórmula (III), (IV) ou (V), ou um pró-medicação ou sal

farmaceuticamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, ou o método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (III), (IV), ou (V) ou um 5 pró-medicação ou sal farmaceuticamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, onde:

R^1 é H ou fosfato (preferivelmente H);

10 R^2 e R^3 são independentemente H, fosfato, acil ou um resíduo de aminoácido, onde pelo menos um de R^2 e R^3 é acil ou um resíduo de aminoácido;

w^4 é CX^3 ;

X^3 é CH_3 , CF_3 ou CH_2CH_3 ;

15 R^6 é alquil; e

X é O, S, SO_2 ou CH_2 .

Em uma segunda submodalidade, é fornecido o composto de Fórmula (III), (IV) ou (V), ou um pró-medicação ou sal farmaceuticamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, 20 tautomérica ou polimórfica deste, ou o método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (III), (IV) ou (V), ou um pró-medicação ou sal farmaceuticamente aceitável, ou uma 25 forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, onde:

R^1 é H ou fosfato (preferivelmente H);

R^2 e R^3 são independentemente H, fosfato, acil ou um resíduo de aminoácido, onde pelo menos um de R^2 e R^3 é um 30 resíduo de aminoácido;

w^4 é CX^3 ;

X^3 é CH_3 , CF_3 ou CH_2CH_3 ;

R^6 é alquil; e

X é O, S, SO_2 ou CH_2 .

5 Em uma terceira submodalidade, é fornecido o composto de Fórmula (III), (IV) ou (V), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, ou o método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae*
10 que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (III), (IV) ou (V), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, onde:

15 R^1 é H ou fosfato (preferivelmente H);

R^2 e R^3 são independentemente H, fosfato, acil ou um resíduo de aminoácido, onde pelo menos um de R^2 e R^3 é acil ou um resíduo de aminoácido;

w^4 é CX^3 ;

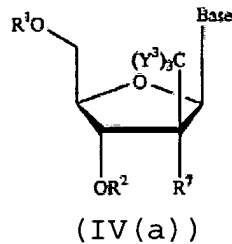
20 X^3 é CH_3 , CF_3 ou CH_2CH_3 ;

R^6 é alquil; e

X é O.

Em uma submodalidade ainda mais preferida, é fornecido o composto de Fórmula (IV(a)), ou um pró-medicação ou sal
25 farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além do método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (IV(a)):

30



5

ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, onde:

A Base é como aqui definida; opcionalmente substituída por uma amina ou ciclopropil (por exemplo, 2-amino, 2,6-diamino ou ciclopropil guanosina);

R^7 é halo (F, Cl, Br ou I), embora preferivelmente F;

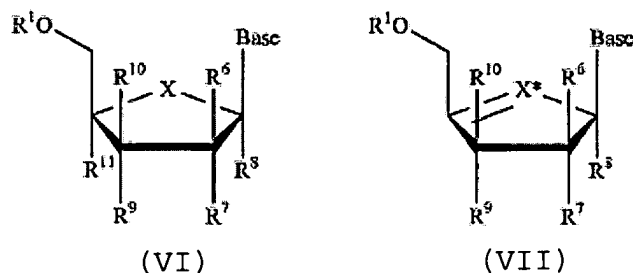
R^1 é H; fosfato (incluindo monofosfato, difosfato, trifosfato, ou um pró-medicação de fosfato estabilizado); acil (incluindo acil inferior); alquil (incluindo alquil inferior); éster sulfonado incluindo alquil ou arilalquil sulfonil incluindo metanossulfonil e benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes como descrito na definição de aril aqui fornecida; um lipídeo, incluindo um fosfolipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou outro grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R^1 ou R^2 é independentemente H ou fosfato. Em uma modalidade R^2 não é fosfato (incluindo monofosfato, difosfato, trifosfato, ou um pró-medicação de fosfato estabilizado); e

R^2 é fosfato (incluindo monofosfato, difosfato, trifosfato, ou um pró-medicação de fosfato estabilizado); acil (incluindo acil inferior); alquil (incluindo alquil

30

inferior); éster sulfonado incluindo alquil ou arilalquil sulfonil incluindo metanossulfonil e benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes como descrito na definição de aril aqui fornecida; um lipídeo, incluindo um fosfolipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou outro grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R¹ ou R² é independentemente H ou fosfato. Em uma modalidade R² não é fosfato (incluindo monofosfato, difosfato, trifosfato, ou um pró-medicação de fosfato estabilizado).

Em uma quarta modalidade principal, é fornecido um composto de Fórmula (VI) ou (VII) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (VI) ou (VII):



ou é fornecido um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, onde:

A Base, R, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Y, Y¹, Y², Y³, W*, W¹, W², W³, w⁴, X, X*, X¹, X² e X³ são como definidos acima;

onde, em uma modalidade, R^8 na Fórmula (VI) é -OH ou -NH₂ somente quando X é carbono; e

onde;

cada R^8 e R^{11} é independentemente hidrogênio, um alquil
 5 opcionalmente substituído (incluindo alquil inferior), CH₃,
 CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, alquil
 halogenado (incluindo alquil inferior halogenado), CF₃,
 C(Y³)₃, 2-Br-etil, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃,
 alquenil opcionalmente substituído, haloalquenil, Br-vinil,
 10 alquinil opcionalmente substituído, haloalquinil, -
 CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR⁴, -CH₂C(O)O(alquil inferior), -
 CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHR⁴, -CH₂C(O)NH (alquil inferior), -
 CH₂C(O)N(R⁴)₂, -CH₂C(O)N(alquil inferior)₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -
 (CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)O(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)NH₂,
 15 -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)NH(alquil inferior), -
 (CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -(CH₂)_mC(O)N(alquil inferior)₂, -C(O)OH, -
 C(O)OR⁴, -C(O)O(alquil inferior), -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -
 C(O)NH(alquil inferior), -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(alquil
 inferior)₂, ciano, NH-acil ou N(acil)₂;

20 cada R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio, OH,
 OR², alquil opcionalmente substituído (incluindo alquil
 inferior), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂,
 CH₂OH, alquil halogenado (incluindo alquil inferior
 halogenado), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-etil, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃,
 25 CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, alquenil opcionalmente substituído,
 haloalquenil, Br-vinil, alquinil opcionalmente substituído,
 haloalquinil, carbociclo opcionalmente substituído
 (preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros),
 heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um
 30 anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S

e/ou N), heteroaril opcionalmente substituído (preferivelmente um anel heteroaromático de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N), -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR⁴, -CH₂C(O)O(alquil inferior), -CH₂C(O)SH, -CH₂C(O)SR⁴, -CH₂C(O)S(alquil inferior), -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHR⁴, -CH₂C(O)NH(alquil inferior), -CH₂C(O)N(R⁴)₂, -CH₂C(O)N(alquil inferior)₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)O(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)SH, -(CH₂)_mC(O)SR⁴, -(CH₂)_mC(O)S(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)NH₂, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)NH(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -(CH₂)_mC(O)N(alquil inferior)₂, -C(O)OH, -C(O)OR⁴, -C(O)O(alquil inferior), -C(O)SH, -C(O)SR⁴, -C(O)S(alquil inferior), -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -C(O)NH(alquil inferior), -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(alquil inferior)₂, -O(acil), -O(acil inferior), -O(R⁴), -O(alquil), -O(alquil inferior), -O(alquenil), -O(alquinil), -O(aralquil), -O(cicloalquil), -S(acil), -S(acil inferior), -S(R⁴), -S(alquil inferior), -S(alquenil), -S(alquinil), -S(aralquil), -S(cicloalquil), NO₂, NH₂, -NH(alquil inferior), -NHR⁴, -NR⁴R⁵, -NH(acil), -N(alquil inferior)₂, -NH(alquenil), -NH(alquinil), -NH(aralquil), -NH(cicloalquil), N(acil)₂, azido, ciano, SCN, OCN, NCO ou halo (flúor, cloro, bromo, iodo);

cada m é independentemente 0, 1 ou 2; e

alternativamente, R⁶ e R¹⁰, R⁷ e R⁹, R⁸ e R⁷ ou R⁹ e R¹¹ se unem para formar um composto ponte seleccionado do grupo que consiste em carbociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros) ou heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N); ou

alternativamente, R^6 e R^7 ou R^9 e R^{10} se unem para formar um composto espiro selecionado do grupo que consiste em carbociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros) ou heterociclo 5 opcionalmente substituído (preferivelmente um anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N).

Em uma modalidade particularmente preferida, é fornecido um composto de Fórmula (VI), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma 10 forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento de composto de Fórmula (VI) ou um pró-medicação ou sal 15 farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, no qual:

- X é O, S, SO ou SO₂; e/ou
- cada R^6 é independentemente um alquil inferior 20 opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CO₂R⁴, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR⁴, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCON(R⁴)₂, ou (CH₂)_mCONHR⁴; e/ou
- cada R^7 é independentemente -OH, alquil inferior 25 opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, -O-alquil, -O-alquenil, -O-alquinil, -O-araquil, -O-cicloalquil-, 30 O-acil, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN, OCN, NCO, NO₂, NH₂,

N_3 , NH-acil, NH-alquil, N-dialquil, NH-alquenil, NH-
 alquinil, NH-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil,
 S-alquenil, S-alquinil, S-aralquil, S-acil, S-
 cicloalquil, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON-dialquil,
 5 CONH-alquenil, CONH-alquinil, CONH-aralquil, CONH-
 cicloalquil, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F,
 CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CO₂R⁴,
 (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR⁴, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCON(R⁴)₂,
 (CH₂)_mCONHR⁴, um anel carbocíclico opcionalmente
 10 substituído de 3-7 membros, e um anel heterocíclico
 opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo O, S
 e/ou N independentemente como um heteroátomo
 considerado isoladamente ou em combinação; e/ou

- cada R⁹ é independentemente hidrogênio, alquil
 15 inferior opcionalmente substituído, alquenil
 opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente
 substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, -
 OH, -O-alquil, -O-alquenil, -O-alquinil, -O-aralquil,
 -O-cicloalquil-, O-acil, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN,
 20 OCN, NCO, NO₂, NH₂, N₃, NH-acil, NH-alquil, N-dialquil,
 NH-alquenil, NH-alquinil, NH-aralquil, NH-cicloalquil,
 SH, S-alquil, S-alquenil, S-alquinil, S-aralquil, S-
 acil, S-cicloalquil, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON-
 dialquil, CONH-alquenil, CONH-alquinil, CONH-aralquil,
 25 CONH-cicloalquil, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂,
 CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CO₂R⁴,
 (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR⁴, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCON(R⁴)₂,
 (CH₂)_mCONHR⁴, um anel carbocíclico opcionalmente
 substituído de 3-7 membros, e um anel heterocíclico
 30 opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo O, S

e/ou N independentemente como um heteroátomo considerado isoladamente ou em combinação; e/ou

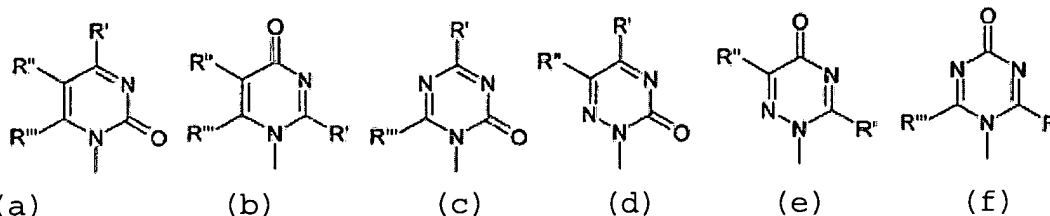
- cada R^{10} é independentemente hidrogênio, um alquil inferior opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , $CH_2CO_2R^4$, $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCOOR^4$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mCON(R^4)_2$, ou $(CH_2)_mCONHR^4$;

10 e/ou

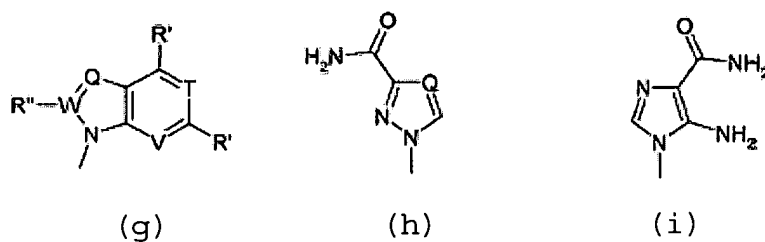
- cada R^8 e R^{11} é independentemente H, CH_3 , CH_2OH , CH_2F , CH_2N_3 , $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCOOR^4$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mCON(R^4)_2$, $(CH_2)_mCONHR^4$ e N-acil; e/ou

- cada m é independentemente 0 ou 1; e/ou

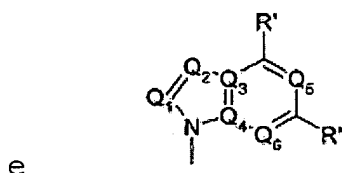
15 • A Base é seleccionada de uma das seguintes:



20



25



(j)

e onde:

30 cada R' , R'' , R''' e R'''' é seleccionado

independentemente do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, alquinil substituído ou não substituído, cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquinil, O-aril, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH₂, NH-alquil, N-dialquil, NH-acil, N-aril, N-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-acil, S-aril, S-cicloalquil, S-aralquil, F, Cl, Br, I, CN, COOH, CONH₂, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON-dialquil, OH, CF₃, CH₂OH, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCN, (CH₂)_mNO₂ e (CH₂)_mCONH₂;

W é C-R'' ou N;

T e V independentemente são CH ou N;

Q é CH, -CCl, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C-CONH₂, ou N;

Q₁ e Q₂ independentemente são N ou C-R;

onde R é H, alquil ou acil;

Q₃, Q₄, Q₅ e Q₆ independentemente são N ou CH; e formas tautoméricas destes.

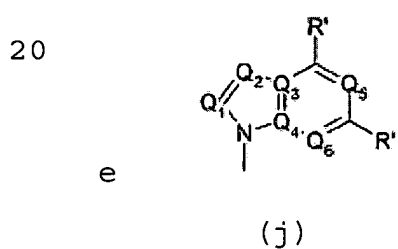
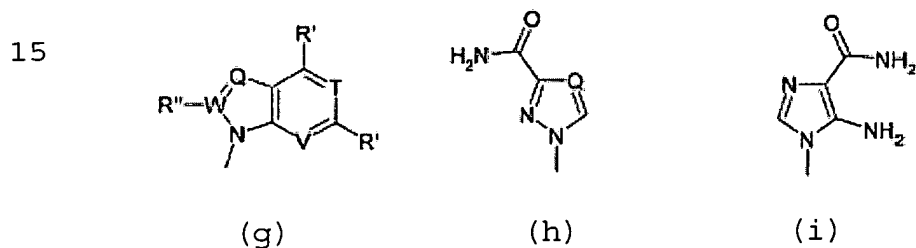
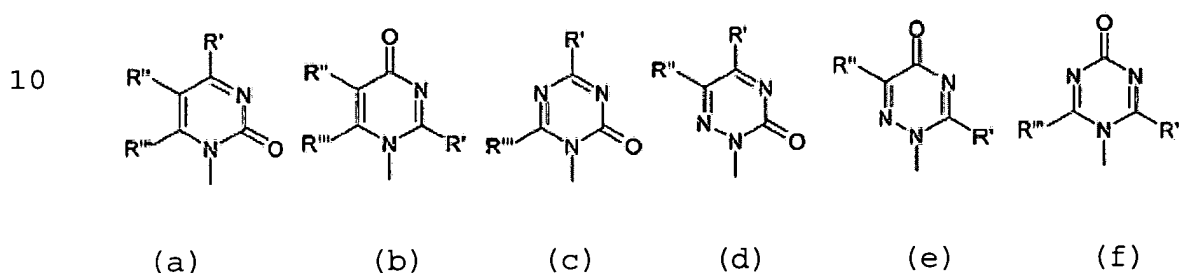
Em uma modalidade alternativa particularmente preferida, é fornecido um composto de Fórmula (VI), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, no qual:

- X é O, S, SO ou SO₂; e/ou
- R⁶ e R⁷ se juntam para formar um composto espiro

- selecionado do grupo que consiste em composto espiro carbocíclico ou heterocíclico de 3-7 membros opcionalmente substituído tendo um ou mais átomos de N, O e/ou S, os referidos heteroátomos
- 5 independentemente tomados isoladamente ou em combinação entre eles; e/ou
- cada R^9 é independentemente hidrogênio, alquil inferior opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, -OH, -O-alquil, -O-alquenil, -O-alquinil, -O-araquil, -O-cicloalquil-, O-acil, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN, OCN, NCO, NO₂, NH₂, N₃, NH-acil, NH-alquil, N-dialquil, NH-alquenil, NH-alquinil, NH-araquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-alquenil, S-alquinil, S-araquil, S-acil, S-cicloalquil, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON-dialquil, CONH-alquenil, CONH-alquinil, CONH-araquil, CONH-cicloalquil, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CO₂R⁴, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR⁴, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCON(R⁴)₂, (CH₂)_mCONHR⁴, um anel carbocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros, e um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo O, S e/ou N independentemente como um heteroátomo
- 10
- 15
- 20
- 25
- cada R^{10} é independentemente hidrogênio, um alquil inferior opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃,
- 30

CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^4$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CON}(\text{R}^4)_2$, ou $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}^4$;
 e/ou

- cada R^8 e R^{11} é independentemente H, CH_3 , CH_2OH , CH_2F ,
 5 CH_2N_3 , $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^4$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}^4$ e N-acil; e/ou
- cada m é independentemente 0 ou 1; e/ou
- A Base é selecionada de uma das seguintes:



e onde:

- 25 cada R' , R'' , R''' e R'''' é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, alquinil substituído ou não substituído, cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquinil,
 30 O-aril, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH_2 , NH-alquil,

N-dialquil, NH-acil, N-aril, N-aralquil, NH-cicloalquil,
 SH, S-alquil, S-acil, S-aril, S-cicloalquil, S-aralquil, F,
 Cl, Br, I, CN, COOH, CONH₂, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON-
 dialquil, OH, CF₃, CH₂OH, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mCOOH,
 5 (CH₂)_mCN, (CH₂)_mNO₂ e (CH₂)_mCONH₂;

W é C-R'' ou N;

T e V independentemente são CH ou N;

Q é CH, -CCl, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C-CONH₂,

ou N;

10 Q₁ e Q₂ independentemente são N ou C-R;

onde R é H, alquil ou acil;

Q₃, Q₄, Q₅ e Q₆ independentemente são N ou CH; e

formas tautoméricas destes.

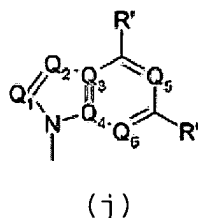
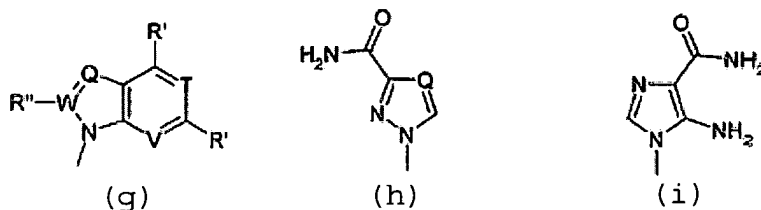
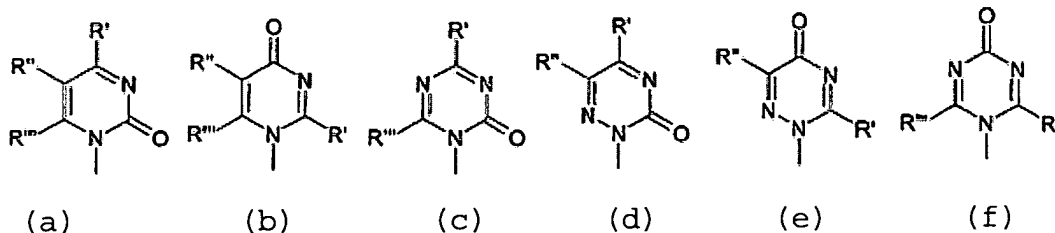
Em outra modalidade particularmente preferida, é
 15 fornecido um composto de Fórmula (VI), ou seu sal
 farmacologicamente aceitável ou pró-medicação deste, além
 de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado
 com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma
 quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (VI)
 20 ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável,
 ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica
 deste, no qual:

- X é O, S, SO ou SO₂; e/ou

- cada R⁶ é independentemente um alquil inferior
 25 opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente
 substituído, alquinil opcionalmente substituído,
 cicloalquil opcionalmente substituído, CH₂OH, CH₂NH₂,
 CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃,
 CF₃, CF₂CF₃, CH₂CO₂R⁴, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR⁴,
 30 (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCON(R⁴)₂, ou (CH₂)_mCONHR⁴; e/ou

- cada R^7 é independentemente -OH, alquil inferior
opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente
substituído, alquinil opcionalmente substituído,
cicloalquil opcionalmente substituído, -O-alquil, -O-
5 -alquenil, -O-alquinil, -O-aralquil, -O-cicloalquil-,
O-acil, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN, OCN, NCO, NO₂, NH₂,
N₃, NH-acil, NH-alquil, N-dialquil, NH-alquenil, NH-
alquinil, NH-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil,
S-alquenil, S-alquinil, S-aralquil, S-acil, S-
10 cicloalquil, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON-dialquil,
CONH-alquenil, CONH-alquinil, CONH-aralquil, CONH-
cicloalquil, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F,
CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CO₂R⁴,
(CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR⁴, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCON(R⁴)₂,
15 (CH₂)_mCONHR⁴, um anel carbocíclico opcionalmente
substituído de 3-7 membros, e um anel heterocíclico
opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo O, S
e/ou N independentemente como um heteroátomo
considerado isoladamente ou em combinação; e/ou
- R⁹ e R¹⁰ se juntam para formar um composto espiro
20 selecionado do grupo que consiste em composto espiro
carbocíclico ou heterocíclico de 3-7 membros
opcionalmente substituído tendo um ou mais átomos de
N, O e/ou S, os referidos heteroátomos
25 independentemente tomados isoladamente ou em
combinação entre eles; e/ou
- cada R⁸ e R¹¹ é independentemente H, CH₃, CH₂OH, CH₂F,
CH₂N₃, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR⁴, (CH₂)_mCONH₂,
(CH₂)_mCON(R⁴)₂, (CH₂)_mCONHR⁴ e N-acil; e/ou
- cada m é independentemente 0 ou 1; e/ou

- A Base é selecionada de uma das seguintes:



e onde:

- 15 cada R' , R'' , R''' e R'''' é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, alquinil substituído ou não substituído, cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquinil, 20 O-aril, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH_2 , NH-alquil, N-dialquil, NH-acil, N-aril, N-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-acil, S-aril, S-cicloalquil, S-aralquil, F, Cl, Br, I, CN, COOH, $CONH_2$, CO_2 -alquil, CONH-alquil, CON-dialquil, OH, CF_3 , CH_2OH , $(CH_2)_mOH$, $(CH_2)_mNH_2$, $(CH_2)_mCOOH$, 25 $(CH_2)_mCN$, $(CH_2)_mNO_2$ e $(CH_2)_mCONH_2$;

W é C- R'' ou N;

T e V independentemente são CH ou N;

Q é CH, -CCl, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C- $CONH_2$,

ou N;

- 30 Q_1 e Q_2 independentemente são N ou C-R;

onde R é H, alquil ou acil;

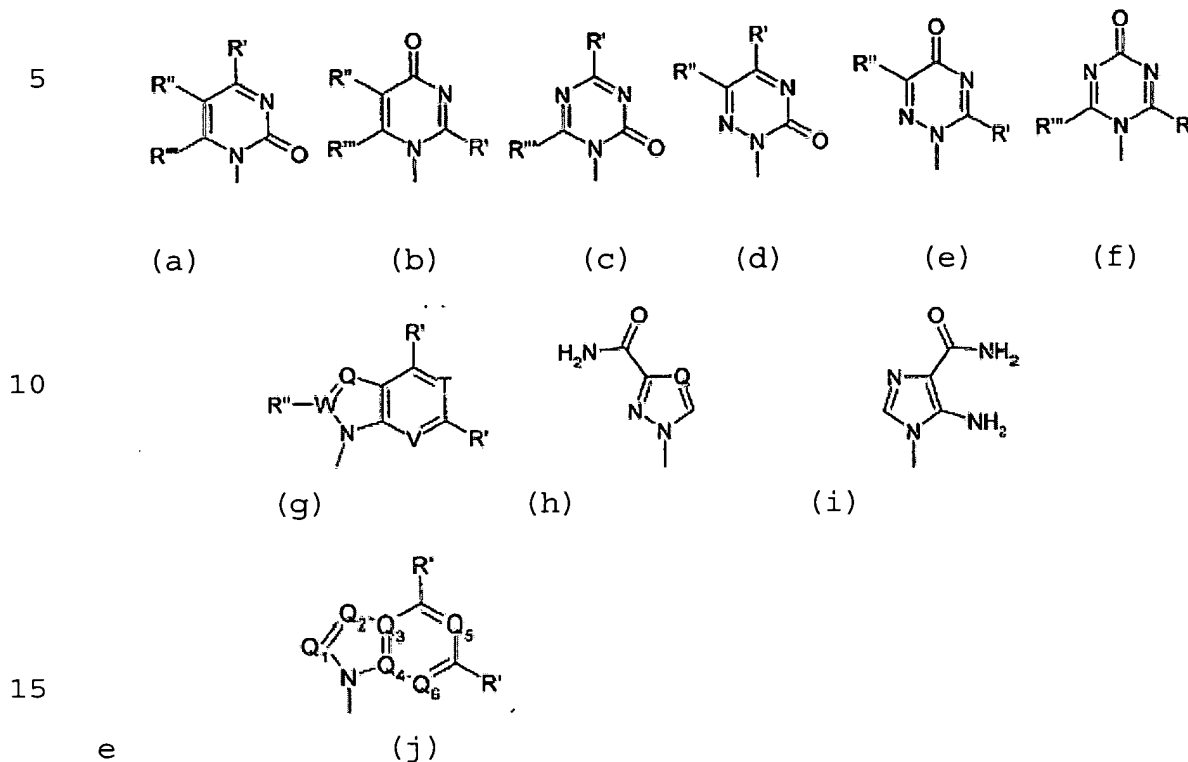
Q₃, Q₄, Q₅ e Q₆ independentemente são N ou CH; e formas tautoméricas destes.

Em outra modalidade particularmente preferida, é fornecido um composto de Fórmula (VI), ou um pró-medimento ou sal farmacêuticamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-medimento ou sal farmacêuticamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, no qual:

- X é O, S, SO ou SO₂; e/ou
- R⁶ e R⁷ se juntam para formar um composto espiro selecionado do grupo que consiste em composto espiro carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo um ou mais átomos de N, O e/ou S, os referidos heteroátomos independentemente tomados isoladamente ou em combinação entre eles; e/ou
- R⁹ e R¹⁰ se juntam para formar um composto espiro selecionado do grupo que consiste em composto espiro carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo um ou mais átomos de N, O e/ou S, os referidos heteroátomos independentemente tomados isoladamente ou em combinação entre eles; e/ou
- cada R⁸ e R¹¹ é independentemente H, CH₃, CH₂OH, CH₂F, CH₂N₃, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR⁴, (CH₂)_mCONH₂,

$(\text{CH}_2)_m\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}^4$ e N-acil; e/ou

- cada m é independentemente 0 ou 1; e/ou
- A Base é selecionada de uma das seguintes:



e onde:

cada R' , R'' , R''' e R'''' é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, alquinil substituído ou não substituído, cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquinil, O-aril, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH_2 , NH-alquil, N-dialquil, NH-acil, N-aril, N-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-acil, S-aril, S-cicloalquil, S-aralquil, F, Cl, Br, I, CN, COOH, CONH_2 , CO_2 -alquil, CONH-alquil, CON-dialquil, OH, CF_3 , CH_2OH , $(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$ e $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$;

W é C- R'' ou N;

30 T e V independentemente são CH ou N;

Q é CH, -CCl, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C-CONH₂,
ou N;

Q₁ e Q₂ independentemente são N ou C-R;

onde R é H, alquil ou acil;

5 Q₃, Q₄, Q₅ e Q₆ independentemente são N ou CH; e
formas tautoméricas destes.

Em uma modalidade particularmente preferida, é
fornecido um composto de Fórmula (VI), ou seu sal
farmaceuticamente aceitável ou pró-medicação deste, ou
10 uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica
deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro
infectado com um *Flaviviridae* que compreende a
administração de uma quantidade eficaz de tratamento do
composto de Fórmula (VI) ou um pró-medicação ou sal
15 farmaceuticamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica,
tautomérica ou polimórfica deste, no qual:

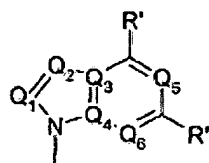
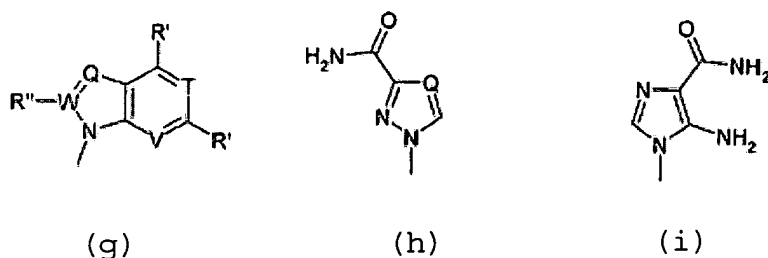
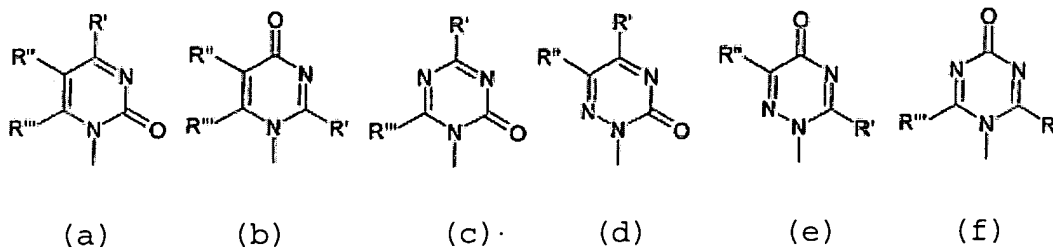
- X é CH₂, CH₂OH, CHF, CF₂, C(Y³)₂, CHCN, C(CN)₂, CHR⁴ ou
C(R⁴)₂; e/ou
- cada R⁶ é independentemente um alquil inferior
20 opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente
substituído, alquinil opcionalmente substituído,
cicloalquil opcionalmente substituído, CH₂OH, CH₂NH₂,
CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃,
CF₃, CF₂CF₃, CH₂CO₂R⁴, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR⁴,
25 (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCON(R⁴)₂, ou (CH₂)_mCONHR⁴; e/ou
- cada R⁷ é independentemente -OH, alquil inferior
opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente
substituído, alquinil opcionalmente substituído,
cicloalquil opcionalmente substituído, -O-alquil, -
30 O-alquenil, -O-alquinil, -O-aralquil, -O-cicloalquil-,

O-acil, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN, OCN, NCO, NO₂, NH₂, N₃, NH-acil, NH-alquil, N-dialquil, NH-alquenil, NH-alquinil, NH-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-alquenil, S-alquinil, S-aralquil, S-acil, S-cicloalquil, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON-dialquil, CONH-alquenil, CONH-alquinil, CONH-aralquil, CONH-cicloalquil, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CO₂R⁴, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR⁴, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCON(R⁴)₂, (CH₂)_mCONHR⁴, um anel carbocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros, e um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo O, S e/ou N independentemente como um heteroátomo considerado isoladamente ou em combinação; e/ou

• cada R⁹ é independentemente hidrogênio, alquil inferior opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, -OH, -O-alquil, -O-alquenil, -O-alquinil, -O-aralquil, -O-cicloalquil-, O-acil, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN, OCN, NCO, NO₂, NH₂, N₃, NH-acil, NH-alquil, N-dialquil, NH-alquenil, NH-alquinil, NH-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-alquenil, S-alquinil, S-aralquil, S-acil, S-cicloalquil, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON-dialquil, CONH-alquenil, CONH-alquinil, CONH-aralquil, CONH-cicloalquil, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CO₂R⁴, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR⁴, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCON(R⁴)₂, (CH₂)_mCONHR⁴, um anel carbocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros, e um anel heterocíclico

opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo O, S e/ou N independentemente como um heteroátomo considerado isoladamente ou em combinação; e/ou

- cada R^{10} é independentemente hidrogênio, um alquil inferior opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , $CH_2CO_2R^4$, $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCOOR^4$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mCON(R^4)_2$, ou $(CH_2)_mCONHR^4$; e/ou
- cada R^8 e R^{11} é independentemente H, CH_3 , CH_2OH , CH_2F , CH_2N_3 , $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCOOR^4$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mCON(R^4)_2$, $(CH_2)_mCONHR^4$ e N-acil; e/ou
- cada m é independentemente 0 ou 1; e/ou
- A Base é selecionada de uma das seguintes:



onde:

5 cada R', R'', R''' e R'''' é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, alquinil substituído ou não substituído, cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquinil, O-aril, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH₂, NH-alquil, N-dialquil, NH-acil, N-aril, N-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-acil, S-aril, S-cicloalquil, S-aralquil, F, 10 CI, Br, I, CN, COOH, CONH₂, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON-dialquil, OH, CF₃, CH₂OH, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCN, (CH₂)_mNO₂ e (CH₂)_mCONH₂;

W é C-R'' ou N;

T e V independentemente são CH ou N;

15 Q é CH, -CCl, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C-CONH₂, ou N;

Q₁ e Q₂ independentemente são N ou C-R;

Q₃, Q₄, Q₅ e Q₆ independentemente são N ou CH; e

formas tautoméricas destes.

20 Em uma modalidade alternativa particularmente preferida, é fornecido um composto de Fórmula (VI), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a 25 administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, no qual:

30 • X é CH₂, CH₂OH, CHF, CF₂, C(Y³)₂, CHCN, C(CN)₂, CHR⁴ ou

$C(R^4)_2$; e/ou

- 5

• R^6 e R^7 se juntam para formar um composto espiro selecionado do grupo que consiste em composto espiro carbocíclico ou heterocíclico de 3-7 membros opcionalmente substituído tendo um ou mais átomos de N, O e/ou S, os referidos heteroátomos independentemente tomados isoladamente ou em combinação entre eles; e/ou
- 10

• cada R^9 é independentemente hidrogênio, alquil inferior opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, -OH, -O-alquil, -O-alquenil, -O-alquinil, -O-aralquil, -O-cicloalquil-, O-acil, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN,

15

OCN, NCO, NO_2 , NH_2 , N_3 , NH-acil, NH-alquil, N-dialquil, NH-alquenil, NH-alquinil, NH-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-alquenil, S-alquinil, S-aralquil, S-acil, S-cicloalquil, CO_2 -alquil, CONH-alquil, CON-dialquil, CONH-alquenil, CONH-alquinil, CONH-aralquil,

20

CONH-cicloalquil, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , $CH_2CO_2R^4$, $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCOOR^4$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mCON(R^4)_2$, $(CH_2)_mCONHR^4$, um anel carbocíclico de 3-7 membros opcionalmente substituído, e um anel heterocíclico de

25

3-7 membros opcionalmente substituído tendo O, S e/ou N independentemente como um heteroátomo considerado isoladamente ou em combinação; e/ou
- 30

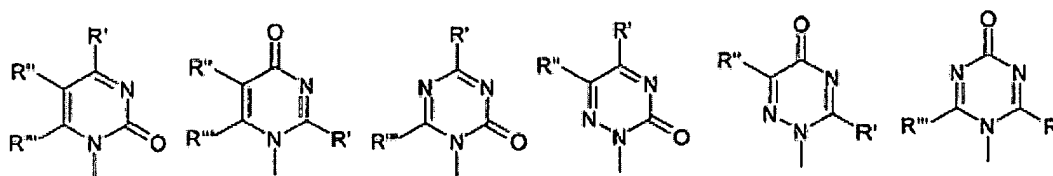
• cada R^{10} é independentemente hidrogênio, um alquil inferior opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente

substituído, cicloalquil opcionalmente substituído,
 CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2N_3 ,
 CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^4$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CON}(\text{R}^4)_2$, ou $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}^4$;
 5 e/ou

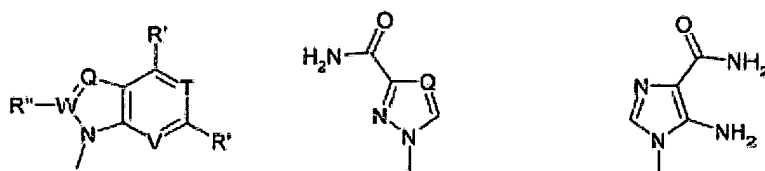
- cada R^8 e R^{11} é independentemente H, CH_3 , CH_2OH , CH_2F ,
 CH_2N_3 , $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^4$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}^4$ e N-acil; e/ou

- cada m é independentemente 0 ou 1; e/ou

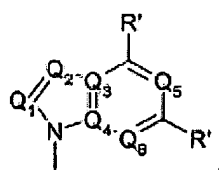
- 10 • A Base é selecionada de uma das seguintes:



- 15 (a) (b) (c) (d) (e) (f)



- 20 (g) (h) (i)



e

- 25 (j)

onde:

- cada R' , R'' , R''' e R'''' é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, alquinil substituído ou não substituído,
 30

cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquinil,
 O-aril, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH₂, NH-alquil,
 N-dialquil, NH-acil, N-aril, N-aralquil, NH-cicloalquil,
 SH, S-alquil, S-acil, S-aril, S-cicloalquil, S-aralquil, F,
 5 Cl, Br, I, CN, COOH, CONH₂, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON-
 dialquil, OH, CF₃, CH₂OH, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mCOOH,
 (CH₂)_mCN, (CH₂)_mNO₂ e (CH₂)_mCONH₂;

W é C-R'' ou N;

T e V independentemente são CH ou N;

10 Q é CH, -CCI, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C-CONH₂,
 ou N;

Q₁ e Q₂ independentemente são N ou C-R;

onde R é H, alquil ou acil;

Q₃, Q₄, Q₅ e Q₆ independentemente são N ou CH; e

15 formas tautoméricas destes.

Em outra modalidade particularmente preferida, é
 fornecido um composto de Fórmula (VI), ou um pró-
 medicamento ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma
 forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste,
 20 além de um método para o tratamento de um hospedeiro
 infectado com um *Flaviviridae* que compreende a
 administração de uma quantidade eficaz de tratamento do
 composto de Fórmula (VI) ou um pró-medicamento ou sal
 farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica,
 25 tautomérica ou polimórfica deste, no qual:

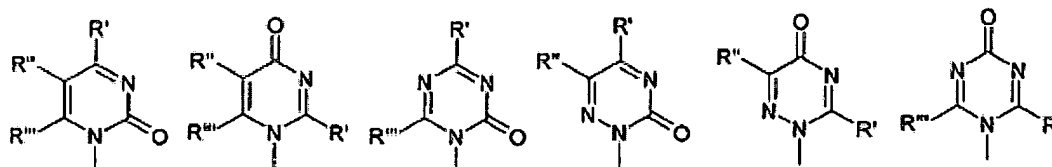
- X é CH₂, CH₂OH, CHF, CF₂, C(Y³)₂, CHCN, C(CN)₂, CHR⁴ ou
 C(R⁴)₂; e/ou

- cada R⁶ é independentemente um alquil inferior
 opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente
 30 substituído, alquinil opcionalmente substituído,

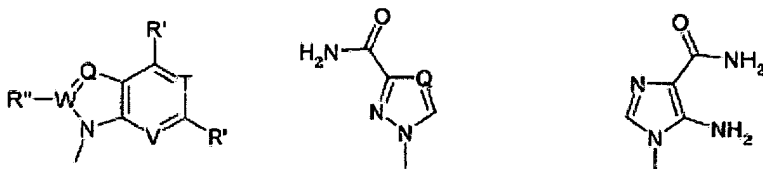
cicloalquil opcionalmente substituído, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^4$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CON}(\text{R}^4)_2$, ou $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}^4$; e/ou

- 5 • cada R^7 é independentemente -OH, alquil inferior opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, -O-alquil, -O-alquenil, -O-alquinil, -O-aralquil, -O-cicloalquil-,
- 10 O-acil, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN, OCN, NCO, NO_2 , NH_2 , N_3 , NH-acil, NH-alquil, N-dialquil, NH-alquenil, NH-alquinil, NH-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-alquenil, S-alquinil, S-aralquil, S-acil, S-cicloalquil, CO_2 -alquil, CONH-alquil, CON-dialquil,
- 15 CONH-alquenil, CONH-alquinil, CONH-aralquil, CONH-cicloalquil, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^4$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}^4$, um anel carbocíclico opcionalmente
- 20 substituído de 3-7 membros, e um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo O, S e/ou N independentemente como um heteroátomo considerado isoladamente ou em combinação; e/ou
- R^9 e R^{10} se juntam para formar um composto espiro
- 25 selecionado do grupo que consiste em composto espiro carbocíclico ou heterocíclico de 3-7 membros opcionalmente substituído tendo um ou mais átomos de N, O e/ou S, os referidos heteroátomos independentemente tomados isoladamente ou em
- 30 combinação entre eles; e/ou

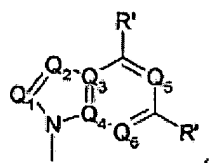
- cada R^8 e R^{11} é independentemente H, CH_3 , CH_2OH , CH_2F , CH_2N_3 , $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCOOR^4$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mCON(R^4)_2$, $(CH_2)_mCONHR^4$ e N-acil; e/ou
 - cada m é independentemente 0 ou 1; e/ou
- 5
- A Base é selecionada de uma das seguintes:



10 (a) (b) (c) (d) (e) (f)



15 (g) (h) (i)



e

20 (j)

onde:

cada R' , R'' , R''' e R'''' é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, alquinil substituído ou não substituído, cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquinil, O-aryl, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH_2 , NH-alquil, N-dialquil, NH-acil, N-aryl, N-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-acil, S-aryl, S-cicloalquil, S-aralquil, F, Cl, Br, I, CN, $COOH$, $CONH_2$, CO_2 -alquil, CONH-alquil, CON-

25

30

dialquil, OH, CF₃, CH₂OH, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCN, (CH₂)_mNO₂ e (CH₂)_mCONH₂;

W é C-R'' ou N;

T e V independentemente são CH ou N;

5 Q é CH, -CCI, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C-CONH₂,
ou N;

Q₁ e Q₂ independentemente são N ou C-R;

onde R é H, alquil ou acil;

Q₃, Q₄, Q₅ e Q₆ independentemente são N ou CH; e

10 formas tautoméricas destes.

Em outra modalidade particularmente preferida, é fornecido um composto de Fórmula (VI), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste,
15 além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica,
20 tautomérica ou polimórfica deste, no qual:

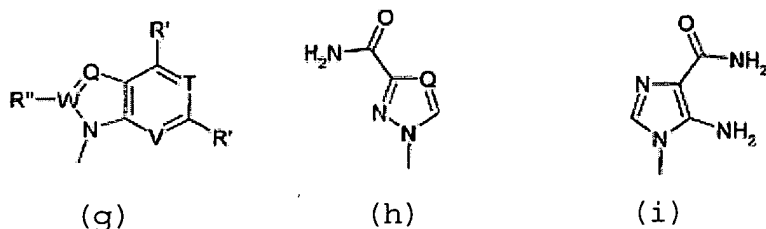
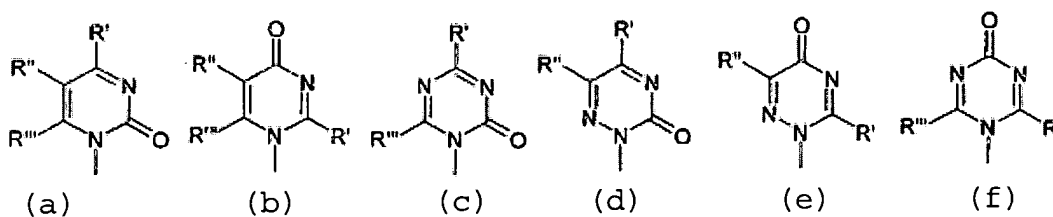
- X é CH₂, CH₂OH, CHF, CF₂, C(Y³)₂, CHCN, C(CN)₂, CHR⁴ ou C(R⁴)₂; e/ou

- R⁶ e R⁷ se juntam para formar um composto espiro selecionado do grupo que consiste em composto espiro carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo um ou mais átomos de N, O e/ou S, os referidos heteroátomos independentemente tomados isoladamente ou em combinação entre eles; e/ou

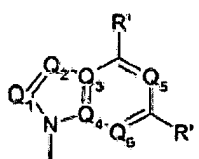
- R⁹ e R¹⁰ se juntam para formar um composto espiro

selecionado do grupo que consiste em composto espiro carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo um ou mais átomos de N, O e/ou S, os referidos heteroátomos independentemente tomados isoladamente ou em combinação entre eles; e/ou

- cada R^8 e R^{11} é independentemente H, CH_3 , CH_2OH , CH_2F , CH_2N_3 , $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCOOR^4$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mCON(R^4)_2$, $(CH_2)_mCONHR^4$ e N-acil; e/ou
- cada m é independentemente 0 ou 1; e/ou
- A Base é selecionada de uma das seguintes:



20



e (j)

onde:

- 25 cada R' , R'' , R''' e R'''' é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, alquinil substituído ou não substituído, cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquinil, 30 O-aril, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH_2 , NH-alquil,

N-dialquil, NH-acil, N-aril, N-aralquil, NH-cicloalquil,
 SH, S-alquil, S-acil, S-aril, S-cicloalquil, S-aralquil, F,
 Cl, Br, I, CN, COOH, CONH₂, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON-
 dialquil, OH, CF₃, CH₂OH, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mCOOH,
 5 (CH₂)_mCN, (CH₂)_mNO₂ e (CH₂)_mCONH₂;

W é C-R'' ou N;

T e V independentemente são CH ou N;

Q é CH, -CCI, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C-CONH₂,

ou N;

10 Q₁ e Q₂ independentemente são N ou C-R;

onde R é H, alquil ou acil;

Q₃, Q₄, Q₅ e Q₆ independentemente são N ou CH; e

formas tautoméricas destes.

Em uma modalidade particularmente preferida, é
 15 fornecido um composto de Fórmula (VII), ou seu sal
 farmacologicamente aceitável ou pró-medicação deste, ou
 uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica
 deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro
 infectado com um *Flaviviridae* que compreende a
 20 administração de uma quantidade eficaz de tratamento de
 composto de Fórmula (VII) ou um pró-medicação ou sal
 farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica,
 tautomérica ou polimórfica deste, no qual:

- X* é CH, CF, CY³ ou CR⁴; e/ou

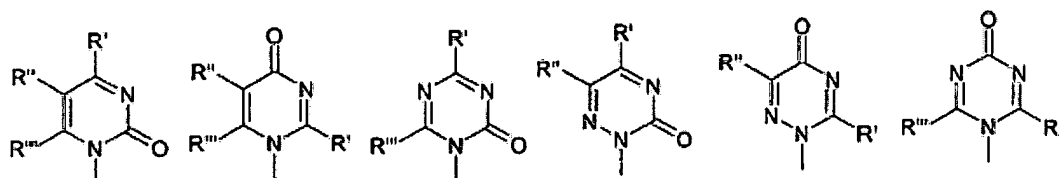
- cada R⁶ é independentemente um alquil inferior
 opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente
 substituído, alquinil opcionalmente substituído,
 cicloalquil opcionalmente substituído, CH₂OH, CH₂NH₂,
 CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃,
 30 CF₃, CF₂CF₃, CH₂CO₂R⁴, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR⁴,

$(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CON}(\text{R}^4)_2$, ou $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}^4$; e/ou

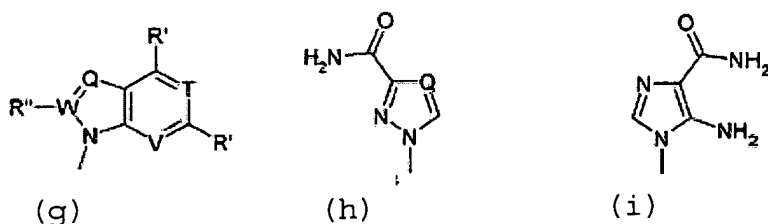
- cada R^7 é independentemente -OH, alquil inferior
 opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente
 substituído, alquinil opcionalmente substituído,
 5 cicloalquil opcionalmente substituído, -O-alquil, -
 O-alquenil, -O-alquinil, -O-aralquil, -O-cicloalquil-,
 O-acil, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN, OCN, NCO, NO_2 , NH_2 ,
 N_3 , NH-acil, NH-alquil, N-dialquil, NH-alquenil, NH-
 alquinil, NH-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil,
 10 S-alquenil, S-alquinil, S-aralquil, S-acil, S-
 cicloalquil, CO_2 -alquil, CONH-alquil, CON-dialquil,
 CONH-alquenil, CONH-alquinil, CONH-aralquil, CONH-
 cicloalquil, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2F ,
 CH_2Cl , CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$,
 15 $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^4$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CON}(\text{R}^4)_2$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}^4$, um anel carbocíclico opcionalmente
 substituído de 3-7 membros, e um anel heterocíclico
 opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo O, S
 e/ou N independentemente como um heteroátomo
 20 considerado isoladamente ou em combinação; e/ou
- cada R^9 é independentemente hidrogênio, alquil
 inferior opcionalmente substituído, alquenil
 opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente
 substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, -
 25 OH, -O-alquil, -O-alquenil, -O-alquinil, -O-aralquil,
 -O-cicloalquil-, O-acil, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN,
 OCN, NCO, NO_2 , NH_2 , N_3 , NH-acil, NH-alquil, N-dialquil,
 NH-alquenil, NH-alquinil, NH-aralquil, NH-cicloalquil,
 SH, S-alquil, S-alquenil, S-alquinil, S-aralquil, S-
 30 acil, S-cicloalquil, CO_2 -alquil, CONH-alquil, CON-

dialquil, CONH-alquênil, CONH-alquinil, CONH-aralquil, CONH-cicloalquil, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CO₂R⁴, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR⁴, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCON(R⁴)₂, (CH₂)_mCONHR⁴, um anel carbocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros, e um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo O, S e/ou N independentemente como um heteroátomo considerado isoladamente ou em combinação; e/ou

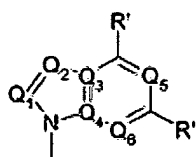
- 10 • cada R¹⁰ é independentemente hidrogênio, um alquil inferior opcionalmente substituído, alquênil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CO₂R⁴, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR⁴, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCON(R⁴)₂, ou (CH₂)_mCONHR⁴; e/ou
- 15 • cada R⁸ e R¹¹ é independentemente H, CH₃, CH₂OH, CH₂F, CH₂N₃, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR⁴, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCON(R⁴)₂, (CH₂)_mCONHR⁴ e N-acil; e/ou
- 20 • cada m é independentemente 0 ou 1; e/ou
- A Base é selecionada de uma das seguintes:



(a) (b) (c) (d) (e) (f)



(g) (h) (i)



e (j)

5 onde:

cada R', R'', R''' e R'''' é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, alquinil substituído ou não substituído, 10 cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquinil, O-aril, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH₂, NH-alquil, N-dialquil, NH-acil, N-aril, N-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-acil, S-aril, S-cicloalquil, S-aralquil, F, Cl, Br, I, CN, COOH, CONH₂, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON- 15 dialquil, OH, CF₃, CH₂OH, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCN, (CH₂)_mNO₂ e (CH₂)_mCONH₂;

W é C-R'' ou N;

T e V independentemente são CH ou N;

Q é CH, -CCl, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C-CONH₂, 20 ou N;

Q₁ e Q₂ independentemente são N ou C-R;

onde R é H, alquil ou acil;

Q₃, Q₄, Q₅ e Q₆ independentemente são N ou CH; e formas tautoméricas destes.

25 Em uma modalidade alternativa particularmente preferida, é fornecido um composto de Fórmula (VII), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro 30 infectado com um *Flaviviridae* que compreende a

administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (VII) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, no qual:

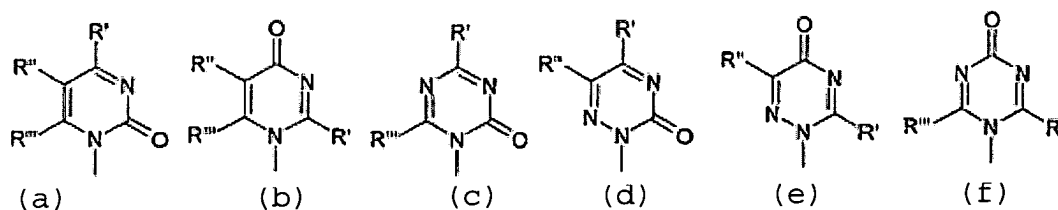
- 5
- X* é CH, CF, CY³ ou CR⁴; e/ou
 - R⁶ e R⁷ se juntam para formar um composto espiro selecionado do grupo que consiste em composto espiro carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo um ou mais átomos de
- 10 N, O e/ou S, os referidos heteroátomos independentemente tomados isoladamente ou em combinação entre eles; e/ou
- cada R⁹ é independentemente hidrogênio, alquil inferior opcionalmente substituído, alquênil
- 15 opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, -OH, -O-alquil, -O-alquênil, -O-alquinil, -O-araalquil, -O-cicloalquil-, O-acil, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN, OCN, NCO, NO₂, NH₂, N₃, NH-acil, NH-alquil, N-dialquil,
- 20 NH-alquênil, NH-alquinil, NH-araalquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-alquênil, S-alquinil, S-araalquil, S-acil, S-cicloalquil, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON-dialquil, CONH-alquênil, CONH-alquinil, CONH-araalquil, CONH-cicloalquil, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂,
- 25 CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CO₂R⁴, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR⁴, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCON(R⁴)₂, (CH₂)_mCONHR⁴, um anel carbocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros, e um anel heterocíclico
- 30 opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo O, S e/ou N independentemente como um heteroátomo

considerado isoladamente ou em combinação; e/ou

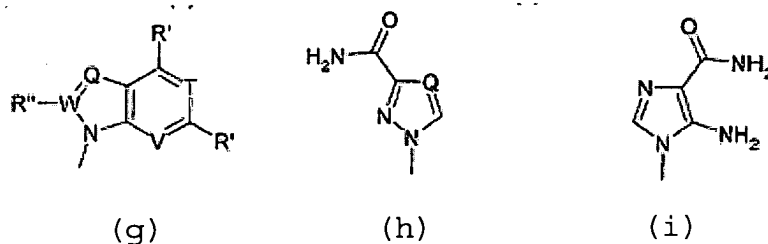
- cada R^{10} é independentemente hidrogênio, um alquil inferior opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , $CH_2CO_2R^4$, $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCOOR^4$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mCON(R^4)_2$, ou $(CH_2)_mCONHR^4$; e/ou

- cada R^8 e R^{11} é independentemente H, CH_3 , CH_2OH , CH_2F , CH_2N_3 , $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCOOR^4$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mCON(R^4)_2$, $(CH_2)_mCONHR^4$ e N-acil; e/ou
- cada m é independentemente 0 ou 1; e/ou
- A Base é selecionada de uma das seguintes:

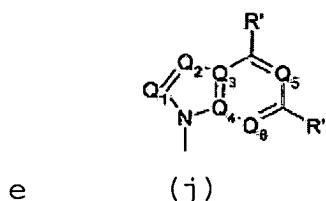
15



20



25



onde:

- cada R' , R'' , R''' e R'''' é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não

substituído, alquinil substituído ou não substituído, cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquinil, O-aril, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH₂, NH-alquil, N-dialquil, NH-acil, N-aril, N-aralquil, NH-cicloalquil,
 5 SH, S-alquil, S-acil, S-aril, S-cicloalquil, S-aralquil, F, Cl, Br, I, CN, COOH, CONH₂, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON-dialquil, OH, CF₃, CH₂OH, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCN, (CH₂)_mNO₂ e (CH₂)_mCONH₂;

W é C-R'' ou N;

10 T e V independentemente são CH ou N;

Q é CH, -CCI, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C-CONH₂,
 ou N;

Q₁ e Q₂ independentemente são N ou C-R;

R é H, alquil ou acil;

15 Q₃, Q₄, Q₅ e Q₆ independentemente são N ou CH; e

formas tautoméricas destes.

Em outra modalidade particularmente preferida, é fornecido um composto de Fórmula (VII), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma
 20 forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula ou um pró-medicação ou sal
 25 farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, no qual:

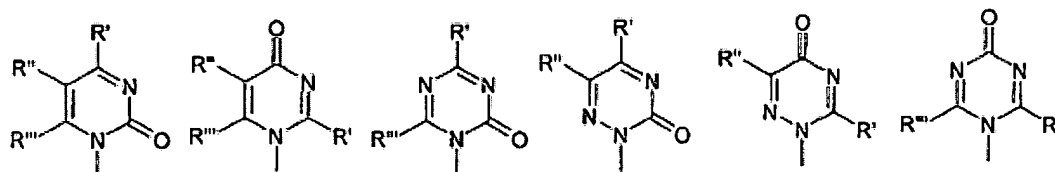
- X* é CH, CF, CY³ ou CR⁴; e/ou
- cada R⁶ é independentemente um alquil inferior opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído,

30

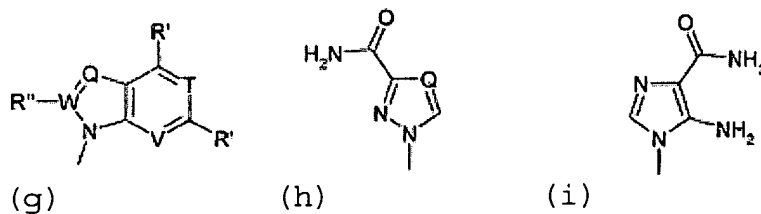
cicloalquil opcionalmente substituído, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^4$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CON}(\text{R}^4)_2$, ou $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}^4$; e/ou

- 5 • cada R^7 é independentemente -OH, alquil inferior opcionalmente substituído, alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, -O-alquil, -O-alquenil, -O-alquinil, -O-aralquil, -O-cicloalquil-,
- 10 O-acil, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN, OCN, NCO, NO_2 , NH_2 , N_3 , NH-acil, NH-alquil, N-dialquil, NH-alquenil, NH-alquinil, NH-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-alquenil, S-alquinil, S-aralquil, S-acil, S-cicloalquil, CO_2 -alquil, CONH-alquil, CON-dialquil,
- 15 CONH-alquenil, CONH-alquinil, CONH-aralquil, CONH-cicloalquil, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^4$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}^4$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CON}(\text{R}^4)_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}^4$, um anel carbocíclico opcionalmente
- 20 substituído de 3-7 membros, e um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo O, S e/ou N independentemente como um heteroátomo considerado isoladamente ou em combinação; e/ou
- R^9 e R^{10} se juntam para formar um composto espiro
- 25 selecionado do grupo que consiste em composto espiro carbocíclico ou heterocíclico de 3-7 membros opcionalmente substituído tendo um ou mais átomos de N, O e/ou S, os referidos heteroátomos independentemente tomados isoladamente ou em
- 30 combinação entre eles; e/ou

- cada R^8 e R^{11} é independentemente H, CH_3 , CH_2OH , CH_2F , CH_2N_3 , $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCOOR^4$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mCON(R^4)_2$, $(CH_2)_mCONHR^4$ e N-acil; e/ou
 - cada m é independentemente 0 ou 1; e/ou
- 5 • A Base é selecionada de uma das seguintes:

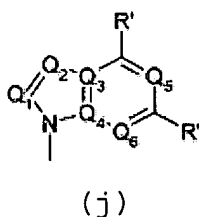


10 (a) (b) (c) (d) (e) (f)



15

e



onde:

- 20 cada R' , R'' , R''' e R'''' é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, alquinil substituído ou não substituído, cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquinil, O-aryl, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH_2 , NH-alquil, N-dialquil, NH-acil, N-aryl, N-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-acil, S-aryl, S-cicloalquil, S-aralquil, F, Cl, Br, I, CN, COOH, $CONH_2$, CO_2 -alquil, CONH-alquil, CON-dialquil, OH, CF_3 , CH_2OH , $(CH_2)_mOH$, $(CH_2)_mNH_2$, $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCN$, $(CH_2)_mNO_2$ e $(CH_2)_mCONH_2$;
- 30

W é C-R'' ou N;

T e V independentemente são CH ou N;

Q é CH, -CCl, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C-CONH₂,
ou N;

5 Q₁ e Q₂ independentemente são N ou C-R;

R é H, alquil ou acil;

Q₃, Q₄, Q₅ e Q₆ independentemente são N ou CH; e

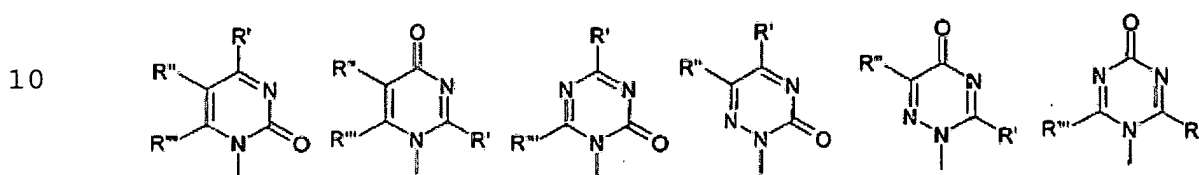
formas tautoméricas destes.

Em outra modalidade particularmente preferida, é
10 fornecido um composto de Fórmula (VII), ou um pró-
medicamento ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma
forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste,
além de um método para o tratamento de um hospedeiro
infectado com um *Flaviviridae* que compreende a
15 administração de uma quantidade eficaz de tratamento do
composto de Fórmula (VII) ou um pró-medimento ou sal
farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica,
tautomérica ou polimórfica deste, no qual:

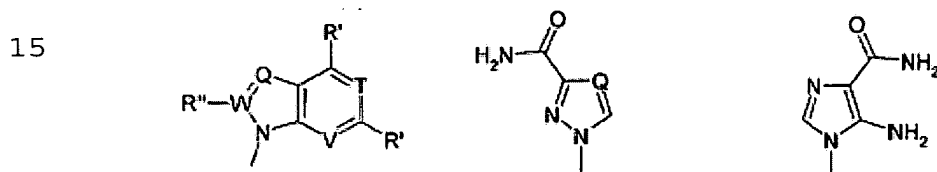
- X* é CH, CF, CY³ ou CR⁴; e/ou
- 20 • R⁶ e R⁷ se juntam para formar um composto espiro
selecionado do grupo que consiste em composto espiro
carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente
substituído de 3-7 membros tendo um ou mais átomos de
N, O e/ou S, os referidos heteroátomos
25 independentemente tomados isoladamente ou em
combinação entre eles; e/ou
- R⁹ e R¹⁰ se juntam para formar um composto espiro
selecionado do grupo que consiste em composto espiro
carbocíclico ou heterocíclico opcionalmente
30 substituído de 3-7 membros 10 tendo um ou mais

átomos de N, O e/ou S, os referidos heteroátomos independentemente tomados isoladamente ou em combinação entre eles; e/ou

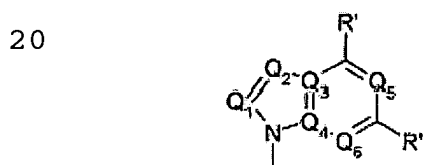
- cada R^8 e R^{11} é independentemente H, CH_3 , CH_2OH , CH_2F , CH_2N_3 , $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCOOR^4$, $(CH_2)_mCONH_2$, $(CH_2)_mCON(R^4)_2$, $(CH_2)_mCONHR^4$ e N-acil; e/ou
- cada m é independentemente 0 ou 1; e/ou
- A Base é selecionada de uma das seguintes:



(a) (b) (c) (d) (e) (f)



(g) (h) (i)



e (j)

onde:

- 25 cada R' , R'' , R''' e R'''' é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, alquinil substituído ou não substituído, cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquinil, 30 O-aril, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH_2 , NH-alquil,

N-dialquil, NH-acil, N-aril, N-aralquil, NH-cicloalquil,
 SH, S-alquil, S-acil, S-aril, S-cicloalquil, S-aralquil, F,
 Cl, Br, I, CN, COOH, CONH₂, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON-
 dialquil, OH, CF₃, CH₂OH, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mCOOH,
 5 (CH₂)_mCN, (CH₂)_mNO₂ e (CH₂)_mCONH₂;

W é C-R'' ou N;

T e V independentemente são CH ou N;

Q é CH, -CCI, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C-CONH₂,

ou N;

10 Q₁ e Q₂ independentemente são N ou C-R;

R é H, alquil ou acil;

Q₃, Q₄, Q₅ e Q₆ independentemente são N ou CH;

e formas tautoméricas destes.

Em uma primeira submodalidade, é fornecido o composto
 15 de Fórmula (VI), ou um pró-medicação ou sal
 farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica,
 tautomérica ou polimórfica deste, e o método para o
 tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae*
 que compreende a administração de uma quantidade eficaz de
 20 tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-
 medicamento ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma
 forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste,
 no qual: (1) R¹ é independentemente H ou fosfato (incluindo
 monofosfato, difosfato, trifosfato, ou um pró-medicação
 25 de fosfato estabilizado); acil (incluindo acil inferior);
 alquil (incluindo alquil inferior); éster sulfonado
 incluindo alquil ou arilalquil sulfonyl incluindo
 metanossulfonyl e benzil, onde o grupo fenil é substituído
 opcionalmente por um ou mais substituintes como descrito na
 30 definição de aril aqui fornecida; um lipídeo, incluindo um

fosfolípídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou outro grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R¹ é independentemente H ou fosfato; (2) R⁶ é alquil; (3) R⁷ e R⁹ são independentemente OR₂, alquil, alquênil, alquínil, Br-vinil, O-alquênil, cloro, bromo, iodo, NO₂, amino, alquilamino inferior ou di(alquil inferior)amino; (4) R⁸ e R¹⁰ são independentemente H, alquil (incluindo alquil inferior), cloro, bromo, ou iodo; (5) X é O, S, SO₂ ou CH₂; (6) W⁴ é CX³; e (7) X³ é CH₃, CF₃ ou CH₂CH₃.

Em uma segunda submodalidade, é fornecido o composto de Fórmula (VI), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, e o método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, no qual: (1) R¹ é independentemente H ou fosfato (incluindo monofosfato, difosfato, trifosfato, ou um pró-medicação de fosfato estabilizado); acil (incluindo acil inferior); alquil (incluindo alquil inferior); éster sulfonado incluindo alquil ou arilalquil sulfonil incluindo metanossulfonil e benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes como descrito na definição de aril aqui fornecida; um lipídeo, incluindo um fosfolípídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou outro grupo de partida farmacologicamente

aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R^1 é independentemente H ou fosfato; (2) R^6 é alquil, alquenil, alquinil, Br-vinil, hidroxil, O-alquil, O-alquenil, cloro, bromo, flúor, iodo, NO₂, amino, alquilamino inferior, ou di(alquil inferior)amino; (3) R^7 e R^9 são independentemente OR²; (4) R^8 e R^{10} são independentemente H, alquil (incluindo alquil inferior), cloro, bromo, ou iodo; (5) X é O, S, SO₂ ou CH₂; (6) w^4 é CX³; e (7) X³ é CH₃, CF₃ ou CH₂CH₃.

10 Em uma terceira submodalidade, é fornecido o composto de Fórmula (VI), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, e o método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae*
15 que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, no qual: (1) R^1 é independentemente H ou fosfato (incluindo
20 monofosfato, difosfato, trifosfato, ou um pró-medicação de fosfato estabilizado); acil (incluindo acil inferior); alquil (incluindo alquil inferior); éster sulfonado incluindo alquil ou arilalquil sulfonyl incluindo metanossulfonyl e benzil, onde o grupo fenil é substituído
25 opcionalmente por um ou mais substituintes como descrito na definição de aril aqui fornecida; um lipídeo, incluindo um fosfolipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou outro grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de
30 fornecer um composto onde R^1 é independentemente H ou

fosfato; (2) R^6 é alquil, alquenil, alquinil, Br-vinil, hidroxil, O-alquil, O-alquenil, cloro, bromo, flúor, iodo, NO_2 , amino, alquilamino inferior ou di(alquil inferior)amino; (3) R^7 e R^9 são independentemente OR^2 ,
5 alquil, alquenil, alquinil, Br-vinil, O-alquenil, cloro, bromo, iodo, NO_2 , amino, alquilamino inferior ou di(alquil inferior)amino; (4) R^8 e R^{10} are H; (5) X é O, S, SO_2 ou CH_2 ; (6) W^4 é CX^3 ; e (7) X^3 é CH_3 , CF_3 ou CH_2CH_3 .

Em uma quarta submodalidade, é fornecido o composto de
10 Fórmula (VI), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, e o método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de
15 tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, no qual: (1) R^1 é independentemente H ou fosfato (incluindo monofosfato, difosfato, trifosfato, ou um pró-medicação
20 de fosfato estabilizado); acil (incluindo acil inferior); alquil (incluindo alquil inferior); éster sulfonado incluindo alquil ou arilalquil sulfonil incluindo metanossulfonil e benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes como descrito na
25 definição de aril aqui fornecida; um lipídeo, incluindo um fosfolipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou outro grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R^1 é independentemente H ou
30 fosfato; (2) R^6 é alquil, alquenil, alquinil, Br-vinil,

hidroxi, O-alquil, O-alquenil, cloro, bromo, flúor, iodo, NO₂, amino, alquilamino inferior, ou di(alqui inferior)amino; (3) R⁷ e R⁹ são independentemente OR², alquil, alquenil, alquinil, Br-vinil, O-alquenil, cloro, bromo, iodo, NO₂, amino, alquilamino inferior, ou di(alqui inferior)amino; (4) R⁸ e R¹⁰ são independentemente H, alquil (incluindo alquil inferior), cloro, bromo, ou iodo; (5) X é O; (6) W⁴ é CX³; e (7) X³ é CH₃, CF₃ ou CH₂CH₃.

Em uma quinta submodalidade, é fornecido o composto de Fórmula (VI), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, e o método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, no qual: (1) R¹ é independentemente H ou fosfato (incluindo monofosfato, difosfato, trifosfato, ou um pró-medicação de fosfato estabilizado); acil (incluindo acil inferior); alquil (incluindo alquil inferior); éster sulfonado incluindo alquil ou arilalquil sulfonyl incluindo metanossulfonyl e benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes como descrito na definição de aril aqui fornecida; um lipídeo, incluindo um fosfolipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou outro grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R¹ é independentemente H ou fosfato; (2) R⁶ é alquil; (3) R⁷ e R⁹ são independentemente

OR¹; (4) R⁸ e R¹⁰ são independentemente H, alquil (incluindo alquil inferior), cloro, bromo ou iodo; (5) X é O, S, SO₂ ou CH₂; (6) W⁴ é CX³; e (7) X³ é CH₃, CF₃ ou CH₂CH₃.

Em uma sexta submodalidade, é fornecido o composto de
5 Fórmula (VI), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, e o método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de
10 tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, no qual: (1) R¹ é independentemente H ou fosfato (incluindo monofosfato, difosfato, trifosfato, ou um pró-medicação
15 de fosfato estabilizado); acil (incluindo acil inferior); alquil (incluindo alquil inferior); éster sulfonado incluindo alquil ou arilalquil sulfonil incluindo metanossulfonil e benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes como descrito na
20 definição de aril aqui fornecida; um lipídeo, incluindo um fosfolipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou outro grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R¹ é independentemente H ou
25 fosfato; (2) R⁶ é alquil; (3) R⁷ e R⁹ são independentemente OR², alquil (incluindo alquil inferior), alquenil, alquinil, Br-vinil, O-alquenil, cloro, bromo, iodo, NO₂, amino, alquilamino inferior, ou di(alquil inferior)-amino; (4) R⁸ e R¹⁰ are H; (5) X é O, S, SO₂, ou CH₂; (6) W⁴ é CX³;
30 e (7) X³ é CH₃, CF₃ ou CH₂CH₃.

Em uma sétima submodalidade, é fornecido o composto de Fórmula (VI), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, e o método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, no qual: (1) R^1 é independentemente H ou fosfato (incluindo monofosfato, difosfato, trifosfato, ou um pró-medicação de fosfato estabilizado); acil (incluindo acil inferior); alquil (incluindo alquil inferior); éster sulfonado incluindo alquil ou arilalquil sulfonyl incluindo metanossulfonyl e benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes como descrito na definição de aril aqui fornecida; um lipídeo, incluindo um fosfolipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou outro grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R^1 é independentemente H ou fosfato; (2) R^6 é alquil; (3) R^7 e R^9 são independentemente OR^2 , alquil (incluindo alquil inferior), alquênil, alquênil, Br-vinil, O-alquênil, cloro, bromo, iodo, NO_2 , amino, alquilamino inferior ou di(alquil inferior)-amino; (4) R^8 e R^{10} são independentemente H, alquil (incluindo alquil inferior), cloro, bromo ou iodo; (5) X é O; (6) W^4 é CX^3 ; e (7) X^3 é CH_3 , CF_3 ou CH_2CH_3 .

Em uma oitava submodalidade, é fornecido o composto de Fórmula (VI), ou um pró-medicação ou sal

farmaceuticamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, e o método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró- medicamento ou sal farmaceuticamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, no qual: (1) R^1 é independentemente H ou fosfato (incluindo monofosfato, difosfato, trifosfato, ou um pró-medicamento de fosfato estabilizado); acil (incluindo acil inferior); alquil (incluindo alquil inferior); éster sulfonado incluindo alquil ou arilalquil sulfonyl incluindo metanossulfonyl e benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes como descrito na definição de aril aqui fornecida; um lipídeo, incluindo um fosfolipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou outro grupo de partida farmaceuticamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R^1 é independentemente H ou fosfato; (2) R^6 é alquil (incluindo alquil inferior), alquênil, alquinil, Br-vinil, hidróxi, O-alquil, O-alquênil, cloro, bromo, flúor, iodo, NO_2 , amino, alquilamino inferior ou di(alquil inferior)amino; (3) R^7 e R^9 são independentemente OR^2 ; (4) R^8 e R^{10} are hidrogênio; (6) X é O, S, SO_2 ou CH_2 ; (6) W^4 é CX^3 ; e (7) X^3 é CH_3 , CF_3 ou CH_2CH_3 .

Em uma nona submodalidade, é fornecido o composto de Fórmula (VI), ou um pró-medicamento ou sal farmaceuticamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, e o método para o

tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma
5 forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, no qual: (1) R^1 é independentemente H ou fosfato (incluindo monofosfato, difosfato, trifosfato, ou um pró-medicação de fosfato estabilizado); acil (incluindo acil inferior); alquil (incluindo alquil inferior); éster sulfonado
10 incluindo alquil ou arilalquil sulfonyl incluindo metanossulfonyl e benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes como descrito na definição de aril aqui fornecida; um lipídeo, incluindo um fosfolipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo;
15 colesterol; ou outro grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R^1 é independentemente H ou fosfato; (2) R^6 é alquil (incluindo alquil inferior), alquenil, alquinil, Br-vinil, hidroxil, O-alquil, O-alquenil, cloro, bromo, flúor, iodo, NO_2 , amino, alquilamino inferior ou di(alquil inferior)amino; (3) R^7 e R^9 são independentemente OR^2 ; (4) R^8 e R^{10} são independentemente H, alquil (incluindo alquil inferior), cloro, bromo ou iodo; (5) X é O; (6) W^4 é CX^3 ; e (7) X^3 é
25 CH_3 , CF_3 ou CH_2CH_3 .

Em uma décima submodalidade, é fornecido o composto de Fórmula (VI), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, e o método para o
30 tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae*

que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, no qual: (1) R^1 é independentemente H ou fosfato (incluindo monofosfato, difosfato, trifosfato, ou um pró-medicação de fosfato estabilizado); acil (incluindo acil inferior); alquil (incluindo alquil inferior); éster sulfonado incluindo alquil ou arilalquil sulfonyl incluindo metanossulfonyl e benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes como descrito na definição de aril aqui fornecida; um lipídeo, incluindo um fosfolipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou outro grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R^1 é independentemente H ou fosfato; (2) R^6 é alquil (incluindo alquil inferior), alquênil, alquínil, Br-vinil, hidróxi, O-alquil, O-alquênil, cloro, bromo, flúor, iodo, NO_2 , amino, alquilamino inferior ou di(alquil inferior)amino; (3) R^7 e R^9 são independentemente OR^2 , alquil (incluindo alquil inferior), alquênil, alquínil, Br-vinil, O-alquênil, cloro, bromo, iodo, NO_2 , amino, alquilamino inferior, ou di(alquil inferior)amino; (4) R^8 e R^{10} are hidrogênio; (5) X é O; (6) W^4 é CX^3 ; e (7) X^3 é CH_3 , CF_3 ou CH_2CH_3 .

Em uma décima primeira submodalidade, é fornecido o composto de Fórmula (VI), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, e o método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae*

que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, no qual: (1) R^1 é independentemente H ou fosfato; (2) R^6 é alquilo (incluindo alquilo inferior), alqueno, alquino, Br-vinilo, hidróxido, O-alquilo, O-alqueno, cloro, bromo, flúor, iodo, NO_2 , amino, alquilamino inferior ou di(alquilo inferior)amino; (3) R^7 e R^9 são independentemente OR^2 ; (4) R^8 e R^{10} são hidrogênio; (5) X é O, S, SO_2 ou CH_2 ; (6) W^4 é CX^3 ; e (7) X^3 é CH_3 , CF_3 ou CH_2CH_3 .

Em uma décima segunda submodalidade, é fornecido o composto de Fórmula (VI), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, e o método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, no qual: (1) R^1 é independentemente H ou fosfato; (2) R^6 é alquilo; (3) R^7 e R^9 são independentemente OR^2 ; (4) R^8 e R^{10} são hidrogênio; (5) X é O, S, SO_2 , ou CH_2 ; (6) W^4 é CX^3 ; e (7) X^3 é CH_3 , CF_3 ou CH_2CH_3 .

Em uma décima terceira submodalidade, é fornecido o composto de Fórmula (VI), ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, e o método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de

tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-
medicamento ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma
forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste,
no qual: (1) R^1 é independentemente H ou fosfato; (2) R^6 é
5 alquil; (3) R^7 e R^9 são independentemente OR^2 ; (4) R^8 e R^{10}
são independentemente H, alquil (incluindo alquil
inferior), cloro, bromo, ou iodo; (5) X é O; (6) W^4 é CX^3 ;
e (7) X^3 é CH_3 , CF_3 ou CH_2CH_3 .

Em uma décima quarta submodalidade, é fornecido o
10 composto de Fórmula (VI), ou um pró-medicamento ou sal
farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica,
tautomérica ou polimórfica deste, e o método para o
tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae*
que compreende a administração de uma quantidade eficaz de
15 tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-
medicamento ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma
forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste,
no qual: (1) R^1 é independentemente H ou fosfato; (2) R^6 é
alquil; (3) R^7 e R^9 são independentemente OR^2 , alquil
20 (incluindo alquil inferior), alquênil, alquênil, Br-vinil,
O-alquênil, cloro, bromo, iodo, NO_2 , amino, alquilamino
inferior ou di(alquil inferior)amino; (4) R^8 e R^{10} are
hidrogênio; (5) X é O; (6) W^4 é CX^3 ; e (7) X^3 é CH_3 , CF_3 ou
 CH_2CH_3 .

25 Em submodalidades ainda mais preferida, é fornecido o
composto de Fórmula (VI), ou um pró-medicamento ou sal
farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica,
tautomérica ou polimórfica deste, e o método para o
tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae*
30 que compreende a administração de uma quantidade eficaz de

tratamento do composto de Fórmula (VI) ou um pró-
medicamento ou sal farmacêuticamente aceitável, ou uma
forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste,
no qual:

5 (1) A Base é 8-metiladenina; (2) R^1 é hidrogênio; (3)
 R^6 é metil; (4) R^7 e R^9 são hidroxil; (5) R^8 e R^{10} são
hidrogênio; e (6) X é O;

(1) A Base é 8-metilguanina; (2) R^1 é hidrogênio; (3)
 R^6 é metil; (4) R^7 e R^9 são hidroxil; (5) R^8 e R^{10} são
10 hidrogênio; e (6) X é O;

(1) A Base é 6-metilcitosina; (2) R^1 é hidrogênio; (3)
 R^6 é metil; (4) R^7 e R^9 são hidroxil; (5) R^8 e R^{10} são
hidrogênio; e (6) X é O;

(1) A Base é 6-metiltimidina; (2) R^1 é hidrogênio; (3)
15 R^6 é metil; (4) R^7 e R^9 são hidroxil; (5) R^8 e R^{10} são
hidrogênio; e (6) X é O;

(1) A Base é 6-metiluracil; (2) R^1 é hidrogênio; (3)
 R^6 é metil; (4) R^7 e R^9 são hidroxil; (5) R^8 e R^{10} são
hidrogênio; e (6) X é O;

20 (1) A Base é 8-metiladenina; (2) R^1 é fosfato; (3) R^6
é metil; (4) R^7 e R^9 são hidroxil; (5) R^8 e R^{10} são
hidrogênio; e (6) X é O;

(1) A Base é 8-metiladenina; (2) R^1 é hidrogênio; (3)
 R^6 é etil; (4) R^7 e R^9 são hidroxil; (5) R^8 e R^{10} são
25 hidrogênio; e (6) X é O;

(1) A Base é 8-metiladenina; (2) R^1 é hidrogênio; (3)
 R^6 é propil; (4) R^7 e R^9 são hidroxil; (5) R^8 e R^{10} são
hidrogênio; e (6) X é O;

(1) A Base é 8-metiladenina; (2) R^1 é hidrogênio; (3)
30 R^6 é butil; (4) R^7 e R^9 são hidroxil; (5) R^8 e R^{10} são

hidrogênio; e (6) X é O;

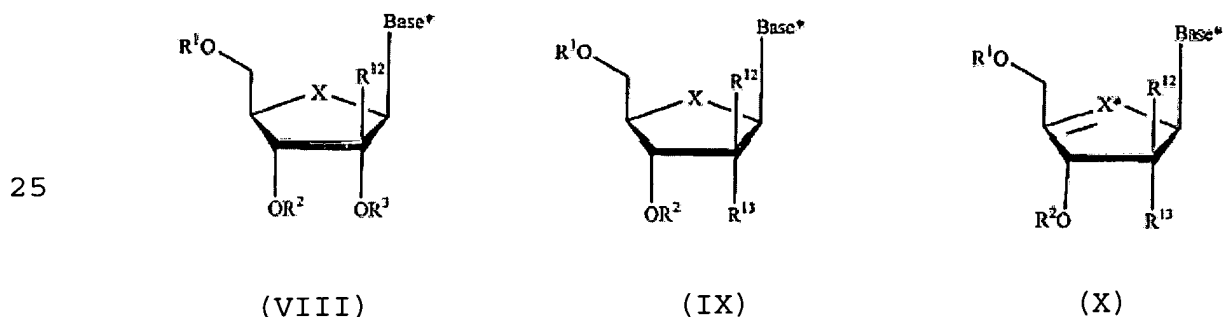
(1) A Base é 8-metiladenina; (2) R¹ é hidrogênio; (3) R⁶ é metil; (4) R⁷ é hidrogênio e R⁹ é hidroxil; (5) R⁸ e R¹⁰ são hidrogênio; e (6) X é O;

5 (1) A Base é 8-metiladenina; (2) R¹ é hidrogênio; (3) R⁶ é metil; (4) R⁷ e R⁹ são hidroxil; (5) R⁸ e R¹⁰ são hidrogênio; e (6) X é S;

(1) A Base é 8-metiladenina; (2) R¹ é hidrogênio; (3) R⁶ é metil; (4) R⁷ e R⁹ são hidroxil; (5) R⁸ e R¹⁰ são
10 hidrogênio; e (6) X é SO₂;

(1) A Base é 8-metiladenina; (2) R¹ é hidrogênio; (3) R⁶ é metil; (4) R⁷ e R⁹ são hidroxil; (5) R⁸ e R¹⁰ são hidrogênio; e (6) X é CH₂.

Em uma quinta modalidade principal, é fornecido um
15 composto de Fórmula (VIII), (IX) ou (X) ou um pró-
medicamento ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma
forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste,
além de um método para o tratamento de um hospedeiro
infectado com um *Flaviviridae* que compreende a
20 administração de uma quantidade eficaz de tratamento do
composto de Fórmula (VIII), (IX), ou (X):



ou um pró-medimento ou sal farmacologicamente
aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou
30 polimórfica deste, onde:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^3 , X , e X^* são como definidos acima;

A Base* é uma base de purina ou pirimidina como aqui definida;

5 cada R^{12} é independentemente um alquil substituído (incluindo alquil inferior), CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , alquil halogenado (incluindo alquil inferior halogenado), CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, alquenil substituído, 10 haloalquenil (mas não Br-vinil), alquinil substituído, haloalquinil, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^4$, $-CH_2C(O)O$ (alquil inferior), $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHR^4$, $-CH_2C(O)NH$ (alquil inferior), $-CH_2C(O)N(R^4)_2$, $-CH_2C(O)N$ (alquil inferior) $_2$, $-(CH_2)_mC(O)OH$, $-(CH_2)_mC(O)OR^4$, $-(CH_2)_mC(O)O$ (alquil inferior), 15 $-(CH_2)_mC(O)NH_2$, $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$, $-(CH_2)_mC(O)NH$ (alquil inferior), $-(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_mC(O)N$ (alquil inferior) $_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)NH$ (alquil inferior), $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N$ (alquil inferior) $_2$;

cada R^{13} é independentemente alquil substituído 20 (incluindo alquil inferior), CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , alquil halogenado (incluindo alquil inferior halogenado), CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, alquenil substituído, haloalquenil (mas não Br-vinil), alquinil substituído, 25 haloalquinil, carbociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros), heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N), heteroaril opcionalmente substituído 30 (preferivelmente um anel heteroaromático de 3-7 membros

tendo um ou mais O, S e/ou N), - CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR⁴, -
 CH₂C(O)O(alquil inferior), - CH₂C(O)SH, -CH₂C(O)SR⁴, -
 CH₂C(O)S(alquil inferior), - CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHR⁴, -
 CH₂C(O)NH (alquil inferior), - CH₂C(O)N(R⁴)₂, -
 5 CH₂C(O)N(alquil inferior)₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -
 (CH₂)_mC(O)O(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)SH, -(CH₂)_mC(O)SR⁴,
 -(CH₂)_mC(O)S(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)NH₂, -
 (CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)NH(alquil inferior), -
 (CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -(CH₂)_mC(O)N(alquil inferior)₂, -C(O)OH, -
 10 C(O)OR⁴, -C(O)SH, -C(O)SR⁴, -C(O)S(alquil inferior), -
 C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -C(O)NH(alquil inferior), -C(O)N(R⁴)₂, -
 C(O)N(alquil inferior)₂, -O(R⁴), -O(alquinil), -
 O(aralquil), -O(cicloalquil), -S(acil), -S(acil inferior),
 -S(R⁴), -S(alquil inferior), -S(alquenil), -S(alquinil), -
 15 S(aralquil), -S(cicloalquil), -NHR⁴, -NR⁴R⁵, -NH(alquenil),
 -NH(alquinil), -NH(aralquil), -NH(cicloalquil), SCN, OCN,
 NCO ou flúor;

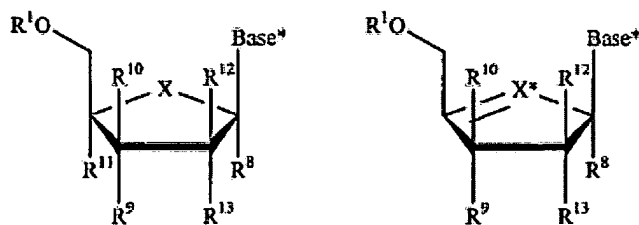
alternativamente, R¹² e R¹³ se unem para formar um
 composto espiro selecionado do grupo que consiste em
 20 carbociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um
 anel carbocíclico de 3-7 membros) ou heterociclo
 opcionalmente substituído (preferivelmente um anel
 heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N);

e
 25 cada m é independentemente 0, 1 ou 2.

Em uma sexta modalidade principal, é fornecido um
 composto de Fórmula (XI) ou (XII) ou um pró-medicação ou
 sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma
 estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de
 30 um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com

um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (XI) ou (XII):

5



(XI)

(XII)

10 ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, onde:

A Base^{*}, R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹², R¹³, Y, Y¹, Y², Y³, W^{*}, W¹, W², W³, W⁴, X, X^{*}, X² e X³ são como definidos acima;

15 onde, em uma modalidade, R⁸ na Fórmula (XI) é -OH ou -NH₂ somente quando X é carbono; e onde;

cada R⁸ e R¹¹ é independentemente hidrogênio, um alquil opcionalmente substituído (incluindo alquil inferior), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, alquil
 20 halogenado (incluindo alquil inferior halogenado), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-etil, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, alquenil opcionalmente substituído, haloalquenil, Br-vinil, alquinil opcionalmente substituído, haloalquinil, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR⁴, -CH₂C(O)O(alquil inferior), -
 25 CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHR⁴, -CH₂C(O)NH(alquil inferior), -CH₂C(O)N(R⁴)₂, -CH₂C(O)N(alquil inferior)₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)O(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)NH₂, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)NH(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -(CH₂)_mC(O)N(alquil inferior)₂, -C(O)OH, -
 30 C(O)OR⁴, -C(O)N(alquil inferior), -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -

C(O)NH(alquil inferior), -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(alquil inferior)₂, ciano, NH-acil ou N(acil)₂;

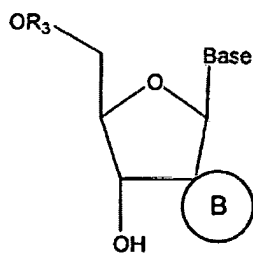
cada R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogênio, OH, OR², alquil opcionalmente substituído (incluindo alquil inferior), CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, alquil halogenado (incluindo alquil inferior halogenado), CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-etil, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, alquenil opcionalmente substituído, haloalquenil, Br-vinil, alquinil opcionalmente substituído, haloalquinil, carbociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros), heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N), heteroaril opcionalmente substituído (preferivelmente um anel heteroaromático de 3-7 membros tendo um ou mais O, S e/ou N), -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR⁴, -CH₂C(O)O(alquil inferior), -CH₂C(O)SH, -CH₂C(O)SR⁴, -CH₂C(O)S(alquil inferior), -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHR⁴, -CH₂C(O)NH(alquil inferior), -CH₂C(O)N(R⁴)₂, -CH₂C(O)N(alquil inferior)₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)O(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)SH, -(CH₂)_mC(O)SR⁴, -(CH₂)_mC(O)S(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)NH₂, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)NH(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -(CH₂)_mC(O)N(alquil inferior)₂, -C(O)OH, -C(O)OR⁴, -C(O)O(alquil inferior), -C(O)SH, -C(O)SR⁴, -C(O)S(alquil inferior), -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -C(O)NH(alquil inferior), -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(alquil inferior)₂, -O(acil), -O(acil inferior), -O(R⁴), -O(alquil), -O(alquil inferior), -O(alquenil), -O(alquinil), -O(aralquil), -O(cicloalquil), -S(acil), -S(acil inferior), -S(R⁴), -S(alquil inferior), -

S(alquenil), -S(alquinil), -S(aralquil), -S(cicloalquil),
NO₂, NH₂, -NH(alquil inferior), -NHR⁴, -NR⁴R⁵, -NH(acil), -
N(alquil inferior)₂, -NH(alquenil), -NH(alquinil), -
NH(aralquil), -NH(cicloalquil), -N(acil)₂, azido, ciano,
5 SCN, OCN, NCO ou halo (flúor, cloro, bromo, iodo);

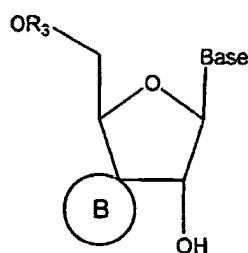
cada m é independentemente 0, 1 ou 2; e

alternativamente, R⁸ e R¹³, R⁹ e R¹³, R⁹ e R¹¹ ou R¹⁰ e
R¹² se unem para formar um composto ponte selecionado do
grupo que consiste em carbociclo opcionalmente substituído
10 (preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros) ou
heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um
anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S
e/ou N); ou alternativamente, R¹² e R¹³ ou R⁹ e R¹⁰ se unem
para formar um composto espiro selecionado do grupo que
15 consiste em carbociclo opcionalmente substituído
(preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros) ou
heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um
anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S
e/ou N).

20 Em um aspecto particular da invenção, são fornecidos
compostos da Fórmula (XIII) ou (XIV) ou um pró-medicamento
ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma
estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de
um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com
25 um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma
quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula
(XIII) ou (XIV):



(XIII)



(VIV)

5

ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, onde:

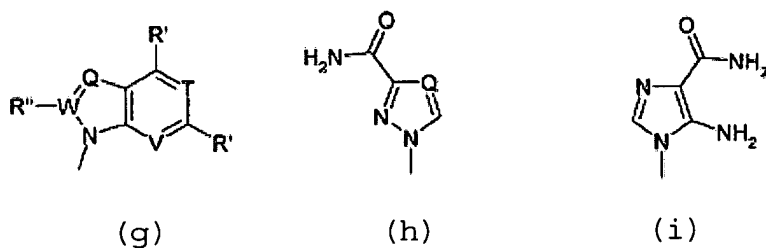
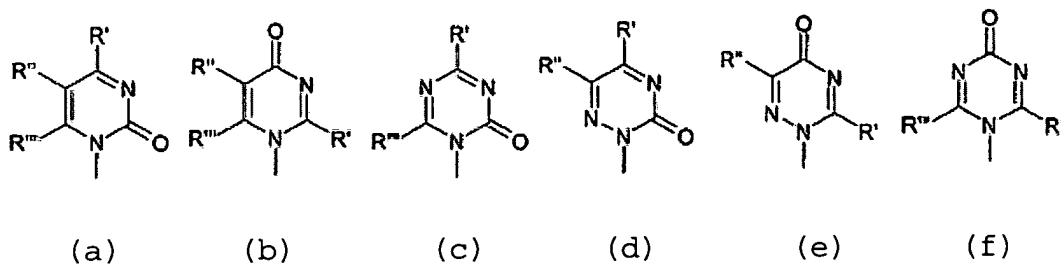
10 R_3 é selecionado do grupo que consiste em H; mono-, di-, e tri-fosfato ou um pró-medicação de fosfato estabilizado; acil; um éster sulfonado; alquil sulfonil opcionalmente substituído; arilsulfonil opcionalmente substituído; um lipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um
15 peptídeo; colesterol; e um grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R_3 é independentemente H, ou mono-, di- ou trifosfato;

X'' é selecionado do grupo que consiste em uma ou mais
20 O, S, SO, SO₂, N, NH, NR e CH₂ onde qualquer um dos mencionados anteriormente pode ser opcionalmente substituído e pode ser posicionado de forma variável a fim de formar um anel de 3-7 membros;

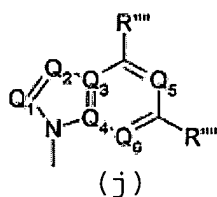
R é H, alquil ou acil;

25 B indica um composto espiro selecionado do grupo que consiste em carbociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel carbocíclico de 3-7 membros) ou heterociclo opcionalmente substituído (preferivelmente um anel heterocíclico de 3-7 membros tendo um ou mais O, S
30 e/ou N); e

A base é selecionada do grupo que consiste em:



e



onde:

20 cada R' , R'' , R''' e R'''' é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não substituído, alquínil substituído ou não substituído, cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquínil, O-aril, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH_2 , NH-alquil, N-dialquil, NH-acil, N-aril, N-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-acil, S-aril, S-cicloalquil, S-aralquil, F, 25 Cl, Br, I, CN, COOH, CONH_2 , CO_2 -alquil, CONH-alquil, CON-dialquil, OH, CF_3 , CH_2OH , $(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$ e $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$;

m é 0 ou 1;

W é C- R'' ou N;

30 T e V independentemente são CH ou N;

Q é CH, -CCl, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C-CONH₂,
ou N;

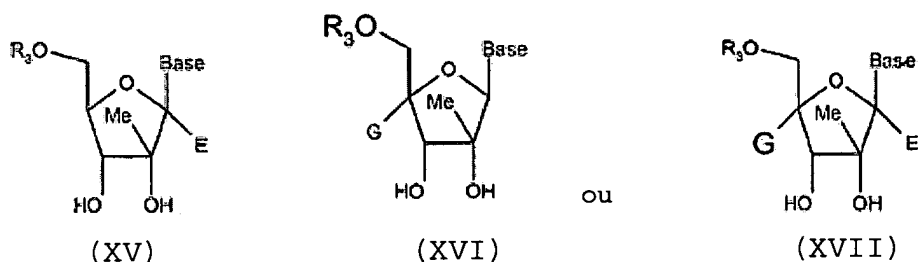
Q₁ e Q₂ independentemente são N ou C-R;

R é H, alquil ou acil;

5 Q₃, Q₄, Q₅ e Q₆ independentemente são N ou CH; e
formas tautoméricas destes.

Em um segundo aspecto particular da invenção, é
fornecido um composto de Fórmula (XV), (XVI) ou (XVII) ou
um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou
10 uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica
deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro
infectado com um *Flaviviridae* que compreende a
administração de uma quantidade eficaz de tratamento do
composto de Fórmula (XV), (XVI), ou (XVII):

15



20 ou seu sal ou pró-medicação farmacologicamente
aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou
polimórfica deste, onde:

G e E independentemente são selecionados do grupo que
consiste em H, CH₃, CH₂OH, CH₂F, CH₂N₃, CH₂CN, (CH₂)_mCOOH,
25 (CH₂)_mCOOR, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCONR², (CH₂)_mCONHR e N-acil;

R é H, alquil ou acil;

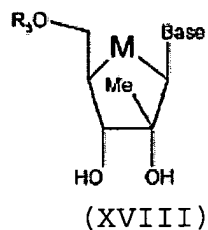
m é 0 ou 1; e

R³ e Base são como definidos para a Fórmula (XIII).

Alternativamente, para o composto de Fórmula (XVII),
30 no máximo um de G e E pode ainda ser hidrogênio.

Em um terceiro aspecto particular da invenção, é fornecido um composto de Fórmula (XVIII) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento de composto de Fórmula (XVIII):

10



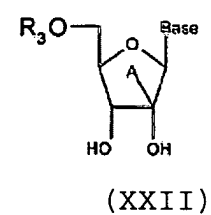
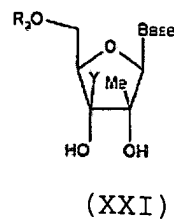
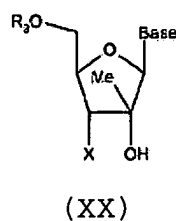
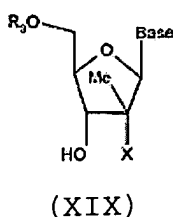
ou seu sal ou pró-medicação farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, onde:

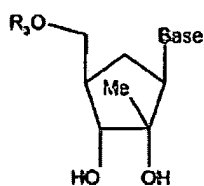
M é selecionado do grupo que consiste em S, SO, e SO₂; e

R³ e Base são como definidos para a Fórmula (XIII).

Em um quarto aspecto particular da invenção, é fornecido um composto de Fórmula (XIX), (XX), (XXI) (XXII) ou (XXIII) ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (XIX), (XXI), (XXII), ou (XXIII):

30





ou

5

(XXIII)

ou seu sal farmacologicamente aceitável ou pró-
medicamento ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou
polimórfica deste, onde:

A é selecionado do grupo que consiste em alquil
10 inferior opcionalmente substituído, cicloalquil, alquenil,
alquinil, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl ,
 CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}$, $(\text{CH}_2)_m\text{CO-NH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONR}^2$, e $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}$;

Y é selecionado do grupo que consiste em H, alquil
15 inferior opcionalmente substituído, cicloalquil, alquenil,
alquinil, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl ,
 CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$,
 $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONR}_2$, e $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}$;

R é H, alquil ou acil;

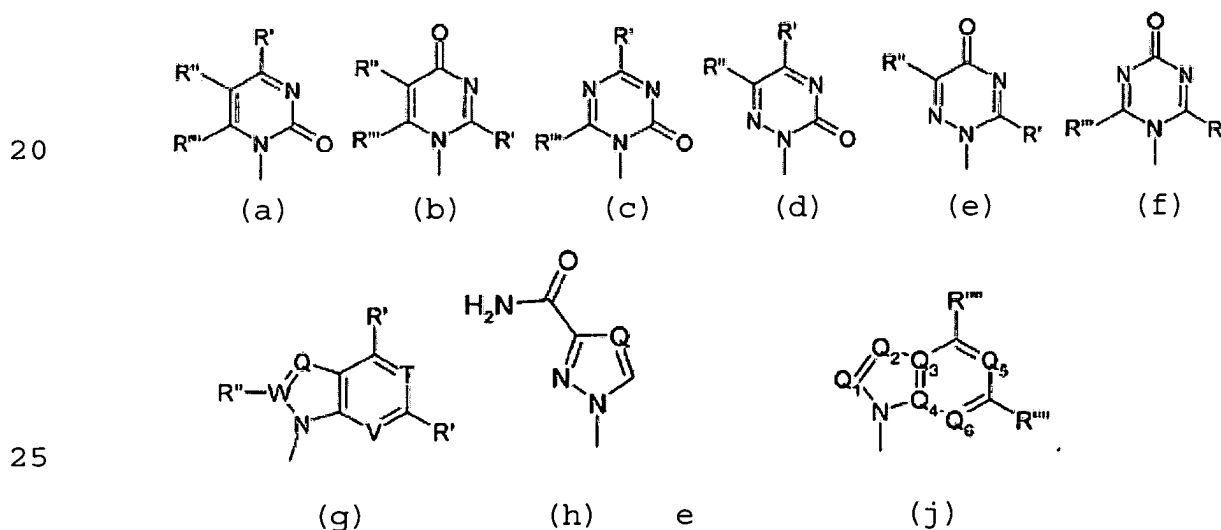
20 X é selecionado do grupo que consiste em -OH, alquil
opcionalmente substituído, cicloalquil, alquenil, alquinil,
-O-alquil, -O-alquenil, -O-alquinil, -O-aril, -O-aralquil,
-O-cicloalquil-, O-acil, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN, OCN,
NCO, NO_2 , NH_2 , N_3 , NH-acil, NH-alquil, N-dialquil, NH-
25 alquenil, NH-alquinil, NH-aril, NH-aralquil, NH-
cicloalquil, SH, S-alquil, S-alquenil, S-alquinil, S-aril,
S-aralquil, S-acil, S-cicloalquil, CO_2 -alquil, CONH-alquil,
CON-dialquil, CONH-alquenil, CONH-alquinil, CONH-aralquil,
CONH-cicloalquil, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2F ,
30 CH_2Cl , CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$,

$(\text{CH}_2)_m\text{COOR}$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONR}^2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}$, um anel carbocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros, e um anel heterocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros tendo O, S e/ou N independentemente como um heteroátomo
5 considerado isoladamente ou em combinação;

m é 0 ou 1;

R_3 é selecionado do grupo que consiste em H; mono-, di-, e tri-fosfato ou um pró-medicação de fosfato estabilizado; alquil substituído ou não substituído; acil;
10 um éster sulfonado; alquil sulfonil opcionalmente substituído; arilsulfonil opcionalmente substituído; um lipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; e um grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de
15 fornecer um composto onde R_1 é independentemente H, ou mono-, di- ou trifosfato; e

Base é uma base não natural selecionada do grupo de:



onde:

cada R' , R'' , R''' e R'''' é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, alquenil substituído ou não
30

substituído, alquinil substituído ou não substituído, cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquinil, O-aril, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH₂, NH-alquil, N-dialquil, NH-acil, N-aril, N-aralquil, NH-cicloalquil,
 5 SH, S-alquil, S-acil, S-aril, S-cicloalquil, S-aralquil, F, Cl, Br, I, CN, COOH, CONH₂, CO₂-alquil, CONH-alquil, CON-dialquil, OH, CF₃, CH₂OH, (CH₂)_mOH, (CH₂)_mNH₂, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCN, (CH₂)_mNO₂ e (CH₂)_mCONH₂;

m é 0 ou 1;

10 W é C-R'' ou N;

T e V independentemente são CH ou N;

Q é CH, -CCl, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C-CONH₂,

ou N;

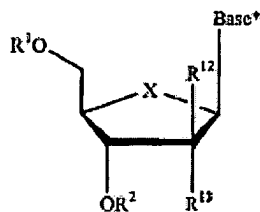
Q₁ e Q₂ independentemente são N ou C-R''''; e

15 Q₃, Q₄, Q₅ e Q₆ independentemente são N ou CH;

desde que nas bases (g) e (i), R', R'''' não sejam H, OH, ou NH₂; e Q, T, V, Q₂, Q₅ e Q₆ não sejam N.

Em outra modalidade preferida, é fornecido um composto de Fórmula (IX), ou um pró-medicação ou sal
 20 farmacologicamente aceitável, ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou polimórfica deste, além de um método para o tratamento de um hospedeiro infectado com um *Flaviviridae* que compreende a administração de uma quantidade eficaz de tratamento do composto de Fórmula (IX):

25



(IX)

30 ou uma forma estereoisomérica, tautomérica ou

polimórfica deste, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, onde:

R^1 , R^2 e R^3 são independentemente H; fosfato; alquil de cadeia linear, ramificada ou cíclica; acil; CO-alquil; CO-
5 aril; CO-alcoxialquil; CO-ariloxialquil; aril CO-substituído; éster sulfonado; benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes; alquilsulfonil; arilsulfonil; aralquilsulfonil; um lipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou
10 um grupo de partida farmacêuticamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R^1 , R^2 e/ou R^3 é independentemente H ou fosfato;

X é O, S, SO_2 ou CH_2 ;

A Base* é uma base de purina ou pirimidina;

15 R^{12} é $C(Y^3)_3$;

Y^3 é independentemente H, F, Cl, Br ou I; e

R^{13} é flúor.

Em uma submodalidade X é O, e Y^3 é H. Em outra submodalidade, quando X é O e Y^3 é H, R^1 , R^2 e R^3 também são
20 H.

II. Estereoquímica

Observa-se que os nucleosídeos da presente invenção têm vários centros quirais e podem existir e serem isolados em formas opticamente ativas e ativas. Alguns compostos
25 podem exibir polimorfismo. Deve-se entender que a presente invenção engloba qualquer forma racêmica, opticamente ativa, diastereoisomérica, polimórfica, ou estereoisomérica, ou misturas destas, de um composto da invenção, que possuam as propriedades úteis aqui descritas. A preparação de
30 formas opticamente ativas é bem conhecida na técnica (por

exemplo, por resolução da forma racêmica por técnicas de recristalização, por síntese a partir de materiais de partida opticamente ativos, por síntese quiral, ou por separação cromatográfica usando uma fase quiral estacionária).

Em particular, uma vez que os carbonos 1' e 4' do nucleosídeo são quirais, seus substituintes diferentes de hidrogênio (a base os grupos CHOR, respectivamente) podem ser tanto cis (no mesmo lado) ou trans (em lados opostos) com relação ao sistema de anel de açúcar. Os quatro isômeros ópticos, portanto, são representados pelas seguintes configurações (quando se orienta a porção de açúcar em um plano horizontal de forma que o átomo de oxigênio esteja atrás): cis (com ambos os grupos "para cima", o que corresponde à configuração de β -D nucleosídeos de ocorrência natural), cis (com ambos os grupos "para baixo", que é uma configuração de β -L de ocorrência não natural), trans (com o substituinte C2' "para cima" e o substituinte C4' "para baixo"), e trans (com o substituinte C2' "para baixo" e o substituinte C4' "para cima"). Os "D-nucleosídeos" são nucleosídeos cis em uma configuração natural e os "L-nucleosídeos" são nucleosídeos cis na configuração de ocorrência não natural.

Da mesma forma, a maioria dos aminoácidos é quiral (designados como L ou D, onde o L-enantiômero é a configuração de ocorrência natural) e pode existir como enantiômeros separados. Exemplos de métodos para se obter materiais opticamente ativos são conhecidos na técnica, e incluem pelo menos os seguintes.

i) separação física de cristais - uma técnica pela

qual são separados manualmente os cristais macroscópicos dos enantiômeros individuais. Essa técnica pode ser usada se os cristais dos enantiômeros separados existirem, ou seja, o material é um conglomerado, e os cristais são
5 visualmente distintos;

ii) cristalização simultânea - uma técnica pela qual os enantiômeros individuais são cristalizados separadamente a partir de uma solução do racemato, possivelmente apenas se esse último for um conglomerado no estado sólido;

10 iii) resoluções enzimáticas - a técnica pela qual se obtém separação parcial ou completa de um racemato em função das taxas de reação diferentes para enantiômeros com uma enzima;

15 iv) síntese enzimática assimétrica - uma técnica sintética pela qual pelo menos uma etapa da síntese usa uma reação enzimática para obter um precursor sintético enantiomericamente puro ou enriquecido do enantiômero desejado;

20 v) síntese química assimétrica - uma técnica sintética pela qual o enantiômero desejado é sintetizado a partir de um precursor aquiral sob condições que produzem assimetria (ou seja, quiralidade) no produto, o que pode ser obtido usando catalisadores quirais ou auxiliares quirais;

25 vi) separações de diastereoisômero - uma técnica pela qual um composto racêmico é reagido com um reagente enantiomericamente puro (o auxiliar quiral) que converte os enantiômeros individuais a diastereômeros. Os diastereoisômeros resultantes são então separados por
30 cromatografia ou cristalização em virtude de suas

diferenças estruturais agora mais distintas e o auxiliar quiral removido posteriormente para obter o enantiômero desejado;

vii) transformações assimétricas de primeira e segunda ordens - uma técnica pela qual diastereoisômeros do racemato se equilibram para gerarem uma preponderância na solução do diastereoisômero do enantiômero desejado ou onde a cristalização preferencial do diastereoisômero do enantiômero desejado perturba o equilíbrio de forma que no final, em princípio, todo o material é convertido ao diastereoisômero cristalino do enantiômero desejado. O enantiômero desejado é então liberado do diastereoisômero;

viii) resoluções cinéticas - essa técnica se refere à obtenção de resolução parcial ou completa de um racemato (ou de uma resolução adicional de um composto parcialmente resolvido) em função das taxas de reação desiguais dos enantiômeros com um reagente quiral, não racêmico, ou catalisador sob condições cinéticas;

ix) síntese com especificidade enantiomérica de precursores não racêmicos - uma técnica de síntese pela qual o enantiômero desejado é obtido a partir de materiais de partida não quirais e onde a integridade estereoquímica não é comprometida, ou é apenas minimamente comprometida, ao longo do curso da síntese;

x) cromatografia quiral líquida - uma técnica pela qual os enantiômeros de um racemato são separados em uma fase líquida móvel em função de suas interações distintas com uma fase estacionária. A fase estacionária pode ser feita de material quiral ou a fase móvel pode conter um material quiral adicional para provocar as interações

distintas;

xi) cromatografia gasosa quiral - uma técnica pela qual o racemato é volatilizado e os enantiômeros são separados em função de suas interações distintas na fase gasosa móvel com uma coluna contendo uma fase absorvente quiral fixa não racêmica;

xii) extração com solvente quirais - uma técnica pela qual os enantiômeros são separados em função da dissolução preferencial de um enantiômero em um solvente quiral em particular;

xiii) transporte através de membranas quirais - uma técnica pela qual um racemato é colocado em contato com uma barreira de membrana fina. A barreira tipicamente separa dois fluidos miscíveis, um contendo o racemato, e uma força de condução como por exemplo, concentração ou pressão diferencial, causa um transporte diferencial através da barreira de membrana. A separação ocorre como resultado da natureza racêmica não quiral da membrana que permite que somente um enantiômero do racemato passe através dela.

20 **III. Definições**

O termo "alquil", como usado aqui, a menos que especificado de forma diferente, se refere a um hidrocarboneto saturado linear, ramificado, ou cíclico, primário, secundário, ou terciário de tipicamente C₁ a C₁₀, e especificamente inclui metil, CF₃, CCl₃, CFCl₂, CF₂Cl, etil, CH₂CF₃, CF₂CF₃, propil, isopropil, ciclopropil, butil, isobutil, secbutil, t-butil, pentil, ciclopentil, isopentil, neopentil, hexil, isohexil, ciclohexil, ciclohexilmetil, 3-metilpentil, 2,2-dimetilbutil, e 2,3-
30 dimetilbutil. O termo inclui grupos alquil tanto

substituídos quanto não substituídos, e particularmente inclui grupos alquil halogenados, e ainda mais particularmente grupos alquil fluorados. Exemplos não limitantes de porções com as quais o grupo alquil pode ser substituído são selecionados do grupo que consiste em halogênio (flúor, cloro, bromo ou iodo), hidroxil, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfônico, sulfato, ácido fosfônico, fosfato, ou fosfonato, sejam não protegidos, ou, como necessário, como conhecido por aquele com habilidade na técnica, por exemplo, como ensinado em Greene, e cols., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991, aqui incorporado por referência.

O termo "alquil inferior", como usado aqui, e a menos que especificado de forma diferente, se refere a um grupo alquil linear, ramificado, de C₁ a C₄ saturado ou, se adequado, cíclico (por exemplo, ciclopropil), incluindo porções tanto substituídas quanto não substituídas.

O termo "alquilamino" ou "arilamino" se refere a um grupo amino que tem um ou dois substituintes de alquil ou aril, respectivamente. A menos que especificamente estabelecido de forma diferente nesse pedido, quando alquil for uma porção adequada, alquil inferior é preferido. Similarmente, quando alquil ou alquil inferior for uma porção adequada, alquil não substituído ou alquil inferior é preferido.

O termo "protegido" como usado aqui e a menos que definido de forma diferente se refere a um grupo que é adicionado a um átomo de oxigênio, nitrogênio, ou fósforo para evitar sua reação adicional ou para outras

finalidades. Uma ampla variedade de oxigênio e nitrogênio grupos de proteção são conhecidos por aqueles com habilidade na técnica de síntese orgânica.

O termo "aril", como usado aqui, e a menos que especificado de forma diferente, se refere a fenil, 5 bifenil, ou naftil, e preferivelmente fenil. O termo inclui porções tanto substituídas quanto não substituídas. O grupo aril pode ser substituído com qualquer porção descrita, incluindo, sem limitação, uma ou mais porções selecionadas do grupo que consiste em halogênio (flúor, cloro, bromo ou 10 iodo), hidroxil, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfônico, sulfato, ácido fosfônico, fosfato, ou fosfonato, sejam não protegidas, ou protegidas, como necessário, como conhecido por aquele com 15 habilidade na técnica, por exemplo, como ensinado em Greene, e cols., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991.

O termo "alcaril" ou "alquilaril" se refere a um grupo alquil com um substituinte de aril. O termo aralquil ou 20 arilalquil se refere a um grupo aril com um alquil substituinte.

O termo "halo", como usado aqui, inclui cloro, bromo, iodo, e flúor.

O termo base de "purina" ou "pirimidina" inclui, sem 25 limitação, adenina, N⁶-alquilpurinas, N⁶-acilpurinas (onde acil é C(O)(alquil, aril, alquilaril, ou arilalquil), N⁶-benzilpurina, N⁶-halopurina, N⁶-vinilpurina, N⁶-purina acetilênica, N⁶-acil purina, N⁶-hidroxialquil purina, N⁶-alquilaminopurina, N⁶-tioalquil purina, N²-alquilpurinas, 30 N²-alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, fluorocitosina, 5-

metilcitosina, 6-azapirimidina, incluindo 6-azacitosina, 2-
e/ou 4-mercaptopirimidina, uracil, 5-halouracil, incluindo
5-fluorouracil, C⁵-alquilpirimidinas, C⁵-benzilpirimidinas,
C⁵-halopirimidinas, C⁵-vinilpirimidina, C⁵-pirimidina
5 acetilênica, C⁵-acil pirimidina, C⁵-hidroxialquil purina,
C⁵-amidopirimidina, C⁵-cianopirimidina, , C⁵-iodopirimidina,
C⁶-iodo-pirimidina, C⁵-Br-vinil pirimidina, C⁶-Br-vinil
pirimidina, C⁵-nitropirimidina, C⁵-amino-pirimidina, N²-
alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinil, 5-
10 azauracilil, triazolopiridinil, imidazolopiridinil,
pirrolopirimidinil, e pirazolopirimidinil. Bases de Purina
incluem, sem limitação, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-
diaminopurina, e 6-cloropurina. Grupos funcionais de
oxigênio e nitrogênio na base podem ser protegidos quando
15 necessário ou desejado. Grupos de proteção adequados são
bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, e
incluem trimetilsilil, dimetilhexilsilil, t-
butildimetilsilil, e t-butildifenilsilil, tritil, grupos
alquil, e grupos acil tais como acetil e propionil,
20 metanossulfonil, e p-toluenossulfonil.

O termo "acil" ou "éster ligado a O" se refere a um
grupo da fórmula C(O)R', onde R' é um alquil linear,
ramificado, ou cíclico (incluindo alquil inferior),
aminoácido, aril incluindo fenil, alcaril, aralquil
25 incluindo benzil, alcoxialquil incluindo metoximetil,
ariloxialquil tal como fenoximetil; ou alquil substituído
(incluindo alquil inferior), aril incluindo fenil
opcionalmente substituído com cloro, bromo, flúor, iodo, C₁
a C₄ alquil ou C₁ a C₄ alcoxi, ésteres de sulfonato tais
30 como alquil ou aralquil sulfonil incluindo metanossulfonil,

o mono, di ou trifosfato éster, tritil ou monometoxitritil, benzil substituído, alcaril, aralquil incluindo benzil, alcoxialquil incluindo metoximetil, ariloxialquil tal como fenoximetil. Grupos aril nos ésteres compreendem otimamente um grupo fenil. Em particular, grupos acil incluem acetil, 5 trifluoracetil, metilacetil, ciclopropilacetil, ciclopropil carboxil, propionil, butiril, hexanoil, heptanoil, octanoil, neo-heptanoil, fenilacetil, 2-acetoxi-2-fenilacetil, difenilacetil, α -metoxi- α -trifluormetil-fenilacetil, 10 acetil, 2-nitro-benzoacetil, 4-cloro-benzoacetil, 2-cloro-2,2-difenilacetil, 2-cloro-2-fenilacetil, trimetilacetil, clorodifluoracetil, perfluoracetil, fluoracetil, bromodifluoracetil, metoxiacetil, 2-tiofenoacetil, clorossulfonilacetil, 3-metoxifenilacetil, 15 fenoxiacetil, tert-butilacetil, tricloroacetil, monocloroacetil, dicloroacetil, 7H-dodecafluor-heptanoil, perfluorheptanoil, 7H-dodeca-fluorheptanoil, 7-clorododecafluor-heptanoil, 7-clorododecafluor-heptanoil, 7H-dodecafluorheptanoil, 7H-dodeca-fluorheptanoil, nonafluor- 20 3,6-dioxa-heptanoil, nonafluor-3,6-dioxaheptanoil, perfluorheptanoil, metoxibenzoil, metil 3-amino-5-feniltiofeno-2-carboxil, 3,6-dicloro-2-metoxi-benzoil, 4-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-benzoil, 2-bromo-propionil, omega-aminocapril, decanoil, n-pentadecanoil, estearil, 3- 25 ciclopentil-propionil, 1-benzeno-carboxil, O-acetilmandelil, pivaloil acetil, 1-adamantano-carboxil, ciclohexano-carboxil, 2,6-piridinedicarboxil, ciclopropano-carboxil, ciclobutano-carboxil, perfluorciclohexil carboxil, 4-metilbenzoil, clorometil isoxazolil carbonoil, 30 perfluorciclohexil carboxil, crotonil, 1-metil-1H-indazol-

3-carbonoil, 2-propenil, isovaleril, 1-
pirrolidinacarbonoil, 4-fenilbenzoil. Quando for usado o
termo acil, significa ser uma revelação específica e
independente de acetil, trifluoracetil, metilacetil,
5 ciclopropilacetil, propionil, butiril, hexanoil, heptanoil,
octanoil, neo-heptanoil, fenilacetil, difenilacetil, α -
trifluormetil-fenilacetil, bromoacetil, 4-cloro-
benzenoacetil, 2-cloro-2,2-difenilacetil, 2-cloro-2-
fenilacetil, trimetilacetil, clorodifluoracetil,
10 perfluoracetil, fluoracetil, bromodifluoracetil, 2-
tiofenoacetil, tert-butilacetil, tricloroacetil, monocloro-
acetil, dicloroacetil, metoxibenzoil, 2-bromo-propionil,
decanoil, n-pentadecanoil, estearil, 3-ciclopentil-
propionil, 1-benzenocarboxil, pivaloil acetil, 1-
15 adamantano-carboxil, ciclohexano-carboxil,
2,6-piridinedicarboxil, ciclopropano-carboxil, ciclobutano-
carboxil, 4-metilbenzoil, crotonil, 1-metil-1H-indazol-3-
carbonoil, 2-propenil, isovaleril, 4-fenilbenzoil.

O termo "aminoácido" inclui aminoácidos de ocorrência
20 natural e sintéticos α , β e γ aminoácidos, e inclui, sem
limitação, aminoácidos encontrados em proteínas, ou seja
glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina,
fenilalanina, triptofano, prolina, serina, treonina,
cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato,
25 glutamato, lisina, arginina e histidina. Em uma modalidade
preferida, o aminoácido está na configuração L.
Alternativamente, o aminoácido pode ser um derivado de
alanil, valinil, leucinil, isoleucinil, prolinil,
fenilalaninil, triptofanoil, metioninil, glicinil, serinil,
30 treoninil, cisteinil, tirosinil, asparaginil, glutaminil,

aspartoil, glutaroil, lisinil, argininil, histidinil, β -alanil, β -valinil, β -leucinil, β -isoleucinil, β -prolinil, β -fenilalaninil, β -triptofanoil, β -metioninil, β -glicinil, β -serinil, β -treoninil, β -cisteinil, β -tirosinil, β -asparaginil, β -glutaminil, β -aspartoil, β -glutaroil, β -lysinil, β -argininil ou β -histidinil. As Tabelas 1-24 exibem exemplos de espécies dentro da presente invenção. Quando for usado o termo aminoácido, ele é considerado como sendo uma revelação específica e independente de cada um dos ésteres de α , β , γ e δ glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptofano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina nas configurações D e L.

Como usado aqui, o termo "substancialmente livre de" ou "substancialmente na ausência de" se refere a uma composição de nucleosídeo que inclui pelo menos 85 ou 90% por peso, preferivelmente 95%, 98 %, 99% ou 100% por peso, do enantiômero designado daquele nucleosídeo. Em uma modalidade preferida nos métodos e compostos dessa invenção, os compostos são substancialmente livres de enantiômeros.

Similarmente, o termo "isolado" se refere a uma composição de nucleosídeo que inclui pelo menos 85%, 90%, 95%, 98%, 99%, ou 100% por peso, do nucleosídeo, o restante compreendendo outras espécies químicas ou enantiômeros.

O termo "hospedeiro", como usado aqui, se refere a um organismo unicelular ou multicelular no qual o vírus pode replicar, incluindo linhas de célula e animais, e preferivelmente um humano. Alternativamente, o hospedeiro

pode portar uma parte do genoma viral de *Flaviviridae*, cuja replicação ou função pode ser alterada pelos compostos da presente invenção. O termo hospedeiro especificamente se refere a células infectadas, células transfectadas com todo ou parte do genoma de *Flaviviridae* e animais, em particular, primatas (incluindo chimpanzés) e humanos. Na maioria das aplicações animais da presente invenção, o hospedeiro é um paciente humano. Aplicações veterinárias, em certas indicações, no entanto, são claramente antecipadas pela presente invenção (tais como chimpanzés).

O termo "sal farmacologicamente aceitável ou pró-medicação" é usado ao longo da especificação para descrever qualquer forma farmacologicamente aceitável (tais como um éster, éster de fosfato, sal de um éster ou um grupo relacionado) de um composto de nucleosídeo que, mediante administração a um paciente, fornece o composto de nucleosídeo. Sais farmacologicamente aceitáveis incluem aqueles derivados de bases e ácidos inorgânicos ou orgânicos farmacologicamente aceitáveis. Sais adequados incluem aqueles derivados de metais alcalinos tais como potássio e sódio, metais terrosos alcalinos tais como cálcio e magnésio, entre numerosos outros ácidos bem conhecidos na técnica farmacológica. Pró-medicações farmacologicamente aceitáveis se referem a um composto que é metabolizado, por exemplo, hidrolisado ou oxidado, no hospedeiro para formar o composto da presente invenção. Exemplos típicos de pró-medicações incluem compostos que têm grupos de proteção biologicamente lábeis em uma porção funcional do composto ativo. Pró-medicações incluem compostos que podem ser oxidados, reduzidos, aminados,

desaminados, hidroxilados, desidroxilados, hidrolisados, desidrolisados, alquilados, desalquilados, acilados, desacilados, fosforilados, desfosforilados para a produção do composto ativo. Os compostos dessa invenção possuem 5 atividade antiviral contra um *Flaviviridae*, ou são metabolizados até um composto que exhibe tal atividade.

IV. Pró-medicamentos e derivados

O composto ativo pode ser administrado como qualquer sal ou pró-medimento que mediante administração ao 10 receptor é capaz de fornecer diretamente ou indiretamente o composto parente, ou que exhibe ele próprio atividade. Exemplos não limitantes são os sais farmacologicamente aceitáveis (alternativamente referidos como "sais fisiologicamente aceitáveis"), e um composto, que tenha 15 sido alquilado, acilado, ou modificado de uma outra forma na posição 5', ou na base de purina ou pirimidina (um tipo de "pró-medimento farmacologicamente aceitável"). Além disso, as modificações podem afetar a atividade biológica do composto, em alguns casos aumentando a atividade em 20 relação ao composto parente. Isso pode ser facilmente avaliado pela preparação do sal ou pró-medimento e testando sua atividade antiviral de acordo com os métodos aqui descritos, ou outros métodos conhecidos por aqueles com habilidade na técnica.

A. Sais farmacologicamente aceitáveis

Nos casos em que os compostos são suficientemente básicos ou ácidos para formarem sais de base ou de ácido atóxicos estáveis, a administração do composto como um sal farmacologicamente aceitável pode ser apropriada. Exemplos 30 de sais farmacologicamente aceitáveis são sais de adição de

ácido orgânico formados pela adição de ácidos, que formam um ânion fisiológico aceitável, por exemplo, tosilato, metanossulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorato, α -cetogluturato, α -glicerofosfato, formato, fumarato, propionato, glicolato, lactato, piruvato, oxalato, maleato, e salicilato. Também podem ser formados sais inorgânicos adequados, incluindo, sulfato, nitrato, bicarbonato, sais de carbonato, hidrobromato e ácido fosfórico. Em uma modalidade preferida, o sal é um sal de mono- ou di-hidrocloreto.

Sais farmacologicamente aceitáveis podem ser obtidos usando procedimentos-padrão bem conhecidos na técnica, por exemplo, pela reação de um composto suficientemente básico como, por exemplo, uma amina, com um ácido adequado gerando um ânion fisiologicamente aceitável. Também podem ser feitos sais de metal alcalino (por exemplo, sódio, potássio ou lítio) ou sais de metal alcalino terroso (por exemplo, cálcio), de ácidos carboxílicos. Em uma modalidade, o sal é um sal de hidrocloreto do composto. Em outra modalidade, o sal farmacologicamente aceitável é um sal de dihidrocloreto.

B. Formulações de pró-medicação de nucleotídeo

Os nucleosídeos aqui descritos podem ser administrados como um pró-medicação de nucleotídeo para aumentar a atividade, biodisponibilidade, estabilidade ou de algum outro modo alterar as propriedades do nucleosídeo. São conhecidos inúmeros ligantes de pró-medicação de nucleotídeo. Em geral, alquilação, acilação ou outra modificação lipofílica do mono-, di- ou trifosfato do nucleosídeo reduz a polaridade e permite a passagem nas células. Exemplos de grupos substituintes que podem

substituir um ou mais hidrogênios na porção fosfato são
alquil, aril, esteróides, carboidratos, incluindo açúcares,
1,2-diacilglicerol e álcoois. Muitos estão descritos em R.
Jones e N. Bischoferger, *Antiviral Research*, 1995, 27:1-17.

5 Qualquer um desses pode ser usado em combinação com os
nucleosídeos revelados para se obter um efeito desejado.

Em uma modalidade alternativa, o nucleosídeo é
liberado como um fosfonato ou um derivado SATE.

O nucleosídeo ativo também pode ser fornecido como um
10 lipídeo 2', 3' e/ou 5'-fosfoéter ou um lipídeo 2', 3' e/ou
5'-éter. Exemplos não limitantes são descritos e incluem as
seguintes referências, que são aqui incorporadas por
referência: Kucera, L.S., N. Iyer, E. Leake, A. Raben,
Modest E.K., D.L.W., e C. Piantadosi. 1990. "Novel
15 membrane-interactive ether lipid analogs that inhibit
infectious HIV-1 production and induce defective virus
formation". *AIDS Res. Hum. Retro Virus*. 6:491-501;
Piantadosi, C., J. Marasco C.J., S.L. Morris-Natschke, K.L.
Meyer, F. Gumus, J.R. Surlis, K.S. Ishaq, L.S. Kucera, N.
20 Iyer, C.A. Wallen, S. Piantadosi, e E.J. Modest. 1991.
"Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside
conjugates for anti-HIV activity". *J. Med. Chem.*
34:1408.1414; Hosteller, K.Y., D.D. Richman, D.A. Carson,
L.M. Stuhmiller, G.M. T. van Wijk, e H. van den Bosch.
25 1992. "Greatly enhanced inhibition of human
immunodeficiency virus type 1 replication in CEM and HT4-6C
cells by 3'-deoxythymine diphosphate dimyristoylglycerol, a
lipid prodrug of 3,-deoxythymine". *Antimicrob. Agents*
Chemother. 36:2025.2029; Hosetler, K.Y., L.M. Stuhmiller,
30 H.B. Lenting, H. van den Bosch, e D.D. Richman, 1990.

"Synthesis and antiretroviral activity of phospholipid analogs of azidothymine and other antiviral nucleosides". *J. Biol. Chem.* **265**:61127.

Exemplos não limitantes de patentes U.S. que revelam
5 substituintes lipofílicos adequados que podem ser
incorporados de forma covalente no nucleosídeo,
preferivelmente na posição 2', 3' e/ou 5'-OH do nucleosídeo
ou preparações lipofílicas, incluem as Patentes U.S. Nos.
5.149.794 (22 de setembro de 1992, Yatvin e cols.);
10 5.194.654 (16 de março de 1993, Hostetler e cols.);
5.223.263 (29 de junho de 1993, Hostetler e cols.);
5.256.641 (26 de outubro de 1993, Yatvin e cols.);
5.411.947 (2 de maio de 1995, Hostetler e cols.); 5.463.092
(31 de outubro de 1995, Hostetler e cols.); 5.543.389 (6 de
15 agosto de 1996, Yatvin e cols.); 5.543.390 (6 de agosto de
1996, Yatvin e cols.); 5.543.391 (6 de agosto de 1996,
Yatvin e cols.); e 5.554.728 (10 de setembro de 1996;
Basava e cols.), todas as quais são aqui incorporadas por
referência. Pedidos estrangeiros de patente que revelam
20 substituintes lipofílicos que podem ser anexados aos
nucleosídeos da presente invenção, ou preparações
lipofílicas, incluem WO 89/02733, WO 90/00555, WO 91/16920,
WO 91/18914, WO 93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0
350 287, EP 93917054.4, e WO 91/19721.

25 Também são fornecidos aril ésteres, especialmente
fenil ésteres. Exemplos não limitantes são revelados em
DeLambert e cols., *J. Med. Chem.* **37**: 498 (1994). Também são
fornecidos fenil ésteres contendo um éster carboxílico orto
para o fosfato. Khamnei e Torrence, *J. Med. Chem.*; **39**:4109-
30 4115 (1996). Em particular, são fornecidos benzil ésteres,

que geram o composto parente, em alguns casos usando substituintes na posição orto ou para acelerar a hidrólise. Exemplos dessa classe de pró-medicamentos são descritos por Mitchell e cols., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 2345
5 (1992); Brook, e cols. WO 91/19721; e Glazier e cols. WO 91/19721.

Também são fornecidos fosfonato ésteres cíclicos e não cíclicos. Exemplos não limitantes são revelados em Hunston e cols., *J. Med. Chem.* 27: 440-444 (1984) e Starrett e
10 cols. *J. Med. Chem.* 37: 1857-1864 (1994). Adicionalmente, são fornecidos 3',5'-fosfato ésteres cíclicos. Exemplos não limitantes são revelados em Meier e cols. *J. Med. Chem.* 22: 811-815 (1979). Também são fornecidos 1',3'-propanil fosfonato e fosfato ésteres cíclicos, tais como aqueles que
15 contêm um anel aril fundido, ou seja, o ciclosaligenil éster (Meier e cols., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7: 99-104 (1997)). Também são fornecidos 1',3'-propanil ésteres cíclicos não substituídos dos monofosfatos (Farquhar e cols., *J. Med. Chem.* 26: 1153 (1983); Farquhar e cols., *J.*
20 *Med. Chem.* 28: 1358 (1985)) foram preparados. Além disso, são fornecidos 1',3'-propanil ésteres cíclicos substituídos com um grupo pivaloiloxi metiloxi em C-1' (Freed e cols., *Biochem. Pharmac.* 38: 3193 (1989); Biller e cols., Pat. U.S. No. 5.157.027).

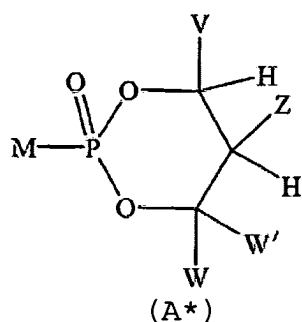
25 Fosforamidatos cíclicos são conhecidos por clivarem *in vivo* por um mecanismo oxidante. Portanto, em uma modalidade da presente invenção, são fornecidos vários 1',3' propanil cíclicos fosforamidatos substituídos. Exemplos não limitantes são revelados por Zon, *Progress em Med. Chem.*
30 19, 1205 (1982). Adicionalmente, são fornecidos inúmeros

proésteres 2'- e 3'-substituídos. Substituintes 2' incluem metil, dimetil, bromo, trifluormetil, cloro, hidroxil, e metoxi; substituintes 3' incluindo fenil, metil, trifluormetil, etil, propil, i-propil, e ciclohexil. Também são fornecidos inúmeros análogos 1'-substituídos.

Também são fornecidos ésteres cíclicos de compostos contendo fósforo. Exemplos não limitantes são descritos a seguir:

- [1] di e tri ésteres de ácido fosfóricos como relatado em Nifantsev e cols., *Phosphorus, Sulfur Silicon and Related Elements*, 113: 1 (1996); Wijnberg e cols., EP-180276 A1;
- [2] ésteres de ácido de fósforo (III). Kryuchkov e cols., *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 6: 1244 (1987). Alguns dos compostos foram reivindicados como sendo úteis para a síntese assimétrica de precursores de L-Dopa. Sylvain e cols., DE3512781 A1;
- [3] fosforamidatos. Shih e cols., *Bull. Inst. Chem. Acad. Sin*, 41: 9 (1994); Edmundson e cols., *J. Chem. Res. Synop.* 5: 122 (1989); e
- [4] fosfonatos. Neidlein e cols., *Heterocycles* 35: 1185 (1993).

Além disso, exemplos não limitantes de Pedidos de Patentes U.S. e Internacionais que revelam pró-medicamentos adequados de fosforamidato cíclico incluem Patente U.S. No. 6.312.662; WO 99/45016; WO 00/52015; WO 01/47935; e WO 01/18013 para Erion, e cols. de Metabasis Therapeutics, Inc. Especificamente, são fornecidos pró-medicamentos da fórmula abaixo:



5

onde:

- juntos V e Z estão conectados por meio de um adicional de 3-5 átomos para formarem um grupo cíclico contendo 5-7 átomos, opcionalmente 1 heteroátomo, substituído com hidroxí, aciloxi, alcoxicarbonoiloxi, ou ariloxicarbonoiloxi anexado a um átomo de carbono que está a três átomos de ambos os grupos O anexados ao fósforo; ou
- juntos V e Z estão conectados por meio de um adicional de 3-5 átomos para formarem um grupo cíclico, opcionalmente contendo 1 heteroátomo, que está fundido a um grupo aril na posição beta e gama ao O anexado ao fósforo;
- juntos V e W estão conectados por meio de um adicional de 3 átomos de carbono para formarem um grupo cíclico opcionalmente substituído contendo 6 átomos de carbono e substituído por um substituinte selecionado do grupo que consiste em hidroxí, aciloxi, alcoxicarbonoiloxi, alquiltiocarbonoiloxi, e ariloxicarbonoiloxi, anexado a um dos referidos átomos de carbono que está a três átomos do O anexado ao fósforo;
- juntos Z e W estão conectados por meio de um adicional de 3-5 átomos para formarem um grupo cíclico, opcionalmente contendo um heteroátomo, e V tem que ser

30

aril, aril substituído, heteroaril, ou heteroaril substituído;

- juntos W e W' estão conectados por meio de um adicional de 2-5 átomos para formarem um grupo cíclico, opcionalmente contendo 0-2 heteroátomos, e V tem que ser aril, aril substituído, heteroaril, ou heteroaril substituído;
- Z é selecionado do grupo que consiste em $-\text{CHR}^2 \text{OH}$, $-\text{CHR}^2 \text{OC}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{CHR}_2 \text{OC}(\text{S})\text{R}^3$, $-\text{CHR}^2 \text{OC}(\text{S})\text{OR}^3$, $-\text{CHR}^2 \text{OC}(\text{O})\text{SR}^3$, $-\text{CHR}^2 \text{OCO}_2 \text{R}^3$, $-\text{OR}^2$, $-\text{SR}^2$, $-\text{CHR}^2 \text{N}_3$, $-\text{CH}_2 \text{ aril}$, $-\text{CH}(\text{aril})\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}=\text{CR}^2_2)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{C.ident.}\text{CR}^2)\text{OH}$, $-\text{R}^2$, $-\text{NR}^2_2$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCO}_2 \text{R}^3$, $-\text{SCOR}^3$, $-\text{BCO}_2 \text{R}^3$, $-\text{NHCOR}^2$, $-\text{NHCO}_2 \text{R}^3$, $-\text{CH}_2 \text{NH aril}$, $-(\text{CH}_2)_p -\text{OR}^{12}$, e $-(\text{CH}_2)_p -\text{SR}^{12}$;
- P é um número inteiro 2 ou 3;
- Desde que:
 - a) V, Z, W, W' não sejam todos -H; e
 - b) quando Z for $-\text{R}^2$, então pelo menos um de V, W, e W' não é -H, alquil, aralquil, ou alicíclico;
- R^2 é selecionado do grupo que consiste em R^3 e -H;
- R^3 é selecionado do grupo que consiste em alquil, aril, alicíclico, e aralquil;
- R^{12} é selecionado do grupo que consiste em -H, e acil inferior;
- M é o agente biologicamente ativo, e que está anexado ao fósforo na fórmula I por meio do 2', 3' e/ou 5'-hidroxil.

V. Terapia de combinação ou alternância

Os compostos ativos da presente invenção podem ser administrados em combinação ou alternância com outro agente anti-flavivírus ou pestivírus, ou em particular a um agente

anti-HCV para tratar qualquer uma das condições aqui descritas. Na terapia de combinação, dosagens eficazes de dois ou mais agentes são administradas em conjunto, enquanto na terapia em alternância ou em etapa seqüencial, 5 uma dosagem eficaz de cada agente é administrada de forma serial ou seqüencial. As dosagens fornecidas irão depender das taxas de absorção, inativação e excreção do medicamento, além de outros fatores conhecidos por aqueles com habilidade na técnica. Deve-se observar também que os 10 valores de dosagem também irão variar com a severidade da condição a ser tratada. Deve-se entender ainda que para qualquer indivíduo em particular, regimes e esquemas específicos de dosagem devem ser ajustados ao longo do tempo de acordo com a necessidade individual e o julgamento 15 profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração das composições. Em modalidades preferidas, um composto anti-HCV (ou anti-pestivírus ou anti-flavivírus) que exibe uma EC_{50} de 10-15 μM , ou preferivelmente menos de 1-5 μM , é desejável.

20 Foi reconhecido que podem surgir variantes resistentes a medicamento de flavivírus, pestivírus ou HCV após tratamento prolongado com um agente antiviral. Resistência a medicamento ocorre mais tipicamente por mutação de um gene que codifica uma enzima usada na replicação viral. A 25 eficácia de um medicamento contra a infecção viral pode ser prolongada, aumentada, ou restaurada pela administração do composto em combinação ou alternância com um segundo, e talvez terceiro, composto antiviral que induz uma mutação diferente daquela causada pelo medicamento principal. 30 Alternativamente, a farmacocinética, biodistribuição ou

outro parâmetro do medicamento pode ser alterado por tal terapia de combinação ou alternância. Em geral, a terapia de combinação é tipicamente preferida em relação à terapia de alternância porque ela induz múltiplos estresses
5 simultâneos no vírus.

Qualquer um dos tratamentos virais descritos nos Fundamentos da Invenção pode ser usado em combinação ou alternância com os compostos descritos nessa especificação. Exemplos não limitantes incluem:

10 1) Inibidores de protease

Exemplos incluem inibidores de NS3 de protease baseados em substrato (Attwood e cols., *Antiviral peptide derivatives*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood e cols., *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1999, 10, 259-273;
15 Attwood e cols., *Preparation and use of aminoacid derivatives as anti-viral agents*, Pub. de Patente alemã DE 19914474; Tung e cols. *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*, PCT WO 98/17679), incluindo alfacetoamidas e hidrazinouréias, e
20 inibidores que terminam em um eletrófilo como, por exemplo, um ácido borônico ou fosfonato (Llinas-Brunet e cols., *Hepatitis C inhibitor peptide analogs*, PCT WO 99/07734); Non-substrate-based inhibitors NS3 protease inhibitors such as 2,4,6-trihydroxy-3-nitro-benzamide derivatives (Sudo K.
25 e cols., *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1997, 238, 643-647; Sudo K. e cols. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 1998, 9, 186), incluindo RD3-4082 e RD3-4078, o primeiro substituído na amida com uma cadeia de 14 carbonos e o último processando
30 um grupo para-fenoxifenil; e Sch 68631, uma

fenantrenoquinona, um inibidor de protease de HCV (Chu M. e cols., *Tetrahedron Letters* 37:7229-7232, 1996).

Sch 351633, isolado do fungo *Penicillium griseofulvum*, foi identificado como um inibidor de protease (Chu M. e cols., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9:1949-1952). Eglin c, isolado de sanguessuga, é um potente inibidor de várias serina proteases tais como proteases A e B de *S. griseus*, α -quimotripsina, quimase e subtilisina. Qasim M.A. e cols., *Biochemistry* 36:1598-1607, 1997.

10 Patentes U.S. que revelam inibidores de protease para o tratamento de HCV incluem, por exemplo, Patente U.S. No. 6.004.933 para Spruce e cols. que revela uma classe de inibidores de cisteína protease para a inibição de endopeptidase 2 de HCV; Patente U.S. No. 5.990.276 para Zhang e cols. que revela inibidores sintéticos de NS3 protease do vírus da hepatite C; Patente U.S. No. 5.538.865 para Reyes e cols.; WO 02/008251 para Corvas International, Inc, e WO 02/08187 e WO 02/008256 para Schering Corporation. Tripeptídeos inibidores de HCV são revelados nas Patentes U.S. Nos. 6.534.523. 6.410.531. e 6.420.380 para Boehringer Ingelheim e WO 02/060926 para Bristol Myers Squibb. Peptídeos de diaril como inibidores de NS3 serina protease de HCV são revelados na WO 02/48172 para Schering Corporation. Imidazolidinonas como inibidores de NS3 serina protease de HCV são revelados na WO 02/08198 para Schering Corporation e WO 02/48157 para Bristol Myers Squibb. WO 98/17679 para Vertex Pharmaceuticals e WO 02/48116 para Bristol Myers Squibb também revelam inibidores de protease de HCV.

30 2) Derivados de tiazolidina que mostram inibição

relevante em um ensaio HPLC de fase reversa com uma proteína de fusão NS3/4A e substrato NS5A/5B (Sudo K. e cols., *Antiviral Research*, 1996, 32, 9-18), especialmente o composto RD-1-6250, que possui uma porção fundida de cinamoil substituída por uma cadeia longa de alquil, RD4 6205 e RD4 6193;

3) tiazolidinas e benzanilidas identificadas em Kakiuchi N. e cols. *J. EBS Letters* 421, 217-220; Takeshita N. e cols. *Analytical Biochemistry*, 1997, 247, 242-246;

10 4) Uma fenan-trenoquinona que possui atividade contra protease em um SDS-PAGE e em ensaio de auto-radiografia isolada do caldo cultura de fermentação de *Streptomyces sp.*, Sch 68631 (Chu M. e cols., *Tetrahedron Letters*, 1996, 37, 7229-7232), e Sch 351633, isolado do fungo *Penicillium griseofulvum*, que demonstra atividade em um ensaio de proximidade de cintilação (Chu M. e cols., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9, 1949-1952);

20 5) Inibidores de helicase (Diana G.D. e cols., *Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C*, Pat. U.S. No. 5.633.358; Diana G.D. e cols., Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C, PCT WO 97/36554);

25 6) Inibidores de nucleotídeo polimerase e gliotoxina (Ferrari R. e cols. *Journal of Virology*, 1999, 73, 1649-1654), e o produto natural cerulenina (Lohmann V. e cols., *Virology*, 1998, 249, 108-118);

30 7) Oligodesoxinucleotídeos anti-senso fosforotioato (S-ODN) complementar a trechos de seqüência na região não codificadora 5' (NCR) do vírus (Alt M. e cols., *Hepatology*,

1995, 22, 707-717), ou nucleotídeos 326-348 que compreendem a extremidade 3' da NCR e nucleotídeos 371-388 localizados na região codificadora central do RNA de HCV (Alt M. e cols., *Archives of Virology*, 1997, 142, 589-599; Galderisi U. e cols., *Journal of Cellular Physiology*, 1999, 181, 251-257);

8) Inibidores da tradução dependente de IRES (Ikeda N e cols., *Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, Pub. de Patente japonesa JP-08268890; Kai Y. e cols. *Prevention and treatment of viral diseases*, Pub. de Patente japonesa JP-10101591);

9) Ribozimas, tais como ribozimas resistentes a nuclease (Maccjak, D. J. e cols., *Hepatology* 1999, 30, abstract 995) e aquelas reveladas na Patente U.S. No. 6.043.077 para Barber e cols., e Patentes U.S. Nos. 5,869,253 e 5.610.054 para Draper e cols.; e

10) Também foram desenvolvidos análogos de nucleosídeo para o tratamento de infecções por Flaviviridae.

11) Quaisquer dos compostos descritos por Idenix Pharmaceuticals nas Publicações Internacionais Nos. WO 01/90121 e WO 01/92282;.

12) Composto em outros pedidos de patente que revelam o uso de certos análogos de nucleosídeo para tratar o vírus da hepatite C incluem: PCT/CA00/01316 (WO 01/32153; depositada em 3 de novembro de 2000) e PCT/CA01/00197 (WO 01/60315; depositada em 19 de fevereiro de 2001) depositada por BioChem Pharma, Inc. (agora Shire Biochem, Inc.); PCT/US02/01531 (WO 02/057425; depositada em 18 de janeiro de 2002) e PCT/US02/03086 (WO 02/057287; depositada em 18 de janeiro de 2002) depositada por Merck & Co., Inc.,

PCT/EP01/09633 (WO 02/18404; publicada em 21 de agosto de 2001) depositada por Roche, e As Publicações PCT Nos. WO 01/79246 (depositada em 13 de abril de 2001), WO 02/32920 (depositada em 18 de outubro de 2001) e WO
5 02/48165 por Pharmasset, Ltd.

13) A Publicação PCT No. WO 99/43691 para a Universidade Emory, intitulada "2'-Fluoronucleosides" revela o uso de certos 2'-fluornucleosídeos para tratar HCV.

10 14) Outros compostos variados incluindo 1-amino-
alquilciclohexanos (Patente U.S. No. 6.034.134 para Gold e
cols.), lipídeos de alquil (Pat. U.S. No. 5.922.757 para
Chojkier e cols.), vitamina E e outros antioxidantes (Pat.
U.S. No. 5.922.757 para Chojkier e cols.), esqualeno,
15 amantadina, ácidos biliares (Pat. U.S. No. 5.846.964 para
Ozeki e cols.), ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspártico, (Pat.
U.S. No. 5.830.905 para Diana e cols.),
benzenodicarboxamidas (Pat. U.S. No. 5.633.388 para Diana e
cols.), derivados do ácido poliadenílico (Pat. U.S. No.
20 5.496.546 para Wang e cols.), 2',3'-didesoxiinosina (Pat.
U.S. No. 5.026.687 para Yarchoan e cols.), benzimidazóis
(Pat. U.S. No. 5.891.874 para Colacino e cols.), extratos
de planta (Patente U.S. No. 5.837.257 para Tsai e cols.,
Patente U.S. No. 5.725.859 para Omer e cols., e Patente
25 U.S. No. 6.056.961), e piperidenos (Patente U.S. No.
5.830.905 para Diana e cols.).

15) Outros compostos atualmente em desenvolvimento
pré-clínico ou clínico para tratamento do vírus da hepatite
c incluem: Interleucina-10 por Schering-Plough, IP-501 por
30 Interneuron, Merimebodib (VX-497) por Vertex, AMANTADINE®

(Symmetrel) por Endo Labs Solvay, HEPTAZYME® por RPI, IDN-6556 por Idun Pharma., XTL-002 por XTL., HCV/MF59 por Chiron, CIVACIR® (Imunoglobulina da Hepatite C) por NABI, LEVOVIRIN® por ICN/Ribapharm, VIRAMIDINE® por
5 ICN/Ribapharm, ZADAXIN® (timosina alfa-1) por Sci Clone, timosina mais interferon peguilado por Sci Clone, CEPLENE® (dihidroclorato de histamina) por Maxim, VX 950 / LY 570310 por Vertex/Eli Lilly, ISIS 14803 por Isis Pharmaceutical/Elan, IDN-6556 por Idun Pharmaceuticals,
10 Inc., JTK 003 por AKROS Pharma, BILN-2061 por Boehringer Ingelheim, CellCept (micofenolato mofetil) por Roche, T67, um inibidor de β -tubulina, por Tularik, uma vacina terapêutica dirigida a E2 por Innogenetics, FK788 por Fujisawa Healthcare, Inc., IdB 1016 (Siliphos, fitossoma de
15 silibina-fosfatidilcolina oral), inibidores da replicação de RNA (VP50406) por ViroPharma/Wyeth, vacina terapêutica por Intercell, vacina terapêutica por Epimmune/Genencor, inibidor de IRES por Anadys, ANA 245 e ANA 246 por Anadys, imunoterapia (Therapore) por Avant, inibidor de protease
20 por Corvas/SChering, inibidor de helicase por Vertex, inibidor de fusão por Trimeris, terapia de célula T por CellExSys, inibidor de polimerase por Biocryst, química direcionada de RNA por PTC Therapeutics, Dication por Immtech, Int., inibidor de protease por Agouron, inibidor
25 de protease por Chiron/Medivir, terapia anti-senso por AVI BioPharma, terapia anti-senso por Hybridon, hemopurificador por Aethlon Medical, vacina terapêutica por Merix, inibidor de protease por Bristol-Myers Squibb/Axys, Chron-VacC, uma vacina terapêutica, por Tripep, UT 231B por United
30 Therapeutics, inibidores de protease, helicase e polimerase

por Genelabs Technologies, inibidores de IRES por Immusol, R803 por Rigel Pharmaceuticals, INFERGEN® (interferon alfacon-1) por InterMune, OMNIFERON® (interferon natural) por Viragen, ALBUFERON® por Human Genome Sciences, REBIF®
5 (interferon beta-1a) por Ares-Serono, Omega Interferon por BioMedicine, Interferon Alfa Oral por Amarillo Biosciences, interferon gama, interferon tau, e Interferon gama-1b por InterMune.

VI. Composições farmacêuticas

10 Hospedeiros, incluindo humanos, infectados com pestivírus, flavivírus, infecção por HCV, ou qualquer outra condição aqui descrita, ou outro organismo que replica através de uma RNA viral polimerase dependente de RNA, ou para o tratamento qualquer outro distúrbio aqui descrito,
15 podem ser tratados pela administração ao paciente de uma quantidade eficaz do composto ativo ou de um pró-medimento ou sal farmacêuticamente aceitável deste na presença de um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável. Os materiais ativos podem ser administrados por
20 qualquer via apropriada, por exemplo, de forma oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutânea, ou tópica, na forma líquida ou sólida.

Uma dose preferida do composto para pestivírus, flavivírus ou HCV estará na faixa de cerca de 1 a 50 mg/kg, preferivelmente 1 a 20 mg/kg, de peso corporal por dia,
25 mais geralmente 0,1 a cerca de 100 mg por quilograma de peso corporal do receptor por dia. Doses menores podem ser preferíveis, por exemplo, doses de 0,5-100 mg, 0,5-50 mg, 0,5-10 mg, ou 0,5-5 mg por quilograma de peso corporal por
30 dia. Doses ainda menores podem ser úteis, e desse modo as

faixas podem incluir de 0,1-0,5 mg por quilograma de peso corporal por dia. A faixa de dosagem eficaz dos sais e pró-medicamentos farmacologicamente aceitáveis pode ser calculada com base no peso do nucleosídeo parente a ser liberado. Se o sal ou pró-medicação exibe atividade por si próprio, a dosagem eficaz pode ser estimada como acima usando o peso do sal ou pró-medicação, ou por outros meios conhecidos por aqueles com habilidade na técnica.

O composto é administrado convenientemente em unidade por qualquer forma de dosagem adequada, incluindo, sem limitação, uma contendo 7 a 3000 mg, preferivelmente 70 a 1400 mg de ingrediente ativo por forma de dosagem unitária. Uma dosagem oral de 50-1000 mg é normalmente conveniente, incluindo em uma ou em múltiplas formas de dosagem de 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 ou 1000 mg. Doses menores podem ser preferíveis, por exemplo, de 10-100 ou 1-50 mg. Também são contempladas doses de 0,1-50 mg, ou 0,1-20 mg ou 0,1-10.0 mg. Além disso, doses menores podem ser utilizadas no caso de administração por uma via não oral, como, por exemplo, por injeção ou inalação.

Idealmente o ingrediente ativo deve ser administrado para obter concentrações plasmáticas de pico do composto ativo de cerca de 0,2 a 70 μM , preferivelmente cerca de 1.0 a 10 μM . Isso pode ser obtido, por exemplo, pela injeção intravenosa de uma solução 0,1 a 5% do ingrediente ativo, opcionalmente em soro fisiológico, ou administrada como um bolo do ingrediente ativo.

A concentração de composto ativo na composição do medicamento dependerá das taxas de absorção, inativação e excreção do medicamento, além de outros fatores conhecidos

por aqueles com habilidade na técnica. Deve-se observar que valores de dosagem também irão variar com a severidade da condição a ser tratada. Deve-se entender ainda que para qualquer indivíduo em particular, regimes específicos de dosagem devem ser ajustados ao longo do tempo de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração das composições, e que as faixas de concentração aqui expostas são somente exemplares e não visam limitar o escopo ou a prática da composição reivindicada. O ingrediente ativo pode ser administrado de uma vez, ou pode ser dividido em inúmeras doses menores a serem administradas em intervalos de tempo variáveis.

Um modo de administração preferido do composto ativo é a administração oral. Composições orais irão incluir geralmente um diluente inerte ou um transportador comestível. Elas podem ser incluídas em cápsulas de gelatina ou comprimidas em comprimidos. Para fins de administração terapêutica oral, o composto ativo pode ser incorporado com excipientes e usado na forma de comprimidos, pastilhas, ou cápsulas. Agentes ligantes farmacologicamente compatíveis e/ou materiais adjuvantes podem ser incluídos como parte da composição.

Os comprimidos, pílulas, cápsulas, pastilhas e semelhantes podem conter quaisquer dos seguintes ingredientes, ou compostos de natureza similar: um ligante como, por exemplo, celulose microcristalina, goma tragacanto ou gelatina; um excipiente como, por exemplo, amido ou lactose, um agente de desintegração tais como ácido algínico, Primogel, ou amido de milho; um

lubrificante como, por exemplo, estearato de magnésio ou Sterotes; um glidante como, por exemplo, dióxido de silicone coloidal; um agente adoçante como, por exemplo, sacarose ou sacarina; ou um agente flavorizante tais como
5 flavorizante de menta, metil salicilato, ou flavorizante de laranja. Quando a forma de unidade de dosagem for uma cápsula, ela pode conter, além do material do tipo acima, um transportador líquido como, por exemplo, um óleo graxo. Além disso, formas de unidade de dosagem podem conter
10 outros materiais que modificam a forma física da unidade de dosagem, por exemplo, revestimentos de açúcar, goma-laca, ou outros agentes entéricos.

O composto pode ser administrado como um componente de um elixir, suspensão, xarope, *wafer*, goma de mascar ou
15 semelhantes. Um xarope pode conter, além dos compostos ativos, sacarose como agente adoçante e certos preservativos, corantes e flavorizantes.

O composto ou um pró-medicação ou sal farmacologicamente aceitável deste também pode ser misturado
20 outros materiais ativos que não prejudicam a ação desejada, ou com materiais que suplementam a ação desejada, tais como antibióticos, antifúngicos, antiinflamatórios, ou outros antivirais, incluindo outros compostos de nucleosídeo. Soluções ou suspensões usadas para aplicação parenteral,
25 intradérmica, subcutânea, ou tópica podem incluir os seguintes componentes: um diluente estéril tais como água para injeção, solução de soro fisiológico, óleos fixos, polietileno glicóis, glicerina, propileno glicol ou outros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tais como
30 benzil álcool ou metil parabenos; antioxidantes tais como

ácido ascórbico ou bissulfito de sódio; agentes quelantes tais como ácido etilenodiaminatetraacético; tampões tais como acetatos, citratos ou fosfatos e agentes para o ajuste da tonicidade tais como cloreto de sódio ou dextrose. A
5 preparação parental pode ser embalada em ampolas, seringas descartáveis ou frascos de doses múltiplas feitos de vidro ou plástico.

Se administrados de forma intravenosa, transportadores preferidos são soro fisiológico ou soro fisiológico
10 tamponado com fosfato (PBS).

Em uma modalidade preferida, os compostos ativos são preparados com transportadores que protegerão o composto contra a eliminação rápida do corpo como, por exemplo, uma
15 formulação de liberação controlada, incluindo implantes e sistemas de liberação microencapsulada. Podem ser usados polímeros biodegradáveis, biocompatíveis, tais como etileno vinil acetato, polianidretos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres e ácido polilático. Métodos para a
20 preparação de tais formulações são conhecidos por aqueles com habilidade na técnica. Os materiais também podem ser obtidos comercialmente de Alza Corporation.

Suspensões lipossômicas (incluindo lipossomos dirigidos a células infectadas com anticorpos monoclonais para antígenos virais) também são preferidas como
25 transportadores farmacêuticamente aceitáveis. Esses podem ser preparados de acordo com métodos conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, por exemplo, como descrito na Patente U.S. No. 4.522.811 (que é aqui incorporada por referência em sua totalidade). Por exemplo, formulações de
30 lipossomo podem ser preparadas dissolvendo-se lipídeo(s)

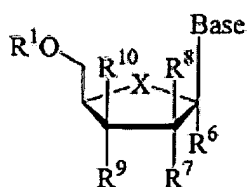
apropriados (tais como estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidil colina, arachdoil fosfatidil colina, e colesterol) em um solvente inorgânico que é então evaporado, deixando para trás uma película fina de lipídeo seco na superfície do recipiente. Uma solução aquosa do composto ativo ou seus derivados monofosfato, difosfato, e/ou trifosfato é então introduzida no recipiente. O recipiente é então agitado a mão para liberar o material lipídico das laterais do recipiente e para dispersar os agregados de lipídeo formando, dessa forma, a suspensão lipossômica.

VII. Processos para a preparação de compostos ativos

Os nucleosídeos da presente invenção podem ser sintetizados por qualquer meio conhecido na técnica. Em particular, a síntese dos presentes nucleosídeos pode ser obtida por alquilação do açúcar adequadamente modificado, seguida por glicosilação ou glicosilação seguida por alquilação do nucleosídeo. As seguintes modalidades não limitantes ilustram uma metodologia geral para obter os nucleosídeos da presente invenção.

A. Síntese geral de nucleosídeos 1'-C ramificados

Ribonucleosídeos 1'-C-ramificados da seguinte estrutura:



25

onde Base, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, Y, W¹, W², W³, X, X¹, X² e X³ são como aqui definidos podem ser preparados por um dos seguintes métodos gerais.

30

1) *Modificação a partir da lactona*

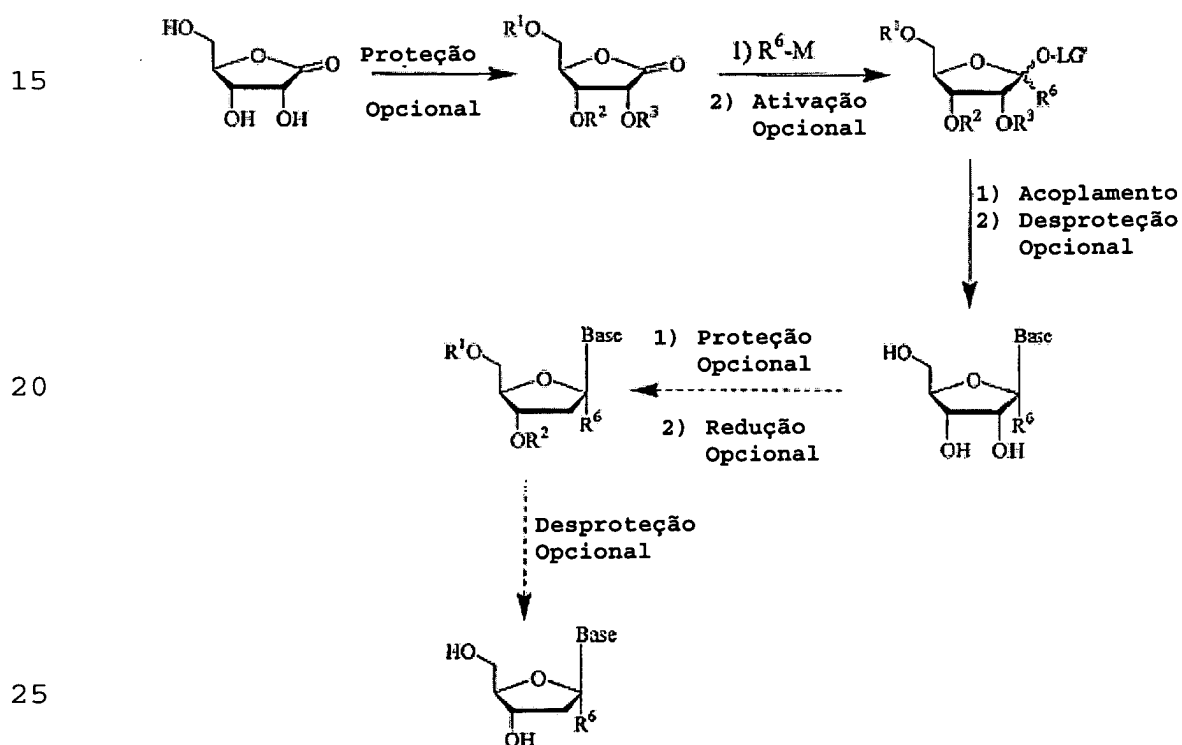
O material de partida principal para esse processo é uma lactona substituída apropriadamente. A lactona pode ser adquirida ou pode ser preparada por qualquer meio conhecido
5 incluindo técnicas padrão de epimerização, substituição e ciclização. A lactona pode ser opcionalmente protegida com um grupo de proteção adequado, preferivelmente com um grupo acil ou silil, por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por Greene e cols.
10 *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991. A lactona protegida pode então ser acoplada a um agente de acoplamento adequado, tais como um nucleófilo organometálico de carbono, como, por exemplo, um reagente de Grignard, um organolítio, lítio dialquilcobre
15 ou R^6-SiMe_3 em TBAF com o solvente não prótico apropriado em uma temperatura adequada, para gerar o açúcar 1'-alquilado.

O açúcar opcionalmente ativado pode então ser acoplado à BASE por métodos bem conhecidos por aqueles com
20 habilidade na técnica, como ensinado por *Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Plenum Press, 1994. Por exemplo, um açúcar acilado pode ser acoplado a uma base sililada com um ácido de Lewis, tais como tetracloreto de estanho, tetracloreto de titânio ou trimetilsililtriflato
25 no solvente apropriado em uma temperatura adequada.

Subseqüentemente, o nucleosídeo pode ser desprotegido por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição,
30 1991.

Em uma modalidade particular, o ribonucleosídeo 1'-C-ramificado é desejado. A síntese de um ribonucleosídeo é mostrada no **Esquema 1**. Alternativamente, é desejado desoxirribonucleosídeo. Para a obtenção desses nucleosídeos, o ribonucleosídeo formado pode opcionalmente ser protegido por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991, e então o 2'-OH pode ser reduzido com um agente redutor adequado. Opcionalmente, o 2'-hidroxil pode ser ativado para facilitar a redução; ou seja, por meio da redução de Barton.

Esquema 1



2. método alternativo para a preparação de nucleosídeos 1'-C-ramificados

O material de partida principal para esse processo é uma hexose apropriadamente substituída. A hexose pode ser

adquirida ou pode ser preparada por qualquer meio conhecido incluindo epimerização padrão (por exemplo, por meio de tratamento alcalino), técnicas de substituição e acoplamento. A hexose pode ser protegida seletivamente para
5 gerar a hexa-furanose apropriada, como ensinado por *Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Plenum Press, 1994.

O 1'-hidroxil pode ser ativado opcionalmente para um grupo de partida adequado como, por exemplo, um grupo acil
10 ou um halogênio por meio de acilação ou halogenação, respectivamente. O açúcar opcionalmente ativado pode então ser acoplado à BASE por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por *Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Plenum Press,
15 1994. Por exemplo, um açúcar acilado pode ser acoplado a uma base sililada com um ácido de Lewis, tais como tetracloreto de estanho, tetracloreto de titânio ou trimetilsililtriflato no solvente apropriado em uma temperatura adequada. Alternativamente, um halo-açúcar pode
20 ser acoplado a uma base sililada com a presença de trimetilsililtriflato.

O 1'-CH₂-OH, se protegido, pode ser desprotegido seletivamente por métodos bem conhecidos na técnica. O hidroxil primário resultante pode ser funcionalizado para
25 gerar vários nucleosídeos C-ramificados. Por exemplo, o hidroxil primário pode ser reduzido para gerar o metil, usando um agente redutor adequado. Alternativamente, o hidroxil pode ser ativado antes da redução para facilitar a reação; ou seja, por meio da redução de Barton. Em uma
30 modalidade alternativa, o hidroxil primário pode ser

oxidado até o aldeído, e então acoplado a um nucleófilo de carbono como, por exemplo, um reagente de Grignard, um organolítio, lítio dialquilocobre ou R^6-SiMe_3 em TBAF com o solvente não prótico apropriado em uma temperatura

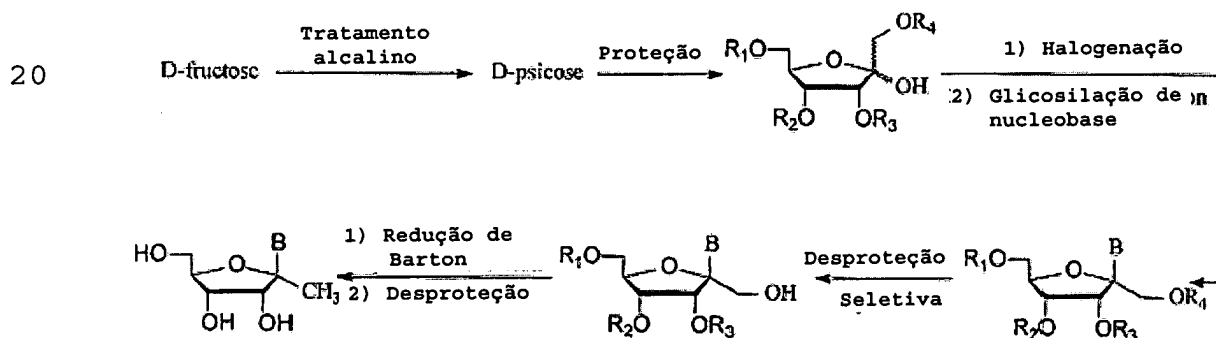
5 adequada.

Em uma modalidade particular, o ribonucleosídeo 1'-C-ramificado é desejado. A síntese de um ribonucleosídeo é mostrada no **Esquema 2**. Alternativamente, é desejado desoxirribonucleosídeo. Para a obtenção desses

10 nucleosídeos, o ribonucleosídeo formado pode opcionalmente ser protegido por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991, e então o 2'-OH pode ser reduzido com

15 um agente redutor adequado. Opcionalmente, o 2'-hidroxil pode ser ativado para facilitar a redução; ou seja, por meio da redução de Barton.

Esquema 2



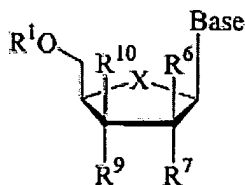
Além disso, os L-enantiômeros que correspondem aos compostos da invenção podem ser preparados seguindo os mesmos métodos gerais (1 ou 2), começando com o L-açúcar ou L-enantiômero de nucleosídeo correspondente como material

30 de partida.

B. Síntese geral de nucleosídeos 2'-C-ramificados

Ribonucleosídeos 2'-C-ramificados da seguinte estrutura:

5



onde Base, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , Y , W^1 , W^2 , W^3 , X , X^1 , X^2 , e X^3 são como aqui definidos podem ser preparados seguindo métodos gerais.

1. Glicosilação da nucleobase com um açúcar modificado apropriadamente

O material de partida principal para esse processo é um açúcar substituído apropriadamente com um 2'-OH e 2'-H, com o grupo de partida apropriado (LG), por exemplo, um grupo acil ou um halogênio. O açúcar pode ser adquirido ou pode ser preparado por qualquer meio conhecido incluindo técnicas padrão de epimerização, substituição, oxidação e redução. O açúcar substituído pode então ser oxidado com o agente oxidante apropriado em um solvente compatível em uma temperatura adequada para gerar o açúcar 2'-modificado. Agentes oxidantes possíveis são o reagente de Jones (uma mistura de ácido crômico e ácido sulfúrico), reagente de Collins (óxido de dipiridina Cr(VI), reagente de Corey (clorocromato de piridínio), dicromato de piridínio, dicromato ácido, permanganato de potássio, MnO_2 , tetróxido de rutênio, catalisadores de transferência de fase tais como ácido crômico ou permanganato apoiados em um polímero, Cl_2 -piridina, H_2O_2 -molibdato de amônio, $NaBrO_2$ -CAN, NaOCl em HOAc, cromito de cobre, óxido de cobre, níquel de Raney,

30

acetato de paládio, reagente de Meerwin-Pondorf-Verley (*t*-butóxido de alumínio com outra cetona) e *N*-bromossuccinimida.

Então o acoplamento de um nucleófilo organometálico de
5 carbono, como, por exemplo, um reagente de Grignard, um organolítio, lítio dialquilcobre ou R^6-SiMe_3 em TBAF à cetona com o solvente não prótico apropriado em uma temperatura adequada, gera o açúcar 2'-alquilado. O açúcar 2'-alquilado pode ser protegido opcionalmente com um grupo
10 de proteção adequado, preferivelmente com um grupo acil ou silil, por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991.

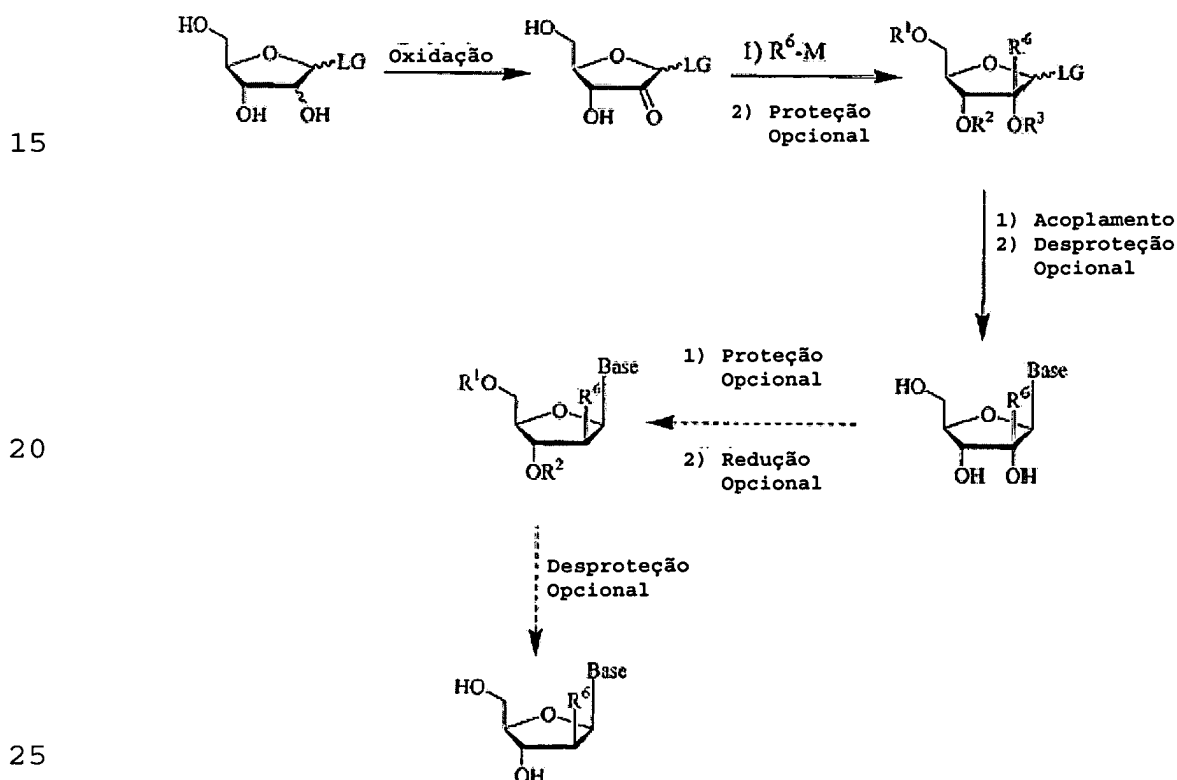
15 O açúcar opcionalmente protegido pode então ser acoplado à BASE por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por *Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Plenum Press, 1994. Por exemplo, um açúcar acilado pode ser acoplado a uma base
20 sililada com um ácido de Lewis, tais como tetracloreto de estanho, tetracloreto de titânio ou trimetilsililtriflato no solvente apropriado em uma temperatura adequada. Alternativamente, um halo-açúcar pode ser acoplado a uma base sililada com a presença de trimetilsililtriflato.

25 Subseqüentemente, o nucleosídeo pode ser desprotegido por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991.

30 Em uma modalidade particular, o ribonucleosídeo 2'-C-

ramificado é desejado. A síntese de um ribonucleosídeo é mostrada no Esquema 3. Alternativamente, desoxirribonucleosídeo é desejado. Para a obtenção desses nucleosídeos, o ribonucleosídeo formado pode opcionalmente ser protegido por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991, e então o 2'-OH pode ser reduzido com um agente redutor adequado. Opcionalmente, o 2'-hidroxil pode ser ativado para facilitar a redução; ou seja, por meio da redução de Barton.

Esquema 3



2. Modificação de um nucleosídeo pré-formado

O material de partida principal para esse processo é um nucleosídeo substituído apropriadamente com um 2'-OH e 2'-H. O nucleosídeo pode ser adquirido ou pode ser

30

preparado por qualquer meio conhecido incluindo técnicas padrão de acoplamento. O nucleosídeo pode ser protegido opcionalmente com grupos de proteção adequados, preferivelmente com grupos acil ou silil, por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como 5 ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991.

O nucleosídeo protegido apropriadamente pode então ser oxidado com o agente oxidante apropriado em um solvente 10 compatível em uma temperatura adequada para gerar o açúcar 2'-modificado. Agentes oxidantes possíveis são o reagente de Jones (uma mistura de ácido crômico e ácido sulfúrico), reagente de Collins (óxido de dipiridina Cr(VI), reagente de Corey (clorocromato de piridínio), dicromato de 15 piridínio, dicromato ácido, permanganato de potássio, MnO₂, tetróxido de rutênio, catalisadores de transferência de fase tais como ácido crômico ou permanganato apoiados em um polímero, Cl₂-piridina, H₂O₂-molibdato de amônio, NaBrO₂-CAN, NaOCl em HOAc, cromito de cobre, óxido de cobre, 20 níquel de Raney, acetato de paládio, reagente de Meerwin-Pondorf-Verley (t-butóxido de alumínio com outra cetona) e N-bromossuccinimida.

Subseqüentemente, o nucleosídeo pode ser desprotegido por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na 25 técnica, como ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991.

Em uma modalidade particular, o ribonucleosídeo 2'-C-ramificado é desejado. A síntese de um ribonucleosídeo é 30 mostrada no **Esquema 4**. Alternativamente,

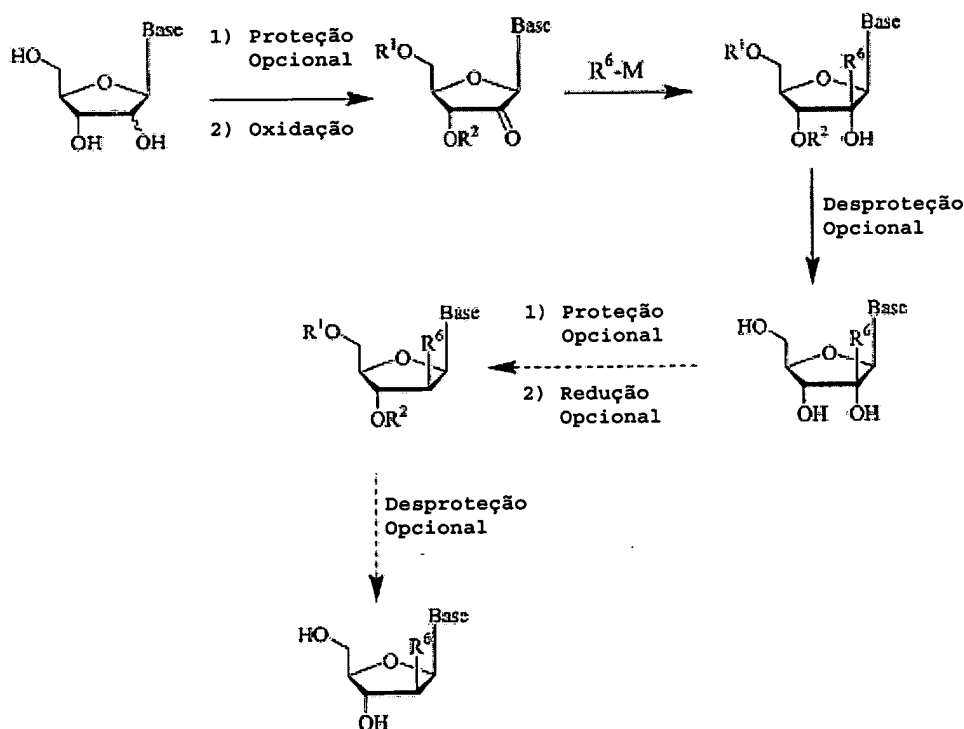
desoxirribonucleosídeo é desejado. Para a obtenção desses nucleosídeos, o ribonucleosídeo formado pode opcionalmente ser protegido por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991, e então o 2'-OH pode ser reduzido com um agente redutor adequado. Opcionalmente, o 2'-hidroxil pode ser ativado para facilitar a redução; ou seja, por meio da redução de Barton.

10

Esquema 4

15

20

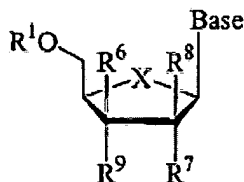


Em outra modalidade da invenção, os L-enantiômeros são desejados. Portanto, os L-enantiômeros que correspondem aos compostos da invenção podem ser preparados seguindo os mesmos métodos gerais precedentes, começando com o L-açúcar ou L-enantiômero de nucleosídeo correspondente como material de partida.

30

C. Síntese geral de nucleosídeos 3'-C-ramificados

Ribonucleosídeos 3'-C-ramificados da seguinte estrutura:



onde Base, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, Y, W¹, W², W³, X, X¹, X² e X³ são como aqui definidos podem ser preparados por um dos seguintes métodos gerais.

10 1. *Glicosilação da nucleobase com um açúcar modificado apropriadamente*

O material de partida principal para esse processo é um açúcar substituído apropriadamente com um 3'-OH e 3'-H, com o grupo de partida apropriado (LG), por exemplo, um grupo acil ou um halogênio. O açúcar pode ser adquirido ou pode ser preparado por qualquer meio conhecido incluindo técnicas padrão de epimerização, substituição, oxidação e redução. O açúcar substituído pode então ser oxidado com o agente oxidante apropriado em um solvente compatível em uma temperatura adequada para gerar o açúcar 3'-modificado. Agentes oxidantes possíveis são o reagente de Jones (uma mistura de ácido crômico e ácido sulfúrico), reagente de Collins (óxido de dipiridina Cr(VI)), reagente de Corey (clorocromato de piridínio), dicromato de piridínio, dicromato ácido, permanganato de potássio, MnO₂, tetróxido de rutênio, catalisadores de transferência de fase tais como ácido crômico ou permanganato apoiados em um polímero, Cl₂-piridina, H₂O₂-molibdato de amônio, NaBrO₂-CAN, NaOCl em HOAc, cromito de cobre, óxido de cobre, níquel de Raney, acetato de paládio, reagente de Meerwin-Pondorf-Verley (t-

15

20

25

30

butóxido de alumínio com outra cetona) e N-bromossuccinimida.

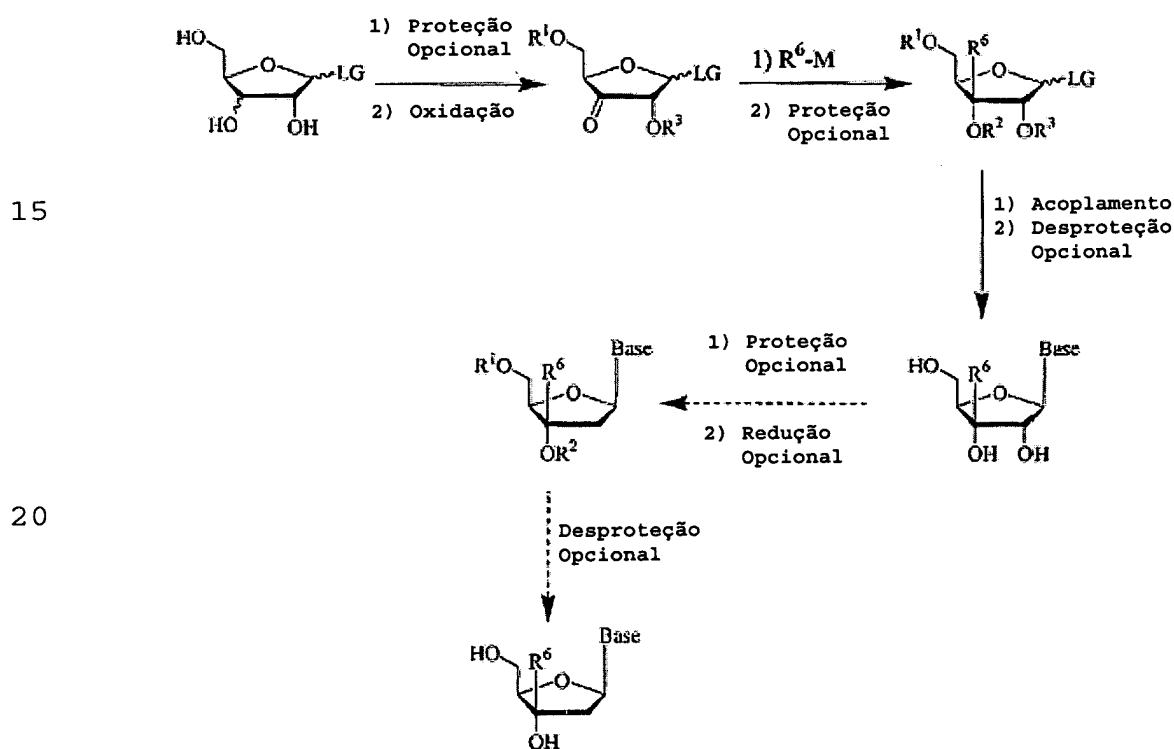
Então o acoplamento de um nucleófilo organometálico de carbono, como, por exemplo, um reagente de Grignard, um organolítio, lítio dialquilcobre ou R^6-SiMe_3 em TBAF à cetona com o solvente não prótico apropriado em uma temperatura adequada, gera o açúcar 3'-C-ramificado. O açúcar 3'-C-ramificado pode ser protegido opcionalmente com um grupo de proteção adequado, preferivelmente com um grupo acil ou silil, por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991.

O açúcar opcionalmente protegido pode então ser acoplado à BASE por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por *Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Plenum Press, 1994. Por exemplo, um açúcar acilado pode ser acoplado a uma base sililada com um ácido de Lewis, tais como tetracloreto de estanho, tetracloreto de titânio ou trimetilsililtriflato no solvente apropriado em uma temperatura adequada. Alternativamente, um halo-açúcar pode ser acoplado a uma base sililada com a presença de trimetilsililtriflato.

Subseqüentemente, o nucleosídeo pode ser desprotegido por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991.

Em uma modalidade particular, o ribonucleosídeo 3'-C-ramificado é desejado. A síntese de um ribonucleosídeo é

mostrada no **Esquema 5**. Alternativamente, desoxirribonucleosídeo é desejado. Para a obtenção desses nucleosídeos, o ribonucleosídeo formado pode opcionalmente ser protegido por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991, e então o 2'-OH pode ser reduzido com um agente redutor adequado. Opcionalmente, o 2'-hidroxil pode ser ativado para facilitar a redução; ou seja, por meio da redução de Barton.

Esquema 5

2. Modificação de um nucleosídeo pré-formado

O material de partida principal para esse processo é um nucleosídeo substituído apropriadamente com um 3'-OH e 3'-H. O nucleosídeo pode ser adquirido ou pode ser preparado por qualquer meio conhecido incluindo técnicas padrão de acoplamento. O nucleosídeo pode ser protegido

30

opcionalmente com grupos de proteção adequados, preferivelmente com grupos acil ou silil, por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic*
5 *Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991.

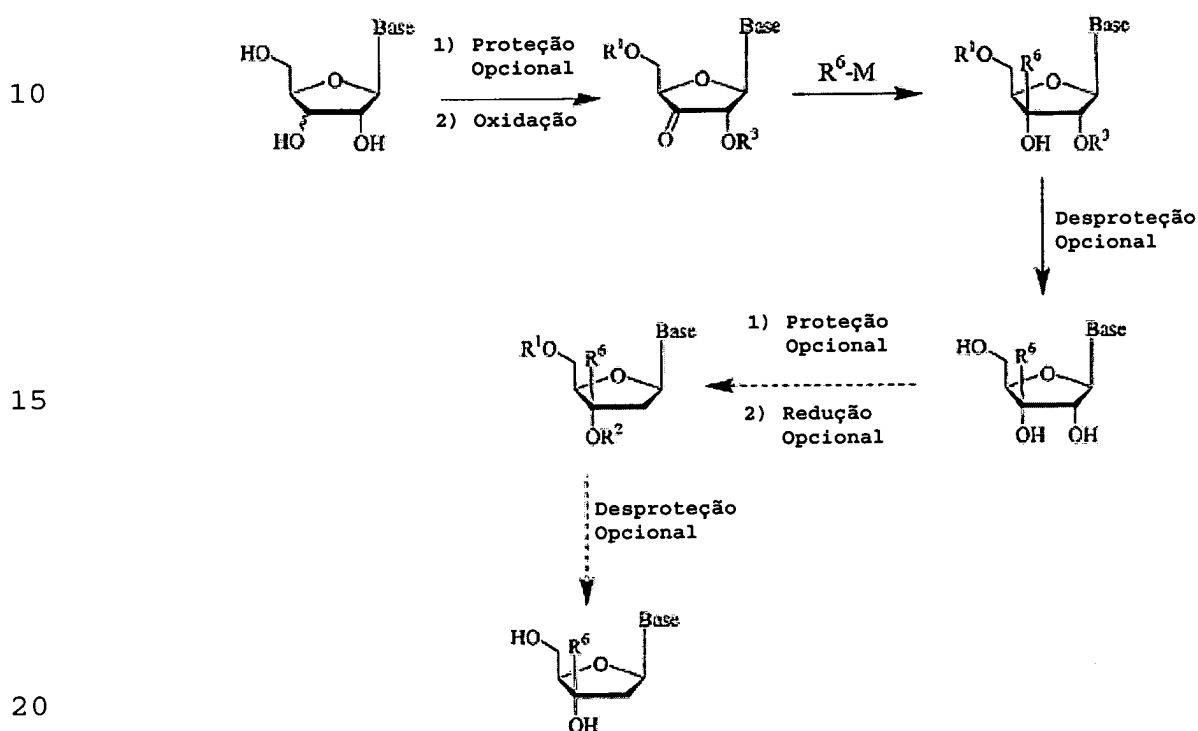
O nucleosídeo protegido apropriadamente pode então ser oxidado com o agente oxidante apropriado em um solvente compatível em uma temperatura adequada para gerar o açúcar 2'-modificado. Agentes oxidantes possíveis são o reagente
10 de Jones (uma mistura de ácido crômico e ácido sulfúrico), reagente de Collins (óxido de dipiridina Cr(VI)), reagente de Corey (clorocromato de piridínio), dicromato de piridínio, dicromato ácido, permanganato de potássio, MnO₂, tetróxido de rutênio, catalisadores de transferência de
15 fase tais como ácido crômico ou permanganato apoiados em um polímero, Cl₂-piridina, H₂O₂-molibdato de amônio, NaBrO₂-CAN, NaOCl em HOAc, cromito de cobre, óxido de cobre, níquel de Raney, acetato de paládio, reagente de Meerwin-Pondorf-Verley (*t*-butóxido de alumínio com outra cetona) e
20 N-bromossuccinimida.

Subseqüentemente, o nucleosídeo pode ser desprotegido por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição,
25 1991.

Em uma modalidade particular, o ribonucleosídeo 3'-C-ramificado é desejado. A síntese de um ribonucleosídeo é mostrada no **Esquema 6**. Alternativamente, desoxirribonucleosídeo é desejado. Para a obtenção desses
30 nucleosídeos, o ribonucleosídeo formado pode opcionalmente

ser protegido por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991, e então o 2'-OH pode ser reduzido com um agente redutor adequado. Opcionalmente, o 2'-hidroxil pode ser ativado para facilitar a redução; ou seja, por meio da redução de Barton.

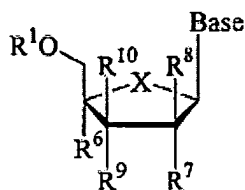
Esquema 6



Em outra modalidade da invenção, os L-enantiômeros são desejados. Portanto, os L-enantiômeros que correspondem aos compostos da invenção podem ser preparados seguindo os mesmos métodos gerais precedentes, começando com o L-açúcar ou L-enantiômero de nucleosídeo correspondente como material de partida.

D. Síntese geral de nucleosídeos 4'-C-ramificados

Ribonucleosídeos 4'-C-ramificados da seguinte estrutura:



5 onde Base, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, Y, W¹, W², W³, X, X¹, X², e X³ são como aqui definidos podem ser preparados por um dos seguintes métodos gerais.

1. *Modificação da pentodialdo-furanose*

10 O material de partida principal para esse processo é uma pentodialdo-furanose substituída apropriadamente. A pentodialdo-furanose pode ser adquirida ou pode ser preparada por qualquer meio conhecido incluindo técnicas padrão de epimerização, substituição e ciclização.

15 Em uma modalidade preferida, a pentodialdo-furanose é preparada a partir da hexose substituída apropriadamente. A hexose pode ser adquirida ou pode ser preparada por qualquer meio conhecido incluindo epimerização padrão (por exemplo por meio de tratamento alcalino), técnicas de substituição e acoplamento. A hexose pode estar tanto na
20 forma de furanose quanto ciclizada por meio de quaisquer meios conhecidos na técnica como, por exemplo, a metodologia ensinada por *Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Plenum Press, 1994, preferivelmente protegendo seletivamente a hexose, para gerar a
25 hexafuranose apropriada.

O 4'-hidroximetileno da hexafuranose pode então ser oxidado com o agente oxidante apropriado em um solvente compatível em uma temperatura adequada para gerar o açúcar 4'-aldo-modificado. Agentes oxidantes possíveis são os
30 reagentes de Swern, reagente de Jones (uma mistura de ácido

crômico e ácido sulfúrico), reagente de Collins (óxido de
dipiridina Cr(VI), reagente de Corey (clorocromato de
piridínio), dicromato de piridínio, dicromato ácido,
permanganato de potássio, MnO_2 , tetróxido de rutênio,
5 catalisadores de transferência de fase tais como ácido
crômico ou permanganato apoiados em um polímero, Cl_2 -
piridina, H_2O_2 -molibdato de amônio, $NaBrO_2$ -CAN, NaOCl em
HOAc, cromito de cobre, óxido de cobre, níquel de Raney,
acetato de paládio, reagente de Meerwin-Pondorf-Verley (t-
10 butóxido de alumínio com outra cetona) e N-
bromossuccinimida, embora preferivelmente usando H_3PO_4 ,
DMSO e DCC em uma mistura de benzeno/piridina em
temperatura ambiente.

Então, a pentodialdo-furanose pode ser protegida
15 opcionalmente com um grupo de proteção adequado,
preferivelmente com um grupo acil ou silil, por métodos bem
conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como
ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic
Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991. Na
20 presença de uma base como, por exemplo, hidróxido de sódio,
a pentodialdo-furanose protegida pode então ser acoplada a
um alquil eletrofílico adequado, halogeno-alquil (ou seja,
 CF_3), alquenil ou alquinil (ou seja alil), para obter o
açúcar 4'-alquilado. Alternativamente, a pentodialdo-
25 furanose protegida pode ser acoplada ao carbonoil
correspondente como, por exemplo, formaldeído, na presença
de uma base, como, por exemplo, hidróxido de sódio, com o
solvente polar apropriado, como, por exemplo, dioxana, em
uma temperatura adequada, que pode então ser reduzida com
30 um agente redutor apropriado para gerar o açúcar 4'-

alquilado. Em uma modalidade, a redução é realizada usando PhOC(S)Cl, DMAP, preferivelmente em acetonitrila em temperatura ambiente, seguido por tratamento de ACCN e TMSS refluídos em tolueno.

5 O açúcar opcionalmente ativado pode então ser acoplado à BASE por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por *Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, Plenum Press, 1994. Por exemplo, um açúcar acilado pode ser acoplado a uma base
10 sililada com um ácido de Lewis, tais como tetracloreto de estanho, tetracloreto de titânio ou trimetilsililtriflato no solvente apropriado em uma temperatura adequada.

Subseqüentemente, o nucleosídeo pode ser desprotegido por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na
15 técnica, como ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991.

Em uma modalidade particular, o ribonucleosídeo 4'-C-ramificado é desejado. Alternativamente,
20 desoxirribonucleosídeo é desejado. Para a obtenção desses desoxirribonucleosídeos, um ribonucleosídeo formado pode opcionalmente ser protegido por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley
25 e Sons, Segunda Edição, 1991, e então o 2'-OH pode ser reduzido com um agente redutor adequado. Opcionalmente, o 2'-hidroxil pode ser ativado para facilitar a redução; ou seja, por meio da redução de Barton.

Em outra modalidade da invenção, os L-enantiômeros são
30 desejados. Portanto, os L-enantiômeros que correspondem aos

compostos da invenção podem ser preparados seguindo os mesmos métodos gerais precedentes, começando com a L-pentodialdo-furanose correspondente como material de partida.

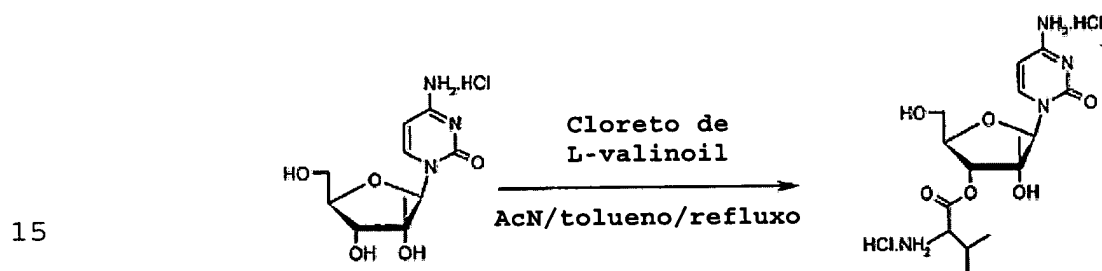
5 *E. Síntese geral de 2' e/ou 3'-pró-medicamentos*

O material de partida principal para esse processo são 1', 2', 3' ou 4'-ramificado β -D ou β -L-nucleosídeos substituídos apropriadamente. O nucleosídeo ramificado pode ser adquirido ou pode ser preparado por qualquer meio conhecido incluindo as técnicas aqui reveladas. O nucleosídeo ramificado pode ser protegido opcionalmente com um grupo de proteção adequado, preferivelmente com um grupo silil, por métodos bem conhecidos por aqueles com habilidade na técnica, como ensinado por Greene e cols. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley e Sons, Segunda Edição, 1991. O nucleosídeo ramificado protegido pode então ser acoplado a um doador de acil adequado, tais como um acil cloreto e/ou um anidreto acil com o solvente prótico ou aprótico apropriado em uma temperatura adequada, para gerar o pró-medicamento 2' e/ou 3' do β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado. Alternativamente, o nucleosídeo ramificado protegido pode então ser acoplado a um acil adequado, tais como um ácido carboxílico, ácido alcanólico e/ou resíduo de aminoácido, opcionalmente com um agente de acoplamento adequado, com o solvente aprótico apropriado em uma temperatura adequada, para gerar o pró-medicamento 2' e/ou 3' do β -D ou β -L nucleosídeo 1', 2', 3' ou 4'-ramificado. Reagentes de acoplamento possíveis são muitos reagentes que promovem o acoplamento, incluindo, sem
30 limitação, reagentes de Mitsunobu (por exemplo, diisopropil

azodicarboxilato e dietil azodicarboxilato) com trifenilfosfina ou várias carbodiimidas.

Por exemplo, amino-álcoois simples podem ser esterificados usando cloretos ácidos no refluxo da mistura acetonitrila-benzeno (Veja o **Esquema 7** abaixo: *Synthetic Communications*, 1978, 8(5), 327-333; aqui incorporada por referência). Alternativamente, a esterificação pode ser obtida usando um anidreto, como descrito em *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121(24), 5661-5664, que é aqui incorporado por referência. Veja **Figuras 2, 3 e 4**.

Esquema 7



ACN: acetonitrila

A presente invenção é descrita como forma de ilustração, nos exemplos seguintes. Será entendido por aquele com habilidade na técnica que esses exemplos não são de forma alguma limitantes e que podem ser feitas variações de detalhes sem se afastar do espírito e escopo da presente invenção.

25 **Exemplo 1: Preparação De 1'-C-Metilriboadenina Por Meio De 6-Amino-9-(1-Desoxi-β-D-Psicofuranosil)Purina**

Os pontos de fusão foram determinados em um instrumento Mel-temp II e não são corrigidos. Os espectros de NMR foram gravados em um espectrômetro Bruker 400 AMX a 400 MHz para ^1H NMR e 100 MHz para ^{13}C NMR com TMS como padrão interno. As mudanças químicas (S) são relatadas em

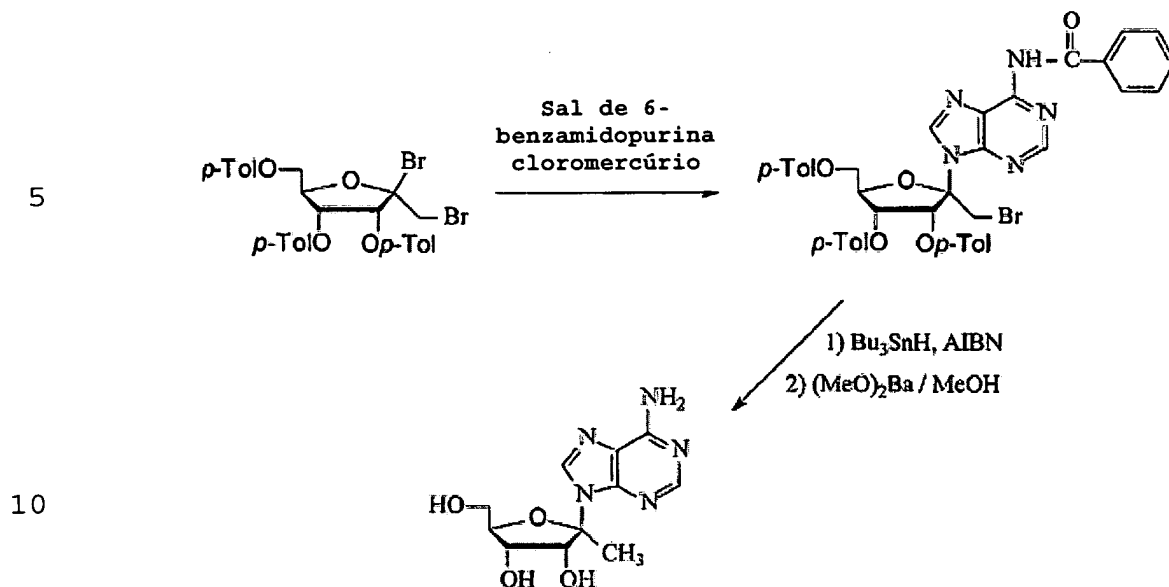
30

partes por milhão (ppm), e os sinais são relatados como s (partícula isolada), d (dupla), t (tripla), q (quarteto), m (multiplete), ou bs (partícula isolada ampla). Os espectros IR foram medidos em um espectrômetro Nicolet 510P FT-IR. Os 5 espectros de massa foram relatados em um espectrômetro de massa de alta resolução Micromass Autospec. TLC foram realizadas em Uniplates (gel de sílica) adquiridos de Analtech Co. Cromatografia em coluna foi realizada usando gel de sílica-60 (trama 220-440) para cromatografia 10 instantânea ou gel de sílica G (grau TLC, > trama 440) para cromatografia instantânea de coluna a vácuo. Os espectros UV foram obtidos em um espectrofotômetro Beckman DU 650. A análise dos elementos foi realizada por Atlantic Microlab, Inc., Norcross, GA, ou Galbraith Laboratories, Inc., 15 Knoxville, TN. HPLC foi realizada com um sistema HPLC Waters (Millipore Corporation, Milford, MA) equipado com um controlador Model 600, um detector de matriz de fotodiodo Model 996 e um autosampler Modelo 717 plus. O programa de computador Millennium 2010 foi usado para controle do 20 sistema, aquisição e processamento dos dados. Um detector polarimétrico *chiralyser*, polarímetro Perkin-Elmer Modelo 241MC (Wilton, CT), foi usado para a determinação das rotações ópticas.

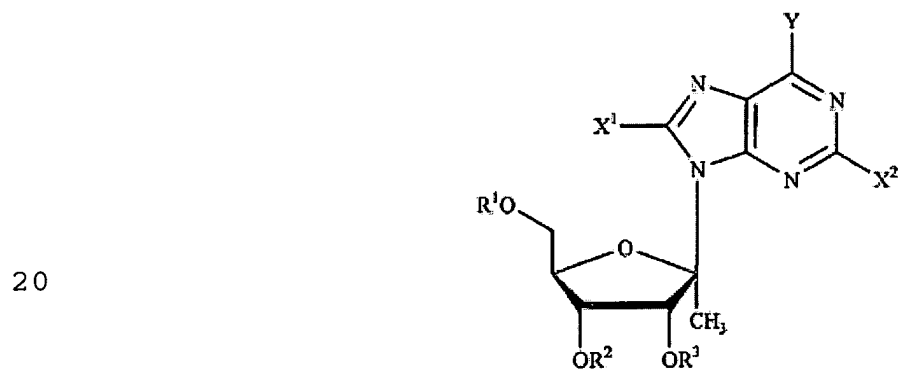
Síntese de 1'-C-metilribo-8-metiladenina

25 O composto do título também poderia ser preparado de acordo com um procedimento publicado (J. Farkas, e F. Sorm, "Nucleic acid components and their analogs. XCIV. Syntesis of 6-amino-9-(1-deoxy- β -D-psicofuranosyl)purine" *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1967**, 32, 2663-2667; J. Farkas, 30 *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1966**, 31, 1535) (**Esquema 8**).

Esquema 8



De forma similar, mas usando o açúcar e as bases de purina apropriados, os seguintes nucleosídeos de Fórmula XXIV são preparados.

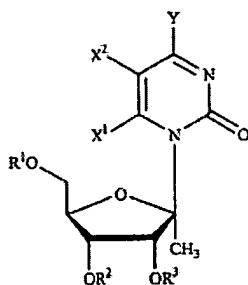


(XXIV)

onde R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , e Y são aqui definidos.

25 Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula XXV são preparados, usando o açúcar e as bases de pirimidina apropriados.

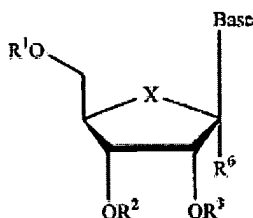
5



onde R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , e Y são aqui definidos.

Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula XXVI são preparados, usando o açúcar e as bases de pirimidina ou purina apropriados.

15

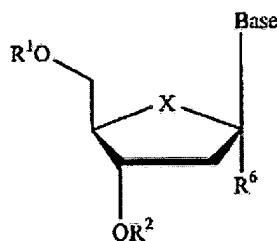


(XXVI)

onde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , X , e $Base$ são aqui definidos.

Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula XXVII são preparados, usando o açúcar e as bases de pirimidina ou purina apropriados.

25



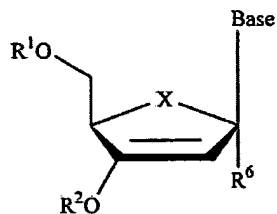
(XXVII)

onde R^1 , R^2 , R^6 , X , e $Base$ são aqui definidos.

Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula XXVIII são preparados, usando o açúcar e as bases de pirimidina ou purina apropriados.

30

5

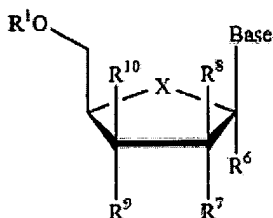


(XXVIII)

onde R^1 , R^2 , R^6 , X , e $Base$ são aqui definidos.

Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula XXIX são preparados, usando o açúcar e as bases de pirimidina ou purina apropriados.

10



(XXIX)

onde R^1 , R^6 , R^7 , R^8 , X , R^9 , R^{10} , e $Base$ são aqui definidos.

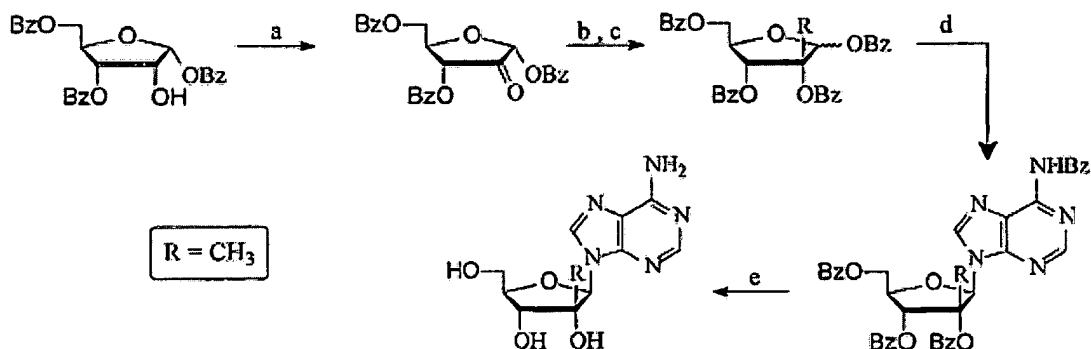
15

Exemplo 2: Preparação De 2'-C-Metilribo-8-Metiladenina

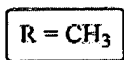
O composto do título foi preparado de acordo com um procedimento publicado (R.E. Harry-O'kuru, J.M. Smith, e M.S. Wolfe, "A short, flexible route toward 2'-C-branched ribonucleosides", *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1754-1759) (**Esquema 9**).

Esquema 9

25



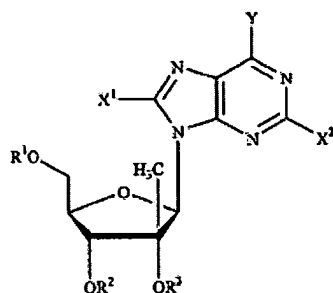
30



(a) periodinana de Dess-Martin; (b) MeMgBr / TiCl₄;
(c) BzCl, DMAP, Et₃N; (d) bis(trimetilsilil)acetamida, N6-
benzoil adenina, TMSOTf; (e) NH₃ / MeOH

O 3'-pró-medicação do nucleosídeo 2'-ramificado foi
5 preparado de acordo com procedimento publicado ("Synthetic
Communications", 1978, 8(5), 327-333; *J. Am. Chem. Soc.*,
1999, 121(24), 5661-5664). Alternativamente, o nucleosídeo
2'-ramificado pode ser esterificado sem proteção (**Esquema
9b**). Carbonildiimidazol (377 mg, 2,33 mmol) foi adicionado
10 a uma solução de N-(tert-butoxicarbonoil)-L-valina (507 mg,
2,33 mmol) em 15 mL de tetrahydrofurano anidro. A mistura
foi agitada a 20°C por uma hora e a 50°C por 10 minutos e
então adicionada a uma solução de 4-Amino-1-(3,4-dihidroxi-
5-hidroxi-metil-3-metil-tetrahydro-furan-2-il)-1H-pirimidina
15 -2-ona (500 mg, 1,95 mmol), 4-(dimetilamino)piridina
(25 mg, 0,195 mmol), trietilamina (5 mL) em N,N-
dimetilformamida anidra (10 mL), que também está em
agitação a 50°C. A mistura de reação foi agitada a 50°C por
uma hora e então examinada por HPLC. A análise HPLC indicou
20 a formação de 52% do éster desejado, 17% de material de
partida em adição aos subprodutos indesejados. O 3'-OH de
4-amino-1-(3,4-dihidroxi-5-hidroxi-metil-3-metil-tetrahydro
-furan-2-il)-1H-pirimidina-2-ona tende a reagir
seletivamente quando acoplado a BOC-Val.

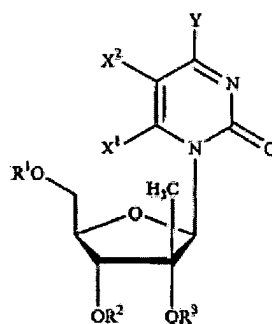
25 De forma similar, mas usando o açúcar e as bases de
purina apropriados, os seguintes nucleosídeos de Fórmula
XXX são preparados.



(XXX)

onde R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , e Y são aqui definidos.

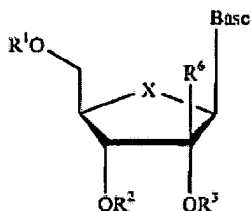
Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula
10 XXXI são preparados, usando o açúcar e as bases de
pirimidina apropriados.



(XXXI)

onde R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , e Y são aqui definidos.

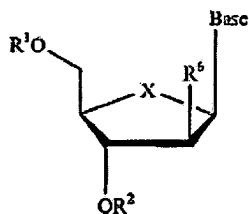
Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula
20 XXXII são preparados, usando o açúcar e as bases de
pirimidina ou purina apropriados.



(XXXII)

onde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , X , e $Base$ são aqui definidos.

Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula
XXXIII são preparados, usando o açúcar e as bases de
30 pirimidina ou purina apropriados.



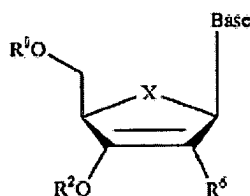
5

(XXXIII)

onde R¹, R², R⁶, X, e Base são aqui definidos.

Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula XXXIV são preparados, usando o açúcar e as bases de pirimidina ou purina apropriados.

10



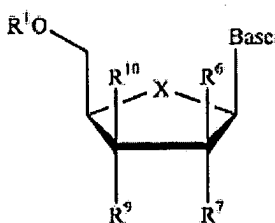
15

(XXXIV)

onde R¹, R², R⁶, X, e Base são aqui definidos.

Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula XXXV são preparados, usando o açúcar e as bases de pirimidina ou purina apropriados.

20



25

(XXXV)

onde R¹, R⁶, R⁷, R⁹, R¹⁰, X, e Base são aqui definidos.

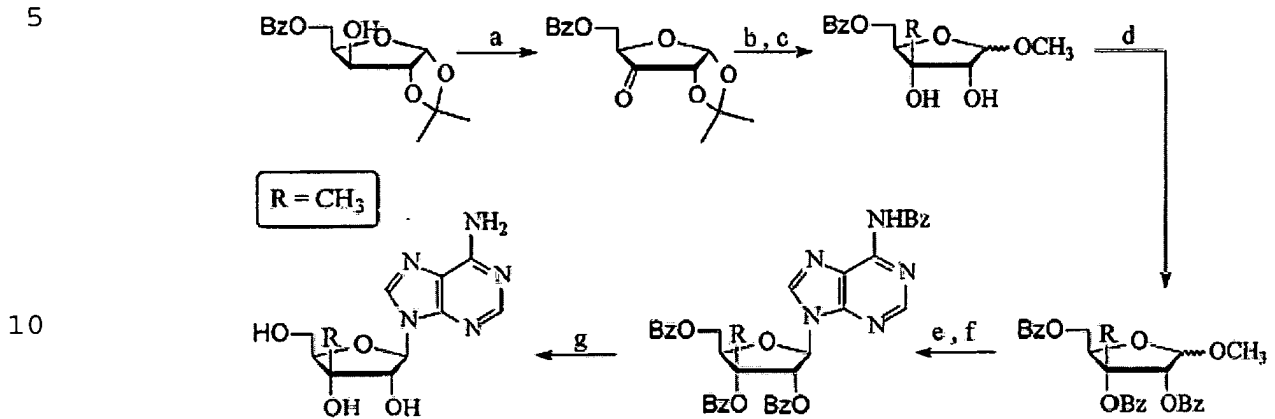
Exemplo 3: Preparação De 3'-C-Metilribo-8-Metiladenina

O composto do título pode ser preparado de acordo com um procedimento publicado (R.F. Nutt, M.J. Dickinson, F.W.

30

Holly, e E. Walton, "Branched-chain sugar nucleosides. III. 3'-C-methyladenine", *J. Org. Chem.* 1968, 33, 1789-1795) (Esquema 10).

Esquema 10

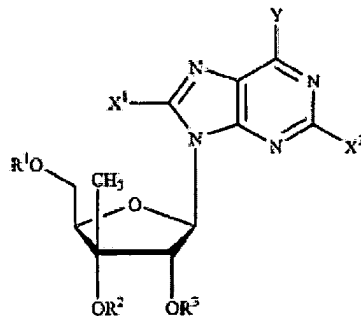


(a) RuO₂ / NaIO₄; (b) MeMgI / TiCl₄; (c) HCl / MeOH / H₂O; (d) BzCl / piridina; (e) AcBr, HBr / AcOH; (f) cloromercúrio-6-benzamidopurina; (g) NH₃ / MeOH.

15

De forma similar, mas usando o açúcar e as bases de purina apropriados, os seguintes nucleosídeos de Fórmula XXXVI são preparados.

20



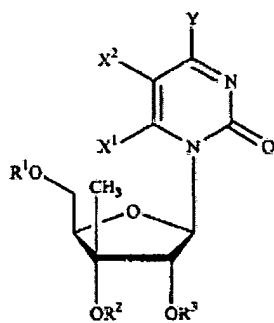
25

(XXXVI)

onde R¹, R², R³, X¹, X², e Y são aqui definidos.

Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula XXXVII são preparados, usando o açúcar e as bases de pirimidina apropriados.

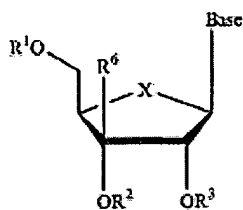
30



(XXXVII)

onde R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , e Y são aqui definidos.

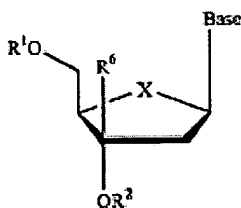
Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula
 10 XXXVIII são preparados, usando o açúcar e as bases de
 pirimidina ou purina apropriados.



(XXXVIII)

onde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , X , e $Base$ são aqui definidos.

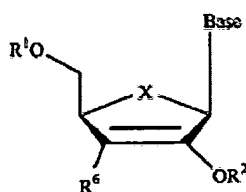
Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula
 XXXIX são preparados, usando o açúcar e as bases de
 20 pirimidina ou purina apropriados.



(XXXIX)

onde R^1 , R^2 , R^6 , X , e $Base$ são aqui definidos.

Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula
 XXXX são preparados, usando o açúcar e as bases de
 pirimidina ou purina apropriados.



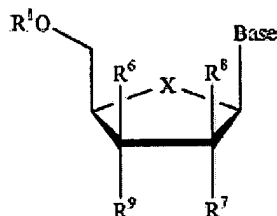
(XXXX)

5

onde R¹, R², R⁶, X, e Base são aqui definidos.

Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula XXXXI são preparados, usando o açúcar e as bases de pirimidina ou purina apropriados.

10



(XXXXI)

15

onde R¹, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, X, e Base são aqui definidos.

Exemplo 4: Preparação De 1-C-Metil-2,3-O-Isopropilideno-β-D-Ribofuranose - (1)

O composto do título pode ser preparado de acordo com um procedimento publicado (Leonard, N. J.; Carraway, K. L. "5-Amino-5-deoxyribose derivatives. Synthesis and use in the preparation of 'reversed' nucleosides" *J. Heterocycl. Chem.* 1966, 3, 485-489).

Uma solução de 50,0 g (0,34 mole) de D-ribose seca em 1,0 L de acetona, 100 mL de 2,2-dimetoxipropano, 200 mL de metanol contendo 20 mL de metanol saturado com cloreto de hidrogênio a 0°C foi agitada de um dia para o outro em temperatura ambiente. A solução resultante foi neutralizada com piridina e evaporada sob pressão reduzida. O óleo resultante foi dividido entre 400 mL de água e 400 mL de cloreto de metileno. A camada de água foi extraída duas

30

vezes com cloreto de metileno (400 mL). Os extratos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica [eluente: 5 gradiente gradual de metanol (1-2%) em cloreto de metileno] para gerar **1** puro (52,1 g, 75%) como um xarope amarelo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5,00 (s, 1H, H-1), 4,86 (d, 1H, H-2, $J_{2-3} = 5,9$ Hz), 4,61 (d, 1H, H-3, $J_{3-2} = 5,9$ Hz), 4,46 (t, 1H, H-4, $J_{4-5} = 2,7$ Hz), 3,77-3,61 (m, 2H, H-5 e H-5'), 3,46 (s, 1H, 10 OCH_3), 3,0-2,4 (br s, 1H, OH-5), 1,51 (s, 3H CH_3), 1,34 (s, 3H CH_3); MS (matriz GT): FAB $^+$ m/z 173 (MOCH_3) $^+$.

Exemplo 5: Preparação De 1-O-Metil-2,3-O-Isopropilideno- β -D-Pentodialdo-Ribofuranose - (2)

O composto do título pode ser preparado de acordo com 15 um procedimento publicado (Jones, G. H.; Moffatt, J. G. "Oxidation of carbohydrates by the sulfoxide-carbodiimide and related methods. Oxidation with dicyclohexylcarbodiimide-DMSO, diisopropylcarbodiimide-DMSO, acetic anhydride-DMSO, and phosphorus pentoxide- 20 DMSO": em *Methods in Carbohydrate Chemistry*; Whisler, R. L. e Moffatt, J. L. Eds; Academic Press: Nova York, 1972; 315-322).

O Composto **1** foi co-evaporado duas vezes com piridina anidra. Diciclohexilcarbodi-imida (DCC, 137,8 g, 0,67 mol) 25 foi adicionada a uma solução de **1** (68,2 g, 0,33 mol) em benzeno anidro (670 mL), DMSO (500 mL) e piridina (13,4 mL). À solução resultante, resfriada até 0°C, foi adicionada uma solução de ácido ortofosfórico anidro cristalino (16,4 g, 0,167 mmol) em DMSO anidro (30 mL). A 30 mistura foi agitada por 1,5 horas a 0°C e 18 horas em

temperatura ambiente sob atmosfera de argônio, diluída com etil acetato (1.000 mL). Uma solução de diidrato de ácido oxálico (63,1 g, 0,38 mol) em DMSO (30 mL) foi adicionada e a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente
5 durante 1 hora e então filtrada para eliminar diciclohexiluréia (DCU) precipitada. O filtrado foi concentrado até um volume de cerca de 600 mL sob pressão reduzida e neutralizado com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio hidrogênio (400 mL). Foi adicionado
10 salmoura (200 mL), e a camada orgânica foi extraída com etil acetato (4x 1.000 mL). As camadas orgânicas combinadas foram concentradas até um volume de cerca de 2000 mL, lavadas com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio hidrogênio (2x 700 mL), e com salmoura (2x 700 mL)
15 antes de serem secas sobre sulfato de sódio e evaporadas sob pressão reduzida. Uma pequena fração do resíduo bruto foi purificada em cromatografia em gel de sílica [eluente: clorofórmio/etil éter, 8:2] a fim de confirmar a estrutura de **2** que foi obtido como um sólido amarelo pálido. ¹H-NMR
20 (CDCl₃): δ 9,61 (s, 1H, H-5), 5,12 (s, 1H, H-1), 5,08 (d, 1H, H-2, J₂₋₃ = 5,9 Hz), 4,53 (d, 1H, H-3, J₃₋₂ = 6,0 Hz), 4,51 (s, 1H, H-4), 3,48 (s, 1H, OCH₃), 1,56 (s, 3H CH₃), 1,36 (s, 3H CH₃); MS (matriz GT): FAB>0 m/z 203 (M+H)⁺, 171 (M-CH₃)⁺.

25 **Exemplo 6: Preparação De 4-C-Hidroximetil-1-O-Metil-2,3-O-Isopropilideno-β-D-Ribofuranose - (3)**

O composto do título pode ser preparado de acordo com um procedimento publicado (Leland, D. L.; Kotick, M. P. "Studies on 4-C-(hydroxymethyl)pentofuranoses. Synthesis of
30 9-[4-C- (hydroxymethyl)-a-L-threo-pentofuranosyl]adenine"

Carbohidr. Res. **1974**, *38*, C9-C11; Jones, G. H.; Taniguchi, M.; Tegg, D.; Moffatt, J. G. "4'-substituted nucleosides. 5. Hydroxilation of nucleoside 5'-aldehydes" *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1309-1317; Gunic, E.; Girardet, J.-L.;
 5 Pietrzkowski, Z.; Esler, C.; Wang, G. "Synthesis and cytotoxicity of 4'-C- and 5'-C-substituted Toyocamycins" *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 163-170).

A uma solução do material bruto (2) obtido acima e formaldeído aquoso 37% (167 mL) em dioxana (830 mL) foi
 10 adicionado hidróxido de sódio aquoso (2N, 300 mL). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 4 horas e neutralizada por adição de Dowex 50 W X 2 (forma de H⁺). A resina foi filtrada, lavada com metanol, e os filtrados combinados foram concentrados até secos e co-evaporados
 15 várias vezes com etanol absoluto. Foi removido formato de sódio que foi precipitado do etanol absoluto por filtração, o filtrado foi concentrado até seco e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica [eluente: gradiente gradual de metanol (0-4%) em
 20 clorofórmio] para gerar 3 puro (42,2 g, 54% a partir de 1), que foi recristalizado de ciclohexano. Pf = 94-95 (dec.) (lit. 94-96,5; 97-98 : Refs :3,4), ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4,65 (s, 1H, H-1), 4,44-4,37 (m, 3H, H-2, H-3 e OH-6), 4,27 (t, 1H, OH-5, J = 5,6 Hz, J = 6,0 Hz), 3,42-3,34 (m, 2H, H-5 e
 25 H-6) 3,29 (dd, 1H, H-5', J_{5'-OH} = 5,4 Hz, J_{5-5'} = 11,4 Hz), 3,11 (dd, 1H, H-6', J_{6'-OH} = 5,7 Hz, J_{6-6'} = 10,9 Hz), 3,03 (s, 3H, OCH₃), 1,48 (s, 3HCH₃), 1,05 (s, 3H CH₃); MS (matriz GT): FAB>0 m/z 469 (2M+H)⁺, 235 (M+H)⁺, 203 (M-OCH₃)+FAB<0 m/z 233 (M-H)⁻.

30

Exemplo 7: Preparação De 6-O-Monometoxitritil-4-C-

Hidroximetil-1-O-Metil-2,3-O-Isopropilideno- β -D-Ribofuranose - (4)

O composto do título pode ser preparado de acordo com um procedimento publicado (Gunic, E.; Girardet, J.-L.; Pietrzkowski, Z.; Esler, C.; Wang, G. "Synthesis and cytotoxicity of 4'-C- and 5'-C-substituted Toyocamycins" *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 163-170).

A uma solução de **3** (41,0 g, 175 mmol) em piridina (700 mL) foi adicionado por porções cloreto de dimetoxitritil (60,5 g, 178 mmol) a +4°C. A mistura de reação foi agitada por 3 horas em temperatura ambiente. Após a adição de metanol, a mistura de reação foi concentrada (200 mL) e então dissolvida com etil acetato (2 L). A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de carbonato de sódio hidrogênio 5%, com água e seca sobre sulfato de sódio e então evaporada até seca. A purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica [eluente: etil acetato/hexano 15/85] gerou **4** puro (63,0 g, 68%) como um xarope. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,5-6,9 (m, 13H, MMTr), 4,89 (s, 1H, H-1), 4,72-4,62 (m, 3H, H-2, H-3 e OH-5), 3,82 (dd, 1H, H-5, J_{5-OH} = 5,5 Hz, J_{5-5'} = 10,5 Hz), 3,79 (s, 6H, OCH₃), 3,54 (dd, 1H, H-5', J_{5-OH} = 4,9 Hz, J_{5'-5} = 10,5 Hz), 3,31 (s, 3H, OCH₃), 3,24 (d, 1H, H-6, J_{6,6'} = 9,2 Hz), 3,13 (d, 1H, H-6', J_{6'-6} = 9,2 Hz), 1,24 (s, 3H CH₃), 1,15 (s, 3H CH₃); MS (matriz GT): FAB>0 m/z 303 (DMTr)⁺.

Exemplo 8: Preparação De 5-O-Benzoil-4-C-Hidroximetil-1-O-Metil-2,3-O-Isopropilideno- β -D-Ribo-Furanose - (5)

O composto do título pode ser preparado de acordo com um procedimento publicado (Gunic, E.; Girardet, J.-L.; Pietrzkowski, Z.; Esler, C.; Wang, G. "Synthesis and

cytotoxicity of 4'-C- and 5'-C-substituted Toyocamycins" *Bioorg. Med. Chem.* 2001, 9, 163-170).

A uma solução de **4** (2,51 g, 4,68 mmol) em piridina anidra (37 mL) foi adicionado sob argônio benzoil cloreto (1,09 mL, 9,36 mmol) e a mistura de reação foi agitada por 13 horas em temperatura ambiente. Então a reação foi resfriada até 0°C e interrompida com água gelada (100 mL). A camada de água foi extraída com cloreto de metileno (3 \square 200 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio hidrogênio (2x 150 mL), com água (1x 150 mL) e então secas sobre sulfato de sódio e evaporadas sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em ácido acético 80% (70,2 mL) e a mistura foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas e concentrada até seca. A purificação por cromatografia em coluna de gel de sílica [eluente: clorofórmio] gerou **5** puro (1,40 g, 88%) como um xarope. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 8,1-7,4 (m, 5H, C₆H₅CO), 5,08 (s, 1H, H-1), 4,77 (dd, 2H, H-2 e H-3, J = 6,1 Hz, J = 8,2 Hz), 4,51 (q, 2H, H-5 e H-5', J = 11,5 Hz, J_{5-5'} = 23,8 Hz), 3,91 (t, 2H, H-6 e H-6', J = 12,3 Hz), 4,38 (s, 1H, OCH₃), 2,2-1,8 (brs, 1H, OH-6), 1,57 (s, 3H CH₃), 1,38 (s, 3H CH₃); MS (matriz GT): FAB>0 m/z 677 (2M+H)⁺, 339 (M+H)⁺, 307 (M-OCH₃)⁺, 105 (C₆H₅CO)⁺ FAB<0 m/z 121 (C₆H₅CO₂)⁻.

Exemplo 9: Preparação De 5-O-Benzoil-4-C-Metil-1-O-Metil-2,3-O-Isopropilideno- β -D-Ribofuranose - (6)

O composto do título pode ser preparado de acordo com um procedimento publicado (Gunic, E.; Girardet, J.-L.; Pietrzkowski, Z.; Esler, C.; Wang, G. "Synthesis and cytotoxicity of 4'-C- and 5'-C-substituted Toyocamycins"

Bioorg. Med. Chem. 2001, 9, 163-170).

Uma solução de **5** (37,6 g, 0,111 mol), 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 40,7 g, 0,333 mol) e cloreto de fenoxitiocarbonoila em acetonitrila anidra (1.000 mL) foi agitada em temperatura ambiente por 1 hora e concentrada até seca. O resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno (500 mL) e lavado sucessivamente com 0,2 M ácido hidrolórico (2x 500 mL) e água (500 mL) antes de ser seco sobre sulfato de sódio, evaporado sob pressão reduzida e co-evaporado várias vezes com tolueno anidro. O material bruto foi dissolvido em tolueno anidro (880 mL) e foram adicionadas tris(trimetilsilil)silana (TMSS, 42,9 mL, 0,139 mol), e 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonoitrila) (ACCN, 6,8 g, 27,8 mmol). A mistura de reação foi agitada sob refluxo por 45 minutos, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica [eluente: gradiente gradual de dietil éter (5-20%) em éter de petróleo] para gerar **6** puro (26,4 g, 74%) como um xarope amarelo pálido. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,0-7,5 (m, 5H, C₆H₅CO), 4,85 (s, 1H, H-1), 4,63 (dd, 2H, H-2 e H-3, J = 6,1 Hz, J = 11,6 Hz), 4,24 (d, 1H, H-5, J_{5-5'} = 11,1 Hz), 4,10 (d, 1H, 11-5', J_{5'-5} = 11,1 Hz), 3,17 (s, 1H, OCH₃), 1,38 (s, 3H CH₃), 1,30 (s, 3H CH₃), 1,25 (s, 3H CH₃); MS (matriz GT): FAB>0 m/z 291 (M-OCH₃)⁺, 105 (C₆H₅CO)⁺ FAB<0 m/z 121 (C₆H₅CO₂)⁻.

Exemplo 10: Preparação De 5-O-Benzoil-4-C-Metil-1,2,3-O-Acetil-α,β-D-Ribofuranose - (7)

O Composto **6** (22,5 g, 70 mmol) foi suspenso em uma solução aquosa de ácido acético 80% (250 mL). A solução foi

aquecida a 100°C por 3 horas. O volume foi então reduzido à metade e co-evaporado com etanol absoluto e piridina. O resíduo oleoso foi dissolvido em piridina (280 mL) e então resfriado a 0°C. Foram adicionados anidreto acético (80 mL) e 4-dimetilamino-piridina (500 mg). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 3 horas e então concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido com etil acetato (1 L) e lavado sucessivamente com uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio hidrogênio, 1 M ácido hidrocloreto e água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e evaporada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica [eluente: gradiente gradual de dietil éter (30-40%) em éter de petróleo] para gerar 7 puro (16,2 g, 60%) como um xarope amarelo pálido. Uma pequena fração do material foi repurificada em cromatografia em gel de sílica [mesmo eluente: sistema] a fim de separar os anômeros α e β .

Anômero α : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,1-7,5 (m, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), 6,34 (pt, 1H, H-1, $J = 2,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz), 5,49 (m, 2H, H-2 e H-3), 4,33 (q, 2H, H-5 e H-5', $J = 11,6$ Hz, $J = 18,7$ Hz), 2,15 (s, 3H, CH_3CO_2), 2,11 (s, 3H, CH_3CO_2), 2,07 (s, 3H, CH_3CO_2), 1,37 (s, 3H, CH_3); MS (matriz GT): FAB >0 m/z 335 ($\text{M-CH}_3\text{CO}_2$) $^+$, 275 ($\text{M-CH}_3\text{CO}_2+\text{H}$) $^+$, 105 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$) $^+$, (CH_3CO) $^+$ FAB <0 m/z 121 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2$) $-$, 59 (CH_3CO_2).

Anômero β : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8,1-7,5 (m, 5H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), 5,99 (s, 1H, H-1), 5,46 (d, 1H, H-2, $J_{2-3} = 5,3$ Hz), 5,30 (d, 1H, H-2, $J_{2-3} = 5,3$ Hz), 4,39 (d, 1H, H-5, $J_{5-5'} = 11,7$ Hz), 4,19 (d, 1H, H-5', $J_{5'-5} = 11,7$ Hz), 2,10 (s, 3H, CH_3CO_2), 2,06 (s, 3H, CH_3CO_2), 2,02 (s, 3H, CH_3CO_2), 1,30 (s,

3H, CH₃); MS (matriz GT): FAB>0 m/z 335 (M-CH₃CO₂)⁺, 275 (M-CH₃CO₂ +H)⁺, 105 (C₆H₅CO)⁺, 43 (CH₃CO)⁺ FAB<0 m/z 121 (C₆H₅CO₂)⁻, 59 (CH₃CO₂)⁻.

Exemplo 11: Preparação De O-6-Difenilcarbamoil-N²-

5 **Isobutiril-9-(2,3-Di-O-Acetil-5-O-Benzoil-4-C-Metil-β-D-Ribofuranosil)-8-Metilguanina - (18)**

A uma suspensão de O-6-difenilcarbamoil-8-metil-N²-isobutirilguanina em tolueno anidro (20 mL) foi adicionada N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (1,92 mL, 7,9 mmol).
 10 Permitiu-se que a mistura de reação aquecesse sob refluxo por 1 hora. Composto 7 (1,55 g, 3,93 mmol) foi dissolvido em tolueno (10 mL) e trimetilsililtrifluor-metanossulfonato (TMSTf) (915 mL, 4.72 mmol) foi adicionado. A mistura foi aquecida sob refluxo por 30 minutos. A solução foi então
 15 resfriada até a temperatura ambiente e neutralizada com a solução aquosa de carbonato de sódio hidrogênio 5%. A mistura de reação foi diluída com etil acetato (200 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução aquosa de carbonato de sódio hidrogênio 5% (150 mL) e com água (2x
 20 150 mL). A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e evaporada até seca. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica [eluente: gradiente gradual de dietil éter (70-90%) em éter de petróleo] para gerar 18.

25 **Exemplo 12: Preparação De 9-(4-C-Metil-β-D-Ribofuranosil)-8-Metilguanina - (19)**

O composto do título pode ser preparado de acordo com um procedimento publicado em 18 (Waga, T.; Nishizaki, T.; Miyakawa, I.; Orhui, H.; Meguro, H. "Synthesis of 4'-C-methylnucleosides" *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1993, 57,
 30

1433-1438).

Uma solução de 18 em amônia metanólica (previamente saturada a -10°C) (20 mL) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre cloreto de metileno (60 mL) e água (60 mL). A camada aquosa foi lavada com cloreto de metileno (2x 60 mL), concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por uma coluna cromatografia RP18 [eluente água/acetonitrila 95/5] para gerar 19.

Exemplo 13: 9-(2,3-Di-O-Acetil-5-O-Benzoil-4-C-Metil- β -D-Ribofuranosil)-8-Metiladenina - (20)

Uma solução de 7 (1,10 g, 2,79 mmol) em acetonitrila anidra (50 mL) foi tratada com 8-metiladenina e cloreto estânico (SnCl_4 , 660 μL , 5,58 mmol) e agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução foi concentrada sob pressão reduzida, diluída com clorofórmio (100 mL) e tratada com uma solução aquosa saturada gelada de NaHCO_3 (100 mL). A mistura foi filtrada em celite, e o precipitado foi lavado com clorofórmio quente. Os filtrados foram combinados, lavados com água (100 mL) e salmoura (100 mL), secos (Na_2SO_4), e evaporados sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica [eluente: gradiente gradual de metanol (3-5%) em diclorometano] para gerar 20.

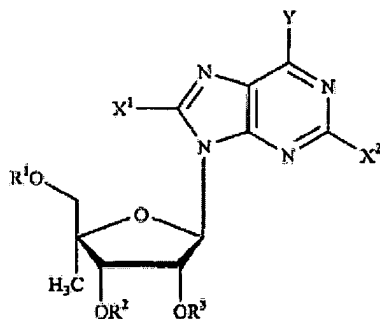
Exemplo 14: Preparação De 9-(4-C-Metil- β -D-Ribofuranosil)-8-Metiladenina - (21)

O composto do título pode ser preparado de acordo com um procedimento publicado em 20 (Waga, T.; Nishizaki, T.; Miyakawa, I.; Orhui, H.; Meguro, H. "Synthesis of 4'-C-

methylnucleosides" *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1993**, *57*, 1433-1438).

Uma solução de **20** em amônia metanólica (previamente saturada a -10°C) (50 mL) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre cloreto de metileno (100 mL) e água (100 mL). A camada aquosa foi lavada com cloreto de metileno (2x 100 mL), e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica [eluente: gradiente gradual de metanol (10-30%) em etil acetato] para gerar **21**.

De forma similar, mas usando o açúcar e as bases de purina apropriados, os seguintes nucleosídeos de Fórmula **XXXXII** são preparados.



(XXXXII)

onde R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , e Y são aqui definidos.

Exemplo 15: Preparação De 1-(5-O-Benzoil-4-C-Metil-2,3-O-Acetil- β -D-20 Ribofuranosil)-6-Metiluracil - (8)

Uma suspensão de 6-metiluracil foi tratada com hexametildisilazana (HMDS, 21 mL) e uma quantidade catalítica de sulfato de amônio durante 17 horas sob refluxo. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi evaporada sob pressão reduzida, e o resíduo,

obtido como um óleo incolor, foi diluído com 1,2-dicloroetano anidro (7,5 mL). À solução resultante foi adicionado **7** (0,99 g, 2,51 mmol) em 1,2-dicloroetano anidro (14 mL), seguido por adição de trimetilsilil trifluormetanossulfonato (TMSTf, 0,97 mL, 5.02 mmol). A solução foi agitada por 2,5 horas em temperatura ambiente sob atmosfera de argônio, e então diluída com clorofórmio (150 mL), lavada com o mesmo volume de uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio hidrogênio e finalmente com água (2x 100 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, então evaporada sob pressão reduzida. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica [eluente: gradiente gradual de metanol (0-2%) em clorofórmio] para gerar **8** puro.

15 **Exemplo 16: Preparação De 1-(4-C-Metil- β -D-Ribofuranosil)-6-Metiluracil - (9)**

O composto do título pode ser preparado de acordo com um procedimento publicado em **8** (Waga, T.; Nishizaki, T.; Miyakawa, I.; Orhui, H.; Meguro, H. "Syntesis of 4'-C-metilnucleosides" *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1993**, *57*, 1433-1438).

Uma solução de **8** em amônia metanólica (previamente saturada a -10°C) (27 mL) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre cloreto de metileno (40 mL) e água (40 mL). A camada aquosa foi lavada com cloreto de metileno (2x 40 mL), concentrada sob pressão reduzida e co-evaporada várias vezes com etanol absoluto. A recristalização a partir da mistura etanol absoluto/metanol gerou **9**.

Exemplo 17: Preparação De 1-(5-O-Benzoil-4-C-Metil-2,3-O-Acetil- β -D-Ribofuranosil)-4-Tio-6-Metil-Uracil - (10)

Reagente de Lawesson (926 mg, 2,29 mmol) foi adicionado sob argônio a uma solução de **8** em 1,2-dicloroetano anidro (65 mL), e a mistura de reação foi agitada de um dia para o outro sob refluxo. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica [eluente: gradiente gradual de metanol (1-2%) em clorofórmio] para gerar **10** puro.

Exemplo 18: Preparação De 1-(4-C-Metil- β -D-Ribofuranosil)-4-Tio-6-Metiluracil - (11)

Uma solução de **10** em amônia metanólica (previamente saturada a -10°C) (27 mL) foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre cloreto de metileno (40 mL) e água (40 mL). A camada aquosa foi lavada com cloreto de metileno (2x 40 mL), concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica [eluente: gradiente gradual de metanol (5-7%) em cloreto de metileno] para gerar **11**, que foi liofilizado.

Exemplo 19: Preparação De 1-(4-C-Metil- β -D-Ribofuranosil)-6-Metilcitosina, Forma Hidroclórica - (12)

O Composto **11** foi tratado com amônia metanólica (previamente saturada a -10°C), (12 mL) a 100°C em uma bomba de aço inoxidável por 3 horas, então resfriado até a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre cloreto de metileno (40 mL) e água (40 mL). A camada aquosa foi lavada com

cloreto de metileno (2x 40 mL), concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica [eluente: cloreto de metileno/metanol/hidróxido de amônio 65:30:5]. As frações coletadas foram evaporadas sob pressão reduzida e em etanol absoluto (6,3 mL). À solução foi adicionada uma solução de 2N ácido hidrolórico (1,5 mL), e a mistura foi agitada antes de ser concentrada sob pressão reduzida. O procedimento foi repetido duas vezes e 12 foi precipitado do etanol absoluto.

Exemplo 20: Preparação De 1-(5-O-Benzoil-4-C-Metil-2,3-O-Acetil- β -D-Ribofuranosil)-6-Metiltimina - (13)

Uma suspensão de 6-metiltimina foi tratada com hexametildisilazana (HMDS, 17 mL) e uma quantidade catalítica de sulfato de amônio de um dia para o outro sob refluxo. Após resfriamento até a temperatura ambiente, a mistura foi evaporada sob pressão reduzida, e o resíduo, obtido como um óleo incolor, foi diluído com 1,2-dicloroetano anidro (6 mL). À solução resultante foi adicionado 7 (1,0 g, 2,53 mmol) em 1,2-dicloroetano anidro (14 mL), seguido por adição de trimetilsilil trifluormetanossulfonato (TMSTf, 0,98 mL, 5,06 mmol). A solução foi agitada por 5 horas em temperatura ambiente sob atmosfera de argônio, então diluída com clorofórmio (150 mL), lavada com o mesmo volume de uma solução aquosa saturada de carbonato de sódio hidrogênio e finalmente com água (2x 100 mL). A fase orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, então evaporada sob pressão reduzida. O material bruto resultante foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica [eluente: 2% de metanol em clorofórmio]

para gerar 13 puro.

**Exemplo 21: Preparação De 1-(4-C-Metil- β -D-Ribofuranosil)-
6-Metiltimina - (14)**

O composto do título pode ser preparado de acordo com
5 um procedimento publicado em 13 (Waga, T.; Nishizaki, T.;
Miyakawa, I.; Orhui, H.; Meguro, H. "Syntese of 4'C-
C-methylnucleosides" *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 1993, 57,
1433-1438).

Uma solução de 13 em amônia metanólica (previamente
10 saturada a -10°C) (60 mL) foi agitada em temperatura
ambiente de um dia para o outro. O solvente foi evaporado
sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre cloreto
de metileno (60 mL) e água (60 mL). A camada aquosa foi
lavada com cloreto de metileno (2x 60 mL), concentrada sob
15 pressão reduzida e co-evaporada várias vezes com etanol
absoluto. A recristalização a partir metanol gerou 14.

**Exemplo 22: Preparação De 1-(5,2,3-Tri-O-Acetil-4-C-Metil-
 β -D-Ribofuranosil)-6-Metiltimina - (15)**

Uma solução de 14 em piridina anidra (7,4 mL) foi
20 tratada com anidreto acético (1,2 mL) e agitada em
temperatura ambiente por 3 horas. O solvente foi evaporado
sob pressão reduzida, e o resíduo foi purificado por
cromatografia em coluna de gel de sílica [eluente:
gradiente gradual de metanol (0-5%) em cloreto de metileno]
25 para gerar 15.

**Exemplo 23: Preparação De 1-(5,2,3-Tri-O-Acetil-4-C-Metil-
 β -D-Ribofuranosil)-4-Tio-6-Metiltimina - (16)**

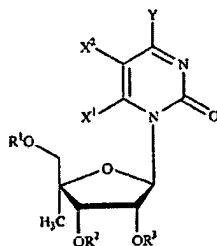
Reagente de Lawesson (119 mg, 0,29 mmol) foi
adicionada sob argônio a uma solução de 15 em 1,2-
30 dicloroetano anidro (11 mL), e a mistura de reação foi

agitada de um dia para o outro sob refluxo. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica [eluente: gradiente gradual de metanol (1-2%) em clorofórmio] para gerar 16.

Exemplo 24: Preparação De 1-(4-C-Metil-β-D-Ribofuranosil)-5-Metil-6-Metilcitosina - (17), Forma De Hidrocloreto

O Composto 16 foi tratado com amônia metanólica (previamente saturada a - 10°C), (10 mL) a 100°C em uma bomba de aço inoxidável por 3 horas, então resfriado até a temperatura ambiente. O solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre cloreto de metileno (30 mL) e água (30 mL). A camada aquosa foi lavada com cloreto de metileno (2x 30 mL), concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica [eluente: metanol 20% em cloreto de metileno] para gerar 17. Esse composto foi dissolvido em EtOH 100 (1,5 mL), tratado com uma solução de 2N ácido hidrolórico (0,3 mL), e a mistura foi agitada antes de ser concentrada sob pressão reduzida. O procedimento foi repetido duas vezes e 17 foi precipitado do etanol absoluto.

Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula XXXXIII são preparados, usando o açúcar e as bases de pirimidina apropriados.

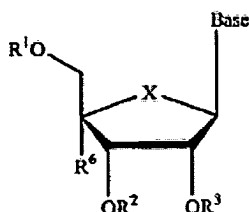


(XXXXIII)

onde R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , e Y são aqui definidos.

Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula XXXXIV são preparados, usando o açúcar e as bases de pirimidina ou purina apropriados.

5



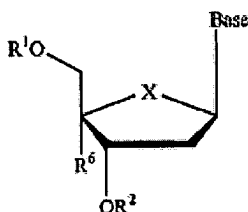
10

(XXXXIV)

onde R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , X, e Base são aqui definidos.

Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula XXXXV são preparados, usando o açúcar e as bases de pirimidina ou purina apropriados.

15



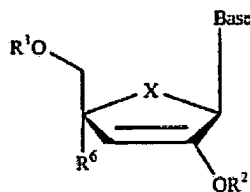
20

(XXXXV)

onde R^1 , R^2 , R^6 , X, e Base são aqui definidos.

Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula XXXXVI são preparados, usando o açúcar e as bases de pirimidina ou purina apropriados.

25



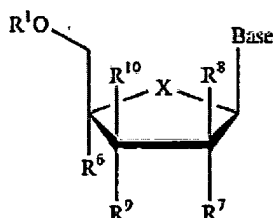
(XXXXVI)

30

onde R^1 , R^2 , R^6 , X, e Base são aqui definidos

Alternativamente, os seguintes nucleosídeos de Fórmula XXXXVII são preparados, usando o açúcar e as bases de pirimidina ou purina apropriados.

5



(XXXXVII)

10 onde R¹, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, X, e Base são aqui definidos.

VIII. Ensaaios biológicos

Estão disponíveis inúmeros ensaios para determinar a potência de compostos de teste contra vírus. Vários desses ensaios biológicos estão descritos nos exemplos abaixo.

15

Exemplo 25: Atividade Anti-Flavivírus Ou Pestivírus

Os compostos podem exibir atividade anti-flavivírus ou pestivírus pela inibição de polimerase de flavivírus ou pestivírus, pela inibição de outras enzimas necessárias no ciclo de replicação, ou por outras vias.

20

Ensaio de fosforilação de nucleosídeo para ativar trifosfato

Para determinar o metabolismo celular dos compostos, são obtidas células HepG2 da *American Type Culture Collection* (Rockville, MD), e que crescem em frascos de cultura de tecido de 225 cm² em meio essencial mínimo suplementado com aminoácidos não essenciais, penicilina-estreptomicina 1%. O meio é renovado a cada três dias, e as células são subcultivadas uma vez por semana. Após o descolamento da monocamada aderente com uma exposição de 10

30

minutos a 30 mL de tripsina-EDTA e três lavagens consecutivas com meio, as células HepG2 confluentes são selecionadas em uma densidade de $2,5 \times 10^6$ células por cavidade em uma placa de 6 cavidades e expostas a $10 \mu\text{M}$ de composto ativo rotulado com [^3H] (500 dpm/pmol) pelos períodos de tempo especificados. As células são mantidas a 37°C sob uma atmosfera de CO_2 5%. Nos pontos de tempo selecionados, as células são lavadas três vezes com soro fisiológico tamponado com fosfato (PBS) gelado. O composto ativo intracelular e seus respectivos metabólitos são extraídos pela incubação do pellet de célula de um dia para o outro a -20°C com metanol 60% seguido por extração com um adicional de $20 \mu\text{L}$ de metanol gelado por uma hora em um banho gelado. Os extratos são então combinados, secos sob fluxo suave de ar filtrado e estocados a -20°C até a análise HPLC.

Ensaio de biodisponibilidade em macacos cinomolgus

No intervalo de uma semana antes do início do estudo, o macaco cinomolgus é tem um cateter venoso crônico implantado cirurgicamente e uma via de acesso venoso subcutânea (VAP) para facilitar a coleta de sangue e é submetido a um exame físico que inclui avaliações químicas de hematologia e de soro e o peso corporal era registrado. Cada macaco (seis no total) recebe aproximadamente $250 \mu\text{Ci}$ de atividade de ^3H com cada dose de composto ativo em um nível de dose de 10 mg/kg em uma concentração de dose de 5 mg/mL , seja por meio de um bolo intravenoso (3 macacos, IV), ou por meio de engorda oral (3 macacos, PO). Cada seringa de dosagem é pesada antes da dose para determinar gravimetricamente a quantidade de formulação administrada.

São coletadas amostras de urina por meio de pan catch nos intervalos designados (aproximadamente 18-0 horas pré-dose, 0-4, 4-8 e 8-12 horas pós-dosagem) e processadas. Também são coletadas amostras de sangue (pré-dose, 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 6, 8, 12 e 24 horas pós-dosagem) por meio de o cateter venoso crônico e VAP ou de uma veia periférica se o procedimento do cateter venoso crônico não tiver sido possível. As amostras de sangue e de urina são analisadas quanto à concentração máxima (C_{max}), o momento em que a concentração máxima é alcançada (T_{max}), a área sob a curva (AUC), meia-vida da concentração de dosagem ($T_{1/2}$), depuração (CL), volume e distribuição estáveis (V_{ss}) e biodisponibilidade (F).

Ensaio de toxicidade para a medula óssea

São coletadas células da medula óssea humana de voluntários saudáveis normais e a população mononuclear é separada por centrifugação por gradiente Ficoll-Hypaque, como descrito previamente por Sommadossi J-P, Carlisle R. "Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine for normal human hematopoietic progenitor cells *in vitro*" *Antimicrobial Agents and Chemoterapy* 1987; 31:452-454; e Sommadossi J-P, Schinazi RF, Chu CK, Xie M-Y. "Comparison of cytotoxicity of the (-)- e (+)-enantiomer of T,3'-dideoxy-3'-thiacytidine in normal human bone marrow progenitor cells" *Biochemical Pharmacology* 1992; 44:1921-1925. Os ensaios de cultura para CFU-GM e BFU-E são realizados usando um método de bicamada macia de ágar ou metilcelulose. Os medicamentos são diluídos em meio de cultura de tecido e filtrados. Após 14 a 18 dias a 37°C em uma atmosfera umidificada de CO2 5%

no ar, colônias maiores do que 50 células são contadas usando um microscópio invertido. Os resultados estão apresentados como o percentual de inibição de formação de colônia na presença de medicamento, comparado com culturas de controle de solvente.

Ensaio de toxicidade para mitocôndria

Células HepG2 são cultivadas em placas de 12 cavidades como descrito acima e expostas a várias concentrações de medicamentos como ensinado por Pan-Zhou X-R, Cui L, Zhou X-J, Sommadossi J-P, Darley-Usmer VM. "Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells" *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 44:496-503. Os níveis de ácido láctico no meio de cultura após uma exposição ao medicamento por 4 dias são medidos usando um kit de ensaio de ácido láctico da Boehringer. Os níveis de ácido láctico são normalizados por número de célula como medido por contagem com hemocitômetro.

Ensaio de citotoxicidade

As células são semeadas em uma taxa entre 5×10^3 e 5×10^4 /cavidade em placas de 96 cavidades em meio de crescimento de um dia para o outro a 37°C em uma atmosfera umidificada de CO₂ (5%). É então adicionado novo meio de crescimento contendo diluições seriais dos medicamentos. Após incubação por 4 dias, as culturas são fixadas em TCA 50% e coradas com sulforodamina B. A densidade óptica foi lida em 550 nm. A concentração citotóxica foi expressa como a concentração necessária pra reduzir o número de células em 50% (CC₅₀).

Ensaio de proteção de célula (CPA)

O ensaio é realizado essencialmente como descrito por Baginski, S. G.; Pevear, D. C.; Seipel, M.; Sun, S. C. C.; Benetatos, C. A.; Chunduru, S. K.; Rice, C. M. e M. S. Collett "Mechanism of action of a pestivirus antiviral compound" *PNAS USA* 2000, 97(14), 7981-7986. Células MDBK (ATCC) são semeadas em placas de cultura de 96 cavidades (4.000 células por cavidade) 24 horas antes do uso. Após infecção com BVDV (cepa NADL, ATCC) em multiplicidade de infecção (MOI) de 0,02 unidades de formação de placa (PFU) por célula, são adicionadas as diluições seriais de compostos de teste tanto nas células infectadas quanto nas não infectadas em uma concentração final de DMSO 0,5% em meio de crescimento. Cada diluição é testada de forma quádrupla. As densidades de células e os inóculos de vírus são ajustados para assegurar o crescimento contínuo do crescimento celular ao longo de todo o experimento e para obter um nível de destruição induzida por vírus maior do que 90% nos controles não tratados após quatro dias pós-infecção. Após quatro dias, as placas são fixadas com TCA 50% e coradas com sulforodamina B. A densidade óptica das cavidades é lida em um leitor de microplaca a 550 nm. Os valores da concentração 50% eficaz (EC_{50}) são definidos como a concentração do composto que alcançou 50% de redução do efeito citopático do vírus.

25 **Ensaio de redução de placa**

Para cada composto é determinada a concentração eficaz em placas de 24 cavidades em duplicata por ensaios de redução de placa. As monocamadas de células são infectadas com 100 PFU/cavidade de vírus. Então, são adicionadas as diluições seriais de compostos de teste em MEM suplementado

com soro inativado 2 e 0,75% de metil celulose às monocamadas. As culturas são adicionalmente incubadas a 37°C por 3 dias, então fixadas com etanol 50% e Violeta Cristal 0,8%, lavadas e secas ao ar. Então as plaques são
5 contadas para determinar a concentração para obter 90% de supressão do vírus.

Ensaio de redução de rendimento

Para cada composto é determinada a concentração para se obter uma redução de 6-log na carga viral em placas de
10 24 cavidades em duplicata por ensaio de redução de rendimento. O ensaio é realizado como descrito por Baginski, S. G.; Pevear, D. C.; Seipel, M.; Sun, S. C. C.; Benetatos, C. A.; Chundururu, S. K.; Rice, C. M. e M. S. Collett "Mechanism of action of a pestivirus antiviral
15 compound" *PNAS USA* 2000, 97(14), 7981-7986, com pequenas modificações. De forma breve, células MDBK são semeadas em placas de 24 cavidades (2×10^5 células por cavidade) 24 horas antes da infecção com BVDV (cepa NADL) em uma multiplicidade de infecção (MOI) de 0,1 PFU por célula. São
20 adicionadas as diluições seriais de compostos de teste às células em uma concentração final de DMSO 0,5% em meio de crescimento. Cada diluição é testada em triplicata. Após três dias, as culturas de células (monocamadas de células e sobrenadantes) são lisados por três ciclos de congelamento-
25 descongelamento, e o rendimento de vírus é quantificado por ensaio de placa. De forma breve, células MDBK são semeadas em placas de 6 cavidades (5×10^5 células por cavidade) 24 horas antes do uso. As células são inoculadas com 0,2 mL de lisados de teste por 1 hora, lavadas e revestidas com
30 agarose 0,5% em meio de crescimento. Após 3 dias, as

monocamadas de células são fixadas com formaldeído 3,5% e coradas com violeta cristal 1% (p/v em etanol 50%) para a visualização das placas. As placas são contadas para determinar a concentração para se obter uma redução de 6-5 log na carga viral.

Exemplo 26: Atividade Antiviral In Vitro

A atividade antiviral *in vitro* foi testada nas seguintes linhas de célula: MT-4 para HIV; Vero 76, células de rim de macaco africano verde para SARS; BHK para Vírus da Diarréia Viral Bovina; Sb-1 para vírus da pólio Sabin tipo-1; CVB-2, CVB-3, CVB-4, e CVA-9 para vírus Coxsackie B-2, B-3, B-4 e A-9; e REO-1 para vírus de RNA de filamento duplo. Observação: BVDV = vírus da diarréia viral bovina; YFV = vírus da febre amarela; DENY = vírus da dengue; WNV = vírus do Nilo Ocidental; CVB-2 = vírus Coxsackie B-2; Sb-1 = vírus da poliomielite Sabin tipo 1; e REO = Reovírus de RNA de filamento duplo.

Resultados de teste de CC₅₀ e EC₅₀ para β-D-2'-C-metil-7-metil-6-fenil-3,3a,5,8a-tetrahydro-1,3,4,5,7apenta-aza-s-indacen-8-ona (Composto F)

	CC ₅₀	CC ₅₀	CC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀	EC ₅₀
Composto	MT-4	Vero 76	BHK	Sb-1	CVB-2	CVB-3	CVB-4	CVA-9	REO-1
F	>100	>100	>100	43	37	49	39	60	2

Resultados de teste de CC₅₀ para β-D-2'-C-metil-7-metil-6-fenil-3,3a,5,8a-tetrahydro-1,3,4,5,7apenta-aza-s-indacen-8-ona (Composto F)

	CC ₅₀							
Composto		BVDV	YFV	DENV 2	WNV	CVB-2	Sb-1	REO
F	>100	10	2,5	1,3	1	37	43	2

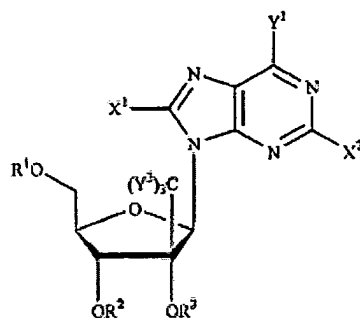
Essa invenção foi descrita com referência a suas

modalidades preferidas. Variações e modificações da invenção serão óbvias para aqueles com habilidade na técnica a partir da descrição detalhada da invenção precedente.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de ter Fórmula (I):

5



(I)

10 ou ser um sal farmacologicamente aceitável deste, onde:

R^1 , R^2 e R^3 são independentemente H; fosfato; alquil de cadeia linear, ramificada ou cíclica; acil; CO-alquil, CO-aril, CO-alcoxialquil, CO-ariloxialquil, aril CO-substituído, éster sulfonado; benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes; alquilsulfonil; arilsulfonil; aralquilsulfonil; um lipídeo; um aminoácido; um resíduo de aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou grupo de partida farmacologicamente

15 substituído, éster sulfonado; benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes; alquilsulfonil; arilsulfonil; aralquilsulfonil; um lipídeo; um aminoácido; um resíduo de aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou grupo de partida farmacologicamente

20 aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R^1 , R^2 e/ou R^3 é independentemente H ou fosfato;

onde pelo menos um de R^2 e R^3 não é hidrogênio; e onde:

25 Y^1 é hidrogênio, bromo, cloro, flúor, iodo, CN, OH, OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH ou SR^4 ;

X^1 é um alquil opcionalmente substituído de cadeia linear, ramificada ou cíclica, CH_3 , CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, CH_2OH , alquenil

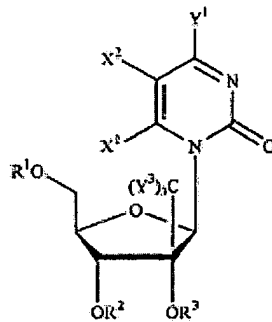
30 opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente

substituído, COOH, COOR⁴, COO-alquil, COO-aril, CO-
Oalcoxialquil, CONH₂, CONHR⁴, CON(R⁴)₂, cloro, bromo, flúor,
iodo, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH ou SR⁵; e

X² é H, alquil opcionalmente substituído de cadeia
5 linear, ramificada ou cíclica, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-etil,
CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, alquenil
opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente
substituído, COOH, COOR⁴, COO-alquil, COO-aril, CO-
Oalcoxialquil, CONH₂, CONHR⁴, CON(R⁴)₂, cloro, bromo, flúor,
10 iodo, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH ou SR⁵; e

onde cada Y³ é independentemente H, F, Cl, Br ou I; e
cada R⁴ e R⁵ é independentemente hidrogênio, acil,
alquil, alquil inferior, alquenil, alquinil ou cicloalquil.

2. Composto caracterizado pelo fato de ter Fórmula
15 (II):



20

(II)

ou ser um sal farmacêuticamente aceitável deste,
onde:

R¹, R² e R³ são independentemente H; fosfato; alquil de
25 cadeia linear, ramificada ou cíclica; acil; CO-alquil, CO-
aril, CO-alcoxialquil, CO-ariloxialquil, aril CO-
substituído, éster sulfonado; benzil, onde o grupo fenil é
substituído opcionalmente por um ou mais substituintes;
alquilsulfonil; arilsulfonil; aralquilsulfonil; um lipídeo;
30 um aminoácido; um resíduo de aminoácido; um carboidrato; um

peptídeo; colesterol; ou grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R^1 , R^2 e/ou R^3 é independentemente H ou fosfato;

5 onde pelo menos um de R^2 e R^3 não é hidrogênio; e onde:

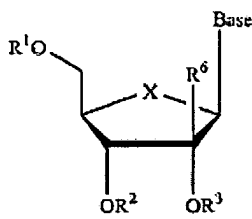
Y^1 é hidrogênio, bromo, cloro, flúor, iodo, CN, OH, OR^4 , NH_2 , NBR^4 , NR^4R^5 , SH ou SR^4 ;

X^1 é um alquil opcionalmente substituído de cadeia
10 linear, ramificada ou cíclica, CH_3 , CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y)_3$, CH_2OH , alquenil opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, $COOH$, $COOR^4$, COO -alquil, COO -aril, CO -Oalcoxialquil, $CONH_2$, $CONHR^4$, $CON(R^4)_2$, cloro, bromo, flúor,
15 iodo, CN, N_3 , OH, OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH ou SR^5 ; e

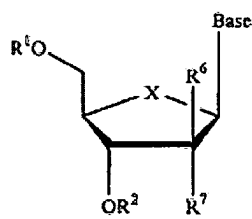
X^2 é H, alquil opcionalmente substituído de cadeia linear, ramificada ou cíclica, CH_3 , CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, CH_2OH , alquenil
20 opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente substituído, $COOH$, $COOR^4$, COO -alquil, COO -aril, CO -Oalcoxialquil, $CONH_2$, $CONHR^4$, $CON(R^4)_2$, cloro, bromo, flúor, iodo, CN, N_3 , OH, OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH ou SR^5 ; e

onde cada Y^3 é independentemente H, F, Cl, Br ou I; e cada R^4 e R^5 é independentemente hidrogênio, acil,
25 alquil, alquil inferior, alquenil, alquinil ou cicloalquil.

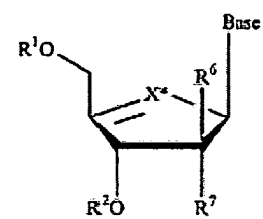
3. Composto caracterizado pelo fato de ter Fórmula (III), (IV) ou (V):



(III)



(IV)



(V)

5

ou ser um sal farmacologicamente aceitável deste, onde:

R^1 , R^2 e R^3 são independentemente H; fosfato; alquil de cadeia linear, ramificada ou cíclica; acil; CO-alquil, CO-aril, CO-alcoxialquil, CO-ariloxialquil, aril CO-substituído, éster sulfonado; benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes; alquilsulfonil; arilsulfonil; aralquilsulfonil; um lipídeo; um aminoácido; um resíduo de aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R^1 , R^2 e/ou R^3 é independentemente H ou fosfato;

15

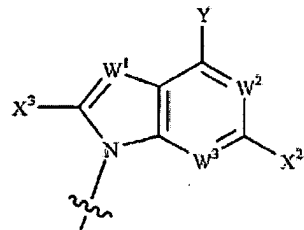
20

onde pelo menos um de R^2 e R^3 não é hidrogênio; e

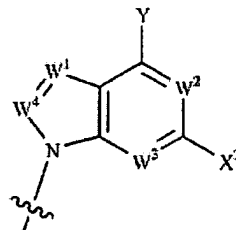
onde:

25

a Base é selecionada do grupo que consiste em

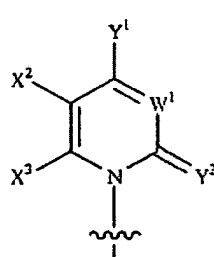


(A)

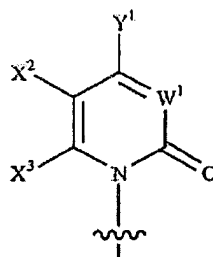


(B)

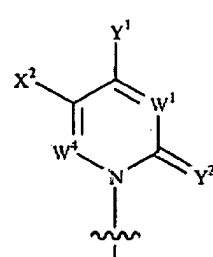
25



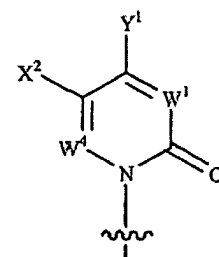
(C)



(D)



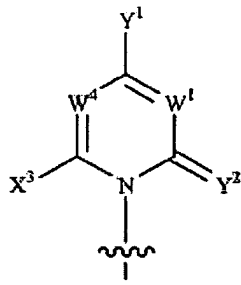
(E)



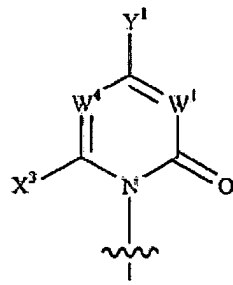
(F)

30

5

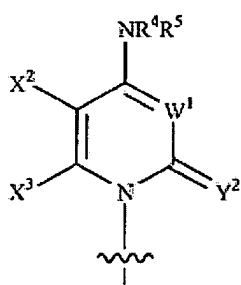


(G)

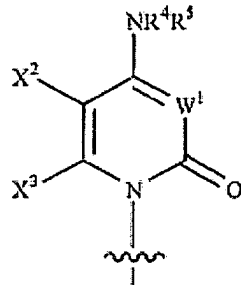


(H)

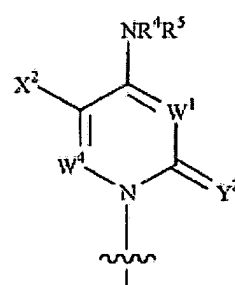
10



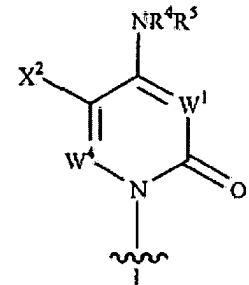
(I)



(J)

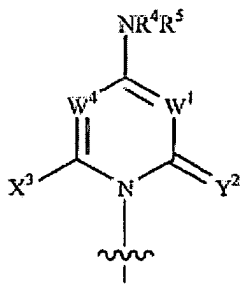


(K)

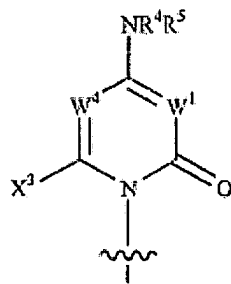


(L)

15

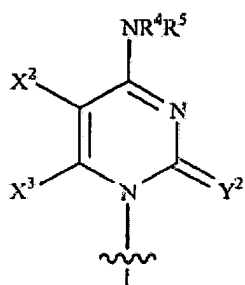


(M)

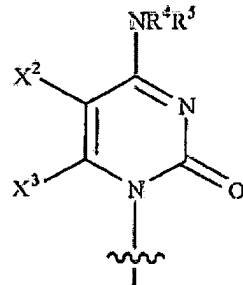


(N)

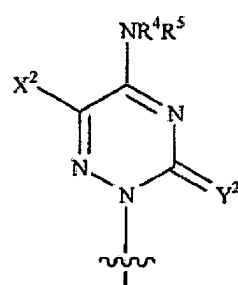
20



(O)

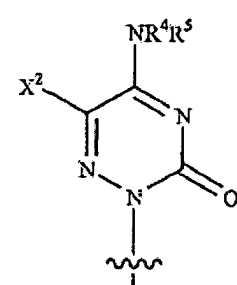


(P)



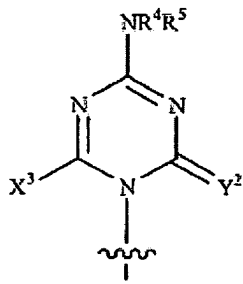
(Q)

25

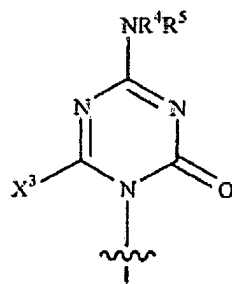


(R)

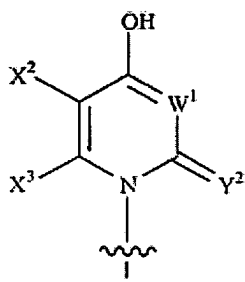
30



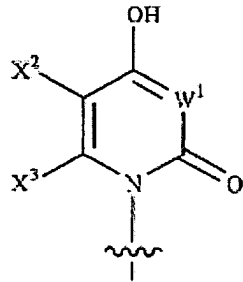
(S)



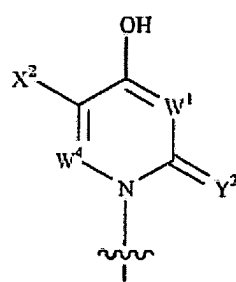
(T)



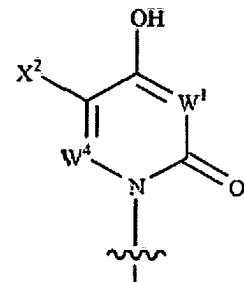
(U)



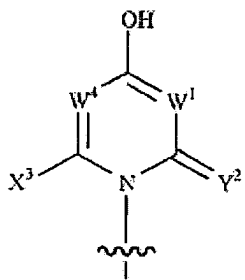
(V)



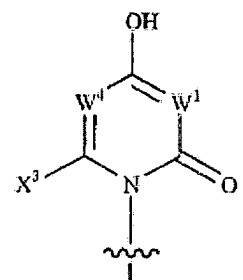
(W)



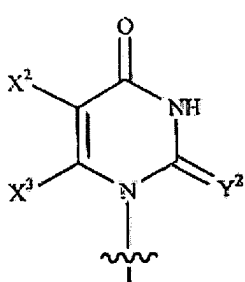
(X)



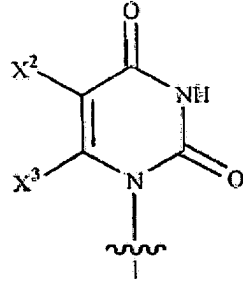
(Y)



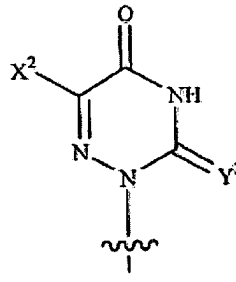
(Z)



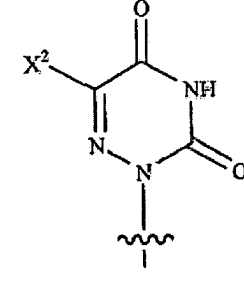
(AA)



(AB)

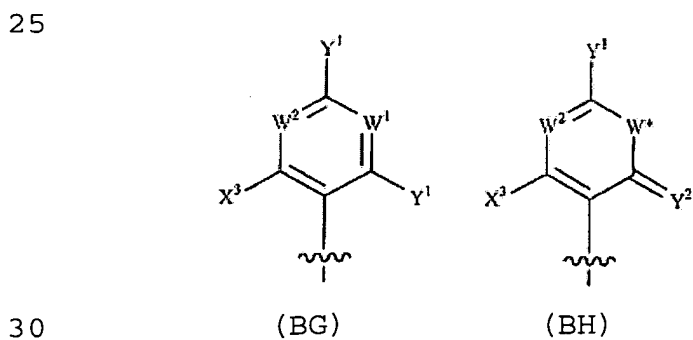
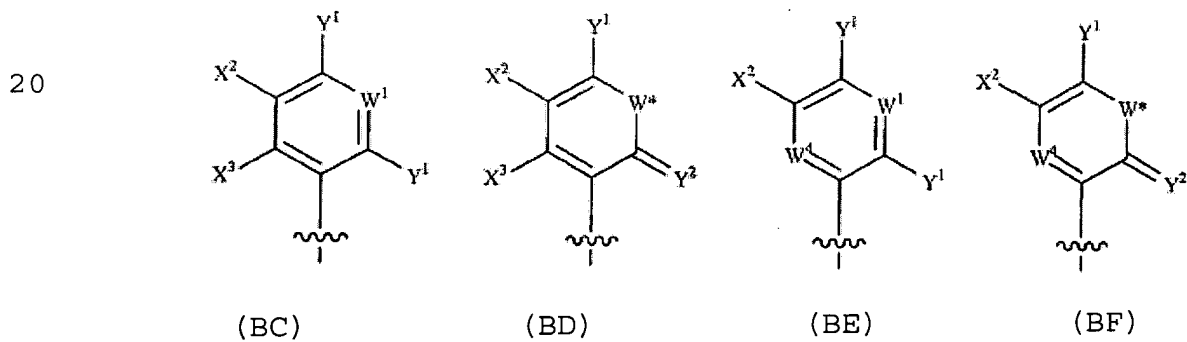
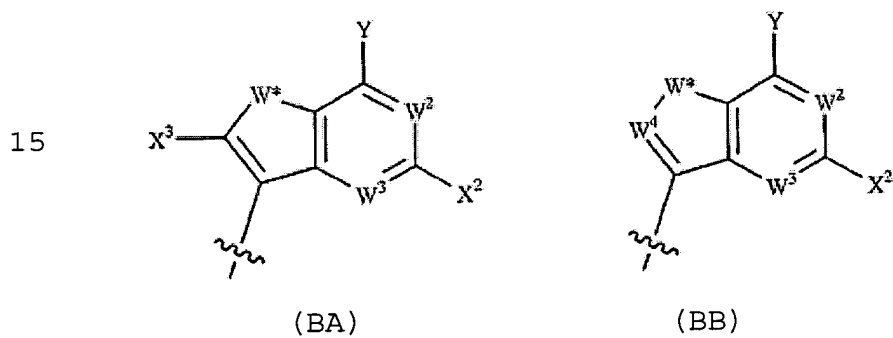
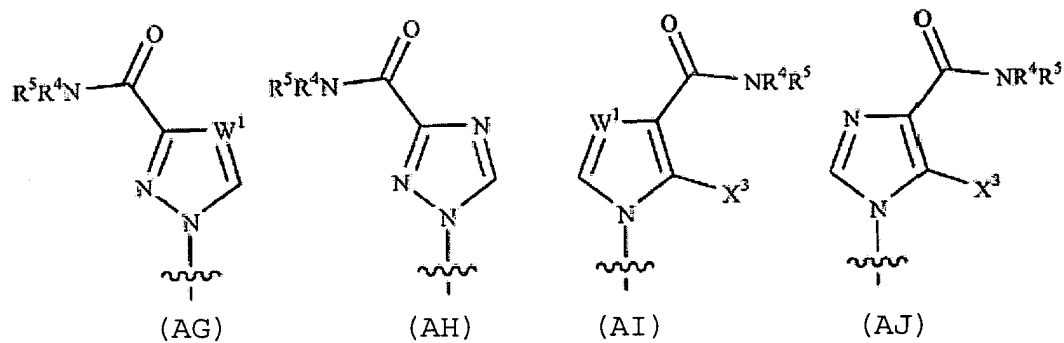
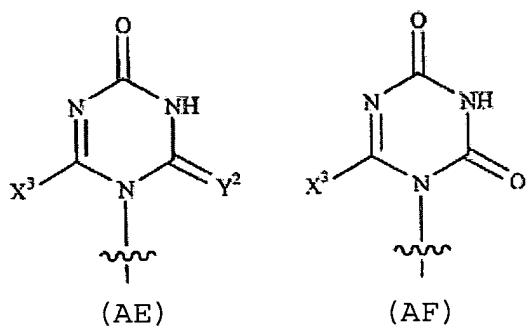


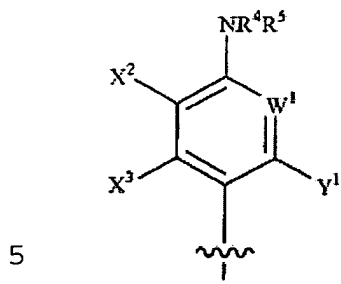
(AC)



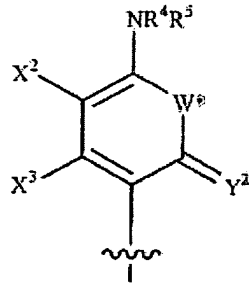
(AD)

30

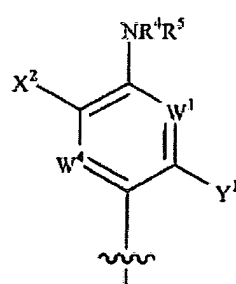




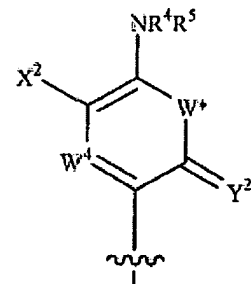
(BI)



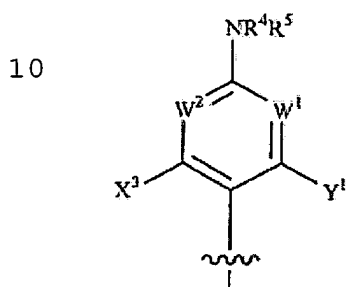
(BJ)



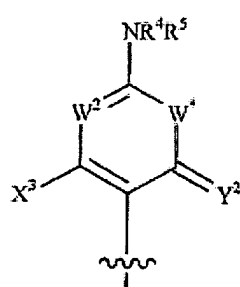
(BK)



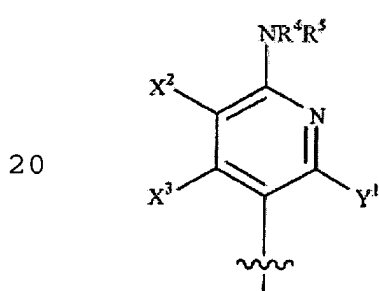
(BL)



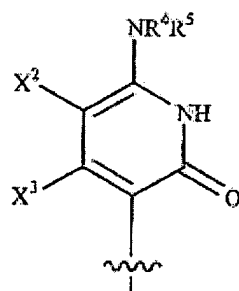
(BM)



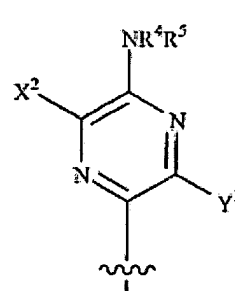
(BN)



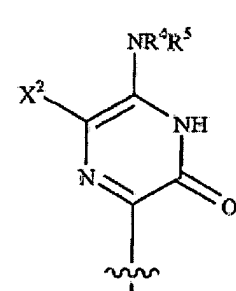
(BO)



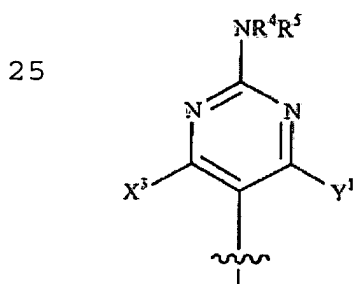
(BP)



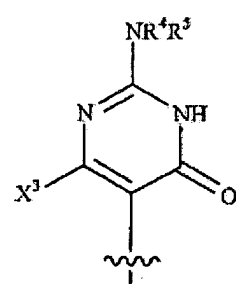
(BQ)



(BR)

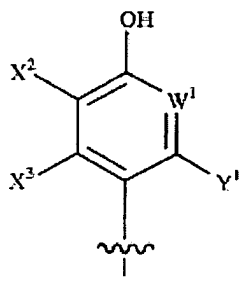


(BS)

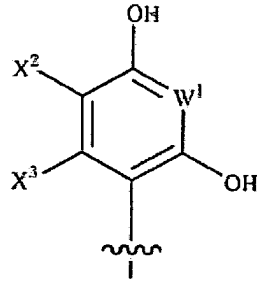


(BT)

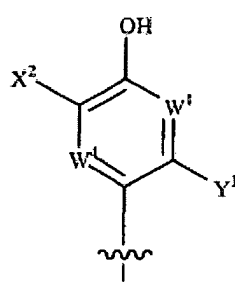
30



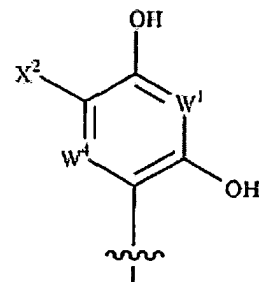
(BU)



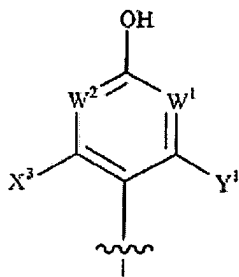
(BV)



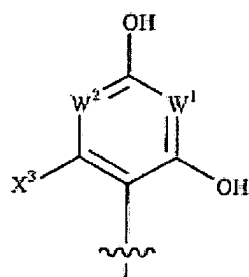
(BW)



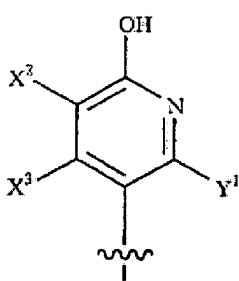
(BX)



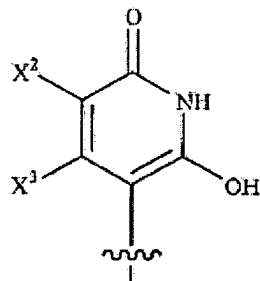
(BY)



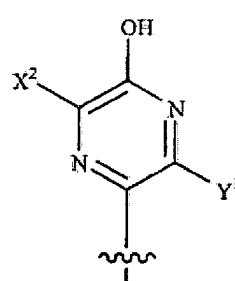
(BZ)



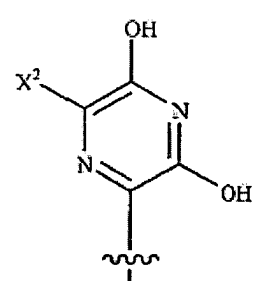
(BAA)



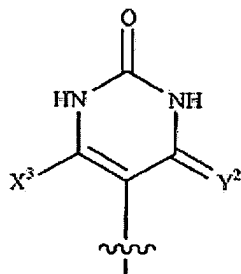
(BAB)



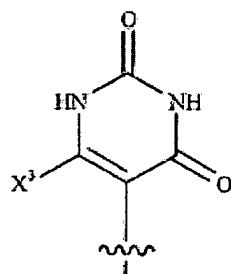
(BAC)



(BAD)



(BAE)



(BAF)

25 cada R⁴ e R⁵ é independentemente hidrogênio, acil, alquil, alquil inferior, alquenil, alquinil ou cicloalquil;

30 cada W¹, W², W³ e W⁴ é independentemente N, CH, CF, Cl,

CBr, CCl, CCN, CCH₃, CCF₃, CCH₂CH₃, CC(O)NH₂, CC(O)NHR⁴,
 CC(O)N(R⁴)₂, CC(O)OH, CC(O)OR⁴ ou CX³;

cada W* é independentemente O, S, NH ou NR⁴;

X é O, S, SO₂, CH₂, CH₂OH, CHF, CF₂, C(Y³)₂, CHCN,
 5 C(CN)₂, CHR⁴ ou C(R⁴)₂;

X* é CH, CF, CY³ ou CR⁴;

X² é H, alquil opcionalmente substituído de cadeia
 linear, ramificada ou cíclica, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-etil,
 CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, alquenil
 10 opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente
 substituído, COOH, COOR⁴, COO-alquil, COO-aril, CO-
 Oalcoxialquil, CONH₂, CONHR⁴, CON(R⁴)₂, cloro, bromo, flúor,
 iodo, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH ou SR⁵;

cada X³ é independentemente um alquil opcionalmente
 15 substituído de cadeia linear, ramificada ou cíclica, CH₃,
 CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, alquil
 halogenado, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-etil, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃,
 CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, alquenil opcionalmente substituído,
 haloalquenil, Br-vinil, alquinil opcionalmente substituído,
 20 haloalquinil, N₃, CN, -C(O)OH, -C(O)OR₄, -C(O)O(alquil
 inferior), -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -C(O)NH(alquil inferior), -
 C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(alquil inferior)₂, OH, OR⁴, -O(acil), -
 O(acil inferior), -O(alquil), -O(alquil inferior), -
 O(alquenil), -O(alquinil), -O(aralquil), -O(cicloalquil), -
 25 S(acil), -S(acil inferior), -S(R⁴), -S(alquil inferior), -
 S(alquenil), -S(alquinil), -S(aralquil), -S(cicloalquil),
 cloro, bromo, flúor, iodo, NH₂, -NH(alquil inferior), NHR⁴,
 -NR⁴R⁵, -NH(acil), -N(alquil inferior)₂, -NH(alquenil), -
 NH(alquinil), -NH(aralquil), -NH(cicloalquil), ou -
 30 N(acil)₂;

cada Y é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, alquil inferior opcionalmente substituído, cicloalquil, alquenil, alquinil, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃,
 5 CH₂CO₂R, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCONR₂, e (CH₂)_mCONHR;

R é H, alquil ou acil;

Y¹ é hidrogênio, bromo, cloro, flúor, iodo, CN, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH ou SR⁴;

10 cada Y² é independentemente O, S, NH ou NR⁴; e

cada Y³ é independentemente H, F, Cl, Br ou I;

onde para Base (B), W⁴ não pode ser CH se W¹, W² e W³ forem N;

15 onde para Base (E), (F), (K), (L), (W) e (X), W⁴ não pode ser CH se W¹ for N;

cada R⁶ é independentemente um alquil opcionalmente substituído, CH₃, CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, alquil halogenado, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-etil, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, alquenil opcionalmente
 20 substituído, haloalquenil, Br-vinil, alquinil opcionalmente substituído, haloalquinil, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR⁴, -CH₂C(O)O(alquil inferior), -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHR⁴, -CH₂C(O)NH(alquil inferior), -CH₂C(O)N(R⁴)₂, -CH₂C(O)N(alquil inferior)₂, -(CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mC(O)OR⁴,
 25 (CH₂)_mC(O)O(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)NH₂, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)NH(alquil inferior), -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -(CH₂)_mC(O)N(alquil inferior)₂, -C(O)OH, -C(O)OR⁴, -C(O)N(alquil inferior), -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -C(O)NH(alquil inferior), -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(alquil inferior)₂ ou ciano;

30

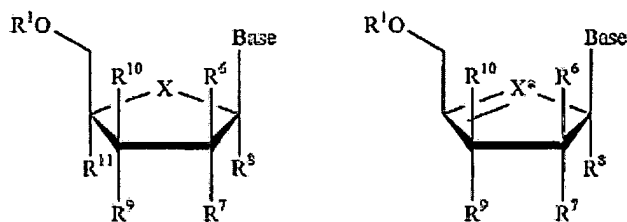
cada R^7 é independentemente OH, OR^2 , alquil
 opcionalmente substituído, CH_3 , CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 ,
 CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , alquil halogenado, CF_3 , $C(Y^3)_3$,
 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, alquenil
 5 opcionalmente substituído, haloalquenil, Br-vinil, alquinil
 opcionalmente substituído, haloalquinil, carbociclo
 opcionalmente substituído, heterociclo opcionalmente
 substituído, heteroaril opcionalmente substituído, -
 $CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^4$, $-CH_2C(O)O(\text{alquil inferior})$, -
 10 $CH_2C(O)SH$, $-CH_2C(O)SR^4$, $-CH_2C(O)S(\text{alquil inferior})$, -
 $CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHR^4$, $-CH_2C(O)NH(\text{alquil inferior})$, -
 $CH_2C(O)N(R^4)_2$, $-CH_2C(O)N(\text{alquil inferior})_2$, $-(CH_2)_mC(O)OH$, -
 $(CH_2)_mC(O)OR^4$, $-(CH_2)_mC(O)O(\text{alquil inferior})$, $-(CH_2)_mC(O)SH$,
 $-(CH_2)_mC(O)SR^4$, $-(CH_2)_mC(O)S(\text{alquil inferior})$, -
 15 $(CH_2)_mC(O)NH_2$, $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$, $-(CH_2)_mC(O)NH(\text{alquil inferior})$,
 $-(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_mC(O)N(\text{alquil inferior})_2$,
 $-C(O)OH$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)O(\text{alquil inferior})$, $-C(O)SH$, -
 $C(O)SR^4$, $-C(O)S(\text{alquil inferior})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^4$, -
 $C(O)NH(\text{alquil inferior})$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(\text{alquil inferior})_2$,
 20 $-O(\text{alquil})$, $-O(\text{acil inferior})$, $-O(R^4)$, -
 $O(\text{alquil})$, $-O(\text{alquil inferior})$, $-O(\text{alquenil})$, -
 $O(\text{alquinil})$, $-O(\text{aralquil})$, $-O(\text{cicloalquil})$, $-S(\text{acil})$, -
 $S(\text{acil inferior})$, $-S(R^4)$, $-S(\text{alquil inferior})$, -
 $S(\text{alquenil})$, $-S(\text{alquinil})$, $-S(\text{aralquil})$, $-S(\text{cicloalquil})$,
 25 NO_2 , NH_2 , $-NH(\text{alquil inferior})$, $-NHR^4$, $-NR^4R^5$, $-NH(\text{acil})$, -
 $N(\text{alquil inferior})_2$, $-NH(\text{alquenil})$, $-NH(\text{alquinil})$, -
 $NH(\text{aralquil})$, $-NH(\text{cicloalquil})$, $-N(\text{acil})_2$, azido, ciano,
 SCN , OCN , NCO ou halo;

alternativamente, R^6 e R^7 se unem para formarem um
 30 composto spiro selecionado do grupo que consiste em

carbociclo opcionalmente substituído ou heterociclo
opcionalmente substituído; e

cada m é independentemente 0, 1 ou 2.

4. Composto caracterizado pelo fato de ter Fórmula
5 (VI) ou (VII):



10

(VI)

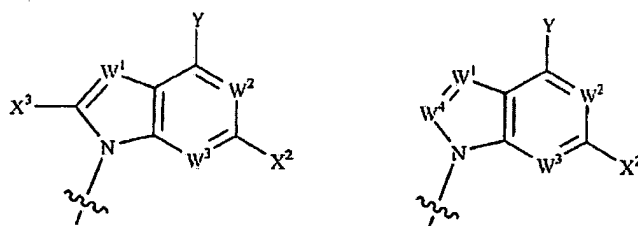
(VII)

ou ser um sal farmacologicamente aceitável deste,
onde:

R¹ é H; fosfato; alquil de cadeia linear, ramificada
15 ou cíclica; acil; CO-alquil; CO-aril; CO-alcoxialquil; CO-
ariloxialquil; aril CO-substituído; éster sulfonado;
benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por
um ou mais substituintes; alquilsulfonil; arilsulfonil;
aralquilsulfonil; um lipídeo; um aminoácido; um resíduo de
20 aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou
grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando
administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde
R¹ é H ou fosfato; e

onde:

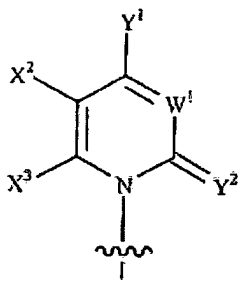
25 A Base é selecionada do grupo que consiste em



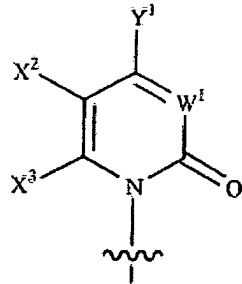
30

(A)

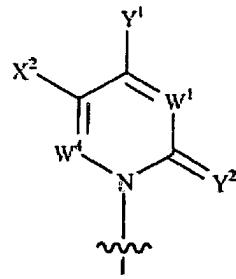
(B)



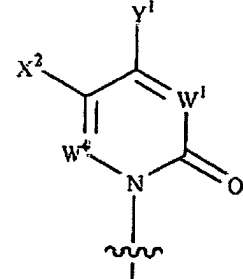
(C)



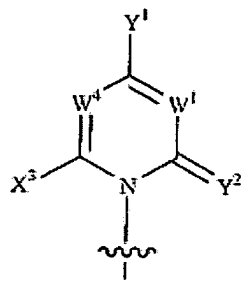
(D)



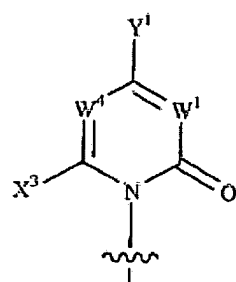
(E)



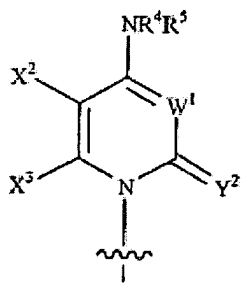
(F)



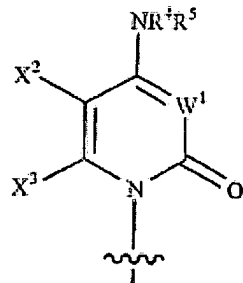
(G)



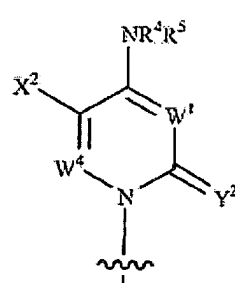
(H)



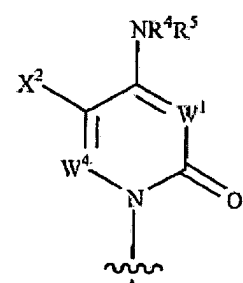
(I)



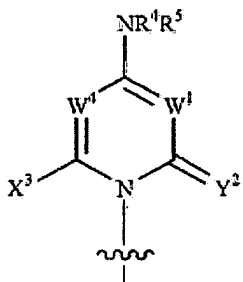
(J)



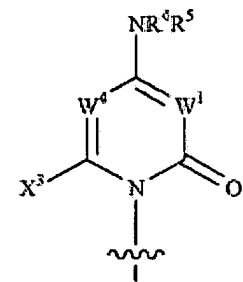
(K)



(L)

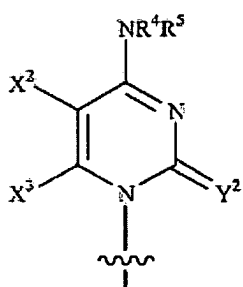


(M)

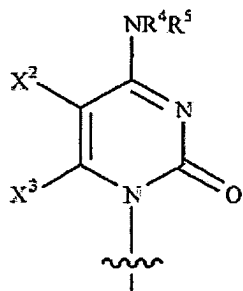


(N)

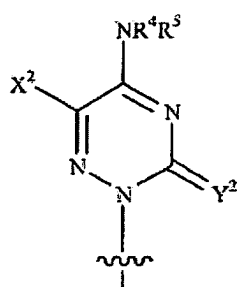
30



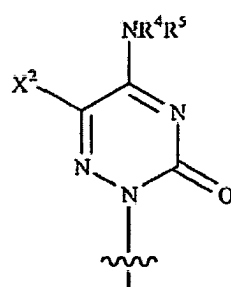
(O)



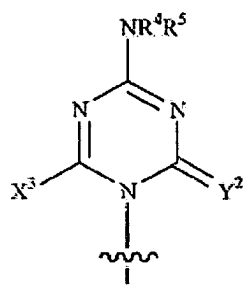
(P)



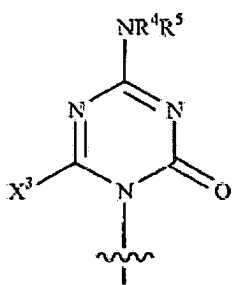
(Q)



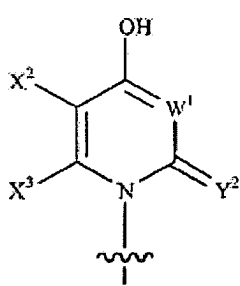
(R)



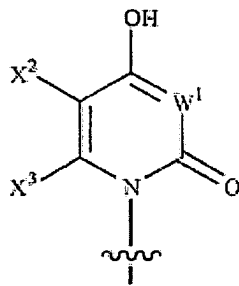
(S)



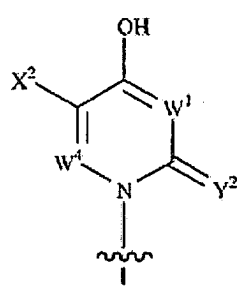
(T)



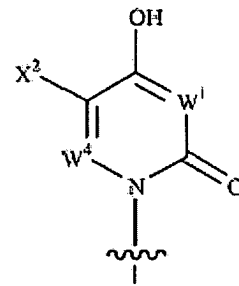
(U)



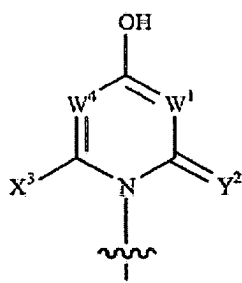
(V)



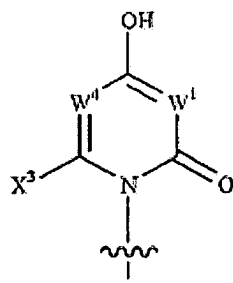
(W)



(X)



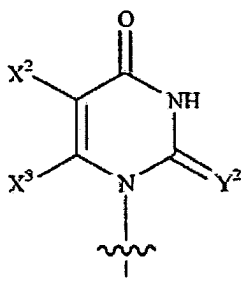
(Y)



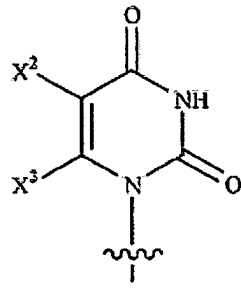
(Z)

30

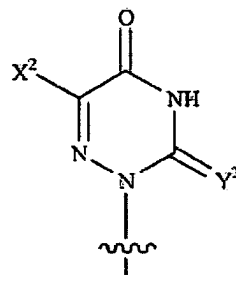
5



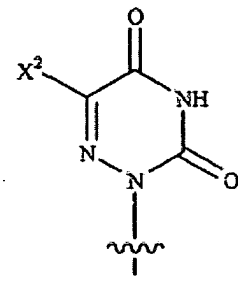
(AA)



(AB)

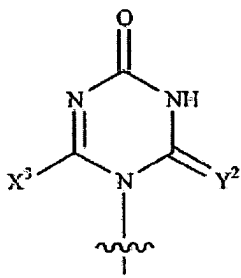


(AC)

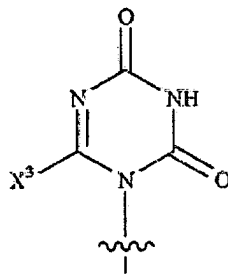


(AD)

10

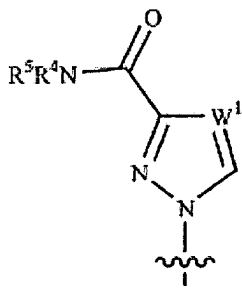


(AE)

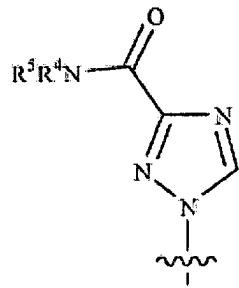


(AF)

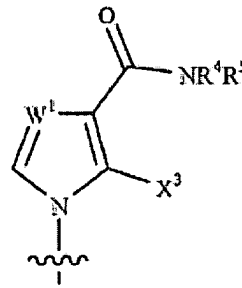
15



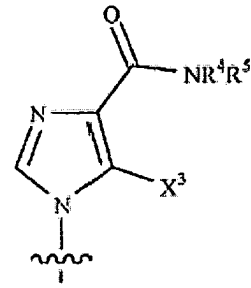
(AG)



(AH)



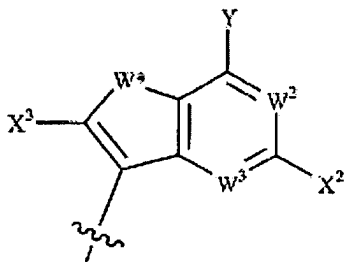
(AI)



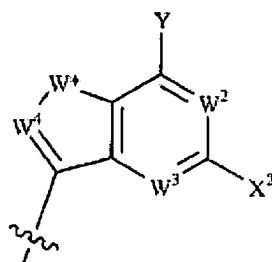
(AJ)

20

25

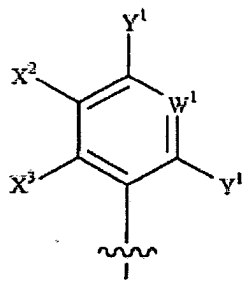


(BA)

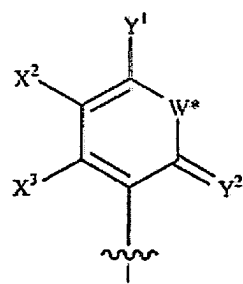


(BB)

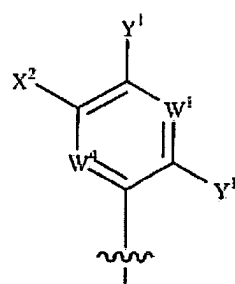
30



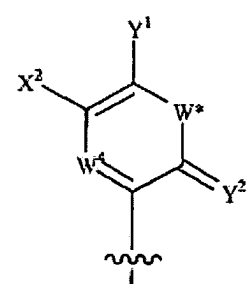
(BC)



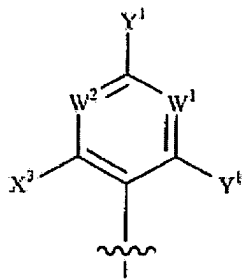
(BD)



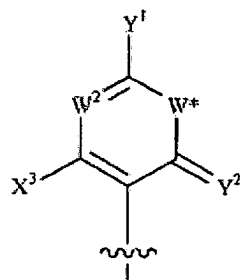
(BE)



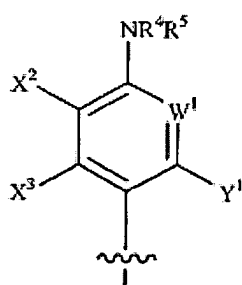
(BF)



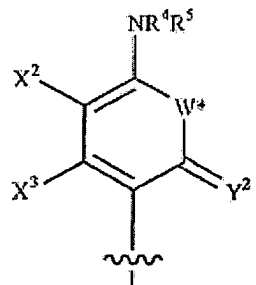
(BG)



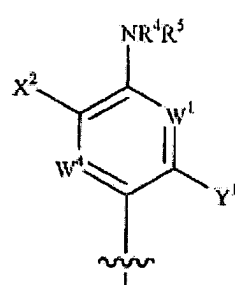
(BH)



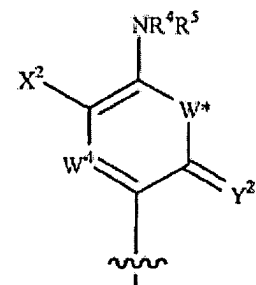
(BI)



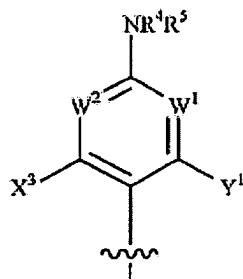
(BJ)



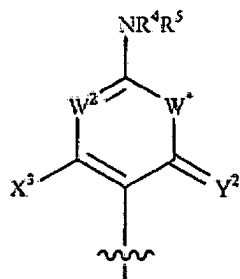
(BK)



(BL)

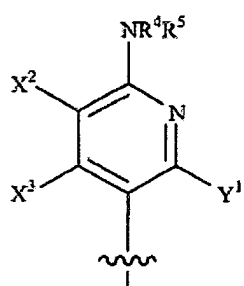


(BM)

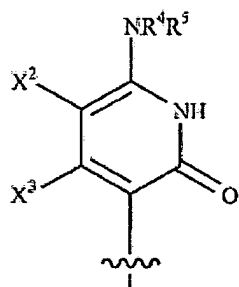


(BN)

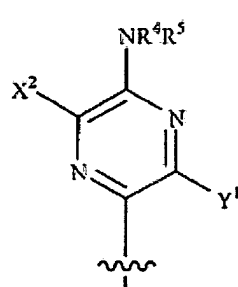
30



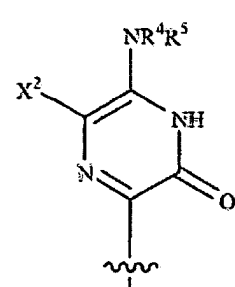
(BO)



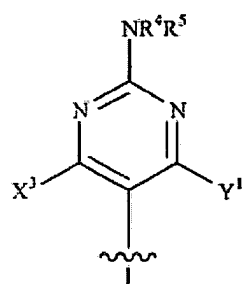
(BP)



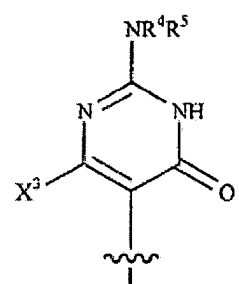
(BQ)



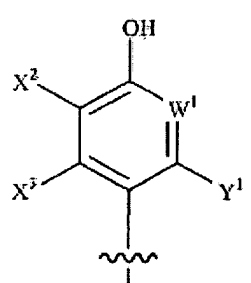
(BR)



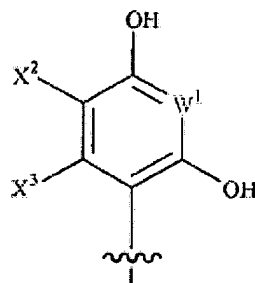
(BS)



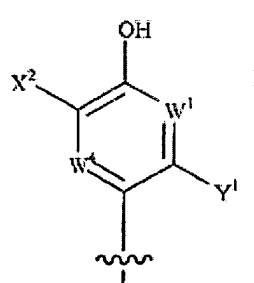
(BT)



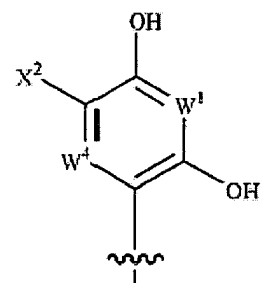
(BU)



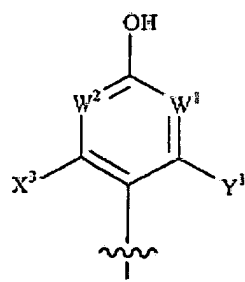
(BV)



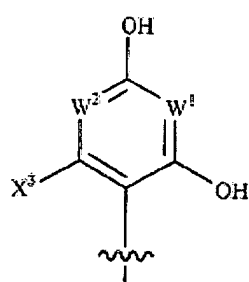
(BW)



(BX)

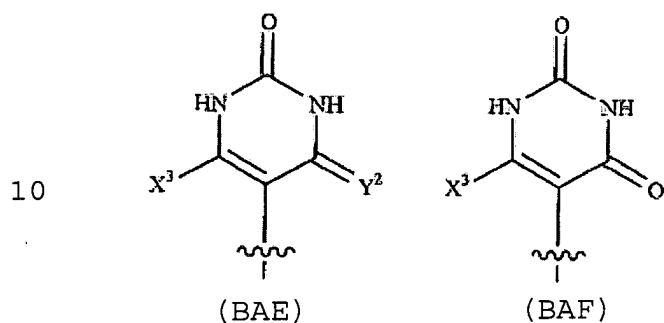
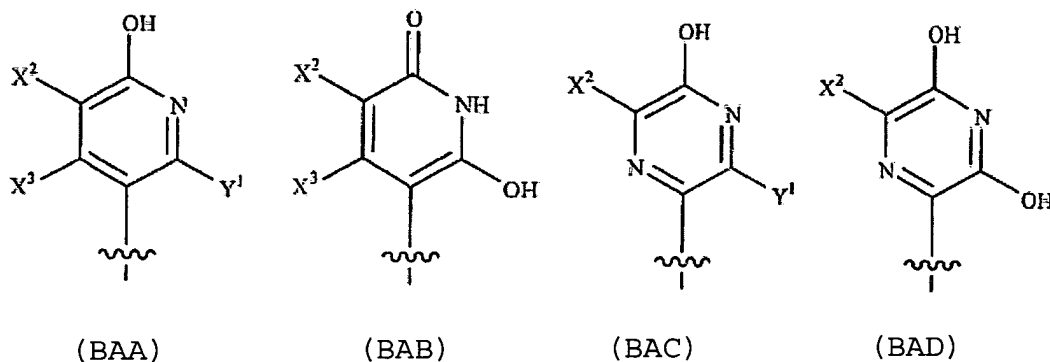


(BY)



(BZ)

30



cada R^4 e R^5 é independentemente hidrogênio, acil,
15 alquil, alquil inferior, alquenil, alquinil ou cicloalquil;

cada W^1 , W^2 , W^3 e W^4 é independentemente N, CH, CF, CI,
CBr, CCl, CCN, CCH₃, CCF₃, CCH₂CH₃, CC(O)NH₂, CC(O)NHR⁴,
CC(O)N(R⁴)₂, CC(O)OH, CC(O)OR⁴ ou CX³;

cada W^* é independentemente O, S, NH ou NR⁴;

20 X é O, S, SO₂, CH₂, CH₂OH, CHF, CF₂, C(Y³)₂, CHCN,
C(CN)₂, CHR⁴ ou C(R⁴)₂;

X^* é CH, CF, CY³ ou CR⁴;

X^2 é H, alquil opcionalmente substituído de cadeia
linear, ramificada ou cíclica, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-etil,
25 CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, alquenil
opcionalmente substituído, alquinil opcionalmente
substituído, COOH, COOR⁴, COO-alquil, COO-aril, CO-
Oalcoxialquil, CONH₂, CONHR⁴, CON(R⁴)₂, cloro, bromo, flúor,
iodo, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH ou SR⁵;

30 cada X^3 é independentemente um alquil opcionalmente

substituído de cadeia linear, ramificada ou cíclica, CH_3 ,
 CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2OH , alquil
halogenado, CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 ,
 CF_2CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$, alquenil opcionalmente substituído,
5 haloalquenil, Br-vinil, alquinil opcionalmente substituído,
haloalquinil, N_3 , CN , $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$,
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, OH , OR^4 , $-\text{O}(\text{acil})$,
 $-\text{O}(\text{acil inferior})$, $-\text{O}(\text{alquil})$, $-\text{O}(\text{alquil inferior})$,
10 $\text{O}(\text{alquenil})$, $-\text{O}(\text{alquinil})$, $-\text{O}(\text{aralquil})$, $-\text{O}(\text{cicloalquil})$,
 $-\text{S}(\text{acil})$, $-\text{S}(\text{acil inferior})$, $-\text{S}(\text{R}^4)$, $-\text{S}(\text{alquil inferior})$,
 $-\text{S}(\text{alquenil})$, $-\text{S}(\text{alquinil})$, $-\text{S}(\text{aralquil})$, $-\text{S}(\text{cicloalquil})$,
cloro, bromo, flúor, iodo, NH_2 , $-\text{NH}(\text{alquil inferior})$,
 $-\text{NHR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NH}(\text{acil})$, $-\text{N}(\text{alquil inferior})_2$,
15 $\text{NH}(\text{alquenil})$, $-\text{NH}(\text{alquinil})$, $-\text{NH}(\text{aralquil})$,
 $\text{NH}(\text{cicloalquil})$, ou $-\text{N}(\text{acil})_2$;

cada Y é selecionado independentemente do grupo que
consiste em H, alquil inferior opcionalmente substituído,
cicloalquil, alquenil, alquinil, CH_2OH , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 ,
20 $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2F , CH_2Cl , CH_2N_3 , CH_2CN , CH_2CF_3 , CF_3 , CF_2CF_3 ,
 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOR}$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{CONR}_2$, e
 $(\text{CH}_2)_m\text{CONHR}$;

R é H, alquil ou acil;

Y^1 é hidrogênio, bromo, cloro, flúor, iodo, CN , OH ,
25 OR^4 , NH_2 , NHR^4 , NR^4R^5 , SH ou SR^4 ;

cada Y^2 é independentemente O, S, NH ou NR^4 ;

cada Y^3 é independentemente H, F, Cl, Br ou I;

onde para Base (B), W^4 não pode ser CH se W^1 , W^2 e W^3
forem N;

30 onde para Base (E), (F), (K), (L), (W) e (X), W^4 não

pode ser CH se W^1 for N;

cada R^6 é independentemente um alquil opcionalmente substituído, CH_3 , CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , alquil halogenado, CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2O ,
 5 CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, alquenil opcionalmente substituído, haloalquenil, Br-vinil, alquinil opcionalmente substituído, haloalquinil, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^4$, $-CH_2C(O)O(\text{alquil inferior})$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHR^4$, $-CH_2C(O)NH(\text{alquil inferior})$, $-CH_2C(O)N(R^4)_2$, $-CH_2C(O)N(\text{alquil inferior})_2$,
 10 $-(CH_2)_mC(O)OH$, $-(CH_2)_mC(O)OR^4$, $-(CH_2)_mC(O)O(\text{alquil inferior})$, $-(CH_2)_mC(O)NH_2$, $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$, $-(CH_2)_mC(O)NH(\text{alquil inferior})$, $-(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_mC(O)N(\text{alquil inferior})_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)O(\text{alquil inferior})$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^4$,
 15 $-C(O)NH(\text{alquil inferior})$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(\text{alquil inferior})_2$ ou ciano;

cada R^7 é independentemente OH , OR^2 , alquil opcionalmente substituído, CH_3 , CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , alquil halogenado, CF_3 , $C(Y^3)_3$,
 20 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, alquenil opcionalmente substituído, haloalquenil, Br-vinil, alquinil opcionalmente substituído, haloalquinil, carbociclo opcionalmente substituído, heterociclo opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído,
 25 $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^4$, $-CH_2C(O)O(\text{alquil inferior})$, $-CH_2C(O)SH$, $-CH_2C(O)SR^4$, $-CH_2C(O)S(\text{alquil inferior})$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHR^4$, $-CH_2C(O)NH(\text{alquil inferior})$, $-CH_2C(O)N(R^4)_2$, $-CH_2C(O)N(\text{alquil inferior})_2$, $-(CH_2)_mC(O)OH$, $-(CH_2)_mC(O)OR^4$, $-(CH_2)_mC(O)O(\text{alquil inferior})$, $-(CH_2)_mC(O)SH$,
 30 $-(CH_2)_mC(O)SR^4$, $-(CH_2)_mC(O)S(\text{alquil inferior})$,

$(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil inferior})$, $-\text{C}(\text{O})\text{SH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{alquil inferior})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$,
5 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-\text{O}(\text{acil})$, $-\text{O}(\text{acil inferior})$, $-\text{O}(\text{R}^4)$, $-\text{O}(\text{alquil})$, $-\text{O}(\text{alquil inferior})$, $-\text{O}(\text{alquênil})$, $-\text{O}(\text{alquênil})$,
 $-\text{O}(\text{aralquil})$, $-\text{O}(\text{cicloalquil})$, $-\text{S}(\text{acil})$, $-\text{S}(\text{acil inferior})$, $-\text{S}(\text{R}^4)$, $-\text{S}(\text{alquil inferior})$, $-\text{S}(\text{alquênil})$, $-\text{S}(\text{alquênil})$,
10 $\text{S}(\text{aralquil})$, $-\text{S}(\text{cicloalquil})$, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{alquil inferior})$, $-\text{NHR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NH}(\text{acil})$, $-\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-\text{NH}(\text{alquênil})$, $-\text{NH}(\text{alquênil})$, $-\text{NH}(\text{aralquil})$, $-\text{NH}(\text{cicloalquil})$, $-\text{N}(\text{acil})_2$, azido, ciano, SCN, OCN, NCO ou halo;

15 alternativamente, R^6 e R^7 se unem para formarem um composto spiro selecionado do grupo que consiste em carbociclo opcionalmente substituído ou heterociclo opcionalmente substituído;

cada R^8 e R^{11} é independentemente hidrogênio, um alquil
20 opcionalmente substituído, CH_3 , CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2OH , alquil halogenado, CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$, alquênil opcionalmente substituído, haloalquênil, Br-vinil, alquênil opcionalmente substituído, haloalquênil, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
25 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil inferior})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil inferior})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$,
30 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$,

C(O)OR⁴, -C(O)O(alquil inferior), -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -
 C(O)NH(alquil inferior), -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(alquil
 inferior)₂, ciano, NH-acil ou N(acil)₂;

cada R⁹ e R¹⁰ são independentemente hidrogênio, OH,
 5 OR², alquil opcionalmente substituído, CH₃, CH₂CN, CH₂N₃,
 CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, alquil halogenado, CF₃,
 C(Y³)₃, 2-Br-etil, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y)₂C(Y)₃,
 alquenil opcionalmente substituído, haloalquenil, Br-vinil,
 alquinil opcionalmente substituído, haloalquinil,
 10 carbociclo opcionalmente substituído, heterociclo
 opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente
 substituído, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)OR⁴, -CH₂C(O)O(alquil
 inferior), -CH₂C(O)SH, -CH₂C(O)SR⁴, -CH₂C(O)S(alquil
 inferior), -CH₂C(O)NH₂, -CH₂C(O)NHR⁴, -CH₂C(O)NH(alquil
 15 inferior), -CH₂C(O)N(R⁴)₂, -CH₂C(O)N(alquil inferior)₂, -
 (CH₂)_mC(O)OH, -(CH₂)_mC(O)OR⁴, -(CH₂)_mC(O)O(alquil inferior),
 -(CH₂)_mC(O)SH, -(CH₂)_mC(O)SR⁴, -(CH₂)_mC(O)S(alquil inferior),
 -(CH₂)_mC(O)NH₂, -(CH₂)_mC(O)NHR⁴, -(CH₂)_mC(O)NH(alquil
 inferior), -(CH₂)_mC(O)N(R⁴)₂, -(CH₂)_mC(O)N(alquil inferior)₂,
 20 -C(O)OH, -C(O)OR⁴, -C(O)O(alquil inferior), -C(O)SH, -
 C(O)SR⁴, -C(O)S(alquil inferior), -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -
 C(O)NH(alquil inferior), -C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(alquil
 inferior)₂, -O(acil), -O(acil inferior), -O(R⁴), -
 O(alquil), -O(alquil inferior), -O(alquenil), -O(alquinil),
 25 -O(aralquil), -O(cicloalquil), -S(acil), -S(acil inferior),
 -S(R⁴), -S(alquil inferior), -S(alquenil), -S(alquinil), -
 S(aralquil), -S(cicloalquil), NO₂, NH₂, -NH(alquil
 inferior), -NHR⁴, -NR⁴R⁵, -NH(acil), -N(alquil inferior)₂, -
 NH(alquenil), -NH(alquinil), -NH(aralquil), -
 30 NH(cicloalquil), -N(acil)₂, azido, ciano, SCN, OCN, NCO ou

halo;

cada m é independentemente 0, 1 ou 2; e

alternativamente, R⁶ e R¹⁰, R⁷ e R⁹, R⁸ e R⁷ ou R⁹ e R¹¹

se unem para formarem um composto ponte selecionado do

5 grupo que consiste em carbociclo opcionalmente substituído

ou heterociclo opcionalmente substituído ou

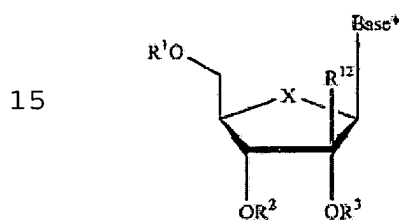
alternativamente, R⁶ e R⁷ ou R⁹ e R¹⁰ se unem para formarem

um composto spiro selecionado do grupo que consiste em

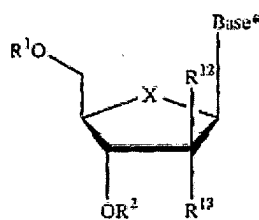
carbociclo opcionalmente substituído ou heterociclo

10 opcionalmente substituído.

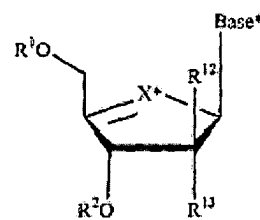
5. Composto caracterizado pelo fato de ter Fórmula (VIII), (IX) ou (X):



(VIII)



(IX)



(X)

ou ser um sal farmacologicamente aceitável deste, onde:

20 R¹, R² e R³ são independentemente H; fosfato; alquil de

cadeia linear, ramificada ou cíclica; acil; CO-alquil; CO-

aril; CO-alcoxialquil; CO-ariloxialquil; aril CO-

substituído; éster sulfonado; benzil, onde o grupo fenil é

substituído opcionalmente por um ou mais substituintes;

25 alquilsulfonil; arilsulfonil; aralquilsulfonil; um lipídeo;

um aminoácido; um resíduo de aminoácido; um carboidrato; um

peptídeo; colesterol; ou grupo de partida farmacologicamente

aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de

fornecer um composto onde R¹, R² e/ou R³ é independentemente

30 H ou fosfato;

onde pelo menos um de R^2 e R^3 não é hidrogênio;

X é O , S , SO_2 , CH_2 , CH_2OH , CHF , CF_2 , $C(Y^3)_2$, $CHCN$,
 $C(CN)_2$, CHR^4 ou $C(R^4)_2$;

X^* é CH , CF , CY^3 , ou CR^4 ;

5 cada Y^3 é independentemente H , F , Cl , Br ou I ;

cada R^4 e R^5 é independentemente hidrogênio, acil,
 alquil, alquil inferior, alquenil ou cicloalquil;

Base* é uma base de purina ou pirimidina;

cada R^{12} é independentemente uma alquil substituído,

10 CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , alquil
 halogenado, CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 ,
 CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, alquenil substituído, haloalquenil (mas
 não Br-vinil), alquinil substituído, haloalquinil, -
 $CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^4$, $-CH_2C(O)O$ (alquil inferior), -
 15 $CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHR^4$, $-CH_2C(O)NH$ (alquil inferior), -
 $CH_2C(O)N(R^4)_2$, $-CH_2C(O)N$ (alquil inferior) $_2$, $-(CH_2)_mC(O)OH$, -
 $(CH_2)_mC(O)OR^4$, $-(CH_2)_mC(O)O$ (alquil inferior), $-(CH_2)_mC(O)NH_2$,
 $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$, $-(CH_2)_mC(O)NH$ (alquil inferior), -
 $(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_mC(O)N$ (alquil inferior) $_2$, $-C(O)OH$, -
 20 $C(O)OR^4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)NH$ (alquil inferior), -
 $C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N$ (alquil inferior) $_2$;

cada R^{13} é independentemente alquil substituído, CH_2CN ,

CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , alquil halogenado,
 CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 ,

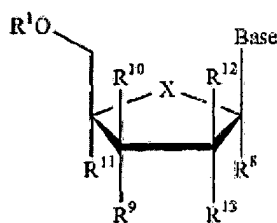
25 $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, alquenil substituído, haloalquenil (mas não
 Br-vinil), alquinil substituído, haloalquinil, carbociclo
 opcionalmente substituído, heterociclo opcionalmente
 substituído, heteroaril opcionalmente substituído, -
 $CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^4$, $-CH_2C(O)O$ (alquil inferior), -
 30 $CH_2C(O)SH$, $-CH_2C(O)SR^4$, $-CH_2C(O)S$ (alquil inferior), -

$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (alquil inferior), $-$
 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-$
 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil inferior})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SH}$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{alquil inferior})$, $-$
 5 $(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$,
 $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{SH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{alquil inferior})$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$, $-$
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-\text{O}(\text{R}^4)$, $-\text{O}(\text{alquinil})$,
 10 $-\text{O}(\text{aralquil})$, $-\text{O}(\text{cicloalquil})$, $-\text{S}(\text{acil})$, $-\text{S}(\text{acil inferior})$,
 $-\text{S}(\text{R}^4)$, $-\text{S}(\text{alquil inferior})$, $-\text{S}(\text{alquenil})$, $-$
 $\text{S}(\text{alquinil})$, $-\text{S}(\text{aralquil})$, $-\text{S}(\text{cicloalquil})$, $-\text{NHR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-$
 $\text{NH}(\text{alquenil})$, $-\text{NH}(\text{alquinil})$, $-\text{NH}(\text{aralquil})$, $-$
 $\text{NH}(\text{cicloalquil})$, SCN , OCN , NCO ou flúor;

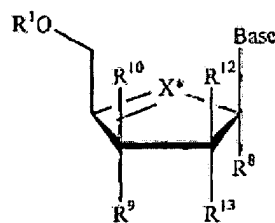
15 alternativamente, R^{12} e R^{13} se unem para formarem um composto spiro selecionado do grupo que consiste em carbociclo opcionalmente substituído ou heterociclo opcionalmente substituído; e

cada m é independentemente 0, 1 ou 2.

20 6. Composto caracterizado pelo fato de ter Fórmula (XI) ou (XII):



(XI)



(XII)

ou ser um sal farmacologicamente aceitável deste, onde:

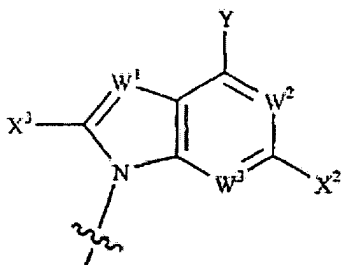
R^1 é H; fosfato; alquil de cadeia linear, ramificada

30 ou cíclica; acil; CO-alquil; CO-aril; CO-alcoxialquil; CO-

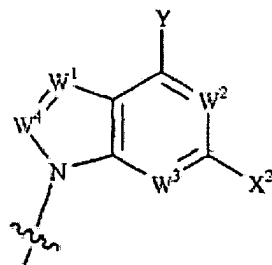
ariloxialquil; aril CO-substituído; éster sulfonado; benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes; alquilsulfonyl; arilsulfonyl; aralquilsulfonyl; um lipídeo; um aminoácido; um resíduo de aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R^1 é H ou fosfato;

a Base é selecionada do grupo que consiste em:

10

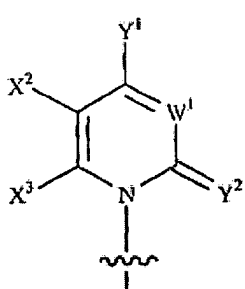


(A)

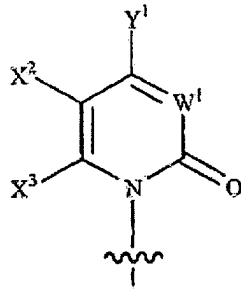


(B)

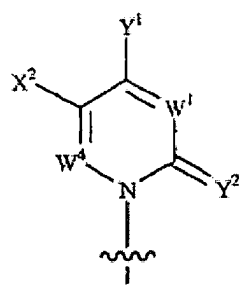
15



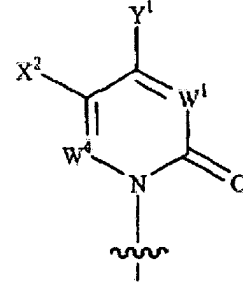
(C)



(D)



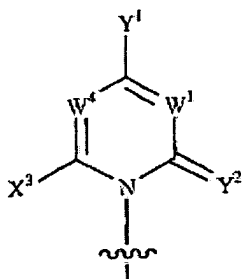
(E)



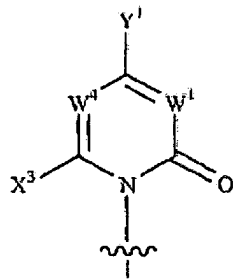
(F)

20

25

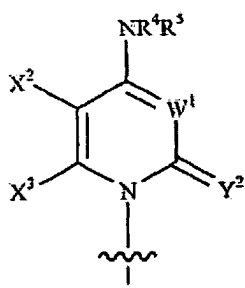


(G)

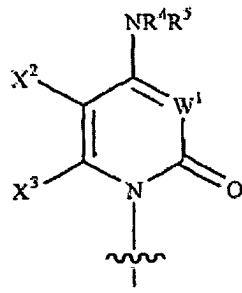


(H)

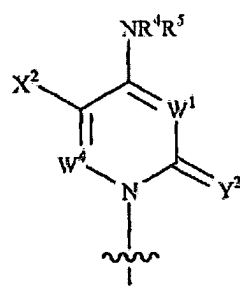
30



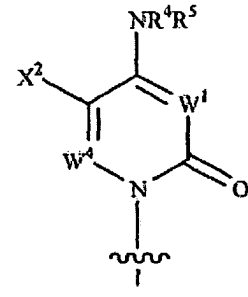
(I)



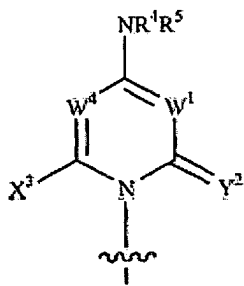
(J)



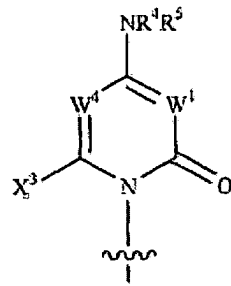
(K)



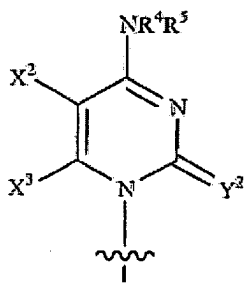
(L)



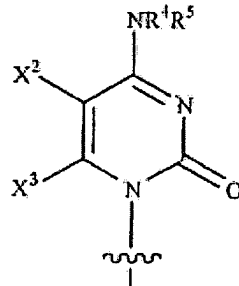
(M)



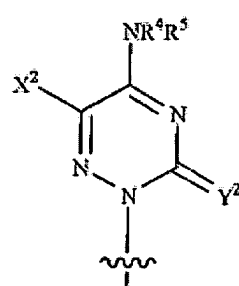
(N)



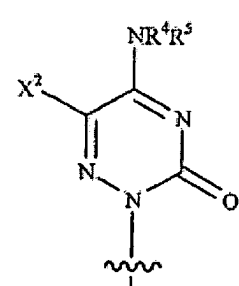
(O)



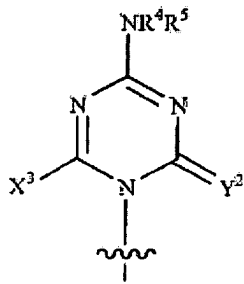
(P)



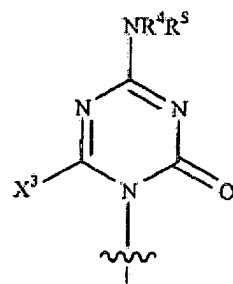
(Q)



(R)

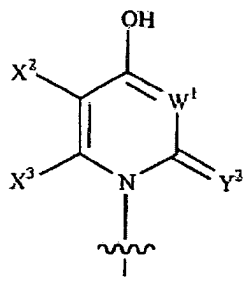


(S)

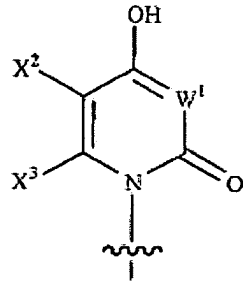


(T)

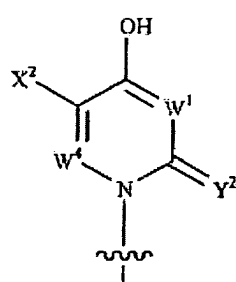
30



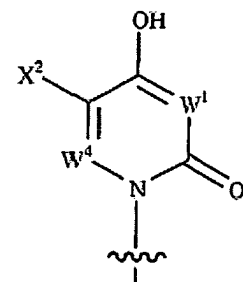
(U)



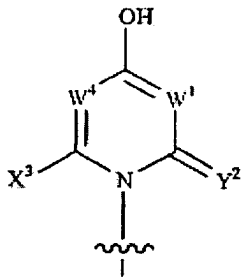
(V)



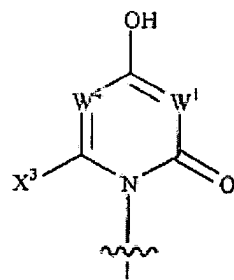
(W)



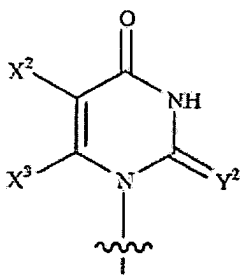
(X)



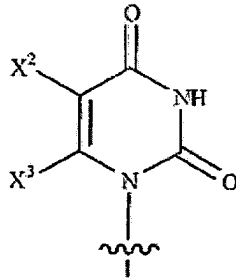
(Y)



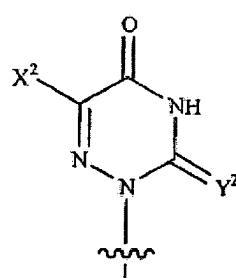
(Z)



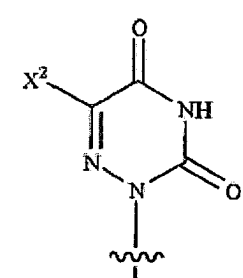
(AA)



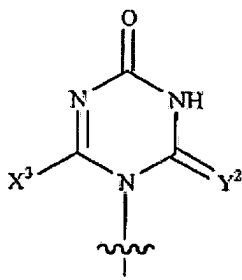
(AB)



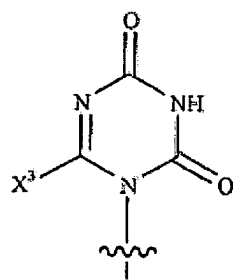
(AC)



(AD)

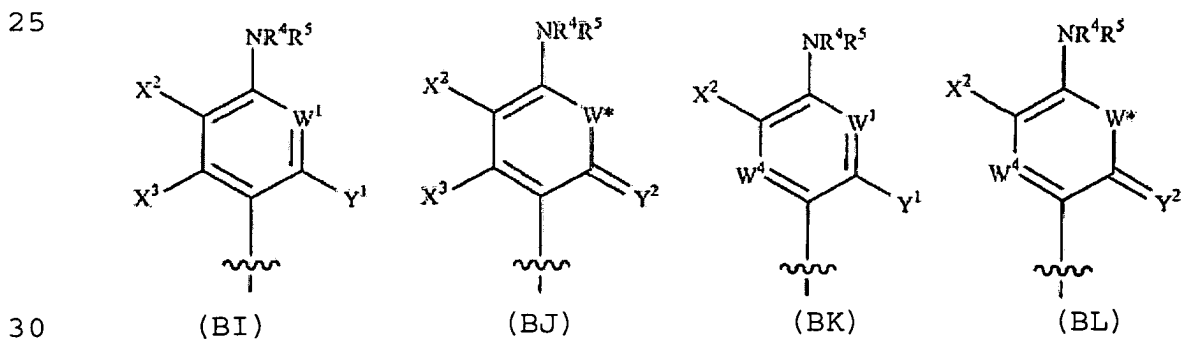
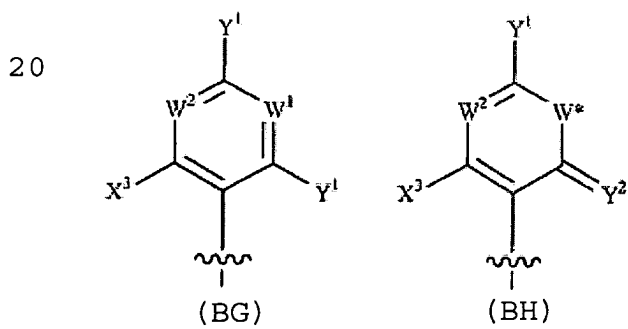
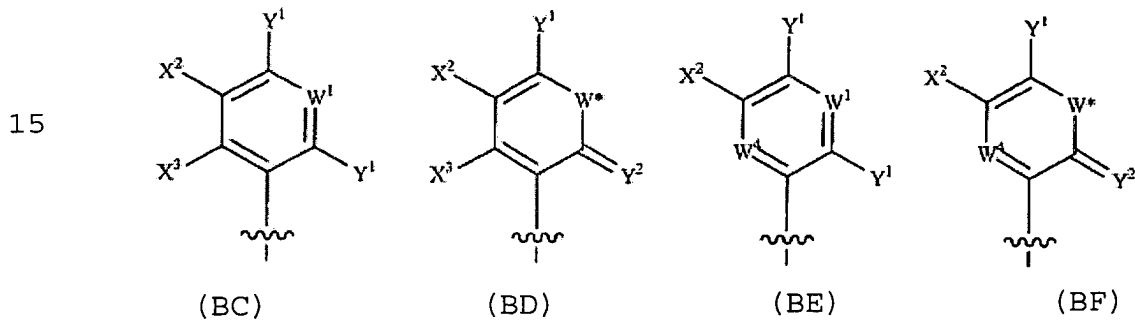
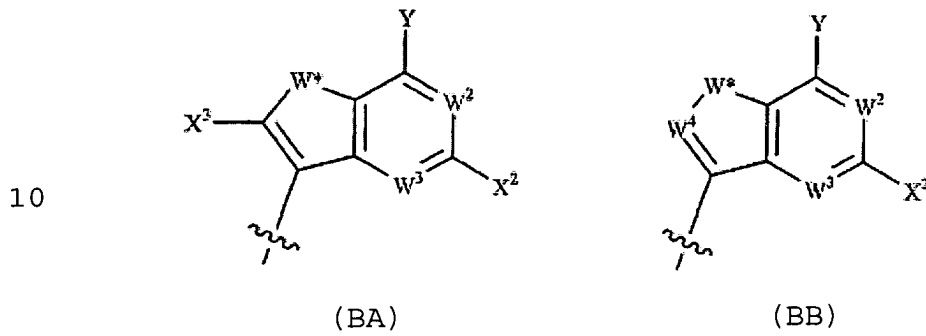
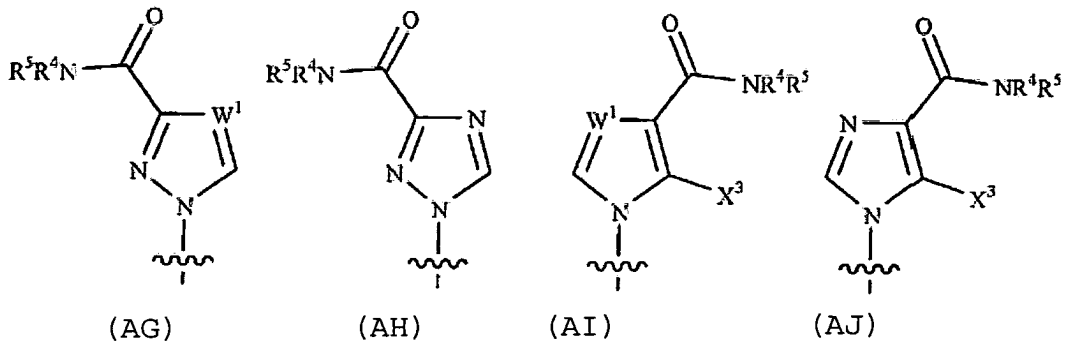


(AE)

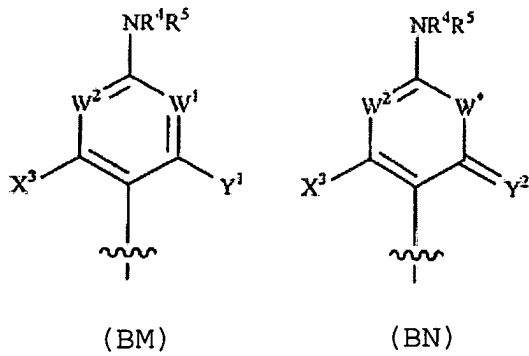


(AF)

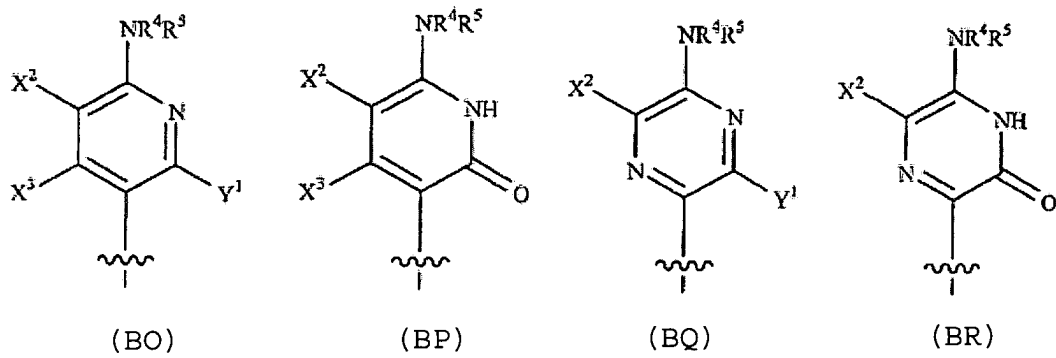
30



5

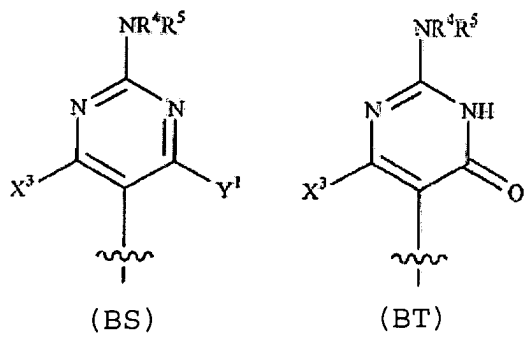


10

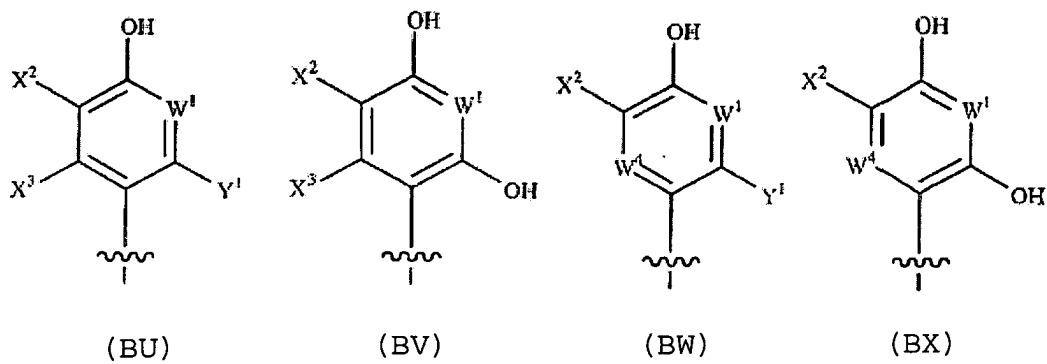


15

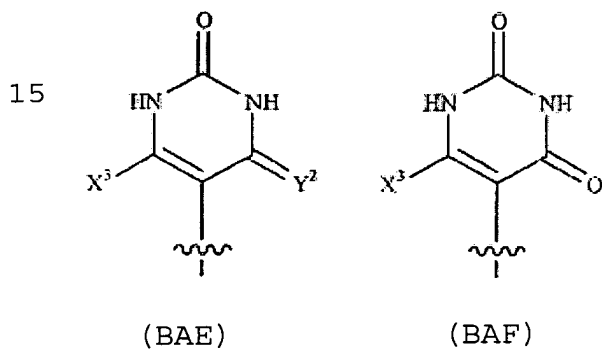
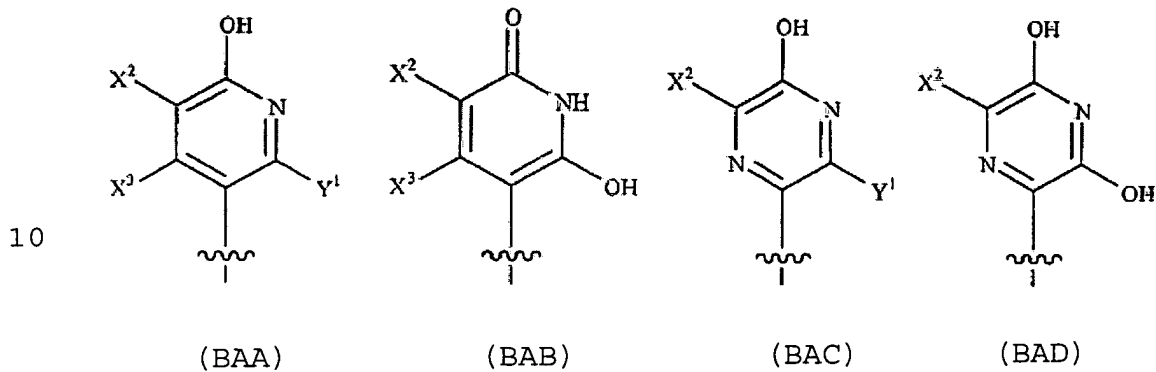
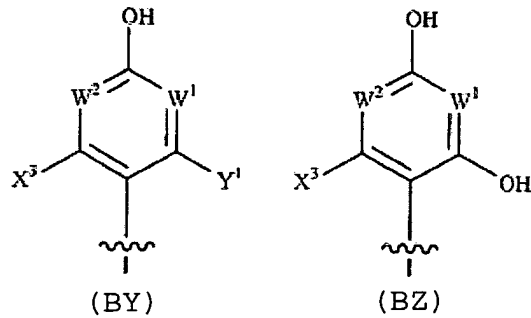
20



25



30



20 cada W^1 , W^2 , W^3 e W^4 é independentemente N, CH, CF, Cl, CBr, CCl, CCN, CCH₃, CCF₃, CCH₂CH₃, CC(O)NH₂, CC(O)NHR⁴, CC(O)N(R⁴)₂, CC(O)OH, CC(O)OR⁴ ou CX³;

cada W^* é independentemente O, S, NH ou NR⁴;

25 X é O, S, SO₂, CH₂, CH₂OH, CHF, CF₂, C(Y³)₂, CHCN, C(CN)₂, CHR⁴ ou C(R⁴)₂;

X* é CH, CF, CY³ ou CR⁴;

30 X² é H, alquil opcionalmente substituído de cadeia linear, ramificada ou cíclica, CH₃, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-etil, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃, CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, CH₂OH, alquênil opcionalmente substituído, alquênil opcionalmente

substituído, COOH, COOR⁴, COO-alquil, COO-aril, CO-
 Oalcoxialquil, CONH₂, CONHR⁴, CON(R⁴)₂, cloro, bromo, flúor,
 iodo, CN, N₃, OH, OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH ou SR⁵;

cada X³ é independentemente um alquil opcionalmente
 5 substituído de cadeia linear, ramificada ou cíclica, CH₃,
 CH₂CN, CH₂N₃, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, alquil
 halogenado, CF₃, C(Y³)₃, 2-Br-etil, CH₂F, CH₂Cl, CH₂CF₃,
 CF₂CF₃, C(Y³)₂C(Y³)₃, alquenil opcionalmente substituído,
 haloalquenil, Br-vinil, alquinil opcionalmente substituído,
 10 haloalquinil, N₃, CN, -C(O)OH, -C(O)OR⁴, -C(O)O(alquil
 inferior), -C(O)NH₂, -C(O)NHR⁴, -C(O)NH(alquil inferior), -
 C(O)N(R⁴)₂, -C(O)N(alquil inferior)₂, OH, OR⁴, -O(acil), -
 O(acil inferior), -O(alquil), -O(alquil inferior), -
 O(alquenil), -O(alquinil), -O(aralquil), -O(cicloalquil), -
 15 S(acil), -S(acil inferior), -S(R⁴), -S(alquil inferior), -
 S(alquenil), -S(alquinil), -S(aralquil), -S(cicloalquil),
 cloro, bromo, flúor, iodo, NH₂, -NH(alquil inferior), -
 NHR⁴, -NR⁴R⁵, -NH(acil), -N(alquil inferior)₂, -
 NH(alquenil), -NH(alquinil), -NH(aralquil), -
 20 NH(cicloalquil), ou -N(acil)₂;

cada Y é selecionado independentemente do grupo que
 consiste em H, alquil inferior opcionalmente substituído,
 cicloalquil, alquenil, alquinil, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃,
 CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃,
 25 CH₂CO₂R, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCONR₂, e
 (CH₂)_mCONHR;

R é H, alquil ou acil;

Y¹ é hidrogênio, bromo, cloro, flúor, iodo, CN, OH,
 OR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁵, SH ou SR⁴;

30 cada Y² é independentemente O, S, NH ou NR⁴;

cada Y^3 é independentemente H, F, Cl, Br ou I;

onde para Base (B), W^4 não pode ser CH se W^1 , W^2 e W^3 forem N;

onde para Base (E), (F), (K), (L), (W) e (X), W^4 não
5 pode ser CH se W^1 for N;

cada R^4 e R^5 é independentemente hidrogênio, acil, alquil, alquil inferior, alquênil, alquínil ou cicloalquil;

cada R^{12} é independentemente uma alquil substituído, CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , alquil
10 halogenado, CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, alquênil substituído, haloalquênil (mas não Br-vinil), alquínil substituído, haloalquínil, -
 $CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^4$, $-CH_2C(O)O$ (alquil inferior), $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHR^4$, $-CH_2C(O)NH$ (alquil inferior), $-$
15 $CH_2C(O)N(R^4)_2$, $-CH_2C(O)N$ (alquil inferior) $_2$, $-(CH_2)_mC(O)OH$, $-(CH_2)_mC(O)OR^4$, $-(CH_2)_mC(O)O$ (alquil inferior), $-(CH_2)_mC(O)NH_2$, $-(CH_2)_mC(O)NHR^4$, $-(CH_2)_mC(O)NH$ (alquil inferior), $-$
 $(CH_2)_mC(O)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_mC(O)N$ (alquil inferior) $_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^4$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR^4$, $-C(O)NH$ (alquil inferior), ou $-$
20 $C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N$ (alquil inferior) $_2$;

cada R^{13} é independentemente alquil substituído, CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $CH_2N(CH_3)_2$, CH_2OH , alquil halogenado (incluindo alquil inferior halogenado), CF_3 , $C(Y^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $C(Y^3)_2C(Y^3)_3$, alquênil
25 substituído, haloalquênil (mas não Br-vinil), alquínil substituído, haloalquínil, carbociclo opcionalmente substituído, heterociclo opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OR^4$, $-CH_2C(O)O$ (alquil inferior), $-CH_2C(O)SH$, $-CH_2C(O)SR^4$, $-CH_2C(O)S$ (alquil inferior), $-CH_2C(O)NH_2$, $-$
30

$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$ (alquil inferior), $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil inferior})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{alquil inferior})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{SH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{alquil inferior})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-\text{O}(\text{R}^4)$, $-\text{O}(\text{alquinil})$, $-\text{O}(\text{aralquil})$, $-\text{O}(\text{cicloalquil})$, $-\text{S}(\text{acil})$, $-\text{S}(\text{acil inferior})$, $-\text{S}(\text{R}^4)$, $-\text{S}(\text{alquil inferior})$, $-\text{S}(\text{alquenil})$, $-\text{S}(\text{alquinil})$, $-\text{S}(\text{aralquil})$, $-\text{S}(\text{cicloalquil})$, $-\text{NHR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NH}(\text{alquenil})$, $-\text{NH}(\text{alquinil})$, $-\text{NH}(\text{aralquil})$, $-\text{NH}(\text{cicloalquil})$, SCN , OCN , NCO ou flúor; e

15 alternativamente, R^{12} e R^{13} se unem para formarem um composto spiro selecionado do grupo que consiste em carbociclo opcionalmente substituído ou heterociclo opcionalmente substituído;

cada R^8 e R^{11} é independentemente hidrogênio, um alquil opcionalmente substituído (incluindo alquil inferior), CH_3 , CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2OH , alquil halogenado (incluindo alquil inferior halogenado), CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$, alquenil opcionalmente substituído, haloalquenil, Br-vinil, alquinil opcionalmente substituído, haloalquinil, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil inferior})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil inferior})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$,

$(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil inferior})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, ciano, NH-acil ou $\text{N}(\text{acil})_2$;

- 5 cada R^9 e R^{10} são independentemente hidrogênio, OH, OR^2 , alquil opcionalmente substituído, CH_3 , CH_2CN , CH_2N_3 , CH_2NH_2 , CH_2NHCH_3 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2OH , alquil halogenado, CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_3$, 2-Br-etil, CH_2F , CH_2Cl , CH_2CF_3 , CF_2CF_3 , $\text{C}(\text{Y}^3)_2\text{C}(\text{Y}^3)_3$, alquenil opcionalmente substituído, haloalquenil, Br-vinil, alquinil
- 10 opcionalmente substituído, haloalquinil, carbociclo opcionalmente substituído, heterociclo opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil inferior})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{SH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{alquil inferior})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil inferior})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SH}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{alquil inferior})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alquil inferior})$, $-\text{C}(\text{O})\text{SH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{alquil inferior})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-\text{O}(\text{acil})$, $-\text{O}(\text{acil inferior})$, $-\text{O}(\text{R}^4)$, $-\text{O}(\text{alquil})$, $-\text{O}(\text{alquil inferior})$, $-\text{O}(\text{alquenil})$, $-\text{O}(\text{alquinil})$, $-\text{O}(\text{aralquil})$, $-\text{O}(\text{cicloalquil})$, $-\text{S}(\text{acil})$, $-\text{S}(\text{acil inferior})$, $-\text{S}(\text{R}^4)$, $-\text{S}(\text{alquil inferior})$, $-\text{S}(\text{alquenil})$, $-\text{S}(\text{alquinil})$, $-\text{S}(\text{aralquil})$, $-\text{S}(\text{cicloalquil})$, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{alquil inferior})$, $-\text{NHR}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{NH}(\text{acil})$, $-\text{N}(\text{alquil inferior})_2$, $-\text{NH}(\text{alquenil})$, $-\text{NH}(\text{alquinil})$, $-\text{NH}(\text{aralquil})$,
- 25
30

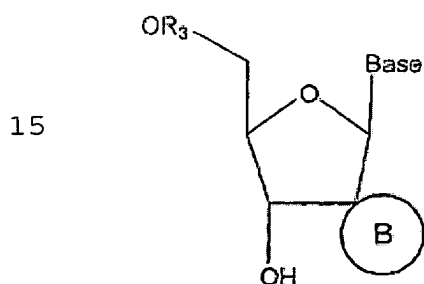
NH(cicloalquil), $-N(\text{acil})_2$, azido, ciano, SCN, OCN, NCO ou halo;

cada m é independentemente 0, 1 ou 2; e

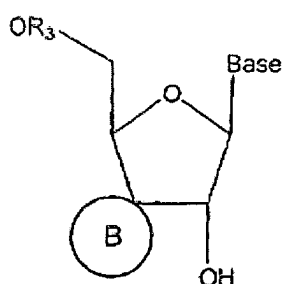
alternativamente, R^8 e R^{13} , R^9 e R^{13} , R^9 e R^{11} ou R^{10} e R^{12} se unem para formarem um composto ponte selecionado do grupo que consiste em carbociclo opcionalmente substituído ou opcionalmente substituído heterociclo; ou

alternativamente, R^{12} e R^{13} ou R^9 e R^{10} se unem para formarem um composto spiro selecionado do grupo que consiste em heterociclo opcionalmente substituído.

7. Composto caracterizado pelo fato de ter Fórmula (XIII) ou (XIV):



(XIII)



(XIV)

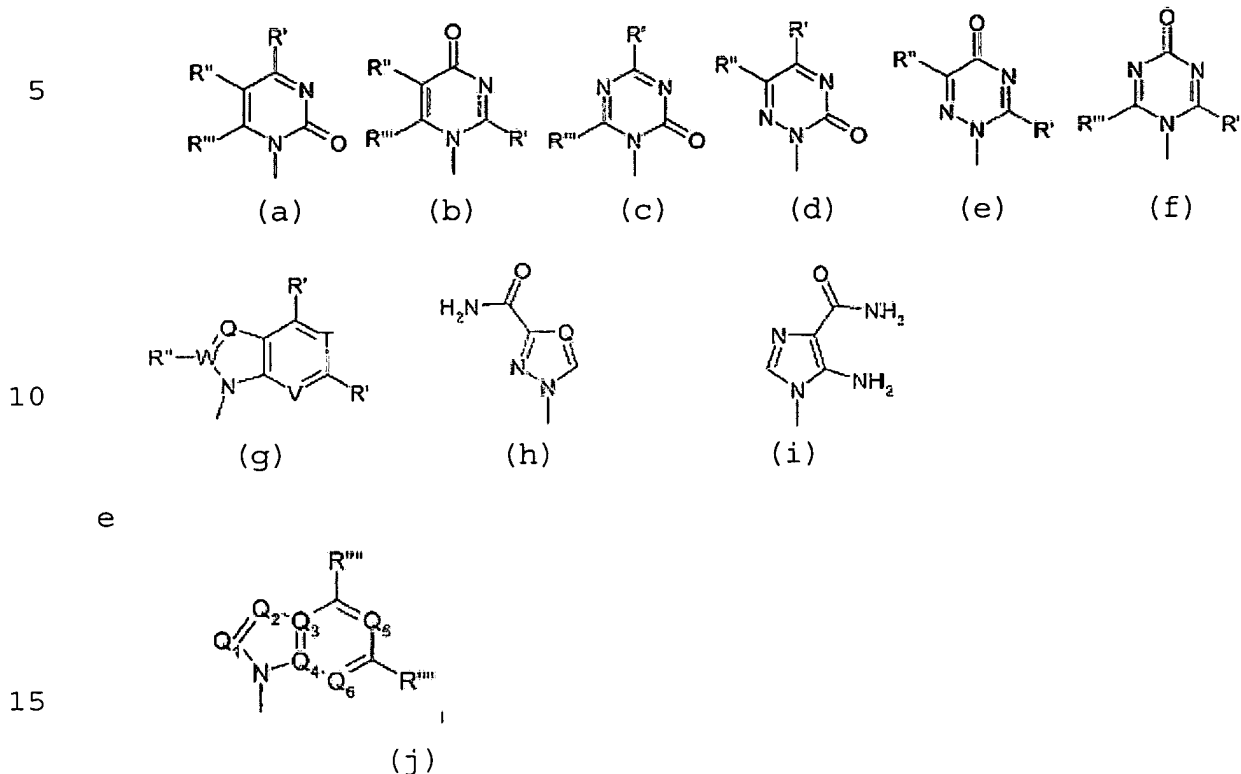
20 ou ser um sal farmacologicamente aceitável deste, onde:

R^3 é selecionado do grupo que consiste em H; mono-, di-, e tri-fosfato ou um pró-medicação estabilizado de fosfato; acil; um éster sulfonado; alquil sulfonil opcionalmente substituído; arilsulfonil opcionalmente substituído; um lipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; e um grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R^3 é independentemente H, ou mono-, di- ou trifosfato;

30 B indica um composto spiro selecionado do grupo que

consiste em carbociclo opcionalmente substituído ou heterociclo opcionalmente substituído;

a Base é selecionada do grupo que consiste em:



onde:

20 cada R' , R'' , R''' e R'''' é independentemente selecionado do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, , alquenil substituído ou não substituído, , alquinil substituído ou não substituído, cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquinil, O-aril, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH_2 , NH-alquil, N-dialquil, NH-acil, N-aril, N-aralquil, NH-cicloalquil, 25 SH, S-alquil, S-acil, S-aril, S-cicloalquil, S-aralquil, F, Cl, Br, I, CN, COOH, CONH_2 , CO_2 -alquil, CONH-alquil, CON-dialquil, OH, CF_3 , CH_2OH , $(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_m\text{CN}$, $(\text{CH}_2)_m\text{NO}_2$ e $(\text{CH}_2)_m\text{CONH}_2$;

m é 0 ou 1;

30 W é C- R'' ou N;

T e V independentemente são CH ou N;

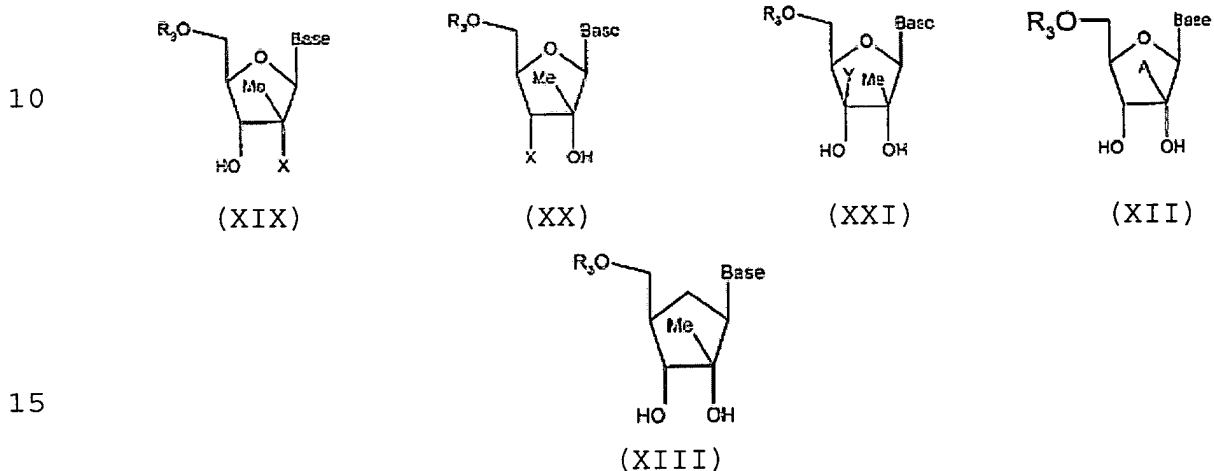
Q é CH, -CCI, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C-CONH₂,
ou N;

Q₁ e Q₂ independentemente são N ou C-R;

5 R é H, alquil, ou acil; e

Q₃, Q₄, Q₅ e Q₆ independentemente são N ou CH.

8. Composto caracterizado pelo fato de ter Fórmula
(XIX), (XX), (XXI) (XXII) ou (XXIII):



ou ser um sal farmaceuticamente aceitável deste, onde:

A é selecionado do grupo que consiste em alquil inferior opcionalmente substituído, cicloalquil, alquenil,
20 alquinil, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CO₂R, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCONR₂, e (CH₂)_mCONHR;

Y é selecionado do grupo que consiste em H, alquil inferior opcionalmente substituído, cicloalquil, alquenil,
25 alquinil, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F, CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CO₂R, (CH₂)_mCOOH, (CH₂)_mCOOR, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCONR₂, e (CH₂)_mCONHR;

R é H, alquil ou acil;

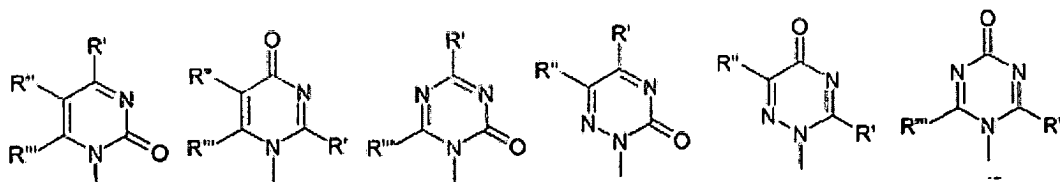
X é selecionado do grupo que consiste em -OH, alquil
30 opcionalmente substituído, cicloalquil, alquenil, alquinil,

-O-alkuil, -O-alkuenil, -O-alkuinil, -O-aryl, -O-aralquíl,
 -O-cicloalquil-, O-acil, F, Cl, Br, I, CN, NC, SCN, OCN,
 NCO, NO₂, NH₂, N₃, NH-acil, NH-alkuil, N-dialquíl, NH-
 5 alkuenil, NH-alkuinil, NH-aryl, NH-aralquíl, NH-
 cicloalquil, SH, S-alkuil, S-alkuenil, S-alkuinil, S-aryl,
 S-aralquíl, S-acil, S-cicloalquil, CO₂-alkuil, CONH-alkuil,
 CON-dialquíl, CONH-alkuenil, CONH-alkuinil, CONH-aralquíl,
 CONH-cicloalquil, CH₂OH, CH₂NH₂, CH₂NHCH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂F,
 CH₂Cl, CH₂N₃, CH₂CN, CH₂CF₃, CF₃, CF₂CF₃, CH₂CO₂R, (CH₂)_mCOOH,
 10 (CH₂)_mCOOR, (CH₂)_mCONH₂, (CH₂)_mCONR₂, (CH₂)_mCONHR, uma anel
 carbocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros, e um
 anel heterocíclico opcionalmente substituído de 3-7 membros
 tendo O, S e/ou N independentemente como um heteroátomo
 considerado isoladamente ou em combinação;

15 m é 0 ou 1;

R₃ é selecionado do grupo que consiste em H; mono-,
 di-, e tri-fosfato ou um pró-medicação estabilizado de
 fosfato; alkuil substituído ou não substituído; acil; um
 éster sulfonado; alkuil sulfonil opcionalmente substituído;
 20 arilsulfonil opcionalmente substituído; um lipídeo; um
 aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; e um
 grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando
 administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde
 R₃ é independentemente H, ou mono-, di- ou trifosfato; e

25 Base é uma base não natural selecionada do grupo de:



30

(a)

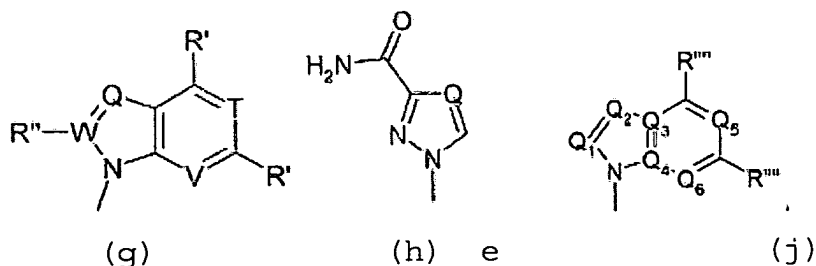
(b)

(c)

(d)

(e)

(f)



5

onde:

cada R' , R'' , R''' e R'''' é selecionado independentemente do grupo que consiste em H, OH, alquil substituído ou não substituído, , alquenil substituído ou não substituído, 10 não substituído, , alquinil substituído ou não substituído, cicloalquil, Br-vinil, -O-alquil, O-alquenil, O-alquinil, O-aril, O-aralquil, -O-acil, O-cicloalquil, NH_2 , NH-alquil, N-dialquil, NH-acil, N-aril, N-aralquil, NH-cicloalquil, SH, S-alquil, S-acil, S-aril, S-cicloalquil, S-aralquil, F, 15 Cl, Br, I, CN, COOH, $CONH_2$, CO_2 -alquil, CONH-alquil, CON-dialquil, OH, CF_3 , CH_2OH , $(CH_2)_mOH$, $(CH_2)_mNH_2$, $(CH_2)_mCOOH$, $(CH_2)_mCN$, $(CH_2)_mNO_2$ e $(CH_2)_mCONH_2$;

m é 0 ou 1;

W é C- R'' ou N;

20

T e V independentemente são CH ou N;

Q é CH, -CCl, -CBr, -CF, -CI, -CCN, -C-COOH, -C- $CONH_2$,

ou N;

Q_1 e Q_2 independentemente são N ou C- R'''' ; e

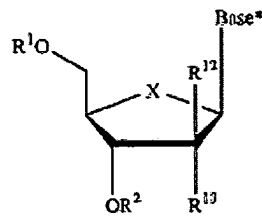
Q_3 , Q_4 , Q_5 e Q_6 independentemente são N ou CH;

25

desde que nas bases (g) e (i), R' , R''' não são H, OH, ou NH_2 ; e Q, T, V, Q_2 , Q_5 e Q_6 não são N.

9. Composto caracterizado pelo fato de ter Fórmula (IX):

30



(IX)

ou ser um sal farmacologicamente estável deste, onde:

R¹, R² e R³ são independentemente H; fosfato; alquil de cadeia linear, ramificada ou cíclica; acil; CO-alquil; CO-
 10 aril; CO-alcoxialquil; CO-ariloxialquil; aril CO-substituído; éster sulfonado; benzil, onde o grupo fenil é substituído opcionalmente por um ou mais substituintes; alquilsulfonil; arilsulfonil; aralquilsulfonil; um lipídeo; um aminoácido; um carboidrato; um peptídeo; colesterol; ou
 15 um grupo de partida farmacologicamente aceitável que quando administrado *in vivo* é capaz de fornecer um composto onde R¹, R² e/ou R³ é independentemente H ou fosfato;

X é O, S, SO₂ ou CH₂;

Base* é uma base de purina ou pirimidina;

20 R¹² é C(Y)³₃;

Y³ é independentemente H, F, Cl, Br ou I; e

R¹³ é flúor.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que X é O, e Y³ é H.

25 11. Composto, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que R¹, R² e R³ são H.

12. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, ou um sal farmacologicamente aceitável deste caracterizado pelo
 30 fato de ser para preparar um medicamento para o tratamento

de um hospedeiro infectado com um vírus *Flaviviridae*.

13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o vírus é hepatite C.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 12,
5 caracterizado pelo fato de que o composto ou sal farmacologicamente aceitável deste é administrado em combinação ou alternância com um segundo agente antiviral.

15. Uso, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o segundo agente antiviral é
10 selecionado do grupo que consiste em um interferon, uma ribavirina, uma interleucina, um inibidor de protease NS3, um inibidor de protease de cisteína, uma fenantrenoquinona, um derivado de tiazolidina, uma tiazolidina, uma benzanilida, uma fenantrenoquinona, um inibidor de
15 helicase, um inibidor de polimerase, um análogo de nucleotídeo, uma gliotoxina, uma cerulenina, um fosforotioato oligodesoxinucleotídeo anti-senso, um inibidor de tradução IRES-dependente, e uma ribozima.

16. Uso, de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que o segundo agente antiviral é
20 um interferon.

17. Uso, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o segundo agente antiviral é
25 selecionado do grupo que consiste em interferon alfa 2a peguilado, interferon alfacon-1, interferon natural, albuferon, interferon beta-1a, Omega interferon, interferon alfa, interferon gama, interferon tau, interferon delta e interferon gama- 1b.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o composto ou sal
30

farmaceuticamente aceitável deste está na forma de uma unidade de dosagem.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a unidade de dosagem contém 5 50 a 1000 mg ou 0,1 a 50 mg do composto.

20. Uso, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que a unidade de dosagem é um comprimido ou cápsula.

21. Uso, de acordo com a reivindicação 12, 10 caracterizado pelo fato de que o hospedeiro é um humano.

22. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o composto ou sal farmaceuticamente aceitável deste está na forma substancialmente pura.

15 23. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o composto ou sal farmaceuticamente aceitável deste é pelo menos 90% por peso do β -D-isômero.

20 24. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o composto ou sal farmaceuticamente aceitável deste é pelo menos 95% por peso do β -D-isômero.

25 25. Uso, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o composto está na forma de um sal farmaceuticamente aceitável selecionado do grupo que consiste em um sal de tosilato, metanossulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorato, α -cetoglutarato, α -glicerofosfato, formato, fumarato, propionato, glicolato, lactato, piruvato, 30 oxalato, maleato, salicilato, sulfato, nitrato,

bicarbonato, sais de carbonato, hidrobromato, hidrocloreto, di-hidrocloreto, e sal de ácido fosfórico.

26. Uso, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que o sal farmacêuticamente
5 aceitável é um sal de hidrocloreto.

27. Composição farmacêutica caracterizada por compreender uma quantidade eficaz para tratar uma infecção por *Flaviviridae* de um composto, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, de acordo com qualquer
10 uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11 em um transportador farmacêuticamente aceitável.

28. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que o transportador é adequado para liberação oral.

29. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, caracterizada por compreender uma quantidade eficaz do composto ou sal farmacêuticamente aceitável deste para tratar um hospedeiro infectado com Vírus do Nilo Ocidental, da Febre Amarela, da Dengue ou
20 BVDV.

30. Composição, de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que o vírus *Flaviviridae* é hepatite C.

31. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 29, caracterizada pelo fato de que o composto ou sal farmacêuticamente aceitável deste, está na forma de uma unidade de dosagem.

32. Composição, de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que a unidade de dosagem contém
30 0,1 a 50 mg ou 50 a 1000 mg do composto ou sal

farmaceuticamente aceitável deste.

33. Composição, de acordo com a reivindicação 31, caracterizada pelo fato de que a referida unidade de dosagem é um comprimido ou cápsula.

5 34. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, caracterizada por ainda compreender um segundo agente antiviral.

35. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 34, caracterizada pelo fato de que o segundo
10 agente antiviral é selecionado do grupo que consiste em um interferon, uma ribavirina, uma interleucina, um inibidor de protease NS3, um inibidor de protease de cisteína, uma fenan-trenoquinona, um derivado de tiazolidina, uma tiazolidina, uma benzanilida, uma fenan-trenoquinona, um
15 inibidor de helicase, um inibidor de polimerase, um análogo de nucleotídeo, uma gliotoxina, uma cerulenina, um fosforotioato oligodesoxinucleotídeo anti-senso, um inibidor de tradução IRES-dependente, e uma ribozima.

36. Composição farmacêutica, de acordo com a
20 reivindicação 35, caracterizada pelo fato de que o segundo agente antiviral é um interferon.

37. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 36, caracterizada pelo fato de que o segundo
25 agente antiviral é selecionado do grupo que consiste em interferon alfa 2a peguilado, interferon alfacon-1, interferon natural, albuferon, interferon beta-1a, interferon Omega, interferon alfa, interferon gama, interferon tau, interferon delta e interferon gama- 1b.

38. Composição farmacêutica, de acordo com a
30 reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que o composto

ou sal farmacêuticamente aceitável deste, está na forma substancialmente pura.

39. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que o composto ou sal farmacêuticamente aceitável deste, é pelo menos 90% por peso do β -D-isômero.

40. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que o composto ou sal farmacêuticamente aceitável deste, é pelo menos 95% por peso do β -D-isômero.

41. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27 caracterizada por ainda compreender um transportador farmacêuticamente aceitável adequado para liberação oral, parenteral, inalante ou intravenosa.

42. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 27, caracterizada pelo fato de que o sal farmacêuticamente aceitável é selecionado do grupo que consiste em um sal de tosilato, metanossulfonato, acetato, citrato, malonato, tartarato, succinato, benzoato, ascorato, α -cetogluturato, α -glicerofosfato, formato, fumarato, propionato, glicolato, lactato, piruvato, oxalato, maleato, salicilato, sulfato, nitrato, bicarbonato, sais de carbonato, hidrobromato, hidrocloreto, di-hidrocloreto, e são de ácido fosfórico.

43. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 42, caracterizada pelo fato de que o sal farmacêuticamente aceitável é um sal de hidrocloreto.

44. Composto ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, caracterizado por ser usado

para o tratamento de um hospedeiro infectado com um vírus *Flaviviridae*.

45. Composto, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que o vírus é hepatite C.

5 46. Composto, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que o hospedeiro é um humano.

FIGURA 1: ESTRUTURA QUÍMICA DE NUCLEOSÍDEOS ILUSTRATIVOS

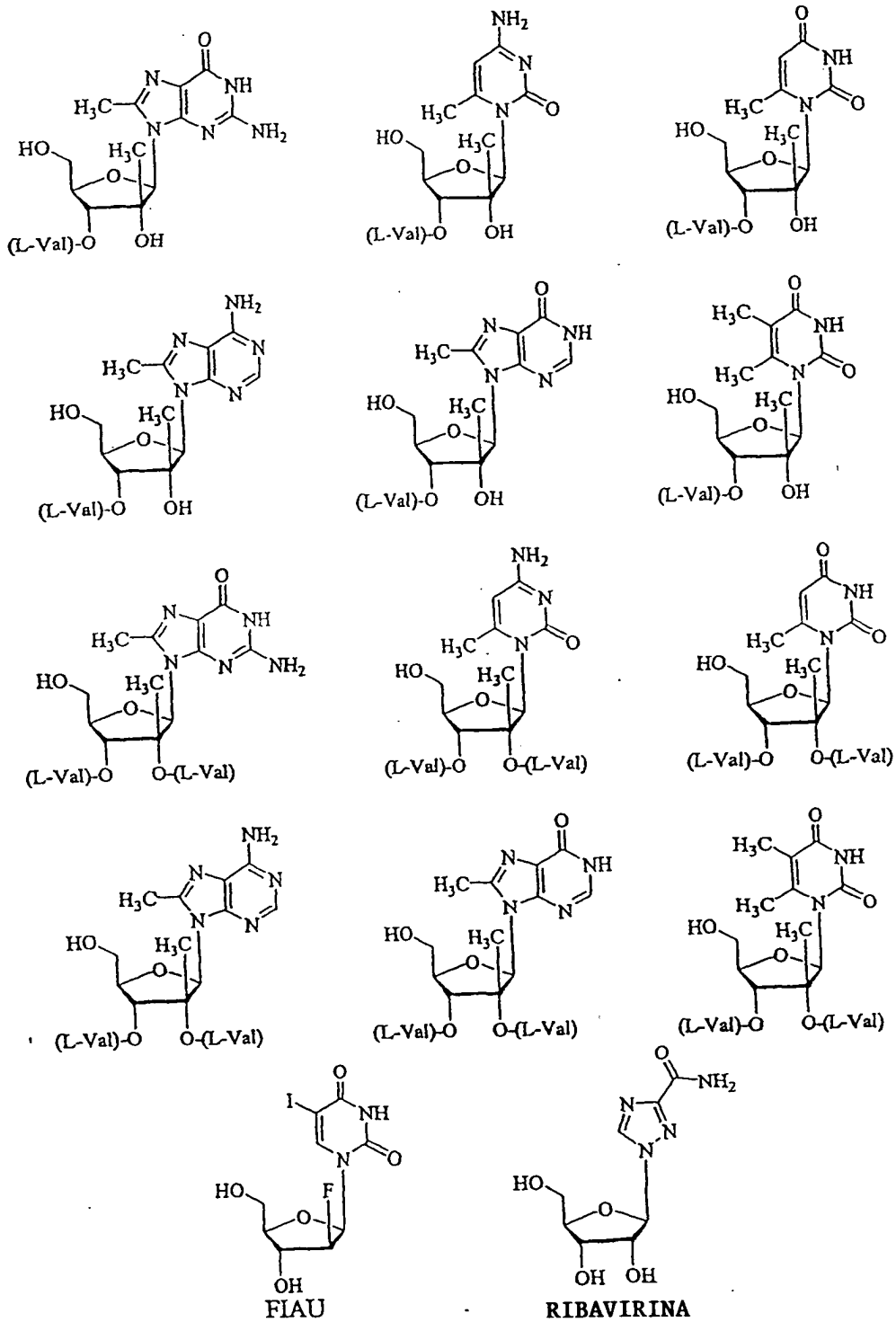


FIGURA 2

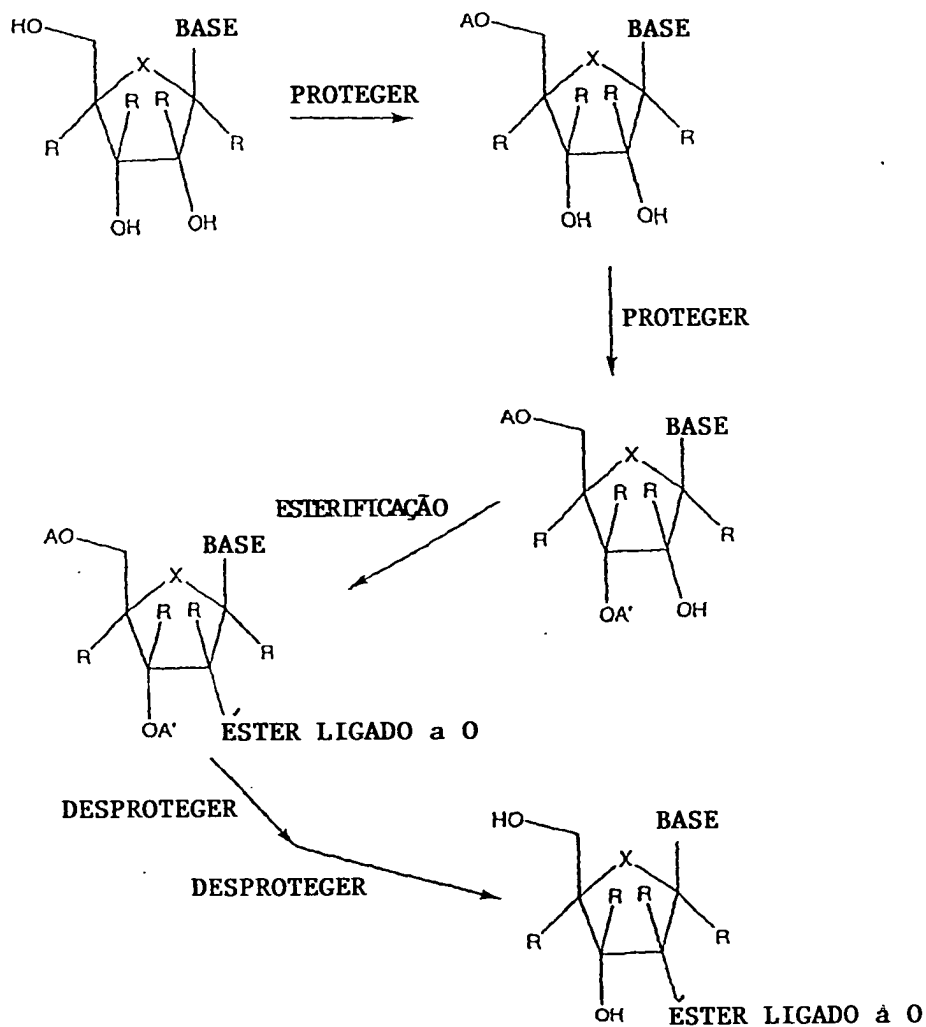


FIGURA 3

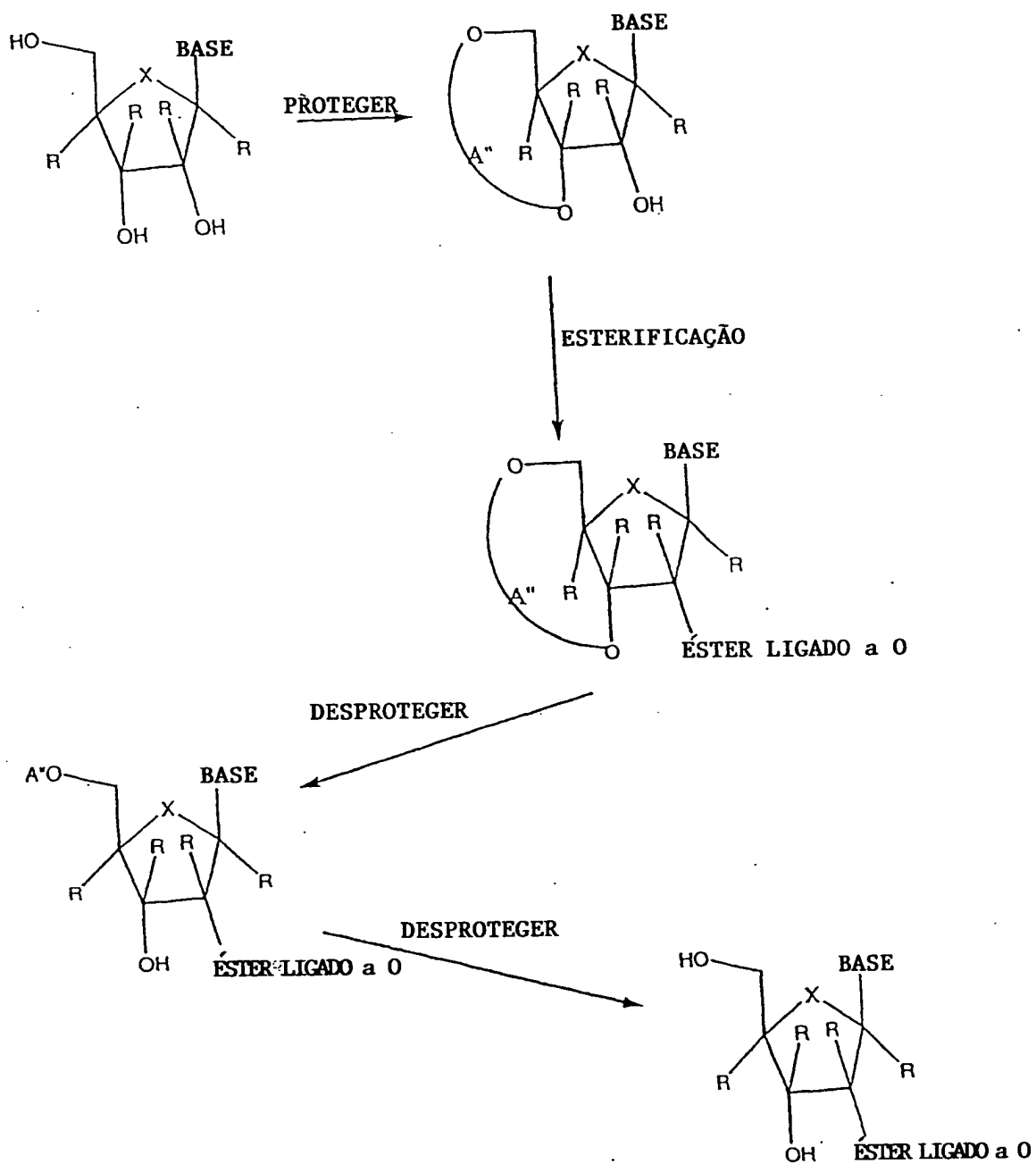
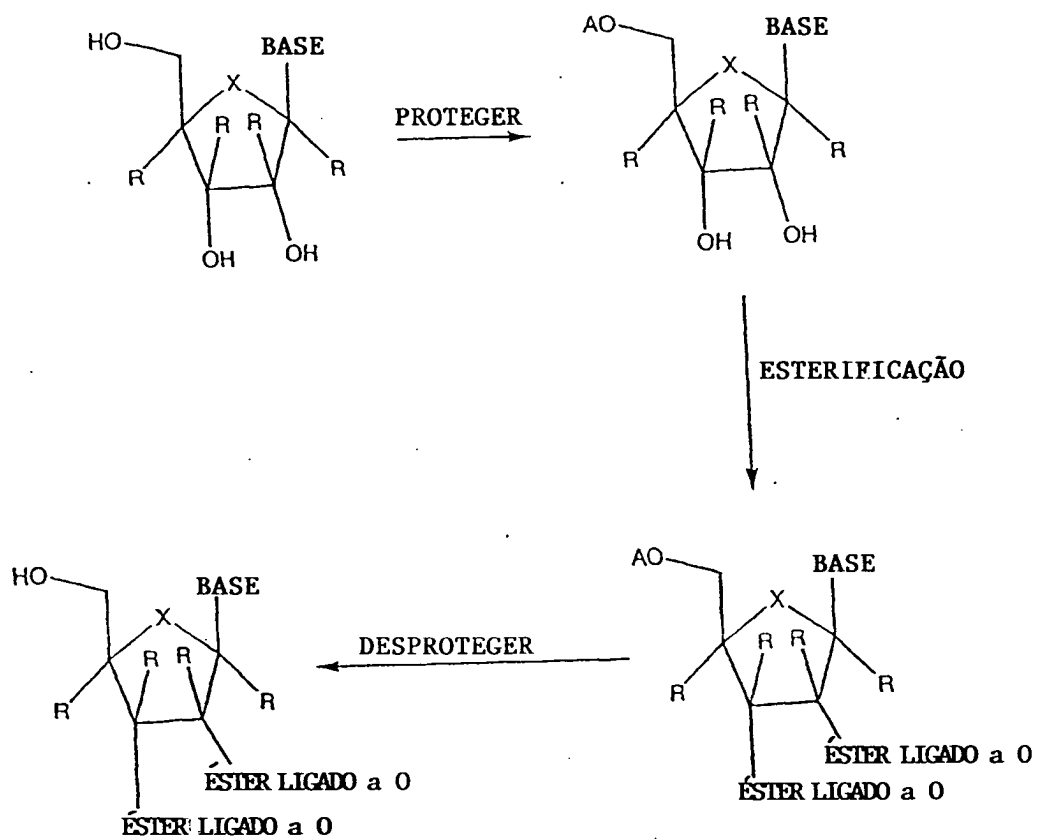
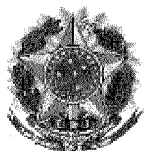


FIGURA 4



**PRÓ-MEDICAMENTOS DE 2' E 3'- NUCLEOSÍDEO MODIFICADO PARA
TRATAMENTO DE INFECÇÕES POR FLAVIVIRIDAE**

São descritos pró-medicamentos 2' e/ou 3' de 1', 2',
3' ou 4'-nucleosídeos ramificados, e seus sais
5 farmacologicamente aceitáveis e derivados. Esses pró-
medicamentos são úteis na prevenção e tratamento de
infecções por *Flaviviridae*, incluindo infecção por HCV, e
outros problemas médicos relacionados. São descritos
compostos e composições dos pró-medicamentos da presente
10 invenção. Também são fornecidos métodos e usos que incluem
a administração de uma quantidade eficaz dos pró-
medicamentos da presente invenção, ou de seus sais ou
derivados farmacologicamente aceitáveis. Esses medicamentos
podem opcionalmente ser administrados em combinação ou
15 alternância com agentes antivirais adicionais para evitar
ou tratar infecções por *Flaviviridae* e outros problemas
médicos relacionados.



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) (21) **PI 0512104-3 A**



(22) Data de Depósito: 21/07/2005
(43) Data de Publicação: 11/03/2008
(RPI 1940)

(51) Int. Cl.:
C07H 19/00 (2008.01)
C07H 21/00 (2008.01)
C07H 5/04 (2008.01)
C07H 5/06 (2008.01)
C08B 37/00 (2008.01)

(54) Título: **PREPARAÇÃO DE 2-DESÓXI-2-FLÚOR-D-RIBOFURANOSIL PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS COM ALQUILA E PURINAS E SEUS DERIVADOS**

(71) Depositante(s): Pharmasset, Inc. (US)

(72) Inventor(es): Peiyuan Wang, Wojciech Stec, Byoung-Kwon Chun, Junxing Shi, Jinfa Du

(74) Procurador: Orlando de Souza

(86) Pedido Internacional: PCT US2005/025916 de 21/07/2005

(87) Publicação Internacional: WO 2006/012440 de 02/02/2006

(57) Resumo: PREPARAÇÃO DE 2-DESÓXI-2-FLÚOR-D-RIBOFURANOSIL PIRIMIDINAS SUBSTITUÍDAS COM ALQUILA E PURINAS E SEUS DERIVADOS A presente invenção provê (i) um processo para preparação de um derivado de 2-desóxi-2-flúor-2-metil-D-ribonolactona, (ii) conversão da lactona nos nucleosídeos com atividade anti-HCV potente e seus análogos e (iii) método para preparar os nucleosídeos anti-HCV contendo os nucleosídeos 2-desóxi-2-flúor-2-C-metil-β-D-ribofuranosila a partir de um nucleosídeo pré-formado, preferivelmente ocorrendo naturalmente.

PREPARAÇÃO DE 2-DESÓXI-2-FLÚOR-D-RIBOFURANOSIL PIRIMIDINAS
SUBSTITUÍDAS COM ALQUILA E PURINAS E SEUS DERIVADOS

Esse pedido foi depositado em 21 de julho de 2005 como o Pedido de Patente Internacional PCT em nome de Pharmasset, Inc., uma empresa norte-americana, depositante denominada para todos os países exceto US e Pieyang Wang, um cidadão chinês, Wojciech Stec, um cidadão polonês, Jeremy Clark, um cidadão norte-americano, um cidadão norte-americano, Byoung-Kown Chun, um cidadão da coreano, Junxing Shi, um cidadão chinês, e Jinfa Du, cidadão norte-americano, todos depositantes denominados apenas para os Estados Unidos da América e reivindicam prioridade com relação ao Pedido de Patente Provisório US número 60/589,866, depositado em 21 de julho de 2004.

15 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção provê (i) um processo para preparação de um derivado de 2-desóxi-2-flúor-2-metil-D-ribonolactona, (ii) conversão da lactona em nucleosídeos com atividade anti-HCV potente e seus análogos e (iii) um método para preparar os nucleosídeos anti-HCV contendo os nucleosídeos 2'-desóxi-2'-flúor-2'-C-metil- β -D-ribofuranosila de um nucleosídeo pré-formado, preferivelmente ocorrendo naturalmente.

HISTÓRICO DA INVENÇÃO

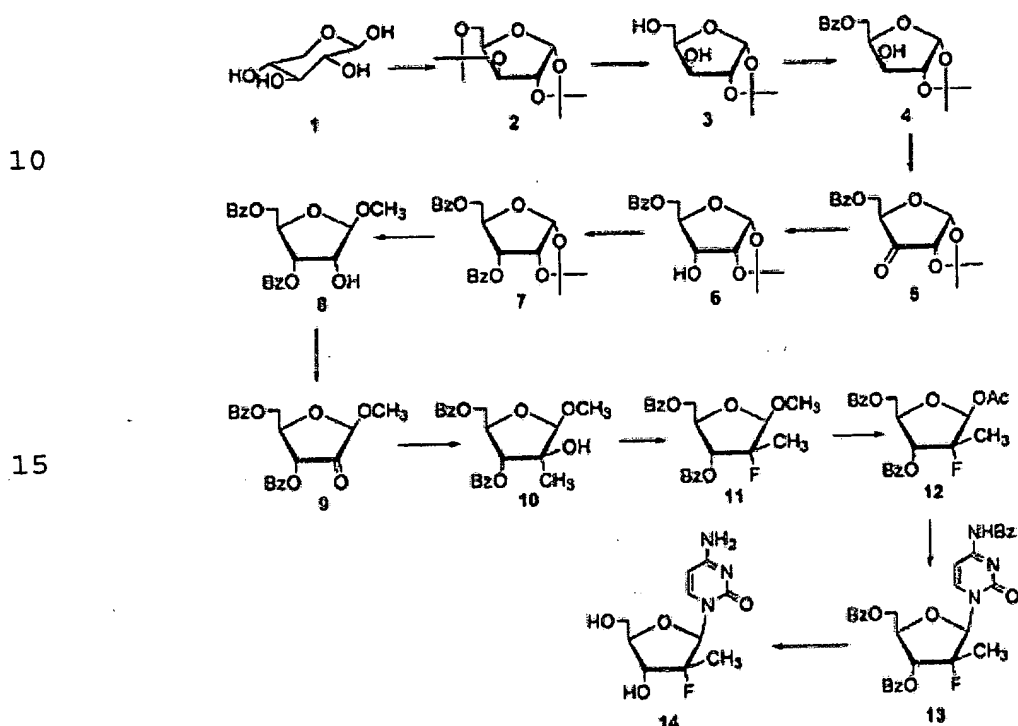
25 A infecção por HCV alcançou níveis epidêmicos mundiais e possui efeitos trágicos nos pacientes infectados. Presentemente não existe tratamento universalmente eficaz para essa infecção e os únicos medicamentos disponíveis para tratamento da hepatite C 30 crônica são várias formas de interferon- α (IFN- α), tanto

sozinhas quanto em combinação com a ribavirina. Contudo, o valor terapêutico desses tratamentos vem sendo comprometido amplamente devido aos efeitos adversos, que ressaltam a necessidade de desenvolvimento de opções adicionais para
5 tratamento.

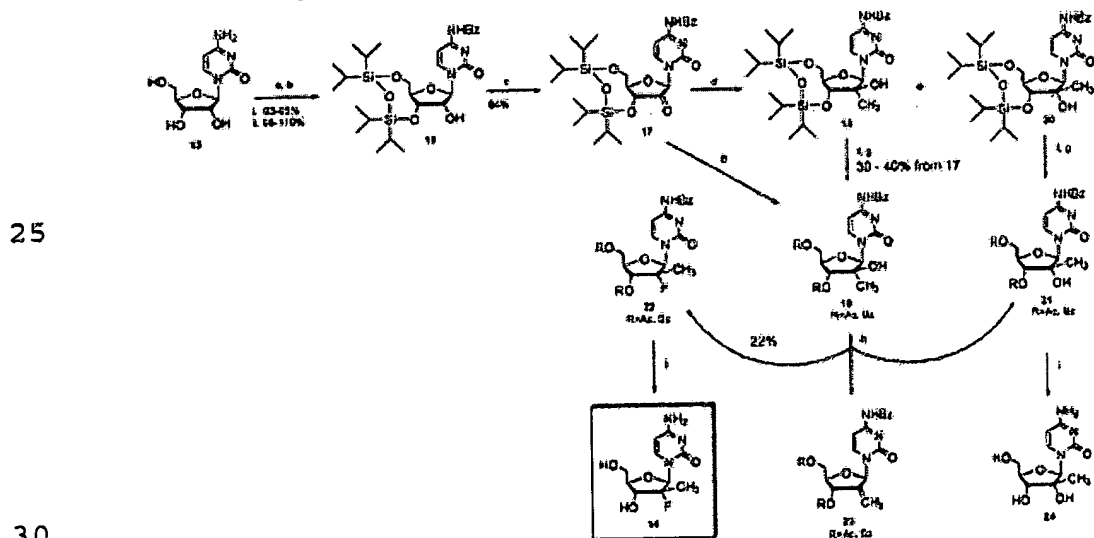
HCV é um vírus em envoltório pequeno, na família *Flaviviridae*, com um genoma de RNA de filamento simples, positivo de ~9,6 kb dentro do nucleocapsídeo. O genoma contém um quadro aberto de leitura simples (ORF)
10 codificando uma poliproteína de precisamente 3,000 aminoácidos, que é clivada para gerar as proteínas viróticas estruturais e não estruturais maduras. O ORF é flanqueado pelas regiões 5' e 3' não traduzidas (NTRs) de algumas centenas de nucleotídeos de comprimento, que são
15 importantes para tradução e replicação de RNA. A poliproteína traduzida contém o núcleo estrutural (C) e proteínas de envoltório (E1, E2, p7) no término-N, seguido por proteínas não estruturais (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). As proteínas estruturais maduras são geradas através
20 de clivagem pela peptidase de sinal do hospedeiro. A junção entre NS2 e NS3 é autocataliticamente clivada pela NS2/NS3 protease, enquanto as quatro junções restantes são clivadas pelo domínio de término-N de serina protease de NS3 complexado com NS4A. A proteína NS3 também contém a
25 atividade de helicase NTP dependente, que desenrola o RNA dúplice durante a replicação. A proteína NS5B possui atividade de RNA polimerase RNA dependente (RDRP), que é essencial para replicação virótica. É enfatizado aqui, que de modo diferente de HBV ou HIV, no DNA está envolvido na
30 replicação de HCV.

O Pedido de Patente (número de série 10/828,753) revela que 1-(2-desóxi-2-flúor-2-C-metil- β -D-ribofuranosil)citosina (14) é um agente anti-HCV seletivo e potente. Os procedimentos originais (Esquemas 1-3) são quase ineficazes, com rendimentos totais em ou abaixo de 4% e não são receptíveis em grande escala.

Esquema 1



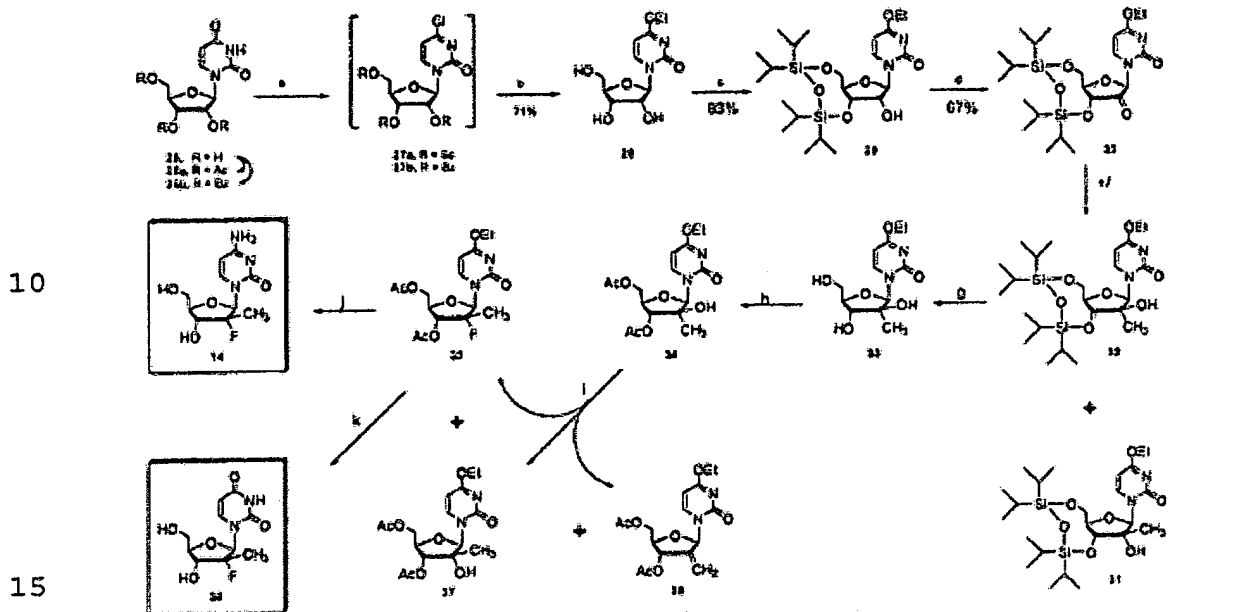
Esquema 2



Reagentes: a) Bz₂O/DMF; b) TIPDSCl₂/piridina; c) COCl₂/DMSO/-78°C; d) MeLi/Et₂O, -78°C; e) MeMgBr/Et₂O; f) TBAF/THF; g) BzCl/py; ou Ac₂O/py; h) DAST/Tolueno; i) NHy/MeO

5

Esquema 3



Reagentes:

a) SOCl₂/CH₃Cl,

refluxo;

b)

NaOEt/EtOH/refluxo;

c) TIPSDSCl₂/piridina/temperaturaambiente; d) CrO₃/Ac₂O/piridina, temperatura ambiente; e)MeLi/Et₂O, -78°C; f) MeMgBr/Et₂O, -50°C; g) TBAF/THF;20 h) Ac₂O/py;

i) DAST/Tolueno;

j) NH₃/MeOH;

k) 1N

NaOH/THF/60°C

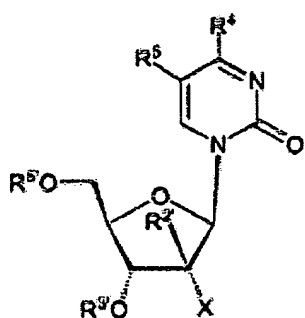
O que é necessário é um novo processo de custo benefício para a síntese de nucleosídeos D-ribopiranosila substituídos com 2-C-alkil-2-desoxi-2 que possuam atividade contra HCV.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

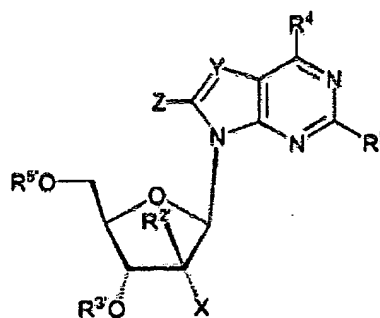
A presente invenção, conforme revelado aqui, se refere à composição e métodos sintéticos dos compostos das fórmulas gerais (I) e (II),

30

5



I



II

onde

10

X é halogênio (F, Cl, Br),

Y é N ou CH,

Z é, halogênio, OH, OR', SH, SR', NH₂, NHR', ou R'

R^{2'} é alquil de C₁-C₃, vinila, ou etinila;

15 R^{3'} e R^{5'} podem ser H, alquila, aralquila, acila, acetal cíclico iguais ou diferentes, tais como, 2',3'-O-isopropilideno ou 2',3'-O-benzilideno ou carbonato de 2',3'-cíclico;

R², R⁴, R⁵ e R⁶ são independentemente H, halogênio incluindo F, Cl, Br, I, OH, OR', SH, SR', N₃, NH₂, NHR',
 20 NR'₂, NHC(O)OR', alquila inferior de C₁-C₆, alquila inferior halogenada (F, Cl, Br, I) de C₁-C₆ tal como, CF₃ e CH₂CH₂F, alquenila inferior de C₂-C₆ tal como CH=CH₂ alquenila inferior, (F, Cl, Br, I) halogenada de C₂-C₆ tal como CH=CHCl, CH=CHBr e CH=CHI, alquinila inferior de C₂-C₆ tal
 25 como, C=CH, alquinila inferior (F, Cl, Br, I) halogenada de C₂-C₆, hidróxi alquila inferior de C₁-C₆ tal como CH₂OH e CH₂CH₂OH, alquila inferior (F, Cl, Br, I) halogenada de C₁-C₆, alcóxi inferior de C₁-C₆ tal como, metóxi e etóxi, CO₂H, CO₂R', CONH₂, CONHR', CONR'₂, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R'; e,

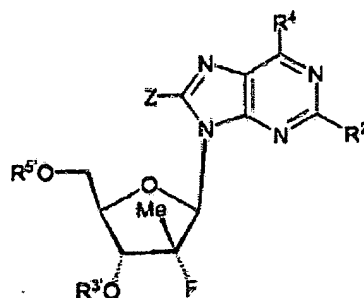
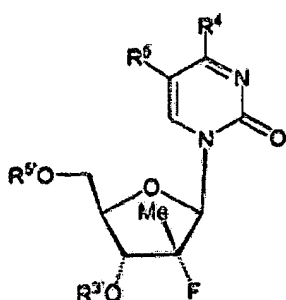
30

R' é uma alquila opcionalmente substituída de C₁-C₁₂

(especificamente quando a alquila é um resíduo de aminoácido), cicloalquila, alquinila opcionalmente substituída de C₂-C₆, alquenila opcionalmente substituída de C₂-C₆, ou acila opcionalmente substituída.

5 Em outros aspectos, a presente invenção provê métodos para preparar nucleosídeos contendo a fração 2-desóxi-2-flúor-2-C-metil-D-ribofuranosil das estruturas gerais de III e IV,

10



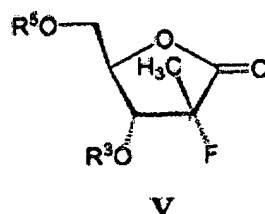
15

III

IV

através (i) da síntese do intermediário de 2-desóxi-2-flúor-2-C-metil-D-ribo-γ-lactona protegida 3,5 da estrutura geral V, (ii) conversão de V em purina e nucleosídeos de pirimidina das estruturas gerais de III e IV e (iii) preparação dos nucleosídeos das estruturas gerais de III e IV de nucleosídeos pré-formados, preferivelmente naturais.

25



V

Considerando-se III, IV e V acima, R⁴ e R⁵ são conforme definidos acima e R³ e R⁵ podem ser independentemente H, Me, Acila (tal como, Ac, Bz, Bz substituída), benzila, benzila substituída, tritila,

30

trialquilssilila, t-butildialquilssilila, t-butildifenilssilila, TIPDS, THP, MOM, MEM ou R³ e R⁵ são ligados através de -SiR₂-O-SiR₂- ou -SiR₂-, onde R é um grupo alquila inferior, tal como, me, Et, n-Pr ou i-Pr.

5 Ainda outro aspecto da presente invenção são os novos intermediários lactona da fórmula V e processos para preparação dos intermediários de lactona conforme detalhado a seguir, incluindo intermediários de éster precursores como também detalhado a seguir.

10 DESCRIÇÃO DETALHADA

Presentemente, nenhum meio para prevenção contra infecção por *Flaviviridae*, incluindo vírus da hepatite C (HCV), vírus da Dengue (DENV), vírus West Nile (WNY) ou vírus da febre amarela (YGV), se encontra disponível. As

15 únicas terapias aprovadas para tratamento da infecção por HCV são com interferon alfa sozinho ou em combinação com nucleosídeo ribavirina, porém o valor terapêutico desses tratamentos vem sendo amplamente comprometido em razão dos efeitos adversos. Foi descoberto recentemente que um grupo

20 de nucleosídeos, incluindo 2'-desóxi-2'-flúor-2'-C-metilcitidina (14), exibe atividade potente e seletiva contra replicação de HCV em um sistema de Réplicon. Contudo, a dificuldade da síntese química desses e de nucleosídeos análogos impede avaliações biofísicas,

25 bioquímicas e farmacológicas imperativas para o desenvolvimento de medicamentos clínicos para o tratamento da infecção por *Flaviviridae*.

A presente invenção provê uma preparação eficiente de nucleosídeos contendo a fração 2-desóxi-2-flúor-2-C-

30 metil-D-ribofuranosila III e IV através de (i) da síntese

do intermediário de 2-desóxi-2-flúor-2-C-metil-D-ribono- γ -
lactona protegida 3,5 da estrutura geral V, (ii) conversão
de V em purina e nucleosídeos de pirimidina das estruturas
gerais de III e IV e (iii) preparação dos nucleosídeos das
5 estruturas gerais de III e IV de nucleosídeos pré-formados,
preferivelmente naturais.

Definições

O termo "independentemente" é empregado aqui para
indicar que a variável, que é independentemente aplicada,
10 varia independentemente de aplicação a aplicação. Assim, em
um composto tal como R^aXYR^a , onde R^a é "independentemente
carbono ou nitrogênio", ambos R^a podem ser carbonos, ambos
 R^a podem ser nitrogênio ou um R^a podem ser carbono e o
outro R^a nitrogênio.

15 Conforme usado aqui, os termos "enantiomericamente
puro" ou "enantiomericamente enriquecido" se refere a uma
composição de nucleosídeo que compreende pelo menos cerca
de 95% e preferivelmente 97%, 98%, 99% ou 100% de um
enantiômero simples daquele nucleosídeo.

20 Conforme usado aqui, o termo "substancialmente
isento de" ou "substancialmente na ausência de" se refere a
uma composição de nucleosídeo que inclui pelo menos 85 a
90% em peso, preferivelmente 95% a 98% em peso e, mesmo
mais preferivelmente, 99% a 100% em peso do enantiômero
25 designado daquele nucleosídeo. Em uma concretização
preferida, nos métodos e compostos dessa invenção, os
compostos são substancialmente isentos de enantiômeros.

O termo "alquila" conforme usado aqui, a menos que
de outra forma especificado, se refere a uma cadeia de
30 hidrocarboneto linear ou ramificada tipicamente de C_1 a C_{10} ,

e especificamente inclui metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, t-butila, pentila, isopentila, neopentila, hexila, isohexila, ciclohexila, ciclohexilmetila, 3-metilpentila, 2,2-dimetilbutila, 2,3-
5 dimetilbutila e semelhantes. O termo inclui ambos grupos alquila substituído e não substituído. Os grupos alquila podem ser opcionalmente substituídos com uma ou mais frações selecionadas do grupo consistindo em hidroxila, amino, alquilamino, arilamino, alcóxi, arilóxi, nitro,
10 ciano, ácido sulfônico, ácido fosfônico, fosfato ou fosfonato. Um ou mais dos átomos de hidrogênio anexados ao átomo de carbono na alquila podem ser substituídos por um ou mais átomos de halogênio, por exemplo, flúor, cloro ou ambos, tais como, triflúormetila, diflúormetila,
15 flúorclorometila e semelhantes. A cadeia de hidrocarboneto pode também ser interrompida por um heteroátomo, tal como, N, O ou S.

O termo "alquila inferior" conforme usado aqui e a menos que de outra forma especificado, se refere ao grupo
20 alquila linear ou ramificado, saturado, C₁ a C₄, incluindo ambas formas substituída e não substituída conforme definido acima. A menos que de outra forma especificamente ditado nesse pedido, quando alquila for uma fração apropriada, alquila inferior será preferida. De modo
25 semelhante, quando alquila ou alquila inferior for uma fração apropriada, alquila não substituída ou alquila inferior será preferida.

O termo "cicloalquila", conforme usado aqui, a menos que de outra forma especificado, se refere a um anel
30 de hidrocarboneto saturado possuindo 3-8 átomos de

carbonos, preferivelmente, 3-6 átomos de carbono, tais como, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila. O grupo cicloalquila pode também ser substituído no anel por um grupo alquila, tal como, 5 ciclopropilmetila e semelhantes.

Os termos "alquilamino" ou "arilamino" se refere a um grupo amino que possui um ou dois substituintes alquila ou arila, respectivamente.

O termo "protegido", conforme usado aqui e a menos 10 que de outra forma definido, se refere a um grupo que é adicionado a um átomo de oxigênio, nitrogênio ou fósforo para prevenir sua reação adicional ou para outros fins. Uma ampla faixa de grupos de proteção de oxigênio e nitrogênio é conhecida dos versados na arte da síntese orgânica. 15 Exemplos não limitantes incluem: C(O)-alquila, C(O)Ph, C(O)arila, CH₃, CH₂-alquila, CH₂-alquenila, CH₂Ph, CH₂-arila, CH₂O-alquila, CH₂O-arila, SO₂-alquila, SO₂-arila, t-butildimetilssilila, t-butildifenilssilila e 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildissiloxanilideno.

O termo "arila", conforme usado aqui, e a menos que 20 de outra forma especificado, se refere à fenila, bifenila ou naftila e preferivelmente fenila. O termo inclui ambas frações substituída e não substituída. O grupo arila pode ser substituído com um ou mais substituintes incluindo, 25 porém não limitado a hidroxila, halo, amino, alquilamino, arilamino, alcóxi, arilóxi, nitro, ciano, ácido sulfônico, sulfato, ácido fosfônico, fosfato ou fosfonato, tanto desprotegido quanto protegido conforme necessário, como conhecido dos versados na arte, por exemplo, conforme 30 ensinado em T.W. Greene e P.G.M. Wuts, "Protective Groups

in Organic Synthesis," 3ª edição, John Wiley & Sons, 1999.

Os termos "alcarila" ou "alquilarila" se referem a um grupo alquila com um substituinte arila. Os termos "aralquila" ou "arilalquila" se referem a um grupo arila com um substituinte alquila, como por exemplo, benzila.

O termo "halo," conforme usado aqui, inclui cloro, bromo, iodo e flúor.

O termo "éster acila" ou "éster ligado ao O" se refere a um éster do ácido carboxílico da fórmula $C(O)R'$ onde a fração não carbonila do grupo éster, R' é uma alquila linear ou ramificada ou cicloalquila ou alquila inferior, alcoxialquila incluindo metoximetila, aralquila incluindo benzila, ariloxialquila, tal como, fenoximetila, arila incluindo fenila opcionalmente substituída com um halogênio (F, Cl, Br, I), alquila C_1 a C_4 ou alcóxi C_1 a C_4 , ésteres sulfonato, tais como, alquila ou aralquil sulfonila incluindo metanossulfonila, o éster mono, di ou trifosfato, tritila ou monometoxitritila, benzila substituída, trialquilssilila (por exemplo, dimetil-*t*-butilssilila) ou difenilmetilssilila. Os grupos arila nos ésteres incluem, otimamente, um grupo fenila.

O termo "acila" se refere a um grupo da fórmula $R"C(O)-$, onde R é uma alquila linear ou ramificada ou cicloalquila, aminoácido, arila incluindo fenila, alquilarila, aralquila incluindo benzila, alcoxialquila incluindo metoximetila, ariloxialquila, tal como, fenoximetila ou alquila substituída (incluindo alquila inferior), arila incluindo fenila opcionalmente substituída com cloro, bromo, flúor, iodo, alquila C_1 a C_4 ou alcóxi C_1 a C_4 , ésteres sulfonato, tais como, alquil ou aralquil

sulfonila incluindo metanossulfonila, o éster mono, di ou
 trifosfato, tritila ou monometóxi-tritila, benzila
 substituída, alcarila, aralquila incluindo benzila,
 alcoxialquila incluindo metoximetila, ariloxialquila, tal
 5 como, fenoximetila. Grupos arila nos ésteres compreendem
 otimamente um grupo fenila. Especificamente, os grupos
 acila incluem acetila, trifluoracetila, metilacetila,
 ciclopropilacetila, ciclopropil carbóxi, propionila,
 butirila, hexanoila, heptanoila, octanoila, neo-heptanoila,
 10 fenilacetila, 2-acetóxi-2-fenilacetila, difenilacetila, α -
 metóxi- α -triflúormetil-fenilacetila, bromoacetila, 2-nitro-
 benzenoacetila, 4-cloro-benzenoacetila, 2-cloro-2,2-
 difenilacetila, 2-cloro-2-fenilacetila, trimetilacetila,
 clorodiflúoracetila, perflúoracetila, flúoracetila,
 15 bromodiflúoracetila, metóxiacetila, 2-tiofenoacetila,
 clorossulfonilacetila, 3-metóxifenilacetila, fenóxiacetila,
 t-butilacetila, tricloroacetila, monoclóro-acetila,
 dicloroacetila, 7H-dodecaflúor-heptanoila, perflúor-
 heptanoila, 7H-dodeca-flúorheptanoila, 7-clorododecaflúor--
 20 heptanoila, 7-clorododecaflúor-heptanoila, 7H-
 dodecaflúorheptanoila, 7H-dodeca-flúorheptanoila, nona-
 flúor-3,6-dioxa-heptanoila, nonaflúor-3,6-dioxaheptanoila,
 perflúorheptanoila, metóxi benzoila, metil 3-amino-5-
 feniltiofeno-2-carboxila, 3,6-dicloro-2-metóxi-benzoila, 4-
 25 (1,1,2,2-tetraflúor-etóxi)-benzoila, 2-bromo-propionila,
 ômega-aminocaprila, decanoila, n-pentadecanoila, estearila,
 3-ciclopentil-propionila, 1-benzeno-carboxila, O-
 acetilmandelila, pivaloil acetila, 1-adamantano-carboxila,
 ciclohexano-carboxila, 2,6-piridinadicarboxila,
 30 ciclopropano-carboxila, ciclobutano-carboxila,

perflúorciclohexil carboxila, 4-metilbenzoil, clorometil isoxazolil carbonila, perflúorciclohexil carboxila, crotonila, 1-metil-1H-indazol-3-carbonila, 2-propenila, isovalerila, 1-pirrolidinacarbonila, 4-fenilbenzoila.

5 Quando o termo acila é empregado, significa que ele é uma revelação específica e independente de acetila, triflúoracetila, metilacetila, ciclopropilacetila, propionila, butirila, hexanoila, heptanoila, octanoila, neo-heptanoila, fenilacetila, difenilacetila, ct-
 10 triflúormetil-fenilacetila, bromoacetila, 4-cloro-benzoacetila, 2-cloro-2,2-difenilacetila, 2-cloro-2-fenilacetila, trimetilacetila, clorodiflúoracetila, perflúoracetila, flúoracetila, bromodiflúoracetila, 2-tiofenoacetila, t-butilacetila, tricloroacetila, monocloro-
 15 acetila, dicloroacetila, metóxi benzoila, 2-bromo-propionila, decanoila, n-pentadecanoila, estearila, 3-ciclopentil-propionila, 1-benzeno-carboxila, pivaloil acetila, 1-adamantano-carboxila, ciclohexano-carboxila, 2,6-piridinadicarboxila, ciclopropano-carboxila,
 20 ciclobutano-carboxila, 4-metilbenzoil, crotonila, 1-metil-1H-indazol-3-carbonila, 2-propenila, isovalerila, 4-fenilbenzoila.

O termo "acila inferior" se refere a um grupo acila onde R", definido acima, é alquila inferior.

25 O termo base "purina" ou "pirimidina" inclui, porém não está limitado a adenina, N⁶-alquilpurinas, N⁶-acilpurinas (onde acila é C(O)(alquila, arila, alquilarila, ou arilalquila), N⁶-benzilpurina, N⁶-halopurina, N⁶-vinilpurina, purina N⁶-acetilênica, N⁶-acil purina, N⁶-
 30 hidróxialquil purina, N⁶-alcilaminopurina, N⁶-tioalcil

purina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, timina,
 citosina, 5-flúorcitosina, 5-metilcitosina, 6-
 azapirimidina, incluindo 6-azacitosina, 2- e/ou 4-
 mercaptopirimidina, uracila, 5-halouracila, incluindo 5-
 5 flúoruracila, C⁵-alquilpirimidinas, C⁵-benzilpirimidinas,
 C⁵-halopirimidinas, C⁵-vinilpirimidina, pirimidina C⁵-
 acetilênica, C⁵-acil pirimidina, C⁵-hidróxialquil purina,
 C⁵-amidopirimidina, C⁵-cianopirimidina, C⁵-iodopirimidina,
 C⁶-Iodo-pirimidina, C⁵-Br-vinil pirimidina, C⁶-Br-vinil
 10 pirimidina, C⁵-nitropirimidina, C⁵-aminopirimidina, N²-
 alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinila, 5-
 azauracilila, triazolopiridinila, imidazolopiridinila,
 pirrolopirimidinila e pirazolopirimidinila. As bases purina
 incluem, porém não estão limitadas à guanina, adenina,
 15 hipoxantina, 2,6-diaminopurina e 6-cloropurina. Oxigênio
 funcional e grupos nitrogênio na base podem ser protegidos
 conforme necessário ou desejado. Grupos de proteção
 apropriados são bem conhecidos dos versados na arte e
 incluem trimetilssilila, dimetilhexilssilila, t-
 20 butildimetilssilila, e t-butildifenilssilila, tritila,
 grupos alquila e grupos acila, tais como, acetila e
 propionila, metanossulfonila e p-toluenossulfonila.

O termo "aminoácido" inclui um α , β , γ ou δ
 aminoácidos e inclui, porém não está limitado aos
 25 aminoácidos encontrados nas proteínas, isto é, glicina,
 alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina,
 fenilalanina, triptofano, prolina, serina, treonina,
 cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato,
 glutamato, lisina, arginina e histidina. Em uma
 30 concretização preferida, o aminoácido está na configuração

L. Alternativamente, o aminoácido pode ser um derivado de alanila, valinila, leucinila, isoleucinila, prolinila, fenilalaninila, triptofanila, metioninila, glicinila, serinila, treoninila, cisteinila, tirosinila, asparaginila, glutaminila, aspartoila, glutaroila, lisinila, argininila, histidinila, (β -alanila, β -valinila, β -leucinila, β -isoleucinila, β -prolinila, β -fenilalaninila, β -triptofanila, β -metioninila, β -glicinila, β -serinila, β -treoninila, β -cisteinila, β -tirosinila, β -asparaginila, β -glutaminila, β -aspartoila, β -glutaroila, β -lisinila, β -argininila ou β -histidinila. Quando o termo aminoácido é empregado, ele é considerado como sendo uma revelação específica e independente de cada um dos ésteres de α , β , γ e δ glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, triptofano, prolina, serina, treonina, cisteína, tirosina, asparagina, glutamina, aspartato, glutamato, lisina, arginina e histidina nas configurações D e L.

O termo "sal farmacologicamente aceitável ou promedicamento" é empregado através de todo o relatório descritivo para descrever qualquer forma farmacologicamente aceitável (tal como um éster, éster fosfato, sal de um éster ou um grupo correlato) de um composto que, quando da administração ao paciente, provê o composto ativo. Sais farmacologicamente aceitáveis incluem aqueles derivados das bases e ácidos orgânicos e inorgânicos farmacologicamente aceitáveis. Sais apropriados incluem aqueles derivados dos metais alcalinos, tais como, potássio e sódio, metais alcalino terrosos, tais como, cálcio e magnésio, entre vários outros ácidos bem conhecidos na arte farmacêutica.

Os sais farmacologicamente aceitáveis também podem ser sais de adição de ácido, quando formados com um átomo de nitrogênio. Tais sais são derivados de ácidos orgânicos ou inorgânicos farmacologicamente aceitáveis, tais como, ácido 5 clorídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, tartárico e semelhantes. Os promedicamentos farmacologicamente aceitáveis se referem a um composto que é metabolizado, por exemplo, hidrolisado ou oxidado, no hospedeiro, para formar o composto da presente invenção. 10 Exemplos típicos de promedicamentos incluem compostos que possuem grupos de proteção biologicamente instáveis em uma fração funcional do composto ativo. Os promedicamentos incluem compostos que podem ser oxidados, reduzidos, aminados, desaminados, hidroxilados, desidroxilados, 15 hidrolisados, desidrolisados, alquilados, desalquilados, acilados, desacilados, fosforilados, desfosforilados para produzir o composto ativo.

PREPARAÇÃO DOS COMPOSTOS

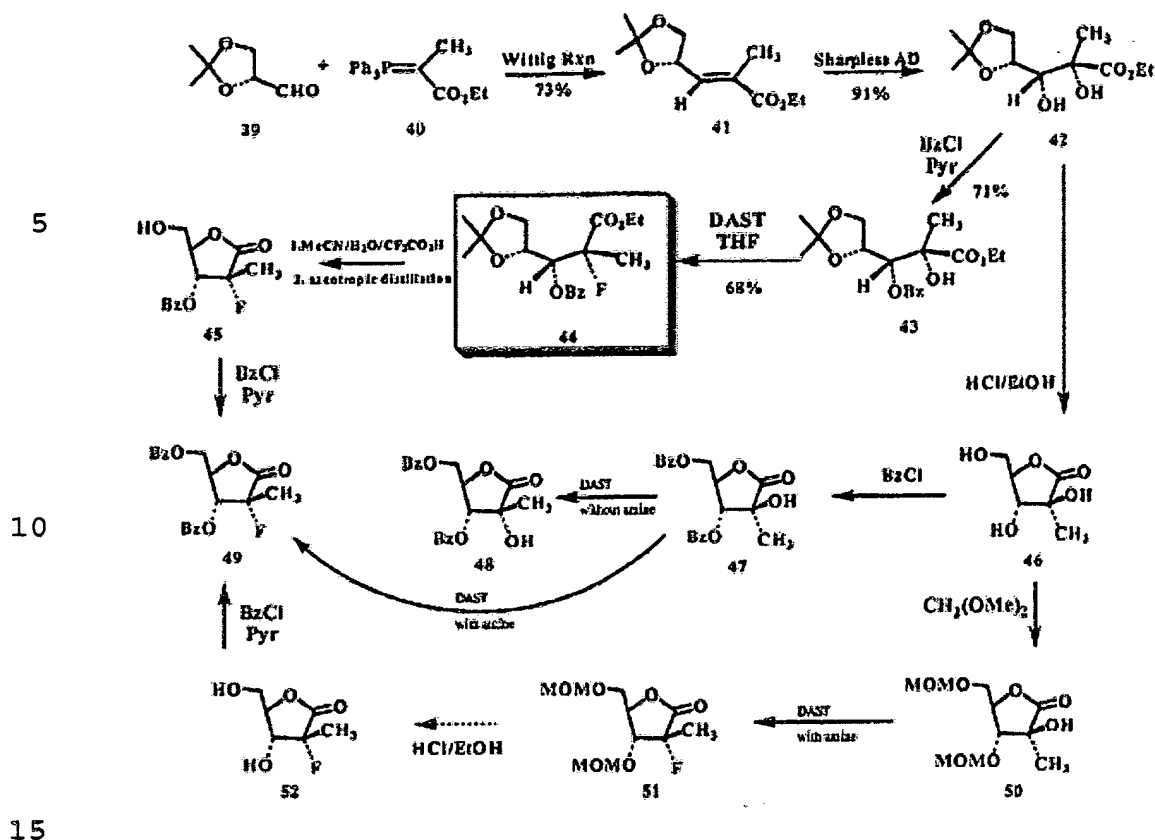
(i) Síntese de D-ribono- γ -lactona protegida com 20 3,5-Di-O

A reação de Wittig de 2,3-O-isopropilideno-D-gliceraldeído 39 (Esquema 4) com o 40 disponível comercialmente fornece o produto-(E) 41 como um produto principal. A dihidroxilação menos intensa (J. Org. Chem. 25 1992, 57, 2768-2771) empregando AD-mix- β como um reagente de dihidroxilação fornece apenas o produto 42 desejado com rendimento muito alto. A lactonização de alto rendimento de 42 em 2-C-metil-D-arabino- γ -lactona (46) é obtida por tratamento com HCl/MeOH. A O-benzoilação seletiva dos 30 grupos OH primário e secundário rende derivado de 3,5-di-O-

benzol 47 com alto rendimento. O tratamento de 47 com DAST ou Deoxofluor, trifluoreto de [bis(2-metoxietil)amino]enxofre, sob várias condições fornece quantidades de traço da 2'-flúor-ribono- γ -lactona 49
5 desejada, porém, em sua maior parte, uma mistura de ribonolactona não fluorada (48) é isolada. Contudo, o tratamento de 47 com excesso, preferivelmente três (3) equivalentes de amina terciária, preferivelmente, diisopropiletilamina e excesso, preferivelmente cinco (5)
10 equivalentes, de DAST ou Deoxofluor fornece 49 com 50% de rendimento. Foi verificado que quando se emprega 3,5-O-MOM ao invés da proteção de benzoila, o rendimento de 48 se aproxima de 90%. Assim, o tratamento de 46 com dimetoximetano na presença do ácido forte, tal como, ácido
15 trifluormetilssulfônico forneceu 50, que mediante reação com DAST ou Deoxofluor na presença de base rendeu 87% do rendimento isolado de 49.

Também foi descoberto que a fluoração branda pode ocorrer quando do tratamento de monobenzoato de cadeia
20 aberta 43, que pode ser prontamente obtido por benzoilação seletiva de 42, com DAST ou Deoxofluor de onde surge o 2-desóxi-2-flúor-2-C-metil-3-O-benzoil-4,5-O-isopropilideno-D-ribonato de etila 44 desejado. A lactonização de 44 fornece apenas a γ -lactona 45. Benzoilação adicional de 45
25 fornece dibenzoato 49.

Esquema 4



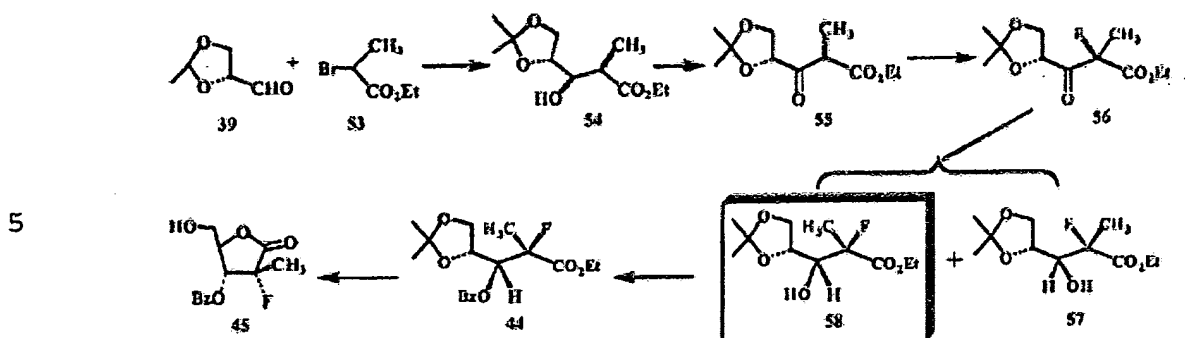
Em uma concretização da presente invenção, é provido um método para a síntese do intermediário 49 através da condensação Reformatsky de 39 com um 2-bromopropionato de alquila tal como 53 (Esquema 5) na presença de zinco ativado em um solvente etéreo, tal como, éter dietílico ou tetrahydrofurano (ou uma mistura dos dois solventes) para fornecer 54, que é convertido em 55 por oxidação. Os agentes de oxidação possíveis são: dimetilssulfóxido ativado, tal como uma mistura de dimetilssulfóxido, anidrido trifluoracético ou anidrido acético (uma oxidação Swern/Moffat); trióxido de cromo ou outro reagente cromato; periodinano Dess-Martin; ou perrutenato de tetrapropilamônio (TPAP) com ou sem crivos moleculares. Essa oxidação para prover a cetona C-3 preferivelmente prossegue sem afetar a estereoquímica em C-

4.

A fluoração de 55 é realizada na posição 2 usando uma fluoração eletrofílica ("F⁺") em um solvente, tal como, dimetilformamida, tetrahydrofurano, etanol, t-butanol ou éter dietílico ou qualquer combinação desses solventes conhecidos de um versado na arte (Rozen, e outros, *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 7646-7468; Jun-An Ma e Dominique Cahard, *Journal of Fluorine Chemistry*, 2004, no prelo, e referências citadas aqui) para fornecer 56. Alguns exemplos não limitantes de reagentes de fluoração eletrofílicos são Selectflour[®], N-flúorsulfonimida (NFSI), e AcOF. A fluoração estereoseletiva pode ser obtida por emprego de um catalisador, tal como um catalisador complexo de metal de transição assimétrico conforme ensinado em Sodeoka, e outros, (JP2004010555) ou por outros catalisadores. O éster β-ceto de partida 55 pode também ser primeiro convertido em um acetal ceteno silila antes da fluoração (Rozen, e outros, *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 7646-7468).

A redução seletiva de C-3 cetona 56 usando trifenilssilano na presença de um ácido de Lewis, tal como, AlCl₃, ou na presença de um ácido orgânico, tal como, ácido trifluoracético (Kitazume, e outros, *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 3218-3223) produz dois 2,3 anti produtos 57 e 58. Contudo, empregando uma fluoração estereoseletiva combinada com a redução seletiva, pode ser obtido um bom rendimento (com excesso diastereomérico alto) de 58. A benzoilação de 58 fornece 44 que é convertido em lactona 45 conforme descrito anteriormente.

Esquema 5



(ii) Preparação de nucleosídeos contendo fração 2-desóxi-2-flúor-3-metil-D-ribofuranosila por condensação

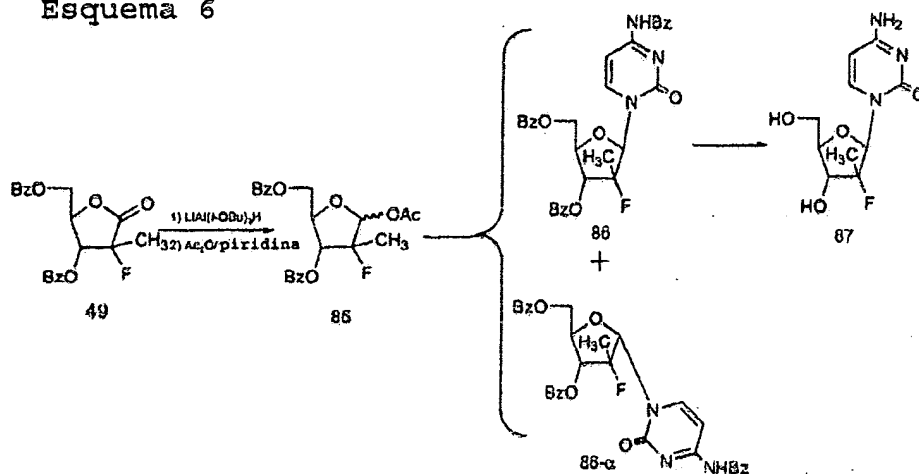
10 Uma lactona, tal como 49, pode ser reduzida no açúcar correspondente com DIBAL-H. Após acetilação do grupo hidroxila anomérico, 59 (Esquema 12) é obtido com alto rendimento. A condensação de 59 com base sililada (por exemplo, N⁴-benzoilcitosina em condições de Vorbrüggen)

15 fornece uma mistura de nucleosídeos anoméricos 60 e 60-a protegidos. Após separação dos anômeros, o β-nucleosídeo desejado 14 é preparado por desproteção com alcoolato de metal em álcool, preferivelmente NaOMe/MeOH ou amônia metanólica.

20

Esquema 6

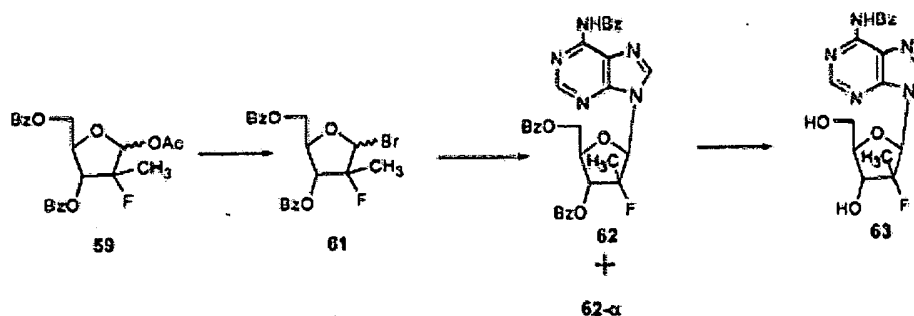
25



O composto 59 pode ser convertido no bromo açúcar 30 61, (Esquema 7) que é condensado com um sal de sódio de

purina, por exemplo, sódio-N6-benzoiladenina para fornecer o nucleosídeo de purina protegido 62 correspondente. O nucleosídeo livre desejado 63 é prontamente obtido por saponificação.

5 Esquema 7



10

(iii) Síntese dos nucleotídeos pré-formados

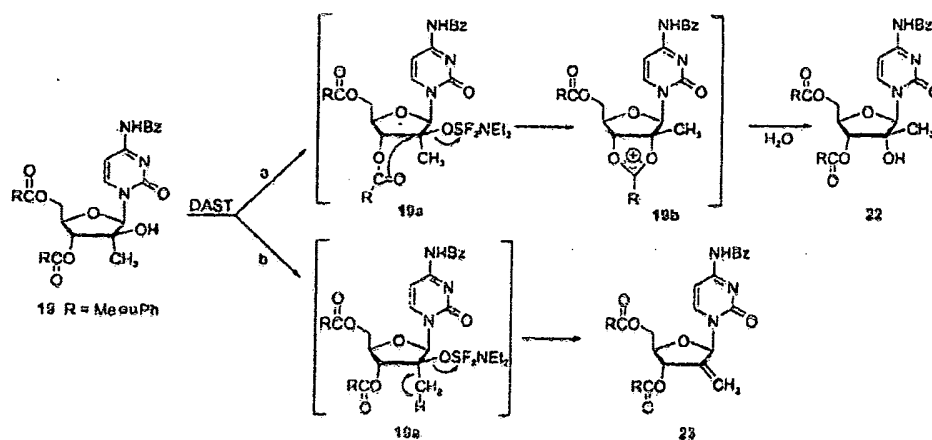
O emprego de nucleosídeos pré-formados como materiais de partida para preparação dos 2'-C-alkil-2'-desóxi-2'-flúor- β -D-ribonucleosídeos desejados possui determinadas vantagens, como a formação de anômeros e sua separação subsequente pode ser evitada, o que resulta em altos rendimentos de nucleosídeos alvejados.

Dois procedimentos para preparar o nucleosídeo 14 desejado a partir dos materiais de partida de nucleosídeo foram revelados (Esquemas 2 e 3). Conforme mencionado anteriormente, contudo, esses procedimentos também produziram dois produtos indesejáveis 22 e 23, o último produzido por participação do grupo vizinho, conforme mostrado no esquema 8. A separação do nucleosídeo desejado 14 da mistura é de preferência incômoda. Assim, essa invenção impede a produção de 23 por emprego do grupo de proteção não participante, tal como, THP, metila, etila, benzila, *p*-metóxi-benzila-, benzilóximetila, fenóximetila, metóximetila, etóximetila, mesila, toсила, trifluóracetila,

30

tricloroacetila, no grupo 3'-OH.

Esquema 8



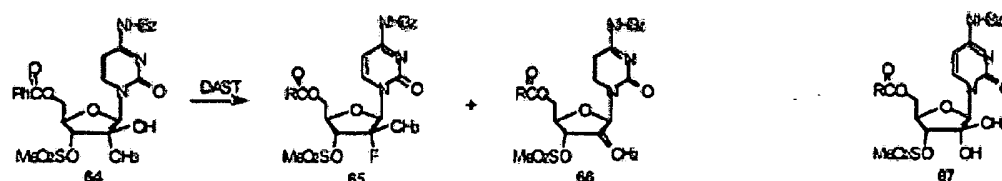
10

Um exemplo é mostrado no Esquema 17. Quando N⁴,5'-O-dibenzoil-3'-O-metil-2'-desóxi-2'-C-metil-β-D-arabinofuranosilcitosina (64) é tratada com DAST ou Deoxofluor, o produto fluorado desejado 65 é obtido com 54% de rendimento juntamente com a olefina 66 com 39% de rendimento. Conforme esperado, nenhum derivado de citidina não fluorado 67 é formado em quantidades detectáveis. Existem vários modos de desproteger 65 em 14. Um exemplo é mostrado no Esquema 9 que requer uma inversão dupla da

15

20

Esquema 9



30

Quando o substituinte 3'-O é um grupo não participante e não abandonador, tal como, metoximetila (MOM), metila, benzila, metoxibenzila ou tetrahidropiranila, o intermediário é efetivamente mais fluorado que 64.

Os exemplos que se seguem são apresentados para ilustrar a presente invenção, porém não se destinam a limitar a mesma.

Experimental: 2,3-O-Isopropilideno-D-gliceraldeído (39) é preparado dos procedimentos da literatura (Organic Synthesis, Annual Volume 72, página 6; J. Org. Chem. 1991, 56, 4056-4058) partindo de D-manitol protegido, disponível comercialmente. Outros reagentes incluindo 40 e AD-mix-β são disponíveis de fontes comerciais.

10 EXEMPLOS

EXEMPLO 1

trans-2,3-didesóxi-4,5-O-isopropilideno-2-C-metil-D-glicero-pent-2-enonato de etila (41)

A uma solução de (carbetóxi-etilideno) trifenilfosforano (40, 25 g, 69 mmol) em CH₂Cl₂ seco (65 mL) a temperatura ambiente é adicionada, gota-a-gota, uma solução de 2,3-O-isopropilideno-D-gliceraldeído (39, 9,41 g, 72,3 mmol) em CH₂Cl₂ (30 mL). A mistura é agitada a temperatura ambiente por toda noite. A mistura de reação é então concentrada a securo, diluída com éter petróleo leve (300 mL), e mantida a temperatura ambiente por 2 horas. Óxido de trifenilfosfina precipitado é removido por filtração e uma alíquota é concentrada em vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica com 0-1,5% EtOAc em hexanos para fornecer 41 (10,4 g, 71%) como um óleo (Carbohydrate Res., 115, 250-253 (1983)). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H, -OCH₂CH₃), 1,41 (s, 3H, CH₃), 1,45 (s, 3H, CH₃), 1,89 (d, J = 1,2 Hz, 3H, 2-CH₃), 3,63 (t, J = 8,0 Hz, 1H, H-5), 4,14-4,23 (m, 3H, H-5' e -OCH₂CH₃), 4,86 (dd, J = 7,6 e 13,6 Hz, 1H, H-4), 6,69

(dd, $J = 1,6$ e $8,0$ Hz, 1 H, H-3).

EXEMPLO 2

Éster etílico do ácido (2S,3R)-3-[(4R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-2,3-dihidróxi-2-metil-propiónico (42)

5 Um frasco de fundo redondo, equipado com um agitador magnético é carregado com 25 mL de t-BuOH, 25 mL de água e 7,0 g de AD-mix- β . Agitação a temperatura ambiente produziu duas fases claras; a fase aquosa inferior tem cor amarelo brilhante. Metanossulfonamida (475 mg) é
10 adicionada nesse ponto. A mistura é resfriada para 0°C, quando alguns dos sais dissolvidos se precipitaram, 1,07 g (5 mmol) de 41 são adicionados de uma vez e a pasta heterogênea é agitada vigorosamente a 0°C por 24 horas. Após esse tempo, enquanto a mistura é agitada a 0°C,
15 sulfito de sódio sólido (7,5 g) é adicionado e a mistura deixada aquecer para temperatura ambiente e agitada por 30-60 minutos. EtOAc (50 mL) é adicionado à mistura de reação, e após separação das camadas, a fase aquosa é adicionalmente extraída com EtOAc. A camada orgânica é seca
20 sobre Na₂SO₄ e concentrada a secura. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica com 20% EtOAc em hexanos para prover 42 (1,13 g, 91%) como um sólido.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,18 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H, -OCH₂CH₃), 1,24 (s, 3H, CH₃), 1,25 (s, 3H, CH₃), 1,28 (s, 3H, 2-CH₃), 3,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 3,85, 4,06 e 4,12 (m, 4H), 4,96 (s, 1H, 2-OH, D₂O trocável), 5,14 (d, $J = 7,6$ Hz, 2-OH, D₂O trocável). Análise Calculada para C₁₁H₂₀O₆: C, 53,22; H, 8,12; Encontrado: C, 53,32; H, 8,18.

EXEMPLO 3

30 *Éster etílico do ácido (2S,3R)-3-[(4R)-2,2-Dimetil-*

*[1,3]dioxolan-4-il]-3-benzoilóxi-2-hidróxi-
2-metilpropiónico (43)*

A uma solução do composto 42 (245 mg, 0,99 mmol) em piridina seca (3 mL) é adicionada, gota-a-gota, uma solução de BzCl (300 mg, 2,1 mmol) em piridina (1 mL). Após a mistura ser agitada a temperatura ambiente por 2 horas, a reação é saturada com H₂O (1 mL). A mistura é concentrada a secura e o resíduo é dividido entre CH₂Cl₂ e solução saturada de NaHCO₃. A fase orgânica é seca (Na₂SO₄ anidro), filtrada e concentrada. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica com 5% EtOAc em hexanos para fornecer 43 (247 mg, 71%) como um sólido. Análise Calculada para C₁₈H₂₄O₇: C, 61,35; H, 6,86; Encontrado: C, 60,95; H, 6,73.

15 **EXEMPLO 4**

Éster etílico do ácido (2R,3R)-3-[(4R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il]-3-benzoilóxi-2-flúor-2-metil-propiónico (44)

A uma solução do composto 43 (36 mg, 0,102 mmol) em THF anidro (1,5 mL) é adicionado DAST ou Deoxofluor (0,08 mL, 0,68 mmol) a 0°C sob argônio. A mistura de reação é agitada a temperatura ambiente por 3 horas, então resfriada para 0°C, e cuidadosamente tratada com solução saturada fria de NaHCO₃ (2 mL). A camada orgânica é seca sobre Na₂SO₄ e concentrada a secura. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica com 1-3% EtOAc em hexanos para fornecer 44 (24,6 mg, 68%) como um xarope. HR-FAB MS; Observado: m/z 361,1621. Calculado para C₁₈H₂₃O₆FLi: m/z 361,1639 (M+H)⁺.

30 **EXEMPLO 5**

3-O-Benzoil-2-metil-2-desóxi-2-flúor-D-ribono- γ -lactona (45)

Uma mistura do composto 44 (308 mg, 0,86 mmol), MeCN (20 mL), água (1 mL) e CF₃CO₂H (0,17 mL) é refluxada a 5 80-85°C por 3 horas. O intermediário de cadeia aberta não é isolado, porém convertido diretamente em 45 por destilação azeotrópica empregando um separador de água Dean-Stark. O MeCN removido é substituído por tolueno seco, e a destilação azeotrópica continuou até a temperatura de banho 10 de óleo alcançar 130°C. Agitação a 130°C continuou por toda noite. A mistura é então resfriada para temperatura ambiente e o solvente é removido no vácuo para fornecer um xarope, que é purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica com 10-15% EtOAc em hexanos para fornecer, após 15 evaporação dos solventes, o sólido 45 (136 mg, 58,3%).

EXEMPLO 6

3,5-Di-O-benzoil-2-metil-2-desoxi-2-flúor-D-ribono- γ -lactona (49)

A uma solução de 45 (60 mg, 0,224 mmol) em EtOAc (1 20 mL) são adicionados piridina (100 mg, 1,26 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (2,7 mg). A mistura é aquecida a 60°C e BzCl (110 mg, 0,79 mmol) e, EtOAc (0,4 mL) é adicionada, gota-a-gota. Após agitação por 3 horas, a mistura é resfriada para 0°C e sal HCl de piridina é filtrado. O 25 filtrado é diluído com EtOH e a mistura é evaporada a secura. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica com 3-6% EtOAc em hexanos para prover, após evaporação dos solventes, o sólido 49 (75 mg, 91%).

EXEMPLO 7

30 *2-Metil-D-arabino- γ -lactona (46)*

Uma solução do composto 42 (248 mg, 1 mmol) em 1,5 mL de EtOH é tratada com 0,3 mL de HCl concentrado. A mistura de reação é agitada a temperatura ambiente por 2 horas. O solvente é removido no vácuo (temperatura do banho inferior a 45°C). O resíduo é co-evaporado com tolueno (3 x 10 mL) para fornecer um resíduo, que é purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica com 70% EtOAc em hexanos. A evaporação dos solventes forneceu 46 (170 mg, 105%). Análise Calculada para C₆H₁₀O₅: C, 41,24; H, 6,22; Encontrado: C, 41,00; H, 6,74.

EXEMPLO 8*3,5-Di-O-benzoil-2-metil-D-arabino-γ-lactona (47)*

A uma solução agitada do composto 46 (880 mg, 5,4 mmol) em piridina seca (80 mL) é adicionada, gota-a-gota, uma solução de BzCl (1,73 g, 12,29 mmol) em piridina seca (45 mL) a temperatura ambiente por um período de 75 minutos. A mistura é agitada por mais 90 minutos, então tratada com MeOH (5 mL), e concentrada a secura. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica com 12-20% EtOAc em hexanos para fornecer 47 (1,1 g, 55%) como um óleo.

EXEMPLO 9*3,5-Di-O-benzoil-2-desoxi-2-flúor-2-C-metil-D-ribonolactona (49)*

A uma solução de 47 (430 mg, 1,16 mmol) em THF anidro (20 mL) e diisopropiletilamina (1 mL, 5,74 mmol) é adicionado DAST ou DEOXOFLUOR (0,48 mL, 3,66 mmol) a temperatura ambiente sob argônio. A mistura de reação é agitada a temperatura ambiente por 3 horas, então resfriada para 0°C, e cuidadosamente tratada com solução saturada

fria de NaHCO₃ (5 mL). A mistura de reação é dividida entre EtOAc (100 mL) e água (20 mL). A camada orgânica é seca sobre (Na₂SO₄) e concentrada a securo. O resíduo é purificado por cromatografia de coluna de gel de sílica com 3-6% EtOAc em hexanos para prover 49 (220 mg, 51%) como um sólido.

EXEMPLO 10*3,5-Di-O-benzoil-2-metil-D-ribono-lactona (48)*

A uma solução de 47 (160 mg, 0,432 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (5 mL) é adicionado DAST ou DEOXOFLUOR (0,15 mL, 1,14 mmol) a 0-5°C sob argônio. A mistura de reação é agitada a 0-5°C por 1 hora então a temperatura ambiente. Após 24 horas, a reação ainda não vai bem uma vez que não há produto polar secundário aparecendo nas TLCs. A mistura de reação é resfriada para 0°C, e cuidadosamente tratada com solução saturada fria de NaHCO₃. A camada orgânica é seca sobre Na₂SO₄ e concentrada a securo. O resíduo é verificado por NMR de próton. Isso mostra que o produto principal é 3,5-dibenzoil-2-metil-D-ribono-γ-lactona (48), que é idêntico à amostra autêntica. Os traços de 49 são detectados no espectro.

EXEMPLO 11*3,5-Di-O-metóximetil-2-C-metil-D-arabino-γ-lactona (50)*

A uma solução de 2-metilarabinolactona (46) (324 mg, 2 mmol) em CH₂(OMe)₂ (30 mL) e CH₂Cl₂ (30 mL) foi adicionado CF₃SO₃H (50 4), e a solução foi agitada a temperatura ambiente sob argônio por 14 horas. A reação foi saturada por adição de NH₄OH a 28% (0,1 mL), e a mistura foi seca por adição de Na₂SO₄. Após remoção do solvente por

evaporação, o resíduo foi purificado por cromatografia flash sobre gel de sílica eluindo com CH₂Cl₂/MeOH (95:5 para 9:1) para fornecer 450 mg (90%) do produto como um óleo amarelo pálido. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 6,10 (s, OH, D₂O trocável), 4,70 (q, 2H, CH₂), 4,62 (d, 2H, CH₂), 4,30 (m, 1H, H-4), 4,20 (d, 1H, H-3), 3,80-3,65 (m, 2H, H-5), 3,30, 3,28 (2s, 6H, 2 CH₃), 1,26 (s, 3H, CH₃).

EXEMPLO 12

3,5-Di-O-metóximetil-2-desóxi-2-flúor-2-C-metil-D-
10 ribono-γ-lactona (51)

A uma solução de 50 (100 mg, 0,4 mmol) em CH₂Cl₂ (3 mL) e piridina (0,5 mL) a -78°C é adicionado DAST ou DEOXOFLUOR (0,21 mL, 1,6 mmol), e a solução é agitada a -78°C por 15 minutos. Então a solução é deixada aquecer para
15 temperatura ambiente e agitada a temperatura ambiente por 2 horas. A reação é saturada por adição de NaHCO₃ aquoso, saturado (0,5 mL) e água gelada (0,5 mL), seguido por CH₂Cl₂ (20 mL) e NaHCO₃ aquoso, saturado (10 mL). A camada aquosa é extraída duas vezes com CH₂Cl₂, as camadas
20 orgânicas combinadas são lavadas com NaHCO₃, e secas sobre Na₂SO₄. A evaporação do solvente fornece 51 (88 mg, 87%) como um óleo amarelo-amarronzado. ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 4,74 (q, J = 6,9 e 18,1 Hz, 2H, CH₂), 4,63 (d, J = 0,77 Hz, 2H, CH₂), 4,54 (m, 1H, H-4), 4,18 (dd, J = 7,8 e 20,0 Hz, 1H, H-3), 3,86-3,71 (m, 2H, H-5), 3,34, 3,28 (2s, 6H, 2 CH₃),
25 1,59 (d, J = 24,26 Hz, 3H, CH₃).

EXEMPLO 13

4,5-O-Isopropilideno-3,4,5-trihidróxi-2-
metilvalerato de etila (54)

30 Ao zinco ativado (6,5 g, 0,10 mmol) são adicionados

cerca de 20 mL de uma solução contendo 39 (13,0 g, 0,1 mmol), 53 (13,0 mL, 0,10 mmol), THF (50 mL) e éter dietílico (50 mL). Após a adição, um cristal de I₂ é adicionado, pelo que, um exoterma é gerado, causando o refluxo da solução. A solução restante é adicionada sobre por cerca de 75 minutos de modo a manter um refluxo brando. A mistura é aquecida lentamente ao refluxo por mais 1 hora, após a adição final. A mistura é resfriada para temperatura ambiente, derramada em gelo (200 mL) e 1N HCl (200 mL) e deixada agitar até a maior parte do gelo ter se fundido (cerca de meia hora). A camada orgânica é separada e a camada aquosa é extraída com éter dietílico (2 x 75 mL). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com NaHCO₃ saturado (1 x 150 mL), salmoura (1 x 150 mL), secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas a secura no vácuo. A secagem adicional no vácuo fornece 54 como uma mistura de diastereômeros (15,1 g, 65,1%). Esse composto é empregado sem purificação adicional.

EXEMPLO 14

20 *4,5-O-Isopropilideno-3-oxo-2-metilvalerato de etila*
(55)

O composto 54 (9,85 g, 0,042 mol) é dissolvido em THF seco (50 mL). DMSO anidro (16,0 mL, 0,22 mol) é adicionado e a solução resultante é resfriada para entre -20°C e -15°C. Anidrido trifluoracético (9,8 mL, 0,69 mol) é adicionado, gota-a-gota, por 15 minutos e a solução é agitada entre -20°C e -15°C por 2 horas após o que NEt₃ anidro (24,0 mL, 0,17 mol) é adicionado por 20 minutos. A solução resultante é agitada a temperatura ambiente por 1 hora, diluída com éter dietílico (50 mL), e lavada com H₂O

(3 x 100 mL), seca (Na₂SO₄) e concentrada no vácuo no composto 55 como um óleo amarelo (8,1 g, 82,0%) que é usado sem purificação. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,24-1,38 (m, 26H), 3,81 (q, 1,3 H, J = 7,3 Hz), 3,89 (q, 1,0 H, J = 7,3 Hz), 3,99-4,04 (m, 3H), 4,10-4,20 (m, 7H), 4,21-4,29 (m, 3H), 4,51 (dd, 1,0H, J= 8,1, 6,2 Hz), 4,58 (dd, 1,3H, J = 7,7, 5,0 Hz).

EXEMPLO 15

4,5-O-Isopropilideno-2 flúor-3-ceto-2-metilvalerato de etila (56)

O composto 55 (7,36 g, 0,042 mol) é dissolvido em DMF anidro (5,0 mL) e tratado com uma pasta de Selectfluor (55,0 g, 0,155 mol) em DMF (45,0 mL). A mistura é colocada em um banho de óleo mantido a 45 - 50°C e a suspensão é mantida com agitação naquela temperatura por toda a noite sob uma atmosfera de argônio. A solução é concentrada para próximo da secura no vácuo, tratada com éter dietílico (-25 mL) e lavada com água (3 x 100 mL). A fase orgânica é seca (Na₂SO₄) e concentrada no vácuo no 56 como um óleo amarelo (5,65 g, 71,2%) que era aproximadamente uma mistura 1:1 de composto fluorado 2R:2S julgado por ¹⁹F NMR. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,20-1,46 (m, 16H), 1,70 (2d, 3H, J= 22,8 Hz), 4,05-4,10 (m, 2H,), 4,12-4,32 (m, 2H,), 4,90-97 (m, 1H). ¹⁹F NMR (CDCl₃, 376 MHz, C₆F₆ padrão externo): δ 4,30 (q), 4,01 (q).

EXEMPLO 16

3,5-O-dipivaloil-2-metil-D-arabino-γ-lactona (47B).

A uma solução de 42 (4 mmol, 897 mg) em EtOH (20 mL) foi adicionado HCl concentrado (2,0 mL), e a solução agitada a temperatura ambiente por 1 hora. A solução foi

concentrada a secura e o resíduo foi co-evaporado com THF (10 mL) e dissolvido em piridina (6 mL) e CH₂Cl₂ (14 mL). A solução foi resfriada em banho de gelo. A solução foi adicionado cloreto de pivaloila (8 mmol, 0,98 mL) e a
5 solução agitada a 0°C por 30 minutos. A solução foi adicionado mais cloreto de pivaloila (4 mmol, 0,49 mL) e a solução agitada a temperatura ambiente por 5 horas. A solução foi adicionada 4-dimetilaminopiridina (100 mg) e a solução foi agitada a temperatura ambiente por 20 horas.
10 H₂O (5 mL) foi adicionado e a mistura agitada a temperatura ambiente por 20 minutos. EtOAc (50 mL) foi adicionado. A mistura foi lavada com água, salmoura e seca (Na₂SO₄). Solvente foi removido e o resíduo foi recristalizado EtOAc-Hexanos para fornecer cristais finos (625 mg, 47%). ¹H-NMR (CDCl₃): δ 5,18 (d, J = 6,80Hz, 1H, H-3), 4,45, 4,22 (m, 2H, H-5), 4,41 (m, 1H, H-4), 3,32 (br s, 1H, OH, D₂O trocável), 1,43 (s, 1H, Me), 1,25, 1,22 [ss, 18H, C(Me)₃].

EXEMPLO 17

2-Desóxi-3,5-O-dipivaloil-2-flúor-2-C-metil-D-
20 ribono-γ-lactona (49B).

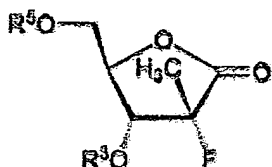
A uma solução de 47B (100 mg, 0,3 mmol) em THF (5 mL) foram adicionados EtNPr₂ (2 mmol, 0,35 mL) e Deoxo-Fluor (0,18 mL, 0,9 mmol), e a solução foi agitada a temperatura ambiente por 4 horas. A solução foi adicionado
25 mais Deoxo-Fluor (0,18 mL, 0,9 mmol) e a solução foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas, refluxada por 1 hora. EtOAc (50 mL) foi adicionado. A solução foi lavada com NaHCO₃ aquoso, salmoura e (Na₂SO₄) seco. Solvente foi removido e o resíduo foi purificado por coluna (10% EtOAc
30 em hexanos) para fornecer o produto como um sólido (65 mg,

65%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5,12 (m, 1H, H-3), 4,68 (m, 1H, H-4), 4,41, 4,18 (mm, 2H, H-5), 1,63 (d, $J = 23,2\text{Hz}$, 1H, Me), 1,25, 1,20 [ss, 18H, $\text{C}(\text{Me})_3$].

REIVINDICAÇÕES

1. 2-Desóxi-2-flúor-2-C-metil-D-ribono- γ -lactona protegida com 3,5-di-O caracterizada por ser da fórmula geral que se segue:

5



onde

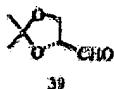
10 R^3 e R^5 podem ser independentemente H, CH_3 , ou acila;

alternativamente, $R^{3'}$ e $R^{5'}$ são ligados através de $-SiR_2-O-SiR_2-$ ou $-SiR_2-$, onde R é alquila inferior, tal como, CH_3 , etila, e n-Pr ou I-Pr.

15 2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 e R^5 são independentemente H, CH_3 , acetila, benzoila, pivaloila, 4-nitrobenzoila, 3-nitrobenzoila, 2-nitrobenzoila, 4-clorobenzoila, 3-clorobenzoila, 2-clorobenzoila, 4-
20 metilbenzoila, 3-metilbenzoila, 2-metilbenzoila, 4-fenilbenzoil, benzila, 4-metóxibenzila, tritila, trialquilssilila, t-butil-dialquilssilila, t-butildifenilssilila, TIPDS, THP, MOM, ou MEM.

25 3. Processo para preparação da lactona de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) reação de um composto da fórmula, 39,



30

com um alquil-2-bromopropionato, na presença do zinco ativado em um solvente apropriado;

(b) adição de um agente de oxidação para prover uma cetona;

5 (c) fluoração do produto da etapa (b) para produzir uma cetona fluorada;

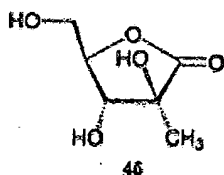
(d) redução da cetona fluorada da etapa (c);

(e) benzilação do produto da etapa (d) para render a lactona desejada.

10 4. Processo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o solvente da etapa (a) é selecionado do grupo consistindo em éter dietílico e tetrahydrofurano.

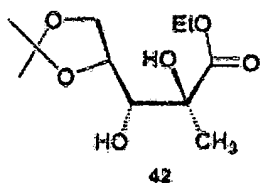
15 5. Processo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o agente de oxidação da etapa (b) é selecionado do grupo consistindo em: um dimetilssulfóxido ativado, um agente cromado, uma periodiona Dess-Martin, e perrutenato de tetrapropilamônio.

20 6. Processo para preparação de um intermediário de lactona, 46,



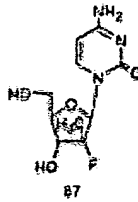
caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de:

25 tratamento do composto 42 com o ácido mineral concentrado:



30

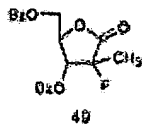
7. Processo para preparação de um nucleosídeo 2'-desóxi-2'-flúor-2'-C-metil-β-D-ribofuranosila que possui a seguinte fórmula:



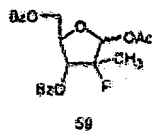
caracterizado pelo fato de que compreende as etapas que se seguem:

(a) redução da lactona da fórmula 49,

10



no açúcar correspondente com $\text{LiAl}(t\text{-OBu})_3\text{H}$, Red-Al, ou outros reagentes de idreto de alumínio, seguido por cetilação com um anidrido/piridina ou haleto de acila para prover o composto da fórmula 59;



20

(b) condensação do roduto da etapa (a), 59, com uma base sililada, para produzir uma mistura de nucleosídeos protegidos, 60 e 60-α:

25



(c) separação dos anômeros da etapa (b), 60 e 60-α,

e

(d) desproteção do nucleosídeo da etapa (c), 86,

30 para produzir o nucleosídeo desejado.

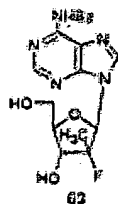
8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a base sililada da etapa (b) é N⁴-benzoilcitosina sililada.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a desproteção do nucleosídeo da etapa (b), 86, é realizada com um alcoolato de tal em álcool.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o alcoolato de metal no álcool é NaOMe/MeOH ou amônia metanólica.

11. Processo para preparação de um nucleosídeo 2'-desóxi-2'-flúor-2'-C-metil-β-D-ribofuranosila da fórmula 63:

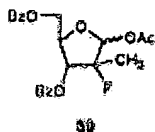
15



caracterizado pelo fato que compreende as etapas de:

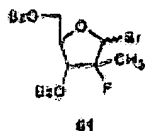
20

(a) conversão do composto da fórmula 59,



em um bromo açúcar da fórmula 61;

25



(b) condensando o produto da etapa (a), 61, com um sal de sódio de uma purina para fornecer o nucleosídeo de purina protegido correspondente da fórmula 62; e

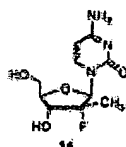
30



5 (c) saponificando o produto da etapa (b), 62 para produzir o nucleosídeo livre desejado, 63.

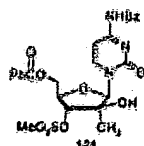
12. Processo para preparação de um nucleosídeo 2'-desóxi-2'-flúor-2'-C-metil-β-D-ribofuranosila da fórmula 14:

10

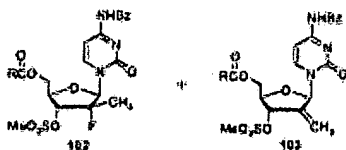


caracterizado pelo fato de que compreende as etapas que se seguem:

15 (a) tratamento de N⁴,5'-O-dibenzoil-3'-O-mesil-2'-dióxi-2'-C-metil-β-D-arabinofuranosilcitocina, 64,



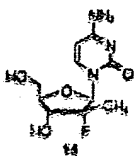
20 com DAST ou Deoxofluor para produzir o produto fluorado 66 e uma olefina, 66;



25 (b) desproteção do produto da etapa (a) para render o nucleosídeo desejado da fórmula 14.

13. Processo para preparação de um nucleosídeo 2'-desoxi-2'-flúor-2'-C-metil-β-D-ribofuranosila da fórmula 14,

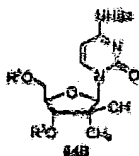
30



caracterizado pelo fato de que compreende as etapas

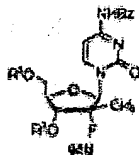
5 que se seguem:

(a) reação de um nucleosídeo intermediário da fórmula do composto 64B,



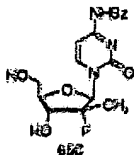
10

onde R³ e R⁵ são cada independentemente CH₂OMe, CH₂Ph, MOM, MEM, EOM, p-metóxibenzila, tritila, acila de C₁-C₆, aroila, pivaloila, sulfonato de alquila ou arila com DAST ou Deoxofluor para render o intermediário fluorado, 65B;



20

(b) remoção dos grupos de roteção O do produto da etapa (a), 65B, por tratamento com um trihaletto de boro para render o intermediário, 65C; e



25

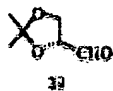
(c) saponificação do produto da etapa (b), 65C, para render o nucleosídeo desejado, 14.

14. Processo para preparação de uma lactona de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de

30 que compreende as etapas de:

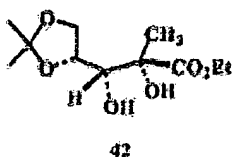
(a) reação de um composto da fórmula 39 com (1-alcóxicarboniletilideno)trifenilfosforano em condições de Wittig em um solvente apropriado;

5



(b) dihidroxilação assimétrica do produto da reação de Wittig 41 para prover um diol 42;

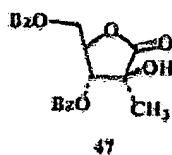
10



(c) tratamento do composto 42 com HCl concentrado em etanol;

(d) proteção O seletiva dos grupos OH primário e secundário rendendo derivado protegido com 3,5-di-O, 47;

15



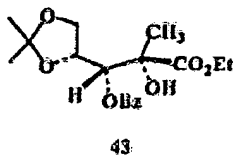
(e) fluoração composto 47 para prover a lactona 49 desejada.

20

15. Processo para preparação da lactona de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

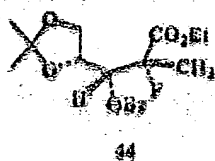
(a) proteção de O seletiva do grupo OH secundário, do composto 42, rendendo derivado protegido com mono-O, 43;

25

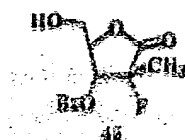


(b) fluoração do composto 43 provendo o produto fluorado 44;

30

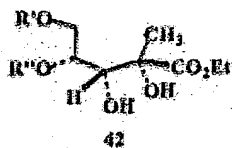


(c) lactonização de 44 com ácido fornece a γ
5 lactona 45;



(d) proteção de OH primário forneça lactona 49
10 desejada.

16. Éster do ácido 2,3-dihidróxi-pentanóico protegido com 2 alquil-4,5-di-O caracterizado pelo fato de ser da fórmula geral que se segue:

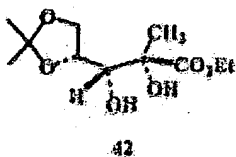


15

onde R', R'' é isopropilideno; R' e R'' podem ser independente H, ou acila, benzila, benzila substituída, trialquilssilila, t-butil-dialquilssilila, t-butildfenilssilila, TIPDS, THP, MOM ou MEM.
20

17. Éster, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que acila é acetila, benzoila, pivalolila, 2,3,4-nitro, cloro ou metil benzoila ou 4-fenilbenzoila.
25

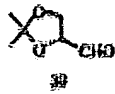
18. Processo para preparação do diol da fórmula,



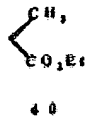
caracterizado pelo fato de que compreende as etapas

30 de:

(a) reação de um composto do composto 39 ou seu análogo,

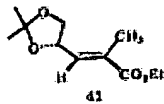


5 com o composto 40 ou seu análogo



em condições de Wittig em um solvente apropriado;

10 (b) dihidroxilação assimétrica do produto da reação de Wittig, 41,



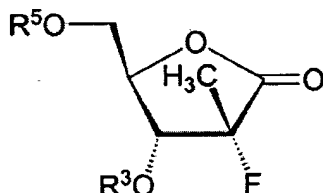
15 para prover a diol 42.

PREPARAÇÃO DE 2-DESÓXI-2-FLÚOR-D-RIBOFURANOSIL PIRIMIDINAS
SUBSTITUÍDAS COM ALQUILA E PURINAS E SEUS DERIVADOS

A presente invenção provê (i) um processo para
preparação de um derivado de 2-desóxi-2-flúor-2-metil-D-
5 ribonolactona, (ii) conversão da lactona nos nucleosídeos
com atividade anti-HCV potente e seus análogos e (iii)
método para preparar os nucleosídeos anti-HCV contendo os
nucleosídeos 2-desóxi-2-flúor-2-C-metil- β -D-ribofuranosila
a partir de um nucleosídeo pré-formado, preferivelmente
10 ocorrendo naturalmente.

REIVINDICAÇÕES

1. 3,5-Di-O-protégido-2-deoxi-2-fluoro-2-C-metil-D-ribono- γ -lactona caracterizada por ter a seguinte fórmula geral:



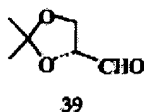
onde R3 e R5 podem ser independentemente H, CH3, ou acil;

10 alternativamente, R3' e R5' são - SiR2-O-SiR2- ou - SiR2 completamente ligados -, onde R é um alquil mais baixo tal como CH3, etil, e n-Fotorreceptor ou Eu-Fotorreceptor.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 15 caracterizado pelo fato de que R3 e R5 são cada um independentemente H, CH3, acetil, benzoyl, pivaloyl, 4-nitrobenzoyl, 3-nitrobenzoyl, 2-nitrobenzoyl, chlorobenzoyl 4-, 3-chlorobenzoyl, 2-chlorobenzoyl, 4-metilbenzoyl, metilbenzoyl 3-, 2-metilbenzoyl, 4-phenylbenzoyl, benzyl, 20 4-methoxybenzyl, trityl, trialquilsilyl, t-t-butyl-dialquilsilyl-dialquilsilyl, t-butyldiphenylsilyl, TIPDS, THP, MOM, ou MEM.

3. Processo para a preparação da lactona da 25 reivindicação 1, caracterizada por compreender as etapas de:

(a) reagir um composto da fórmula, 39,



30 com um alquil-2-bromopropionate na presença do zinco ativado em um solvente apropriado;

(b) adicionando um agente de oxidação para fornecer uma cetona;

(c) fluorinating o produto da etapa (b) para produzir uma cetona fluorinated;

5 (d) reduzindo a cetona fluorinated da etapa (c);

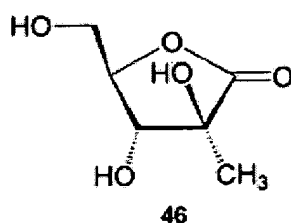
(e) benzylating o produto da etapa (d) para render o lactona desejado.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o solvente da etapa (a) é
10 selecionado do grupo que consiste no ether dietil e no tetrahydrofuran.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que o agente de oxidação da
15 etapa (b) é selecionado de consistir do grupo: um dimetilsulfoxide ativado, um agente do cromato, um periodione de Dess-Martin, e perruthenate do tetrapropylammonium.

6. Processo para a preparação de um intermediário do lactona, 46,

20

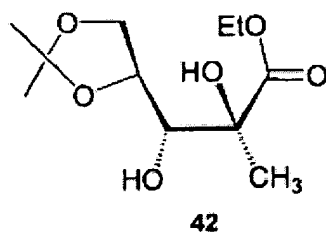


que compreendem a etapa de:

25

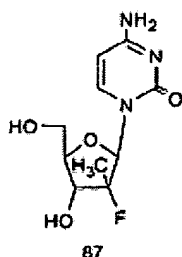
tratamento dos compostos 42 com ácido mineral concentrado

30



7. Processo de preparar um 2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metil- β -D-ribofuranosyl nucleotídeo da seguinte fórmula:

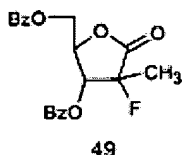
5



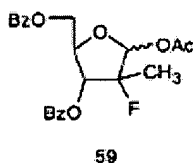
compreendem as seguintes etapas:

(a) reduzindo o lactona da fórmula 49,

10

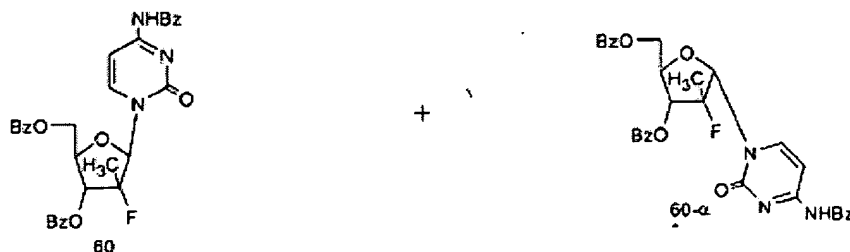


ao açúcar correspondente com $\text{LiAl}(\text{Y-OBu})_3\text{H}$, al vermelho, ou outros reagents de alumínio do hydride seguidos acetilating com um ácido anhydride/pyridine ou o halide do acil para render o composto da fórmula 59;



(b) condensação do produto da etapa (a), 59, com uma base silylated para produzir uma mistura de nucleosides protegidos, 60 e 60-alfa;

25



(c) separação dos anomers da etapa (b), os 60 e o 60-alfa; e

30

(d) o deprotection do nucleoside da etapa (c), 86,

para produzir o nucleoside desejado.

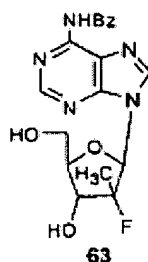
8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que a base silylated da etapa (b) é iV-benzoylcytosine-benzoylcytosine silylated.

5 9. Processo, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o deprotection do nucleoside de 0 etapas (b), 86, é deprotected com um alcoholate do metal no álcool.

10 10. Processo, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que o alcoholate do metal no álcool é NaOMe/MeOH ou amônia methanolic.

11. Processo para a preparação de um 2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metil-beta-D-ribofuranosyl nucleoside da fórmula 63

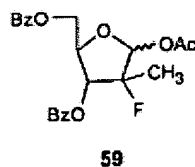
15



20

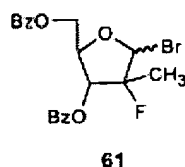
caracterizado por compreender as seguintes etapas:

(a) conversão de um composto da fórmula 59,



25

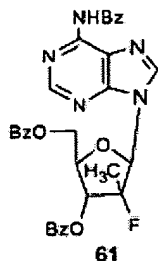
em um bromosugar da fórmula 61;



30

(b) que condensa o produto da etapa (a), 61, com um sal do sodium de um purine para dar o nucleoside protegido correspondente do purine da fórmula 62; e

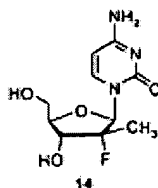
5



(c) saponification 61 do produto da etapa (b), 62, para produzir o nucleoside livre desejado, 63.

12. Processo para a preparação de um 2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metil-beta-D-ribofuranosyl nucleoside de fórmula 14

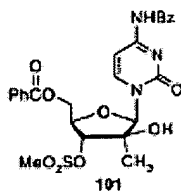
15



caracterizado por compreender as seguintes etapas:

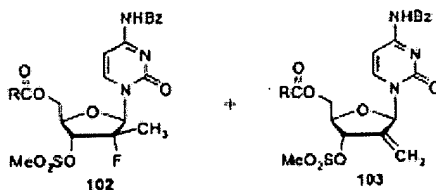
(a) tratamento de N4, 5'-O-dibenzoyl-3'-O-mesyl-2'-dioxy-2'-C-metil-beta-D-arabinofuranosylcytoccine, 64,

20



25

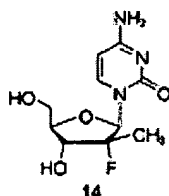
com o DAST ou o Deoxofluor para produzir o produto fluorinated 65, e um olefin, 66;



30

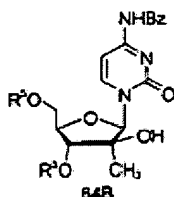
(b) deprotection do produto da etapa (a) para render o nucleoside desejado da fórmula 14.

13. Processo para a preparação de um 2'-deoxi-2'-fluoro-2'-C-metil-beta-D-ribofuranosyl nucleoside de da
5 fórmula 14,

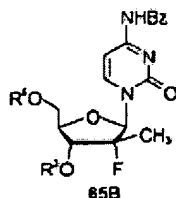


10 caracterizado por compreender as seguintes etapas:

(a) reagindo um intermediário do nucleoside da fórmula do composto 64B,

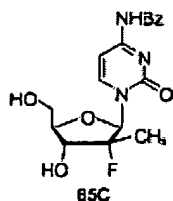


15 onde R3 e R5 são cada um independentemente CH2OMe, CH2Ph, MOM, MEM, EOM, p-methoxybenzyl, trityl, acil do sulfonate de Ci-C6, de aroyl, de pivaloyl, de alquil ou de arilo, com o DAST ou o Deoxofluor para render o intermediário fluorinated, 65B;



25 (b) remover os grupos O-protendendo do produto da etapa (a), 65B, pelo tratamento com um trihalide do boro para render o intermediário, 65C; e

30



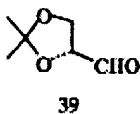
5

(c) saponification do produto da etapa (b), 65C, para render o nucleoside desejado, 14.

14. Processo para a preparação da lactona da reivindicação 1, caracterizado por compreender as etapas de:

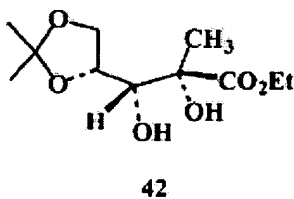
(a) reagindo um composto da fórmula 39 com (1 alkoxy-carbonyl-ethylidene)triphenylphosphorane sob condições de Wittig em um solvente apropriado;

15



(b) dihydroxylation 39 asymmetric do produto 41 da reação de Wittig para fornecer um diol 42;

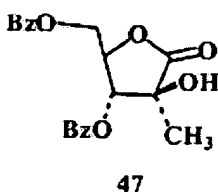
20



(c) tratamento dos 42 compostos com o HCl concentrado no ethanol;

25 (d) O-proteção seletiva dos grupos preliminares e secundários do OH que rendem o derivative di-O-protegido 3.5- 47;

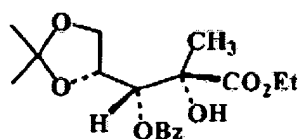
30



(e) o fluorination 47 do composto 47 fornece o lactona desejado 49.

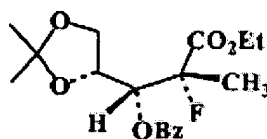
15. Processo para a preparação da lactona da reivindicação 1, caracterizado por compreender as etapas de:

(a) O-proteção seletiva do grupo secundário do OH do derivative mono-O-protégido rendimento 43 do composto 42;



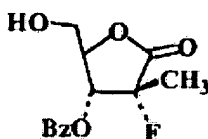
43

(b) o fluorination 43 do composto 43 fornece o produto fluorinated 44;



44

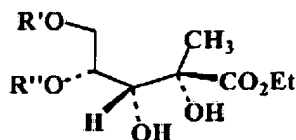
(c) o lactonization de 44 com ácido dá o lactona gamma 45;



45

(d) a proteção 45 do OH preliminar fornece o lactona desejado 49.

16. Éster de ácido 2-alkuil-4,5-di-O-protected-2,3-dihydroxy-pentanóico caracterizado por ter a seguinte fórmula geral:



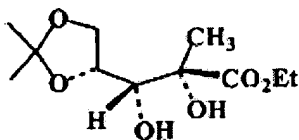
42

onde R', R'' é isopropylidene; R e R podem ser independentemente H, ou acil, benzyl, trialquilsilyl, t-butyl-dialquilsyl-dialquilsyl benzyl, substituídos, t-butyldiphenylsilyl, TIPDS, THP, MOM, ou MEM.

5 17. Éster, de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o acil é benzoyl do acetil, do benzoyl, do pivaloyl, do 2,3,4-nitro, o chloro ou o metil, ou 4-phenylbenzoyl.

18. Processo para a preparação do diol da fórmula,

10

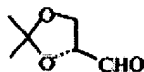


42

caracterizado por compreender as etapas de:

15

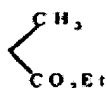
(a) reagir de um composto de 39 ou seus analogues



39

com o composto 40 ou seus análogos

20

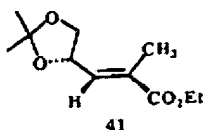


40

sob condições de Wittig em um solvente apropriado;

25

(b) dihydroxylation asymmetric do produto 41 da reação de Wittig



41

30

para fornecer um diol 42.

PREPARAÇÃO DE 2-DEOXY-2-FLUORO-D-RIBOFURANOSIL PIRIMIDINAS
E PURINAS ALQUIL SUBSTITUÍDAS E SEUS DERIVADOS

A invenção atual fornece (i) um processo preparando um derivado 2-deoxi-2-fluoro-2-metil-D-
5 ribonolactona, (ii) conversão do lactona aos nucleosídeos com a atividade potent de anti-HCV, e os seus analogues, e (iii) um método para preparar os nucleosídeos de anti-HCV que contêm os nucleosídeos 2-deoxi-2-fluoro-2-C-metil-ss-D-
10 ribofuranosyl de um pré-formado, preferivelmente natural, nucleosídeo.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

RELATÓRIO DE EXAME TÉCNICO

N.º do Pedido: PI0312286-7 **N.º de Depósito PCT:** IB03/003246
Data de Depósito: 27/06/2003
Prioridade Unionista: US 60/392,350 (28/06/2002); US 60/392,351 (28/06/2002); US 60/466,194 (28/04/2003); US 60/470,949 (14/05/2003)
Depositante: Universita Degli Studi Di Cagliari (IT) , Centre National de La Recherche Scientifique (C.N.R.S) (FR) , Idenix Pharmaceuticals, Inc. (US) , LUniversité Montpellier II (FR)
Inventor: Jean-Pierre Sommadossi, Paolo LaColla, Richard Storer, Gilles Gosselin
Título: "Pró-medicamentos de 2 e 3 - nucleosídeo modificado para tratamento de infecções por flaviviridae "

PARECER

DESCRIÇÃO DA MATÉRIA

O pedido de invenção n.º PI0312286-7 refere-se a um pró-medicamento 2' e/ou 3' de nucleosídeo de pirimidina 1', 2', 3' ou 4'-ramificado, 6-modificado ou 8-modificado, nucleosídeo de purina 1', 2', 3' ou 4'-ramificado para o tratamento de uma infecção por *Flaviviridae*, tal como uma infecção por vírus da hepatite C (HCV).

HISTÓRICO

Por meio do Ofício n.º 882/2016/SCTIE/MS, foi solicitado o exame prioritário do pedido PI0111127-2 pelo Ministério da Saúde, em virtude do artigo 1.º, parágrafo 1.º, da Resolução INPI n.º 80 de 19 de março de 2013. A solicitação de exame prioritário (despacho 15.24), foi notificada na RPI n.º 2371 de 14/06/2016, tendo sido concedida, através do despacho 15.24.2, conforme notificado na RPI n.º 2377 de 26/07/2016.

O PI0312286-7 foi encaminhado à ANVISA, tendo em vista a Portaria Interministerial n.º 1065, de 24/05/2012, que altera o fluxo de análise para pedidos de patentes de produtos e processos farmacêuticos (despacho 7.4, RPI n.º 2301, de 10/02/2015).

A ANVISA não anuiu o pedido (parecer técnico n.º 796/16/COOPI/GGMED/ANVISA, de 22/12/2016), uma vez que considerou que o pedido não atendia ao disposto nos artigos 24 e 25 da Lei de Propriedade Industrial n.º 9.279 de 14/05/1996 (LPI). Porém, considerando a entrada em vigor da Portaria Conjunta n.º 01/2017 ANVISA/INPI e que não foi encontrada objeção quanto ao risco sanitário do objeto do presente pedido de patente, o pedido foi devolvido ao INPI e foi

publicada a notificação de não anuência relacionada com o artigo 229-C da LPI, despacho 7.5, na RPI n.º 2451, de 26/12/2017.

O primeiro exame técnico de 12/01/2018 foi notificado na RPI n.º 2457 de 06/02/2018, onde alegou-se que o RD do presente pedido não descrevia clara e suficientemente os nucleosídeos pleiteados, contrariando, desta forma, o artigo 24 da LPI. Por conseguinte, estes compostos não poderiam ser reivindicados por falta de fundamentação no RD (artigo 25 da LPI). Ainda, considerou-se que o QR continha termos amplos e imprecisos e, desta forma, não atendia ao artigo 25 da LPI e à Instrução Normativa n.º 30/2013 de 04/12/2013 (IN 30/2013). Com relação à atividade inventiva, considerou-se que a matéria pleiteada no presente pedido não apresentava atividade inventiva frente ao descrito nos documentos **D1** e **D2**.

Através da petição eletrônica n.º 870180037310 de 07/05/2018, a Requerente manifestou-se apresentando argumentos com relação à presença de atividade inventiva da matéria pleiteada frente ao estado da técnica encontrado, um novo quadro reivindicatório (QR), contendo 7 reivindicações e novas vias da página 1 do relatório descritivo (RD) e resumo.

Quadro 1 – Páginas do pedido examinadas			
Elemento	Páginas	n.º da Petição	Data
Relatório Descritivo	1-233	870180037310	07/05/2018
Quadro Reivindicatório	1-5	870180037310	07/05/2018
Desenhos	1 a 4	020050013648	28/02/2005
Resumo	1	870180037310	07/05/2018

Quadro 2 – Considerações referentes aos Artigos 10, 18, 22 e 32 da LPI		
Artigos da LPI	Sim	Não
A matéria enquadra-se no art. 10 da LPI (não se considera invenção)		x
A matéria enquadra-se no art. 18 da LPI (não é patenteável)		x
O pedido apresenta Unidade de Invenção (art. 22 da LPI)	x	
O pedido está de acordo com disposto no art. 32 da LPI	x	

Comentários/Justificativas

Em sua manifestação, a Requerente apresentou um novo QR, onde a reivindicação 1 foi emendada de forma a restringir o substituinte X a oxigênio. Ainda, foram eliminadas as antigas reivindicações 2, 6 e 7. Uma vez que as emendas realizadas restringem o escopo de proteção da matéria pleiteada, considera-se que o quadro reivindicatório apresentado atende ao disposto no artigo 32 da LPI.

Quadro 3 – Considerações referentes aos Artigos 24 e 25 da LPI		
Artigos da LPI	Sim	Não
O relatório descritivo está de acordo com disposto no art. 24 da LPI		x
O quadro reivindicatório está de acordo com disposto no art. 25 da LPI		x

Comentários/Justificativas**ALEGAÇÕES DA REQUERENTE**

Com relação à alegação de falta de suficiência descritiva dos compostos pleiteados, a Requerente alega que o RD permite que técnico no assunto sintetize um nucleosídeo 2'-Me“para cima”-2'-F-“para baixo” sem experimentação excessiva e que as reivindicações como ora emendadas estão fundamentadas na descrição estrutural no RD e pelos esquemas sintéticos que descrevem a síntese de ribonucleosídeos 2-substituídos. Mais especificamente, com relação aos métodos sintéticos para converter o grupo hidroxila de um nucleosídeo em átomo de flúor, a Requerente alega que estes métodos eram bem conhecidos na data do presente pedido, como, por exemplo, no **DOC.1** anexado pela Requerente. Segundo a Requerente, um técnico no assunto poderia modificar o processo do Esquema 3 na página 187 do RD para introduzir o grupo 2'-flúor, de acordo com o método descrito no **DOC. 1**.

A Requerente ressalta que um técnico no assunto, partindo do padrão de substituição dos compostos reivindicados na posição 2' do anel de açúcar do nucleosídeo, foi de fato proporcionado com o material de partida na forma dos bens caracterizados nucleosídeos 2'-Me-2'-OH, os quais poderiam ser facilmente convertidos nos nucleosídeos 2'-Me-para cima, 2'-F-para baixo reivindicados utilizando uma simples reação de fluoração de uma etapa, a qual era de conhecimento geral e comum na época. Ainda com relação à etapa de fluoração, a Requerente apresenta os **DOC.2-7**, de modo a demonstrar que os reagentes úteis para a introdução de um átomo de flúor na posição 2' de um nucleosídeo eram bem conhecidos e previsíveis para o técnico no assunto. Mais especificamente, a Requerente ressalta que todos os livros-texto e referências mencionadas confirmam que o DAST era de conhecimento geral e comum da técnica e, sendo assim, este teria sido a primeira escolha para realizar a conversão estereosseletiva de álcoois terciários para os respectivos compostos de flúor, ou seja, para a substituição de 2'-OH por 2'F.

A Requerente alega ainda que proporciona evidência adicional para a concretização das reivindicações, uma vez que já eram descritos métodos eficazes de conversão do grupo 2'-hidroxila de um nucleosídeo para um átomo de 2'-flúor, como no **DOC.8**, apenso pela Requerente.

ANÁLISE DAS ALEGAÇÕES DA REQUERENTE

Analisando-se a argumentação da Requerente, ainda que tenham sido apresentados documentos que demonstrem que a etapa de fluoração era uma etapa bem conhecida por um técnico no assunto, mantém-se o entendimento que o RD do presente pedido não descreve, de forma clara e suficiente, a obtenção dos nucleosídeos de fórmula (IX) pleiteados. Ainda que o estado da técnica descreva a etapa de fluoração em sínteses diversas ou ainda o agente preferido para esta etapa, é fato que o RD do presente pedido não contém as condições suficientes para garantir a concretização dos nucleosídeos pleiteados.

Ressalta-se a ausência de exemplos no RD que demonstrem a obtenção de compostos de fórmula (IX) e que não há nenhum esquema de reação no RD do presente pedido que evidencie como obter estes compostos, tampouco um material de partida ou outras condições reacionais. A insuficiência descritiva impossibilita que um técnico no assunto obtenha os compostos pleiteados nas reivindicações 1-4 dada a indefinição dos parâmetros essenciais à obtenção dos ditos compostos.

Sendo assim, considera-se que o RD do presente pedido não fornece informações suficientes para que um técnico no assunto possa obter os nucleosídeos pleiteados, contrariando, desta forma, o artigo 24 da LPI. Portanto, esses nucleosídeos não poderão ser reivindicados, já que as reivindicações devem ser fundamentadas no relatório descritivo e devem definir de forma clara e precisa a matéria objeto da proteção (artigo 25 da LPI).

Quadro 4 – Documentos citados no parecer		
Código	Documento	Data de publicação
D1	WO 01/90121	29/12/2001
D2	WO 99/43691	02/09/1999

Quadro 5 – Análise dos Requisitos de Patenteabilidade (Arts. 8.º, 11, 13 e 15 da LPI)		
Requisito de Patenteabilidade	Cumprimento	Reivindicações
Aplicação Industrial	Sim	-
	Não	-
Novidade	Sim	-
	Não	-
Atividade Inventiva	Sim	-
	Não	-

Comentários/Justificativas

ALEGAÇÕES DA REQUERENTE

Com relação à objeção de falta de atividade inventiva frente aos documentos **D1** e **D2**, a Requerente alega que os nucleosídeos 2'-Me-"para cima"-2'-F-"para baixo" não são

especificamente citados em **D1**, tampouco sugeridos em **D2**. A Requerente destaca que não haveria qualquer expectativa diante destes documentos, sozinhos ou em combinação, de que os compostos pleiteados seriam bem-sucedidos como um medicamento para o tratamento de uma infecção pelo vírus da hepatite C.

A Requerente reforça este entendimento apresentando o **DOC.5**, o qual ensina que a introdução de um átomo de flúor alterou a atividade antiviral de alguns compostos (ausência de atividade).

A Requerente apresenta ainda dados de atividade antiviral, de acordo com o protocolo descrito no documento apenso **DOC.9**, onde verifica-se que os ribonucleosídeos pleiteados possuem uma elevada atividade anti-HCV (manifestação da Requerente, tabelas da página 10).

A Requerente alega ainda que o efeito anti-HCV dos compostos pleiteados poderia ser inferido ou estaria implícito a partir dos ensinamentos do presente pedido e no WO 2004/002999, o qual fornece valores EC50 de certos compostos pleiteados. A Requerente destaca que estes mesmos dados foram fornecidos em Furman (apenso como **DOC.10**), onde foi adicionalmente afirmado que a classe dos 2'-F-2'-C-metil é única entre os nucleosídeos identificados como inibidores de HCV e que a combinação de 2'-β-C-metil e um substituinte 2-α-F tem um profundo impacto no perfil de potência e segurança desta classe nucleosídeo.

A Requerente destaca os dados apresentados no **DOC.8**, os quais demonstram uma maior seletividade e atividade do composto 2'-metil-para cima-2' flúor para baixo, em relação ao HCV.

Por fim, a Requerente alega que com base nos dados descritos na tabela 2 de **DOC.10** e nos ensinamentos de **DOC.5**, um técnico no assunto seria desencorajado a combinar os ensinamentos de **D1** e **D2** para chegar aos compostos das atuais reivindicações e usá-las como medicamento para infecções por vírus de HCV.

ANÁLISE DAS ALEGAÇÕES DA REQUERENTE

Ainda que a Requerente tenha destacado em sua manifestação o efeito inesperado dos compostos pleiteados, entende-se que estes não estão descritos de forma clara e suficiente no RD do presente pedido. Portanto, ainda que fosse possível reconhecer atividade inventiva nos compostos pleiteados frente ao estado da técnica encontrado, mantém-se o entendimento de que um técnico no assunto não seria capaz de obter os compostos pleiteados, de acordo com os dados do RD do presente pedido.

Assim, mantém-se a objeção principal de falta de suficiência descritiva da matéria pleiteada no presente pedido (artigo 24 da LPI). Ademais, os compostos, usos e composições farmacêuticas pleiteadas não poderão ser reivindicados, já que as reivindicações devem ser fundamentadas no relatório descritivo e devem definir de forma clara e precisa a matéria objeto da proteção (artigo 25 da LPI).

CONCLUSÃO

Face ao exposto no parecer técnico anterior e dada a ausência de argumentos técnicos pertinentes, conclui-se que as alegações apresentadas pela Requerente em sua manifestação não forneceram subsídios para reversão do resultado exposto quando da análise do pedido ora em tela.

Assim sendo, de acordo com o artigo 37, indefiro o presente pedido, uma vez que este não apresenta suficiência descritiva (artigo 24 da LPI) e as reivindicações não estão fundamentadas no relatório descritivo (artigo 25 da LPI).

De acordo com o artigo 212 da LPI, o depositante tem prazo de 60 (sessenta) dias, a partir da data de publicação na RPI, para interposição de recurso.

Rio de Janeiro, 21 de maio de 2018.

Publique-se o indeferimento (9.2).

Renata Fittipaldi Pessôa
Pesquisador/ Mat. Nº 1482105
DIRPA / CGPAT I/DIFAR-II
Deleg. Comp. - Port. INPI/DIRPA Nº 002/11

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 November 2001 (29.11.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/90121 A2

- (51) International Patent Classification⁷: C07H (74) Agent: KNOWLES, Sherry, M.; King & Spalding, 191 Peachtree Steet, Atlanta, GA 30303-1763 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/16671
- (22) International Filing Date: 23 May 2001 (23.05.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/206,585 23 May 2000 (23.05.2000) US
- (71) Applicants (for all designated States except US):
NOVIRIO PHARMACEUTICALS LIMITED [—/—]; Walker Secretaries, Walker House, Grand Cayman (KY).
UNIVERSITA DEGLI STUDI DI CAGLIARI [IT/IT]; Dip. Biologia Sperimentale, Sezione di Microbiologia, Cittadella Universitaria SS 554, Km. 4.500, I-09042 Monserrato (IT).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): SOMMADOSSI, Jean-Pierre [FR/US]; 5075 Greystone Way, Birmingham, AL 35242 (US). LACOLLA, Paulo [IT/IT]; 5 Strada no. 11, Poggio dei Pini, I-09012 Capoterra (IT).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*



WO 01/90121 A2

(54) Title: METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING HEPATITIS C VIRUS

(57) Abstract: A method and composition for treating a host infected with hepatitis C comprising administering an effective hepatitis C treatment amount of a described 1', 2' or 3'-modified nucleoside or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided.

METHODS AND COMPOSITIONS FOR TREATING HEPATITIS C VIRUS

FIELD OF THE INVENTION

This invention is in the area of pharmaceutical chemistry, and is in particular, is a compound, method and composition for the treatment of hepatitis C virus. This application
5 claims priority to U.S. provisional application no. 60/206,585, filed on May 23, 2000.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The hepatitis C virus (HCV) is the leading cause of chronic liver disease worldwide. (Boyer, N. *et al. J. Hepatol.* 32:98-112, 2000). HCV causes a slow growing viral infection and is the major cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma (Di Besceglie, A. M. and
10 Bacon, B. R., *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999); Boyer, N. *et al. J. Hepatol.* 32:98-112, 2000). An estimated 170 million persons are infected with HCV worldwide. (Boyer, N. *et al. J. Hepatol.* 32:98-112, 2000). Cirrhosis caused by chronic hepatitis C infection accounts for 8,000-12,000 deaths per year in the United States, and HCV infection is the leading indication for liver transplant.

15 HCV is known to cause at least 80% of posttransfusion hepatitis and a substantial proportion of sporadic acute hepatitis. Preliminary evidence also implicates HCV in many cases of "idiopathic" chronic hepatitis, "cryptogenic" cirrhosis, and probably hepatocellular carcinoma unrelated to other hepatitis viruses, such as Hepatitis B Virus (HBV). A small proportion of healthy persons appear to be chronic HCV carriers, varying with geography
20 and other epidemiological factors. The numbers may substantially exceed those for HBV, though information is still preliminary; how many of these persons have subclinical chronic liver disease is unclear. (The Merck Manual, ch. 69, p. 901, 16th ed., (1992)).

HCV has been classified as a member of the virus family Flaviviridae that includes the *genera* flaviviruses, pestiviruses, and hapseiviruses which includes hepatitis C viruses
25 (Rice, C. M., Flaviviridae: The viruses and their replication. *In: Fields Virology*, Editors: Fields, B. N., Knipe, D. M., and Howley, P. M., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA, Chapter 30, 931-959, 1996). HCV is an enveloped virus containing a positive-sense single-stranded RNA genome of approximately 9.4kb. The viral genome consists of a 5' untranslated region (UTR), a long open reading frame encoding a polyprotein precursor of

approximately 3011 amino acids, and a short 3' UTR. The 5' UTR is the most highly conserved part of the HCV genome and is important for the initiation and control of polyprotein translation. Translation of the HCV genome is initiated by a cap-independent mechanism known as internal ribosome entry. This mechanism involves the binding of ribosomes to an RNA sequence known as the internal ribosome entry site (IRES). An RNA pseudoknot structure has recently been determined to be an essential structural element of the HCV IRES. Viral structural proteins include a nucleocapsid core protein (C) and two envelope glycoproteins, E1 and E2. HCV also encodes two proteinases, a zinc-dependent metalloproteinase encoded by the NS2-NS3 region and a serine proteinase encoded in the NS3 region. These proteinases are required for cleavage of specific regions of the precursor polyprotein into mature peptides. The carboxyl half of nonstructural protein 5, NS5B, contains the RNA-dependent RNA polymerase. The function of the remaining nonstructural proteins, NS4A and NS4B, and that of NS5A (the amino-terminal half of nonstructural protein 5) remain unknown.

A significant focus of current antiviral research is directed toward the development of improved methods of treatment of chronic HCV infections in humans (Di Besceglie, A. M. and Bacon, B. R., *Scientific American*, Oct.: 80-85, (1999)). Currently, there are two primary antiviral compounds, Ribavirin and interferon-alpha, which are used for the treatment of chronic HCV infections in humans.

Treatment of HCV Infection with Ribivarin

Ribavirin (1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide) is a synthetic, non-interferon-inducing, broad spectrum antiviral nucleoside analog sold under the trade name, Virazole (The Merck Index, 11th edition, Editor: Budavari, S., Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, p1304, 1989). United States Patent No. 3,798,209 and RE29,835 disclose and claim Ribavirin. Ribavirin is structurally similar to guanosine, and has in vitro activity against several DNA and RNA viruses including *Flaviviridae* (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118:S104-S114, 2000).

Ribavirin reduces serum amino transferase levels to normal in 40% of patients, but it does not lower serum levels of HCV-RNA (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118:S104-S114, 2000). Thus, Ribavirin alone is not effective in reducing viral RNA levels. Additionally, Ribavirin has significant toxicity and is known to induce anemia.

Treatment of HCV Infection with Interferon

Interferons (IFNs) are compounds that have been commercially available for the treatment of chronic hepatitis for nearly a decade. IFNs are glycoproteins produced by immune cells in response to viral infection. IFNs inhibit viral replication of many viruses, including HCV, and when used as the sole treatment for hepatitis C infection, IFN suppresses serum HCV-RNA to undetectable levels. Additionally, IFN normalizes serum amino transferase levels. Unfortunately, the effects of IFN are temporary and a sustained response occurs in only 8%-9% of patients chronically infected with HCV (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118:S104-S114, 2000).

A number of patents disclose HCV treatments using interferon-based therapies. For example, U.S. Patent No. 5,980,884 to Blatt *et al.* discloses methods for retreatment of patients afflicted with HCV using consensus interferon. U.S. Patent No. 5,942,223 to Bazer *et al.* discloses an anti-HCV therapy using ovine or bovine interferon-tau. U.S. Patent No. 5,928,636 to Alber *et al.* discloses the combination therapy of interleukin-12 and interferon alpha for the treatment of infectious diseases including HCV. U.S. Patent No. 5,908,621 to Glue *et al.* discloses the use of polyethylene glycol modified interferon for the treatment of HCV. U.S. Patent No. 5,849,696 to Chretien *et al.* discloses the use of thymosins, alone or in combination with interferon, for treating HCV. U.S. Patent No. 5,830,455 to Valtuena *et al.* discloses a combination HCV therapy employing interferon and a free radical scavenger. U.S. Patent No. 5,738,845 to Imakawa discloses the use of human interferon tau proteins for treating HCV. Other interferon-based treatments for HCV are disclosed in U.S. Patent No. 5,676,942 to Testa *et al.*, U.S. Patent No. 5,372,808 to Blatt *et al.*, and U.S. Patent No. 5,849,696.

Combination of Interferon and Ribavirin

The combination of IFN and Ribavirin for the treatment of HCV infection has been reported to be effective in the treatment of IFN naïve patients (Battaglia, A.M. *et al.*, *Ann. Pharmacother.* 34:487-494, 2000). Results are promising for this combination treatment both before hepatitis develops or when histological disease is present (Berenguer, M. *et al.* *Antivir. Ther.* 3(Suppl. 3):125-136, 1998). Side effects of combination therapy include

hemolysis, flu-like symptoms, anemia, and fatigue. (Gary L. Davis. *Gastroenterology* 118:S104-S114, 2000).

Additional References Disclosing Methods to Treat HCV Infections

5 A number of HCV treatments are reviewed by Bymock *et al.* in *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 11:2; 79-95 (2000).

10 Several substrate-based NS3 protease inhibitors have been identified in the literature, in which the scissile amide bond of a cleaved substrate is replaced by an electrophile, which interacts with the catalytic serine. Attwood *et al.* (1998) *Antiviral peptide derivatives*, 98/22496; Attwood *et al.* (1999), *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 10:259-273; Attwood *et al.* (1999) *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, German Patent Publication DE 19914474; Tung *et al.* (1998) *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*, WO 98/17679. The reported inhibitors terminate in an electrophile such as a boronic acid or phosphonate. Llinas-Brunet *et al.* (1999) *Hepatitis C inhibitor peptide analogues*, WO 15 99/07734. Two classes of electrophile-based inhibitors have been described, alphaketoamides and hydrazinoureas.

20 The literature has also described a number of non-substrate-based inhibitors. For example, evaluation of the inhibitory effects of 2,4,6-trihydroxy-3-nitro-benzamide derivatives against HCV protease and other serine proteases has been reported. Sudo, K. *et al.*, (1997) *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 238:643-647; Sudo, K. *et al.* (1998) *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 9:186. Using a reverse-phase HPLC assay, the two most potent compounds identified were RD3-4082 and RD3-4078, the former substituted on the amide with a 14 carbon chain and the latter processing a *para*-phenoxyphenyl group.

25 Thiazolidine derivatives have been identified as micromolar inhibitors, using a reverse-phase HPLC assay with an NS3/4A fusion protein and NS5A/5B substrate. Sudo, K. *et al.* (1996) *Antiviral Research* 32:9-18. Compound RD-1-6250, possessing a fused cinnamoyl moiety substituted with a long alkyl chain, was the most potent against the isolated enzyme. Two other active examples were RD4 6205 and RD4 6193.

Other literature reports screening of a relatively small library using an ELISA assay and the identification of three compounds as potent inhibitors, a thiazolidine and two benzanilides. Kakiuchi N. *et al.* *J. EBS Letters* 421:217-220; Takeshita N. *et al.*, *Analytical Biochemistry* 247:242-246, 1997. Several U.S. patents disclose protease inhibitors for the treatment of HCV. For example, U.S. Patent No. 6,004,933 to Spruce *et al.* discloses a class of cysteine protease inhibitors for inhibiting HCV endopeptidase 2. U.S. Patent No. 5,990,276 to Zhang *et al.* discloses synthetic inhibitors of hepatitis C virus NS3 protease. The inhibitor is a subsequence of a substrate of the NS3 protease or a substrate of the NS4A cofactor. The use of restriction enzymes to treat HCV is disclosed in U.S. Patent No. 5,538,865 to Reyes *et al.*

Isolated from the fermentation culture broth of *Streptomyces* sp., Sch 68631, a phenanthrenequinone, possessed micromolar activity against HCV protease in a SDS-PAGE and autoradiography assay. Chu M. *et al.*, *Tetrahedron Letters* 37:7229-7232, 1996. In another example by the same authors, Sch 351633, isolated from the fungus *Penicillium griscofuluum*, demonstrated micromolar activity in a scintillation proximity assay. Chu M. *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9:1949-1952. Nanomolar potency against the HCV NS3 protease enzyme has been achieved by the design of selective inhibitors based on the macromolecule eglin c. Eglin c, isolated from leech, is a potent inhibitor of several serine proteases such as *S. griseus* proteases A and B, α -chymotrypsin, chymase and subtilisin. Qasim M.A. *et al.*, *Biochemistry* 36:1598-1607, 1997.

HCV helicase inhibitors have also been reported. U.S. Patent No. 5,633,358 to Diana G.D. *et al.*; PCT Publication No. WO 97/36554 of Diana G.D. *et al.*. There are a few reports of HCV polymerase inhibitors: some nucleotide analogues, gliotoxin and the natural product cerulenin. Ferrari R. *et al.*, *Journal of Virology* 73:1649-1654, 1999; Lohmann V. *et al.*, *Virology* 249:108-118, 1998.

Antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides complementary to sequence stretches in the 5' non-coding region of the HCV, are reported as efficient inhibitors of HCV gene expression in *in vitro* translation and HcpG2 HCV-luciferase cell culture systems. Alt M. *et al.*, *Hepatology* 22:707-717, 1995. Recent work has demonstrated that nucleotides 326-348 comprising the 3' end of the NCR and nucleotides 371-388 located in the core coding region of the HCV RNA are effective targets for antisense-mediated inhibition of viral translation. Alt M. *et al.*, *Archives of Virology* 142:589-599, 1997. U.S.

Patent No. 6,001,990 to Wands *et al.* discloses oligonucleotides for inhibiting the replication of HCV. PCT Publication No. WO 99/29350 discloses compositions and methods of treatment for hepatitis C infection comprising the administration of antisense oligonucleotides that are complementary and hybridizable to HCV-RNA. U.S. Patent No. 5,922,857 to Han *et al.* disclose nucleic acids corresponding to the sequence of the pestivirus homology box IV area for controlling the translation of HCV. Antisense oligonucleotides as therapeutic agents have been recently reviewed (Galderisi U. *et al.*, *Journal of Cellular Physiology* 181:251-257, 1999).

Other compounds have been reported as inhibitors of IRES-dependent translation in HCV. Japanese Patent Publication JP-08268890 of Ikeda N *et al.*; Japanese Patent Publication JP-10101591 of Kai, Y. *et al.* Nuclease-resistant ribozymes have been targeted at the IRES and recently reported as inhibitors in an HCV-poliovirus chimera plaque assay. Maccjak D.J. *et al.*, *Hepatology* 30 abstract 995, 1999. The use of ribozymes to treat HCV is also disclosed in U.S. Patent No. 6,043,077 to Barber *et al.*, and U.S. Patent Nos. 5,869,253 and 5,610,054 to Draper *et al.*

Other patents disclose the use of immune system potentiating compounds for the treatment of HCV. For example, U.S. Patent No. 6,001,799 to Chretien *et al.* discloses a method of treating hepatitis C in non-responders to interferon treatment by administering an immune system potentiating dose of thymosin or a thymosin fragment. U.S. Patent Nos. 5,972,347 to Eder *et al.* and 5,969,109 to Bona *et al.* disclose antibody-based treatments for treating HCV.

U.S. Patent No. 6,034,134 to Gold *et al.* discloses certain NMDA receptor agonists having immunodulatory, antimalarial, anti-Borna virus and anti-Hepatitis C activities. The disclosed NMDA receptor agonists belong to a family of 1-amino-alkylcyclohexanes. U.S. Patent No. 6,030,960 to Morris-Natschke *et al.* discloses the use of certain alkyl lipids to inhibit the production of hepatitis-induced antigens, including those produced by the HCV virus. U.S. Patent No. 5,922,757 to Chojkier *et al.* discloses the use of vitamin E and other antioxidants to treat hepatic disorders including HCV. U.S. Patent No. 5,858,389 to Elsherbi *et al.* discloses the use of squalene for treating hepatitis C. U.S. Patent No. 5,849,800 to Smith *et al.* discloses the use of amantadine for treatment of Hepatitis C. U.S. Patent No. 5,846,964 to Ozeki *et al.* discloses the use of bile acids for treating HCV. U.S.

Patent No. 5,491,135 to Blough *et al.* discloses the use of N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid to treat flaviviruses such as HCV.

Other compounds proposed for treating HCV include plant extracts (U.S. Patent No. 5,837,257 to Tsai *et al.*, U.S. Patent No. 5,725,859 to Omer *et al.*, and U.S. Patent No. 6,056,961), piperidenes (U.S. Patent No. 5,830,905 to Diana *et al.*), benzenedicarboxamides (U.S. Patent No. 5,633,388 to Diana *et al.*), polyadenylic acid derivatives (U.S. Patent No. 5,496,546 to Wang *et al.*), 2',3'-dideoxyinosine (U.S. Patent No. 5,026,687 to Yarchoan *et al.*), benzimidazoles (U.S. Patent No. 5,891,874 to Colacino *et al.*).

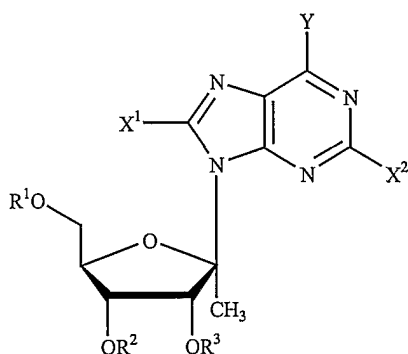
In light of the fact that the hepatitis C virus has reached epidemic levels worldwide, and has tragic effects on the infected patient, there remains a strong need to provide new effective pharmaceutical agents to treat hepatitis C that has low toxicity to the host.

Therefore, it is an object of the present invention to provide a compound, method and composition for the treatment of a host infected with hepatitis C virus.

SUMMARY OF THE INVENTION

Compounds, methods and compositions for the treatment of hepatitis C infection are described that include an effective hepatitis C treatment amount of a β -D- or β -L-nucleoside of the Formulas (I) – (XVIII), or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

In a first principal embodiment, a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:



(I)

wherein:

R¹, R² and R³ are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl);

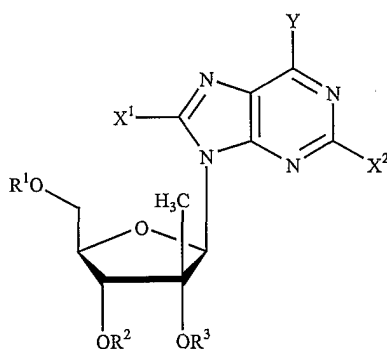
sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² or R³ is independently H or phosphate;

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ and X² are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁵; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

In a second principal embodiment, a compound of Formula II, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:



(II)

wherein:

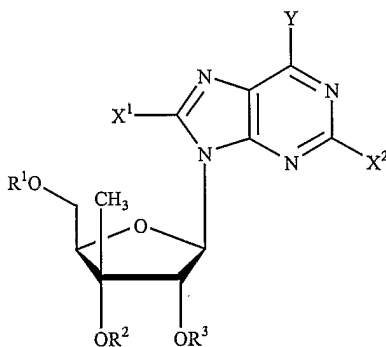
R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² or R³ is independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X^1 and X^2 are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^5 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

In a third principal embodiment, a compound of Formula III, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:



(III)

10 wherein:

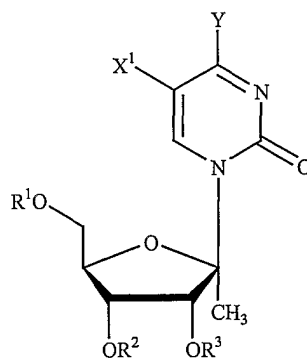
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 or R^3 is independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

20 X^1 and X^2 are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^5 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

In a fourth principal embodiment, a compound of Formula IV, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:



(IV)

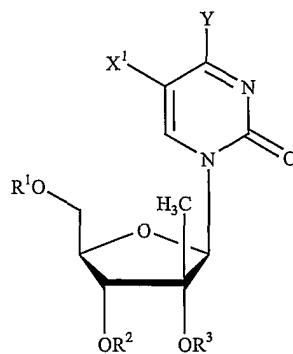
5 wherein:

R¹, R² and R³ are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² or R³ is independently H or phosphate;

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

15 X¹ is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁵; and R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

20 In a fifth principal embodiment, a compound of Formula V, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:



(V)

wherein:

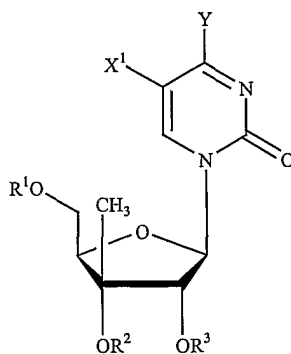
R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² or R³ is independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁵; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

In a sixth principal embodiment, a compound of Formula VI, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:



(VI)

20

wherein:

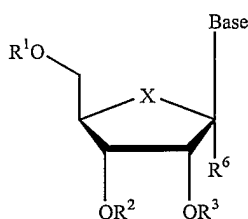
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 or R^3 is independently H or phosphate; and

10 Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

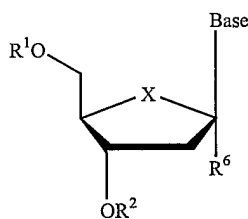
X^1 is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^5 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

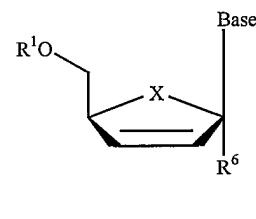
15 In a seventh principal embodiment, a compound selected from Formulas VII, VIII and IX, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:



(VII)



(VIII)



(IX)

wherein:

20 Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

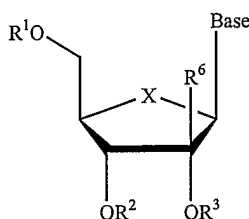
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 or R^3 is independently H or phosphate;

25

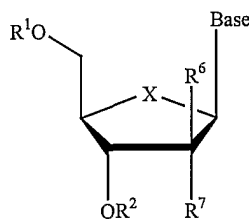
R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, 2-Br-ethyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), CF₃, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂; and

5 X is O, S, SO₂ or CH₂.

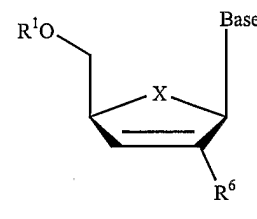
In a eighth principal embodiment, a compound of Formulas X, XI and XII, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:



(X)



(XI)



(XII)

10 wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

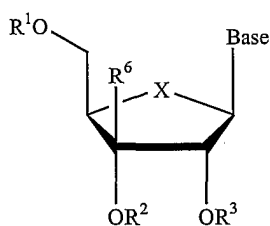
R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² or R³ is independently H or phosphate;

20 R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂;

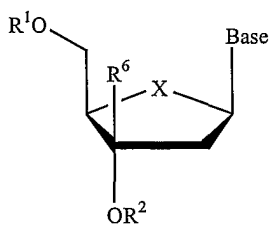
25 R⁷ is hydrogen, OR³, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chlorine, bromine, iodine, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂; and

X is O, S, SO₂ or CH₂.

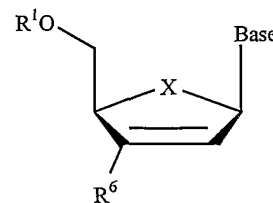
In a ninth principal embodiment a compound selected from Formulas XIII, XIV and XV, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:



(XIII)



(XIV)



(XV)

5

wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² or R³ is independently H or phosphate;

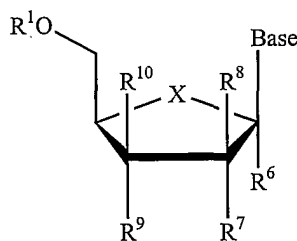
15

R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂; and

20

X is O, S, SO₂ or CH₂.

In a tenth principal embodiment the invention provides a compound of Formula XVI, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof:



(XVI)

wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

5 R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of
10 providing a compound wherein R^1 or R^2 is independently H or phosphate;

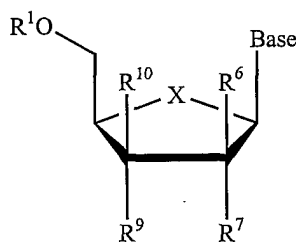
R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

15 R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

R^8 and R^{10} are independently H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;
20 alternatively, R^7 and R^9 , R^7 and R^{10} , R^8 and R^9 , or R^8 and R^{10} can come together to form a pi bond; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

In a eleventh principal embodiment the invention provides a compound of Formula XVII, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof:



25

(XVII)

wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

5 R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of
10 providing a compound wherein R^1 or R^2 is independently H or phosphate;

R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂;

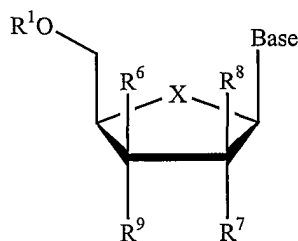
15 R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂;

R^{10} is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

20 alternatively, R^7 and R^9 , or R^7 and R^{10} can come together to form a pi bond; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

In an twelfth principal embodiment, the invention provides a compound of Formula XVIII, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof:



(XVIII)

25

wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

5 R¹ and R² independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of
10 providing a compound wherein R¹ or R² is independently H or phosphate;

R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂;

15 R⁷ and R⁹ are independently hydrogen, OR², alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO₂, amino, loweralkylamino or di(lower-alkyl)amino;

R⁸ is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R⁷ and R⁹, or R⁸ and R⁹ can come together to form a pi bond;

20 X is O, S, SO₂ or CH₂.

The β -D- and β -L-nucleosides of this invention may inhibit HCV polymerase activity. Nucleosides can be screened for their ability to inhibit HCV polymerase activity *in vitro* according to screening methods set forth more particularly herein. One can readily
25 determine the spectrum of activity by evaluating the compound in the assays described herein or with another confirmatory assay.

In one embodiment the efficacy of the anti-HCV compound is measured according to the concentration of compound necessary to reduce the plaque number of the virus *in vitro*, according to methods set forth more particularly herein, by 50% (i.e. the compound's

EC₅₀). In preferred embodiments the compound exhibits an EC₅₀ of less than 25, 15, 10, 5, or 1 micromolar.

In another embodiment, the active compound can be administered in combination or alternation with another anti-HCV agent. In combination therapy, an effective dosage of two or more agents are administered together, whereas during alternation therapy an effective dosage of each agent is administered serially. The dosages will depend on absorption, inactivation, and excretion rates of the drug as well as other factors known to those of skill in the art. It is to be noted that dosage values will also vary with the severity of the condition to be alleviated. It is to be further understood that for any particular subject, specific dosage regimens and schedules should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions.

Nonlimiting examples of antiviral agents that can be used in combination with the compounds disclosed herein include:

(1) an interferon and/or ribavirin (Battaglia, A.M. *et al.*, Ann. Pharmacother. 34:487-494, 2000); Berenguer, M. *et al.* Antivir. Ther. 3(Suppl. 3):125-136, 1998);

(2) Substrate-based NS3 protease inhibitors (Attwood *et al.*, *Antiviral peptide derivatives*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood *et al.*, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 10:259-273, 1999; Attwood *et al.*, *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, German Patent Publication DE 19914474; Tung *et al.* *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*, PCT WO 98/17679), including alphaketoamides and hydrazinoureas, and inhibitors that terminate in an electrophile such as a boronic acid or phosphonate. Llinas-Brunet *et al.*, *Hepatitis C inhibitor peptide analogues*, PCT WO 99/07734.

(3) Non-substrate-based inhibitors such as 2,4,6-trihydroxy-3-nitro-benzamide derivatives (Sudo K. *et al.*, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 238:643-647, 1997; Sudo K. *et al.* *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 9:186, 1998), including RD3-4082 and RD3-4078, the former substituted on the amide with a 14 carbon chain and the latter processing a *para*-phenoxyphenyl group;

(4) Thiazolidine derivatives which show relevant inhibition in a reverse-phase HPLC assay with an NS3/4A fusion protein and NS5A/5B substrate (Sudo K. *et al.*,

Antiviral Research 32:9-18, 1996), especially compound RD-1-6250, possessing a fused cinnamoyl moiety substituted with a long alkyl chain, RD4 6205 and RD4 6193;

(5) Thiazolidines and benzanilides identified in Kakiuchi N. *et al. J. EBS Letters* 421:217-220; Takeshita N. *et al. Analytical Biochemistry* 247:242-246, 1997;

5 (6) A phenanthrenequinone possessing activity against HCV protease in a SDS-PAGE and autoradiography assay isolated from the fermentation culture broth of *Streptomyces* sp., Sch 68631 (Chu M. *et al., Tetrahedron Letters* 37:7229-7232, 1996), and Sch 351633, isolated from the fungus *Penicillium griscofuluum*, which demonstrates activity in a scintillation proximity assay (Chu M. *et al., Bioorganic and Medicinal*
10 *Chemistry Letters* 9:1949-1952);

(7) Selective NS3 inhibitors based on the macromolecule elgin c, isolated from leech (Qasim M.A. *et al., Biochemistry* 36:1598-1607, 1997);

(8) HCV helicase inhibitors (Diana G.D. *et al., Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C*, U.S. Patent No. 5,633,358; Diana G.D. *et al.,*
15 *Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, PCT WO 97/36554);

(9) HCV polymerase inhibitors such as nucleotide analogues, gliotoxin (Ferrari R. *et al. Journal of Virology* 73:1649-1654, 1999), and the natural product cerulenin (Lohmann V. *et al., Virology* 249:108-118, 1998);

20 (10) Antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides (S-ODN) complementary to sequence stretches in the 5' non-coding region (NCR) of the HCV (Alt M. *et al., Hepatology* 22:707-717, 1995), or nucleotides 326-348 comprising the 3' end of the NCR and nucleotides 371-388 located in the core coding region of the HCV RNA (Alt M. *et al., Archives of Virology* 142:589-599, 1997; Galderisi U. *et al., Journal of Cellular Physiology*
25 181:251-257, 1999);

(11) Inhibitors of IRES-dependent translation (Ikeda N *et al., Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, Japanese Patent Publication JP-08268890; Kai Y. *et al. Prevention and treatment of viral diseases*, Japanese Patent Publication JP-10101591);

(12) Nuclease-resistant ribozymes (Maccjak D.J. *et al.*, *Hepatology* 30 abstract 995, 1999); and

(13) Other miscellaneous compounds including 1-amino-alkylcyclohexanes (U.S. Patent No. 6,034,134 to Gold *et al.*), alkyl lipids (U.S. Patent No. 5,922,757 to Chojkier *et al.*), vitamin E and other antioxidants (U.S. Patent No. 5,922,757 to Chojkier *et al.*), squalene, amantadine, bile acids (U.S. Patent No. 5,846,964 to Ozeki *et al.*), N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid, (U.S. Patent No. 5,830,905 to Diana *et al.*), benzenedicarboxamides (U.S. Patent No. 5,633,388 to Diana *et al.*), polyadenylic acid derivatives (U.S. Patent No. 5,496,546 to Wang *et al.*), 2',3'-dideoxyinosine (U.S. Patent No. 5,026,687 to Yarchoan *et al.*), and benzimidazoles (U.S. Patent No. 5,891,874 to Colacino *et al.*).

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 provides the structure of various non-limiting examples of nucleosides of the present invention, as well as other known nucleosides, FIAU and Ribavirin, which are used as comparative examples in the text.

Figure 2 is a line graph of the pharmacokinetics (plasma concentrations) of β -D-2'-CH₃-riboG administered to six Cynomolgus Monkeys over time after administration.

Figure 3a and **3b** are line graphs of the pharmacokinetics (plasma concentrations) of β -D-2'-CH₃-riboG administered to Cynomolgus Monkeys either intravenously (**3a**) or orally (**3b**) over time after administration.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

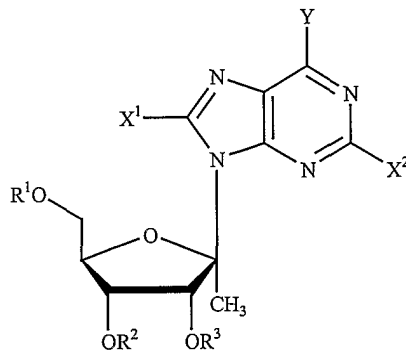
The invention as disclosed herein is a compound, method and composition for the treatment of hepatitis C in humans or other host animals, that includes administering an effective HCV treatment amount of a β -D- or β -L-nucleoside as described herein or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, optionally in a pharmaceutically acceptable carrier. The compounds of this invention either possess antiviral (i.e., anti-HCV) activity, or are metabolized to a compound that exhibits such activity.

In summary, the present invention includes the following features:

- (a) β -D- and β -L-nucleosides, as described herein, and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof;
- 5 (b) β -D- and β -L-nucleosides as described herein, and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof for use in the treatment or prophylaxis of an HCV infection, especially in individuals diagnosed as having an HCV infection or being at risk for becoming infected by HCV;
- 10 (c) use of these β -D- and β -L-nucleosides, and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof in the manufacture of a medicament for treatment of an HCV infection;
- (d) pharmaceutical formulations comprising the β -D- or β -L-nucleosides or pharmaceutically acceptable salts or prodrugs thereof together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent;
- 15 (e) β -D- and β -L-nucleosides as described herein substantially in the absence of enantiomers of the described nucleoside, or substantially isolated from other chemical entities;
- (f) processes for the preparation of β -D- and β -L-nucleosides, as described in more detail below; and
- 20 (g) processes for the preparation of β -D- and β -L-nucleosides substantially in the absence of enantiomers of the described nucleoside, or substantially isolated from other chemical entities.

I. Active Compound, and Physiologically Acceptable Salts and Prodrugs Thereof

In a first principal embodiment, a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:



(I)

wherein:

R¹, R² and R³ are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² or R³ is independently H or phosphate;

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ and X² are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁵; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

In a preferred subembodiment, a compound of Formula I, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided wherein:

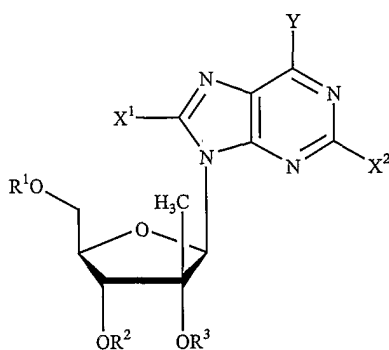
R¹, R² and R³ are independently H or phosphate (preferably H);

X¹ is H;

X² is H or NH₂; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, NH₂ or OH.

In a second principal embodiment, a compound of Formula II, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:



(II)

5 wherein:

R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² or R³ is independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

15 X¹ and X² are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁵; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

20 In a preferred subembodiment, a compound of Formula II, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided wherein:

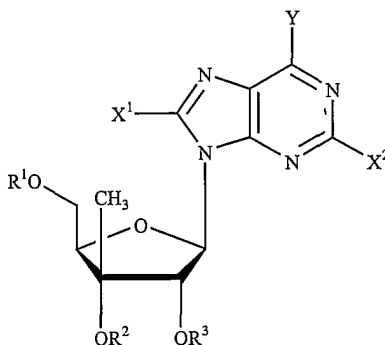
R¹, R² and R³ are independently H or phosphate (preferably H);

X¹ is H;

X² is H or NH₂; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, NH₂ or OH.

In a third principal embodiment, a compound of Formula III, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:



(III)

5

wherein:

R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² or R³ is independently H or phosphate; and

15 Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ and X² are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁵; and

20 R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

In a preferred subembodiment, a compound of Formula III, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided wherein:

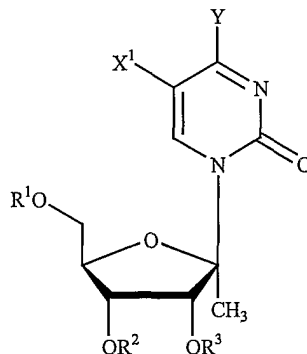
R¹, R² and R³ are independently H or phosphate (preferably H);

X¹ is H;

X^2 is H or NH_2 ; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, NH_2 or OH.

In a fourth principal embodiment, a compound of Formula IV, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:



(IV)

wherein:

R^1 , R^2 and R^3 are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 or R^3 is independently H or phosphate;

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^5 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

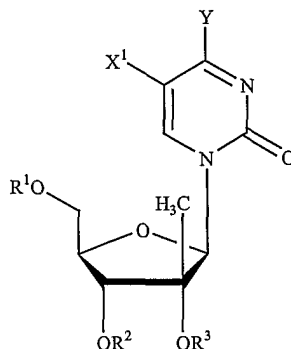
In a preferred subembodiment, a compound of Formula IV, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided wherein:

R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate (preferably H);

X^1 is H or CH_3 ; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, NH₂ or OH.

In a fifth principal embodiment, a compound of Formula V, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:



(V)

5

wherein:

R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² or R³ is independently H or phosphate; and

15 Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁵; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

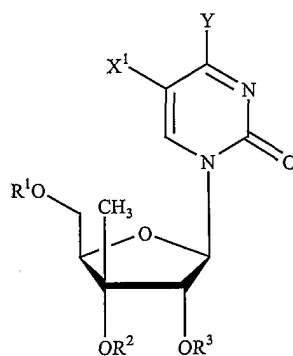
20 In a preferred subembodiment, a compound of Formula V, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided wherein:

R¹, R² and R³ are independently H or phosphate (preferably H);

X¹ is H or CH₃; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, NH₂ or OH.

In a sixth principal embodiment, a compound of Formula VI, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:



(VI)

5 wherein:

R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² or R³ is independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

15 X¹ is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁵; and R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

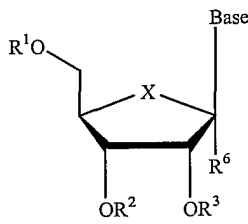
20 In a preferred subembodiment, a compound of Formula VI, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided wherein:

R¹, R² and R³ are independently H or phosphate (preferably H);

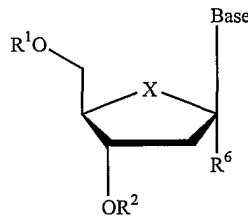
X¹ is H or CH₃; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, NH₂ or OH.

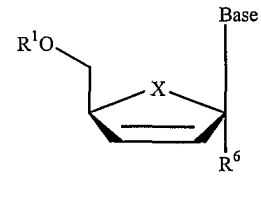
In a seventh principal embodiment, a compound selected from Formulas VII, VIII and IX, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:



(VII)



(VIII)



(IX)

5 wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

10 R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 or R^3 is independently H or phosphate;

15 R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, 2-Br-ethyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), CF_3 , chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂; and

X is O, S, SO_2 , or CH_2 .

20 In a first preferred subembodiment, a compound of Formula VII, VIII or IX, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 , R^2 and R^3 are independently hydrogen or phosphate;

R^6 is alkyl; and

25 X is O, S, SO_2 or CH_2 .

In a second preferred subembodiment, a compound of Formula VII, VIII or IX, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 , R^2 and R^3 are hydrogens;

5 R^6 is alkyl; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

In a third preferred subembodiment, a compound of Formula VII, VIII or IX, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided wherein:

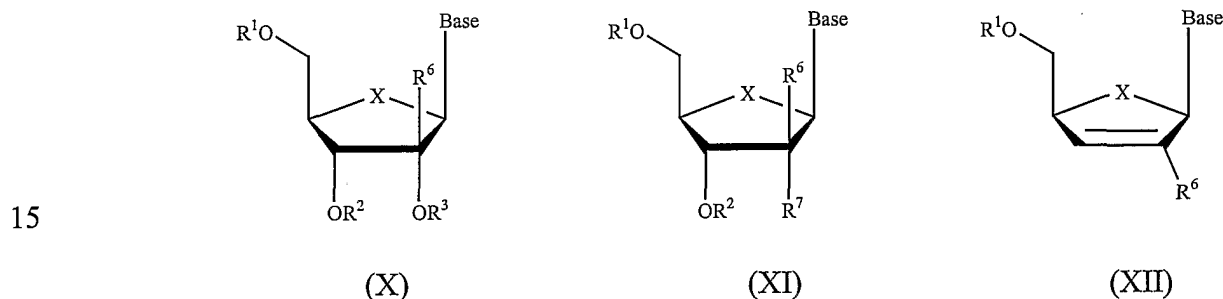
Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

10 R^1 , R^2 and R^3 are independently hydrogen or phosphate;

R^6 is alkyl; and

X is O.

In a eighth principal embodiment, a compound of Formula X, XI or XII, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:



wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

20 R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other

pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² or R³ is independently H or phosphate;

5 R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂;

10 R⁷ is hydrogen, OR³, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chlorine, bromine, iodine, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(loweralkyl)₂, -N(acyl)₂; and

X is O, S, SO₂ or CH₂.

In a first preferred subembodiment, a compound of Formula X, XI or XII, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

15 R¹, R² and R³ are independently hydrogen or phosphate;

R⁶ is alkyl; and

X is O, S, SO₂ or CH₂.

In a second preferred subembodiment, a compound of Formula X, XI or XII, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided wherein:

20 Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R¹, R² and R³ are hydrogens;

R⁶ is alkyl; and

X is O, S, SO₂ or CH₂.

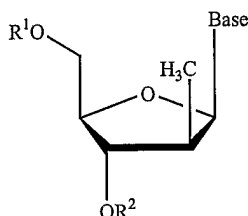
25 In a third preferred subembodiment, a compound of Formula X, XI or XII, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R¹, R² and R³ are independently H or phosphate;

X is O.

In even more preferred subembodiments, a compound of Formula XI, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided:



5

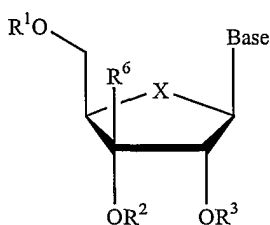
(XI)

wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; optionally substituted with an amine or cyclopropyl (e.g., 2-amino, 2,6-diamino or cyclopropyl guanosine); and

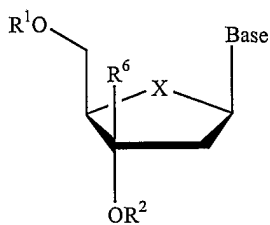
10 R¹ and R² are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including
15 a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ or R² is independently H or phosphate.

In a ninth principal embodiment a compound selected from Formula XIII, XIV or XV, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided:

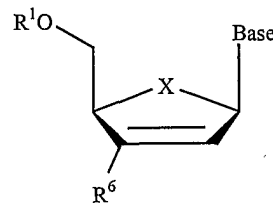


20

(XIII)



(XIV)



(XV)

wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² or R³ is independently H or phosphate;

R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂; and

X is O, S, SO₂ or CH₂.

In a first preferred subembodiment, a compound of Formula XIII, XIV or XV, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R¹, R² and R³ are independently hydrogen or phosphate;

R⁶ is alkyl; and

X is O, S, SO₂ or CH₂.

In a second preferred subembodiment, a compound of Formula XIII, XIV or XV, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R¹, R² and R³ are hydrogens;

R⁶ is alkyl; and

X is O, S, SO₂ or CH₂.

In a third preferred subembodiment, a compound of Formula XIII, XIV or XV, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof, is provided wherein:

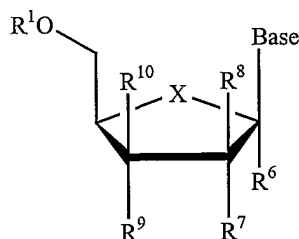
Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 , R^2 and R^3 are independently hydrogen or phosphate;

R^6 is alkyl; and

X is O.

In a tenth principal embodiment the invention provides a compound of Formula
5 XVI, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof:



(XVI)

wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

10 R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a
15 phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate;

R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

20 R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

25 R^8 and R^{10} are independently H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R⁷ and R⁹, R⁷ and R¹⁰, R⁸ and R⁹, or R⁸ and R¹⁰ can come together to form a pi bond; and

X is O, S, SO₂ or CH₂.

5 In a first preferred subembodiment, a compound of Formula XVI, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H or phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl; (4) R⁷ and R⁹ are independently OR², alkyl, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO₂, amino, loweralkylamino or di(loweralkyl)amino; 10 (5) R⁸ and R¹⁰ are independently H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine, or iodine; and (6) X is O, S, SO₂ or CH₂.

In a second preferred subembodiment, a compound of Formula XVI, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H or phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ are 20 independently OR²; (5) R⁸ and R¹⁰ are independently H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine, or iodine; and (6) X is O, S, SO₂ or CH₂.

25

30

In a third preferred subembodiment, a compound of Formula XVI, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H or phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino or di(loweralkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ are independently OR², alkyl, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO₂, amino, loweralkylamino or di(loweralkyl)amino; (5) R⁸ and R¹⁰ are H; and (6) X is O, S, SO₂ or CH₂.

In a fourth preferred subembodiment, a compound of Formula XVI, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H or phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ are independently OR², alkyl, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (5) R⁸ and R¹⁰ are independently H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine, or iodine; and (6) X is O.

In a fifth preferred subembodiment, a compound of Formula XVI, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H or phosphate (including

monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl; (4) R⁷ and R⁹ are independently OR¹; (5) R⁸ and R¹⁰ are independently H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine; and (6) X is O, S, SO₂ or CH₂.

10 In a sixth preferred subembodiment, a compound of Formula XVI, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H or phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) 15 R⁶ is alkyl; (4) R⁷ and R⁹ are independently OR², alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (5) R⁸ and R¹⁰ are H; and (6) X is O, S, SO₂, or CH₂.

In a seventh preferred subembodiment, a compound of Formula XVI, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H or phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) 25 R⁶ is alkyl; (4) R⁷ and R⁹ are independently OR², alkyl (including lower alkyl), alkenyl, 30

alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO₂, amino, loweralkylamino or di(loweralkyl)amino; (5) R⁸ and R¹⁰ are independently H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine; and (6) X is O.

5 In a eighth preferred subembodiment, a compound of Formula XVI, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H or phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is
10 optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl,
15 chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino or di(loweralkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ are independently OR²; (5) R⁸ and R¹⁰ are hydrogen; and (6) X is O, S, SO₂ or CH₂.

In a ninth preferred subembodiment, a compound of Formula XVI, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H or phosphate (including
20 monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a
25 cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino or di(loweralkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ are independently OR²; (5) R⁸ and R¹⁰ are independently H, alkyl (including lower
30 alkyl), chlorine, bromine or iodine; and (6) X is O.

In a tenth preferred subembodiment, a compound of Formula XVI, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or

pyrimidine base as defined herein; (2) R^1 is independently H or phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 is independently H or phosphate; (3) R^6 is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , amino, loweralkylamino or di(loweralkyl)amino; (4) R^7 and R^9 are independently OR^2 , alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (5) R^8 and R^{10} are hydrogen; and (6) X is O.

In an eleventh preferred subembodiment, a compound of Formula XVI, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R^1 is independently H or phosphate; (3) R^6 is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , amino, loweralkylamino or di(loweralkyl)amino; (4) R^7 and R^9 are independently OR^2 ; (5) R^8 and R^{10} are hydrogen; and (6) X is O, S, SO_2 or CH_2 .

In a twelfth preferred subembodiment, a compound of Formula XVI, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R^1 is independently H or phosphate; (3) R^6 is alkyl; (4) R^7 and R^9 are independently OR^2 ; (5) R^8 and R^{10} are hydrogen; and (6) X is O, S, SO_2 , or CH_2 .

In a thirteenth preferred subembodiment, a compound of Formula XVI, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R^1 is independently H or phosphate; (3) R^6 is alkyl; (4) R^7 and R^9 are independently OR^2 ; (5) R^8 and R^{10} are independently H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine, or iodine; and (6) X is O.

In a fourteenth preferred subembodiment, a compound of Formula XVI, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R^1 is independently H or phosphate; (3) R^6 is alkyl;

(4) R⁷ and R⁹ are independently OR², alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO₂, amino, loweralkylamino or di(loweralkyl)amino; (5) R⁸ and R¹⁰ are hydrogen; and (6) X is O.

5 In even more preferred subembodiments, a compound of Formula XVI, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which:

(1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ and R¹⁰ are hydrogen; and (6) X is O;

(1) Base is guanine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ and R¹⁰ are hydrogen; and (6) X is O;

10 (1) Base is cytosine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ and R¹⁰ are hydrogen; and (6) X is O;

(1) Base is thymine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ and R¹⁰ are hydrogen; and (6) X is O;

15 (1) Base is uracil; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ and R¹⁰ are hydrogen; and (6) X is O;

(1) Base is adenine; (2) R¹ is phosphate; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ and R¹⁰ are hydrogen; and (6) X is O;

(1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is ethyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ and R¹⁰ are hydrogen; and (6) X is O;

20 (1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is propyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ and R¹⁰ are hydrogen; and (6) X is O;

(1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is butyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ and R¹⁰ are hydrogen; and (6) X is O;

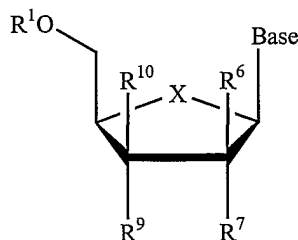
25 (1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ is hydrogen and R⁹ is hydroxyl; (5) R⁸ and R¹⁰ are hydrogen; and (6) X is O;

(1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ and R¹⁰ are hydrogen; and (6) X is S;

(1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ and R¹⁰ are hydrogen; and (6) X is SO₂;

(1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ and R¹⁰ are hydrogen; and (6) X is CH₂;

In a eleventh principal embodiment the invention provides a compound of Formula XVII, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof:



(XVII)

wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R¹ is H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate;

R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂;

R⁷ and R⁹ are independently hydrogen, OR², hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chlorine, bromine, iodine, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂;

R¹⁰ is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine, or iodine;

alternatively, R⁷ and R⁹, or R⁷ and R¹⁰ can come together to form a pi bond; and

X is O, S, SO₂ or CH₂.

In a first preferred subembodiment, a compound of Formula XVII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ are independently hydrogen, OR², alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO₂, amino, loweralkylamino or di(loweralkyl)-amino; (5) R¹⁰ is H; and (6) X is O, S, SO₂, or CH₂.

In a second preferred subembodiment, a compound of Formula XVII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino or di(loweralkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ are independently OR²; (5) R¹⁰ is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine, or iodine; and (6) X is O, S, SO₂ or CH₂.

In a third preferred subembodiment, a compound of Formula XVII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or

pyrimidine base as defined herein; (2) R^1 is independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 is independently H or phosphate; (3) R^6 is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (4) R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , amino, loweralkylamino or di(loweralkyl)-amino; (5) R^{10} is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine; and (6) X is O.

In a fourth preferred subembodiment, a compound of Formula XVII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R^1 is independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 is independently H or phosphate; (3) R^6 is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , amino, loweralkylamino or di(loweralkyl)amino; (4) R^7 and R^9 are independently OR^2 ; (5) R^{10} is H; and (6) X is O, S, SO_2 or CH_2 .

In a fifth preferred subembodiment, a compound of Formula XVII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R^1 is independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is

optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino or di(loweralkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ are independently OR²; (5) R¹⁰ is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine; and (6) X is O.

In a sixth preferred subembodiment, a compound of Formula XVII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ are independently hydrogen, OR², alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (5) R¹⁰ is H; and (6) X is O.

In a seventh preferred subembodiment, a compound of Formula XVII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3)

R⁶ is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ are independently OR²; (5) R¹⁰ is H; and (6) X is O.

5 In an eighth preferred subembodiment, a compound of Formula XVII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl; (4) R⁷ and R⁹ are independently hydrogen, OR², alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO₂, amino, loweralkylamino or di(loweralkyl)-amino; (5) R¹⁰ is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or
10 iodine; and (6) X is O, S, SO₂, or CH₂.

In a ninth preferred subembodiment, a compound of Formula XVII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro,
15 bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ are independently OR²; (5) R¹⁰ is H; and (6) X is O, S, SO₂, or CH₂.

In a tenth preferred subembodiment, a compound of Formula XVII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl;
20 (4) R⁷ and R⁹ are independently OR²; (5) R¹⁰ is H; and (6) X is O, S, SO₂, or CH₂.

In even more preferred subembodiments, a compound of Formula XVII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which:

(1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R¹⁰ is hydrogen; and (6) X is O;

25 (1) Base is guanine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R¹⁰ is hydrogen; and (6) X is O;

(1) Base is cytosine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R¹⁰ is hydrogen; and (6) X is O;

(1) Base is thymine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R¹⁰ is hydrogen; and (6) X is O;
30

(1) Base is uracil; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R¹⁰ is hydrogen; and (6) X is O;

(1) Base is adenine; (2) R¹ is phosphate; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R¹⁰ is hydrogen; and (6) X is O;

5 (1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is ethyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R¹⁰ is hydrogen; and (6) X is O;

(1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is propyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R¹⁰ is hydrogen; and (6) X is O;

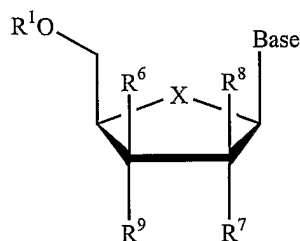
10 (1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is butyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R¹⁰ is hydrogen; and (6) X is O;

(1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R¹⁰ is hydrogen; and (6) X is S;

(1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R¹⁰ is hydrogen; and (6) X is SO₂; or

15 (1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R¹⁰ is hydrogen; and (6) X is CH₂.

In an twelfth principal embodiment the invention provides a compound of Formula XVIII, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof:



(XVIII)

20

wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R¹ is independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl);

25 sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl,

wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate;

R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂;

R⁷ and R⁹ are independently hydrogen, OR², alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO₂, amino, lower alkylamino, or di(loweralkyl)amino;

R⁸ is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R⁷ and R⁹, or R⁸ and R⁹ can come together to form a pi bond;

X is O, S, SO₂ or CH₂.

In a first preferred subembodiment, a compound of Formula XVIII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl; (4) R⁷ and R⁹ are independently hydrogen, OR², alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO₂, amino, loweralkylamino or di(loweralkyl)amino; (5) R⁸ is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine; and (6) X is O, S, SO₂ or CH₂.

In a second preferred subembodiment, a compound of Formula XVIII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or

pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino or di-(loweralkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ are independently OR²; (5) R⁸ is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine, or iodine; and (6) X is O, S, SO₂ or CH₂.

In a third preferred subembodiment, a compound of Formula XVIII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(lower-alkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ are independently hydrogen, OR², alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (5) R⁸ is H; and (6) X is O, S, SO₂ or CH₂.

In a fourth preferred subembodiment, a compound of Formula XVIII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is

optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ are independently hydrogen, OR², alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (5) R⁸ is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine, or iodine; and (6) X is O.

In a fifth preferred subembodiment, a compound of Formula XVIII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ are independently OR²; (5) R⁸ is H; and (6) X is O, S, SO₂, or CH₂.

In a sixth preferred subembodiment, a compound of Formula XVIII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3)

R⁶ is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ are independently OR²; (5) R⁸ is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine, or iodine; and (6) X is O.

5 In a seventh preferred subembodiment, a compound of Formula XVIII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ is independently H or phosphate; (3) 10 R⁶ is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ are independently hydrogen, OR², alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino; (5) R⁸ is H; and (6) X is O.

20 In an eighth preferred subembodiment, a compound of Formula XVIII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, hydroxy, O-alkyl, O-alkenyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, amino, loweralkylamino or di(loweralkyl)amino; (4) R⁷ and R⁹ 25 are independently OR²; (5) R⁸ is H; and (6) X is O, S, SO₂ or CH₂.

In a ninth preferred subembodiment, a compound of Formula XVIII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl; (4) R⁷ and R⁹ are independently OR²; (5) R⁸ is H; and (6) X is O, S, SO₂, or CH₂.

30 In a tenth preferred subembodiment, a compound of Formula XVIII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which: (1) Base is a purine or

pyrimidine base as defined herein; (2) R¹ is independently H or phosphate; (3) R⁶ is alkyl; (4) R⁷ and R⁹ are independently OR²; (5) R⁸ is H; and (6) X is O.

In even more preferred subembodiments, a compound of Formula XVIII, or its pharmaceutically acceptable salt or prodrug, is provided in which:

5 (1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ is hydrogen; and (6) X is O;

(1) Base is guanine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ is hydrogen; and (6) X is O;

10 (1) Base is cytosine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ is hydrogen; and (6) X is O;

(1) Base is thymine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ is hydrogen; and (6) X is O;

(1) Base is uracil; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ is hydrogen; and (6) X is O;

15 (1) Base is adenine; (2) R¹ is phosphate; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ is hydrogen; and (6) X is O;

(1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is ethyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ is hydrogen; and (6) X is O;

20 (1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is propyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ is hydrogen; and (6) X is O;

(1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is butyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ is hydrogen; and (6) X is O;

(1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ is hydrogen; and (6) X is S;

25 (1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ is hydrogen; and (6) X is SO₂; or

(1) Base is adenine; (2) R¹ is hydrogen; (3) R⁶ is methyl; (4) R⁷ and R⁹ are hydroxyl; (5) R⁸ is hydrogen; and (6) X is CH₂.

The β -D- and β -L-nucleosides of this invention may inhibit HCV polymerase activity. Nucleosides can be screened for their ability to inhibit HCV polymerase activity *in vitro* according to screening methods set forth more particularly herein. One can readily determine the spectrum of activity by evaluating the compound in the assays described herein or with another confirmatory assay.

In one embodiment the efficacy of the anti-HCV compound is measured according to the concentration of compound necessary to reduce the plaque number of the virus *in vitro*, according to methods set forth more particularly herein, by 50% (i.e. the compound's EC₅₀). In preferred embodiments the compound exhibits an EC₅₀ of less than 15 or 10 micromolar, when measured according to the polymerase assay described in Ferrari *et al.*, *Jnl. of Vir.*, 73:1649-1654, 1999; Ishii *et al.*, *Hepatology*, 29:1227-1235, 1999; Lohmann *et al.*, *Jnl. of Bio. Chem.*, 274:10807-10815, 1999; or Yamashita *et al.*, *Jnl. of Bio. Chem.*, 273:15479-15486, 1998.

The active compound can be administered as any salt or prodrug that upon administration to the recipient is capable of providing directly or indirectly the parent compound, or that exhibits activity itself. Nonlimiting examples are the pharmaceutically acceptable salts (alternatively referred to as "physiologically acceptable salts"), and a compound that has been alkylated or acylated at the 5'-position or on the purine or pyrimidine base (a type of "pharmaceutically acceptable prodrug"). Further, the modifications can affect the biological activity of the compound, in some cases increasing the activity over the parent compound. This can easily be assessed by preparing the salt or prodrug and testing its antiviral activity according to the methods described herein, or other methods known to those skilled in the art.

II. Definitions

The term alkyl, as used herein, unless otherwise specified, refers to a saturated straight, branched, or cyclic, primary, secondary, or tertiary hydrocarbon of typically C₁ to C₁₀, and specifically includes methyl, ethyl, propyl, isopropyl, cyclopropyl, butyl, isobutyl, *t*-butyl, pentyl, cyclopentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, cyclohexyl,

cyclohexylmethyl, 3-methylpentyl, 2,2-dimethylbutyl, and 2,3-dimethylbutyl. The term includes both substituted and unsubstituted alkyl groups. Moieties with which the alkyl group can be substituted are selected from the group consisting of hydroxyl, amino, alkylamino, arylamino, alkoxy, aryloxy, nitro, cyano, sulfonic acid, sulfate, phosphonic acid, phosphate, or phosphonate, either unprotected, or protected as necessary, as known to those skilled in the art, for example, as taught in Greene, *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, hereby incorporated by reference.

The term lower alkyl, as used herein, and unless otherwise specified, refers to a C₁ to C₄ saturated straight, branched, or if appropriate, a cyclic (for example, cyclopropyl) alkyl group, including both substituted and unsubstituted forms. Unless otherwise specifically stated in this application, when alkyl is a suitable moiety, lower alkyl is preferred. Similarly, when alkyl or lower alkyl is a suitable moiety, unsubstituted alkyl or lower alkyl is preferred.

The term alkylamino or arylamino refers to an amino group that has one or two alkyl or aryl substituents, respectively.

The term “protected” as used herein and unless otherwise defined refers to a group that is added to an oxygen, nitrogen, or phosphorus atom to prevent its further reaction or for other purposes. A wide variety of oxygen and nitrogen protecting groups are known to those skilled in the art of organic synthesis.

The term aryl, as used herein, and unless otherwise specified, refers to phenyl, biphenyl, or naphthyl, and preferably phenyl. The term includes both substituted and unsubstituted moieties. The aryl group can be substituted with one or more moieties selected from the group consisting of hydroxyl, amino, alkylamino, arylamino, alkoxy, aryloxy, nitro, cyano, sulfonic acid, sulfate, phosphonic acid, phosphate, or phosphonate, either unprotected, or protected as necessary, as known to those skilled in the art, for example, as taught in Greene, *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

The term alkaryl or alkylaryl refers to an alkyl group with an aryl substituent. The term aralkyl or arylalkyl refers to an aryl group with an alkyl substituent.

The term halo, as used herein, includes chloro, bromo, iodo, and fluoro.

The term purine or pyrimidine base includes, but is not limited to, adenine, N⁶-alkylpurines, N⁶-acylpurines (wherein acyl is C(O)(alkyl, aryl, alkylaryl, or arylalkyl), N⁶-benzylpurine, N⁶-halopurine, N⁶-vinylpurine, N⁶-acetylenic purine, N⁶-acyl purine, N⁶-hydroxyalkyl purine, N⁶-thioalkyl purine, N²-alkylpurines, N²-alkyl-6-thiopurines, 5
thymine, cytosine, 5-fluorocytosine, 5-methylcytosine, 6-azapyrimidine, including 6-azacytosine, 2- and/or 4-mercaptopyrimidine, uracil, 5-halouracil, including 5-fluorouracil, C⁵-alkylpyrimidines, C⁵-benzylpyrimidines, C⁵-halopyrimidines, C⁵-vinylpyrimidine, C⁵-acetylenic pyrimidine, C⁵-acyl pyrimidine, C⁵-hydroxyalkyl purine, C⁵-amidopyrimidine, C⁵-cyanopyrimidine, C⁵-nitropyrimidine, C⁵-aminopyrimidine, N²-alkylpurines, N²-alkyl-
10 6-thiopurines, 5-azacytidinyl, 5-azaauracilyl, triazolopyridinyl, imidazolopyridinyl, pyrrolopyrimidinyl, and pyrazolopyrimidinyl. Purine bases include, but are not limited to, guanine, adenine, hypoxanthine, 2,6-diaminopurine, and 6-chloropurine. Functional oxygen and nitrogen groups on the base can be protected as necessary or desired. Suitable protecting groups are well known to those skilled in the art, and include trimethylsilyl, dimethylhexylsilyl, *t*-butyldimethylsilyl, and *t*-butyldiphenylsilyl, trityl, alkyl groups, and
15 acyl groups such as acetyl and propionyl, methanesulfonyl, and *p*-toluenesulfonyl.

The term acyl refers to a carboxylic acid ester in which the non-carbonyl moiety of the ester group is selected from straight, branched, or cyclic alkyl or lower alkyl, alkoxyalkyl including methoxymethyl, aralkyl including benzyl, aryloxyalkyl such as
20 phenoxymethyl, aryl including phenyl optionally substituted with chloro, bromo, fluoro, iodo, C₁ to C₄ alkyl or C₁ to C₄ alkoxy, sulfonate esters such as alkyl or aralkyl sulphonyl including methanesulfonyl, the mono, di or triphosphate ester, trityl or monomethoxytrityl, substituted benzyl, trialkylsilyl (e.g. dimethyl-*t*-butylsilyl) or diphenylmethylsilyl. Aryl groups in the esters optimally comprise a phenyl group. The term “lower acyl” refers to an
25 acyl group in which the non-carbonyl moiety is a lower alkyl.

As used herein, the term “substantially free of” or “substantially in the absence of” refers to a nucleoside composition that includes at least 85 or 90% by weight, preferably 95% to 98 % by weight, and even more preferably 99% to 100% by weight, of the designated enantiomer of that nucleoside. In a preferred embodiment, in the methods and
30 compounds of this invention, the compounds are substantially free of enantiomers.

Similarly, the term “isolated” refers to a nucleoside composition that includes at least 85 or 90% by weight, preferably 95% to 98 % by weight, and even more preferably 99% to 100% by weight, of the nucleoside, the remainder comprising other chemical species or enantiomers.

5 The term “independently” is used herein to indicate that the variable which is independently applied varies independently from application to application. Thus, in a compound such as R”XYR”, wherein R” is “independently carbon or nitrogen,” both R” can be carbon, both R” can be nitrogen, or one R” can be carbon and the other R” nitrogen.

10 The term host, as used herein, refers to an unicellular or multicellular organism in which the virus can replicate, including cell lines and animals, and preferably a human. Alternatively, the host can be carrying a part of the hepatitis C viral genome, whose replication or function can be altered by the compounds of the present invention. The term host specifically refers to infected cells, cells transfected with all or part of the HCV genome and animals, in particular, primates (including chimpanzees) and humans. In most
15 animal applications of the present invention, the host is a human patient. Veterinary applications, in certain indications, however, are clearly anticipated by the present invention (such as chimpanzees).

20 The term “pharmaceutically acceptable salt or prodrug” is used throughout the specification to describe any pharmaceutically acceptable form (such as an ester, phosphate ester, salt of an ester or a related group) of a nucleoside compound which, upon administration to a patient, provides the nucleoside compound. Pharmaceutically acceptable salts include those derived from pharmaceutically acceptable inorganic or organic bases and acids. Suitable salts include those derived from alkali metals such as potassium and sodium, alkaline earth metals such as calcium and magnesium, among
25 numerous other acids well known in the pharmaceutical art. Pharmaceutically acceptable prodrugs refer to a compound that is metabolized, for example hydrolyzed or oxidized, in the host to form the compound of the present invention. Typical examples of prodrugs include compounds that have biologically labile protecting groups on a functional moiety of the active compound. Prodrugs include compounds that can be oxidized, reduced,
30 aminated, deaminated, hydroxylated, dehydroxylated, hydrolyzed, dehydrolyzed, alkylated, dealkylated, acylated, deacylated, phosphorylated, dephosphorylated to produce the active

compound. The compounds of this invention possess antiviral activity against HCV, or are metabolized to a compound that exhibits such activity.

III. Nucleotide Salt or Prodrug Formulations

5 In cases where compounds are sufficiently basic or acidic to form stable nontoxic acid or base salts, administration of the compound as a pharmaceutically acceptable salt may be appropriate. Examples of pharmaceutically acceptable salts are organic acid addition salts formed with acids, which form a physiological acceptable anion, for example, tosylate, methanesulfonate, acetate, citrate, malonate, tartarate, succinate, benzoate, ascorbate, α -ketoglutarate, and α -glycerophosphate. Suitable inorganic salts may also be
10 formed, including, sulfate, nitrate, bicarbonate, and carbonate salts.

Pharmaceutically acceptable salts may be obtained using standard procedures well known in the art, for example by reacting a sufficiently basic compound such as an amine with a suitable acid affording a physiologically acceptable anion. Alkali metal (for example, sodium, potassium or lithium) or alkaline earth metal (for example calcium) salts
15 of carboxylic acids can also be made.

Any of the nucleosides described herein can be administered as a nucleotide prodrug to increase the activity, bioavailability, stability or otherwise alter the properties of the nucleoside. A number of nucleotide prodrug ligands are known. In general, alkylation, acylation or other lipophilic modification of the mono, di or triphosphate of the nucleoside
20 will increase the stability of the nucleotide. Examples of substituent groups that can replace one or more hydrogens on the phosphate moiety are alkyl, aryl, steroids, carbohydrates, including sugars, 1,2-diacylglycerol and alcohols. Many are described in R. Jones and N. Bischofberger, *Antiviral Research*, **27** (1995) 1-17. Any of these can be used in combination with the disclosed nucleosides to achieve a desired effect.

25 The active nucleoside can also be provided as a 5'-phosphoether lipid or a 5'-ether lipid, as disclosed in the following references, which are incorporated by reference herein: Kucera, L.S., N. Iyer, E. Leake, A. Raben, Modest E.K., D.L.W., and C. Piantadosi. 1990. "Novel membrane-interactive ether lipid analogs that inhibit infectious HIV-1 production and induce defective virus formation." *AIDS Res. Hum. Retro Viruses*. **6**:491-501;
30 Piantadosi, C., J. Marasco C.J., S.L. Morris-Natschke, K.L. Meyer, F. Gumus, J.R. Surles,

K.S. Ishaq, L.S. Kucera, N. Iyer, C.A. Wallen, S. Piantadosi, and E.J. Modest. 1991. "Synthesis and evaluation of novel ether lipid nucleoside conjugates for anti-HIV activity." *J. Med. Chem.* **34**:1408.1414; Hosteller, K.Y., D.D. Richman, D.A. Carson, L.M. Stuhmiller, G.M. T. van Wijk, and H. van den Bosch. 1992. "Greatly enhanced inhibition of human immunodeficiency virus type 1 replication in CEM and HT4-6C cells by 3'-deoxythymidine diphosphate dimyristoylglycerol, a lipid prodrug of 3,-deoxythymidine." *Antimicrob. Agents Chemother.* **36**:2025.2029; Hosetler, K.Y., L.M. Stuhmiller, H.B. Lenting, H. van den Bosch, and D.D. Richman, 1990. "Synthesis and antiretroviral activity of phospholipid analogs of azidothymidine and other antiviral nucleosides." *J. Biol. Chem.* **265**:61127.

Nonlimiting examples of U.S. patents that disclose suitable lipophilic substituents that can be covalently incorporated into the nucleoside, preferably at the 5'-OH position of the nucleoside or lipophilic preparations, include U.S. Patent Nos. 5,149,794 (Sep. 22, 1992, Yatvin *et al.*); 5,194,654 (Mar. 16, 1993, Hostetler *et al.*), 5,223,263 (June 29, 1993, Hostetler *et al.*); 5,256,641 (Oct. 26, 1993, Yatvin *et al.*); 5,411,947 (May 2, 1995, Hostetler *et al.*); 5,463,092 (Oct. 31, 1995, Hostetler *et al.*); 5,543,389 (Aug. 6, 1996, Yatvin *et al.*); 5,543,390 (Aug. 6, 1996, Yatvin *et al.*); 5,543,391 (Aug. 6, 1996, Yatvin *et al.*); and 5,554,728 (Sep. 10, 1996; Basava *et al.*), all of which are incorporated herein by reference. Foreign patent applications that disclose lipophilic substituents that can be attached to the nucleosides of the present invention, or lipophilic preparations, include WO 89/02733, WO 90/00555, WO 91/16920, WO 91/18914, WO 93/00910, WO 94/26273, WO 96/15132, EP 0 350 287, EP 93917054.4, and WO 91/19721.

IV. Combination and Alternation Therapy

It has been recognized that drug-resistant variants of HCV can emerge after prolonged treatment with an antiviral agent. Drug resistance most typically occurs by mutation of a gene that encodes for an enzyme used in viral replication. The efficacy of a drug against HCV infection can be prolonged, augmented, or restored by administering the compound in combination or alternation with a second, and perhaps third, antiviral compound that induces a different mutation from that caused by the principle drug. Alternatively, the pharmacokinetics, biodistribution or other parameter of the drug can be altered by such combination or alternation therapy. In general, combination therapy is

typically preferred over alternation therapy because it induces multiple simultaneous stresses on the virus.

Nonlimiting examples of antiviral agents that can be used in combination with the compounds disclosed herein include:

- 5 (1) an interferon and/or ribavirin (Battaglia, A.M. *et al.*, Ann. Pharmacother. 34:487-494, 2000); Berenguer, M. *et al.* Antivir. Ther. 3(Suppl. 3):125-136, 1998);
- (2) Substrate-based NS3 protease inhibitors (Attwood *et al.*, *Antiviral peptide derivatives*, PCT WO 98/22496, 1998; Attwood *et al.*, *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 10:259-273, 1999; Attwood *et al.*, *Preparation and use of amino acid derivatives as anti-viral agents*, German Patent Publication DE 19914474; Tung *et al.* *Inhibitors of serine proteases, particularly hepatitis C virus NS3 protease*, PCT WO 10 98/17679), including alphaketoamides and hydrazinoureas, and inhibitors that terminate in an electrophile such as a boronic acid or phosphonate. Llinas-Brunet *et al.*, *Hepatitis C inhibitor peptide analogues*, PCT WO 99/07734.
- 15 (3) Non-substrate-based inhibitors such as 2,4,6-trihydroxy-3-nitro-benzamide derivatives(Sudo K. *et al.*, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 238:643-647, 1997; Sudo K. *et al.* *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 9:186, 1998), including RD3-4082 and RD3-4078, the former substituted on the amide with a 14 carbon chain and the latter processing a *para*-phenoxyphenyl group;
- 20 (4) Thiazolidine derivatives which show relevant inhibition in a reverse-phase HPLC assay with an NS3/4A fusion protein and NS5A/5B substrate (Sudo K. *et al.*, *Antiviral Research* 32:9-18, 1996), especially compound RD-1-6250, possessing a fused cinnamoyl moiety substituted with a long alkyl chain, RD4 6205 and RD4 6193;
- (5) Thiazolidines and benzanilides identified in Kakiuchi N. *et al.* *J. EBS Letters* 25 421:217-220; Takeshita N. *et al.* *Analytical Biochemistry* 247:242-246, 1997;
- (6) A phenan-threnequinone possessing activity against HCV protease in a SDS-PAGE and autoradiography assay isolated from the fermentation culture broth of *Streptomyces* sp., Sch 68631 (Chu M. *et al.*, *Tetrahedron Letters* 37:7229-7232, 1996), and Sch 351633, isolated from the fungus *Penicillium griscofuluum*, which demonstrates activity in a scintillation proximity assay (Chu M. *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 9:1949-1952);
- 30

(7) Selective NS3 inhibitors based on the macromolecule elgin c, isolated from leech (Qasim M.A. *et al.*, *Biochemistry* 36:1598-1607, 1997);

5 (8) HCV helicase inhibitors (Diana G.D. *et al.*, *Compounds, compositions and methods for treatment of hepatitis C*, U.S. Patent No. 5,633,358; Diana G.D. *et al.*, *Piperidine derivatives, pharmaceutical compositions thereof and their use in the treatment of hepatitis C*, PCT WO 97/36554);

(9) HCV polymerase inhibitors such as nucleotide analogues, gliotoxin (Ferrari R. *et al.* *Journal of Virology* 73:1649-1654, 1999), and the natural product cerulenin (Lohmann V. *et al.*, *Virology* 249:108-118, 1998);

10 (10) Antisense phosphorothioate oligodeoxynucleotides (S-ODN) complementary to sequence stretches in the 5' non-coding region (NCR) of the HCV (Alt M. *et al.*, *Hepatology* 22:707-717, 1995), or nucleotides 326-348 comprising the 3' end of the NCR and nucleotides 371-388 located in the core coding region of the HCV RNA (Alt M. *et al.*, *Archives of Virology* 142:589-599, 1997; Galderisi U. *et al.*, *Journal of Cellular Physiology* 15 181:251-257, 1999);

(11) Inhibitors of IRES-dependent translation (Ikeda N *et al.*, *Agent for the prevention and treatment of hepatitis C*, Japanese Patent Publication JP-08268890; Kai Y. *et al.* *Prevention and treatment of viral diseases*, Japanese Patent Publication JP-10101591);

20 (12) Nuclease-resistant ribozymes. (Maccjak D.J. *et al.*, *Hepatology* 30 abstract 995, 1999); and

(13) Other miscellaneous compounds including 1-amino-alkylcyclohexanes (U.S. Patent No. 6,034,134 to Gold *et al.*), alkyl lipids (U.S. Patent No. 5,922,757 to Chojkier *et al.*), vitamin E and other antioxidants (U.S. Patent No. 5,922,757 to Chojkier *et al.*), 25 squalene, amantadine, bile acids (U.S. Patent No. 5,846,964 to Ozeki *et al.*), N-(phosphonoacetyl)-L-aspartic acid, (U.S. Patent No. 5,830,905 to Diana *et al.*), benzenedicarboxamides (U.S. Patent No. 5,633,388 to Diana *et al.*), polyadenylic acid derivatives (U.S. Patent No. 5,496,546 to Wang *et al.*), 2',3'-dideoxyinosine (U.S. Patent No. 5,026,687 to Yarchoan *et al.*), and benzimidazoles (U.S. Patent No. 5,891,874 to 30 Colacino *et al.*).

V. Pharmaceutical Compositions

Hosts, including humans, infected with HCV, or a gene fragment thereof, can be treated by administering to the patient an effective amount of the active compound or a pharmaceutically acceptable prodrug or salt thereof in the presence of a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The active materials can be administered by any appropriate route, for example, orally, parenterally, intravenously, intradermally, subcutaneously, or topically, in liquid or solid form.

A preferred dose of the compound for HCV will be in the range from about 1 to 50 mg/kg, preferably 1 to 20 mg/kg, of body weight per day, more generally 0.1 to about 100 mg per kilogram body weight of the recipient per day. The effective dosage range of the pharmaceutically acceptable salts and prodrugs can be calculated based on the weight of the parent nucleoside to be delivered. If the salt or prodrug exhibits activity in itself, the effective dosage can be estimated as above using the weight of the salt or prodrug, or by other means known to those skilled in the art.

The compound is conveniently administered in unit any suitable dosage form, including but not limited to one containing 7 to 3000 mg, preferably 70 to 1400 mg of active ingredient per unit dosage form. A oral dosage of 50-1000 mg is usually convenient.

Ideally the active ingredient should be administered to achieve peak plasma concentrations of the active compound of from about 0.2 to 70 μM , preferably about 1.0 to 10 μM . This may be achieved, for example, by the intravenous injection of a 0.1 to 5% solution of the active ingredient, optionally in saline, or administered as a bolus of the active ingredient.

The concentration of active compound in the drug composition will depend on absorption, inactivation and excretion rates of the drug as well as other factors known to those of skill in the art. It is to be noted that dosage values will also vary with the severity of the condition to be alleviated. It is to be further understood that for any particular subject, specific dosage regimens should be adjusted over time according to the individual need and the professional judgment of the person administering or supervising the administration of the compositions, and that the concentration ranges set forth herein are exemplary only and are not intended to limit the scope or practice of the claimed composition. The active ingredient may be administered at once, or may be divided into a number of smaller doses to be administered at varying intervals of time.

A preferred mode of administration of the active compound is oral. Oral compositions will generally include an inert diluent or an edible carrier. They may be enclosed in gelatin capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, the active compound can be incorporated with excipients and used in the form of tablets, troches, or capsules. Pharmaceutically compatible binding agents, and/or adjuvant materials can be included as part of the composition.

The tablets, pills, capsules, troches and the like can contain any of the following ingredients, or compounds of a similar nature: a binder such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin; an excipient such as starch or lactose, a disintegrating agent such as alginic acid, Primogel, or corn starch; a lubricant such as magnesium stearate or Sterotes; a glidant such as colloidal silicon dioxide; a sweetening agent such as sucrose or saccharin; or a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate, or orange flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it can contain, in addition to material of the above type, a liquid carrier such as a fatty oil. In addition, dosage unit forms can contain various other materials which modify the physical form of the dosage unit, for example, coatings of sugar, shellac, or other enteric agents.

The compound can be administered as a component of an elixir, suspension, syrup, wafer, chewing gum or the like. A syrup may contain, in addition to the active compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings and flavors.

The compound or a pharmaceutically acceptable prodrug or salts thereof can also be mixed with other active materials that do not impair the desired action, or with materials that supplement the desired action, such as antibiotics, antifungals, anti-inflammatories, or other antivirals, including other nucleoside compounds. Solutions or suspensions used for parenteral, intradermal, subcutaneous, or topical application can include the following components: a sterile diluent such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents; antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl parabens; antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite; chelating agents such as ethylenediaminetetraacetic acid; buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for the adjustment of tonicity such as sodium chloride or dextrose. The parental preparation can be enclosed in ampoules, disposable syringes or multiple dose vials made of glass or plastic.

If administered intravenously, preferred carriers are physiological saline or phosphate buffered saline (PBS).

In a preferred embodiment, the active compounds are prepared with carriers that will protect the compound against rapid elimination from the body, such as a controlled release formulation, including implants and microencapsulated delivery systems. Biodegradable, biocompatible polymers can be used, such as ethylene vinyl acetate, polyanhydrides, polyglycolic acid, collagen, polyorthoesters and polylactic acid. Methods for preparation of such formulations will be apparent to those skilled in the art. The materials can also be obtained commercially from Alza Corporation.

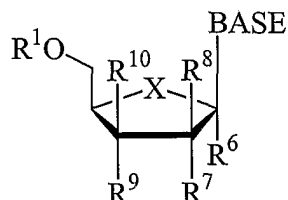
Liposomal suspensions (including liposomes targeted to infected cells with monoclonal antibodies to viral antigens) are also preferred as pharmaceutically acceptable carriers. These may be prepared according to methods known to those skilled in the art, for example, as described in U.S. Patent No. 4,522,811 (which is incorporated herein by reference in its entirety). For example, liposome formulations may be prepared by dissolving appropriate lipid(s) (such as stearyl phosphatidyl ethanolamine, stearyl phosphatidyl choline, arachadoyl phosphatidyl choline, and cholesterol) in an inorganic solvent that is then evaporated, leaving behind a thin film of dried lipid on the surface of the container. An aqueous solution of the active compound or its monophosphate, diphosphate, and/or triphosphate derivatives is then introduced into the container. The container is then swirled by hand to free lipid material from the sides of the container and to disperse lipid aggregates, thereby forming the liposomal suspension.

VI. Processes for the Preparation of Active Compounds

The nucleosides of the present invention can be synthesized by any means known in the art. In particular, the synthesis of the present nucleosides can be achieved by either alkylating the appropriately modified sugar, followed by glycosylation or glycosylation followed by alkylation of the nucleoside. The following non-limiting embodiments illustrate some general methodology to obtain the nucleosides of the present invention.

A. General Synthesis of 1'-C-Branched Nucleosides

1'-C-Branched ribonucleosides of the following structure:



wherein BASE is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-NH(\text{lower alkyl})$, $-NH(\text{acyl})$, $-N(\text{lower alkyl})_2$, $-N(\text{acyl})_2$;

R^8 and R^{10} are independently H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R^7 and R^9 , R^7 and R^{10} , R^8 and R^9 , or R^8 and R^{10} can come together to form a pi bond;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 or R^2 is independently H or phosphate;

R^6 is an alkyl, chloro-, bromo-, fluoro-, or iodo-alkyl (i.e. CF_3), alkenyl, or alkynyl (i.e. allyl); and

X is O, S, SO_2 or CH_2

can be prepared by one of the following general methods.

1) Modification from the lactone

The key starting material for this process is an appropriately substituted lactone. The lactone can be purchased or can be prepared by any known means including standard epimerization, substitution and cyclization techniques. The lactone can be optionally

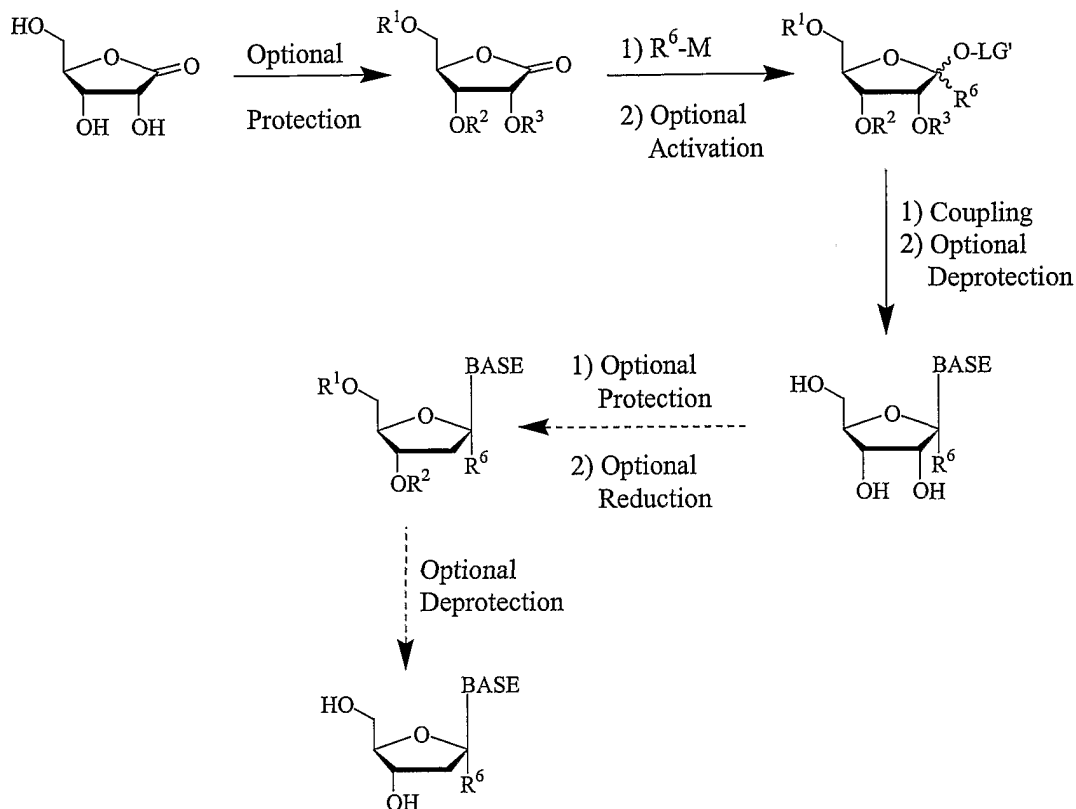
protected with a suitable protecting group, preferably with an acyl or silyl group, by methods well known to those skilled in the art, as taught by Greene *et al.* Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991. The protected lactone can then be coupled with a suitable coupling agent, such as an organometallic carbon nucleophile, such as a Grignard reagent, an organolithium, lithium dialkylcopper or R⁶-SiMe₃ in TBAF with the appropriate non-protic solvent at a suitable temperature, to give the 1'-alkylated sugar.

The optionally activated sugar can then be coupled to the BASE by methods well known to those skilled in the art, as taught by Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994. For example, an acylated sugar can be coupled to a silylated base with a lewis acid, such as tin tetrachloride, titanium tetrachloride or trimethylsilyltriflate in the appropriate solvent at a suitable temperature.

Subsequently, the nucleoside can be deprotected by methods well known to those skilled in the art, as taught by Greene *et al.* Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

In a particular embodiment, the 1'-C-branched ribonucleoside is desired. The synthesis of a ribonucleoside is shown in **Scheme 1**. Alternatively, deoxyribo-nucleoside is desired. To obtain these nucleosides, the formed ribonucleoside can optionally be protected by methods well known to those skilled in the art, as taught by Greene *et al.* Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, and then the 2'-OH can be reduced with a suitable reducing agent. Optionally, the 2'-hydroxyl can be activated to facilitate reduction; i.e. via the Barton reduction.

Scheme 1



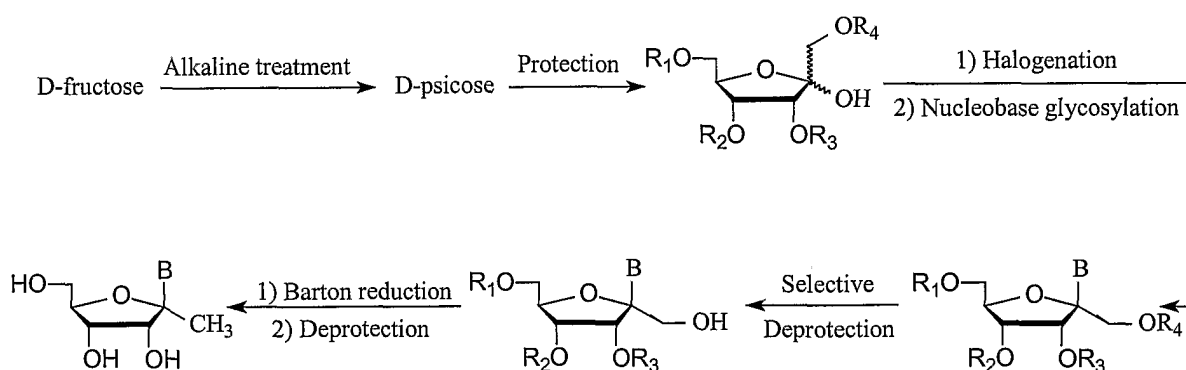
2. Alternative method for the preparation of 1'-C-branched nucleosides

5 The key starting material for this process is an appropriately substituted hexose. The hexose can be purchased or can be prepared by any known means including standard epimerization, such as alkaline treatment, substitution and coupling techniques. The hexose can be selectively protected to give the appropriate hexa-furanose, as taught by Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994.

10 The 1'-hydroxyl can be optionally activated to a suitable leaving group such as an acyl group or a chloro, bromo, fluoro, iodo via acylation or halogenation, respectively. The optionally activated sugar can then be coupled to the BASE by methods well known to those skilled in the art, as taught by Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994. For example, an acylated sugar can be coupled to a silylated base with a lewis acid, such as tin tetrachloride, titanium tetrachloride or trimethylsilyltriflate in the
 15 appropriate solvent at a suitable temperature. Alternatively, a halo-sugar can be coupled to a silylated base with the presence of trimethylsilyltriflate.

The 1'-CH₂-OH, if protected, can be selectively deprotected by methods well known in the art. The resultant primary hydroxyl can be functionalized to yield various C-branched nucleosides. For example, the primary hydroxyl can be reduced to give the methyl, using a suitable reducing agent. Alternatively, the hydroxyl can be activated prior to reduction to facilitate the reaction; i.e. via the Barton reduction. In an alternate embodiment, the primary hydroxyl can be oxidized to the aldehyde, then coupled with a carbon nucleophile, such as a Grignard reagent, an organolithium, lithium dialkylcopper or R⁶-SiMe₃ in TBAF with the appropriate non-protic solvent at a suitable temperature.

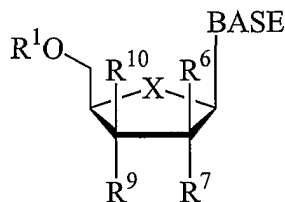
In a particular embodiment, the 1'-C-branched ribonucleoside is desired. The synthesis of a ribonucleoside is shown in **Scheme 2**. Alternatively, deoxyribo-nucleoside is desired. To obtain these nucleosides, the formed ribonucleoside can optionally be protected by methods well known to those skilled in the art, as taught by Greene *et al.* Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, and then the 2'-OH can be reduced with a suitable reducing agent. Optionally, the 2'-hydroxyl can be activated to facilitate reduction; i.e. via the Barton reduction.

Scheme 2

In addition, the L-enantiomers corresponding to the compounds of the invention can be prepared following the same general methods (1 or 2), beginning with the corresponding L-sugar or nucleoside L-enantiomer as starting material.

B. General Synthesis of 2'-C-Branched Nucleosides

2'-C-Branched ribonucleosides of the following structure:



wherein BASE is a purine or pyrimidine base as defined herein;

5 R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-NH(\text{lower alkyl})$, $-NH(\text{acyl})$, $-N(\text{lower alkyl})_2$, $-N(\text{acyl})_2$;

R^{10} is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

10 alternatively, R^7 and R^9 , or R^7 and R^{10} can come together to form a pi bond;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 or R^2 is independently H or phosphate;

20 R^6 is an alkyl, chloro-, bromo-, fluoro-, iodo-alkyl (i.e. CF_3), alkenyl, or alkynyl (i.e. allyl); and

X is O, S, SO_2 or CH_2

can be prepared by one of the following general methods.

1. *Glycosylation of the nucleobase with an appropriately modified sugar*

25 The key starting material for this process is an appropriately substituted sugar with a 2'-OH and 2'-H, with the appropriate leaving group (LG), for example an acyl group or a

chloro, bromo, fluoro or iodo. The sugar can be purchased or can be prepared by any known means including standard epimerization, substitution, oxidation and reduction techniques. The substituted sugar can then be oxidized with the appropriate oxidizing agent in a compatible solvent at a suitable temperature to yield the 2'-modified sugar. Possible oxidizing agents are Jones reagent (a mixture of chromic acid and sulfuric acid), Collins's reagent (dipyridine Cr(VI) oxide, Corey's reagent (pyridinium chlorochromate), pyridinium dichromate, acid dichromate, potassium permanganate, MnO₂, ruthenium tetroxide, phase transfer catalysts such as chromic acid or permanganate supported on a polymer, Cl₂-pyridine, H₂O₂-ammonium molybdate, NaBrO₂-CAN, NaOCl in HOAc, copper chromite, copper oxide, Raney nickel, palladium acetate, Meerwin-Pondorf-Verley reagent (aluminum *t*-butoxide with another ketone) and *N*-bromosuccinimide.

Then coupling of an organometallic carbon nucleophile, such as a Grignard reagent, an organolithium, lithium dialkylcopper or R⁶-SiMe₃ in TBAF with the ketone with the appropriate non-protic solvent at a suitable temperature, yields the 2'-alkylated sugar. The alkylated sugar can be optionally protected with a suitable protecting group, preferably with an acyl or silyl group, by methods well known to those skilled in the art, as taught by Greene *et al.* Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

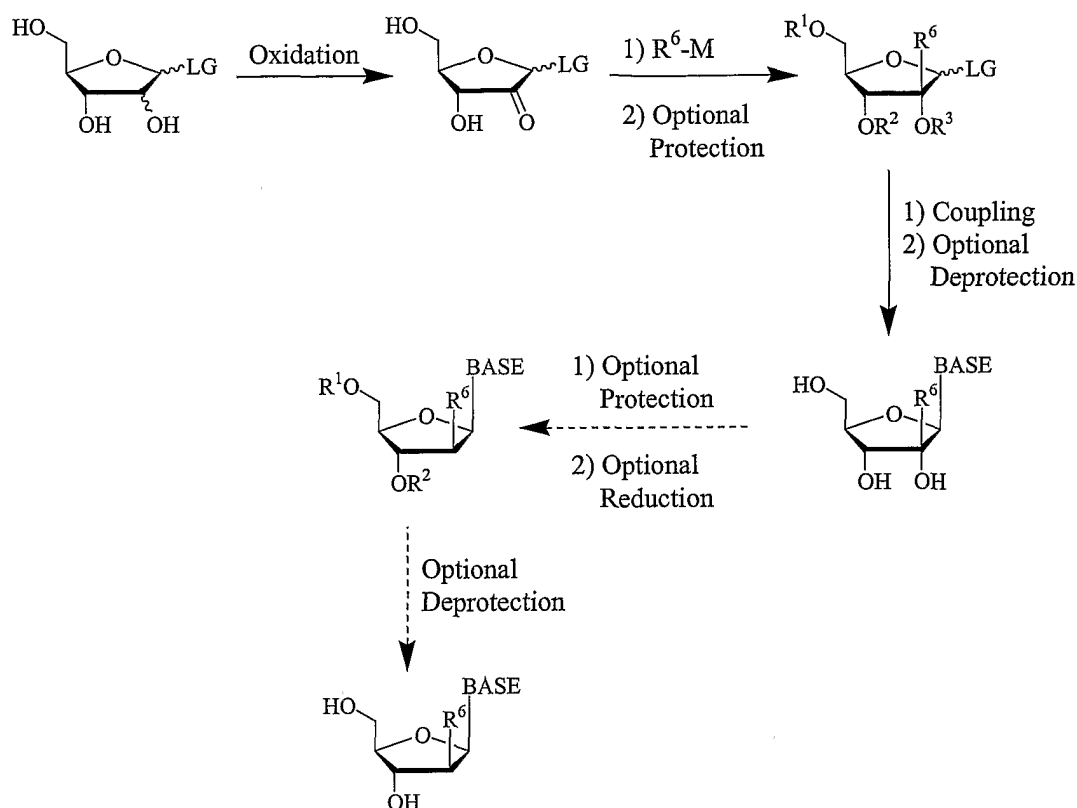
The optionally protected sugar can then be coupled to the BASE by methods well known to those skilled in the art, as taught by Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994. For example, an acylated sugar can be coupled to a silylated base with a lewis acid, such as tin tetrachloride, titanium tetrachloride or trimethylsilyltriflate in the appropriate solvent at a suitable temperature. Alternatively, a halo-sugar can be coupled to a silylated base with the presence of trimethylsilyltriflate.

Subsequently, the nucleoside can be deprotected by methods well known to those skilled in the art, as taught by Greene *et al.* Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

In a particular embodiment, the 2'-C-branched ribonucleoside is desired. The synthesis of a ribonucleoside is shown in **Scheme 3**. Alternatively, deoxyribo-nucleoside is desired. To obtain these nucleosides, the formed ribonucleoside can optionally be protected by methods well known to those skilled in the art, as taught by Greene *et al.* Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, and then the 2'-

OH can be reduced with a suitable reducing agent. Optionally, the 2'-hydroxyl can be activated to facilitate reduction; i.e. via the Barton reduction.

Scheme 3



5

2. Modification of a pre-formed nucleoside

The key starting material for this process is an appropriately substituted nucleoside with a 2'-OH and 2'-H. The nucleoside can be purchased or can be prepared by any known means including standard coupling techniques. The nucleoside can be optionally protected with suitable protecting groups, preferably with acyl or silyl groups, by methods well known to those skilled in the art, as taught by Greene *et al.* Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

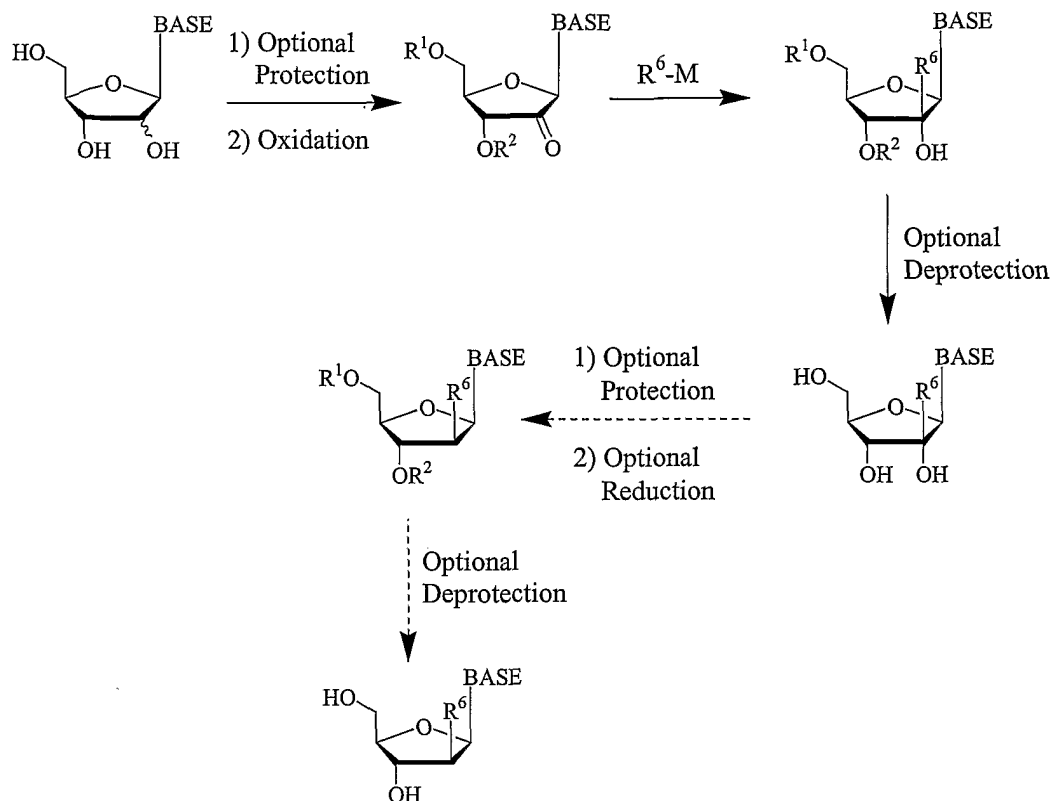
The appropriately protected nucleoside can then be oxidized with the appropriate oxidizing agent in a compatible solvent at a suitable temperature to yield the 2'-modified sugar. Possible oxidizing agents are Jones reagent (a mixture of chromic acid and sulfuric acid), Collins's reagent (dipyridine Cr(VI) oxide), Corey's reagent (pyridinium chlorochromate), pyridinium dichromate, acid dichromate, potassium permanganate, MnO₂,

ruthenium tetroxide, phase transfer catalysts such as chromic acid or permanganate supported on a polymer, Cl₂-pyridine, H₂O₂-ammonium molybdate, NaBrO₂-CAN, NaOCl in HOAc, copper chromite, copper oxide, Raney nickel, palladium acetate, Meerwin-Pondorf-Verley reagent (aluminum *t*-butoxide with another ketone) and *N*-bromosuccinimide.

Subsequently, the nucleoside can be deprotected by methods well known to those skilled in the art, as taught by GreeneGreene *et al.* Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

In a particular embodiment, the 2'-C-branched ribonucleoside is desired. The synthesis of a ribonucleoside is shown in **Scheme 4**. Alternatively, deoxyribo-nucleoside is desired. To obtain these nucleosides, the formed ribonucleoside can optionally be protected by methods well known to those skilled in the art, as taught by Greene *et al.* Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, and then the 2'-OH can be reduced with a suitable reducing agent. Optionally, the 2'-hydroxyl can be activated to facilitate reduction; i.e. via the Barton reduction.

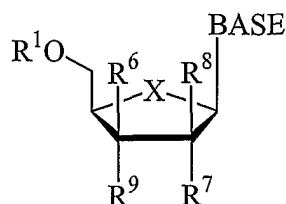
Scheme 4



In another embodiment of the invention, the L-enantiomers are desired. Therefore, the L-enantiomers can be corresponding to the compounds of the invention can be prepared following the same foregoing general methods, beginning with the corresponding L-sugar or nucleoside L-enantiomer as starting material.

C. General Synthesis of 3'-C-Branched Nucleosides

3'-C-Branched ribonucleosides of the following structure:



wherein BASE is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R⁷ and R⁹ are independently hydrogen, OR², hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower

acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chlorine, bromine, iodine, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂;

R⁸ is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R⁷ and R⁹, or R⁸ and R⁹ can come together to form a pi bond;

5 R¹ and R² are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a
10 phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ or R² is independently H or phosphate;

R⁶ is an alkyl, chloro-, fluoro-, bromo-, iodo-alkyl (i.e. CF₃), alkenyl, or alkynyl (i.e. allyl); and

15 X is O, S, SO₂ or CH₂

can be prepared by one of the following general methods.

1. Glycosylation of the nucleobase with an appropriately modified sugar

The key starting material for this process is an appropriately substituted sugar
20 with a 3'-OH and 3'-H, with the appropriate leaving group (LG), for example an acyl group or a chloro, bromo, fluoro, iodo. The sugar can be purchased or can be prepared by any known means including standard epimerization, substitution, oxidation and reduction techniques. The substituted sugar can then be oxidized with the appropriate oxidizing agent in a compatible solvent at a suitable temperature to
25 yield the 3'-modified sugar. Possible oxidizing agents are Jones reagent (a mixture of chromic acid and sulfuric acid), Collins's reagent (dipyridine Cr(VI) oxide, Corey's reagent (pyridinium chlorochromate), pyridinium dichromate, acid dichromate, potassium permanganate, MnO₂, ruthenium tetroxide, phase transfer catalysts such as chromic acid or permanganate supported on a polymer, Cl₂-

pyridine, H₂O₂-ammonium molybdate, NaBrO₂-CAN, NaOCl in HOAc, copper chromite, copper oxide, Raney nickel, palladium acetate, Meerwin-Pondorf-Verley reagent (aluminum *t*-butoxide with another ketone) and *N*-bromosuccinimide.

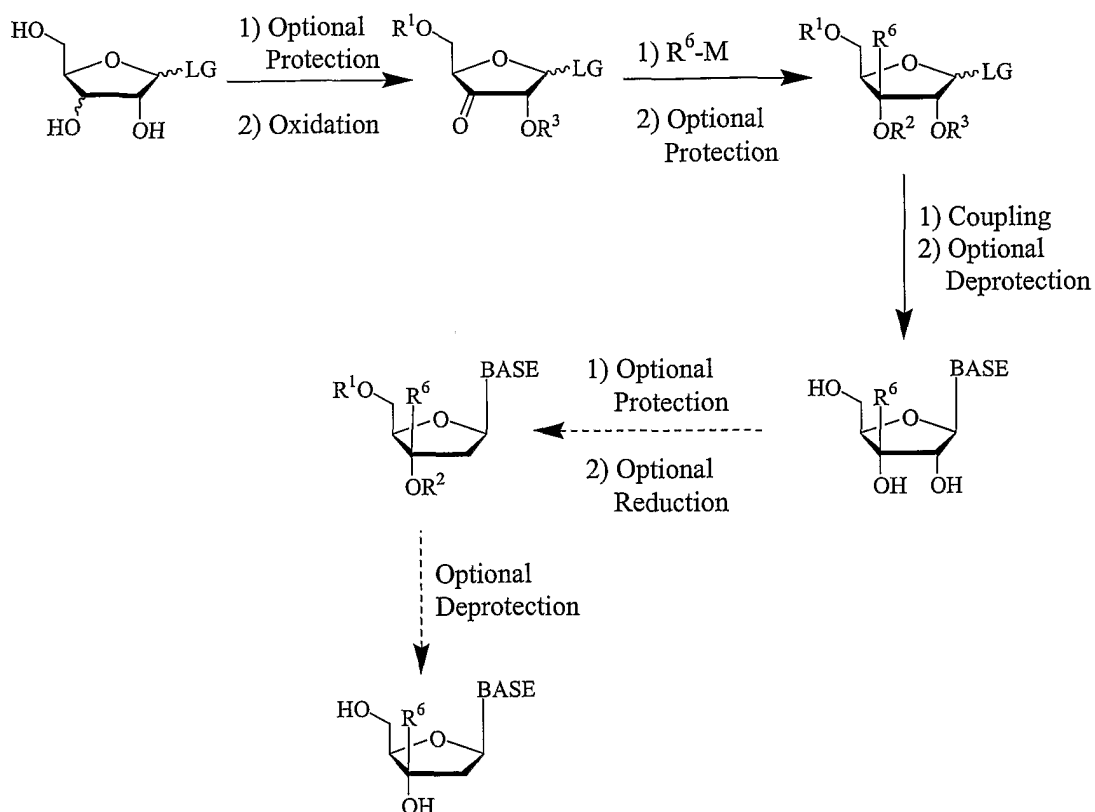
5 Then coupling of an organometallic carbon nucleophile, such as a Grignard reagent, an organolithium, lithium dialkylcopper or R⁶-SiMe₃ in TBAF with the ketone with the appropriate non-protic solvent at a suitable temperature, yields the 3'-C-branched sugar. The 3'-C-branched sugar can be optionally protected with a suitable protecting group, preferably with an acyl or silyl group, by methods well known to those skilled in the art, as taught by Greene *et al.* Protective Groups in
10 Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

The optionally protected sugar can then be coupled to the BASE by methods well known to those skilled in the art, as taught by Townsend Chemistry of Nucleosides and Nucleotides, Plenum Press, 1994. For example, an acylated sugar can be coupled to a silylated base with a lewis acid, such as tin tetrachloride, titanium
15 tetrachloride or trimethylsilyltriflate in the appropriate solvent at a suitable temperature. Alternatively, a halo-sugar can be coupled to a silylated base with the presence of trimethylsilyltriflate.

Subsequently, the nucleoside can be deprotected by methods well known to those skilled in the art, as taught by Greene *et al.* Protective Groups in Organic
20 Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

In a particular embodiment, the 3'-C-branched ribonucleoside is desired. The synthesis of a ribonucleoside is shown in **Scheme 5**. Alternatively, deoxyribonucleoside is desired. To obtain these nucleosides, the formed ribonucleoside can optionally be protected by methods well known to those skilled in the art, as taught
25 by Greene *et al.* Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, and then the 2'-OH can be reduced with a suitable reducing agent. Optionally, the 2'-hydroxyl can be activated to facilitate reduction; i.e. via the Barton reduction.

Scheme 5



2. Modification of a pre-formed nucleoside

5 The key starting material for this process is an appropriately substituted nucleoside with a 3'-OH and 3'-H. The nucleoside can be purchased or can be prepared by any known means including standard coupling techniques. The nucleoside can be optionally protected with suitable protecting groups, preferably with acyl or silyl groups, by methods well known to those skilled in the art, as taught

 10 by Greene *et al.* Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

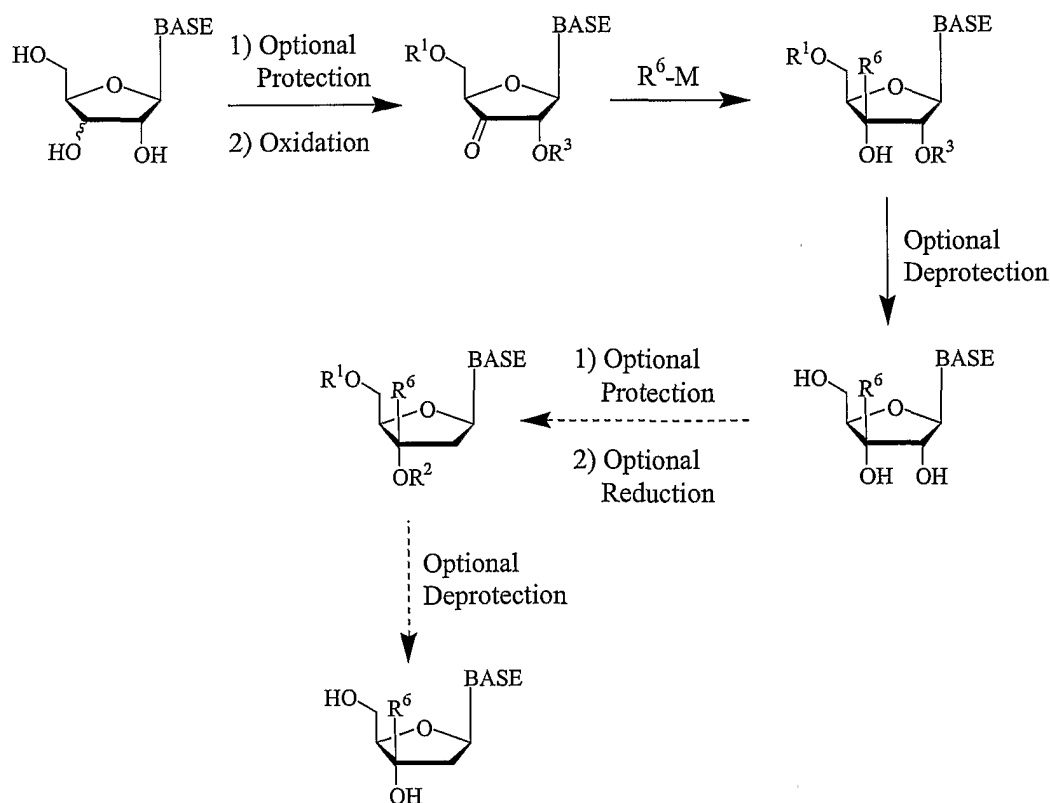
15 The appropriately protected nucleoside can then be oxidized with the appropriate oxidizing agent in a compatible solvent at a suitable temperature to yield the 2'-modified sugar. Possible oxidizing agents are Jones reagent (a mixture of chromic acid and sulfuric acid), Collins's reagent (dipyridine Cr(VI) oxide, Corey's reagent (pyridinium chlorochromate), pyridinium dichromate, acid dichromate, potassium permanganate, MnO_2 , ruthenium tetroxide, phase transfer catalysts such

as chromic acid or permanganate supported on a polymer, Cl_2 -pyridine, H_2O_2 -ammonium molybdate, NaBrO_2 -CAN, NaOCl in HOAc, copper chromite, copper oxide, Raney nickel, palladium acetate, Meerwin-Pondorf-Verley reagent (aluminum *t*-butoxide with another ketone) and *N*-bromosuccinimide.

5 Subsequently, the nucleoside can be deprotected by methods well known to those skilled in the art, as taught by GreeneGreene *et al.* Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991.

In a particular embodiment, the 3'-C-branched ribonucleoside is desired. The synthesis of a ribonucleoside is shown in **Scheme 6**. Alternatively, deoxyribo-
 10 nucleoside is desired. To obtain these nucleosides, the formed ribonucleoside can optionally be protected by methods well known to those skilled in the art, as taught by Greene *et al.* Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Second Edition, 1991, and then the 2'-OH can be reduced with a suitable reducing agent. Optionally, the 2'-hydroxyl can be activated to facilitate reduction; i.e. via the
 15 Barton reduction.

Scheme 6



In another embodiment of the invention, the L-enantiomers are desired. Therefore, the L-enantiomers can be corresponding to the compounds of the invention can be prepared following the same foregoing general methods, beginning with the corresponding L-sugar or nucleoside L-enantiomer as starting material.

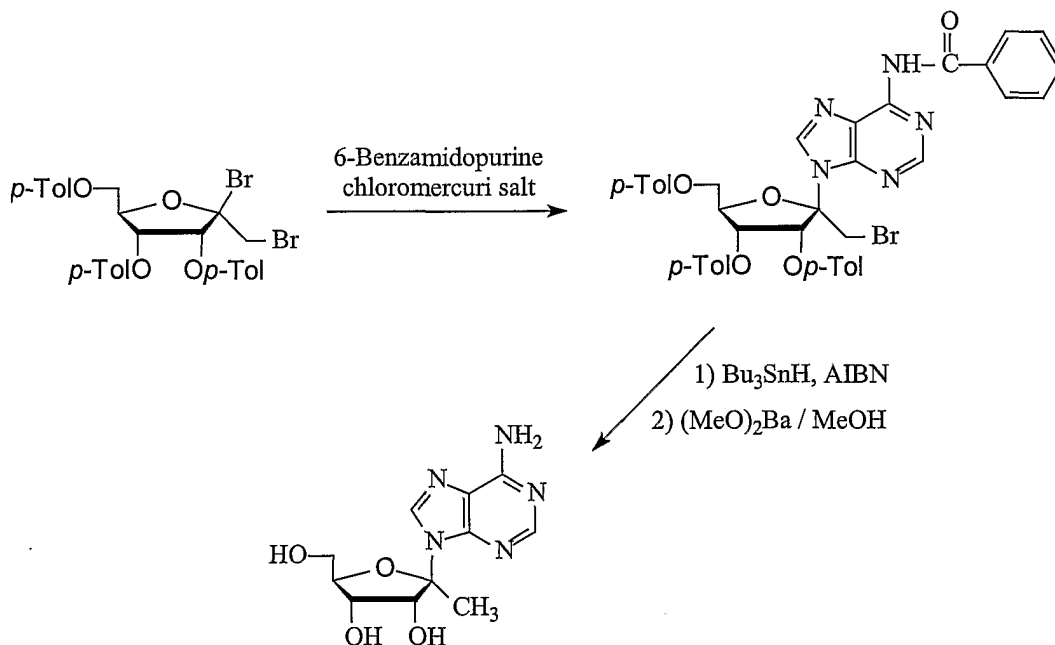
5

Examples

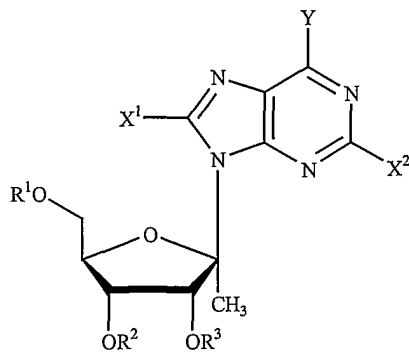
Example 1: Preparation of 1'-C-methylriboadenine via 6-amino-9-(1-deoxy-β-D-psicofuranosyl)purine

As another alternative method of preparation, the title compound could also be prepared according to a published procedure (J. Farkas, and F. Sorm, "Nucleic acid components and their analogues. XCIV. Synthesis of 6-amino-9-(1-deoxy-β-D-psicofuranosyl)purine", *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1967**, 32, 2663-2667. J. Farkas", *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1966**, 31, 1535) (Scheme 7).

Scheme 7



15 In a similar manner, but using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases, the following nucleosides of Formula I are prepared.



(I)

wherein:

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	H	H
H	H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	H	NH-methyl
H	H	H	H	H	NH-ethyl
H	H	H	H	H	NH-acetyl
H	H	H	H	H	OH
H	H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	H	O-cyclopropyl
H	H	H	H	H	O-acetyl
H	H	H	H	H	SH
H	H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	H	S-cyclopropyl
H	H	H	H	H	F
H	H	H	H	H	Cl
H	H	H	H	H	Br
H	H	H	H	H	I
monophosphate	H	H	H	H	NH ₂
monophosphate	H	H	H	H	NH-acetyl
monophosphate	H	H	H	H	NH-cyclopropyl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
monophosphate	H	H	H	H	NH-methyl
monophosphate	H	H	H	H	NH-ethyl
monophosphate	H	H	H	H	OH
monophosphate	H	H	H	H	O-acetyl
monophosphate	H	H	H	H	OMe
monophosphate	H	H	H	H	OEt
monophosphate	H	H	H	H	O-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	H	SH
monophosphate	H	H	H	H	SMe
monophosphate	H	H	H	H	SEt
monophosphate	H	H	H	H	S-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	H	F
monophosphate	H	H	H	H	Cl
monophosphate	H	H	H	H	Br
monophosphate	H	H	H	H	I
diphosphate	H	H	H	H	NH ₂
diphosphate	H	H	H	H	NH-acetyl
diphosphate	H	H	H	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	H	NH-methyl
diphosphate	H	H	H	H	NH-ethyl
diphosphate	H	H	H	H	OH
diphosphate	H	H	H	H	O-acetyl
diphosphate	H	H	H	H	OMe
diphosphate	H	H	H	H	OEt
diphosphate	H	H	H	H	O-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	H	SH
diphosphate	H	H	H	H	SMe
diphosphate	H	H	H	H	SEt
diphosphate	H	H	H	H	S-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	H	F
diphosphate	H	H	H	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
diphosphate	H	H	H	H	Br
diphosphate	H	H	H	H	I
triphosphate	H	H	H	H	NH ₂
triphosphate	H	H	H	H	NH-acetyl
triphosphate	H	H	H	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	H	NH-methyl
triphosphate	H	H	H	H	NH-ethyl
triphosphate	H	H	H	H	OH
triphosphate	H	H	H	H	OMe
triphosphate	H	H	H	H	OEt
triphosphate	H	H	H	H	O-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	H	O-acetyl
triphosphate	H	H	H	H	SH
triphosphate	H	H	H	H	SMe
triphosphate	H	H	H	H	SEt
triphosphate	H	H	H	H	S-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	H	F
triphosphate	H	H	H	H	Cl
triphosphate	H	H	H	H	Br
triphosphate	H	H	H	H	I
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	H	NH ₂
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	H	NH-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	H	OH
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	H	F
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	H	Cl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	H	NH ₂
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	H	OH
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	H	F
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	H	Cl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	H	NH ₂

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	H	OH
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	H	F
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	H	Cl
H	H	H	F	H	NH ₂
H	H	H	F	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	F	H	OH
H	H	H	F	H	F
H	H	H	F	H	Cl
H	H	H	Cl	H	NH ₂
H	H	H	Cl	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	Cl	H	OH
H	H	H	Cl	H	F
H	H	H	Cl	H	Cl
H	H	H	Br	H	NH ₂
H	H	H	Br	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	Br	H	OH
H	H	H	Br	H	F
H	H	H	Br	H	Cl
H	H	H	NH ₂	H	NH ₂
H	H	H	NH ₂	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	NH ₂	H	OH
H	H	H	NH ₂	H	F
H	H	H	NH ₂	H	Cl
H	H	H	SH	H	NH ₂
H	H	H	SH	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	SH	H	OH
H	H	H	SH	H	F
H	H	H	SH	H	Cl
acetyl	H	H	H	H	NH ₂
acetyl	H	H	H	H	NH-cyclopropyl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
acetyl	H	H	H	H	OH
acetyl	H	H	H	H	F
acetyl	H	H	H	H	Cl
acetyl	H	H	F	H	NH ₂
acetyl	H	H	F	H	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	F	H	OH
acetyl	H	H	F	H	F
acetyl	H	H	F	H	Cl
H	acetyl	acetyl	H	H	NH ₂
H	acetyl	acetyl	H	H	NH-cyclopropyl
H	acetyl	acetyl	H	H	OH
H	acetyl	acetyl	H	H	F
H	acetyl	acetyl	H	H	Cl
acetyl	acetyl	acetyl	H	H	NH ₂
acetyl	acetyl	acetyl	H	H	NH-cyclopropyl
acetyl	acetyl	acetyl	H	H	OH
acetyl	acetyl	acetyl	H	H	F
acetyl	acetyl	acetyl	H	H	Cl
monophosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH ₂
monophosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH-cyclopropyl
monophosphate	acetyl	acetyl	H	H	OH
monophosphate	acetyl	acetyl	H	H	F
monophosphate	acetyl	acetyl	H	H	Cl
diphosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH ₂
diphosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	acetyl	acetyl	H	H	OH
diphosphate	acetyl	acetyl	H	H	F
diphosphate	acetyl	acetyl	H	H	Cl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH ₂
triphosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	H	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
triphosphate	acetyl	acetyl	H	H	F
triphosphate	acetyl	acetyl	H	H	Cl
H	H	H	H	NH ₂	H
H	H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	NH ₂	NH-methyl
H	H	H	H	NH ₂	NH-ethyl
H	H	H	H	NH ₂	NH-acetyl
H	H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	H	NH ₂	OMe
H	H	H	H	NH ₂	OEt
H	H	H	H	NH ₂	O-cyclopropyl
H	H	H	H	NH ₂	O-acetyl
H	H	H	H	NH ₂	SH
H	H	H	H	NH ₂	SMe
H	H	H	H	NH ₂	SEt
H	H	H	H	NH ₂	S-cyclopropyl
H	H	H	H	NH ₂	F
H	H	H	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	NH ₂	Br
H	H	H	H	NH ₂	I
monophosphate	H	H	H	NH ₂	NH ₂
monophosphate	H	H	H	NH ₂	NH-acetyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	NH-methyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	NH-ethyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	OH
monophosphate	H	H	H	NH ₂	O-acetyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	OMe
monophosphate	H	H	H	NH ₂	OEt
monophosphate	H	H	H	NH ₂	O-cyclopropyl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
monophosphate	H	H	H	NH ₂	SH
monophosphate	H	H	H	NH ₂	SMe
monophosphate	H	H	H	NH ₂	SEt
monophosphate	H	H	H	NH ₂	S-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	F
monophosphate	H	H	H	NH ₂	Cl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	Br
monophosphate	H	H	H	NH ₂	I
diphosphate	H	H	H	NH ₂	NH ₂
diphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-acetyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-methyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-ethyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	OH
diphosphate	H	H	H	NH ₂	O-acetyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	OMe
diphosphate	H	H	H	NH ₂	OEt
diphosphate	H	H	H	NH ₂	O-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	SH
diphosphate	H	H	H	NH ₂	SMe
diphosphate	H	H	H	NH ₂	SEt
diphosphate	H	H	H	NH ₂	S-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	F
diphosphate	H	H	H	NH ₂	Cl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	Br
diphosphate	H	H	H	NH ₂	I
triphosphate	H	H	H	NH ₂	NH ₂
triphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-acetyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-methyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-ethyl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
triphosphate	H	H	H	NH ₂	OH
triphosphate	H	H	H	NH ₂	OMe
triphosphate	H	H	H	NH ₂	OEt
triphosphate	H	H	H	NH ₂	O-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	O-acetyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	SH
triphosphate	H	H	H	NH ₂	SMe
triphosphate	H	H	H	NH ₂	SEt
triphosphate	H	H	H	NH ₂	S-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	F
triphosphate	H	H	H	NH ₂	Cl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	Br
triphosphate	H	H	H	NH ₂	I
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂	NH ₂
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂	OH
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂	F
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂	Cl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂	NH ₂
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂	OH
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂	F
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂	Cl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂	NH ₂
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂	OH
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂	F
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂	Cl
H	H	H	F	NH ₂	NH ₂
H	H	H	F	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	F	NH ₂	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	F	NH ₂	F
H	H	H	F	NH ₂	Cl
H	H	H	Cl	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Cl	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	Cl	NH ₂	OH
H	H	H	Cl	NH ₂	F
H	H	H	Cl	NH ₂	Cl
H	H	H	Br	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Br	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	Br	NH ₂	OH
H	H	H	Br	NH ₂	F
H	H	H	Br	NH ₂	Cl
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	NH ₂	NH ₂	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂	F
H	H	H	NH ₂	NH ₂	Cl
H	H	H	SH	NH ₂	NH ₂
H	H	H	SH	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	SH	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂	F
H	H	H	SH	NH ₂	Cl
acetyl	H	H	H	NH ₂	NH ₂
acetyl	H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	H	NH ₂	OH
acetyl	H	H	H	NH ₂	F
acetyl	H	H	H	NH ₂	Cl
acetyl	H	H	F	NH ₂	NH ₂
acetyl	H	H	F	NH ₂	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	F	NH ₂	OH
acetyl	H	H	F	NH ₂	F

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
acetyl	H	H	F	NH ₂	Cl
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH ₂
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂	OH
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂	F
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂	Cl
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH ₂
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂	OH
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂	F
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂	Cl
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH ₂
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	OH
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	F
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	Cl
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH ₂
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	OH
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	F
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	Cl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH ₂
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	OH
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	F
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	Cl	NH-methyl

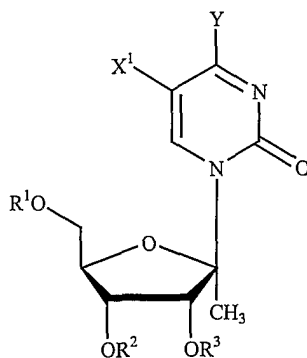
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	Cl	NH-ethyl
H	H	H	H	Cl	NH-acetyl
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	OMe
H	H	H	H	Cl	OEt
H	H	H	H	Cl	O-cyclopropyl
H	H	H	H	Cl	O-acetyl
H	H	H	H	Cl	SH
H	H	H	H	Cl	SMe
H	H	H	H	Cl	SEt
H	H	H	H	Cl	S-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	Cl	NH ₂
monophosphate	H	H	H	Cl	NH-acetyl
monophosphate	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	Cl	NH-methyl
monophosphate	H	H	H	Cl	NH-ethyl
monophosphate	H	H	H	Cl	OH
monophosphate	H	H	H	Cl	O-acetyl
monophosphate	H	H	H	Cl	OMe
monophosphate	H	H	H	Cl	OEt
monophosphate	H	H	H	Cl	O-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	Cl	SH
monophosphate	H	H	H	Cl	SMe
monophosphate	H	H	H	Cl	SEt
monophosphate	H	H	H	Cl	S-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	Cl	NH ₂
diphosphate	H	H	H	Cl	NH-acetyl
diphosphate	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	Cl	NH-methyl
diphosphate	H	H	H	Cl	NH-ethyl
diphosphate	H	H	H	Cl	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
diphosphate	H	H	H	Cl	O-acetyl
diphosphate	H	H	H	Cl	OMe
diphosphate	H	H	H	Cl	OEt
diphosphate	H	H	H	Cl	O-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	Cl	SH
diphosphate	H	H	H	Cl	SMe
diphosphate	H	H	H	Cl	SEt
diphosphate	H	H	H	Cl	S-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	Cl	NH ₂
triphosphate	H	H	H	Cl	NH-acetyl
triphosphate	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	Cl	NH-methyl
triphosphate	H	H	H	Cl	NH-ethyl
triphosphate	H	H	H	Cl	OH
triphosphate	H	H	H	Cl	OMe
triphosphate	H	H	H	Cl	OEt
triphosphate	H	H	H	Cl	O-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	Cl	O-acetyl
triphosphate	H	H	H	Cl	SH
triphosphate	H	H	H	Cl	SMe
triphosphate	H	H	H	Cl	SEt
triphosphate	H	H	H	Cl	S-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	Cl	NH ₂
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	Cl	NH-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	Cl	OH
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	Cl	NH ₂
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	Cl	NH-cyclopropyl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	Cl	OH
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	Cl	NH ₂
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	Cl	NH-cyclopropyl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	Cl	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	F	Cl	NH ₂
H	H	H	F	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	F	Cl	OH
H	H	H	Cl	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	Cl	Cl	OH
H	H	H	Br	Cl	NH ₂
H	H	H	Br	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	Br	Cl	OH
H	H	H	NH ₂	Cl	NH ₂
H	H	H	NH ₂	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	NH ₂	Cl	OH
H	H	H	SH	Cl	NH ₂
H	H	H	SH	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	SH	Cl	OH
acetyl	H	H	H	Cl	NH ₂
acetyl	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	H	Cl	OH
acetyl	H	H	F	Cl	NH ₂
acetyl	H	H	F	Cl	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	F	Cl	OH
H	acetyl	acetyl	H	Cl	NH ₂
H	acetyl	acetyl	H	Cl	NH-cyclopropyl
H	acetyl	acetyl	H	Cl	OH
acetyl	acetyl	acetyl	H	Cl	NH ₂
acetyl	acetyl	acetyl	H	Cl	NH-cyclopropyl
acetyl	acetyl	acetyl	H	Cl	OH
monophosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH ₂
monophosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH-cyclopropyl
monophosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	OH
diphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH ₂

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
diphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH-cyclopropyl
diphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	OH
triphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH ₂
triphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH-cyclopropyl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	H	Br	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	Br	OH

Alternatively, the following nucleosides of Formula IV are prepared, using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases.



(IV)

5

wherein:

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	H	H
H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	NH-methyl
H	H	H	H	NH-ethyl
H	H	H	H	NH-acetyl

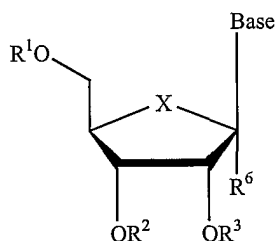
R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	H	OH
H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	O-cyclopropyl
H	H	H	H	O-acetyl
H	H	H	H	SH
H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	S-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂
monophosphate	H	H	H	NH-acetyl
monophosphate	H	H	H	NH-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	NH-methyl
monophosphate	H	H	H	NH-ethyl
monophosphate	H	H	H	OH
monophosphate	H	H	H	O-acetyl
monophosphate	H	H	H	OMe
monophosphate	H	H	H	OEt
monophosphate	H	H	H	O-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	SH
monophosphate	H	H	H	SMe
monophosphate	H	H	H	SEt
monophosphate	H	H	H	S-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂
diphosphate	H	H	H	NH-acetyl
diphosphate	H	H	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	NH-methyl
diphosphate	H	H	H	NH-ethyl
diphosphate	H	H	H	OH
diphosphate	H	H	H	O-acetyl
diphosphate	H	H	H	OMe

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
diphosphate	H	H	H	OEt
diphosphate	H	H	H	O-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	SH
diphosphate	H	H	H	SMe
diphosphate	H	H	H	SEt
diphosphate	H	H	H	S-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂
triphosphate	H	H	H	NH-acetyl
triphosphate	H	H	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	NH-methyl
triphosphate	H	H	H	NH-ethyl
triphosphate	H	H	H	OH
triphosphate	H	H	H	OMe
triphosphate	H	H	H	OEt
triphosphate	H	H	H	O-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	O-acetyl
triphosphate	H	H	H	SH
triphosphate	H	H	H	SMe
triphosphate	H	H	H	SEt
triphosphate	H	H	H	S-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	OH
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	OH
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	OH
H	H	H	F	NH ₂
H	H	H	F	NH-cyclopropyl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	F	OH
H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	Cl	OH
H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	Br	NH-cyclopropyl
H	H	H	Br	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂
H	H	H	SH	NH-cyclopropyl
H	H	H	SH	OH
acetyl	H	H	H	NH ₂
acetyl	H	H	H	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	H	OH
acetyl	H	H	F	NH ₂
acetyl	H	H	F	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	F	OH
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂
H	acetyl	acetyl	H	NH-cyclopropyl
H	acetyl	acetyl	H	OH
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH-cyclopropyl
acetyl	acetyl	acetyl	H	OH
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH-cyclopropyl
monophosphate	acetyl	acetyl	H	OH
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	acetyl	acetyl	H	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	OH

Alternatively, the following nucleosides of Formula VII are prepared, using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases.



(VII)

5

wherein:

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
H	H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
H	H	H	CH ₃	O	Thymine
H	H	H	CH ₃	O	Cytosine
H	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	O	Uracil
H	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
H	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluraci
H	H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
H	H	H	CH ₃	S	Thymine
H	H	H	CH ₃	S	Cytosine
H	H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	S	Uracil
H	H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracil
monophosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthym
monophosphate	H	H	CH ₃	O	Thymine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	Cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	Uracil
monophosphate	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthym
monophosphate	H	H	CH ₃	S	Thymine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	Cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
monophosphate	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	Uracil
monophosphate	H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracil
diphosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
diphosphate	H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	Thymine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	Cytosine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	Uracil
diphosphate	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
diphosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
diphosphate	H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthym
diphosphate	H	H	CH ₃	S	Thymine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	Cytosine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
triphosphate	H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	Thymine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	Cytosine

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
triphosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	Uracil
triphosphate	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
triphosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
triphosphate	H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	Thymine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	Cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Thymine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Uracil
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Thymine

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Uracil
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	5-Fluorouracil
acetyl	acetyl	acetyl	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	acetyl	acetyl	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	acetyl	acetyl	2-bromo-vinyl	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	acetyl	acetyl	2-bromo-vinyl	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)-guanine
H	H	H	CH ₃	O	6-O-acetyl guanine
H	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanine
H	H	H	CH ₃	O	guanine
H	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetyl)-adenine
H	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenine
H	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenine
H	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenine
H	H	H	CH ₃	O	adenine
H	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetyl)-guanine
H	H	H	CH ₃	S	6-O-acetyl guanine

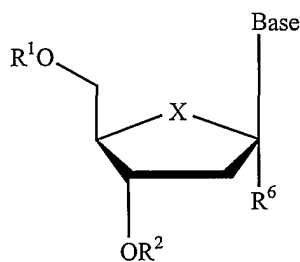
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanine
H	H	H	CH ₃	S	guanine
H	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetyl)-adenine
H	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenine
H	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenine
H	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenine
H	H	H	CH ₃	S	adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)-guanine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	6-O-acetyl guanine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	guanine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetyl)-adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetyl)-guanine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	6-O-acetyl guanine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	guanine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetyl)-adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenine

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
monophosphate	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	adenine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)-guanine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	6-O-acetyl guanine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	guanine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetyl)-adenine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	adenine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetyl)-guanine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	6-O-acetyl guanine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	guanine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetyl)-adenine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	adenine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)-guanine

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
triphosphate	H	H	CH ₃	O	6-O-acetyl guanine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	guanine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetyl)- adenine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro- adenine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)- guanine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	6-O-acetyl guanine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	guanine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetyl)- adenine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro- adenine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2-(N,N-diacetyl)- guanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	6-O-acetyl guanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	8-fluoroguanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	guanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	6-(N,N-diacetyl)- adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2-fluoroadenine

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	8-fluoroadenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2,8-difluoro-adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2-(N,N-diacetyl)-guanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	6-O-acetyl guanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	8-fluoroguanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	guanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	6-(N,N-diacetyl)-adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2-fluoroadenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	8-fluoroadenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2,8-difluoro-adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	adenine
acetyl	acetyl	acetyl	CF ₃	O	guanine
acetyl	acetyl	acetyl	CF ₃	S	guanine
acetyl	acetyl	acetyl	2-bromo-vinyl	O	guanine
acetyl	acetyl	acetyl	2-bromo-vinyl	S	guanine

Alternatively, the following nucleosides of Formula VIII are prepared, using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases.



(VIII)

wherein

R¹	R²	R⁶	X	Base
H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
H	H	CH ₃	O	Thymine
H	H	CH ₃	O	Cytosine
H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	H	CH ₃	O	Uracil
H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
H	H	CH ₃	S	Thymine
H	H	CH ₃	S	Cytosine
H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	H	CH ₃	S	Uracil
H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracil
monophosphate	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	H	CH ₃	O	Thymine
monophosphate	H	CH ₃	O	Cytosine
monophosphate	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	H	CH ₃	O	Uracil
monophosphate	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
monophosphate	H	CH ₃	S	Thymine
monophosphate	H	CH ₃	S	Cytosine
monophosphate	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	H	CH ₃	S	Uracil
monophosphate	H	CH ₃	S	5-Fluorouracil
diphosphate	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
diphosphate	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
diphosphate	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
diphosphate	H	CH ₃	O	Thymine
diphosphate	H	CH ₃	O	Cytosine
diphosphate	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
diphosphate	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
diphosphate	H	CH ₃	O	Uracil
diphosphate	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
diphosphate	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
diphosphate	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
diphosphate	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
diphosphate	H	CH ₃	S	Thymine
diphosphate	H	CH ₃	S	Cytosine
diphosphate	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
diphosphate	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
diphosphate	H	CH ₃	S	Uracil
diphosphate	H	CH ₃	S	5-Fluorouracil
triphosphate	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
triphosphate	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
triphosphate	H	CH ₃	O	2,4-O-diacetylthymine
triphosphate	H	CH ₃	O	Thymine
triphosphate	H	CH ₃	O	Cytosine
triphosphate	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
triphosphate	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
triphosphate	H	CH ₃	O	Uracil
triphosphate	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
triphosphate	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyloracil
triphosphate	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
triphosphate	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
triphosphate	H	CH ₃	S	Thymine
triphosphate	H	CH ₃	S	Cytosine
triphosphate	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
triphosphate	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
triphosphate	H	CH ₃	S	Uracil
triphosphate	H	CH ₃	S	5-Fluorouracil
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2,4-O-Diacetyloracil
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Thymine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Cytosine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Uracil
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2,4-O-Diacetyloracil
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Thymine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Cytosine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Uracil
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	5-Fluorouracil
acetyl	acetyl	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	acetyl	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine

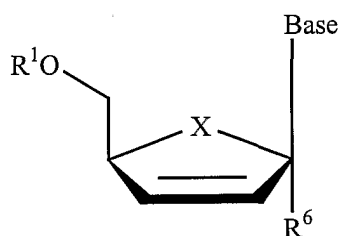
R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
acetyl	acetyl	2-bromo- vinyl	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	acetyl	2-bromo- vinyl	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)-guanine
H	H	CH ₃	O	6-O-acetyl guanine
H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanine
H	H	CH ₃	O	guanine
H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetyl)-adenine
H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenine
H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenine
H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenine
H	H	CH ₃	O	adenine
H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetyl)-guanine
H	H	CH ₃	S	6-O-acetyl guanine
H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanine
H	H	CH ₃	S	guanine
H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetyl)-adenine
H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenine
H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenine
H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenine
H	H	CH ₃	S	adenine
monophosphate	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)-guanine
monophosphate	H	CH ₃	O	6-O-acetyl guanine
monophosphate	H	CH ₃	O	8-fluoroguanine
monophosphate	H	CH ₃	O	guanine
monophosphate	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetyl)-adenine
monophosphate	H	CH ₃	O	2-fluoroadenine
monophosphate	H	CH ₃	O	8-fluoroadenine
monophosphate	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenine
monophosphate	H	CH ₃	O	adenine

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
monophosphate	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetyl)-guanine
monophosphate	H	CH ₃	S	6-O-acetyl guanine
monophosphate	H	CH ₃	S	8-fluoroguanine
monophosphate	H	CH ₃	S	guanine
monophosphate	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetyl)-adenine
monophosphate	H	CH ₃	S	2-fluoroadenine
monophosphate	H	CH ₃	S	8-fluoroadenine
monophosphate	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenine
monophosphate	H	CH ₃	S	adenine
diphosphate	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)-guanine
diphosphate	H	CH ₃	O	6-O-acetyl guanine
diphosphate	H	CH ₃	O	8-fluoroguanine
diphosphate	H	CH ₃	O	guanine
diphosphate	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetyl)-adenine
diphosphate	H	CH ₃	O	2-fluoroadenine
diphosphate	H	CH ₃	O	8-fluoroadenine
diphosphate	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenine
diphosphate	H	CH ₃	O	adenine
diphosphate	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetyl)-guanine
diphosphate	H	CH ₃	S	6-O-acetyl guanine
diphosphate	H	CH ₃	S	8-fluoroguanine
diphosphate	H	CH ₃	S	guanine
diphosphate	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetyl)-adenine
diphosphate	H	CH ₃	S	2-fluoroadenine
diphosphate	H	CH ₃	S	8-fluoroadenine
diphosphate	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenine
diphosphate	H	CH ₃	S	adenine
triphosphate	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)-guanine
triphosphate	H	CH ₃	O	6-O-acetyl guanine
triphosphate	H	CH ₃	O	8-fluoroguanine
triphosphate	H	CH ₃	O	guanine

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
triphosphate	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetyl)-adenine
triphosphate	H	CH ₃	O	2-fluoroadenine
triphosphate	H	CH ₃	O	8-fluoroadenine
triphosphate	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenine
triphosphate	H	CH ₃	O	adenine
triphosphate	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetyl)-guanine
triphosphate	H	CH ₃	S	6-O-acetyl guanine
triphosphate	H	CH ₃	S	8-fluoroguanine
triphosphate	H	CH ₃	S	guanine
triphosphate	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetyl)-adenine
triphosphate	H	CH ₃	S	2-fluoroadenine
triphosphate	H	CH ₃	S	8-fluoroadenine
triphosphate	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenine
triphosphate	H	CH ₃	S	adenine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2-(N,N-diacetyl)-guanine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	6-O-acetyl guanine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	8-fluoroguanine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	guanine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	6-(N,N-diacetyl)-adenine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2-fluoroadenine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	8-fluoroadenine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2,8-difluoro-adenine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	adenine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2-(N,N-diacetyl)-guanine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	6-O-acetyl guanine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	8-fluoroguanine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	guanine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	6-(N,N-diacetyl)-adenine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2-fluoroadenine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	8-fluoroadenine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2,8-difluoro-adenine

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	adenine
acetyl	acetyl	CF ₃	O	guanine
acetyl	acetyl	CF ₃	S	guanine
acetyl	acetyl	2-bromo- vinyl	O	guanine
acetyl	acetyl	2-bromo- vinyl	S	guanine

Alternatively, the following nucleosides of Formula IX are prepared, using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases.



(IX)

5

wherein:

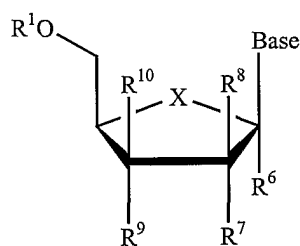
R ¹	R ⁶	X	Base
H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
H	CH ₃	O	Hypoxanthine
H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
H	CH ₃	O	Thymine
H	CH ₃	O	Cytosine
H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	CH ₃	O	Uracil
H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
H	CH ₃	S	Hypoxanthine
H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine

R ¹	R ⁶	X	Base
H	CH ₃	S	Thymine
H	CH ₃	S	Cytosine
H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	CH ₃	S	Uracil
H	CH ₃	S	5-Fluorouracil
monophosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	CH ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	CH ₃	O	Thymine
monophosphate	CH ₃	O	Cytosine
monophosphate	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	CH ₃	O	Uracil
monophosphate	CH ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	CH ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	CH ₃	S	Thymine
monophosphate	CH ₃	S	Cytosine
monophosphate	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytos
monophosphate	CH ₃	S	Uracil
monophosphate	CH ₃	S	5-Fluorouracil
diphosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
diphosphate	CH ₃	O	Hypoxanthine
diphosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
diphosphate	CH ₃	O	Thymine
diphosphate	CH ₃	O	Cytosine
diphosphate	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
diphosphate	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine

R ¹	R ⁶	X	Base
diphosphate	CH ₃	O	Uracil
diphosphate	CH ₃	O	5-Fluorouracil
diphosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
diphosphate	CH ₃	S	Hypoxanthine
diphosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
diphosphate	CH ₃	S	Thymine
diphosphate	CH ₃	S	Cytosine
triphosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
triphosphate	CH ₃	O	Hypoxanthine
triphosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
triphosphate	CH ₃	O	Thymine
triphosphate	CH ₃	O	Cytosine
triphosphate	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
triphosphate	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
triphosphate	CH ₃	O	Uracil
triphosphate	CH ₃	O	5-Fluorouracil
triphosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
triphosphate	CH ₃	S	Hypoxanthine
triphosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
triphosphate	CH ₃	S	Thymine
triphosphate	CH ₃	S	Cytosine
monophosphate	CF ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	CF ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	CF ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	CF ₃	O	Thymine
monophosphate	CF ₃	O	Cytosine
monophosphate	CF ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	CF ₃	O	Uracil
monophosphate	CF ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	CF ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil

R ¹	R ⁶	X	Base
monophosphate	CF ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	CF ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	CF ₃	S	Thymine
monophosphate	CF ₃	S	Cytosine
monophosphate	CF ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	CF ₃	S	Uracil
monophosphate	CF ₃	S	5-Fluorouracil
acetyl	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	2-bromo-vinyl	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	2-bromo-vinyl	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine

Alternatively, the following nucleosides of Formula XVI are prepared, using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases.



(XVI)

5

wherein:

R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	Base	R ¹⁰	R ⁹
H	CH ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetyluracil	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	Hypoxanthine	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetylthymine	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	Thymine	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	Cytosine	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	OH	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	Base	R ¹⁰	R ⁹
H	CH ₃	H	H	O	Uracil	OH	Me
H	CH ₃	H	H	O	5-Fluorouracil	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetyluracil	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	Hypoxanthine	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetylthymine	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	Thymine	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	Cytosine	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	Uracil	OH	Me
H	CH ₃	H	H	S	5-Fluorouracil	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetyluracil	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	O	Hypoxanthine	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetylthymine	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	O	Thymine	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	O	Cytosine	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	O	Uracil	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	O	5-Fluorouracil	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetyluracil	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	S	Hypoxanthine	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetylthymine	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	S	Thymine	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	S	Cytosine	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	S	Uracil	OH	Me
monophosphate	CH ₃	H	H	S	5-Fluorouracil	OH	Me
diphosphate	CH ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetyluracil	OH	Me
diphosphate	CH ₃	H	H	O	Hypoxanthine	OH	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	Base	R ¹⁰	R ⁹
diphosphate	CH ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetylthymine	OH	Me
diphosphate	CH ₃	H	H	O	Thymine	OH	Me
diphosphate	CH ₃	H	H	O	Cytosine	OH	Me
diphosphate	CH ₃	H	H	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine	OH	Me
diphosphate	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	OH	Me
diphosphate	CH ₃	H	H	O	Uracil	OH	Me
diphosphate	CH ₃	H	H	O	5-Fluorouracil	OH	Me
diphosphate	CH ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetyloracil	OH	Me
diphosphate	CH ₃	H	H	S	Hypoxanthine	OH	Me
diphosphate	CH ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetylthymine	OH	Me
diphosphate	CH ₃	H	H	S	Thymine	OH	Me
diphosphate	CH ₃	H	H	S	Cytosine	OH	Me
triphosphate	CH ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetyloracil	OH	Me
triphosphate	CH ₃	H	H	O	Hypoxanthine	OH	Me
triphosphate	CH ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetylthymine	OH	Me
triphosphate	CH ₃	H	H	O	Thymine	OH	Me
triphosphate	CH ₃	H	H	O	Cytosine	OH	Me
triphosphate	CH ₃	H	H	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine	OH	Me
triphosphate	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	OH	Me
triphosphate	CH ₃	H	H	O	Uracil	OH	Me
triphosphate	CH ₃	H	H	O	5-Fluorouracil	OH	Me
triphosphate	CH ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetyloracil	OH	Me
triphosphate	CH ₃	H	H	S	Hypoxanthine	OH	Me
triphosphate	CH ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetylthymine	OH	Me
triphosphate	CH ₃	H	H	S	Thymine	OH	Me
triphosphate	CH ₃	H	H	S	Cytosine	OH	Me
monophosphate	CF ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetyloracil	OH	Me
monophosphate	CF ₃	H	H	O	Hypoxanthine	OH	Me
monophosphate	CF ₃	H	H	O	2,4-O-Diacetylthymine	OH	Me
monophosphate	CF ₃	H	H	O	Thymine	OH	Me
monophosphate	CF ₃	H	H	O	Cytosine	OH	Me

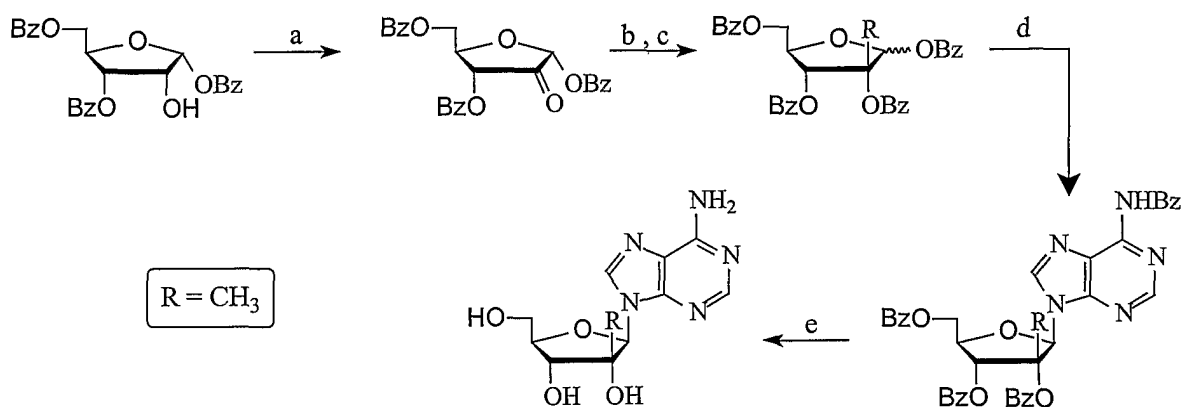
R ¹	R ⁶	R ⁷	R ⁸	X	Base	R ¹⁰	R ⁹
monophosphate	CF ₃	H	H	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine	OH	Me
monophosphate	CF ₃	H	H	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	OH	Me
monophosphate	CF ₃	H	H	O	Uracil	OH	Me
monophosphate	CF ₃	H	H	O	5-Fluorouracil	OH	Me
monophosphate	CF ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetylmuracil	OH	Me
monophosphate	CF ₃	H	H	S	Hypoxanthine	OH	Me
monophosphate	CF ₃	H	H	S	2,4-O-Diacetylthymine	OH	Me
monophosphate	CF ₃	H	H	S	Thymine	OH	Me
monophosphate	CF ₃	H	H	S	Cytosine	OH	Me
monophosphate	CF ₃	H	H	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine	OH	Me
monophosphate	CF ₃	H	H	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine	OH	Me
monophosphate	CF ₃	H	H	S	Uracil	OH	Me
monophosphate	CF ₃	H	H	S	5-Fluorouracil	OH	Me
acetyl	CH ₃	H	H	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Br
acetyl	CH ₃	H	H	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Br
acetyl	CH ₃	OH	H	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Br
acetyl	CH ₃	OH	H	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Br

Example 2: Preparation of 2'-C-methylriboadenine

The title compound was prepared according to a published procedure (R.E. Harry-O'kuru, J.M. Smith, and M.S. Wolfe, "A short, flexible route toward 2'-C-branched ribonucleosides", *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1754-1759) (Scheme 8).

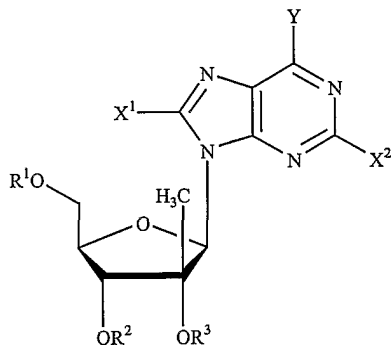
5

Scheme 8



(a) Dess-Martin periodinane; (b) MeMgBr / TiCl₄; (c) BzCl, DMAP, Et₃N; (d) bis(trimethylsilyl)acetamide, N⁶-benzoyl adenine, TMSOTf; (e) NH₃ / MeOH

In a similar manner, but using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases, the following nucleosides of Formula II are prepared.



(II)

wherein:

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	H	H
H	H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	H	NH-methyl
H	H	H	H	H	NH-ethyl
H	H	H	H	H	NH-acetyl
H	H	H	H	H	OH
H	H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	H	O-cyclopropyl
H	H	H	H	H	O-acetyl
H	H	H	H	H	SH
H	H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	H	S-cyclopropyl
H	H	H	H	H	F
H	H	H	H	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	H	Br
H	H	H	H	H	I
monophosphate	H	H	H	H	NH ₂
monophosphate	H	H	H	H	NH-acetyl
monophosphate	H	H	H	H	NH-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	H	NH-methyl
monophosphate	H	H	H	H	NH-ethyl
monophosphate	H	H	H	H	OH
monophosphate	H	H	H	H	O-acetyl
monophosphate	H	H	H	H	OMe
monophosphate	H	H	H	H	OEt
monophosphate	H	H	H	H	O-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	H	SH
monophosphate	H	H	H	H	SMe
monophosphate	H	H	H	H	SEt
monophosphate	H	H	H	H	S-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	H	F
monophosphate	H	H	H	H	Cl
monophosphate	H	H	H	H	Br
monophosphate	H	H	H	H	I
diphosphate	H	H	H	H	NH ₂
diphosphate	H	H	H	H	NH-acetyl
diphosphate	H	H	H	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	H	NH-methyl
diphosphate	H	H	H	H	NH-ethyl
diphosphate	H	H	H	H	OH
diphosphate	H	H	H	H	O-acetyl
diphosphate	H	H	H	H	OMe
diphosphate	H	H	H	H	OEt
diphosphate	H	H	H	H	O-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	H	SH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
diphosphate	H	H	H	H	SMe
diphosphate	H	H	H	H	SEt
diphosphate	H	H	H	H	S-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	H	F
diphosphate	H	H	H	H	Cl
diphosphate	H	H	H	H	Br
diphosphate	H	H	H	H	I
triphosphate	H	H	H	H	NH ₂
triphosphate	H	H	H	H	NH-acetyl
triphosphate	H	H	H	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	H	NH-methyl
triphosphate	H	H	H	H	NH-ethyl
triphosphate	H	H	H	H	OH
triphosphate	H	H	H	H	OMe
triphosphate	H	H	H	H	OEt
triphosphate	H	H	H	H	O-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	H	O-acetyl
triphosphate	H	H	H	H	SH
triphosphate	H	H	H	H	SMe
triphosphate	H	H	H	H	SEt
triphosphate	H	H	H	H	S-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	H	F
triphosphate	H	H	H	H	Cl
triphosphate	H	H	H	H	Br
triphosphate	H	H	H	H	I
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	H	NH ₂
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	H	NH-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	H	OH
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	H	F
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	H	Cl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	H	NH ₂

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	H	OH
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	H	F
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	H	Cl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	H	NH ₂
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	H	OH
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	H	F
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	H	Cl
H	H	H	F	H	NH ₂
H	H	H	F	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	F	H	OH
H	H	H	F	H	F
H	H	H	F	H	Cl
H	H	H	Cl	H	NH ₂
H	H	H	Cl	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	Cl	H	OH
H	H	H	Cl	H	F
H	H	H	Cl	H	Cl
H	H	H	Br	H	NH ₂
H	H	H	Br	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	Br	H	OH
H	H	H	Br	H	F
H	H	H	Br	H	Cl
H	H	H	NH ₂	H	NH ₂
H	H	H	NH ₂	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	NH ₂	H	OH
H	H	H	NH ₂	H	F
H	H	H	NH ₂	H	Cl
H	H	H	SH	H	NH ₂
H	H	H	SH	H	NH-cyclopropyl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	SH	H	OH
H	H	H	SH	H	F
H	H	H	SH	H	Cl
acetyl	H	H	H	H	NH ₂
acetyl	H	H	H	H	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	H	H	OH
acetyl	H	H	H	H	F
acetyl	H	H	H	H	Cl
acetyl	H	H	F	H	NH ₂
acetyl	H	H	F	H	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	F	H	OH
acetyl	H	H	F	H	F
acetyl	H	H	F	H	Cl
H	acetyl	acetyl	H	H	NH ₂
H	acetyl	acetyl	H	H	NH-cyclopropyl
H	acetyl	acetyl	H	H	OH
H	acetyl	acetyl	H	H	F
H	acetyl	acetyl	H	H	Cl
acetyl	acetyl	acetyl	H	H	NH ₂
acetyl	acetyl	acetyl	H	H	NH-cyclopropyl
acetyl	acetyl	acetyl	H	H	OH
acetyl	acetyl	acetyl	H	H	F
acetyl	acetyl	acetyl	H	H	Cl
monophosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH ₂
monophosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH-cyclopropyl
monophosphate	acetyl	acetyl	H	H	OH
monophosphate	acetyl	acetyl	H	H	F
monophosphate	acetyl	acetyl	H	H	Cl
diphosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH ₂
diphosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	acetyl	acetyl	H	H	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
diphosphate	acetyl	acetyl	H	H	F
diphosphate	acetyl	acetyl	H	H	Cl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH ₂
triphosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	H	OH
triphosphate	acetyl	acetyl	H	H	F
triphosphate	acetyl	acetyl	H	H	Cl
H	H	H	H	NH ₂	H
H	H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	NH ₂	NH-methyl
H	H	H	H	NH ₂	NH-ethyl
H	H	H	H	NH ₂	NH-acetyl
H	H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	H	NH ₂	OMe
H	H	H	H	NH ₂	OEt
H	H	H	H	NH ₂	O-cyclopropyl
H	H	H	H	NH ₂	O-acetyl
H	H	H	H	NH ₂	SH
H	H	H	H	NH ₂	SMe
H	H	H	H	NH ₂	SEt
H	H	H	H	NH ₂	S-cyclopropyl
H	H	H	H	NH ₂	F
H	H	H	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	NH ₂	Br
H	H	H	H	NH ₂	I
monophosphate	H	H	H	NH ₂	NH ₂
monophosphate	H	H	H	NH ₂	NH-acetyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	NH-methyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	NH-ethyl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
monophosphate	H	H	H	NH ₂	OH
monophosphate	H	H	H	NH ₂	O-acetyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	OMe
monophosphate	H	H	H	NH ₂	OEt
monophosphate	H	H	H	NH ₂	O-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	SH
monophosphate	H	H	H	NH ₂	SMe
monophosphate	H	H	H	NH ₂	SEt
monophosphate	H	H	H	NH ₂	S-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	F
monophosphate	H	H	H	NH ₂	Cl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	Br
monophosphate	H	H	H	NH ₂	I
diphosphate	H	H	H	NH ₂	NH ₂
diphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-acetyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-methyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-ethyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	OH
diphosphate	H	H	H	NH ₂	O-acetyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	OMe
diphosphate	H	H	H	NH ₂	OEt
diphosphate	H	H	H	NH ₂	O-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	SH
diphosphate	H	H	H	NH ₂	SMe
diphosphate	H	H	H	NH ₂	SEt
diphosphate	H	H	H	NH ₂	S-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	F
diphosphate	H	H	H	NH ₂	Cl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	Br
diphosphate	H	H	H	NH ₂	I

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
triphosphate	H	H	H	NH ₂	NH ₂
triphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-acetyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-methyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-ethyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	OH
triphosphate	H	H	H	NH ₂	OMe
triphosphate	H	H	H	NH ₂	OEt
triphosphate	H	H	H	NH ₂	O-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	O-acetyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	SH
triphosphate	H	H	H	NH ₂	SMe
triphosphate	H	H	H	NH ₂	SEt
triphosphate	H	H	H	NH ₂	S-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	F
triphosphate	H	H	H	NH ₂	Cl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	Br
triphosphate	H	H	H	NH ₂	I
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂	NH ₂
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂	OH
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂	F
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂	Cl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂	NH ₂
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂	OH
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂	F
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂	Cl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂	NH ₂
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂	F
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂	Cl
H	H	H	F	NH ₂	NH ₂
H	H	H	F	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	F	NH ₂	OH
H	H	H	F	NH ₂	F
H	H	H	F	NH ₂	Cl
H	H	H	Cl	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Cl	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	Cl	NH ₂	OH
H	H	H	Cl	NH ₂	F
H	H	H	Cl	NH ₂	Cl
H	H	H	Br	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Br	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	Br	NH ₂	OH
H	H	H	Br	NH ₂	F
H	H	H	Br	NH ₂	Cl
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	NH ₂	NH ₂	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂	F
H	H	H	NH ₂	NH ₂	Cl
H	H	H	SH	NH ₂	NH ₂
H	H	H	SH	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	SH	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂	F
H	H	H	SH	NH ₂	Cl
acetyl	H	H	H	NH ₂	NH ₂
acetyl	H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	H	NH ₂	OH
acetyl	H	H	H	NH ₂	F

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
acetyl	H	H	H	NH ₂	Cl
acetyl	H	H	F	NH ₂	NH ₂
acetyl	H	H	F	NH ₂	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	F	NH ₂	OH
acetyl	H	H	F	NH ₂	F
acetyl	H	H	F	NH ₂	Cl
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH ₂
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂	OH
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂	F
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂	Cl
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH ₂
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂	OH
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂	F
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂	Cl
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH ₂
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	OH
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	F
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	Cl
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH ₂
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	OH
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	F
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	Cl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH ₂
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	OH
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	F
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	Cl

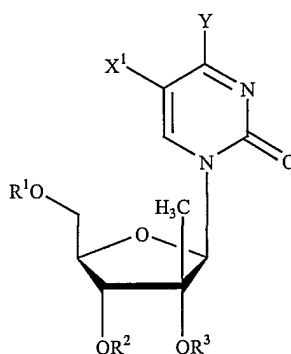
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	Cl	NH-methyl
H	H	H	H	Cl	NH-ethyl
H	H	H	H	Cl	NH-acetyl
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	OMe
H	H	H	H	Cl	OEt
H	H	H	H	Cl	O-cyclopropyl
H	H	H	H	Cl	O-acetyl
H	H	H	H	Cl	SH
H	H	H	H	Cl	SMe
H	H	H	H	Cl	SEt
H	H	H	H	Cl	S-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	Cl	NH ₂
monophosphate	H	H	H	Cl	NH-acetyl
monophosphate	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	Cl	NH-methyl
monophosphate	H	H	H	Cl	NH-ethyl
monophosphate	H	H	H	Cl	OH
monophosphate	H	H	H	Cl	O-acetyl
monophosphate	H	H	H	Cl	OMe
monophosphate	H	H	H	Cl	OEt
monophosphate	H	H	H	Cl	O-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	Cl	SH
monophosphate	H	H	H	Cl	SMe
monophosphate	H	H	H	Cl	SEt
monophosphate	H	H	H	Cl	S-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	Cl	NH ₂

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
diphosphate	H	H	H	Cl	NH-acetyl
diphosphate	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	Cl	NH-methyl
diphosphate	H	H	H	Cl	NH-ethyl
diphosphate	H	H	H	Cl	OH
diphosphate	H	H	H	Cl	O-acetyl
diphosphate	H	H	H	Cl	OMe
diphosphate	H	H	H	Cl	OEt
diphosphate	H	H	H	Cl	O-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	Cl	SH
diphosphate	H	H	H	Cl	SMe
diphosphate	H	H	H	Cl	SEt
diphosphate	H	H	H	Cl	S-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	Cl	NH ₂
triphosphate	H	H	H	Cl	NH-acetyl
triphosphate	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	Cl	NH-methyl
triphosphate	H	H	H	Cl	NH-ethyl
triphosphate	H	H	H	Cl	OH
triphosphate	H	H	H	Cl	OMe
triphosphate	H	H	H	Cl	OEt
triphosphate	H	H	H	Cl	O-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	Cl	O-acetyl
triphosphate	H	H	H	Cl	SH
triphosphate	H	H	H	Cl	SMe
triphosphate	H	H	H	Cl	SEt
triphosphate	H	H	H	Cl	S-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	Cl	NH ₂
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	Cl	NH-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	Cl	OH
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	Cl	NH ₂

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	Cl	NH-cyclopropyl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	Cl	OH
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	Cl	NH ₂
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	Cl	NH-cyclopropyl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	Cl	OH
H	H	H	F	Cl	NH ₂
H	H	H	F	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	F	Cl	OH
H	H	H	Cl	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	Cl	Cl	OH
H	H	H	Br	Cl	NH ₂
H	H	H	Br	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	Br	Cl	OH
H	H	H	NH ₂	Cl	NH ₂
H	H	H	NH ₂	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	NH ₂	Cl	OH
H	H	H	SH	Cl	NH ₂
H	H	H	SH	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	SH	Cl	OH
acetyl	H	H	H	Cl	NH ₂
acetyl	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	H	Cl	OH
acetyl	H	H	F	Cl	NH ₂
acetyl	H	H	F	Cl	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	F	Cl	OH
H	acetyl	acetyl	H	Cl	NH ₂
H	acetyl	acetyl	H	Cl	NH-cyclopropyl
H	acetyl	acetyl	H	Cl	OH
acetyl	acetyl	acetyl	H	Cl	NH ₂
acetyl	acetyl	acetyl	H	Cl	NH-cyclopropyl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
acetyl	acetyl	acetyl	H	Cl	OH
monophosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH ₂
monophosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH-cyclopropyl
monophosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	OH
diphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH ₂
diphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH-cyclopropyl
diphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	OH
triphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH ₂
triphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH-cyclopropyl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	H	Br	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	Br	OH

Alternatively, the following nucleosides of Formula V are prepared, using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases.



(V)

5

wherein:

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	H	H
H	H	H	H	NH ₂

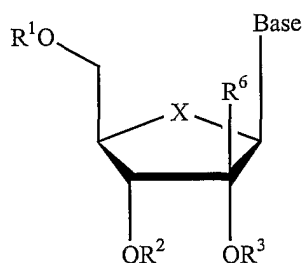
R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	NH-methyl
H	H	H	H	NH-ethyl
H	H	H	H	NH-acetyl
H	H	H	H	OH
H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	O-cyclopropyl
H	H	H	H	O-acetyl
H	H	H	H	SH
H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	S-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂
monophosphate	H	H	H	NH-acetyl
monophosphate	H	H	H	NH-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	NH-methyl
monophosphate	H	H	H	NH-ethyl
monophosphate	H	H	H	OH
monophosphate	H	H	H	O-acetyl
monophosphate	H	H	H	OMe
monophosphate	H	H	H	OEt
monophosphate	H	H	H	O-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	SH
monophosphate	H	H	H	SMe
monophosphate	H	H	H	SEt
monophosphate	H	H	H	S-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂
diphosphate	H	H	H	NH-acetyl
diphosphate	H	H	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	NH-methyl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
diphosphate	H	H	H	NH-ethyl
diphosphate	H	H	H	OH
diphosphate	H	H	H	O-acetyl
diphosphate	H	H	H	OMe
diphosphate	H	H	H	OEt
diphosphate	H	H	H	O-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	SH
diphosphate	H	H	H	SMe
diphosphate	H	H	H	SEt
diphosphate	H	H	H	S-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂
triphosphate	H	H	H	NH-acetyl
triphosphate	H	H	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	NH-methyl
triphosphate	H	H	H	NH-ethyl
triphosphate	H	H	H	OH
triphosphate	H	H	H	OMe
triphosphate	H	H	H	OEt
triphosphate	H	H	H	O-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	O-acetyl
triphosphate	H	H	H	SH
triphosphate	H	H	H	SMe
triphosphate	H	H	H	SEt
triphosphate	H	H	H	S-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	OH
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	OH
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	OH
H	H	H	F	NH ₂
H	H	H	F	NH-cyclopropyl
H	H	H	F	OH
H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	Cl	OH
H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	Br	NH-cyclopropyl
H	H	H	Br	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂
H	H	H	SH	NH-cyclopropyl
H	H	H	SH	OH
acetyl	H	H	H	NH ₂
acetyl	H	H	H	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	H	OH
acetyl	H	H	F	NH ₂
acetyl	H	H	F	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	F	OH
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂
H	acetyl	acetyl	H	NH-cyclopropyl
H	acetyl	acetyl	H	OH
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH-cyclopropyl
acetyl	acetyl	acetyl	H	OH
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH-cyclopropyl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
monophosphate	acetyl	acetyl	H	OH
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	acetyl	acetyl	H	OH
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	OH

Alternatively, the following nucleosides of Formula X are prepared, using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases.



(X)

5

wherein:

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
H	H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
H	H	H	CH ₃	O	Thymine
H	H	H	CH ₃	O	Cytosine
H	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	O	Uracil

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
H	H	H	CH ₃	S	2,4-O- Diacetyluraci
H	H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
H	H	H	CH ₃	S	2,4-O- Diacetylthymine
H	H	H	CH ₃	S	Thymine
H	H	H	CH ₃	S	Cytosine
H	H	H	CH ₃	S	4-(N-mono- acetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	S	4-(N,N- diacetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	S	Uracil
H	H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracil
monophosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O- Diacetyluracil
monophosphate	H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O- Diacetylthym
monophosphate	H	H	CH ₃	O	Thymine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	Cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono- acetyl)cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N,N- diacetyl)cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	Uracil
monophosphate	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O- Diacetyluracil
monophosphate	H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O- Diacetylthym

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
monophosphate	H	H	CH ₃	S	Thymine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	Cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	Uracil
monophosphate	H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracil
diphosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
diphosphate	H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	Thymine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	Cytosine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	Uracil
diphosphate	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
diphosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
diphosphate	H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthym
diphosphate	H	H	CH ₃	S	Thymine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	Cytosine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
triphosphate	H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	Thymine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	Cytosine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	Uracil
triphosphate	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
triphosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
triphosphate	H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	Thymine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	Cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Thymine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Uracil
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Thymine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Uracil
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	5-Fluorouracil
acetyl	acetyl	acetyl	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	acetyl	acetyl	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	acetyl	acetyl	2-bromo-vinyl	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	acetyl	acetyl	2-bromo-vinyl	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)-guanine
H	H	H	CH ₃	O	6-O-acetyl guanine
H	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanine
H	H	H	CH ₃	O	guanine
H	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetyl)-adenine
H	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenine
H	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenine
H	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenine
H	H	H	CH ₃	O	adenine

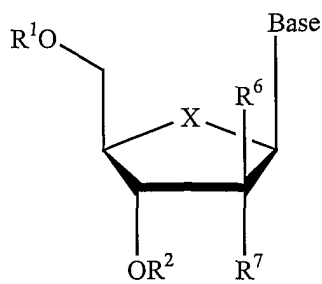
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetyl)- guanine
H	H	H	CH ₃	S	6-O-acetyl guanine
H	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanine
H	H	H	CH ₃	S	guanine
H	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetyl)- adenine
H	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenine
H	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenine
H	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro- adenine
H	H	H	CH ₃	S	adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)- guanine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	6-O-acetyl guanine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	guanine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetyl)- adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro- adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetyl)- guanine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	6-O-acetyl guanine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	guanine

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
monophosphate	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetyl)-adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	adenine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)-guanine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	6-O-acetyl guanine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	guanine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetyl)-adenine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	adenine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetyl)-guanine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	6-O-acetyl guanine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	guanine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetyl)-adenine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenine

R¹	R²	R³	R⁶	X	Base
diphosphate	H	H	CH ₃	S	adenine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)- guanine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	6-O-acetyl guanine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	guanine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetyl)- adenine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro- adenine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)- guanine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	6-O-acetyl guanine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	guanine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetyl)- adenine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro- adenine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2-(N,N-diacetyl)- guanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	6-O-acetyl guanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	8-fluoroguanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	guanine

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	6-(N,N-diacetyl)-adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2-fluoroadenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	8-fluoroadenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2,8-difluoro-adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2-(N,N-diacetyl)-guanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	6-O-acetyl guanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	8-fluoroguanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	guanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	6-(N,N-diacetyl)-adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2-fluoroadenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	8-fluoroadenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2,8-difluoro-adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	adenine
acetyl	acetyl	acetyl	CF ₃	O	guanine
acetyl	acetyl	acetyl	CF ₃	S	guanine
acetyl	acetyl	acetyl	2-bromo-vinyl	O	guanine
acetyl	acetyl	acetyl	2-bromo-vinyl	S	guanine

Alternatively, the following nucleosides of Formula XI are prepared, using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases.



(XI)

wherein:

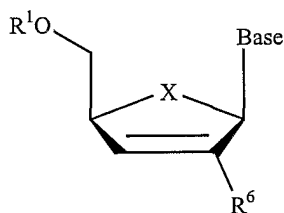
R ¹	R ²	R ⁷	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
H	H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
H	H	H	CH ₃	O	Thymine
H	H	H	CH ₃	O	Cytosine
H	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	O	Uracil
H	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
H	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
H	H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
H	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
H	H	H	CH ₃	S	Thymine
H	H	H	CH ₃	S	Cytosine
H	H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosin
H	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	S	Uracil
H	H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracil
			CH ₃		
monophosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine

R ¹	R ²	R ⁷	R ⁶	X	Base
monophosphate	H	H	CH ₃	O	Thymine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	Cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	Uracil
monophosphate	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	Thymine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	Cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	Uracil
monophosphate	H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracil
diphosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylurac
diphosphate	H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	Thymine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	Cytosine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	Uracil
diphosphate	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
diphosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
diphosphate	H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthym
diphosphate	H	H	CH ₃	S	Thymine

R ¹	R ²	R ⁷	R ⁶	X	Base
diphosphate	H	H	CH ₃	S	Cytosine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
triphosphate	H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	Thymine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	Cytosine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytos
triphosphate	H	H	CH ₃	O	Uracil
triphosphate	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
triphosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
triphosphate	H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthym
triphosphate	H	H	CH ₃	S	Thymine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	Cytosine
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	O	Thymine
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	O	Cytosine
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	O	Uracil
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	S	Thymine
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	S	Cytosine

R¹	R²	R⁷	R⁶	X	Base
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	S	Uracil
monophosphate	monophosphate	Br	CF ₃	S	5-Fluorouracil
acetyl	acetyl	NO ₂	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	acetyl	NO ₂	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	acetyl	NO ₂	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	acetyl	NO ₂	2-bromo-vinyl	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine

Alternatively, the following nucleosides of Formula XII are prepared, using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases.



(XII)

5

wherein:

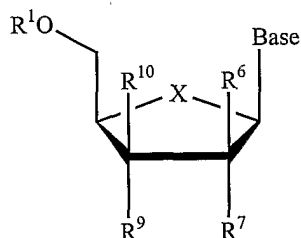
R¹	R⁶	X	Base
H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
H	CH ₃	O	Hypoxanthine
H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
H	CH ₃	O	Thymine
H	CH ₃	O	Cytosine
H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	CH ₃	O	Uracil
H	CH ₃	O	5-Fluorouracil

R ¹	R ⁶	X	Base
H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
H	CH ₃	S	Hypoxanthine
H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
H	CH ₃	S	Thymine
H	CH ₃	S	Cytosine
H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	CH ₃	S	Uracil
H	CH ₃	S	5-Fluorouracil
monophosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	CH ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	CH ₃	O	Thymine
monophosphate	CH ₃	O	Cytosine
monophosphate	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	CH ₃	O	Uracil
monophosphate	CH ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	CH ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	CH ₃	S	Thymine
monophosphate	CH ₃	S	Cytosine
monophosphate	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	CH ₃	S	Uracil
monophosphate	CH ₃	S	5-Fluorouracil
diphosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
diphosphate	CH ₃	O	Hypoxanthine
diphosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
diphosphate	CH ₃	O	Thymine

R ¹	R ⁶	X	Base
diphosphate	CH ₃	O	Cytosine
diphosphate	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
diphosphate	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
diphosphate	CH ₃	O	Uracil
diphosphate	CH ₃	O	5-Fluorouracil
diphosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
diphosphate	CH ₃	S	Hypoxanthine
diphosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
diphosphate	CH ₃	S	Thymine
diphosphate	CH ₃	S	Cytosine
triphosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
triphosphate	CH ₃	O	Hypoxanthine
triphosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
triphosphate	CH ₃	O	Thymine
triphosphate	CH ₃	O	Cytosine
triphosphate	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
triphosphate	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
triphosphate	CH ₃	O	Uracil
triphosphate	CH ₃	O	5-Fluorouracil
triphosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
triphosphate	CH ₃	S	Hypoxanthine
triphosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
triphosphate	CH ₃	S	Thymine
triphosphate	CH ₃	S	Cytosine
monophosphate	CF ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	CF ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	CF ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	CF ₃	O	Thymine
monophosphate	CF ₃	O	Cytosine
monophosphate	CF ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine

R ¹	R ⁶	X	Base
monophosphate	CF ₃	O	Uracil
monophosphate	CF ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	CF ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	CF ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	CF ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	CF ₃	S	Thymine
monophosphate	CF ₃	S	Cytosine
monophosphate	CF ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	CF ₃	S	Uracil
monophosphate	CF ₃	S	5-Fluorouracil
acetyl	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	2-bromo-vinyl	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	2-bromo-vinyl	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine

Alternatively, the following nucleosides of Formula XVII are prepared, using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases.



(XVII)

5

wherein:

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	Base	R ⁹	R ¹⁰
H	CH ₃	H	O	2,4-O-Diacetyluracil	NHAc	Me
H	CH ₃	H	O	Hypoxanthine	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	O	2,4-O-Diacetylthymine	NHAc	Me
H	CH ₃	H	O	Thymine	NH ₂	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	Base	R ⁹	R ¹⁰
H	CH ₃	H	O	Cytosine	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine	NHAc	Me
H	CH ₃	H	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	NHAc	Me
H	CH ₃	H	O	Uracil	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	O	5-Fluorouracil	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	S	2,4-O-Diacetyluracil	NHAc	Me
H	CH ₃	H	S	Hypoxanthine	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	S	2,4-O-Diacetylthymine	NHAc	Me
H	CH ₃	H	S	Thymine	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	S	Cytosine	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine	NHAc	Me
H	CH ₃	H	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine	NHAc	Me
H	CH ₃	H	S	Uracil	NH ₂	Me
H	CH ₃	H	S	5-Fluorouracil	NH ₂	Me
monophosphate	CH ₃	H	O	2,4-O-Diacetyluracil	NHAc	Me
monophosphate	CH ₃	H	O	Hypoxanthine	NH ₂	Me
monophosphate	CH ₃	H	O	2,4-O-Diacetylthymine	NHAc	Me
monophosphate	CH ₃	H	O	Thymine	NH ₂	Me
monophosphate	CH ₃	H	O	Cytosine	NH ₂	Me
monophosphate	CH ₃	H	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine	NHAc	Me
monophosphate	CH ₃	H	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	NHAc	Me
monophosphate	CH ₃	H	O	Uracil	NH ₂	Me
monophosphate	CH ₃	H	O	5-Fluorouracil	NH ₂	Me
monophosphate	CH ₃	H	S	2,4-O-Diacetyluracil	NHAc	Me
monophosphate	CH ₃	H	S	Hypoxanthine	NH ₂	Me
monophosphate	CH ₃	H	S	2,4-O-Diacetylthymine	NHAc	Me
monophosphate	CH ₃	H	S	Thymine	NH ₂	Me
monophosphate	CH ₃	H	S	Cytosine	NH ₂	Me
monophosphate	CH ₃	H	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine	NHAc	Me
monophosphate	CH ₃	H	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine	NHAc	Me
monophosphate	CH ₃	H	S	Uracil	NH ₂	Me

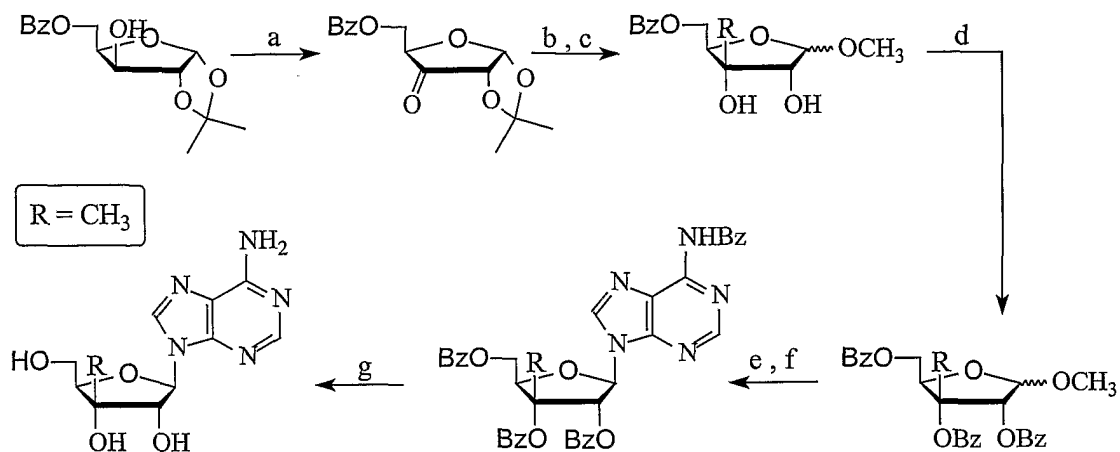
R ¹	R ⁶	R ⁷	X	Base	R ⁹	R ¹⁰
monophosphate	CH ₃	H	S	5-Fluorouracil	NH ₂	Me
diphosphate	CH ₃	H	O	2,4-O-Diacetyluracil	NHAc	Me
diphosphate	CH ₃	H	O	Hypoxanthine	NH ₂	Me
diphosphate	CH ₃	H	O	2,4-O-Diacetylthymine	NH ₂	Me
diphosphate	CH ₃	H	O	Thymine	NH ₂	Me
diphosphate	CH ₃	H	O	Cytosine	NH ₂	Me
diphosphate	CH ₃	H	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine	NHAc	Me
diphosphate	CH ₃	H	O	4-(N,N-diacetyl)cytos	NHAc	Me
diphosphate	CH ₃	H	O	Uracil	NH ₂	Me
diphosphate	CH ₃	H	O	5-Fluorouracil	NH ₂	Me
diphosphate	CH ₃	H	S	2,4-O-Diacetyluracil	NH ₂	Me
diphosphate	CH ₃	H	S	Hypoxanthine	NH ₂	Me
diphosphate	CH ₃	H	S	2,4-O-Diacetylthymine	NHAc	Me
diphosphate	CH ₃	H	S	Thymine	NH ₂	Me
diphosphate	CH ₃	H	S	Cytosine	NH ₂	Me
triphosphate	CH ₃	H	O	2,4-O-Diacetyluracil	NHAc	Me
triphosphate	CH ₃	H	O	Hypoxanthine	NHAc	Me
triphosphate	CH ₃	H	O	2,4-O-Diacetylthymine	NHAc	Me
triphosphate	CH ₃	H	O	Thymine	NH ₂	Me
triphosphate	CH ₃	H	O	Cytosine	NH ₂	Me
triphosphate	CH ₃	H	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine	NHAc	Me
triphosphate	CH ₃	H	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	NH ₂	Me
triphosphate	CH ₃	H	O	Uracil	NH ₂	Me
triphosphate	CH ₃	H	O	5-Fluorouracil	NH ₂	Me
triphosphate	CH ₃	H	S	2,4-O-Diacetyluracil	NH ₂	Me
triphosphate	CH ₃	H	S	Hypoxanthine	NH ₂	Me
triphosphate	CH ₃	H	S	2,4-O-Diacetylthymine	NH ₂	Me
triphosphate	CH ₃	H	S	Thymine	NH ₂	Me
triphosphate	CH ₃	H	S	Cytosine	NH ₂	Me
monophosphate	CF ₃	H	O	2,4-O-Diacetyluracil	NH ₂	Me
monophosphate	CF ₃	H	O	Hypoxanthine	NH ₂	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	Base	R ⁹	R ¹⁰
monophosphate	CF ₃	H	O	2,4-O-Diacetylthymine	NH ₂	Me
monophosphate	CF ₃	H	O	Thymine	NH ₂	Me
monophosphate	CF ₃	H	O	Cytosine	NH ₂	Me
monophosphate	CF ₃	H	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine	NH ₂	Me
monophosphate	CF ₃	H	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	NH ₂	Me
monophosphate	CF ₃	H	O	Uracil	NH ₂	Me
monophosphate	CF ₃	H	O	5-Fluorouracil	NH ₂	Me
monophosphate	CF ₃	H	S	2,4-O-Diacetylruracil	NH ₂	Me
monophosphate	CF ₃	H	S	Hypoxanthine	NH ₂	Me
monophosphate	CF ₃	H	S	2,4-O-Diacetylthymine	NH ₂	Me
monophosphate	CF ₃	H	S	Thymine	NH ₂	Me
monophosphate	CF ₃	H	S	Cytosine	NH ₂	Me
monophosphate	CF ₃	H	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine	NH ₂	Me
monophosphate	CF ₃	H	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine	NH ₂	Me
monophosphate	CF ₃	H	S	Uracil	NH ₂	Me
monophosphate	CF ₃	H	S	5-Fluorouracil	NH ₂	Me
acetyl	CH ₃	H	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Br
acetyl	CH ₃	H	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Br
acetyl	CH ₃	OH	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Br
acetyl	CH ₃	OH	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Br

Example 3: Preparation of 3'-C-methylriboadenine

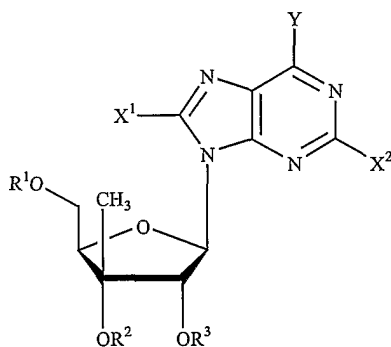
The title compound can be prepared according to a published procedure (R.F. Nutt, M.J. Dickinson, F.W. Holly, and E. Walton, "Branched-chain sugar nucleosides. III. 3'-C-methyladenine", *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1789-1795) (Scheme 9).

Scheme 9



(a) RuO₂ / NaIO₄; (b) MeMgI / TiCl₄; (c) HCl / MeOH / H₂O; (d) BzCl / pyridine; (e) AcBr, HBr / AcOH; (f) chloromercuri-6-benzamidopurine; (g) NH₃ / MeOH.

5 In a similar manner, but using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases, the following nucleosides of Formula III are prepared.



(III)

wherein:

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	H	H
H	H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	H	NH-methyl
H	H	H	H	H	NH-ethyl
H	H	H	H	H	NH-acetyl
H	H	H	H	H	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	H	O-cyclopropyl
H	H	H	H	H	O-acetyl
H	H	H	H	H	SH
H	H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	H	S-cyclopropyl
H	H	H	H	H	F
H	H	H	H	H	Cl
H	H	H	H	H	Br
H	H	H	H	H	I
monophosphate	H	H	H	H	NH ₂
monophosphate	H	H	H	H	NH-acetyl
monophosphate	H	H	H	H	NH-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	H	NH-methyl
monophosphate	H	H	H	H	NH-ethyl
monophosphate	H	H	H	H	OH
monophosphate	H	H	H	H	O-acetyl
monophosphate	H	H	H	H	OMe
monophosphate	H	H	H	H	OEt
monophosphate	H	H	H	H	O-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	H	SH
monophosphate	H	H	H	H	SMe
monophosphate	H	H	H	H	SEt
monophosphate	H	H	H	H	S-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	H	F
monophosphate	H	H	H	H	Cl
monophosphate	H	H	H	H	Br
monophosphate	H	H	H	H	I
diphosphate	H	H	H	H	NH ₂

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
diphosphate	H	H	H	H	NH-acetyl
diphosphate	H	H	H	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	H	NH-methyl
diphosphate	H	H	H	H	NH-ethyl
diphosphate	H	H	H	H	OH
diphosphate	H	H	H	H	O-acetyl
diphosphate	H	H	H	H	OMe
diphosphate	H	H	H	H	OEt
diphosphate	H	H	H	H	O-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	H	SH
diphosphate	H	H	H	H	SMe
diphosphate	H	H	H	H	SEt
diphosphate	H	H	H	H	S-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	H	F
diphosphate	H	H	H	H	Cl
diphosphate	H	H	H	H	Br
diphosphate	H	H	H	H	I
triphosphate	H	H	H	H	NH ₂
triphosphate	H	H	H	H	NH-acetyl
triphosphate	H	H	H	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	H	NH-methyl
triphosphate	H	H	H	H	NH-ethyl
triphosphate	H	H	H	H	OH
triphosphate	H	H	H	H	OMe
triphosphate	H	H	H	H	OEt
triphosphate	H	H	H	H	O-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	H	O-acetyl
triphosphate	H	H	H	H	SH
triphosphate	H	H	H	H	SMe
triphosphate	H	H	H	H	SEt
triphosphate	H	H	H	H	S-cyclopropyl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
triphosphate	H	H	H	H	F
triphosphate	H	H	H	H	Cl
triphosphate	H	H	H	H	Br
triphosphate	H	H	H	H	I
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	H	NH ₂
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	H	NH-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	H	OH
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	H	F
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	H	Cl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	H	NH ₂
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	H	OH
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	H	F
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	H	Cl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	H	NH ₂
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	H	OH
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	H	F
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	H	Cl
H	H	H	F	H	NH ₂
H	H	H	F	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	F	H	OH
H	H	H	F	H	F
H	H	H	F	H	Cl
H	H	H	Cl	H	NH ₂
H	H	H	Cl	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	Cl	H	OH
H	H	H	Cl	H	F
H	H	H	Cl	H	Cl
H	H	H	Br	H	NH ₂
H	H	H	Br	H	NH-cyclopropyl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	Br	H	OH
H	H	H	Br	H	F
H	H	H	Br	H	Cl
H	H	H	NH ₂	H	NH ₂
H	H	H	NH ₂	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	NH ₂	H	OH
H	H	H	NH ₂	H	F
H	H	H	NH ₂	H	Cl
H	H	H	SH	H	NH ₂
H	H	H	SH	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	SH	H	OH
H	H	H	SH	H	F
H	H	H	SH	H	Cl
acetyl	H	H	H	H	NH ₂
acetyl	H	H	H	H	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	H	H	OH
acetyl	H	H	H	H	F
acetyl	H	H	H	H	Cl
acetyl	H	H	F	H	NH ₂
acetyl	H	H	F	H	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	F	H	OH
acetyl	H	H	F	H	F
acetyl	H	H	F	H	Cl
H	acetyl	acetyl	H	H	NH ₂
H	acetyl	acetyl	H	H	NH-cyclopropyl
H	acetyl	acetyl	H	H	OH
H	acetyl	acetyl	H	H	F
H	acetyl	acetyl	H	H	Cl
acetyl	acetyl	acetyl	H	H	NH ₂
acetyl	acetyl	acetyl	H	H	NH-cyclopropyl
acetyl	acetyl	acetyl	H	H	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
acetyl	acetyl	acetyl	H	H	F
acetyl	acetyl	acetyl	H	H	Cl
monophosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH ₂
monophosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH-cyclopropyl
monophosphate	acetyl	acetyl	H	H	OH
monophosphate	acetyl	acetyl	H	H	F
monophosphate	acetyl	acetyl	H	H	Cl
diphosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH ₂
diphosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	acetyl	acetyl	H	H	OH
diphosphate	acetyl	acetyl	H	H	F
diphosphate	acetyl	acetyl	H	H	Cl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH ₂
triphosphate	acetyl	acetyl	H	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	H	OH
triphosphate	acetyl	acetyl	H	H	F
triphosphate	acetyl	acetyl	H	H	Cl
H	H	H	H	NH ₂	H
H	H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	NH ₂	NH-methyl
H	H	H	H	NH ₂	NH-ethyl
H	H	H	H	NH ₂	NH-acetyl
H	H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	H	NH ₂	OMe
H	H	H	H	NH ₂	OEt
H	H	H	H	NH ₂	O-cyclopropyl
H	H	H	H	NH ₂	O-acetyl
H	H	H	H	NH ₂	SH
H	H	H	H	NH ₂	SMe
H	H	H	H	NH ₂	SEt

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	H	NH ₂	S-cyclopropyl
H	H	H	H	NH ₂	F
H	H	H	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	NH ₂	Br
H	H	H	H	NH ₂	I
monophosphate	H	H	H	NH ₂	NH ₂
monophosphate	H	H	H	NH ₂	NH-acetyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	NH-methyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	NH-ethyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	OH
monophosphate	H	H	H	NH ₂	O-acetyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	OMe
monophosphate	H	H	H	NH ₂	OEt
monophosphate	H	H	H	NH ₂	O-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	SH
monophosphate	H	H	H	NH ₂	SMe
monophosphate	H	H	H	NH ₂	SEt
monophosphate	H	H	H	NH ₂	S-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	F
monophosphate	H	H	H	NH ₂	Cl
monophosphate	H	H	H	NH ₂	Br
monophosphate	H	H	H	NH ₂	I
diphosphate	H	H	H	NH ₂	NH ₂
diphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-acetyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-methyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-ethyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	OH
diphosphate	H	H	H	NH ₂	O-acetyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	OMe

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
diphosphate	H	H	H	NH ₂	OEt
diphosphate	H	H	H	NH ₂	O-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	SH
diphosphate	H	H	H	NH ₂	SMe
diphosphate	H	H	H	NH ₂	SEt
diphosphate	H	H	H	NH ₂	S-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	F
diphosphate	H	H	H	NH ₂	Cl
diphosphate	H	H	H	NH ₂	Br
diphosphate	H	H	H	NH ₂	I
triphosphate	H	H	H	NH ₂	NH ₂
triphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-acetyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-methyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	NH-ethyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	OH
triphosphate	H	H	H	NH ₂	OMe
triphosphate	H	H	H	NH ₂	OEt
triphosphate	H	H	H	NH ₂	O-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	O-acetyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	SH
triphosphate	H	H	H	NH ₂	SMe
triphosphate	H	H	H	NH ₂	SEt
triphosphate	H	H	H	NH ₂	S-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	F
triphosphate	H	H	H	NH ₂	Cl
triphosphate	H	H	H	NH ₂	Br
triphosphate	H	H	H	NH ₂	I
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂	NH ₂
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂	F
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂	Cl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂	NH ₂
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂	OH
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂	F
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂	Cl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂	NH ₂
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂	OH
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂	F
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂	Cl
H	H	H	F	NH ₂	NH ₂
H	H	H	F	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	F	NH ₂	OH
H	H	H	F	NH ₂	F
H	H	H	F	NH ₂	Cl
H	H	H	Cl	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Cl	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	Cl	NH ₂	OH
H	H	H	Cl	NH ₂	F
H	H	H	Cl	NH ₂	Cl
H	H	H	Br	NH ₂	NH ₂
H	H	H	Br	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	Br	NH ₂	OH
H	H	H	Br	NH ₂	F
H	H	H	Br	NH ₂	Cl
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	NH ₂	NH ₂	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂	F

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
H	H	H	NH ₂	NH ₂	Cl
H	H	H	SH	NH ₂	NH ₂
H	H	H	SH	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	SH	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂	F
H	H	H	SH	NH ₂	Cl
acetyl	H	H	H	NH ₂	NH ₂
acetyl	H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	H	NH ₂	OH
acetyl	H	H	H	NH ₂	F
acetyl	H	H	H	NH ₂	Cl
acetyl	H	H	F	NH ₂	NH ₂
acetyl	H	H	F	NH ₂	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	F	NH ₂	OH
acetyl	H	H	F	NH ₂	F
acetyl	H	H	F	NH ₂	Cl
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH ₂
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂	OH
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂	F
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂	Cl
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH ₂
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂	OH
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂	F
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂	Cl
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH ₂
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	OH
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	F
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	Cl

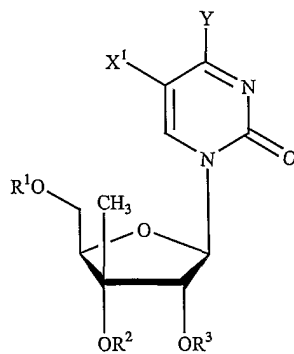
R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH ₂
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	OH
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	F
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	Cl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH ₂
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	OH
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	F
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂	Cl
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	H
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	Cl	NH-methyl
H	H	H	H	Cl	NH-ethyl
H	H	H	H	Cl	NH-acetyl
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	OMe
H	H	H	H	Cl	OEt
H	H	H	H	Cl	O-cyclopropyl
H	H	H	H	Cl	O-acetyl
H	H	H	H	Cl	SH
H	H	H	H	Cl	SMe
H	H	H	H	Cl	SEt
H	H	H	H	Cl	S-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	Cl	NH ₂
monophosphate	H	H	H	Cl	NH-acetyl
monophosphate	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	Cl	NH-methyl
monophosphate	H	H	H	Cl	NH-ethyl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
monophosphate	H	H	H	Cl	OH
monophosphate	H	H	H	Cl	O-acetyl
monophosphate	H	H	H	Cl	OMe
monophosphate	H	H	H	Cl	OEt
monophosphate	H	H	H	Cl	O-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	Cl	SH
monophosphate	H	H	H	Cl	SMe
monophosphate	H	H	H	Cl	SEt
monophosphate	H	H	H	Cl	S-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	Cl	NH ₂
diphosphate	H	H	H	Cl	NH-acetyl
diphosphate	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	Cl	NH-methyl
diphosphate	H	H	H	Cl	NH-ethyl
diphosphate	H	H	H	Cl	OH
diphosphate	H	H	H	Cl	O-acetyl
diphosphate	H	H	H	Cl	OMe
diphosphate	H	H	H	Cl	OEt
diphosphate	H	H	H	Cl	O-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	Cl	SH
diphosphate	H	H	H	Cl	SMe
diphosphate	H	H	H	Cl	SEt
diphosphate	H	H	H	Cl	S-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	Cl	NH ₂
triphosphate	H	H	H	Cl	NH-acetyl
triphosphate	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	Cl	NH-methyl
triphosphate	H	H	H	Cl	NH-ethyl
triphosphate	H	H	H	Cl	OH
triphosphate	H	H	H	Cl	OMe
triphosphate	H	H	H	Cl	OEt

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
triphosphate	H	H	H	Cl	O-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	Cl	O-acetyl
triphosphate	H	H	H	Cl	SH
triphosphate	H	H	H	Cl	SMe
triphosphate	H	H	H	Cl	SEt
triphosphate	H	H	H	Cl	S-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	Cl	NH ₂
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	Cl	NH-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	Cl	OH
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	Cl	NH ₂
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	Cl	NH-cyclopropyl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	Cl	OH
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	Cl	NH ₂
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	Cl	NH-cyclopropyl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	Cl	OH
H	H	H	F	Cl	NH ₂
H	H	H	F	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	F	Cl	OH
H	H	H	Cl	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	Cl	Cl	OH
H	H	H	Br	Cl	NH ₂
H	H	H	Br	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	Br	Cl	OH
H	H	H	NH ₂	Cl	NH ₂
H	H	H	NH ₂	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	NH ₂	Cl	OH
H	H	H	SH	Cl	NH ₂
H	H	H	SH	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	SH	Cl	OH
acetyl	H	H	H	Cl	NH ₂

R ¹	R ²	R ³	X ¹	X ²	Y
acetyl	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	H	Cl	OH
acetyl	H	H	F	Cl	NH ₂
acetyl	H	H	F	Cl	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	F	Cl	OH
H	acetyl	acetyl	H	Cl	NH ₂
H	acetyl	acetyl	H	Cl	NH-cyclopropyl
H	acetyl	acetyl	H	Cl	OH
acetyl	acetyl	acetyl	H	Cl	NH ₂
acetyl	acetyl	acetyl	H	Cl	NH-cyclopropyl
acetyl	acetyl	acetyl	H	Cl	OH
monophosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH ₂
monophosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH-cyclopropyl
monophosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	OH
diphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH ₂
diphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH-cyclopropyl
diphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	OH
triphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH ₂
triphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	NH-cyclopropyl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	Cl	OH
H	H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	Cl	OH
H	H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	H	Br	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	Br	OH

Alternatively, the following nucleosides of Formula VI are prepared, using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases.



wherein:

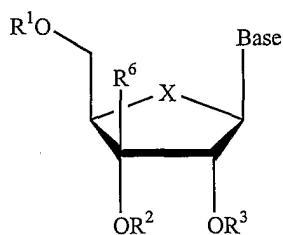
R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
H	H	H	H	H
H	H	H	H	NH ₂
H	H	H	H	NH-cyclopropyl
H	H	H	H	NH-methyl
H	H	H	H	NH-ethyl
H	H	H	H	NH-acetyl
H	H	H	H	OH
H	H	H	H	OMe
H	H	H	H	OEt
H	H	H	H	O-cyclopropyl
H	H	H	H	O-acetyl
H	H	H	H	SH
H	H	H	H	SMe
H	H	H	H	SEt
H	H	H	H	S-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	NH ₂
monophosphate	H	H	H	NH-acetyl
monophosphate	H	H	H	NH-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	NH-methyl
monophosphate	H	H	H	NH-ethyl
monophosphate	H	H	H	OH
monophosphate	H	H	H	O-acetyl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
monophosphate	H	H	H	OMe
monophosphate	H	H	H	OEt
monophosphate	H	H	H	O-cyclopropyl
monophosphate	H	H	H	SH
monophosphate	H	H	H	SMe
monophosphate	H	H	H	SEt
monophosphate	H	H	H	S-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	NH ₂
diphosphate	H	H	H	NH-acetyl
diphosphate	H	H	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	NH-methyl
diphosphate	H	H	H	NH-ethyl
diphosphate	H	H	H	OH
diphosphate	H	H	H	O-acetyl
diphosphate	H	H	H	OMe
diphosphate	H	H	H	OEt
diphosphate	H	H	H	O-cyclopropyl
diphosphate	H	H	H	SH
diphosphate	H	H	H	SMe
diphosphate	H	H	H	SEt
diphosphate	H	H	H	S-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	NH ₂
triphosphate	H	H	H	NH-acetyl
triphosphate	H	H	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	NH-methyl
triphosphate	H	H	H	NH-ethyl
triphosphate	H	H	H	OH
triphosphate	H	H	H	OMe
triphosphate	H	H	H	OEt
triphosphate	H	H	H	O-cyclopropyl
triphosphate	H	H	H	O-acetyl

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
triphosphate	H	H	H	SH
triphosphate	H	H	H	SMe
triphosphate	H	H	H	SEt
triphosphate	H	H	H	S-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH ₂
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	NH-cyclopropyl
monophosphate	monophosphate	monophosphate	H	OH
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH ₂
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	diphosphate	diphosphate	H	OH
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH ₂
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	triphosphate	triphosphate	H	OH
H	H	H	F	NH ₂
H	H	H	F	NH-cyclopropyl
H	H	H	F	OH
H	H	H	Cl	NH ₂
H	H	H	Cl	NH-cyclopropyl
H	H	H	Cl	OH
H	H	H	Br	NH ₂
H	H	H	Br	NH-cyclopropyl
H	H	H	Br	OH
H	H	H	NH ₂	NH ₂
H	H	H	NH ₂	NH-cyclopropyl
H	H	H	NH ₂	OH
H	H	H	SH	NH ₂
H	H	H	SH	NH-cyclopropyl
H	H	H	SH	OH
acetyl	H	H	H	NH ₂
acetyl	H	H	H	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	H	OH

R ¹	R ²	R ³	X ¹	Y
acetyl	H	H	F	NH ₂
acetyl	H	H	F	NH-cyclopropyl
acetyl	H	H	F	OH
H	acetyl	acetyl	H	NH ₂
H	acetyl	acetyl	H	NH-cyclopropyl
H	acetyl	acetyl	H	OH
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH ₂
acetyl	acetyl	acetyl	H	NH-cyclopropyl
acetyl	acetyl	acetyl	H	OH
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂
monophosphate	acetyl	acetyl	H	NH-cyclopropyl
monophosphate	acetyl	acetyl	H	OH
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂
diphosphate	acetyl	acetyl	H	NH-cyclopropyl
diphosphate	acetyl	acetyl	H	OH
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH ₂
triphosphate	acetyl	acetyl	H	NH-cyclopropyl
triphosphate	acetyl	acetyl	H	OH

Alternatively, the following nucleosides of Formula XIII are prepared, using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases.



(XIII)

5

wherein:

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
H	H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine

R¹	R²	R³	R⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
H	H	H	CH ₃	O	Thymine
H	H	H	CH ₃	O	Cytosine
H	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	O	Uracil
H	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
H	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluraci
H	H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
H	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
H	H	H	CH ₃	S	Thymine
H	H	H	CH ₃	S	Cytosine
H	H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	S	Uracil
H	H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracil
monophosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthym
monophosphate	H	H	CH ₃	O	Thymine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	Cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
monophosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	Uracil
monophosphate	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthym
monophosphate	H	H	CH ₃	S	Thymine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	Cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	Uracil
monophosphate	H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracil
diphosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
diphosphate	H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	Thymine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	Cytosine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	Uracil
diphosphate	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
diphosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
diphosphate	H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthym
diphosphate	H	H	CH ₃	S	Thymine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	Cytosine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
triphosphate	H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	Thymine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	Cytosine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	Uracil
triphosphate	H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
triphosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
triphosphate	H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	Thymine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	Cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Thymine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Cytosine

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Uracil
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Thymine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Uracil
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	5-Fluorouracil
acetyl	acetyl	acetyl	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	acetyl	acetyl	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	acetyl	acetyl	2-bromo-vinyl	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	acetyl	acetyl	2-bromo-vinyl	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)-guanine
H	H	H	CH ₃	O	6-O-acetyl guanine
H	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanine

R¹	R²	R³	R⁶	X	Base
H	H	H	CH ₃	O	guanine
H	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetyl)-adenine
H	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenine
H	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenine
H	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenine
H	H	H	CH ₃	O	adenine
H	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetyl)-guanine
H	H	H	CH ₃	S	6-O-acetyl guanine
H	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanine
H	H	H	CH ₃	S	guanine
H	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetyl)-adenine
H	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenine
H	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenine
H	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenine
H	H	H	CH ₃	S	adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)-guanine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	6-O-acetyl guanine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	guanine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetyl)-adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenine

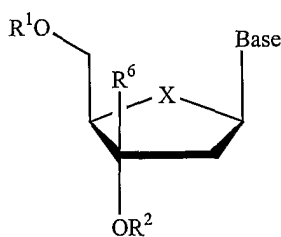
R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
monophosphate	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	O	adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetyl)-guanine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	6-O-acetyl guanine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	guanine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetyl)-adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenine
monophosphate	H	H	CH ₃	S	adenine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)-guanine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	6-O-acetyl guanine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	guanine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetyl)-adenine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro-adenine
diphosphate	H	H	CH ₃	O	adenine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	2-(N,N-diacetyl)-guanine

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
diphosphate	H	H	CH ₃	S	6-O-acetyl guanine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	guanine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetyl)- adenine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro- adenine
diphosphate	H	H	CH ₃	S	adenine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)- guanine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	6-O-acetyl guanine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroguanine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	guanine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	6-(N,N-diacetyl)- adenine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2-fluoroadenine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	8-fluoroadenine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2,8-difluoro- adenine
triphosphate	H	H	CH ₃	O	2-(N,N-diacetyl)- guanine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	6-O-acetyl guanine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroguanine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	guanine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	6-(N,N-diacetyl)- adenine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	2-fluoroadenine

R ¹	R ²	R ³	R ⁶	X	Base
triphosphate	H	H	CH ₃	S	8-fluoroadenine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	2,8-difluoro-adenine
triphosphate	H	H	CH ₃	S	adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2-(N,N-diacetyl)-guanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	6-O-acetyl guanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	8-fluoroguanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	guanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	6-(N,N-diacetyl)-adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2-fluoroadenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	8-fluoroadenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2,8-difluoro-adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2-(N,N-diacetyl)-guanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	6-O-acetyl guanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	8-fluoroguanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	guanine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	6-(N,N-diacetyl)-adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2-fluoroadenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	8-fluoroadenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2,8-difluoro-adenine
monophosphate	monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	adenine
acetyl	acetyl	acetyl	CF ₃	O	guanine
acetyl	acetyl	acetyl	CF ₃	S	guanine

R^1	R^2	R^3	R^6	X	Base
acetyl	acetyl	acetyl	2-bromo- vinyl	O	guanine
acetyl	acetyl	acetyl	2-bromo- vinyl	S	guanine

Alternatively, the following nucleosides of Formula XIV are prepared, using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases.



(XIV)

5

wherein:

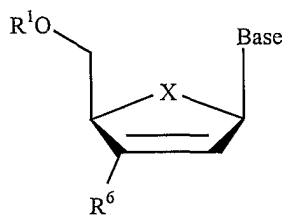
R^1	R^2	R^6	X	Base
H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
H	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
H	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
H	H	CH ₃	O	Thymine
H	H	CH ₃	O	Cytosine
H	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
H	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	H	CH ₃	O	Uracil
H	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
H	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
H	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
H	H	CH ₃	S	Thymine
H	H	CH ₃	S	Cytosine
H	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosin

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
H	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	H	CH ₃	S	Uracil
H	H	CH ₃	S	5-Fluorouracil
monophosphate	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthym
monophosphate	H	CH ₃	O	Thymine
monophosphate	H	CH ₃	O	Cytosine
monophosphate	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytos
monophosphate	H	CH ₃	O	Uracil
monophosphate	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthym
monophosphate	H	CH ₃	S	Thymine
monophosphate	H	CH ₃	S	Cytosine
monophosphate	H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	H	CH ₃	S	Uracil
monophosphate	H	CH ₃	S	5-Fluorouracil
diphosphate	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
diphosphate	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
diphosphate	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
diphosphate	H	CH ₃	O	Thymine
diphosphate	H	CH ₃	O	Cytosine
diphosphate	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
diphosphate	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
diphosphate	H	CH ₃	O	Uracil
diphosphate	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
diphosphate	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil

R ¹	R ²	R ⁶	X	Base
diphosphate	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
diphosphate	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
diphosphate	H	CH ₃	S	Thymine
diphosphate	H	CH ₃	S	Cytosine
triphosphate	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylracil
triphosphate	H	CH ₃	O	Hypoxanthine
triphosphate	H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
triphosphate	H	CH ₃	O	Thymine
triphosphate	H	CH ₃	O	Cytosine
triphosphate	H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
triphosphate	H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
triphosphate	H	CH ₃	O	Uracil
triphosphate	H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
triphosphate	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylracil
triphosphate	H	CH ₃	S	Hypoxanthine
triphosphate	H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
triphosphate	H	CH ₃	S	Thymine
triphosphate	H	CH ₃	S	Cytosine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2,4-O-Diacetylracil
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Thymine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Cytosine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	Uracil
monophosphate	monophosphate	CF ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2,4-O-Diacetylracil
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Thymine

R¹	R²	R⁶	X	Base
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Cytosine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	Uracil
monophosphate	monophosphate	CF ₃	S	5-Fluorouracil
acetyl	acetyl	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	acetyl	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	acetyl	2-bromo-vinyl	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	acetyl	2-bromo-vinyl	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine

Alternatively, the following nucleosides of Formula XV are prepared, using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases.



(XV)

5

wherein:

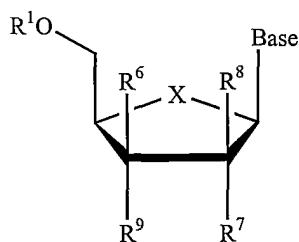
R¹	R⁶	X	Base
H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
H	CH ₃	O	Hypoxanthine
H	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
H	CH ₃	O	Thymine
H	CH ₃	O	Cytosine
H	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
H	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	CH ₃	O	Uracil

R ¹	R ⁶	X	Base
H	CH ₃	O	5-Fluorouracil
H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
H	CH ₃	S	Hypoxanthine
H	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
H	CH ₃	S	Thymine
H	CH ₃	S	Cytosine
H	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
H	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
H	CH ₃	S	Uracil
H	CH ₃	S	5-Fluorouracil
monophosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	CH ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	CH ₃	O	Thymine
monophosphate	CH ₃	O	Cytosine
monophosphate	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	CH ₃	O	Uracil
monophosphate	CH ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	CH ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	CH ₃	S	Thymine
monophosphate	CH ₃	S	Cytosine
monophosphate	CH ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	CH ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	CH ₃	S	Uracil
monophosphate	CH ₃	S	5-Fluorouracil
diphosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
diphosphate	CH ₃	O	Hypoxanthine
diphosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine

R¹	R⁶	X	Base
diphosphate	CH ₃	O	Thymine
diphosphate	CH ₃	O	Cytosine
diphosphate	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
diphosphate	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
diphosphate	CH ₃	O	Uracil
diphosphate	CH ₃	O	5-Fluorouracil
diphosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
diphosphate	CH ₃	S	Hypoxanthine
diphosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
diphosphate	CH ₃	S	Thymine
diphosphate	CH ₃	S	Cytosine
triphosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
triphosphate	CH ₃	O	Hypoxanthine
triphosphate	CH ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
triphosphate	CH ₃	O	Thymine
triphosphate	CH ₃	O	Cytosine
triphosphate	CH ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine
triphosphate	CH ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
triphosphate	CH ₃	O	Uracil
triphosphate	CH ₃	O	5-Fluorouracil
triphosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
triphosphate	CH ₃	S	Hypoxanthine
triphosphate	CH ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
triphosphate	CH ₃	S	Thymine
triphosphate	CH ₃	S	Cytosine
monophosphate	CF ₃	O	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	CF ₃	O	Hypoxanthine
monophosphate	CF ₃	O	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	CF ₃	O	Thymine
monophosphate	CF ₃	O	Cytosine
monophosphate	CF ₃	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine

R ¹	R ⁶	X	Base
monophosphate	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	CF ₃	O	Uracil
monophosphate	CF ₃	O	5-Fluorouracil
monophosphate	CF ₃	S	2,4-O-Diacetyluracil
monophosphate	CF ₃	S	Hypoxanthine
monophosphate	CF ₃	S	2,4-O-Diacetylthymine
monophosphate	CF ₃	S	Thymine
monophosphate	CF ₃	S	Cytosine
monophosphate	CF ₃	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine
monophosphate	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
monophosphate	CF ₃	S	Uracil
monophosphate	CF ₃	S	5-Fluorouracil
acetyl	CF ₃	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	CF ₃	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	2-bromo-vinyl	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine
acetyl	2-bromo-vinyl	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine

Alternatively, the following nucleosides of Formula XVIII are prepared, using the appropriate sugar and pyrimidine or purine bases.



(XVIII)

5

wherein:

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	Base	R ⁸	R ⁹
H	CH ₃	OH	O	2,4-O-Diacetyluracil	H	Me
H	CH ₃	OH	O	Hypoxanthine	H	Me
H	CH ₃	OH	O	2,4-O-Diacetylthymine	H	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	Base	R ⁸	R ⁹
H	CH ₃	OH	O	Thymine	H	Me
H	CH ₃	OH	O	Cytosine	H	Me
H	CH ₃	OH	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine	H	Me
H	CH ₃	OH	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Me
H	CH ₃	OH	O	Uracil	H	Me
H	CH ₃	OH	O	5-Fluorouracil	H	Me
H	CH ₃	OH	S	2,4-O-Diacetyluracil	H	Me
H	CH ₃	OH	S	Hypoxanthine	H	Me
H	CH ₃	OH	S	2,4-O-Diacetylthymine	H	Me
H	CH ₃	OH	S	Thymine	H	Me
H	CH ₃	OH	S	Cytosine	H	Me
H	CH ₃	OH	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine	H	Me
H	CH ₃	OH	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Me
H	CH ₃	OH	S	Uracil	H	Me
H	CH ₃	OH	S	5-Fluorouracil	H	Me
monophosphate	CH ₃	OH	O	2,4-O-Diacetyluracil	H	Me
monophosphate	CH ₃	OH	O	Hypoxanthine	H	Me
monophosphate	CH ₃	OH	O	2,4-O-Diacetylthymine	H	Me
monophosphate	CH ₃	OH	O	Thymine	H	Me
monophosphate	CH ₃	OH	O	Cytosine	H	Me
monophosphate	CH ₃	OH	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine	H	Me
monophosphate	CH ₃	OH	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Me
monophosphate	CH ₃	OH	O	Uracil	H	Me
monophosphate	CH ₃	OH	O	5-Fluorouracil	H	Me
monophosphate	CH ₃	OH	S	2,4-O-Diacetyluracil	H	Me
monophosphate	CH ₃	OH	S	Hypoxanthine	H	Me
monophosphate	CH ₃	OH	S	2,4-O-Diacetylthymine	H	Me
monophosphate	CH ₃	OH	S	Thymine	H	Me
monophosphate	CH ₃	OH	S	Cytosine	H	Me
monophosphate	CH ₃	OH	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine	H	Me
monophosphate	CH ₃	OH	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	Base	R ⁸	R ⁹
monophosphate	CH ₃	OH	S	Uracil	H	Me
monophosphate	CH ₃	OH	S	5-Fluorouracil	H	Me
diphosphate	CH ₃	OH	O	2,4-O-Diacetyloracil	H	Me
diphosphate	CH ₃	OH	O	Hypoxanthine	H	Me
diphosphate	CH ₃	OH	O	2,4-O-Diacetylthymine	H	Me
diphosphate	CH ₃	OH	O	Thymine	H	Me
diphosphate	CH ₃	OH	O	Cytosine	H	Me
diphosphate	CH ₃	OH	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine	H	Me
diphosphate	CH ₃	OH	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Me
diphosphate	CH ₃	OH	O	Uracil	H	Me
diphosphate	CH ₃	OH	O	5-Fluorouracil	H	Me
diphosphate	CH ₃	OH	S	2,4-O-Diacetyloracil	H	Me
diphosphate	CH ₃	OH	S	Hypoxanthine	H	Me
diphosphate	CH ₃	OH	S	2,4-O-Diacetylthymine	H	Me
diphosphate	CH ₃	OH	S	Thymine	H	Me
diphosphate	CH ₃	OH	S	Cytosine	H	Me
triphosphate	CH ₃	OH	O	2,4-O-Diacetyloracil	H	Me
triphosphate	CH ₃	OH	O	Hypoxanthine	H	Me
triphosphate	CH ₃	OH	O	2,4-O-Diacetylthymine	H	Me
triphosphate	CH ₃	OH	O	Thymine	H	Me
triphosphate	CH ₃	OH	O	Cytosine	H	Me
triphosphate	CH ₃	OH	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine	H	Me
triphosphate	CH ₃	OH	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Me
triphosphate	CH ₃	OH	O	Uracil	H	Me
triphosphate	CH ₃	OH	O	5-Fluorouracil	H	Me
triphosphate	CH ₃	OH	S	2,4-O-Diacetyloracil	H	Me
triphosphate	CH ₃	OH	S	Hypoxanthine	H	Me
triphosphate	CH ₃	OH	S	2,4-O-Diacetylthymine	H	Me
triphosphate	CH ₃	OH	S	Thymine	H	Me
triphosphate	CH ₃	OH	S	Cytosine	H	Me
monophosphate	CF ₃	OH	O	2,4-O-Diacetyloracil	H	Me

R ¹	R ⁶	R ⁷	X	Base	R ⁸	R ⁹
monophosphate	CF ₃	OH	O	Hypoxanthine	H	Me
monophosphate	CF ₃	OH	O	2,4-O-Diacetylthymine	H	Me
monophosphate	CF ₃	OH	O	Thymine	H	Me
monophosphate	CF ₃	OH	O	Cytosine	H	Me
monophosphate	CF ₃	OH	O	4-(N-mono-acetyl)cytosine	H	Me
monophosphate	CF ₃	OH	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Me
monophosphate	CF ₃	OH	O	Uracil	H	Me
monophosphate	CF ₃	OH	O	5-Fluorouracil	H	Me
monophosphate	CF ₃	OH	S	2,4-O-Diacetylruracil	H	Me
monophosphate	CF ₃	OH	S	Hypoxanthine	H	Me
monophosphate	CF ₃	OH	S	2,4-O-Diacetylthymine	H	Me
monophosphate	CF ₃	OH	S	Thymine	H	Me
monophosphate	CF ₃	OH	S	Cytosine	H	Me
monophosphate	CF ₃	OH	S	4-(N-mono-acetyl)cytosine	H	Me
monophosphate	CF ₃	OH	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Me
monophosphate	CF ₃	OH	S	Uracil	H	Me
monophosphate	CF ₃	OH	S	5-Fluorouracil	H	Me
acetyl	CH ₃	OH	O	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Br
acetyl	CH ₃	OH	S	4-(N,N-diacetyl)cytosine	H	Br

VII. Anti-Hepatitis C Activity

Compounds can exhibit anti-hepatitis C activity by inhibiting HCV polymerase, by inhibiting other enzymes needed in the replication cycle, or by other pathways. A number of assays have been published to assess these activities. A general method that assesses the gross increase of HCV virus in culture is disclosed in U.S. Patent No. 5,738,985 to Miles *et al.* *In vitro* assays have been reported in Ferrari *et al.*, *Jnl. of Vir.*, 73:1649-1654, 1999; Ishii *et al.*, *Hepatology*, 29:1227-1235, 1999; Lohmann *et al.*, *Jnl. of Bio. Chem.*, 274:10807-10815, 1999; and Yamashita *et al.*, *Jnl. of Bio. Chem.*, 273:15479-15486, 1998.

WO 97/12033, filed on September 27, 1996, by Emory University, listing C. Hagedorn and A. Reinoldus as inventors, and which claims priority to U.S.S.N. 60/004,383,

filed on September 1995, describes an HCV polymerase assay that can be used to evaluate the activity of the compounds described herein. Another HCV polymerase assay has been reported by Bartholomeusz, *et al.*, Hepatitis C virus (HCV) RNA polymerase assay using cloned HCV non-structural proteins; *Antiviral Therapy* 1996:1(Supp 4) 18-24.

5 Screens that measure reductions in kinase activity from HCV drugs are disclosed in U.S. Patent No. 6,030,785, to Katze *et al.*, U.S. Patent No. 6,010,848 to Delvecchio *et al.*, and U.S. Patent No. 5,759,795 to Jubin *et al.* Screens that measure the protease inhibiting activity of proposed HCV drugs are disclosed in U.S. Patent No. 5,861,267 to Su *et al.*, U.S. Patent No. 5,739,002 to De Francesco *et al.*, and U.S. Patent No. 5,597,691 to Houghton *et al.*
10

Example 4: Phosphorylation Assay of Nucleoside to Active Triphosphate

To determine the cellular metabolism of the compounds, HepG2 cells were obtained from the American Type Culture Collection (Rockville, MD), and were grown in 225 cm² tissue culture flasks in minimal essential medium supplemented with non-essential amino acids, 1% penicillin-streptomycin. The medium was renewed every three days, and the cells were subcultured once a week. After detachment of the adherent monolayer with a 10 minute exposure to 30 mL of trypsin-EDTA and three consecutive washes with medium, confluent HepG2 cells were seeded at a density of 2.5 x 10⁶ cells per well in a 6-well plate and exposed to 10 μM of [³H] labeled active compound (500 dpm/pmol) for the specified
15 time periods. The cells were maintained at 37°C under a 5% CO₂ atmosphere. At the selected time points, the cells were washed three times with ice-cold phosphate-buffered saline (PBS). Intracellular active compound and its respective metabolites were extracted by incubating the cell pellet overnight at -20°C with 60% methanol followed by extraction with an additional 20 μL of cold methanol for one hour in an ice bath. The extracts were
20 then combined, dried under gentle filtered air flow and stored at -20°C until HPLC analysis. The preliminary results of the HPLC analysis are tabulated in **Table 1**.
25

Table 1

Time (h)	[pmol/million cells]			
	β -D-2'-CH ₃ -riboA-TP	β -D-2'-CH ₃ -riboU-TP	β -D-2'-CH ₃ -riboC-TP	β -D-2'-CH ₃ -riboG-TP
2	33.1	0.40	2.24	ND
4	67.7	1.21	3.99	ND
8	147	1.57	9.76	2.85
24	427	6.39	34.9	0.91
30	456	7.18	36.2	3.22
48	288	9.42	56.4	6.26

Example 5: Bioavailability Assay in Cynomolgus Monkeys

5 Within 1 week prior to the study initiation, the cynomolgus monkey was surgically implanted with a chronic venous catheter and subcutaneous venous access port (VAP) to facilitate blood collection and underwent a physical examination including hematology and serum chemistry evaluations and the body weight was recorded. Each monkey (six total), received approximately 250 uCi of ³H activity with each dose of active compound, namely β -D-2'-CH₃-riboG at a dose level of 10 mg/kg at a dose concentration of 5 mg/mL, either
 10 via an intravenous bolus (3 monkeys, IV), or via oral gavage (3 monkeys, PO). Each dosing syringe was weighed before dosing to gravimetrically determine the quantity of formulation administered. Urine samples were collected via pan catch at the designated intervals (approximately 18-0 hours pre-dose, 0-4, 4-8 and 8-12 hours post-dosage) and processed. Blood samples were collected as well (pre-dose, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 6, 8, 12 and 24 hours
 15 post-dosage) via the chronic venous catheter and VAP or from a peripheral vessel if the chronic venous catheter procedure should not be possible. The blood and urine samples were analyzed for the maximum concentration (C_{max}), time when the maximum concentration was achieved (T_{max}), area under the curve (AUC), half life of the dosage concentration ($T_{1/2}$), clearance (CL), steady state volume and distribution (V_{ss}) and bioavailability (F), which are tabulated in **Tables 2** and **3**, and graphically illustrated in
 20 **Figures 2** and **3**, respectively.

Table 2: Oral Bioavailability in Monkeys

	Dose (mg)	AUC (ng/mL x h)	Norm AUC (ng/mL x h/mg)	Mean Norm AUC (ng/mL x h/mg)	F (%)
IV Monkey 1	46.44	13614	293.2		
IV Monkey 2	24.53	6581	268.3		
IV Monkey 3	20.72	6079	293.4	284.9	
PO Monkey 1	29.04	758	26.1		
PO Monkey 2	30.93	898	29.0		
PO Monkey 3	30.04	1842	61.3	38.8	13.6

Table 3: Experimental Pharmacokinetics of β -D-2'-CH₃-riboG in Cynomolgus Monkeys

	IV	PO
Dose/Route (mg/kg)	10	10
C _{max} (ng/mL)	6945.6 ± 1886.0	217.7 ± 132.1
T _{max} (hr)	0.25 ± 0.00	2.00 ± 1.00
AUC (ng/mL x hr)	8758.0 ± 4212.9	1166.0 ± 589.6
T _{1/2} (hr)	7.9 ± 5.4	10.3 ± 4.1
CL (L/hr/kg)	1.28 ± 0.48	
V _{ss} (L/kg)	2.09 ± 0.54	
F (%)		13.8

5 Example 6: Bone Marrow Toxicity Assay

Human bone marrow cells were collected from normal healthy volunteers and the mononuclear population was separated by Ficoll-Hypaque gradient centrifugation as described previously by Sommadossi J-P, Carlisle R. "Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine for normal human hematopoietic progenitor cells *in vitro*" Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1987; 31:452-454; and Sommadossi J-P, Schinazi RF, Chu CK, Xie M-Y. "Comparison of cytotoxicity of the (-)- and (+)-enantiomer of 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine in normal human bone marrow progenitor cells" Biochemical Pharmacology 1992; 44:1921-1925. The culture assays for CFU-GM and BFU-E were performed using a bilayer soft agar or methylcellulose method. Drugs were diluted in tissue culture medium and filtered. After 14 to 18 days at 37°C in a humidified atmosphere of 5% CO₂ in air, colonies of greater than 50 cells were counted using an inverted microscope. The results in **Table 4** are presented as the percent inhibition of colony formation in the presence of drug compared to solvent control cultures.

Table 4: Human Bone Marrow Toxicity CFU-GM and BFU-E Clonogenic Assays

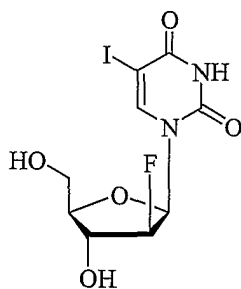
Treatment	IC ₅₀ in μM	
	CFU-GM	BFU-E
ribavirin	~ 5	~ 1
$\beta\text{-D-2' -CH}_3\text{-riboA}$	> 100	> 100
$\beta\text{-D-2' -CH}_3\text{-riboU}$	> 100	> 100
$\beta\text{-D-2' -CH}_3\text{-riboC}$	> 10	> 10
$\beta\text{-D-2' -CH}_3\text{-riboG}$	> 10	> 100

Example 7: Mitochondria Toxicity Assay

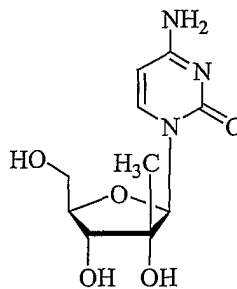
HepG2 cells were cultured in 12-well plates as described above and exposed to various concentrations of drugs as taught by Pan-Zhou X-R, Cui L, Zhou X-J, Sommadossi J-P, Darley-Usmer VM. "Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells" Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:496-503. Lactic acid levels in the culture medium after 4 day drug exposure was measured using a Boehringer lactic acid assay kit. Lactic acid levels were normalized by cell number as measured by hemocytometer count. The preliminary results from this assay are tabulated in Table 5.

Table 5: Mitochondrial Toxicity Study (L-lactic acid assay)

	Conc. (μM)	lactate (mg/10 ⁶ cell)	% of Control
Control		2.18	
FIAU	10	3.73	170.4
$\beta\text{-D-2' -CH}_3\text{-riboC}$	1	2.52	115.3
	10	2.36	107.9
	50	2.26	103.4
	100	2.21	101.2



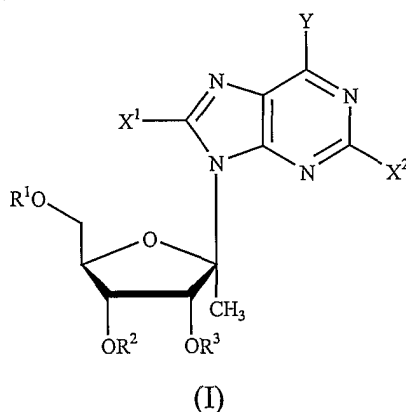
FIAU

 $\beta\text{-D-2' -CH}_3\text{-riboC}$

This invention has been described with reference to its preferred embodiments. Variations and modifications of the invention, will be obvious to those skilled in the art from the foregoing detailed description of the invention.

We Claim:

1. A compound of Formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

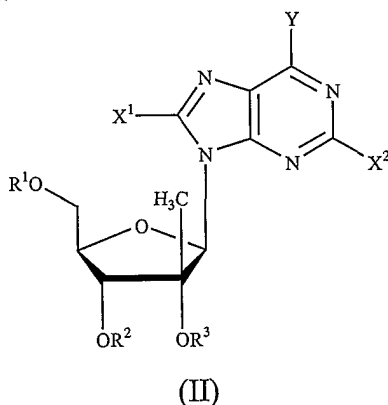
R^1 , R^2 and R^3 are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 and X^2 are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

2. A compound of Formula II:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

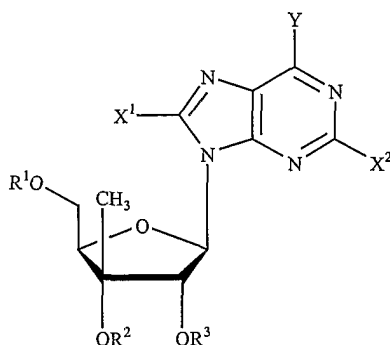
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 and X^2 are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

3. A compound of Formula III:



(III)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is

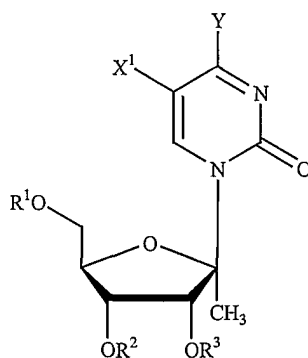
capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 and X^2 are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

4. A compound of Formula IV:



(IV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

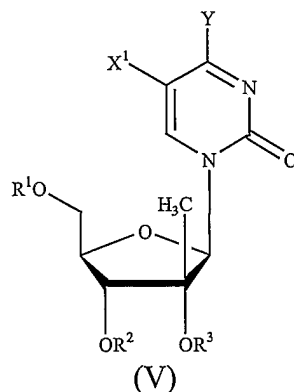
R^1 , R^2 and R^3 are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

5. A compound of Formula V:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

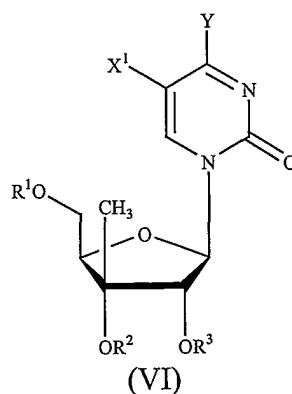
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

6. A compound of Formula VI:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

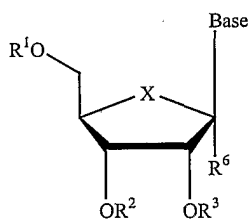
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

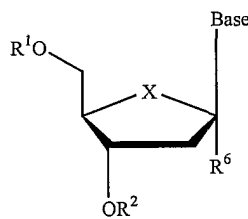
X^1 is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

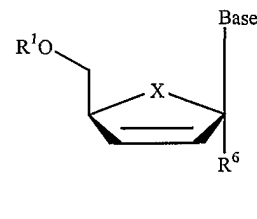
7. A compound selected from Formulas VII, VIII and IX:



(VII)



(VIII)



(IX)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

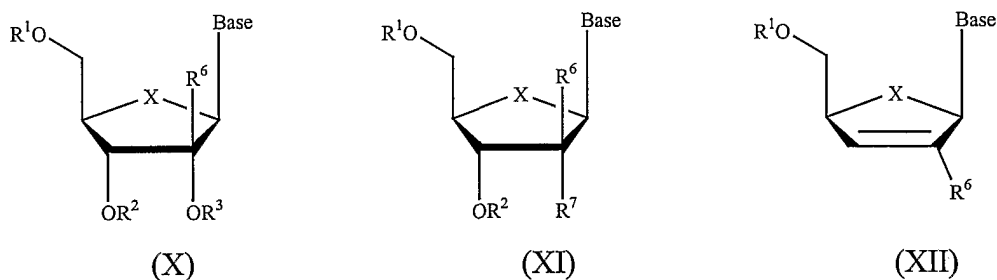
Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is

capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, 2-Br-ethyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), CF_3 , chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl) $_2$, -N(acyl) $_2$; and X is O, S, SO_2 , or CH_2 .

8. A compound of Formulas X, XI and XII:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

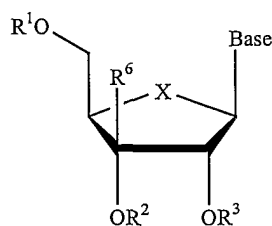
Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

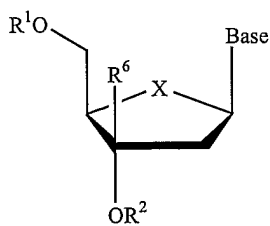
R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl) $_2$, -N(acyl) $_2$;

R^7 is hydrogen, OR^3 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl) $_2$, -N(acyl) $_2$; and

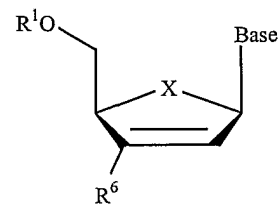
9. A compound selected from Formulas XIII, XIV and XV:



(XIII)



(XIV)



(XV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

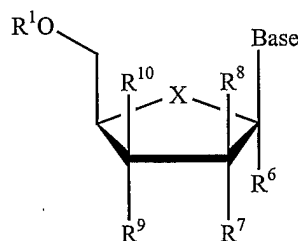
Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate;

R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂; and

X is O, S, SO₂ or CH₂.

10. A compound of Formula XVI:



(XVI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate; R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

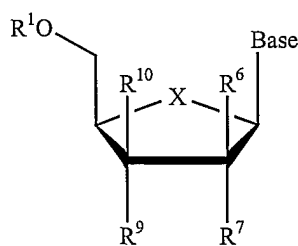
R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

R^8 and R^{10} are independently H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine, or iodine;

alternatively, R^7 and R^9 , R^7 and R^{10} , R^8 and R^9 , or R^8 and R^{10} can come together to form a bond; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

11. A compound of Formula XVII:



(XVII)

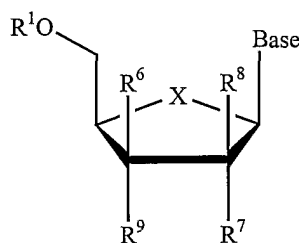
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl

(including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate; R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;
 R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;
 R^{10} is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine, or iodine;
 alternatively, R^7 and R^9 , or R^7 and R^{10} can come together to form a bond; and
 X is O, S, SO_2 or CH_2 .

12. A compound of Formula XVIII:



(XVIII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or

other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate; R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂;

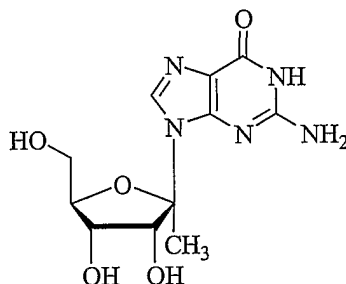
R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino;

R^8 is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R^7 and R^9 , or R^8 and R^9 can come together to form a bond; and

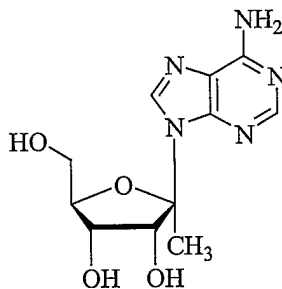
X is O, S, SO_2 or CH_2 .

13. A compound of the structure:



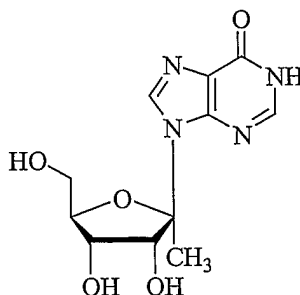
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. A compound of the structure:



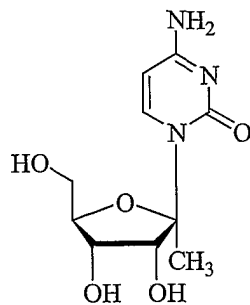
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A compound of the structure:



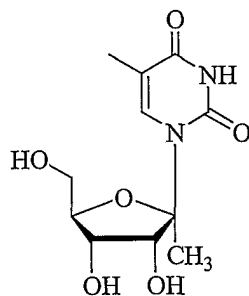
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. A compound of the structure:



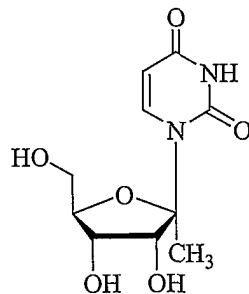
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. A compound of the structure:



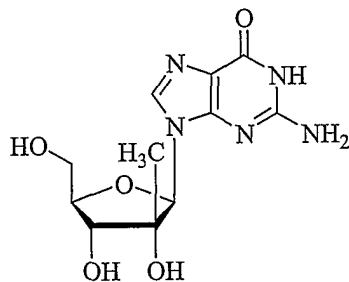
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. A compound of the structure:



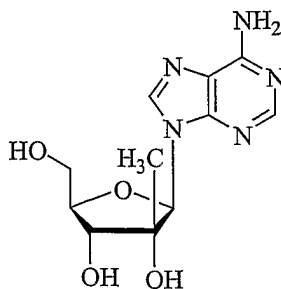
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. A compound of the structure:



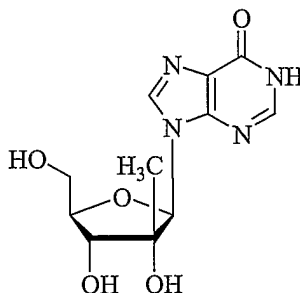
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. A compound of the structure:



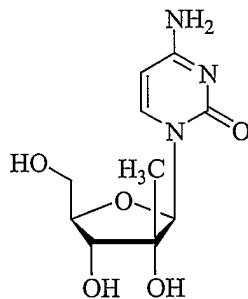
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. A compound of the structure:



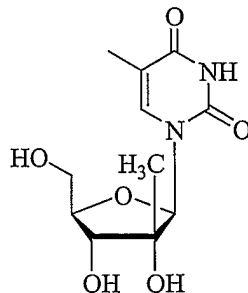
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. A compound of the structure:



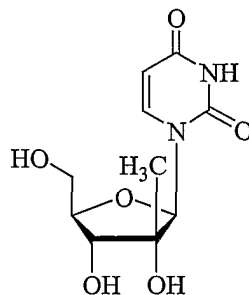
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. A compound of the structure:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. A compound of the structure:



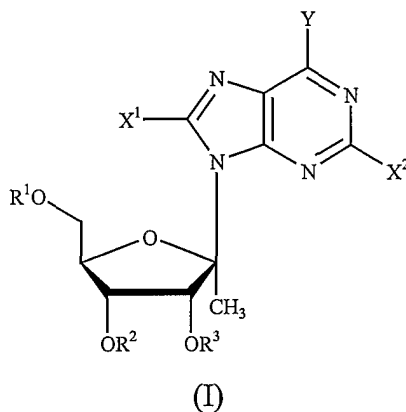
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25. The compound as described in any of the preceding claims 1-24, wherein the said compound is in the form of a dosage unit.

26. The compound as described in claim 187, wherein the dosage unit contains 10 to 1500 mg of said compound.

27. The compound as described in claim 187 or 188, wherein said dosage unit is a tablet or capsule.

28. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, wherein:

R^1 , R^2 and R^3 are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more

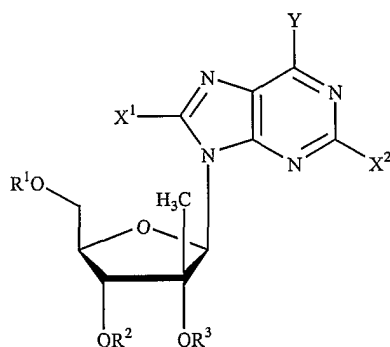
substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 and X^2 are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

29. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula II:



(II)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, wherein:

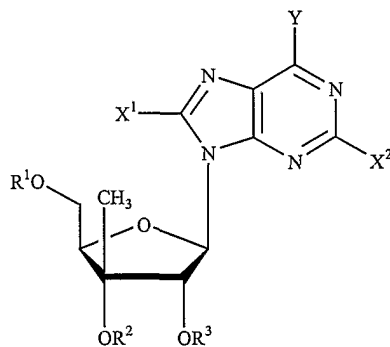
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 and X^2 are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

30. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula III:



(III)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, wherein:

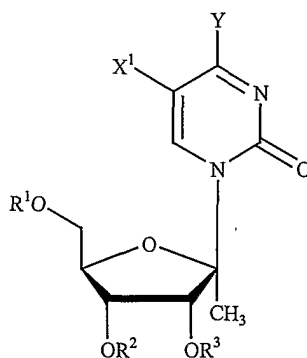
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 and X^2 are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

31. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula IV:



(IV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, wherein:

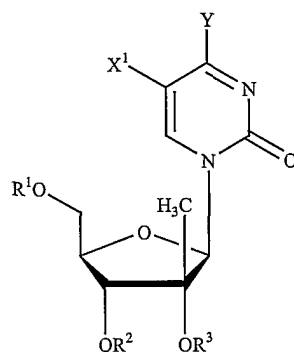
R¹, R² and R³ are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate;

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁴; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

32. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula V:



(V)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, wherein:

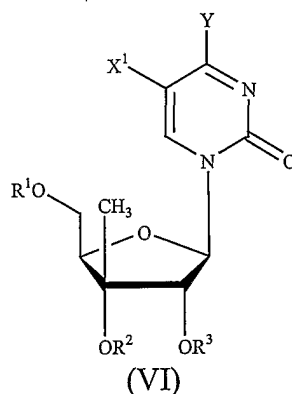
R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁴; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

33. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula VI:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, wherein:

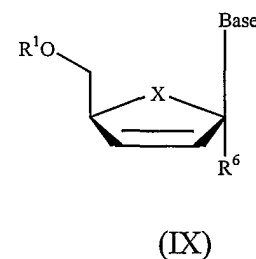
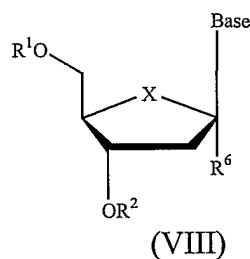
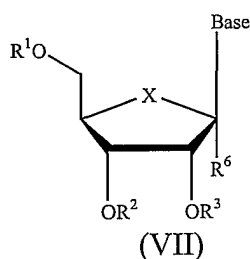
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

34. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formulas VII, VIII or IX:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, wherein:

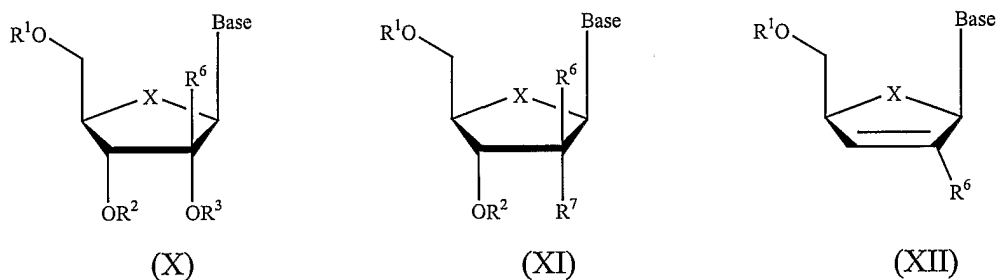
Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, 2-Br-ethyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), CF_3 , chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

35. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula X, XI or XII:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid,

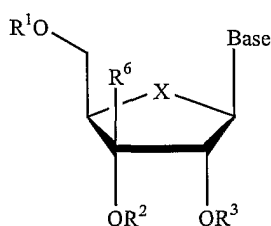
including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

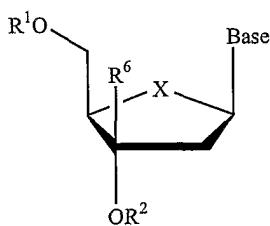
R^7 is hydrogen, OR^3 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

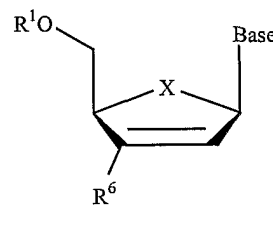
36. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula XIII, XIV or XV:



(XIII)



(XIV)



(XV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, wherein:

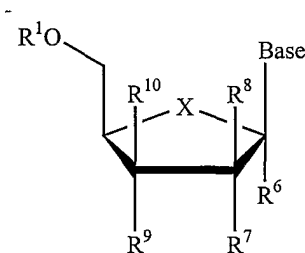
Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂; and

X is O, S, SO₂ or CH₂.

37. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula XVI:



(XVI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R¹ and R² are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹ and R² are independently H or phosphate;

R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂;

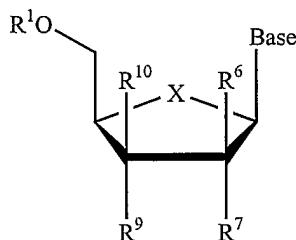
R⁷ and R⁹ are independently hydrogen, OR², hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chlorine, bromine, iodine, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂ or -N(acyl)₂;

R^8 and R^{10} are independently H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R^7 and R^9 , R^7 and R^{10} , R^8 and R^9 , or R^8 and R^{10} can come together to form a bond; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

38. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula XVII:



(XVII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate; R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(alkyl)$, $-C(O)O(lower\ alkyl)$, $-O(acyl)$, $-O(lower\ acyl)$, $-O(alkyl)$, $-O(lower\ alkyl)$, $-O(alkenyl)$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-NH(lower\ alkyl)$, $-NH(acyl)$, $-N(lower\ alkyl)_2$, $-N(acyl)_2$;

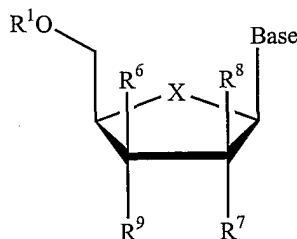
R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(alkyl)$, $-C(O)O(lower\ alkyl)$, $-O(acyl)$, $-O(lower\ acyl)$, $-O(alkyl)$, $-O(lower\ alkyl)$, $-O(alkenyl)$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-NH(lower\ alkyl)$, $-NH(acyl)$, $-N(lower\ alkyl)_2$, $-N(acyl)_2$;

R^{10} is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R^7 and R^9 , or R^7 and R^{10} can come together to form a bond; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

39. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula XVIII:



(XVIII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate; R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-NH(\text{lower alkyl})$, $-NH(\text{acyl})$, $-N(\text{lower alkyl})_2$, $-N(\text{acyl})_2$;

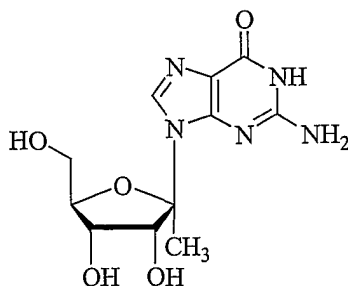
R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino;

R^8 is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R^7 and R^9 , or R^8 and R^9 can come together to form a bond; and

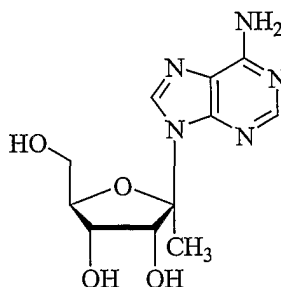
X is O, S, SO_2 or CH_2 .

40. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



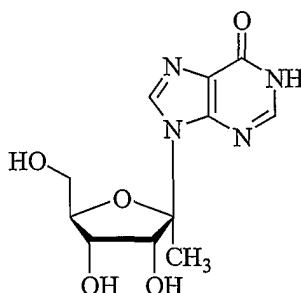
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

41. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



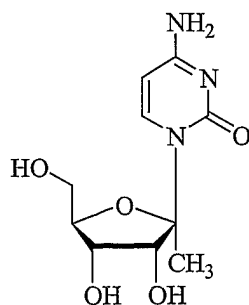
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

42. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



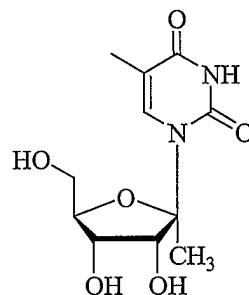
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

43. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



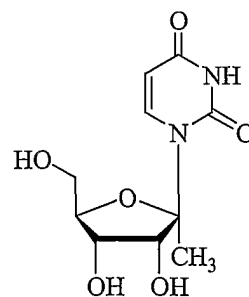
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

44. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



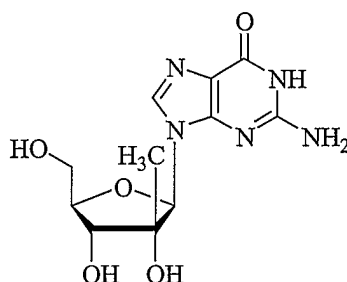
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

45. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



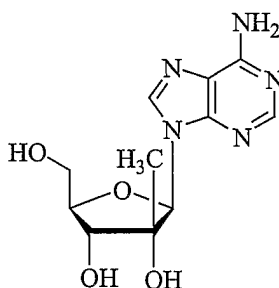
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

46. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



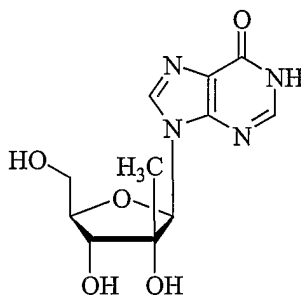
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

47. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



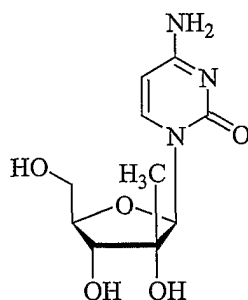
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

48. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



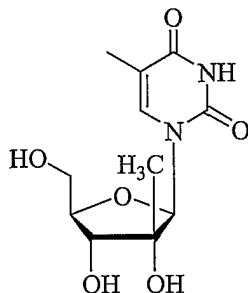
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

49. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



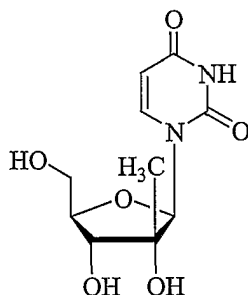
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

50. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



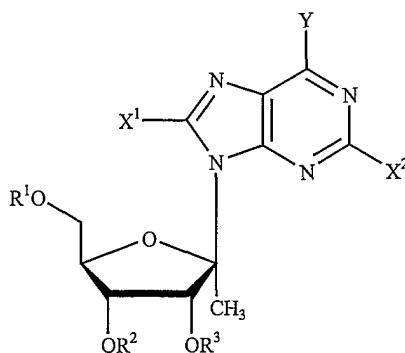
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

51. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, together with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

52. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula I:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents, wherein:

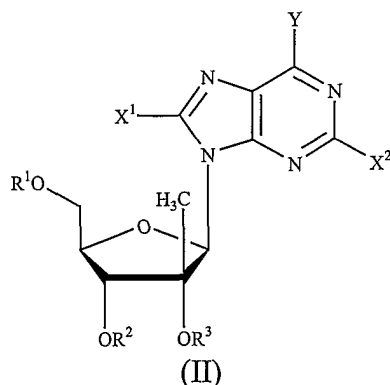
R¹, R² and R³ are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate;

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ and X² are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁴; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

53. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula II:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents, wherein:

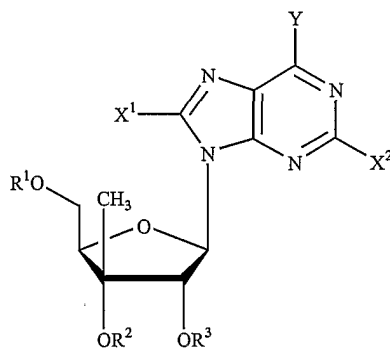
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 and X^2 are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

54. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula III:



(III)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents, wherein:

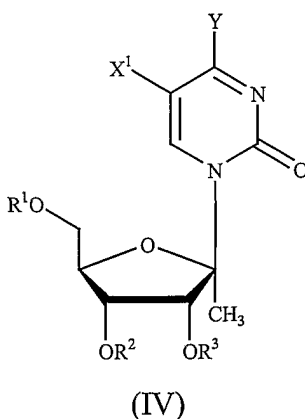
R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ and X² are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁴; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

55. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula IV:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents, wherein:

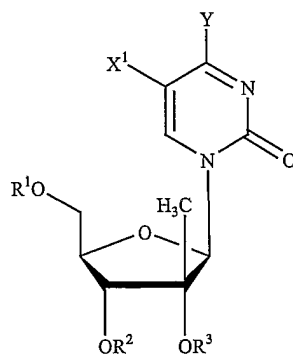
R^1 , R^2 and R^3 are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

56. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula V:



(V)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents, wherein:

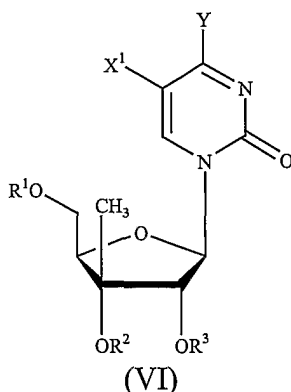
R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁴; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

57. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula VI:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents, wherein:

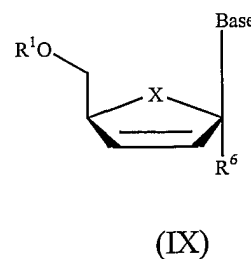
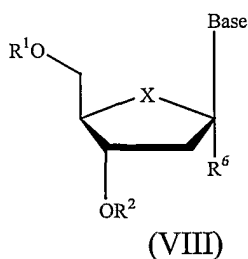
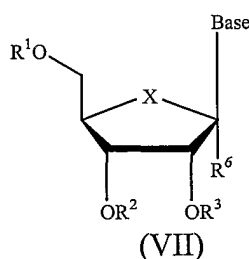
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

58. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula VII, VIII or IX:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents, wherein:

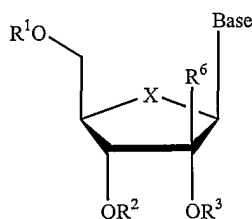
Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

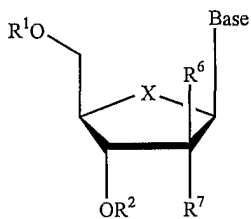
R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, 2-Br-ethyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, CF_3 , chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-NH(\text{lower alkyl})$, $-NH(\text{acyl})$, $-N(\text{lower alkyl})_2$, $-N(\text{acyl})_2$; and

X is O, S, SO_2 , or CH_2 .

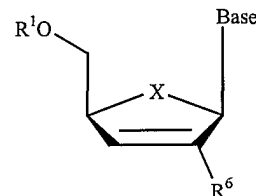
59. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula X, XI or XII:



(X)



(XI)



(XII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with

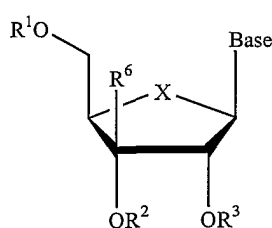
one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

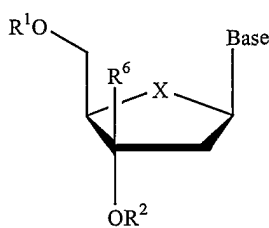
R^7 is hydrogen, OR^3 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$; and

X is O, S, SO_2 , or CH_2 .

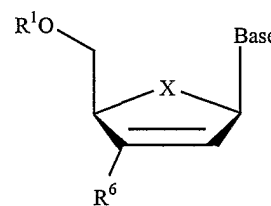
60. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula XIII, XIV or XV:



(XIII)



(XIV)



(XV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

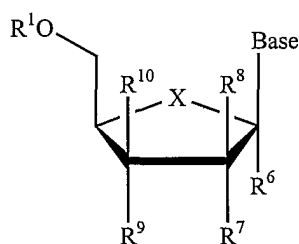
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is

capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

61. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula XVI:



(XVI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate; R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

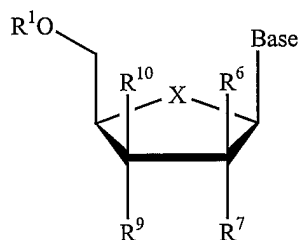
R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

R^8 and R^{10} are independently H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine, or iodine;

alternatively, R^7 and R^9 , R^7 and R^{10} , R^8 and R^9 , or R^8 and R^{10} can come together to form a bond; and

X is O, S, SO_2 , or CH_2 .

62. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula XVII:



(XVII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate; R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(alkyl)$, $-C(O)O(lower\ alkyl)$, $-O(acyl)$, $-O(lower\ acyl)$, $-O(alkyl)$, $-O(lower\ alkyl)$, $-O(alkenyl)$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-NH(lower\ alkyl)$, $-NH(acyl)$, $-N(lower\ alkyl)_2$, $-N(acyl)_2$;

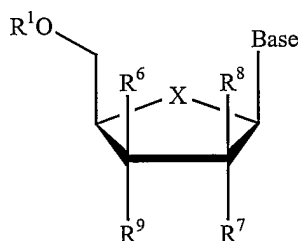
R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(alkyl)$, $-C(O)O(lower\ alkyl)$, $-O(acyl)$, $-O(lower\ acyl)$, $-O(alkyl)$, $-O(lower\ alkyl)$, $-O(alkenyl)$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-NH(lower\ alkyl)$, $-NH(acyl)$, $-N(lower\ alkyl)_2$, $-N(acyl)_2$;

R^{10} is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R^7 and R^9 , or R^7 and R^{10} can come together to form a bond; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

63. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of Formula XVIII:



(XVIII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate; R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(alkyl)$, $-C(O)O(lower\ alkyl)$, $-O(acyl)$, $-O(lower\ acyl)$, $-O(alkyl)$, $-O(lower\ alkyl)$, $-O(alkenyl)$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-NH(lower\ alkyl)$, $-NH(acyl)$, $-N(lower\ alkyl)_2$, $-N(acyl)_2$;

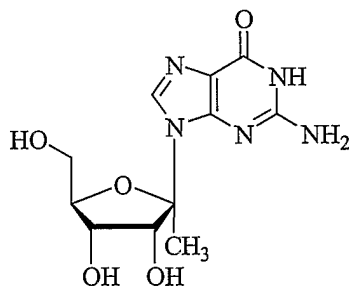
R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino;

R^8 is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R^7 and R^9 , or R^8 and R^9 can come together to form a bond; and

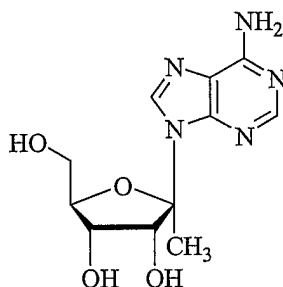
X is O, S, SO_2 or CH_2 .

64. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



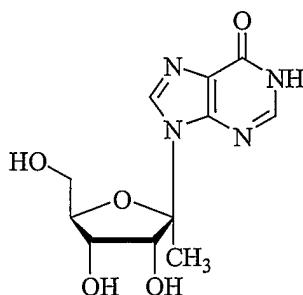
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents.

65. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



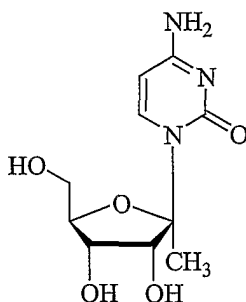
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents.

66. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



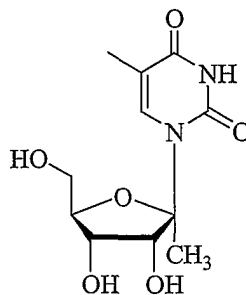
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents.

67. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



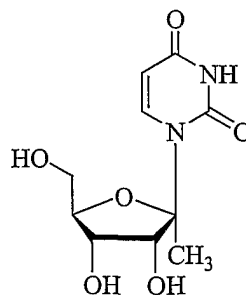
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents.

68. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



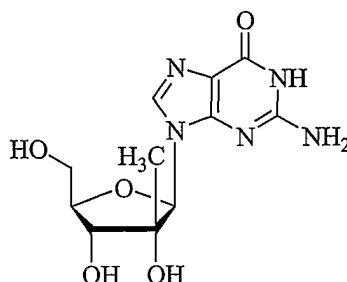
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents.

69. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



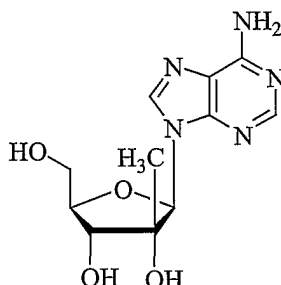
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents.

70. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



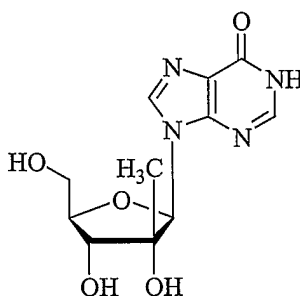
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents.

71. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



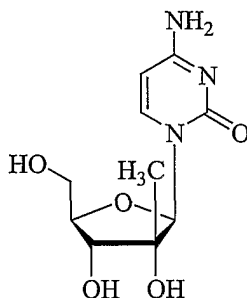
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents.

72. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



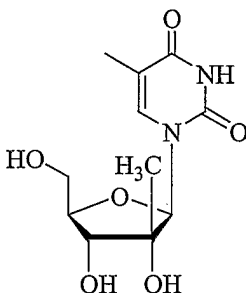
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents.

73. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



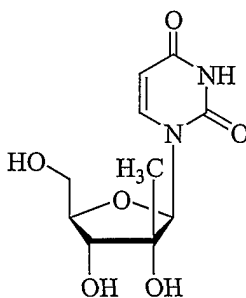
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents.

74. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents.

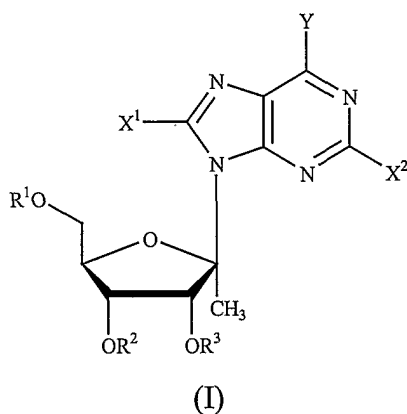
75. A pharmaceutical composition for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus in a host, comprising an effective amount of a compound of structure:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination with one or more other antivirally effective agents.

76. The pharmaceutical composition as described in any of the preceding claims 28-75, wherein the said compound is in the form of a dosage unit.

77. The pharmaceutical composition as described in claim 76, wherein the dosage unit contains 10 to 1500 mg of said compound.
78. The pharmaceutical composition as described in claim 75 or 76, wherein said dosage unit is a tablet or capsule.
79. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

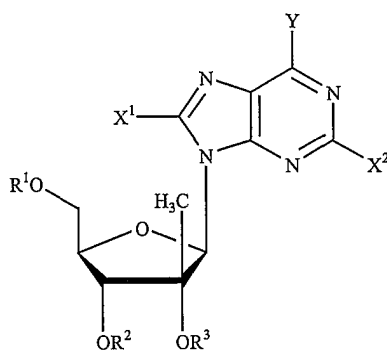
R^1 , R^2 and R^3 are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 and X^2 are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

80. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula II:



(II)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

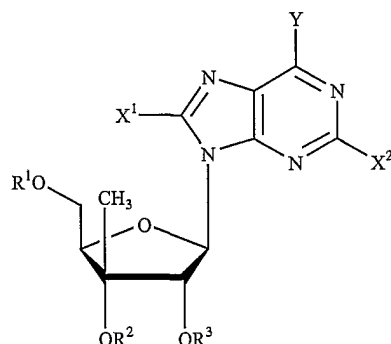
R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ and X² are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁴; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

81. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula III:



(III)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

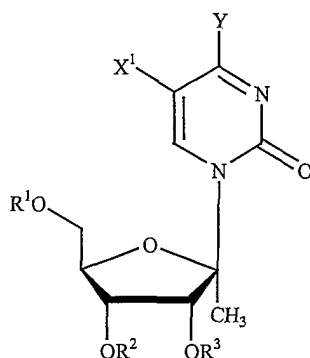
R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ and X² are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁴; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

82. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula IV:



(IV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R¹, R² and R³ are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate;

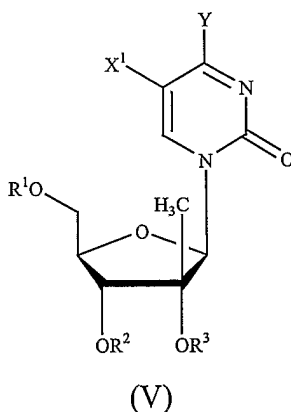
Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁴;

and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

83. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula V:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

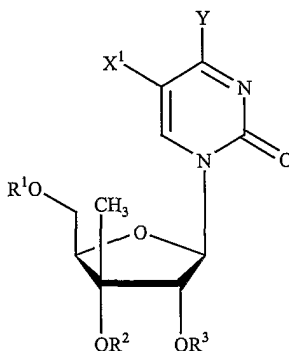
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

84. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula VI:



(VI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

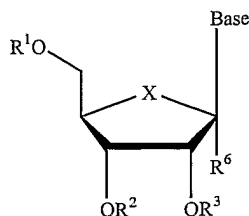
R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

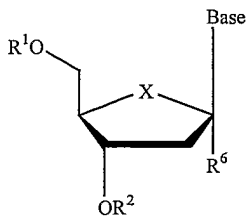
X¹ is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁴; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

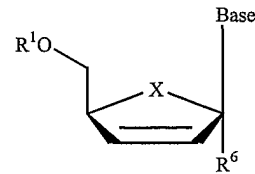
85. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula VII, VIII or IX:



(VII)



(VIII)



(IX)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

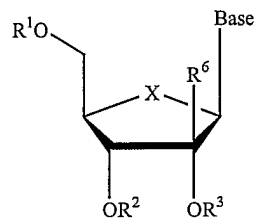
Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

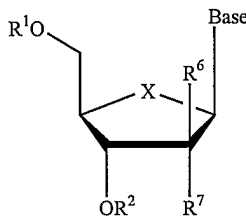
R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, 2-Br-ethyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), CF_3 , chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂; and

X is O, S, SO_2 , or CH_2 .

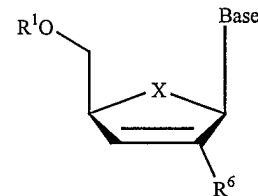
86. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula X, XI or XII:



(X)



(XI)



(XII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

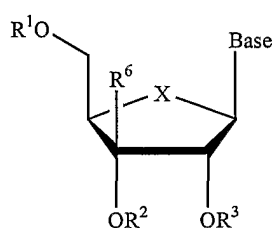
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

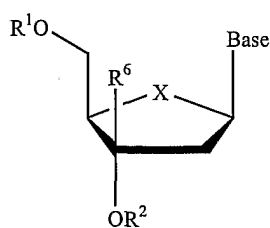
R^7 is hydrogen, OR^3 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

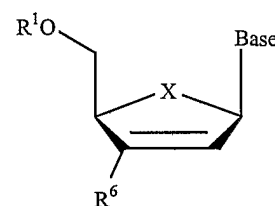
87. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula XIII, XIV or XV:



(XIII)



(XIV)



(XV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

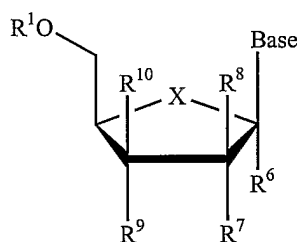
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with

one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

88. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula XVI:



(XVI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate; R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

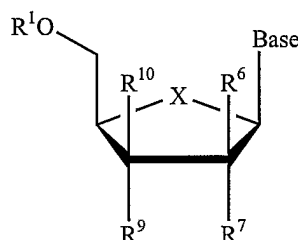
R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-NH(\text{lower alkyl})$, $-NH(\text{acyl})$, $-N(\text{lower alkyl})_2$, $-N(\text{acyl})_2$;

R^8 and R^{10} are independently H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R^7 and R^9 , R^7 and R^{10} , R^8 and R^9 , or R^8 and R^{10} can come together to form a bond; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

89. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula XVII:



(XVII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate; R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-NH(\text{lower alkyl})$, $-NH(\text{acyl})$, $-N(\text{lower alkyl})_2$, $-N(\text{acyl})_2$;

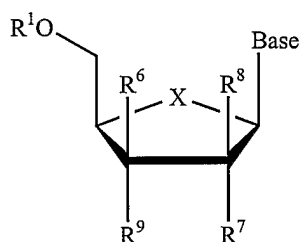
R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-NH(\text{lower alkyl})$, $-NH(\text{acyl})$, $-N(\text{lower alkyl})_2$, $-N(\text{acyl})_2$;

R^{10} is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R^7 and R^9 , or R^7 and R^{10} can come together to form a bond; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

90. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula XVIII:



(XVIII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

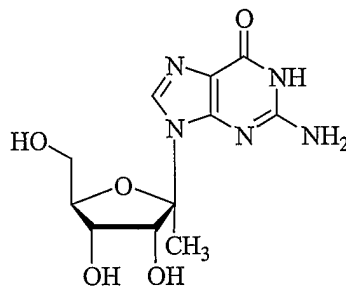
Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate; R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-NH(\text{lower alkyl})$, $-NH(\text{acyl})$, $-N(\text{lower alkyl})_2$, $-N(\text{acyl})_2$;

R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino;

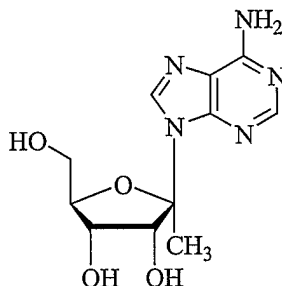
R⁸ is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;
 alternatively, R⁷ and R⁹, or R⁸ and R⁹ can come together to form a bond; and
 X is O, S, SO₂ or CH₂.

91. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



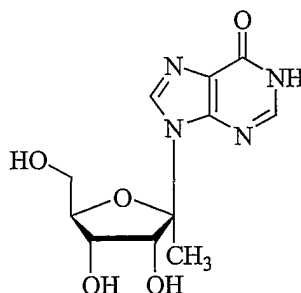
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

92. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



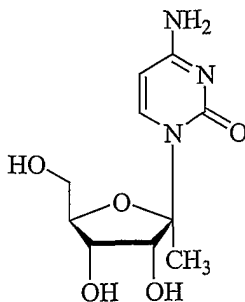
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

93. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



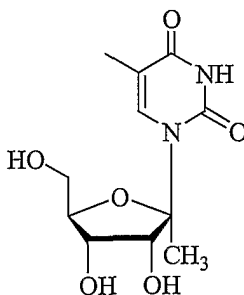
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

94. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



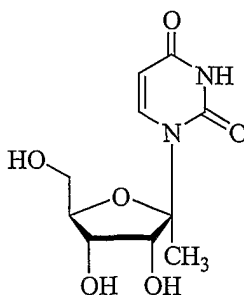
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

95. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



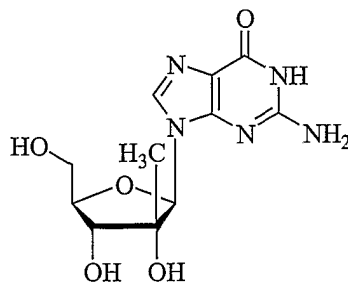
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

96. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



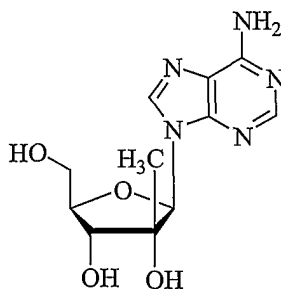
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

97. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



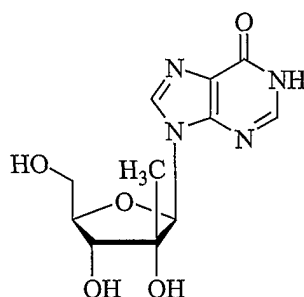
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

98. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



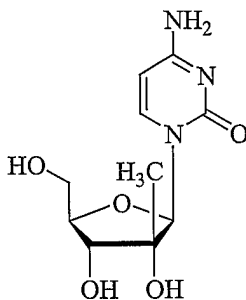
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

99. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



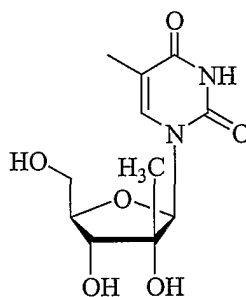
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

100. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



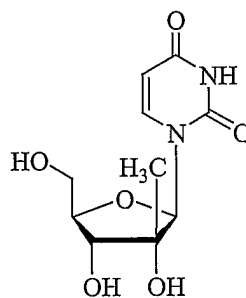
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

101. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



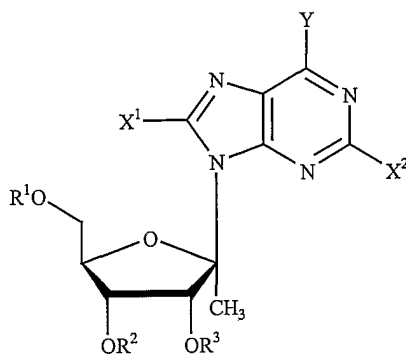
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

102. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

103. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula I:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more other antivirally effective agents, wherein:

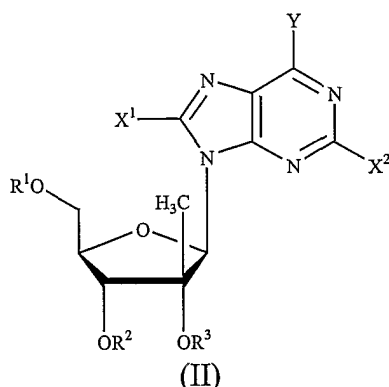
R¹, R² and R³ are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate;

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ and X² are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁴; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

104. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula II:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more other antivirally effective agents, wherein:

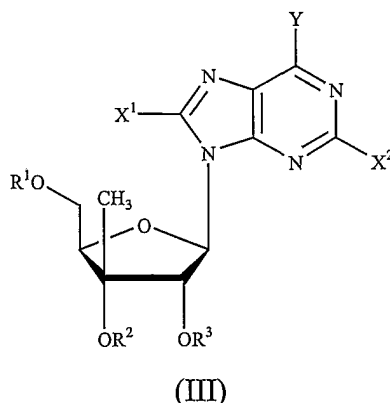
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 and X^2 are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

105. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula III:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more other antivirally effective agents, wherein:

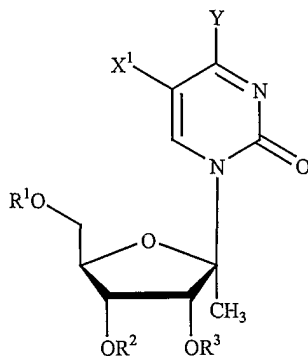
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 and X^2 are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

106. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula IV:



(IV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more other antivirally effective agents, wherein:

R¹, R² and R³ are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate;

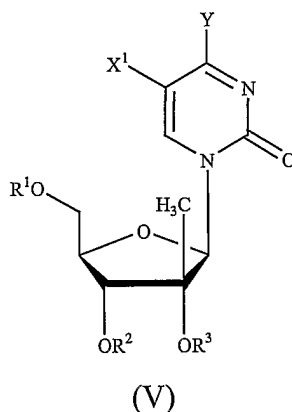
Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁴;

and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

107. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula V:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more other antivirally effective agents, wherein:

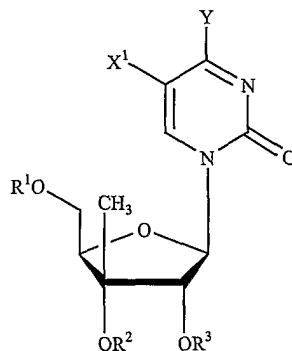
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

108. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula VI:



(VI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more other antivirally effective agents, wherein:

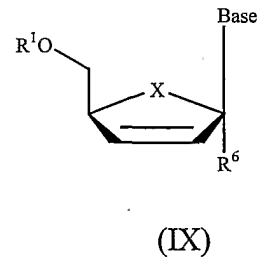
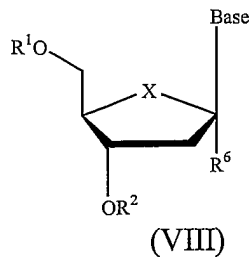
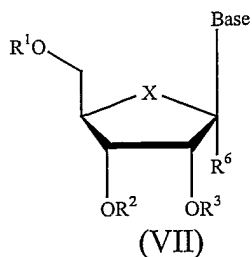
R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁴; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

109. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula VII, VIII or IX:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more other antivirally effective agents, wherein:

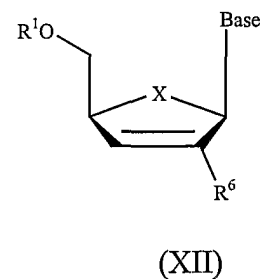
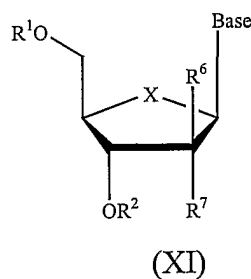
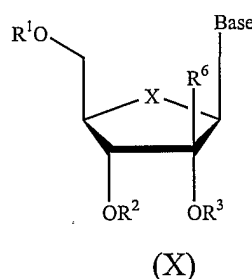
Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, 2-Br-ethyl, $-C(O)O(alkyl)$, $-C(O)O(lower\ alkyl)$, $-O(acyl)$, $-O(lower\ acyl)$, $-O(alkyl)$, $-O(lower\ alkyl)$, $-O(alkenyl)$, CF_3 , chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-NH(lower\ alkyl)$, $-NH(acyl)$, $-N(lower\ alkyl)_2$, $-N(acyl)_2$; and

X is O, S, SO_2 , or CH_2 .

110. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula X, XI or XII:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more other antivirally effective agents, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

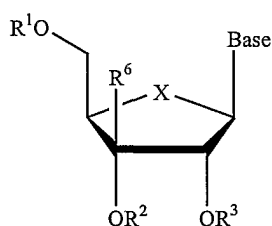
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

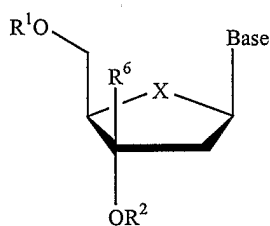
R^7 is hydrogen, OR^3 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

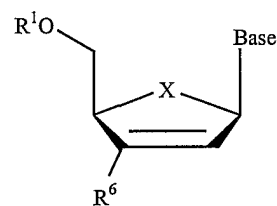
111. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula XIII, XIV or XV:



(XIII)



(XIV)



(XV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more other antivirally effective agents, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

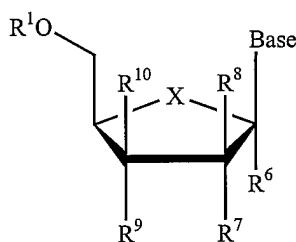
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl

(including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

112. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula XVI:



(XVI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more other antivirally effective agents, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate;

R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

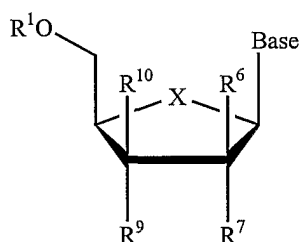
R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

R^8 and R^{10} are independently H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R^7 and R^9 , R^7 and R^{10} , R^8 and R^9 , or R^8 and R^{10} can come together to form a bond; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

113. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula XVII:



(XVII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more other antivirally effective agents, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate;

R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

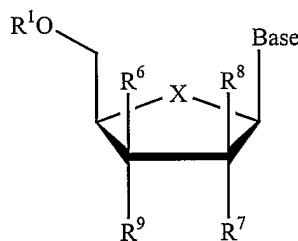
R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

R^{10} is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R^7 and R^9 , or R^7 and R^{10} can come together to form a bond; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

114. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an anti-virally effective amount of a compound of Formula XVIII:



(XVIII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more other antivirally effective agents, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate;

R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-$

O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂;

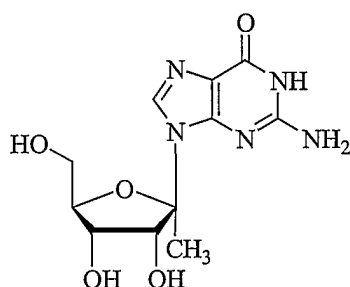
R⁷ and R⁹ are independently hydrogen, OR², alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO₂, amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino;

R⁸ is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R⁷ and R⁹, or R⁸ and R⁹ can come together to form a bond; and

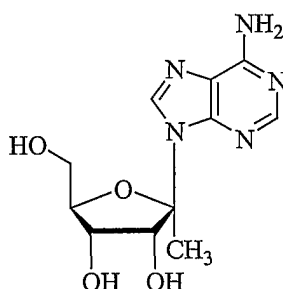
X is O, S, SO₂ or CH₂.

115. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



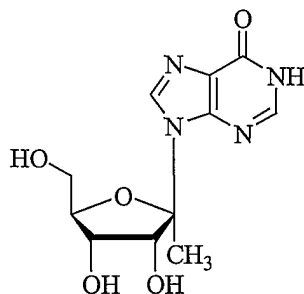
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more antivirally effective agents.

116. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



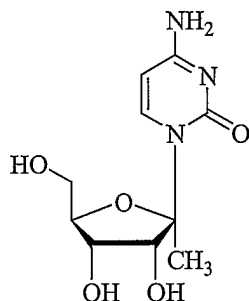
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more antivirally effective agents.

117. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



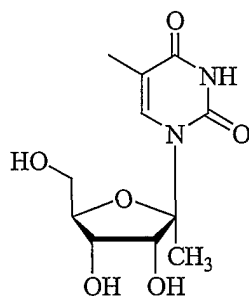
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more antivirally effective agents.

118. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



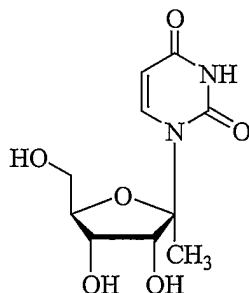
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more antivirally effective agents.

119. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



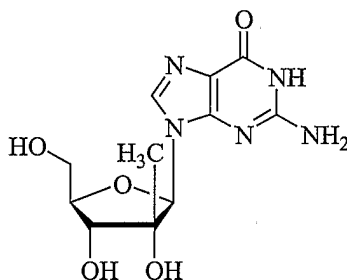
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more antivirally effective agents.

120. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



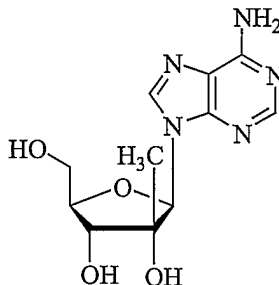
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more antivirally effective agents.

121. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



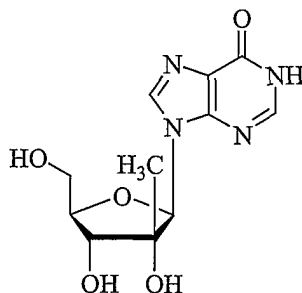
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more antivirally effective agents.

122. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



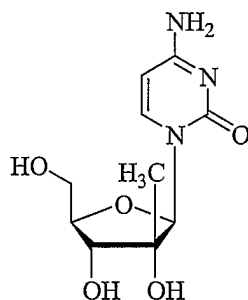
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more antivirally effective agents.

123. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



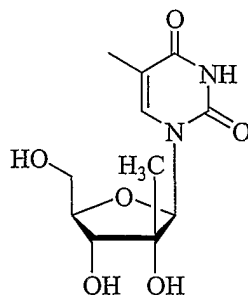
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more antivirally effective agents.

124. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



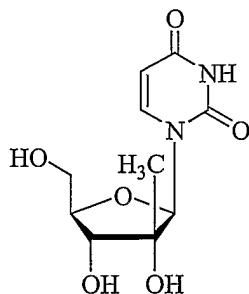
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more antivirally effective agents.

125. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more antivirally effective agents.

126. A method for the treatment or prophylaxis of a Hepatitis C virus infection in a host, comprising administering an antivirally effective amount of a compound of the structure:



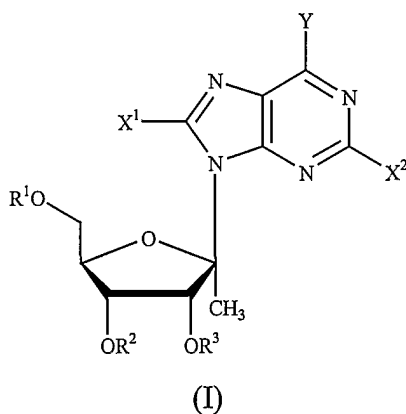
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in combination or alternation with one or more antivirally effective agents.

127. Method of treatment as described in any of the preceding claims 79-126, wherein the said compound is in the form of a dosage unit.

128. Method of treatment as described in claim 127, wherein the dosage unit contains 10 to 1500 mg of said compound.

129. Method of treatment as described in claim 127 or 128, wherein said dosage unit is a tablet or capsule.

130. A use of a compound of Formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

R¹, R² and R³ are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl

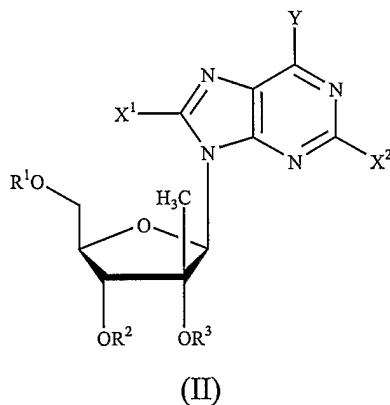
and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 and X^2 are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

131. A use of a compound of Formula II:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

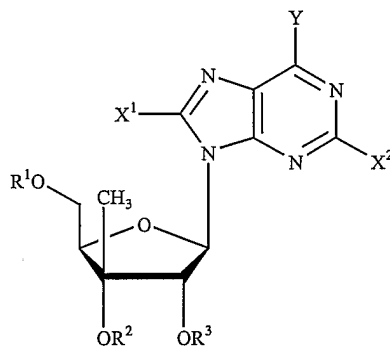
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X¹ and X² are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁴; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

132. A use of a compound of Formula III:



(III)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

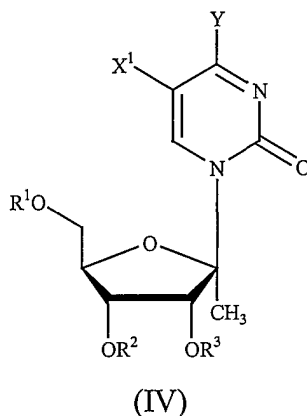
R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ and X² are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁴; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

133. A use of a compound of Formula IV:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

R^1 , R^2 and R^3 are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

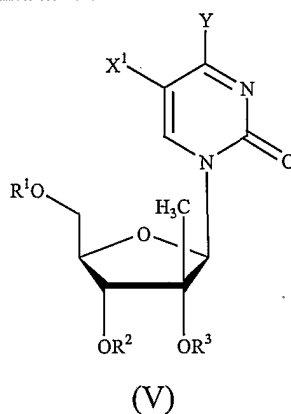
Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ;

and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

134. A use of a compound of Formula V:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

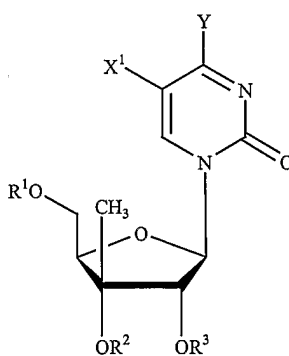
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

135. A use of a compound of Formula VI:



(VI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid,

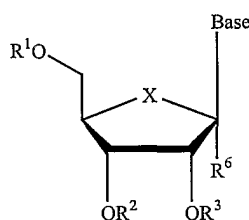
including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

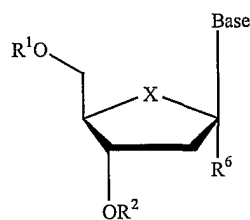
X^1 is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

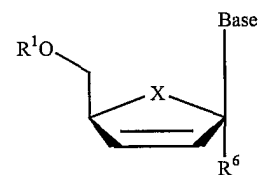
136. A use of a compound selected from Formulas VII, VIII and IX:



(VII)



(VIII)



(IX)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

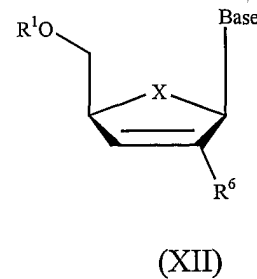
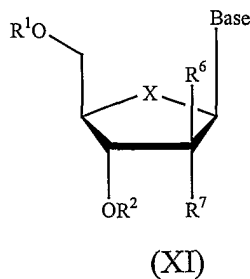
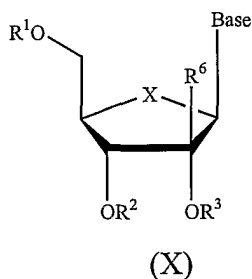
Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, 2-Br-ethyl, $-C(O)O(alkyl)$, $-C(O)O(lower\ alkyl)$, $-O(acyl)$, $-O(lower\ acyl)$, $-O(alkyl)$, $-O(lower\ alkyl)$, $-O(alkenyl)$, CF_3 , chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-NH(lower\ alkyl)$, $-NH(acyl)$, $-N(lower\ alkyl)_2$, $-N(acyl)_2$; and

X is O, S, SO₂, or CH₂.

137. A use of a compound of Formulas X, XI and XII:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

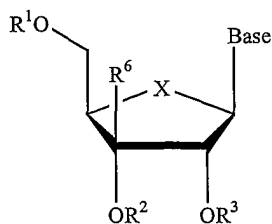
R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate;

R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂;

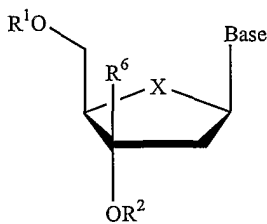
R⁷ is hydrogen, OR³, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chlorine, bromine, iodine, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂; and

X is O, S, SO₂ or CH₂.

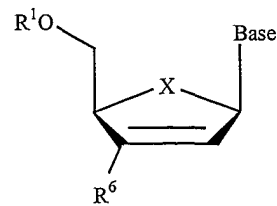
138. A use of a compound selected from Formulas XIII, XIV and XV:



(XIII)



(XIV)



(XV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

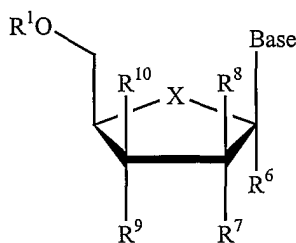
Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

139. A use of a compound of Formula XVI:



(XVI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate; R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

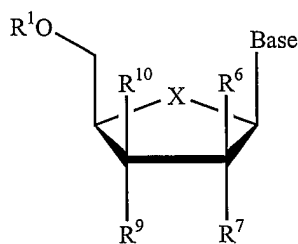
R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

R^8 and R^{10} are independently H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine, or iodine;

alternatively, R^7 and R^9 , R^7 and R^{10} , R^8 and R^9 , or R^8 and R^{10} can come together to form a bond; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

140. A use of a compound of Formula XVII:



(XVII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

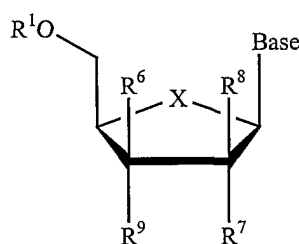
Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate; R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

R^{10} is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine, or iodine; alternatively, R^7 and R^9 , or R^7 and R^{10} can come together to form a bond; and X is O, S, SO_2 or CH_2 .

141. A use of a compound of Formula XVIII:



(XVIII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with

one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate; R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

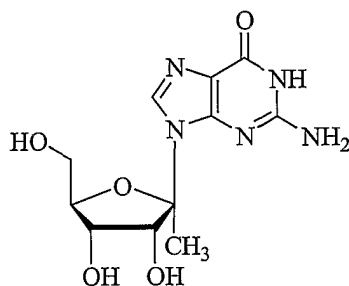
R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino;

R^8 is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R^7 and R^9 , or R^8 and R^9 can come together to form a bond; and

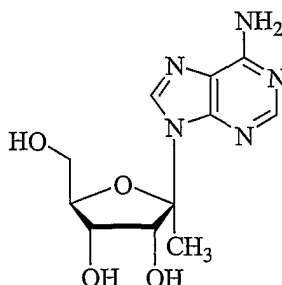
X is O, S, SO_2 or CH_2 .

142. A use of a compound of the structure:



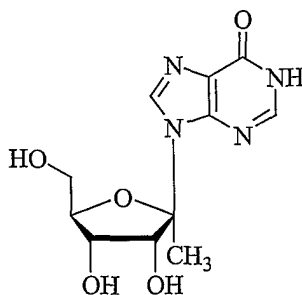
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

143. A use of a compound of the structure:



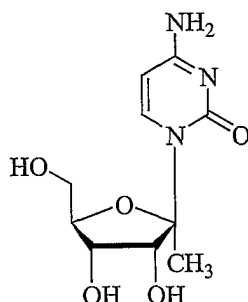
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

144. A use of a compound of the structure:



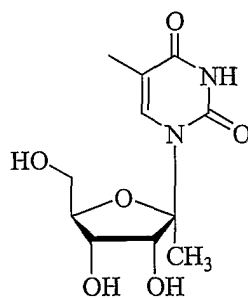
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

145. A use of a compound of the structure:



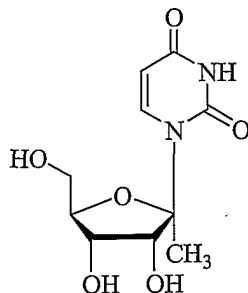
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

146. A use of a compound of the structure:



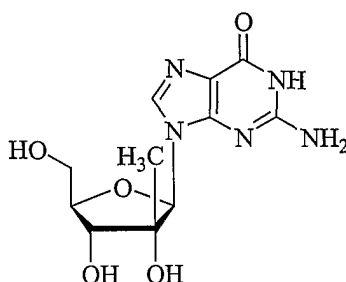
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

147. A use of a compound of the structure:



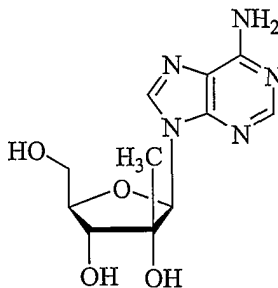
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

148. A use of a compound of the structure:



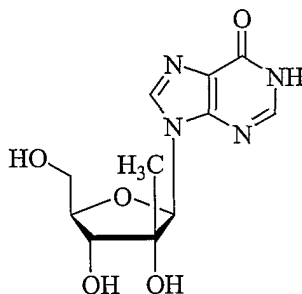
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

149. A use of a compound of the structure:



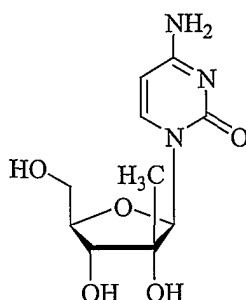
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

150. A use of a compound of the structure:



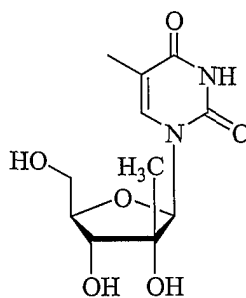
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

151. A use of a compound of the structure:



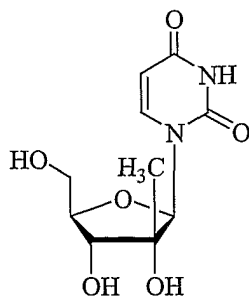
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

152. A use of a compound of the structure:



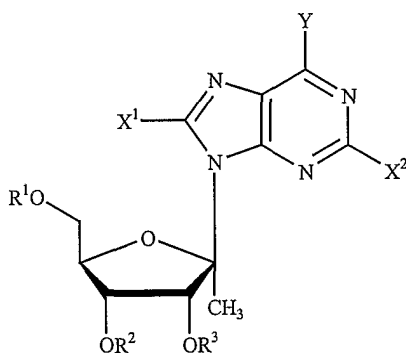
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

153. A use of a compound of the structure:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

154. A use of a compound of Formula I:



(I)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

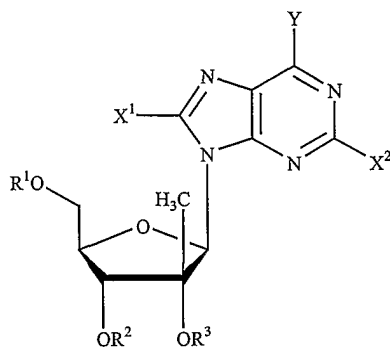
R^1 , R^2 and R^3 are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 and X^2 are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

155. A use of a compound of Formula II:



(II)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

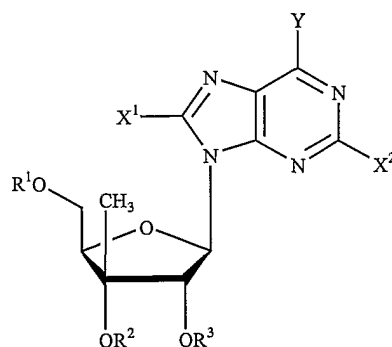
R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ and X² are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁴; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

156. A use of a compound of Formula III:



(III)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

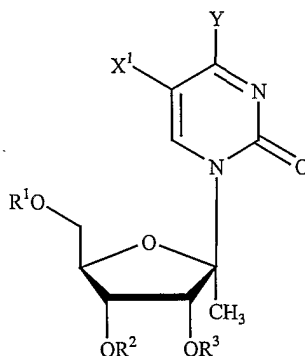
R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ and X² are independently selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁴; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

157. A use of a compound of Formula IV:



(IV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

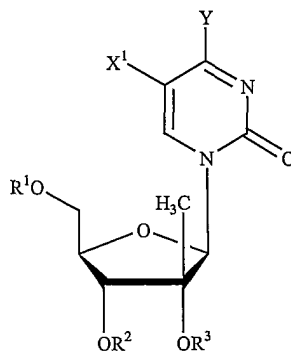
R¹, R² and R³ are independently H, phosphate (including mono-, di- or triphosphate and a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate;

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴R⁵ or SR⁴;

X¹ is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR⁴, NR⁴NR⁵ or SR⁴; and

R⁴ and R⁵ are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

158. A use of a compound of Formula V:



(V)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

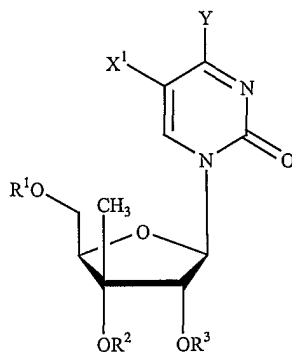
R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

X^1 is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

159. A use of a compound of Formula VI:



(VI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid,

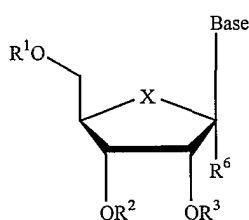
including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate; and

Y is hydrogen, bromo, chloro, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4R^5 or SR^4 ;

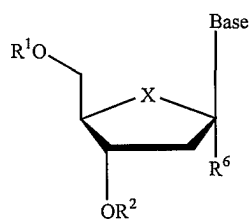
X^1 is selected from the group consisting of H, straight chained, branched or cyclic alkyl, CO-alkyl, CO-aryl, CO-alkoxyalkyl, chloro, bromo, fluoro, iodo, OR^4 , NR^4NR^5 or SR^4 ; and

R^4 and R^5 are independently hydrogen, acyl (including lower acyl), or alkyl (including but not limited to methyl, ethyl, propyl and cyclopropyl).

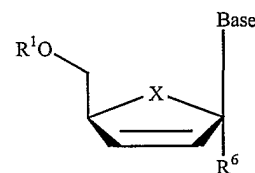
160. A use of a compound selected from Formulas VII, VIII and IX:



(VII)



(VIII)



(IX)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

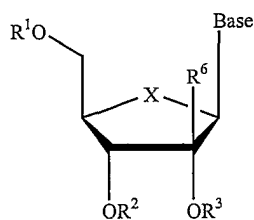
Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 , R^2 and R^3 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently H or phosphate;

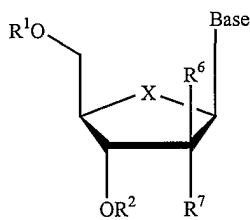
R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, 2-Br-ethyl, $-C(O)O(alkyl)$, $-C(O)O(lower\ alkyl)$, $-O(acyl)$, $-O(lower\ acyl)$, $-O(alkyl)$, $-O(lower\ alkyl)$, $-O(alkenyl)$, CF_3 , chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-NH(lower\ alkyl)$, $-NH(acyl)$, $-N(lower\ alkyl)_2$, $-N(acyl)_2$; and

X is O, S, SO₂, or CH₂.

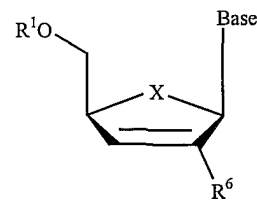
161. A use of a compound of Formulas X, XI and XII:



(X)



(XI)



(XII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

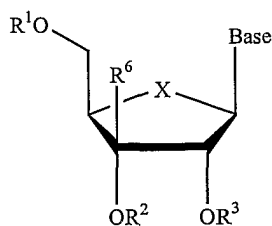
R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate;

R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂;

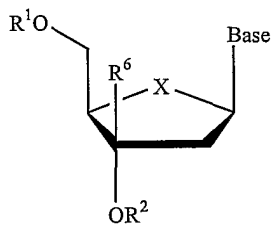
R⁷ is hydrogen, OR³, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chlorine, bromine, iodine, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂; and

X is O, S, SO₂ or CH₂.

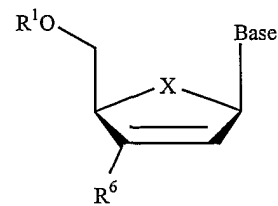
162. A use of a compound selected from Formulas XIII, XIV and XV:



(XIII)



(XIV)



(XV)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

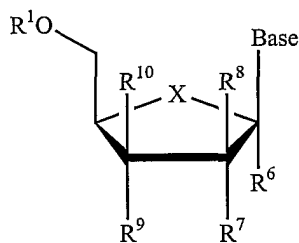
Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R¹, R² and R³ are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R¹, R² and R³ are independently H or phosphate;

R⁶ is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO₂, NH₂, -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂; and

X is O, S, SO₂ or CH₂.

163. A use of a compound of Formula XVI:



(XVI)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate; R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

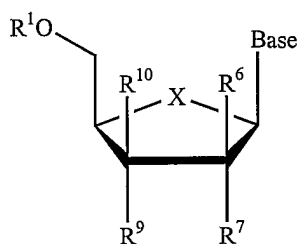
R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

R^8 and R^{10} are independently H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R^7 and R^9 , R^7 and R^{10} , R^8 and R^9 , or R^8 and R^{10} can come together to form a bond; and

X is O, S, SO_2 or CH_2 .

164. A use of a compound of Formula XVII:



(XVII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

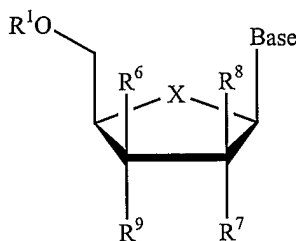
Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate; R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂;

R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, -C(O)O(alkyl), -C(O)O(lower alkyl), -O(acyl), -O(lower acyl), -O(alkyl), -O(lower alkyl), -O(alkenyl), chlorine, bromine, iodine, NO_2 , NH_2 , -NH(lower alkyl), -NH(acyl), -N(lower alkyl)₂, -N(acyl)₂;

R^{10} is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine, or iodine; alternatively, R^7 and R^9 , or R^7 and R^{10} can come together to form a bond; and X is O, S, SO_2 or CH_2 .

165. A use of a compound of Formula XVIII:



(XVIII)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus, wherein:

Base is a purine or pyrimidine base as defined herein;

R^1 and R^2 are independently H; phosphate (including monophosphate, diphosphate, triphosphate, or a stabilized phosphate prodrug); acyl (including lower acyl); alkyl (including lower alkyl); sulfonate ester including alkyl or arylalkyl sulfonyl including methanesulfonyl and benzyl, wherein the phenyl group is optionally substituted with

one or more substituents as described in the definition of aryl given herein; a lipid, including a phospholipid; an amino acid; a carbohydrate; a peptide; a cholesterol; or other pharmaceutically acceptable leaving group which when administered *in vivo* is capable of providing a compound wherein R^1 and R^2 are independently H or phosphate; R^6 is hydrogen, hydroxy, alkyl (including lower alkyl), azido, cyano, alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, $-C(O)O(\text{alkyl})$, $-C(O)O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{acyl})$, $-O(\text{lower acyl})$, $-O(\text{alkyl})$, $-O(\text{lower alkyl})$, $-O(\text{alkenyl})$, chloro, bromo, fluoro, iodo, NO_2 , NH_2 , $-\text{NH}(\text{lower alkyl})$, $-\text{NH}(\text{acyl})$, $-\text{N}(\text{lower alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{acyl})_2$;

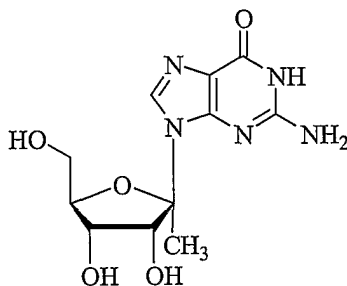
R^7 and R^9 are independently hydrogen, OR^2 , alkyl (including lower alkyl), alkenyl, alkynyl, Br-vinyl, O-alkenyl, chlorine, bromine, iodine, NO_2 , amino, loweralkylamino, or di(loweralkyl)amino;

R^8 is H, alkyl (including lower alkyl), chlorine, bromine or iodine;

alternatively, R^7 and R^9 , or R^8 and R^9 can come together to form a bond; and

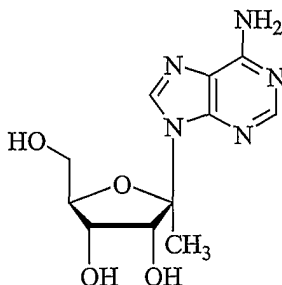
X is O, S, SO_2 or CH_2 .

166. A use of a compound of the structure:



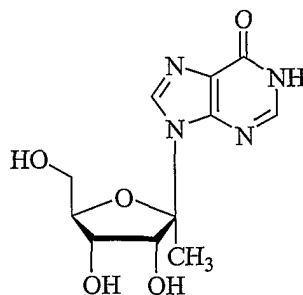
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

167. A use of a compound of the structure:



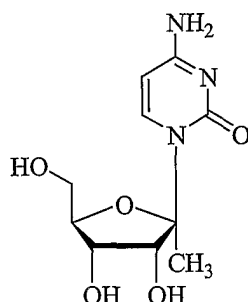
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

168. A use of a compound of the structure:



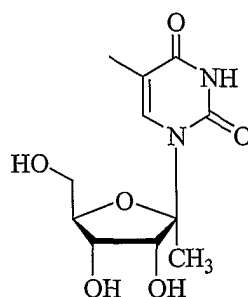
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

169. A use of a compound of the structure:



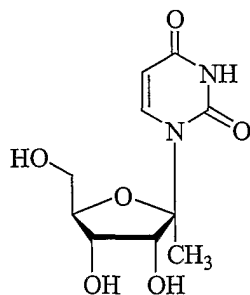
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

170. A use of a compound of the structure:



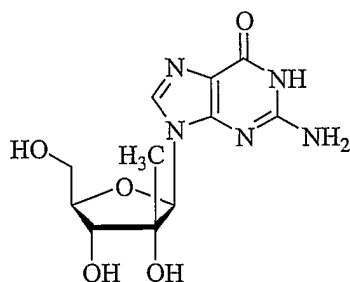
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

171. A use of a compound of the structure:



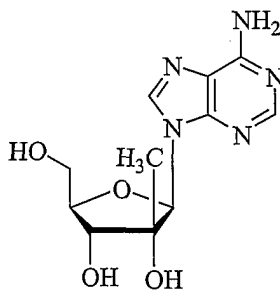
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

172. A use of a compound of the structure:



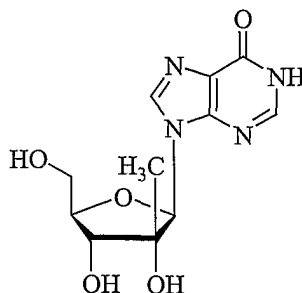
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

173. A use of a compound of the structure:



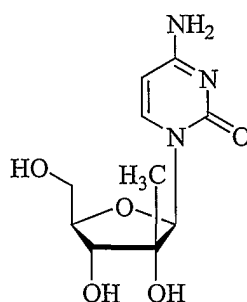
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

174. A use of a compound of the structure:



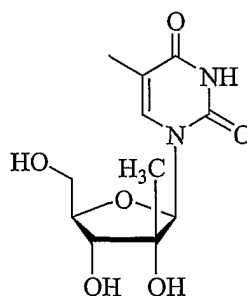
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

175. A use of a compound of the structure:



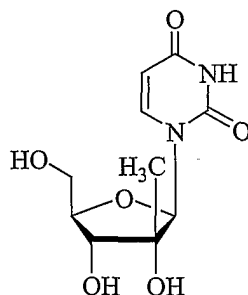
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

176. A use of a compound of the structure:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

177. A use of a compound of the structure:



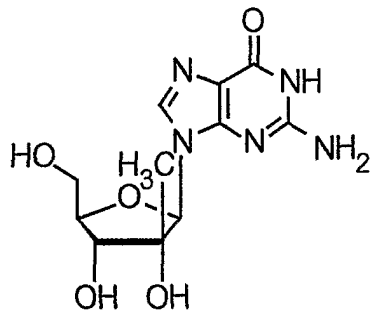
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a host infected with the Hepatitis C virus.

178. Use of the compound as described in any of the preceding claims 130-177, wherein the said compound is in the form of a dosage unit.

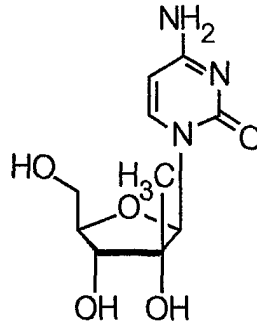
179. Use of the compound of claim 101, wherein the dosage unit contains 178 to 1500 mg of said compound.

180. Use of the compound of claim 178 or 179, wherein said dosage unit is a tablet or capsule.

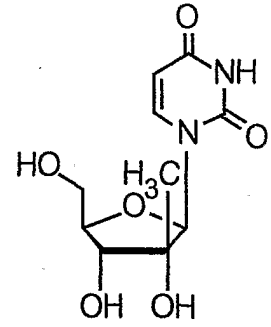
1/3



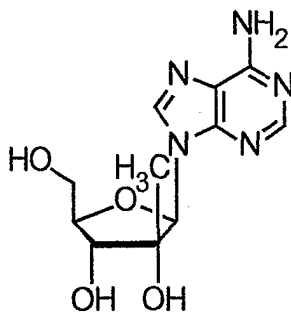
β -D-2'-CH₃-riboG



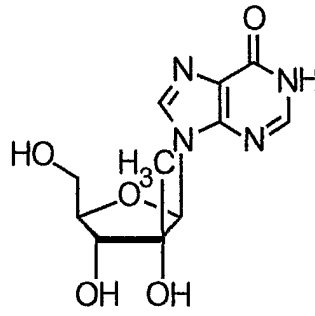
β -D-2'-CH₃-riboC



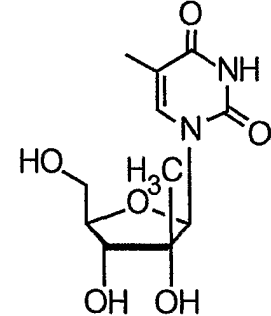
β -D-2'-CH₃-riboU



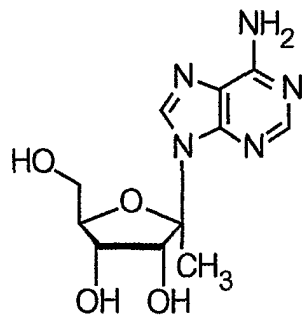
β -D-2'-CH₃-riboA



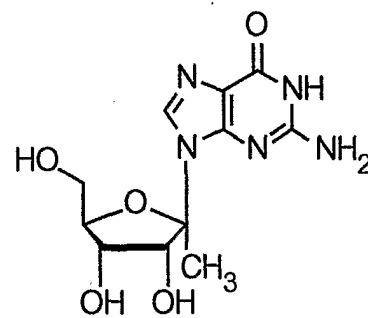
β -D-2'-CH₃-riboI



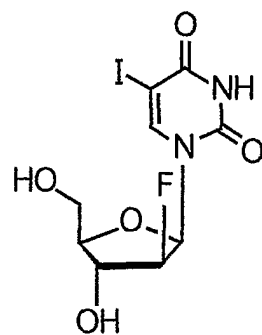
β -D-2'-CH₃-riboT



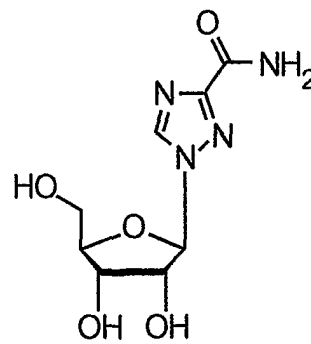
β -D-1'-CH₃-riboA



β -D-1'-CH₃-riboG



FIAU

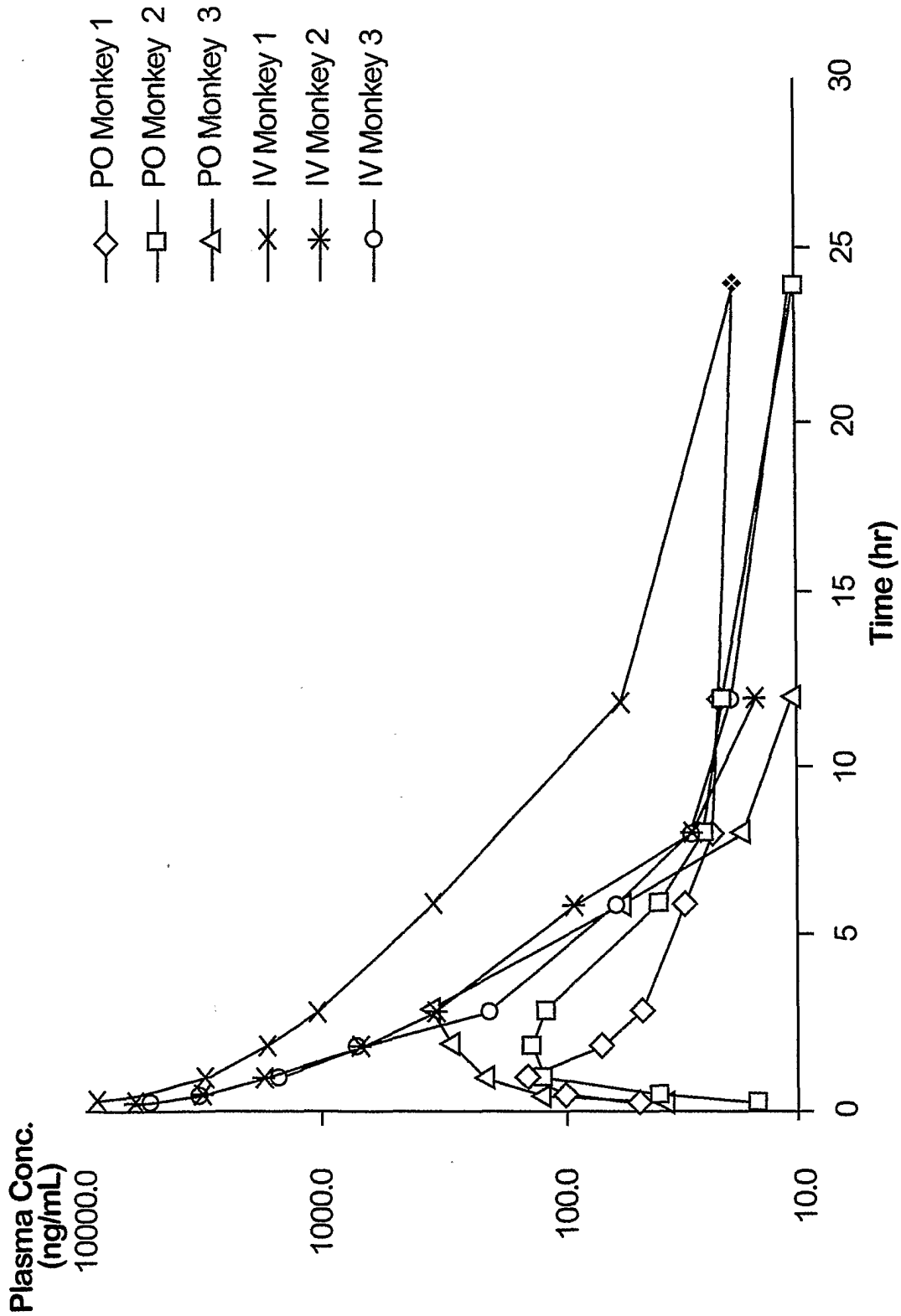


Ribavirin

Chemical Structure of Illustrative Nucleosides

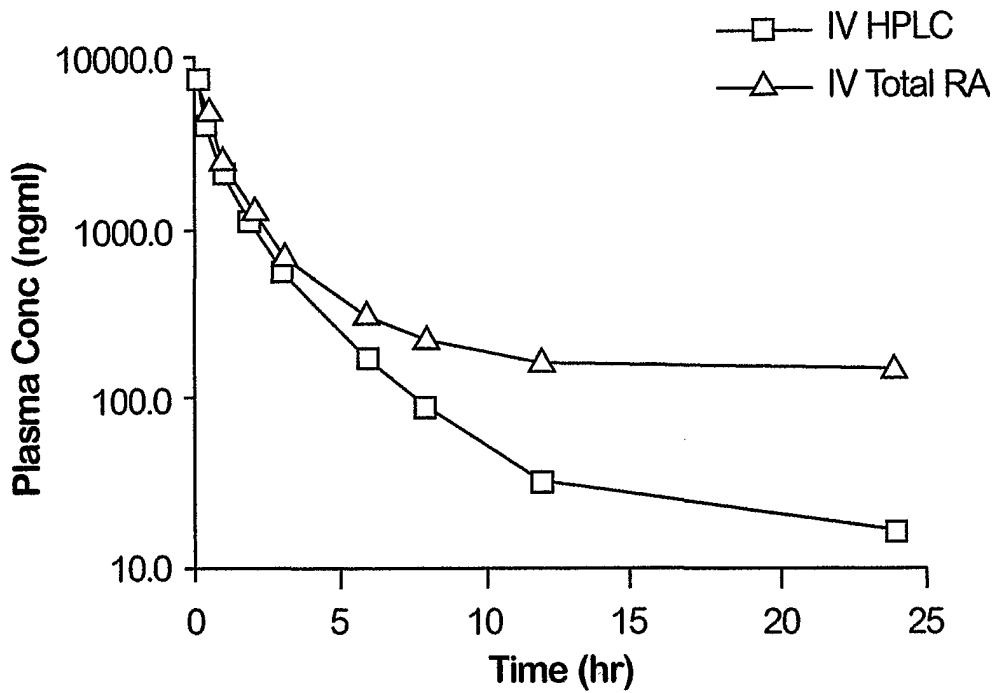
FIG. 1

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)



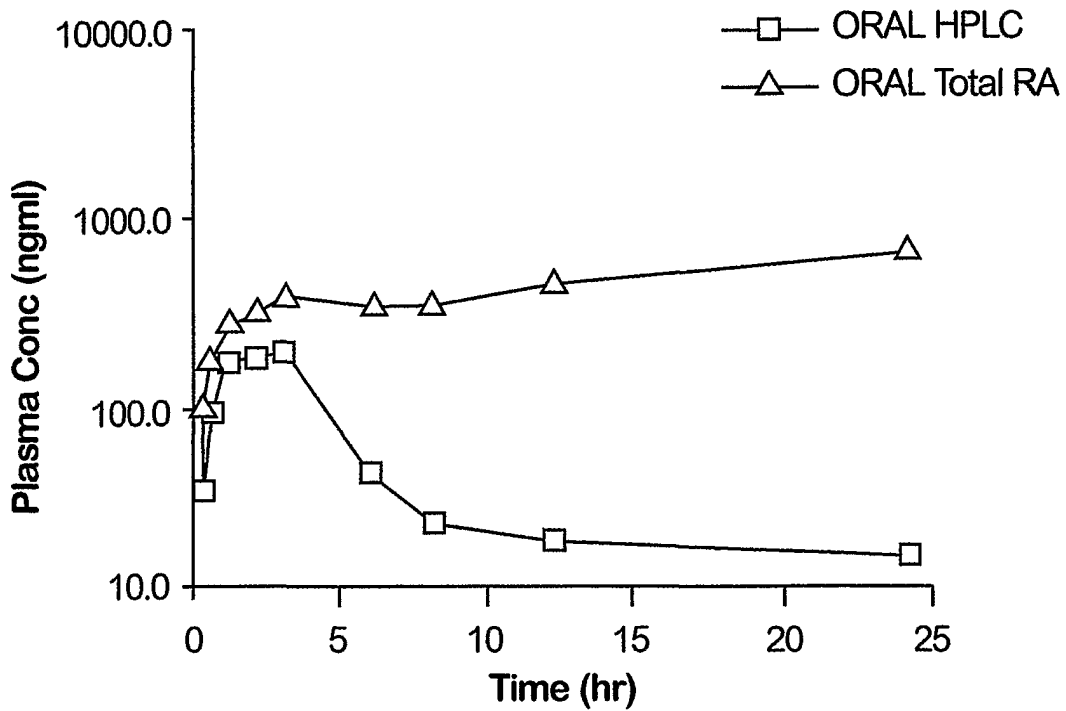
Screening Pharmacokinetics of β -D-2'-CH₃-riboG in Cynomolgus Monkeys

FIG.2



Screening Phamacokinetics of β -D-2' -CH₃-riboG in Cynomolgus Monkeys

FIG.3a



Screening Phamacokinetics of β -D-2' -CH₃-riboG in Cynomolgus Monkeys

FIG.3b

Review

Fluorinated nucleosides

Krzysztof W. Pankiewicz *

Pharmasset Inc., 1860 Montreal Road, Tucker, Atlanta, GA 30084, USA

Received 8 February 2000; accepted 7 March 2000

Abstract

The synthesis and biological activity of deoxyfluoro nucleosides are reviewed. © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

Keywords: Fluorinated nucleosides; Fluorinated sugars; Antiviral; Anticancer

Contents

1. Introduction	87
2. Nucleosides containing a fluorine atom at C-2'	88
3. Nucleosides doubly fluorinated at C-2'	97
4. 3'-Deoxy-3'-fluoro nucleosides	98
5. Nucleosides fluorinated at C-4'	100
6. Nucleosides containing fluorine(s) at C-5'	101
7. Miscellaneous studies	102
Acknowledgements	104
References	104

1. Introduction

This review on fluorinated nucleosides is part of a series of mini-reviews on fluorinated sugars launched as a project by *Carbohydrate Research* (for a previous review on fluorinated nucleosides, see: [1]). Consequently, this article focuses on nucleosides that contain a fluorinated glycone moiety, and it does not cover a large group of nucleosides fluorinated at the nucleobase. Beilstein's CROSSFIRE search

revealed 362 structures containing a fluorine atom at the sugar moiety of nucleosides. These consist of 238 compounds fluorinated at C-2', 40 nucleosides doubly fluorinated at C-2', 29 derivatives substituted at C-3', 13 compounds with fluorine atoms at both the 2'- and 3'-position, two analogs containing fluorine at C-4', and finally a group of 42 nucleosides substituted at C-5'.

The objective of this chapter is not to present a list of known fluorinated nucleosides but rather to show the development of the field. Since some early-synthesized 2'-deoxy-2'-fluoro nucleosides showed promising thera-

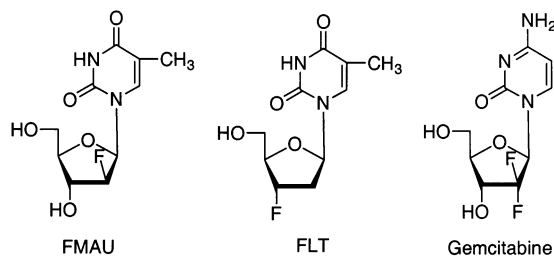
* Tel.: +1-678-3950027; fax: +1-678-3950030.

E-mail address: kpankiewicz@pharmasset.com (K.W. Pankiewicz).

peutic potential (mainly antiviral and anti-cancer), the synthesis of new generations of 2'-fluorinated nucleosides flourished in hope of new drug discovery. Thus, more than 77% of fluorinated nucleosides synthesized to date contain fluorine atom(s) at C-2' of the sugar. This also shows how frantic the competition was to produce new 2'-fluoro substituted analogs with improved biological activity. Several analogs reached clinical trials; however, up to date only one (gemcitabine) has been approved as a drug. As the field developed, great knowledge of structure–activity relationships has been accumulated that allows today for the design and synthesis of new compounds inaccessible ever before and for generating new ideas reaching well beyond the old limits.

To the best of this author's knowledge, none of formerly published reviews [1] have covered the topic of fluorinated nucleosides extensively, although many aspects of the chemistry of fluorinated nucleosides have been reviewed. For example, Bergstrom and Swartling [2] published a special issue on 'Fluorine Substituted Analogues of Nucleic Acid Components', Herdewjin et al. [3] described 'Synthesis of Nucleosides Fluorinated in the Sugar Moiety', and Pankiewicz and Watanabe [4] discussed 'Synthesis of 2'- β -Fluoro-substituted Nucleosides by Direct Approach'.

Introduction of fluorine atom(s) into components of nucleic acids in general and nucleosides in particular frequently leads to a dramatic change in their biological activity. For example, replacement of the 2'- β -hydrogen atom (arabino configuration) or the 3'-hydroxyl group of natural thymidine by fluorine afforded new nucleosides with potent antiviral properties, FMAU [5] and FLT [6], respectively. Substitution of both hydrogens of C-2' of deoxycytine with geminal fluorines (e.g., replacement of the $-\text{CH}_2-$ group by a $-\text{CF}_2-$

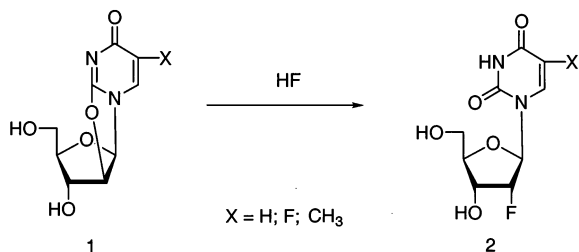


group at the 2'-position) resulted in the formation of gemcitabine [7], a nucleoside with potent anticancer activity.

A fluorine atom at a sugar carbon in nucleosides causes only a minor change of the shape of the modified structure. Fluorine is a good mimic of a proton (small size) or hydroxyl group (similar polarity) and is able to form hydrogen bonding (as an acceptor). However, fluorine seriously affects stereoelectronic properties of the molecule. These in turn restrict conformational equilibria [8]¹ of the sugar-fluorinated nucleoside [9]² 'locking' the sugar ring into a preferred conformation, stabilize the glycosylic bond (if placed in its proximity) towards hydrolysis, as well as affect the susceptibility of cytosine and adenosine analogs for enzymatic deamination. The $-\text{CF}_2-$ group has been suggested by Blackburn [10] as an isopolar and isosteric substituent for oxygen. Analogs of di- and triphosphates in which the $-\text{CF}_2-$ group has replaced the pyrophosphate oxygen have been used as substrates in enzymatic reactions. Since then the $-\text{CF}_2-$ group, as well as $-\text{CHF}-$, were used extensively to modify not only nucleotide but also nucleoside analogs.

2. Nucleosides containing a fluorine atom at C-2'

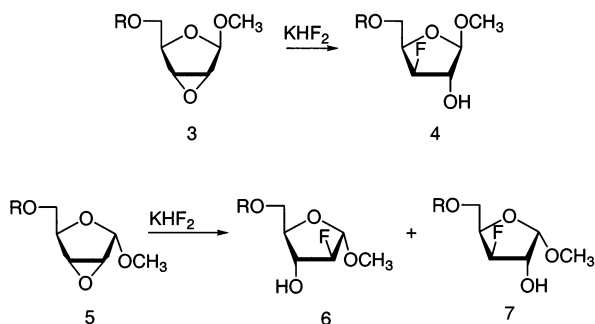
The first nucleoside with fluorine in the sugar moiety, 2'-deoxy-2'-fluorouridine (**2**, X = H), was synthesized in 1961 by Codington



Scheme 1.

¹ Extensive studies on the influence of intramolecular stereoelectronic gauche and anomeric effects on the conformation of the sugar moiety in modified nucleosides have been published recently by Chattopadhyaya and co-workers. See one of the last articles in the series.

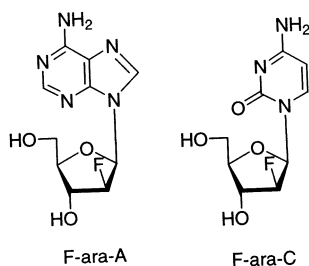
² Constructive conformational studies of mono- and difluorodeoxy nucleosides and discussion of the relationship between conformation of their fluorosugars and anti-HIV activity has been published.



Scheme 2.

et al. [11]. Since hydrogen or a hydroxyl group at C-2' distinguishes nucleosides as components of deoxyribonucleic acids (DNA) or ribonucleic acids (RNA), it was interesting to investigate the biological properties of nucleosides containing fluorine that could mimic both H or OH to some extent. Compound 2 (X = H) was prepared by cleavage of the anhydro linkage of 2,2'-anhydrouridine (1) with anhydrous HF (Scheme 1). Later, Fox and co-workers [12] at the Sloan–Kettering Institute have synthesized 2'-fluoro-β-D-ribosylthymine and the 2'-fluoro analog of 5-fluorouridine (2, X = F).

Such a direct introduction of fluorine into the carbohydrate moiety of a nucleoside has obvious limitations restricting the substitution to the ribo configuration of pyrimidine nucleosides. In the 1960s 1-(β-D-arabinofuranosyl)adenine (*ara-A*) and -cytosine (*ara-C*), nucleosides containing an –OH group in the 2'-*arabino* configuration, were evaluated as potential anticancer drugs. It was found that the efficiency of both agents suffered due to enzymatic deamination to the corresponding inactive metabolites, *ara-I* and *ara-U*, respectively. It was therefore desirable to synthesize fluoro derivatives of these compounds, such as F-*ara-A* and F-*ara-C*, and compare their biological activity with the parent nucleosides. The direct displacement



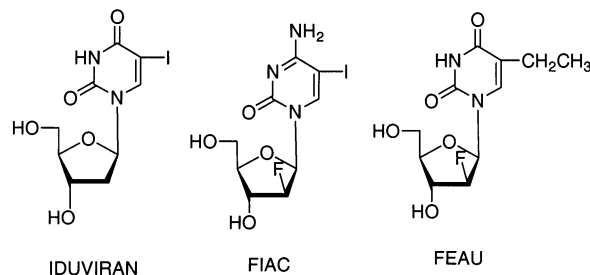
of a good leaving group at C-2' in ribo configuration with fluorine attacking from the β-face had not been considered to be successful due to the steric hindrance provided by the aglycone positioned above the sugar face. Also, the inductive effects from the aglycone and the lactol ring oxygen make the substitution at the C-2' position difficult. In addition, in the case of pyrimidine nucleosides, neighboring group participation of the carbonyl group at C-2 of the base resulted in formation of 2,2'-anhydro nucleosides, followed by introduction of fluorine in the ribo configuration (vide supra). Indeed, it was demonstrated that treatment of the methyl 2,3-anhydro-5-*O*-benzyl-β-D-ribose (3, Scheme 2) with KHF₂ gave exclusively methyl 3-deoxy-3-fluoro-β-D-xylofuranoside (4) [13], whereas similar reaction of the corresponding α-D-ribose (5) afforded a mixture of the desired 2-deoxy-2-fluoro-α-D-arabinofuranoside (6, as the major product) and the xylo-substituted derivative 7 [14]. These compounds were separated on silica gel column, converted into their corresponding glycosyl bromides, and used for coupling with adenine and cytosine to give F-*ara-A*, F-*ara-C*, as well as the xylo-substituted derivatives [14,15]. It was also confirmed that a direct reaction of adenosine 2',3'-anhydride derivative with a fluoride resulted in a nucleophilic attack at the 3'-position, exclusively [16].

Since F-*ara-C* was reported [15] to show as potent inhibitory activity against L1210 leukemic cells as a clinically used anticancer agent, *ara-C*, large amounts of F-*ara-C* were required for further biological studies. However, such fluorinated nucleosides were barely accessible by the above-mentioned method due to low yield of preparation of the 2-fluoro sugar 6. Although, the introduction of a fluorine atom at C-2 of the carbohydrate by nucleophilic displacement reaction is rather difficult, the similar reaction at C-3 is not. This guided Watanabe and co-workers [17] to synthesize 3-deoxy-3-fluoro-D-glucose and then convert it into 2-deoxy-2-fluoro-D-arabinose. The key step of the synthesis (Scheme 3) is oxidation of the 3-deoxy-3-fluoro-D-glucose derivative 10 with sodium metaperiodate, which afforded the 2-deoxy-2-fluoro-D-ara-

binose that cyclized simultaneously (anomeric aldehyde and C-4-hydroxyl group) forming exclusively the desired 2'-deoxy-2-fluoro furanose **11**. The final glycosyl bromide **12** was then prepared and used extensively for the synthesis of numerous pyrimidine and purine nucleosides containing fluorine in the C-2'-*arabino* configuration. However, 2'-deoxy-2'-fluoro-*ara-C* showed little antitumor activity in mice.

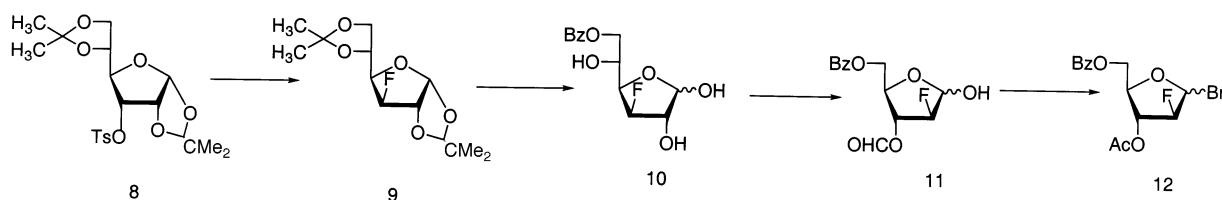
The first antiviral nucleoside, 2'-deoxy-5-iodo-uridine (Iduviran), was synthesized by Prusoff [18]. The glycosylic bond of this compound is not stable in acidic conditions. Therefore, it was interesting to prepare analogs of Iduviran containing a fluorine atom at C-2', which stabilizes the glycosylic linkage. Consequently, a number of 5-substituted uracil and cytosine nucleosides with fluorine in the *arabino* configuration were designed and prepared by Watanabe et al. [5]. Among them, FIAC, FEAU, and FMAU showed not only potent activity against HSV, but also an excellent activity against hepatitis B virus (HBV) and other viruses such as varicella zoster virus (VZV), cytomegalovirus (CMV), and Epstein–Barr virus (EBV). In addition FMAU was highly active against murine leukemias resistant to *ara-C*. Such a broad and promising biological activity of these new 2'-deoxy-2'-fluoroarabino nucleosides stimulated the progress of the field in the coming years. Indeed, a number of syn-

thetic procedures have been developed in order to make new analogs with even better chemotherapeutic potential.

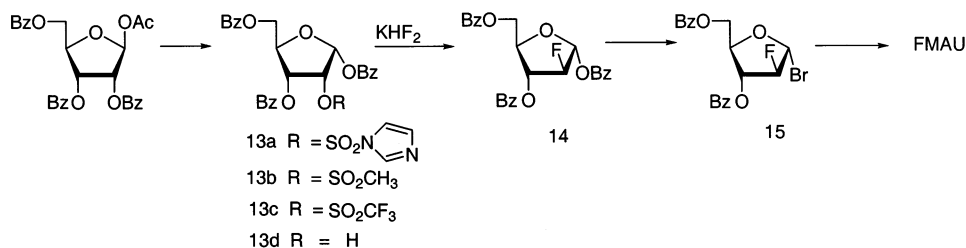


FIAC and FMAU were selected as candidates for clinical trials. This motivated Tann and researchers [19] at Bristol–Myers to develop an even more efficient method for the synthesis of FMAU. They found that direct displacement of 2-imidazoylsulfonate (**13a**) with KHF_2 gave a 63% yield of the desired 2-deoxy-2-fluoro sugar **14** (Scheme 4). It is worthwhile to note that treatment of **13a** with TBAF gave only elimination products. The displacement of mesyl or triflate group at the 2-position (**13b** or **13c**) with KHF_2 or TBAF as well as reaction of **13d** with diethylaminosulfur trifluoride (DAST) did not afford the desired product either. Bromination of **14** produced quantitatively the glycosyl bromide **15**, which was coupled with silylated thymine to give FMAU in 95% (as a mixture of α,β anomers in the ratio of 1:7).

The easy access to the 2-deoxy-2-fluoroarabino sugar resulted in an avalanche of studies

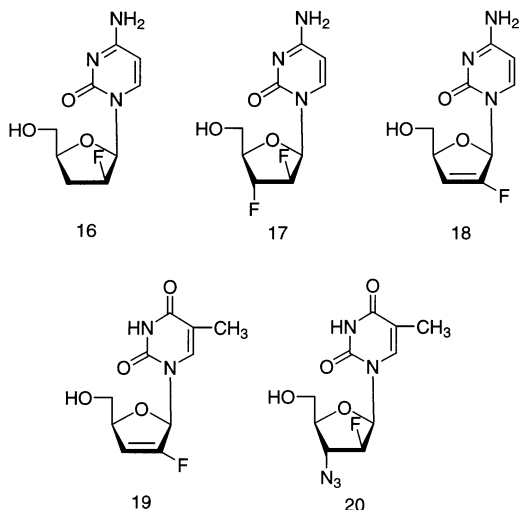


Scheme 3.



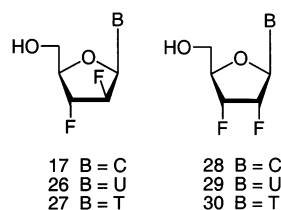
Scheme 4.

on the synthesis of 2'-deoxy-2'-fluorinated nucleosides. For example, Martin and researchers [20] at Roche prepared a number of 2'-deoxy-2'-fluoro-containing pyrimidine analogs of anti-HIV nucleosides. Among them analogs of ddC such as **16**, its 2',3'-difluoro derivative **17**, 2'-F-d4C **18**, and 2'-F-d4T **19** showed significant activity against HIV.

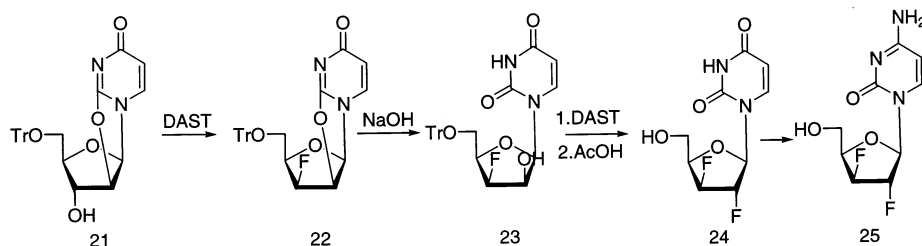


The analog of ddC containing fluorine in the 2'-*ribo* configuration was not active. Sterzycki et al. [21] (Bristol–Myers) synthesized an analog of AZT **20** as well as some of the above compounds and found they exhibit a potent antiviral activity, that was, however, not superior to that of AZT. Marquez et al.

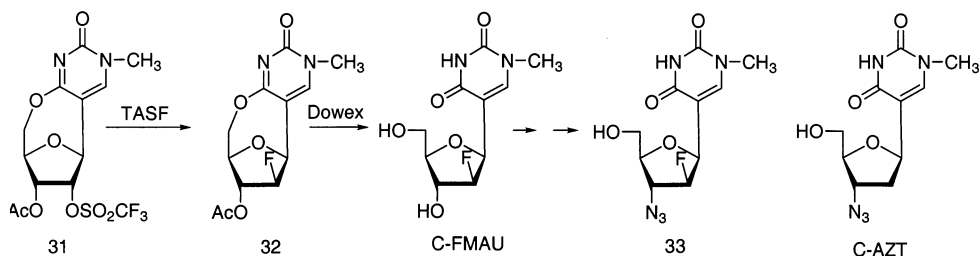
[9] examined the relationship between preferred ring-puckering of fluorine-substituted dideoxynucleosides in solution and their anti-HIV activity. He concluded that, for various aglycone moieties, a fluorine atom at positions 3'-'down' or 2'-'up' correlates with anti-HIV activity, whereas, nucleosides with fluorine atoms in the same positions but in inverted configuration are inactive. Interestingly, he prepared difluorodideoxy *xylo*-uridine (**24**) and *xylo*-cytidine (**25**) (Scheme 5) and found them inactive. With exception of *ara*-C analog **17**, earlier-synthesized difluoro derivatives of *ara*-U [20], *ara*-T [22] (**26**, **27**), as well as compounds containing two fluorine atoms in the ribo configuration (**28–30**) [22,23] did not show any activity.



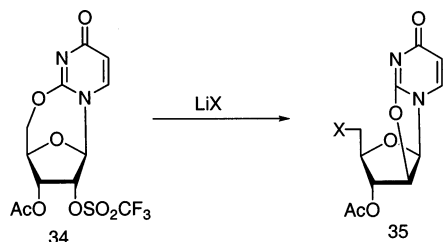
The C-nucleoside analog of FMAU (C-FMAU, Scheme 6) is an isosteric and isoelectronic isomer of FMAU, and therefore it was believed it might exhibit an antiviral activity similar to that of FMAU. Thus, the Watanabe group at Sloan–Kettering Institute synthesized C-FMAU [24] as well as its 3'-azido-3-



Scheme 5.



Scheme 6.



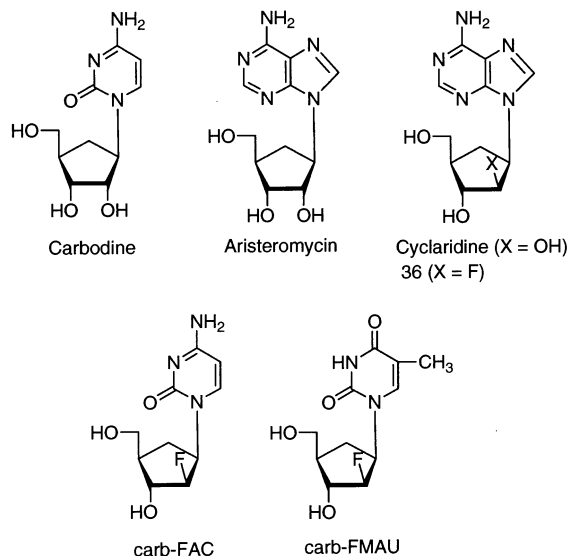
Scheme 7.

deoxy analog (**33**) [25], an analog of C-AZT. The key intermediate was 4,5'-anhydro-1-methyl-pseudouridine (**31**), in which oxygen at C-4 in the uracil ring is linked to C-5' and thereby precludes its participation in nucleophilic reaction that occurs on C-2'.

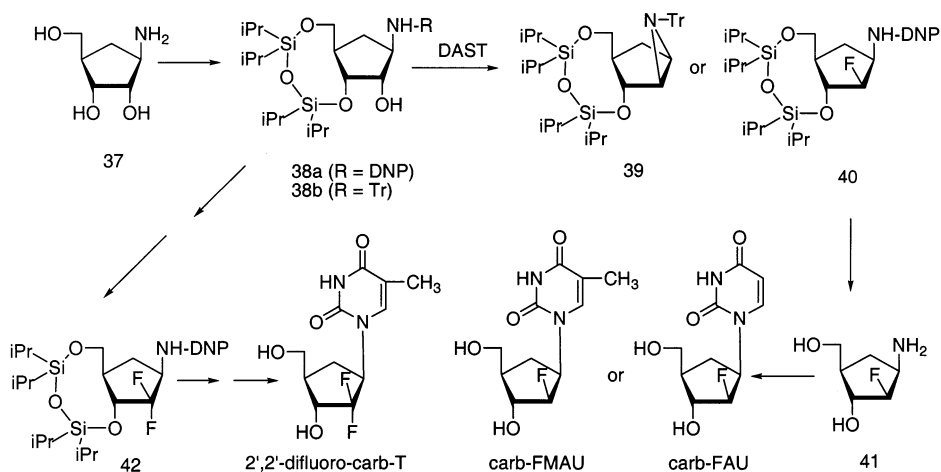
Fluorination went relatively smoothly when **31** was treated with tris(dimethylamino)sulfur (trimethylsilyl)-difluoride (TASF) to give **32** in 40% yield. Hydrolysis of the anhydro linkage afforded C-FMAU, which was further converted into **33**. These compounds did not exhibit any significant antiviral activity. It is interesting to note that treatment of natural nucleoside 3'-O-acetyl-2,5'-anhydro-2'-O-triflyl-uridine (**34**, Scheme 7) with a nucleophile such as LiCl or LiBr (LiX) resulted in the formation of the 5'-substituted-2,2'-anhydrouridine (**35**) due to preferential attack at C-5' that liberated the 2-oxide, which then displaced the C-2'-triflyl function forming the 2,2'-anhydro linkage [26].

At the same time, the synthesis of carbocyclic nucleosides became of considerable interest due to discovery of such nucleosides as aristeromycin and neplanocin in nature. These

natural products and analogs such as carbodine and cyclaridine have been synthesized and have been shown to have antiviral properties.



Since the presence of a 2'-*ara*-fluoro substituent has been found to confer potent antiviral activity, the Glaxo researchers [27] prepared a number of deoxy-fluoro carbocyclic nucleoside analogs, among them an analog of cyclaridine **36**, a carbocyclic analog of 2'-deoxy-2'-fluoro-*arabino*-C (carb-FAC), and carbocyclic FMAU. All carbocyclic pyrimidine nucleosides containing fluorine at the C-2'-*arabino* configuration were synthesized by construction of an appropriate pyrimidine base from the corresponding amino fluorocyclopentane-1,2-diol **41** (Scheme 8) [28]. In the case of the carbocyclic analog of ribose, the fluorine atom can be introduced into the 2'-

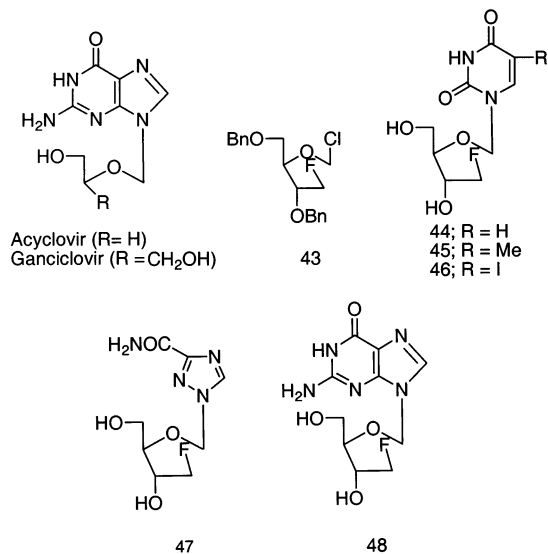


Scheme 8.

ara position by treatment of 3,5-tetraisopropylidisiloxanyl-protected triol **38a** with DAST. The amino group of **38** must be protected with an electron-withdrawing group, such as a 2,4-dinitrophenyl moiety (DNP), to reduce the electron density on the nitrogen. Otherwise, as in the case of the trityl protected compound **38b**, the corresponding aziridine derivative **39** has been obtained exclusively. Interestingly, this work demonstrated the usefulness of the silyl protection in the reaction with DAST. In a similar manner the carbocyclic analog of 2',2'-difluoro thymidine has been synthesized from **38a**. This compound was oxidized to give the 2-keto derivative, which upon treatment with DAST afforded amino 2,2-difluorocyclopentane diol derivative **42**, in low yield. Deprotection of **42**, followed by treatment with $\text{EtOCH}=\text{C}(\text{Me})\text{CONCO}$, afforded the desired 2',2'-difluoro-carb-T [29].

Since there is no aglycone involvement in neighboring group participation at C-2' in purine nucleosides, the Biggadike and Borthwick group at Glaxo [28] treated 3',5'-tetraisopropylidisiloxanylaristeromycin with DAST and obtained the corresponding fluoro derivative, albeit in only 5% yield. However, the similar reaction of 3',5',*N*⁶-tribenzoylaristeromycin with DAST afforded, after debenzoylation, the desired 2'-fluoro-*arabino* analog **36** in 50% yield. Among pyrimidine fluoro carbocyclic nucleoside analogs, the most active against HSV-1 was carb-FMAU, although it was 88-fold less active than FMAU. No activity was found against HSV-2. Activity of other carbocyclic compounds was inferior to that of the parent nucleosides. In contrast, the 2'-fluoro analog of cycloaridine was shown to be 10 times more active than cycloaridine itself against HSV-1 and HSV-2 and more active than acyclovir against HSV-2 in the mouse systemic test.

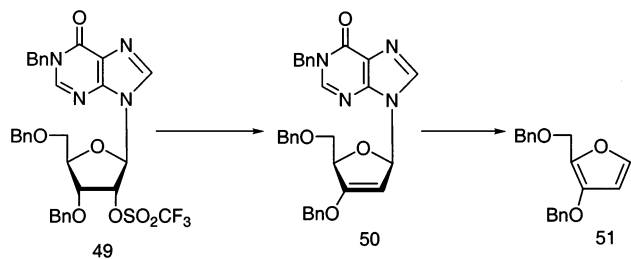
A similar rationale was behind the synthesis of fluorinated analogs of acyclic nucleosides, such as 2'-deoxy-2'-fluoro-1',2'-seconucleosides. Uridine (**44**), thymine (**45**), 5-iodouridine (**46**), ribavirin (**47**), and guanosine (**48**) analogs were obtained by coupling of (*R,R*)-2-(chloromethoxy)-1,3-bis(benzyloxy)-4-fluorobutane (**43**) with an appropriate base, followed by debenzoylation. The desired isomer of the sugar mimic **43** was prepared from D-



isoascorbic acid in five steps. These compounds were evaluated against RNA viruses and found to be inactive [30].

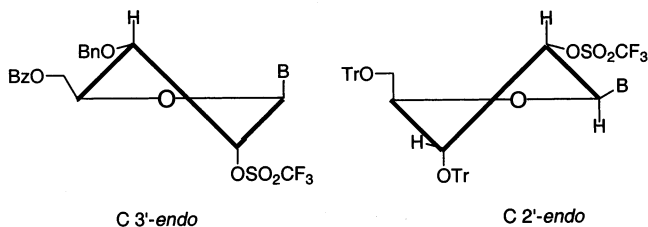
A majority of regular 2'-β-fluoro nucleosides have been synthesized by condensation of the nucleobase and sugar. In contrast to simple and efficient glycosylation of pyrimidines, however, the condensation of purines with 2-deoxy-2-fluoro-D-arabinofuranosyl halide is rather difficult. In fact, some purine bases do not react with the glycosyl halide. For example, F-*ara*-A was originally synthesized [14] by fusion of the fluoro sugar derivative with 2,6-dichloropurine, followed by conversion into the adenine derivative. Later, 6-chloropurine was condensed with the fluoro sugar to give a mixture of four isomers (7-, or 9-substituted, α,β anomers) from which the desired isomer was separated in low yield and converted into F-*ara*-A [31,32].

Direct nucleophilic displacement of a good leaving group in the 2'-*ribo* configuration with fluorine has been considered to be difficult, if not impossible, not only due to poor activity of C-2', but also due to the weak nucleophilicity of fluorine, which in addition is known as a rather strong base. Indeed, treatment of 2'-*O*-triflyl-3',5'-di-*O*-benzyl-*N*¹-benzylinosine (**49**) with TASF afforded elimination products **50** and **51** as expected (Scheme 9) [33]. Facile elimination of CF₃SO₃H from **49** with the formation of olefins **50** and **51** is due to the fact that the sugar of **49** is in the C-3'-*endo* conformation. The presence of the electronegative substituent (triflyl group) forced **49** to



Scheme 9.

assume the *C*-3'-*endo* conformation [34].



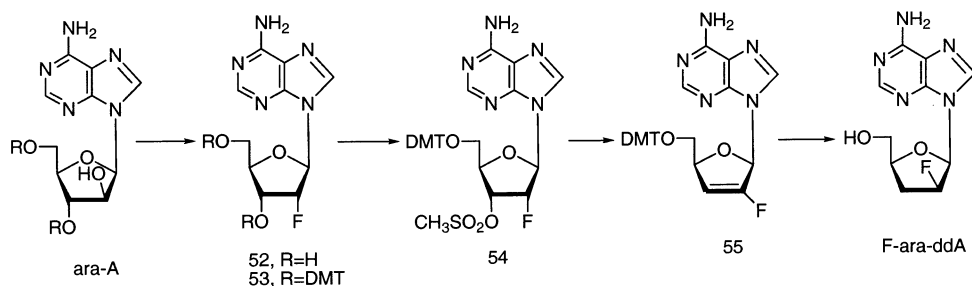
In such conformation the triflyl group and the hydrogen at *C*-3' are in a trans di-axial configuration, which favors elimination. Pankiewicz et al. [35,36] assumed that if the furanose ring conformation could be shifted toward *C*-2'-*endo* by using bulky protecting groups at *C*-5' and *C*-3' of the purine nucleoside 2'-triflate, then nucleophilic substitution might be possible. The *C*-2'-*endo* conformation of the furanose ring is unfavorable for trans elimination. Indeed, when *N*¹-benzyl-3',5'-di-*O*-trityl-inosine 2'-triflate was treated with TASF, the desired 2'-fluoro-*ara*-bino nucleoside was obtained in 30% yield [33]. The reaction is even more efficient when the 2'-hydroxyl group of the *N*¹-3',5'-di-*O*-trityl-benzylinosine is converted into the 2'-fluoro function by DAST [35]. *F*-*ara*-A and *F*-*ara*-G were also prepared by reaction of the corresponding 3',5'-ditrityl derivatives with DAST [36]. Recently it was reported [37] that a combination of a 5'-*O*-trityl group with 3'-*O*-benzoyl protection also worked efficiently in terms

of the introduction of fluorine at the 'up'-side of *C*-2'. Since the benzoyl group could be introduced regioselectively (via stannylation) at the 3'-position of nucleosides as well as the trityl group at *C*-5', there was no need for separation of the 3',5'- and 2',5'-ditrityl derivatives.

2',3'-Dideoxy purine nucleosides have potent anti-HIV activity, and the inosine analog (ddI) is in clinical use. The instability of these compounds in acidic conditions complicates oral administration. The 2'-fluorinated analogs were found, as expected, to be indefinitely stable to acidic conditions that completely decomposed ddI and ddA in minutes. While the erythro isomers were inactive, the threo isomers *F*-*ara*-ddI and *F*-*ara*-ddA were just as potent as parent drugs. A new convenient route to *F*-*ara*-ddA has been recently developed by Marquez and co-workers [38] at NIH (Scheme 10). It started with the facile introduction of fluorine at *C*-2' from the α -side of protected *ara*-A, followed by dimethoxytritylation and mesylation to give **54**. Elimination of methanesulfonic acid from **54** afforded a stable vinyl intermediate **55**.

Inversion of stereochemistry at *C*-2' was accomplished via stereoselective reduction of the double bond to give the desired *F*-*ara*-ddA.

The same group reported [39] an interesting chemistry of the DAST fluorination of 3'-deoxy-4'-thiopyrimidine nucleosides. Since 2',3'-dideoxy-4'-thiocytidine showed a moderated anti-HIV activity, they attempted to improve its activity by incorporation of fluorine into the sugar ring. Treatment of hydroxylated precursors **56** or **57** with DAST did not proceed with the usual inversion of configuration to give derivatives containing fluorine on the α -side of the sugar ring. Instead retention of configuration was observed, e.g., fluoro substi-



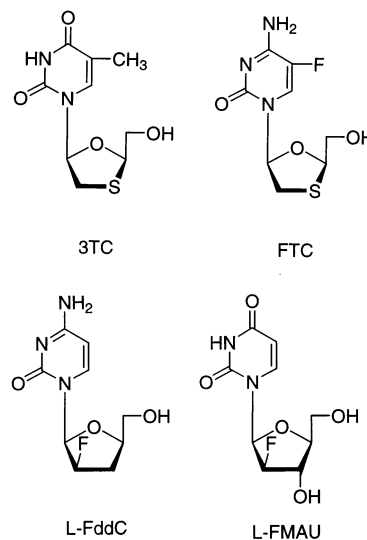
Scheme 10.

tution occurred from the β -face to give **58** or **59** (Scheme 11). The authors explain that participation of the 4'-thiofuranose sulfur was responsible for a double-inversion mechanism that resulted in retention of configuration.

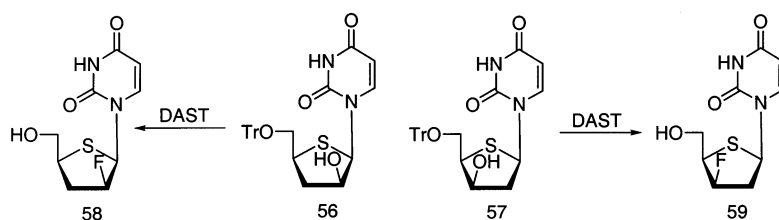
Interestingly, attempted fluorination of 3'-deoxy-4'-thiouridine protected with a MEM group at N-3 (**60**) gave the 3'-deoxy-2'-fluoro derivative **62** with retention of configuration (Scheme 12). Formation of the very reactive N-3-MEM-O², 2'-anhydronucleoside intermediate **61** that reacted with fluorine ion explains retention of the configuration [40].

Although, the synthesis and chemotherapeutic activity of 1-(2-deoxy-2-fluoro- β -D-arabinofuranosyl)-pyrimidines such as FMAU, FIAU, FIAC stimulated the synthesis of a variety of nucleoside analogs containing a fluorine atom at the C-2'-*arabino* configuration, the clinical application of lead compounds ended up with disappointment and failure. Phase I trials of FMAU as an antileukemic agent were terminated by severe neurologic toxicity [41]. Fialuridine (FIAU) exhibited delayed toxicities due to the interference of mitochondrial function resulting in lactic acidosis and hepatic failure [42].

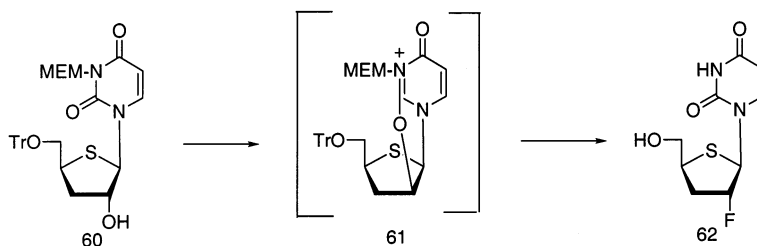
Recently, however, a number of nucleosides with the unnatural L-configuration have been reported as potent agents against HIV, HBV, and certain cancers. These include 3TC, FTC, L-FddC, and L-FMAU.



Interestingly, these L-nucleosides exhibit potent biological activity, while showing a much lower toxicity than their D-counterparts. Chu and co-workers [43] at the University of Georgia prepared the 2-fluoro L-arabinosyl bromide from L-ribose according to the method of Tann [19] that was used for the synthesis of D-FMAU. The starting L-ribose derivative was obtained first from L-xylose and then more efficiently from L-arabinose [44]. The L-glycosyl bromide was coupled with a number of nucleobases to give, among others, the L-nucleosides depicted below.



Scheme 11.



Scheme 12.

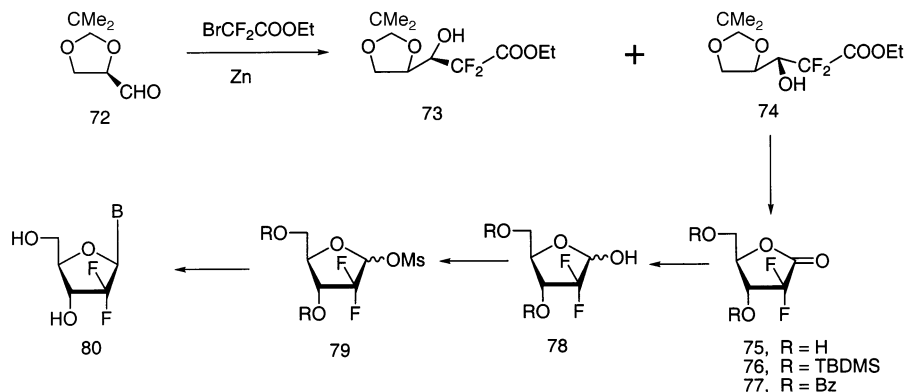
3. Nucleosides doubly fluorinated at C-2'

Gemcitabine (2'-deoxy-2',2'-difluorocytidine) has been recently approved by the FDA for treatment of pancreatic cancer, and its hydrochloride (Gemzar) is now marketed in many countries. Gemcitabine showed a complicated mechanism of action inhibiting the synthesis of DNA and RNA as well as inhibiting ribonucleotide reductase [54]. 2'-Deoxy-2',2'-difluoroguanosine was reported to exhibit a similar activity [55].

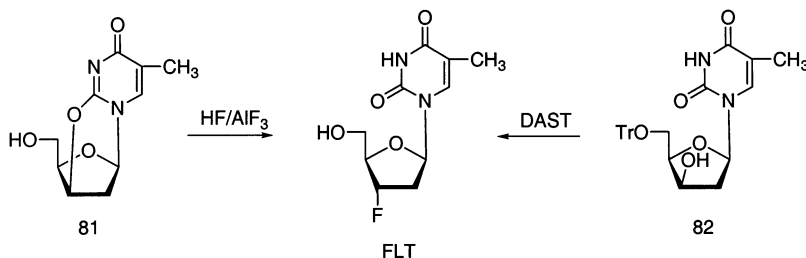
Gemcitabine was synthesized by Hertel and co-workers at Lilly Research Laboratories [7] by condensation of a silylated cytosine with 2-deoxy-2,2-difluoro-D-ribofuranose, prepared in a stereocontrolled manner (Scheme 13). Thus, (*R*)-2,3-*O*-isopropylidene-glyceraldehyde (**72**) was coupled with bromodifluoroacetate under Reformatskii conditions to give a 3:1 mixture of diastereoisomers **73** and **74**. These compounds were separated on a silica gel column, and the major isomer **74** was hydrolyzed with Dowex-50W (H⁺) to give cyclized lactone **75**. The lactone was protected with *tert*-butyldimethylsilyl (TBDMS) groups to give **76** and then reduced to **78**. Mesylation

of **78** (R = TBDMS) afforded **79**, a starting material for coupling with silylated cytosine and other nucleobases. Condensation of **79** with cytosine in the presence of trimethylsilyl triflate gave a 40% yield of the α anomer and only 10% of the desired β anomer **80**. Later this procedure was improved [56] by selecting the benzoyl instead of the TBDMS group as the protection for hydroxyl groups. With this modification selective crystallization of the lactone **77** from a distereomeric mixture containing the lactone obtained from **73** was possible. In addition, condensation of **79** (R = Bz) with the base afforded a 1:1 mixture of α,β anomers (instead of 4:1 as in case of TBDMS protection) from which the desired gemcitabine **80** could be separated by crystallization.

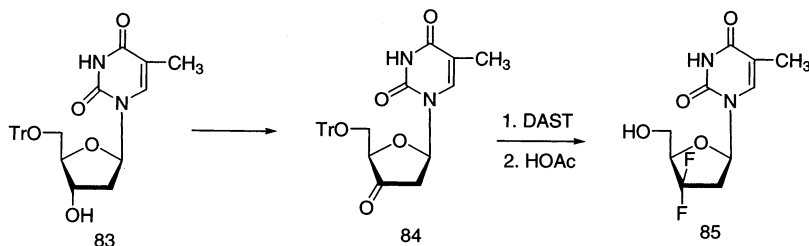
Recently, a number of pyrimidine and purine L-nucleosides containing –CF₂– at the 2'-position have been synthesized and studied [57,58]. These nucleosides were designed to take advantage of good activity and low toxicity of other L-nucleosides with potent antiviral properties such as (–)-FTC or L-FMAU. Unfortunately none of these new L-difluoro nucleosides showed expected biological activities.



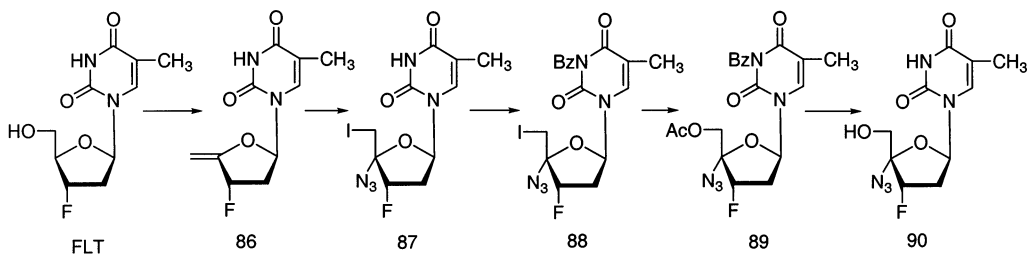
Scheme 13.



Scheme 14.



Scheme 15.



Scheme 16.

4. 3'-Deoxy-3'-fluoro nucleosides

FLT was originally synthesized in 1971 by Langen and co-workers [6] by opening the 2,3'-anhydro linkage of 2,3'-anhydrothymidine (**81**, Scheme 14) with HF/AlF₃. Later, Herdewijn's group [59] synthesized FLT by treatment of 1-(2-deoxy-5-O-trityl-β-D-threo-pentofuranosyl)thymine (**82**) with DAST. In 1988 it was discovered that FLT was very active against HIV [60,61], and the compound was proved [62] to be even more potent as an inhibitor of HIV replication than AZT. The corresponding deoxyuridine, deoxycytidine, deoxyadenosine, and deoxyguanosine (FLG) derivatives have been prepared and found to be less active than FLT [59,62,63]. FLG has been shown to inhibit human and duck hepatitis B virus [64]. All these compounds are potential inhibitors of viral reverse transcriptase (RT) and chain terminators. Unfortunately they were found to be highly cytotoxic. A similar synthesis of 2',3'-dideoxy-3'-fluoro-5-fluorouridine by opening of the 2,3'-anhydro linkage of the 2'-deoxy-5-fluorouridine derivative has been reported [65]. Since 2'-deoxy-5-fluorouridine, a potent cytotoxic agent, is cleaved in the cell extensively by thymidine phosphorylase, to give 5-fluorouracil, itself a potent cytotoxic agent but with a different mode of action than that of 5-fluorouridine, the idea was to synthesize a 2'-deoxy-5-

fluorouridine derivative resistant to the action of thymidine phosphorylase. Indeed, replacement of the 3'-OH group of 2'-deoxy-5-fluorouridine with a fluorine atom afforded a desired compound with a much more stable glycosylic linkage; however, its activity was found to be inferior to that of the parent drug.

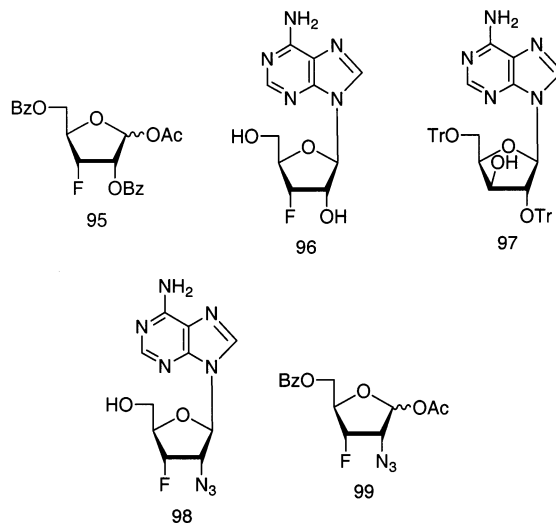
A simple synthesis of 3'-deoxy-3',3'-difluorouridine (**85**) has been reported by Bergstrom et al. [66] (Scheme 15). Although nucleoside **85** resembles conformationally and sterically other thymidine analogs (which are active against HIV), compound **85** was found to be inactive.

The success of AZT inspired Prisbe and co-workers at Synthex to synthesize 4'-azidothymidine [67]. Although this compound retains 3'-hydroxyl group, it acts as a chain terminator and RT inhibitor. Since FLT is one of the most potent inhibitors of HIV known, it was interesting to learn if the presence of a fluorine at C-3' of 4'-azido-T would lead to better activity. 5'-Iodination of FLT, followed by methoxide-induced elimination, afforded 4',5'-unsaturated derivative **86** (Scheme 16), which upon IN₃ addition gave **87**. Oxidative displacement of 5'-iodide failed. However, protection of N-3 with a benzoyl group, followed by treatment of **88** with tetramethylammonium acetate in N¹,N³-dimethyltetrahydropyrimidone, gave the desired 5'-O-acetyl nucleoside **89**. Deprotec-

tion with ammonium hydroxide furnished the desired 4'-azido-3'-deoxy-3'-fluorothymidine (**90**). Contrary to expectation, **90** was much less active than AZT, 4'-azido-T, or FLT [68].

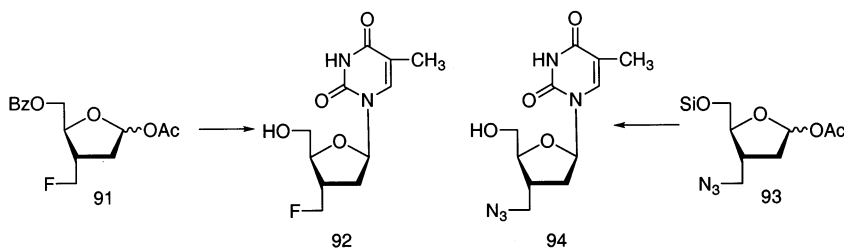
The activity of FLT and AZT inspired Lin et al. [69] to synthesize 3'-deoxy-3'-C-branched-chain substituted nucleosides. Condensation of the sugar precursors **91** and **93** (Scheme 17) with a silylated thymine afforded **92** and **94**, the corresponding analogs of FLT and AZT, respectively. None of these compounds demonstrated significant antiviral activity.

Synthesis of a number of nucleosides containing 3'-deoxy-3'-fluoro- and 2'-azido-2',3'-dideoxy-3'-fluoro-D-ribofuranoside has been reported by Mikhailopulo et al. [70]. These compounds were prepared by coupling an appropriate sugar **95** or **99** with heterocyclic bases (to give among others **96** and **98**) and were evaluated as antiviral or anticancer agents. 3'-Deoxy-3'-fluoro-adenosine (**96**) was found to be the most active, both as a cytotoxic compound and as an antiviral. Morizawa et al. [71] reported the first synthesis of **96** by a glycosylation method, and later Van Aershot et al. [72,73] prepared **96** by DAST treatment of the 2',5'-di-O-tritylated adenosine nucleoside containing the 3'-hydroxyl group in the xylo configuration (**97**), followed by detritylation.

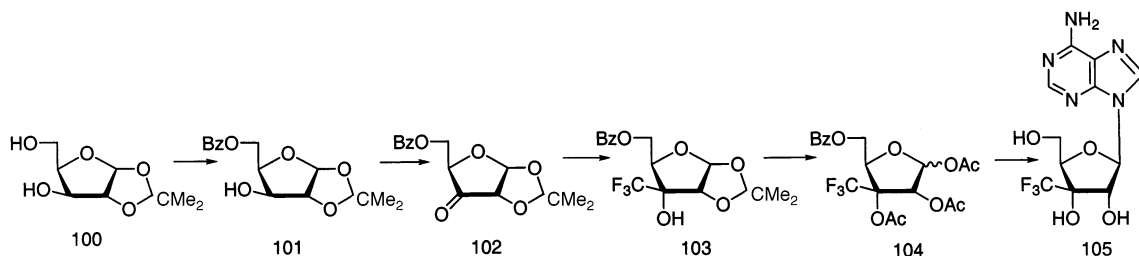


Since it was discovered that 2',5'-oligo-adenylates (2-5A) play a key role in the antiviral action of interferon [74], it was interesting to study the role of the 3'-hydroxyl group of 2-5A in binding to 2-5A-dependent endoribonuclease (RNase L). In this connection, 2-5A oligomers containing **96** and its xylo isomer were prepared, and it was found that their susceptibility to degradation is dependent upon the conformation of a modified 2-5A [75].

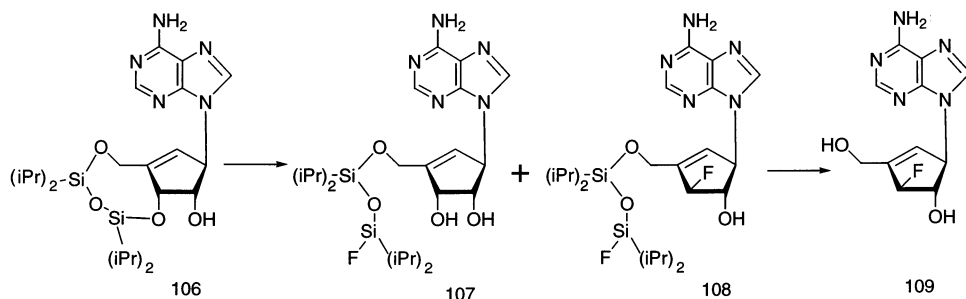
Since F and CF₃ showed comparatively close inductive effects, it was interesting to prepare nucleosides containing the 3-C-trifluoromethyl-β-D-ribofuranose moiety and evaluate their biological activity. Thus, 1,2-O-isopropylidene-α-D-xylofuranose (**100**, Scheme



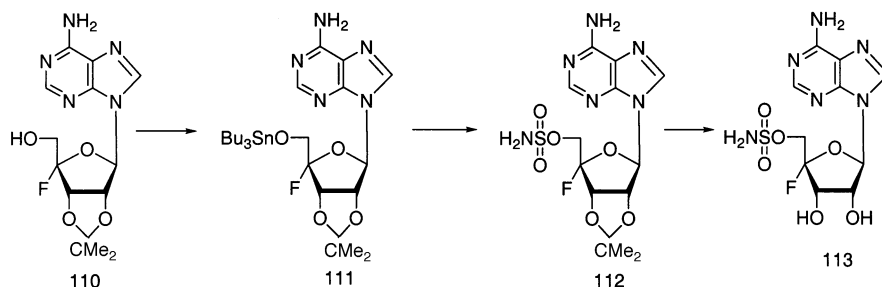
Scheme 17.



Scheme 18.



Scheme 19.



Scheme 20.

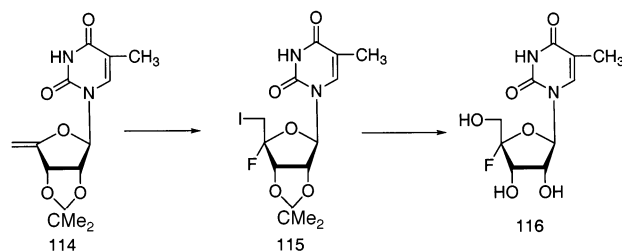
18) was selectively benzoylated to give compound **101**, which was then oxidized to the 3-keto derivative **102**. Reaction of **102** with CF_3SiMe_3 in the presence of tetrabutylammonium fluoride led to desired trifluoromethyl derivative **103** as the only isomer. This compound, upon hydrolysis with CF_3COOH , followed by acetylation, afforded starting material **104** for Vorbrüggen condensation with the appropriate silylated base. 9-(3-C-Trifluoromethyl- β -D-ribofuranosyl)-thymine, -uracil, and -adenine were prepared, and interestingly adenine nucleoside **105** was found to be active against HSV-1 [76].

Carbocyclic nucleosides containing fluorine at C-3' have attracted some attention. For example, neplanocin A has been efficiently converted in three steps into its 3'-deoxy-3'-fluoro-xylo-analog. Again the tetraisopropyl-disiloxanyl protecting group proved to be useful for treatment with DAST (see Scheme 8). Slow addition of 3',5'-tetraisopropyl-disiloxanylneplanocin A (**106**, Scheme 19) to a mixture of DAST–pyridine in CH_2Cl_2 at 0°C gave the 3'-fluoro derivative **108** in 65% yield, with only a small amount (5%) of the diol **107**. Deprotection of **108** afforded the 3'-deoxy-3'-fluoro-xylo-neplanocin A (**109**) in good yield [77].

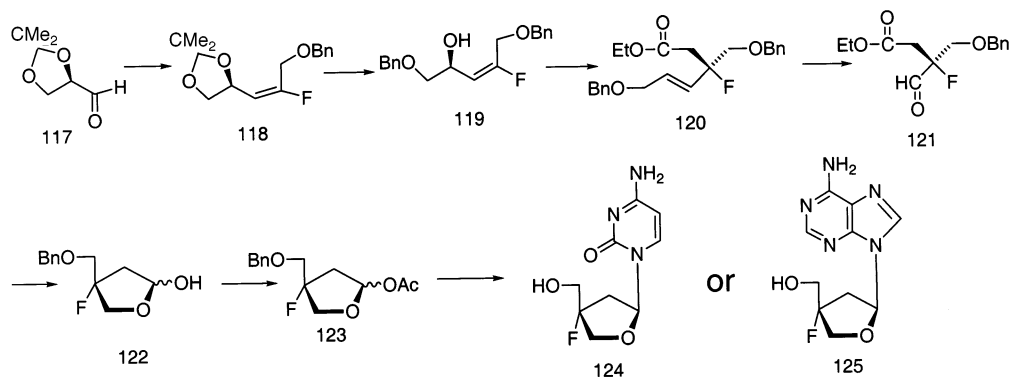
5. Nucleosides fluorinated at C-4'

Nucleocidin (**113**), an antitrypanosomal antibiotic, was first isolated [78] in 1957. The structure of nucleocidin (was established by Morton et al. [79], and the compound was synthesized by Moffat and co-workers [80] (Scheme 20). 4'-Fluoro-2',3'-O-isopropylideneadenosine (**110**) was converted into 5'-O-tributylstannylene derivative **111**, which was treated directly with sulfamoyl chloride to give **112**. Deprotection of **112** afforded nucleocidin in good yield.

The reaction of several 4',5'-dehydronucleosides with iodine and iodine fluoride were studied by Verheyden and Moffat [81]. They found, for example, that treatment of uridine derivative **114** with iodine fluoride afforded 5'-deoxy-4'-fluoro-5'-iodo-2',3'-O-isopropylidene-



Scheme 21.



Scheme 22.

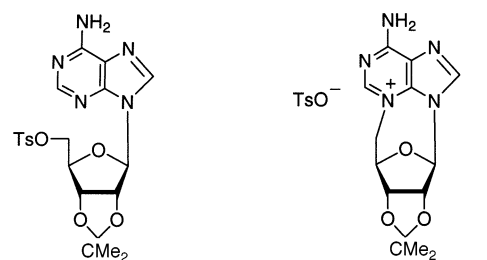
deneuridine (**115**). The iodo function of **115** was then converted into various 5'-substituted 4'-fluorouridines, including 4'-fluorouridine (Scheme 21, **116**).

Recently, Chu and co-workers published [82] an interesting work on an asymmetric fluorination of the tertiary carbon of nucleosides. They used the [3,3]-sigmatropic Claisen rearrangement reaction to introduce the required tert-fluorinated carbon. Thus, 2,3-*O*-isopropylidene-D-glyceraldehyde (Scheme 22, **117**) reacted with triethylphosphonoacetate to give (*E*)- α,β -unsaturated fluoro ethyl ester **118**. This compound was deisopropylidened and selectively (via dibutyl tin oxide) benzylated to give **119**, which was subjected to the Claisen rearrangement conditions to give tertiary fluoro ethyl ester **120**. Ozonization afforded aldehyde **121**, which was reduced with DIBAL-H to give lactol **122**. Further conversion of **122** into a key derivative **123** and condensation with silylated *N*⁴-benzoylcytosine or 6-chloropurine under Vorbrüggen conditions afforded an anomic mixture of the corresponding nucleosides. The desired β anomers were separated and converted into 3'-fluoro-apionucleosides of cytosine **124** and adenine **125**, respectively. In this iso-nucleoside numbering system, the fluorine atom is in the 3'-position; however, it can be considered as an equivalent to the 4'-position of regular nucleosides.

In a similar manner a number of 3'-fluoroapionucleosides in the L series have been prepared [83], and their biological activity is now under evaluation.

6. Nucleosides containing fluorine(s) at C-5'

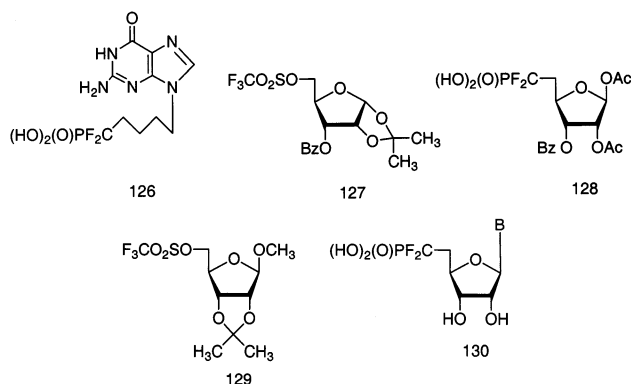
The last group of compounds to be discussed contain a fluorine atom at C-5'. Some of them were synthesized in order to eliminate the possibility of phosphorylation of these nucleosides to the corresponding mono-, di-, and triphosphates in cells. It was then investigated if these 5'-deoxy-5'-fluoro compounds would show any activity, which would not be dependent on their conversion into the corresponding nucleotides. These compounds were prepared either by condensation of 1-*O*-acetyl-2,3-di-*O*-benzoyl-5-deoxy-5-fluoro- α,β -D-ribofuranose with an appropriate nucleobase [84] or by direct fluorination of nucleosides at C-5', which is not a difficult task. A variety of methods could be applied such as a nucleophilic displacement of mesylates (tosylates) with KF or tetrabutylammonium fluoride as well as direct displacement with DAST (see Herdewijn's review [3]). However, it is reasonable to expect that such 5'-fluorination of adenosine protected with the 2',3'-*O*-isopropylidene group should not proceed well. It is known that acetonide protection brings N-3 of the adenine base and C-5' of the sugar moiety to a close proximity. Thus, an intro-

5-*O*-tosyl-2',3'-*O*-isopropylideneadenosine

3,5'-cyclo-derivative

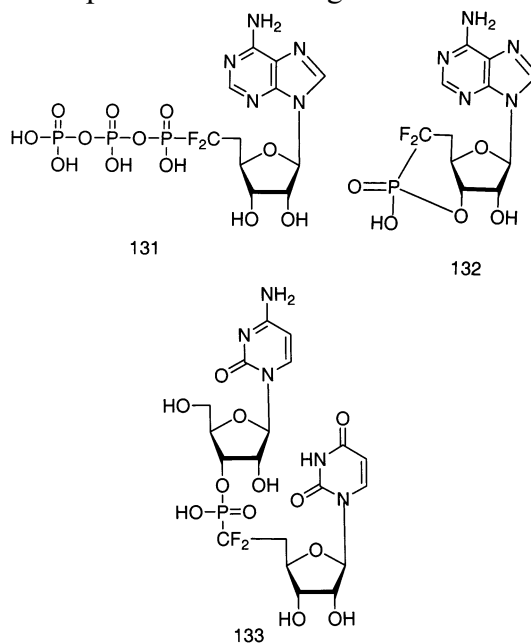
duction of a good leaving group at C-5' leads to the intramolecular displacement by N-3 resulting in the formation of the corresponding 3,5'-cyclonucleoside [85]. This can be avoided either by acylation of the N-6 of adenine or by protection of the 2'- and 3'-hydroxyls with groups that do not cause such conformational rigidity as acetonide protection.

More challenging was a replacement of the oxygen of the 5'-hydroxyl function with anisopolar and isosteric $-\text{CF}_2-$ group in order to synthesize difluoromethylene phosphonate nucleotides, e.g., to make the $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-\text{P}-$ linkage a good mimic of the $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{P}-$ moiety of natural nucleotides. Groups such as $-\text{CHF}-$ and $-\text{CF}_2-$ has been incorporated in place of 3'- or 5'-oxygens of nucleosides or as replacement for bridging oxygens in the corresponding di- and triphosphates. For example, the synthesis of 9-(5,5-difluoro-5-phosphonopentyl)guanine (**126**) was reported. This compound was designed as a potent multisubstrate inhibitor of purine nucleoside phosphorylase and indeed showed an excellent inhibitory activity [86].



A general method for synthesis of 5'-difluoromethylene phosphonates was described by Matulic-Adamic et al. [87]. They found that a direct displacement of 5'-deoxy-5'-iodo-2',3'-O-isopropylideneuridine with $\text{LiCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ or reaction of the 5'-aldehyde function of the uridine derivative with the same reagent did not work. However, an efficient synthesis of the sugar precursor **128**, followed by condensation with nucleobases, afforded the desired phosphonates. Thus, treatment of the triflate derivative **127** with $\text{LiCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, followed by acetolysis under mild acidic conditions, gave the key sugar derivative **128**. It is

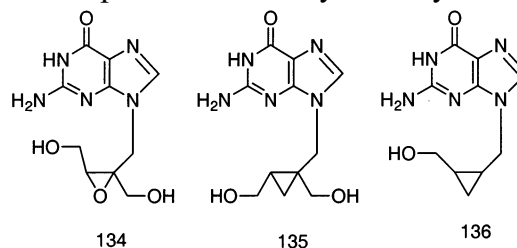
interesting to note that a similar displacement of the triflate group of the methyl furanoside **129** did not lead to a similar product due to intramolecular reaction of the 1-methoxy group with the 5-triflate function of **129**. Finally, condensation of **128** with silylated nucleobases afforded the corresponding phosphonates **130** (B = U, C, and A) in moderate yield. The rationale herein was to use these new compounds as starting



materials for synthesis of phosphonate analogs of biologically important molecules. Indeed, analogs of ATP and cAMP (**131** and **132**), as well as oligonucleotides containing non-hydrolyzable P-C bonds such as **133**, were successfully prepared [87], and their biological properties were evaluated.

7. Miscellaneous studies

It has been demonstrated in recent years that even such radically modified nucleoside analogs as the oxirane analog **134** and its more stable cyclopropane analogs **135** and **136** showed a potent inhibitory activity

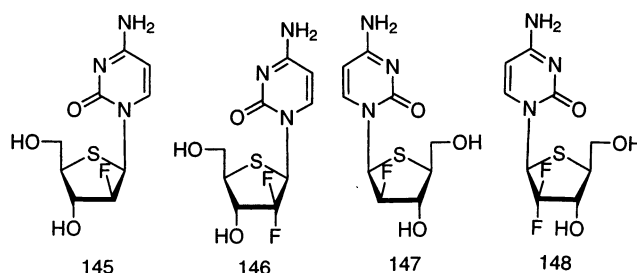


against herpesviruses [88,89], which inspired Qiu and Zemlicka [90] to synthesize new nucleoside analogs containing the difluorocyclopropane moiety as potential antiviral and/or antitumor agents. The difluorocyclopropane moiety is a close steric and electronic mimic of an oxirane ring, and in addition, gemcitabine and other nucleosides described in this review that contain the geminal difluoromethylene moiety showed an interesting antitumor or antiviral activity. *cis*-2-Butene-1,4-diol (**137**, Scheme 23) was monobenzylated and then converted into benzoate **139**. Addition of difluorocarbene afforded **140**, which after debenzoylation, followed by bromination, afforded a key derivative **142** for condensation with nucleobases. Thus, reaction of appropriate bases with **142** using K_2CO_3 in DMF gave, after deprotection, the desired nucleosides **143** in good yield (B = A, G, C, T).

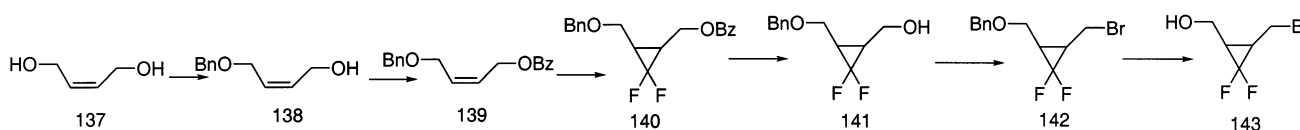
It is worthwhile to mention the recent publication by Townsend et al. [91] which shows that an idea of the introduction of a fluorine atom at C-2' in the arabino configuration in order to increase the stability and antiviral activity of nucleosides is still an attractive alternative. In the advanced stage of development at Glaxo Wellcome is now 2,5,6-trichloro-1- β -D-ribofuranosylbenzimidazole (TCRB) discovered in Townsend's laboratory as an anti-human-cytomegalovirus (HCMV) agent. This compound did not inhibit DNA, RNA, or protein synthesis, but acted by a unique mechanism, which involves inhibition

of viral DNA processing and virus assembly. However, the glycosidic bond of this nucleoside is not very stable, and accumulation of the aglycone in blood was observed. Therefore, the synthesis of F-*ara*-TCRB (Scheme 24) was accomplished by both a direct method of fluorination [33,35,36] of the corresponding 3',5'-ditrityl derivative of TCRB **144**, as well as by condensation of a sugar derivative **15** [14,17,19] with 2,5,6-trichlorobenzimidazole. Indeed, the compound was found to be stable, and the activity was retained.

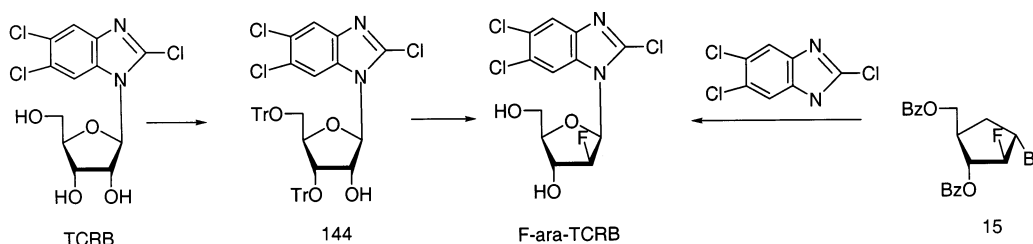
4'-Thionucleosides show antiviral and anti-cancer activities [92,93]. Several new 2'-modified 2'-deoxy-4'-thiocytidines, including 2'-fluoro **145** and 2',2'-difluoro derivatives **146**, have been prepared by Yoshimura et al. [94,95].



Among them the 2'-fluoro analog was found to have potent antineoplastic properties in vitro. Recently, Jeong et al. [96,97] synthesized the corresponding compounds in L-series, **147** and **148** expecting to combine the properties of 4'-thio- and L-nucleosides. None of these compounds, however, showed antitumor activity.



Scheme 23.



Scheme 24.

Acknowledgements

I wish to thank Prof. David C. Baker for his help in search of the literature and helpful comments.

References

- [1] T. Tsuchiya, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, 48 (1990) 91–278.
- [2] D.E. Bergstrom, D.J. Swartling, in J.F. Libeman, A. Greenberg, W.R. Dolbier Jr. (Eds.), *Fluorine Containing Molecules, Structure, Reactivity, and Applications*, VCH, New York, 1988, pp. 259–308 (Chapter 11).
- [3] P. Herdewijn, A. Van Aerschot, L. Kerremans, *Nucleosides Nucleotides*, 8 (1989) 65.
- [4] K.W. Pankiewicz, K.A. Watanabe, *J. Fluorine Chem.*, 64 (1993) 15–36.
- [5] K.A. Watanabe, U. Reichman, K. Hirota, C. Lopez, J.J. Fox, *J. Med. Chem.*, 22 (1979) 21–24.
- [6] G. Etzold, R. Hintsche, G. Kowollik, P. Langen, *Tetrahedron*, 27 (1971) 2463.
- [7] L.W. Hertel, J.S. Kroin, J.W. Misner, J.M. Tustin, *J. Org. Chem.*, 53 (1988) 2406–2409.
- [8] C. Thibaudeau, N. Nishizono, Y. Sumita, A. Matsuda, J. Chattopadhyaya, *Nucleosides Nucleotides*, 18 (1999) 1035–1053, and references therein.
- [9] V.E. Marquez, B.B. Lim, J.J. Barchi, M.C. Nicklaus, in C.K. Chu, D.C. Baker (Eds.), *Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents*, Plenum, New York, 1993, pp. 265–284.
- [10] G.M. Blackburn, D.E. England, F. Kolkmann, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1981) 930–932.
- [11] J.F. Codington, I. Doerr, D. Van Praag, A. Bendich, J.J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1961) 5030–5031.
- [12] J.F. Codington, I. Doerr, D. Van Praag, A. Bendich, J.J. Fox, *J. Org. Chem.*, 29 (1964) 558–564.
- [13] J.A. Wright, N.F. Taylor, *Carbohydr. Res.*, 6 (1968) 347.
- [14] J.A. Wright, N.F. Taylor, J.J. Fox, *J. Org. Chem.*, 34 (1969) 2632–2636.
- [15] J.A. Wright, D.P. Wilson, J.J. Fox, *J. Med. Chem.*, 13 (1970) 269–272.
- [16] M.J. Robins, Y. Fourun, R. Mengel, *J. Org. Chem.*, 39 (1974) 1564.
- [17] U. Reichman, K.A. Watanabe, J.J. Fox, *Carbohydr. Res.*, 42 (1975) 233–240.
- [18] W.H. Prusoff, *Biochem. Biophys. Acta*, 32 (1959) 296–297.
- [19] C.H. Tann, P.R. Brodfuehrer, S.P. Brundidge, Sapino Jr., H.G. Howell, *J. Org. Chem.*, 50 (1985) 3644–3647.
- [20] J.A. Martin, D.J. Bushnell, I.B. Duncan, S.J. Dunsdon, M.J. Hall, P.J. Machin, J.H. Merrert, K.E.B. Parkes, N.A. Roberts, G.J. Thomas, S.A. Galpin, *J. Med. Chem.*, 33 (1990) 2137–2145.
- [21] R.Z. Sterzycki, I. Ghazzouli, V. Brenkovan, J.C. Martin, M.M. Mansuri, *J. Med. Chem.*, 33 (1990) 2150–2157.
- [22] J.-T. Huang, L.-C. Chen, L. Wang, M.-H. Kim, J.A. Warshaw, D. Armstrong, Q.-Y. Zhu, T.-C. Chou, K.A. Watanabe, J. Matulic-Adamic, *J. Med. Chem.*, 34 (1991) 1640.
- [23] A. Van Aerschot, J. Balzarini, R. Pauwels, L. Kerremans, E. De Clerq, P. Herdewijn, *Nucleosides Nucleotides*, 8 (1989) 1121.
- [24] K.W. Pankiewicz, B. Nawrot, H. Gadler, R.W. Price, K.A. Watanabe, *J. Med. Chem.*, 30 (1987) 2314–2316.
- [25] E. Sochacka, B. Nawrot, K.W. Pankiewicz, K.A. Watanabe, *J. Med. Chem.*, 33 (1990) 1995–1999.
- [26] K.W. Pankiewicz, K.A. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.*, 35 (1987) 4494–4497.
- [27] K. Biggadike, A. Borthwick, A.M. Exall, B.E. Kirk, R.A. Ward, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1988) 898–900.
- [28] K. Biggadike, A.D. Borthwick, D. Evans, A.M. Exall, B.E. Kirk, S.M. Roberts, L. Stephenson, P. Youds, A.M.Z. Slawin, D.J. Williams, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1987) 251–254.
- [29] A. Borthwick, D.N. Evans, B.E. Kirk, K. Biggadike, A.M. Exall, P. Youds, S.M. Roberts, D.J. Knight, J.A.V. Coates, *J. Med. Chem.*, 33 (1990) 179–186.
- [30] P. Vemishetti, R. Saibaba, R.P. Panzica, E. Abushanab, *J. Med. Chem.*, 33 (1990) 681–686.
- [31] C.K. Chu, J. Matulic-Adamic, J.-T. Huang, T.-C. Chou, J.H. Burchenal, J.J. Fox, K.A. Watanabe, *Chem. Pharm. Bull.*, 37 (1989) 336–339.
- [32] V.E. Marquez, C.K.-H. Tseng, H. Mitsuya, S. Aoki, J.A. Kelley, H. Ford Jr., J.S. Roth, S. Broder, D.G. Johns, J.S. Driscoll, *J. Med. Chem.*, 33 (1990) 978–985.
- [33] J. Krzeminski, B. Nawrot, K.W. Pankiewicz, K.A. Watanabe, *Nucleosides Nucleotides*, 10 (1991) 781–798.
- [34] S. Uesugi, H. Niki, M. Ikehara, H. Iwahashi, Y. Kyogoku, *Tetrahedron Lett.*, (1979) 4073.
- [35] K.W. Pankiewicz, J. Krzeminski, L.A. Ciszewski, W.-Y. Ren, K.A. Watanabe, *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 553–559.
- [36] K.W. Pankiewicz, J. Krzeminski, K.A. Watanabe, *J. Org. Chem.*, 57 (1992) 7315–7321.
- [37] T. Maruyama, S. Takamatsu, S. Kozai, Y. Satoh, K. Izawa, *Chem. Pharm. Bull.*, 47 (1999) 966–970.
- [38] M.A. Siddiqui, J.S. Driscoll, V.E. Marquez, *Tetrahedron Lett.*, 39 (1998) 1657–1660.
- [39] L.S. Jeong, M.C. Niclaus, C. George, V.E. Marquez, *Tetrahedron Lett.*, 35 (1994) 7569–7572.
- [40] L.S. Jeong, M.C. Niclaus, C. George, V.E. Marquez, *Tetrahedron Lett.*, 35 (1994) 7573–7576.
- [41] J.L. Abbruzzese, S. Schmidt, M.N. Raber, J.K. Levy, A.M. Castellanos, S.S. Legha, I.H. Krakoff, *Invest. New Drugs*, 7 (1989) 195–201.
- [42] R. McKenzie, M.W. Fried, R. Sallie, H. ConJee Varam, A.M. Di Bisceglie, Y. Park, B. Savararese, D. Kleiner, M. Tsokos, C. Luciano, T. Pruett, J.L. Stotka, S.E. Straus, J.H. Hoofnagle, *N. Engl. J. Med.*, 333 (1995) 1099–1105.
- [43] T. Ma, S.B. Pai, Y.L. Zhu, J.S. Lin, K. Shanmuganathan, J. Du, C. Wang, H. Kim, M.G. Newton, Y.C. Cheng, C.K. Chu, *J. Med. Chem.*, 39 (1996) 2835–2843.
- [44] J. Du, Y. Choi, K. Lee, B.K. Chun, J.H. Hong, C.K. Chu, *Nucleosides Nucleotides*, 18 (1999) 187–195.
- [45] T. Ma, J.S. Lin, M.G. Newton, Y.C. Cheng, C.K. Chu, *J. Med. Chem.*, 40 (1997) 2750–2754.
- [46] K. Lee, Y. Choi, E. Gullen, S. Schleuter-Writz, R.F. Schinazi, Y.C. Cheng, C.K. Chu, *J. Med. Chem.*, 42 (1999) 1320–1328.
- [47] P. Kois, K.A. Watanabe, *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 29 (1993) 215–216.
- [48] P. Kois, Z. Tocik, M. Spassova, W.Y. Ren, I. Rosenberg, J. Farras Soler, K.A. Watanabe, *Nucleosides Nucleotides*, 12 (1993) 1093–1109.
- [49] I. Rosenberg, J. Farras Soler, Z. Tocik, W.Y. Ren, L.A. Ciszewski, P. Kois, K.W. Pankiewicz, M. Spassova, K.A. Watanabe, *Nucleosides Nucleotides*, 12 (1993) 381–401.

- [50] A.M. Kawasaki, M.D. Casper, S.M. Freier, E.A. Lesnik, M.C. Zounes, L.L. Cummins, C. Gonzales, P.D. Cook, *J. Med. Chem.*, 36 (1993) 831–841.
- [51] M.J. Damha, C.J. Wilds, A. Noronha, I. Brukner, G. Borkow, D. Arion, M.A. Parniak, *J. Am. Chem. Soc.*, 120 (1998) 12976–12977.
- [52] J.T. Stivers, K.W. Pankiewicz, K.A. Watanabe, *Biochemistry*, 38 (1999) 952–963.
- [53] A.C. Drohat, G. Xiao, M. Tordova, J. Jagadeesh, K.W. Pankiewicz, K.A. Watanabe, G. Gilliland, J.T. Stivers, *Biochemistry*, 38 (1999) 11876–11886.
- [54] W. Plunkett, P. Huang, V. Ganghi, *Nucleosides Nucleotides*, 16 (1997) 1261–1270.
- [55] V. Gandhi, S. Mineishi, P. Huang, A.J. Chapman, Y. Young, F. Chen, B. Nowak, S. Chubb, L.W. Hertel, W. Plunkett, *Cancer Res.*, 55 (1995) 1517–1524.
- [56] T.S. Chou, P.C. Heath, L.E. Patterson, L.M. Poteet, R.E. Lakin, A.H. Hunt, *Synthesis*, (1992) 565–570.
- [57] Y. Xiang, L.P. Kotra, C.K. Chu, R.F. Schinazi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 7 (1995) 743–748.
- [58] L.P. Kotra, Y. Xiang, M.G. Newton, R.F. Schinazi, Y.C. Cheng, C.K. Chu, *J. Med. Chem.*, 40 (1997) 3635–3644.
- [59] P. Herdewijn, J. Balzarini, E. De Clercq, R. Pauwels, M. Baba, S. Broder, H. Vanderhaeghe, *J. Med. Chem.*, 30 (1987) 1270.
- [60] H. Hartmann, M.W. Vogt, A.G. Durno, M.S. Hirsch, G. Hunsmann, F. Eckstein, *AIDS Res. Hum. Retrovir.*, 4 (1988) 457.
- [61] R. Koshida, S. Cox, J. Harmenberg, G. Gilljam, B. Wahren, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33 (1989) 2083.
- [62] J. Balzarini, M. Baba, R. Pauwels, P. Herdewijn, E. De Clercq, *Biochem. Pharmacol.*, 37 (1988) 2847–2856.
- [63] P. Herdewijn, R. Pauwels, M. Baba, J. Balzarini, E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, 30 (1987) 2132.
- [64] I. Schroder, B. Holmgren, M. Oberg, B. Lofgren, *Antiviral Res.*, 37 (1998) 57–66.
- [65] S. Ajmera, A.R. Bapat, K. Danenberg, P.V. Danenberg, *J. Med. Chem.*, 27 (1984) 11–14.
- [66] D.E. Bergstrom, A.W. Mott, E. De Clercq, J. Balzarini, J.D. Swartling, *J. Med. Chem.*, 35 (1992) 3369–3372.
- [67] H. Maag, R.M. Rydzewski, M.J. McRoberts, D. Crawford-Ruth, J.P.H. Verheyden, E.J. Prisbe, *J. Med. Chem.*, 35 (1992) 1440.
- [68] E.J. Prisbe, H. Maag, J.P.H. Verheyden, R.M. Rydzewski, in C.K. Chu, D.C. Baker (Eds.), *Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents*, Plenum, New York, 1993, pp. 101–113.
- [69] T.S. Lin, J.-L. Zhu, G.E. Dutschman, Y.-C. Cheng, W.F. Prusoff, *J. Med. Chem.*, 36 (1993) 353–362.
- [70] I.A. Mikhailopulo, N.E. Poopiko, T.I. Pricota, G.G. Sivets, E.I. Kvasnyuk, J. Balzarini, E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, 34 (1991) 2195–2202.
- [71] Y. Morizawa, T. Nakayama, A. Yasuda, K. Uchida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 62 (1994) 2119–2120.
- [72] A. Van Aershot, P. Herdewijn, G. Jansen, M. Cools, E. De Clercq, *Antiviral Res.*, 12 (1989) 133–150.
- [73] D.F. Smee, J.L.B. Morris, D.L. Barnard, A. Van Aershot, *Antiviral Res.*, 18 (1992) 151–162.
- [74] P.F. Torrence, J. Imai, K. Lesiak, J. Warrinnier, J. Balzarini, E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, 26 (1983) 1674–1678.
- [75] (a) E.N. Kilinichenko, T.L. Podkopaeva, M. Kelve, M. Saarma, I.A. Michkhailopulo, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 167 (1990) 20–26. (b) T. Kovacs, A. Pabucuoogulu, K. Lesiak, P.F. Torrence, *Bioorg. Chem.*, 21 (1993) 192–208.
- [76] C.R. Johnson, D.R. Bhumaralkar, E. De Clercq, *Nucleosides Nucleotides*, 14 (1995) 185–194.
- [77] A.D. Borthwick, K. Biggadike, *Tetrahedron Lett.*, 33 (1992) 3237–3240.
- [78] S.O. Thomas, V.L. Singleton, J.A. Lowery, R.W. Sharpe, L.M. Pruess, J.N. Porter, J.H. Mowat, N. Bohonos, *Antibiot. Ann.*, 716 (1956/1957).
- [79] G.O. Morton, J.E. Lancaster, G.E. Van Lear, W. Fulmor, W.E. Meyer, *J. Am. Chem. Soc.*, 91 (1969) 1535–1537.
- [80] I.D. Jenkins, J.P.H. Verheyden, J.G. Moffatt, *J. Am. Chem. Soc.*, 98 (1976) 3346.
- [81] G.R. Owen, J.P.H. Verheyden, J.G. Moffatt, *J. Org. Chem.*, 41 (1976) 3010.
- [82] J.H. Hong, K. Lee, Y. Choi, C.K. Chu, *Tetrahedron Lett.*, 39 (1998) 3443–3446.
- [83] K. Lee, Y. Choi, J.H. Hong, R.F. Schinazi, C.K. Chu, *Nucleosides Nucleotides*, 18 (1999) 537–540.
- [84] M. Sharma, Y.-X. Li, M. Ledvina, M. Bobek, *Nucleosides Nucleotides*, 14 (1995) 1831–1852.
- [85] W. Jahn, *Chem. Ber.*, 98 (1965) 1705–1708.
- [86] S. Halazy, A. Ehrhard, C. Danzin, *J. Am. Chem. Soc.*, 113 (1991) 315.
- [87] J. Matulic-Adamic, P. Haeberli, N. Usman, *J. Org. Chem.*, 60 (1995) 2563–2569.
- [88] T. Sekiyama, S. Hatsuya, Y. Tanaka, M. Uchiyama, N. Ono, S. Iwayama, M. Oikawa, K. Suzuzki, M. Okunishi, T. Tsuji, *J. Med. Chem.*, 41 (1998) 1284–1298.
- [89] W.T. Ashton, L.C. Meurer, C.L. Cantone, A.K. Field, J. Hannah, J.D. Karkas, R. Liou, G.F. Patel, H.C. Perry, A.F. Wagner, E. Walton, R.L. Tolman, *J. Med. Chem.*, 31 (1988) 2304–2315.
- [90] Y.-L. Qiu, J. Zemlicka, *Nucleosides Nucleotides*, 18 (1999) 2285–2300.
- [91] L.B. Townsend, K.S. Gudmundsson, S.M. Daluge, J.J. Chen, Z. Zhu, G.W. Koszalka, L. Boyd, S.D. Chamberlain, G.A. Freeman, K.K. Biron, J.C. Drach, *Nucleosides Nucleotides*, 18 (1999) 509–519.
- [92] M.R. Dyson, P.L. Coe, R.T. Walker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1991) 741–742.
- [93] J.A. Secrist III, K.N. Tiwari, J.M. Riordan, J.A. Montgomery, *J. Med. Chem.*, 34 (1991) 2361–2366.
- [94] Y. Yoshimura, K. Kitano, H. Satoh, M. Watanabe, S. Miura, S. Sakata, S. Sasaki, A. Matsuda, *J. Org. Chem.*, 61 (1996) 822–823.
- [95] Y. Yoshimura, K. Yamada, H. Satoh, M. Watanabe, S. Miura, S. Sakata, S. Sasaki, A. Matsuda, *J. Org. Chem.*, 62 (1997) 3140–3152.
- [96] L.S. Jeong, H.R. Moon, S.J. Yoo, S.N. Lee, M.W. Chun, Y.H. Lim, *Tetrahedron Lett.*, 39 (1998) 5201–5204.
- [97] L.S. Jeong, H.R. Moon, Y.J. Choi, M.W. Chun, H.O. Kim, *J. Org. Chem.*, 63 (1998) 4821–4825.