



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-059472- -00000-0000

Fecha: 2014-03-19 16:41:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-145298- -00021-0000

Fecha: 2014-03-19 16:41:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 3 4



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO "COMPUESTOS DERIVADOS DE 6-AMINO-9-BENCIL-9H-PURIN-8-OL MODULADORES DEL RECEPTOR TIPO TOLL 7"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 473/18

71. SOLICITANTE GILEAD SCIENCES, INC.

DOMICILIO FOSTER CITY, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 19 MAR 2014



No. 14-059472- -00000-0000

Fecha: 2014-03-19 16:41:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3/4



No. 09-145298- -00021-0000

Fecha: 2014-03-19 16:41:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 3/4

**DIRECCIÓN DE NUEVAS
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN**

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del Solicitante:

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

GILEAD SCIENCES, INC.

Nombre o Denominación / Nombre o Razón Social Completa

ALICIA LLOREDA RICAURTE

Nombre Representante Legal

Tipo de Empresa

Micro ☐

Pequeña ☐

Mediana ☐

Otra ☒

Documento de Identificación

☒ C.C.

☐ C.E.

☐ NIT

☐ Otro Número

39.690.713

Nacionalidad / País de Constitución	Dirección y Domicilio del Titular	Ciudad
Estados Unidos de América	333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, Estados Unidos de América	Foster City
Dirección Electrónica		Fax
notificacionespatentes@lloredacamacho.com		6069701
		Número Telefónico
		3264270

☒ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del Apoderado:

LLOREDA RICAURTE ALICIA

Apellidos y Nombre

C.C. 39.690.713

Documento de Identificación

53.215

Tarjeta Profesional

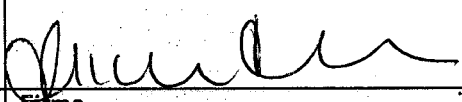
Dirección y Domicilio		Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
Dirección Electrónica		No. Fax
notificacionespatentes@lloredacamacho.com		6069701
		Número Telefónico
		3264270

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del Trámite		
CONVERSIÓN	DIVISIÓN	FUSIÓN
Expediente No. De: _____ A: _____	Expediente No. 09-145.298 No. Divisionales 1	Expediente No. Expediente No.

5. Comprobante de Pago No. 14-0012348	Fecha: Febrero 3, 2014
--	-------------------------------

6. Anexos
☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación.
☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación.
☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división.
☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud.
☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

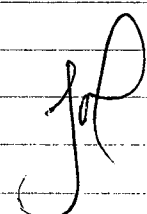
7. Firma		
Nombre y apellidos	Representante Apoderado	
C.C. 39.690.713 de Usaquén		53.215
Identificación		Tarjeta Profesional

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS
Dependencia: 2020	Fecha: <u>2014</u> <u>03</u> <u>19</u> AAAA MM DD
Recorrido: 4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐	
Radicador:	Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	09-145298	21	7
2	14-59472	0	7
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: EL CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 7 ARCHIVOS: 7 EN FORMATO PDF, LOS CUALES FUERON PROCESADOS. EL CD SE ENCUENTRA EN EL FOLIO (2)



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0012348

Bogotá D.C., Febrero 03 de 2014 - 16:36:23

RECIBIDO DE : LLORED A & CIA. S.A.

NI 830.022.145

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	12339	03/02/2014		55.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133669	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133670	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133671	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133672	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133673	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133674	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133675	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133676	24/12/2013		505.000.00
RECIBO DE CA	999999999	133677	24/12/2013		505.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

1 50005-01-01 SOLICITUDES

CONCEPTO

2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE
DE INVENCIÓN CONT. DERE

Vr.UNDITARIO

464.000.00

Vr.CONCEPTO

464.000.00

\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-059472- -00000-0000

Fecha: 2014-03-19 16:41:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-145298- -00021-0000

Fecha: 2014-03-19 16:41:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 14

Sede Centro: Carrera 1:

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutac

, Febrero 3 de 2014 - 16:36:25



No. 14-059472- -00000-0000

Fecha: 2014-03-19 16:41:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 3 4



No. 09-145298- -00021-0000

Fecha: 2014-03-19 16:41:45 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 3 4

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la pers
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

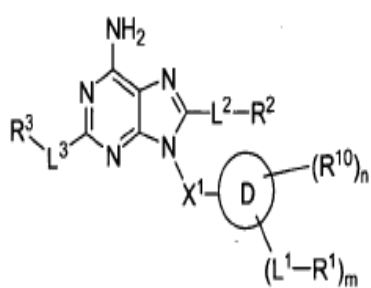
- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

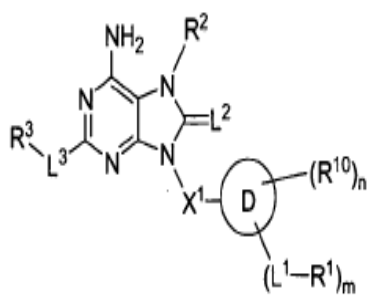
- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

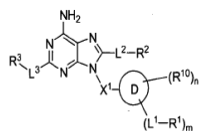
- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



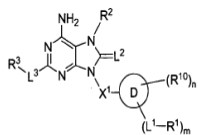
I



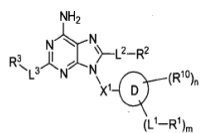
II



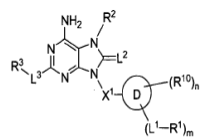
I



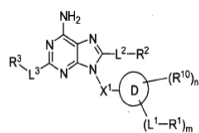
II



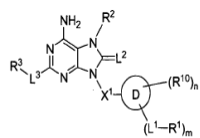
I



II



I



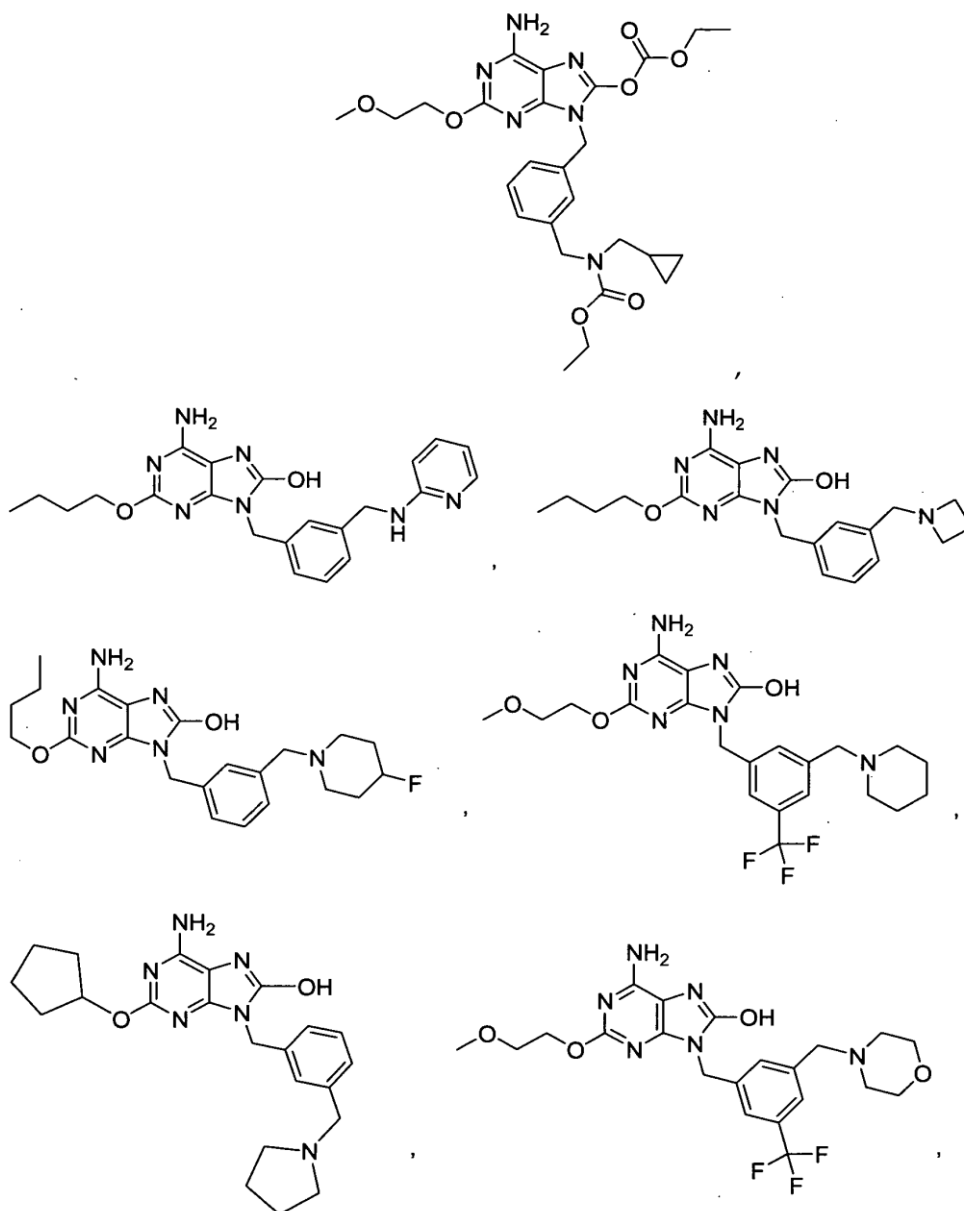
II

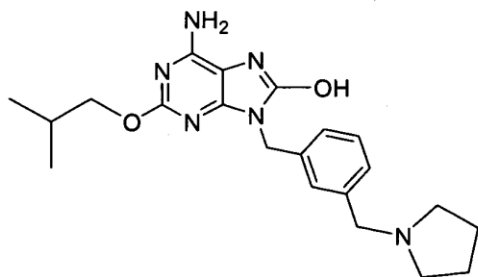
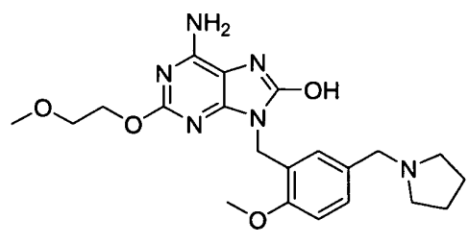
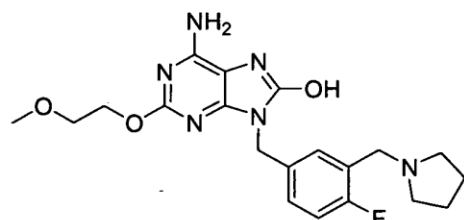
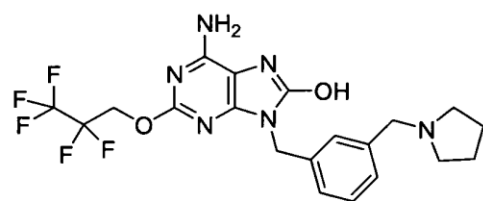
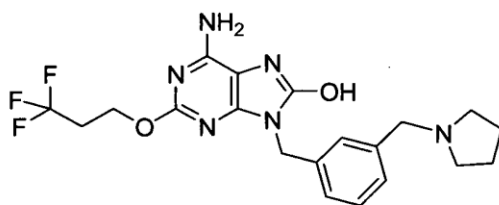
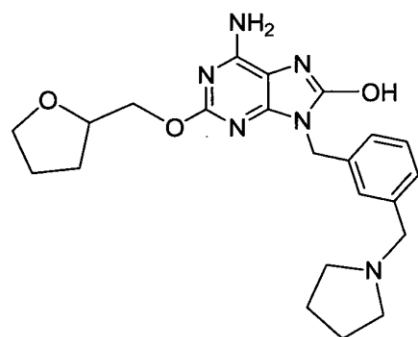
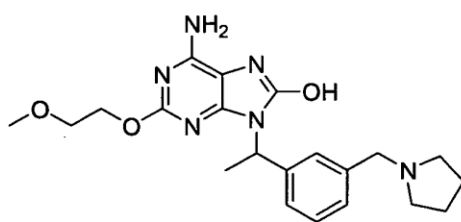
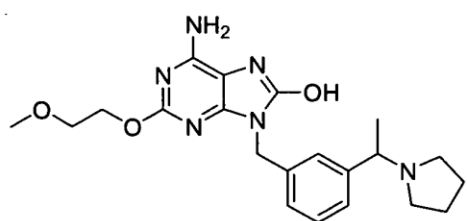
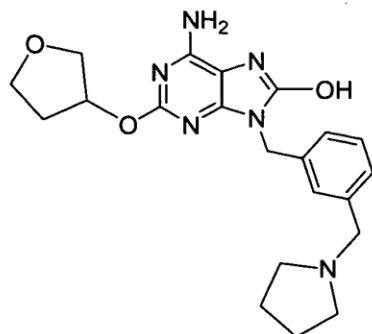
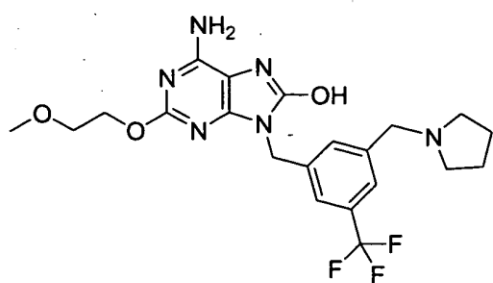
(21) No.º de solicitud:				(51) Int Cl:	C07D 473/18	
(22) Fecha de solicitud:				18-12-09	(71)Solicitante(s)	GILEAD SCIENCES, INC.
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es)	GRAUPE, Michael y HALCOMB, Randall, L.	
	60/937,726	29-06-07	US			
	60/959,714	16-07-07	US			
				(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:			29-01-10	(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha:	08/01/09
	Fecha de presentación de la solicitud:			26/06/08	Nº publicación:	WO 2009/005687 A1
	No. de solicitud PCT/US2008/007955					
(54) Titulo: COMPUESTOS DERIVADOS DE 6-AMINO-9-BENCIL-9H-PURIN-8-OL MODULADORES DEL RECEPTOR TIPO TOLL 7						

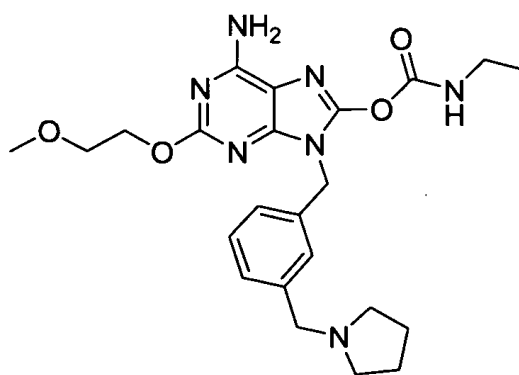
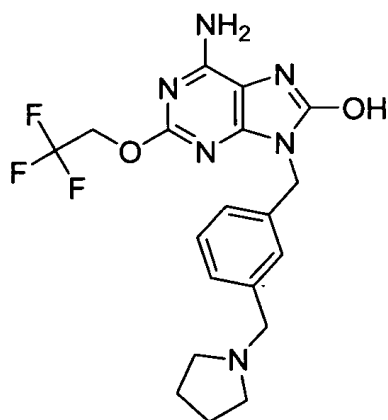
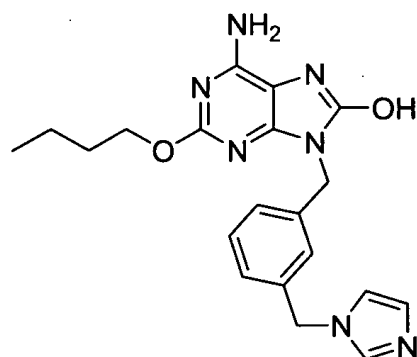
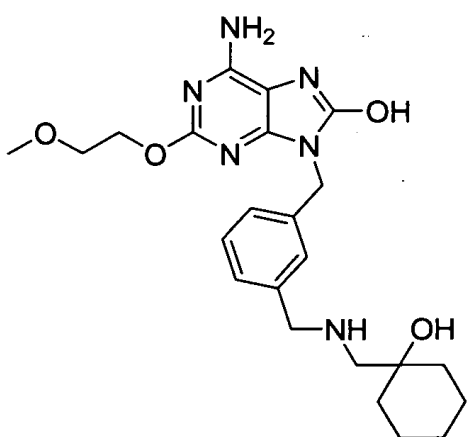
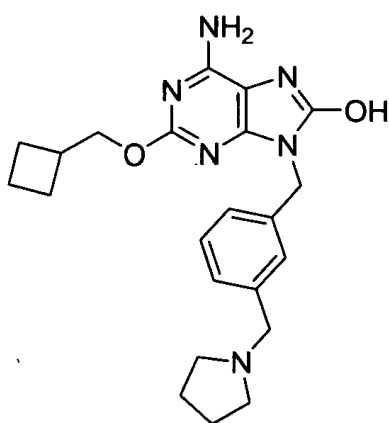
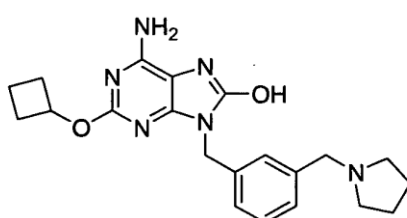
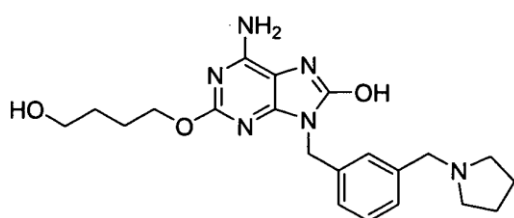
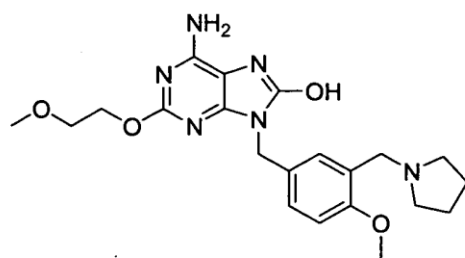
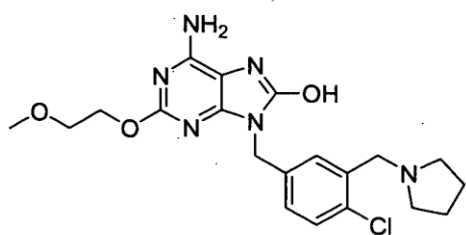
Resumen - Reivindicación(es):

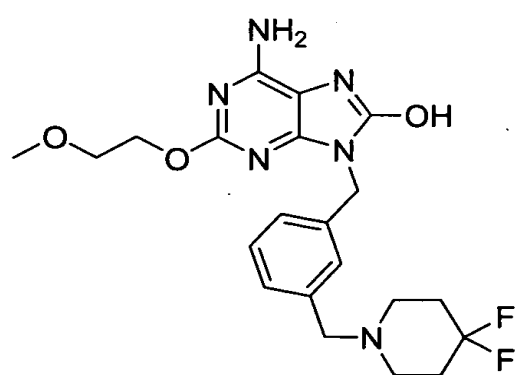
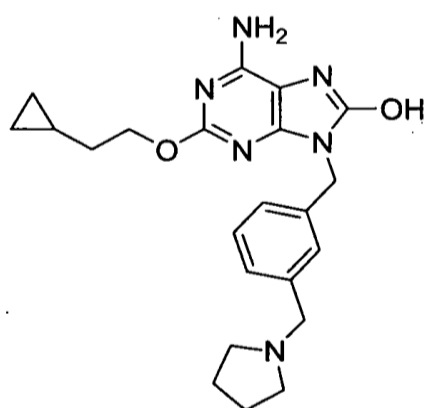
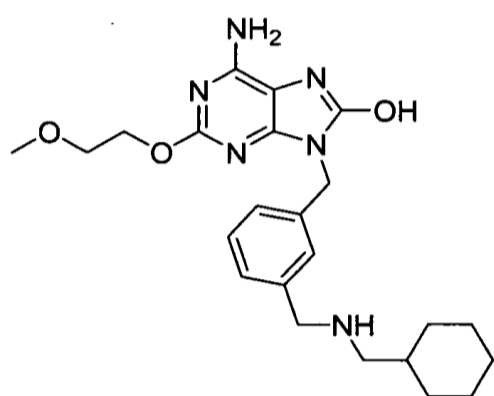
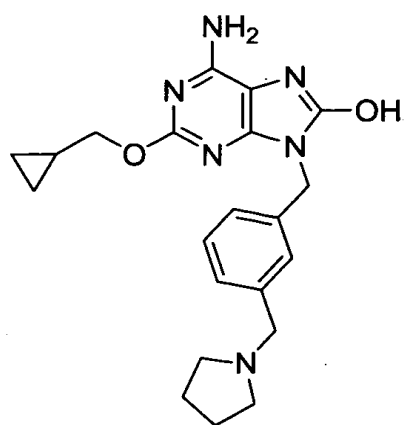
Reivindicación número 1:

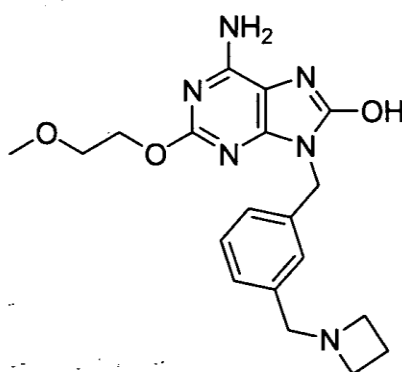
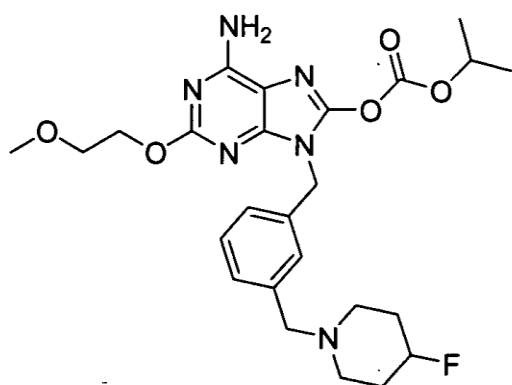
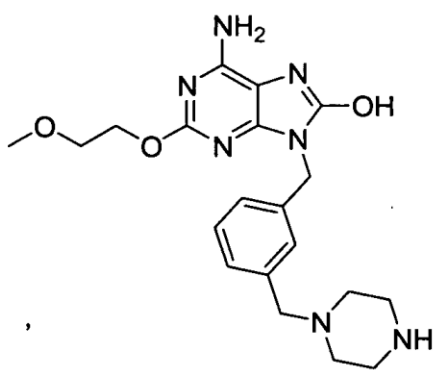
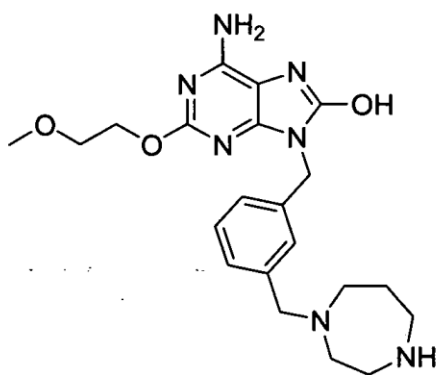
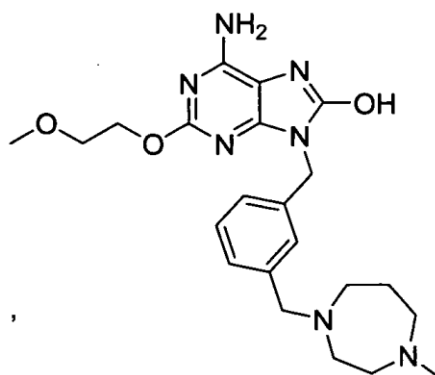
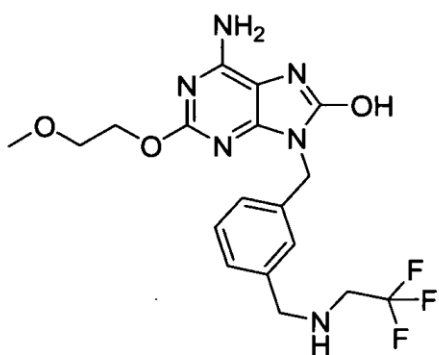
Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

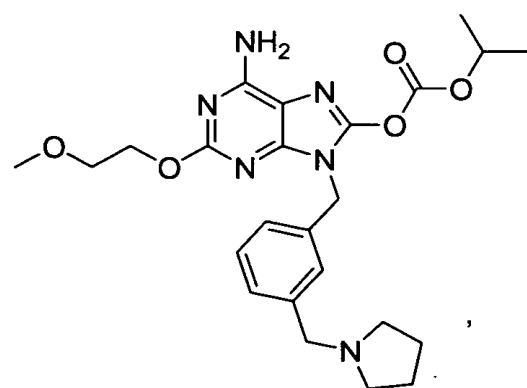
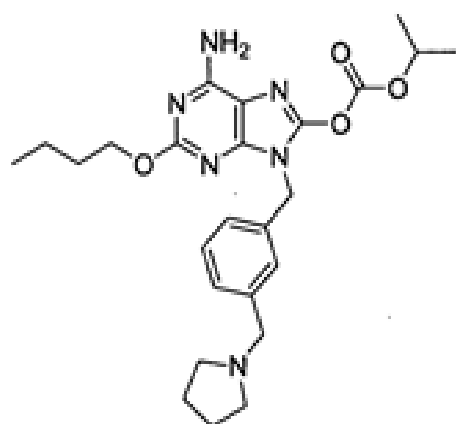
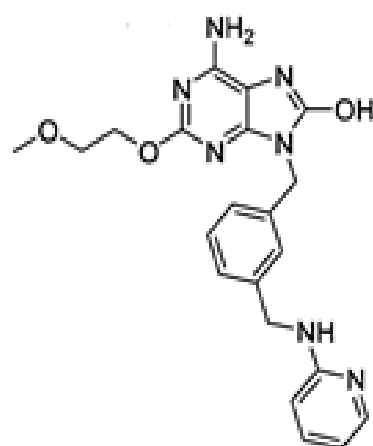
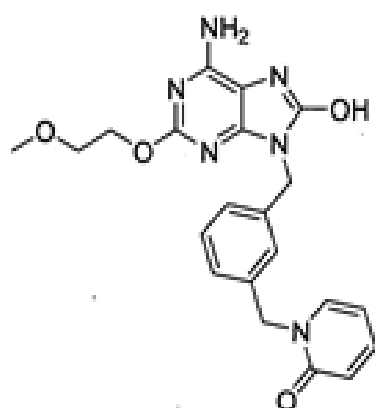
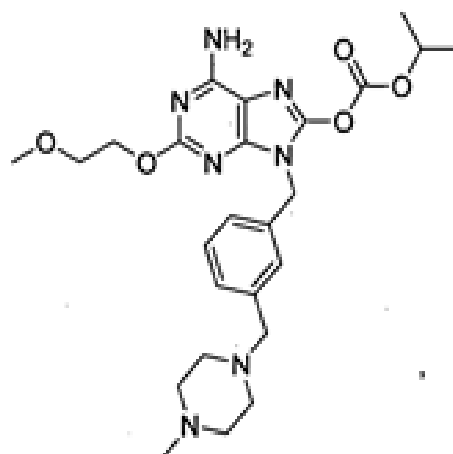
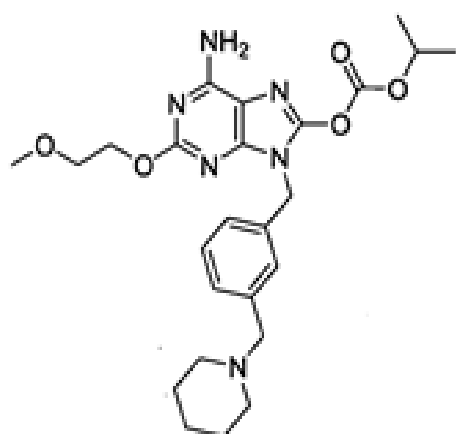


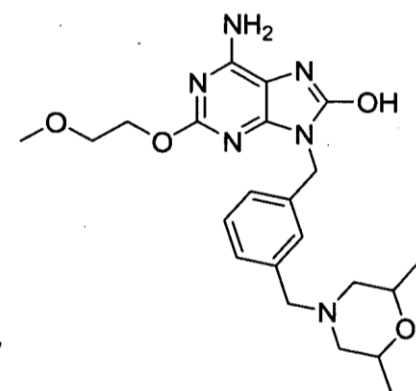
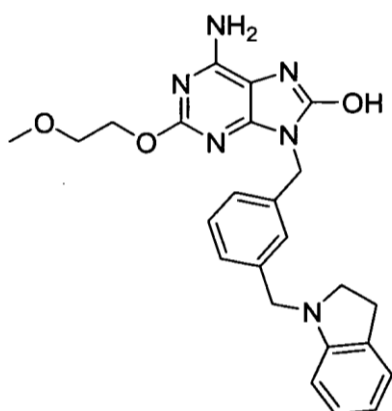
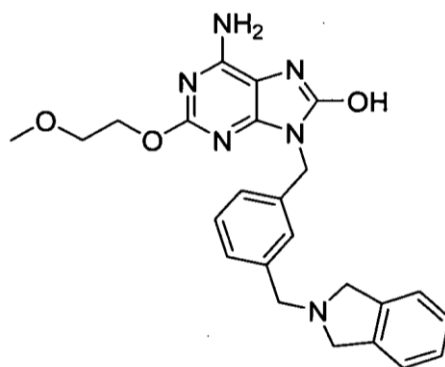
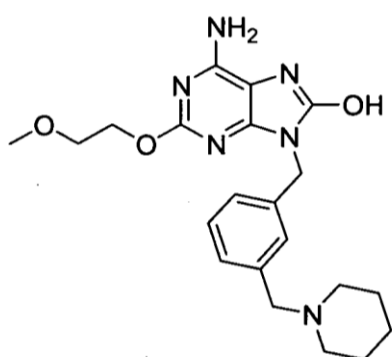
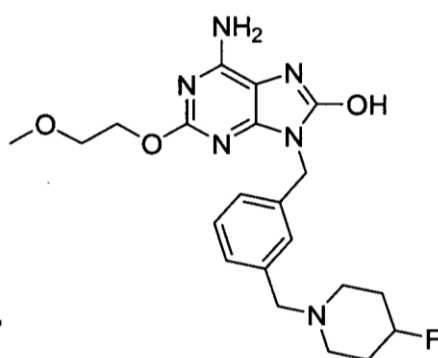
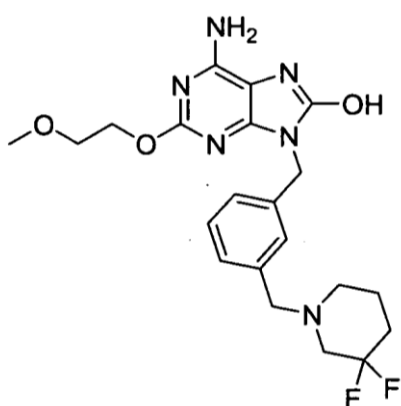
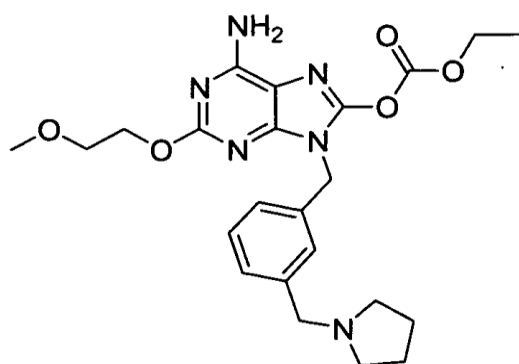


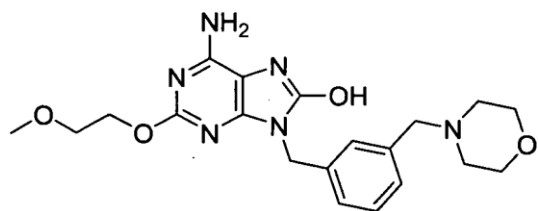
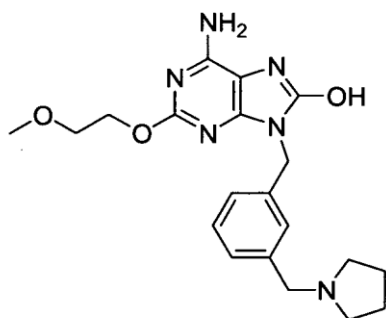
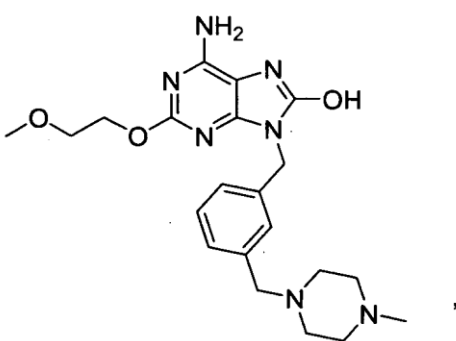
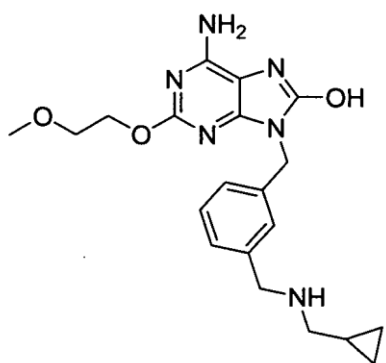
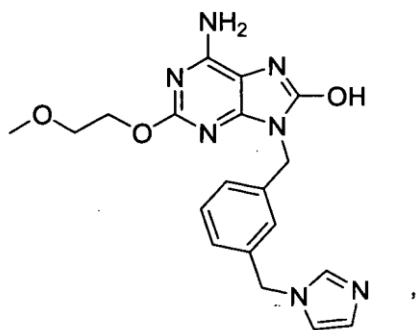
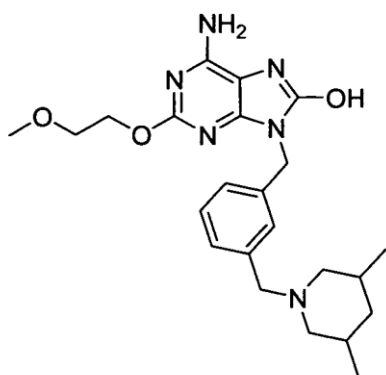


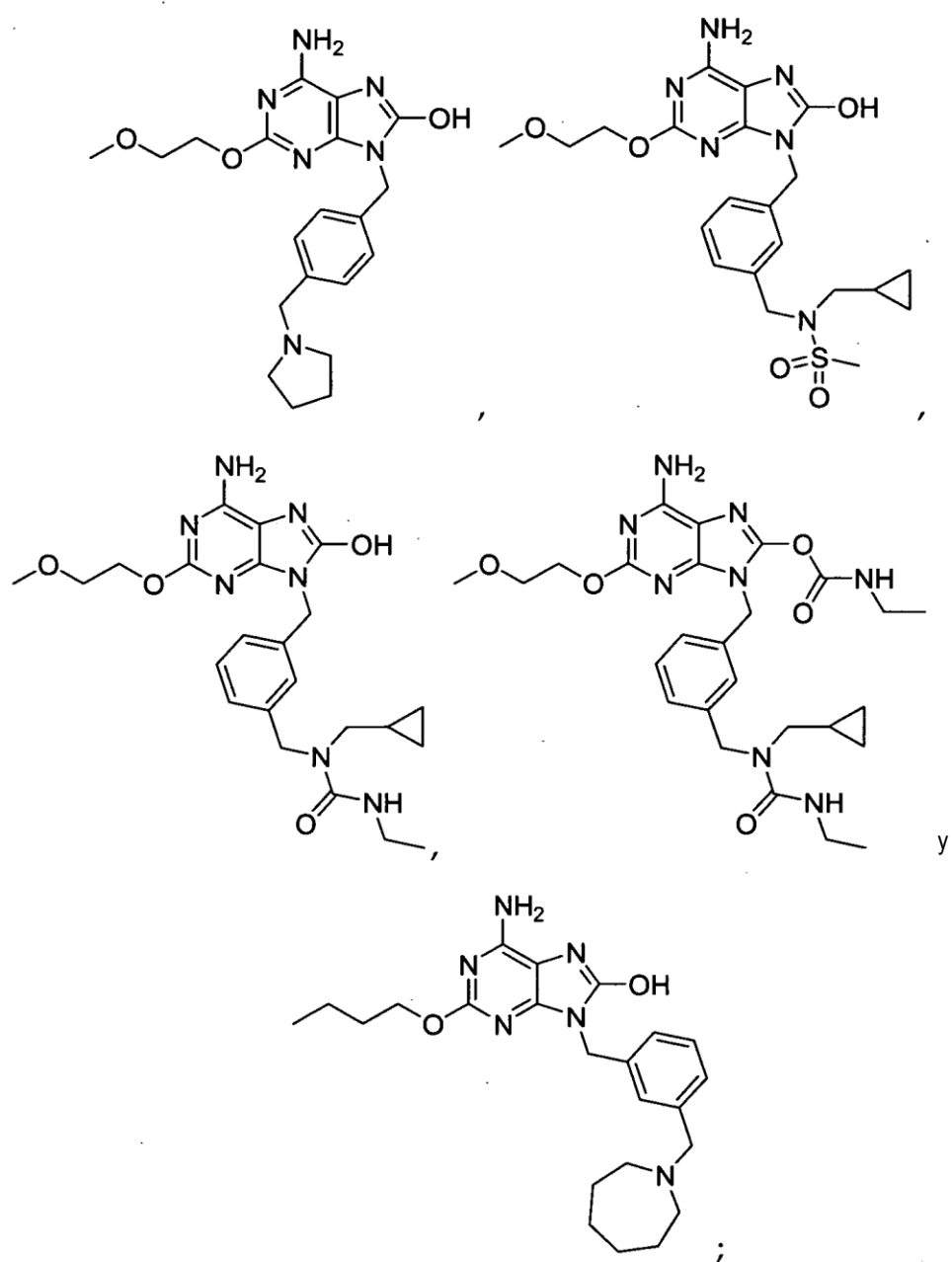












o sales, y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

DERIVADOS DE PURINA Y SU USO COMO MODULADORES DEL RECEPTOR TIPO TOLL 7

CAMPO DE LA INVENCION

Esta solicitud se relaciona de manera general con compuestos y composiciones farmacéuticas, las cuales activan de manera selectiva el receptor tipo Toll 7 (TLR7), y métodos de hacerlos y usarlos.

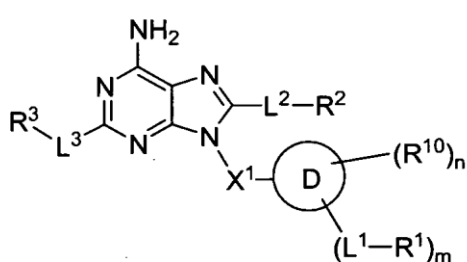
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El sistema inmune del innato proporciona al cuerpo una primera línea de defensa en contra de los patógenos invasores. En una respuesta inmune del innato, un patógeno invasor es reconocido por un receptor codificado para una línea germinal, cuya activación inicia una cascada de señales que conduce a la inducción de la expresión de la citoquina. Los receptores del sistema inmune del innato tienen especificidad amplia, reconociendo las estructuras moleculares que están altamente conservadas entre los diferentes patógenos. Una familia de estos receptores es conocida como receptores tipo Toll (TLRs), debido a su homología con los receptores que fueron primero identificados y nombrados en la *Drosophila*, y están presentes en células tales como macrófagos, células dendríticas, y células epiteliales.

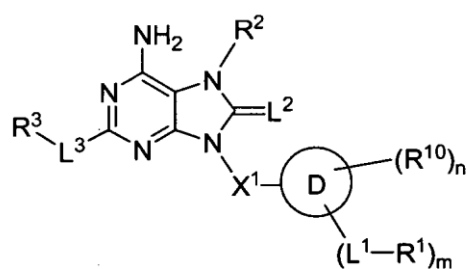
Hay al menos diez TLRs diferentes en los mamíferos. Los ligandos y las cascadas de señales correspondientes han sido identificados para algunos de estos receptores. Por ejemplo, el TLR2 es activado por la lipoproteína de bacterias (por ejemplo, *E. coli*), el TLR3 es activado por ARN de cadena doble, el TLR4 es activado por el lipopolisacárido (es decir, LPS o endotoxina) de bacterias Gram-negativas (por ejemplo, *Salmonella* y *E. coli* O157:H7), el TLR5 es activado por la flagelina de las bacterias móviles (por ejemplo, *Listeria*), el TLR7 reconoce y responde al imiquimod y el TLR9 es activado por secuencias de CpG sin metilar de ADN patógeno. La estimulación de cada uno de estos receptores conduce a la activación del factor de transcripción NF- κ B, y otras moléculas de señalización que están involucradas en la regulación de la expresión de genes de citoquina, incluyendo aquellos que codifican el factor de necrosis tumoral - alfa (TNF- α), la interleuquina-1 (IL-1), y ciertas quimioquinas.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está basada, en parte, en el descubrimiento por parte de los solicitantes que un número de moléculas pequeñas pueden alterar la señalización inmunoestimuladora mediada por los TLR. Por consiguiente, la presente solicitud está dirigida a compuestos y composiciones farmacéuticas, y métodos para usar en la prevención o tratamiento de enfermedades o condiciones asociadas con la actividad del receptor tipo Toll 7 (TLR7) en pacientes. En una realización, la invención comprende un compuesto de la fórmula I o II:



I



II

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

X^1 is -NH-, -O-, alquileo, alquileo sustituido, alquenileno, alquenileno sustituido, alquinileno, alquinileno sustituido, carbociclileno, carbociclileno sustituido, heterociclileno, o heterociclileno sustituido;

D is carbociclileno o heterociclileno;

cada L^1 es, de manera independiente, alquileo o alquileo sustituido;

cada R^1 es, de manera independiente, $-NR^4R^5$;

m is 1 o 2;

L^2 es un enlace covalente, -NH-, -O-, o -S-;

R^2 is H, halógeno, alquil, alquil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, arilalquil, arilalquil sustituido, heterociclilalquil, heterociclilalquil sustituido,

$-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)OR^7$, $-S(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2OR^7$, o $-S(O)_2NR^7R^8$;

L^3 es -NH-, -O-, -S-, $-N(R^9)C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, o un enlace covalente;

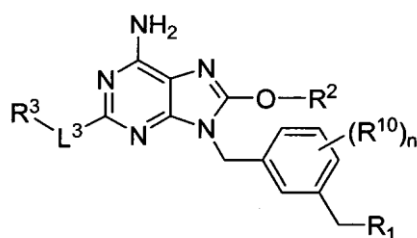
R^3 es alquil, alquil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, alquinil, alquinil sustituido, heteroalquil, heteroalquil sustituido, carbociclil, carbociclil

sustituido, carbocicliclilalquil, carbocicliclilalquil sustituido, heterocicliclil, heterocicliclil sustituido, heterocicliclilalquil, o heterocicliclilalquil sustituido;
 R^4 y R^5 son cada uno, de manera independiente, H, alquil, alquil sustituido, carbocicliclil, carbocicliclil sustituido, carbocicliclilalquil, carbocicliclilalquil sustituido, heterocicliclil, heterocicliclil sustituido, heterocicliclilalquil, heterocicliclilalquil sustituido, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)O^3$, o $-C(O)NR^7R^8$; o
 R^4 y R^5 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo sustituido o no sustituido;
 R^6 es alquil, alquil sustituido, alquénil, alquénil sustituido, alquínil, alquínil sustituido, heteroalquil, heteroalquil sustituido, carbocicliclil, carbocicliclil sustituido, carbocicliclilalquil, carbocicliclilalquil sustituido, heterocicliclil, heterocicliclil sustituido, heterocicliclilalquil, o heterocicliclilalquil sustituido;
 R^7 y R^8 son cada uno, de manera independiente, H, alquil, alquil sustituido, carbocicliclil, carbocicliclil sustituido, carbocicliclilalquil, carbocicliclilalquil sustituido, heterocicliclil, heterocicliclil sustituido, heterocicliclilalquil, o heterocicliclilalquil sustituido; o
 R^7 y R^8 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo sustituido o no sustituido;
 R^9 es H, alquil, alquil sustituido, carbocicliclil, carbocicliclil sustituido, carbocicliclilalquil, carbocicliclilalquil sustituido, heterocicliclil, heterocicliclil sustituido, heterocicliclilalquil, o heterocicliclilalquil sustituido;
 R^{10} es halógeno, ciano, azido, nitro, alquil, alquil sustituido, hidroxil, amino, heteroalquil, o heteroalquil sustituido; y
 n es un entero de 0 a 5; y

con la siguiente condición:

- Cuando X^1 es $-CH_2-$, D es 1,4-fenileno, R^3-L^3- es $CH_3CH_2CH_2CH_2O-$ o $CH_3-O-CH_2CH_2-O$, $n=0$, $m=1$, entonces NR^4R^5 no es: (1) una piperidina o piperazina 4 - sustituida o 4,4 - disustituida (2) $-NHCH_3$;
- Cuando X^1 es $-CH_2-$, D es 1,4-fenileno o 1,4-piperidinileno, R^3-L^3- es $CH_3CH_2CH_2CH_2O-$ o $CH_3-O-CH_2CH_2-O$, $n=0$, $m=1$, entonces ni R^4 ni R^5 son alquil sustituido, heterocicliclil sustituido, o bencil sustituido; y
- Cuando X^1 es $-CH_2-$, D es 2,5-piridileno, R^3-L^3- es $CH_3CH_2CH_2CH_2O-$ o $CH_3-O-CH_2CH_2-O$, $n=0$, $m=1$, entonces NR^4R^5 no es pirrolil, piperazil, o $N(CH_3)_2$.

En otra realización, la Fórmula I puede ser representada por la Fórmula Ia:



Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R^1 es $-NR^4R^5$;

R^2 es H, alquil, alquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, arilalquil, arilalquil sustituido, heterociclilalquil, heterociclilalquil sustituido, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, o $-S(O)_2NR^7R^8$;

L^3 es $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^9)C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, o un enlace covalente;

R^3 es alquil, alquil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, alquinil, alquinil sustituido, heteroalquil, heteroalquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido;

R^4 y R^5 son cada uno, de manera independiente, H, alquil, alquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, heterociclilalquil sustituido, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)OR^3$, o $-C(O)NR^7R^8$; o

R^4 y R^5 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo sustituido o no sustituido;

R^6 es alquil, alquil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, alquinil, alquinil sustituido, heteroalquil, heteroalquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido;

R^7 y R^8 son cada uno, de manera independiente, H, alquil, alquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido; o

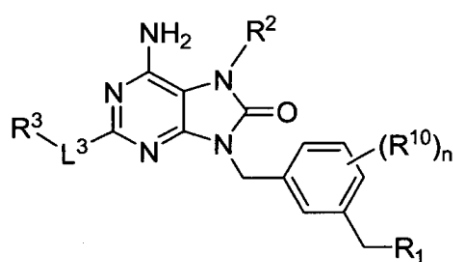
R^7 y R^8 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo sustituido o no sustituido;

R^9 es H, alquil, alquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido, un grupo protector, o una mitad profármaco;

R^{10} es halógeno, ciano, azido, nitro, alquil, alquil sustituido, hidroxil, amino, heteroalquil, o heteroalquil sustituido; y

n es un entero de 0 a 4.

En otra realización, la Fórmula II puede ser representada por la Fórmula IIa:



IIa

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R^1 es $-NR^4R^5$;

R^2 es H, alquil, alquil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, arilalquil, arilalquil sustituido, heterociclilalquil, heterociclilalquil sustituido, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, o $-S(O)_2NR^7R^8$;

L^3 es $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^9)C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, o un enlace covalente;

R^3 es alquil, alquil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, alquiniil, alquiniil sustituido, heteroalquil, heteroalquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido;

R^4 y R^5 son cada uno, de manera independiente, H, alquil, alquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, heterociclilalquil sustituido, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)OR^3$, o $-C(O)NR^7R^8$; o

R^4 y R^5 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo sustituido o no sustituido;

R^6 es alquil, alquil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, alquinil, alquinil sustituido, heteroalquil, heteroalquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido;

R^7 y R^8 son cada uno, de manera independiente, H, alquil, alquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido; o

R^7 y R^8 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo sustituido o no sustituido;

R^9 es H, alquil, alquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido, un grupo protector, o una mitad profármaco;

R^{10} es halógeno, ciano, azido, nitro, alquil, alquil sustituido, hidroxil, amino, heteroalquil, o heteroalquil sustituido; y

n es 0, 1, 2, o 3.

En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula I o II, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula I o II, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; al menos un agente activo adicional; y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la presente solicitud proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una infección viral que comprende administrar, a un paciente con necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la Fórmula I o II, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico en combinación que comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I o II, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; y

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste de interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa VHC NS3, inhibidores de la alfa glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósidos o de nucleótidos de la polimerasa VHC NS5B, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa VHC NS5B, inhibidores de VHC NS5A, agonistas del TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del VHC IRES, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o mezclas de los mismos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Ahora se hará referencia en detalle a ciertas reivindicaciones de la invención, ejemplos de las cuales son ilustrados en las estructuras y fórmulas que se acompañan. Aunque la invención será descrita conjuntamente con las reivindicaciones enumeradas, se entenderá que ellas no pretenden limitar la invención a esas reivindicaciones. Por el contrario, la invención tiene la intención de cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes, las cuales pueden ser incluidas dentro del alcance de la presente invención como se definió por las reivindicaciones.

Todos los documentos aquí referenciados son cada uno de ellos incorporados a modo de referencia en su totalidad para todos los propósitos.

Definiciones

A menos que se establezca de otra manera, los siguientes términos y frases, como se emplean aquí, pretenden tener los siguientes significados:

Cuando se empleen nombres comerciales aquí, los solicitantes tienen la intención de incluir, de manera independiente, el producto que tiene el nombre comercial y el(los) ingrediente(s) farmacéutico(s) activo(s) del producto con el nombre comercial.

Como se emplea aquí, "un compuesto de la invención" o "un compuesto de la fórmula I o II" significa un compuesto de la fórmula I o II, o una sal, solvato, éster o derivado fisiológicamente funcional del mismo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención también incluyen formas tautoméricas de los mismos, por ejemplo, "enoles" tautoméricos como se describen aquí. Asimismo, con respecto a intermediarios aislables tales como por ejemplo, compuestos de la fórmula (2), la frase "un compuesto de la fórmula (número)" significa un compuesto

de esa fórmula y sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

"Alquil" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alquil C₁-C₂₀), 1 a 10 átomos de carbono (es decir, alquil C₁-C₁₀), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquil C₁-C₆). Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, metil (Me, -CH₃), etil (Et, -CH₂CH₃), 1-propil (n-Pr, n-propil, -CH₂CH₂CH₃), 2-propil (i-Pr, i-propil, -CH(CH₃)₂), 1-butil (n-Bu, n-butil, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propil (i-Bu, i-butil, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butil (s-Bu, s-butil, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propil (t-Bu, t-butil, -C(CH₃)₃), 1-pentil (n-pentil, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentil (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentil (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butil (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butil (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butil (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butil (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexil (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexil (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexil (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentil (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentil (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentil (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentil (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentil (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butil (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butil (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), y octil (-CH₂)₇CH₃).

"Alcoxi" significa un grupo que tiene la fórmula -O-alquil, en el cual un grupo alquilo, como se definió anteriormente, está unido a la molécula original a través de un átomo de oxígeno. La porción alquilo de un grupo alcoxi puede tener 1 a 20 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₂₀), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₁₂), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alcoxi C₁-C₆). Ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi (-O-CH₃ o -OMe), etoxi (-OCH₂CH₃ o -OEt), t-butoxi (-O-C(CH₃)₃ o -OtBu) y similares.

"Haloalquil" es un grupo alquilo, como se definió anteriormente, en el cual uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo son reemplazados con un átomo de halógeno. La porción alquilo de un grupo haloalquil puede tener 1 a 20 átomos de carbono (es decir, haloalquil C₁-C₂₀), 1 a 12 átomos de carbono (es decir, haloalquil C₁-C₁₂), o 1 a 6 átomos de carbono (es decir, alquil C₁-C₆). Ejemplos de grupos haloalquil adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CF₃, -CHF₂, -CFH₂, -CH₂CF₃, y similares.

"Alquenil" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace sp^2 , carbono – carbono. Por ejemplo, un grupo alquenilo puede tener 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquenil C_2-C_{20}), 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquenil C_2-C_{12}), o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquenil C_2-C_6). Ejemplos de grupos alquenilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, etilen, vinil ($-CH=CH_2$), alil ($-CH_2CH=CH_2$), ciclopentenil ($-C_5H_7$), y 5-hexenil ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$).

"Alquinil" es un hidrocarburo que contiene átomos de carbono normales, secundarios, terciarios o cíclicos con al menos un sitio de insaturación, es decir un triple enlace sp , carbono - carbono. Por ejemplo, un grupo alquinil puede tener 2 a 20 átomos de carbono (es decir, alquinil C_2-C_{20}), 2 a 12 átomos de carbono (es decir, alquino C_2-C_{12}), o 2 a 6 átomos de carbono (es decir, alquinil C_2-C_6). Ejemplos de grupos alquinil adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilenico ($-C\equiv CH$), propargil ($-CH_2C\equiv CH$), y similares.

"Alquileo" hace referencia a un radical de hidrocarburo saturado, de cadena ramificada o recta o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados por la eliminación de dos átomos de hidrógeno provenientes del mismo o dos átomos diferentes de carbono de un alcano original. Por ejemplo, un grupo alquileo puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquileo típicos incluyen, pero no se limitan a, metileno ($-CH_2-$), 1,1-etil ($-CH(CH_3)-$), 1,2-etil ($-CH_2CH_2-$), 1,1-propil ($-CH(CH_2CH_3)-$), 1,2-propil ($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-propil ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-butil ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), y similares.

"Alquenileno" hace referencia a un radical de hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o recta o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno provenientes del mismo o dos átomos diferentes de carbono de un alqueno original. Por ejemplo, y el grupo alquenileno puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquenileno típicos incluyen, pero no se limitan a, 1,2-etileno ($-CH=CH-$).

"Alquinileno" hace referencia a un radical de hidrocarburo insaturado, de cadena ramificada o recta o cíclico que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno

provenientes del mismo o dos átomos diferentes de carbono de un alquino original. Por ejemplo, un grupo alquinileno puede tener 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Los radicales alquinileno típicos incluyen, pero no se limitan a, acetileno ($\text{-C}\equiv\text{C-}$), propargil ($\text{-CH}_2\text{C}\equiv\text{C-}$), y 4-pentinil ($\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH-}$).

"Aminoalquil" hace referencia a un radical alquil acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , es reemplazado con un radical amino.

"Amidoalquil" hace referencia a un radical alquil acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , es reemplazado con un grupo $\text{-NR}^a\text{COR}^b$ en donde R^a es hidrógeno o alquil y R^b es alquil, alquil sustituido, aril, o aril sustituido como se define aquí, por ejemplo, $\text{-(CH}_2)_2\text{-NHC(O)CH}_3$, $\text{-(CH}_2)_3\text{-NH-C(O)-CH}_3$, y similares.

"Aril" significa un radical hidrocarburo aromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno proveniente de un átomo de carbono sencillo de un sistema de anillo aromático original. Por ejemplo, un grupo aril puede tener 6 a 20 átomos de carbono, 6 a 14 átomos de carbono, o 6 a 12 átomos de carbono. Grupos aril típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (por ejemplo, fenil), benceno sustituido, naftaleno, antraceno, bifenil, y similares.

"Arileno" hace referencia a un aril como definió anteriormente que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno provenientes del mismo o dos átomos diferentes de carbono de un aril original. Los radicales arileno típicos incluyen, pero no se limitan a, fenileno.

"Arilalquil" hace referencia a un radical alquil acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , es reemplazado con un radical aril. Los grupos arilalquil típicos incluyen, pero no se limitan a, bencil, 2-feniletan-1-il, naftilmetil, 2-naftiletan-1-il, naftobencil, 2-naftofeniletan-1-il y similares. El grupo arilalquil puede comprender 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la mitad alquil es 1 a 6 átomos de carbono y la mitad aril es 6 a 14 átomos de carbono.

"Arilalquenil" hace referencia a un radical alquenil acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp^2 ,

es reemplazado con un radical aril. La porción aril del arilalquenil puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos aril revelados aquí, y la porción alquenil del arilalquenil puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquenil revelados aquí. El grupo arilalquenil puede comprender 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la mitad alquenil es 1 a 6 átomos de carbono y la mitad aril es 6 a 14 átomos de carbono.

"Arilalquinil" hace referencia a un radical alquinil acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , pero también un átomo de carbono sp , es reemplazado con un radical aril. La porción aril del arilalquinil puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos aril revelados aquí, y la porción alquinil del arilalquinil puede incluir, por ejemplo, cualquiera de los grupos alquinil revelados aquí. El grupo arilalquinil puede comprender 6 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la mitad alquinil es 1 a 6 átomos de carbono y la mitad aril es 6 a 14 átomos de carbono.

El término "substituido" con referencia a alquil, alquileo, aril, arilalquil, heterociclil, etc., por ejemplo, "alquil substituido", "alquileo substituido", "aril substituido", "arilalquil substituido", "heterociclil substituido", y "carbociclil substituido" significa alquil, alquileo, aril, arilalquil, heterociclil, carbociclil respectivamente, en el cual uno o más átomos de hidrógeno son cada uno, de manera independiente, reemplazados con un substituyente que no es hidrógeno. Los substituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a, $-X$, $-R$, $-O$, $=O$, $-OR$, $-SR$, $-S^-$, $-NR_2$, $-N^+R_3$, $=NR$, $-CX_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-N=C=O$, $-NCS$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-NHC(=O)R$, $-C(=O)NRR$, $-S(=O)_2O^-$, $-S(=O)_2OH$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NR$, $-S(=O)R$, $-OP(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(O^-)_2$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(O)(OR)(O^-)$, $-C(=O)R$, $-C(S)R$, $-C(O)OR$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR$, $-C(O)SR$, $-C(S)SR$, $-C(O)NRR$, $-C(S)NRR$, $-C(=NR)NRR$, en donde cada X es, de manera independiente, un halógeno: F, Cl, Br, o I; y cada R es, de manera independiente, H, alquil, aril, arilalquil, un heterociclo, o un grupo protector o mitad profármaco. Los grupos alquileo, alquenileno, y alquinileno también pueden ser substituidos de forma similar.

Aquellos versados en la materia reconocerán que cuando mitades tales como "alquil", "aril", "heterociclil", etc. son substituidas con uno o más substituyentes, ellas podrían, de manera alternativa, ser referidas como mitades "alquileo", "arilen", "heteroarilen", etc. (es decir, indicando que al menos uno de los átomos de hidrógeno de las mitades "alquil", "aril",

"heterociclil" originales ha sido reemplazado con el(los) sustituyente(s) indicado(s)). Cuando mitades tales como "alquil", "aril", "heterociclil", etc. son referidas aquí como "sustituido" o son mostradas en forma de diagrama como sustituidas (u opcionalmente substituidas, por ejemplo, cuando el número de sustituyentes oscila de cero a un entero positivo), entonces los términos "alquil", "aril", "heterociclil", etc. se entienden como intercambiables con "alquilen", "arilen", "heterociclilen", etc.

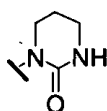
El término "profármaco", como se emplea aquí, hace referencia a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera la sustancia del medicamento, es decir, el ingrediente activo, como un resultado de reacción(es) química(s) espontánea(s), reacción(es) química(s) catalizada(s) por enzimas, fotólisis, y/o reacción(es) química(s) metabólica(s). Un profármaco es, por consiguiente, una forma latente o análogo covalentemente modificado de un compuesto terapéuticamente activo.

Una persona versada en la materia reconocerá que sustituyentes y otras mitades de los compuestos de la fórmula I o II deberían ser seleccionados a fin de proporcionar un compuesto que sea suficientemente estable para proporcionar un compuesto farmacéuticamente útil que puede ser formulado en una composición farmacéutica aceptablemente estable. Los compuestos de la fórmula I o II que tienen tal estabilidad están contemplados como que caen dentro del alcance de la presente invención.

"Heteroalquil" hace referencia a un grupo alquilo en donde uno o más átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo, tal como, O, N, o S. Por ejemplo, si el átomo de carbono del grupo alquilo que está unido a la molécula original es reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) los grupos heteroalquil resultantes son, respectivamente, un grupo alcoxi (por ejemplo, $-\text{OCH}_3$, etc.), una amina (por ejemplo, $-\text{NHCH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, etc.), o un grupo tioalquilo (por ejemplo, $-\text{SCH}_3$). Si un átomo de carbono no terminal del grupo alquilo que no está unido a la molécula original es reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S) y los grupos heteroalquilo resultantes son, respectivamente, un alquil éter (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, etc.), una alquil amina (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ etc.), o un tioalquil éter (por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3$). Si un átomo de carbono terminal del grupo alquil es reemplazado con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, o S), los grupos heteroalquil resultantes son, respectivamente, un grupo hidroxialquil (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$), un

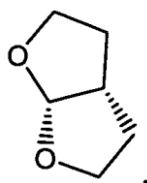
grupo aminoalquil (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$), o un grupo alquil tiol (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-SH}$). Un grupo heteroalquil puede tener, por ejemplo, 1 a 20 átomos de carbono, 1 a 10 átomos de carbono, o 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo heteroalquil $\text{C}_1\text{-C}_6$ significa un grupo heteroalquil que tiene 1 a 6 átomos de carbono.

"Heterociclo" o "heterocicilil" como se emplea aquí incluye a manera de ejemplo y sin limitación aquellos heterociclos descritos en Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularmente los capítulos 1, 3, 4, 6, 7, y 9; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta el presente), en particular los Volúmenes 13, 14, 16, 19, y 28; y *J. Am. Chem. Soc.* (1960) 82:5566. En una realización específica de la invención, "heterociclo" incluye un "carbociclo" como se define aquí, en donde uno o más (por ejemplo 1, 2, 3, o 4) átomos de carbono han sido reemplazados con un heteroátomo (por ejemplo O, N, o S). Los términos "heterociclo" o "heterocicilil" incluyen anillos saturados, anillos parcialmente insaturados, y anillos aromáticos (es decir, anillos heteroaromáticos). Heterocicilos sustituidos incluyen, por ejemplo, anillos heterocíclicos sustituidos con cualquiera de los sustituyentes revelados aquí incluyendo grupos carbonil. Un ejemplo no limitante de un heterocicilil sustituido con carbonil es:



Ejemplos de heterociclos incluyen, a manera de ejemplo y sin limitación piridil, dihidropiridil, tetrahidropiridil (piperidil), tiazolil, tetrahidrotiofenil, tetrahidrotiofenil oxidado con azufre, pirimidinil, furanil, tienil, pirrolil, pirazolil, imidazolil, tetrazolil, benzofuranil, tianaftalenil, indolil, indolenil, quinolinil, isoquinolinil, bencimidazolil, piperidinil, 4-piperidonil, pirrolidinil, azetidil, 2-pirrolidonil, pirrolinil, tetrahidrofuranil, tetrahidroquinolinil, tetrahidroisoquinolinil, decahidroquinolinil, octahidroisoquinolinil, azocinil, triazinil, 6H-1,2,5-tiadiazinil, 2H,6H-1,5,2-ditiazinil, tienil, tiantrenil, piranil, isobenzofuranil, cromenil, xantenil, fenoxatinil, 2H-pirrolil, isotiazolil, isoxazolil, pirazinil, piridazinil, indolizinil, isoindolil, 3H-indolil, 1H-indazoli, purinil, 4H-quinolizinil, ftalazinil, naftiridinil, quinoxalinil, quinazolinil, cinolinil, pteridinil, 4aH-carbazolil, carbazolil, β -carbolinil, fenantridinil, acridinil, pirimidinil, fenantrolinil, fenazinil, fenotiazinil,

furazanil, fenoxazinil, isocromanil, cromanil, imidazolidinil, imidazolinil, pirazolidinil, pirazolinil, piperazinil, indolinil, isoindolinil, quinuclidinil, morfolinil, oxazolidinil, benzotriazolil, bencisoxazolil, oxindolil, benzoxazolinil, isatinoil, y bis-tetrahidrofuranil:



A manera de ejemplo y sin limitación, los heterociclos unidos por carbonos están unidos en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5, o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5, o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3, o 4 de un azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina. Aún más típicamente, los heterociclos unidos por carbono incluyen 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 5-piridil, 6-piridil, 3-piridazinil, 4-piridazinil, 5-piridazinil, 6-piridazinil, 2-pirimidinil, 4-pirimidinil, 5-pirimidinil, 6-pirimidinil, 2-pirazinil, 3-pirazinil, 5-pirazinil, 6-pirazinil, 2-tiazolil, 4-tiazolil, o 5-tiazolil.

A manera de ejemplo y sin limitación, los heterociclos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de un aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol, la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de una carbazol, o β -carbolina. Aún más típicamente, los heterociclos unidos por nitrógeno incluyen 1-aziridil, 1-azeteditil, 1-pirrolil, 1-imidazolil, 1-pirazolil, y 1-piperidinil.

"Heterociclileno" hace referencia a a heterociclil, como se define aquí, derivado de reemplazar un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono o heteroátomo de un heterociclil, con una valencia abierta. Asimismo, "heteroarilen" hace referencia a un heterociclilen aromático.

"Heterociclilalquil" hace referencia a un radical alquil acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , es reemplazado con un radical heterociclil (es decir, una mitad heterociclil-alquilen-). Los grupos

heterociclil alquil típicos incluyen, pero no se limitan a heterociclil-CH₂-, 2-(heterociclil)etan-1-il, y similares, en donde la porción "heterociclil" incluye cualquiera de los grupos heterociclil descritos anteriormente, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry. Una persona versada en la materia también entenderá que el grupo heterociclil puede estar unido a la porción alquil del heterociclil alquil por medio de un enlace carbono - carbono o un enlace carbono - heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclil alquil comprende 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquil del grupo arilalquil comprende 1 a 6 átomos de carbono y la mitad heterociclil comprende 1 a 14 átomos de carbono. Ejemplos de heterociclilalquilos incluyen a manera de ejemplo y sin limitación heterociclos de 5 miembros que contienen azufre, oxígeno, y/o nitrógeno que contiene heterociclos tales como tiazolilmetil, 2-tiazoliletan-1-il, imidazolilmetil, oxazolilmetil, tiadiazolilmetil, etc., heterociclos de 6 miembros que contienen azufre, oxígeno y/o nitrógeno tales como piperidinilmetil, piperazinilmetil, morfolinilmetil, piridinilmetil, piridizilmetil, pirimidilmetil, pirazinilmetil, etc.

"Heterociclilalquenil" hace referencia a un radical alquenil acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp³, pero también un átomo de carbono sp², es reemplazado con un radical heterociclil (es decir, una mitad heterociclil-alquenilen-). La porción heterociclil del grupo heterociclil alquenil incluye cualquiera de los grupos heterociclil descritos aquí, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquenil del grupo heterociclil alquenil incluye cualquiera de los grupos alquenil revelados aquí. Una persona versada en la materia también entenderá que el grupo heterociclil puede estar unido a la porción alquenil del heterociclil alquenil por medio de un enlace carbono - carbono o un enlace carbono - heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclil alquenil comprende 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquenil del grupo heterociclil alquenil comprende 1 a 6 átomos de carbono y la mitad heterociclil comprende 1 a 14 átomos de carbono.

"Heterociclilalquiniil" hace referencia a un radical alquiniil acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp³, pero también un átomo de

carbono sp, es reemplazado con un radical heterociclil (es decir, una mitad heterociclil-alquinil-). La porción heterociclil del grupo heterociclil alquinil incluye cualquiera de los grupos heterociclil descritos aquí, incluyendo aquellos descritos en Principles of Modern Heterocyclic Chemistry, y la porción alquinil del grupo heterociclil alquinil incluye cualquiera de los grupos alquinil revelados aquí. Una persona versada en la materia también entenderá que el grupo heterociclil puede estar unido a la porción alquinil del heterociclil alquinil por medio de un enlace carbono - carbono o un enlace carbono - heteroátomo, con la condición de que el grupo resultante sea químicamente estable. El grupo heterociclil alquinil comprende 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, la porción alquinil del grupo heterociclil alquinil comprende 1 a 6 átomos de carbono y la mitad heterociclil comprende 1 a 14 átomos de carbono.

"Heteroaril" hace referencia a un heterociclil aromático monovalente que tiene al menos un heteroátomo en el anillo. Ejemplos no limitantes de heteroátomos adecuados que pueden ser incluidos en el anillo aromático incluyen oxígeno, azufre, y nitrógeno. Ejemplos no limitantes de anillos heteroaril incluyen todos aquellos listados en la definición de "heterociclil", incluyendo piridinil, pirrolil, oxazolil, indolil, isoindolil, purinil, furanil, tienil, benzofuranil, benzotiofenil, carbazolil, imidazolil, tiazolil, isoxazolil, pirazolil, isotiazolil, quinolil, isoquinolil, piridazil, pirimidil, pirazil, etc.

"Carbociclo" o "carbociclil" hace referencia a un anillo saturado, parcialmente insaturado o aromático que tiene 3 a 7 átomos de carbono como un monociclo, 7 a 12 átomos de carbono como un biciclo, y hasta alrededor de 20 átomos de carbono como un policiclo. Los carbociclos monocíclicos tienen 3 a 6 átomos en el anillo, aún más típicamente 5 o 6 átomos en el anillo. Los carbociclos bicíclicos tienen 7 a 12 átomos en el anillo, por ejemplo, arreglados como un sistema biciclo (4,5), (5,5), (5,6) o (6,6), o 9 o 10 átomos en el anillo arreglados como un sistema biciclo (5,6) o (6,6). Ejemplos de carbociclos monocíclicos incluyen ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, 1-ciclopent-1-enil, 1-ciclopent-2-enil, 1-ciclopent-3-enil, ciclohexil, 1-ciclohex-1-enil, 1-ciclohex-2-enil, 1-ciclohex-3-enil, fenil, etc.

"Carbociclilen" hace referencia a un carbociclil o carbociclo, como se definió anteriormente, que tiene dos centros radicales monovalentes derivados de la eliminación de dos átomos de hidrógeno proveniente del mismo o dos átomos diferentes de carbono de un carbociclil original. Los radicales carbociclilen típicos incluyen, pero no se limitan a, fenileno.

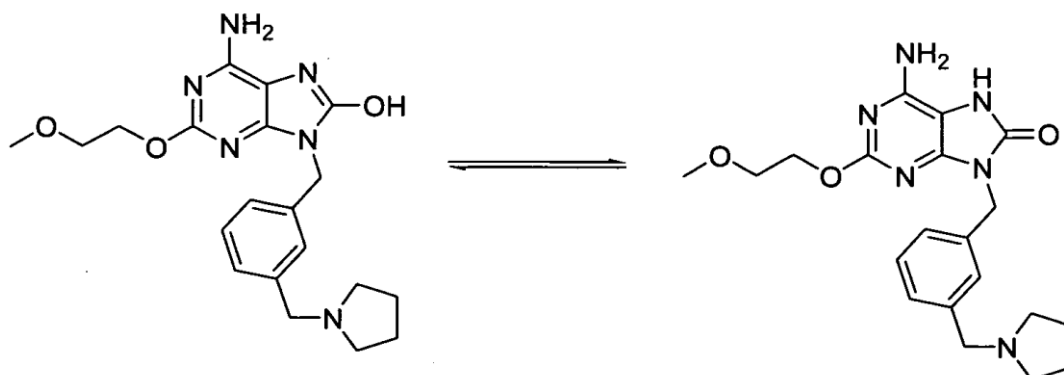
"Arlheteroalquil" hace referencia a un heteroalquil como se define aquí, en el cual un átomo de hidrógeno (el cual puede estar unido ya sea a un átomo de carbono o un heteroátomo) ha sido reemplazado con un grupo aril como se define aquí. Los grupos aril pueden estar unidos a un átomo de carbono del grupo heteroalquil, o a un heteroátomo del grupo heteroalquil, con la condición de que el grupo arilheteroalquil resultante proporcione una mitad químicamente estable. Por ejemplo, un grupo arilheteroalquil puede tener la fórmula general -alquilen-O-aril, -alquilen-O-alquilen-aril, -alquilen-NH-aril, -alquilen-NH-alquilen-aril, -alquilen-S-aril, -alquilen-S-alquilen-aril, etc. Además, cualquiera de las mitades alquilen mitades en la anterior fórmula general pueden ser substituidas además con cualquiera de los substituyentes definidos o ejemplificados aquí.

"Heteroarilalquil" hace referencia a un grupo alquil, como se define aquí, en el cual un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado con un grupo heteroaril como se define aquí. Ejemplos no limitantes de heteroaril alquil incluyen -CH₂-piridinil, -CH₂-pirrolil, -CH₂-oxazolil, -CH₂-indolil, -CH₂-isoindolil, -CH₂-purinil, -CH₂-furanil, -CH₂-tienil, -CH₂-benzofuranil, -CH₂-benzotiofenil, -CH₂-carbazolil, -CH₂-imidazolil, -CH₂-tiazolil, -CH₂-isoxazolil, -CH₂-pirazolil, -CH₂-isotiazolil, -CH₂-quinolil, -CH₂-isoquinolil, -CH₂-piridazil, -CH₂-pirimidil, -CH₂-pirazil, -CH(CH₃)-piridinil, -CH(CH₃)-pirrolil, -CH(CH₃)-oxazolil, -CH(CH₃)-indolil, -CH(CH₃)-isoindolil, -CH(CH₃)-purinil, -CH(CH₃)-furanil, -CH(CH₃)-tienil, -CH(CH₃)-benzofuranil, -CH(CH₃)-benzotiofenil, -CH(CH₃)-carbazolil, -CH(CH₃)-imidazolil, -CH(CH₃)-tiazolil, -CH(CH₃)-isoxazolil, -CH(CH₃)-pirazolil, -CH(CH₃)-isotiazolil, -CH(CH₃)-quinolil, -CH(CH₃)-isoquinolil, -CH(CH₃)-piridazil, -CH(CH₃)-pirimidil, -CH(CH₃)-pirazil, etc.

El término "opcionalmente substituido" con referencia a una mitad particular del compuesto de la Fórmula I (por ejemplo, un grupo aril opcionalmente substituido) hace referencia a una mitad que tiene 0, 1, 2, o más substituyentes.

"Éster de los mismos" significa cualquier éster de un compuesto en el cual cualquiera de las funciones --COOH de la molécula es reemplazada por una función -C(O)OR, o en el cual cualquiera de las funciones -OH de la molécula es reemplazada con una función -OC(O)R, en la cual la mitad R mitad del éster es cualquier grupo que contiene carbono el cual forma una mitad éster estable, incluyendo pero sin limitarse a alquil, alquenil, alquinil, cicloalquil, cicloalquilalquil, aril, arilalquil, heterociclil, heterociclilalquil y

derivados substituidos de los mismos. Los ésteres también pueden incluir ésteres - como se describieron anteriormente - de "enoles tautoméricos ", por ejemplo como se muestra abajo:



El término "éster de los mismos" incluye pero no se limita a ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término "quiral" hace referencia a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse sobre su pareja de imagen en el espejo, mientras que el término, mientras que el término "aquiral" hace referencia a moléculas que se superponen sobre su pareja de imagen en el espejo.

El término "estereoisómeros" hace referencia a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero que difieren con respecto al arreglo de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereoisómero" hace referencia a a estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes espejo una de la otra. Los diastereoisómeros tienen propiedades físicas diferentes, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

"Los enantiómeros" hacen referencia a dos estereoisómeros de un compuesto que no son imágenes espejo que se puedan superponer una con respecto a la otra.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas empleadas aquí de manera general siguen a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, ellos tienen la habilidad de rotar el plano de la luz polarizada en un plano. Al describir un compuesto ópticamente activo,

los prefijos D y L o R y S son empleados para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) son empleados para designar la señal de rotación de la luz polarizada en un plano por el compuesto, con (-) o l significando que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto que ellos son imágenes espejo uno del otro. Un estereoisómero específico también puede ser referido como un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros es a menudo llamada una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros es referida como una mezcla racémica o un racemato, el cual puede ocurrir en donde no haya habido estereoselección o estereospecificidad en un proceso o reacción química. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" hacen referencia a una mezcla equimolar de las dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.

Grupos Protectores

En el contexto de la presente invención, los grupos protectores incluyen mitades profármaco y grupos protectores químicos.

Los grupos protectores están disponibles, comúnmente conocidos y empleados, y son empleados de manera opcional para prevenir las reacciones colaterales con el grupo protegido durante los procedimientos de síntesis, esto es, rutas o métodos para preparar los compuestos de la invención. Para la mayor parte de la decisión sobre que grupos proteger, cuando se procede de esta forma, y la naturaleza del grupo protector químico "GP" será dependiente de la química de la reacción contra la que será protegido (por ejemplo, ácida, básica, oxidante, reductora u otras condiciones) y la dirección pretendida de la síntesis. Los grupos GP no necesitan ser, y generalmente no serán, los mismos si el compuesto es substituido con múltiples GP. En general, los GP serán empleados para proteger grupos funcionales tales como los grupos carboxil, hidroxil, tio, o amino y, por consiguiente, prevenir reacciones colaterales o facilitar de otra forma la eficiencia de la síntesis. El orden de desprotección para producir grupos libres, desprotegidos, es dependiente de la dirección pretendida de la síntesis y de las condiciones de reacción a ser encontradas, y puede ocurrir en cualquier orden como lo determine el artesano.

Diversos grupos funcionales de los compuestos de la invención pueden estar protegidos. Por ejemplo, los grupos protectores para grupos -OH (ya sea hidroxil, ácido carboxílico, ácido fosfónico, u otras funciones)

incluyen "grupos que forman éter o éster". Los grupos que forman éter o éster son capaces de funcionar como grupos protectores químicos en los esquemas de síntesis expuestos aquí. Sin embargo, algunos grupos protectores de hidroxil y tio no son grupos que forman éter- ni éster-, como será entendido por aquellos versados en la materia, y están incluidos con las amidas, discutidas abajo.

Un número muy grande de grupos protectores de hidroxil y grupos que forman amida y reacciones químicas correspondientes de escisión son descritos en Protective Groups in Organic Synthesis, Teodora W. Greene y Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN 0-471-16019-9) ("Greene"). Ver también Kodenski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Tieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), el cual es incorporado a manera de referencia en su totalidad aquí. En particular, el Capítulo 1, Grupos Protectores: Una Visión General, páginas 1 - 20, Capítulo 2, Grupos Protectores de Hidroxil, páginas 21 - 94, Capítulo 3, Grupos Protectores de Diol, páginas 95 - 117, Capítulo 4, Grupos Protectores de Carboxil, páginas 118 - 154, Capítulo 5, Grupos Protectores de Carbonil, páginas 155 - 184. Para grupos protectores para ácido carboxílico, ácido fosfónico, fosfonato, ácido sulfónico y otros grupos protectores para ácidos ver Greene como se expone abajo. Tales grupos incluyen a manera de ejemplo y sin limitación, ésteres, amidas, hidrazidas, y similares.

Grupos protectores que forman Éter y Éster

Los grupos que forma éster incluyen: (1) grupos que forman éster fosfonato, tales como ésteres fosfonamidato, ésteres fosforotioato, ésteres fosfonato, y fosfon-bis-amidatos; (2) grupos que forman carboxil éster, y (3) grupos que forman éster con azufre, tales como sulfonato, sulfato, y sulfinato.

Metabolitos de los Compuestos de la Invención

También caen dentro del alcance de esta invención los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos aquí. Tales productos pueden resultar por ejemplo provenientes de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación, y similares del compuesto administrado, ante todo debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero por un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Tales productos típicamente son identificados al preparar un compuesto

radioetiquetado (por ejemplo, C^{14} o H^3) de la invención, administrarlo parenteralmente en una dosis detectable (por ejemplo, mayor de alrededor de 0.5 mg/kg) a un animal tales como rata, ratón, conejillo de indias, mono, o aal hombre, dando el tiempo suficiente para que el metabolismo ocurra (típicamente alrededor de 30 segundos a 30 horas) y aislando sus productos de conversión provenientes de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos son fácilmente aislados desde que ellos estén etiquetados (otros son aislados por el uso de anticuerpos capaces de unir epítopes que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito son determinadas de forma convencional, por ejemplo, por medio de análisis de EM o RMN. En general, el análisis de metabolitos es realizado en la misma forma de los estudios convencionales del metabolismo de los fármacos bien conocidos para aquellos versados en la materia. Los productos de conversión, mientras que ellos no sean encontrados de otra forma in vivo, son útiles en ensayos de diagnóstico para dosificación terapéutica de los compuestos de la invención aún si ellos no poseen su propia actividad antiinfecciosa.

Compuestos de la Fórmula I o II

En una realización, la presente solicitud proporciona compuestos de acuerdo con la Fórmula I o II, como se describen aquí.

En cada una de las realizaciones aquí, las siguientes condiciones aplican cuando sean aplicables:

- (a) Cuando X^1 es $-CH_2-$, D es 1,4-fenileno, R^3-L^3 es $CH_3CH_2CH_2CH_2O-$ o $CH_3-O-CH_2CH_2-O$, $n=0$, $m=1$, entonces NR^4R^5 no es: (1) una piperidina o piperazina 4-substituida o 4,4-disubstituida (2) $-NHCH_3$;
- (b) Cuando X^1 es $-CH_2-$, D es 1,4-fenileno o 1,4-piperidinileno, R^3-L^3 es $CH_3CH_2CH_2CH_2O-$ o $CH_3-O-CH_2CH_2-O$, $n=0$, $m=1$, entonces ni R^4 ni R^5 son alquil substituido, heterociclíl substituido, o bencil substituido; y
- (c) Cuando X^1 es $-CH_2-$, D es 2,5-piridileno, R^3-L^3- es $CH_3CH_2CH_2CH_2O-$ o $CH_3-O-CH_2CH_2-O$, $n=0$, $m=1$, entonces NR^4R^5 no es pirrolil, piperazil, o $N(CH_3)_2$.

Los compuestos de la presente invención no incluyen cualquiera de los compuestos revelados en WO 07/034817, WO 07/034917, Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos 2006/0052403, JP 2005/089334, o US 6,329,381, cada una de las cuales es incorporada a manera de referencia en su totalidad.

Las definiciones y substituyentes para diversos géneros y subgéneros de los compuestos actuales son descritos e ilustrados aquí. Debe ser entendido por una persona versada en la materia que cualquier combinación de las definiciones y substituyentes descritos anteriormente no debe resultar en una especie o compuesto inoperable. “Especies o compuestos inoperables” significa estructuras de compuestos que violan principios científicos relevantes (tales como, por ejemplo, un átomo de carbono que conecta a más de cuatro enlaces covalentes) o compuestos demasiado inestables para permitir el aislamiento y la formulación en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, es entendible para una persona versada en la materia que la definición de L^2 como un enlace covalente solo aplica a la Fórmula I, y no a la Fórmula II.

Asimismo, el artesano versado entenderá que cuando L^2 es -NH-, -O-, o -S-, en la Fórmula II, L^2 define un grupo =NH (imina), =O (carbonil), o =S (tiocarbonil).

En una realización de Fórmula I o II, X^1 es alquileo o alquileo substituido; en donde el alquileo substituido comprende un alquileo substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, hidroxil, amino, heteroalquil, heteroalquil substituido, ciano, azido, nitro, alquil, alquil substituido, y combinaciones de los mismos.

En otra realización de la Fórmula I o II, m es 1.

En otra realización de la Fórmula I o II, L^1 es -CH₂- o -CH₂CH₂-.

En otra realización de la Fórmula I o II, R^1 es, de manera independiente, -NR⁴R⁵; y R⁴ y R⁵, tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo substituido o no substituido.

En otra realización de la Fórmula I o II, R^1 es, de manera independiente, -NR⁴R⁵; y R⁴ y R⁵, tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo substituido o no substituido; en donde el heterociclo es un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros, completamente saturado o parcialmente insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, y S; o un anillo bicíclico fusionado de 8 a 12 miembros, completamente saturado o parcialmente insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, y S.

En otra realización de la Fórmula I o II, R^1 es, de manera independiente, -NR⁴R⁵; y R⁴ y R⁵, tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heteroaril substituido o no substituido.

En otra realización de la Fórmula I o II, R^1 es, de manera independiente, $-NR^4R^5$; y R^4 es H, alquil, alquil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido; y R^5 es aril, aril sustituido, heteroaril, heteroaril sustituido, heterociclilalquil, heterociclilalquil sustituido, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, o $-C(O)NR^7R^8$.

En otra realización de la Fórmula I o II, R^1 es, de manera independiente, $-NR^4R^5$; R^4 es H o carbociclilalquil; y R^5 es alquil, alquil sustituido, carbociclilalquil, o carbociclilalquil sustituido.

En otra realización de la Fórmula I o II, D es arilen o heteroarilen.

En otra realización de la Fórmula I o II, L^2 es $-O-$.

En una realización de la Fórmula I, $-L^2-R^2$ es $-OH$.

En otra realización de la Fórmula I o II, L^2 es $-O-$; y R^2 es $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)OR^7$, $-S(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, o $-S(O)_2NR^7R^8$.

En otra realización de la Fórmula I o II, R^2 es $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)NHCH_2CH_3$, $-C(O)NHCH(CH_3)_2$.

En otra realización de la Fórmula I o II, L^2 es $-O-$; y R^2 es alquil, alquil sustituido, ciclilalquil, ciclilalquil sustituido, aril, aril sustituido, arilalquil, arilalquil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido.

En otra realización de la Fórmula I o II, R^2 es metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, ciclopropil, metilciclopropil, ciclopropilmetilen, bencil, o metoxibencil.

En otra realización de la Fórmula I o II, L^3 es $-O-$.

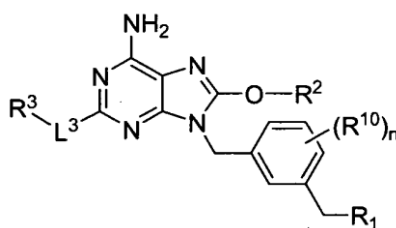
En otra realización de la Fórmula I o II, R^3 es alquil, alquil sustituido, heteroalquil, o heteroalquil sustituido.

En otra realización de la Fórmula I o II, $-L^3-R^3$ es $-O$ -alquil o $-O$ -alquilen- O -alquil.

En otra realización de la Fórmula I o II, $-L^3-R^3$ es $-OCH_2CH_2OCH_3$ o $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$.

En otra realización de la Fórmula I, R^4 y R^5 no son cada uno, de manera simultánea, H o alquil.

En otra realización de la presente invención, la Fórmula I es representada por la Fórmula Ia:



Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 es $-NR^4R^5$;

R^2 es H, alquil, alquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, arilalquil, arilalquil sustituido, heterociclilalquil, heterociclilalquil sustituido, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, o $-S(O)_2NR^7R^8$;

L^3 es $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^9)C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, o un enlace covalente;

R^3 es alquil, alquil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, alquini, alquini sustituido, heteroalquil, heteroalquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido;

R^4 y R^5 son cada uno, de manera independiente, H, alquil, alquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, heterociclilalquil sustituido, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)OR^3$, o $-C(O)NR^7R^8$; o

R^4 y R^5 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo sustituido o no sustituido;

R^6 es alquil, alquil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, alquini, alquini sustituido, heteroalquil, heteroalquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido;

R^7 y R^8 son cada uno, de manera independiente, H, alquil, alquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido; o

R^7 y R^8 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo sustituido o no sustituido;

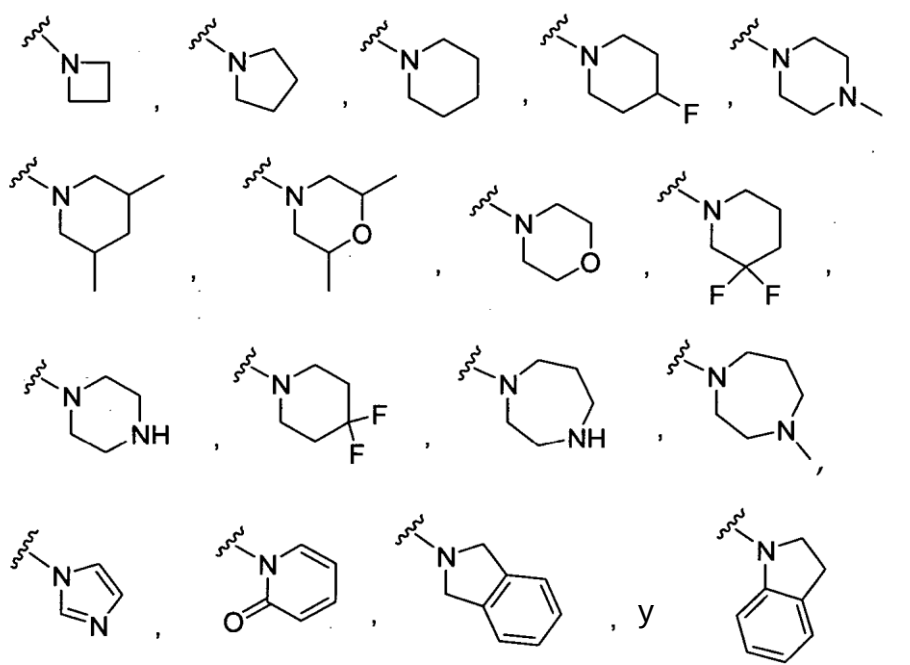
R^9 es H, alquil, alquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil

substituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil substituido, un grupo protector, o una mitad profármaco;
 R^{10} es halógeno, ciano, azido, nitro, alquil, alquil substituido, hidroxil, amino, heteroalquil, o heteroalquil substituido; y
 n es un entero de 0 a 4.

En una realización de la Fórmula Ia, R^1 es NR^4R^5 ; y R^4 y R^5 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo substituido o no substituido.

En otra realización de la Fórmula Ia, R^1 es NR^4R^5 ; y R^4 y R^5 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo substituido o no substituido; en donde el heterociclo es un anillo monocíclico de 4 a 8 miembros, completamente saturado, parcialmente insaturado, o heteroaril, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, y S; o un anillo bicíclico fusionado de 8 a 12 miembros, completamente saturado o parcialmente insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, y S.

En otra realización de la Fórmula Ia, el heterociclo es seleccionado del grupo que consiste de:



En otra realización de la Fórmula Ia, R^1 es NR^4R^5 ; R^4 es H, alquil, alquil substituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil substituido; y R^5 es carbociclil, carbociclil substituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil substituido, aril, aril substituido, heteroaril, heteroaril substituido,

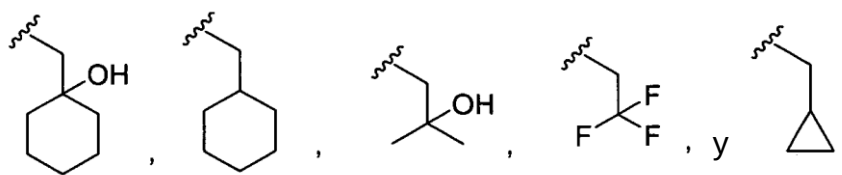
heterociclilalquil, heterociclilalquil sustituido, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$.

En otra realización de la Fórmula Ia, R^4 es H, metil, etil, n-propil, iso-propil, n-butil, ciclopropil, o ciclopropilmetilenil, R^5 es fenil, piridinil, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, o $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

En otra realización de la Fórmula Ia, R^1 es NR^4R^5 ; R^4 es H; y R^5 es alquil, alquil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido.

En otra realización de la Fórmula Ia, R^1 es, de manera independiente, $-\text{NR}^4\text{R}^5$; R^4 es H; y R^5 es alquil, alquil sustituido, carbociclilalquil, o carbociclilalquil sustituido.

En otra realización de la Fórmula Ia, R^1 es, de manera independiente, $-\text{NR}^4\text{R}^5$; R^4 es H; y R^5 es seleccionado del grupo que consiste de



En otra realización de la Fórmula Ia, R^2 es H.

En otra realización de la Fórmula Ia, R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^7$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^7\text{R}^8$.

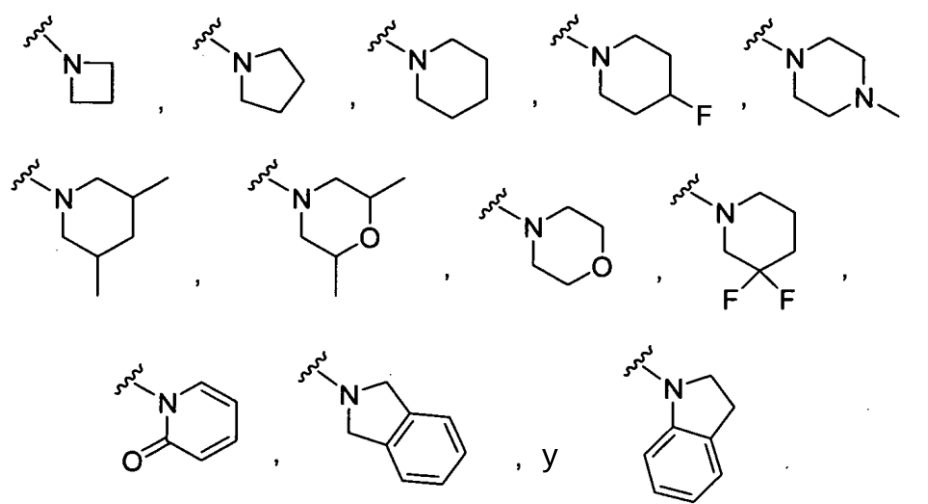
En otra realización de la Fórmula Ia, R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$.

En otra realización de la Fórmula Ia, R^2 es alquil, alquil sustituido, ciclilalquil, ciclilalquil sustituido, aril, aril sustituido, arilalquil, arilalquil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido.

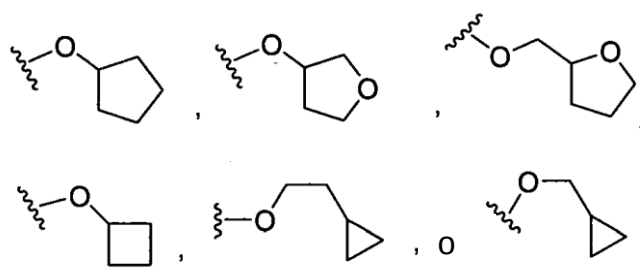
En otra realización de la Fórmula Ia, R^2 es metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, ciclopropil, metilciclopropil, ciclopropilmetilen, bencil, o metoxibencil.

En otra realización de la Fórmula Ia, L^3 es $-\text{O}-$.

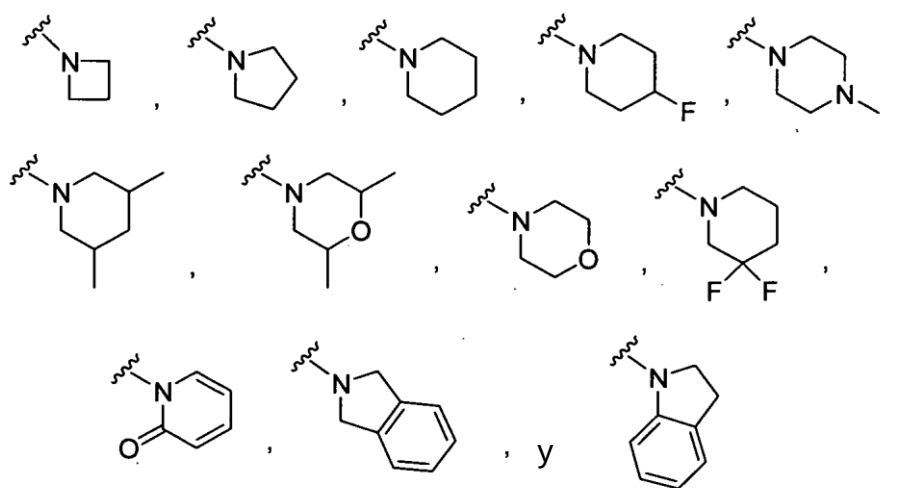
En otra realización de la Fórmula Ia, $-\text{L}^3-\text{R}^3$ es $-\text{O}-$ alquil, $-\text{O}-$ (alquil sustituido), $-\text{O}-$ carbociclil, $-\text{O}-$ heterociclil, $-\text{O}-$ carbociclilalquil, $-\text{O}-$ heterociclilalquil, o $-\text{O}-$ alquilen- $-\text{O}-$ alquil. En esta realización, se prefiere que R^2 sea H. Es además preferido que R^1 sea NR^4R^5 y R^4 y R^5 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, formen un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de:



En otra realización de la Fórmula Ia, $-L^3-R^3$ es $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CF_2CF_3$, $-OCH_2CH(CH_3)_2$, $-OCH_2CF_3$,



En esta realización, se prefiere que R^2 sea H. Es además preferido que R^1 sea NR^4R^5 y R^4 y R^5 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, formen un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de:



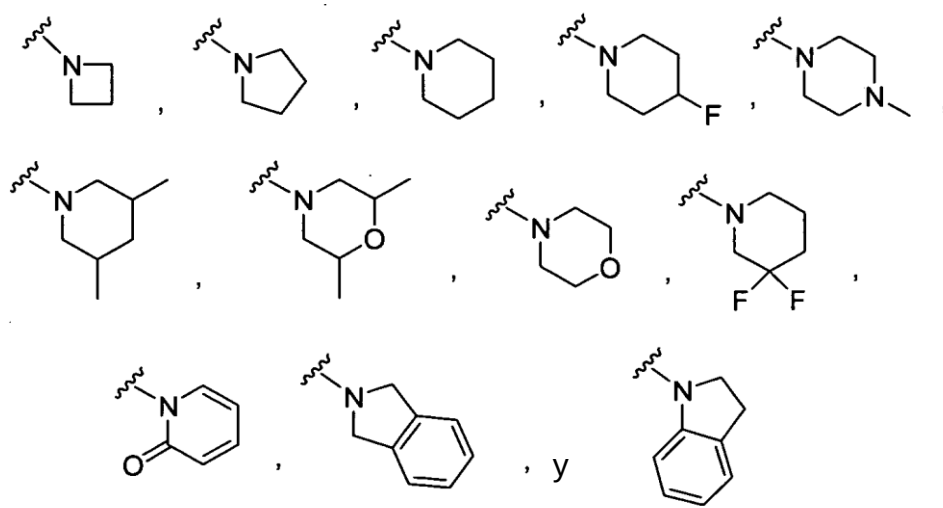
En otra realización de la Fórmula Ia, R^1 es $-NR^4R^5$; R^2 es H, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, o $-S(O)_2NR^7R^8$; L^3 es $-O-$; R^3 es alquil, alquil substituido, heteroalquil, heteroalquil substituido, carbociclil, heterociclil, carbociclilalquil, heterociclilalquil; y R^4 y R^5 son cada uno, de manera independiente, H, alquil, alquil substituido, carbociclil, carbociclil

substituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil substituido, heterociclil, heterociclil substituido, heterociclilalquil, heterociclilalquil substituido, -C(O)H, -C(O)R³, -S(O)R³, -S(O)₂R³, -C(O)OR³, o - C(O)NR⁷R⁸; o R⁴ y R⁵, tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo substituido o no substituido.

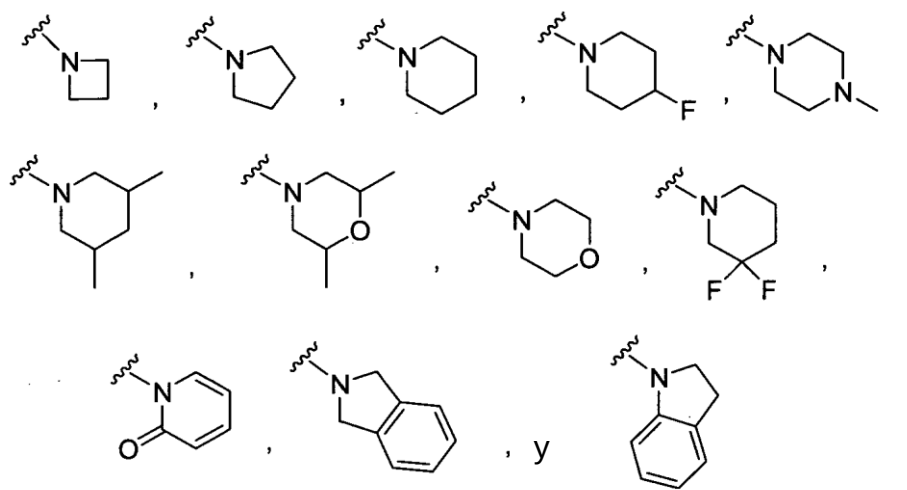
En otra realización de la Fórmula Ia, R⁴ y R⁵ no son cada uno, de manera simultánea, H o alquil.

En otra realización de la Fórmula Ia, -L³-R³ es -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -Oi-butil, -Oc-butil, -Oc-pentil, -OCH₂c-propil, -OCH₂c-butil, -OCH₂CH₂c-propil, -OCH₂CH₂CH₂CH₂OH, -OCH₂CF₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CH₂CF₃, o (tetrahidrofuran-2-il)metoxi.

En otra realización de la Fórmula Ia, -L³-R³ es -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₂OH, -Oi-butil, -OCH₂CH₂c-propil, o -OCH₂c-propil. En aún otra realización, -L³-R³ es como se definió previamente, de manera inmediata, R² es H, y R¹ es NR⁴R⁵ y R⁴ y R⁵, tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de:

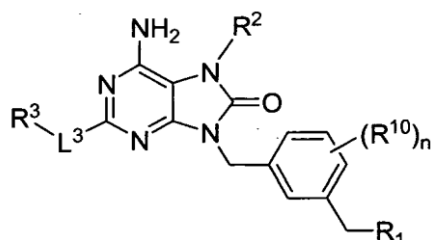


En otra realización de la Fórmula Ia, -L³-R³ es -OCH₂CH₂CH₂CH₃, -OCH₂CH₂OCH₃, -OCH₂CH₂CF₃, -OCH₂CH₂CH₂CH₂OH, o - OCH₂c-propil. En aún otra realización, -L³-R³ es como definió previamente, de manera inmediata, R² es H, y R¹ es NR⁴R⁵ y R⁴ y R⁵, tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de:



En una realización adicional $-L^3-R^3$ es $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$.

En una realización de la presente invención, la Fórmula II es representada por la Fórmula IIa:



IIa

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R^1 es $-NR^4R^5$;

R^2 es H, alquil, alquil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, arilalquil, arilalquil sustituido, heterociclilalquil, heterociclilalquil sustituido, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, o $-S(O)_2NR^7R^8$;

L^3 es $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^9)C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, o un enlace covalente;

R^3 es alquil, alquil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, alquinil, alquinil sustituido, heteroalquil, heteroalquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido;

R^4 y R^5 son cada uno, de manera independiente, H, alquil, alquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido,

heterociclilalquil, heterociclilalquil substituido, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)OR^3$, o $-C(O)NR^7R^8$; o

R^4 y R^5 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo substituido o no substituido;

R^6 es alquil, alquil substituido, alquenil, alquenil substituido, alquinil, alquinil substituido, heteroalquil, heteroalquil substituido, carbociclil, carbociclil substituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil substituido, heterociclil, heterociclil substituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil substituido;

R^7 y R^8 son cada uno, de manera independiente, H, alquil, alquil substituido, carbociclil, carbociclil substituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil substituido, heterociclil, heterociclil substituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil substituido; o

R^7 y R^8 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo substituido o no substituido;

R^9 es H, alquil, alquil substituido, carbociclil, carbociclil substituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil substituido, heterociclil, heterociclil substituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil substituido, un grupo protector, o una mitad profármaco;

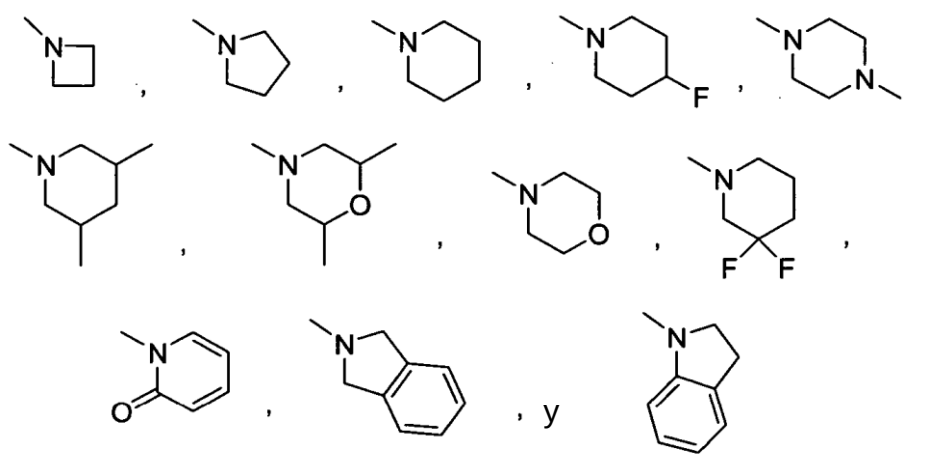
R^{10} es halógeno, ciano, azido, nitro, alquil, alquil substituido, hidroxil, amino, heteroalquil, o heteroalquil substituido; y

n es 0, 1, 2, o 3.

En una realización de la Fórmula IIa, R^1 es NR^4R^5 ; y R^4 y R^5 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo substituido o no substituido.

En otra realización de la Fórmula IIa, R^1 es NR^4R^5 ; y R^4 y R^5 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo substituido o no substituido; en donde el heterociclo es un anillo monocíclico de 4 a 6 miembros, completamente saturado o parcialmente insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, y S; o un anillo bicíclico fusionado de 10 a 12 miembros, completamente saturado o parcialmente insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, y S.

En otra realización de la Fórmula IIa, el heterociclo es seleccionado del grupo que consiste de:



En otra realización de la Fórmula IIa, R^1 es NR^4R^5 ; R^4 es H, alquil, alquil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido; y R^5 es carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, aril, aril sustituido, heteroaril, heteroaril sustituido, heterociclilalquil, heterociclilalquil sustituido, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-C(O)OR^3$, o $-C(O)NR^7R^8$.

En otra realización de la Fórmula IIa, R^2 es $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)OR^7$, $-S(O)NR^7R^8$, $-S(O)_2OR^7$, o $-S(O)_2NR^7R^8$.

En otra realización de la Fórmula IIa, R^4 es H, metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, ciclopropil, o ciclopropilmetilenil, R^5 es fenil, piridinil, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, o $-C(O)OCH_2CH_3$.

En otra realización de la Fórmula IIa, R^2 es alquil, alquil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, aril, aril sustituido, arilalquil, arilalquil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido.

En otra realización de la Fórmula IIa, R^2 es metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, alil, ciclopropil, metilciclopropil, ciclopropilmetilen, bencil, o metoxibencil.

En otra realización de la Fórmula IIa, L^3 es $-O-$.

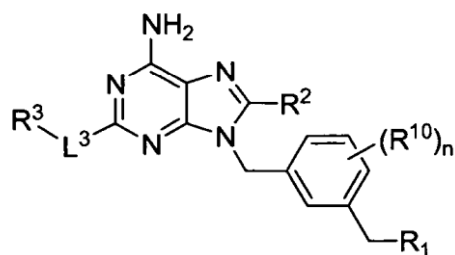
En otra realización de la Fórmula IIa, $-L^3-R^3$ es $-O$ -alquil o $-O$ -alquilen- O -alquil.

En otra realización de la Fórmula IIa, $-L^3-R^3$ es $-OCH_2CH_2OCH_3$ o $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$.

En otra realización de la Fórmula IIa, R^1 es $-NR^4R^5$; R^2 es alquil, alquil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, ciclilalquil, ciclilalquil sustituido, ciclilalquilalquil, ciclilalquilalquil sustituido, aril, aril sustituido, arilalquil, arilalquil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido; L^3 es $-O-$; R^3 es alquil, alquil sustituido, heteroalquil, heteroalquil sustituido; y R^4

y R^5 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo sustituido o no sustituido.

En una realización de la Fórmula I, L^2 es un enlace covalente, y R^2 es hidrógeno o halógeno. Esto es, la Fórmula I es representada por Fórmula Ib:



Ib

en donde:

R^1 es $-NR^4R^5$;

R^2 es H o halógeno;

L^3 es $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-N(R^9)C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, o un enlace covalente;

R^3 es alquil, alquil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, alquinil, alquinil sustituido, heteroalquil, heteroalquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido;

R^4 y R^5 son cada uno, de manera independiente, H, alquil, alquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, heterociclilalquil sustituido, $-C(O)H$, $-C(O)R^3$, $-S(O)R^3$, $-S(O)_2R^3$, $-C(O)OR^3$, o $-C(O)NR^7R^8$; o

R^4 y R^5 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo sustituido o no sustituido;

R^6 es alquil, alquil sustituido, alquenil, alquenil sustituido, alquinil, alquinil sustituido, heteroalquil, heteroalquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido;

R^7 y R^8 son cada uno, de manera independiente, H, alquil, alquil sustituido, carbociclil, carbociclil sustituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil sustituido, heterociclil, heterociclil sustituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil sustituido; o

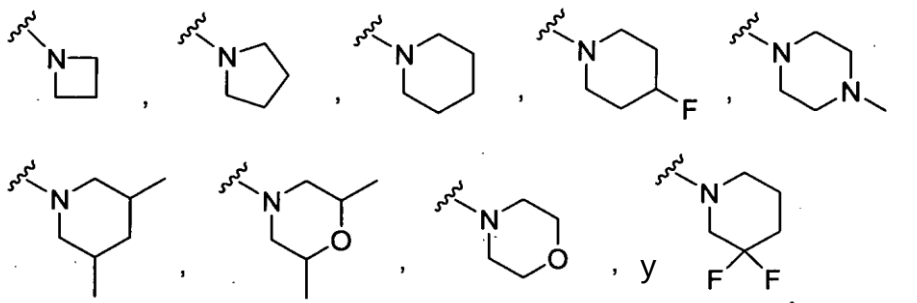
R^7 y R^8 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo substituido o no substituido;

R^9 es H, alquil, alquil substituido, carbociclil, carbociclil substituido, carbociclilalquil, carbociclilalquil substituido, heterociclil, heterociclil substituido, heterociclilalquil, o heterociclilalquil substituido, un grupo protector, o una mitad profármaco;

R^{10} es halógeno, ciano, azido, nitro, alquil, alquil substituido, hidroxil, amino, heteroalquil, o heteroalquil substituido; y

n es un entero de 0 a 4; y

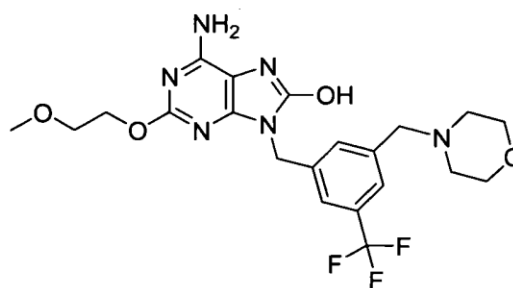
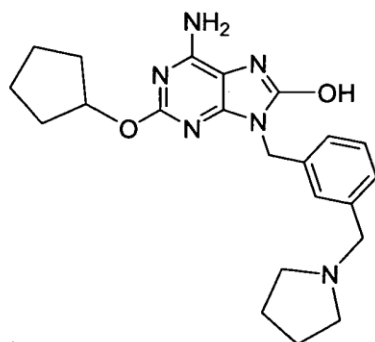
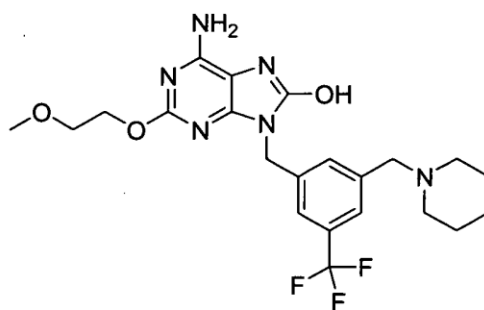
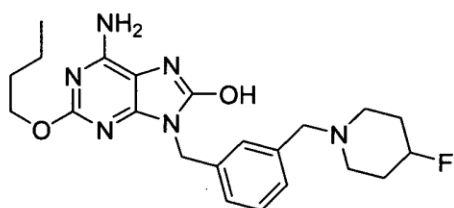
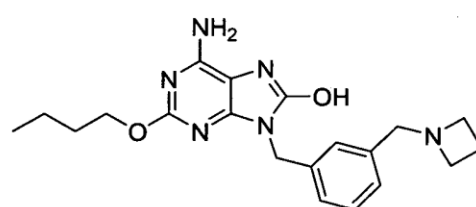
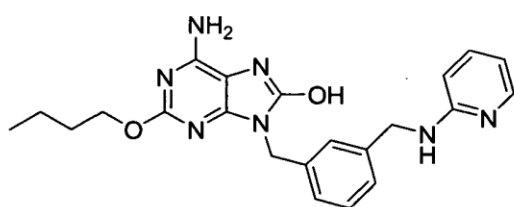
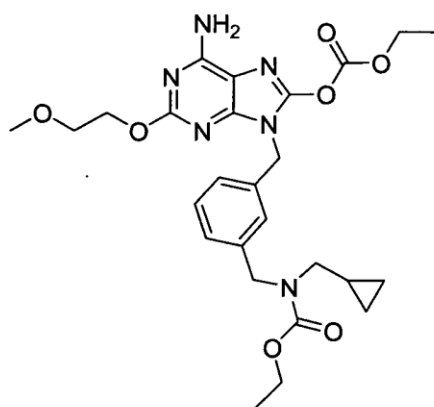
En una realización de la Fórmula Ib, R^1 es NR^4R^5 ; y R^4 y R^5 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo substituido o no substituido; en donde el heterociclo es un anillo monocíclico de 4 a 6 miembros, completamente saturado o parcialmente insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, y S. En esta realización, el heterociclo puede ser seleccionado del grupo que consiste de:

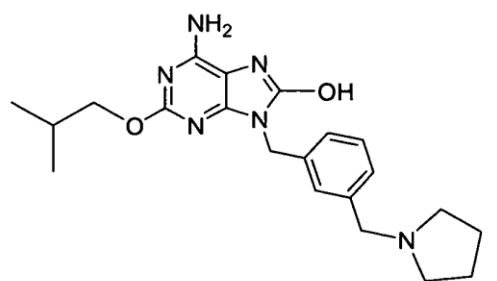
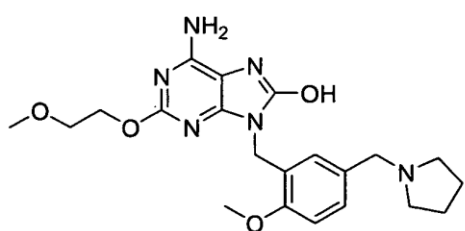
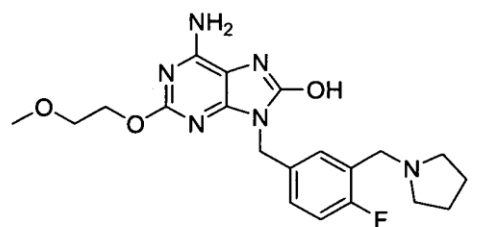
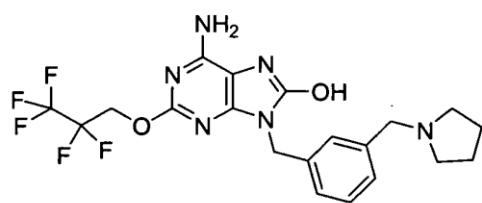
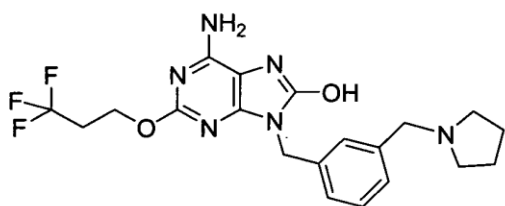
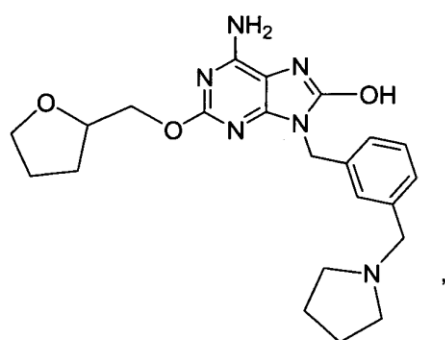
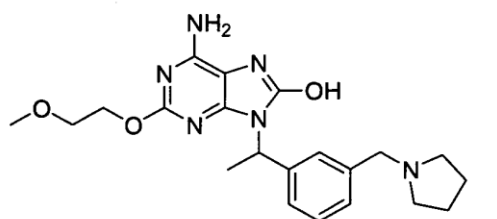
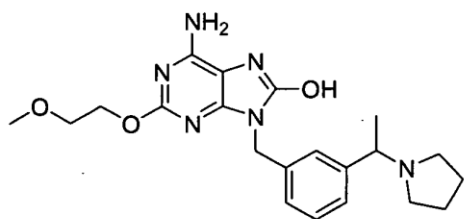
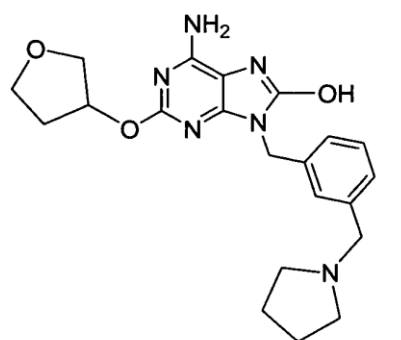
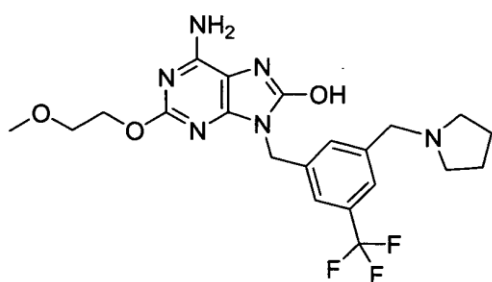


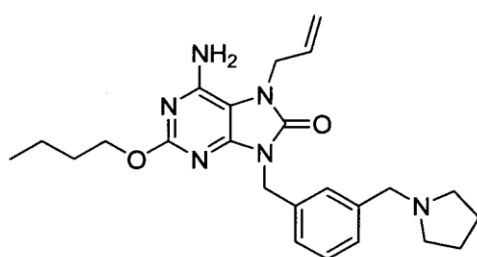
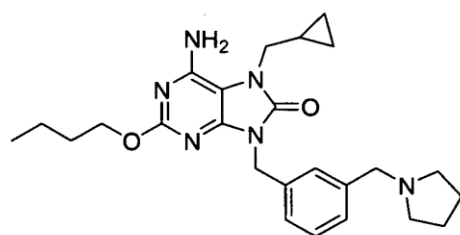
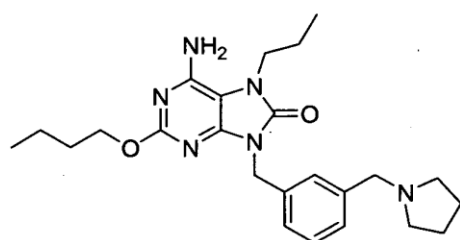
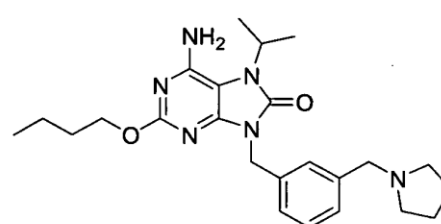
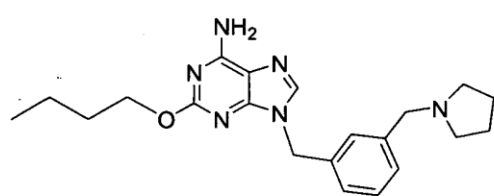
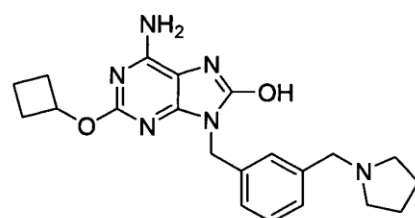
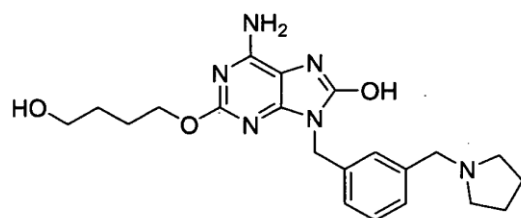
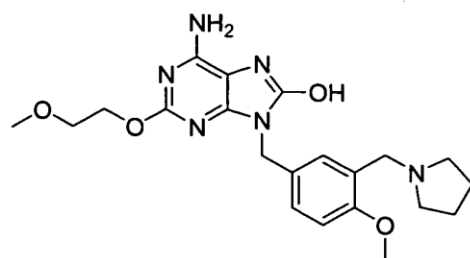
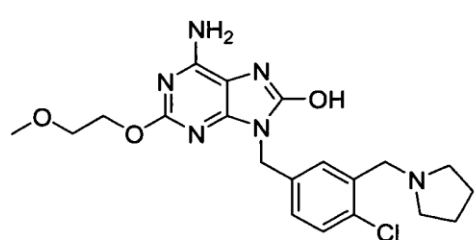
En una realización de la Fórmula Ib, $-L^3-R^3$ es -O-alquil o -O-alquilen-O-alquil. Se prefiere que $-L^3-R^3$ sea $-OCH_2CH_2OCH_3$ o $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$.

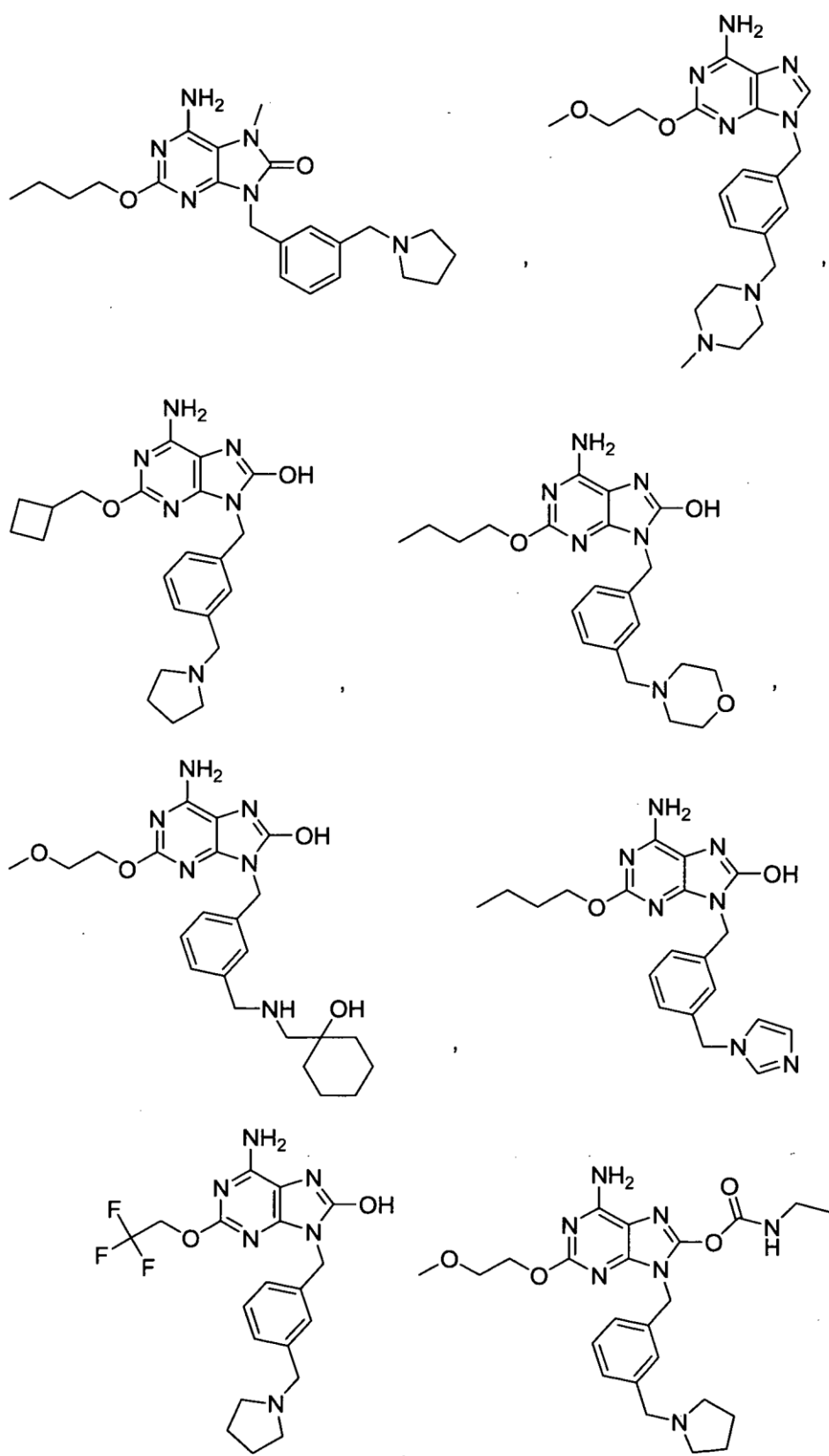
En una realización de la Fórmula Ib, R^1 es NR^4R^5 ; $-L^3-R^3$ es -O-alquil o -O-alquilen-O-alquil; y R^4 y R^5 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo substituido o no substituido; en donde el heterociclo es un anillo monocíclico de 4 a 6 miembros, completamente saturado o parcialmente insaturado, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O, y S.

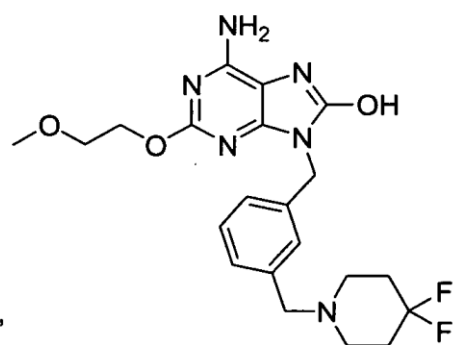
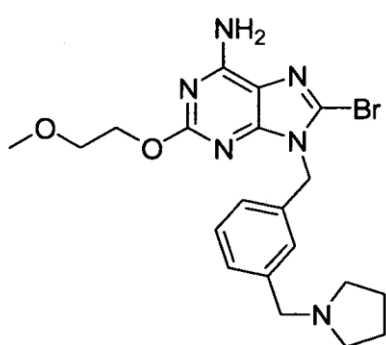
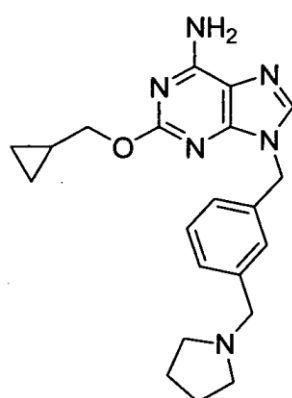
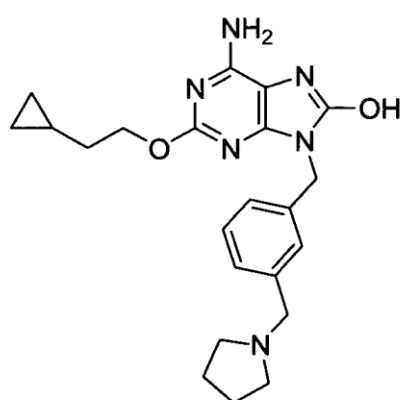
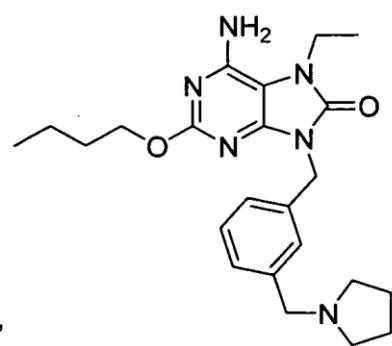
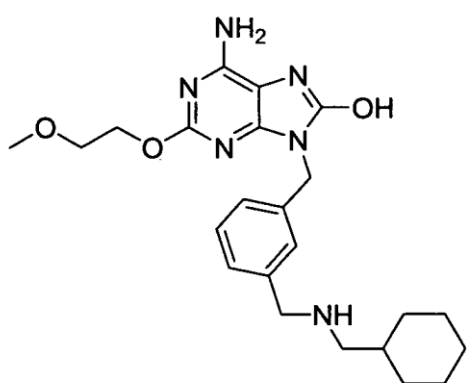
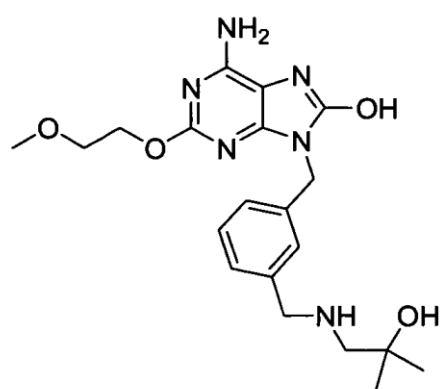
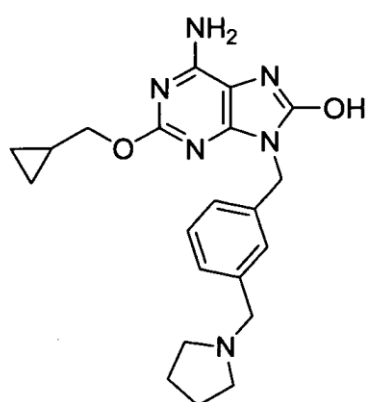
En otra realización de la Fórmula (I) o (II), el compuesto es seleccionado del grupo que consiste de:

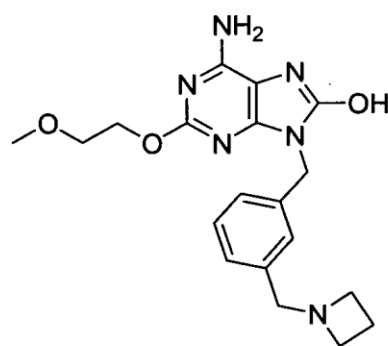
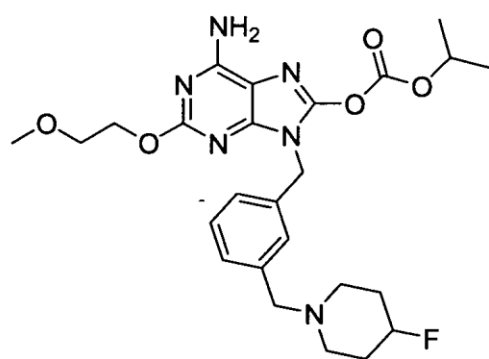
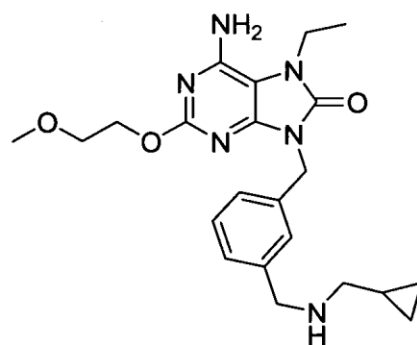
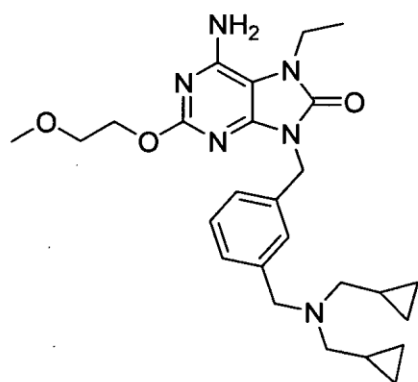
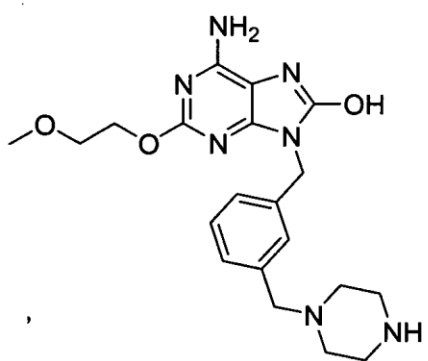
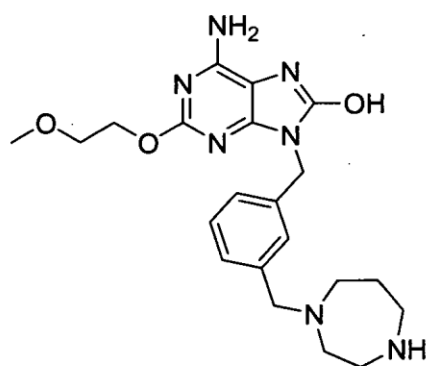
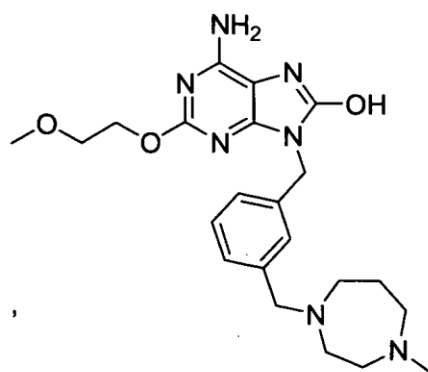
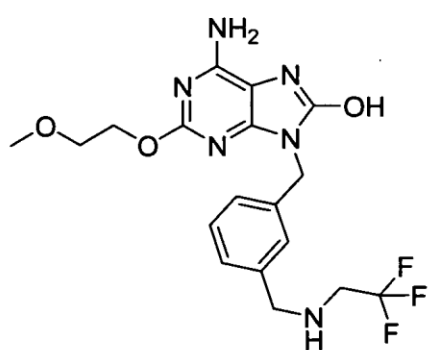


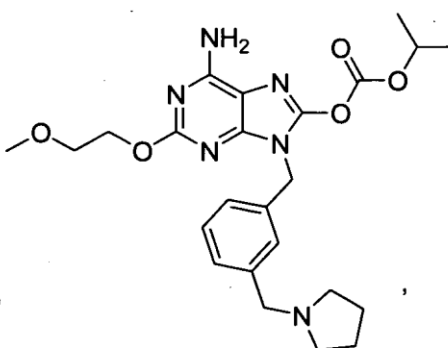
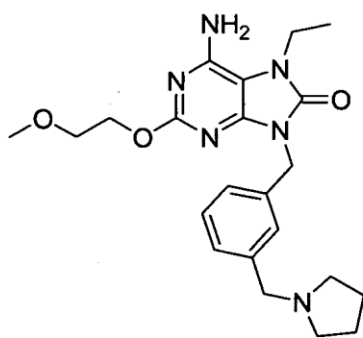
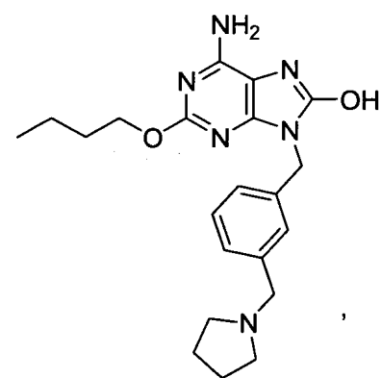
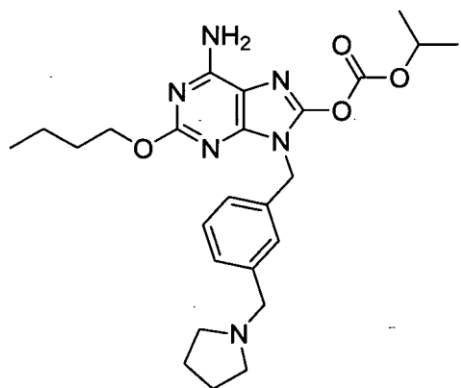
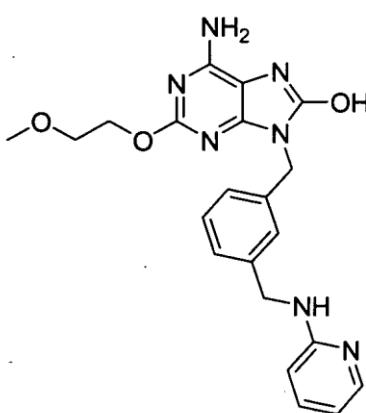
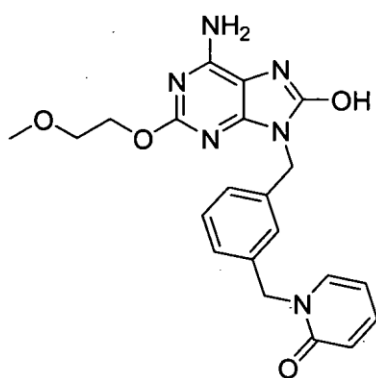
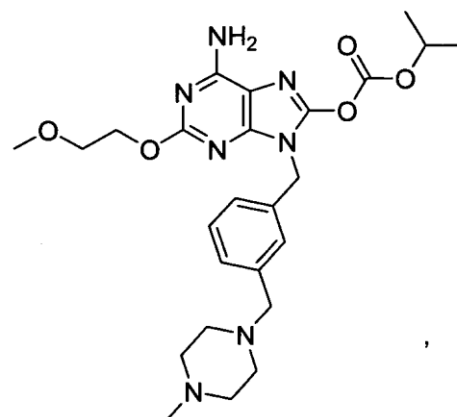
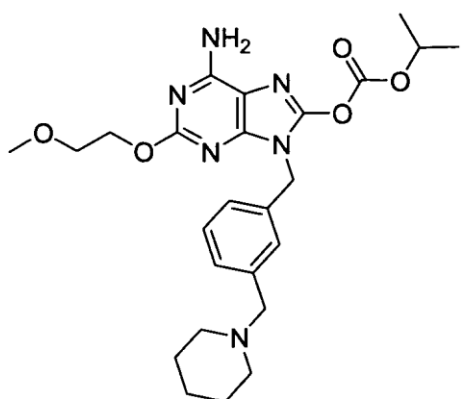


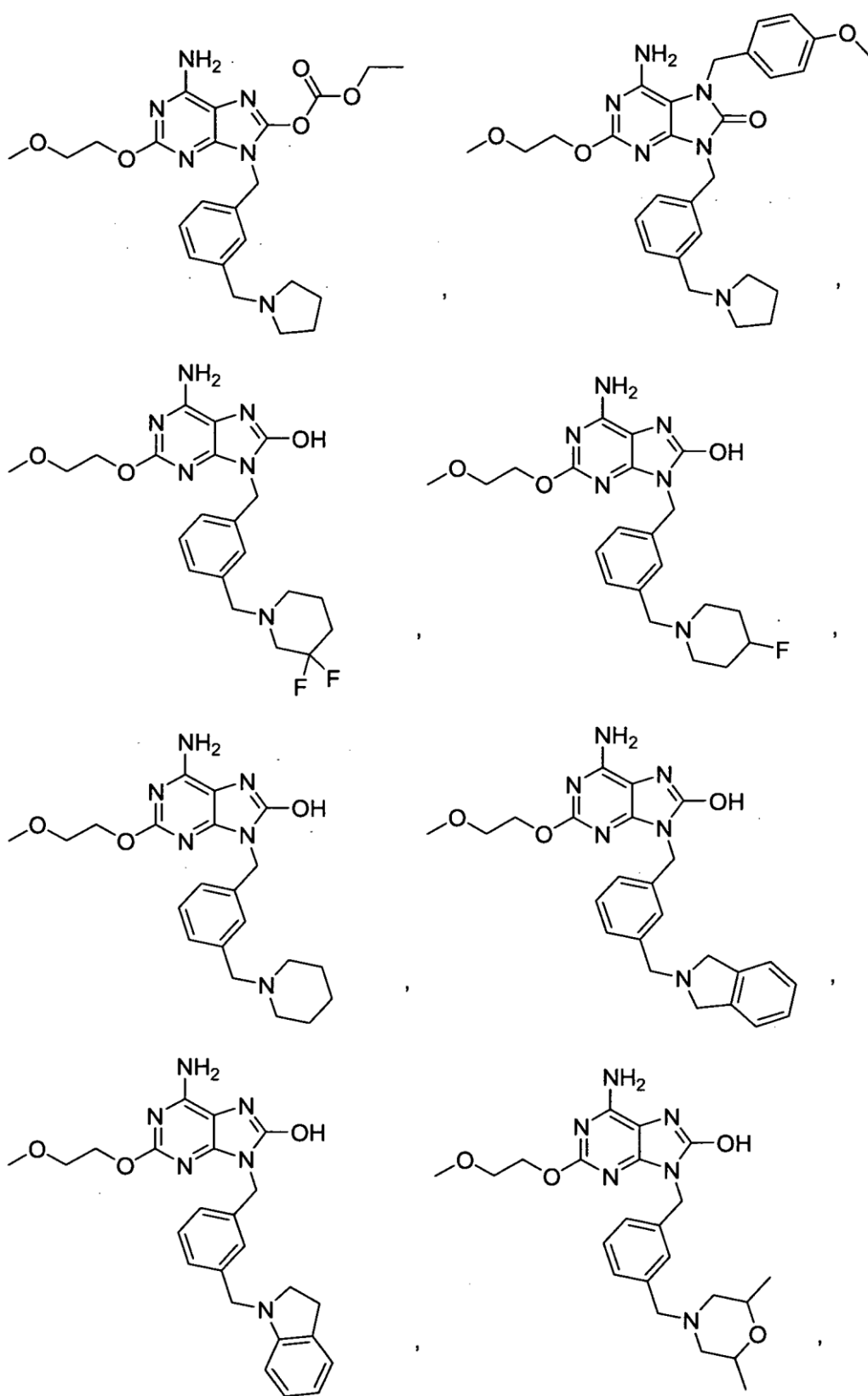


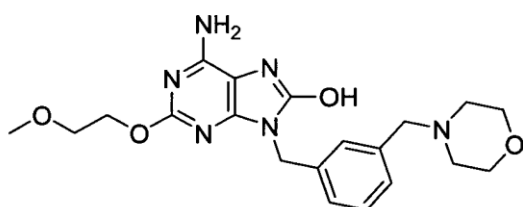
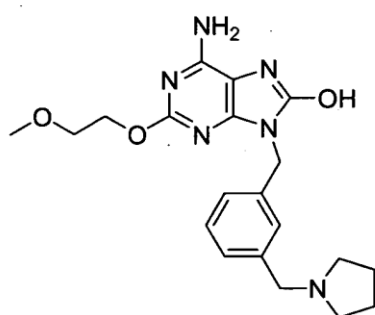
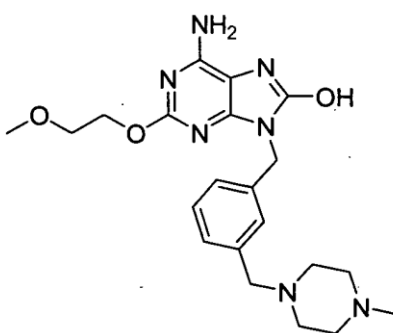
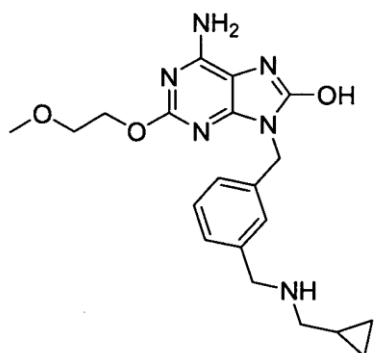
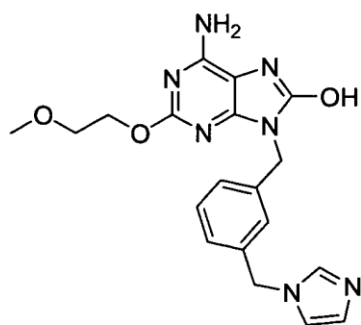
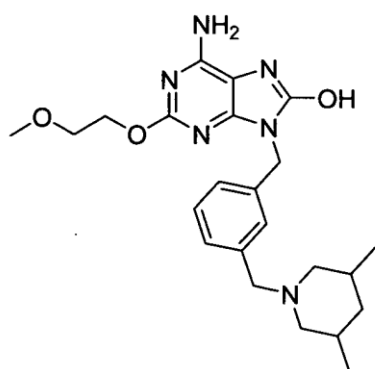


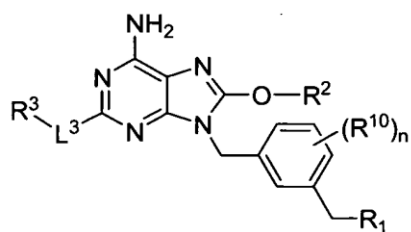
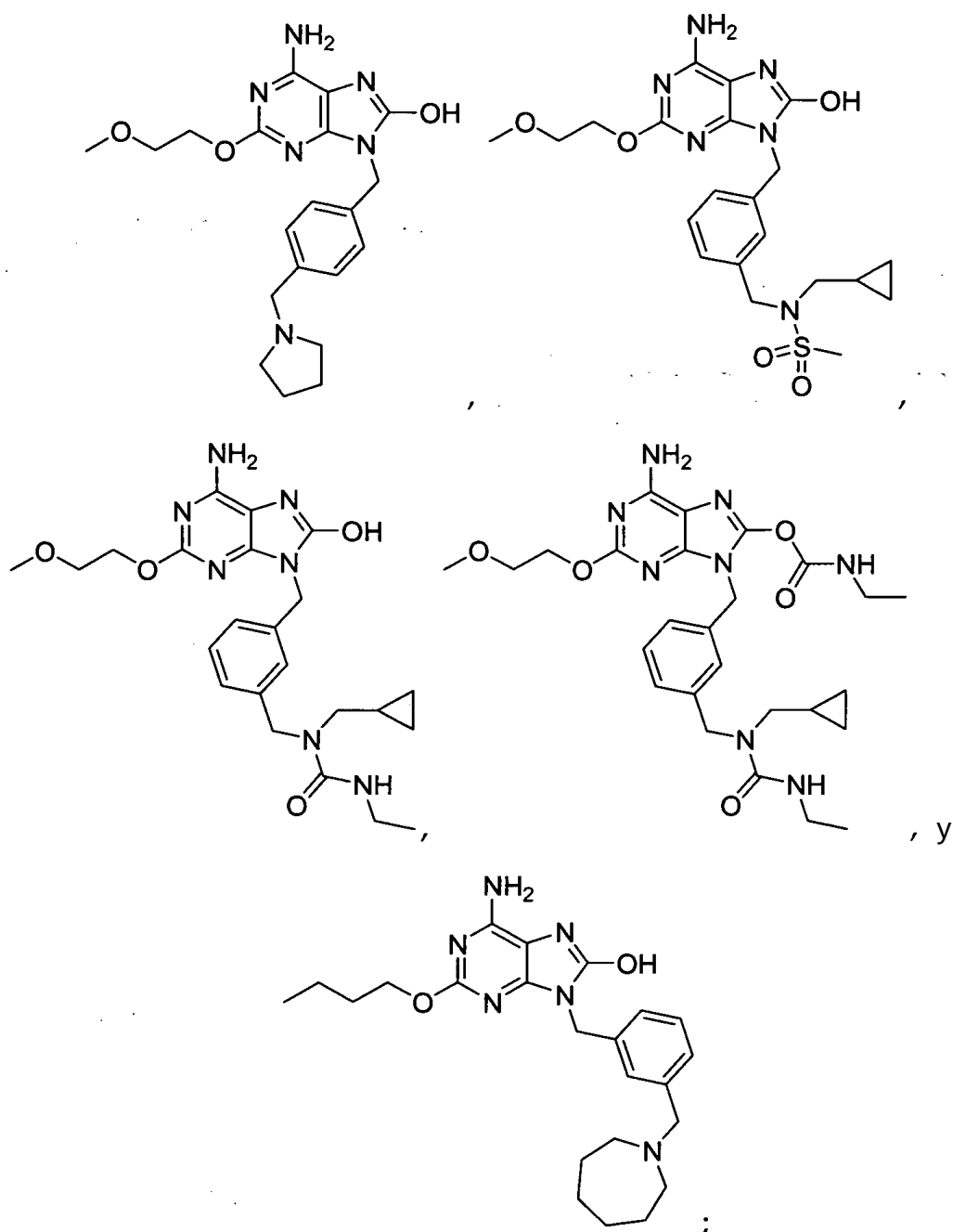












Ia

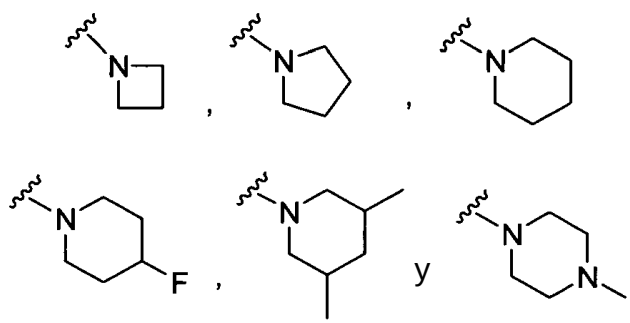
o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

$-L^3-R^3$ es $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-O$ i-butil, $-O$ c-butil, $-O$ c-pentil, $-OCH_2c$ -propil, $-OCH_2c$ -butil, $-OCH_2CH_2c$ -propil, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CF_3$, o (tetrahidrofuran-2-il)metoxi;

R^2 es H;

n es 0;

R^1 es $-NR^4R^5$; y R^4 y R^5 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos, forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de:

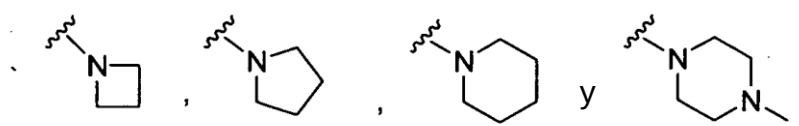


En una realización de la Fórmula Ia, $-L^3-R^3$ es $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-O$ i-butil, $-OCH_2CH_2c$ -propil, o $-OCH_2c$ -propil.

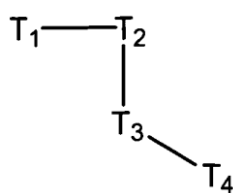
En una realización de la Fórmula Ia, $-L^3-R^3$ es $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2OH$, o $-OCH_2c$ -propil.

En una realización de la Fórmula Ia, $-L^3-R^3$ es $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$.

En una realización de la Fórmula Ia, R^4 y R^5 , tomados junto con el nitrógeno al cual ellos están ambos unidos forman un heterociclo seleccionado del grupo que consiste de:

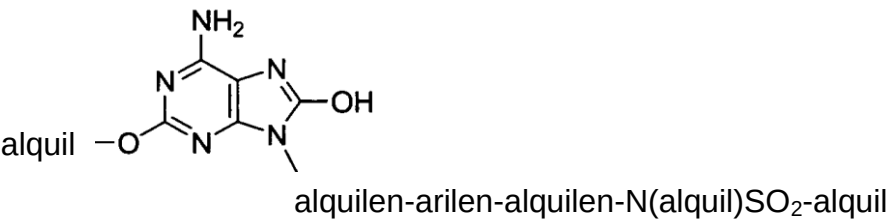


En aún todavía otra realización, los compuestos de la Fórmula I y II son nombrados abajo en formato tabular (Tabla 5) como compuestos de la Fórmula general III:



Fórmula III.

Los compuestos de Fórmula general III son representados como cuatro mitades T1, T2, T3 y T4 unidas en la manera que se mostró anteriormente. Las tablas A - D muestran, respectivamente, las estructuras de las mitades T1, T2, T3 y T4, con el(los) punto(s) de acoplamiento a las mitades vecinas. Cada mitad T1, T2, T3 y T4 en las Tablas A - D está representada por un “código” que comprende letras y números. Cada estructura de un compuesto de la Fórmula III puede ser designada en forma tabular al combinar el “código” que representa cada mitad estructural, empleando la siguiente sintaxis: T1.T2.T3.T4. Así, por ejemplo, T1A.T2A.T3A.T4A representa la siguiente estructura:

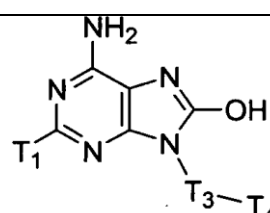


en donde los términos "alquilen", "arilen", "alquil", "cicloalquilalquil", "heteroarilen", "carboxciclileno", "carbocicilil", "heterocicilil", etc. son como se definen aquí.

Tabla 1: Estructuras T1

Etiqueta	Estructura T1
T1A	-O-alquil
T1B	-O-alquilen-O-alquil
T1C	-S-alquil
T1D	-NH-alquil (alquil es substituido o no substituido)
T1E	alquil
T1F	(cicloalquil)alquil-O-
T1G	Cicloalquil-O-

Tabla 2: Estructuras T2

Etiqueta	Estructura T1
T2A	

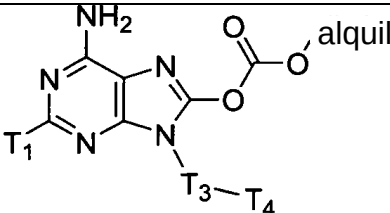
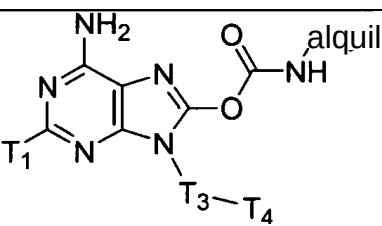
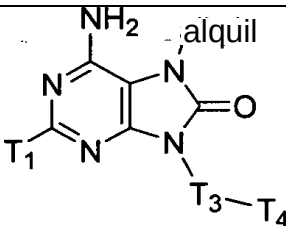
T2B	
T2C	
T2D	

Tabla 3: Estructuras T3

Etiqueta	Estructura T3
T3A	-alquilen-arilen-alquilen-T4 (substituido o no substituido)
T3B	-alquilen-carbociclilen-alquilen-T4 (substituido o no substituido)
T3C	-alquilen-heteroarilen-alquilen-T4 (substituido o no substituido)
T3D	-alquilen-heterociclen-alquilen-T4 (substituido o no substituido)

Tabla 4: Estructuras T4

Etiqueta	Estructura T4
T4A	-N(alkyl)S(O) ₂ -alkyl
T4B	-N(cicloalquilalquil)C(O)O-alkyl
T4C	-N(cicloalquilalquil)C(O)N(alkyl) ₂
T4D	-N(cicloalquilalquil) ₂
T4E	-NH(cicloalquilalquil)
T4F	-NH(carbociclil)
T4G	-NH(heterociclil)
T4H	Heterociclo que contiene nitrógeno unido en el nitrógeno

Tabla 5: Lista de Estructuras de Compuestos de la Fórmula III

T1A.T2A.T3A.T4A,	T1A.T2A.T3A.T4B,	T1A.T2A.T3A.T4C,
T1A.T2A.T3A.T4D,	T1A.T2A.T3A.T4E,	T1A.T2A.T3A.T4F,
T1A.T2A.T3A.T4G,	T1A.T2A.T3A.T4H,	T1A.T2A.T3B.T4A,
T1A.T2A.T3B.T4B,	T1A.T2A.T3B.T4C,	T1A.T2A.T3B.T4D,
T1A.T2A.T3B.T4E,	T1A.T2A.T3B.T4F,	T1A.T2A.T3B.T4G,
T1A.T2A.T3B.T4H,	T1A.T2A.T3C.T4A,	T1A.T2A.T3C.T4B,
T1A.T2A.T3C.T4C,	T1A.T2A.T3C.T4D,	T1A.T2A.T3C.T4E,
T1A.T2A.T3C.T4F,	T1A.T2A.T3C.T4G,	T1A.T2A.T3C.T4H,
T1A.T2A.T3D.T4A,	T1A.T2A.T3D.T4B,	T1A.T2A.T3D.T4C,
T1A.T2A.T3D.T4D,	T1A.T2A.T3D.T4E,	T1A.T2A.T3D.T4F,
T1A.T2A.T3D.T4G,	T1A.T2A.T3D.T4H,	T1A.T2B.T3A.T4A,
T1A.T2B.T3A.T4B,	T1A.T2B.T3A.T4C,	T1A.T2B.T3A.T4D,
T1A.T2B.T3A.T4E,	T1A.T2B.T3A.T4F,	T1A.T2B.T3A.T4G,
T1A.T2B.T3A.T4H,	T1A.T2B.T3B.T4A,	T1A.T2B.T3B.T4B,
T1A.T2B.T3B.T4C,	T1A.T2B.T3B.T4D,	T1A.T2B.T3B.T4E,
T1A.T2B.T3B.T4F,	T1A.T2B.T3B.T4G,	T1A.T2B.T3B.T4H,
T1A.T2B.T3C.T4A,	T1A.T2B.T3C.T4B,	T1A.T2B.T3C.T4C,
T1A.T2B.T3C.T4D,	T1A.T2B.T3C.T4E,	T1A.T2B.T3C.T4F,
T1A.T2B.T3C.T4G,	T1A.T2B.T3C.T4H,	T1A.T2B.T3D.T4A,
T1A.T2B.T3D.T4B,	T1A.T2B.T3D.T4C,	T1A.T2B.T3D.T4D,
T1A.T2B.T3D.T4E,	T1A.T2B.T3D.T4F,	T1A.T2B.T3D.T4G,
T1A.T2B.T3D.T4H,	T1A.T2C.T3A.T4A,	T1A.T2C.T3A.T4B,
T1A.T2C.T3A.T4C,	T1A.T2C.T3A.T4D,	T1A.T2C.T3A.T4E,
T1A.T2C.T3A.T4F,	T1A.T2C.T3A.T4G,	T1A.T2C.T3A.T4H,
T1A.T2C.T3B.T4A,	T1A.T2C.T3B.T4B,	T1A.T2C.T3B.T4C,
T1A.T2C.T3B.T4D,	T1A.T2C.T3B.T4E,	T1A.T2C.T3B.T4F,
T1A.T2C.T3B.T4G,	T1A.T2C.T3B.T4H,	T1A.T2C.T3C.T4A,
T1A.T2C.T3C.T4B,	T1A.T2C.T3C.T4C,	T1A.T2C.T3C.T4D,
T1A.T2C.T3C.T4E,	T1A.T2C.T3C.T4F,	T1A.T2C.T3C.T4G,
T1A.T2C.T3C.T4H,	T1A.T2C.T3D.T4A,	T1A.T2C.T3D.T4B,
T1A.T2C.T3D.T4C,	T1A.T2C.T3D.T4D,	T1A.T2C.T3D.T4E,
T1A.T2C.T3D.T4F,	T1A.T2C.T3D.T4G,	T1A.T2C.T3D.T4H,
T1A.T2D.T3A.T4A,	T1A.T2D.T3A.T4B,	T1A.T2D.T3A.T4C,
T1A.T2D.T3A.T4D,	T1A.T2D.T3A.T4E,	T1A.T2D.T3A.T4F,
T1A.T2D.T3A.T4G,	T1A.T2D.T3A.T4H,	T1A.T2D.T3B.T4A,
T1A.T2D.T3B.T4B,	T1A.T2D.T3B.T4C,	T1A.T2D.T3B.T4D,

T1A.T2D.T3B.T4E,	T1A.T2D.T3B.T4F,	T1A.T2D.T3B.T4G,
T1A.T2D.T3B.T4H,	T1A.T2D.T3C.T4A,	T1A.T2D.T3C.T4B,
T1A.T2D.T3C.T4C,	T1A.T2D.T3C.T4D,	T1A.T2D.T3C.T4E,
T1A.T2D.T3C.T4F,	T1A.T2D.T3C.T4G,	T1A.T2D.T3C.T4H,
T1A.T2D.T3D.T4A,	T1A.T2D.T3D.T4B,	T1A.T2D.T3D.T4C,
T1A.T2D.T3D.T4D,	T1A.T2D.T3D.T4E,	T1A.T2D.T3D.T4F,
T1A.T2D.T3D.T4G,	T1A.T2D.T3D.T4H,	T1B.T2A.T3A.T4A,
T1B.T2A.T3A.T4B,	T1B.T2A.T3A.T4C,	T1B.T2A.T3A.T4D,
T1B.T2A.T3A.T4E,	T1B.T2A.T3A.T4F,	T1B.T2A.T3A.T4G,
T1B.T2A.T3A.T4H,	T1B.T2A.T3B.T4A,	T1B.T2A.T3B.T4B,
T1B.T2A.T3B.T4C,	T1B.T2A.T3B.T4D,	T1B.T2A.T3B.T4E,
T1B.T2A.T3B.T4F,	T1B.T2A.T3B.T4G,	T1B.T2A.T3B.T4H,
T1B.T2A.T3C.T4A,	T1B.T2A.T3C.T4B,	T1B.T2A.T3C.T4C,
T1B.T2A.T3C.T4D,	T1B.T2A.T3C.T4E,	T1B.T2A.T3C.T4F,
T1B.T2A.T3C.T4G,	T1B.T2A.T3C.T4H,	T1B.T2A.T3D.T4A,
T1B.T2A.T3D.T4B,	T1B.T2A.T3D.T4C,	T1B.T2A.T3D.T4D,
T1B.T2A.T3D.T4E,	T1B.T2A.T3D.T4F,	T1B.T2A.T3D.T4G,
T1B.T2A.T3D.T4H,	T1B.T2B.T3A.T4A,	T1B.T2B.T3A.T4B,
T1B.T2B.T3A.T4C,	T1B.T2B.T3A.T4D,	T1B.T2B.T3A.T4E,
T1B.T2B.T3A.T4F,	T1B.T2B.T3A.T4G,	T1B.T2B.T3A.T4H,
T1B.T2B.T3B.T4A,	T1B.T2B.T3B.T4B,	T1B.T2B.T3B.T4C,
T1B.T2B.T3B.T4D,	T1B.T2B.T3B.T4E,	T1B.T2B.T3B.T4F,
T1B.T2B.T3B.T4G,	T1B.T2B.T3B.T4H,	T1B.T2B.T3C.T4A,
T1B.T2B.T3C.T4B,	T1B.T2B.T3C.T4C,	T1B.T2B.T3C.T4D,
T1B.T2B.T3C.T4E,	T1B.T2B.T3C.T4F,	T1B.T2B.T3C.T4G,
T1B.T2B.T3C.T4H,	T1B.T2B.T3D.T4A,	T1B.T2B.T3D.T4B,
T1B.T2B.T3D.T4C,	T1B.T2B.T3D.T4D,	T1B.T2B.T3D.T4E,
T1B.T2B.T3D.T4F,	T1B.T2B.T3D.T4G,	T1B.T2B.T3D.T4H,
T1B.T2C.T3A.T4A,	T1B.T2C.T3A.T4B,	T1B.T2C.T3A.T4C,
T1B.T2C.T3A.T4D,	T1B.T2C.T3A.T4E,	T1B.T2C.T3A.T4F,
T1B.T2C.T3A.T4G,	T1B.T2C.T3A.T4H,	T1B.T2C.T3B.T4A,
T1B.T2C.T3B.T4B,	T1B.T2C.T3B.T4C,	T1B.T2C.T3B.T4D,
T1B.T2C.T3B.T4E,	T1B.T2C.T3B.T4F,	T1B.T2C.T3B.T4G,
T1B.T2C.T3B.T4H,	T1B.T2C.T3C.T4A,	T1B.T2C.T3C.T4B,
T1B.T2C.T3C.T4C,	T1B.T2C.T3C.T4D,	T1B.T2C.T3C.T4E,
T1B.T2C.T3C.T4F,	T1B.T2C.T3C.T4G,	T1B.T2C.T3C.T4H,
T1B.T2C.T3D.T4A,	T1B.T2C.T3D.T4B,	T1B.T2C.T3D.T4C,

T1B.T2C.T3D.T4D,	T1B.T2C.T3D.T4E,	T1B.T2C.T3D.T4F,
T1B.T2C.T3D.T4G,	T1B.T2C.T3D.T4H,	T1B.T2D.T3A.T4A,
T1B.T2D.T3A.T4B,	T1B.T2D.T3A.T4C,	T1B.T2D.T3A.T4D,
T1B.T2D.T3A.T4E,	T1B.T2D.T3A.T4F,	T1B.T2D.T3A.T4G,
T1B.T2D.T3A.T4H,	T1B.T2D.T3B.T4A,	T1B.T2D.T3B.T4B,
T1B.T2D.T3B.T4C,	T1B.T2D.T3B.T4D,	T1B.T2D.T3B.T4E,
T1B.T2D.T3B.T4F,	T1B.T2D.T3B.T4G,	T1B.T2D.T3B.T4H,
T1B.T2D.T3C.T4A,	T1B.T2D.T3C.T4B,	T1B.T2D.T3C.T4C,
T1B.T2D.T3C.T4D,	T1B.T2D.T3C.T4E,	T1B.T2D.T3C.T4F,
T1B.T2D.T3C.T4G,	T1B.T2D.T3C.T4H,	T1B.T2D.T3D.T4A,
T1B.T2D.T3D.T4B,	T1B.T2D.T3D.T4C,	T1B.T2D.T3D.T4D,
T1B.T2D.T3D.T4E,	T1B.T2D.T3D.T4F,	T1B.T2D.T3D.T4G,
T1B.T2D.T3D.T4H,	T1C.T2A.T3A.T4A,	T1C.T2A.T3A.T4B,
T1C.T2A.T3A.T4C,	T1C.T2A.T3A.T4D,	T1C.T2A.T3A.T4E,
T1C.T2A.T3A.T4F,	T1C.T2A.T3A.T4G,	T1C.T2A.T3A.T4H,
T1C.T2A.T3B.T4A,	T1C.T2A.T3B.T4B,	T1C.T2A.T3B.T4C,
T1C.T2A.T3B.T4D,	T1C.T2A.T3B.T4E,	T1C.T2A.T3B.T4F,
T1C.T2A.T3B.T4G,	T1C.T2A.T3B.T4H,	T1C.T2A.T3C.T4A,
T1C.T2A.T3C.T4B,	T1C.T2A.T3C.T4C,	T1C.T2A.T3C.T4D,
T1C.T2A.T3C.T4E,	T1C.T2A.T3C.T4F,	T1C.T2A.T3C.T4G,
T1C.T2A.T3C.T4H,	T1C.T2A.T3D.T4A,	T1C.T2A.T3D.T4B,
T1C.T2A.T3D.T4C,	T1C.T2A.T3D.T4D,	T1C.T2A.T3D.T4E,
T1C.T2A.T3D.T4F,	T1C.T2A.T3D.T4G,	T1C.T2A.T3D.T4H,
T1C.T2B.T3A.T4A,	T1C.T2B.T3A.T4B,	T1C.T2B.T3A.T4C,
T1C.T2B.T3A.T4D,	T1C.T2B.T3A.T4E,	T1C.T2B.T3A.T4F,
T1C.T2B.T3A.T4G,	T1C.T2B.T3A.T4H,	T1C.T2B.T3B.T4A,
T1C.T2B.T3B.T4B,	T1C.T2B.T3B.T4C,	T1C.T2B.T3B.T4D,
T1C.T2B.T3B.T4E,	T1C.T2B.T3B.T4F,	T1C.T2B.T3B.T4G,
T1C.T2B.T3B.T4H,	T1C.T2B.T3C.T4A,	T1C.T2B.T3C.T4B,
T1C.T2B.T3C.T4C,	T1C.T2B.T3C.T4D,	T1C.T2B.T3C.T4E,
T1C.T2B.T3C.T4F,	T1C.T2B.T3C.T4G,	T1C.T2B.T3C.T4H,
T1C.T2B.T3D.T4A,	T1C.T2B.T3D.T4B,	T1C.T2B.T3D.T4C,
T1C.T2B.T3D.T4D,	T1C.T2B.T3D.T4E,	T1C.T2B.T3D.T4F,
T1C.T2B.T3D.T4G,	T1C.T2B.T3D.T4H,	T1C.T2C.T3A.T4A,
T1C.T2C.T3A.T4B,	T1C.T2C.T3A.T4C,	T1C.T2C.T3A.T4D,
T1C.T2C.T3A.T4E,	T1C.T2C.T3A.T4F,	T1C.T2C.T3A.T4G,
T1C.T2C.T3A.T4H,	T1C.T2C.T3B.T4A,	T1C.T2C.T3B.T4B,

T1C.T2C.T3B.T4C,	T1C.T2C.T3B.T4D,	T1C.T2C.T3B.T4E,
T1C.T2C.T3B.T4F,	T1C.T2C.T3B.T4G,	T1C.T2C.T3B.T4H,
T1C.T2C.T3C.T4A,	T1C.T2C.T3C.T4B,	T1C.T2C.T3C.T4C,
T1C.T2C.T3C.T4D,	T1C.T2C.T3C.T4E,	T1C.T2C.T3C.T4F,
T1C.T2C.T3C.T4G,	T1C.T2C.T3C.T4H,	T1C.T2C.T3D.T4A,
T1C.T2C.T3D.T4B,	T1C.T2C.T3D.T4C,	T1C.T2C.T3D.T4D,
T1C.T2C.T3D.T4E,	T1C.T2C.T3D.T4F,	T1C.T2C.T3D.T4G,
T1C.T2C.T3D.T4H,	T1C.T2D.T3A.T4A,	T1C.T2D.T3A.T4B,
T1C.T2D.T3A.T4C,	T1C.T2D.T3A.T4D,	T1C.T2D.T3A.T4E,
T1C.T2D.T3A.T4F,	T1C.T2D.T3A.T4G,	T1C.T2D.T3A.T4H,
T1C.T2D.T3B.T4A,	T1C.T2D.T3B.T4B,	T1C.T2D.T3B.T4C,
T1C.T2D.T3B.T4D,	T1C.T2D.T3B.T4E,	T1C.T2D.T3B.T4F,
T1C.T2D.T3B.T4G,	T1C.T2D.T3B.T4H,	T1C.T2D.T3C.T4A,
T1C.T2D.T3C.T4B,	T1C.T2D.T3C.T4C,	T1C.T2D.T3C.T4D,
T1C.T2D.T3C.T4E,	T1C.T2D.T3C.T4F,	T1C.T2D.T3C.T4G,
T1C.T2D.T3C.T4H,	T1C.T2D.T3D.T4A,	T1C.T2D.T3D.T4B,
T1C.T2D.T3D.T4C,	T1C.T2D.T3D.T4D,	T1C.T2D.T3D.T4E,
T1C.T2D.T3D.T4F,	T1C.T2D.T3D.T4G,	T1C.T2D.T3D.T4H,
T1D.T2A.T3A.T4A,	T1D.T2A.T3A.T4B,	T1D.T2A.T3A.T4C,
T1D.T2A.T3A.T4D,	T1D.T2A.T3A.T4E,	T1D.T2A.T3A.T4F,
T1D.T2A.T3A.T4G,	T1D.T2A.T3A.T4H,	T1D.T2A.T3B.T4A,
T1D.T2A.T3B.T4B,	T1D.T2A.T3B.T4C,	T1D.T2A.T3B.T4D,
T1D.T2A.T3B.T4E,	T1D.T2A.T3B.T4F,	T1D.T2A.T3B.T4G,
T1D.T2A.T3B.T4H,	T1D.T2A.T3C.T4A,	T1D.T2A.T3C.T4B,
T1D.T2A.T3C.T4C,	T1D.T2A.T3C.T4D,	T1D.T2A.T3C.T4E,
T1D.T2A.T3C.T4F,	T1D.T2A.T3C.T4G,	T1D.T2A.T3C.T4H,
T1D.T2A.T3D.T4A,	T1D.T2A.T3D.T4B,	T1D.T2A.T3D.T4C,
T1D.T2A.T3D.T4D,	T1D.T2A.T3D.T4E,	T1D.T2A.T3D.T4F,
T1D.T2A.T3D.T4G,	T1D.T2A.T3D.T4H,	T1D.T2B.T3A.T4A,
T1D.T2B.T3A.T4B,	T1D.T2B.T3A.T4C,	T1D.T2B.T3A.T4D,
T1D.T2B.T3A.T4E,	T1D.T2B.T3A.T4F,	T1D.T2B.T3A.T4G,
T1D.T2B.T3A.T4H,	T1D.T2B.T3B.T4A,	T1D.T2B.T3B.T4B,
T1D.T2B.T3B.T4C,	T1D.T2B.T3B.T4D,	T1D.T2B.T3B.T4E,
T1D.T2B.T3B.T4F,	T1D.T2B.T3B.T4G,	T1D.T2B.T3B.T4H,
T1D.T2B.T3C.T4A,	T1D.T2B.T3C.T4B,	T1D.T2B.T3C.T4C,
T1D.T2B.T3C.T4D,	T1D.T2B.T3C.T4E,	T1D.T2B.T3C.T4F,
T1D.T2B.T3C.T4G,	T1D.T2B.T3C.T4H,	T1D.T2B.T3D.T4A,

T1D.T2B.T3D.T4B,	T1D.T2B.T3D.T4C,	T1D.T2B.T3D.T4D,
T1D.T2B.T3D.T4E,	T1D.T2B.T3D.T4F,	T1D.T2B.T3D.T4G,
T1D.T2B.T3D.T4H,	T1D.T2C.T3A.T4A,	T1D.T2C.T3A.T4B,
T1D.T2C.T3A.T4C,	T1D.T2C.T3A.T4D,	T1D.T2C.T3A.T4E,
T1D.T2C.T3A.T4F,	T1D.T2C.T3A.T4G,	T1D.T2C.T3A.T4H,
T1D.T2C.T3B.T4A,	T1D.T2C.T3B.T4B,	T1D.T2C.T3B.T4C,
T1D.T2C.T3B.T4D,	T1D.T2C.T3B.T4E,	T1D.T2C.T3B.T4F,
T1D.T2C.T3B.T4G,	T1D.T2C.T3B.T4H,	T1D.T2C.T3C.T4A,
T1D.T2C.T3C.T4B,	T1D.T2C.T3C.T4C,	T1D.T2C.T3C.T4D,
T1D.T2C.T3C.T4E,	T1D.T2C.T3C.T4F,	T1D.T2C.T3C.T4G,
T1D.T2C.T3C.T4H,	T1D.T2C.T3D.T4A,	T1D.T2C.T3D.T4B,
T1D.T2C.T3D.T4C,	T1D.T2C.T3D.T4D,	T1D.T2C.T3D.T4E,
T1D.T2C.T3D.T4F,	T1D.T2C.T3D.T4G,	T1D.T2C.T3D.T4H,
T1D.T2D.T3A.T4A,	T1D.T2D.T3A.T4B,	T1D.T2D.T3A.T4C,
T1D.T2D.T3A.T4D,	T1D.T2D.T3A.T4E,	T1D.T2D.T3A.T4F,
T1D.T2D.T3A.T4G,	T1D.T2D.T3A.T4H,	T1D.T2D.T3B.T4A,
T1D.T2D.T3B.T4B,	T1D.T2D.T3B.T4C,	T1D.T2D.T3B.T4D,
T1D.T2D.T3B.T4E,	T1D.T2D.T3B.T4F,	T1D.T2D.T3B.T4G,
T1D.T2D.T3B.T4H,	T1D.T2D.T3C.T4A,	T1D.T2D.T3C.T4B,
T1D.T2D.T3C.T4C,	T1D.T2D.T3C.T4D,	T1D.T2D.T3C.T4E,
T1D.T2D.T3C.T4F,	T1D.T2D.T3C.T4G,	T1D.T2D.T3C.T4H,
T1D.T2D.T3D.T4A,	T1D.T2D.T3D.T4B,	T1D.T2D.T3D.T4C,
T1D.T2D.T3D.T4D,	T1D.T2D.T3D.T4E,	T1D.T2D.T3D.T4F,
T1D.T2D.T3D.T4G,	T1D.T2D.T3D.T4H,	T1E.T2A.T3A.T4A,
T1E.T2A.T3A.T4B,	T1E.T2A.T3A.T4C,	T1E.T2A.T3A.T4D,
T1E.T2A.T3A.T4E,	T1E.T2A.T3A.T4F,	T1E.T2A.T3A.T4G,
T1E.T2A.T3A.T4H,	T1E.T2A.T3B.T4A,	T1E.T2A.T3B.T4B,
T1E.T2A.T3B.T4C,	T1E.T2A.T3B.T4D,	T1E.T2A.T3B.T4E,
T1E.T2A.T3B.T4F,	T1E.T2A.T3B.T4G,	T1E.T2A.T3B.T4H,
T1E.T2A.T3C.T4A,	T1E.T2A.T3C.T4B,	T1E.T2A.T3C.T4C,
T1E.T2A.T3C.T4D,	T1E.T2A.T3C.T4E,	T1E.T2A.T3C.T4F,
T1E.T2A.T3C.T4G,	T1E.T2A.T3C.T4H,	T1E.T2A.T3D.T4A,
T1E.T2A.T3D.T4B,	T1E.T2A.T3D.T4C,	T1E.T2A.T3D.T4D,
T1E.T2A.T3D.T4E,	T1E.T2A.T3D.T4F,	T1E.T2A.T3D.T4G,
T1E.T2A.T3D.T4H,	T1E.T2B.T3A.T4A,	T1E.T2B.T3A.T4B,
T1E.T2B.T3A.T4C,	T1E.T2B.T3A.T4D,	T1E.T2B.T3A.T4E,
T1E.T2B.T3A.T4F,	T1E.T2B.T3A.T4G,	T1E.T2B.T3A.T4H,

T1E.T2B.T3B.T4A,	T1E.T2B.T3B.T4B,	T1E.T2B.T3B.T4C,
T1E.T2B.T3B.T4D,	T1E.T2B.T3B.T4E,	T1E.T2B.T3B.T4F,
T1E.T2B.T3B.T4G,	T1E.T2B.T3B.T4H,	T1E.T2B.T3C.T4A,
T1E.T2B.T3C.T4B,	T1E.T2B.T3C.T4C,	T1E.T2B.T3C.T4D,
T1E.T2B.T3C.T4E,	T1E.T2B.T3C.T4F,	T1E.T2B.T3C.T4G,
T1E.T2B.T3C.T4H,	T1E.T2B.T3D.T4A,	T1E.T2B.T3D.T4B,
T1E.T2B.T3D.T4C,	T1E.T2B.T3D.T4D,	T1E.T2B.T3D.T4E,
T1E.T2B.T3D.T4F,	T1E.T2B.T3D.T4G,	T1E.T2B.T3D.T4H,
T1E.T2C.T3A.T4A,	T1E.T2C.T3A.T4B,	T1E.T2C.T3A.T4C,
T1E.T2C.T3A.T4D,	T1E.T2C.T3A.T4E,	T1E.T2C.T3A.T4F,
T1E.T2C.T3A.T4G,	T1E.T2C.T3A.T4H,	T1E.T2C.T3B.T4A,
T1E.T2C.T3B.T4B,	T1E.T2C.T3B.T4C,	T1E.T2C.T3B.T4D,
T1E.T2C.T3B.T4E,	T1E.T2C.T3B.T4F,	T1E.T2C.T3B.T4G,
T1E.T2C.T3B.T4H,	T1E.T2C.T3C.T4A,	T1E.T2C.T3C.T4B,
T1E.T2C.T3C.T4C,	T1E.T2C.T3C.T4D,	T1E.T2C.T3C.T4E,
T1E.T2C.T3C.T4F,	T1E.T2C.T3C.T4G,	T1E.T2C.T3C.T4H,
T1E.T2C.T3D.T4A,	T1E.T2C.T3D.T4B,	T1E.T2C.T3D.T4C,
T1E.T2C.T3D.T4D,	T1E.T2C.T3D.T4E,	T1E.T2C.T3D.T4F,
T1E.T2C.T3D.T4G,	T1E.T2C.T3D.T4H,	T1E.T2D.T3A.T4A,
T1E.T2D.T3A.T4B,	T1E.T2D.T3A.T4C,	T1E.T2D.T3A.T4D,
T1E.T2D.T3A.T4E,	T1E.T2D.T3A.T4F,	T1E.T2D.T3A.T4G,
T1E.T2D.T3A.T4H,	T1E.T2D.T3B.T4A,	T1E.T2D.T3B.T4B,
T1E.T2D.T3B.T4C,	T1E.T2D.T3B.T4D,	T1E.T2D.T3B.T4E,
T1E.T2D.T3B.T4F,	T1E.T2D.T3B.T4G,	T1E.T2D.T3B.T4H,
T1E.T2D.T3C.T4A,	T1E.T2D.T3C.T4B,	T1E.T2D.T3C.T4C,
T1E.T2D.T3C.T4D,	T1E.T2D.T3C.T4E,	T1E.T2D.T3C.T4F,
T1E.T2D.T3C.T4G,	T1E.T2D.T3C.T4H,	T1E.T2D.T3D.T4A,
T1E.T2D.T3D.T4B,	T1E.T2D.T3D.T4C,	T1E.T2D.T3D.T4D,
T1E.T2D.T3D.T4E,	T1E.T2D.T3D.T4F,	T1E.T2D.T3D.T4G,
T1E.T2D.T3D.T4H,	T1F.T2A.T3A.T4A,	T1F.T2A.T3A.T4B,
T1F.T2A.T3A.T4C,	T1F.T2A.T3A.T4D,	T1F.T2A.T3A.T4E,
T1F.T2A.T3A.T4F,	T1F.T2A.T3A.T4G,	T1F.T2A.T3A.T4H,
T1F.T2A.T3B.T4A,	T1F.T2A.T3B.T4B,	T1F.T2A.T3B.T4C,
T1F.T2A.T3B.T4D,	T1F.T2A.T3B.T4E,	T1F.T2A.T3B.T4F,
T1F.T2A.T3B.T4G,	T1F.T2A.T3B.T4H,	T1F.T2A.T3CT4A,
T1F.T2A.T3C.T4B,	T1F.T2A.T3C.T4C,	T1F.T2A.T3C.T4D,
T1F.T2A.T3C.T4E,	T1F.T2A.T3C.T4F,	T1F.T2A.T3C.T4G,

T1F.T2A.T3C.T4H,	T1F.T2A.T3D.T4A,	T1F.T2A.T3D.T4B,
T1F.T2A.T3D.T4C,	T1F.T2A.T3D.T4D,	T1F.T2A.T3D.T4E,
T1F.T2A.T3D.T4F,	T1F.T2A.T3D.T4G,	T1F.T2A.T3D.T4H,
T1F.T2B.T3A.T4A,	T1F.T2B.T3A.T4B,	T1F.T2B.T3A.T4C,
T1F.T2B.T3A.T4D,	T1F.T2B.T3A.T4E,	T1F.T2B.T3A.T4F,
T1F.T2B.T3A.T4G,	T1F.T2B.T3A.T4H,	T1F.T2B.T3B.T4A,
T1F.T2B.T3B.T4B,	T1F.T2B.T3B.T4C,	T1F.T2B.T3B.T4D,
T1F.T2B.T3B.T4E,	T1F.T2B.T3B.T4F,	T1F.T2B.T3B.T4G,
T1F.T2B.T3B.T4H,	T1F.T2B.T3C.T4A,	T1F.T2B.T3C.T4B,
T1F.T2B.T3C.T4C,	T1F.T2B.T3C.T4D,	T1F.T2B.T3C.T4E,
T1F.T2B.T3C.T4F,	T1F.T2B.T3C.T4G,	T1F.T2B.T3C.T4H,
T1F.T2B.T3D.T4A,	T1F.T2B.T3D.T4B,	T1F.T2B.T3D.T4C,
T1F.T2B.T3D.T4D,	T1F.T2B.T3D.T4E,	T1F.T2B.T3D.T4F,
T1F.T2B.T3D.T4G,	T1F.T2B.T3D.T4H,	T1F.T2C.T3A.T4A,
T1F.T2C.T3A.T4B,	T1F.T2C.T3A.T4C,	T1F.T2C.T3A.T4D,
T1F.T2C.T3A.T4E,	T1F.T2C.T3A.T4F,	T1F.T2C.T3A.T4G,
T1F.T2C.T3A.T4H,	T1F.T2C.T3B.T4A,	T1F.T2C.T3B.T4B,
T1F.T2C.T3B.T4C,	T1F.T2C.T3B.T4D,	T1F.T2C.T3B.T4E,
T1F.T2C.T3B.T4F,	T1F.T2C.T3B.T4G,	T1F.T2C.T3B.T4H,
T1F.T2C.T3C.T4A,	T1F.T2C.T3C.T4B,	T1F.T2C.T3C.T4C,
T1F.T2C.T3C.T4D,	T1F.T2C.T3C.T4E,	T1F.T2C.T3C.T4F,
T1F.T2C.T3C.T4G,	T1F.T2C.T3C.T4H,	T1F.T2C.T3D.T4A,
T1F.T2C.T3D.T4B,	T1F.T2C.T3D.T4C,	T1F.T2C.T3D.T4D,
T1F.T2C.T3D.T4E,	T1F.T2C.T3D.T4F,	T1F.T2C.T3D.T4G,
T1F.T2C.T3D.T4H,	T1F.T2D.T3A.T4A,	T1F.T2D.T3A.T4B,
T1F.T2D.T3A.T4C,	T1F.T2D.T3A.T4D,	T1F.T2D.T3A.T4E,
T1F.T2D.T3A.T4F,	T1F.T2D.T3A.T4G,	T1F.T2D.T3A.T4H,
T1F.T2D.T3B.T4A,	T1F.T2D.T3B.T4B,	T1F.T2D.T3B.T4C,
T1F.T2D.T3B.T4D,	T1F.T2D.T3B.T4E,	T1F.T2D.T3B.T4F,
T1F.T2D.T3B.T4G,	T1F.T2D.T3B.T4H,	T1F.T2D.T3C.T4A,
T1F.T2D.T3C.T4B,	T1F.T2D.T3C.T4C,	T1F.T2D.T3C.T4D,
T1F.T2D.T3C.T4E,	T1F.T2D.T3C.T4F,	T1F.T2D.T3C.T4G,
T1F.T2D.T3C.T4H,	T1F.T2D.T3D.T4A,	T1F.T2D.T3D.T4B,
T1F.T2D.T3D.T4C,	T1F.T2D.T3D.T4D,	T1F.T2D.T3D.T4E,
T1F.T2D.T3D.T4F,	T1F.T2D.T3D.T4G,	T1F.T2D.T3D.T4H,
T1G.T2A.T3A.T4A,	T1G.T2A.T3A.T4B,	T1G.T2A.T3A.T4C,
T1G.T2A.T3A.T4D,	T1G.T2A.T3A.T4E,	T1G.T2A.T3A.T4F,

T1G.T2A.T3A.T4G,	T1G.T2A.T3A.T4H,	T1G.T2A.T3B.T4A,
T1G.T2A.T3B.T4B,	T1G.T2A.T3B.T4C,	T1G.T2A.T3B.T4D,
T1G.T2A.T3B.T4E,	T1G.T2A.T3B.T4F,	T1G.T2A.T3B.T4G,
T1G.T2A.T3B.T4H,	T1G.T2A.T3C.T4A,	T1G.T2A.T3C.T4B,
T1G.T2A.T3C.T4C,	T1G.T2A.T3C.T4D,	T1G.T2A.T3C.T4E,
T1G.T2A.T3C.T4F,	T1G.T2A.T3C.T4G,	T1G.T2A.T3C.T4H,
T1G.T2A.T3D.T4A,	T1G.T2A.T3D.T4B,	T1G.T2A.T3D.T4C,
T1G.T2A.T3D.T4D,	T1G.T2A.T3D.T4E,	T1G.T2A.T3D.T4F,
T1G.T2A.T3D.T4G,	T1G.T2A.T3D.T4H,	T1G.T2B.T3A.T4A,
T1G.T2B.T3A.T4B,	T1G.T2B.T3A.T4C,	T1G.T2B.T3A.T4D,
T1G.T2B.T3A.T4E,	T1G.T2B.T3A.T4F,	T1G.T2B.T3A.T4G,
T1G.T2B.T3A.T4H,	T1G.T2B.T3B.T4A,	T1G.T2B.T3B.T4B,
T1G.T2B.T3B.T4C,	T1G.T2B.T3B.T4D,	T1G.T2B.T3B.T4E,
T1G.T2B.T3B.T4F,	T1G.T2B.T3B.T4G,	T1G.T2B.T3B.T4H,
T1G.T2B.T3C.T4A,	T1G.T2B.T3C.T4B,	T1G.T2B.T3C.T4C,
T1G.T2B.T3C.T4D,	T1G.T2B.T3C.T4E,	T1G.T2B.T3C.T4F,
T1G.T2B.T3C.T4G,	T1G.T2B.T3C.T4H,	T1G.T2B.T3D.T4A,
T1G.T2B.T3D.T4B,	T1G.T2B.T3D.T4C,	T1G.T2B.T3D.T4D,
T1G.T2B.T3D.T4E,	T1G.T2B.T3D.T4F,	T1G.T2B.T3D.T4G,
T1G.T2B.T3D.T4H,	T1G.T2C.T3A.T4A,	T1G.T2C.T3A.T4B,
T1G.T2C.T3A.T4C,	T1G.T2C.T3A.T4D,	T1G.T2C.T3A.T4E,
T1G.T2C.T3A.T4F,	T1G.T2C.T3A.T4G,	T1G.T2C.T3A.T4H,
T1G.T2C.T3B.T4A,	T1G.T2C.T3B.T4B,	T1G.T2C.T3B.T4C,
T1G.T2C.T3B.T4D,	T1G.T2C.T3B.T4E,	T1G.T2C.T3B.T4F,
T1G.T2C.T3B.T4G,	T1G.T2C.T3B.T4H,	T1G.T2C.T3C.T4A,
T1G.T2C.T3C.T4B,	T1G.T2C.T3C.T4C,	T1G.T2C.T3C.T4D,
T1G.T2C.T3C.T4E,	T1G.T2C.T3C.T4F,	T1G.T2C.T3C.T4G,
T1G.T2C.T3C.T4H,	T1G.T2C.T3D.T4A,	T1G.T2C.T3D.T4B,
T1G.T2C.T3D.T4C,	T1G.T2C.T3D.T4D,	T1G.T2C.T3D.T4E,
T1G.T2C.T3D.T4F,	T1G.T2C.T3D.T4G,	T1G.T2C.T3D.T4H,
T1G.T2D.T3A.T4A,	T1G.T2D.T3A.T4B,	T1G.T2D.T3A.T4C,
T1G.T2D.T3A.T4D,	T1G.T2D.T3A.T4E,	T1G.T2D.T3A.T4F,
T1G.T2D.T3A.T4G,	T1G.T2D.T3A.T4H,	T1G.T2D.T3B.T4A,
T1G.T2D.T3B.T4B,	T1G.T2D.T3B.T4C,	T1G.T2D.T3B.T4D,
T1G.T2D.T3B.T4E,	T1G.T2D.T3B.T4F,	T1G.T2D.T3B.T4G,
T1G.T2D.T3B.T4H,	T1G.T2D.T3C.T4A,	T1G.T2D.T3C.T4B,
T1G.T2D.T3C.T4C,	T1G.T2D.T3C.T4D,	T1G.T2D.T3C.T4E,

T1G.T2D.T3C.T4F, T1G.T2D.T3C.T4G, T1G.T2D.T3C.T4H,
T1G.T2D.T3D.T4A, T1G.T2D.T3D.T4B, T1G.T2D.T3D.T4C,
T1G.T2D.T3D.T4D, T1G.T2D.T3D.T4E, T1G.T2D.T3D.T4F,
T1G.T2D.T3D.T4G, T1G.T2D.T3D.T4H,

En aún otra realización, los compuestos seleccionados de la Fórmula I y II son nombrados abajo en formato tabular (Tabla 10) como compuestos de la Fórmula general IV (abajo):



Fórmula IV

en donde X, A, Y, y Z son definidos en la Tablas 6 - 9, abajo. Cada compuesto es designado en forma tabular al combinar el "código" que representa cada mitad estructural empleando la siguiente sintaxis: X.A.Y.Z. Así, por ejemplo, X1 .A1 .Y1 .Z1 representa la siguiente estructura:

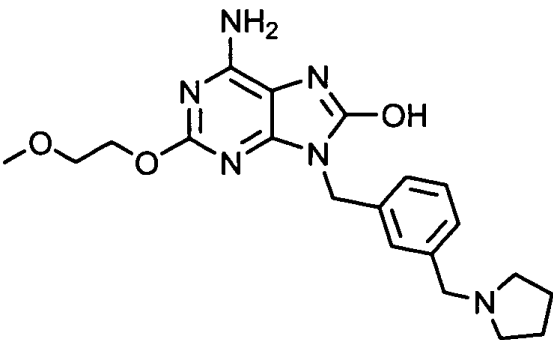


Tabla 6: Estructuras "A"

Código	Estructura "A"
A1	
A2	
A3	

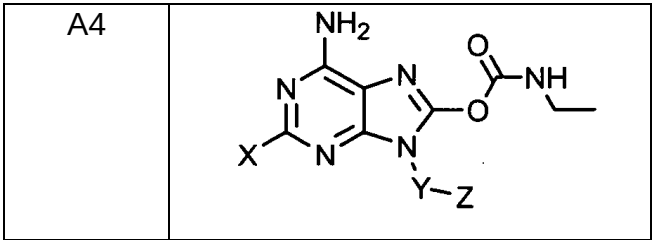


Tabla 7: Estructuras "X"

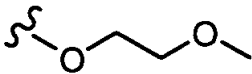
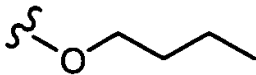
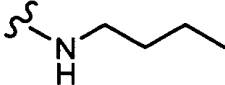
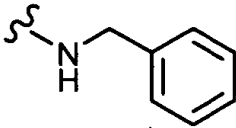
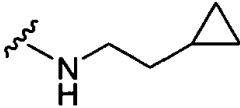
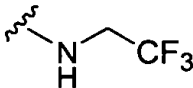
Código	Estructura "X"
X1	
X2	
X3	
X4	
X5	
X6	

Tabla 8: Estructuras "Y"

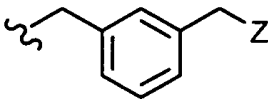
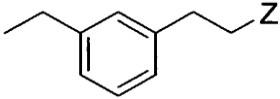
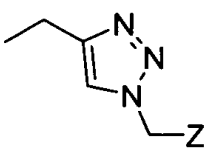
Código	Estructura "Y"
Y1	
Y2	
Y3	
Y4	

Tabla 9: Estructuras "Z"

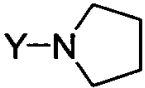
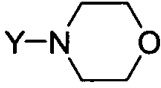
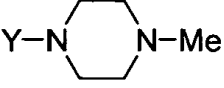
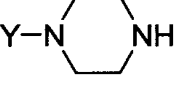
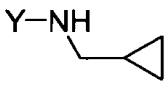
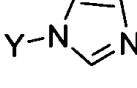
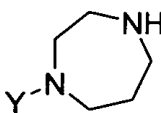
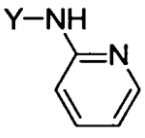
Código	Estructura “Z”
Z1	
Z2	
Z3	
Z4	
Z5	
Z6	
Z7	
Z8	

Tabla 10: Lista de Estructuras de Compuestos de la Fórmula III

X1.A1.Y1.Z1, X1.A1.Y1.Z2, X1.A1.Y1.Z3, X1.A1.Y1.Z4, X1.A1.Y1.Z5,
X1.A1.Y1.Z6, X1.A1.Y1.Z7, X1.A1.Y1.Z8, X1.A1.Y2.Z1, X1.A1.Y2.Z2,
X1.A1.Y2.Z3, X1.A1.Y2.Z4, X1.A1.Y2.Z5, X1.A1.Y2.Z6, X1.A1.Y2.Z7,
X1.A1.Y2.Z8, X1.A1.Y3.Z1, X1.A1.Y3.Z2, X1.A1.Y3.Z3, X1.A1.Y3.Z4,
X1.A1.Y3.Z5, X1.A1.Y3.Z6, X1.A1.Y3.Z7, X1.A1.Y3.Z8, X1.A1.Y4.Z1,
X1.A1.Y4.Z2, X1.A1.Y4.Z3, X1.A1.Y4.Z4, X1.A1.Y4.Z5, X1.A1.Y4.Z6,
X1.A1.Y4.Z7, X1.A1.Y4.Z8, X1.A2.Y1.Z1, X1.A2.Y1.Z2, X1.A2.Y1.Z3,
X1.A2.Y1.Z4, X1.A2.Y1.Z5, X1.A2.Y1.Z6, X1.A2.Y1.Z7, X1.A2.Y1.Z8,
X1.A2.Y2.Z1, X1.A2.Y2.Z2, X1.A2.Y2.Z3, X1.A2.Y2.Z4, X1.A2.Y2.Z5,
X1.A2.Y2.Z6, X1.A2.Y2.Z7, X1.A2.Y2.Z8, X1.A2.Y3.Z1, X1.A2.Y3.Z2,
X1.A2.Y3.Z3, X1.A2.Y3.Z4, X1.A2.Y3.Z5, X1.A2.Y3.Z6, X1.A2.Y3.Z7,
X1.A2.Y3.Z8, X1.A2.Y4.Z1, X1.A2.Y4.Z2, X1.A2.Y4.Z3, X1.A2.Y4.Z4,
X1.A2.Y4.Z5, X1.A2.Y4.Z6, X1.A2.Y4.Z7, X1.A2.Y4.Z8, X1.A3.Y1.Z1,
X1.A3.Y1.Z2, X1.A3.Y1.Z3, X1.A3.Y1.Z4, X1.A3.Y1.Z5, X1.A3.Y1.Z6,
X1.A3.Y1.Z7, X1.A3.Y1.Z8, X1.A3.Y2.Z1, X1.A3.Y2.Z2, X1.A3.Y2.Z3,

X1.A3.Y2.Z4,	X1.A3.Y2.Z5,	X1.A3.Y2.Z6,	X1.A3.Y2.Z7,	X1.A3.Y2.Z8,
X1.A3.Y3.Z1,	X1.A3.Y3.Z2,	X1.A3.Y3.Z3,	X1.A3.Y3.Z4,	X1.A3.Y3.Z5,
X1.A3.Y3.Z6,	X1.A3.Y3.Z7,	X1.A3.Y3.Z8,	X1.A3.Y4.Z1,	X1.A3.Y4.Z2,
X1.A3.Y4.Z3,	X1.A3.Y4.Z4,	X1.A3.Y4.Z5,	X1.A3.Y4.Z6,	X1.A3.Y4.Z7,
X1.A3.Y4.Z8,	X1.A4.Y1.Z1,	X1.A4.Y1.Z2,	X1.A4.Y1.Z3,	X1.A4.Y1.Z4,
X1.A4.Y1.Z5,	X1.A4.Y1.Z6,	X1.A4.Y1.Z7,	X1.A4.Y1.Z8,	X1.A4.Y2.Z1,
X1.A4.Y2.Z2,	X1.A4.Y2.Z3,	X1.A4.Y2.Z4,	X1.A4.Y2.Z5,	X1.A4.Y2.Z6,
X1.A4.Y2.Z7,	X1.A4.Y2.Z8,	X1.A4.Y3.Z1,	X1.A4.Y3.Z2,	X1.A4.Y3.Z3,
X1.A4.Y3.Z4,	X1.A4.Y3.Z5,	X1.A4.Y3.Z6,	X1.A4.Y3.Z7,	X1.A4.Y3.Z8,
X1.A4.Y4.Z1,	X1.A4.Y4.Z2,	X1.A4.Y4.Z3,	X1.A4.Y4.Z4,	X1.A4.Y4.Z5,
X1.A4.Y4.Z6,	X1.A4.Y4.Z7,	X1.A4.Y4.Z8,	X2.A1.Y1.Z1,	X2.A1.Y1.Z2,
X2.A1.Y1.Z3,	X2.A1.Y1.Z4,	X2.A1.Y1.Z5,	X2.A1.Y1.Z6,	X2.A1.Y1.Z7,
X2.A1.Y1.Z8,	X2.A1.Y2.Z1,	X2.A1.Y2.Z2,	X2.A1.Y2.Z3,	X2.A1.Y2.Z4,
X2.A1.Y2.Z5,	X2.A1.Y2.Z6,	X2.A1.Y2.Z7,	X2.A1.Y2.Z8,	X2.A1.Y3.Z1,
X2.A1.Y3.Z2,	X2.A1.Y3.Z3,	X2.A1.Y3.Z4,	X2.A1.Y3.Z5,	X2.A1.Y3.Z6,
X2.A1.Y3.Z7,	X2.A1.Y3.Z8,	X2.A1.Y4.Z1,	X2.A1.Y4.Z2,	X2.A1.Y4.Z3,
X2.A1.Y4.Z4,	X2.A1.Y4.Z5,	X2.A1.Y4.Z6,	X2.A1.Y4.Z7,	X2.A1.Y4.Z8,
X2.A2.Y1.Z1,	X2.A2.Y1.Z2,	X2.A2.Y1.Z3,	X2.A2.Y1.Z4,	X2.A2.Y1.Z5,
X2.A2.Y1.Z6,	X2.A2.Y1.Z7,	X2.A2.Y1.Z8,	X2.A2.Y2.Z1,	X2.A2.Y2.Z2,
X2.A2.Y2.Z3,	X2.A2.Y2.Z4,	X2.A2.Y2.Z5,	X2.A2.Y2.Z6,	X2.A2.Y2.Z7,
X2.A2.Y2.Z8,	X2.A2.Y3.Z1,	X2.A2.Y3.Z2,	X2.A2.Y3.Z3,	X2.A2.Y3.Z4,
X2.A2.Y3.Z5,	X2.A2.Y3.Z6,	X2.A2.Y3.Z7,	X2.A2.Y3.Z8,	X2.A2.Y4.Z1,
X2.A2.Y4.Z2,	X2.A2.Y4.Z3,	X2.A2.Y4.Z4,	X2.A2.Y4.Z5,	X2.A2.Y4.Z6,
X2.A2.Y4.Z7,	X2.A2.Y4.Z8,	X2.A3.Y1.Z1,	X2.A3.Y1.Z2,	X2.A3.Y1.Z3,
X2.A3.Y1.Z4,	X2.A3.Y1.Z5,	X2.A3.Y1.Z6,	X2.A3.Y1.Z7,	X2.A3.Y1.Z8,
X2.A3.Y2.Z1,	X2.A3.Y2.Z2,	X2.A3.Y2.Z3,	X2.A3.Y2.Z4,	X2.A3.Y2.Z5,
X2.A3.Y2.Z6,	X2.A3.Y2.Z7,	X2.A3.Y2.Z8,	X2.A3.Y3.Z1,	X2.A3.Y3.Z2,
X2.A3.Y3.Z3,	X2.A3.Y3.Z4,	X2.A3.Y3.Z5,	X2.A3.Y3.Z6,	X2.A3.Y3.Z7,
X2.A3.Y3.Z8,	X2.A3.Y4.Z1,	X2.A3.Y4.Z2,	X2.A3.Y4.Z3,	X2.A3.Y4.Z4,
X2.A3.Y4.Z5,	X2.A3.Y4.Z6,	X2.A3.Y4.Z7,	X2.A3.Y4.Z8,	X2.A4.Y1.Z1,
X2.A4.Y1.Z2,	X2.A4.Y1.Z3,	X2.A4.Y1.Z4,	X2.A4.Y1.Z5,	X2.A4.Y1.Z6,
X2.A4.Y1.Z7,	X2.A4.Y1.Z8,	X2.A4.Y2.Z1,	X2.A4.Y2.Z2,	X2.A4.Y2.Z3,
X2.A4.Y2.Z4,	X2.A4.Y2.Z5,	X2.A4.Y2.Z6,	X2.A4.Y2.Z7,	X2.A4.Y2.Z8,
X2.A4.Y3.Z1,	X2.A4.Y3.Z2,	X2.A4.Y3.Z3,	X2.A4.Y3.Z4,	X2.A4.Y3.Z5,
X2.A4.Y3.Z6,	X2.A4.Y3.Z7,	X2.A4.Y3.Z8,	X2.A4.Y4.Z1,	X2.A4.Y4.Z2,
X2.A4.Y4.Z3,	X2.A4.Y4.Z4,	X2.A4.Y4.Z5,	X2.A4.Y4.Z6,	X2.A4.Y4.Z7,
X2.A4.Y4.Z8,	X3.A1.Y1.Z1,	X3.A1.Y1.Z2,	X3.A1.Y1.Z3,	X3.A1.Y1.Z4,

X3.A1.Y1.Z5,	X3.A1.Y1.Z6,	X3.A1.Y1.Z7,	X3.A1.Y1.Z8,	X3.A1.Y2.Z1,
X3.A1.Y2.Z2,	X3.A1.Y2.Z3,	X3.A1.Y2.Z4,	X3.A1.Y2.Z5,	X3.A1.Y2.Z6,
X3.A1.Y2.Z7,	X3.A1.Y2.Z8,	X3.A1.Y3.Z1,	X3.A1.Y3.Z2,	X3.A1.Y3.Z3,
X3.A1.Y3.Z4,	X3.A1.Y3.Z5,	X3.A1.Y3.Z6,	X3.A1.Y3.Z7,	X3.A1.Y3.Z8,
X3.A1.Y4.Z1,	X3.A1.Y4.Z2,	X3.A1.Y4.Z3,	X3.A1.Y4.Z4,	X3.A1.Y4.Z5,
X3.A1.Y4.Z6,	X3.A1.Y4.Z7,	X3.A1.Y4.Z8,	X3.A2.Y1.Z1,	X3.A2.Y1.Z2,
X3.A2.Y1.Z3,	X3.A2.Y1.Z4,	X3.A2.Y1.Z5,	X3.A2.Y1.Z6,	X3.A2.Y1.Z7,
X3.A2.Y1.Z8,	X3.A2.Y2.Z1,	X3.A2.Y2.Z2,	X3.A2.Y2.Z3,	X3.A2.Y2.Z4,
X3.A2.Y2.Z5,	X3.A2.Y2.Z6,	X3.A2.Y2.Z7,	X3.A2.Y2.Z8,	X3.A2.Y3.Z1,
X3.A2.Y3.Z2,	X3.A2.Y3.Z3,	X3.A2.Y3.Z4,	X3.A2.Y3.Z5,	X3.A2.Y3.Z6,
X3.A2.Y3.Z7,	X3.A2.Y3.Z8,	X3.A2.Y4.Z1,	X3.A2.Y4.Z2,	X3.A2.Y4.Z3,
X3.A2.Y4.Z4,	X3.A2.Y4.Z5,	X3.A2.Y4.Z6,	X3.A2.Y4.Z7,	X3.A2.Y4.Z8,
X3.A3.Y1.Z1,	X3.A3.Y1.Z2,	X3.A3.Y1.Z3,	X3.A3.Y1.Z4,	X3.A3.Y1.Z5,
X3.A3.Y1.Z6,	X3.A3.Y1.Z7,	X3.A3.Y1.Z8,	X3.A3.Y2.Z1,	X3.A3.Y2.Z2,
X3.A3.Y2.Z3,	X3.A3.Y2.Z4,	X3.A3.Y2.Z5,	X3.A3.Y2.Z6,	X3.A3.Y2.Z7,
X3.A3.Y2.Z8,	X3.A3.Y3.Z1,	X3.A3.Y3.Z2,	X3.A3.Y3.Z3,	X3.A3.Y3.Z4,
X3.A3.Y3.Z5,	X3.A3.Y3.Z6,	X3.A3.Y3.Z7,	X3.A3.Y3.Z8,	X3.A3.Y4.Z1,
X3.A3.Y4.Z2,	X3.A3.Y4.Z3,	X3.A3.Y4.Z4,	X3.A3.Y4.Z5,	X3.A3.Y4.Z6,
X3.A3.Y4.Z7,	X3.A3.Y4.Z8,	X3.A4.Y1.Z1,	X3.A4.Y1.Z2,	X3.A4.Y1.Z3,
X3.A4.Y1.Z4,	X3.A4.Y1.Z5,	X3.A4.Y1.Z6,	X3.A4.Y1.Z7,	X3.A4.Y1.Z8,
X3.A4.Y2.Z1,	X3.A4.Y2.Z2,	X3.A4.Y2.Z3,	X3.A4.Y2.Z4,	X3.A4.Y2.Z5,
X3.A4.Y2.Z6,	X3.A4.Y2.Z7,	X3.A4.Y2.Z8,	X3.A4.Y3.Z1,	X3.A4.Y3.Z2,
X3.A4.Y3.Z3,	X3.A4.Y3.Z4,	X3.A4.Y3.Z5,	X3.A4.Y3.Z6,	X3.A4.Y3.Z7,
X3.A4.Y3.Z8,	X3.A4.Y4.Z1,	X3.A4.Y4.Z2,	X3.A4.Y4.Z3,	X3.A4.Y4.Z4,
X3.A4.Y4.Z5,	X3.A4.Y4.Z6,	X3.A4.Y4.Z7,	X3.A4.Y4.Z8,	X4.A1.Y1.Z1,
X4.A1.Y1.Z2,	X4.A1.Y1.Z3,	X4.A1.Y1.Z4,	X4.A1.Y1.Z5,	X4.A1.Y1.Z6,
X4.A1.Y1.Z7,	X4.A1.Y1.Z8,	X4.A1.Y2.Z1,	X4.A1.Y2.Z2,	X4.A1.Y2.Z3,
X4.A1.Y2.Z4,	X4.A1.Y2.Z5,	X4.A1.Y2.Z6,	X4.A1.Y2.Z7,	X4.A1.Y2.Z8,
X4.A1.Y3.Z1,	X4.A1.Y3.Z2,	X4.A1.Y3.Z3,	X4.A1.Y3.Z4,	X4.A1.Y3.Z5,
X4.A1.Y3.Z6,	X4.A1.Y3.Z7,	X4.A1.Y3.Z8,	X4.A1.Y4.Z1,	X4.A1.Y4.Z2,
X4.A1.Y4.Z3,	X4.A1.Y4.Z4,	X4.A1.Y4.Z5,	X4.A1.Y4.Z6,	X4.A1.Y4.Z7,
X4.A1.Y4.Z8,	X4.A2.Y1.Z1,	X4.A2.Y1.Z2,	X4.A2.Y1.Z3,	X4.A2.Y1.Z4,
X4.A2.Y1.Z5,	X4.A2.Y1.Z6,	X4.A2.Y1.Z7,	X4.A2.Y1.Z8,	X4.A2.Y2.Z1,
X4.A2.Y2.Z2,	X4.A2.Y2.Z3,	X4.A2.Y2.Z4,	X4.A2.Y2.Z5,	X4.A2.Y2.Z6,
X4.A2.Y2.Z7,	X4.A2.Y2.Z8,	X4.A2.Y3.Z1,	X4.A2.Y3.Z2,	X4.A2.Y3.Z3,
X4.A2.Y3.Z4,	X4.A2.Y3.Z5,	X4.A2.Y3.Z6,	X4.A2.Y3.Z7,	X4.A2.Y3.Z8,
X4.A2.Y4.Z1,	X4.A2.Y4.Z2,	X4.A2.Y4.Z3,	X4.A2.Y4.Z4,	X4.A2.Y4.Z5,

X4.A2.Y4.Z6,	X4.A2.Y4.Z7,	X4.A2.Y4.Z8,	X4.A3.Y1.Z1,	X4.A3.Y1.Z2,
X4.A3.Y1.Z3,	X4.A3.Y1.Z4,	X4.A3.Y1.Z5,	X4.A3.Y1.Z6,	X4.A3.Y1.Z7,
X4.A3.Y1.Z8,	X4.A3.Y2.Z1,	X4.A3.Y2.Z2,	X4.A3.Y2.Z3,	X4.A3.Y2.Z4,
X4.A3.Y2.Z5,	X4.A3.Y2.Z6,	X4.A3.Y2.Z7,	X4.A3.Y2.Z8,	X4.A3.Y3.Z1,
X4.A3.Y3.Z2,	X4.A3.Y3.Z3,	X4.A3.Y3.Z4,	X4.A3.Y3.Z5,	X4.A3.Y3.Z6,
X4.A3.Y3.Z7,	X4.A3.Y3.Z8,	X4.A3.Y4.Z1,	X4.A3.Y4.Z2,	X4.A3.Y4.Z3,
X4.A3.Y4.Z4,	X4.A3.Y4.Z5,	X4.A3.Y4.Z6,	X4.A3.Y4.Z7,	X4.A3.Y4.Z8,
X4.A4.Y1.Z1,	X4.A4.Y1.Z2,	X4.A4.Y1.Z3,	X4.A4.Y1.Z4,	X4.A4.Y1.Z5,
X4.A4.Y1.Z6,	X4.A4.Y1.Z7,	X4.A4.Y1.Z8,	X4.A4.Y2.Z1,	X4.A4.Y2.Z2,
X4.A4.Y2.Z3,	X4.A4.Y2.Z4,	X4.A4.Y2.Z5,	X4.A4.Y2.Z6,	X4.A4.Y2.Z7,
X4.A4.Y2.Z8,	X4.A4.Y3.Z1,	X4.A4.Y3.Z2,	X4.A4.Y3.Z3,	X4.A4.Y3.Z4,
X4.A4.Y3.Z5,	X4.A4.Y3.Z6,	X4.A4.Y3.Z7,	X4.A4.Y3.Z8,	X4.A4.Y4.Z1,
X4.A4.Y4.Z2,	X4.A4.Y4.Z3,	X4.A4.Y4.Z4,	X4.A4.Y4.Z5,	X4.A4.Y4.Z6,
X4.A4.Y4.Z7,	X4.A4.Y4.Z8,	X5.A1.Y1.Z1,	X5.A1.Y1.Z2,	X5.A1.Y1.Z3,
X5.A1.Y1.Z4,	X5.A1.Y1.Z5,	X5.A1.Y1.Z6,	X5.A1.Y1.Z7,	X5.A1.Y1.Z8,
X5.A1.Y2.Z1,	X5.A1.Y2.Z2,	X5.A1.Y2.Z3,	X5.A1.Y2.Z4,	X5.A1.Y2.Z5,
X5.A1.Y2.Z6,	X5.A1.Y2.Z7,	X5.A1.Y2.Z8,	X5.A1.Y3.Z1,	X5.A1.Y3.Z2,
X5.A1.Y3.Z3,	X5.A1.Y3.Z4,	X5.A1.Y3.Z5,	X5.A1.Y3.Z6,	X5.A1.Y3.Z7,
X5.A1.Y3.Z8,	X5.A1.Y4.Z1,	X5.A1.Y4.Z2,	X5.A1.Y4.Z3,	X5.A1.Y4.Z4,
X5.A1.Y4.Z5,	X5.A1.Y4.Z6,	X5.A1.Y4.Z7,	X5.A1.Y4.Z8,	X5.A2.Y1.Z1,
X5.A2.Y1.Z2,	X5.A2.Y1.Z3,	X5.A2.Y1.Z4,	X5.A2.Y1.Z5,	X5.A2.Y1.Z6,
X5.A2.Y1.Z7,	X5.A2.Y1.Z8,	X5.A2.Y2.Z1,	X5.A2.Y2.Z2,	X5.A2.Y2.Z3,
X5.A2.Y2.Z4,	X5.A2.Y2.Z5,	X5.A2.Y2.Z6,	X5.A2.Y2.Z7,	X5.A2.Y2.Z8,
X5.A2.Y3.Z1,	X5.A2.Y3.Z2,	X5.A2.Y3.Z3,	X5.A2.Y3.Z4,	X5.A2.Y3.Z5,
X5.A2.Y3.Z6,	X5.A2.Y3.Z7,	X5.A2.Y3.Z8,	X5.A2.Y4.Z1,	X5.A2.Y4.Z2,
X5.A2.Y4.Z3,	X5.A2.Y4.Z4,	X5.A2.Y4.Z5,	X5.A2.Y4.Z6,	X5.A2.Y4.Z7,
X5.A2.Y4.Z8,	X5.A3.Y1.Z1,	X5.A3.Y1.Z2,	X5.A3.Y1.Z3,	X5.A3.Y1.Z4,
X5.A3.Y1.Z5,	X5.A3.Y1.Z6,	X5.A3.Y1.Z7,	X5.A3.Y1.Z8,	X5.A3.Y2.Z1,
X5.A3.Y2.Z2,	X5.A3.Y2.Z3,	X5.A3.Y2.Z4,	X5.A3.Y2.Z5,	X5.A3.Y2.Z6,
X5.A3.Y2.Z7,	X5.A3.Y2.Z8,	X5.A3.Y3.Z1,	X5.A3.Y3.Z2,	X5.A3.Y3.Z3,
X5.A3.Y3.Z4,	X5.A3.Y3.Z5,	X5.A3.Y3.Z6,	X5.A3.Y3.Z7,	X5.A3.Y3.Z8,
X5.A3.Y4.Z1,	X5.A3.Y4.Z2,	X5.A3.Y4.Z3,	X5.A3.Y4.Z4,	X5.A3.Y4.Z5,
X5.A3.Y4.Z6,	X5.A3.Y4.Z7,	X5.A3.Y4.Z8,	X5.A4.Y1.Z1,	X5.A4.Y1.Z2,
X5.A4.Y1.Z3,	X5.A4.Y1.Z4,	X5.A4.Y1.Z5,	X5.A4.Y1.Z6,	X5.A4.Y1.Z7,
X5.A4.Y1.Z8,	X5.A4.Y2.Z1,	X5.A4.Y2.Z2,	X5.A4.Y2.Z3,	X5.A4.Y2.Z4,
X5.A4.Y2.Z5,	X5.A4.Y2.Z6,	X5.A4.Y2.Z7,	X5.A4.Y2.Z8,	X5.A4.Y3.Z1,
X5.A4.Y3.Z2,	X5.A4.Y3.Z3,	X5.A4.Y3.Z4,	X5.A4.Y3.Z5,	X5.A4.Y3.Z6,

X5.A4.Y3.Z7, X5.A4.Y3.Z8, X5.A4.Y4.Z1, X5.A4.Y4.Z2, X5.A4.Y4.Z3,
 X5.A4.Y4.Z4, X5.A4.Y4.Z5, X5.A4.Y4.Z6, X5.A4.Y4.Z7, X5.A4.Y4.Z8,
 X6.A1.Y1.Z1, X6.A1.Y1.Z2, X6.A1.Y1.Z3, X6.A1.Y1.Z4, X6.A1.Y1.Z5,
 X6.A1.Y1.Z6, X6.A1.Y1.Z7, X6.A1.Y1.Z8, X6.A1.Y2.Z1, X6.A1.Y2.Z2,
 X6.A1.Y2.Z3, X6.A1.Y2.Z4, X6.A1.Y2.Z5, X6.A1.Y2.Z6, X6.A1.Y2.Z7,
 X6.A1.Y2.Z8, X6.A1.Y3.Z1, X6.A1.Y3.Z2, X6.A1.Y3.Z3, X6.A1.Y3.Z4,
 X6.A1.Y3.Z5, X6.A1.Y3.Z6, X6.A1.Y3.Z7, X6.A1.Y3.Z8, X6.A1.Y4.Z1,
 X6.A1.Y4.Z2, X6.A1.Y4.Z3, X6.A1.Y4.Z4, X6.A1.Y4.Z5, X6.A1.Y4.Z6,
 X6.A1.Y4.Z7, X6.A1.Y4.Z8, X6.A2.Y1.Z1, X6.A2.Y1.Z2, X6.A2.Y1.Z3,
 X6.A2.Y1.Z4, X6.A2.Y1.Z5, X6.A2.Y1.Z6, X6.A2.Y1.Z7, X6.A2.Y1.Z8,
 X6.A2.Y2.Z1, X6.A2.Y2.Z2, X6.A2.Y2.Z3, X6.A2.Y2.Z4, X6.A2.Y2.Z5,
 X6.A2.Y2.Z6, X6.A2.Y2.Z7, X6.A2.Y2.Z8, X6.A2.Y3.Z1, X6.A2.Y3.Z2,
 X6.A2.Y3.Z3, X6.A2.Y3.Z4, X6.A2.Y3.Z5, X6.A2.Y3.Z6, X6.A2.Y3.Z7,
 X6.A2.Y3.Z8, X6.A2.Y4.Z1, X6.A2.Y4.Z2, X6.A2.Y4.Z3, X6.A2.Y4.Z4,
 X6.A2.Y4.Z5, X6.A2.Y4.Z6, X6.A2.Y4.Z7, X6.A2.Y4.Z8, X6.A3.Y1.Z1,
 X6.A3.Y1.Z2, X6.A3.Y1.Z3, X6.A3.Y1.Z4, X6.A3.Y1.Z5, X6.A3.Y1.Z6,
 X6.A3.Y1.Z7, X6.A3.Y1.Z8, X6.A3.Y2.Z1, X6.A3.Y2.Z2, X6.A3.Y2.Z3,
 X6.A3.Y2.Z4, X6.A3.Y2.Z5, X6.A3.Y2.Z6, X6.A3.Y2.Z7, X6.A3.Y2.Z8,
 X6.A3.Y3.Z1, X6.A3.Y3.Z2, X6.A3.Y3.Z3, X6.A3.Y3.Z4, X6.A3.Y3.Z5,
 X6.A3.Y3.Z6, X6.A3.Y3.Z7, X6.A3.Y3.Z8, X6.A3.Y4.Z1, X6.A3.Y4.Z2,
 X6.A3.Y4.Z3, X6.A3.Y4.Z4, X6.A3.Y4.Z5, X6.A3.Y4.Z6, X6.A3.Y4.Z7,
 X6.A3.Y4.Z8, X6.A4.Y1.Z1, X6.A4.Y1.Z2, X6.A4.Y1.Z3, X6.A4.Y1.Z4,
 X6.A4.Y1.Z5, X6.A4.Y1.Z6, X6.A4.Y1.Z7, X6.A4.Y1.Z8, X6.A4.Y2.Z1,
 X6.A4.Y2.Z2, X6.A4.Y2.Z3, X6.A4.Y2.Z4, X6.A4.Y2.Z5, X6.A4.Y2.Z6,
 X6.A4.Y2.Z7, X6.A4.Y2.Z8, X6.A4.Y3.Z1, X6.A4.Y3.Z2, X6.A4.Y3.Z3,
 X6.A4.Y3.Z4, X6.A4.Y3.Z5, X6.A4.Y3.Z6, X6.A4.Y3.Z7, X6.A4.Y3.Z8,
 X6.A4.Y4.Z1, X6.A4.Y4.Z2, X6.A4.Y4.Z3, X6.A4.Y4.Z4, X6.A4.Y4.Z5,
 X6.A4.Y4.Z6, X6.A4.Y4.Z7, X6.A4.Y4.Z8

Formulaciones Farmacéuticas

Los compuestos de esta invención son formulados con portadores y excipientes convencionales, los cuales serán seleccionados de acuerdo con la práctica común. Las pastillas contendrán excipientes, deslizantes, rellenos, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas son preparadas en forma estéril, y cuando están destinadas para ser entregadas de manera diferente a la administración oral serán generalmente isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como

aquellos expuestos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986), incorporado aquí a manera de referencia en su totalidad. Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como el EDTA, carbohidratos tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones oscila de alrededor de 3 a alrededor de 11, pero es normalmente alrededor de 7 a 10.

Aunque es posible para los ingredientes activos que sean administrados solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, tanto para uso veterinario como humano, comprenden al menos un ingrediente activo, junto con uno o más portadores aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. El(los) portador(es) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y fisiológicamente inocuo(s) para el receptor de los mismos.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las anteriores rutas de administración. Las formulaciones pueden ser convenientemente presentadas en forma de unidad de dosificación y pueden ser preparadas por cualquiera de los métodos bien conocidos en el arte de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente son encontradas en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.), incorporada aquí a manera de referencia en su totalidad. Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el ingrediente activo con el portador el cual constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones son preparadas al poner en asociación, de manera uniforme e íntima, el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, darle forma al producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden ser presentadas como unidades separadas tales como cápsulas, obleas o pastillas cada una conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también puede ser administrado como un bolo, electuario o pasta.

Una pastilla es preparada por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las pastillas comprimidas pueden

ser preparadas al comprimir en una maquina adecuada el ingrediente activo en una forma libre de flujo tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente dispersante o surfactante. Las pastillas moldeadas pueden ser preparadas al moldear en una maquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las pastillas pueden ser opcionalmente cubiertas o estriadas y opcionalmente son formuladas de forma tal que proporcionan liberación lenta o controlada del ingrediente activo.

Para la administración al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, boca y piel, las formulaciones son preferiblemente aplicadas como un ungüento tópico o cream que contiene el(los) ingrediente(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0.075 a 20% p/p (incluyendo ingrediente(s) activo(s) en un rango entre 0.1% y 20% en incrementos de 0.1% p/p tales como 0.6% p/p, 0.7% p/p, etc.), preferiblemente 0.2 a 15% p/p y más preferiblemente 0.5 a 10% p/p. Cuando se formulan en un ungüento, los ingredientes activos puede ser empleados con ya sea una base de ungüento parafínica o miscible en agua. De manera alternativa, los ingredientes activos pueden ser formulados en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos 30% p/p de un alcohol polihídrico, es decir un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxil tales como propilen glicol, butano 1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilen glicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir, de manera deseable, un compuesto que aumente la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de penetración dérmica incluyen dimetil sulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida de ingredientes conocidos en una forma conocida. Si bien la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otra forma como un emulgente), esta comprende, de manera deseable, una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos una grasa y un aceite. Preferiblemente, un emulsionante hidrofílico es incluido junto con un emulsionante lipofílico el cual actúa como un estabilizante. También es preferido incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el(los)

emulsionante(s) con o sin estabilizante(s) hacen la así llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa hacen la así llamada base emulsionante de ungüento la cual forma la fase oleosa dispersada de las formulaciones en crema.

Los emulgentes y estabilizantes de emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y lauril sulfato de sodio.

La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación está basada en el logro de las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferiblemente un producto no grasoso, que no manche, y que sea lavable, con la consistencia adecuada para evitar la fuga de tubos u otros envases. Los ésteres de alquilo de cadena recta o ramificada, mono o dibásicos, tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, propilen glicol diéster de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP pueden ser empleados, siendo los últimos tres los ésteres preferidos. Estos pueden ser empleados solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. De manera alternativa, lípidos de alto punto de fusión tal como la parafina blanca suave y/o la parafina líquida u otros aceites minerales son empleados.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden estar en cualquier forma adecuada para el método pretendido de administración. Cuando son empleadas para uso oral por ejemplo, pastillas, tabletas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires pueden ser preparados. Las composiciones destinadas a uso oral pueden ser preparadas de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, a fin de proporcionar una preparación agradable. Las pastillas que contienen el

ingrediente activo en mezcla con excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que son adecuados para la fabricación de pastillas son aceptables. Estos excipientes puede ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, lactosa monohidrato, croscarmelosa de sodio, povidona, fosfato de calcio o de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las pastillas pueden no estar cubiertas o pueden estar cubiertas por medio de técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y de ese modo proporcionar una acción sostenida durante un período largo. Por ejemplo, un material de retardo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera puede ser empleado.

Las formulaciones para uso oral también pueden ser presentadas como cápsulas duras de gelatina en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas blandas de gelatina en donde el ingrediente activo es mezclado con agua o un medio oleoso, tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitan). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tal como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más

agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tal como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden ser formuladas al suspender el ingrediente activo en un aceite vegetal, tal como aceite de arachis, aceite de oliva, aceite de ajonjolí o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Agentes edulcorantes, tales como aquellos expuestos aquí, y agentes saborizantes pueden ser adicionados para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden ser conservadas por medio de la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbido.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados son ejemplificados por aquellos revelados abajo. Excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de arachis, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas naturales, tales como la goma arábica, la goma tragacanto, fosfátidos naturales, tales como la lecitina de soya, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitan, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tal como el monooleato de polioxietileno sorbitan. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saborizantes. Los jarabes y elixires pueden ser formulados con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un agente saborizante o colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en la forma de una preparación estéril inyectable, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa estéril inyectable. Esta suspensión puede ser formulada, de acuerdo con la técnica conocida, empleando aquellos agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados

los cuales han sido mencionados aquí. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butano-diol o preparada como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles pueden ser empleados, de manera convencional, como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijo suave puede ser empleado incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico pueden asimismo ser empleados en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que puede ser combinada con el material portador para producir una forma de dosis única variará dependiendo del hésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación retardada dirigida a la administración oral para humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador el cual puede variar de alrededor de 5 a alrededor de 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede ser preparada para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de alrededor de 3 a 500 µg del ingrediente activo por mililitro de solución para que la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de alrededor de 30 mL / h pueda ocurrir.

Las formulaciones adecuadas para la administración al ojo incluyen gotas para los ojos en donde el ingrediente activo es disuelto o suspendido en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está preferiblemente presente en tales formulaciones en una concentración de 0.5 a 20%, de manera ventajosa 0.5 a 10%, particularmente alrededor de 1.5% p/p.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el ingrediente activo en una base saborizada, usualmente sacarosa y arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y arábica; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal pueden ser presentadas como un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el rango de 0.1 a 500 μm (incluyendo tamaños de partícula en un rango entre 0.1 y 500 μm en incrementos tales como 0.5 μm , 1 μm , 30 μm , 35 μm , etc.), el cual es administrado por medio de inhalación rápida a través del pasaje nasal o por medio de inhalación a través de la boca de manera que alcance los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para administración en aerosol o polvo seco pueden ser preparadas de acuerdo con métodos convencionales y pueden ser entregadas con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos empleados hasta este momento en el tratamiento o profilaxis de infecciones como se describen aquí.

Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden ser presentadas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray que contienen además del ingrediente activo aquellos portadores que son conocidos en la técnica por ser apropiados.

Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas para inyección, las cuales pueden contener antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacteriostatos y solutos which hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas las cuales pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones son presentadas en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiples, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden ser almacenadas en una condición de secado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea son preparadas a partir de polvos, gránulos y pastillas estériles del tipo previamente descrito. Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una sub-dosis diaria unitaria, como se enumeraron aquí anteriormente, o una fracción apropiada de las mismas, del ingrediente activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes mencionados de manera particular anteriormente, las formulaciones de esta invención

pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, habiendo considerado el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como los definidos anteriormente junto con un portador para veterinaria.

Los portadores para veterinaria son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son por lo demás inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones para veterinaria pueden ser administradas oralmente, parenteralmente o por cualquier otra ruta deseada.

Los compuestos de la invención también pueden ser formulados para proporcionar liberación controlada del ingrediente activo para permitir dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del ingrediente activo. Por consiguiente, la invención también proporcionó composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para liberación sostenida o controlada.

La dosis efectiva de un ingrediente activo depende, al menos, de la naturaleza de la condición a ser tratada, de la toxicidad, de si el compuesto está siendo empleado profilácticamente (dosis inferiores) o contra una enfermedad o condición activa, del método de entrega, y de la formulación farmacéutica, y será determinada por el médico clínico empleando estudios convencionales de intensificación de la dosis. La dosis efectiva puede esperarse que sea de alrededor de 0.0001 a alrededor de 10 mg/kg de peso corporal por día, típicamente de alrededor de 0.001 a alrededor de 1 mg/kg de peso corporal por día, más típicamente de alrededor de 0.01 a alrededor de 1 mg/kg de peso corporal por día, aún más típicamente de alrededor de 0.05 a alrededor de 0.5 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis diaria del candidato para un adulto humano de aproximadamente 70 kg de peso corporal oscilará de alrededor de 0.05 mg a alrededor de 100 mg, o entre alrededor de 0.1 mg y alrededor de 25 mg, o entre alrededor de 0.4 mg y alrededor de 4 mg, y puede tomar la forma de dosis únicas o múltiples.

En aún otra realización, la presente solicitud revela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa,

III, o IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En aún otra realización, la presente solicitud revela composiciones farmacéuticas que comprende un compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, III, o IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente activo adicional, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En aún otra realización, la presente solicitud revela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, III, o IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente activo adicional, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos del agente activo adicional también incluyen, pero no se limitan a interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa VHC NS3, inhibidores de la alfa glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósidos o de nucleótidos de la polimerasa VHC NS5B, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa VHC NS5B, inhibidores de VHC NS5A, agonistas del TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del VHC IRES, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o mezclas de los mismos.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden ser combinados con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de:

(1) interferones seleccionados del grupo que consiste de rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN- alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfaferone, Multiferon, subalin), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda-1 PEGilado (IL-29 PEGilado), belerofof, y mezclas de los mismos;

(2) ribavirina y sus análogos seleccionados del grupo que consiste de ribavirina (Rebetol, Copegus), taribavirina (Viramidina), y mezclas de los mismos;

(3) inhibidores de la proteasa VHC NS3 seleccionados del grupo que consiste de boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950),

TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191, y mezclas de los mismos;

(4) inhibidores de la alfa glucosidasa 1 seleccionados del grupo que consiste de celgosivir (MX-3253), Miglitol, UT-231B, y mezclas de los mismos;

(5) hepatoprotectores seleccionados del grupo que consiste de IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilina, MitoQ, y mezclas de los mismos;

(6) inhibidores de nucleósidos o de nucleótidos de la polimerasa VHC NS5B seleccionados del grupo que consiste de R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), MK-0608, y mezclas de los mismos;

(7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa VHC NS5B seleccionados del grupo que consiste de PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC- 2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190, y mezclas de los mismos;

(8) inhibidores de VHC NS5A seleccionados del grupo que consiste de AZD-2836 (A-831), A-689, y mezclas de los mismos;

(9) agonistas del TLR-7 seleccionados del grupo que consiste de ANA-975, SM-360320, y mezclas de los mismos;

(10) inhibidores de la ciclofilina seleccionados del grupo que consiste de DEBIO-025, SCY-635, NIM811, y mezclas de los mismos;

(11) inhibidores del VHC IRES seleccionados del grupo que consiste de MCI-067,

(12) potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste de BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, roxitromicina, y mezclas de los mismos; y

(13) otros fármacos para el tratamiento del VHC seleccionados del grupo que consiste de timosin alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (viostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, VX-497 (merimepodib), y mezclas de los mismos.

En aún otra realización, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico en combinación que comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, III, o IV, o una sal, solvato, o éster farmacéuticamente aceptables del mismo; y

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste de interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa VHC NS3, inhibidores de la alfa glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósidos o de nucleótidos de la polimerasa VHC NS5B, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa VHC NS5B, inhibidores de VHC NS5A, agonistas del TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del VHC IRES, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o mezclas de los mismos.

Rutas de Administración

Uno o más compuestos de la invención (referidos aquí como los ingredientes activos) son administrados por cualquier ruta apropiada para la condición a ser tratada. Las rutas adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la ruta preferida puede variar con por ejemplo la condición del receptor. Una ventaja de los compuestos de esta invención es que ellos son oralmente biodisponibles y pueden ser dosificados oralmente.

Terapia de Combinación

En una realización, los compuestos de la presente invención son empleados en combinación con otros ingredientes o agentes activos terapéuticos. Las combinaciones de los compuestos de la Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, III, o IV, y agentes activos adicionales pueden ser seleccionadas para tratar pacientes con una infección viral, por ejemplo, infección por VHB, VHC, o VIH.

Preferiblemente, los otros ingredientes o agentes activos terapéuticos son interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa VHC NS3, inhibidores de la alfa glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósidos o de nucleótidos de la polimerasa VHC NS5B, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa VHC NS5B, inhibidores de VHC NS5A, agonistas del TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del VHC IRES,

potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o mezclas de los mismos.

Las combinaciones de los compuestos de la Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, III, o IV, son típicamente seleccionadas con base en la condición a ser tratada, reactividades cruzadas de los ingredientes y las farmacopropiedades de la combinación. Por ejemplo, al tratar una infección (por ejemplo, VHC), las composiciones de la invención son combinadas con otros agentes activos (tales como aquellos descritos aquí).

Los agentes o ingredientes activos adecuados que pueden ser combinados con los compuestos de la Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, III, o IV, pueden incluir uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste de:

(1) interferones seleccionados del grupo que consiste de rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfaferone, Multiferon, subalin), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda-1 PEGilado (IL-29 PEGilado), belerofon, y mezclas de los mismos;

(2) ribavirina y sus análogos seleccionados del grupo que consiste de ribavirina (Rebetol, Copegus), taribavirina (Viramidina), y mezclas de los mismos;

(3) inhibidores de la proteasa VHC NS3 seleccionados del grupo que consiste de boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191, y mezclas de los mismos;

(4) inhibidores de la alfa glucosidasa 1 seleccionados del grupo que consiste de celgosivir (MX-3253), Miglitol, UT-231B, y mezclas de los mismos;

(5) hepatoprotectores seleccionados del grupo que consiste de IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilina, MitoQ, y mezclas de los mismos;

(6) inhibidores de nucleósidos o de nucleótidos de la polimerasa VHC NS5B seleccionados del grupo que consiste de R1626, R7128 (R4048),

IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), MK-0608, y mezclas de los mismos;

(7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa VHC NS5B seleccionados del grupo que consiste de PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190, y mezclas de los mismos;

(8) inhibidores de VHC NS5A seleccionados del grupo que consiste de AZD-2836 (A-831), A-689, y mezclas de los mismos;

(9) agonistas del TLR-7 seleccionados del grupo que consiste de ANA-975, SM-360320, y mezclas de los mismos;

(10) inhibidores de la ciclofilina seleccionados del grupo que consiste de DEBIO-025, SCY-635, NIM811, y mezclas de los mismos;

(11) inhibidores del VHC IRES seleccionados del grupo que consiste de MCI-067,

(12) potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste de BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, roxitromicina, y mezclas de los mismos; y

(13) otros fármacos para el tratamiento del VHC seleccionados del grupo que consiste de timosin alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, VX-497 (merimepodib), y mezclas de los mismos.

En aún otra realización, la presente solicitud revela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente activo adicional, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la presente invención, el agente activo empleado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser cualquier agente que tenga un efecto terapéutico cuando se emplea en combinación con el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el agente activo empleado en combinación con el compuesto de la presente invención puede ser interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa de VHC NS3, inhibidores de la alfa glucosidasa 1, hepatoprotectores,

inhibidores de nucleósidos o de nucleótidos de la polimerasa de VHC NS5B, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa de VHC NS5B, inhibidores de VHC NS5A, agonistas del TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del VHC IRES, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o mezclas de los mismos.

En otra realización, la presente solicitud proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste de:

(1) interferones seleccionados del grupo que consiste de rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN- alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfaferone, Multiferon, subalin), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda-1 PEGilado (IL-29 PEGilado), belerofon, y mezclas de los mismos;

(2) ribavirina y sus análogos seleccionados del grupo que consiste de ribavirina (Rebetol, Copegus), taribavirina (Viramidina), y mezclas de los mismos;

(3) inhibidores de la proteasa VHC NS3 seleccionados del grupo que consiste de boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191, y mezclas de los mismos;

(4) inhibidores de la alfa glucosidasa 1 seleccionados del grupo que consiste de celgosivir (MX-3253), Miglitol, UT-231B, y mezclas de los mismos;

(5) hepatoprotectores seleccionados del grupo que consiste de IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilina, MitoQ, y mezclas de los mismos;

(6) inhibidores de nucleósidos o de nucleótidos de la polimerasa de VHC NS5B seleccionados del grupo que consiste de R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), MK-0608, y mezclas de los mismos;

(7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa de VHC NS5B seleccionados del grupo que consiste de PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190, y mezclas de los mismos;

(8) inhibidores de VHC NS5A seleccionados del grupo que consiste de AZD-2836 (A-831), A-689, y mezclas de los mismos;

(9) agonistas del TLR-7 seleccionados del grupo que consiste de ANA-975, SM-360320, y mezclas de los mismos;

(10) inhibidores de la ciclofilina seleccionados del grupo que consiste de DEBIO-025, SCY-635, NIM811, y mezclas de los mismos;

(11) inhibidores del VHC IRES seleccionados del grupo que consiste de MCI-067,

(12) potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste de BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, roxitromicina, y mezclas de los mismos; y

(13) otros fármacos para el tratamiento del VHC seleccionados del grupo que consiste de timosin alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, VX-497 (merimepodib), y mezclas de los mismos.

En aún otra realización, la presente solicitud proporciona un agente farmacéutico en combinación que comprende:

a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato, o éster farmacéuticamente aceptables del mismo; y

b) una segunda composición farmacéutica que comprende al menos un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste de interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa de VHC NS3, inhibidores de la alfa glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósidos o de nucleótidos de la polimerasa de VHC NS5B, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa de VHC NS5B, inhibidores de VHC NS5A, agonistas del TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del VHC IRES, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o mezclas de los mismos.

También es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o más de otros agentes activos en una forma de dosificación unitaria para administración simultánea o secuencial a un paciente. La terapia de combinación puede ser administrada como un régimen simultáneo o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede ser administrada en dos o más administraciones.

La co-administración de un compuesto de la invención con uno o más de otros agentes activos generalmente se refiere a la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o más de otros agentes activos, tales que las cantidades terapéuticamente efectivas del compuesto de la invención y de uno o más de otros agentes activos están ambas presentes en el cuerpo del paciente.

La co-administración incluye la administración de dosis unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosis unitarias de uno o más de otros agentes activos, por ejemplo, la administración de los compuestos de la invención dentro de segundos, minutos, u horas de la administración de uno o más de otros agentes activos. Por ejemplo, una dosis unitaria de un compuesto de la invención puede ser administrada primero, seguida dentro de segundos o minutos por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes activos. De manera alternativa, una dosis unitaria de uno o más de otros agentes activos puede ser administrada primero, seguida por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención dentro de segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de un compuesto de la invención primero, seguido, después de un período de horas (por ejemplo, 1 - 12 horas), por la administración de una dosis unitaria de uno o más de otros agentes activos. En otros casos, puede ser deseable administrar una dosis unitaria de uno o más de otros agentes activos primero, seguido, después un período de horas (por ejemplo, 1-12 horas), por la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", es decir el efecto obtenido cuando los ingredientes activos empleados juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos en forma separada. Un efecto sinérgico puede ser alcanzado cuando los ingredientes activos son: (1) co-formulados y administrados o entregados de manera simultánea en una formulación

combinada; (2) entregados por alternación o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando son entregados en terapia de alternación, un efecto sinérgico puede ser alcanzado cuando los compuestos son administrados o entregados secuencialmente, por ejemplo, en pastillas, píldoras o cápsulas separadas, o por medio de inyecciones diferentes en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternación, una dosis efectiva de cada ingrediente activo es administrada secuencialmente, es decir en serie, mientras que en la terapia de combinación, las dosis efectivas de dos o más ingredientes activos son administradas juntas.

En aún todavía otra realización, la presente solicitud proporciona métodos de tratar una infección viral en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, III, o IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún todavía otra realización, la presente solicitud proporciona métodos de tratar una infección viral en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, III, o IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente activo adicional.

En aún todavía otra realización, la presente solicitud proporciona métodos de tratamiento del VHC en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, III, o IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún todavía otra realización, la presente solicitud proporciona métodos de tratamiento del VHC en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, III, o IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente activo adicional el cual inhibe la polimerasa del VHC.

En aún todavía otra realización, la presente solicitud proporciona métodos de tratamiento del VHC en un paciente, que comprende: administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, III, o IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente activo

adicional seleccionado del grupo que consiste de interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa VHC NS3, inhibidores de la alfa glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósidos o de nucleótidos de la polimerasa de VHC NS5B, inhibidores no nucleósidos de la polimerasa de VHC NS5B, inhibidores de VHC NS5A, agonistas del TLR-7, inhibidores de la ciclofilina, inhibidores del VHC IRES, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para el tratamiento del VHC, o mezclas de los mismos.

En aún todavía otra realización, la presente solicitud proporciona el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para tratar una infección viral, por ejemplo, una infección de VHB/VHC.

En aún otra realización, la presente solicitud proporciona un método para el tratamiento o la prevención de una infección viral que comprende co-administrar, a un paciente con necesidad del mismo, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, III, o IV, y al menos un agente activo adicional seleccionado del grupo que consiste de:

(1) interferones seleccionados del grupo que consiste de rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfaferone, Multiferon, subalin), interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa-2b XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glicosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda-1 PEGilado (IL-29 PEGilado), belerofof, y mezclas de los mismos;

(2) ribavirina y sus análogos seleccionados del grupo que consiste de ribavirina (Rebetol, Copegus), taribavirina (Viramidina), y mezclas de los mismos;

(3) inhibidores de la proteasa VHC NS3 seleccionados del grupo que consiste de boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), TMC435350, BI-1335, BI-1230, MK-7009, VBY-376, VX-500, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, ITMN-191, y mezclas de los mismos;

(4) inhibidores de la alfa glucosidasa 1 seleccionados del grupo que consiste de celgosivir (MX-3253), Miglitol, UT-231B, y mezclas de los mismos;

(5) hepatoprotectores seleccionados del grupo que consiste de IDN-6556, ME 3738, LB-84451, silibilina, MitoQ, y mezclas de los mismos;

(6) inhibidores de nucleósidos o de nucleótidos de la polimerasa de VHC NS5B seleccionados del grupo que consiste de R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, BCX-4678, valopicitabina (NM-283), MK-0608, y mezclas de los mismos;

(7) inhibidores no nucleósidos de la polimerasa de VHC NS5B seleccionados del grupo que consiste de PF-868554, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598, GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125, GS-9190, y mezclas de los mismos;

(8) inhibidores de VHC NS5A seleccionados del grupo que consiste de AZD-2836 (A-831), A-689, y mezclas de los mismos;

(9) agonistas del TLR-7 seleccionados del grupo que consiste de ANA-975, SM-360320, y mezclas de los mismos;

(10) inhibidores de la ciclofilina seleccionados del grupo que consiste de DEBIO-025, SCY-635, NIM811, y mezclas de los mismos;

(11) inhibidores del VHC IRES seleccionados del grupo que consiste de MCI-067,

(12) potenciadores farmacocinéticos seleccionados del grupo que consiste de BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, roxitromicina, y mezclas de los mismos; y

(13) otros fármacos para el tratamiento del VHC seleccionados del grupo que consiste de timosin alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavituximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanida, VX-497 (merimepodib), y mezclas de los mismos.

En aún otra realización, la presente solicitud proporciona un método para modular el receptor tipo Toll 7, que comprende poner en contacto una célula que tiene un receptor tipo Toll 7 con una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, III, o IV o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. El término "modular" hace

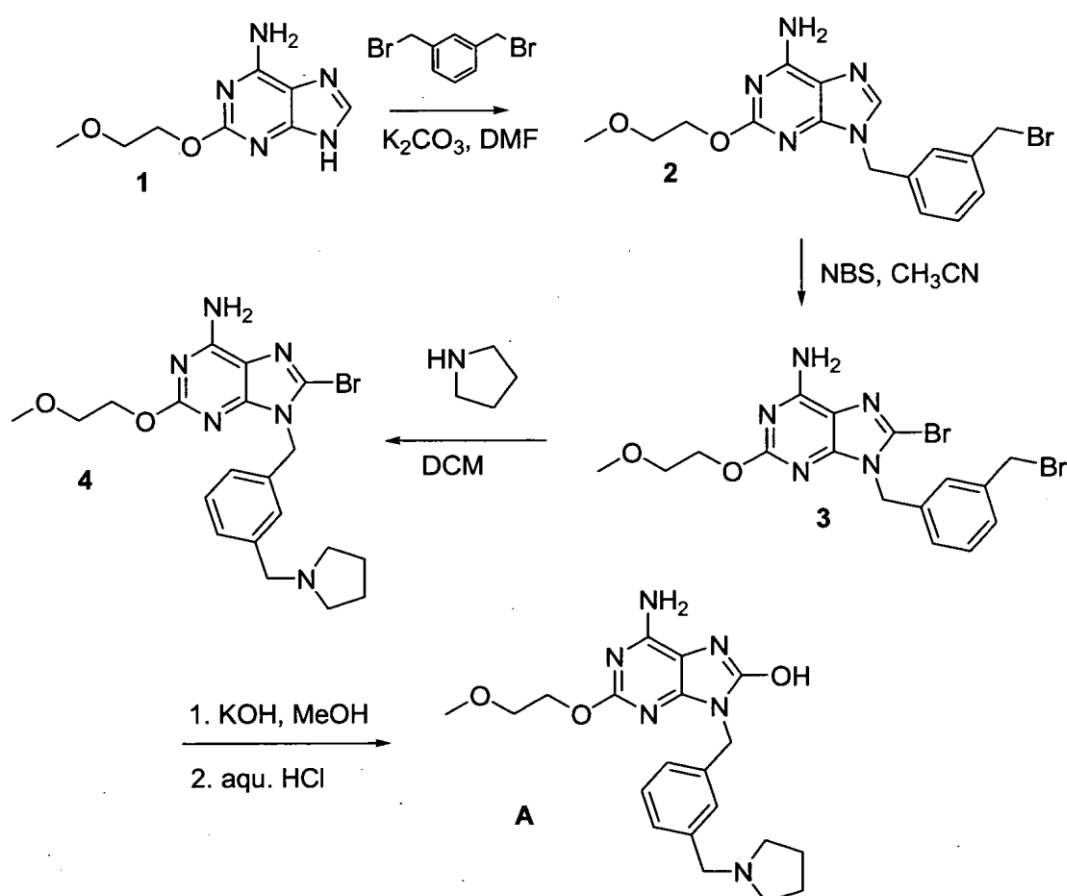
referencia a poner en contacto el receptor tipo Toll 7 con un compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, II, III, o IV el cual es por ejemplo, un agonista o agonista parcial del receptor tipo Toll 7.

En aún otra realización, la presente solicitud proporciona un método para inducir la producción de interferón (o IFN- α) en un paciente con necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente, una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la Fórmula I, Ia, Ib, II, IIa, III, o IV, o una sal, solvato y/o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Ejemplos

Síntesis del Ejemplo A:

Esquema 1



Compuesto 2

2-(2-Metoxi-etoxi)-9H-purin-6-ilamina (1 g, 4.78 mmol) (**1**), α,α' -dibromo-m-xileno (2.52 g, 9.56 mmol) y carbonato de potasio anhidro (1.32 g, 9.56 mmol) fueron combinados en DMF (10 mL) y agitados a temperatura ambiente por 5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo (120 mL), lavada con agua (2x), salmuera, secada con Na_2SO_4 y evaporada al vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía sobre gel de

sílice con metanol 0 - 10% en acetato de etilo como eluyente. La evaporación de las fracciones apropiadas dio 9-(3-Bromometil-bencil)-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-6-ilamina (**2**) (1.1 g, 2.80 mmol, 59%). EM: 392/394 (MH^+).

Compuesto 3

9-(3-Bromometil-bencil)-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-6-ilamina (**2**) (1 g, 2.54 mmol) fue disuelta en acetonitrilo (10 mL). N-bromosuccinimida (1.5 g, 8.4 mmol) fue adicionada en porciones durante 5 min. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora, luego diluida con acetato de etilo (100 mL), lavada con 10% solución acuosa de $Na_2S_2O_3$, y salmuera, secada con Na_2SO_4 , y evaporada al vacío. La 8-Bromo-9-(3-bromometil-bencil)-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-6-ilamina (**3**) cruda (~1 g) fue empleada en la siguiente etapa sin purificación adicional.

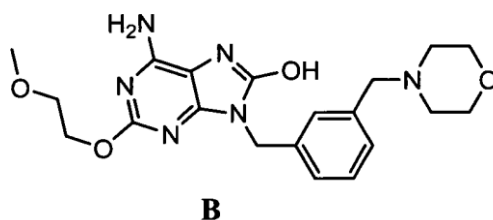
Ejemplo A

La 8-Bromo-9-(3-bromometil-bencil)-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-6-ilamina (**3**) cruda (~1 g) fue disuelta en diclorometano (10 mL) y se adicionó pirrolidina (1 mL). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y luego fue evaporada al vacío. El residuo (**4**) fue disuelto en metanol (20 mL) y se adicionó KOH acuoso al 50% (2 mL). La mezcla fue calentada bajo reflujo hasta que el análisis de HPLC indicó la desaparición completa del material de partida (~3 horas). Luego la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se adicionó HCl acuoso concentrado (5 mL). El calentamiento bajo reflujo fue continuado por 1 hora después de lo cual la mezcla de reacción fue evaporada a sequedad al vacío. El residuo sólido fue extraído 3x con metanol para separarlo de las sales. La solución de metanol fue evaporada al vacío y el producto crudo fue purificado por medio de HPLC preparativa en fase reversa (acetonitrilo 5 - 45% / HCl acuoso 40 mM) dando 6-Amino-2-(2-metoxi-etoxi)-9-(3-pirrolidin-1-ilmetil-bencil)-9H-purin-8-ol (Ejemplo A) (450 mg, 1.13 mmol) como un sólido amarillento como la sal HCl.

RMN- H^1 (DMSO) δ : 10.09 (s, 1H), 9.78 (br, 1H), 7.47-7.33 (m, 4H), 6.54 (br, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.32 (d, $J=5.1$, 2H), 4.23 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.38-3.00 (m, 4H), 2.05-1.75 (m, 4H). EM: 399 (MH^+).

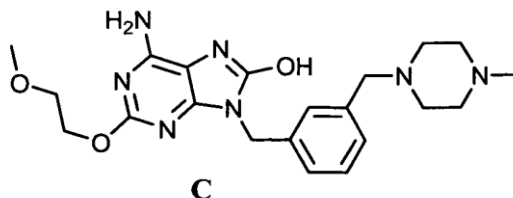
Los **Ejemplos B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, y N** fueron preparados empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo A** excepto que la pirrolidina fue reemplazada con la amina apropiada para cada uno de estos ejemplos.

Ejemplo B:



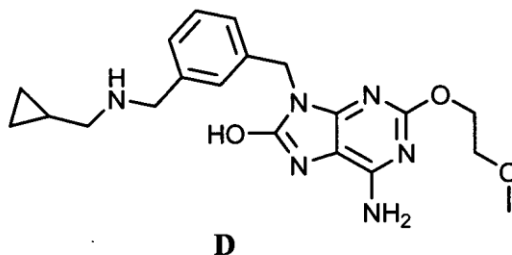
6-Amino-2-(2-metoxi-etoxi)-9-(3-morfolin-4-ilmetil-bencil)-9H-purin-8-ol
 RMN- H^1 (DMSO) δ : 10.08 (s, 1H), 9.85 (br, 1H), 7.55-7.35 (m, 4H), 6.53 (br, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.23 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.98-3.89 (m, 2H), 3.66-3.52 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.25-3.02 (m, 4H). EM: 415 (MH^+).

Ejemplo C:



6-Amino-2-(2-metoxi-etoxi)-9-[3-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-bencil]-9H-purin-8-ol
 RMN- H^1 (DMSO) δ : 11.6 (br, 2H), 10.75 (s, 1H), 7.59-7.33 (m, 4H), 4.89 (s, 2H), 4.37-4.28 (m, 4H), 3.60-3.27 (m, 10H), 3.26 (s, 3H), 2.80 (s, 3H). EM: 428 (MH^+).

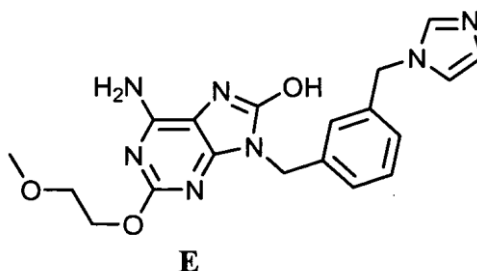
Ejemplo D:



6-Amino-9-{3-[(ciclopropilmetil-amino)-metil]-bencil}-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-8-ol

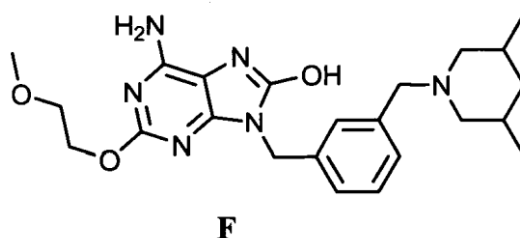
RMN- ^1H (DMSO) δ : 10.89 (s, 1H), 9.18 (br, 2H), 7.50-7.32 (m, 4H), 5.58 (br, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.32 (t, $J=4$ Hz, 2H), 4.09 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.80-2.74 (m, 2H), 1.10-1.03 (m, 1H), 0.57-0.52 (m, 2H), 0.34-0.30 (m, 2H). EM: 399 (MH^+).

Ejemplo E:



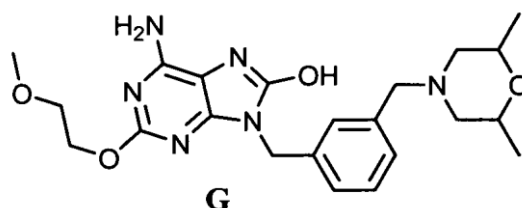
6-Amino-9-(3-imidazol-1-ylmetil-bencil)-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-8-ol
 RMN- ^1H (DMSO) δ : 10.85 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40-7.26 (m, 4H), 5.42 (s, 2H), 5.40 (br, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.29 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H). EM: 396 (MH^+).

Ejemplo F:



6-Amino-9-[3-(3,5-dimetil-piperidin-1-ylmetil)-bencil]-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-8-ol (mezcla de cis y trans); EM: 441 (MH^+).

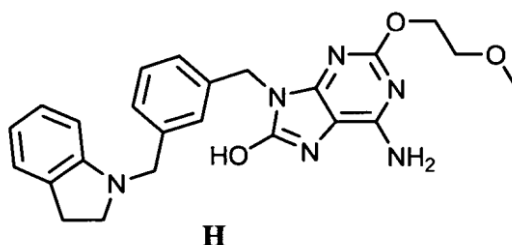
Ejemplo G:



6-Amino-9-[3-(2,6-dimetil-morfolin-4-ylmetil)-bencil]-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-8-ol
 RMN- ^1H (DMSO) δ : 11.31 (br, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.60-7.36 (m, 4H), 5.10 (br, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.33 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.98-3.89 (m,

2H), 3.59 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.18 (d, J=11.7 Hz, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 1.07 (d, J=6.3 Hz, 6H). EM: 443 (MH⁺).

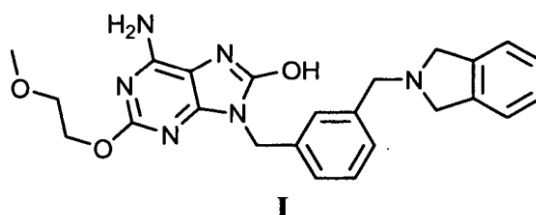
Ejemplo H:



6-Amino-9-[3-(2,3-dihidro-indol-1-ilmetil)-bencil]-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-8-ol

RMN-H¹ (DMSO) δ: 9.94 (s, 1H), 7.32-7.15 (m, 4H), 7.01 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.93 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.59-6.49 (m, 2H), 6.46 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.23 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.55 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.19 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.85 (t, J=8.4 Hz, 2H). EM: 447 (MH⁺).

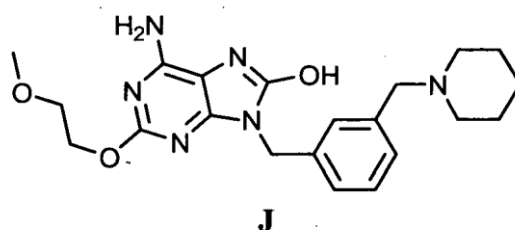
Ejemplo I:



6-Amino-9-[3-(1,3-dihidro-isoindol-2-ilmetil)-bencil]-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-8-ol

RMN-H¹ (DMSO) δ: 11.31 (br, 1H), 10.42 (s, 1H), 7.63-7.34 (m, 8H), 6.77 (br, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.60-4.52 (m, 6H), 4.26 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.56 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H). EM: 447 (MH⁺).

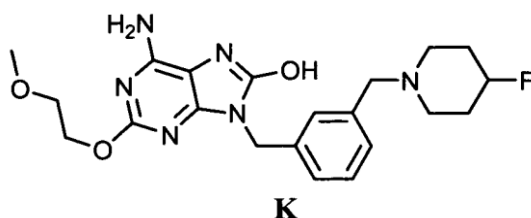
Ejemplo J:



6-Amino-2-(2-metoxi-etoxi)-9-(3-piperidin-1-ilmetil-bencil)-9H-purin-8-ol

RMN- ^1H (DMSO) δ : 10.67 (s, 1H), 10.08 (br, 1H), 7.51-7.34 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 4.51 (br, 2H), 4.30-4.20 (m, 4H), 3.57 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.87- 2.74 (m, 2H), 1.80-1.25 (m, 6H). EM: 413 (MH^+).

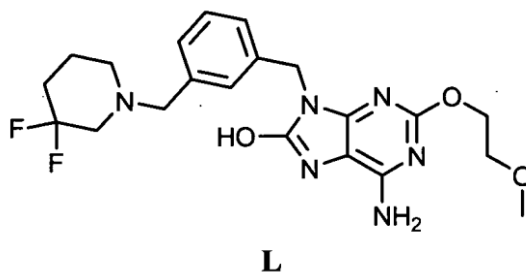
Ejemplo K:



6-Amino-9-[3-(4-fluoro-piperidin-1-ylmethyl)-benzyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-9H-purin-8-ol

RMN- ^1H (DMSO) δ : 10.90 (s, 1H), 10.85 (br, 1H), 7.58-7.34 (m, 4H), 4.91 (s, 2H), 4.30-4.20 (m, 4H), 3.59 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.30-2.90 (m, 5H), 2.25-1.95 (m, 4H). EM: 431 (MH^+).

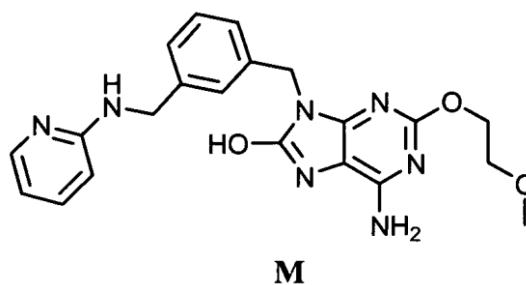
Ejemplo L:



6-Amino-9-[3-(3,3-difluoro-piperidin-1-ylmethyl)-benzyl]-2-(2-methoxy-ethoxy)-9H-purin-8-ol

RMN- ^1H (DMSO) δ : 11.05 (br, 1H), 11.00 (s, 1H), 7.53-7.38 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 4.38-4.29 (m, 4H), 3.59 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.20-1.85 (m, 4H). EM: 449 (MH^+).

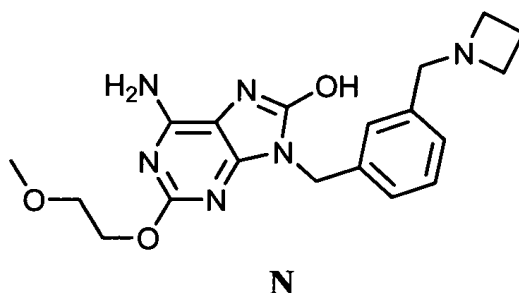
Ejemplo M:



9-(3-((piridin-2-ilamino)metil)bencil)-6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-8-ol

RMN- ^1H (DMSO) δ : 10.47 (s, 1H), 8.53 (br, 2H), 8.09 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.91 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.25 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H). EM: 422 (MH^+).

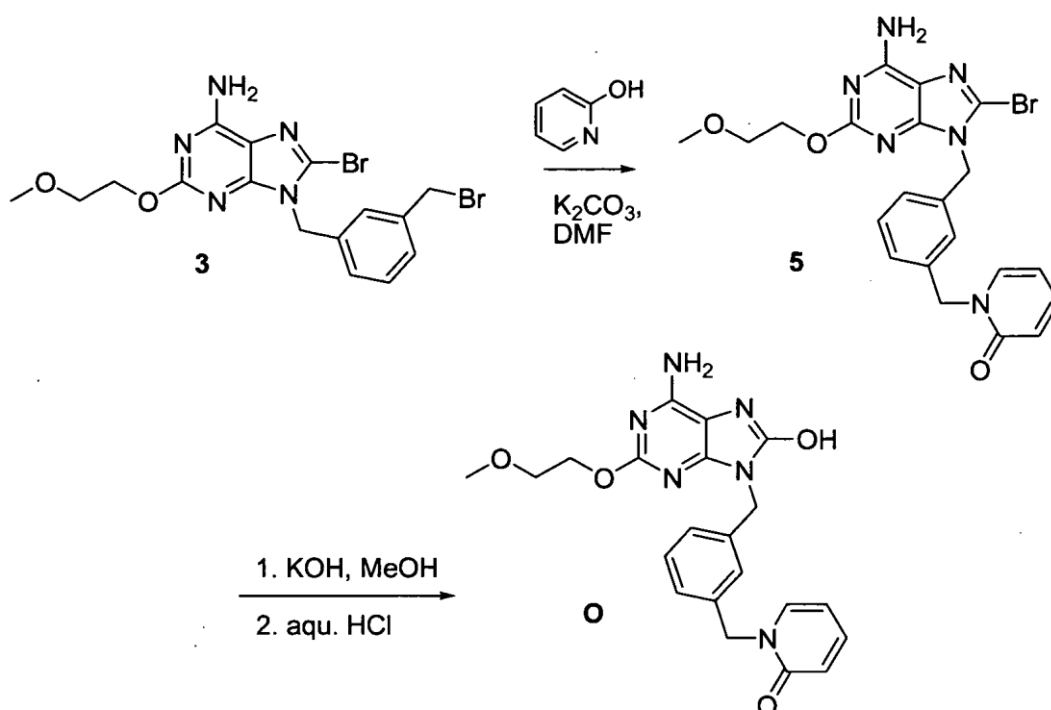
Ejemplo N:



9-(3-(azetidin-1-ylmethyl)benzyl)-6-amino-2-(2-methoxyethoxy)-9H-purin-8-ol
 RMN ^1H (DMSO) δ : 2.17-2.41 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.59 (t, 3H, $J=4.5$ Hz), 3.82-4.02 (m, 4H), 4.28 (d, 2H, $J=6$ Hz), 4.39 (t, 2H, $J=4.5$ Hz), 4.90 (s, 2H), 7.35-7.44 (m, 4H), 11.32 (s, 1H). CLEM: m/z para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3^+ + \text{H}$ observado 385.2 a 1.61 minutos de una corrida de 3.5 minutos, gradiente de CH_3CN 5 - 95% en H_2O .

Síntesis del Ejemplo O:

Esquema 2



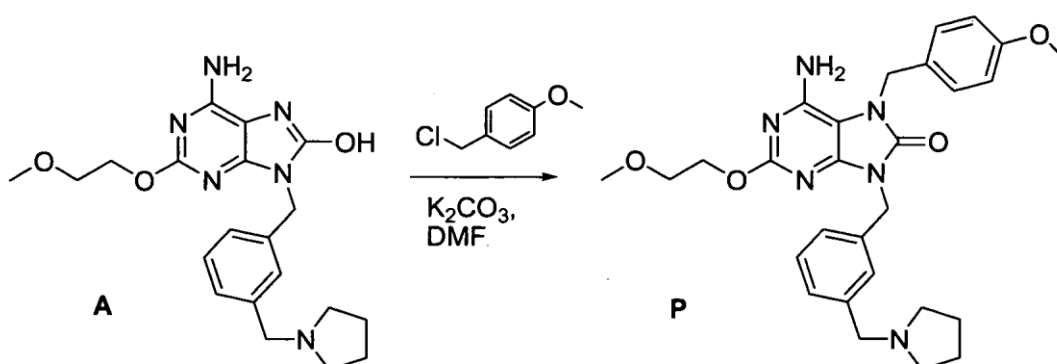
Compuesto 5

La 8-Bromo-9-(3-bromometil-bencil)-2-(2-metoxi-etoxi)-9H-purin-6-ilamina cruda (~70 mg) fue disuelta en DMF (2 mL). 2-Hidroxipiridina (100 mg) y carbonato de potasio anhidro (100 mg) fue adicionado y la mezcla de reacción fue agitada durante la noche. Después de la dilución con acetato de etilo (100 mL), la solución fue lavada con agua y salmuera, secada con Na_2SO_4 y evaporada al vacío. El producto crudo (**5**) fue convertido a 1-((3-((6-amino-8-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-9-il)metil)fenil)metil)piridin-2(1H)-ona (Ejemplo **O**, 41 mg) empleando procedimientos similares a aquellos empleados para convertir el Compuesto **4** al Ejemplo **A**.

RMN- ^1H (DMSO) δ : 10.54 (s, 1H), 7.72 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=7$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.22-7.11 (m, 3H), 6.38 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.20 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.31 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.60 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H). EM: 423 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo P:

Esquema 3



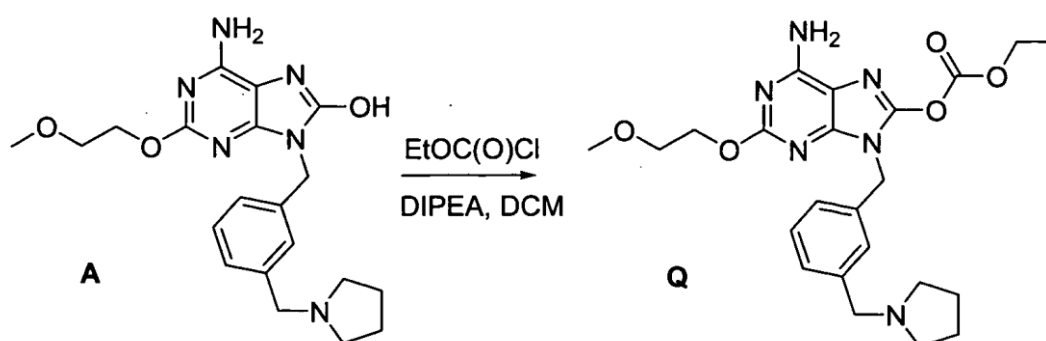
Ejemplo P

6-Amino-2-(2-metoxi-etoxi)-9-(3-pirrolidin-1-ilmetil-bencil)-9H-purin-8-ol (Ejemplo **A**) (31 mg, 0.078 mmol) fue disuelto en DMF (2 mL). Carbonato de potasio anhidro (50 mg) fue adicionado, seguido por cloruro de p-metoxibencilo (13.7 μL , 0.101 mmol). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue diluida con diclorometano, lavada con agua y salmuera, secada con Na_2SO_4 y evaporada al vacío. La purificación por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo 5-60% / HCl acuoso 40mM) dio 6-amino-7-(4-metoxi-bencil)-2-(2-metoxi-etoxi)-9-(3-pirrolidin-1-ilmetil-bencil)-7,9-dihidro-purin-8-ona (Ejemplo **P**) (6 mg) como la sal HCl.

RMN- ^1H (CDCl_3) δ : 12.54 (br, 1H), 7.85-6.88 (m, 10H), 5.24 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.20 (br, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (br, 2H), 3.58 (br, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.85 (br, 2H), 2.25-2.00 (m, 4H). EM: 519 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo Q:

Esquema 4

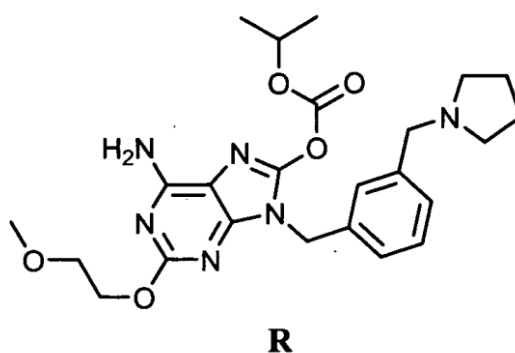


6-Amino-2-(2-metoxi-etoxi)-9-(3-pirrolidin-1-ilmetil-bencil)-9H-purin-8-ol (Ejemplo **A**) (60 mg, 0.15 mmol) fue disuelto en diclorometano (2 mL). N,N-diisopropiletilamina (0.1 mL) fue adicionada y la mezcla fue enfriada a 0 °C (273,15 °K). Etilcloroformato (0.04 mL, 0.42 mmol) fue adicionado. Después de agitar por 30 minutos, la reacción fue extinguida con agua y concentrada al vacío. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase reversa (acetonitrilo 5-45% / HCl acuoso 40 mM) dio 9-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-8-il etil carbonato (Ejemplo **Q**) (24 mg) como un sólido blanco vítreo, sal HCl.

RMN- ^1H (DMSO) δ : 9.99 (br, 1H), 7.45-7.32 (m, 4H), 7.08 (br, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.37 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.29 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.20 (br, 2H), 3.58 (t, J=4.5 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.15-2.85 (m, 4H), 1.92-1.78 (m, 4H) 1.31 (t, J=6.9 Hz, 3H). EM: 471 (MH^+).

Los **Ejemplos R, S, T, U, y V** fueron preparados empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el Ejemplo **Q** excepto que el cloroformato de etilo fue reemplazado con cloroformato de isopropilo y el material de partida apropiado fue utilizado para cada uno de estos ejemplos.

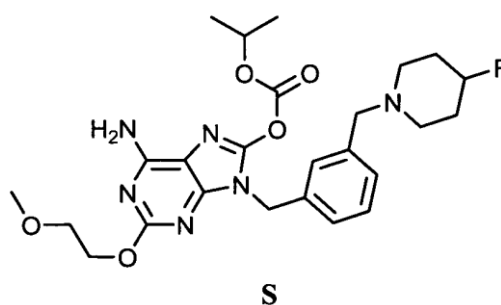
Ejemplo R:



9-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-8-il isopropil carbonato preparado a partir del Ejemplo A.

RMN- H^1 (DMSO) δ : 10.65 (br, 1H), 7.55-7.37 (m, 4H), 7.10 (br, 2H), 5.11 (sept, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.33-4.25 (m, 4H), 3.58 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.08-2.95 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 4H), 1.33 (d, $J=6.3$ Hz, 6H). EM: 485 (MH^+).

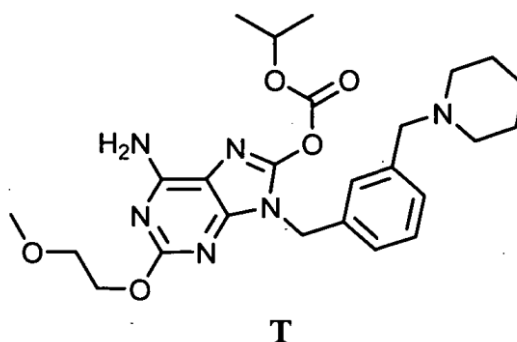
Ejemplo S:



9-(3-((4-fluoropiperidin-1-il)metil)bencil)-6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-8-il isopropil carbonato preparado a partir del Ejemplo K.

RMN- H^1 (DMSO) δ : 10.95 (br, 1H), 7.59-7.38 (m, 4H), 7.10 (br, 2H), 5.10 (sept, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.33-4.23 (m, 4H), 3.58 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.36-2.87 (m, 5H), 3.26 (s, 3H), 2.25-1.95 (m, 4H), 1.33 (d, $J=6.3$ Hz, 6H). EM: 517 (MH^+).

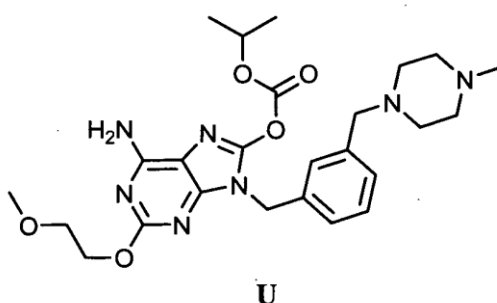
Ejemplo T:



9-(3-(piperidin-1-ilmetil)bencil)-6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-8-il isopropil carbonato preparado a partir del Ejemplo J.

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 1.43 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 1.72-1.97 (m, 6H), 2.95 (t, 4H, $J = 9.3$ Hz), 3.38 (s, 3H), 3.75 (t, 2H, $J = 4.5, 9$ Hz), 4.28 (s, 2H), 4.62 (t, 2H, $J = 4.5, 9$ Hz), 5.11 (s, 2H), 5.21-5.31 (m, 1H), 7.48 (d, 2H, $J = 4.2$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.66 (s, 1H). CLEM: m/z para $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_5^+ + \text{H}$ observado 499.2 a 2.31 minutos de una corrida de 3.5 minutos, gradiente 5-95% CH_3CN en H_2O .

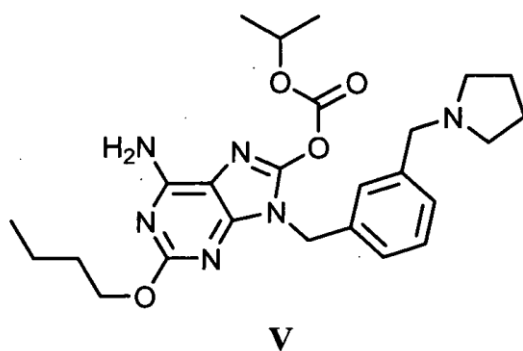
Ejemplo U:



9-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)bencil)-6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-8-il isopropil carbonato preparado a partir del Ejemplo C.

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 1.43 (d, 6H, $J = 6$ Hz), 3.0 (s, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.77 (t, 2H, $J = 4.5$ Hz), 4.49 (s, 2H), 4.63 (t, 2H, $J = 4.5$ Hz), 5.11 (s, 2H), 5.23-5.31 (m, 1H), 7.46-7.62 (m, 3H), 7.72 (s, 1H). CLEM: m/z para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_5^+ + \text{H}$ observado 514.2 a 2.09 minutos de una corrida de 3.5 minutos, gradiente 5-95% CH_3CN en H_2O .

Ejemplo V:



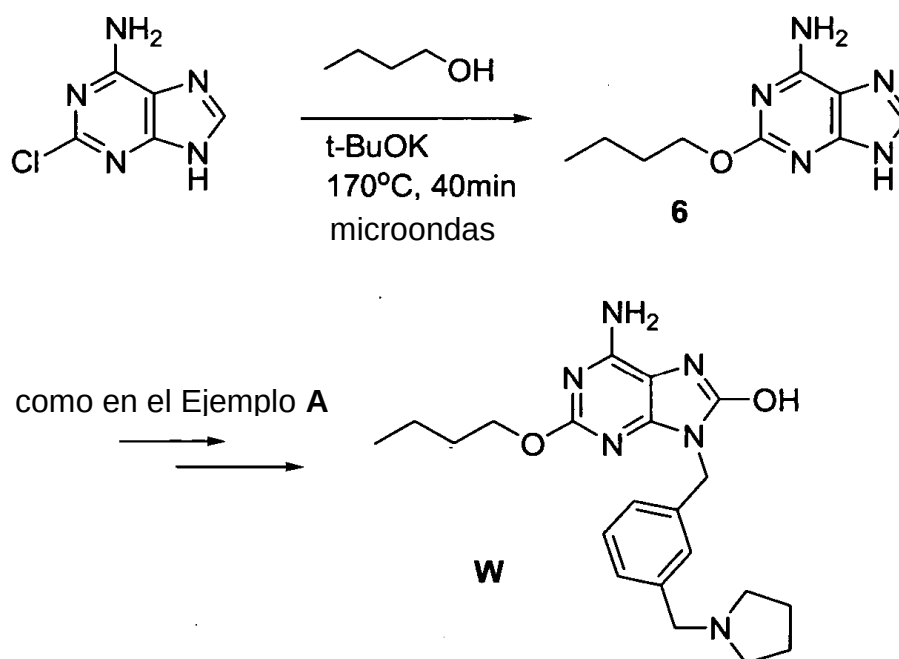
9-(3-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-6-amino-2-butoxi-9H-purin-8-il isopropil carbonato preparado a partir del Ejemplo W.

RMN ^1H (DMSO) δ : 0.89 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 3.17 (d, 6H), 1.29-42 (m, 2H), 1.62 (q, 2H, $J = 7.5$), 1.79-2.02 (m, 4H), 2.91-3.08 (m, 2H), 3.21-3.36 (m, 2H), 4.17 (t, 2H, $J = 6.6$), 4.29 (d, 2H, $J = 6$), 4.89 (s, 2H), 5.06-5.15 (m, 1H),

7.38-7.57 (m, 4H), 10.95 (s, 1H). CLEM: m/z para $C_{25}H_{34}N_6O_4^+ + H$ observado 483.2 a 2.64 minutos de una corrida de 3.5 minutos, gradiente 5-95% CH_3CN en H_2O .

Síntesis del Ejemplo W:

Esquema 5



Compuesto 6

2-cloroadenina (1.53 g, 9.03 mmol) fue dividida entre tres viales de microondas (10-20 mL), cada uno conteniendo 1-butanol (10 mL) y t-BuOK (5 mL, 1M en THF). Cada vial fue calentado a 170 °C (443,15 °K) por 40 minutos. Las tres mezclas de reacción fueron combinadas, el solvente fue removido por rotaevaporación y el producto fue purificado en columna rápida eluyendo con metanol al 10% en etilacetato. La evaporación de solvente dio 1.33 g (70%) de 2-butoxi-9H-purin-6-amina (**6**) como un sólido blanco opaco.

RMN H^1 (DMSO) δ : 0.919 (t, 3H), 1.39 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 6.00 (s, 2H), 7.44 (s, 1H). CLEM: m/z para $C_9H_{13}N_5O^+ + H$ observado 208.1 a 1.34 minutos de una corrida de 3.5 minutos, gradiente de CH_3CN 5-95% en H_2O .

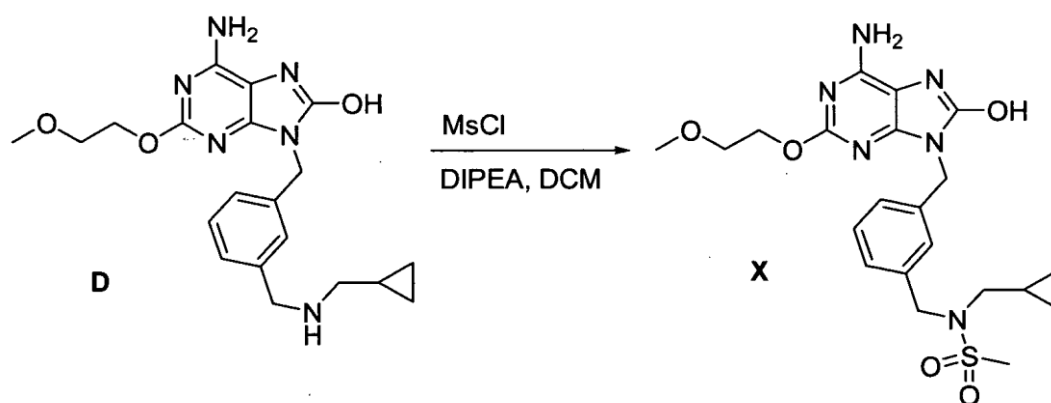
El **Ejemplo W** fue preparado a partir del Compuesto **6** empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el Ejemplo **A**.

RMN H^1 (DMSO) δ : 0.89 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 1.29-1.42 (m, 2H), 1.60 (q, 2H, $J = 7.2$), 1.77-2.04 (m, 4H), 2.97-3.10 (m, 2H), 3.26-3.37 (m, 2H), 4.12 (t, 2H,

$J = 7$), 4.30 (d, 2H, $J = 6$), 4.89 (s, 2H), 7.30-7.50 (m, 4H), 10.26 (s, 1H). CLEM: m/z para $C_{21}H_{28}N_6O_2^+ + H$ observado 397.2 a 2.50 minutos de una corrida de 3.5 minutos, gradiente de CH_3CN 5-95% en H_2O .

Síntesis del Ejemplo X:

Esquema 6



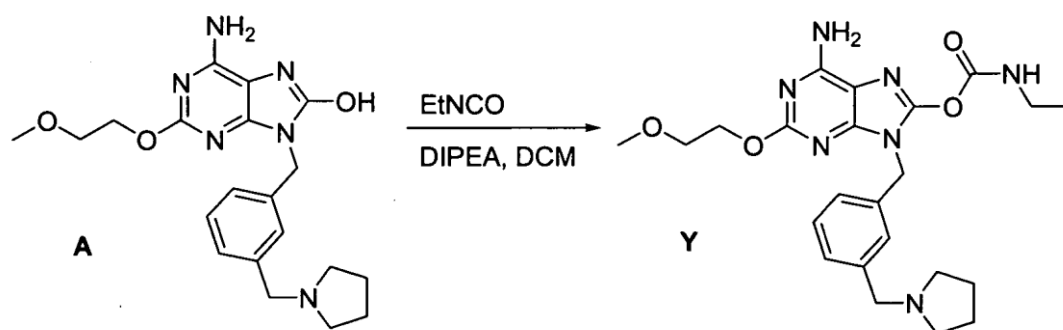
Ejemplo X

El Ejemplo **D** (40 mg, 0.100 mmol) fue disuelto en diclorometano (2 mL) y enfriado a 0 °C (273,15 °K). Diisopropiletilamina (0.1 mL) y luego metanosulfonil cloruro (0.012 mL, 0.154 mmol) fueron adicionados secuencialmente. Después de agitar por 1 hora a 0 °C (273,15 °K), la mezcla de reacción fue extinguida con agua (1 mL) y evaporada a sequedad. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase reversa (acetonitrilo 5-60% / HCl acuoso 40 mM) dio el Ejemplo **X** (23 mg).

RMN- H^1 (DMSO) δ : 9.96 (s, 1H), 7.34-7.18 (m, 4H), 6.45 (br, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.24 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.91 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 0.88-0.78 (m, 1H), 0.35-0.29 (m, 2H), 0.04-0.00 (m, 2H). EM: 477 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo Y:

Esquema 7



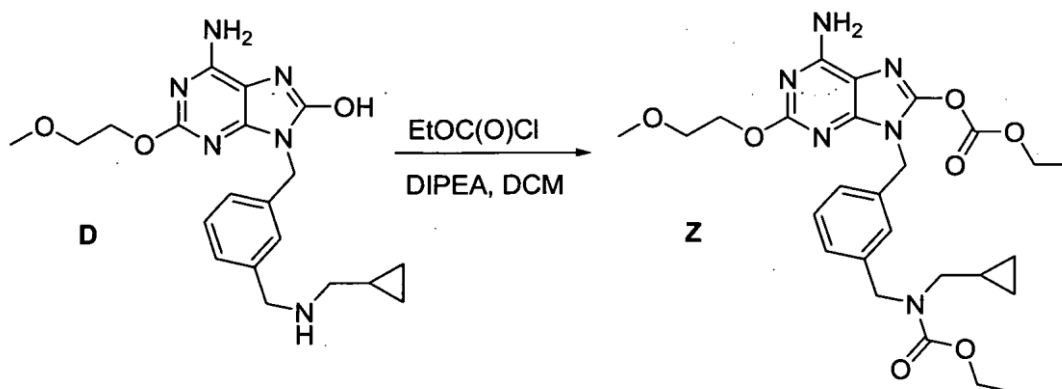
Ejemplo Y

El Ejemplo **A** (30 mg, 0.075 mmol) fue disuelto en diclorometano (2 mL). Diisopropiletilamina (0.1 mL) y luego isocianato de etilo (0.05 mL) fueron adicionados. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción fue evaporada a sequedad al vacío. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase reversa (acetonitrilo 5-60% / HCl acuoso 40 mM) dio el Ejemplo **Y** (23 mg) como un sólido blanco como la sal HCl.

RMN- ^1H (DMSO) δ : 10.96 (br, 1H), 8.87 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.36 (m, 4H), 4.95 (s, 2H), 4.32-4.25 (m, 4H), 3.58 (t, $J=4.5\text{ Hz}$, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.36-3.25 (m, 4H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.02-1.80 (m, 4H), 1.13 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H). EM: 470 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo Z:

Esquema 8



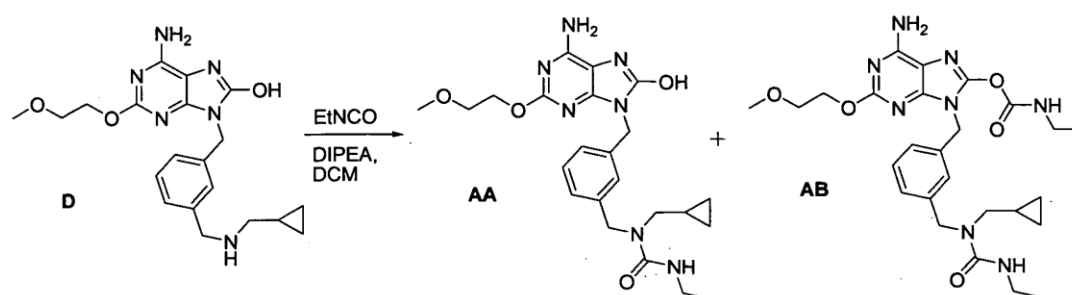
Ejemplo Z

El Ejemplo **D** (40 mg, 0.10 mmol) fue disuelto en diclorometano (2 mL). N,N-diisopropiletilamina (0.1 mL) fue adicionada y la mezcla fue enfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ ($273,15\text{ }^\circ\text{K}$). Etilcloroformato (0.021 mL, 0.22 mmol) fue adicionado. Después de agitar por 30 minutos, la reacción fue extinguida con agua y concentrada al vacío. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase reversa (acetonitrilo 5-60% / HCl acuoso 40 mM) dio el Ejemplo **Z** (17 mg) como un sólido blanco.

RMN- ^1H (DMSO) δ : 7.32-7.11 (m, 4H), 7.06 (br, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.36 (q, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H), 4.28 (t, $J=4.5\text{ Hz}$, 2H), 4.02 (br, 2H), 3.58 (t, $J=4.5\text{ Hz}$, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.06-2.97 (m, 2H), 1.30 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H), 1.22-1.02 (m, 3H), 0.93-0.81 (m, 1H), 0.38-0.29 (m, 2H), 0.12-0.05 (m, 2H). EM: 543 (MH^+)

Síntesis del Ejemplo AA y del Ejemplo AB:

Esquema 9



Ejemplos AA y AB

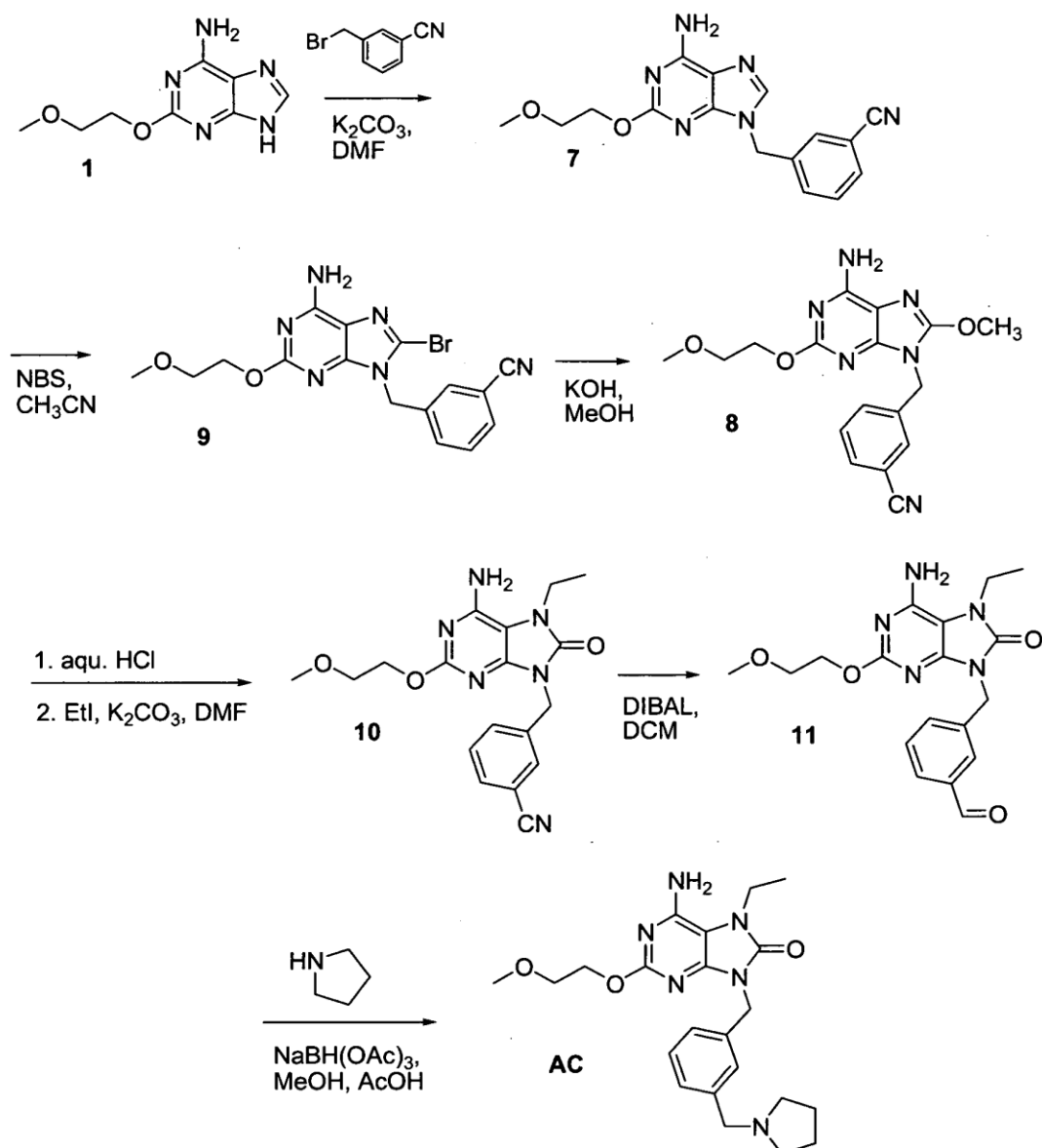
El Ejemplo **D** (40 mg, 0.10 mmol) fue disuelto en diclorometano (2 mL). N,N-diisopropiletilamina (0.1 mL) fue adicionada y luego isocianato de etilo (0.05 mL). Después de agitar a temperatura ambiente por 30 minutos, la mezcla de reacción fue evaporada a sequedad al vacío. La purificación por medio de HPLC preparativa en fase reversa (acetonitrilo 5-60% / HCl acuoso 40 mM) dio el Ejemplo **AA** (4 mg) y el Ejemplo **AB** (6.5 mg) como sólidos blancos.

Ejemplo **AA**: RMN- ^1H (DMSO) δ : 9.93 (s, 1H), 7.30-7.09 (m, 4H), 6.44 (br, 2H), 6.30 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.24 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.10-2.94 (m, 4H), 0.96 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.93-0.81 (m, 1H), 0.34-0.25 (m, 2H), 0.08-0.01 (m, 2H). EM: 470 (MH^+).

Ejemplo **AB**: RMN- ^1H (DMSO) δ : 8.88 (m, 1H), 7.30-7.05 (m, 4H), 6.29 (m, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.29 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.08-2.94 (m, 4H), 1.13 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.90-0.80 (m, 1H), 0.34-0.25 (m, 2H), 0.08-0.01 (m, 2H). EM: 541 (MH^+).

Síntesis de AC

Esquema 10



Compuesto 7

2-(2-Metoxietoxi)-9H-purin-6-amina (**1**) (1.28 g, 6.12 mmol), δ -bromo-m-tolunitrilo (1.37 g, 7.0 mmol), y carbonato de potasio (0.97 g, 7.0 mmol) fueron combinados en DMF (10 mL) y agitados a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla fue diluida con acetato de etilo (200 mL), lavada con agua y salmuera, secada con Na_2SO_4 y evaporada al vacío. El residuo fue cristalizado a partir de acetato de etilo dando 3-((6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo (**7**) (1.0 g) como un sólido blanco.

Compuesto 9

3-((6-amino-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo (**7**) (1.0 g) fue suspendido en acetonitrilo. N-Bromosuccinimida (1.0 g) fue adicionada en porciones pequeñas durante 10 minutos. Después de agitar por 1 hora, la mezcla fue diluida con acetato de etilo, lavada con solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ al 10%, solución acuosa de $NaHCO_3$ saturada y

salmuera, secada con Na_2SO_4 y evaporada a sequedad al vacío. El 3-((6-amino-8-bromo-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo (**8**) crudo fue disuelto en metanol (50 mL) y se adicionó solución de KOH acuosa al 50% (1 mL). La mezcla fue calentada bajo reflujo por 3 horas y luego concentrada al vacío. El producto fue extraído con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, secadas con Na_2SO_4 y evaporadas al vacío. La purificación por medio de cromatografía rápida sobre gel de sílice (eluyente: MeOH 0-10% en acetato de etilo) dio 3-((6-amino-8-metoxi-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo (**9**) (0.45 g) como un sólido rosado.

Compuesto 10

3-((6-Amino-8-metoxi-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo (**9**) (50 mg) fue disuelto en acetonitrilo (2 mL). Una solución acuosa de HCl 6N (2 mL) fue adicionada y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación a sequedad, el residuo fue disuelto en DMF (1 mL). Carbonato de potasio (100 mg) y yoduro de etilo (0.02 mL) fueron adicionados y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 5 horas. Después de la dilución con agua (20 mL), el producto fue extraído con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, secadas con Na_2SO_4 y evaporadas al vacío. La purificación por medio de cromatografía rápida sobre gel de sílice (eluyente: MeOH 0-10% en acetato de etilo) dio 3-((6-amino-7-etil-2-(2-metoxietoxi)-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-il)metil)benzonitrilo (**10**) (35 mg) como un vidrio incoloro.

Ejemplo AC

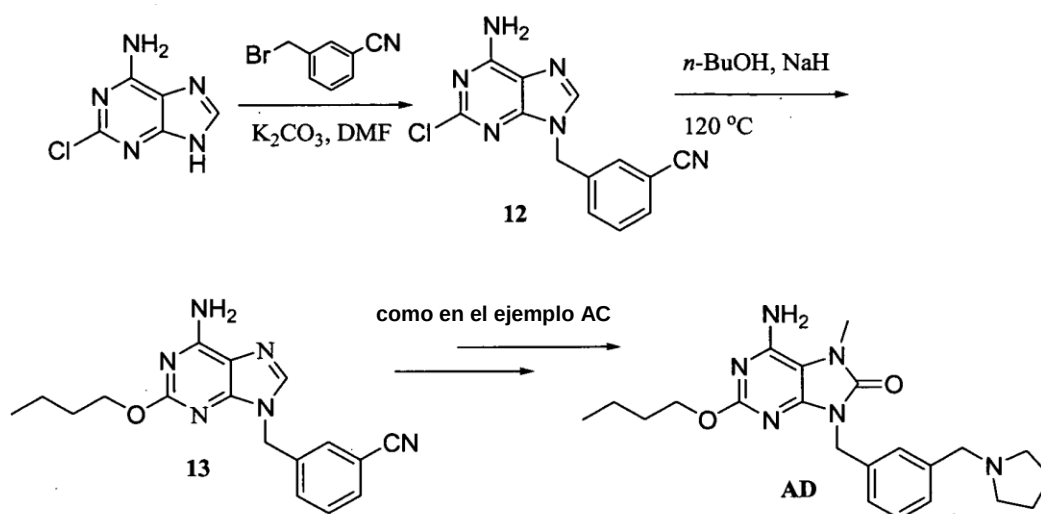
3-((6-Amino-7-etil-2-(2-metoxietoxi)-8-oxo-7,8-dihidropurin-9-il)metil)benzonitrilo (35 mg) fue disuelto en diclorometano (2 mL) y enfriado a 0 °C (273,15 °K). Solución de DIBAL 1 M en tolueno (0.5 mL) fue adicionada. Después de agitar por 1 hora, la reacción fue extinguida con agua y una solución saturada de sal de la Rochelle fue adicionada. Después de agitación vigorosa por 30 minutos, la mezcla fue extraída con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, secadas con Na_2SO_4 y evaporadas al vacío. El producto crudo (**11**) fue disuelto en metanol (1 mL) y ácido acético (0.5 mL). Pirrolidina (0.1 mL) fue adicionada seguida por triacetoxi borohidruro de sodio (100 mg). La mezcla

fue agitada por 1 hora a temperatura ambiente y luego evaporada a sequedad. El residuo fue disuelto en HCl acuoso / acetonitrilo y purificado por medio de HPLC preparativa en fase reversa (acetonitrilo 5-60% / HCl acuoso 40 mM) lo cual dio el Ejemplo **AC** (9 mg) como la sal HCl como un vidrio incoloro.

RMN- ^1H (DMSO) δ : 10.66 (br, 1H), 7.54-7.29 (m, 4H), 6.74 (br, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.31- 4.25 (m, 4H), 3.97 (m, 2H, bajo el pico de agua), 3.58 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.05-1.80 (m, 4H), 1.12 (t, $J=6.9$ Hz, 3H). EM: 427 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo AD:

Esquema 11



Compuesto 12

A una suspensión de 2-cloroadenina (1.7 g, 10.18 mmol) en DMF (10 mL) se adicionó K_2CO_3 (1.4 g, 10.18 mmol), 2-bromometilbenzonitrilo (2 g, 10.18 mmol). La reacción fue reaccionada a 80°C ($353,15^\circ\text{K}$). Después de que la reacción se completó, la mezcla de reacción fue diluida con agua, y luego el precipitado fue recogido. El sólido fue lavado con agua, luego éter éster. El producto (**12**) fue secado bajo alto vacío. EM: 285 (MH^+).

Compuesto 13

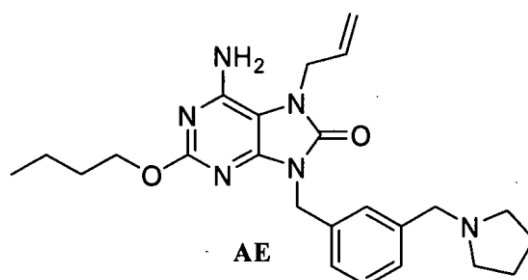
A un matraz con $n\text{-BuOH}$ (10 ml), se adicionó NaH (60%, 840 mg, 21 mmol) a temperatura del cuarto. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 5 min. Luego el compuesto **12** (2.4 g, 8.4 mmol) fue adicionado. A la mezcla se le permitió reaccionar a 120°C ($393,15^\circ\text{K}$) por alrededor de media hora. Luego la mezcla de reacción fue enfriada, lavada con solución saturada de NH_4Cl y extraída con DCM. La capa

orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y filtrada. El filtrado fue concentrado, y el residuo (**13**) fue purificado por medio de columna de gel de sílice, empleando DCM/MeOH como solvente. RMN H^1 ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.90 (t, 3H), 1.33-1.41 (m, 2H), 1.58-1.67 (m, 2H), 4.19 (t, 2H), 5.32 (s, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.52-7.84 (m, 4H), 8.06 (s, 1H); 323 (MH^+).

El **Ejemplo AD** fue preparado a partir del Compuesto **13** empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo AC** excepto que el Compuesto **10** fue reemplazado con el Compuesto **13**. RMN H^1 (CD_3OD) δ : 0.99 (t, 3H), 1.46-1.54 (m, 2H), 1.76-1.83 (m, 2H), 2.01-2.11 (m, 2H), 2.15-2.17 (m, 2H), 3.16-3.18 (m, 2H), 3.45-3.47 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.54 (t, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.48-7.60 (m, 4H); EM: 411 (MH^+).

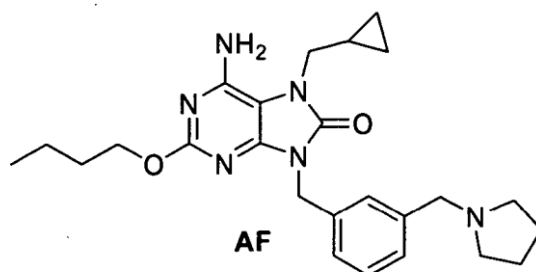
Los **Ejemplos AE, AF, AG y AH** fueron preparados empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo AD** excepto que el yoduro apropiado fue empleado durante la etapa de 7-N alquilación para preparar los compuestos correspondientes.

Ejemplo AE



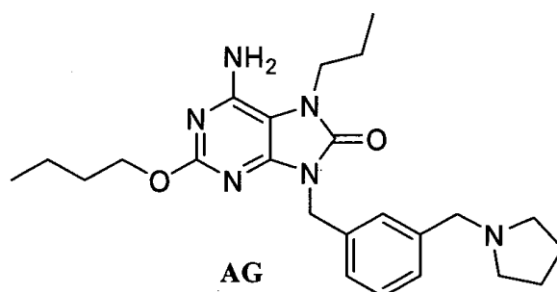
RMN H^1 (CD_3OD) δ : 0.99 (t, 3H), 1.47-1.54 (m, 2H), 1.77-1.86 (m, 2H), 2.02-2.07 (m, 2H), 2.10-2.16 (m, 2H), 3.15-3.19 (m, 2H), 3.44-3.47 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 4.70 (s, 2H), 5.08-5.26 (m, 4H), 5.98-6.07 (m, 1H), 7.44-7.63 (m, 4H); EM: 437 (MH^+).

Ejemplo AF



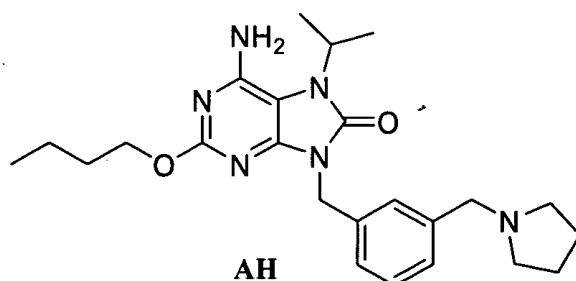
RMN H^1 (CD_3OD) δ : 0.41-0.42 (m, 2H), 0.53-0.56 (m, 2H), 0.99 (t, 3H), 1.53-1.57 (m, 1H), 1.47-1.55 (m, 2H), 1.78-1.84 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H), 2.14-2.17 (m, 2H), 3.15-3.19 (m, 2H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.97 (d, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.50-7.61 (m, 4H); EM: 451 (MH^+).

Ejemplo AG



H^1 (CD_3OD) δ : 0.90-1.01 (m, 6H), 1.46-1.54 (m, 2H), 1.69-1.84 (m, 4H), 2.00-2.04 (m, 2H), 2.15-2.17 (m, 2H), 3.16-3.19 (m, 2H), 3.44-3.47 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.46-7.61 (m, 2H); EM: 439 (MH^+).

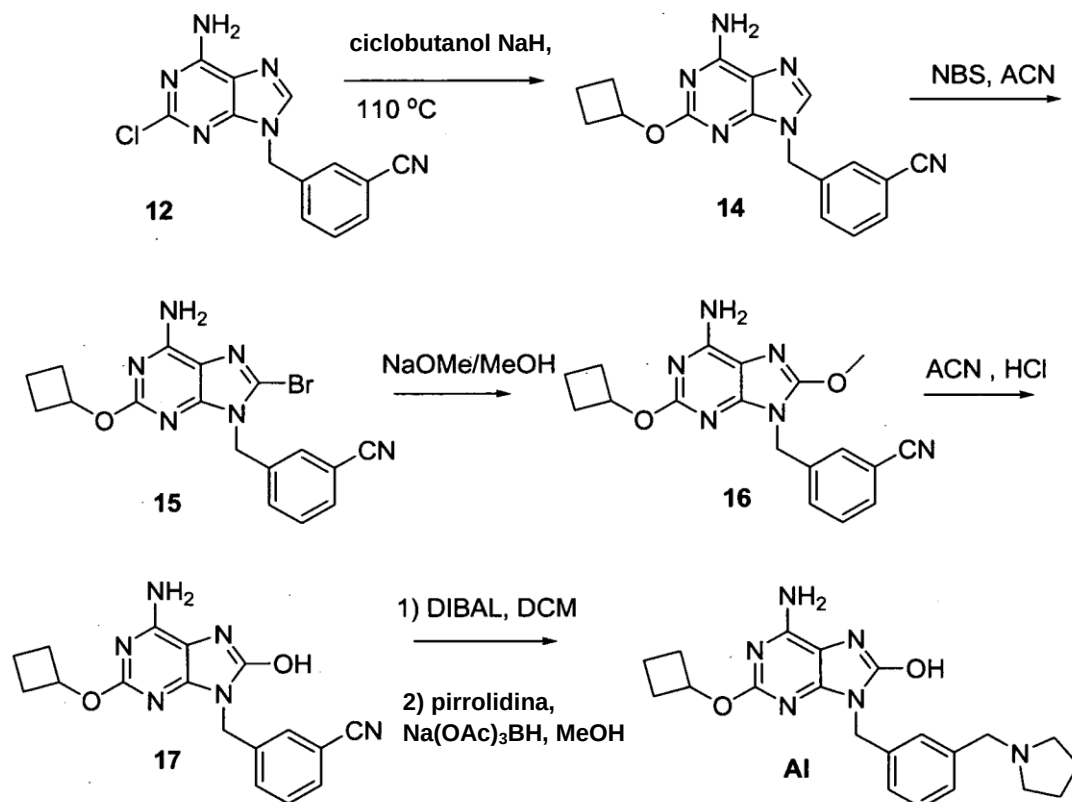
Ejemplo AH



RMN H^1 (CD_3OD) δ : 0.99 (t, 3H), 1.46-1.54 (m, 2H), 1.59 (d, 6H), 1.77-1.82 (m, 2H), 2.00-2.04 (m, 2H), 2.15-2.18 (m, 2H), 3.16-3.20 (m, 2H), 3.45-3.49 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.55 (t, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.48-7.60 (m, 4H); EM: 439 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo AI

Esquema 12



El **compuesto 14** fue preparado empleando los procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Compuesto 13** excepto que el ciclobutanol fue empleado en lugar de *n*-BuOH. RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.61-1.95 (m, 2H), 2.14-2.44 (m, 4H), 5.13-5.18 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 7.44-7.64 (m, 5H); EM: 321 (MH^+).

El **Ejemplo AI** fue preparado empleando los procedimientos mostrados en el Esquema 12, y similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo AC**. Los datos espectrales de los intermediarios y del **Ejemplo AC** son mostrados abajo.

Compuesto 15

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.62-1.88 (m, 2H), 2.11-2.45 (m, 4H), 5.14-5.16 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.23 (s, 2H), 7.44-7.65 (m, 4H); EM: 399 (MH^+).

Compuestos 16

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.52-1.77 (m, 2H), 1.96-2.17 (m, 2H), 2.29-2.38 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 5.01-5.08 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 7.32-7.56 (m, 4H); EM: 351 (MH^+).

Compuesto 17

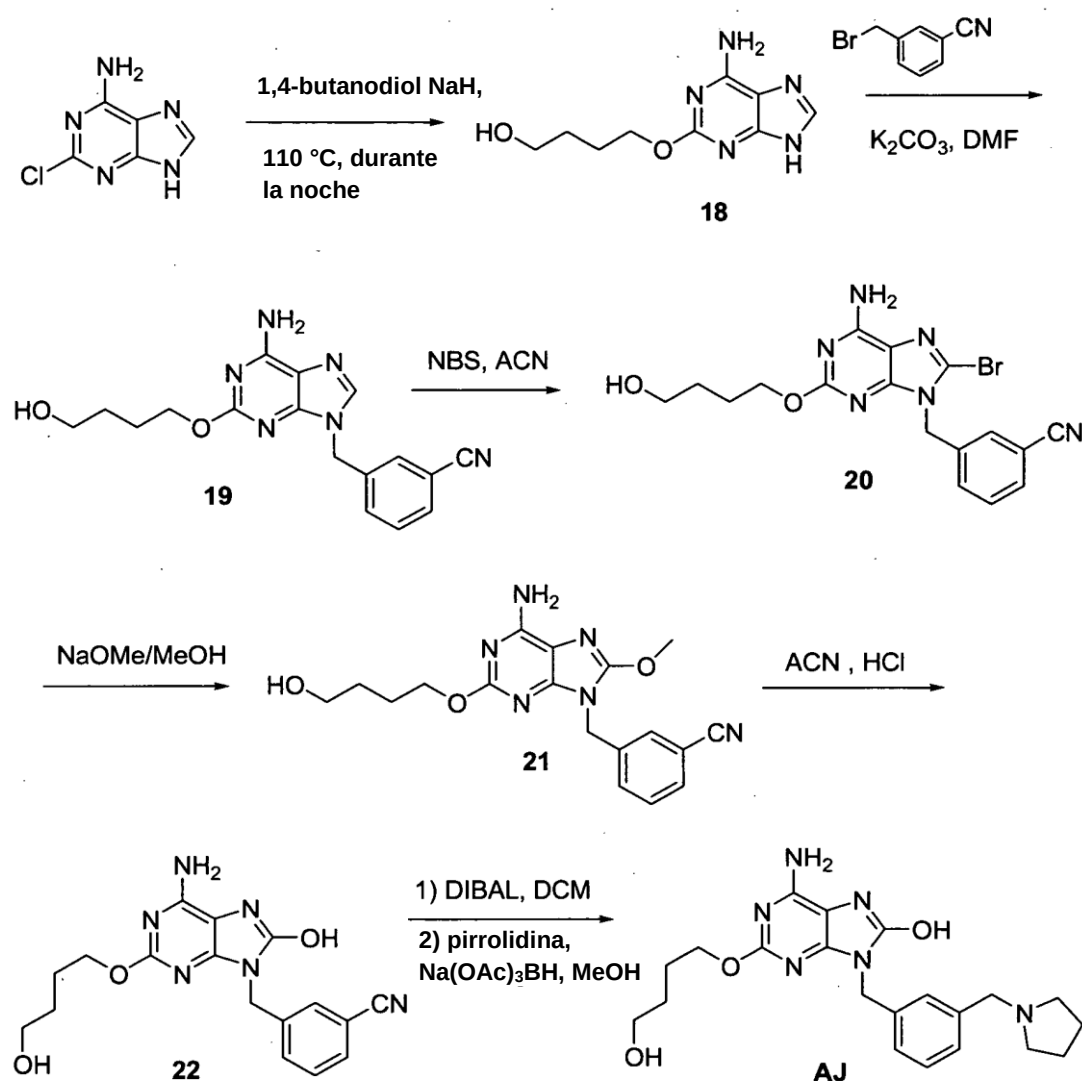
RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.68-1.88 (m, 2H), 3.20-3.37 (m, 4H), 5.00-5.02 (m, 2H), 5.19-5.20 (m, 1H), 7.45-7.68 (m, 4H); EM: 337 (MH^+).

Ejemplo AI

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 1.73-2.28 (m, 8H), 2.44-2.48 (m, 2H), 3.15-3.20 (m, 2H), 4.44-4.48 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.25-5.34 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 4H); EM: 395 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo AJ

Esquema 13



El **Ejemplo AJ** fue preparado empleando los procedimientos mostrados en el esquema **13**, y similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo AC**. Los datos espectrales de los intermediarios y del **Ejemplo AJ** son listados abajo.

Compuesto 18

RMN H^1 (DMSO) δ : 1.47-1.56 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 3.33-3.43 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 7.05 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 12.55 (bs, 1H); EM: 224 (MH^+).

Compuesto 19

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1.65-1.74 (m, 2H), 1.81-1.87 (m, 2H), 3.69 (t, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.52 (s, 2H), 7.39-7.68 (m, 5H); EM: 339 (MH^+).

Compuesto 20

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1.70-1.76 (m, 2H), 1.82-1.87 (m, 2H), 3.69 (t, 2H), 4.32 (t, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.57 (s, 2H), 7.39-7.63 (m, 4H); EM: 419 (MH^+).

Compuesto 21

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 1.70-1.74 (m, 2H), 1.81-1.87 (m, 2H), 3.69 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.29 (t, 2H), 5.08 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 7.37-7.61 (m, 4H); EM: 369 (MH^+).

Compuesto 22

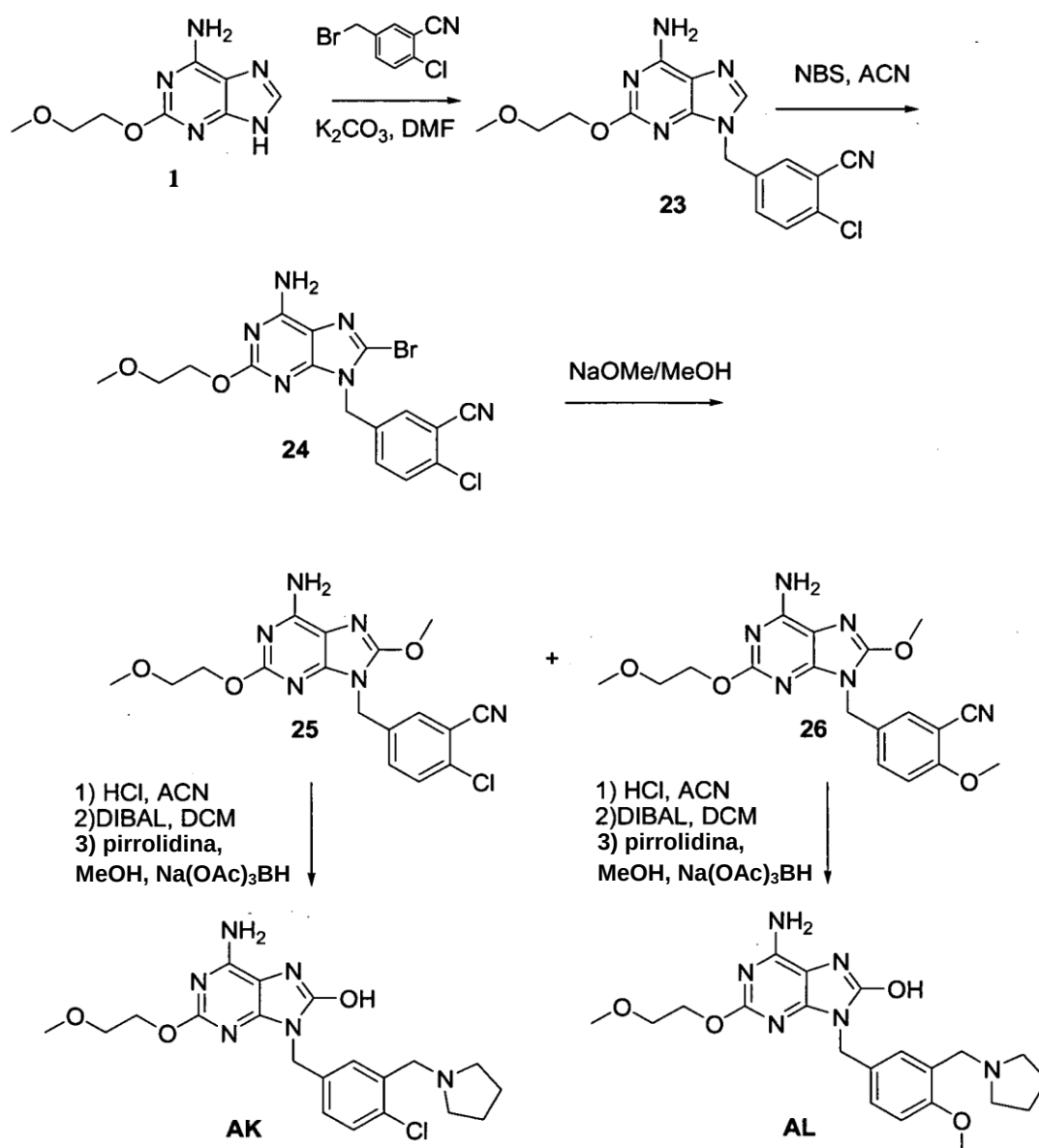
RMN H^1 (CD_3OD) δ : 1.69-1.70 (m, 2H), 1.87-1.91 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 4.56 (t, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.56-7.82 (4H); EM: 355 (MH^+).

Ejemplo AJ

RMN H^1 (CD_3OD) δ : 1.66-1.72 (m, 2H), 1.87-1.93 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H), 2.15-2.18 (m, 2H), 3.15-3.19 (m, 2H), 3.45-3.49 (m, 2H), 3.62 (t, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.58 (t, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.47-7.61 (m, 4H); EM: 413 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo AK y Ejemplo AL

Esquema 14



Ejemplo AK y **Ejemplo AL** fueron preparados empleando los procedimientos mostrados en el Esquema 14, y similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo AC**. El bromuro (**23**) empleado en la primera etapa fue preparado al tratar el compuesto bencenometil correspondiente con NBS en acetonitrilo a temperatura del cuarto o a 40 °C (313,15 °K). Los datos espectrales de los intermediarios y del **Ejemplo AK** y del **Ejemplo AL** son listados abajo.

Compuesto 23

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3.43 (s, 3H), 3.75 (t, 2H), 4.47 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 7.47-7.65 (m, 4H); EM: 359 (MH^+).

Compuesto 24

RMN H^1 (CD_3OD) δ : 3.40 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.84 (s, 1H); EM: 437 (MH^+).

Compuesto 25

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 3.41 (s, 3H), 3.74 (t, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.44 (t, 2H), 5.06 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.42-7.61 (m, 3H); EM: 389 (MH^+).

Compuesto 26

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 3.41 (s, 3H), 3.72-3.76 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.42-3.47 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 7.45-7.62 (m, 3H); EM: 385 (MH^+).

Ejemplo AK

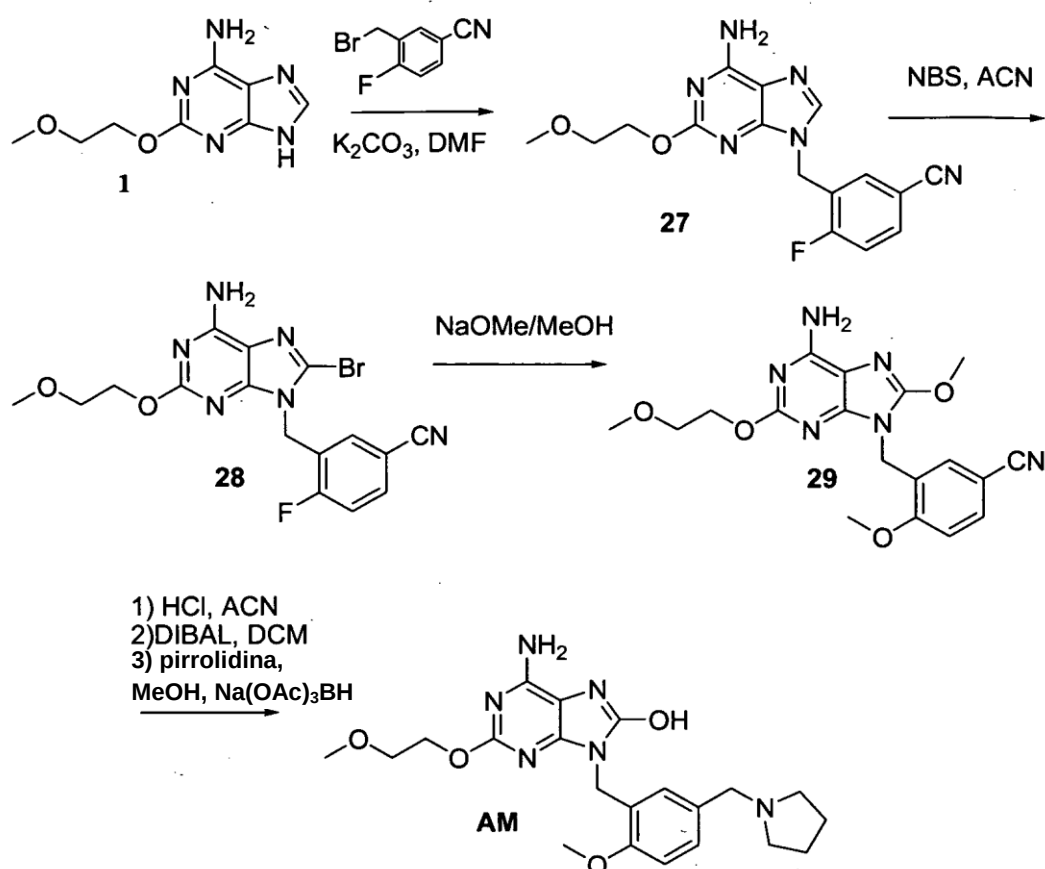
RMN H^1 (CD_3OD) δ : 2.02-2.06 (m, 2H), 2.20-2.23 (m, 2H), 3.10-3.16 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.54-3.58 (m, 2H), 3.76 (t, 2H), 4.63 (t, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.74 (s, 1H); EM: 433 (MH^+).

Ejemplo AL

RMN H^1 (CD_3OD) δ : 2.01-2.03 (m, 2H), 2.15-2.19 (m, 2H), 3.18-3.23 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.44-3.49 (m, 2H), 3.77 (t, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 4.66 (t, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.52-7.58 (m, 2H); EM: 429 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo AM

Esquema 15



El Ejemplo **AM** fue preparado empleando los procedimientos mostrados en el Esquema 15, y similares a los procedimientos empleados para preparar el Ejemplo **AC**. Los datos espectrales de los intermediarios y del Ejemplo **AM** son listados abajo.

Compuesto 27

RMN H^1 (CD_3OD) δ : 3.39 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.78-7.87 (m, 2H), 8.01 (s, 1H); EM: 343 (MH^+).

Compuesto 28

RMN H^1 (CD_3OD) δ : 3.39 (s, 3H), 3.72 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 5.44 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.67-7.79 (m, 2H); EM: 421 (MH^+).

Compuesto 29

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 3.40 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 4.46 (t, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H); EM: 385 (MH^+).

Ejemplo AM

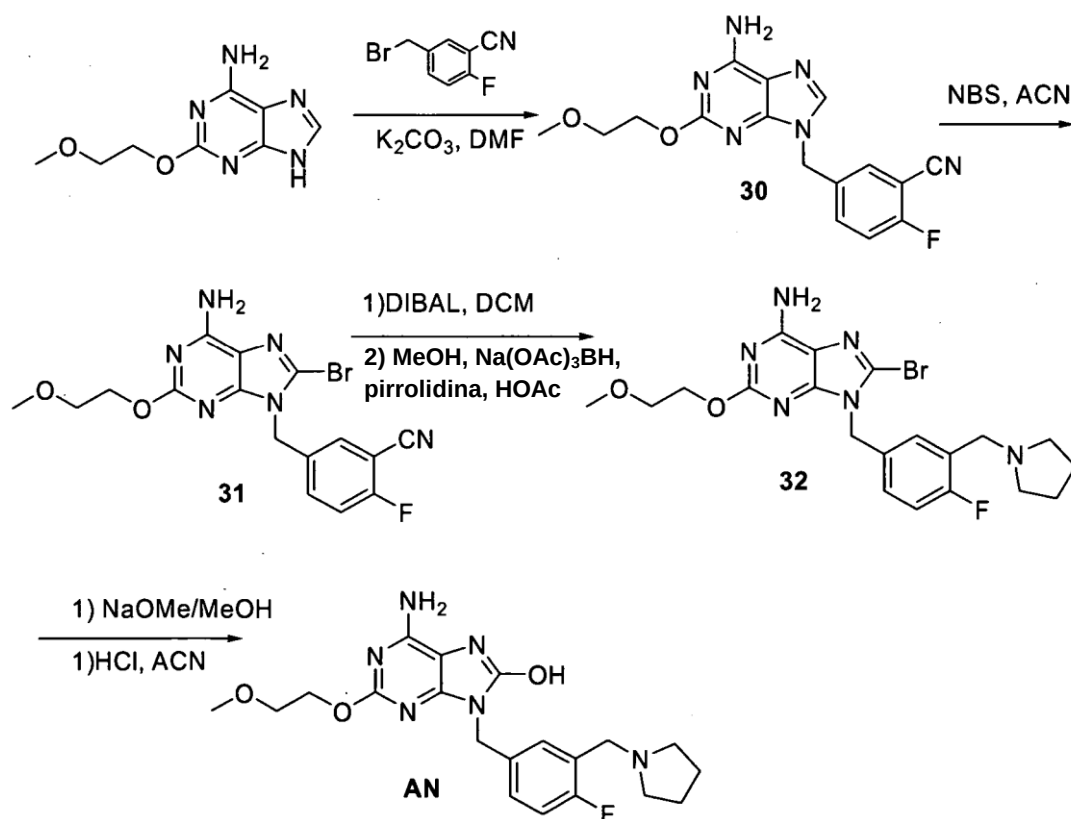
RMN H^1 (CD_3OD) δ : 1.97-1.99 (m, 2H), 2.13-2.16 (m, 2H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.27 (s, 2H),

4.56 (t, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H); EM: 429 (MH⁺).

Síntesis del Ejemplo AN

El Ejemplo **AN** fue preparado empleando los procedimientos mostrados en el Esquema 16, y similares a aquellos empleados para preparar el Ejemplo **AC**. Los datos espectrales de intermediarios y del Ejemplo **AN** son listados abajo.

Esquema 16



Compuesto 30

RMN H¹ (CD₃OD) δ: 3.40 (s, 3H), 3.73 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.72-7.86 (m, 2H), 8.03 (s, 1H); EM: 343 (MH⁺).

Compuesto 31

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 3.44 (s, 3H), 3.77 (t, 2H), 4.53 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.11 (bs, 2H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.64-7.68 (m, 2H); EM: 421 (MH⁺).

Compuesto 32

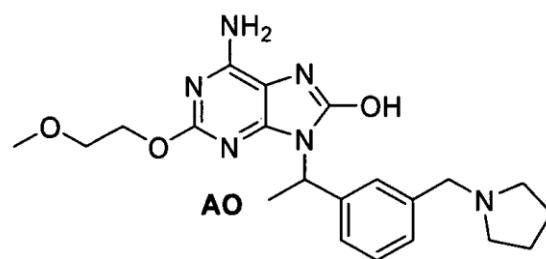
RMN H¹ (CD₃OD) δ: 2.00-2.12 (m, 2H), 2.13-2.17 (m, 2H), 3.19-3.22 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.74 (t, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.54 (t, 2H), 5.39 (s, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H); EM: 479 (MH⁺).

Ejemplo AN

RMN ^1H (CD_3OD) δ : 2.01-2.06 (m, 2H), 2.18-2.20 (m, 2H), 3.18-3.24 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.51-3.55 (m, 2H), 3.76-3.79 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.66-4.69 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.68-7.72 (m, 1H); EM: 417 (MH^+).

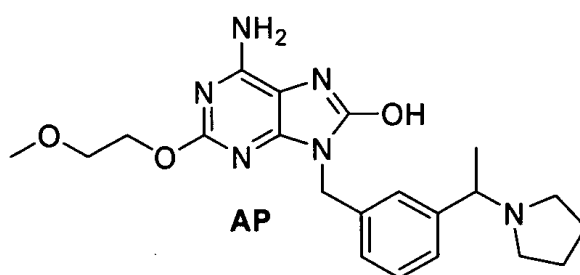
El **Ejemplo AO** fue preparado empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo AM** (Esquema 15), excepto que en la primera etapa, 1-bromo-(3-cianofenil)etano fue empleado para alquilar el Compuesto **1**. El producto obtenido de la primera etapa fue luego tomado a través de las etapas restantes descritas en el Esquema 15 para dar el **Ejemplo AO**. El 1-Bromo-(3-cianofenil)etano fue sintetizado empleando un procedimiento de dos etapas al reducir primero el 3-acetilbenzonitrilo a 1-(3-cianofenil)-etanol, seguido por la conversión a 1-bromo-(3-cianofenil)etano. Los **Ejemplos AP, AQ, AR, y AS** fueron preparados empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo AN** (Esquema 16) al emplear un bromuro apropiado en la primera etapa de alquilación. Para el compuesto **AP**, $\text{Na}(\text{CN})_3\text{BH}$ fue empleado en lugar de $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ durante la aminación reductora. La estructura y datos espectrales de estos compuestos son listados abajo.

Ejemplo AO



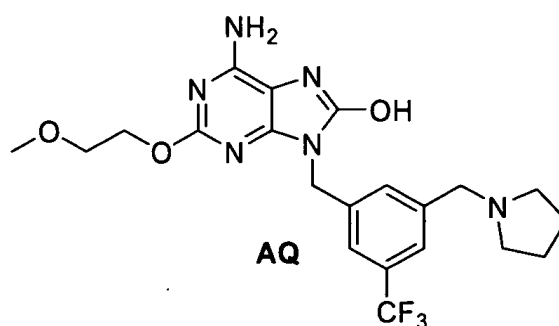
RMN ^1H (CD_3OD) δ : 2.00-2.20 (m, 7H), 3.12-3.20 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.44-3.50 (m, 2H), 3.74 (t, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.56-4.64 (m, 2H), 5.78 (q, 1H), 7.48-7.69 (m, 4H); EM: 413 (MH^+).

Ejemplo AP



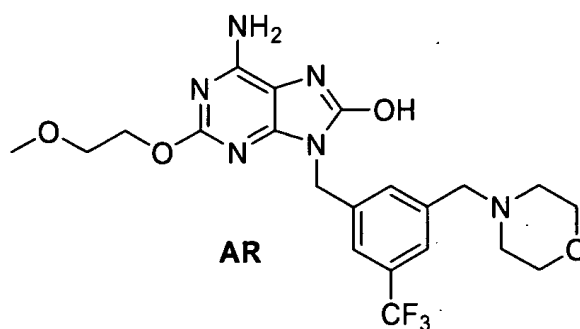
RMN H^1 (CD_3OD) δ : 1.72 (d, 3H), 1.92-2.18 (m, 4H), 2.92-3.04 (m, 2H), 3.19-3.29 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.75-3.84 (m, 3H), 4.40 (q, 1H), 4.64-4.67 (m, 2H), 5.10-5.13 (m, 2H), 7.47-7.64 (m, 4H); EM: 413 (MH^+).

Ejemplo AQ



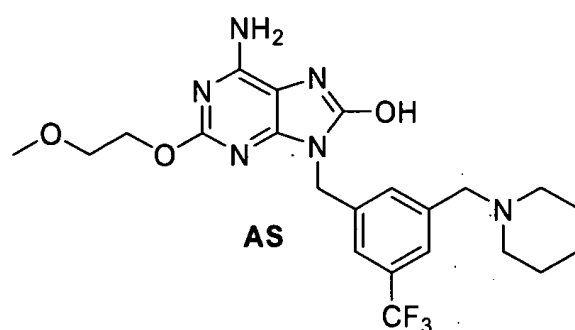
RMN H^1 (CD_3OD) δ : 2.00-2.05 (m, 2H), 2.08-2.19 (m, 2H), 3.16-3.21 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.47-3.52 (m, 2H), 3.74-3.77 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.65 (t, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.90-7.92 (m, 3H); EM: 467 (MH^+).

Ejemplo AR



RMN H^1 (CD_3OD) δ : 3.20-3.35 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.75-3.78 (m, 4H), 3.86-3.87 (m, 2H), 4.00-4.04 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.65-4.68 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.90-7.97 (m, 3H); EM: 483 (MH^+).

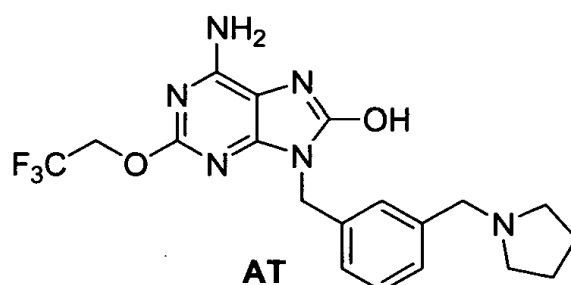
Ejemplo AS



RMN H^1 (CD_3OD) δ : 1.54-1.58 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 5H), 2.99 (t, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.76 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.66 (t, 2H), 5.20 (2H), 7.87-7.93 (m, 3H); EM: 481 (MH^+).

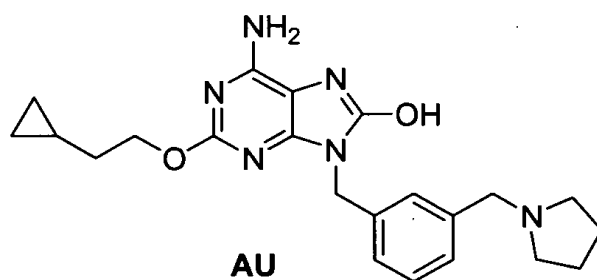
Los **Ejemplos AT, AU, AV, y AW** fueron preparados empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo W** excepto que la NMP fue empleada como el solvente y alcoholes diferentes fueron empleados en lugar de butanol. Para el **Ejemplo AT**, la primera etapa fue conducida a 200 °C (473,15 °K).

Ejemplo AT



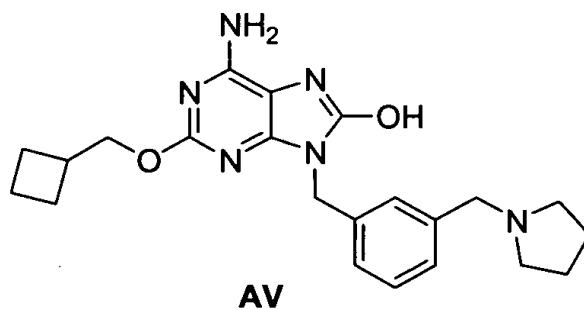
RMN H^1 (DMSO) δ : 1.84-1.97 (m, 4H), 2.98-3.00 (m, 2H), 3.27-3.29 (m, 2H), 4.30 (dd, 2H), 4.80-4.90 (m, 4H), 7.33-7.54 (m, 4H), 10.70 (s, 1H); EM: 423 (MH^+).

Ejemplo AU



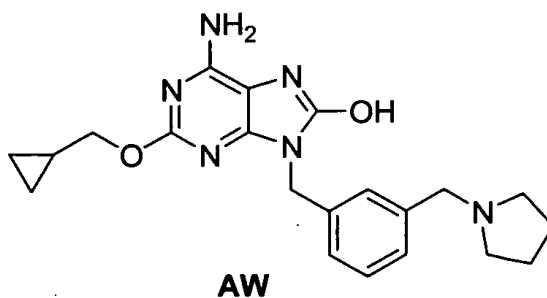
RMN H^1 (DMSO) δ : 0.05-0.07 (m, 2H), 0.38-0.40 (m, 2H), 0.73-0.76 (m, 1H), 1.51-1.58 (m, 2H), 1.82-1.98 (m, 4H), 2.97-3.02 (m, 2H), 3.26-3.30 (m, 2H), 4.22-4.30 (m, 4H), 10.65(s, 1H); EM: 409 (MH^+).

Ejemplo AV



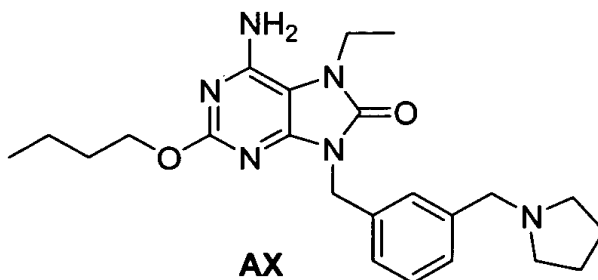
RMN H^1 (CD_3OD) δ : 1.92-2.20 (m, 11H), 3.15-3.21 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.50 (d, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.49-7.60 (m, 4H); EM: 409 (MH^+).

Ejemplo AW



RMN H^1 (DMSO) δ : 0.27-0.31 (m, 2H), 0.49-0.61 (m, 2H), 1.64-1.84 (m, 1H), 1.84-1.98 (m, 4H), 2.98-3.01 (m, 2H), 3.27-3.29 (m, 2H), 4.29-4.31 (m, 4H), 5.01 (s, 2H), 7.34-7.55 (m, 4H), 10.65 (s, 1H); EM: 395 (MH^+).

Ejemplo AX

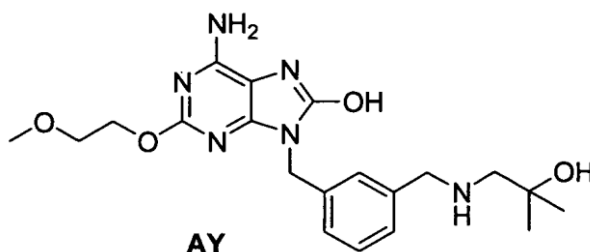


El **Ejemplo AX** fue preparado empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo AC**, excepto que el Compuesto **1** fue reemplazado con el Compuesto **6**. RMN H^1 (DMSO) δ : 0.89 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.35 (sext, J = 7.2 Hz, 2H),

1.63 (quint, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.80-2.02 (m, 4H), 2.91-3.04 (m, 2H), 3.20-3.31 (m, 2H), 4.00 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.21-4.30 (m, 4H), 4.94 (s, 2H), 7.00 (br, 2H), 7.30-7.58 (m, 4H), 11.23 (s, 1H); EM: 425 (MH^+).

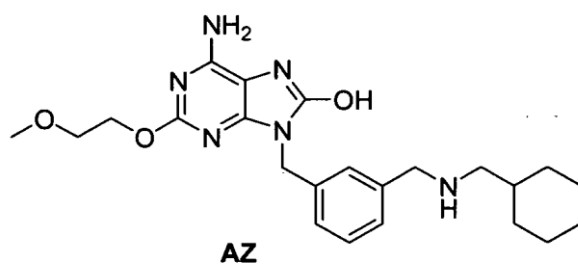
Los **Ejemplos AY, AZ y BA** fueron preparados empleando los procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo A**, excepto que la pirrolidina fue reemplazada con una amina apropiada. Por ejemplo, la pirrolidina fue reemplazada con ciclohexilmetanamina en el **Ejemplo AZ**.

Ejemplo AY



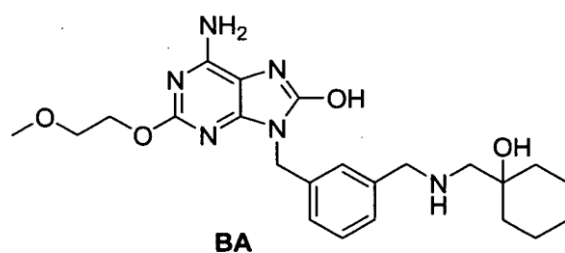
RMN H^1 (DMSO) δ : 1.13 (s, 6H), 2.68-2.74 (m, 2 H), 3.25 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.29 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.10 (br, 2H), 7.49-7.32 (m, 4H), 8.84 (br, 2H), 10.71 (s, 1H); EM: 417 (MH^+).

Ejemplo AZ



RMN H^1 (DMSO) δ : 0.94-0.81 (m, 2H), 1.08-1.26 (m, 2H), 1.55-1.77 (m, 6H), 2.66-2.74 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.57 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.26 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 6.84 (br, 2H), 7.32-7.48 (m, 4H), 8.87 (br, 2H), 10.53 (s, 1H); EM: 441 (MH^+).

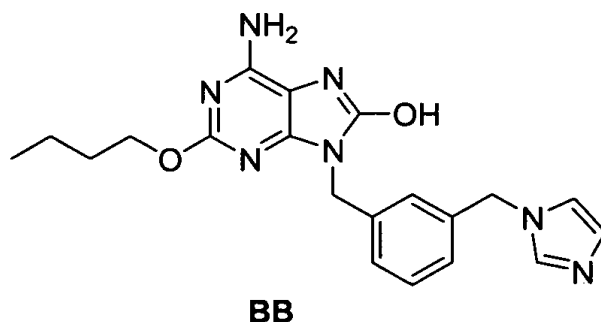
Ejemplo BA



RMN H^1 (DMSO) δ : 1.12-1.57 (m, 10H), 2.68-2.76 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.06-4.14 (m, 2H), 4.32 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.30 (br, 2H), 7.32-7.51 (m, 4H), 8.88 (br, 2H), 10.96 (s, 1H); EM: 457 (MH^+).

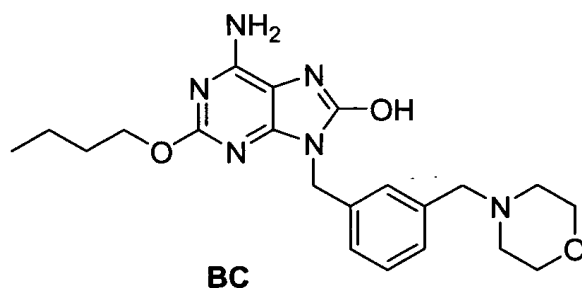
Los **Ejemplos BB** y **BC** fueron preparados empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo W**, excepto que la amina apropiada fue empleada para los diferentes compuestos.

Ejemplo BB



RMN H^1 (DMSO) δ : 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.36 (sext, $J = 7.2$ Hz, 2H); 1.64 (quint, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.96-3.19 (m, 4H), 3.72-3.92 (m, 4H), 4.22-4.34 (m, 4H), 4.92 (s, 2H), 7.30 (br, 2H), 7.36-7.58 (m, 4H), 11.6 (s, 1H), 11.35 (br, 1H); EM: 314 (MH^+).

Ejemplo BC

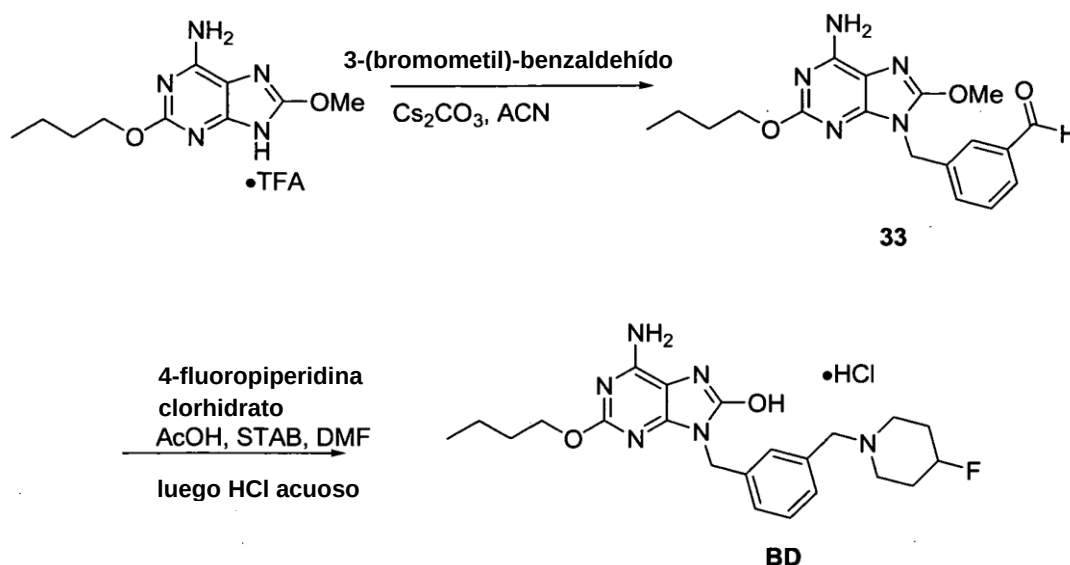


RMN H^1 (DMSO) δ : 0.88 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.35 (sext, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.62 (quint, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 5.42 (s, 2H),

7.20 (br, 2H), 7.25-7.40 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.76 (s, H), 8.29 (s, 1H), 10.90 (s, 1H); EM: 394 (MH⁺).

Síntesis del Ejemplo BD:

Esquema 17



Compuesto 33

Una muestra de la sal de TFA de la 2-butoxi-8-metoxi-9H-purin-6-amina (7.58 g) fue disuelta en CH₃CN (400 mL) y tratada con Cs₂CO₃ (21.1 g) a 23 °C (296,15 °K) por 5 min. 3-(bromometil)-benzaldehído (4.27 g) fue luego adicionado. Una vez que se determinó que la reacción se había completado, empleando CLEM y HPLC, fue filtrada a través de un tapón de Na₂SO₄ sobre un vidrio sinterizado. El filtrado fue concentrado a un sólido naranja. Un mínimo de AcOH glacial caliente (30 mL) fue empleado para disolver el sólido con agitación en un baño de aceite a 80 °C (353,15 °K). H₂O (54 mL) fue adicionada lentamente con agitación suave. El enturbiamiento fue persistente, de manera que a la reacción se le permitió enfriarse a 23 °C (296,15 °K) en el baño de aceite. Un aceite naranja comenzó a coagularse fuera del licor madre. Se adicionó más AcOH glacial (5 mL), pero el aceite falló en ser reabsorbido en el licor madre. La mezcla fue enfriada en un refrigerador durante la noche, y el aceite naranja se solidificó. El licor madre fue decantado aparte, y casi inmediatamente, cristales blancos comenzaron a crecer. Estos cristales probaron ser en un 95% el compuesto **33** puro (~1.5 g), el cual fue capturado por medio de filtración. El aceite naranja solidificado pudo ser purificado sobre gel de sílice (DCM:MeOH, 98:2, gradiente isocrático), proporcionando 90% de **33** puro (rendimiento no determinado). RMN H¹ (CDCl₃) δ: 0.97 (t, 3H), 1.46-

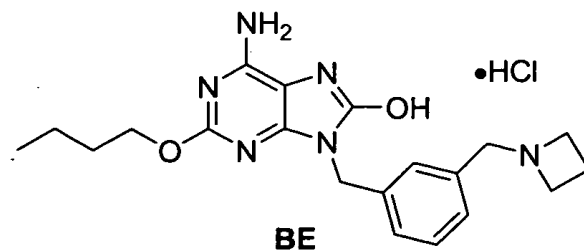
1.55 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.31 (t, 2H), 5.18 (d, 4H), 7.47-7.60 (m, 2H), 7.79-7.86 (m, 2H), 9.99 (s, 1H); EM: 356 (MH⁺).

Ejemplo BD

A una solución del aldehído **33** (90 mg) en DMF (1.5 mL) se adicionó clorhidrato de 4-fluoropiperidina (106 mg). AcOH glacial (90 µL) y NaBH(OAc)₃ (270 mg) fueron introducidos, y la reacción fue agitada a 23 °C (296,15 °K) por 1.5 h. Una vez que se determinó que la reacción se había completado, empleando CLEM y análisis de HPLC, se adicionó HCl acuoso 12 M (300 µL). El siguiente día, se adicionó HCl acuoso 1.0 M (1.0 mL) para ayudar a la conversión. Una vez que la reacción había alcanzado su fin, la reacción entera fue directamente purificada sobre una columna C-18 de HPLC en fase reversa (eluyente: 0.5% p/v HCl acuoso + CH₃CN; 5/90 a 100:0), dando la amina **BD** (85.5 mg, rendimiento del 81%) como una goma amarilla después de la liofilización. RMN H¹ (DMSO) δ: 0.89 (t, 3H), 1.32-1.38 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.90-2.12 (m, 5H), 3.07-3.21 (m, 4H), 4.12 (t, 2H), 4.28-4.32 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 7.36-7.44 (m, 4H), 10.04 (bs, 1H), 10.28 (s, 1H); EM: 429 (MH⁺).

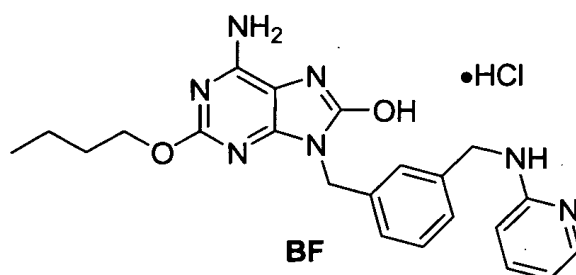
Los **Ejemplos BE** y **BF** fueron preparados empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo BD**, excepto que la amina apropiada fue empleada para diferentes ejemplos y que la etapa de aminación reductora para preparar el **ejemplo BF** fue conducida a 80 °C (353,15 °K).

Ejemplo BE



RMN H¹ (DMSO) δ: 0.88 (t, 3H), 1.33-1.40 (m, 2H), 1.59-1.68 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 2H), 3.87-3.99 (m, 4H), 4.28 (t, 2H), 4.91 (s, 2H), 7.30-7.42 (m, 4H), 11.01 (bs, 1H), 11.13 (s, 1H); EM: 383 (MH⁺).

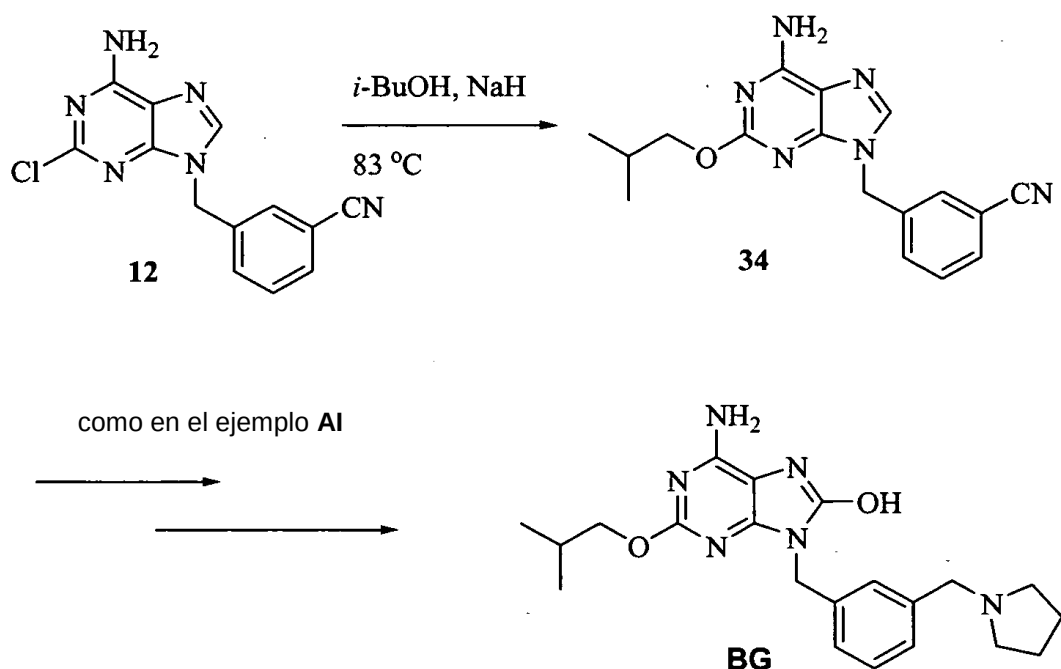
Ejemplo BF



RMN H^1 (DMSO) δ : 0.89 (t, 3H), 1.35-1.42 (m, 2H), 1.58-1.62 (m, 2H), 4.13 (t, 2H), 4.29 (d, 2H), 4.86 (s, 2H), 6.49-7.97 (m, 7H), 10.02 (s, 1H); EM: 420 (MH^+).

Síntesis del Ejemplo BG:

Esquema 18



Compuesto 34

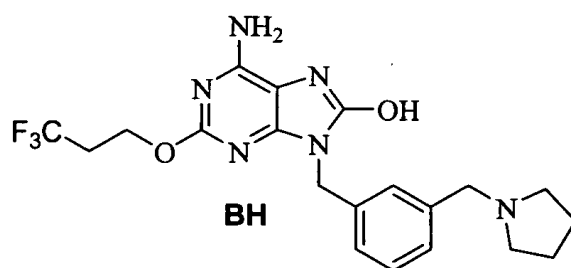
Hidruro de Sodio (170 mg) fue adicionado a un exceso de isobutanol (10 mL) hasta que se disolvió completamente. El nitrilo **12** (1.26 g) fue adicionado y la mezcla fue agitada a 83 °C (356,15 °K) durante la noche. La mezcla fue vertida sobre agua helada con 2 mL de HOAc glacial y agitada por 5 minutos. Extraída con EtOAc (3 x 100 mL), secada con Na_2SO_4 y concentrada. La cromatografía sobre gel de sílice empleando ISCO combiflash en una columna 40G empleando carga de sólido y un eluyente DCM / MeOH al 20% en DCM, llevada a cabo con un gradiente 4-40% durante 10 volúmenes de columna, dio el éter isobutilo **34** (333 mg). (El producto fue una mezcla con el éster correspondiente proveniente de la

reducción del nitrilo, el cual fue llevado a la etapa siguiente y removido posteriormente en la secuencia de la reacción). EM: 323 (MH⁺).

El **Ejemplo BG** fue preparado a partir del Compuesto **34** empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo AI**.

RMN H¹ (300 MHz, DMSO *d*⁶) δ : 0.91-0.93 (d J=6.6 Hz, 6H); 1.81-2.04 (m, 5H); 3.00 (m, 2H); 3.28 (m, 2H); 3.98-4.01 (d J=6.6Hz, 2H); 4.28-4.31 (d J=6.3Hz, 2H); 4.91 (s, 2H); 7.34-7.45 (m, 3H); 7.51-7.53 (d J=7.2 Hz, 1H) 10.75, (bs, 1H); 10.92 (s, 1H). EM: 397 (MH⁺).

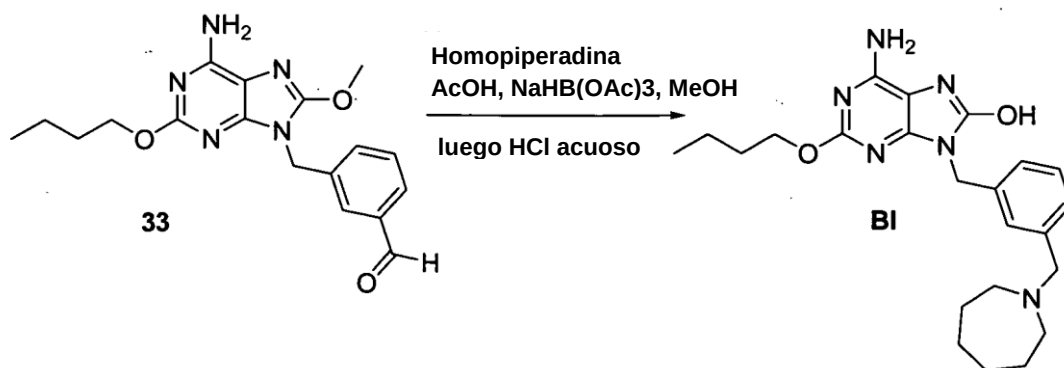
El **Ejemplo BH** fue preparado empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo BG**, excepto que el 3,3,3-trifluoropropan-1-ol fue empleado en la primera etapa y que la mezcla reaccionó en un tubo sellado a 94 °C (367,15 °K) por 2.5h.



RMN H¹ (300 MHz, DMSO *d*⁶) δ : 1.82-1.98 (bd, 8H); 2.68-2.76 (m, 2H); 3.02 (bm, 2H); 3.29 (bm, 2H); 4.29-4.37 (ddd, 4H); 4.90 (s, 2H), 7.36-7.50 (m, 4H); 10.40 (bs, 1H); 10.53 (s, 1H); EM: 437 (MH⁺).

Síntesis del Ejemplo BI:

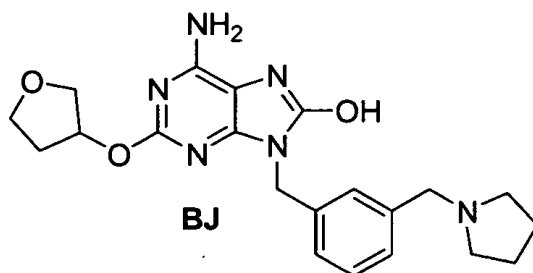
Esquema 19



A una solución del aldehído **33** (230 mg) en MeOH (~10 mL) se adicionó homopiperidina (alias hexameteniminina) (270 μ L). AcOH glacial

(100 μ L) y NaHB(OAc)_3 (307 mg) fueron introducidos, y la reacción fue agitada a 23 °C (296,15 °K) por 12 horas. Una vez que se determinó que la reacción se había completado, empleando CLEM y análisis de HPLC, la base de Schiff cruda fue purificada por medio de HPLC PREP. Todas las fracciones del producto fueron combinadas, neutralizadas con un exceso de K_2CO_3 , concentradas para remover el acetonitrilo, y extraídas con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados fueron secados con Na_2SO_4 y concentrados a un sólido al vacío. El sólido resultante fue disuelto en una mínima cantidad de CH_3CN y HCl concentrado (900 μ L) fue adicionado y agitado a 23 °C (296,15 °K) por 30 minutos, luego la reacción entera fue directamente purificada sobre una columna preparativa C-18 de HPLC en fase reversa (eluyente: 0.5% p/v HCl acuoso + CH_3CN ; 1-40% CH_3CN en agua durante 20 minutos), dando la amina del **Ejemplo BI** (18 mg) como una sal de HCl liofilizada. RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d^6$) δ : 0.89 (t, 3H), 1.32-1.40 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 6H), 1.75-1.77 (m, 4H), 2.98-3.03 (m, 2H), 3.21-3.26 (m, 2H), 4.18 (t, 2H), 4.27 (d, 2H), 7.35- 7.54 (m, 4H), 10.22 (bs, 1H), 10.71 (S, 1H); EM: 425 (MH^+).

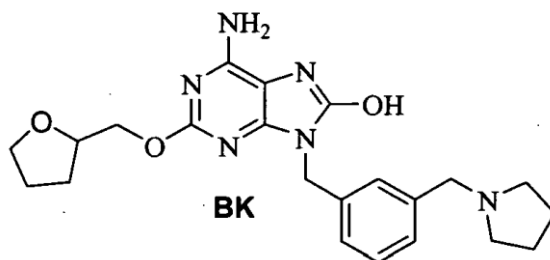
El **Ejemplo BJ** fue preparado empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo BG**, excepto que el tetrahidrofuran-3-ol fue empleado en la primera etapa y la mezcla de reacción fue puesta a reaccionar a 94 °C (367,15 °K) por 2 horas.



RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO } d^6$) δ : 1.81-1.98 (bd, 8H); 2.09-2.21 (m, 2H); 3.01 (bm, 2H); 3.31 (bm, 2H); 3.66-3.88 (m, 4H); 4.29-4.31 (d $J= 6.0$ Hz, 2H); 4.89, (s, 2H); 5.27 (bm, 1H); 7.35-7.50 (m, 4H); 10.45 (bs, 1H); 10.59 (s, 1H); EM: 410 (MH^+).

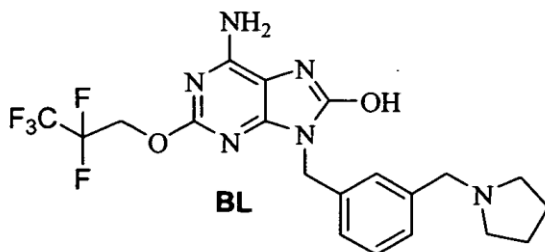
El **Ejemplo BK** fue preparado empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo BG**, excepto que el (tetrahidrofuran-2-il)metanol fue empleado en la primera etapa y que la

mezcla de reacción fue puesta a reaccionar en un tubo sellado a 94 °C (367,15 °K) por 2 horas.



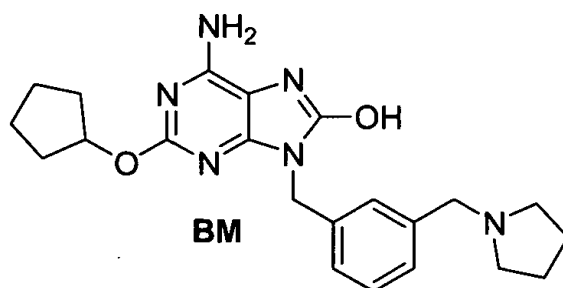
RMN H^1 (300 MHz, DMSO d^6) δ : 1.58-2.01 (m, 8H), 2.87-3.17 (m, 2H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.60-3.77 (m, 2H), 4.04-4.14 (m, 3H), 4.30 (d, 2H), 4.90 (s, 2H), 7.24-7.50 (m, 4H), 10.20 (bs, 1H), 10.39 (s, 1H); EM: 425 (MH^+).

El **Ejemplo BL** fue preparado empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo BG**, excepto que el 2,2,3,3,3-pentafluoropropanol fue empleado en la primera etapa y que la mezcla de reacción fue puesta a reaccionar en un tubo sellado a 95 °C (368,15 °K) por 9 horas.



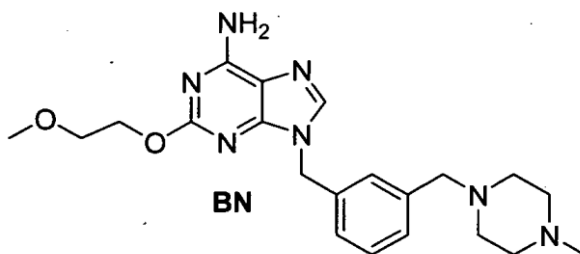
RMN H^1 (300 MHz, DMSO d^6) δ : 1.80-1.99 (m, 4H), 3.01-3.18 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 2H), 4.30 (d, 2H), 4.91-4.99 (m, 4H), 7.33-7.52 (m, 4H), 10.48 (bs, 1h), 10.69 (s, 1H); EM: 472 (MH^+).

El **Ejemplo BM** fue preparado empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo BG**, excepto que el ciclopentanol fue empleado en la primera etapa.



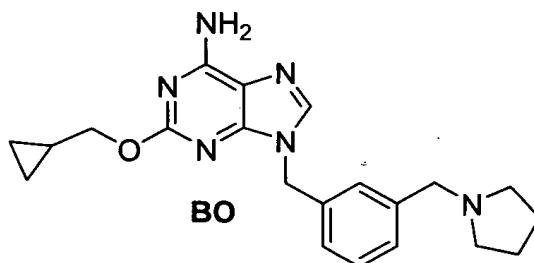
RMN- ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 1.54-1.67 (m, 6H), 1.82-1.98 (m, 6H), 3.01 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 4.29-4.31 (d, 2H), 4.89 (s, 2H), 5.32 (m, 1H), 7.35-7.56 (m, 4H), 10.49 (bs, 1H), 10.63 (s, 1H); EM: 409 (MH^+).

El **Ejemplo BN** fue preparado empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo A**, excepto que el Compuesto **2** fue puesto a reaccionar directamente con 1-metilpiperazina (es decir, la bromación de la posición 8 del anillo purina no fue llevada a cabo).



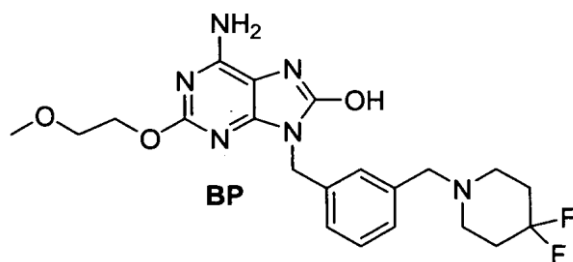
RMN- ^1H (DMSO) δ : 8.04 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 6H), 5.24 (s, 2H), 4.31 (t, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 3.60 (t, $J=4.5\text{ Hz}$, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.75-2.30 (m, 8H), 2.40 (s, 3H). EM: 412 (MH^+)

De modo similar, el **Ejemplo BO** fue preparado empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo A**, excepto que el Compuesto **2** fue puesto a reaccionar directamente con pirrolidina (y la bromación de la posición 8 del anillo purina no fue llevada a cabo).

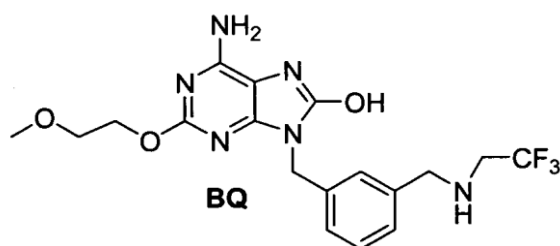


RMN- ^1H (DMSO) δ : 0.33-0.34 (m, 2H), 0.51-0.55 (m, 2H), 1.20-1.23 (m, 1H), 1.81-1.96 (m, 4H), 2.96-3.01 (m, 2H), 3.25-3.28 (m, 2H), 4.15-4.29 (m, 4H), 5.37 (s, 2H), 7.40-7.59 (m, 4H), 8.54 (s, 1H); EM: 379 (MH^+).

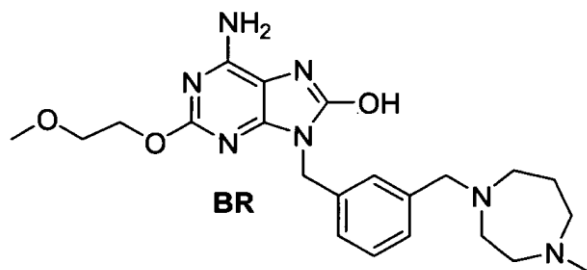
Los **Ejemplos BP, BQ, BR, BS, y BT** fueron preparados empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el **Ejemplo A** excepto que la pirrolidina fue reemplazada con la amina apropiada para cada uno de estos ejemplos.



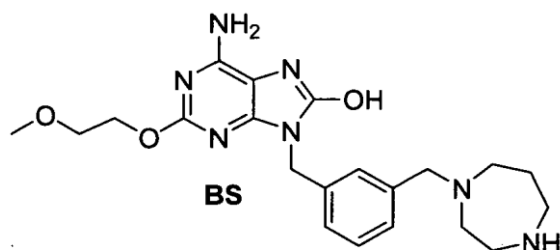
RMN- H^1 (DMSO) δ : 11.23 (br, 1H), 10.69 (s, 1H), 7.54-7.36 (m, 4H), 7.10 (br, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.27 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.12-3.01 (m, 2H), 2.50-2.22 (m, 4H). EM: 449 (MH^+)



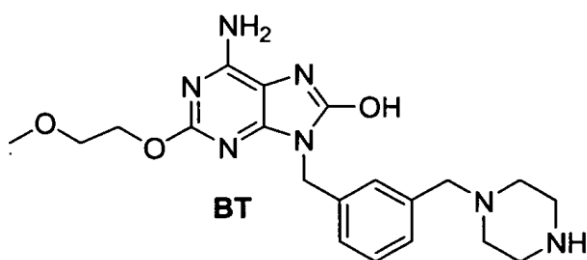
RMN- H^1 (DMSO) δ : 10.63 (s, 1H), 9.94 (br, 2H), 7.49-7.34 (m, 4H), 6.94 (br, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.27 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.99 (q, $J=18.9$ Hz, 2H), 3.57 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H). EM: 427 (MH^+)



RMN- H^1 (DMSO) δ : 10.80 (s, 1H), 9.79 (br, 2H), 7.56-7.43 (m, 4H), 7.05 (br, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.68-4.58 (m, 2H), 4.28 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.83-3.45 (m, 8H), 3.27 (s, 3H), 3.22-3.13 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.20-2.12 (m, 2H). EM: 442 (MH^+)

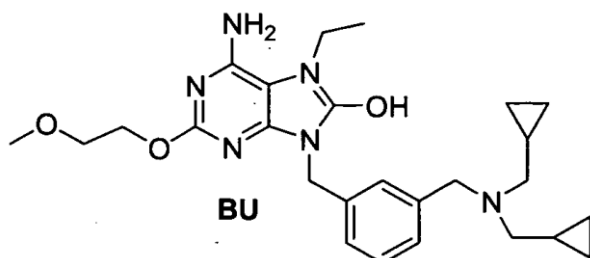


RMN- H^1 (DMSO) δ : 11.41 (br, 1H), 10.75 (s, 1H), 9.58 (br, 1H), 9.42 (br, 1H), 7.60-7.34 (m, 4H), 7.10 (br, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.30 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.68-3.10 (m, 8H), 3.26 (s, 3H), 2.18-2.10 (m, 2H). EM: 428 (MH^+)

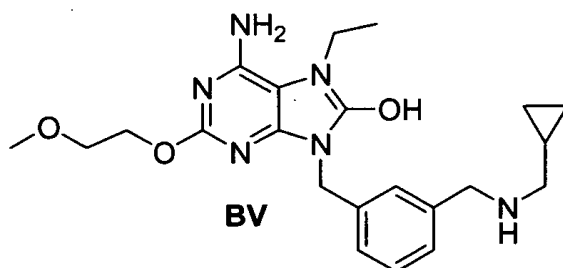


RMN- ^1H (DMSO) δ : 11.95 (br, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.69 (br, 2H), 7.60-7.35 (m, 4H), 7.20 (br, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.32 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.59 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.55-3.10 (m, 8H), 3.26 (s, 3H). EM: 414 (MH^+)

Los **Ejemplos BU** y **BV** fueron preparados empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el Ejemplo **AC** excepto que la bis(ciclopropilmetil) amina o la ciclopropilmetanamina fue empleada en lugar de pirrolidina.



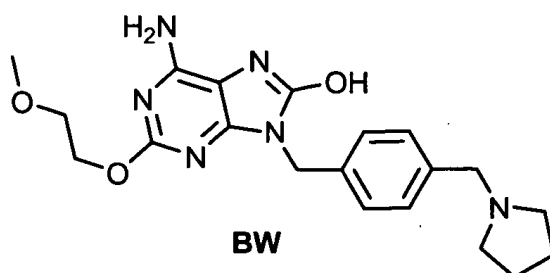
RMN- ^1H (DMSO) δ : 10.46 (br, 1H), 7.60-7.33 (m, 4H), 6.80 (br, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.39 (d, $J=4.5$ Hz, 2H), 4.29 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 3.98 (q, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.05-2.84 (m, 4H), 1.12 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.20-1.05 (m, 2H), 0.62-0.53 (m, 4H), 0.38-0.28 (m, 4H). EM: 481 (MH^+)



RMN- ^1H (DMSO) δ : 9.14 (br, 2H), 7.50-7.28 (m, 4H), 6.71 (br, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.27 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 4.05-3.93 (m, 4H), 3.58 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.82-2.72 (m, 2H), 1.13 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.15-1.00 (m, 1H), 0.58-0.51 (m, 2H), 0.35-0.29 (m, 2H). EM: 427 (MH^+)

El **Ejemplo BW** fue preparado empleando procedimientos similares a aquellos empleados para preparar el Ejemplo **AC** excepto que el 4-(bromometil)benzonitrilo es empleado para alquilar el Compuesto **1** en lugar del 3-(bromometil)benzonitrilo, y posteriormente, el análogo correspondiente del Compuesto **8** fue hidrolizado a 4-((6-amino-8-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzonitrilo sin reacción con yoduro de etilo, y el 4-((6-

amino-8-hidroxi-2-(2-metoxietoxi)-9H-purin-9-il)metil)benzaldehído correspondiente fue puesto a reaccionar con pirrolidina.



RMN- ^1H (300 MHz, DMSO) δ : 1.82-1.99 (m, 4H), 3.01-3.03 (m, 2H), 3.24-3.28 (m, 5H), 3.59 (t, 2H), 4.28-4.31 (m, 4H), 4.90 (s, 2H), 7.34-7.55 (m, 4H), 10.59 (bs, 2H); EM: 399 (MH^+).

Protocolo del Ensayo de Reportero de TLR7

A. Ensayo de HEK293

1. Cultivo celular:

Las células HEK293 transfectadas de manera estable con el gen TLR7 humano y un plásmido reportero inducible de luciferasa pNiFty™ NF- κ B fueron obtenidas de Invivogen (San Diego, CA). Medio DMEM/F12, suero bovino fetal (FBS), Penicilina-Estreptomicina (Pen-Strep), Blastidina y Zeocina eran provenientes de Invitrogen (Carlsbad, CA). La línea celular HEK293/TLR7/Luciferasa fue construida al transfectar, de manera estable, las células HEK293/TLR7 con el plásmido pNiFty. Las células fueron cultivadas en el medio DMEM/F12 con FBS al 10% inactivado por calor, complementado con 1X de Pen-Strep, 10 $\mu\text{g/mL}$ de Blastidina y 5 $\mu\text{g/mL}$ de Zeocina.

2. Procedimiento de ensayo:

Para la determinación de los valores CE50 y Emax de los agonistas de TLR7 en el ensayo de reportero, 20 μL de 2X la concentración de prueba del compuesto diluido en serie en el medio de cultivo celular fueron adicionados a cada pozo de una placa blanca de cultivo celular de 384 pozos, de fondo transparente, proveniente de Corning (Corning, NY). A esta placa, 20 μL de medio de cultivo celular que contiene 12,000 células HEK293/TLR7/Luciferasa fueron repartidos a cada pozo. La placa fue luego colocada en la incubadora (37 °C (310,15 °K) y CO_2 al 5%) e incubada por 2 días. Después de la incubación, 40 μL de la solución de amortiguador de lisis pre-mezclado / sustrato de luciferasa fueron repartidos a cada pozo. La solución amortiguadora de lisis (5X) y el sustrato de luciferasa fueron

obtenidos de Promega (Madison, WI) y ellos fueron mezclados en una proporción 2:3 (v/v) inmediatamente antes de su uso. Después de 10 minutos de incubación a la temperatura del cuarto, la señal de luminiscencia fue medida empleando un lector de placas VictorLight (Perkin Elmer, Wellesley, MA) con un tiempo de integración de 0.1 segundos por muestra.

El análisis de datos fue llevado a cabo con el programa de computador Prism de GraphPad (San Diego, CA) empleando un algoritmo de unión a un sitio sencillo. La señal máxima para cada compuesto de ensayo ($E_{\max}$) fue normalizada con la señal máxima para el control positivo, Resiquimod, en cada placa. La concentración de un compuesto que corresponda al 50% de la señal máxima es definida como la CE_{50} .

Los compuestos de la presente invención tienen valores CE_{50} de VHC (μM) en el rango de alrededor de 0.01 a alrededor de 1000, o alrededor de 0.1 a alrededor de 500, o alrededor de 0.1 a alrededor de 300, o alrededor de 0.1 a alrededor de 200, o alrededor de 0.1 a alrededor de 100, o alrededor de 0.1 a alrededor de 50, o menos de alrededor de 500, o menos de alrededor de 400, o menos de alrededor de 300, o menos de alrededor de 200, o menos de alrededor de 100, o menos de alrededor de 50, o menos de alrededor de 20, o menos de alrededor de 10.

B. Ensayo de PBMC

Los ensayos fueron conducidos para determinar la estimulación de la citoquina en 24 horas proveniente de la Célula Sanguínea Mononuclear Periférica (PBMC) humana, empleando los compuestos de la presente invención. Los ensayos fueron corridos por duplicado, con curvas de dilución media logarítmica, de 8 puntos. Los compuestos de la presente invención fueron diluidos a partir de solución de DMSO 10 μM . Los sobrenadantes celulares son ensayados directamente para IFN α y con dilución 1:10 para TNF α . Los ensayos fueron llevados a cabo en una forma similar a como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 4559, (2006). Específicamente, las PBMCs crio-preservadas fueron descongeladas y sembradas en placas de 96 pozos con 750,000 células/pozo en 190 μL de medio celular por pozo. Las PBMCs fueron luego incubadas por 1 hora a 37°C (310,15 °K) en CO₂ al 5%. Luego, los compuestos de la presente invención fueron adicionados en 10 μL de medio celular con titulación de dilución media logarítmica, de 8 puntos. Las placas fueron incubadas a 37 °C (310,15 °K) y CO₂ al 5% por 24 horas y luego centrifugadas a 1200rpm por 10min, lo cual fue seguido por recolección del sobrenadante y

almacenamiento del mismo a -80 °C (193,15 °K). La secreción de la citoquina fue ensayada con kits Luminex y Upstate multi-plex, empleando un instrumento de análisis Luminex. El valor CEmax del IFN para un compuesto fue la concentración a la cual el compuesto estimuló la producción máxima de IFN α como se determinó empleando el anterior método de ensayo.

Los compuestos de la presente invención tienen valores de CEmax de IFN (nM) en el rango de alrededor de 0.1 a alrededor de 10,000, o alrededor de 0.1 a alrededor de 1,000, o alrededor de 0.1 a alrededor de 300, o alrededor de 0.1 a alrededor de 100, o alrededor de 0.1 a alrededor de 10, o alrededor de 0.1 a alrededor de 5, o alrededor de 0.1 a alrededor de 1, o menos de alrededor de 5000, o menos de alrededor de 3000, o menos de alrededor de 1000, o menos de alrededor de 500, o menos de alrededor de 400, o menos de alrededor de 300, o menos de alrededor de 200, o menos de alrededor de 100, o menos de alrededor de 50, o menos de alrededor de 20, o menos de alrededor de 10, o menos de alrededor de 5, o menos de alrededor de 1. Los **Ejemplos A, C, D, F, J, N, R, W, Y, AI, AJ, AQ, AS, AU, AV, AW, AZ, BE, BG, BH, y BM** tienen valores de CEmax de IFN (nM) de menos de alrededor de 5.

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 18-12-09

(51) Clasificación Internacional: C07D 473/18

(71) Solicitante(s) GILEAD SCIENCES, INC.

(72) Inventor(es) GRAUPE, Michael y HALCOMB, Randall, L.

(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33)

País

60/937,726

29-06-07

US

60/959,714

16-07-07

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-01-10

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 08-01-09

Fecha de presentación de la solicitud: 26-06-08

N° publicación: WO 2009/005687 A1

No. de solicitud PCT/US2008/007955

(54) Título: **COMPUESTOS DERIVADOS DE 6-AMINO-9-BENCIL-9H-PURIN-8-OL MODULADORES DEL RECEPTOR TIPO TOLL 7**

(21) N° de solicitud: _____		(22) Fecha de solicitud: 18-12-09	
(51) Clasificación Internacional: C07D 473/18			
(71) Solicitante(s) GILEAD SCIENCES, INC.			
(72) Inventor(es) GRAUPE, Michael y HALCOMB, Randall, L.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/937,726	29-06-07	US
	60/959,714	16-07-07	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 29-01-10		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 08-01-09	
Fecha de presentación de la solicitud: 26-06-08		No. Publicación : WO 2009/005687 A1	
No. De solicitud PCT/US2008/007955			

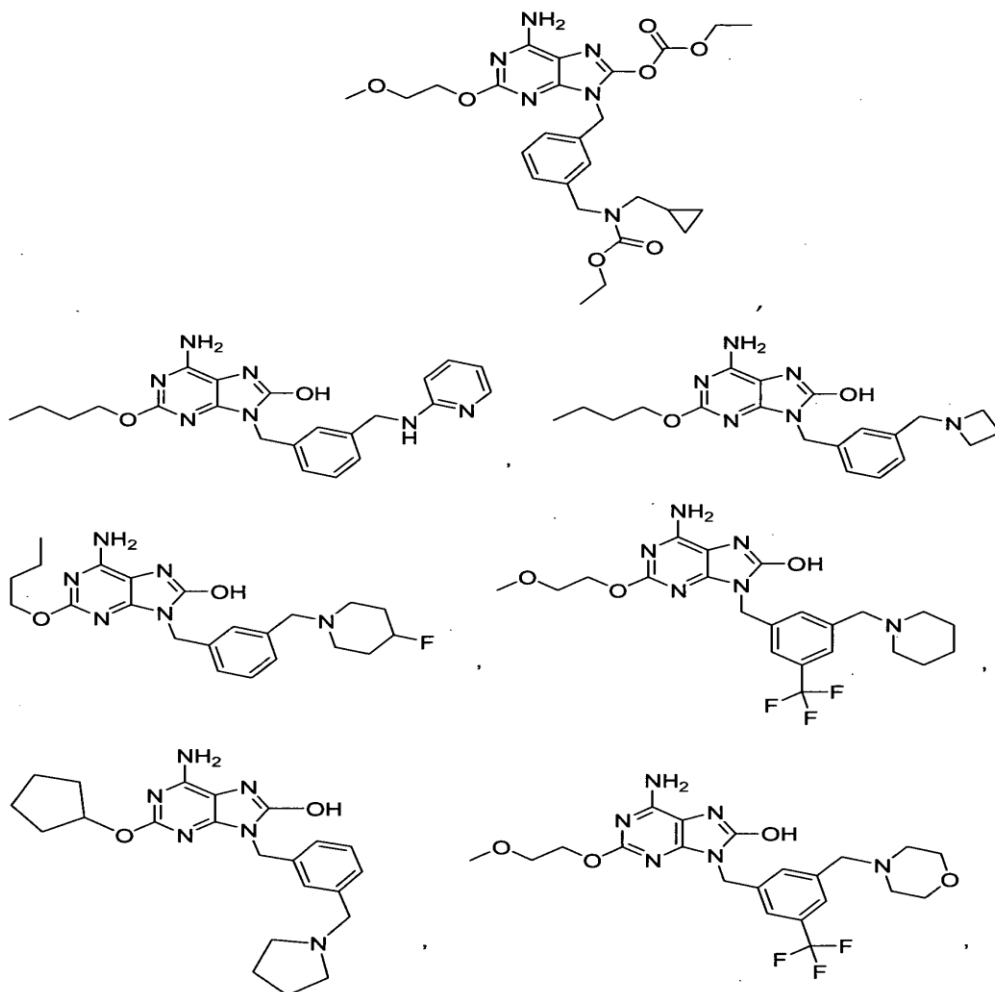
FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

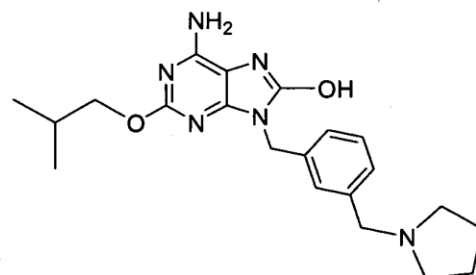
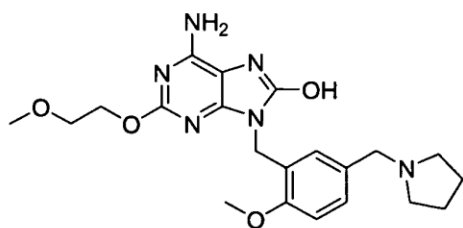
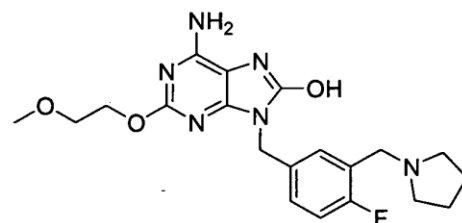
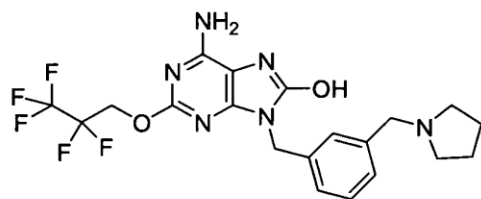
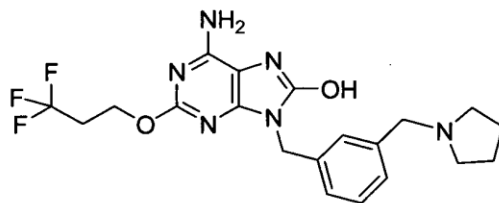
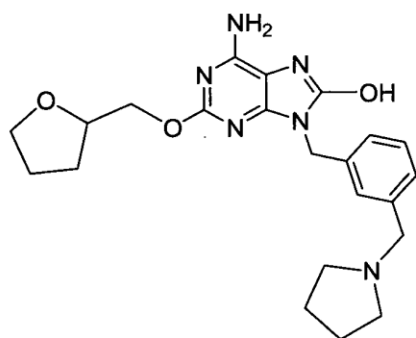
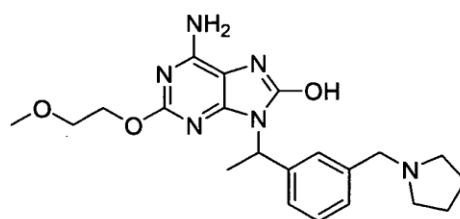
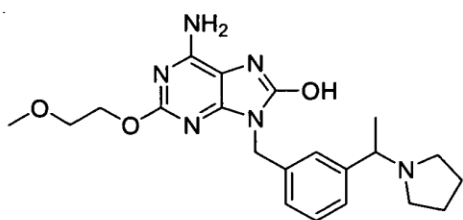
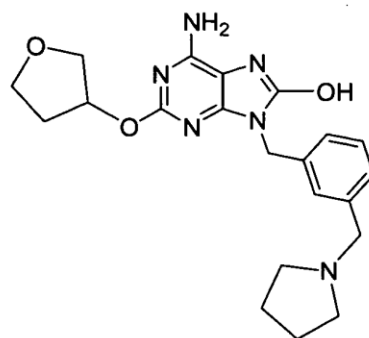
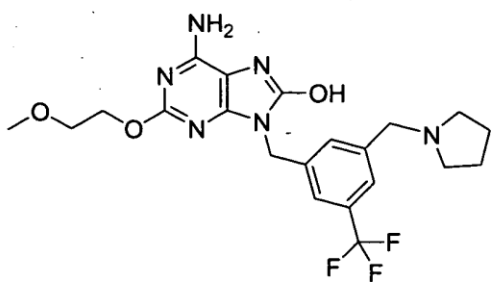
(54) Título: **COMPUESTOS DERIVADOS DE 6-AMINO-9-BENCIL-9H-PURIN-8-OL MODULADORES DEL RECEPTOR TIPO TOLL 7**

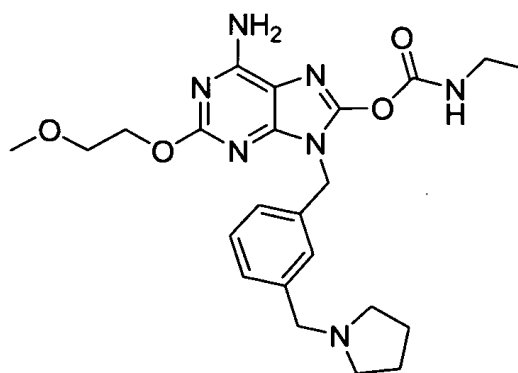
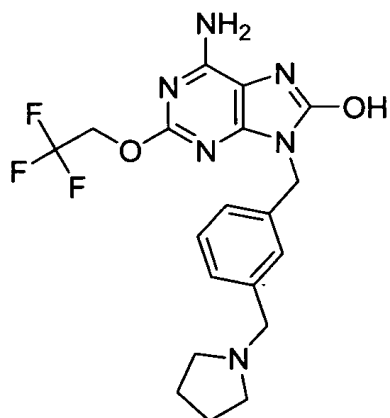
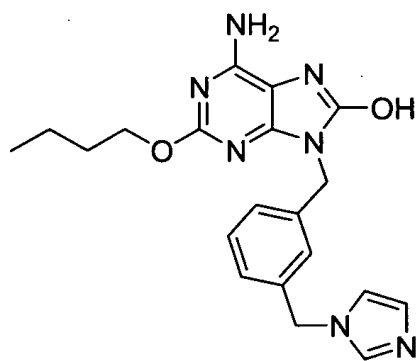
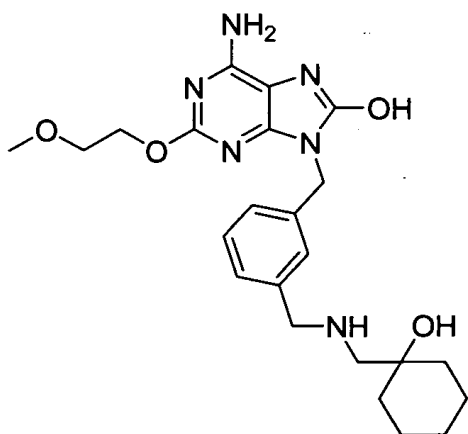
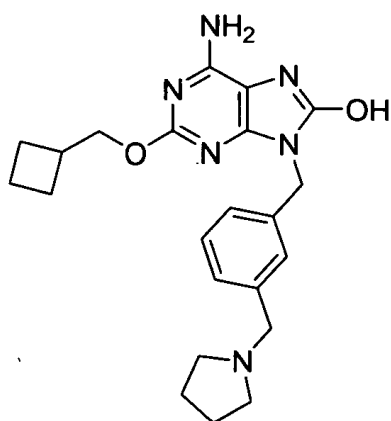
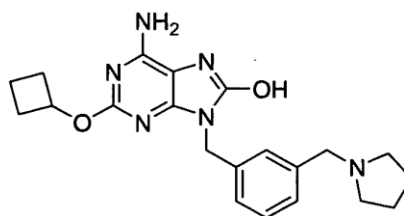
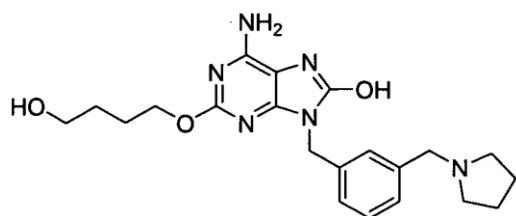
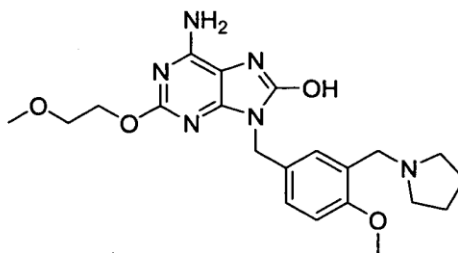
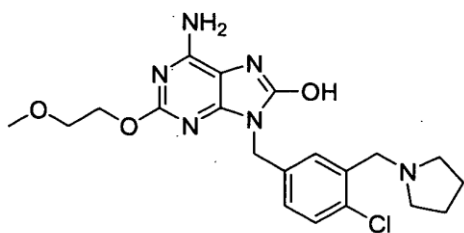
(57) Resumen

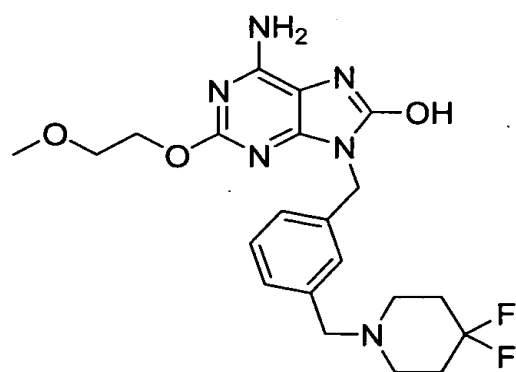
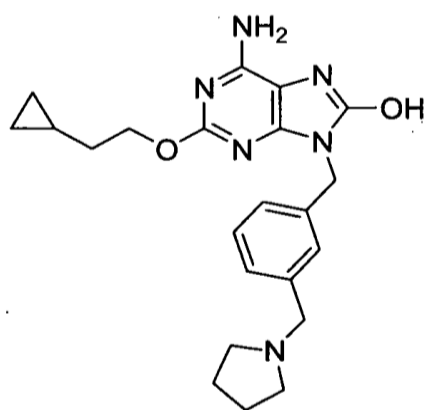
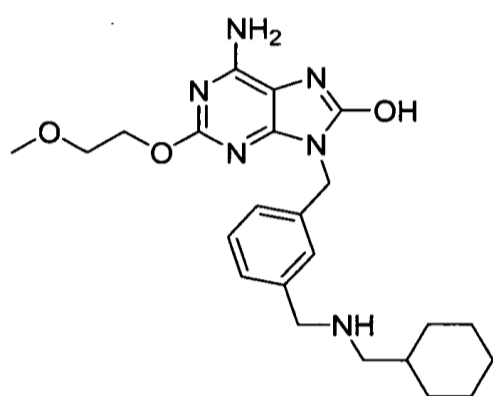
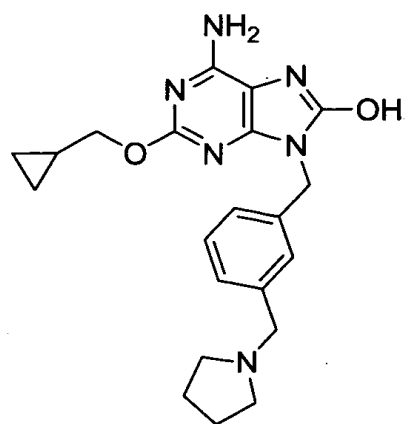
Reivindicación número 1::

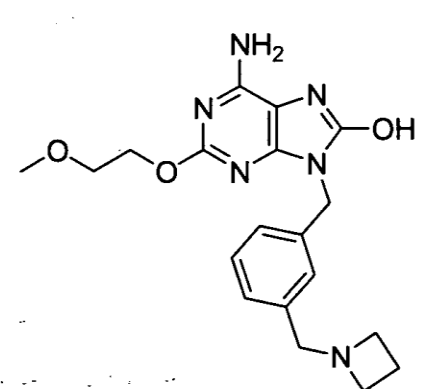
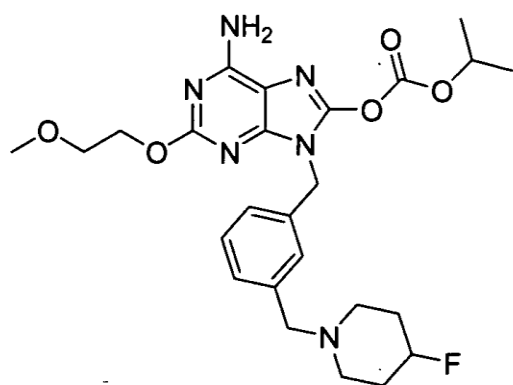
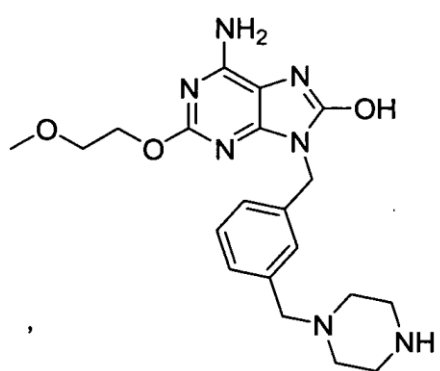
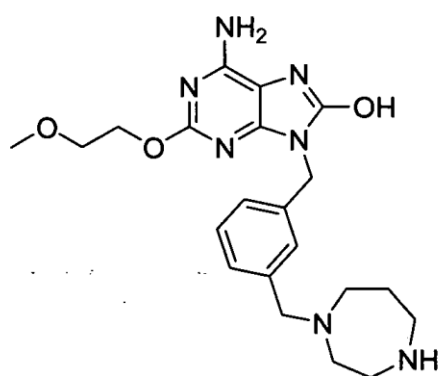
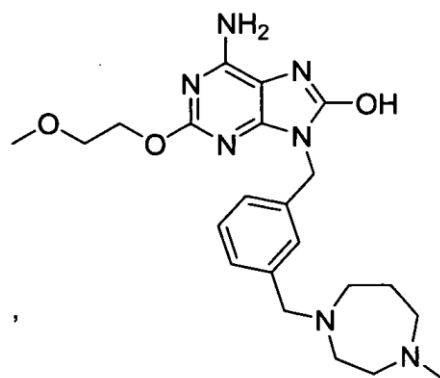
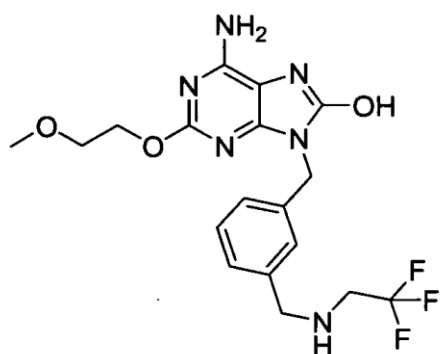
Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

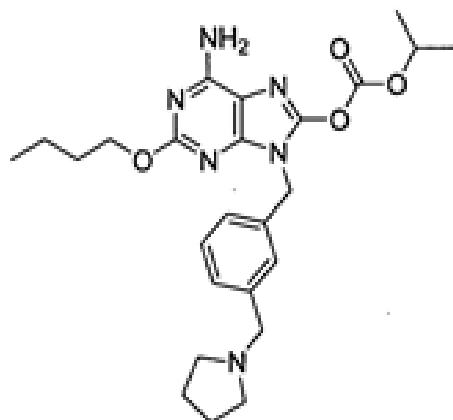
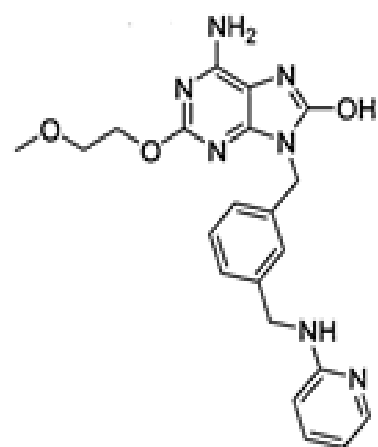
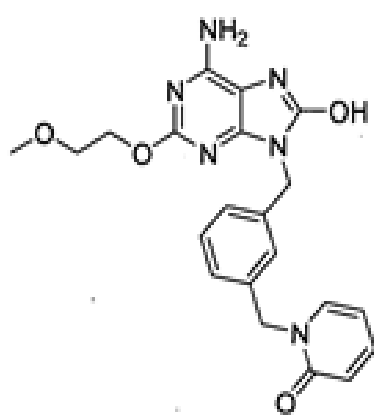
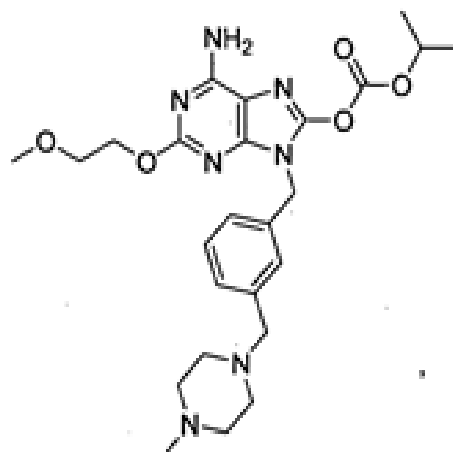
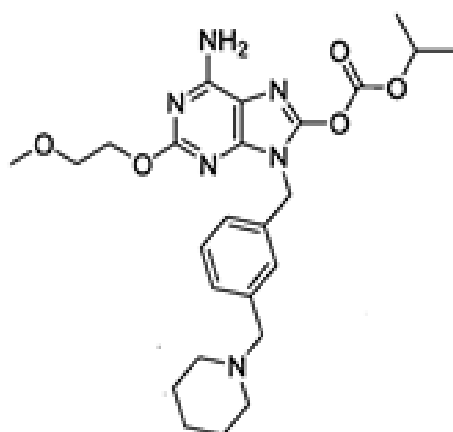


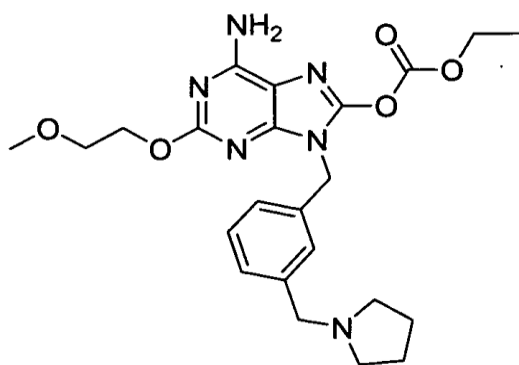
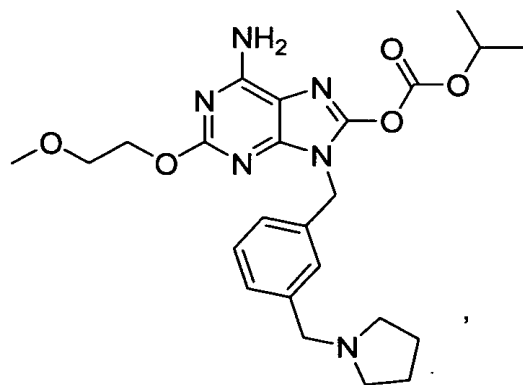


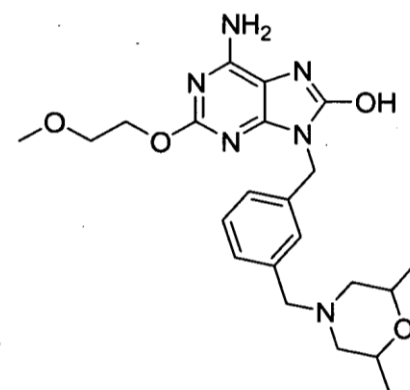
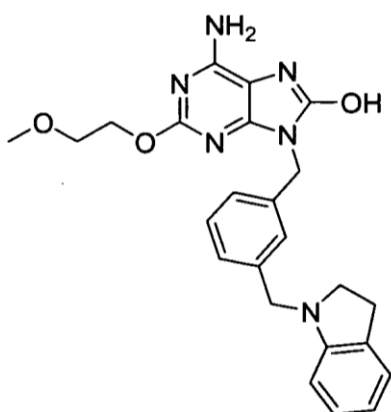
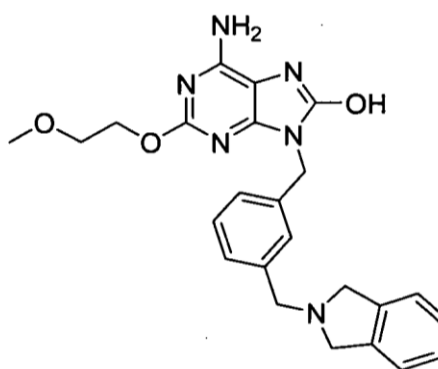
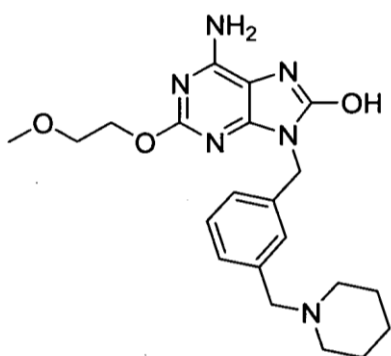
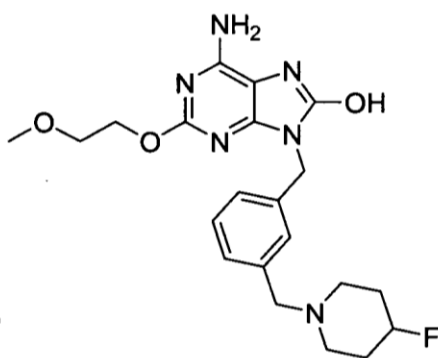
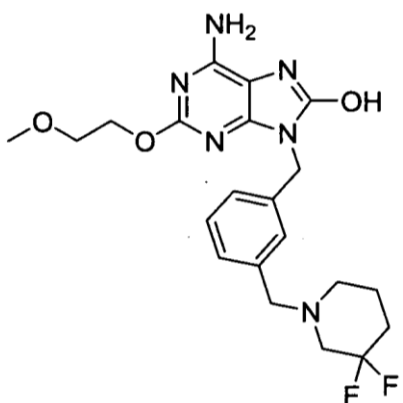


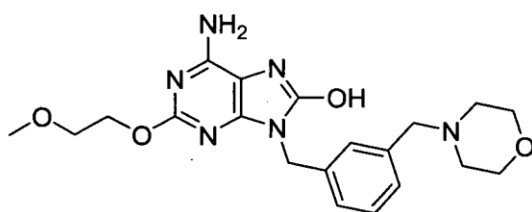
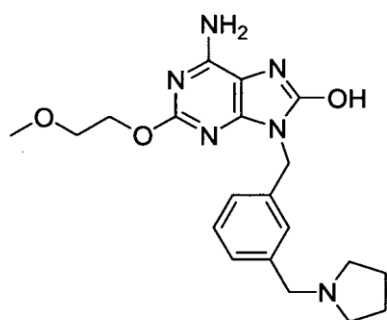
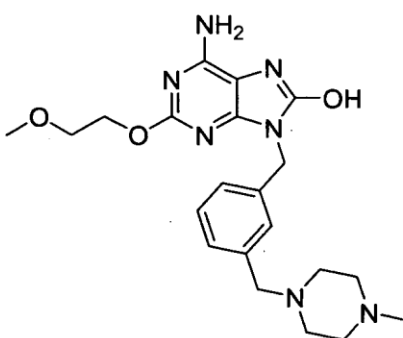
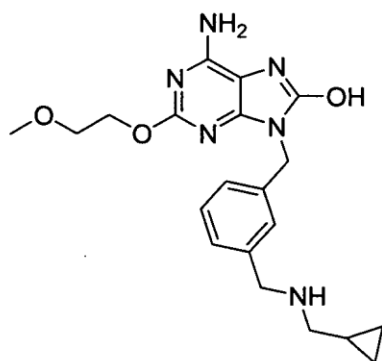
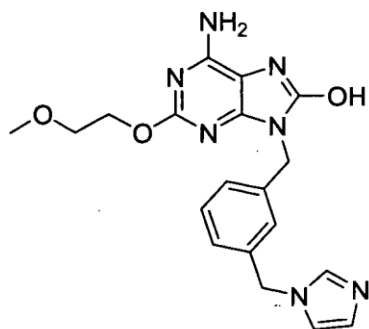
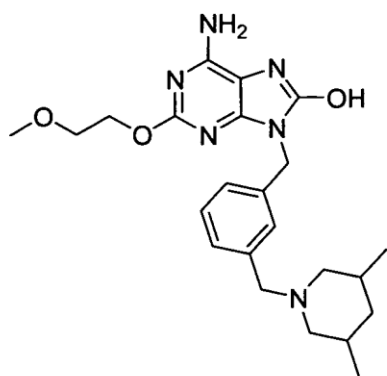


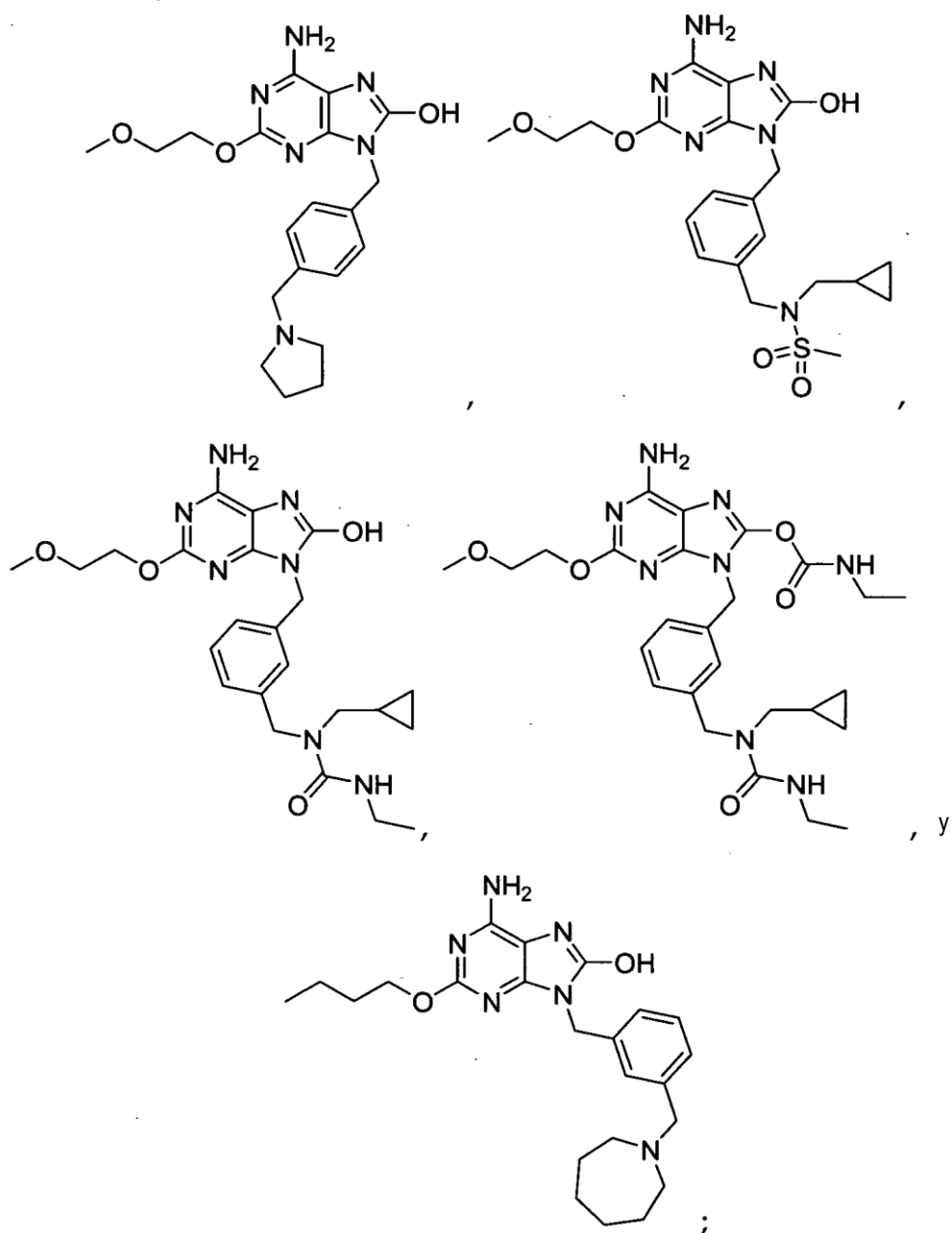








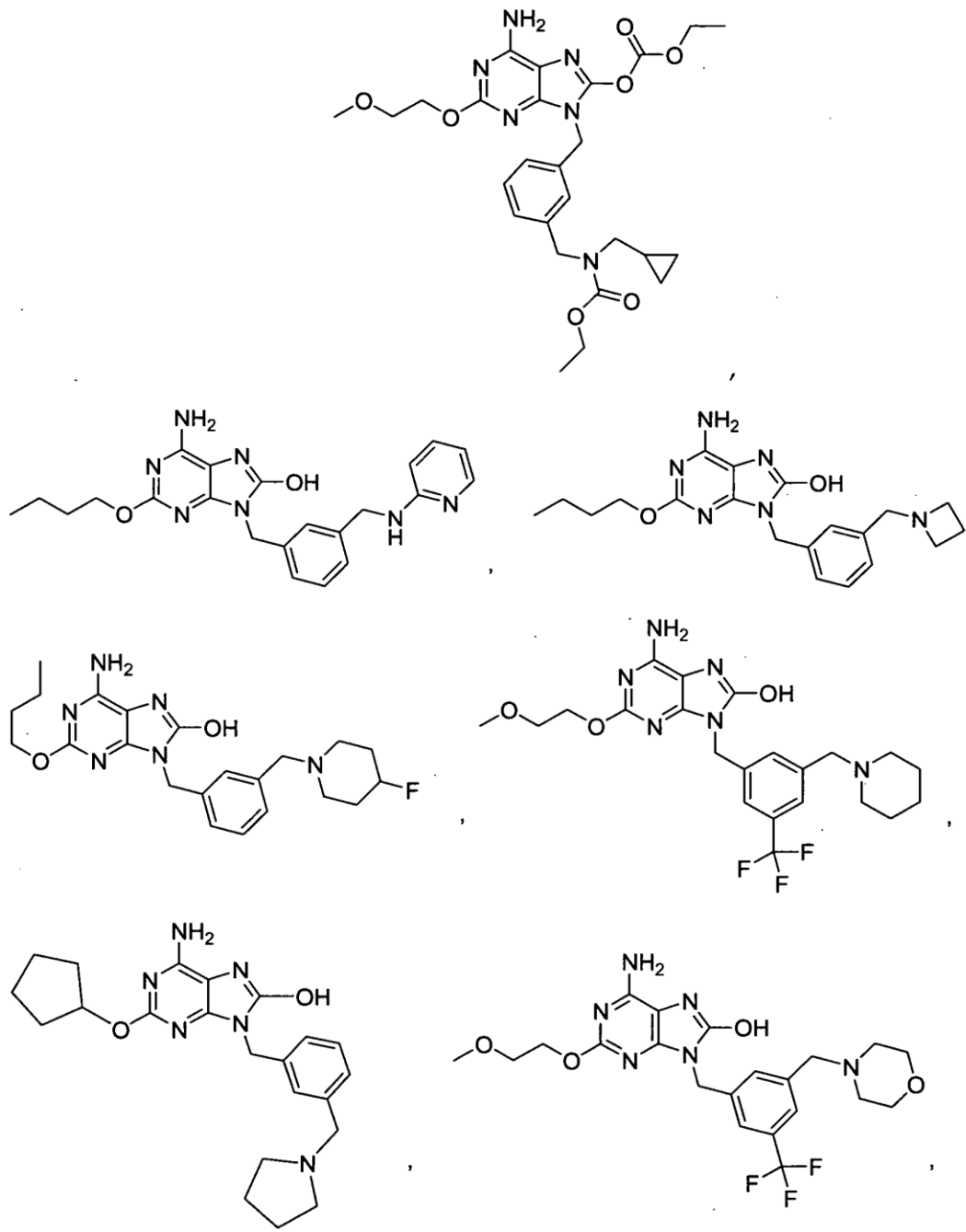


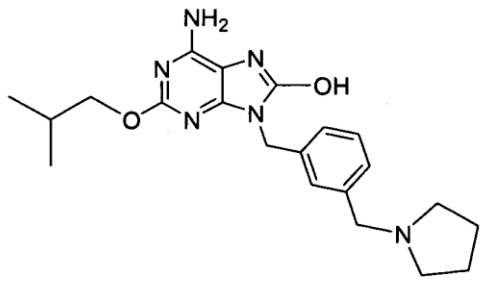
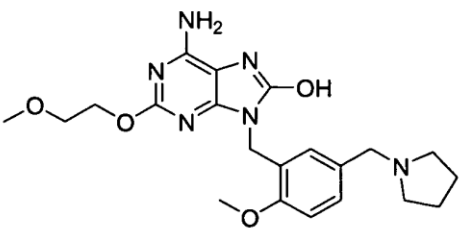
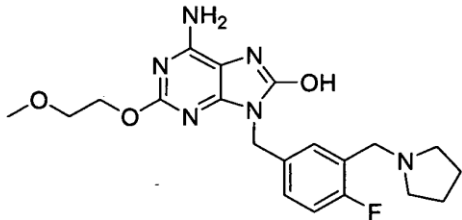
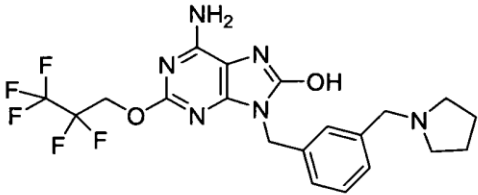
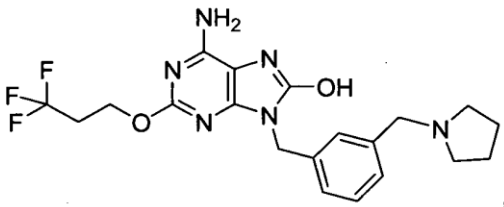
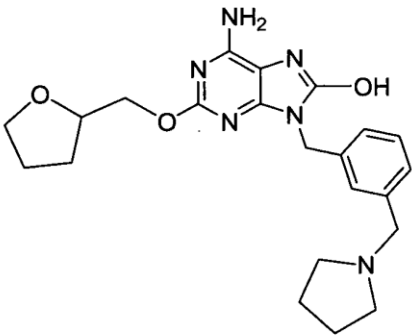
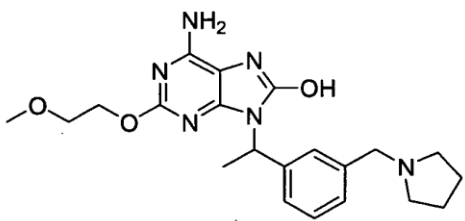
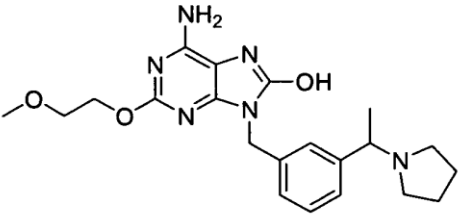
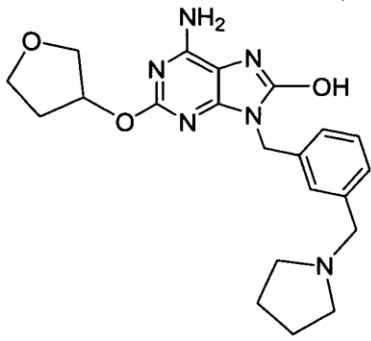
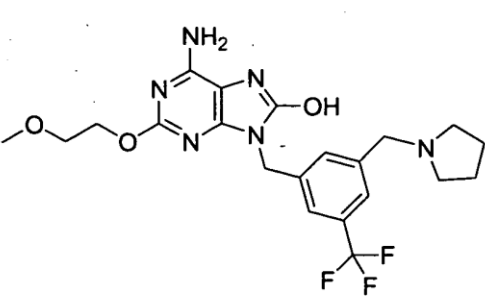


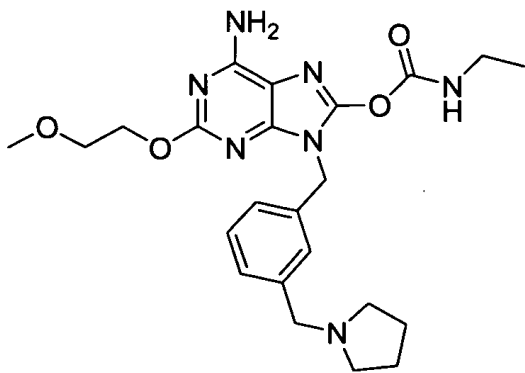
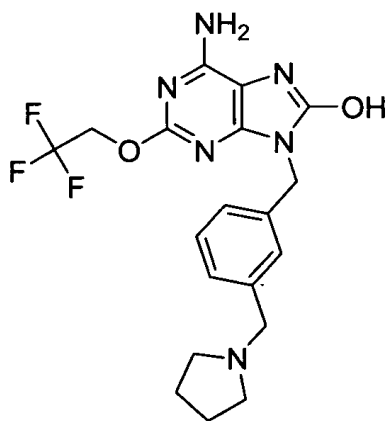
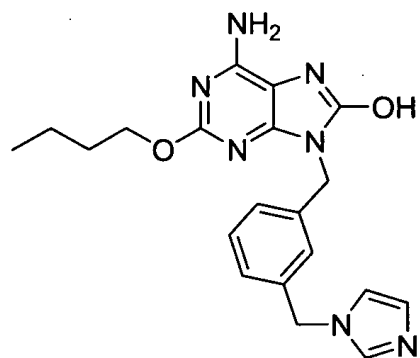
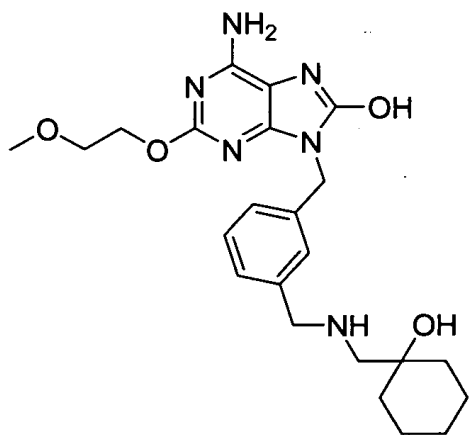
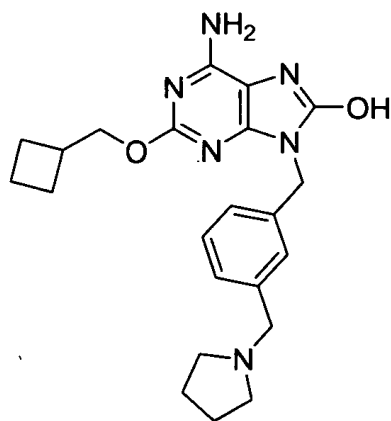
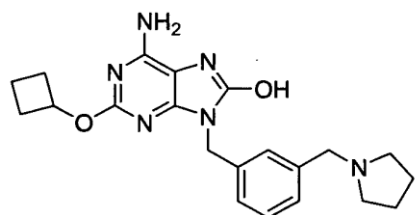
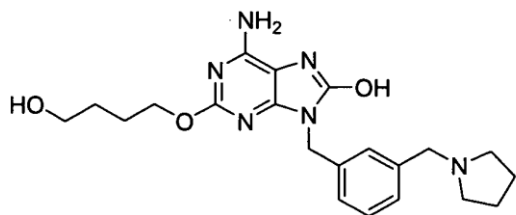
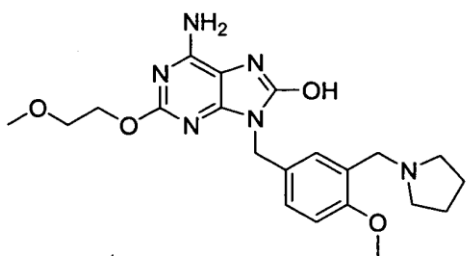
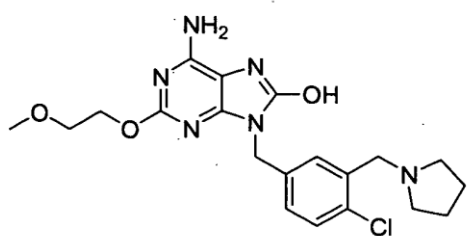
o sales, y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

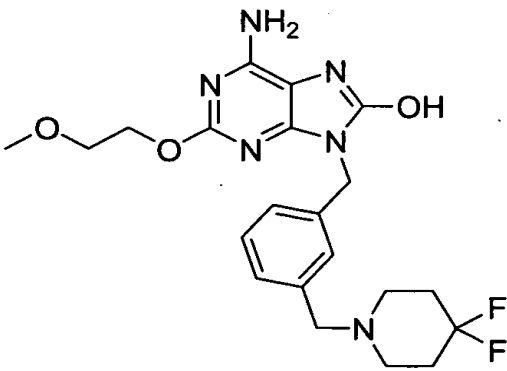
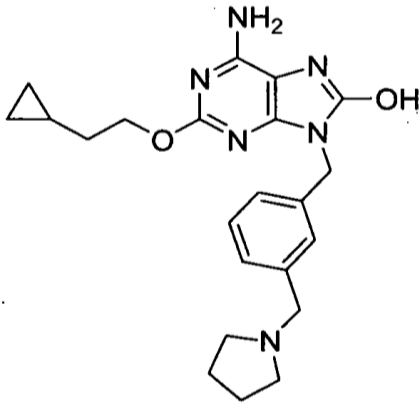
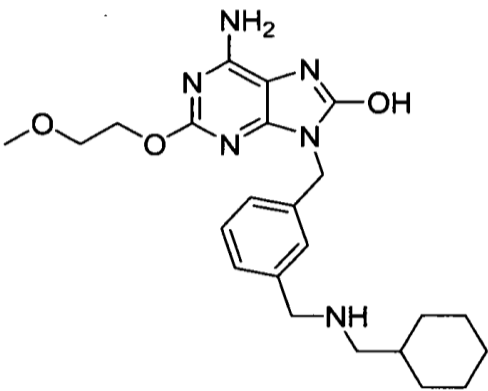
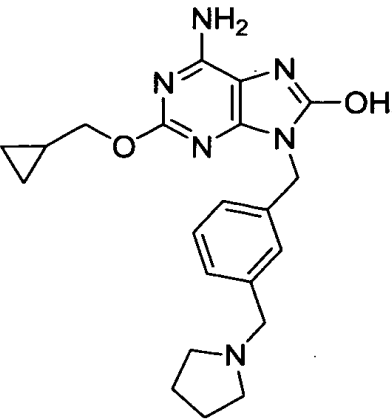
REIVINDICACIONES

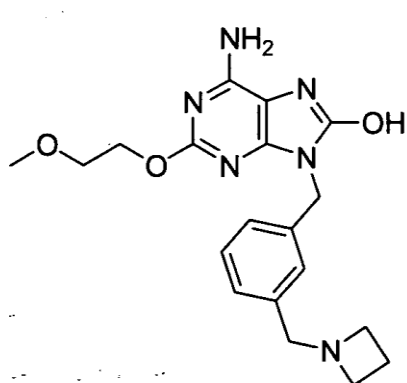
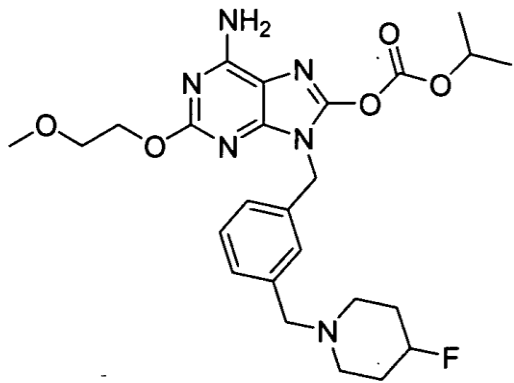
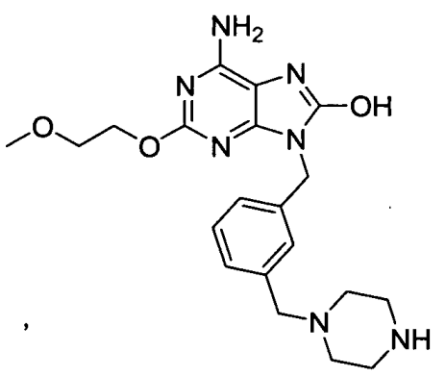
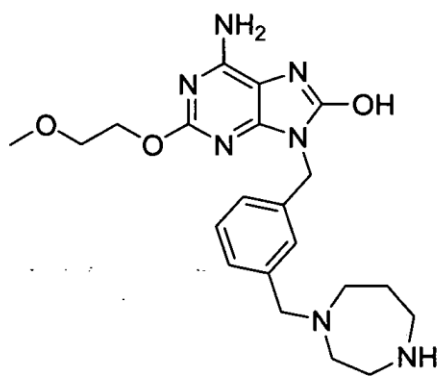
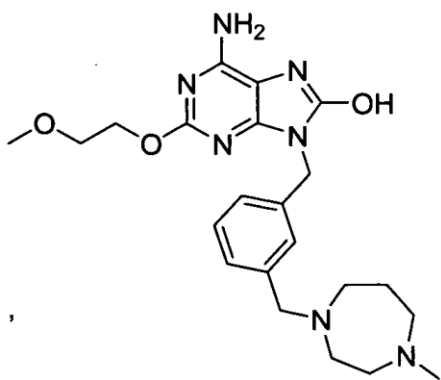
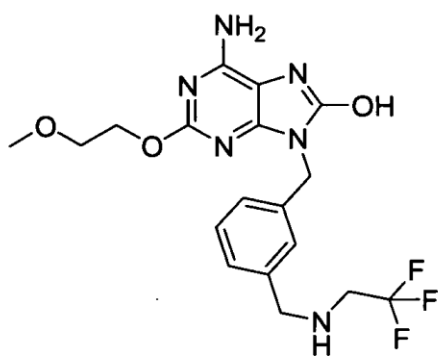
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

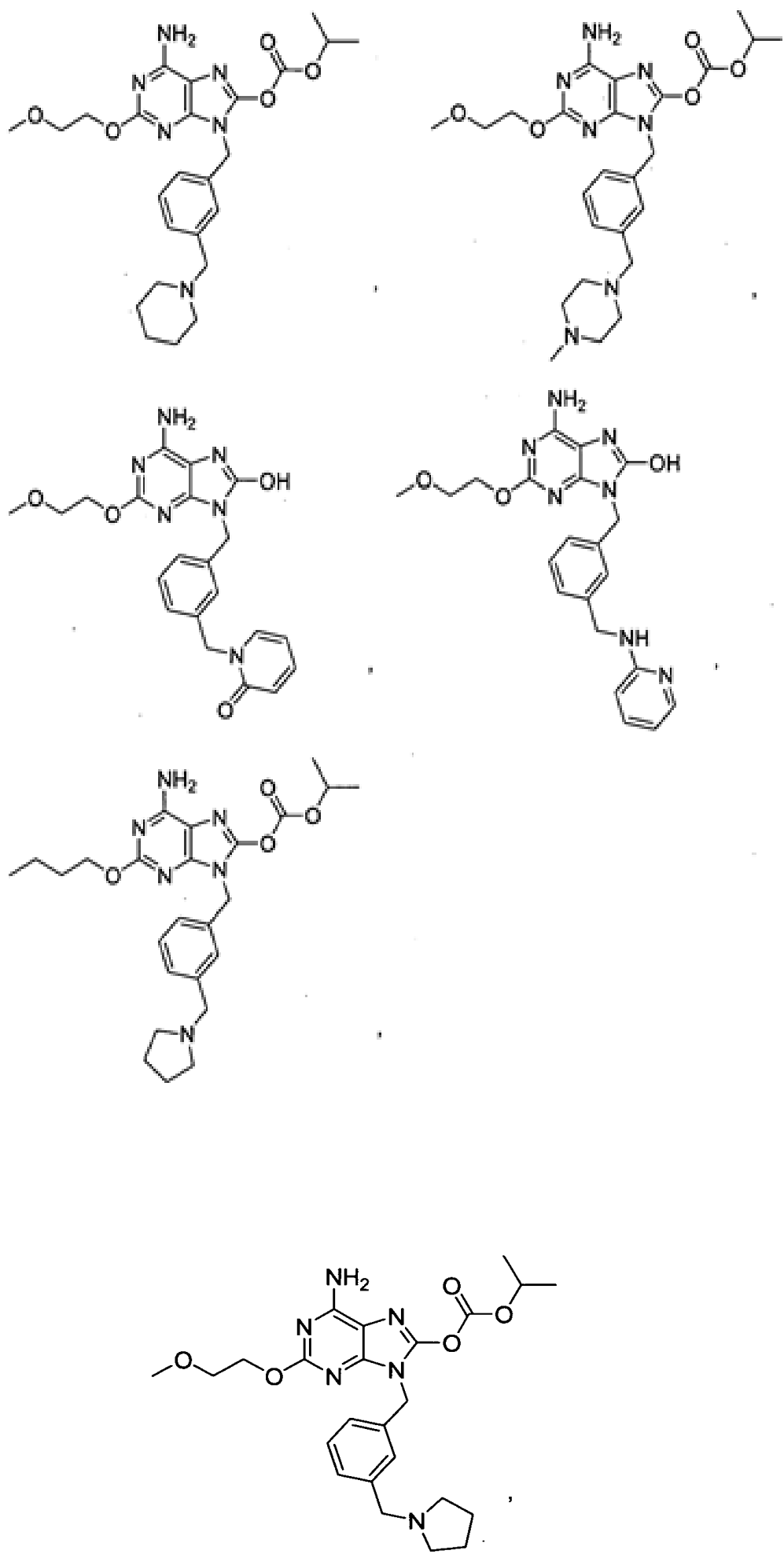


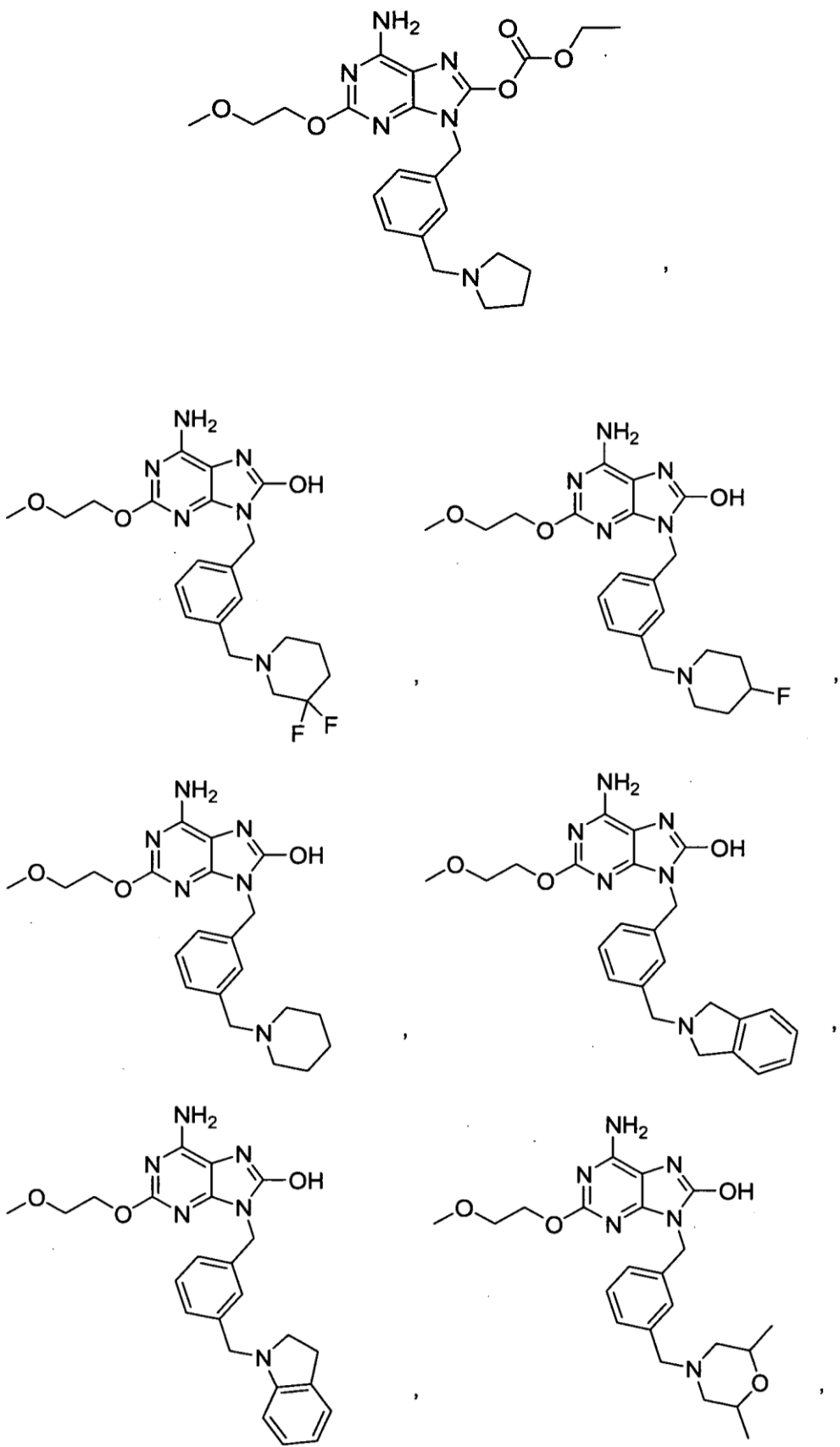


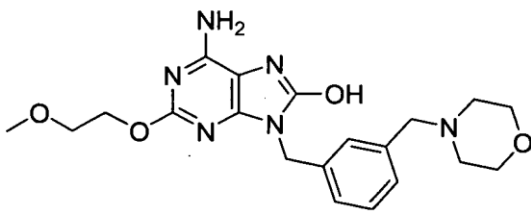
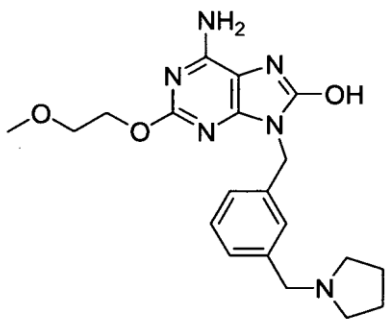
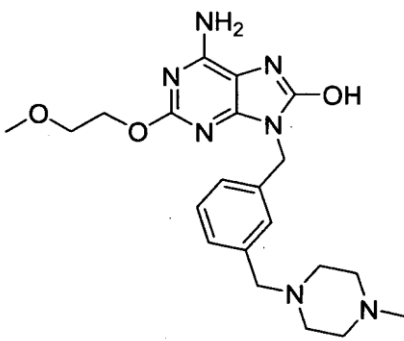
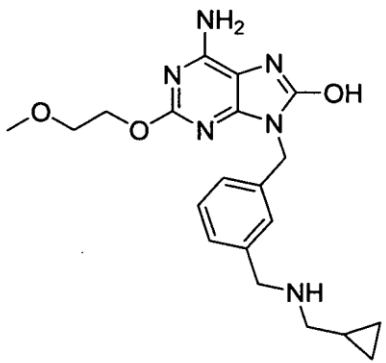
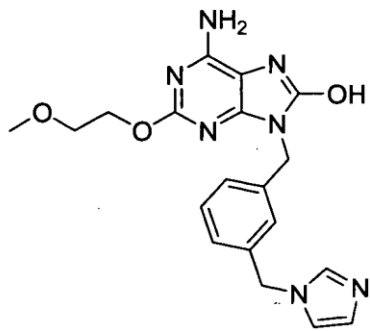
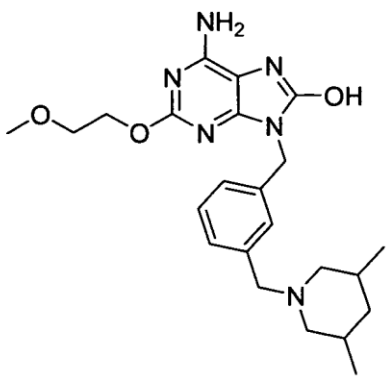


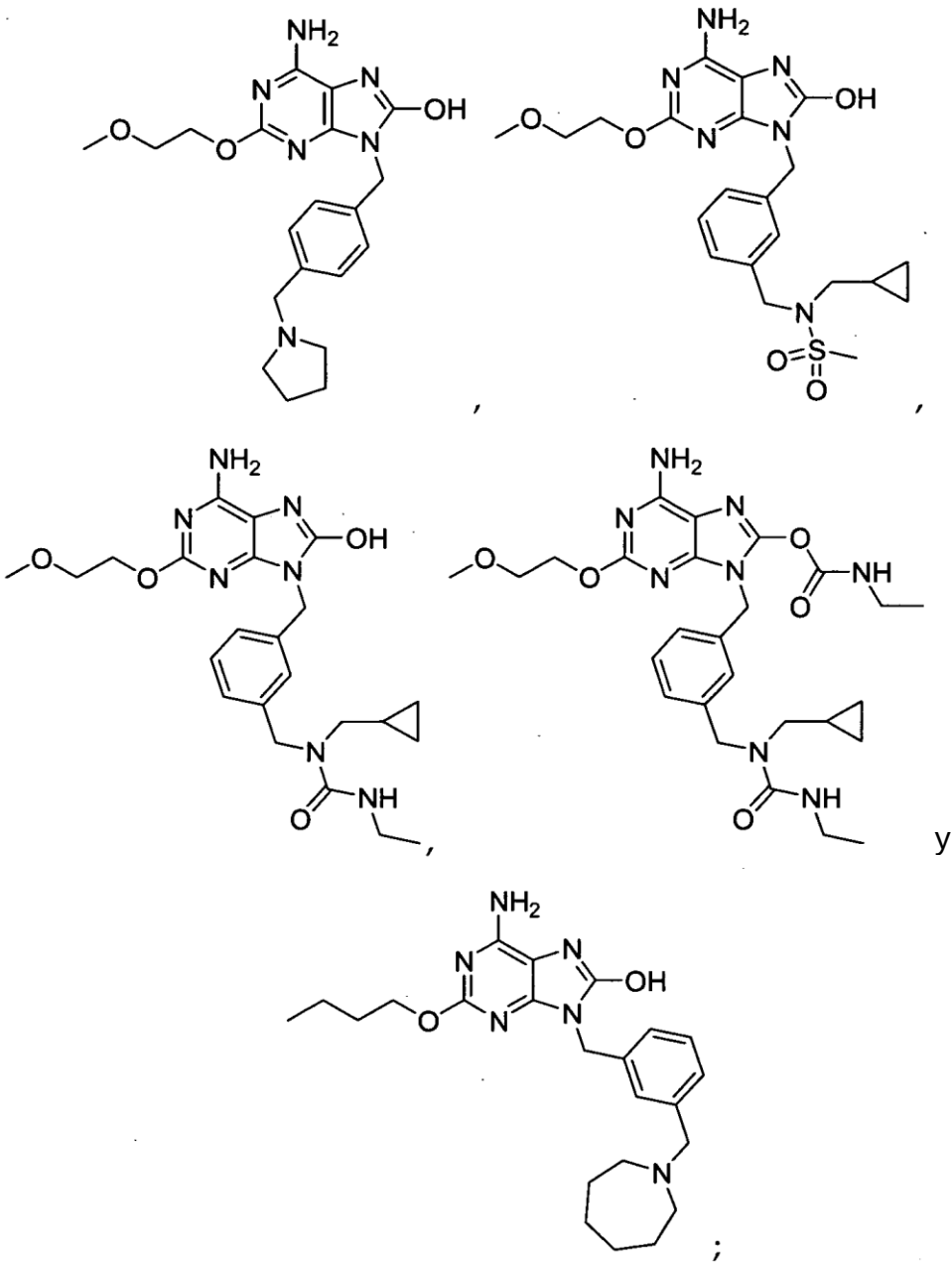












o sales, y/o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

TRADUCCION OFICIAL No. 2010-03-18-131
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Estado de California
Secretario de Estado

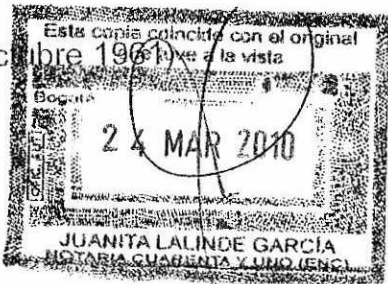
Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)



1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789638
9. Sello/Estampilla
10. Firma (ilegible)

El Gran Sello del Estado de California
Secretario de Estado

Por (firma: ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
Firma (ilegible)
010647

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 A 10:52
BOGOTÁ D.C.
OFICINA DE LEGALIZACIONES

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

El 26 de febrero de 2010, ante mí, Robin Torres, Notario Público, compareció personalmente Frank P. Grassler,

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona(s) o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Robin Torres
Comisión # 1688290
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 15 de
septiembre de 2010

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial

Firma: (ilegible)

Firma del Notario Público

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Poder

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010

Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____



Gilead Sciences, Inc.
Certificado de Término de Cargo Oficial

Yo, Brett A. Pletcher, por el presente certifico que la persona que aparece a continuación tiene un cargo en Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware (la "Sociedad"), indicado frente a su nombre en dicha fecha y que la firma que aparece frente a su nombre es la firma auténtica de dicha persona.

Nombre	Cargo	Firma
Frank P. Grassler	Vicepresidente, Propiedad Intelectual	(ilegible)

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este certificado este día 26 de febrero de 2010.

Por: (firma: ilegible)

Nombre: Brett A. Pletcher

Cargo: Vicepresidente, Asesor Legal General



Yo, Gregg H. Alton, Vicepresidente Ejecutivo, Asuntos Corporativos y Médicos de la Sociedad, por el presente certifico que Brett A. Pletcher, es un Subsecretario de la Sociedad debidamente elegido, calificado y ejerciendo y que la firma que aparece anteriormente es su firma auténtica.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he ejecutado este Certificado de Término de Cargo Oficial este día 2 de marzo de 2010.

Por: (firma: ilegible)

Nombre: Gregg H. Alton

Cargo: Vicepresidente Ejecutivo,
Asuntos Corporativos y Médicos

Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

- ☐ Persona Natural
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s): _____
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de: _____

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá



Estado de California
Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. Pais: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Robin Torres
3. actuando como Notario Público, Estado de California
5. lleva el sello/timbre de Robin Torres, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789639
9. Sello/Estampilla que concuerda con el original que tuve a la vista
El Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)



CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

BOBOTA D.C.
DEFE DE LEGALIZACIONES

2010 MAR 23 10:53

RELACIONES EXTERIORES
MINISTERIO DE

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
Juan Escobar

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

☒ Ver Documento Adjunto (el Notario debe tachar las líneas 1-6 a continuación)

☐ Ver la Declaración a Continuación (Las líneas 1-5 deben completarse únicamente por el signatario(s) del documento, *no* el Notario)

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

Robin Torres
Comisión # 1688290
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 15 de
septiembre de 2010

día 26 de febrero de 2010.

(1) Brett A. Pletcher,
quien me demostró con base en evidencia
satisfactoria ser la persona quien
compareció ante mí (.) (.)

(y)

(2) _____

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona quien compareció ante mí.)

Firma (ilegible)

Firma del Notario Público



----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: Certificado de Término de Cargo Oficial

Fecha del Documento: 26 de febrero de 2010

Número de Páginas: 1

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: Frank P. Grassler y Gregg H. Alton

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá



Estado de California

Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Angela Macedo
3. actuando como Notario Público, Estado de California
6. lleva el sello/timbre de Angela Macedo, Notario Público de California



CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 4 de marzo de 2010
7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. No. 789640
9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
10. Firma (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
010649
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

010649
ANGELA MACEDO
NOTARIO PÚBLICO
ESTADO DE CALIFORNIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 23 10:53
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

CERTIFICADO DEL NOTARIO DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

Suscrito y juramentado (o afirmado) ante mí este día 2 de marzo de 2010, por Gregg H. Alton, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona quien compareció ante mí.

(firma (ilegible))

Angela Macedo, Notario Público

Angela Macedo
Comisión # 1787932
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 27 de enero de 2012



APOSTILLA

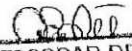
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Jeffrey W. Bullock
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado

Certificado

5. en Dover, Delaware
6. el día 1 de marzo, A.D. de 2010
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0408025
9. Sello/Estampilla
Oficina del Secretario de
Delaware
10. Firma: (ilegible)

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
010650

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.
2010 MAR 23 A 10:53

EL PRIMER ESTADO

YO, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, POR EL PRESENTE CERTIFICO QUE EL DOCUMENTO ADJUNTO ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO MODIFICADO DE "GILEAD SCIENCES, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA OCHO DE MAYO, A.D. DE 2008, A LAS 3 P.M.

Sello

(firma: ilegible)

Jeffrey W. Bullock, Secretario de Estado

2129876 81

AUTENTICACION: 7840196

100228125

FECHA: 03-01-10



Estado de Delaware
Secretario de Estado
División de Sociedades
Entregado 03:09 PM 05/08/2008
REGISTRADO 03:00 PM 05/08/2008
SRV 080521394 - 2129876 REGISTRO

**CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO
DE GILEAD SCIENCES, INC.**

John C. Martin y Gregg H. Alton por el presente certifican lo siguiente:

Primero: El nombre original de la sociedad era Oligogen, Inc. y la fecha del Certificado de Constitución original ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware fue el 22 de junio de 1987.

Segundo: Ellos son el Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y Secretario debidamente elegidos y ejerciendo, respectivamente, de Gilead Sciences, Inc., una sociedad de Delaware.

Tercero: El Certificado de Constitución Modificado de la sociedad, en la forma adjunta al presente como Anexo A, ha sido adoptado de conformidad con las disposiciones de las Secciones 228, 242 y 245 de la Ley General de Sociedades del Estado de Delaware por la Junta Directiva y los accionistas de la sociedad.

Cuarto: El Certificado de Constitución Modificado así adoptado por la totalidad según se expresa en el Anexo A adjunto al presente y por el presente se incorpora por referencia.



EN TESTIMONIO DE LO CUAL, Gilead Sciences, Inc. ha ocasionado que este Certificado de Constitución Modificado sea firmado por su Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo y afirmado por su Secretario este día 8 de mayo de 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

Por: (firma: ilegible)

JOHN C. MARTIN

Presidente y Principal Funcionario Ejecutivo

ATESTA:

(firma: ilegible)

GREGG H. ALTON

Secretario



ANEXO A
CERTIFICADO DE CONSTITUCION MODIFICADO
DE GILEAD SCIENCES, INC.

I.

El nombre de la Sociedad es Gilead Sciences, Inc.

II.

La dirección de la oficina registrada de la Sociedad en el Estado de Delaware es 1209 Orange Street, en la Ciudad de Wilmington, Condado de New Castle, 19801, y el nombre del agente registrado de la Sociedad en el Estado de Delaware en dicha dirección es The Corporation Trust Company

III.

El propósito de la Sociedad es comprometerse en cualquier acto o actividad legítima para el cual una Sociedad pueda organizarse bajo la Ley General de Sociedades de Delaware.

IV.

A. La responsabilidad de los directores de la Sociedad por daños monetarios será eliminada hasta donde sea permitido bajo la ley de Delaware.

B. La Sociedad está facultada para proporcionar indemnización de agentes (según se define en la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware) por violación del deber para con la Sociedad y sus accionistas a través de disposiciones de estatutos, a través de acuerdos con los agentes y/o a través de resoluciones de los accionistas, o de lo contrario, en exceso de la indemnización de lo contrario permitida por la Sección 145 de la Ley General de Sociedades de Delaware, sujeta a las limitaciones sobre dicha indemnización en exceso indicada en la Sección 102 de la Ley General de Sociedades de Delaware.

C. Cualquier revocación o modificación de este Artículo IV será posible y no afectará los derechos bajo este Artículo IV vigente en el momento de la



supuesta ocurrencia de un acto u omisión en actuar dando origen a la responsabilidad o indemnización.

V.

A. Esta Sociedad está facultada para emitir dos clases de acciones que serán designadas, respectivamente, "Acciones Ordinarias" y "Acciones Preferenciales". El número total de acciones que la sociedad está facultada para emitir es dos billones ochocientos cinco millones (2,805,000,000) de acciones. Dos billones ochocientos millones (2,800,000,000) de acciones serán Acciones Ordinarias, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001). Cinco millones (5,000,000) de acciones serán Acciones Preferenciales, cada una con un valor a la par de un décimo de un centavo (\$.001).

B. Las Acciones Preferenciales pueden emitirse de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está facultada, presentando un certificado según la Ley General de Sociedades de Delaware, para fijar o alterar de tiempo en tiempo la designación, poderes, preferencias y derechos de las acciones de cada serie y las salvedades, limitaciones o restricciones de ellas, incluyendo sin limitación los derechos de dividendos, tasa de dividendos, derechos de conversión, derechos de votación, derechos y términos de redención (incluyendo disposiciones del fondo de amortización), precio o precios de redención, y preferencias de liquidación de cualquier serie no emitida completamente de las Acciones Preferenciales, y a establecer de tiempo en tiempo el número de acciones que constituyen una de las series y la designación de ella., o una de ellas (una "Designación de Acciones Preferenciales"); y a aumentar o disminuir el número de acciones de una serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de una serie sea disminuido de conformidad con la oración anterior, las acciones que



constituyen dicha disminución reasumirán el estado que tenían antes de la adopción de la resolución que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

VI.

Para la administración del negocio y para la conducción de los asuntos de la Sociedad, y en definición, limitación y regulación adicional de las facultades de la Sociedad, de sus directores y de sus accionistas o una clase de ellos, según el caso, además se dispone que:

SECCION 1. JUNTA DIRECTIVA.

(a) Administración de la Sociedad. La administración del negocio y la conducción de los asuntos de la Sociedad se fijará en su Junta Directiva. El número de directores que conformarán la Junta Directiva será fijado exclusivamente por una o más resoluciones adoptadas de tiempo en tiempo por la Junta Directiva.

No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución, cada director servirá hasta que su sucesor haya sido debidamente elegido, habilitado hasta su muerte, renuncia o remoción. Ninguna disposición que establezca un número de directores que conforman la Junta Directiva aplicará al término de un director en el cargo.

(b) Remoción.

(i) Antes de la Fecha de Registro Habilitante, la Junta Directiva, o un director individual, puede ser removido del cargo en cualquier momento, con o sin causa, por el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público (según se define a continuación).

(ii) En o después de la Fecha de Registro Habilitante y sujeto a las limitaciones impuestas por la ley, la Sección 1(b)(i) de este Artículo VI ya no aplicará y la Junta Directiva o un director individual puede ser removido del

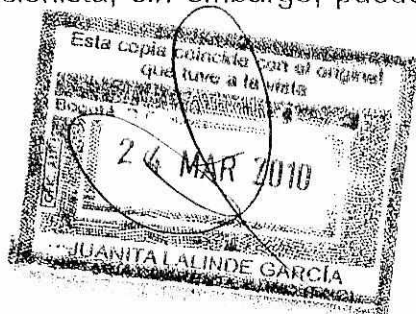


cargo en cualquier momento (A) con causa con el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes en manos del público; o (B) sin causa con el voto afirmativo de los titulares de al menos 66-2/3% de las Acciones Votantes en manos del público.

(c) Vacantes. Una vacante en la Junta Directiva que resulte de la muerte, renuncia, inhabilitación, remoción u otra causa será llenada con (i) el voto afirmativo de los titulares de una mayoría de las Acciones Votantes que votan juntas como una sola clase; o (ii) con el voto afirmativo de una mayoría de los directores restantes entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Los directorios recientemente creados que resulten del aumento en el número de directores serán, a menos que la Junta Directiva determine por resolución que un voto afirmativo de los directorios recientemente creados sea llenado por los accionistas, será llenado únicamente con el voto afirmativo de los directores entonces en el cargo, aún cuando sean menos del quórum de la Junta Directiva. Un director elegido de conformidad con la oración anterior estará en el cargo durante el resto del término completo de la clase de directores en la cual el nuevo directorio fue creado o la vacante ocurrió y hasta que dicho sucesor del director haya sido elegido y habilitado.

SECCION 2. VOTACION ACUMULATIVA.

(a) Antes de la fecha en la cual la Sociedad ya no esté sujeta a la Sección 2115 del Código de Sociedades de California (la "Fecha de Registro Habilitante"), cada accionista facultado para votar en una elección de directores de la Sociedad puede acumular dichos votos de los accionistas y darle a un candidato un número de votos igual al número de directores que serán elegidos multiplicado por el número de votos al cual las acciones del accionista están de lo contrario facultados, o distribuir los votos del accionista en el mismo principal entre tantos candidatos según dicho accionista lo considere apropiado. Ningún accionista, sin embargo, puede acumular dichos votos del accionista para uno o



más candidatos a menos que (i) los nombres de dichos candidatos hayan sido colocados apropiadamente en nominación, de conformidad con los Estatutos de la Sociedad, antes de la votación, (ii) el accionista ha dado notificación por anticipado a la Sociedad de su intención de acumular votos de conformidad con los Estatutos, y (iii) el accionista ha dado notificación apropiada a los otros accionistas en la asamblea, antes de la votación, de la intención de dicho accionista de acumular dichos votos del accionista. Si un accionista ha dado notificación apropiada, todos los accionistas pueden acumular sus votos para cualquier candidato que haya sido nominado apropiadamente. Los candidatos que reciban el mayor número de votos de las acciones facultadas para votar por ellos hasta el número de directores que serán elegidos por dichas acciones será declarado elegido.

(b) En o después de la Fecha de Registro Habilitante, la votación acumulativa ya no estará disponible a los accionistas de la Sociedad.

SECCION 3. GENERAL

(a) Los Estatutos pueden ser alterados o modificados o pueden adoptarse nuevos Estatutos por el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes. En adelante y no en limitación de la facultad conferida por estatuto, la Junta Directiva está expresamente facultada para adoptar, modificar, complementar o revocar los Estatutos. La Junta Directiva puede de tiempo en tiempo hacer, modificar, complementar o revocar los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen un Estatuto adoptado por la Junta Directiva con el voto afirmativo requerido de los accionistas según indican los Estatutos; y, siempre y cuando, además, que ninguna modificación o complemento a los Estatutos adoptado por la Junta Directiva varíe o genere en conflicto con una modificación o complemento así adoptado por los accionistas.



(b) No es necesario que los directores de la Sociedad sean elegidos por voto escrito a menos que los Estatutos así lo dispongan.

(c) Ninguna acción será tomada por los accionistas de la Sociedad excepto en una asamblea de accionistas anual o especial convocada de conformidad con los Estatutos, y los accionistas no tomarán ninguna acción por consentimiento escrito.

(d) Se dará notificación por anticipado de las nominaciones de los accionistas para la elección de directores y de los asuntos que los accionistas propondrán para discutir antes de una asamblea de accionistas de la Sociedad de la manera dispuesta por los Estatutos de la Sociedad.

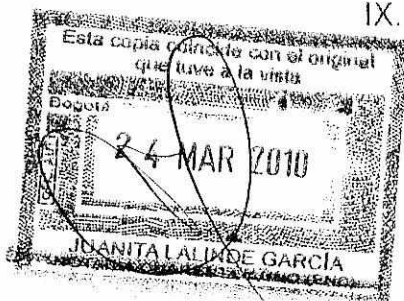
VII.

Ningún titular de acciones de las acciones de la Sociedad tendrá un derecho de prioridad u otro, excepto si dichos derechos están expresamente dispuestos por contrato, para comprar o suscribir o recibir acciones de una clase, o serie de ellas, de las acciones de la Sociedad, ya sea que estén autorizados ahora o posteriormente, o garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones; pero dichas acciones adicionales de las acciones y dichas garantías, opciones, bonos, certificados para reintegro u otros valores convertibles en, canjeables por o que lleven un derecho para comprar acciones de una clase, o serie de ellas, de acciones pueden ser emitidas o traspasadas por la Junta Directiva a dichas personas, y en dichos términos y por dicha consideración legítima, según en su discreción lo considere aconsejable o según la Sociedad lo haya acordado por contrato.

VIII.

La Sociedad tendrá existencia perpetua.

IX.



A. La Sociedad se reserva el derecho de modificar, alterar, cambiar o revocar una disposición contenida en este Certificado de Constitución, de la manera ahora o posteriormente prescrita por estatuto, excepto según se dispone en el párrafo (b) de este Artículo IX, y todos los derechos conferidos a los accionistas en el presente se otorgan sujeto a esta reserva.

B. No obstante cualquier otra disposición de este Certificado de Constitución o una disposición de ley que de lo contrario permita un voto inferior o ningún voto, pero además de un voto afirmativo de los titulares de una clase o serie particular de las Acciones Votantes requeridas por ley, este Certificado de Constitución o una Designación de las Acciones Preferentes, el voto afirmativo de al menos 66-2/3% del poder votante de todas las acciones entonces en manos del público de las Acciones Votantes, que votan juntas como una sola clase, será requerido para alterar, modificar o revocar el Artículo VI, el Artículo VII o el Artículo IX.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de marzo de 2010, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Los abajo firmados,

Gilead Sciences, Inc.

con domicilio en

333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404, Estados Unidos de America.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial, la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

26 de Febrero de 2010.



The undersigned, Gilead Sciences, Inc.

domiciled at 333 Lakeside Drive, Foster City,
California 94404, United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 26th day of

February, 2010.

Frank P. Grassler

Frank P. Grassler
Vice President, Intellectual Property

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

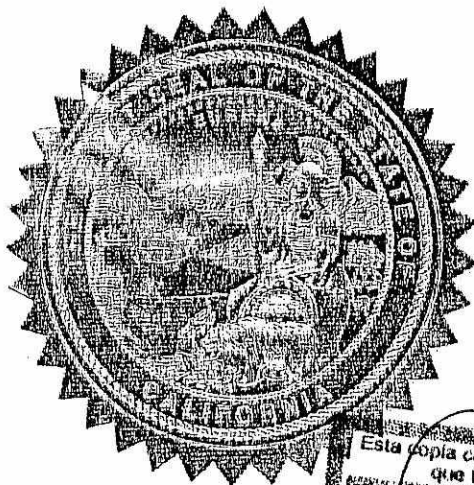
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

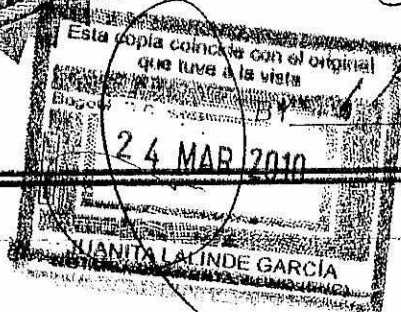
1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Robin Torres
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public,
State of California
5. At Sacramento, California
6. the 4th day of March 2010
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 789638
9. Seal/Stamp:

CERTIFIED

10. Signature



Jeha Bowen
Secretary of State

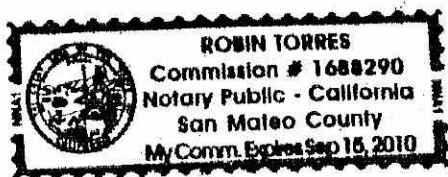


CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of San Mateo

On February 26, 2010 before me, Robin Torres Notary Public, personally appeared Frank P. Grassler



who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature Robin Torres

Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: Power of Attorney

Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Agent:

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name: JUANITA LAUNDE GARCIA

- Individual
- Corporate Officer — Title(s):
- Partner — Limited General
- Attorney in Fact
- Trustee
- Guardian or Conservator
- Other:

Signer Is Representing:

GILEAD SCIENCES, INC.

CERTIFICATE OF INCUMBENCY

I, Brett A. Pletcher, do hereby certify that the person listed below holds the office in GILEAD SCIENCES, INC., a Delaware corporation (the "Company"), indicated opposite his name on the date hereof and that the signature appearing opposite his name is the genuine signature of such person.

Name

Office

Signature

Frank P. Grassler

Vice President,
Intellectual Property

Frank P. Grassler

IN WITNESS WHEREOF, I have executed this certificate as of this 26th day of February, 2010.

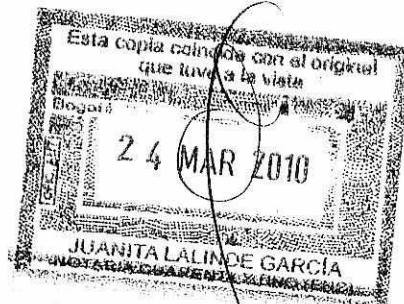
By: Brett A. Pletcher

Name: Brett A. Pletcher

Title: Vice President, General Counsel

I, Gregg H. Alton, Executive Vice President, Corporate and Medical Affairs of the Company, do hereby certify that Brett A. Pletcher, is the duly appointed, qualified and acting Assistant Secretary of the Company and that the signature above is his genuine signature.

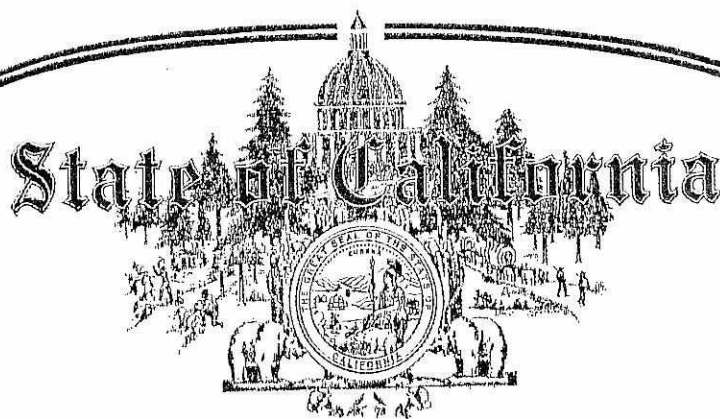
IN WITNESS WHEREOF, I have executed this Certificate of Incumbency as of this 2nd day of March, 2010.



By: Gregg H. Alton

Name: Gregg H. Alton

Title: Executive Vice President,
Corporate and Medical Affairs



SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

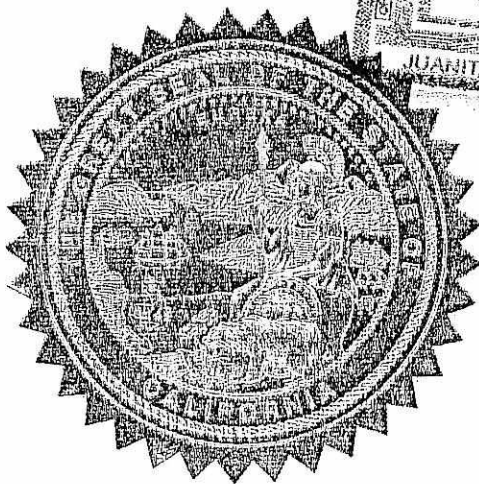
The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Robin Torres*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Robin Torres, Notary Public,*
State of California
5. *At Sacramento, California*
6. *the 4th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. No. 789639
9. Seal/Stamp:

CERTIFIED



10. Signature

Jenna Bowen
Secretary of State

BY *CAJ*



CALIFORNIA JURAT WITH AFFIANT STATEMENT

☒ See Attached Document (Notary to cross out lines 1-6 below)

☐ See Statement Below (Lines 1-5 to be completed only by document signer[s], *not* Notary)

~~1~~
~~2~~
~~3~~
~~4~~
~~5~~
~~6~~

Signature of Document Signer No. 1

Signature of Document Signer No. 2 (if any)

State of California

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this

26th day of February, 2010, by
Date Month Year

(1) Brett A. Fletcher
Name of Signer

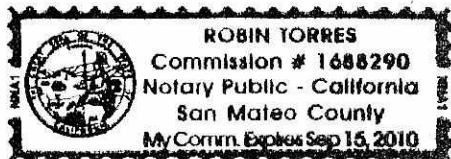
proved to me on the basis of satisfactory evidence
to be the person who appeared before me (.) (.)

(and

(2) _____
Name of Signer

proved to me on the basis of satisfactory evidence
to be the person who appeared before me.)

Signature [Signature]
Signature of Notary Public



Place Notary Seal Above

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove
valuable to persons relying on the document and could prevent
fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Further Description of Any Attached Document

Title or Type of Document: Certificate of Incumbency

Document Date: February 26, 2010 Number of Pages: 1

Signer(s) Other Than Named Above: Frank P. Grosser and
Gregory H. Alton

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER #1
Top of thumb here

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER #2
Top of thumb here

© 2007 National Notary Association 190350 De Sola Ave., P.O. Box 2402 • Chatsworth, CA 91313-2402 • www.NationalNotary.org Item #5910 Reorder: Call Toll-Free 1-800-876-6827



State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

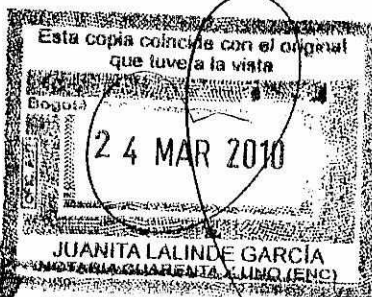
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Angela Macedo
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Angela Macedo, Notary Public,
State of California
5. At Sacramento, California
6. the 4th day of March 2010
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 789640
9. Seal/Stamp:

CERTIFIED

10. Signature



Jana Bowen
Secretary of State

BY *[Signature]*



CALIFORNIA JURAT

State of California

}ss.

County of San Mateo

Subscribed and sworn to (or affirmed) before me on this 2nd day of March, 2010, by
Gregg H. Alton proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person who
appeared before me.



Angela Macedo
Angela Macedo, Notary Public



Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Jeffrey W. Bullock

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

5. at Dover, Delaware

6. the first day of March, A.D. 2010

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

8. No. 0408025

9.



10. Signature:

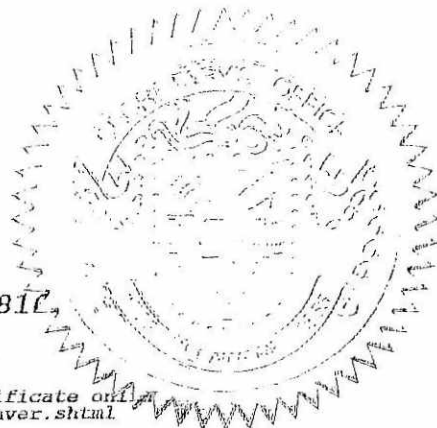

Secretary of State

Delaware

PAGE 1

The First State

I, JEFFREY W. BULLOCK, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "GILEAD SCIENCES, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE EIGHTH DAY OF MAY, A.D. 2008, AT 3 O'CLOCK P.M.



2129876 811

100228125

You may verify this certificate online at corp.delaware.gov/authver.shtml

A handwritten signature in black ink, appearing to read "JBullock", written over a horizontal line.

Jeffrey W. Bullock, Secretary of State

AUTHENTICATION: 7840196

DATE: 03-01-10

**RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.**

JOHN C. MARTIN AND GREGG H. ALTON hereby certify as follows:

FIRST: The original name of the corporation was Oligogen, Inc. and the date of filing of the original Certificate of Incorporation with the Secretary of State of the State of Delaware was June 22, 1987.

SECOND: They are the duly elected and acting President and Chief Executive Officer and Secretary, respectively, of Gilead Sciences, Inc., a Delaware corporation.

THIRD: The Restated Certificate of Incorporation of the corporation, in the form attached hereto as Exhibit A, has been duly adopted in accordance with the provisions of Sections 228, 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware by the Board of Directors and stockholders of the corporation.

FOURTH: The Restated Certificate of Incorporation so adopted reads in full as set forth in Exhibit A attached hereto and hereby incorporated by reference.

IN WITNESS WHEREOF, Gilead Sciences, Inc. has caused this Restated Certificate of Incorporation to be signed by its President and Chief Executive Officer and attested to by its Secretary this 8th day of May, 2008.

GILEAD SCIENCES, INC.

By 
JOHN C. MARTIN
President and Chief Executive Officer

ATTEST:


GREGG H. ALTON
Secretary



EXHIBIT A
RESTATED
CERTIFICATE OF INCORPORATION
OF GILEAD SCIENCES, INC.

I.

The name of the Corporation is Gilead Sciences, Inc.

II.

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is 1209 Orange Street, in the City of Wilmington, County of New Castle, Delaware 19801, and the name of the registered agent of the Corporation in the State of Delaware at such address is The Corporation Trust Company.

III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a Corporation may be organized under the General Corporation Law of Delaware.

IV.

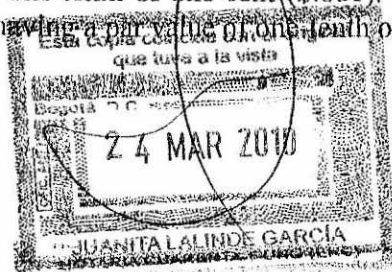
A. The liability of the directors of the Corporation for monetary damages shall be eliminated to the fullest extent permissible under Delaware law.

B. The Corporation is authorized to provide indemnification of agents (as defined in Section 145 of the Delaware General Corporation Law) for breach of duty to the Corporation and its stockholders through bylaw provisions, through agreements with the agents, and/or through stockholder resolutions, or otherwise, in excess of the indemnification otherwise permitted by Section 145 of the Delaware General Corporation Law, subject to the limitations on such excess indemnification set forth in Section 102 of the Delaware General Corporation Law.

C. Any repeal or modification of this Article IV shall be prospective and shall not affect the rights under this Article IV in effect at the time of the alleged occurrence of any act or omission to act giving rise to liability or indemnification.

V.

A. This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the corporation is authorized to issue is two billion eight hundred and five million (2,805,000,000) shares. Two billion eight hundred million (2,800,000,000) shares shall be Common Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$.001). Five million (5,000,000) shares shall be Preferred Stock, each having a par value of one-tenth of one cent (\$.001).



B. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, by filing a certificate pursuant to the Delaware General Corporation Law, to fix or alter from time to time the designation, powers, preferences and rights of the shares of each such series and the qualifications, limitations or restrictions thereof, including without limitation the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), redemption price or prices, and the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and to establish from time to time the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them (a "Preferred Stock Designation"); and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issuance of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be decreased in accordance with the foregoing sentence, the shares constituting such decrease shall resume the status that they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

VI.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

SECTION 1. BOARD OF DIRECTORS.

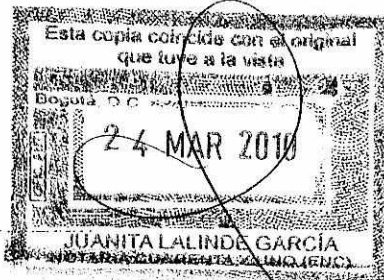
(a) **Management Of Corporation.** The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed exclusively by one or more resolutions adopted from time to time by the Board of Directors.

Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation, each director shall serve until his successor is duly elected and qualified or until his death, resignation or removal. No decrease in the number of directors constituting the Board of Directors shall shorten the term of any incumbent director.

(b) Removal.

(i) Prior to the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, the Board of Directors, or any individual director, may be removed from office at any time, with or without cause, by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock (as hereinafter defined).

(ii) On and after the Qualifying Record Date and subject to any limitations imposed by law, Section 1(b)(i) of this Article VI shall no longer apply and the Board of Directors or any individual director may be removed from office at any time (A) with cause by the affirmative vote of the holders of a majority of the outstanding Voting Stock; or (B) without cause by the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the outstanding Voting Stock.



(c) **Vacancies.** Any vacancies on the Board of Directors resulting from death, resignation, disqualification, removal or other causes shall be filled by either (i) the affirmative vote of the holders of a majority of the Voting Stock voting together as a single class; or (ii) by the affirmative vote of a majority of the remaining directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Newly created directorships resulting from any increase in the number of directors shall, unless the Board of Directors determines by resolution that any such newly created directorship shall be filled by the stockholders, be filled only by the affirmative vote of the directors then in office, even though less than a quorum of the Board of Directors. Any director elected in accordance with the preceding sentence shall hold office for the remainder of the full term of the class of directors in which the new directorship was created or the vacancy occurred and until such director's successor shall have been elected and qualified.

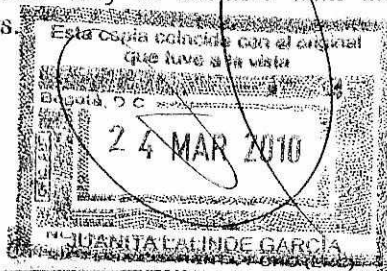
SECTION 2. CUMULATIVE VOTING.

(a) Prior to the date upon which the Corporation is no longer subject to Section 2115 of the California Corporations Code (the "Qualifying Record Date"), every stockholder entitled to vote in any election of directors of the Corporation may cumulate such stockholder's votes and give one candidate a number of votes equal to the number of directors to be elected multiplied by the number of votes to which the stockholder's shares are otherwise entitled, or distribute the stockholder's votes on the same principle among as many candidates as such stockholder thinks fit. No stockholder, however, may cumulate such stockholder's votes for one or more candidates unless (i) the names of such candidates have been properly placed in nomination, in accordance with the Bylaws of the Corporation, prior to the voting, (ii) the stockholder has given advance notice to the Corporation of the intention to cumulate votes in accordance with the Bylaws, and (iii) the stockholder has given proper notice to the other stockholders at the meeting, prior to voting, of such stockholder's intention to cumulate such stockholder's votes. If any stockholder has given proper notice, all stockholders may cumulate their votes for any candidates who have been properly placed in nomination. The candidates receiving the highest number of votes of the shares entitled to be voted for them up to the number of directors to be elected by such shares shall be declared elected.

(b) On and after the Qualifying Record Date, cumulative voting shall no longer be available to the stockholders of the Corporation.

SECTION 3. GENERAL.

(a) The Bylaws may be altered or amended or new Bylaws adopted by the affirmative vote of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock. In furtherance and not in limitation of the power conferred by statute, the Board of Directors is expressly authorized to adopt, amend, supplement or repeal the Bylaws. The Board of Directors may from time to time make, amend, supplement or repeal the Bylaws; provided, however, that the stockholders may change or repeal any Bylaw adopted by the Board of Directors by the requisite affirmative vote of stockholders as set forth in the Bylaws; and, provided further, that no amendment or supplement to the Bylaws adopted by the Board of Directors shall vary or conflict with any amendment or supplement thus adopted by the stockholders.



(b) The directors of the Corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

(c) No action shall be taken by the stockholders of the Corporation except at an annual or special meeting of stockholders called in accordance with the Bylaws, and no action shall be taken by the stockholders by written consent.

(d) Advance notice of stockholder nominations for the election of directors and of business to be brought by stockholders before any meeting of the stockholders of the Corporation shall be given in the manner provided in the Bylaws of the Corporation.

VII.

No holder of shares of stock of the Corporation shall have any preemptive or other right, except as such rights are expressly provided by contract, to purchase or subscribe for or receive any shares of any class, or series thereof, of stock of the Corporation, whether now or hereafter authorized, or any warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any share of any class, or series thereof, of stock; but such additional shares of stock and such warrants, options, bonds, debentures or other securities convertible into, exchangeable for or carrying any right to purchase any shares of any class, or series thereof, of stock may be issued or disposed of by the Board of Directors to such persons, and on such terms and for such lawful consideration, as in its discretion it shall deem advisable or as the Corporation shall have by contract agreed.

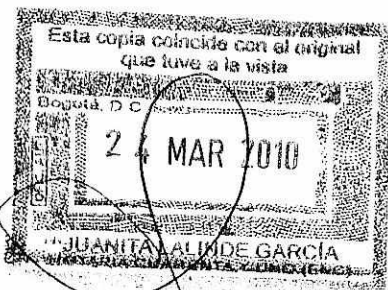
VIII.

The Corporation is to have perpetual existence.

IX.

A. The Corporation reserves the right to amend, alter, change or repeal any provision contained in this Certificate of Incorporation, in the manner now or hereafter prescribed by statute, except as provided in paragraph (b) of this Article IX, and all rights conferred upon the stockholders herein are granted subject to this reservation.

B. Notwithstanding any other provisions of this Certificate of Incorporation or any provision of law which might otherwise permit a lesser vote or no vote, but in addition to any affirmative vote of the holders of any particular class or series of the Voting Stock required by law, this Certificate of Incorporation or any Preferred Stock Designation, the affirmative vote of the holders of at least 66-2/3% of the voting power of all of the then-outstanding shares of the Voting Stock, voting together as a single class, shall be required to alter, amend or repeal Article VI, Article VII or Article IX.



TRADUCCION OFICIAL No. 2010-03-17-130
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Estado de California
Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.
No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
- 2. ha sido firmado por Donna J. Macedo
- 3. actuando como Notario Público, Estado de California
- 4. lleva el sello/timbre de Donna J. Macedo, Notario Público, Estado de California

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 18 P 12:33
OFICINA DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

CERTIFICADO

- 5. en Sacramento, California
- 6. el día 9 de marzo de 2010
- 7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California
- 8. No. 791516
- 9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California
- 10. Firma (ilegible)
Secretario de Estado
Por (firma: ilegible)

NO SE ACOGE
RESPONSABILIDAD
DE TEXTO
17/03/2010
FIRMA APARECIDA EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEADA
SUS FUNCIONES INDICADAS

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

El 5 de marzo de 2010, ante mí, Donna J. Macedo, Notario Público, compareció personalmente Michael Graupe, quien me demostró con base en evidencia

satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona(s) o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Donna J. Macedo
Comisión # 1787092
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 27 de
diciembre de 2011

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

Firma: (ilegible)

Firma del Notario Público

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: _____

Fecha del Documento: _____ Número de Páginas: _____

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____

Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

- ☐ Persona Natural
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s):
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de: _____

HUELLA PULGAR DERECHO
Punta del pulgar acá

Traspaso de la invención llamada “DERIVADOS DE PURINA Y SU USO COMO MODULADORES DEL RECEPTOR TIPO TOLL 7”, documento escrito en inglés y en español.

Estado de California

Secretario de Estado

Solicitado para uso en Colombia.

No es para uso dentro de los Estados Unidos de América

El propósito de la Apostilla es certificar la autenticidad de la firma del funcionario que firma el documento, la competencia en la cual el funcionario que firma el documento actuó, y, cuando sea apropiado, la identidad del sello o estampilla.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Donna J. Macedo
3. actuando como Notario Público, Estado de California
5. lleva el sello/timbre de Donna J. Macedo, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

- | | |
|---|------------------------------|
| 5. en Sacramento, California | 6. el día 9 de marzo de 2010 |
| 7. por el Subsecretario de Estado, Estado de California | |
| 8. No. 791515 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma (ilegible) |
| El Gran Sello del Estado de California | Secretario de Estado |
| | Por (firma: ilegible) |

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
010424

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAR 18 12:32
OFICE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DE CALIFORNIA

Estado de California)
) ss.
Condado de San Mateo)

El 4 de marzo de 2010, ante mí, Donna J. Macedo, Notario Público, compareció personalmente Randall L. Halcomb,

quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona(s) o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Donna J. Macedo
Comisión # 1787092
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Comisión Expira el 27 de
diciembre de 2011

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

Firma: (ilegible)

Firma del Notario Público

----- OPCIONAL -----

Aunque la información que aparece a continuación no se requiere por ley, puede ser valiosa para las personas que dependan del documento y puede evitar la remoción y adhesión fraudulenta de esta forma a otro documento.

Descripción del Documento Adjunto

Título o Tipo de Documento: _____

Fecha del Documento: _____ Número de Páginas: _____

Signatario(s) Diferente al Nombrado Arriba: _____

Competencia Reivindicada por el Signatario

Nombre del Signatario: _____

- ☐ Persona Natural
- ☐ Funcionario Corporativo – Cargo(s): _____
- ☐ Socio – ☐ Limitado ☐ General
- ☐ Apoderado
- ☐ Fiduciario
- ☐ Guardián o Conservador
- ☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de: _____

HUELLA PULGAR
DERECHO

Punta del pulgar acá

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 17 de marzo de 2010,
en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial,
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Donna J. Macedo*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Donna J. Macedo, Notary Public,*
State of California

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 9th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 791516*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature

Jana Bowen
Secretary of State

BY _____

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of

San Mateo

On March 5, 2010

Date

before me,

Donna J. Macedo, Notary Public

Here Insert Name and Title of the Officer

personally appeared

Michael Graupe

Name(s) of Signer(s)

who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature

Donna J. Macedo

Signature of Notary Public

Place Notary Seal Above



OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document: _____

Document Date: _____

Number of Pages: _____

Signer(s) Other Than Named Above: _____

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name: _____

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here

Signer's Name: _____

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s): _____
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other: _____

Signer Is Representing: _____

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here

ASSIGNMENT

TRASPASO

The undersign,

Los abajo firmados

1. GRAUPE, Michael



1. GRAUPE, Michael

2. HALCOMB, Randall L.



2. HALCOMB, Randall L.

domiciled in

Domiciliados en

- 1. 1131 Banyan Way, Pacifica, CA 94044, US
- 2. 892 Gull avenue, Foster City, CA 94404, US

- 1. 1131 Banyan Way, Pacifica, CA 94044, US
- 2. 892 Gull avenue, Foster City, CA 94404, US

hereby state under oath to be sole and true inventor of

declaramos bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de

PURINE DERIVATIVES AND THEIR USE AS MODULATORS OF TOLL-LIKE RECEPTOR 7

DERIVADOS DE PURINA Y SU USO COMO MODULADORES DEL RECEPTOR TIPO TOLL 7

State, as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin reserva ni limitación, a favor de

GILEAD SCIENCES, INC.

GILEAD SCIENCES, INC.

A corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware

Una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware

domiciled at
333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US

domiciliada en
333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, US

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la República de Colombia

State of California

SECRETARY OF STATE

Requested for use in Colombia.

Not for use within the United States of America.

The purpose of the Apostille is to certify the authenticity of the signature of the official signing the document, the capacity in which the official signing the document has acted, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*
This public document
2. *has been signed by Donna J. Macedo*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Donna J. Macedo, Notary Public,*
State of California

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 9th day of March 2010*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 791515*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature

Jeha Bowen
Secretary of State

BY _____

CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

State of California

County of

San Mateo

On March 4, 2010

Date

before me,

Donna J. Macedo

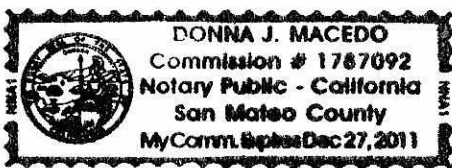
Notary Public

Here Insert Name and Title of the Officer

personally appeared

Randall L. Halcomb

Name(s) of Signer(s)



Place Notary Seal Above

who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature

Donna J. Macedo

Signature of Notary Public

OPTIONAL

Though the information below is not required by law, it may prove valuable to persons relying on the document and could prevent fraudulent removal and reattachment of this form to another document.

Description of Attached Document

Title or Type of Document:

Document Date:

Number of Pages:

Signer(s) Other Than Named Above:

Capacity(ies) Claimed by Signer(s)

Signer's Name:

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s):
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other:

Signer Is Representing:

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here

Signer's Name:

- ☐ Individual
☐ Corporate Officer — Title(s):
☐ Partner — ☐ Limited ☐ General
☐ Attorney in Fact
☐ Trustee
☐ Guardian or Conservator
☐ Other:

Signer Is Representing:

RIGHT THUMBPRINT
OF SIGNER
Top of thumb here