Industria y Comerc
SUPERINTENDENC

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-052209- -00000-0000
Fecha: 2015-03-06 16:39:14 Dep. 2020 DIR.NUEVAS(
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-089868- -00014-0000
Fecha: 2015-03-06 16:39:14 Dep. 2020 DIR.NUEVAS(
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONAL
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

21. EXPEDIENTE N(

54. TÍTULO **"ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS SUSTITUIDOS"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07H 19/20**

71. SOLICITANTE **ALIOS BIOPHARMA, INC.**

DOMICILIO SOUTH SAN FRANCISCO, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

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

22. BOGOTÁ, D.C. - 6 MAR 2015

(FORMA P 10)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 15-052209- -00000-0000

Fecha: 2015-03-06 16:39:14 Dep. 2020 DIR.NUEVAS(
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-089868- -00014-0000

Fecha: 2015-03-06 16:39:14 Dep. 2020 DIR.NUEVAS(
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONAL
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

Trámite: 11
Evento: 379
Actuación: 851

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

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 ☒

ALIOS BIOPHARMA, 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	260 E. Grand Ave. 2nd Floor, South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos de America.	South San Francisco

Dirección Electrónica	Fax	Número Telefónico
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	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	C.C. 39.690.713	53.215
Apellidos y Nombre	Documento de Identificación	Tarjeta Profesional

Dirección y Domicilio		Ciudad
Calle 72 No. 5-83 Piso 5º		Bogotá D.C.
Dirección Electrónica	**No. Fax**	**Número Telefónico**
notificacionespatentes@lloredacamacho.com	6069701	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.** **13-089.868** **No. Divisionales** **1**	**Expediente No.** _____ **Expediente No.** _____

5. Comprobante de Pago No. **15-006973** **Fecha:** **Enero 20, 2015**

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

ALICIA LLOREDA RICAURTE

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

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	**TESTIGO DOCUMENTAL**	Folio: 2

Dependencia Jerárquica: DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL	**Código**	2000
Dependencia Productora: Gr. BANCO DE PATENTES	**Código**	2020
Tipo de Radicación: Entrada: **X** Salida: □ Traslado: □ Convenio: □		
Radicador:		

DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA

Nombre de la Serie / Subserie:	Código:
Expediente: 13-89868-14 15-52209-0	Solicitante / ***Quejoso / Demandante / otros.***
Prueba excluida: cd	
N°. de Pruebas excluidas: 1	
Fecha de emisión de la Prueba:	

UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN GESTIÓN DE ARCHIVO GRÁFICO

N°. de bloque:		Otras especificaciones:
Nº. de rodante:		
Nº. de estante:		
N°. de archivador:		
Nº. de entrepaño:		
Nº. de gaveta:		
N°. de caja:		

IMPORTANTE:

- El material gráfico ***o especial*** que se encuentra ***dentro o anexo a*** las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos.
- Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códices, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.

Observaciones:

El cd contiene 7 archivos en formato pdfs procesados y subidos al sistema.

VIVI

Unidad de Conservación

- o Bolsa
- o Caja
- o Libro
- o Sobre
- o Tomo
- o Otro

Soporte Documental

- ● CD
- o Disquete
- o DVD
- o Folleto
- o Periódico
- o Plano
- o Publicación Periódica
- o USB
- o Otro

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 006973

Bogotá D.C., Enero 20 de 2015 - 16:35:16

RECIBIDO DE : LLOREDA & 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	5869	20/01/2015		8.042.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5871	20/01/2015		476.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5873	20/01/2015		23.686.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
*****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-089868- -00014-0000
Fecha: 2015-03-06 16:39:14 Dep. 2020 DIR.NUEVAS(
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONAL
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-052209- -00000-0000
Fecha: 2015-03-06 16:39:14 Dep. 2020 DIR.NUEVAS(
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 0026210

Bogotá D.C., Marzo 05 de 2015 - 09:18:23

RECIBIDO DE : LLOREDA & 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	393	05/01/2015		318.000.00
RECIBO DE CA	999999999	5026	19/01/2015		796.000.00
RECIBO DE CA	999999999	7063	20/01/2015		256.000.00
RECIBO DE CA	999999999	7098	20/01/2015		448.000.00
RECIBO DE CA	999999999	7099	20/01/2015		448.000.00
RECIBO DE CA	999999999	7137	20/01/2015		416.000.00
RECIBO DE CA	999999999	16151	10/02/2015		32.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
49	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	1.568.000.00
				$1.568.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N QUINIENTOS SESENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-052209- -00000-0000
Fecha: 2015-03-06 16:39:14 Dep. 2020 DIR.NUEVAS(
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-089868- -00014-0000
Fecha: 2015-03-06 16:39:14 Dep. 2020 DIR.NUEVAS(
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONAL
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 4

Los abajo firmados,

con domicilio en

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANA MARIA CASTRO 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 ANA MARIA CASTRO 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 ANA MARIA CASTRO 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,

The undersigned,

ALIOS BIOPHARMA, INC.

domiciled at

260 E. Grand Avenue, 2nd Floor,
South San Francisco, CA 94080 (USA)

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANA MARIA CASTRO and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, 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 ANA MARIA CASTRO 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 ANA MARIA CASTRO 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.

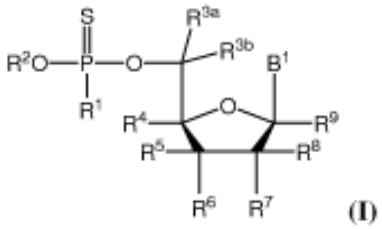
Given and signed this: APRIL 11, 2013

SOUTH SAN FRANCISCO, CA. COUNTY OF SAN MATEO

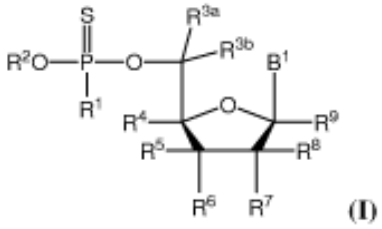
Signature: [signature]

Print Name: LAWRENCE M. BLATT

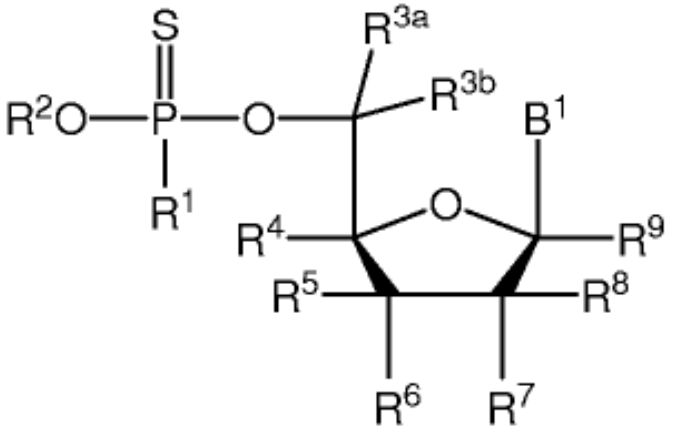
Title: PRESIDENT & CEO


S
R3a
R2O
P
O
R3b
B1
R1
O
R4
R9
R5
R8
R6
R7

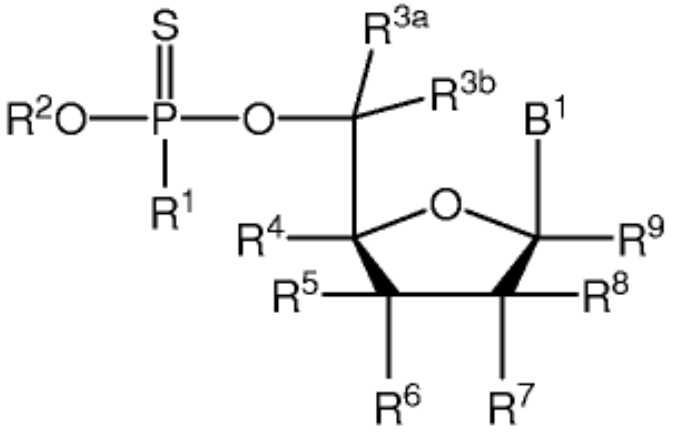
(I)


S
R3a
R2O
P
O
R3b
B1
R1
O
R4
R9
R5
R8
R6
R7

(I)


S
R3a
R2O
P
O
R3b
B1
R1
O
R4
R9
R5
R8
R6
R7

(I)


S
R3a
R2O
P
O
R3b
B1
R1
O
R4
R9
R5
R8
R6
R7

(I)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl: C07H 19/20
(22) Fecha de solicitud: 05-04-13	(71) Solicitante(s): **ALIOS BIOPHARMA, INC.**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** 61/385,363 22-09-10 US 61/426,461 22-12-10 US	(72) Inventor(es): SMITH, David, Bernard; DEVAL, Jerome; DYATKINA, Natalia; BEIGELMAN, Leonid y WANG, Guangyi. (74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-04-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 19-09-11 No. de solicitud: ***PCT/US2011/052220***	(87) Publicación internacional Fecha: ***29-03-12*** No. publicación: ***WO 2012/040127 A1***

(54) Titulo:

"ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS SUSTITUIDOS"

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Se divulgan en la presente fosforotioatos análogos de nucleótidos, métodos de sintetización de fosforotioatos análogos de nucleótidos y métodos de tratamiento de enfermedades y/o afecciones tales como infecciones virales, cáncer y/o enfermedades parasitarias con los fosforotioatos análogos de nucleótidos.

Sector: Química farmacéutica. Compuestos químicos cuya estructura comprende grupos oxo unidos directamente al sistema cíclico de la purina, y que actúan agentes antibióticos, antisépticos y quimioterápicos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 05-04-13
(51) Clasificación Internacional: C07H 19/20

(71) Solicitante(s): **ALIOS BIOPHARMA, INC.**

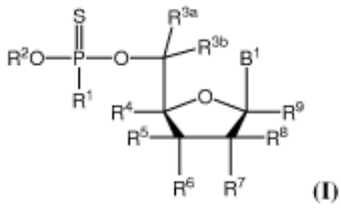
(72) Inventor(es): SMITH, David, Bernard; DEVAL, Jerome; DYATKINA, Natalia; BEIGELMAN, Leonid y WANG, Guangyi.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/385,363	22-09-10	US
	61/426,461	22-12-10	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-04-13
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud:19-09-11
No. de solicitud: ***PCT/US2011/052220***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***29-03-12***
No. Publicación: ***WO 2012/040127 A1***



(I)

(54) Titulo: **ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS SUSTITUIDOS.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-
Se divulgan en la presente fosforotioatos análogos de nucleótidos, métodos de sintetización de fosforotioatos análogos de nucleótidos y métodos de tratamiento de enfermedades y/o afecciones tales como infecciones virales, cáncer y/o enfermedades parasitarias con los fosforotioatos análogos de nucleótidos.

Sector: Química farmacéutica. Compuestos químicos cuya estructura comprende grupos oxo unidos directamente al sistema cíclico de la purina, y que actúan agentes antibióticos, antisépticos y quimioterápicos.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 05-04-13
(51) Clasificación Internacional**:** C07H 19/20

(71) Solicitante(es): **ALIOS BIOPHARMA, INC.**

(72) Inventor(es): SMITH, David, Bernard; DEVAL, Jerome; DYATKINA, Natalia; BEIGELMAN, Leonid y WANG, Guangyi.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/385,363	22-09-10	US
	61/426,461	22-12-10	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 22-04-13
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 19-09-11
No. de solicitud: ***PCT/US2011/052220***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***29-03-12***
No. publicación: ***WO 2012/040127 A1***

(54) Titulo: **ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS SUSTITUIDOS.**

ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS SUSTITUIDOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Se divulgan en la presente fosforotioatos análogos de nucleótidos, métodos de sintetización de fosforotioatos análogos de nucleótidos y métodos de tratamiento de enfermedades y/o afecciones tales como infecciones virales, cáncer y/o enfermedades parasitarias con los fosforotioatos análogos de nucleótidos.

SECTOR: Química farmacéutica. Compuestos químicos cuya estructura comprende grupos oxo unidos directamente al sistema cíclico de la purina, y que actúan agentes antibióticos, antisépticos y quimioterápicos.

ANÁLOGOS DE NUCLEÓTIDOS SUSTITUIDOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Nos. 61/385.363, presentada el 22 de septiembre de 2010; y 61/426.461, presentada el 22 de diciembre de 2010; las cuales se incorporan en la presente en su totalidad a modo de referencia, incluidos los dibujos.

ANTECEDENTES

Campo

[0002] La presente solicitud se refiere a los campos de la química, bioquímica y medicina. Más particularmente, se divulgan en la presente fosforotioatos análogos de nucleótidos, composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más análogos de nucleótidos y métodos de sintetización de los mismos. También se divulgan en la presente métodos de tratamiento de enfermedades y/o afecciones con un fosforotioato análogo de nucleótidos solo o en terapia de combinación con otros agentes.

Descripción

[0003] Los análogos de nucleósidos son una clase de compuestos que se ha demostrado que ejercen actividad antiviral y anticáncer tanto in vitro como in vivo. Es por ello que han sido objeto de numerosas investigaciones para el tratamiento de infecciones virales y cáncer. Los análogos de nucleósidos son compuestos comúnmente terapéuticamente inactivos que son convertidos por enzimas huéspedes o virales en sus anti-metabolitos activos respectivos, los cuales, a su vez, pueden inhibir las polimerasas que participan en la proliferación viral o celular. La activación se produce mediante distintos mecanismos, tales como la adición de uno o más grupos fosfato y/u otros procesos metabólicos.

COMPENDIO

[0004] Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0005] Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una enfermedad neoplásica que pueden incluir administrar a un sujeto que padece la enfermedad neoplásica una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Otras realizaciones descritas en la presente se refieren a la utilización de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o tratar una enfermedad neoplásica. Otras realizaciones adicionales descritas en la presente se refieren a uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que pueden utilizarse para mejorar y/o tratar una enfermedad neoplásica.

[0006] Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a métodos para inhibir el crecimiento de un tumor que pueden incluir administrar a un sujeto que tiene un tumor una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Otras realizaciones descritas en la presente se refieren a la utilización de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los

mismos, en la fabricación de un medicamento para inhibir el crecimiento de un tumor. Otras realizaciones adicionales descritas en la presente se refieren a uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que pueden utilizarse inhibir el crecimiento de un tumor.

[0007] Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección viral que pueden incluir administrar a un sujeto que padece la infección viral una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Otras realizaciones descritas en la presente se refieren a la utilización de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o tratar una infección viral. Otras realizaciones adicionales descritas en la presente se refieren a uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que pueden utilizarse para mejorar y/o tratar una infección viral.

[0008] Algunas realizaciones aquí descritas se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección viral que pueden incluir poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad efectiva de uno o más compuestos aquí descritos, o una sal farmacéuticamente aceptable de uno o más compuestos aquí descritos, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos aquí descritos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Otras realizaciones aquí descritas se refieren a utilizar uno o más compuestos aquí descritos, o una sal farmacéutica aceptable de uno o más compuestos aquí descritos, en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o

tratar una infección viral, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad efectiva del o de los compuestos. Todavía otras realizaciones aquí descritas se refieren a uno o más compuestos aquí descritos, o una sal farmacéuticamente aceptable de uno o más compuestos aquí descritos, que puede emplearse para mejorar y/o tratar una infección viral por contacto de una célula infectada con el virus, con una cantidad efectiva del o de los compuestos.

[0009] Algunas realizaciones aquí descritas se refieren a métodos para inhibir replicación de un virus que pueden incluir poner en contacto una célula infectada con el virus, con una cantidad efectiva de uno o más compuestos aquí descritos, o una sal farmacéuticamente aceptable de uno o más compuestos aquí descritos, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos aquí descritos, o su sal farmacéutica aceptable. Otras realizaciones aquí descritas se refieren a utilizar uno o más compuestos aquí descritos, o una sal farmacéutica aceptable de uno o más compuestos aquí descritos, en la fabricación de un medicamento para inhibir replicación de un virus que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad efectiva del o de los compuestos. Todavía otras realizaciones aquí descritas se refieren a uno o más compuestos aquí descritos, o una sal farmacéuticamente aceptable de uno o más compuestos aquí descritos, que pueden emplearse para inhibir replicación de un virus al poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad efectiva del o de los compuestos.

[00010] Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una enfermedad parasitaria que pueden incluir administrar a un sujeto que padece la enfermedad parasitaria una cantidad

terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Otras realizaciones descritas en la presente se refieren a la utilización de uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o tratar una enfermedad parasitaria. Otras realizaciones adicionales descritas en la presente se refieren a uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que pueden utilizarse para mejorar y/o tratar una enfermedad parasitaria.

[0011] Algunas realizaciones divulgadas en la presente se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección viral que pueden incluir administrar a un sujeto que padece la infección viral una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito en la presente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, uno o más compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente, en combinación con un agente seleccionado de un interferón, ribavirina, un inhibidor de proteasa del VHC, un inhibidor de polimerasa del VHC, un inhibidor de NS5A, otro compuesto antiviral, un compuesto de Fórmula (AA), un mono-, di- y/o tri-fosfato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, un compuesto de Fórmula (BB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de Fórmula (DD), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Algunas realizaciones

divulgadas aquí se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección viral que puede incluir contactar una célula infectada con la infección viral con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto descrito aquí o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma), o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito aquí, en combinación con un agente seleccionado de un interferón, ribavirina, un inhibidor de proteasa HCV, un inhibidor de polimerasa HCV, un inhibidor de NS5A, otro compuesto antiviral, un compuesto de Fórmula (AA), un mono-, di- y/o tri-fosfato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores, un compuesto de la Fórmula (BB), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un compuesto de Fórmula (DD), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Algunas realizaciones aquí descritas se refieren a métodos para inhibir replicación de un virus que pueden incluir administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto aquí descrito o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos), o una composición farmacéutica que incluye un compuesto aquí descrito, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con un agente seleccionado de una interferona, ribavirina, un inhibidor de HCV proteasa, un inhibidor HCV polimerasa, un inhibidor de NS5A, otro compuesto antiviral, un compuesto de la Fórmula (AA), un mono-, di- y/o tri-fosfato de los mismos, o una

sal farmacéutica aceptable de los anteriores, un compuesto de la Fórmula (BB), o su sal farmacéutica aceptable, y un compuesto de la Fórmula (DD), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, el agente puede ser un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del Compuesto 1001-1014, 2001-2010, 3001-3008, 4001-4005, 5001-5002, 7000-7077, 8000-8012 o 9000 o una composición farmacéutica que incluye uno o más de los compuestos mencionados anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas realizaciones, el método puede incluir administrar un segundo agente que se selecciona de un interferón, ribavirina, un inhibidor de proteasa del VHC, un inhibidor de polimerasa del VHC, un inhibidor de NS5A, otro compuesto antiviral, un compuesto de Fórmula (AA), un mono-, di- y/o tri-fosfato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, un compuesto de Fórmula (BB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un compuesto de Fórmula (DD), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo**.** En algunas realizaciones, la infección viral es HCV.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0012] La Figura 1 ilustra cuatro cromatogramas, etiquetados A, B, C y D, de los resultados de un ensayo de activación de hepatocitos.

[0013] La Figura 2 muestra un ejemplo de inhibidores de proteasa del VHC.

[0014] La Figura 3 muestra un ejemplo de inhibidores de polimerasa del VHC nucleósidos.

[0015] La Figura 4 muestra un ejemplo de inhibidores de polimerasa del VHC no nucleósidos.

[0016] La Figura 5 muestra un ejemplo de inhibidores de NS5A.

[0017] La Figura 6 muestra un ejemplo de otros antivirales.

[0018] Las Figuras 7A-7I muestran un ejemplo de compuestos de Fórmula (I).

[0019] Las Figuras 8A-8I muestran un ejemplo de compuestos de Fórmula (AA) y trifosfatos de los mismos.

[0020] Las Figuras 9A-9B muestran un ejemplo de compuestos de Fórmula (BB).

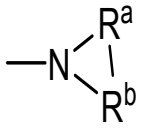
[0021] La Figura 10 muestra la Fórmula (DD).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0022] A menos que se defina de otra forma, todos los términos científicos y técnicos utilizados en la presente tienen el mismo significado comúnmente conocido por el experto en la técnica. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones a las que se hace referencia en la presente se incorporan a modo de referencia en su totalidad a menos que se indique de otra forma. En caso de existir varias definiciones para un término en la presente, prevalecerán las indicadas en esta sección, a menos que se indique de otra forma.

[0023] Tal como se utiliza en la presente, cualquier grupo “R” tal como, a modo no taxativo, R, R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{1A}, R^{2A}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A}, R^{8A}, R^{9A} y R” representa sustituyentes que pueden estar unidos al átomo indicado. Un grupo R puede estar sustituido o insustituido. Si dos grupos “R” se describen

como “tomados juntos”, los grupos R y los átomos a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Por ejemplo, a modo no taxativo, si se describe a R^{1a} y R^{1b} de un grupo $NR^{1a}R^{1b}$ como "tomados juntos", significa que están covalentemente enlazados uno con otro para formar un anillo:



[0024] Siempre que un grupo se describe como “opcionalmente sustituido”, dicho grupo puede ser insustituido o estar sustituido por uno o más de los sustituyentes indicados. De forma similar, cuando un grupo se describe como “insustituido o sustituido”, si está sustituido, el sustituyente puede seleccionarse de uno o más los sustituyentes indicados. Si no se indican sustituyentes, quiere decir que el grupo “opcionalmente sustituido” o “sustituido” indicado puede estar sustituido por uno o más grupos individualmente e independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo, heteroaralquilo, (heteroaliciclil)alquilo, hidroxi, hidroxilo protegido, alcoxi, ariloxi, acilo, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, C-carboxi protegido, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino mono-sustituido y un grupo amino di-sustituido y derivados protegidos de los mismos.

[0025] Tal como se utiliza en la presente, “C_a a C_b”, en donde “a” y “b” son números enteros, hace referencia al número de átomos de carbono en un

grupo alquilo, alquenilo o alquinilo o al número de átomos de carbono en el anillo de un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heteroaliciclilo. Esto es, el alquilo, alquenilo, alquinilo, anillo del cicloalquilo, anillo del cicloalquenilo, anillo del cicloalquinilo, anillo del arilo, anillo del heteroarilo o anillo del heteroaliciclilo pueden contener de “a” a “b”, inclusive, átomos de carbono. De esta forma, por ejemplo, un grupo “alquilo C_1 a C_4” se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, esto es, CH_3-, CH_3CH_2-, $CH_3CH_2CH_2$-, $(CH_3)_2CH$-, $CH_3CH_2CH_2CH_2$-, $CH_3CH_2CH(CH_3)$- y $(CH_3)_3C$-. Si no se designan ni “a” ni “b” en relación a un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo o heteroaliciclilo, se entenderá que se trata del rango más amplio descrito en estas definiciones.

[0026] Tal como se utiliza en la presente, “alquilo” se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada que comprende un grupo hidrocarburo completamente saturado (sin enlaces dobles ni triples). El grupo alquilo puede tener 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparece en la presente, un rango numérico tal como “1 a 20” se refiere a cada número entero en el rango dado por ejemplo; “1 a 20 átomos de carbono” significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 20 átomos de carbono inclusive, a pesar de que la presente definición también cubre la existencia del término “alquilo” donde no se designa un rango numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tiene 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo también puede ser un alquilo inferior que tiene 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos puede designarse como “alquilo C_1-C_4” o designaciones similares. Únicamente a modo de ejemplo, “alquilo C_1-C_4” indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en

la cadena del alquilo, es decir, la cadena del alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Grupos alquilo típicos incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo y hexilo. El grupo alquilo puede estar sustituido o insustituido.

[0027] Tal como se utiliza en la presente, “alquenilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena de hidrocarburo recta o ramificada uno o más enlaces dobles. El grupo alquenilo puede estar sustituido o insustituido.

[0028] Tal como se utiliza en la presente, “alquinilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena de hidrocarburo recta o ramificada uno o más enlaces triples. El grupo alquinilo puede estar sustituido o insustituido.

[0029] Tal como se utiliza en la presente, “cicloalquilo” se refiere a un sistema anular hidrocarburo monocíclico o multicíclico completamente saturado (sin enlaces dobles ni triples). Cuando está compuesto por dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos de manera que estén fusionados. Los grupos cicloalquilo pueden contener 3 a 10 átomos en el o los anillos o 3 a 8 átomos en el o los anillos. Un grupo cicloalquilo puede estar sustituido o insustituido. Grupos cicloalquilo típicos incluyen, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

[0030] Tal como se utiliza en la presente, “cicloalquenilo” se refiere a un sistema anular hidrocarburo monocíclico o multicíclico que contiene uno o más enlaces dobles en al menos un anillo; aunque, si hay más de uno, los enlaces dobles no pueden formar un sistema de electrones pi completamente deslocalizados en todos los anillos (de otro modo el grupo sería “arilo”, tal como se define en la presente). Cuando están compuestos por dos o más anillos, los

anillos pueden estar conectados de manera que estén fusionados. El grupo cicloalquenilo puede estar sustituido o insustituido.

[0031] Tal como se utiliza en la presente, “cicloalquinilo” se refiere a un sistema anular hidrocarburo monocíclico o multicíclico que contiene uno o más enlaces triples en al menos un anillo. Si hay más de un enlace triple, los enlaces triples no pueden formar un sistema de electrones pi completamente deslocalizados en todos los anillos. Cuando está compuesto por dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos de manera que estén fusionados. Un grupo cicloalquinilo puede estar sustituido o insustituido.

[0032] Tal como se utiliza en la presente, “arilo” se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico carbocíclico (todo de carbono) (que incluye sistemas anulares fusionados donde dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de electrones pi completamente deslocalizados en todos los anillos. El número de átomos de carbono en un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo arilo C_6-C_{14}, un grupo arilo C_6-C_{10} o un grupo arilo C_6. Ejemplos de grupos arilo incluyen, a modo no taxativo, benceno, naftaleno y azuleno. El grupo arilo puede estar sustituido o insustituido.

[0033] Tal como se utiliza en la presente, “heteroarilo” se refiere a un sistema anular aromático monocíclico o multicíclico (un sistema anular con sistema de electrones pi completamente deslocalizados) que contiene uno o más heteroátomos, es decir, un elemento diferente a carbono, incluido a modo no taxativo, nitrógeno, oxígeno y sulfuro. El número de átomos en el o los anillos de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener 4 a 14 átomos en el o los anillos, 5 a 10 átomos en el o los anillos o 5 o

6 átomos en el o los anillos. Asimismo, el término “heteroarilo” incluye sistemas anulares fusionados donde dos anillos, tales como al menos un anillo de arilo y al menos un anillo de heteroarilo, o al menos dos anillos de heteroarilo, comparten al menos un enlace químico. Ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, furano, furazano, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, bencimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o insustituido.

[0034] Tal como se utiliza en la presente, “heterociclilo” o “heteroaliciclilo” se refieren a un sistema anular monocíclico, bicíclico y tricíclico de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, hasta 18 miembros, en donde los átomos de carbono junto con 1 a 5 heteroátomos constituyen dicho sistema anular. Un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados situados de forma tal que, sin embargo, un sistema de electrones pi completamente deslocalizados no se produce en todos los anillos. El heteroátomo es un elemento diferente al carbono que incluye, a modo no taxativo, oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede contener también una o más funcionalidades de carbonilo o tiocarbonilo, para que la definición incluya sistemas oxo y sistemas tio tales como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando está compuesto por dos o más anillos, los anillos pueden estar unidos de manera que estén fusionados. Adicionalmente, cualquier nitrógeno en un heteroalicíclico puede ser

cuaternizado. Los grupos heterociclilos o heteroalicíclicos pueden estar insustituidos o sustituidos. Ejemplos de dichos grupos “heterociclilos” o “heteroaliciclilos” incluyen, a modo no taxativo, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiína, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidrouracilo, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, *N*-óxido de piperidina, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidrotiopirano, tiamorfolina, sulfóxido de tiamorfolina, sulfona de tiamorfolina y sus análogos benzo-fusionados (por ejemplo, bencimidazolidinona, tetrahidroquinolina, 3,4-metilendioxifenilo).

[0035] Tal como se utiliza en la presente, “aralquilo” y “aril(alquilo)” se refieren a un grupo arilo conectado, como un sustituyente, por medio de un grupo alquileno inferior. El grupo alquileno y el arilo inferior de un aralquilo pueden estar sustituidos o insustituidos. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, bencilo, 2-fenilalquilo, 3-fenilalquilo y naftilalquilo.

[0036] Tal como se utiliza en la presente, “heteroaralquilo” y “heteroaril(alquilo)” se refieren a un grupo heteroarilo conectado, como un sustituyente, por medio de un grupo alquileno inferior. El grupo alquileno y heteroarilo inferior del heteroaralquilo pueden estar sustituidos o insustituidos. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, 2-tienilalquilo, 3-tienilalquilo, furilalquilo, tienilalquilo, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo e imidazolilalquilo y sus

análogos benzo-fusionados.

[0037] Un “(heteroaliciclil)alquilo” y “(heterociclil)alquilo” se refiere a un grupo heterocíclico o heteroaliciclílico conectado, como sustituyente, por medio de un grupo alquileno inferior. El alquileno y heterociclilo inferior de un (heteroaliciclil)alquilo puede estar sustituido o insustituido. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, tetrahidro-2H-piran-4-il)metilo, (piperidin-4-il)etilo, (piperidin-4-il)propilo, (tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)metilo y (1,3-tiazinan-4-il)metilo.

[0038] “Grupos alquileno inferiores” son grupos unidos a $-CH_2-$ de cadena recta o ramificada que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares por medio de sus átomos de carbono terminales. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$) y butileno ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) Un grupo alquileno inferior puede ser sustituido reemplazando uno más hidrógenos del grupo alquileno inferior por los sustituyentes enumerados bajo la definición de “sustituido”.

[0039] Tal como se utiliza en la presente, “alcoxi” se refiere a la fórmula –OR en donde R es un alquilo, un alquenilo, un alquinilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo o un cicloalquinilo como se define anteriormente. Una lista no taxativa de alcoxis incluye metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y terc-butoxi. El grupo alcoxi puede estar sustituido o insustituido.

[0040] Tal como se utiliza en la presente, “acilo” se refiere a un hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo o arilo conectado, como sustituyente, por medio de un grupo carbonilo. Ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo y acrilo. Un acilo puede estar sustituido o insustituido.

[0041] Tal como se utiliza en la presente, “hidroxialquilo” se refiere a un

grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazadas por un grupo hidroxi. Grupos hidroxialquilo ejemplares incluyen, a modo no taxativo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 2,2-dihidroxietilo. El grupo hidroxialquilo puede estar sustituido o insustituido.

[0042] Tal como se utiliza en la presente, “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados por un halógeno (por ejemplo, mono-haloalquilo, di-haloalquilo y tri-haloalquilo). Dichos grupos incluyen, a modo no taxativo, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1-cloro-2-fluorometilo, 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o insustituido.

[0043] Tal como se utiliza en la presente, “haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi en el cual uno o más de los átomos de hidrógeno son reemplazados por un halógeno (por ejemplo, mono-haloalquilo, di-haloalquilo y tri-haloalquilo). Dichos grupos incluyen, a modo no taxativo, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y 1-cloro-2-fluorometoxi, 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede estar sustituido o insustituido.

[0044] Tal como se utiliza en la presente, “ariloxi” y “ariltio” se refieren a RO- y RS-, en los cuales R es arilo, tal como fenilo, a modo no taxativo. Ariloxi y ariltio pueden estar sustituidos o insustituidos.

[0045] Un grupo “sulfenilo” se refiere a un grupo “-SR” en el cual R puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo o (heteroaliciclil)alquilo. Un sulfenilo puede estar sustituido o insustituido.

[0046] Un grupo “sulfinilo” se refiere a un grupo “-S(=O)-R” en el cual R puede ser el mismo que se define con respecto a sulfenilo. Un sulfinilo puede

estar sustituido o insustituido.

[0047] Un grupo “sulfonilo” se refiere a un grupo “SO_2R” en el cual R puede ser el mismo que se define con respecto a sulfenilo. Un sulfonilo puede estar sustituido o insustituido.

[0048] Un grupo “O-carboxi” se refiere a un grupo “RC(=O)O-” en el cual R puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo o (heteroaliciclil)alquilo, como se define en la presente. Un O-carboxi puede estar sustituido o insustituido.

[0049] Los términos “éster” y “C-carboxi” se refieren a un grupo “-C(=O)OR” en el cual R puede ser el mismo que se define con respecto a O-carboxi. Un éster y C-carboxi pueden estar sustituidos o insustituidos.

[0050] Un grupo “tiocarbonilo” se refiere a un grupo “-C(=S)R” en el cual R puede ser el mismo que se define con respecto a O-carboxi. Un tiocarbonilo puede estar sustituido o insustituido.

[0051] Un grupo “trihalometanosulfonilo” se refiere a un grupo “X_3CSO_2-” en donde X es un halógeno.

[0052] Un grupo “trihalometanosulfonamido” se refiere a un grupo “$X_3CS(O)_2$ $N(R_A)$-” en donde R puede ser halógeno y R_A hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo o (heteroaliciclil)alquilo.

[0053] El término “amino”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo $–NH_2$.

[0054] Tal como se utiliza en la presente, el término “hidroxi” se refiere a un grupo –OH.

[0055] Un grupo “ciano” se refiere a un grupo “-CN”.

[0056] El término “azido”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo $–N_3$.

[0057] Un grupo “isocianato” se refiere a un grupo “-NCO”.

[0058] Un grupo “tiocianato” se refiere a un grupo “-CNS”.

[0059] Un grupo “isotiocianato” se refiere a un grupo “-NCS”.

[0060] Un grupo “mercapto” se refiere a un grupo “-SH”.

[0061] Un grupo “carbonilo” se refiere a un grupo C=O.

[0062] Un grupo “S-sulfonamido” se refiere a un grupo “$-SO_2N(R_AR_B)$” en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo o (heteroaliciclil)alquilo. Un S-sulfonamido puede estar sustituido o insustituido.

[0063] Un grupo “N-sulfonamido” se refiere a un grupo “$RSO_2N(R_A)$” en el cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo o (heteroaliciclil)alquilo. Un N-sulfonamido puede estar sustituido o insustituido.

[0064] Un grupo “O-carbamilo” se refiere a un grupo “$-OC(=O)N(R_AR_B)$” en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo o (heteroaliciclil)alquilo. Un O-carbamilo puede estar sustituido o insustituido.

[0065] Un grupo “N-carbamilo” se refiere a un grupo “$ROC(=O)N(R_A)-$” en el cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo,

heteroaliciclilo, aralquilo o (heteroaliciclil)alquilo. Un N-carbamilo puede estar sustituido o insustituido.

[0066] Un grupo “O-tiocarbamilo” se refiere a un grupo “-OC(=S)-N(R_AR_B)” en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo o (heteroaliciclil)alquilo. Un O-tiocarbamilo puede estar sustituido o insustituido.

[0067] Un grupo “N-tiocarbamilo” se refiere a un grupo “ROC(=S)N(R_A)-” en el cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo o (heteroaliciclil)alquilo. Un N-tiocarbamilo puede estar sustituido o insustituido.

[0068] Un grupo “C-amido” se refiere a un grupo “-C(=O)N(R_AR_B)” en el cual R_A y R_B pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo o (heteroaliciclil)alquilo. Un C-amido puede estar sustituido o insustituido.

[0069] Un grupo “N-amido” se refiere a un grupo “RC(=O)N(R_A)-” en el cual R y R_A pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclilo, aralquilo o (heteroaliciclil)alquilo. Un N-amido puede estar sustituido o insustituido.

[0070] La expresión “átomo de halógeno” o “halógeno”, tal como se utiliza en la presente, significa cualquiera de los átomos radio-estables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, tales como flúor, cloro, bromo

o yodo.

[0071] Cuando no se especifica el número de sustituyentes (por ejemplo, haloalquilo), pueden estar presentes uno o más sustituyentes. Por ejemplo, "haloalquilo" puede incluir uno o más de halógenos iguales o diferentes. Como otro ejemplo, “alcoxifenilo C_1-C_3” puede incluir uno o más grupos alcoxi iguales o diferentes que contienen uno, dos o tres átomos.

[0072] Tal como se utilizan en la presente, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácido y otros compuestos están, a menos que se indique lo contrario, de acuerdo con las abreviaturas reconocidas de uso habitual o con la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB (ver Biochem. 11:942-944 (1972)).

[0073] El término “nucleósido” se utiliza en la presente en su sentido habitual como lo comprenden los expertos en la técnica y se refiere a un compuesto integrado por un resto de pentosa opcionalmente sustituido o un resto modificado de pentosa unido a una base heterocíclica o tautómero de la misma por medio de un enlace N-glucosídico, tal como unido a través de la posición 9 de una base de purina o la posición 1 de una base de pirimidina. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, un ribonucleósido que comprende un resto de ribosa y un desoxirribonucleósido que comprende un resto de desoxirribosa. Un resto modificado de pentosa es un resto de pentosa en el cual un átomo de oxígeno fue reemplazado por un carbono y/o el carbono fue reemplazado por un átomo de azufre o un átomo de oxígeno. Un “nucleósido” es un monómero que puede tener una base y/o un resto de azúcar sustituidos. Adicionalmente, puede incorporarse un nucleósido en polímeros y oligómeros de ADN y/o ARN más largos. El algunas instancias, el nucleósido puede ser un fármaco análogo de nucleósido.

[0074] Tal como se utiliza en la presente, la expresión “base heterocíclica” se refiere a un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido que puede estar unido a un resto de pentosa opcionalmente sustituido o resto de pentosa modificado. En algunas realizaciones, la base heterocíclica puede seleccionarse de una base de purina opcionalmente sustituida, una base de pirimidina opcionalmente sustituida y una base de triazol opcionalmente sustituida (por ejemplo, un 1,2,4-triazol). La expresión “base de purina” se utiliza en la presente en su sentido habitual como lo comprenden los expertos en la técnica e incluye sus tautómeros. De manera similar, la expresión “base de pirimidina” se utiliza en la presente en su sentido habitual como lo comprenden los expertos en la técnica e incluye sus tautómeros. Una lista no taxativa de bases de purina opcionalmente sustituidas incluye purina, adenina, guanina, hipoxantina, xantina, aloxantina, 7-alquilguanina (por ejemplo, 7-metilguanina), teobromina, cafeína, ácido úrico e isoguanina. Ejemplos de bases de pirimidina incluyen, a modo no taxativo, citosina, timina, uracilo, 5,6-dihidrouracilo y 5-alquilcitosina (por ejemplo, 5-metilcitosina). Un ejemplo de una base de triazol opcionalmente sustituida es 1,2,4-triazol-3-carboxamida. Otros ejemplos no taxativos de bases heterocíclicas incluyen diaminopurina, 8-oxo-N^6-alquiladenina (por ejemplo, 8-oxo-N^6-metiladenina), 7-deazaxantina, 7-deazaguanina, 7-deazaadenina, N^4,N^4-etanocitosina, N^6,N^6-etano-2,6-diaminopurina, 5-halouracilo (por ejemplo, 5-fluorouracilo y 5-bromouracilo), pseudoisocitosina, isocitosina, isoguanina y otras bases heterocíclicas descritas en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.432.272 y 7.125.855, que se incorporan a la presente a modo de referencia a efectos de divulgar bases heterocíclicas adicionales. En algunas realizaciones, una base heterocíclica puede estar opcionalmente sustituida por

uno o más grupos protectores de amina o enol.

[0075] La expresión “aminoácido ligado a N" se refiere a un aminoácido que está unido al resto indicado por medio de un grupo amino de cadena principal o amino monosustituido. Cuando el aminoácido está unido en un aminoácido ligado a N, uno de los hidrógenos que es parte del grupo amino de cadena principal o amino monosustituido no está presente y el aminoácido está unido por medio del nitrógeno. Tal como se utiliza en la presente, el término “aminoácido” se refiere a cualquier aminoácido (aminoácidos estándares y no estándares), incluidos, pero no limitados a, α-aminoácidos, ß-aminoácidos, □-aminoácidos y □-aminoácidos. Ejemplos de aminoácidos adecuados incluyen, a modo no taxativo, alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Ejemplos adicionales de aminoácidos adecuados incluyen, a modo no taxativo, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido gama-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y norleucina. Los aminoácidos ligados a N pueden estar sustituidos o insustituidos.

[0076] La expresión “derivado de éster de aminoácido ligado a N” se refiere a un aminoácido en el cual un grupo de ácido carboxílico de cadena principal se ha convertido en un grupo éster. En algunas realizaciones, el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquilo-O-C(=O)-, cicloalquilo-O-C(=O)-, arilo-O-C(=O)- y aril(alquilo)-O-C(=O)-. Una lista no taxativa de grupos ésteres incluyen, metilo-O-C(=O)-, etilo-O-C(=O)-, n-propilo-O-C(=O)-, isopropilo-O-C(=O)-, n-butilo-O-C(=O)-, isobutilo-O-C(=O)-, terc-butilo-O-C(=O)-, neopentilo-O-C(=O)-, ciclopropilo-O-C(=O)-, ciclobutilo-O-C(=O)-, ciclopentilo-O-C(=O)-,

ciclohexilo-O-C(=O)-, fenilo-O-C(=O)- y bencilo-O-C(=O)-. Los derivados de éster de aminoácido ligados a N pueden estar sustituidos o insustituidos.

[0077] Las expresiones “grupo protector” y “grupos protectores”, tal como se utilizan en la presente, se refieren a cualquier átomo o grupo de átomos que se agregan a la molécula con el fin de evitar que los grupos existentes en la molécula se sometan a reacciones químicas no deseadas. Ejemplos de restos de grupos protectores se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ra Ed. John Wiley & Sons, 1999, y en J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry Plenum Press, 1973, las cuales se incorporan a la presente a modo de referencia con el fin de divulgar grupos protectores adecuados. El resto del grupo protector puede elegirse de forma que sea estable en determinadas condiciones de reacción y que pueda eliminarse fácilmente en una etapa conveniente utilizando metodología conocida en la técnica. Una lista no taxativa de grupos protectores incluye bencilo; bencilo sustituido; alquilcarbonilos y alcoxicarbonilos (por ejemplo, t-butoxicarbonilo (BOC), acetilo o isobutirilo); arilalquilcarbonilos y arilalcoxicarbonilos (por ejemplo, benciloxicarbonilo); metiléter sustituido (por ejemplo, metoximetiléter); etiléter sustituido; un benciléter sustituido; un éter de tetrahidropiranilo; sililos (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, tri-*iso*-propilsililoximetilo, [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo, o t-butildifenilsililo); ésteres (por ejemplo, éster de benzoato); carbonatos (por ejemplo, metoximetilcarbonato); sulfonatos (por ejemplo, tosilato o mesilato); cetal acíclico (por ejemplo, dimetilacetal); cetales cíclicos (por ejemplo, 1,3-dioxano; 1,3-dioxolanos y los descritos en la presente); acetal acrílico; acetal cíclico (por ejemplo los descritos en la presente); hemiacetal acíclico; hemiacetal cíclico; ditiocetales cíclicos (por

ejemplo, 1,3-ditiano o 1,3-ditiolano); ortoésteres (por ejemplo los descritos en la presente) y grupos triarilmetilo (por ejemplo, tritilo; monometioxitritilo (MMTr); 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr); 4,4',4"-trimetoxitritilo (TMTr); y los descritos en la presente).

[0078] “Grupo saliente”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a cualquier átomo o resto que es capaz de ser desplazado por otro átomo o resto en una reacción química. Más específicamente, en algunas realizaciones, “grupo saliente” se refiere al átomo o resto que es desplazado en una reacción de sustitución nucleofílica. En algunas realizaciones, “grupos salientes” son cualquier átomo o resto que son bases conjugadas de ácidos fuertes. Ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, a modo no taxativo, tosilatos y halógenos. Características y ejemplos no taxativos de grupos salientes pueden encontrarse, por ejemplo, en Organic Chemistry, 2da ed., Francis Carey (1992), páginas 328-331; Introduction to Organic Chemistry, 2da ed., Andrew Streitwieser y Clayton Heathcock (1981), páginas 169-171; y Organic Chemistry, 5ta ed., John McMurry (2000), páginas 398 y 408; que se incorporan en la presente a modo de referencia a efectos de divulgar las características y ejemplos de grupos salientes.

[0079] La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que no causa considerable irritación a un organismo al cual se le administra y que no suprime la actividad ni las propiedades biológicas del compuesto. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición de ácido del compuesto. Sales farmacéuticas pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos tales como ácido hidrogenado (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Pueden obtenerse sales farmacéuticas haciendo reaccionar un compuesto con un ácido orgánico tal como ácidos carboxílicos o sulfónicos

alifáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, salicílico o naftalenosulfónico. También pueden obtenerse sales farmacéuticas haciendo reaccionar un compuesto con una base para formar una sal, tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas tales como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquilamina C_1-C_7, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina.

[0080] Los términos y las expresiones utilizados en esta memoria descriptiva y las variaciones de los mismos, especialmente en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se indique expresamente lo contrario, deben interpretarse como abiertos en oposición a taxativos. Como ejemplos de los anteriores, la expresión “que incluye” debe leerse con el significado de “que incluye, sin limitarse a”, “que incluye, a modo no taxativo” o similares; la expresión ‘que comprende’ como se utiliza en la presente, es sinónimo de ‘que incluye’, ‘que contiene’ o ‘caracterizado por’, y es inclusiva o abierta y no excluye elementos o etapas de métodos adicionales no mencionados; la expresión ‘que tiene’ debe interpretarse como ‘que tiene al menos’; la expresión ‘incluye’ debe interpretarse como ‘incluye, a modo no taxativo’; el término ‘ejemplo’ se utiliza para proporcionar casos ejemplares del artículo descrito y no una lista restrictiva o taxativa de los mismos; y no debe comprenderse que el uso de términos como ‘preferiblemente’, ‘preferido’, ‘deseado’ o ‘deseable’ y palabras con significados similares implica que ciertas características son fundamentales, esenciales o incluso importantes para la estructura o función de la invención, sino que

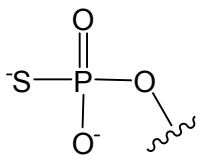
pretenden meramente subrayar características alternativas o adicionales que pueden o no utilizarse en una realización particular de la invención. Asimismo, la expresión “que comprende” debe interpretase como sinónimo de las frases “que tiene al menos” o “que incluye al menos”. Cuando se utiliza en el contexto de un proceso, la expresión “que comprende” significa que el proceso incluye al menos las etapas indicadas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usan en el contexto de un compuesto, composición o dispositivo, la expresión “que comprende” significa que el compuesto, composición o dispositivo incluye al menos las características o componentes mencionados, pero también puede incluir características o componentes adicionales. Del mismo modo, no debe interpretarse que en un grupo de artículos unidos con la conjunción “y” cada uno de dichos artículos está presente en el grupo, sino que debe interpretarse como “y/o”, a menos que se indique expresamente lo contrario. De manera similar, no debe interpretarse que un grupo de artículos unidos con la conjunción ‘o’ exige una exclusividad mutua entre dicho grupo, sino que debe interpretarse como ‘y/o’, a menos que se indique expresamente lo contrario.

[0081] Con respecto al uso de básicamente cualquier término plural y/o singular en la presente, los expertos en la técnica podrán trasladar el plural al singular y/o el singular al plural, según corresponda, en el contexto y/o la aplicación. Las diversas permutaciones singular/plural pueden indicarse expresamente en la presente a efectos de claridad. El artículo indefinido “uno” o “una” no excluye una pluralidad. Un único procesador u otra unidad puede cumplir las funciones de varios artículos que se mencionan en las reivindicaciones. El mero hecho que se mencionan ciertas medidas en reivindicaciones dependientes diferentes entre sí no indica que una combinación

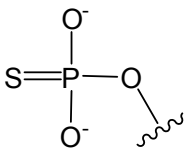
de estas medidas no pueda utilizarse ventajosamente. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no debe interpretarse como restrictivo del alcance.

[0082] Se comprende que, en cualquier compuesto descrito en la presente que tenga uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estereoquímica absoluta, cada centro puede ser independientemente de configuración R o de configuración S o una mezcla de las mismas. Por lo tanto, los compuestos que se proporcionan en la presente pueden ser enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, mezcla racémica, diastereoméricamente puros, diastereoméricamente enriquecidos o una mezcla estereoisomérica. Además, se comprende que, en cualquier compuesto descrito en la presente que tenga uno o más enlaces dobles que generen isómeros geométricos que pueden definirse como E o Z, cada doble enlace puede ser independientemente E o Z o una mezclas de éstos.

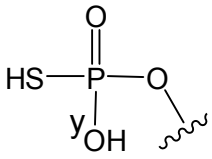
[0083] De manera similar, se comprende que, en cualquier compuesto descrito, se pretende que estén incluidas todas las formas tautoméricas. Por ejemplo, se pretende que estén incluidos todos los tautómeros de un grupo de fosfato y fosforotioato. Ejemplos de tautómeros de un fosforotioato incluyen los siguientes:

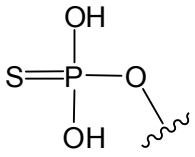


,



,





Asimismo, todos los tautómeros de bases heterocíclicas conocidas en la técnica pretenden estar incluidos, incluidos tautómeros de bases de purina y bases de pirimidina naturales y no naturales.

[0084] Debe comprenderse que en los casos en que los compuestos divulgados en la presente tienen valencias no cargadas, las valencias deben cargarse con hidrógeno o isótopos de los mismo, por ejemplo, hidrógeno-1-(protio) e hidrógeno-2 (deuterio).

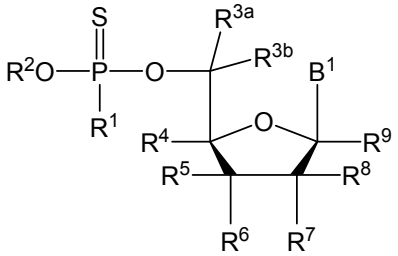
[0085] Debe comprenderse que los compuestos descritos en la presente pueden estar isotópicamente marcados. La sustitución con isótopos, tales como deuterio, puede permitir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menos requisitos de dosificación. Cada elemento químico, tal como se representa en una estructura de compuesto, puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en una estructura de compuesto, un átomo de hidrógeno puede divulgarse de manera explícita o puede comprenderse que está presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto donde esté presente un átomo de hidrógeno, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, incluido, a modo no taxativo, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). De esta forma, toda referencia en la presente a un compuesto comprende todas las posibles formas isotópicas, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0086] Debe comprenderse que los métodos y combinaciones descritos en la presente incluyen formas cristalinas (también conocidas como polimorfos, que incluyen las diferentes disposiciones de los cristales de la misma composición elemental de un compuesto), fases amorfas, sales, solvatos e hidratos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente existen en formadas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol o similares. En otras realizaciones, los compuestos descritos en la presente existen en forma no solvatada. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente y pueden formarse durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol o similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. Además, los compuestos que se proporcionan en la presente pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los efectos de los compuestos y métodos que se proporcionan en la presente.

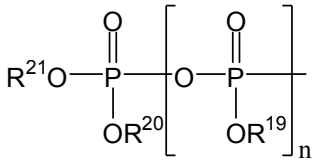
[0087] Cuando se proporciona un rango de valores, se comprende que el límite superior e inferior y cada valor intermedio entre el límite superior e inferior del rango está comprendido dentro de las realizaciones.

[0088] Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

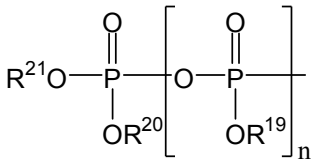
(I)



en donde: B^1 puede ser una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido; R^1 puede seleccionarse de O^-, OH, un aminoácido unido a N opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácido unido a N opcionalmente sustituido; R^2 puede seleccionarse de un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido y



, en donde R^{19}, R^{20} y R^{21} pueden estar ausentes independientemente o ser hidrógeno y n puede ser 0 o 1; siempre que cuando R^1 es O^- u OH, entonces R^2 es

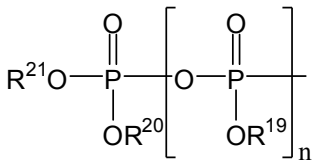


; R^{3a} y R^{3b} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, deuterio, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y aril(alquilo C_{1-6}); o R^{3a} y R^{3b} pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido; R^4 puede seleccionarse de hidrógeno, azido, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente

sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido; R^5 puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{10}$ y $-OC(=O)R^{11}$; R^6 puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{12}$ y $-OC(=O)R^{13}$; R^7 puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{14}$ y $-OC(=O)R^{15}$; o R^6 y R^7 pueden ser ambos átomos de oxígeno y estar unidos mediante un grupo carbonilo; R^8 puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{16}$ y $-OC(=O)R^{17}$; R^9 puede seleccionarse de hidrógeno, azido, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y $–OR^{18}$; R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{16} y R^{18} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno y un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y R^{11}, R^{13}, R^{15} y R^{17} pueden seleccionarse independientemente de un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido; con la condición de que cuando R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^5, R^7, R^8 y R^9 son todos hidrógeno, R^6 no puede ser azido.

[0089] Con respecto a R^2, en algunas realizaciones, R^2 puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^2 puede ser un heterociclilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^2 puede ser un arilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R^2 puede ser un fenilo opcionalmente sustituido o un naftilo opcionalmente sustituido. Si R^2 es un fenilo sustituido o un naftilo sustituido, el anillo de fenilo y el anillo de naftilo puede sustituirse una o más veces. Sustituyentes adecuados que pueden estar presentes en fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido incluyen grupos donantes de electrones y grupos tomadores de electrones. En algunas realizaciones, R^2 puede ser un fenilo para-sustituido. En otra realización, R^2

puede ser un fenilo insustituido o un naftilo insustituido. En otras realizaciones adicionales, R^2 puede ser



, en donde R^{19}, R^{20} y R^{21} pueden estar independientemente ausentes o ser hidrógeno y n puede ser 0 o 1. En algunas realizaciones, n puede ser 0. En otras realizaciones, n puede ser 1. Los expertos en la técnica entienden que, cuando n es 0, R^2 puede ser un α-tiodifosfato. De forma similar, los expertos en la técnica comprenderán que cuando n es 1, R^2 puede ser un α-tiotrifosfato. En algunas realizaciones, al menos uno de R^{19}, R^{20} y R^{21} puede estar ausente. En otras realizaciones, al menos uno de R^{19}, R^{20} y R^{21} puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{20} y R^{21} pueden estar ausentes. En otras realizaciones, R^{20} y R^{21} pueden ser hidrógeno. En algunas realizaciones, R^{19}, R^{20} y R^{21} pueden estar ausentes. En algunas realizaciones, R^{19}, R^{20} y R^{21} pueden ser hidrógeno. Los expertos en la técnica entienden que cuando cualquiera de R^{19}, R^{20} y R^{21} está ausente, el átomo de oxígeno al que R^{19}, R^{20} y R^{21} están asociados puede tener una carga negativa. Por ejemplo, cuando R^{20} está ausente, el átomo de oxígeno al que R^{20} está asociado puede ser O^-. Dependiendo de los sustituyentes a los cuales está unido cada átomo de fósforo, uno o más los átomos de fósforo pueden ser un centro quiral. Por ejemplo, cuando n es 1, el alfa-fósforo (el fósforo más cercano al anillo de pentosa) puede ser un centro quiral. En algunas realizaciones, el alfa-fósforo puede ser un estereocentro (R). En otras realizaciones, el alfa-fósforo puede ser un estereocentro (S).

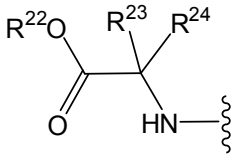
[0090] En algunas realizaciones, R^1 puede estar ausente. En otras realizaciones, R^1 puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^1 puede ser un α-aminoácido unido a N opcionalmente sustituido. En otras realizaciones adicionales, R^1 puede ser un derivado de éster de α-aminoácido unido a N opcionalmente sustituido. Pueden utilizarse varios aminoácidos y derivados de éster de aminoácido, incluyendo aquellos descritos en la presente. Aminoácidos adecuados incluyen, a modo no taxativo, alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Aminoácidos adecuados adicionales incluyen, a modo no taxativo, alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y beta-alanina. Ejemplos de derivados de éster de aminoácido unidos a N incluyen, a modo no taxativo, derivados de éster de cualquiera de los siguientes aminoácidos: alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. Ejemplos adicionales de derivados de éster de aminoácido unidos a N incluyen, a modo no taxativo, un derivado de éster de cualquiera de los siguientes aminoácidos: alfa-etil-glicina, alfa-propil-glicina y beta-alanina.

[0091] En una realización, R^1 puede ser un derivado de éster de alanina. En una realización, R^1 puede seleccionarse de éster metílico de alanina, éster etílico de alanina, éster isopropílico de alanina, éster ciclohexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina y éster isopropílico de leucina. En algunas realizaciones, el aminoácido unido a N opcionalmente sustituido o el derivado de éster de aminoácido unido a N opcionalmente sustituido puede estar en la configuración L. En otras realizaciones, el aminoácido unido a N

opcionalmente sustituido o el derivado de éster de aminoácido unido a N opcionalmente sustituido puede estar en la configuración D.

[0092] En algunas realizaciones, cuando R^1 es un α-aminoácido ligado a N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de α̃aminoácido ligado a N opcionalmente sustituido, R^2 puede seleccionarse de arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cuando R^1 es un derivado de éster de α-aminoácido ligado a N, R^2 puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cuando R^1 es un derivado de éster de α-aminoácido ligado a N, R^2 puede ser un heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cuando R^1 es un derivado de éster de α-aminoácido ligado a N, R^2 puede ser un heterciclilo opcionalmente sustituido.

[0093] En algunas realizaciones, R^1 puede tener la estructura



en donde R^{22} puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y R^{23} puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{24} puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-4}

opcionalmente sustituido; o R^{23} y R^{24} pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

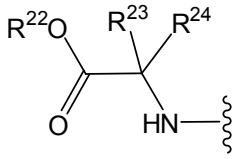
[0094] Cuando R^1 tiene la estructura que figura anteriormente, R^{23} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Ejemplos de alquilos C_{1-6} opcionalmente sustituidos adecuados incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena recta o ramificada) y hexilo (de cadena recta o ramificada). Cuando R23 está sustituido, R^{23} puede estar sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxi, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En algunas realizaciones, R^{23} puede ser un alquilo C_{1-6} insustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena recta y ramificada) y hexilo (de cadena recta y ramificada). En una realización, R^{23} puede ser metilo.

[0095] En cuanto a R^{22}, en algunas realizaciones, R^{22} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Ejemplos de alquilos C_{1-6} opcionalmente sustituidos incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena recta o ramificada) y hexilo (de cadena recta o ramificada). En algunas realizaciones, R^{22} puede ser metilo o isopropilo. En algunas realizaciones, R^{22} puede ser metilo o isopropilo. En otras realizaciones, R22 puede ser un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Ejemplos de cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En una realización, R^{22} puede ser un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^{22} puede ser un

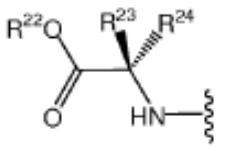
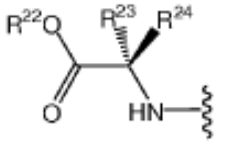
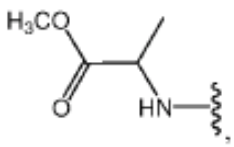
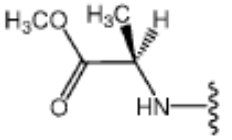
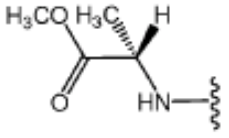
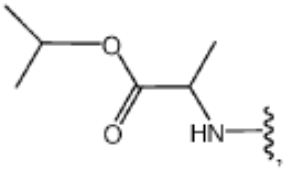
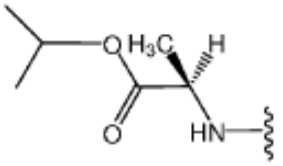
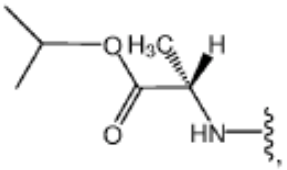
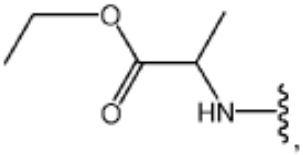
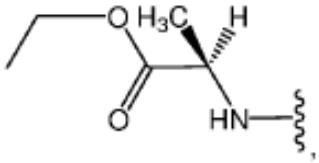
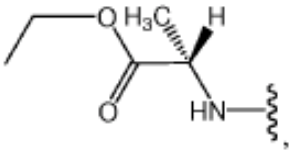
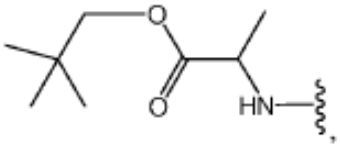
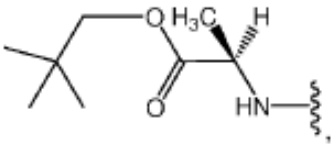
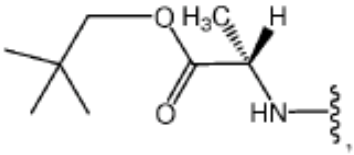
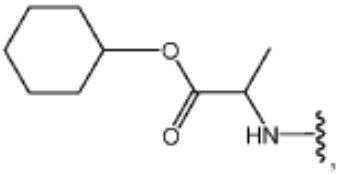
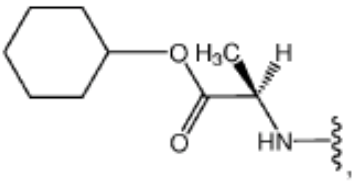
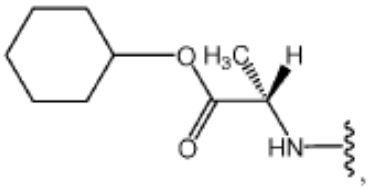
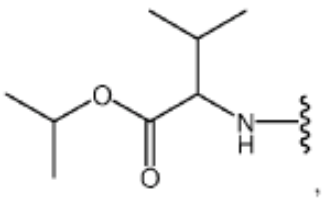
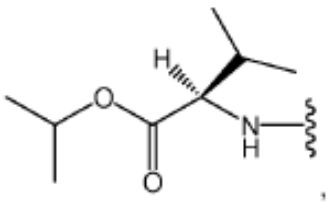
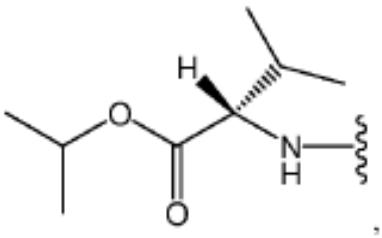
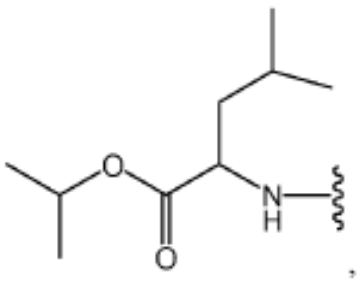
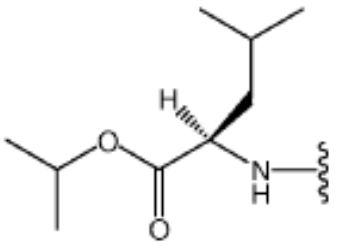
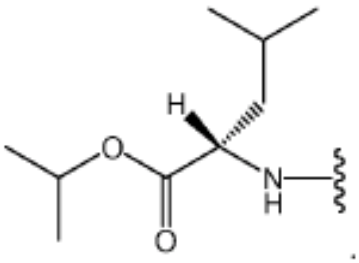
arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo y naftilo. En otras realizaciones adicionales, R^{22} puede ser un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{22} puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{22} puede ser un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, por ejemplo, CF_3.

[0096] En algunas realizaciones, R^{24} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^{24} puede ser un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y terc-butilo. En una realización, R^{24} puede ser metilo. En algunas realizaciones, R^{23} y R^{24} pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Ejemplos de cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Dependiendo de los grupos que se seleccionen para R^{23} y R^{24}, el carbono al que R^{23} y R^{24} están unidos puede ser un centro quiral. En alguna realización, el carbono al que R^{23} y R^{24} están unidos puede ser un centro quiral (R). En otras realizaciones, el carbono al que R^{23} y R^{24} están unidos puede ser un centro quiral (S).

[0097] Ejemplos de grupos



adecuados incluyen los siguientes:























y

.

[0098] Los sustituyentes unidos a la posición 5' de un compuesto de Fórmula (I) pueden variar. En algunas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} pueden ser iguales. En otras realizaciones, R^{3a} y R^{3b} pueden ser diferentes. En algunas realizaciones, R^{3a} y R^{3b} pueden ser ambos hidrógeno. En algunas realizaciones, al menos uno de R^{3a} y R^{3b} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y el otro de R^{3a} y R^{3b} puede ser hidrógeno. Ejemplos de alquilos C_{1-6} opcionalmente sustituidos adecuados incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena recta o ramificada) y hexilo (de cadena recta o ramificada). En una realización, al menos uno de R^{3a} y R^{3b} puede ser metilo y el otro de R^{3a} y R^{3b} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, al menos uno de R^{3a} y R^{3b} puede ser un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y el otro de R^{3a} y R^{3b} puede ser hidrógeno. Un ejemplo de un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido adecuado es CF_3. En otras realizaciones adicionales, R^{3a} y R^{3b} pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Cuando los sustituyentes unidos al carbono 5' hacen al carbono 5' quiral, en algunas realizaciones, el carbono 5' puede ser un estereocentro (R). En otras realizaciones, el carbono 5' puede ser un estereocentro (S).

[0099] Los sustituyentes unidos al carbono 4' pueden variar. En algunas realizaciones, R^4 puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^4 puede ser azido. En otras realizaciones, R^4 puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, tal como variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena recta o ramificada) y hexilo (de cadena recta o ramificada). En algunas realizaciones, R^4 puede ser un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,

R^4 puede ser un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido.

[0100] Los sustituyentes unidos al carbono 2' y el carbono 3' también pueden variar. En algunas realizaciones, R^5 puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^5 puede ser halógeno. En otras realizaciones, R^5 puede ser azido. En otras realizaciones adicionales, R^5 puede ser ciano. En algunas realizaciones, R^5 puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, tal como variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena recta o ramificada) y hexilo (de cadena recta o ramificada). En otras realizaciones, R^5 puede ser $–OR^{10}$, en donde R^{10} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^5 puede ser $–OR^{10}$, en donde R^{10} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En otras realizaciones adicionales, R^5 puede ser $-OC(=O)R^{11}$, en donde R^{11} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Ejemplos de alquilos C_{1-6} y cicloalquilos C_{3-6} adecuados se describen en la presente.

[0101] En algunas realizaciones, R^6 puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^6 puede ser halógeno. En otras realizaciones, R^6 puede ser azido. En otras realizaciones adicionales, R^6 puede ser ciano. En algunas realizaciones, R^6 puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^6 puede ser $–OR^{12}$, en donde R^{12} puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^6 puede ser $–OR^{12}$, en donde R^{12} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Una lista no taxativa de ejemplos de R^6 siendo $–OR^{12}$, en donde R^{12} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, incluye metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi, pentoxi (de cadena recta o ramificada) y hexoxi (de cadena recta o ramificada). En otras realizaciones adicionales, R^6 puede ser $-OC(=O)R^{13}$, en donde R^{13} puede ser un alquilo C_{1-6}

opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Ejemplos de alquilos C_{1-6} opcionalmente sustituidos adecuados incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena recta o ramificada) y hexilo (de cadena recta o ramificada). Ejemplos de cicloalquilos C_{3-6} opcionalmente sustituidos adecuados incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

[0102] En algunas realizaciones, R^7 puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^7 puede ser halógeno. En otras realizaciones, R^7 puede ser azido. En otras realizaciones adicionales, R^7 puede ser ciano. En algunas realizaciones, R^7 puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^7 puede ser $–OR^{14}$. En una realización, cuando R^{14} es hidrógeno, R^7 puede ser un grupo hidroxi. En otras realizaciones, cuando R^{14} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, R^7 puede ser un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido. Ejemplos de R^7 siendo $–OR^{14}$, en donde R^{14} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, incluyen, a modo no taxativo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi (de cadena recta o ramificada) y hexoxi (de cadena recta o ramificada). En otras realizaciones adicionales, R^7 puede ser $-OC(=O)R^{15}$, en donde R^{15} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, tal como variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena recta o ramificada) y hexilo (de cadena recta o ramificada). En algunas realizaciones, R^7 puede ser $-OC(=O)R^{15}$, en donde R^{15} puede ser un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido

[0103] En algunas realizaciones, R^8 puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^8 puede ser halógeno. En otras realizaciones, R^8 puede ser azido.

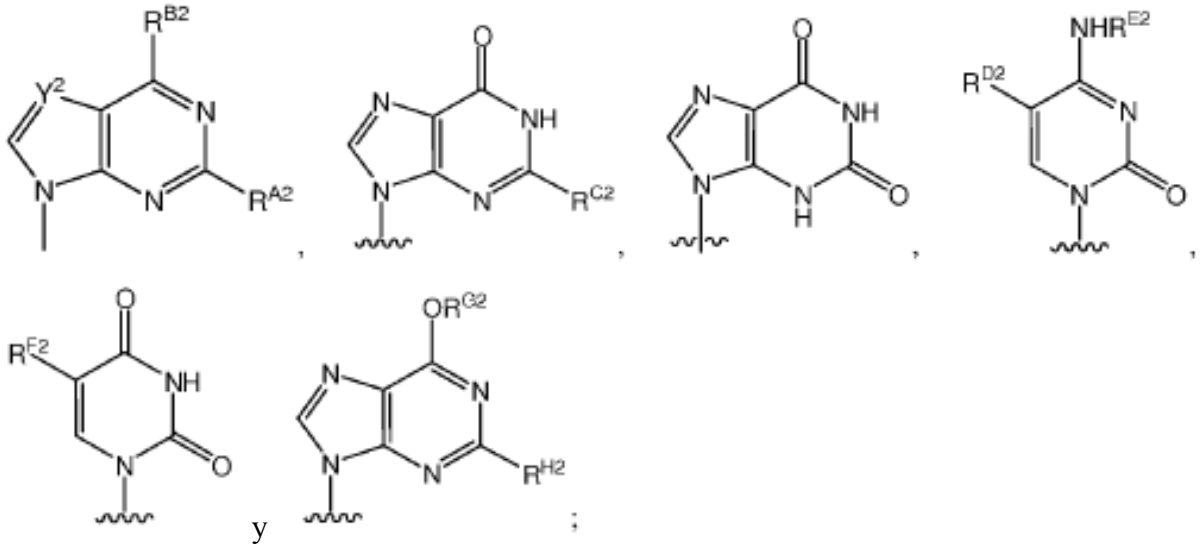
En otras realizaciones adicionales, R^8 puede ser ciano. En algunas realizaciones, R^8 puede ser $-OR^{16}$. Cuando R^{16} es hidrógeno, R^8 puede ser hidroxi. De forma alternativa, cuando R^{16} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, R^8 puede ser un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido. En la presente se describen grupos alcoxi adecuados. En otras realizaciones, R^8 puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R^8 puede ser $-OC(=O)R^{17}$ en el que R^{17} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En otras realizaciones adicionales, R^8 puede ser $-OC(=O)R^{17}$ en el que R^{17} es un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} adecuados se describen en la presente.

[0104] En algunas realizaciones, R^6 y R^7 pueden ser hidroxi. En otras realizaciones, R^6 y R^7 pueden ser ambos átomos de oxígeno y estar unidos mediante un grupo carbonilo, por ejemplo, -O-C(=O)-O-. En algunas realizaciones, al menos uno de R^7 y R^8 puede ser un halógeno. En algunas realizaciones, R^7 y R^8 pueden ser un halógeno. En otras realizaciones, R^7 puede ser un halógeno y R^8 puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, tal como aquellos descritos en la presente. En otras realizaciones, R^7 puede ser hidrógeno y R^8 puede ser un halógeno. En otras realizaciones, al menos uno de R^6 y R^7 puede ser un hidroxi y R^8 puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En otras realizaciones adicionales, R^6 puede ser hidroxi, R^7 puede ser hidroxi, H o halógeno y R^8 puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^5 y R^9 pueden ser hidrógeno en cualquiera de las realizaciones descritas en este párrafo. En algunas realizaciones, B^1 puede ser una adenina opcionalmente sustituida, una guanina opcionalmente sustituida y timina opcionalmente sustituida, citosina opcionalmente sustituida o un uracilo

opcionalmente sustituido en cualquiera de las realizaciones descritas en este párrafo.

[0105] En algunas realizaciones, R^9 puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R^9 puede ser azido. En otras realizaciones, R^9 puede ser ciano. En otras realizaciones adicionales, R^9 puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, tal como aquellos descritos en la presente. En algunas realizaciones, R^9 puede ser $–OR^{18}$. En algunas realizaciones, cuando R^9 es $–OR^{18}$, R9 puede ser un grupo hidroxi. En otras realizaciones, cuando R^9 es $–OR^{18}$, R^9 puede ser un alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido. Ejemplos de alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido incluyen los siguientes: metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, pentoxi (de cadena recta o ramificada) y hexoxi (de cadena recta o ramificada).

[0106] Varias bases heterocíclicas opcionalmente sustituidas pueden estar unidas al anillo de pentosa. En algunas realizaciones, uno o más de los grupos amina y/o amino pueden protegerse con un grupo protector adecuado. Por ejemplo, un grupo amino pueden protegerse transformando el grupo amina y/o amino en una amida o un carbamato. En algunas realizaciones, una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida por uno o más grupos amino protegidos puede tener una de las siguientes estructuras:

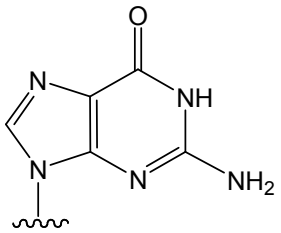


y ;

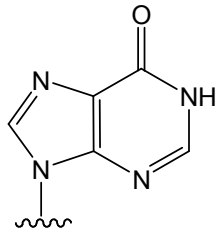
en donde: R^{A2} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno y NHR^{J2}, en donde R^{J2} puede seleccionarse de hidrógeno, $-C(=O)R^{K2}$ y $–C(=O)OR^{L2}$; R^{B2} puede ser halógeno o NHR^{W2}, en donde R^{W2} se selecciona de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{M2}$ y $–C(=O)OR^{N2}$; R^{C2} puede ser hidrógeno o NHR^{O2}, en donde R^{O2} puede seleccionarse de hidrógeno, $-C(=O)R^{P2}$ y $–C(=O)OR^{Q2}$; R^{D2} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido; R^{E2} puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{R2}$ y $–C(=O)OR^{S2}$; R^{F2} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido; Y^2 puede ser N (nitrógeno) o CR^{I2}, en donde R^{I2} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6}

opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido; R^{G2} puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; R^{H2} puede ser hidrógeno o NHR^{T2}, en donde R^{T2} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, -C(=O)R^{U2} y –C(=O)OR^{V2} y R^{K2}, R^{L2}, R^{M2}, R^{N2}, R^{P2}, R^{Q2} R^{R2}, $R^{S2,}$ R^{U2} y R^{V2} pueden seleccionarse independientemente de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, cicloalquinilo C_{3-6}, arilo C_6-10, heteroarilo, heteroaliciclilo, aril(alquilo C_{1-6}), heteroaril(alquilo C_{1-6}) y heteroaliciclil(alquilo C_{1-6}). En algunas realizaciones, las estructuras que figuran anteriormente pueden modificarse reemplazando uno o más hidrógenos por sustituyentes que se seleccionan de la lista de sustituyentes proporcionada para la definición de “sustituido”. Los grupos alquilo opcionalmente sustituido C_{1-6} adecuados que pueden estar presentes en una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con uno o más grupos amino protegidos se describen en la presente e incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (de cadena recta o ramificada) y hexilo (de cadena recta o ramificada).

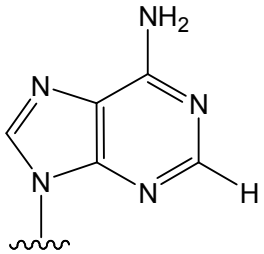
[0107] En algunas realizaciones, B^1 puede seleccionarse de adenina, guanina, timina, citosina y uracilo. En algunas realizaciones, R^{B2} puede ser NH_2. En otras realizaciones, R^{E2} puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones, B^1 puede ser



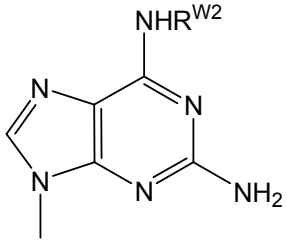
En otras realizaciones, B^1 puede ser.



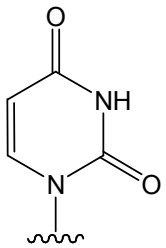
. En algunas realizaciones, B^1 puede ser



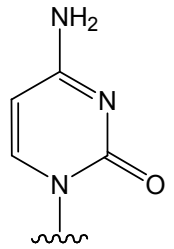
. En algunas realizaciones, B^1 puede ser



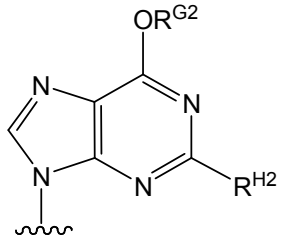
. En otras realizaciones, B^1 puede ser



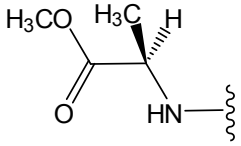
. En otras realizaciones adicionales, B^1 puede ser



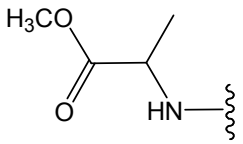
En algunas realizaciones, B^1 puede ser



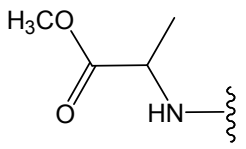
. En algunas realizaciones, cuando R^2 es un fenilo sustituido o insustituido, entonces R^1 no puede ser



. En otras realizaciones, cuando R^2 es un fenilo sustituido o insustituido, entonces R^1 no puede ser

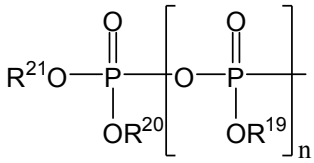


En otras realizaciones, cuando R^2 es un fenilo sustituido o insustituido y R^1 es



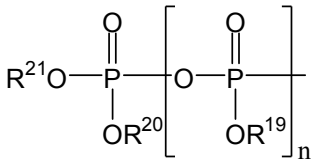
, entonces al menos uno de R^5 y R^6 no puede ser hidroxi.

[0108] En algunas realizaciones, cuando R^1 es O^- u OH, entonces R^2 no puede ser



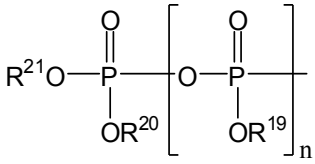
. En algunas realizaciones, al menos uno de R^{3a} y R^{3b} no puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones, R^4 no es azido. En algunas realizaciones, cuando R^4 no es azido, entonces R^7 y R^8 no son ambos halógeno. En algunas realizaciones, cuando R^4 es azido, B^1 no es un uracilo opcionalmente sustituido, uracilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos amino protegidos, una citosina opcionalmente sustituida o una citosina opcionalmente sustituido por uno o más grupos amino protegidos. En algunas realizaciones, R^6 no puede ser azido. En algunas realizaciones, cuando R^1 es un éster metílico of glicina, alanina, valina o fenilalanina; R^2 es p-clorofenilo o p-nitrofenilo; B^1 es timina; y R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^5, R^7, R^8 y R^9 son todos hidrógeno; entonces R^6 no puede ser azido. En algunas realizaciones, al menos uno de R^6 y R^7 no puede ser hidroxi. Por ejemplo, R^6 no puede ser hidroxi, R^7 no puede ser hidroxi o ninguno de R^7 y R^7 puede ser hidroxi.

[0109] Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en



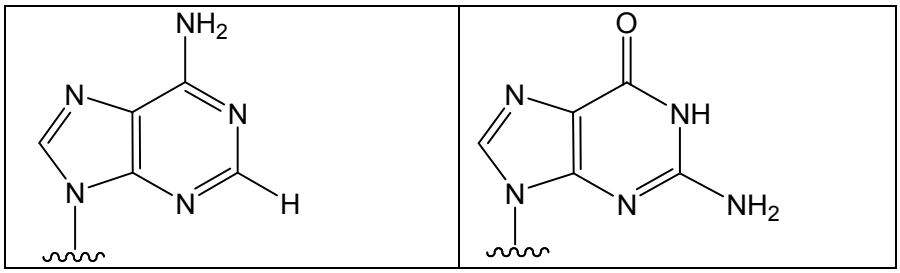
donde: B^1 puede ser una base heterocíclica opcionalmente sustituida como se describe en el párrafo [0106]; R^1 puede seleccionarse de O^-, OH, un aminoácido ligado a N opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácido ligado a N opcionalmente sustituido; R^2 puede seleccionarse de un arilo opcionalmente sustituido y

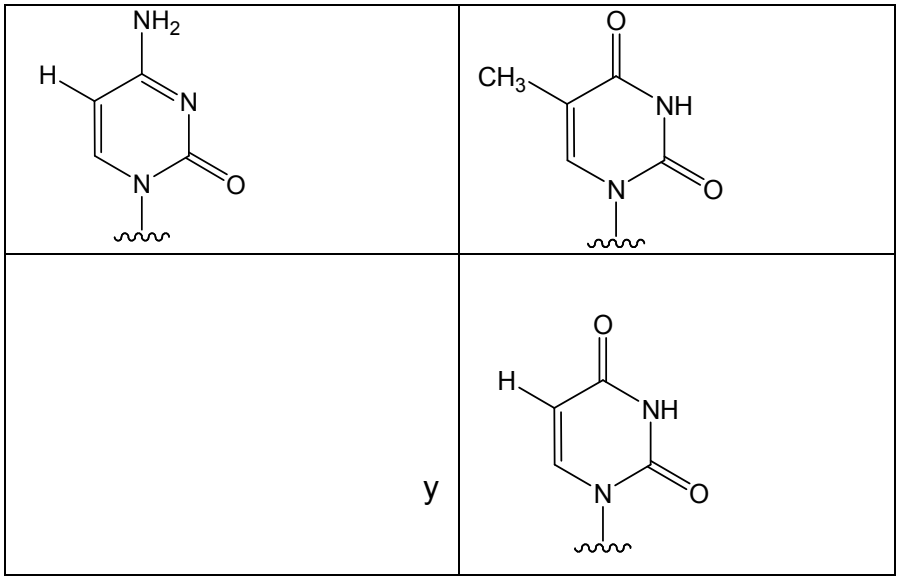
, en donde R^{19}, R^{20} y R^{21} pueden estar independientemente ausentes o pueden ser hidrógeno, y n puede ser 0 o 1; siempre que cuando R^1 es O^- u OH, entonces R^2 es



; R^{3a} y R^{3b} pueden ser hidrógeno; R^4 puede ser hidrógeno; R^5 puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y -OR^{10}; R^6 puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6}, opcionalmente sustituido -OR^{12} y -$OC(=O)R^{13}$; R^7 puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, -OR^{14} y -$OC(=O)R^{15}$; o R^6 y R^7 pueden ser ambos átomos de oxígeno y estar unidos mediante un grupo carbonilo; R^8 puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y -OR^{16}; R^9 puede ser hidrógeno; R^{10}, R^{12}, R^{14} y R^{16} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno y un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y R^{13} y R^{15} pueden seleccionarse independientemente de un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

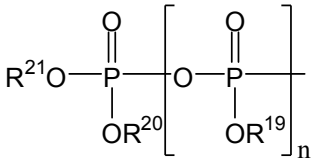
[0110] Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: B^1 puede ser una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido que se selecciona de



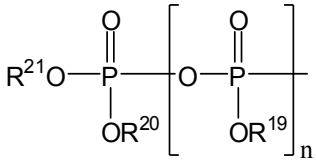


y

R^1 puede seleccionarse de O^-, OH, un aminoácido ligado a N opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácido ligado a N opcionalmente sustituido; R^2 puede seleccionarse de un arilo opcionalmente sustituido y



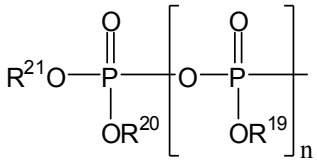
, en donde R^{19}, R^{20} y R^{21} pueden estar independientemente ausentes o pueden ser hidrógeno, y n puede ser 0 o 1; siempre que cuando R^1 es O^- u OH, entonces R^2 es



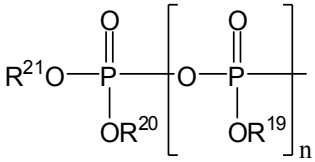
; R^{3a} y R^{3b} pueden ser hidrógeno; R^4 puede ser hidrógeno; R^5 puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y $-OR^{10}$; R^6 puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{12}$ y $-OC(=O)R^{13}$; R^7 puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{14}$ y $-OC(=O)R^{15}$; o R^6 y R^7 pueden ser ambos átomos de oxígeno y estar unidos mediante un grupo carbonilo; R^8 puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y $-OR^{16}$; R^9 puede ser hidrógeno; R^{10}, R^{12}, R^{14} y R^{16} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno y un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y R^{13} y R^{15} pueden seleccionarse independientemente de un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

[0111] En algunas realizaciones, la Fórmula (I) puede ser un compuesto de Fórmula (Iα), en donde: B^1 puede ser una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido que se selecciona de citosina, uridina, timidina, guanina y adenina; R^1

puede seleccionarse de O^-, OH y un derivado de éster de aminoácido ligado a N opcionalmente sustituido de alanina, valina o leucina; R^2 puede seleccionarse de un fenilo opcionalmente sustituido, un naftilo opcionalmente sustituido, un piridilo opcionalmente sustituido, un quinolilo opcionalmente sustituido, y



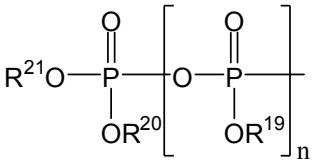
, en donde R^{19}, R^{20} y R^{21} pueden estar independientemente ausentes o pueden ser hidrógeno y n puede ser 0 o 1; siempre que cuando R^1 es O^- u OH, entonces R^2 es



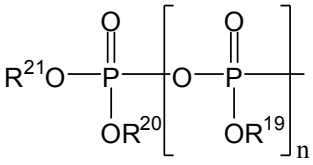
; R^{3a} y R^{3b} pueden ser hidrógeno; R^4 puede ser hidrógeno; R^5 puede ser hidrógeno; R^6 puede ser $-OR^{12}$ u $-OC(=O)R^{13}$; R^7 puede seleccionarse de halógeno, $-OR^{14}$ y $-OC(=O)R^{15}$; R^8 puede ser un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; R^9 puede ser hidrógeno; R^{12} y R^{14} puede ser independientemente hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y R^{13} y R^{15} puede ser independientemente un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido

[0112] Algunas realizaciones se refieren a un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: B^1 puede ser una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido; R^1 puede seleccionarse de O^-, OH, un aminoácido unido a N opcionalmente sustituido y un derivado de

éster de aminoácido unido a N opcionalmente sustituido; R^2 puede seleccionarse de un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido y



, en donde R^{19}, R^{20} y R^{21} pueden estar ausentes independientemente o ser hidrógeno y n puede ser 0 o 1; siempre que cuando R^1 es O^- u OH, entonces R^2 es

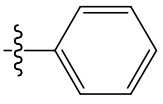


; R^{3a} y R^{3b} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y aril(alquilo C_{1-6}); o R^{3a} y R^{3b} pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido; R^4 puede seleccionarse de hidrógeno, azido, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido; R^5 puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{10}$ y $-OC(=O)R^{11}$; R^6 puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{12}$ y $-OC(=O)R^{13}$; R^7 puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{14}$ y $-OC(=O)R^{15}$; o R^6 y R^7 pueden ser ambos átomos de oxígeno y estar unidos mediante un grupo carbonilo; R^8 puede seleccionarse de hidrógeno,

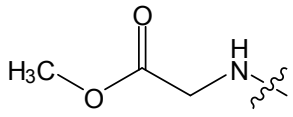
halógeno, azido, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, -OR^{16} y -$OC(=O)R^{17}$; R^9 puede seleccionarse de hidrógeno, azido, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y –OR^{18}; R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{16} y R^{18} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno y un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y R^{11}, R^{13}, R^{15} y R^{17} pueden ser independientemente un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

[0113] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) puede ser un diastereómero simple: En otras realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) puede ser una mezcla de diastereómeros. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) puede ser una mezcla 1:1 de dos diastereómeros. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) puede estar diasteriométriamente enriquecido (por ejemplo, un diastereómero puede estar presente a una concentración de > 55%, ≥ 75%, ≥ 80%, ≥ 90%, ≥ 95%, ≥ 98% o ≥ 99% en comparación con la concentración total de los otros diastereómeros).

[0114] Algunas realizaciones de R^1 y R^2 de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporcionan en la Tabla 1. Las Tablas 2-4 proporcionan las estructuras de las variables bb01-bb12, aa01-aa11 y es01-es14, respectivamente. Por ejemplo, la primera entrada en la Tabla 1 es “bb01,aa01,es01”, que corresponde al compuesto de Fórmula (I), en donde R^2



y R^1 es



.

Tabla 1

R^2,R^1,R_α	R^2,R^1,R_α	R^2,R^1,R_α
bb01,aa01,es01	bb03,aa01,es01	bb05,aa01,es01
bb01,aa01,es02	bb03,aa01,es02	bb05,aa01,es02
bb01,aa01,es03	bb03,aa01,es03	bb05,aa01,es03
bb01,aa01,es04	bb03,aa01,es04	bb05,aa01,es04
bb01,aa01,es05	bb03,aa01,es05	bb05,aa01,es05
bb01,aa01,es06	bb03,aa01,es06	bb05,aa01,es06
bb01,aa01,es07	bb03,aa01,es07	bb05,aa01,es07
bb01,aa01,es08	bb03,aa01,es08	bb05,aa01,es08
bb01,aa01,es09	bb03,aa01,es09	bb05,aa01,es09
bb01,aa01,es10	bb03,aa01,es10	bb05,aa01,es10
bb01,aa01,es11	bb03,aa01,es11	bb05,aa01,es11

bb01,aa01,es12	bb03,aa01,es12	bb05,aa01,es12
bb01,aa02,es01	bb03,aa02,es01	bb05,aa02,es01
bb01,aa02,es02	bb03,aa02,es02	bb05,aa02,es02
bb01,aa02,es03	bb03,aa02,es03	bb05,aa02,es03
bb01,aa02,es04	bb03,aa02,es04	bb05,aa02,es04
bb01,aa02,es05	bb03,aa02,es05	bb05,aa02,es05
bb01,aa02,es06	bb03,aa02,es06	bb05,aa02,es06
bb01,aa02,es07	bb03,aa02,es07	bb05,aa02,es07
bb01,aa02,es08	bb03,aa02,es08	bb05,aa02,es08
bb01,aa02,es09	bb03,aa02,es09	bb05,aa02,es09
bb01,aa02,es10	bb03,aa02,es10	bb05,aa02,es10
bb01,aa02,es11	bb03,aa02,es11	bb05,aa02,es11
bb01,aa02,es12	bb03,aa02,es12	bb05,aa02,es12
bb01,aa03,es01	bb03,aa03,es01	bb05,aa03,es01
bb01,aa03,es02	bb03,aa03,es02	bb05,aa03,es02
bb01,aa03,es03	bb03,aa03,es03	bb05,aa03,es03
bb01,aa03,es04	bb03,aa03,es04	bb05,aa03,es04
bb01,aa03,es05	bb03,aa03,es05	bb05,aa03,es05
bb01,aa03,es06	bb03,aa03,es06	bb05,aa03,es06
bb01,aa03,es07	bb03,aa03,es07	bb05,aa03,es07
bb01,aa03,es08	bb03,aa03,es08	bb05,aa03,es08
bb01,aa03,es09	bb03,aa03,es09	bb05,aa03,es09
bb01,aa03,es10	bb03,aa03,es10	bb05,aa03,es10
bb01,aa03,es11	bb03,aa03,es11	bb05,aa03,es11

bb01,aa03,es12	bb03,aa03,es12	bb05,aa03,es12
bb01,aa04,es01	bb03,aa04,es01	bb05,aa04,es01
bb01,aa04,es02	bb03,aa04,es02	bb05,aa04,es02
bb01,aa04,es03	bb03,aa04,es03	bb05,aa04,es03
bb01,aa04,es04	bb03,aa04,es04	bb05,aa04,es04
bb01,aa04,es05	bb03,aa04,es05	bb05,aa04,es05
bb01,aa04,es06	bb03,aa04,es06	bb05,aa04,es06
bb01,aa04,es07	bb03,aa04,es07	bb05,aa04,es07
bb01,aa04,es08	bb03,aa04,es08	bb05,aa04,es08
bb01,aa04,es09	bb03,aa04,es09	bb05,aa04,es09
bb01,aa04,es10	bb03,aa04,es10	bb05,aa04,es10
bb01,aa04,es11	bb03,aa04,es11	bb05,aa04,es11
bb01,aa04,es12	bb03,aa04,es12	bb05,aa04,es12
bb01,aa05,es01	bb03,aa05,es01	bb05,aa05,es01
bb01,aa05,es02	bb03,aa05,es02	bb05,aa05,es02
bb01,aa05,es03	bb03,aa05,es03	bb05,aa05,es03
bb01,aa05,es04	bb03,aa05,es04	bb05,aa05,es04
bb01,aa05,es05	bb03,aa05,es05	bb05,aa05,es05
bb01,aa05,es06	bb03,aa05,es06	bb05,aa05,es06
bb01,aa05,es07	bb03,aa05,es07	bb05,aa05,es07
bb01,aa05,es08	bb03,aa05,es08	bb05,aa05,es08
bb01,aa05,es09	bb03,aa05,es09	bb05,aa05,es09
bb01,aa05,es10	bb03,aa05,es10	bb05,aa05,es10
bb01,aa05,es11	bb03,aa05,es11	bb05,aa05,es11

bb01,aa05,es12	bb03,aa05,es12	bb05,aa05,es12
bb01,aa06,es01	bb03,aa06,es01	bb05,aa06,es01
bb01,aa06,es02	bb03,aa06,es02	bb05,aa06,es02
bb01,aa06,es03	bb03,aa06,es03	bb05,aa06,es03
bb01,aa06,es04	bb03,aa06,es04	bb05,aa06,es04
bb01,aa06,es05	bb03,aa06,es05	bb05,aa06,es05
bb01,aa06,es06	bb03,aa06,es06	bb05,aa06,es06
bb01,aa06,es07	bb03,aa06,es07	bb05,aa06,es07
bb01,aa06,es08	bb03,aa06,es08	bb05,aa06,es08
bb01,aa06,es09	bb03,aa06,es09	bb05,aa06,es09
bb01,aa06,es10	bb03,aa06,es10	bb05,aa06,es10
bb01,aa06,es11	bb03,aa06,es11	bb05,aa06,es11
bb01,aa06,es12	bb03,aa06,es12	bb05,aa06,es12
bb01,aa07,es01	bb03,aa07,es01	bb05,aa07,es01
bb01,aa07,es02	bb03,aa07,es02	bb05,aa07,es02
bb01,aa07,es03	bb03,aa07,es03	bb05,aa07,es03
bb01,aa07,es04	bb03,aa07,es04	bb05,aa07,es04
bb01,aa07,es05	bb03,aa07,es05	bb05,aa07,es05
bb01,aa07,es06	bb03,aa07,es06	bb05,aa07,es06
bb01,aa07,es07	bb03,aa07,es07	bb05,aa07,es07
bb01,aa07,es08	bb03,aa07,es08	bb05,aa07,es08
bb01,aa07,es09	bb03,aa07,es09	bb05,aa07,es09
bb01,aa07,es10	bb03,aa07,es10	bb05,aa07,es10
bb01,aa07,es11	bb03,aa07,es11	bb05,aa07,es11

bb01,aa07,es12	bb03,aa07,es12	bb05,aa07,es12
bb01,aa08,es01	bb03,aa08,es01	bb05,aa08,es01
bb01,aa08,es02	bb03,aa08,es02	bb05,aa08,es02
bb01,aa08,es03	bb03,aa08,es03	bb05,aa08,es03
bb01,aa08,es04	bb03,aa08,es04	bb05,aa08,es04
bb01,aa08,es05	bb03,aa08,es05	bb05,aa08,es05
bb01,aa08,es06	bb03,aa08,es06	bb05,aa08,es06
bb01,aa08,es07	bb03,aa08,es07	bb05,aa08,es07
bb01,aa08,es08	bb03,aa08,es08	bb05,aa08,es08
bb01,aa08,es09	bb03,aa08,es09	bb05,aa08,es09
bb01,aa08,es10	bb03,aa08,es10	bb05,aa08,es10
bb01,aa08,es11	bb03,aa08,es11	bb05,aa08,es11
bb01,aa08,es12	bb03,aa08,es12	bb05,aa08,es12
bb01,aa09,es01	bb03,aa09,es01	bb05,aa09,es01
bb01,aa09,es02	bb03,aa09,es02	bb05,aa09,es02
bb01,aa09,es03	bb03,aa09,es03	bb05,aa09,es03
bb01,aa09,es04	bb03,aa09,es04	bb05,aa09,es04
bb01,aa09,es05	bb03,aa09,es05	bb05,aa09,es05
bb01,aa09,es06	bb03,aa09,es06	bb05,aa09,es06
bb01,aa09,es07	bb03,aa09,es07	bb05,aa09,es07
bb01,aa09,es08	bb03,aa09,es08	bb05,aa09,es08
bb01,aa09,es09	bb03,aa09,es09	bb05,aa09,es09
bb01,aa09,es10	bb03,aa09,es10	bb05,aa09,es10
bb01,aa09,es11	bb03,aa09,es11	bb05,aa09,es11

bb01,aa09,es12	bb03,aa09,es12	bb05,aa09,es12
bb01,aa10,es01	bb03,aa10,es01	bb05,aa10,es01
bb01,aa10,es02	bb03,aa10,es02	bb05,aa10,es02
bb01,aa10,es03	bb03,aa10,es03	bb05,aa10,es03
bb01,aa10,es04	bb03,aa10,es04	bb05,aa10,es04
bb01,aa10,es05	bb03,aa10,es05	bb05,aa10,es05
bb01,aa10,es06	bb03,aa10,es06	bb05,aa10,es06
bb01,aa10,es07	bb03,aa10,es07	bb05,aa10,es07
bb01,aa10,es08	bb03,aa10,es08	bb05,aa10,es08
bb01,aa10,es09	bb03,aa10,es09	bb05,aa10,es09
bb01,aa10,es10	bb03,aa10,es10	bb05,aa10,es10
bb01,aa10,es11	bb03,aa10,es11	bb05,aa10,es11
bb01,aa10,es12	bb03,aa10,es12	bb05,aa10,es12
bb02,aa01,es01	bb04,aa01,es01	bb06,aa01,es01
bb02,aa01,es02	bb04,aa01,es02	bb06,aa01,es02
bb02,aa01,es03	bb04,aa01,es03	bb06,aa01,es03
bb02,aa01,es04	bb04,aa01,es04	bb06,aa01,es04
bb02,aa01,es05	bb04,aa01,es05	bb06,aa01,es05
bb02,aa01,es06	bb04,aa01,es06	bb06,aa01,es06
bb02,aa01,es07	bb04,aa01,es07	bb06,aa01,es07
bb02,aa01,es08	bb04,aa01,es08	bb06,aa01,es08
bb02,aa01,es09	bb04,aa01,es09	bb06,aa01,es09
bb02,aa01,es10	bb04,aa01,es10	bb06,aa01,es10
bb02,aa01,es11	bb04,aa01,es11	bb06,aa01,es11

bb02,aa01,es12	bb04,aa01,es12	bb06,aa01,es12
bb02,aa02,es01	bb04,aa02,es01	bb06,aa02,es01
bb02,aa02,es02	bb04,aa02,es02	bb06,aa02,es02
bb02,aa02,es03	bb04,aa02,es03	bb06,aa02,es03
bb02,aa02,es04	bb04,aa02,es04	bb06,aa02,es04
bb02,aa02,es05	bb04,aa02,es05	bb06,aa02,es05
bb02,aa02,es06	bb04,aa02,es06	bb06,aa02,es06
bb02,aa02,es07	bb04,aa02,es07	bb06,aa02,es07
bb02,aa02,es08	bb04,aa02,es08	bb06,aa02,es08
bb02,aa02,es09	bb04,aa02,es09	bb06,aa02,es09
bb02,aa02,es10	bb04,aa02,es10	bb06,aa02,es10
bb02,aa02,es11	bb04,aa02,es11	bb06,aa02,es11
bb02,aa02,es12	bb04,aa02,es12	bb06,aa02,es12
bb02,aa03,es01	bb04,aa03,es01	bb06,aa03,es01
bb02,aa03,es02	bb04,aa03,es02	bb06,aa03,es02
bb02,aa03,es03	bb04,aa03,es03	bb06,aa03,es03
bb02,aa03,es04	bb04,aa03,es04	bb06,aa03,es04
bb02,aa03,es05	bb04,aa03,es05	bb06,aa03,es05
bb02,aa03,es06	bb04,aa03,es06	bb06,aa03,es06
bb02,aa03,es07	bb04,aa03,es07	bb06,aa03,es07
bb02,aa03,es08	bb04,aa03,es08	bb06,aa03,es08
bb02,aa03,es09	bb04,aa03,es09	bb06,aa03,es09
bb02,aa03,es10	bb04,aa03,es10	bb06,aa03,es10
bb02,aa03,es11	bb04,aa03,es11	bb06,aa03,es11

bb02,aa03,es12	bb04,aa03,es12	bb06,aa03,es12
bb02,aa04,es01	bb04,aa04,es01	bb06,aa04,es01
bb02,aa04,es02	bb04,aa04,es02	bb06,aa04,es02
bb02,aa04,es03	bb04,aa04,es03	bb06,aa04,es03
bb02,aa04,es04	bb04,aa04,es04	bb06,aa04,es04
bb02,aa04,es05	bb04,aa04,es05	bb06,aa04,es05
bb02,aa04,es06	bb04,aa04,es06	bb06,aa04,es06
bb02,aa04,es07	bb04,aa04,es07	bb06,aa04,es07
bb02,aa04,es08	bb04,aa04,es08	bb06,aa04,es08
bb02,aa04,es09	bb04,aa04,es09	bb06,aa04,es09
bb02,aa04,es10	bb04,aa04,es10	bb06,aa04,es10
bb02,aa04,es11	bb04,aa04,es11	bb06,aa04,es11
bb02,aa04,es12	bb04,aa04,es12	bb06,aa04,es12
bb02,aa05,es01	bb04,aa05,es01	bb06,aa05,es01
bb02,aa05,es02	bb04,aa05,es02	bb06,aa05,es02
bb02,aa05,es03	bb04,aa05,es03	bb06,aa05,es03
bb02,aa05,es04	bb04,aa05,es04	bb06,aa05,es04
bb02,aa05,es05	bb04,aa05,es05	bb06,aa05,es05
bb02,aa05,es06	bb04,aa05,es06	bb06,aa05,es06
bb02,aa05,es07	bb04,aa05,es07	bb06,aa05,es07
bb02,aa05,es08	bb04,aa05,es08	bb06,aa05,es08
bb02,aa05,es09	bb04,aa05,es09	bb06,aa05,es09
bb02,aa05,es10	bb04,aa05,es10	bb06,aa05,es10
bb02,aa05,es11	bb04,aa05,es11	bb06,aa05,es11

bb02,aa05,es12	bb04,aa05,es12	bb06,aa05,es12
bb02,aa06,es01	bb04,aa06,es01	bb06,aa06,es01
bb02,aa06,es02	bb04,aa06,es02	bb06,aa06,es02
bb02,aa06,es03	bb04,aa06,es03	bb06,aa06,es03
bb02,aa06,es04	bb04,aa06,es04	bb06,aa06,es04
bb02,aa06,es05	bb04,aa06,es05	bb06,aa06,es05
bb02,aa06,es06	bb04,aa06,es06	bb06,aa06,es06
bb02,aa06,es07	bb04,aa06,es07	bb06,aa06,es07
bb02,aa06,es08	bb04,aa06,es08	bb06,aa06,es08
bb02,aa06,es09	bb04,aa06,es09	bb06,aa06,es09
bb02,aa06,es10	bb04,aa06,es10	bb06,aa06,es10
bb02,aa06,es11	bb04,aa06,es11	bb06,aa06,es11
bb02,aa06,es12	bb04,aa06,es12	bb06,aa06,es12
bb02,aa07,es01	bb04,aa07,es01	bb06,aa07,es01
bb02,aa07,es02	bb04,aa07,es02	bb06,aa07,es02
bb02,aa07,es03	bb04,aa07,es03	bb06,aa07,es03
bb02,aa07,es04	bb04,aa07,es04	bb06,aa07,es04
bb02,aa07,es05	bb04,aa07,es05	bb06,aa07,es05
bb02,aa07,es06	bb04,aa07,es06	bb06,aa07,es06
bb02,aa07,es07	bb04,aa07,es07	bb06,aa07,es07
bb02,aa07,es08	bb04,aa07,es08	bb06,aa07,es08
bb02,aa07,es09	bb04,aa07,es09	bb06,aa07,es09
bb02,aa07,es10	bb04,aa07,es10	bb06,aa07,es10
bb02,aa07,es11	bb04,aa07,es11	bb06,aa07,es11

bb02,aa07,es12	bb04,aa07,es12	bb06,aa07,es12
bb02,aa08,es01	bb04,aa08,es01	bb06,aa08,es01
bb02,aa08,es02	bb04,aa08,es02	bb06,aa08,es02
bb02,aa08,es03	bb04,aa08,es03	bb06,aa08,es03
bb02,aa08,es04	bb04,aa08,es04	bb06,aa08,es04
bb02,aa08,es05	bb04,aa08,es05	bb06,aa08,es05
bb02,aa08,es06	bb04,aa08,es06	bb06,aa08,es06
bb02,aa08,es07	bb04,aa08,es07	bb06,aa08,es07
bb02,aa08,es08	bb04,aa08,es08	bb06,aa08,es08
bb02,aa08,es09	bb04,aa08,es09	bb06,aa08,es09
bb02,aa08,es10	bb04,aa08,es10	bb06,aa08,es10
bb02,aa08,es11	bb04,aa08,es11	bb06,aa08,es11
bb02,aa08,es12	bb04,aa08,es12	bb06,aa08,es12
bb02,aa09,es01	bb04,aa09,es01	bb06,aa09,es01
bb02,aa09,es02	bb04,aa09,es02	bb06,aa09,es02
bb02,aa09,es03	bb04,aa09,es03	bb06,aa09,es03
bb02,aa09,es04	bb04,aa09,es04	bb06,aa09,es04
bb02,aa09,es05	bb04,aa09,es05	bb06,aa09,es05
bb02,aa09,es06	bb04,aa09,es06	bb06,aa09,es06
bb02,aa09,es07	bb04,aa09,es07	bb06,aa09,es07
bb02,aa09,es08	bb04,aa09,es08	bb06,aa09,es08
bb02,aa09,es09	bb04,aa09,es09	bb06,aa09,es09
bb02,aa09,es10	bb04,aa09,es10	bb06,aa09,es10
bb02,aa09,es11	bb04,aa09,es11	bb06,aa09,es11

bb02,aa09,es12	bb04,aa09,es12	bb06,aa09,es12
bb02,aa10,es01	bb04,aa10,es01	bb06,aa10,es01
bb02,aa10,es02	bb04,aa10,es02	bb06,aa10,es02
bb02,aa10,es03	bb04,aa10,es03	bb06,aa10,es03
bb02,aa10,es04	bb04,aa10,es04	bb06,aa10,es04
bb02,aa10,es05	bb04,aa10,es05	bb06,aa10,es05
bb02,aa10,es06	bb04,aa10,es06	bb06,aa10,es06
bb02,aa10,es07	bb04,aa10,es07	bb06,aa10,es07
bb02,aa10,es08	bb04,aa10,es08	bb06,aa10,es08
bb02,aa10,es09	bb04,aa10,es09	bb06,aa10,es09
bb02,aa10,es10	bb04,aa10,es10	bb06,aa10,es10
bb02,aa10,es11	bb04,aa10,es11	bb06,aa10,es11
bb02,aa10,es12	bb04,aa10,es12	bb06,aa10,es12

Tabla 1 (continúa)

R^2,R^1,R_α	R^2,R^1,R_α
bb07,aa01,es01	bb09,aa01,es01
bb07,aa01,es02	bb09,aa01,es02
bb07,aa01,es03	bb09,aa01,es03
bb07,aa01,es04	bb09,aa01,es04
bb07,aa01,es05	bb09,aa01,es05
bb07,aa01,es06	bb09,aa01,es06
bb07,aa01,es07	bb09,aa01,es07
bb07,aa01,es08	bb09,aa01,es08

bb07,aa01,es09	bb09,aa01,es09
bb07,aa01,es10	bb09,aa01,es10
bb07,aa01,es11	bb09,aa01,es11
bb07,aa01,es12	bb09,aa01,es12
bb07,aa02,es01	bb09,aa02,es01
bb07,aa02,es02	bb09,aa02,es02
bb07,aa02,es03	bb09,aa02,es03
bb07,aa02,es04	bb09,aa02,es04
bb07,aa02,es05	bb09,aa02,es05
bb07,aa02,es06	bb09,aa02,es06
bb07,aa02,es07	bb09,aa02,es07
bb07,aa02,es08	bb09,aa02,es08
bb07,aa02,es09	bb09,aa02,es09
bb07,aa02,es10	bb09,aa02,es10
bb07,aa02,es11	bb09,aa02,es11
bb07,aa02,es12	bb09,aa02,es12
bb07,aa03,es01	bb09,aa03,es01
bb07,aa03,es02	bb09,aa03,es02
bb07,aa03,es03	bb09,aa03,es03
bb07,aa03,es04	bb09,aa03,es04
bb07,aa03,es05	bb09,aa03,es05
bb07,aa03,es06	bb09,aa03,es06
bb07,aa03,es07	bb09,aa03,es07
bb07,aa03,es08	bb09,aa03,es08

bb07,aa03,es09	bb09,aa03,es09
bb07,aa03,es10	bb09,aa03,es10
bb07,aa03,es11	bb09,aa03,es11
bb07,aa03,es12	bb09,aa03,es12
bb07,aa04,es01	bb09,aa04,es01
bb07,aa04,es02	bb09,aa04,es02
bb07,aa04,es03	bb09,aa04,es03
bb07,aa04,es04	bb09,aa04,es04
bb07,aa04,es05	bb09,aa04,es05
bb07,aa04,es06	bb09,aa04,es06
bb07,aa04,es07	bb09,aa04,es07
bb07,aa04,es08	bb09,aa04,es08
bb07,aa04,es09	bb09,aa04,es09
bb07,aa04,es10	bb09,aa04,es10
bb07,aa04,es11	bb09,aa04,es11
bb07,aa04,es12	bb09,aa04,es12
bb07,aa05,es01	bb09,aa05,es01
bb07,aa05,es02	bb09,aa05,es02
bb07,aa05,es03	bb09,aa05,es03
bb07,aa05,es04	bb09,aa05,es04
bb07,aa05,es05	bb09,aa05,es05
bb07,aa05,es06	bb09,aa05,es06
bb07,aa05,es07	bb09,aa05,es07
bb07,aa05,es08	bb09,aa05,es08

bb07,aa05,es09	bb09,aa05,es09
bb07,aa05,es10	bb09,aa05,es10
bb07,aa05,es11	bb09,aa05,es11
bb07,aa05,es12	bb09,aa05,es12
bb07,aa06,es01	bb09,aa06,es01
bb07,aa06,es02	bb09,aa06,es02
bb07,aa06,es03	bb09,aa06,es03
bb07,aa06,es04	bb09,aa06,es04
bb07,aa06,es05	bb09,aa06,es05
bb07,aa06,es06	bb09,aa06,es06
bb07,aa06,es07	bb09,aa06,es07
bb07,aa06,es08	bb09,aa06,es08
bb07,aa06,es09	bb09,aa06,es09
bb07,aa06,es10	bb09,aa06,es10
bb07,aa06,es11	bb09,aa06,es11
bb07,aa06,es12	bb09,aa06,es12
bb07,aa07,es01	bb09,aa07,es01
bb07,aa07,es02	bb09,aa07,es02
bb07,aa07,es03	bb09,aa07,es03
bb07,aa07,es04	bb09,aa07,es04
bb07,aa07,es05	bb09,aa07,es05
bb07,aa07,es06	bb09,aa07,es06
bb07,aa07,es07	bb09,aa07,es07
bb07,aa07,es08	bb09,aa07,es08

bb07,aa07,es09	bb09,aa07,es09
bb07,aa07,es10	bb09,aa07,es10
bb07,aa07,es11	bb09,aa07,es11
bb07,aa07,es12	bb09,aa07,es12
bb07,aa08,es01	bb09,aa08,es01
bb07,aa08,es02	bb09,aa08,es02
bb07,aa08,es03	bb09,aa08,es03
bb07,aa08,es04	bb09,aa08,es04
bb07,aa08,es05	bb09,aa08,es05
bb07,aa08,es06	bb09,aa08,es06
bb07,aa08,es07	bb09,aa08,es07
bb07,aa08,es08	bb09,aa08,es08
bb07,aa08,es09	bb09,aa08,es09
bb07,aa08,es10	bb09,aa08,es10
bb07,aa08,es11	bb09,aa08,es11
bb07,aa08,es12	bb09,aa08,es12
bb07,aa09,es01	bb09,aa09,es01
bb07,aa09,es02	bb09,aa09,es02
bb07,aa09,es03	bb09,aa09,es03
bb07,aa09,es04	bb09,aa09,es04
bb07,aa09,es05	bb09,aa09,es05
bb07,aa09,es06	bb09,aa09,es06
bb07,aa09,es07	bb09,aa09,es07
bb07,aa09,es08	bb09,aa09,es08

bb07,aa09,es09	bb09,aa09,es09
bb07,aa09,es10	bb09,aa09,es10
bb07,aa09,es11	bb09,aa09,es11
bb07,aa09,es12	bb09,aa09,es12
bb07,aa10,es01	bb09,aa10,es01
bb07,aa10,es02	bb09,aa10,es02
bb07,aa10,es03	bb09,aa10,es03
bb07,aa10,es04	bb09,aa10,es04
bb07,aa10,es05	bb09,aa10,es05
bb07,aa10,es06	bb09,aa10,es06
bb07,aa10,es07	bb09,aa10,es07
bb07,aa10,es08	bb09,aa10,es08
bb07,aa10,es09	bb09,aa10,es09
bb07,aa10,es10	bb09,aa10,es10
bb07,aa10,es11	bb09,aa10,es11
bb07,aa10,es12	bb09,aa10,es12
bb08,aa01,es01	bb10,aa01,es01
bb08,aa01,es02	bb10,aa01,es02
bb08,aa01,es03	bb10,aa01,es03
bb08,aa01,es04	bb10,aa01,es04
bb08,aa01,es05	bb10,aa01,es05
bb08,aa01,es06	bb10,aa01,es06
bb08,aa01,es07	bb10,aa01,es07
bb08,aa01,es08	bb10,aa01,es08

bb08,aa01,es09	bb10,aa01,es09
bb08,aa01,es10	bb10,aa01,es10
bb08,aa01,es11	bb10,aa01,es11
bb08,aa01,es12	bb10,aa01,es12
bb08,aa02,es01	bb10,aa02,es01
bb08,aa02,es02	bb10,aa02,es02
bb08,aa02,es03	bb10,aa02,es03
bb08,aa02,es04	bb10,aa02,es04
bb08,aa02,es05	bb10,aa02,es05
bb08,aa02,es06	bb10,aa02,es06
bb08,aa02,es07	bb10,aa02,es07
bb08,aa02,es08	bb10,aa02,es08
bb08,aa02,es09	bb10,aa02,es09
bb08,aa02,es10	bb10,aa02,es10
bb08,aa02,es11	bb10,aa02,es11
bb08,aa02,es12	bb10,aa02,es12
bb08,aa03,es01	bb10,aa03,es01
bb08,aa03,es02	bb10,aa03,es02
bb08,aa03,es03	bb10,aa03,es03
bb08,aa03,es04	bb10,aa03,es04
bb08,aa03,es05	bb10,aa03,es05
bb08,aa03,es06	bb10,aa03,es06
bb08,aa03,es07	bb10,aa03,es07
bb08,aa03,es08	bb10,aa03,es08

bb08,aa03,es09	bb10,aa03,es09
bb08,aa03,es10	bb10,aa03,es10
bb08,aa03,es11	bb10,aa03,es11
bb08,aa03,es12	bb10,aa03,es12
bb08,aa04,es01	bb10,aa04,es01
bb08,aa04,es02	bb10,aa04,es02
bb08,aa04,es03	bb10,aa04,es03
bb08,aa04,es04	bb10,aa04,es04
bb08,aa04,es05	bb10,aa04,es05
bb08,aa04,es06	bb10,aa04,es06
bb08,aa04,es07	bb10,aa04,es07
bb08,aa04,es08	bb10,aa04,es08
bb08,aa04,es09	bb10,aa04,es09
bb08,aa04,es10	bb10,aa04,es10
bb08,aa04,es11	bb10,aa04,es11
bb08,aa04,es12	bb10,aa04,es12
bb08,aa05,es01	bb10,aa05,es01
bb08,aa05,es02	bb10,aa05,es02
bb08,aa05,es03	bb10,aa05,es03
bb08,aa05,es04	bb10,aa05,es04
bb08,aa05,es05	bb10,aa05,es05
bb08,aa05,es06	bb10,aa05,es06
bb08,aa05,es07	bb10,aa05,es07
bb08,aa05,es08	bb10,aa05,es08

bb08,aa05,es09	bb10,aa05,es09
bb08,aa05,es10	bb10,aa05,es10
bb08,aa05,es11	bb10,aa05,es11
bb08,aa05,es12	bb10,aa05,es12
bb08,aa06,es01	bb10,aa06,es01
bb08,aa06,es02	bb10,aa06,es02
bb08,aa06,es03	bb10,aa06,es03
bb08,aa06,es04	bb10,aa06,es04
bb08,aa06,es05	bb10,aa06,es05
bb08,aa06,es06	bb10,aa06,es06
bb08,aa06,es07	bb10,aa06,es07
bb08,aa06,es08	bb10,aa06,es08
bb08,aa06,es09	bb10,aa06,es09
bb08,aa06,es10	bb10,aa06,es10
bb08,aa06,es11	bb10,aa06,es11
bb08,aa06,es12	bb10,aa06,es12
bb08,aa07,es01	bb10,aa07,es01
bb08,aa07,es02	bb10,aa07,es02
bb08,aa07,es03	bb10,aa07,es03
bb08,aa07,es04	bb10,aa07,es04
bb08,aa07,es05	bb10,aa07,es05
bb08,aa07,es06	bb10,aa07,es06
bb08,aa07,es07	bb10,aa07,es07
bb08,aa07,es08	bb10,aa07,es08

bb08,aa07,es09	bb10,aa07,es09
bb08,aa07,es10	bb10,aa07,es10
bb08,aa07,es11	bb10,aa07,es11
bb08,aa07,es12	bb10,aa07,es12
bb08,aa08,es01	bb10,aa08,es01
bb08,aa08,es02	bb10,aa08,es02
bb08,aa08,es03	bb10,aa08,es03
bb08,aa08,es04	bb10,aa08,es04
bb08,aa08,es05	bb10,aa08,es05
bb08,aa08,es06	bb10,aa08,es06
bb08,aa08,es07	bb10,aa08,es07
bb08,aa08,es08	bb10,aa08,es08
bb08,aa08,es09	bb10,aa08,es09
bb08,aa08,es10	bb10,aa08,es10
bb08,aa08,es11	bb10,aa08,es11
bb08,aa08,es12	bb10,aa08,es12
bb08,aa09,es01	bb10,aa09,es01
bb08,aa09,es02	bb10,aa09,es02
bb08,aa09,es03	bb10,aa09,es03
bb08,aa09,es04	bb10,aa09,es04
bb08,aa09,es05	bb10,aa09,es05
bb08,aa09,es06	bb10,aa09,es06
bb08,aa09,es07	bb10,aa09,es07
bb08,aa09,es08	bb10,aa09,es08

bb08,aa09,es09	bb10,aa09,es09
bb08,aa09,es10	bb10,aa09,es10
bb08,aa09,es11	bb10,aa09,es11
bb08,aa09,es12	bb10,aa09,es12
bb08,aa10,es01	bb10,aa10,es01
bb08,aa10,es02	bb10,aa10,es02
bb08,aa10,es03	bb10,aa10,es03
bb08,aa10,es04	bb10,aa10,es04
bb08,aa10,es05	bb10,aa10,es05
bb08,aa10,es06	bb10,aa10,es06
bb08,aa10,es07	bb10,aa10,es07
bb08,aa10,es08	bb10,aa10,es08
bb08,aa10,es09	bb10,aa10,es09
bb08,aa10,es10	bb10,aa10,es10
bb08,aa10,es11	bb10,aa10,es11
bb08,aa10,es12	bb10,aa10,es12

Tabla 2

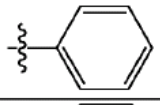
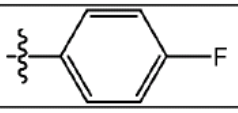
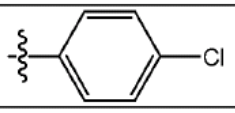
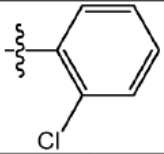
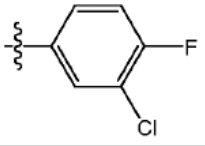
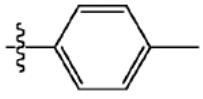
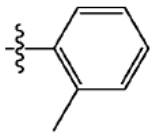
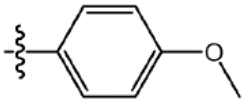
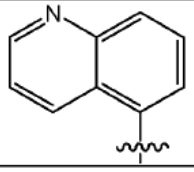
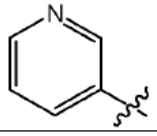
bb01 	bb02 	bb03 
bb04 	bb05 	bb06 
bb07 	bb08 	bb09 
bb10 		

Tabla 3

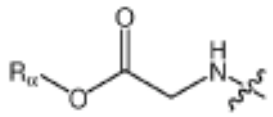
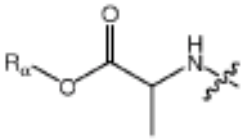
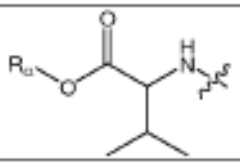
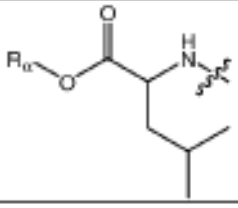
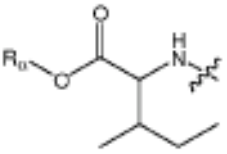
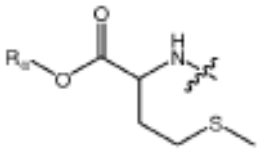
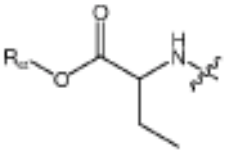
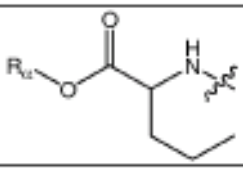
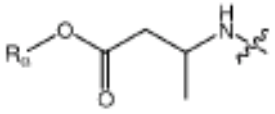
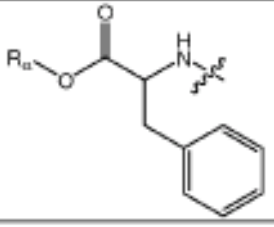
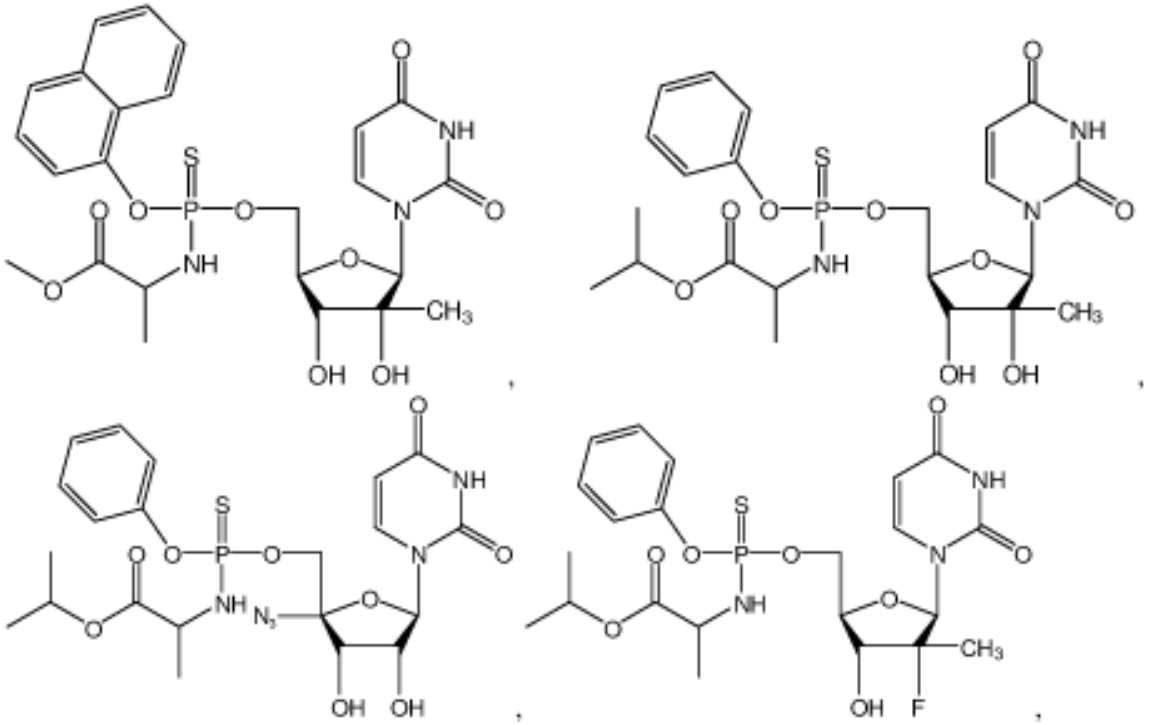
aa01 	aa02 	aa03 
aa04 	aa05 	aa06 
aa07 	aa08 	aa09 
aa10 		

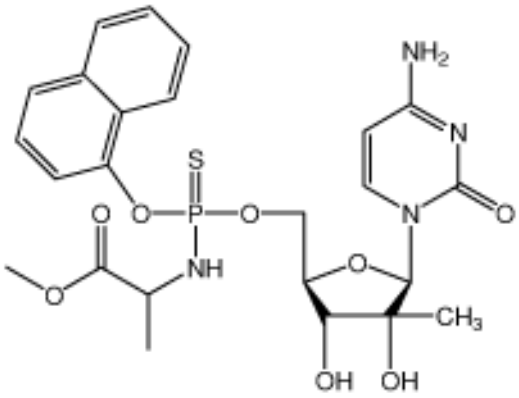
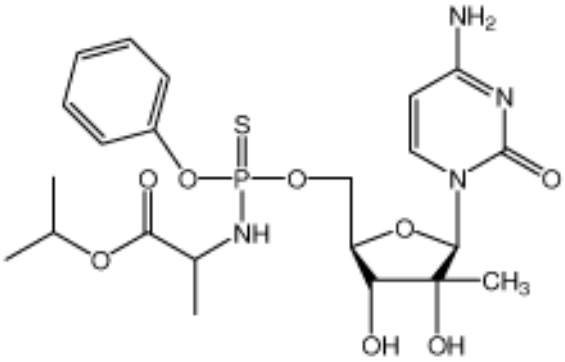
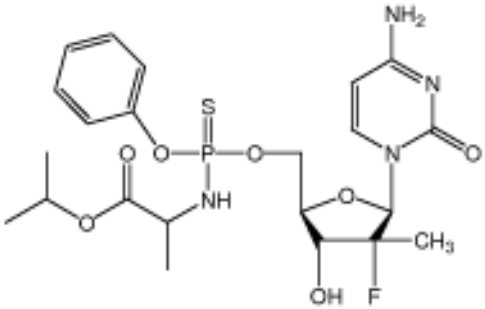
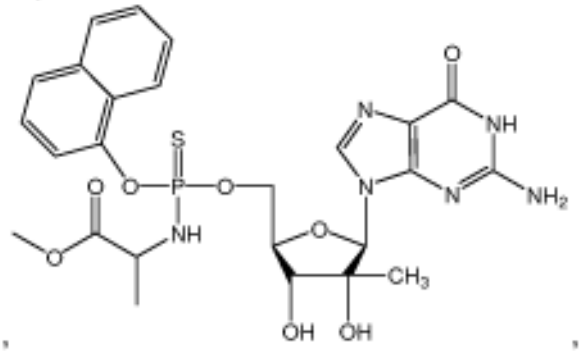
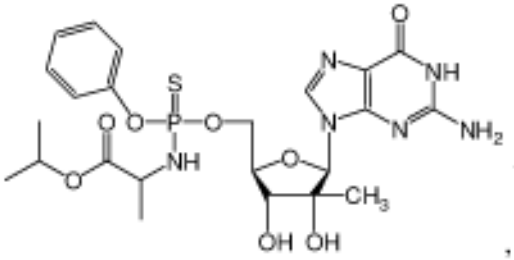
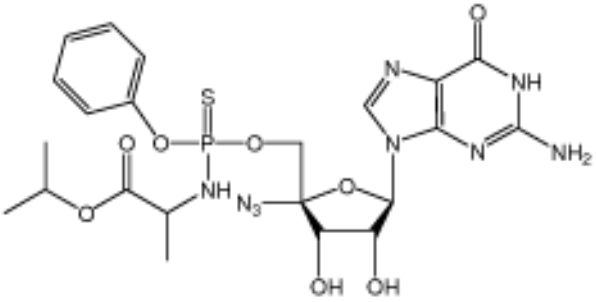
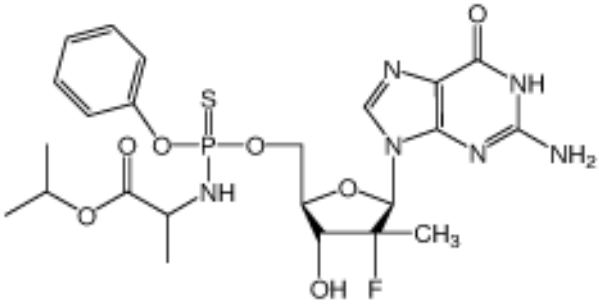
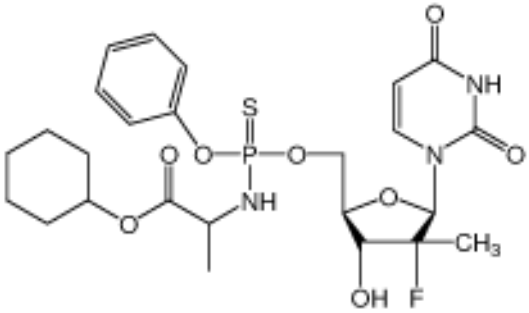
Tabla 4

es01 R_α = metilo	es02 R_α = etilo	es03 R_α = isopropilo
es04 R_α = propilo	es05 R_α = ciclohexilo	es06 R_α = ciclopentilo
es07 R_α = ciclobutilo	es08 R_α = ciclopropilo	es09 R_α = bencilo
es11 R_α = neopentilo	es10 R_α = t-butilo	es12 R_α = hidrógeno

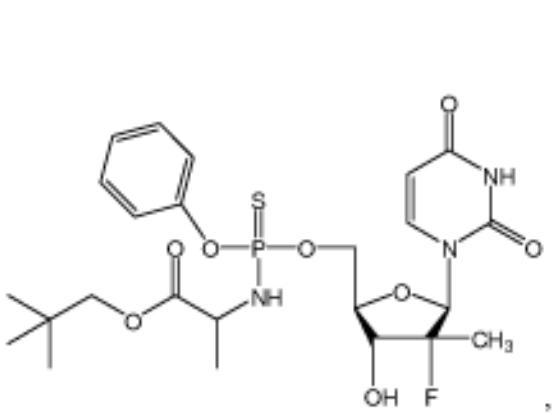
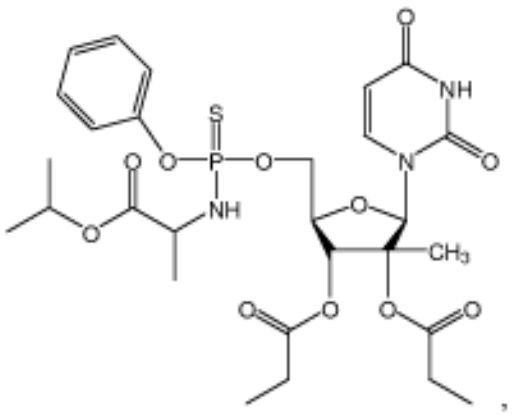
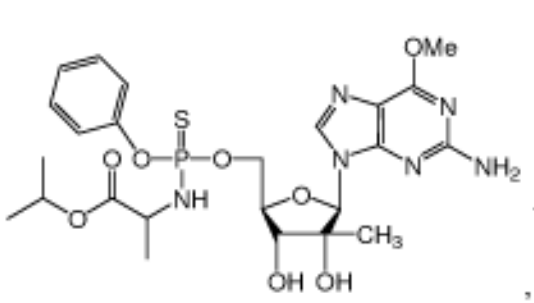
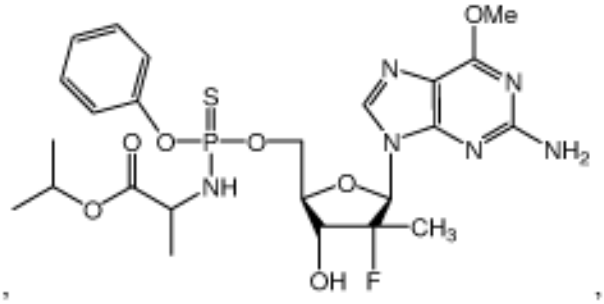
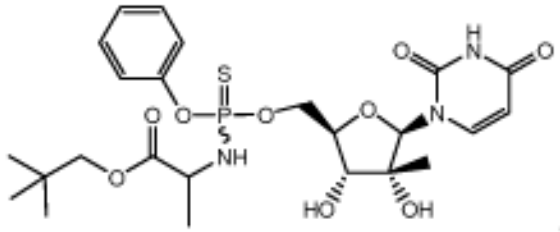
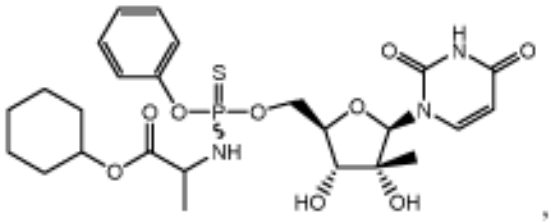
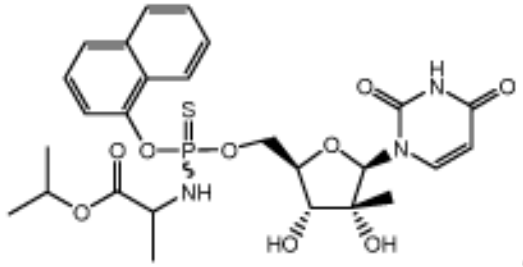
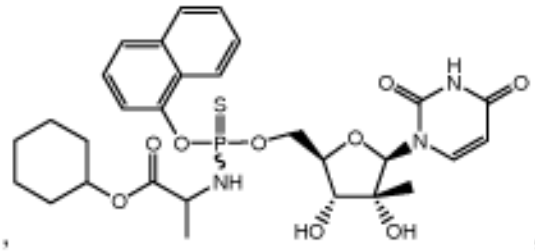
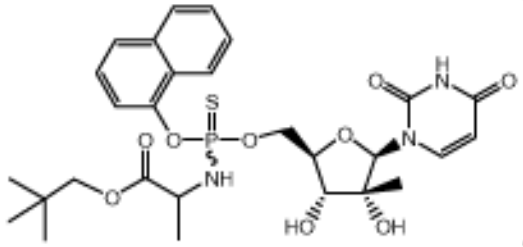
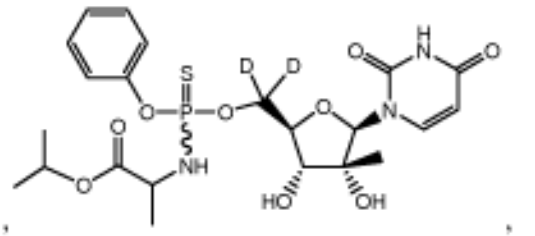
[0115] En algunas realizaciones, R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^5 y R^9 pueden ser todos hidrógenos en cualquiera de las realizaciones descritas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, al menos uno de R^6 y R^7 puede ser OH en cualquiera de las realizaciones descritas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, R^8 puede ser un alquilo C_{1-6} en cualquiera de las realizaciones descritas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, B^1 puede ser adenina, guanina, uracilo, timina o cistina en cualquiera de las realizaciones descritas en la Tabla 1. En algunas realizaciones, R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 y B^1 pueden ser los grupos que se proporcionan con respecto a la Fórmula (Iα) en cualquiera de las realizaciones descritas en la Tabla 1.

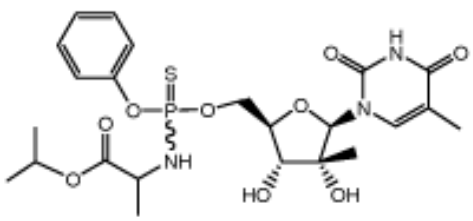
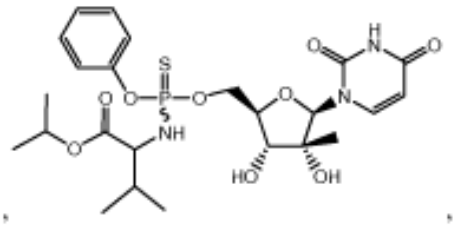
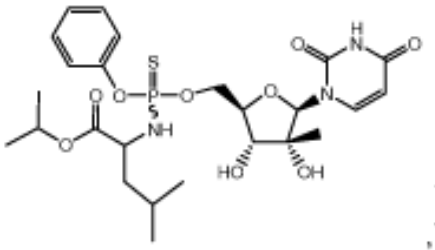
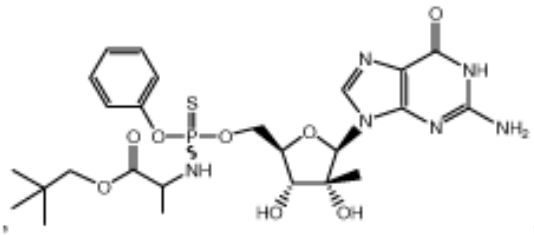
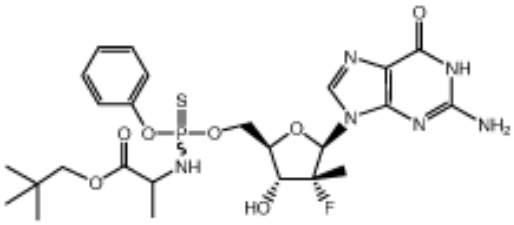
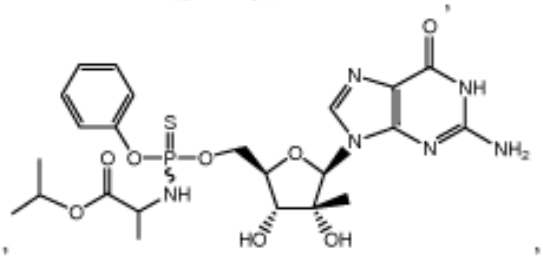
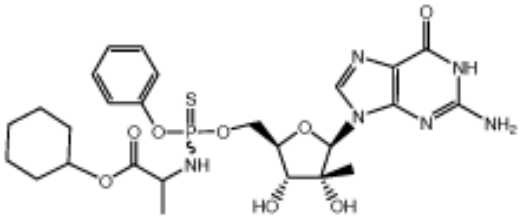
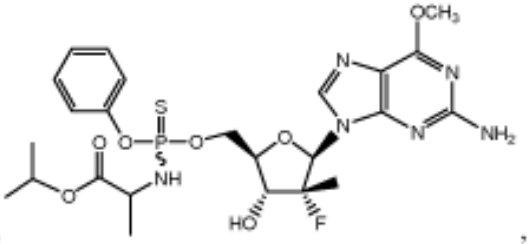
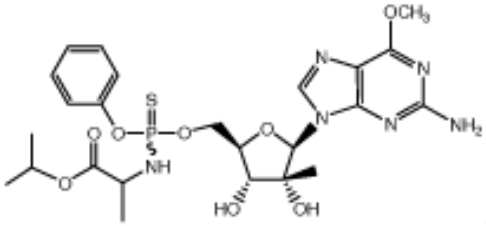
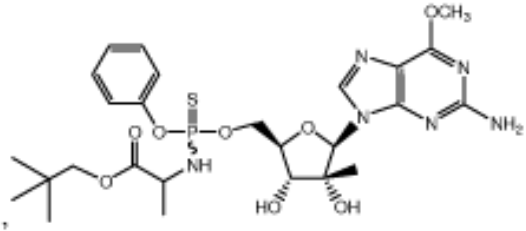
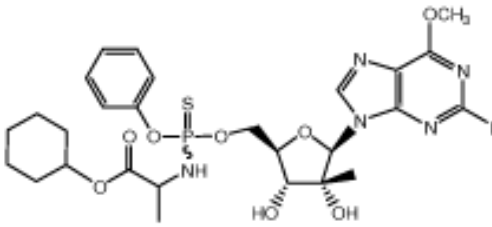
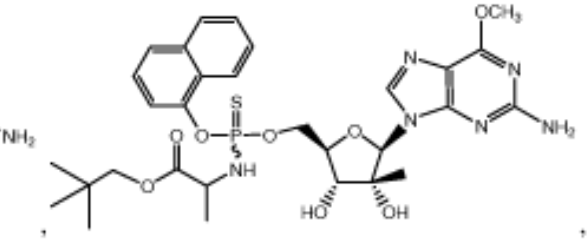
[0116] Ejemplos de compuestos de Fórmula (I) incluyen, a modo no taxativo los siguientes:



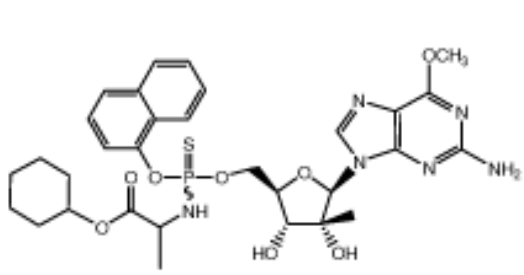
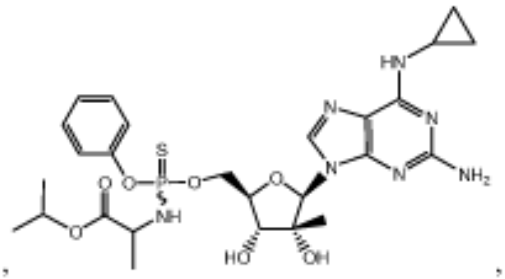
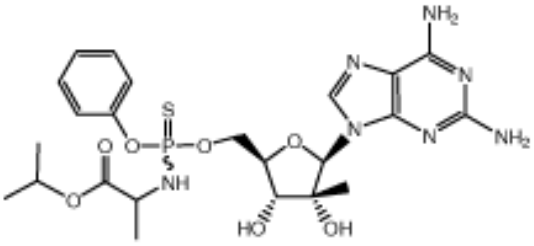
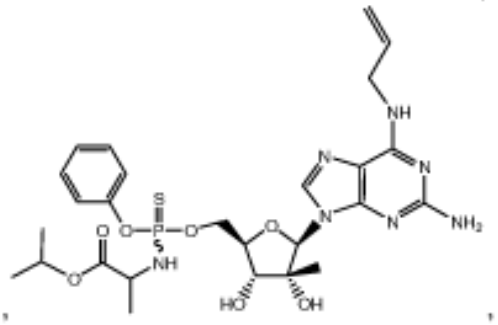
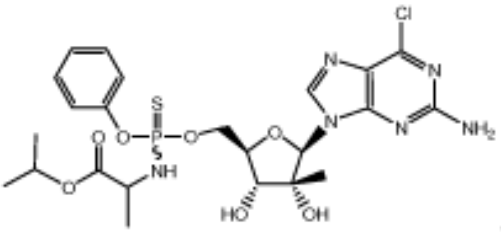
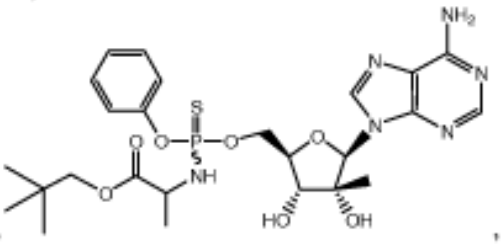
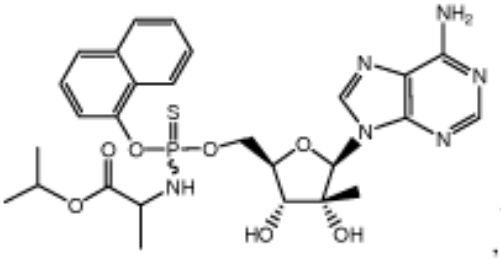
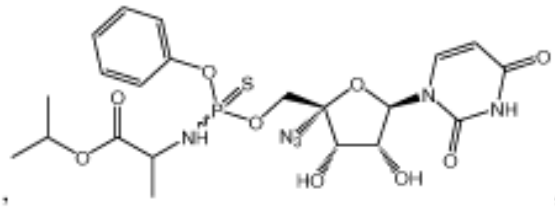
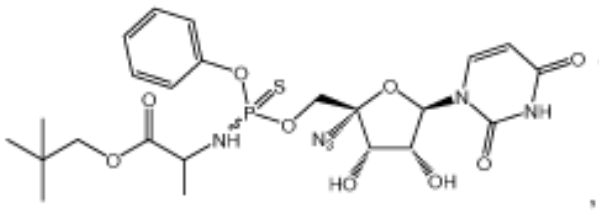
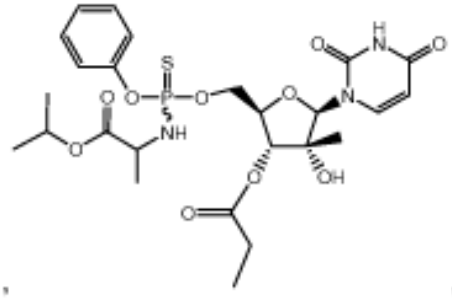
25

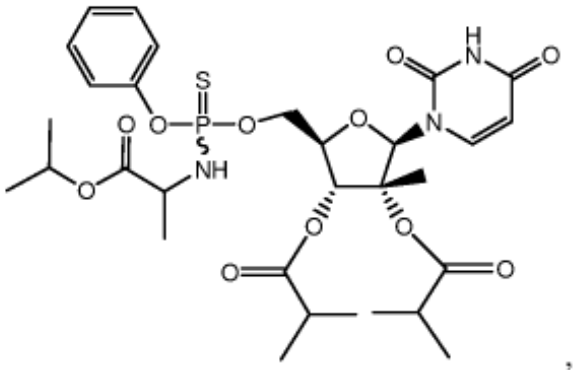
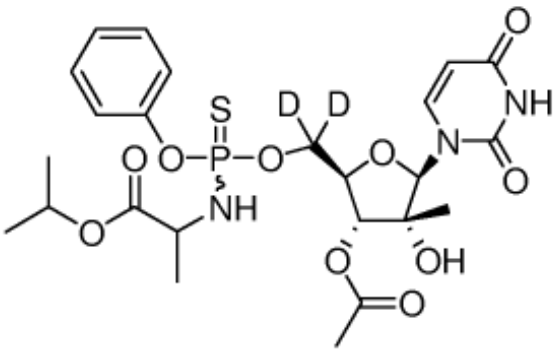
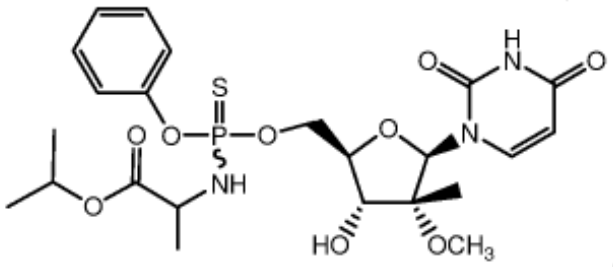
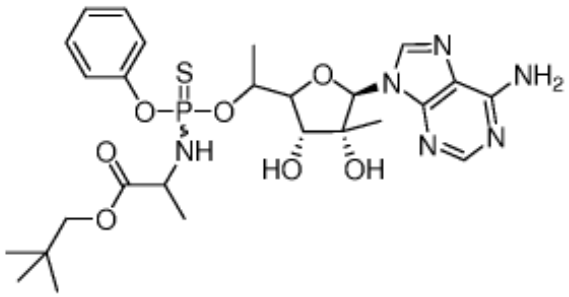

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

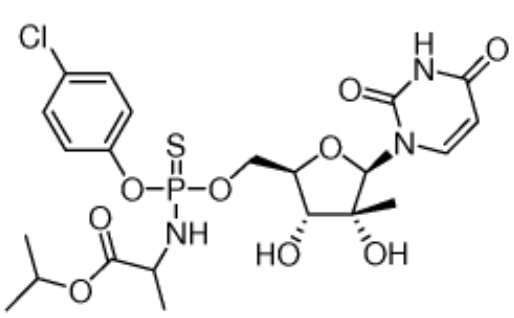
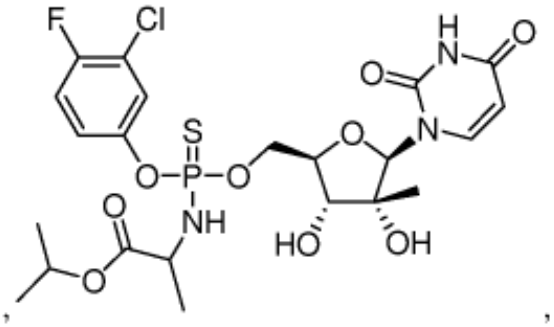
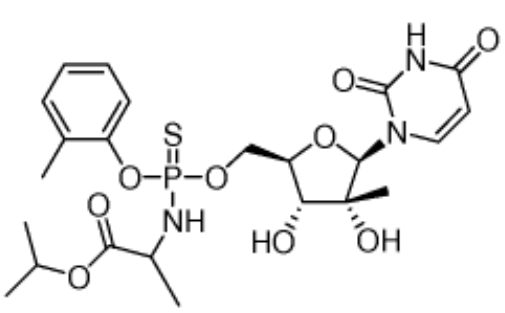
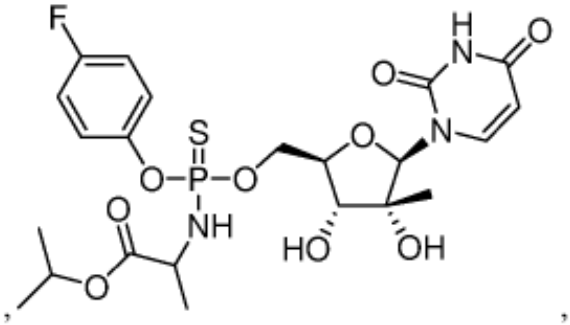
,

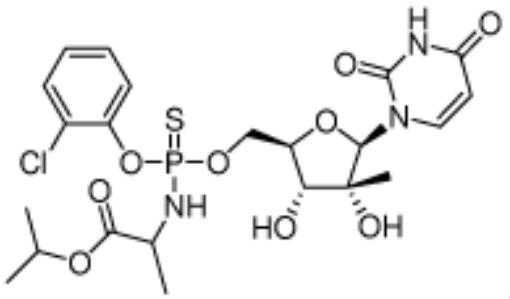
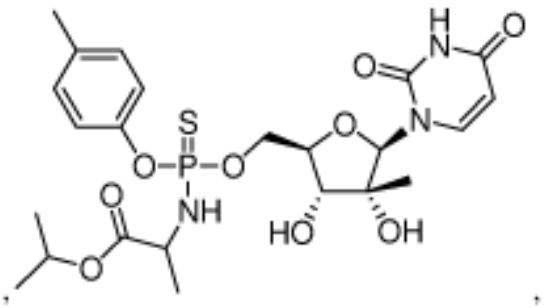
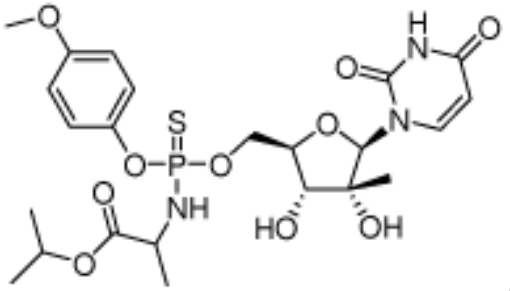
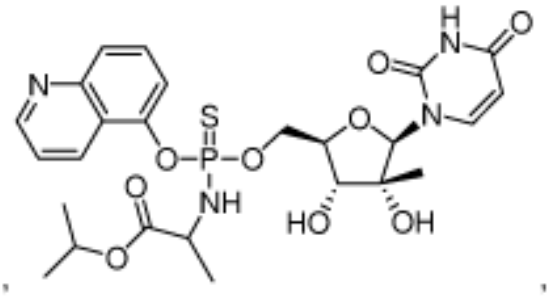
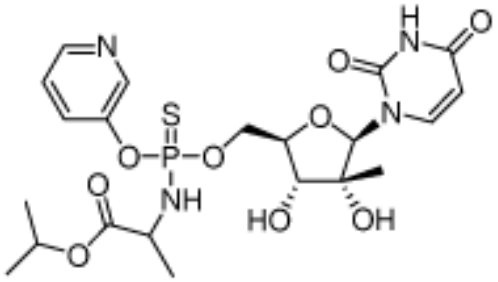

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

25

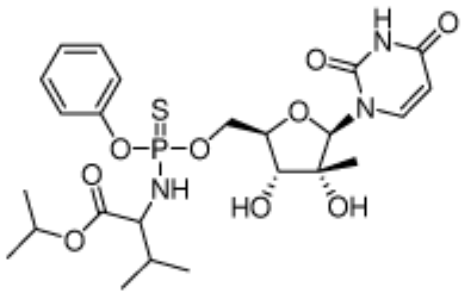
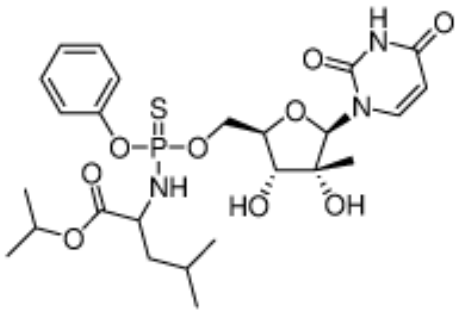
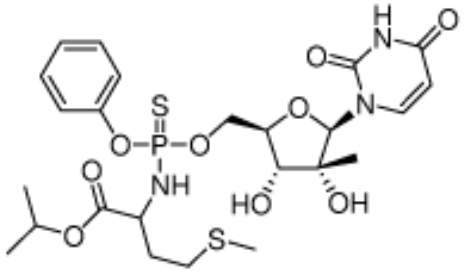
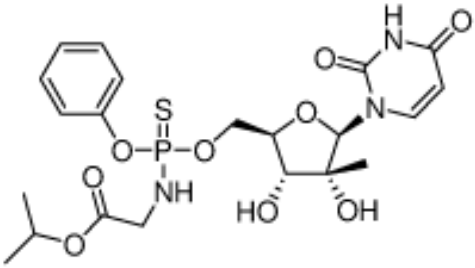
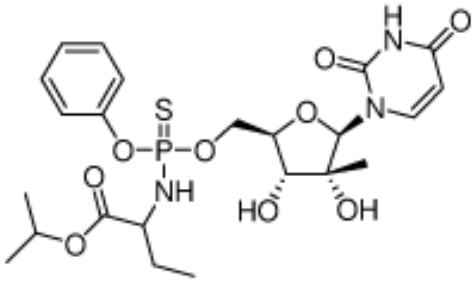
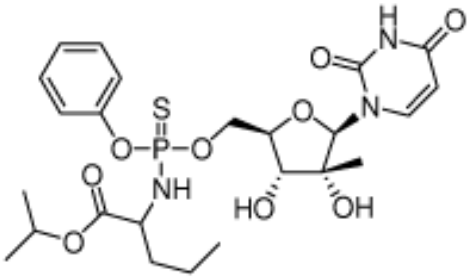
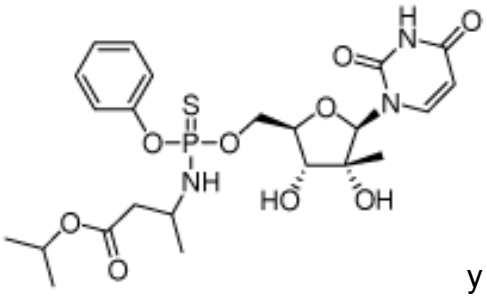
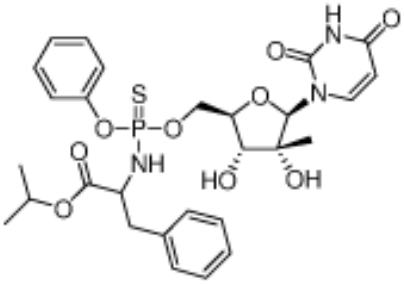



y


[0117]Ejemplos adicionales de compuestos de Fórmula (I) incluyen, a modo no taxativo los siguientes:

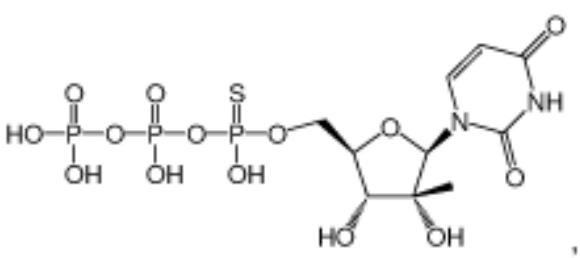
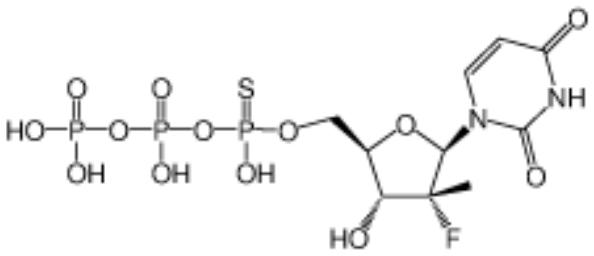
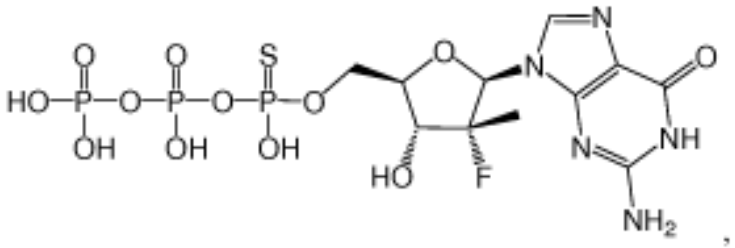
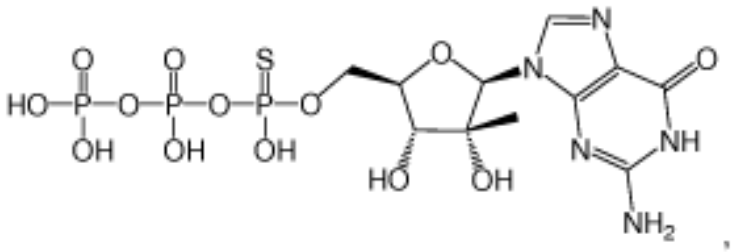
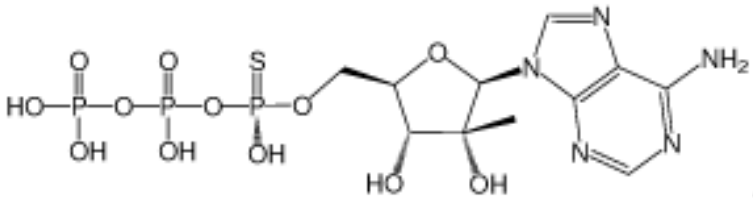









y


[0118] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) puede ser lo siguiente:


,


,


,


y

.

[0119] Ejemplos adicionales de compuestos de Fórmula (I) incluyen los siguientes:


,

,

,

,

y .

[0120] En algunas realizaciones, la neutralización de la carga en el grupo tiofosfato puede facilitar la penetración de la membrana celular por parte de un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)) haciendo el compuesto más lipofílico en comparación con un tionucleótido que tiene una estructura comparable con una o más cargas presentes en el fosfato. Una vez absorbidos y tomados dentro de la célula, los grupos unidos al tiofosfato pueden ser fácilmente eliminados por esterasas, proteasas y otras enzimas. En algunas realizaciones, los grupos unidos al tiofosfato pueden ser fácilmente eliminados por hidrólisis simple. Dentro de la célula, el tio-monofosfato liberado de esa forma puede ser metabolizado luego por enzimas celulares para convertirse en el tio-difosfato o el tio-trifosfato activo. En algunas realizaciones, la fosforilación de un tio-monofosfato de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser estereoselectiva. Por ejemplo, un tio-monofosfato de un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)) puede fosforilarse para proporcionar un compuesto de alfa-tiodifosfato y/o alfa-tiotrifosfato que puede enriquecerse en el diastereómero (*R*) o (*S*) con respecto al átomo de 5'-O-fósforo. Por ejemplo, uno en la configuración (*R*) y (*S*) con respecto al átomo de 5'-O-fósforo del compuesto de alfa-tiodifosfato y/o alfa-tiotrifosfato puede estar presente en una cantidad > 50%, ≥ 75%, ≥ 90%, ≥ 95% o ≥ 99% en comparación con la cantidad del otro de la configuración (*R*) o (*S*) con respecto al átomo de 5'-O-fósforo. En algunas realizaciones, la fosforilación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede resultar en la formación de un compuesto que tiene la configuración (*R*) en el átomo de 5'-O-fósforo. En algunas realizaciones, la fosforilación de un

compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede resultar en la formación de un compuesto que tiene la configuración (*S*) en el átomo de 5'-O-fósforo.

[0121] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede actuar como un terminador de cadena de replicación de VHC. Por ejemplo, la incorporación de un compuesto de Fórmula (I) que contiene un resto en la posición carbono 2' puede terminar la elongación adicional de la cadena de ARN de VHC. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) puede contener una modificación de carbono 2' cuando R^8 es un grupo no hidrógeno seleccionado de halógeno, azido, ciano o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{16}$ y $-OC(=O)R^{17}$.

[0122] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener mayor estabilidad metabólica y/o en plasma. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser más resistente a la hidrólisis y/o más resistente a las transformaciones enzimáticas. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener una mayor estabilidad metabólica, mayor estabilidad en plasma, puede ser más resistente a la hidrólisis y/o puede ser más resistente a transformaciones enzimáticas en comparación con un compuesto que es idéntico en estructura pero que tiene un fosfato unido al carbono 5' del anillo de ribosa. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener

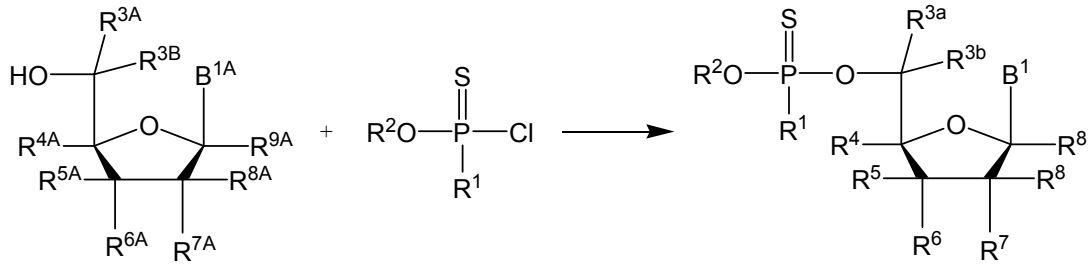
propiedades mejoradas. En estudios previos, el reemplazo de un azufre por un oxígeno en el alfa-fosfato de un fosforamidato nucleótido resultó en un aumento de más de 1000 veces de la potencia. Ver Venkatachalam et al. *European Journal of Medicinal Chemistry* (2004) 39:665–683. Una lista no taxativa de propiedades ejemplares incluye, a modo no taxativo, mayor semivida biológica, mayor biodisponibilidad, mayor potencia, una respuesta in vivo sostenida, mayores intervalos de dosificación, menos cantidades de dosificación, menos citotoxicidad, reducción de las cantidades necesarias para tratar enfermedades, reducción de la carga viral, reducción del tiempo para la seroconversión (es decir, el virus se vuelve indetectable en el suero del paciente), mayor respuesta viral sostenida, una reducción de la morbilidad o mortalidad en resultados clínicos, mayor cumplimiento por parte del paciente, menos afecciones hepáticas (tales como fibrosis hepática, cirrosis hepática, cáncer de hígado) y compatibilidad con otras medicaciones. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener una semivida biológica de más de 24 horas. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener una semivida biológica en el rango de aprox. 40 horas a aprox. 46 horas. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener una mayor semivida biológica que un compuesto que tiene un fosfato unido al carbono 5’ del anillo de ribosa (por ejemplo, un compuesto que es idéntico en estructura salvo por tener un fosfato unido al carbono 5’ del anillo de ribosa). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente del mismo, puede tener una actividad antiviral más potente (por ejemplo, una CI_{50} inferior en un ensayo de replicón de VHC) en comparación

con el estándar actual de atención.

Síntesis

[0123] Los compuestos de Fórmula (I) (incluidos compuestos de Fórmula (Iα)) y los que se describen en la presente pueden prepararse de varias formas. Vías sintéticas generales al compuesto de Fórmula (I) y algunos ejemplos de materiales de partida utilizados para sintetizar los compuestos de Fórmula (I) se muestran en el Esquema 1 y se describen en la presente. Las vías que se muestran y describen en la presente son únicamente ilustrativas y no pretenden ser, ni deben interpretarse como, restrictivas del alcance las reivindicaciones de ninguna manera. Los expertos en la técnica serán capaces de reconocer modificaciones de las sintasas divulgadas y de idear vías alternativas en base a las divulgaciones en la presente; dichas modificaciones y vías alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

Esquema 1



(A) (I)

[0124] Un método de formación de un compuesto de Fórmula (I) se muestra en el Esquema 1. En el Esquema 1, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A}, R^{8A}, R^{9A} y B^{1A} pueden ser los mismos que R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 y B^1, como se describe en la presente para la Fórmula (I); y R^1 y R^2 pueden ser los mismos que se describen en la presente para la Fórmula (I). Como se muestra en el Esquema

1, un compuesto de Fórmula (A) puede hacerse reaccionar con un compuesto que tiene la fórmula R^2O-P(=O)(R^1)-Cl para formar un compuesto de Fórmula (I).

[0125] Para reducir la formación de productos secundarios, uno o más de los grupos unidos al anillo de pentosa pueden estar protegidos con uno o más grupos protectores adecuados. Como un ejemplo, si R^{6A} y/o R^{7A} son grupos hidroxi, los grupos hidroxi pueden estar protegidos con grupos protectores adecuados, tales como grupos triarilmetilo y/o sililo. Ejemplos de grupos triarilmetilo incluyen, a modo no taxativo, tritilo, monometoxitritilo (MMTr), 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr), 4,4',4"-trimetoxitritilo (TMTr),. 4,4',4"-tris- (benzoiloxi) tritilo (TBTr), 4,4',4"-tris (4,5-dicloroftalimido) tritilo (CPTr), 4,4',4"-tris (levuliniloxi) tritilo (TLTr), p-anisil-1-naftilfenilmetilo, di-o-anisil-1-naftilmetilo, p-tolildifeilmetilo, 3-(imidazolilmetil)-4,4'-dimethoxitritilo, 9-fenilxanten-9-ilo (Pixil), 9-(p-metoxifenil) xanten-9-ilo (Mox), 4-deciloxitritilo, 4-hexadeciloxitritilo, 4,4'-dioctadeciltritilo, 9-(4-octadeciloxifenil) xanthen-9-ilo, 1,1'-bis-(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 4,4',4"-tris-(terc-butilfenil)metilo (TTTr) y 4,4'-di-3,5-hexadienoxitritilo. Ejemplos de grupos sililos adecuados se describen en la presente. Alternativamente, R^{6A} y/o R^{7A} pueden estar protegidos por un solo grupo protector aquiralo quiral, por ejemplo al formar un ortoéster, un acetal cíclico o un cetal cíclico. Ortoésteres adecuados incluyen acetal de metoximetileno, acetal de etoximetileno, ortoéster de 2-oxaciclopentilideno, ortoéster de dimetoximetileno, ortoéster de 1-metoxietilideno, 1-ortoéster de etoxietilideno, ortoéster de metilideno, ortoéster de ftalida, ortoéster de 1,2-dimetoxietilideno y ortoéster de alfa-metoxibencilideno; acetales cíclicos adecuados incluyen acetal de metileno, acetal de etilideno, acetal de t-butilmetilideno, acetal de 3-(benciloxi)propilo, acetal de bencilideno, acetal de 3,4-dimetoxibencilideno y acetal de p-acetoxibencilideno; y cetales cíclicos adecuados

incluyen cetal de 1-t-butiletilideno, cetal de 1-feniletilideno, cetal de isopropilideo, cetal de ciclopentilideno, cetal de ciclohexilideno, cetal de cicloheptilideno y cetal de 1-(4-metoxifenil)etilideno.

[0126] Si se desea, cualquier grupo de –NH y/o NH_2 presente en el B^{1A} también puede estar protegido con uno o más grupos protectores adecuados. Ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen grupos triarilmetilo y grupos sililo. Ejemplos de grupos sililo incluyen, a modo no taxativo, trimetilsililo (TMS), *terc*-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), terc-butildifenilsililo (TBDPS), tri-*iso*-propilsililoximetilo y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo.

[0127] Tiofosforoclorhidatos adecuados pueden obtenerse comercialmente o prepararse mediante un método sintético descrito en la presente. Un ejemplo de una estructura general de un tiofosforocloridato se muestra en el Esquema 1. En algunas realizaciones, el tiofosforocloridato puede acoplarse a un compuesto de Fórmula (A). En algunas realizaciones, para facilitar el acoplamiento, puede utilizarse un reactivo de Grignard. Reactivos de Grignard adecuados son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen, a modo no taxativo, cloruros de alquilmagnesio y bromuros de alquilmagnesio. En otras realizaciones, el tiofosforocloridato puede agregarse a un compuesto de Fórmula (A) utilizando una base. Las bases adecuadas son conocidas por los expertos en la técnica. Se conocen bases convenientes por aquellos con destreza en la especialidad. Ejemplos de bases incluyen, pero no están limitados a, una base amina, tal como una alquilamina (incluyendo mono-, di-y tri-alquilaminas (por ejemplo, trietilamina), opcionalmente piridinas substituidas (por ejemplo, colidina) e imidazoles opcionalmente substituidos (por ejemplo, N-metilimidazol).

[0128] Cuando al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es un alquilo C_{1-6}

opcionalmente sustituido o un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, el alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o el haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido puede agregarse a la posición 5' utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, el hidroxi unido al carbono 5' puede oxidarse para formar un aldehído. Condiciones de oxidación adecuadas incluyen, a modo no taxativo, DMSO en combinación con un agente activante (generalmente un agente acilante o un ácido) y una base amina, oxidación de Moffatt, oxidación de Swern y oxidación de Corey-Kim y agentes oxidantes adecuados incluyen, a modo no taxativo, periodinano de Dess-Martin, TPAP/NMO (perrutenato de tetrapropilamonio/N-óxido de N-metilmorfolina), reactivo de oxidación de Swern, PCC (clorocromato de piridinio) y/o PDC (dicromato de piridinio), periodato de sodio, reactivo de Collin, nitrato de amonio cérico CAN, $Na_2Cr_2O_7$ en agua, Ag_2CO_3 sobre celite, HNO_3 caliente en dimetoxietano acuoso, CuCl de O_2-piridina, $Pb(OAc)_4$-piridina y peróxido de benzoilo-$NiBr_2$. El compuesto de aldehído resultante puede hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard, un reactivo de organolitio o trialquilaluminio (por ejemplo, trimetilaluminio) para formar un compuesto de Fórmula (A) donde al menos uno de R^{3A} y R^{3B} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. Opcionalmente, los reactivos alquilantes pueden estar en presencia de un ácido de Lewis. Ácidos de Lewis adecuados son conocidos por los expertos en la técnica.

[0129] La quiralidad del carbono 5' de los compuestos de las Fórmulas (A) y/o (I) puede invertirse utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, el oxigeno unido al carbono 5' pueden oxidarse, por ejemplo convertirse en un aldehído, por un compuesto de la Fórmula (A) o cetona, por un

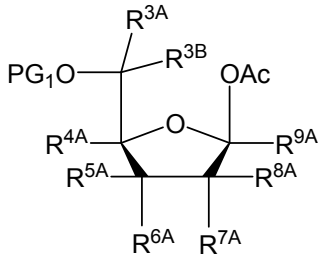
compuesto de la Fórmula (I) utilizando un agente oxidante adecuado. El aldehído y/o cetona puede reducirse luego utilizando un agente reductor adecuado. Ejemplos de agentes reductores adecuados incluyen, a modo no taxativo, NaH, LiH, $NaBH_4$, $LiAlH_4$ y CaH_2. Los agentes oxidantes y reductores son conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos de agentes oxidantes y condiciones adecuados se describen en la presente.

[0130] Tal como se describen en la presente, en algunas realizaciones, R^6 y R^7 pueden ser átomos de oxígeno unidos por grupos carbonilo. El -O-C(=O)-O- puede formarse utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), en donde R^6 y R^7 son grupos hidroxi, puede tratarse con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI).

[0131] En algunas realizaciones, R^6 y/o R^7 pueden ser $-OC(=O)R^{13}$ y $-OC(=O)R^{15}$, respectivamente. Los grupos $-OC(=O)R^{13}$ y $-OC(=O)R^{15}$ pueden formarse en las posiciones 2' y 3' utilizando varios métodos conocidos por los expertos en la técnica. Como un ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), en donde R^6 y R^7 son grupos hidroxi, puede tratarse con un anhídrido de alquilo (por ejemplo, anhídrido acético y anhídrido propiónico) o un cloruro de ácido de alquilo (por ejemplo, cloruro de acetilo). Si se desea, puede utilizarse un catalizador para facilitar la reacción. Un ejemplo de un catalizador adecuado es 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Alternativamente, los grupos $-OC(=O)R^{13}$ y $-OC(=O)R^{15}$ pueden formarse en las posiciones 2' y 3' haciendo reaccionar un ácido de alquilo (por ejemplo, ácido acético y ácido propiónico) en presencia de una carbodiimida o un agente de acoplamiento. Ejemplos de carboiimidas incluyen, a modo no taxativo, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC).

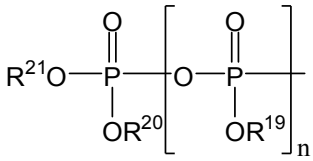
[0132] Como se describe en la presente, B^{1A} puede incluir un carbamato y/o una amida. Los expertos en la técnica conocen métodos de formación de un carbamato y/o una amida en B^{1A}. En algunas realizaciones, el carbamato puede formarse utilizando 1,1'-carbonildiimidazol y un alcohol.

[0133] B^{1A} puede unirse al anillo de pentosa utilizando varios métodos conocidos por los expertos en la técnica. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (B) puede hacerse reaccionar con una base nitrogenosa. En algunas realizaciones, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A}, R^{5A}, R^{6A}, R^{7A}, R^{8A}, R^{9A} y B^{1A} de un compuesto de Fórmula (B) pueden ser los mismos que se divulgan en la presente con respecto a R^{3a}, R^{3b}, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9 y B^1; y PG^1 puede ser un grupo protector apropiado. En algunas realizaciones, PG^1 puede ser un grupo p-nitrobencilo. En algunas realizaciones, cualquier grupo hidroxi unido al anillo de pentosa puede estar protegido con uno o más grupos protectores. En algunas realizaciones, cualquier grupo hidroxi unido al anillo de pentosa puede estar protegido con grupos de benzoilo. Ejemplos de bases nitrogenosas incluyen una base heterocíclica sustituida descrita en la presente, en donde el átomo de nitrógeno (-N) conectado al anillo de pentosa es –NH. Si se desea, cualquier grupo de –NH y/o NH_2 presente en la base nitrogenosa puede estar protegido con uno o más grupos protectores adecuados. Grupos protectores adecuados se describen en la presente. En algunas realizaciones, la base nitrogenosa puede agregarse por medio de un reacción de acoplamiento en presencia de un ácido de Lewis o TMSOTf. Ácidos de Lewis adecuados son conocidos por los expertos en la técnica.



(B)

[0134] Pueden utilizarse varios métodos para realizar el compuesto de Fórmula (I), en donde R^1 es



Por ejemplo, un tiofosforocloridato que tiene la fórmula general de ($P(=S)Cl_3$) puede transformarse en un reactivo de fósforo que tiene la fórmula general, $P(=S)LG_3$, en donde cada LG puede ser un grupo saliente de base amina. En algunas realizaciones, cada LG puede ser un triazol. El reactivo de fósforo que tiene la fórmula general, $P(=S)LG_3$, puede hacerse reaccionar con un compuesto de Fórmula (I). Utilizando un reactivo de pirofosforilación, pueden agregarse los fosfatos β y γ. Un ejemplo de un reactivo de pirofosforilación adecuado es pirofosfato de hidrógeno de tris(tetrabutilamonio).

[0135] Durante la síntesis de cualquiera de los compuestos descritos en la presente, si se desea, cualquier grupo hidroxi unido al anillo de pentosa, y cualquier grupo –NH y/o NH_2 presente en B^{1A} puede estar protegido con uno o más grupos protectores adecuados. Grupos protectores adecuados se describen en la presente. Los expertos en la técnica apreciarán que los grupos unidos al anillo de pentosa y cualquier grupo –NH y/o NH_2 presente en B^{1A} puede estar

protegido con varios grupos protectores y cualquier grupo protector presente puede intercambiarse por otros grupos protectores. La selección y el intercambio de grupos protectores está dentro de la experiencia de los expertos en la técnica. Cualquier grupo protector también puede eliminarse por medio de los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo con un ácido (por ejemplo, un ácido mineral u orgánico), una base o una fuente de fluoruro.

Composiciones farmacéuticas

[0136] Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a una composición farmacéutica que puede incluir una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmulas (I) o (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede incluir un diastereómero simple de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (por ejemplo, un diastereómero simple está presente en la composición farmacéutica en una concentración de más de 99% en comparación con la concentración total de los otros diastereómeros). En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede incluir una mezcla de diastereómeros de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede incluir una concentración de un diastereómero de > 50%, ≥ 60%, ≥ 70%, ≥ 80%, ≥ 90%, ≥ 95% o ≥ 98%, en comparación con la concentración total de los otros diastereómeros. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye una mezcla 1:1 de dos diastereómeros de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0137] La expresión “composición farmacéutica” se refiere a una mezcla de uno o más compuestos divulgados en la presente con otros componentes químicos, tales como diluyentes o portadores. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Las composiciones farmacéuticas pueden obtenerse también haciendo reaccionar compuestos con ácidos inorgánicos u orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico. Las composiciones farmacéuticas generalmente se ajustarán a la vía de administración específica pretendida.

[0138] La expresión “fisiológicamente aceptable” define un portador, diluyente o excipiente que no suprime la actividad biológica ni las propiedades del compuesto.

[0139] Tal como se utiliza en la presente, un “portador” hace referencia a un compuesto que facilita la incorporación de un compuestos en células o tejidos. Por ejemplo, a modo no taxativo, dimetilsulfóxido (DMSO) es un portador comúnmente utilizado que facilita la captación de muchos compuestos orgánicos en células o tejidos de un sujeto.

[0140] Tal como se utiliza en la presente, un “diluyente” hace referencia a un ingrediente en una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica pero puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, puede utilizarse un diluyente para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa es muy pequeña para la fabricación y/o administración. También puede ser un líquido para la disolución de un fármaco a administrarse por inyección, ingestión o inhalación. Un forma común de diluyente en la técnica

es una solución acuosa tamponada tal como, a modo no taxativo, solución salina tamponada con fosfato que imita la composición de la sangre humana.

[0141] Tal como se utiliza en la presente, un “excipiente” se refiere a una sustancia inerte que se agrega a la composición farmacéutica para proporcionar, a modo no taxativo, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad de desintegración, etc., a la composición. Un “diluyente” es un tipo de excipiente.

[0142] Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden administrarse a un paciente humano *per se* o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con otros ingredientes activos, como en una terapia de combinación, o portadores, diluyentes, excipientes o combinaciones de los mismos. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos en la presente son conocidas por los expertos en la técnica.

[0143] Las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente pueden fabricarse de modo conocido, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, granulado, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulado, atrapamiento o formación de comprimidos. Adicionalmente, los ingredientes activos están contenidos en una cantidad efectiva para lograr su objetivo pretendido. Muchos de los compuestos utilizados en las combinaciones farmacéuticas divulgadas en la presente pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

[0144] Existen en la técnica múltiples técnicas de administración de un compuesto incluidas, a modo no taxativo, administración oral, rectal, tópica, en aerosol, inyección y parenteral, incluidas inyecciones intramusculares,

subcutáneas, intravenosas, inyecciones intramedulares, intratecales, intraventriculares directas, intraperitonales, intranasales e intraoculares.

[0145] También se puede administrar el compuesto de manera local en vez de sistémica, por ejemplo, por medio de una inyección del compuesto directamente en el área afectada, a menudo en un depósito o formulación de liberación sostenida. Asimismo, se puede administrar el compuesto en un sistema de administración de fármaco objetivo, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico para tejidos. Los liposomas serán dirigidos y recogidos selectivamente por el órgano.

[0146] Las composiciones pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El envase puede por ejemplo comprender papel metálico o plástico, tal como un envase de blíster. El envase o dispositivo dispensador puede incluir instrucciones para administración. El envase o dispensador puede estar acompañado también de un aviso asociado con el recipiente indicado por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o venta de productos farmacéuticos. Dicho aviso reflejará la aprobación por parte de la agencia en cuanto a la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, puede ser una etiqueta aprobada por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos para fármacos de prescripción o un prospecto del producto aprobado. Las composiciones que pueden incluir un compuesto descrito en la presente formulado en un portador farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para tratamiento de una afección indicada.

Métodos de uso

[0147] Una realización divulgada en la presente se refiere a un método de tratamiento y/o mejora de una enfermedad o afección que puede incluir administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos descritos en la presente, tal como un compuesto de Fórmula (I) (incluidos compuestos de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente.

[0148] Algunas realizaciones divulgadas en la presente se refieren a un método de mejora o tratamiento de una enfermedad neoplásica que puede incluir administrar a un sujeto que padece una enfermedad neoplásica una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmulas (I) y/o (Iα) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente. En una realización, la enfermedad neoplásica puede ser cáncer. En algunas realizaciones, la enfermedad neoplásica puede ser un tumor tal como un tumor sólido. En una realización, la enfermedad neoplásica puede ser leucemia. Leucemias ejemplares incluyen, a modo no taxativo, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA) y leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ).

[0149] Algunas realizaciones divulgadas en la presente se refieren a un método de inhibición del crecimiento de un tumor que puede incluir administrar a un sujeto que tiene un tumor una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmulas (I)) y/o (Iα) o una composición farmacéutica que incluye uno o más

compuestos descritos en la presente.

[0150] Otras realizaciones adicionales divulgadas en la presente se refieren a un método de mejora o tratamiento de una infección viral que puede incluir administrar a un sujeto que padece una enfermedad viral una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmulas (I)) y/o Iα)) o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente. En una realización, la infección viral puede ser causada por un virus seleccionado de un adenovirus, un Alphaviridae, un Arbovirus, un Astrovirus, un Bunyaviridae, un Coronaviridae, un Filoviridae, un Flaviviridae, un Hepadnaviridae, un Herpesviridae, un Alphaherpesvirinae, un Betaherpesvirinae, un Gammaherpesvirinae, un Virus del Norwalk, un Astroviridae, un Caliciviridae, un Orthomyxoviridae, un Paramyxoviridae, un Paramyxovirus, un Rubulavirus, un Morbillivirus, un Papovaviridae, un Parvoviridae, un Picornaviridae, un Aphthoviridae, un Cardioviridae, un Enteroviridae, un virus del Coxsackie, un Virus de la Polio, un Rhinoviridae, un Phycodnaviridae, un Poxviridae, un Reoviridae, un Rotavirus, un Retroviridae, un Retrovirus Tipo A, un Virus de Inmunodeficiencia, un Virus de Leucemia, un Virus del Sarcoma Aviar, un Rhabdovirus, un Rubiviridae, un Togaviridae, un Arenaviridae y/o un Bornaviridae. En algunas realizaciones, la infección viral puede ser infección de hepatitis viral C (VHC). Aún en otras realizaciones, la infección viral puede ser VIH.

[0151] Algunas realizaciones aquí descritas se refieren a métodos para mejorar y/o tratar una infección viral que pueden incluir poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad efectiva de uno o más compuestos aquí descritos, o una sal farmacéutica aceptable de un compuesto

aquí descrito, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos aquí descritos, o una sal farmacéutica aceptable de los mismos. Otras realizaciones descritas aquí se refieren a utilizar uno o más compuestos aquí descritos, o una sal farmacéutica aceptable de un compuesto aquí descrito, en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o tratar una infección viral que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad efectiva del o de los compuestos. Todavía otras realizaciones aquí descritas se refieren a uno o más compuestos aquí descritos, o una sal farmacéutica aceptable de un compuesto aquí descrito, que puede emplearse para mejorar y/o tratar una infección viral al poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad efectiva del o de los compuestos. En algunas realizaciones, el compuesto puede ser un compuesto de las Fórmulas (I) y/o (Iα), o su sal farmacéutica aceptable. En otras realizaciones, el compuesto puede ser un mono-, di- y/o tri-fosfato de un compuesto de las Fórmulas (I) y/o (Iα), o una sal farmacéutica aceptable de los anteriores. En algunas realizaciones, el virus puede ser un virus HCV.

[0152] Algunas realizaciones aquí descritas se refieren a métodos para inhibir replicación de un virus que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad efectiva de uno o más compuestos aquí descritos, o una sal farmacéutica aceptable de un compuesto aquí descrito, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos aquí descritos, o una sal farmacéutica aceptable de los mismos. Otras realizaciones aquí descritas se refieren a utilizar uno o más compuestos aquí descritos, o una sal farmacéutica aceptable de un compuesto aquí descrito, en la fabricación de un medicamento para inhibir replicación de un virus que puede incluir poner en contacto una célula

infectada con el virus con una cantidad efectiva del o de los compuestos. Todavía otras realizaciones aquí descritas se refieren a un compuesto aquí descrito, o una sal farmacéutica aceptable de un compuesto aquí descrito, que puede emplearse para inhibir replicación de un virus al poner en contacto una célula infectada con el virus con una cantidad efectiva del o de los compuestos. En algunas realizaciones, el compuesto puede ser un compuesto de las Fórmulas (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otras realizaciones, el compuesto puede ser un mono-, di- y/o tri-fosfato de un compuesto de las Fórmulas (I) y/o (Iα), o una sal farmacéutica aceptable de los anteriores. En algunas realizaciones, el virus puede ser un virus HCV.

[0153] VHC es un virus de ARN de cepa positiva encapsulado en la Familia Flaviviridae. Existen varias proteínas no estructurales de VHC, tales como NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. Se cree que NS5B es una polimerasa de ARN dependiente de ARN que participa en la replicación del ARN de VHC.

[0154] Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a un método de inhibición de la actividad de polimerasa NS5B y pueden incluir poner en contacto una célula (por ejemplo, una célula infectada con VHC) con una cantidad efectiva de un compuesto de las Fórmulas (I) y/o (Iα) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a un método de inhibición de la actividad de NS5B polimerasa y pueden incluir administrar una célula (por ejemplo, una célula infectada con VHC) con una cantidad efectiva de un compuesto de las Fórmulas (I) y/o (Iα) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula

(Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inhibir una polimerasa de ARN dependiente de ARN. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inhibir una polimerasa de VHC (por ejemplo, la polimerasa NS5B).

[0155] Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a un método de tratamiento de una infección por VHC en un sujeto que padece una infección por VHC que puede incluir administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmulas (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmulas (I) y/o (Iα) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a un método de tratamiento de una afección seleccionada de fibrosis hepática, cirrosis hepática y cáncer de hígado en un sujeto que padece una o más de las afecciones hepáticas mencionadas anteriormente que puede incluir administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéutica descrita en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmulas (I) y/o (Iα) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). Una causa de la fibrosis hepática, cirrosis hepática y/o cáncer de hígado puede ser una infección por VHC. Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a un método para aumentar la función hepática en un sujeto que tiene una infección por VHC que puede incluir administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéutica descrita en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmulas (I) y/o (Iα) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). También se contempla un método para reducir o eliminar un daño hepático adicional causado

por el virus en un sujeto que tiene una infección por VHC administrando al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéutica descrita en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmulas (I) y/o (Iα) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo). En una realización, este método comprende ralentizar o detener el avance de la enfermedad hepática. En otra realización, se revierte el transcurso de la enfermedad y se contempla la estasis o mejora de la función hepática.

[0156] Hay una variedad de genotipos de VHC y una variedad de subtipos dentro de cada genotipo. Por ejemplo, actualmente se sabe que hay once (numerados del 1 al 11) genotipos principales de VHC, a pesar de que otros han clasificado los genotipos como 6 genotipos principales. Cada uno de estos genotipos está a su vez subdivido en subtipos (1a-1c; 2a-2c; 3a-3b; 4a-4e; 5a; 6a; 7a-7b; 8a-8b; 9a; 10a y 11a). En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmulas (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmulas (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser efectiva para tratar al menos un genotipo de VHC. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmulas (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede ser efectivo para tratar los 11 genotipos de VHC. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmulas (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede ser efectivo para tratar 3 o más, 5 o más, 7 o más de 9 genotipos de VHC. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es más efectivo contra un mayor número de genotipos de

VHC que el estándar de atención. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es más efectivo contra un genotipo de VHC particular que el estándar de atención (tal como el genotipo 1, 2, 3, 4, 5 y/o 6).

[0157] Los expertos en la técnica conocen varios indicadores para determinar la efectividad de un método para tratar una infección por VHC. Ejemplos de indicadores adecuados incluyen, a modo no taxativo, una reducción de la replicación viral, una reducción del tiempo para la seroconversión (virus no detectable en suero de paciente), un aumento de la tasa de respuesta viral sostenida a la terapia, una reducción de la morbilidad o mortalidad en resultados clínicos, una reducción de la tasa de disminución de la función hepática; estasis de la función hepática; mejora de la función hepática; reducción de uno o más marcadores de disfunción hepática, incluida la transaminasa de alanina, transaminasa de aspartato, bilirrubina total, bilirrubina conjugada, gama glutamil transpeptidasa y/u otro indicador de respuesta a la enfermedad. De manera similar, una terapia exitosa con una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéutica descrita en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmulas (I) y/o (Iα) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) puede reducir la incidencia de cáncer hepático en pacientes con VHC.

[0158] En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmulas (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es efectiva para reducir las titulaciones virales a niveles indetectables, por ejemplo, a aprox. 1000 a aprox. 5000, a aprox. 500 a aprox. 1000 o a aprox. 100 a aprox. 500 copias de genoma/mL de suero. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα), o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es efectiva para reducir la carga viral en comparación con la carga viral antes de la administración del compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en donde la carga viral se mide antes de la administración del compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y nuevamente después de completarse el régimen de tratamiento con el compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 1 mes después de que se completara). En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser una cantidad que es efectiva para reducir la carga viral a menos de aprox. 100 copias de genoma/mL de suero. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es efectiva para lograr una reducción de la titulación viral en el suero del sujeto en el rango de aprox. 1,5 unidades logarítmicas a aprox. 2,5 unidades logarítmicas, una reducción de aprox. 3 unidades logarítmicas a aprox. 4 unidades logarítmicas, o una reducción de más de aprox. 5 unidades logarítmicas, en comparación con la carga viral antes de la administración del compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, la carga viral puede medirse antes de la administración del compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y nuevamente después de completarse el régimen de tratamiento con el compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 1 mes después de completarse).

[0159] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede resultar en al menos una reducción de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 veces o más en la replicación de VHC con respecto a los niveles previos al tratamiento en un sujeto, según se determina luego de completarse el régimen de tratamiento (por ejemplo, 1 mes después de completarse). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede resultar en una reducción de la replicación de VHC con respecto a los niveles previos al tratamiento en el rango de aprox. 2 a aprox. 5 veces, aprox. 10 a aprox. 20 veces, aprox. 15 a aprox. 40 veces o aprox. 50 a aprox. 100 veces. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede resultar en una reducción de la replicación de VHC en el rango de 1 a 1,5 unidades logarítmicas, 1,5 a 2 unidades logarítmicas, 2 a 2,5 unidades logarítmicas, 2,5 a 3 unidades logarítmicas, 3 a 3,5 unidades logarítmicas o 3,5 a 4 unidades logarítmicas en comparación con la reducción de VHC alcanzada por interferón pegilado en combinación con ribavirina, administrados de acuerdo con el estándar de atención, o puede alcanzar la misma reducción que la terapia del estándar de atención en un período más corto de tiempo, por ejemplo, en un mes, dos meses o tres meses, en comparación con la reducción alcanzada después de seis meses de terapia de estándar de atención con ribavirina e interferón pegilado.

[0160] En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es efectiva para alcanzar una respuesta viral sostenida, por ejemplo, ARN de VHC no detectable o básicamente no detectable (por ejemplo, menos de

aprox. 500, menos de aprox. 400, menos de aprox. 200 o menos de aprox. 100 copias de genoma por mililitro de suero) se encuentra en el suero del sujeto durante un período de al menos aprox. un mes, al menos aprox. dos meses, al menos aprox. tres meses, al menos aprox. cuatro meses, al menos aprox. cinco meses o al menos aprox. seis meses luego de finalizada la terapia.

[0161] En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede reducir un nivel de un marcador de fibrosis hepática al menos aprox. 10%, al menos aprox. 20%, al menos aprox. 25%, al menos aprox. 30%, al menos aprox. 35%, al menos aprox. 40%, al menos aprox. 45%, al menos aprox. 50%, al menos aprox. 55%, al menos aprox. 60%, al menos aprox. 65%, al menos aprox. 70%, al menos aprox. 75% o al menos aprox. 80% o más, en comparación con el nivel del marcador en un sujeto sin tratar o con un sujeto tratado con placebo. Los métodos de medición de marcadores en suero son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen métodos de base inmunológica, por ejemplo, ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), radioinmunoensayos y similares, utilizando anticuerpos específicos para un marcador de suero dado. Una lista no taxativa de ejemplos de marcadores incluye la medición de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP), gama-glutamil transpeptidasa (GGT) y bilirrubina total (TBIL) en suero utilizando métodos conocidos. En general, un nivel de ALT de menos de aprox. 45 UI/L (unidades internacionales/litro), un AST en el rango de 10-34 UI/L, ALP en el rango de 44-147 UI/L, GGT en el rango de 0-51 UI/L, TBIL en el rango de 0,3-1,9 mg/dL es considerado normal. En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα) es una cantidad efectiva

para reducir los niveles de ALT, AST, ALP, GGT y/o TBIL hasta lo que se considera un nivel normal.

[0162] Los sujetos que reciben un diagnóstico clínico de infección por VHC incluyen sujetos “sin tratamiento previo” (por ejemplo, sujetos que no hayan sido tratados anteriormente por VHC, particularmente aquellos que no han recibido anteriormente terapia en base a IFN alfa y/o en base a ribavirina) e individuos en los que falló el tratamiento anterior para VHC (sujetos de “tratamiento fallido”). Los sujetos de tratamiento fallido incluyen “ sin respuesta al tratamiento” (es decir, sujetos en los que la titulación de VHC no se redujo considerable ni suficientemente con un tratamiento anterior para VHC (≤ 0,5 log UI/mL), por ejemplo, una monoterapia previa de IFN-alfa, una terapia de combinación previa de IFN-alfa y ribavirina o una terapia de combinación previa de IFN-alfa pegilado y ribavirina); y “sujetos que hayan sufrido una recaída” (es decir, sujetos que fueron tratados anteriormente por VHC, por ejemplo, que recibieron una monoterapia previa de IFN-alfa, una terapia de combinación previa de IFN-alfa y ribavirina o una terapia de combinación previa de IFN-alfa pegilado y ribavirina, cuyo título de VHC disminuyó y posteriormente aumentó.

[0163] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a un sujeto de tratamiento fallido que padezca VHC. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a un sujeto sin respuesta al tratamiento que padezca VHC. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a un sujeto que haya sufrido una recaída que padezca VHC.

[0164] Luego de un período de tiempo, los agentes infecciosos pueden desarrollar resistencia a uno o más agentes terapéuticos. El término “resistencia”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a una cepa viral que exhibe una respuesta retardada, disminuida o nula a uno o más agentes terapéuticos. Por ejemplo, luego del tratamiento con un agente antiviral, la carga viral de un sujeto infectado con un virus resistente puede reducirse a un grado inferior en comparación con la cantidad de reducción de carga viral que exhibe un sujeto infectado con una cepa no resistente. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a un sujeto infectado con una cepa de VHC que es resistente a uno o más agentes anti-VHC diferentes. En algunas realizaciones, el desarrollo de cepas de VHC resistentes es retrasado cuando los pacientes son tratados con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el desarrollo de cepas de VHC resistentes a otros fármacos de VHC.

[0165] En algunas realizaciones, una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a un sujeto a quien se le hayan contraindicado otros medicamentos anti-VHC. Por ejemplo, la administración de interferón alfa pegilado en combinación con ribavirina está contraindicada en sujetos con hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia mayor, anemia de células falciformes) y otros sujetos en riesgo a causa de los efectos secundarios hematológicos de la terapia actual. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede proporcionarse a un sujeto que sea hipersensible a interferón o ribavirina.

[0166] Algunos sujetos tratados por VHC experimentan un rebrote de la carga viral. La expresión “rebrote de la carga viral”, tal como se utiliza en la presente, se refiere a un aumento sostenido ≥ 0,5 log UI/mL de carga viral por encima del nadir antes del final del tratamiento, donde el nadir es una disminución ≥ 0,5 log IU/mL desde la línea base. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a un sujeto que experimente un rebrote de la carga viral o puede evitar dicho rebrote de la carga viral cuando se utiliza para tratar al sujeto.

[0167] El estándar de atención para tratar el VHC se ha asociado con diferentes efectos secundarios (efectos adversos). En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede reducir el número y/o la gravedad de los efectos segundarios que pueden observarse en pacientes con VHC que están siendo tratados con ribavirina e interferón pegilado de acuerdo con el estándar de atención. Ejemplos de efectos secundarios incluyen, a modo no taxativo, fiebre, malestar, taquicardia, escalofríos, dolor de cabeza, mialgias, fatiga, apatía, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, cambios cognitivos, astenia, somnolencia, falta de iniciativa, irritabilidad, confusión, depresión, depresión severa, ideación suicida, anemia, bajos recuentos de glóbulos blancos y debilitamiento del cabello. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede proporcionarse a un sujeto que interrumpió una terapia para VHC debido a uno o más efectos adversos o efectos secundarios asociados con uno o más agentes para VHC.

[0168] La Tabla 5 proporciona algunas realizaciones de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en

comparación con el estándar de atención. Los ejemplos incluyen los siguientes: en algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, resulta en un porcentaje de pacientes sin respuesta al tratamiento de 10% menos que el porcentaje de pacientes sin respuesta al tratamiento que reciben el estándar de atención; en algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, resulta en una cantidad de efectos secundarios que están en el rango de aprox. 10% a aprox. 30% menos en comparación con los efectos secundarios experimentados por un sujeto que recibe el estándar de atención; y en algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, resulta en una gravedad de un efecto secundario (tal como uno de los descritos en la presente) que es 25% menor en comparación con la gravedad del mismo efecto secundario experimentado por un sujeto que recibe el estándar de atención. Los métodos de cuantificación de la gravedad de un efecto secundario son conocidos por los expertos en la técnica.

Tabla 5

Porcentaje de pacientes sin respuesta al tratamiento	Porcentaje de pacientes con recaída	Porcentaje de resistencia
10% menos	10% menos	10% menos
25% menos	25% menos	25% menos
40% menos	40% menos	40% menos
50% menos	50% menos	50% menos
60% menos	60% menos	60% menos
70% menos	70% menos	70% menos
80% menos	80% menos	80% menos
90% menos	90% menos	90% menos
aprox. 10% a aprox. 30% menos	aprox. 10% a aprox. 30% menos	aprox. 10% a aprox. 30% menos
aprox. 20% a aprox. 50% menos	aprox. 20% a aprox. 50% menos	aprox. 20% a aprox. 50% menos
aprox. 30% a aprox. 70% menos	aprox. 30% a aprox. 70% menos	aprox. 30% a aprox. 70% menos
aprox. 20% a aprox. 80% menos	aprox. 20% a aprox. 80% menos	aprox. 20% a aprox. 80% menos

Tabla 5 (continúa)

Porcentaje de rebrote de carga viral	Número de efectos secundarios	Gravedad de los efectos secundarios
10% menos	10% menos	10% menos
25% menos	25% menos	25% menos
40% menos	40% menos	40% menos
50% menos	50% menos	50% menos
60% menos	60% menos	60% menos
70% menos	70% menos	70% menos
80% menos	80% menos	80% menos
90% menos	90% menos	90% menos

aprox. 10% a aprox. 30% menos	aprox. 10% a aprox. 30% menos	aprox. 10% a aprox. 30% menos
aprox. 20% a aprox. 50% menos	aprox. 20% a aprox. 50% menos	aprox. 20% a aprox. 50% menos
aprox. 30% a aprox. 70% menos	aprox. 30% a aprox. 70% menos	aprox. 30% a aprox. 70% menos
aprox. 20% a aprox. 80% menos	aprox. 20% a aprox. 80% menos	aprox. 20% a aprox. 80% menos

[0169] Otras realizaciones adicionales divulgadas en la presente se refieren a un método de mejora o tratamiento de una enfermedad parasitaria que puede incluir administrar a un sujeto que padece una enfermedad parasitaria una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) y/o (Iα)) o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en la presente. En una realización, la enfermedad parasitaria puede ser la enfermedad de Chagas.

[0170] Tal como se utiliza en la presente, un “sujeto” se refiere a un animal que es el objeto del tratamiento, la observación o el experimento. “Animal” incluye vertebrados de sangre fría o caliente e invertebrados tales como peces, mariscos, reptiles y, en particular, mamíferos. “Mamífero” incluye, a modo no taxativo, ratones, ratas, conejos, cobayos, perros, gatos, ovejas, cabras, vacas, caballos, primates, tales como monos, chimpancés y simios y, en particular, humanos. En algunas realizaciones, el sujeto es un humano.

[0171] Como se utilizan en la presente, las expresiones “tratar”, “tratamiento”, “terapéutico” o “terapia” no significan necesariamente la cura o supresión total de la enfermedad o afección. Cualquier alivio de cualquier signo o síntoma no deseado de una enfermedad o afección, cualquiera sea su alcance, puede considerarse tratamiento y/o terapia. Asimismo, el tratamiento puede incluir actos que puedan empeorar la sensación de bienestar o apariencia general del paciente.

[0172] La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se utiliza para indicar una cantidad de un compuesto activo o agente farmacéutico, que provoca la respuesta biológica o medicinal indicada. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto puede ser la cantidad necesaria para

evitar, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado. Esta respuesta puede ocurrir en un tejido, sistema, animal o humano, e incluye el alivio de los signos o síntomas de la enfermedad que está siendo tratada. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica, en vista de la divulgación proporcionada en la presente. La cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos divulgados en la presente necesaria como dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, incluidos humanos, que está siendo tratado, y las características físicas del animal específico que está siendo considerado. La dosis puede ajustarse para lograr un efecto deseado, pero depende de factores tales como peso, dieta, medicación concurrente y otros factores que los expertos en la técnica médica reconocerán.

[0173] Como será fácilmente evidente para los expertos en la técnica, la dosificación in vivo útil a ser administrada y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, el peso, la gravedad de la afección y las especies de mamífero tratadas, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el cual se emplean los compuestos. La determinación de los niveles efectivos de dosificación, es decir, los niveles de dosificación necesarios para lograr el resultado deseado, pueden ser alcanzados por un experto en la técnica utilizando métodos de rutina, por ejemplo, ensayos clínicos humanos y estudios in vitro.

[0174] La dosificación puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y la indicación terapéutica. Alternativamente, las dosificaciones pueden basarse y calcularse en función del área superficial del paciente, como lo comprenden los expertos en la técnica. Si bien la dosificación exacta se

determinará en función de cada fármaco, en la mayor parte de los casos pueden realizarse generalizaciones con respecto a la dosificación. El régimen diario de dosificación para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral de entre 0,01 mg y 3000 mg de cada ingrediente activo, preferiblemente entre 1 mg y 700 mg, por ejemplo, 5 a 200 mg. La dosificación puede ser única o una serie de dos o más proporcionadas en el curso de uno o más días, según lo necesite el sujeto. En algunas realizaciones, los compuestos serán administrados durante un período continuo de terapia, por ejemplo durante una semana o más o durante meses o años. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse menos frecuentemente en comparación con la frecuencia de administración de un agente dentro del estándar de terapia. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse una vez por día. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse una vez por día a un sujeto que padece una infección por VHC. En algunas realizaciones, el tiempo total del régimen de tratamiento con un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser menor en comparación con el tiempo total del régimen de tratamiento con el estándar de atención.

[0175] En instancias donde las dosificaciones humanas para compuestos se han establecido para al menos alguna afección, pueden utilizarse esas mismas dosificaciones, o dosificaciones entre aprox. 0,1% y 500%, más preferiblemente entre 25% y 250%, de la dosificación humana establecida.

Cuando no se establece una dosificación humana, como será el caso de composiciones farmacéuticas recién descubiertas, una dosificación humana adecuada puede inferirse de valores de DE_{50} o DI_{50} u otros valores apropiados derivados de estudios in vitro o in vivo, como estudios de toxicidad y eficacia en animales.

[0176] En casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosificaciones pueden calcularse como la base libre. Como lo comprenderán los expertos en la técnica, en determinadas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos divulgados en la presente en cantidades que exceden, o incluso exceden en gran medida, el rango de dosificación preferida indicado anteriormente con el fin de tratar de manera efectiva y agresiva enfermedades o infecciones particularmente agresivas.

[0177] La cantidad e intervalo de dosificación puede ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma del resto activo que son suficientes para mantener los efectos de modulación o concentración efectiva mínima (MEC). La MEC variará para cada compuesto pero puede estimarse a partir de datos in vitro. Las dosificaciones necesarias para lograr la MEC dependerán de características individuales y de la vía de administración. Sin embargo, pueden utilizarse ensayos o bioensayos de HPLC para determinar concentraciones en plasma. Los intervalos de dosificación también pueden determinarse utilizando el valor de MEC. Las composiciones deberían administrarse utilizando un régimen que mantenga los niveles en plasma por encima de la MEC durante 10-90% del tiempo, preferiblemente entre 30-90% y más preferiblemente entre 50-90%. En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local efectiva del fármaco puede no estar relacionada

con la concentración en plasma.

[0178] Cabe destacar que el médico tratante sabrá cómo y cuándo finalizar, interrumpir o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunciones de órganos. A la inversa, el médico tratante sabrá cómo ajustar el tratamiento a niveles más altos si la respuesta clínica no fuera adecuada (excluyendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el manejo del trastorno de interés variará de acuerdo con la gravedad de la afección a ser tratada y la vía de administración. La gravedad de la afección puede, por ejemplo, evaluarse, en parte, por métodos de evaluación de pronóstico estándar. Además, la dosis y tal vez la frecuencia de dosis también variarán de acuerdo con la edad, el cuerpo, el peso y la respuesta del paciente individual. Un programa comparable con el descrito anteriormente puede utilizarse en medicina veterinaria.

[0179] Puede evaluarse la eficacia y la toxicidad de los compuestos divulgados en la presente utilizando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicidad de un compuesto particular o de un subconjunto de los compuestos que comparten ciertos restos químicos puede establecerse determinando la toxicidad in vitro hacia una línea celular, tal como una línea celular de mamífero y, preferiblemente, de humano. Los resultados de dichos estudios a menudo predicen la toxicidad en animales, tales como mamíferos o, más específicamente, humanos. Alternativamente, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, tal como ratones, ratas, conejos o monos, puede determinarse utilizando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse utilizando varios métodos reconocidos, tales como métodos in vitro, modelos animales o ensayos clínicos humanos. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficacia, el experto en la técnica puede guiarse por las últimas

tecnologías para elegir un modelo, una dosis, vía de administración y/o régimen adecuados.

Terapias de combinación

[0180] En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente, tales como un compuesto de Fórmula (I) (incluidos compuestos de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente, pueden utilizarse en combinación con uno o más agentes adicionales. Ejemplos de agentes adicionales que pueden utilizarse en combinación con un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluyen, a modo no taxativo, agentes actualmente utilizados en un estándar convencional de atención para el tratamiento de VHC, inhibidores de proteasa del VHC, inhibidores de polimerasa del VHC, inhibidores de NS5A, otros compuestos antivirales, compuestos de Fórmula (AA) (incluyendo mono-, di- y/o tri-fosfatos de Fórmula (AA), sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que pueden incluir un compuesto de Fórmula (AA), mono-, di- y/o tri-fosfatos del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior), compuestos de Fórmula (BB) (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que pueden incluir un compuesto de Fórmula (BB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), compuestos de Fórmula (DD) (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que pueden incluir un compuesto de Fórmula (DD), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y/o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, un

compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden utilizarse con uno, dos, tres o más agentes adicionales descritos en la presente. En las Tablas A, B, C y D se proporciona una lista no taxativa de ejemplos de combinaciones de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0181] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden utilizarse en combinación con agentes actualmente utilizados en una terapia de estándar de atención convencional. Por ejemplo, para el tratamiento de VHC, un compuesto descrito en la presente puede utilizarse en combinación con interferón pegilado alfa 2a (nombre comercial PEGASYS®) y ribavirina o interferón pegilado alfa 2b (nombre comercial PEG-INTRON®) y ribavirina. Como otro ejemplo, un compuesto descrito en la presente puede utilizarse en combinación con oseltamivir (TAMIFLU®) o zanamivina (RELENZA®) para el tratamiento de una infección por influenza.

[0182] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede estar sustituido por un agente actualmente utilizado en una terapia de estándar de atención convencional. Por ejemplo, para el tratamiento de VHC, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden utilizarse en lugar de ribavirina.

[0183] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden utilizarse en combinación con un interferón, tal como un interferón pegilado. Ejemplos de interferones adecuados incluyen, a modo no taxativo, interferón pegilado alfa 2a (nombre comercial PEGASYS®), interferón pegilado alfa 2b (nombre comercial PEG-INTRON®), interferón alfacon-1 (nombre comercial INFERGEN®), interferón pegilado lambda y/o una combinación de los mismos.

[0184] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden utilizarse en combinación con un inhibidor de proteasa del VHC. Una lista no taxativa de ejemplos de inhibidores de proteasa del VHC incluyen los siguientes: VX-950 (TELAPREVIR®), MK-5172, ABT-450, BILN-2061, BI-201335, BMS-650032, SCH 503034 (BOCEPREVIR®), GS-9256, GS-9451, IDX-320, ACH-1625, ACH-2684, TMC-435, ITMN-191 (DANOPREVIR®) y/o una combinación de los mismos. Una lista no taxativa de ejemplos de inhibidores de proteasa del VHC incluye los compuestos numerados 1001-1014 en la Figura 2.

[0185] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del

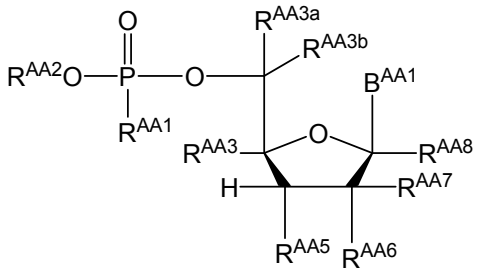
mismo, pueden utilizarse en combinación con un inhibidor de polimerasa del VHC. En algunas realizaciones, el inhibidor de polimerasa del VHC puede ser un inhibidor nucleósido. En otras realizaciones, el inhibidor de polimerasa del VHC puede ser un inhibidor no nucleósido. Ejemplos de inhibidores nucleósidos adecuados incluyen, a modo no taxativo, RG7128, PSI-7851, PSI-7977, INX-184, PSI-352938, PSI-661 y 4'-azidouridina (incluyendo profármacos conocidos de 4'-azidouridina), GS-6620, IDX-184 y TMC649128 y/o combinaciones de los mismos. Una lista no taxativa de ejemplos de inhibidores de nucleósidos incluye los compuestos numerados 2001-2010 en la Figura 3. Ejemplos de inhibidores de nucleósidos adecuados incluyen, a modo no taxativo, ABT-333, ANA-598, VX-222, HCV-796, BI-207127, GS-9190, PF-00868554 (FILIBUVIR®), VX-497 y/o combinaciones de los mismos. Una lista no taxativa de ejemplos de inhibidores no nucleósidos incluye los compuestos numerados 3001-3008 en la Figura 4.

[0186] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden utilizarse en combinación con un inhibidor de NS5A. Una lista no taxativa de ejemplos de inhibidores de NS5A incluyen BMS-790052, PPI-461, ACH-2928, GS-5885, BMS-824393 y/o combinaciones de los mismos. Una lista no taxativa de ejemplos de inhibidores de NS5A incluye los compuestos numerados 4001-4005 en la Figura 5.

[0187] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden utilizarse en combinación con otros compuestos antivirales.

Ejemplos de otros compuestos antivirales incluyen, a modo no taxativo, Debio-025, MIR-122 y/o combinaciones de los mismos. Una lista no taxativa de ejemplos de otros compuestos antivirales incluye los compuestos numerados 5001-5002 en la Figura 6.

[0188] En algunas realizaciones**,** un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede utilizarse en combinación con un compuesto de Fórmula (AA), un mono-, di- and/o tri-fosfato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (AA), mono-, di- and/o tri-fosfato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior (ver Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/385.425, presentada el 22 de septiembre de 2010, y 61/426.467, presentada el 22 de diciembre de 2010, cuyo contenido se incorpora a modo de referencia en su totalidad):

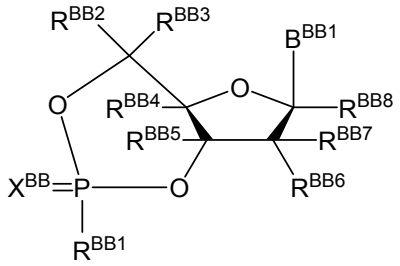


Fórmula (AA)

en donde B^{AA1} puede ser una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido; R^{AA1}

puede ser un aminoácido unido a N opcionalmente sustituido o un derivado de éster de aminoácido unido a N opcionalmente sustituido; R^{AA2} puede seleccionarse de un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido y un heterociclilo opcionalmente sustituido; R^{AA3a} y R^{AA3b} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y aril(alquilo C_{1-6}), siempre que al menos uno de R^{AA3a} y R^{AA3b} no sea hidrógeno; o R^{AA3a} y R^{AA3b} pueden tomarse juntos para formar un grupo que se selecciona de un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un heteroarilo C_{3-6} opcionalmente sustituido; R^{AA4} puede ser hidrógeno; R^{AA5} puede seleccionarse de hidrógeno, $-OR^{AA9}$ y $-OC(=O)R^{AA10}$; R^{AA6} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, $-OR^{AA11}$ y $-OC(=O)R^{AA12}$; o R^{AA5} y R^{AA6} pueden ser ambos átomos de oxígeno y estar unidos mediante un grupo carbonilo; R^{AA7} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{AA13}$ y $-OC(=O)R^{AA14}$; R^{AA8} puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; R^{AA9}, R^{AA11} y R^{AA13} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno y un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y R^{AA10}, R^{AA12} y R^{AA14} pueden seleccionarse independientemente de un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Una lista no taxativa de ejemplos de compuestos de Fórmula (AA), y fosfatos de los mismos, incluye los compuestos numerados 7000-7077 en las Figuras 8A-8I. En algunas realizaciones, la Fórmula (AA) no puede ser el compuesto 7044, 7045, 7046, 7047, 7048, 7049, 7050, 7072, 7073, 7074, 7075, 7076 ni 7077.

[0189] En algunas realizaciones**,** un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede utilizarse en combinación con un compuesto de Fórmula (BB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (BB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (ver Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/426.471, presentada el 22 de diciembre de 2010, cuyo contenido se incorpora a modo de referencia en su totalidad)



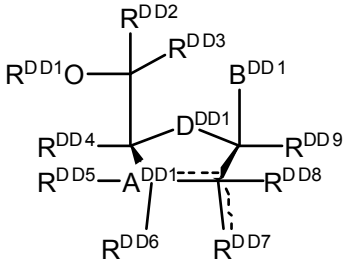
Fórmula (BB)

en donde B^{BB1} puede ser una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida por un grupo amino protegido; X^{BB} puede ser O (oxígeno) o S (azufre); R^{BB1} puede seleccionarse de $–Z^{BB}–R^{BB9}$, un aminoácido unido a N opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácido unido a N opcionalmente sustituido; Z^{BB} puede seleccionarse de O (oxígeno), S (azufre) y $N(R^{BB10})$; R^{BB2} y R^{BB3} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; o R^{BB2} y R^{BB3} pueden tomarse juntos para formar un

grupo que se selecciona de un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_{3-6} opcionalmente sustituido y un heteroarilo C_{3-6} opcionalmente sustituido; R^{BB4} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alenilo opcionalmente sustituido; R^{BB5} puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; R^{BB6} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, amino, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{BB11}$ y $-OC(=O)R^{BB12}$; R^{BB7} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{BB13}$ y $-OC(=O)R^{BB14}$; R^{BB8} puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{BB15}$ y $-OC(=O)R^{BB16}$; R^{BB9} puede seleccionarse de un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; R^{BB10} puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquenilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; R^{BB11}, R^{BB13} y R^{BB15} puede ser

independientemente hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y R^{BB12}, R^{BB14} y R^{BB16} puede ser independientemente un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos una R^{BB2} y R^{BB3} no es hidrógeno. Una lista no taxativa de ejemplos de compuestos de Fórmula (BB) incluye el compuesto numerado 8000-8012 en las Figuras 9A-9B.

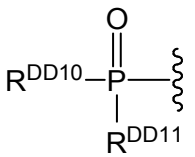
[0190] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden utilizarse en combinación con un compuesto de Fórmula (DD), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (DD) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (ver la Publicación de los Estados Unidos No. 2010-0249068, presentada el 19 de marzo de 2010, cuyo contenido se incorpora a modo de referencia en su totalidad):



Fórmula (DD)

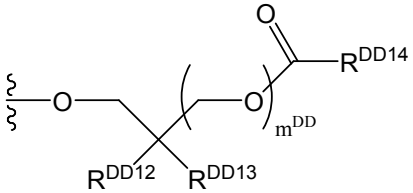
en donde cada ------ puede ser independientemente un enlace doble o sencillo; A^{DD1} puede seleccionarse de C (carbono), O (oxígeno) y S (azufre); B^{DD1} puede ser una base heterocíclica opcionalmente sustituida o un derivado de la misma; D^{DD1} puede seleccionarse de $C=CH_2$, CH_2, O (oxígeno), S (azufre), CHF y CF_2;

R^{DD1} puede ser hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido, dialquilaminoalquileno, alquilo-C(=O)-, arilo-C(=O)-, alcoxialquilo-C(=O)-, ariloxialquilo-C(=O)-, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, aralquilsulfonilo,

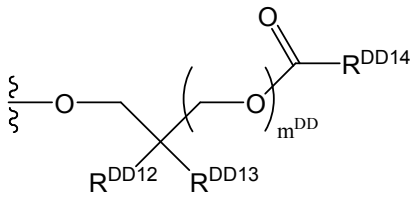


, un aminoácido unido a –O–, difosfato, trifosfato o derivados de los mismos; R^{DD2} y R^{DD3} pueden seleccionarse cada uno independientemente de hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, siempre que al menos uno de R^{DD2} y R^{DD3} no pueda ser hidrógeno; o R^{DD2} y R^{DD3} se toman juntos para formar un grupo que se selecciona de entre cicloalquilo C_{3-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo C_{3-6} y un C_{3-6} heteroarilo; R^{DD4}, y R^{DD9} pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, halógeno, $-NH_2$, $-NHR^{DDa1}$, $NR^{DDa1}R^{DDb1}$, $-OR^{DDa1}$, $-SR^{DDa1}$, -CN, -NC, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R^{DDc1})-NR^{DDa1}R^{DDb1}$, $-N(R^{DDc1})-OR^{DDa1}$, $-S-SR^{DDa1}$, $-C(=O)R^{DDa1}$, $-C(=O)OR^{DDa1}$, $-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$, $-O-(C=O)R^{DDa1}$, $-O-C(=O)OR^{DDa1}$, $-O-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$, $-N(R^{DDc1})-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$, $-S(=O)R^{DDa1}$, $S(=O)_2R^{DDa1}$, $-O-S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$, $-N(R^{DDc1})-S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido y un aminoácido unido a –O–; R^{DD5}, R^{DD6} y R^{DD7} pueden estar independientemente ausentes o seleccionarse de hidrógeno, halógeno, $-NH_2$, $-NHR^{DDa1}$, $NR^{DDa1}R^{DDb1}$, $-OR^{DDa1}$, $-SR^{DDa1}$, -CN, -NC, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R^{DDc1})-NR^{DDa1}R^{DDb1}$, $-N(R^{DDc1})-OR^{DDa1}$, $-S-SR^{DDa1}$, $-C(=O)R^{DDa1}$, $-C(=O)OR^{DDa1}$, -

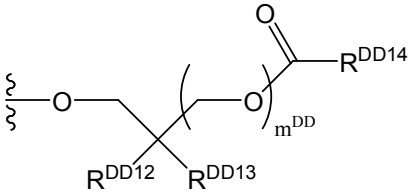
$C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$, -O-$(C=O)R^{DDa1}$, -O-$C(=O)OR^{DDa1}$, -O-$C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$, -$N(R^{DDc1})$-$C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$, -$S(=O)R^{DDa1}$, $S(=O)_2R^{DDa1}$, -O-$S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$, -$N(R^{DDc1})$-$S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido y un aminoácido unido a –O–; o R^{DD6} y R^{DD7} tomados juntos forman -O-C(=O)-O-; R^{DD8} puede estar ausente o seleccionado del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, $-NH_2$, $-NHR^{DDa1}$, $NR^{DDa1}R^{DDb1}$, $-OR^{DDa1}$, $-SR^{DDa1}$, -CN, -NC, $-N_3$, $-NO_2$, $-N(R^{DDc1})-NR^{DDa1}R^{DDb1}$, $-N(R^{DDc1})-OR^{DDa1}$, -S-SR^{DDa1}, $-C(=O)R^{DDa1}$, $-C(=O)OR^{DDa1}$, $-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$, -O-$C(=O)OR^{DDa1}$, -O-$C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$, $-N(R^{DDc1})-C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}$, $-S(=O)R^{DDa1}$, $S(=O)_2R^{DDa1}$, -O-$S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$, $-N(R^{DDc1})-S(=O)_2NR^{DDa1}R^{DDb1}$, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo opcionalmente sustituido, un hidroxialquilo opcionalmente sustituido y un aminoácido–O–enlazado, o cuando el enlace a R^{DD7} indicado por ------ es un doble enlace, entonces R^{DD7} es un C_{2-6}alquilideno y R^{DD8} está ausente; R^{DDa1}, R^{DDb1} y R^{DDc1} pueden seleccionarse cada uno independientemente de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alquenilo opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un aralquilo opcionalmente sustituido y un heteroaril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; R^{DD10} puede seleccionarse de O^-, –OH, un ariloxi opcionalmente sustituido o arilo–O–,



, alquilo-C(=O)-O-CH_2–O–, alquilo-C(=O)-S-CH_2CH_2–O– y un aminoácido unido a –N; R^{DD11} puede seleccionarse de O^-, –OH, un ariloxi opcionalmente sustituido o arilo–O–,



, alquilo-C(=O)-O-CH_2–O–, alquilo-C(=O)-S-CH_2CH_2–O– y un aminoácido unido a –N; cada R^{DD12} y cada R^{DD13} puede ser independientemente -C≡N o un sustituyente opcionalmente sustituido que se selecciona de organilC_{1-8}carbonilo, alcoxiC_{1-8}carbonilo y organilC_{1-8}aminocarbonilo; cada R^{DD14} puede ser hidrógeno o un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; cada m^{DD} puede ser independientemente 1 o 2 y si R^{DD10} y R^{DD11} son



, cada R^{DD12}, cada R^{DD13}, cada R^{DD14} y cada m^{DD} puede ser igual o diferente. En algunas realizaciones, R^{DD8} puede ser halógeno, -OR^{DDa1}, un C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, un C_{2-6} alquenilo opcionalmente sustituido, un C_{2-6} alquinilo opcionalmente sustituido y un C_{1-6}haloalquilo opcionalmente sustituido.

[0191] Algunas realizaciones descritas en la presente se refieren a un

método para mejorar o tratar una infección viral que puede incluir poner en contacto una célula infectada con la infección viral con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes seleccionados de un interferón, ribavirina, un inhibidor de proteasa del VHC, un inhibidor de polimerasa del VHC, un inhibidor de NS5A, un compuesto antiviral, un compuesto de Fórmula (AA), un mono-, di- y/o tri-fosfato del mismo, un compuesto de Fórmula (BB) y un compuesto de Fórmula (DD), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

[0192] Algunas realizacione un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes seleccionados de un interferón, ribavirina, un inhibidor de proteasa del VHC, un inhibidor de polimerasa del VHC, un inhibidor de NS5A, un compuesto antiviral, un compuesto de Fórmula (AA), un mono-, di- y/o tri-fosfato del mismo, un compuesto de Fórmula (BB) y un compuesto de Fórmula (DD), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

[0193] Algunas realizaciones aquí descritas se refieren a un método para inhibir replicación viral de un virus que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el virus, con una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) (incluyendo un compuesto de la Fórmula (I□)), o una sal farmacéutica aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes seleccionados de una interferona, ribavirina, un inhibidor de HCV proteasa, un inhibidor de HCV polimerasa, un inhibidor de NS5A, un compuesto antiviral, un compuesto de la

Fórmula (AA), un mono-, di, y/o tri-fosfato de los mismos, un compuesto de la Fórmula (BB), y un compuesto de la Fórmula (DD), o una sal farmacéutica aceptable de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados.

[0194] Algunas realizaciones aquí descritas se refieren a un método para mejorar o tratar una infección viral, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con la infección viral con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) (incluyendo un compuesto de la Fórmula (I□)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes seleccionados de una interferona, ribavirina, un inhibidor de HCV proteasa, un inhibidor de HCV polimerasa, un inhibidor de NS5A, un compuesto antiviral, un compuesto de la Fórmula (AA), un compuesto de la Fórmula (BB), y un compuesto de la Fórmula (DD), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados.

[0195] Algunas realizaciones aquí descritas se refieren a un método para mejorar o tratar una infección viral que puede incluir administrar a un sujeto que sufre de la infección viral, una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) (incluyendo un compuesto de la Fórmula (I□)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes seleccionados de una interferona, ribavirina, un inhibidor de HCV proteasa, un inhibidor de HCV polimerasa, un inhibidor de NS5A, un compuesto antiviral, un compuesto de la Fórmula (AA), un compuesto de la Fórmula (BB), y un compuesto de la Fórmula (DD), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados.

[0196] Algunas realizaciones aquí descritas se refieren a un método para inhibir replicación viral de un virus que puede incluir poner en contacto una célula

infectada con el virus con una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (I) (incluyendo un compuesto de la Fórmula (I□)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes seleccionados de una interferona, ribavirina, un inhibidor de HCV proteasa, un inhibidor de HCV polimerasa, un inhibidor de NS5A, un compuesto antiviral, un compuesto de la Fórmula (AA), un compuesto de la Fórmula (BB), y un compuesto de la Fórmula (DD), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriormente mencionados.

[0197] En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse con uno o más agentes adicionales juntos en una única composición farmacéutica. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse con uno o más agentes adicionales como dos o más composiciones farmacéuticas s descritas en la presente se refieren a un método para mejorar o tratar una infección viral que puede incluir administrar a un sujeto que padece la infección viral una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) (incluido separadas. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I) (incluyendo un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse en una composición farmacéutica y al menos uno de los agentes adicionales puede administrarse en una segunda composición farmacéutica. Si hay al menos dos agentes adicionales, uno o más de los agentes adicionales puede estar en una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

al menos uno de los otros agentes adicionales puede estar en una segunda composición farmacéutica.

[0198] Las cantidades de dosificación y los esquemas de dosificación cuando se utiliza un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes adicionales son conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, cuando se lleva a cabo una terapia de estándar de atención convencional utilizando cantidades de dosificación y esquemas de dosificación conocidos en la técnica, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse además de dicha terapia o en lugar de uno de los agentes de una terapia de combinación, utilizando cantidades efectivas y protocolos de dosificación como se describe en la presente.

[0199] El orden de la administración de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más agentes adicionales puede variar. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse antes de todos los agentes adicionales. En otras realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse antes de al menos un agente adicional. En otras realizaciones adicionales, un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse concomitantemente

con uno o más agentes adicionales. En otras realizaciones adicionales, un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse después de al menos un agente adicional. En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (I) (incluido un compuesto de Fórmula (Iα)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse después de todos los agentes adicionales.

[0200] En algunas realizaciones, la combinación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales en las Figuras 2-6 y 8-10 (incluidas sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos) puede resultar en un efecto aditivo. En algunas realizaciones, la combinación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales en las Figuras 2-6 y 8-10 (incluidas sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos) puede resultar en un efecto sinergístico. En algunas realizaciones, la combinación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales en las Figuras 2-6 y 8-10 (incluidas sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos) puede resultar en un efecto fuertemente sinergístico. En algunas realizaciones, la combinación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales en las Figuras 2-6 y 8-10 (incluidas sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos) es no antagonista.

[0201] Tal como se utiliza en la presente, el término “antagonista”

significa que la actividad de la combinación de compuestos es menor en comparación con la suma de las actividades de los compuestos en combinación cuando la actividad de cada compuesto se determina de manera individual (es decir, como un único compuesto). Tal como se utiliza en la presente, la expresión "efecto sinergístico" significa que la actividad de la combinación de compuestos es mayor a la suma de las actividades de los compuestos en combinación cuando la actividad de cada compuesto se determina de manera individual. Tal como se utiliza en la presente, la expresión "efecto aditivo" significa que la actividad de la combinación de compuestos es igual a la suma de las actividades individuales del compuesto en la combinación cuando la actividad de cada compuesto se determina de manera individual.

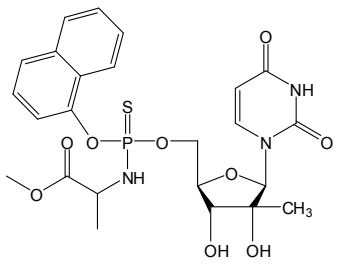
[0202] Una posible ventaja del uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno más agentes adicionales en las Figuras 2-6 y 8-10 (incluidas sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos) puede ser una reducción de la cantidad necesaria de uno o más compuestos de las Figuras 2-6 y 8-10 (incluidas sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos) que es efectiva para tratar una enfermedad divulgada en la presente (por ejemplo, VHC), en comparación con la cantidad necesaria para lograr el mismo resultado terapéutico cuando uno o más compuestos de las Figuras 2-6 y 8-10 (incluidas sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos) se administran sin un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, la cantidad de un compuesto en las Figuras 2-6 y 8-10 (incluida una sal y un profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo) puede ser menor en comparación con la cantidad de un compuesto en las

Figuras 2-6 y 8-10 (incluida una sal y un profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo) necesaria para lograr la misma reducción viral cuando se administra como una monoterapia. Otra posible ventaja del uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales en las Figuras 2-6 y 8-10 (incluidas sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos) es que el uso de dos o más compuestos que tienen un mecanismo diferente de acción puede crear una mejor barrera contra el desarrollo de cepas virales resistentes en comparación con la barrera cuando un compuesto se administra como monoterapia.

[0203] Ventajas adicionales del uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales en las Figuras 2-6 y 8-10 (incluidas sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos) pueden incluir poca o ninguna resistencia entre un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes adicionales en las Figuras 2-6 y 8-10 (incluidas sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos); diferentes vías de eliminación de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente del mismo, y uno o más agentes adicionales en las Figuras 2-6 y 8-10 (incluidas sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos); poca o ninguna toxicidad superpuesta entre un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes adicionales en las Figuras 2-6 y 8-10 (incluidas sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos); pocos o ningún efecto secundario sobre el citocromo P450; y/o poca o ninguna interacción farmacocinética entre un

compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes adicionales en las Figuras 2-6 y 8-10 (incluidas sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos).

[0204] Una lista no taxativa de ejemplos de combinación de compuestos de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en la presente, con uno o más agentes adicionales se proporcionan en las Tablas A, B, C y D. Cada compuesto numerado X e Y en las Tablas A, B, C y D tiene un nombre y/o estructura correspondiente proporcionados en las Figuras 2 a 10. Los compuestos numerados en las Tablas A, B, C y D incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Por ejemplo, 1001 incluye el compuesto correspondiente a 1001, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto 1001 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las combinaciones ejemplificadas en las Tablas A, B, C y D se designan mediante la Fórmula X:Y, que representa una combinación de un compuesto X con un compuesto Y. Por ejemplo, la combinación designada como 1001:6001 en la tabla A representa una combinación del compuesto 1001 con compuesto 6001, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del compuesto 1001 y/o 6001 y composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto 1001 y 6001 (incluyendo composiciones farmacéuticas que incluyen sales farmacéuticamente aceptables del compuesto 1001 y/o compuesto 6001). De esta forma, la combinación designada como 1001:6001 en la tabla A representa la combinación de Telaprevir (compuesto 1001, como se muestra en la Figura 2) y



(compuesto 6001, como se muestra en la Figura 7A), incluyendo sales farmacéuticamente aceptables del compuesto 1001 y/o 6001 y composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto 1001 y 6001 (incluyendo composiciones farmacéuticas que incluyen sales farmacéuticamente aceptables del compuesto 1001 y/o el compuesto 6001). Cada una de las combinaciones proporcionadas en las Tablas A, B, C y D pueden utilizarse con uno, dos, tres o más agentes adicionales descritos en la presente. En algunas realizaciones, realizaciones aquí descritas, la combinación de agentes puede emplearse para tratar, mejorar y/o inhibir un virus y/o una infección viral, en donde el virus puede ser HCV y la infección viral puede ser una infección HCV viral.

Tabla A: Ejemplo de combinaciones de un compuesto X con un compuesto Y.

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6000	1001 : 6001	1001 : 6002	1001 : 6003	1001 : 6004	1001 : 6005	1001 : 6006
1002 : 6000	1002 : 6001	1002 : 6002	1002 : 6003	1002 : 6004	1002 : 6005	1002 : 6006
1003 : 6000	1003 : 6001	1003 : 6002	1003 : 6003	1003 : 6004	1003 : 6005	1003 : 6006
1004 : 6000	1004 : 6001	1004 : 6002	1004 : 6003	1004 : 6004	1004 : 6005	1004 : 6006
1005 : 6000	1005 : 6001	1005 : 6002	1005 : 6003	1005 : 6004	1005 : 6005	1005 : 6006
1006 : 6000	1006 : 6001	1006 : 6002	1006 : 6003	1006 : 6004	1006 : 6005	1006 : 6006
1007 : 6000	1007 : 6001	1007 : 6002	1007 : 6003	1007 : 6004	1007 : 6005	1007 : 6006
1008 : 6000	1008 : 6001	1008 : 6002	1008 : 6003	1008 : 6004	1008 : 6005	1008 : 6006
1009 : 6000	1009 : 6001	1009 : 6002	1009 : 6003	1009 : 6004	1009 : 6005	1009 : 6006
1010 : 6000	1010 : 6001	1010 : 6002	1010 : 6003	1010 : 6004	1010 : 6005	1010 : 6006
1011 : 6000	1011 : 6001	1011 : 6002	1011 : 6003	1011 : 6004	1011 : 6005	1011 : 6006
1012 : 6000	1012 : 6001	1012 : 6002	1012 : 6003	1012 : 6004	1012 : 6005	1012 : 6006
1013 : 6000	1013 : 6001	1013 : 6002	1013 : 6003	1013 : 6004	1013 : 6005	1013 : 6006
1014 : 6000	1014 : 6001	1014 : 6002	1014 : 6003	1014 : 6004	1014 : 6005	1014 : 6006
2001 : 6000	2001 : 6001	2001 : 6002	2001 : 6003	2001 : 6004	2001 : 6005	2001 : 6006
2002 : 6000	2002 : 6001	2002 : 6002	2002 : 6003	2002 : 6004	2002 : 6005	2002 : 6006
2003 : 6000	2003 : 6001	2003 : 6002	2003 : 6003	2003 : 6004	2003 : 6005	2003 : 6006
2004 : 6000	2004 : 6001	2004 : 6002	2004 : 6003	2004 : 6004	2004 : 6005	2004 : 6006
2005 : 6000	2005 : 6001	2005 : 6002	2005 : 6003	2005 : 6004	2005 : 6005	2005 : 6006
2006 : 6000	2006 : 6001	2006 : 6002	2006 : 6003	2006 : 6004	2006 : 6005	2006 : 6006
2007 : 6000	2007 : 6001	2007 : 6002	2007 : 6003	2007 : 6004	2007 : 6005	2007 : 6006
2008 : 6000	2008 : 6001	2008 : 6002	2008 : 6003	2008 : 6004	2008 : 6005	2008 : 6006
2009 : 6000	2009 : 6001	2009 : 6002	2009 : 6003	2009 : 6004	2009 : 6005	2009 : 6006
2010 : 6000	2010 : 6001	2010 : 6002	2010 : 6003	2010 : 6004	2010 : 6005	2010 : 6006
3001 : 6000	3001 : 6001	3001 : 6002	3001 : 6003	3001 : 6004	3001 : 6005	3001 : 6006
3002 : 6000	3002 : 6001	3002 : 6002	3002 : 6003	3002 : 6004	3002 : 6005	3002 : 6006
3003 : 6000	3003 : 6001	3003 : 6002	3003 : 6003	3003 : 6004	3003 : 6005	3003 : 6006
3004 : 6000	3004 : 6001	3004 : 6002	3004 : 6003	3004 : 6004	3004 : 6005	3004 : 6006
3005 : 6000	3005 : 6001	3005 : 6002	3005 : 6003	3005 : 6004	3005 : 6005	3005 : 6006
3006 : 6000	3006 : 6001	3006 : 6002	3006 : 6003	3006 : 6004	3006 : 6005	3006 : 6006
3007 : 6000	3007 : 6001	3007 : 6002	3007 : 6003	3007 : 6004	3007 : 6005	3007 : 6006
3008 : 6000	3008 : 6001	3008 : 6002	3008 : 6003	3008 : 6004	3008 : 6005	3008 : 6006
4001 : 6000	4001 : 6001	4001 : 6002	4001 : 6003	4001 : 6004	4001 : 6005	4001 : 6006
4002 : 6000	4002 : 6001	4002 : 6002	4002 : 6003	4002 : 6004	4002 : 6005	4002 : 6006
4003 : 6000	4003 : 6001	4003 : 6002	4003 : 6003	4003 : 6004	4003 : 6005	4003 : 6006
4004 : 6000	4004 : 6001	4004 : 6002	4004 : 6003	4004 : 6004	4004 : 6005	4004 : 6006
4005 : 6000	4005 : 6001	4005 : 6002	4005 : 6003	4005 : 6004	4005 : 6005	4005 : 6006
5001 : 6000	5001 : 6001	5001 : 6002	5001 : 6003	5001 : 6004	5001 : 6005	5001 : 6006
5002 : 6000	5002 : 6001	5002 : 6002	5002 : 6003	5002 : 6004	5002 : 6005	5002 : 6006

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6007	1001 : 6008	1001 : 6009	1001 : 6010	1001 : 6011	1001 : 6012	1001 : 6013
1002 : 6007	1002 : 6008	1002 : 6009	1002 : 6010	1002 : 6011	1002 : 6012	1002 : 6013
1003 : 6007	1003 : 6008	1003 : 6009	1003 : 6010	1003 : 6011	1003 : 6012	1003 : 6013
1004 : 6007	1004 : 6008	1004 : 6009	1004 : 6010	1004 : 6011	1004 : 6012	1004 : 6013
1005 : 6007	1005 : 6008	1005 : 6009	1005 : 6010	1005 : 6011	1005 : 6012	1005 : 6013
1006 : 6007	1006 : 6008	1006 : 6009	1006 : 6010	1006 : 6011	1006 : 6012	1006 : 6013
1007 : 6007	1007 : 6008	1007 : 6009	1007 : 6010	1007 : 6011	1007 : 6012	1007 : 6013
1008 : 6007	1008 : 6008	1008 : 6009	1008 : 6010	1008 : 6011	1008 : 6012	1008 : 6013
1009 : 6007	1009 : 6008	1009 : 6009	1009 : 6010	1009 : 6011	1009 : 6012	1009 : 6013
1010 : 6007	1010 : 6008	1010 : 6009	1010 : 6010	1010 : 6011	1010 : 6012	1010 : 6013
1011 : 6007	1011 : 6008	1011 : 6009	1011 : 6010	1011 : 6011	1011 : 6012	1011 : 6013
1012 : 6007	1012 : 6008	1012 : 6009	1012 : 6010	1012 : 6011	1012 : 6012	1012 : 6013
1013 : 6007	1013 : 6008	1013 : 6009	1013 : 6010	1013 : 6011	1013 : 6012	1013 : 6013
1014 : 6007	1014 : 6008	1014 : 6009	1014 : 6010	1014 : 6011	1014 : 6012	1014 : 6013
2001 : 6007	2001 : 6008	2001 : 6009	2001 : 6010	2001 : 6011	2001 : 6012	2001 : 6013
2002 : 6007	2002 : 6008	2002 : 6009	2002 : 6010	2002 : 6011	2002 : 6012	2002 : 6013
2003 : 6007	2003 : 6008	2003 : 6009	2003 : 6010	2003 : 6011	2003 : 6012	2003 : 6013
2004 : 6007	2004 : 6008	2004 : 6009	2004 : 6010	2004 : 6011	2004 : 6012	2004 : 6013
2005 : 6007	2005 : 6008	2005 : 6009	2005 : 6010	2005 : 6011	2005 : 6012	2005 : 6013
2006 : 6007	2006 : 6008	2006 : 6009	2006 : 6010	2006 : 6011	2006 : 6012	2006 : 6013
2007 : 6007	2007 : 6008	2007 : 6009	2007 : 6010	2007 : 6011	2007 : 6012	2007 : 6013
2008 : 6007	2008 : 6008	2008 : 6009	2008 : 6010	2008 : 6011	2008 : 6012	2008 : 6013
2009 : 6007	2009 : 6008	2009 : 6009	2009 : 6010	2009 : 6011	2009 : 6012	2009 : 6013
2010 : 6007	2010 : 6008	2010 : 6009	2010 : 6010	2010 : 6011	2010 : 6012	2010 : 6013
3001 : 6007	3001 : 6008	3001 : 6009	3001 : 6010	3001 : 6011	3001 : 6012	3001 : 6013
3002 : 6007	3002 : 6008	3002 : 6009	3002 : 6010	3002 : 6011	3002 : 6012	3002 : 6013
3003 : 6007	3003 : 6008	3003 : 6009	3003 : 6010	3003 : 6011	3003 : 6012	3003 : 6013
3004 : 6007	3004 : 6008	3004 : 6009	3004 : 6010	3004 : 6011	3004 : 6012	3004 : 6013
3005 : 6007	3005 : 6008	3005 : 6009	3005 : 6010	3005 : 6011	3005 : 6012	3005 : 6013
3006 : 6007	3006 : 6008	3006 : 6009	3006 : 6010	3006 : 6011	3006 : 6012	3006 : 6013
3007 : 6007	3007 : 6008	3007 : 6009	3007 : 6010	3007 : 6011	3007 : 6012	3007 : 6013
3008 : 6007	3008 : 6008	3008 : 6009	3008 : 6010	3008 : 6011	3008 : 6012	3008 : 6013
4001 : 6007	4001 : 6008	4001 : 6009	4001 : 6010	4001 : 6011	4001 : 6012	4001 : 6013
4002 : 6007	4002 : 6008	4002 : 6009	4002 : 6010	4002 : 6011	4002 : 6012	4002 : 6013
4003 : 6007	4003 : 6008	4003 : 6009	4003 : 6010	4003 : 6011	4003 : 6012	4003 : 6013
4004 : 6007	4004 : 6008	4004 : 6009	4004 : 6010	4004 : 6011	4004 : 6012	4004 : 6013
4005 : 6007	4005 : 6008	4005 : 6009	4005 : 6010	4005 : 6011	4005 : 6012	4005 : 6013
5001 : 6007	5001 : 6008	5001 : 6009	5001 : 6010	5001 : 6011	5001 : 6012	5001 : 6013
5002 : 6007	5002 : 6008	5002 : 6009	5002 : 6010	5002 : 6011	5002 : 6012	5002 : 6013

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6014	1001 : 6015	1001 : 6016	1001 : 6017	1001 : 6018	1001 : 6019	1001 : 6020
1002 : 6014	1002 : 6015	1002 : 6016	1002 : 6017	1002 : 6018	1002 : 6019	1002 : 6020
1003 : 6014	1003 : 6015	1003 : 6016	1003 : 6017	1003 : 6018	1003 : 6019	1003 : 6020
1004 : 6014	1004 : 6015	1004 : 6016	1004 : 6017	1004 : 6018	1004 : 6019	1004 : 6020
1005 : 6014	1005 : 6015	1005 : 6016	1005 : 6017	1005 : 6018	1005 : 6019	1005 : 6020
1006 : 6014	1006 : 6015	1006 : 6016	1006 : 6017	1006 : 6018	1006 : 6019	1006 : 6020
1007 : 6014	1007 : 6015	1007 : 6016	1007 : 6017	1007 : 6018	1007 : 6019	1007 : 6020
1008 : 6014	1008 : 6015	1008 : 6016	1008 : 6017	1008 : 6018	1008 : 6019	1008 : 6020
1009 : 6014	1009 : 6015	1009 : 6016	1009 : 6017	1009 : 6018	1009 : 6019	1009 : 6020
1010 : 6014	1010 : 6015	1010 : 6016	1010 : 6017	1010 : 6018	1010 : 6019	1010 : 6020
1011 : 6014	1011 : 6015	1011 : 6016	1011 : 6017	1011 : 6018	1011 : 6019	1011 : 6020
1012 : 6014	1012 : 6015	1012 : 6016	1012 : 6017	1012 : 6018	1012 : 6019	1012 : 6020
1013 : 6014	1013 : 6015	1013 : 6016	1013 : 6017	1013 : 6018	1013 : 6019	1013 : 6020
1014 : 6014	1014 : 6015	1014 : 6016	1014 : 6017	1014 : 6018	1014 : 6019	1014 : 6020
2001 : 6014	2001 : 6015	2001 : 6016	2001 : 6017	2001 : 6018	2001 : 6019	2001 : 6020
2002 : 6014	2002 : 6015	2002 : 6016	2002 : 6017	2002 : 6018	2002 : 6019	2002 : 6020
2003 : 6014	2003 : 6015	2003 : 6016	2003 : 6017	2003 : 6018	2003 : 6019	2003 : 6020
2004 : 6014	2004 : 6015	2004 : 6016	2004 : 6017	2004 : 6018	2004 : 6019	2004 : 6020
2005 : 6014	2005 : 6015	2005 : 6016	2005 : 6017	2005 : 6018	2005 : 6019	2005 : 6020
2006 : 6014	2006 : 6015	2006 : 6016	2006 : 6017	2006 : 6018	2006 : 6019	2006 : 6020
2007 : 6014	2007 : 6015	2007 : 6016	2007 : 6017	2007 : 6018	2007 : 6019	2007 : 6020
2008 : 6014	2008 : 6015	2008 : 6016	2008 : 6017	2008 : 6018	2008 : 6019	2008 : 6020
2009 : 6014	2009 : 6015	2009 : 6016	2009 : 6017	2009 : 6018	2009 : 6019	2009 : 6020
2010 : 6014	2010 : 6015	2010 : 6016	2010 : 6017	2010 : 6018	2010 : 6019	2010 : 6020
3001 : 6014	3001 : 6015	3001 : 6016	3001 : 6017	3001 : 6018	3001 : 6019	3001 : 6020
3002 : 6014	3002 : 6015	3002 : 6016	3002 : 6017	3002 : 6018	3002 : 6019	3002 : 6020
3003 : 6014	3003 : 6015	3003 : 6016	3003 : 6017	3003 : 6018	3003 : 6019	3003 : 6020
3004 : 6014	3004 : 6015	3004 : 6016	3004 : 6017	3004 : 6018	3004 : 6019	3004 : 6020
3005 : 6014	3005 : 6015	3005 : 6016	3005 : 6017	3005 : 6018	3005 : 6019	3005 : 6020
3006 : 6014	3006 : 6015	3006 : 6016	3006 : 6017	3006 : 6018	3006 : 6019	3006 : 6020
3007 : 6014	3007 : 6015	3007 : 6016	3007 : 6017	3007 : 6018	3007 : 6019	3007 : 6020
3008 : 6014	3008 : 6015	3008 : 6016	3008 : 6017	3008 : 6018	3008 : 6019	3008 : 6020
4001 : 6014	4001 : 6015	4001 : 6016	4001 : 6017	4001 : 6018	4001 : 6019	4001 : 6020
4002 : 6014	4002 : 6015	4002 : 6016	4002 : 6017	4002 : 6018	4002 : 6019	4002 : 6020
4003 : 6014	4003 : 6015	4003 : 6016	4003 : 6017	4003 : 6018	4003 : 6019	4003 : 6020
4004 : 6014	4004 : 6015	4004 : 6016	4004 : 6017	4004 : 6018	4004 : 6019	4004 : 6020
4005 : 6014	4005 : 6015	4005 : 6016	4005 : 6017	4005 : 6018	4005 : 6019	4005 : 6020
5001 : 6014	5001 : 6015	5001 : 6016	5001 : 6017	5001 : 6018	5001 : 6019	5001 : 6020
5002 : 6014	5002 : 6015	5002 : 6016	5002 : 6017	5002 : 6018	5002 : 6019	5002 : 6020

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6021	1001 : 6022	1001 : 6023	1001 : 6024	1001 : 6025	1001 : 6026	1001 : 6027
1002 : 6021	1002 : 6022	1002 : 6023	1002 : 6024	1002 : 6025	1002 : 6026	1002 : 6027
1003 : 6021	1003 : 6022	1003 : 6023	1003 : 6024	1003 : 6025	1003 : 6026	1003 : 6027
1004 : 6021	1004 : 6022	1004 : 6023	1004 : 6024	1004 : 6025	1004 : 6026	1004 : 6027
1005 : 6021	1005 : 6022	1005 : 6023	1005 : 6024	1005 : 6025	1005 : 6026	1005 : 6027
1006 : 6021	1006 : 6022	1006 : 6023	1006 : 6024	1006 : 6025	1006 : 6026	1006 : 6027
1007 : 6021	1007 : 6022	1007 : 6023	1007 : 6024	1007 : 6025	1007 : 6026	1007 : 6027
1008 : 6021	1008 : 6022	1008 : 6023	1008 : 6024	1008 : 6025	1008 : 6026	1008 : 6027
1009 : 6021	1009 : 6022	1009 : 6023	1009 : 6024	1009 : 6025	1009 : 6026	1009 : 6027
1010 : 6021	1010 : 6022	1010 : 6023	1010 : 6024	1010 : 6025	1010 : 6026	1010 : 6027
1011 : 6021	1011 : 6022	1011 : 6023	1011 : 6024	1011 : 6025	1011 : 6026	1011 : 6027
1012 : 6021	1012 : 6022	1012 : 6023	1012 : 6024	1012 : 6025	1012 : 6026	1012 : 6027
1013 : 6021	1013 : 6022	1013 : 6023	1013 : 6024	1013 : 6025	1013 : 6026	1013 : 6027
1014 : 6021	1014 : 6022	1014 : 6023	1014 : 6024	1014 : 6025	1014 : 6026	1014 : 6027
2001 : 6021	2001 : 6022	2001 : 6023	2001 : 6024	2001 : 6025	2001 : 6026	2001 : 6027
2002 : 6021	2002 : 6022	2002 : 6023	2002 : 6024	2002 : 6025	2002 : 6026	2002 : 6027
2003 : 6021	2003 : 6022	2003 : 6023	2003 : 6024	2003 : 6025	2003 : 6026	2003 : 6027
2004 : 6021	2004 : 6022	2004 : 6023	2004 : 6024	2004 : 6025	2004 : 6026	2004 : 6027
2005 : 6021	2005 : 6022	2005 : 6023	2005 : 6024	2005 : 6025	2005 : 6026	2005 : 6027
2006 : 6021	2006 : 6022	2006 : 6023	2006 : 6024	2006 : 6025	2006 : 6026	2006 : 6027
2007 : 6021	2007 : 6022	2007 : 6023	2007 : 6024	2007 : 6025	2007 : 6026	2007 : 6027
2008 : 6021	2008 : 6022	2008 : 6023	2008 : 6024	2008 : 6025	2008 : 6026	2008 : 6027
2009 : 6021	2009 : 6022	2009 : 6023	2009 : 6024	2009 : 6025	2009 : 6026	2009 : 6027
2010 : 6021	2010 : 6022	2010 : 6023	2010 : 6024	2010 : 6025	2010 : 6026	2010 : 6027
3001 : 6021	3001 : 6022	3001 : 6023	3001 : 6024	3001 : 6025	3001 : 6026	3001 : 6027
3002 : 6021	3002 : 6022	3002 : 6023	3002 : 6024	3002 : 6025	3002 : 6026	3002 : 6027
3003 : 6021	3003 : 6022	3003 : 6023	3003 : 6024	3003 : 6025	3003 : 6026	3003 : 6027
3004 : 6021	3004 : 6022	3004 : 6023	3004 : 6024	3004 : 6025	3004 : 6026	3004 : 6027
3005 : 6021	3005 : 6022	3005 : 6023	3005 : 6024	3005 : 6025	3005 : 6026	3005 : 6027
3006 : 6021	3006 : 6022	3006 : 6023	3006 : 6024	3006 : 6025	3006 : 6026	3006 : 6027
3007 : 6021	3007 : 6022	3007 : 6023	3007 : 6024	3007 : 6025	3007 : 6026	3007 : 6027
3008 : 6021	3008 : 6022	3008 : 6023	3008 : 6024	3008 : 6025	3008 : 6026	3008 : 6027
4001 : 6021	4001 : 6022	4001 : 6023	4001 : 6024	4001 : 6025	4001 : 6026	4001 : 6027
4002 : 6021	4002 : 6022	4002 : 6023	4002 : 6024	4002 : 6025	4002 : 6026	4002 : 6027
4003 : 6021	4003 : 6022	4003 : 6023	4003 : 6024	4003 : 6025	4003 : 6026	4003 : 6027
4004 : 6021	4004 : 6022	4004 : 6023	4004 : 6024	4004 : 6025	4004 : 6026	4004 : 6027
4005 : 6021	4005 : 6022	4005 : 6023	4005 : 6024	4005 : 6025	4005 : 6026	4005 : 6027
5001 : 6021	5001 : 6022	5001 : 6023	5001 : 6024	5001 : 6025	5001 : 6026	5001 : 6027
5002 : 6021	5002 : 6022	5002 : 6023	5002 : 6024	5002 : 6025	5002 : 6026	5002 : 6027

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6028	1001 : 6029	1001 : 6030	1001 : 6031	1001 : 6032	1001 : 6033	1001 : 6034
1002 : 6028	1002 : 6029	1002 : 6030	1002 : 6031	1002 : 6032	1002 : 6033	1002 : 6034
1003 : 6028	1003 : 6029	1003 : 6030	1003 : 6031	1003 : 6032	1003 : 6033	1003 : 6034
1004 : 6028	1004 : 6029	1004 : 6030	1004 : 6031	1004 : 6032	1004 : 6033	1004 : 6034
1005 : 6028	1005 : 6029	1005 : 6030	1005 : 6031	1005 : 6032	1005 : 6033	1005 : 6034
1006 : 6028	1006 : 6029	1006 : 6030	1006 : 6031	1006 : 6032	1006 : 6033	1006 : 6034
1007 : 6028	1007 : 6029	1007 : 6030	1007 : 6031	1007 : 6032	1007 : 6033	1007 : 6034
1008 : 6028	1008 : 6029	1008 : 6030	1008 : 6031	1008 : 6032	1008 : 6033	1008 : 6034
1009 : 6028	1009 : 6029	1009 : 6030	1009 : 6031	1009 : 6032	1009 : 6033	1009 : 6034
1010 : 6028	1010 : 6029	1010 : 6030	1010 : 6031	1010 : 6032	1010 : 6033	1010 : 6034
1011 : 6028	1011 : 6029	1011 : 6030	1011 : 6031	1011 : 6032	1011 : 6033	1011 : 6034
1012 : 6028	1012 : 6029	1012 : 6030	1012 : 6031	1012 : 6032	1012 : 6033	1012 : 6034
1013 : 6028	1013 : 6029	1013 : 6030	1013 : 6031	1013 : 6032	1013 : 6033	1013 : 6034
1014 : 6028	1014 : 6029	1014 : 6030	1014 : 6031	1014 : 6032	1014 : 6033	1014 : 6034
2001 : 6028	2001 : 6029	2001 : 6030	2001 : 6031	2001 : 6032	2001 : 6033	2001 : 6034
2002 : 6028	2002 : 6029	2002 : 6030	2002 : 6031	2002 : 6032	2002 : 6033	2002 : 6034
2003 : 6028	2003 : 6029	2003 : 6030	2003 : 6031	2003 : 6032	2003 : 6033	2003 : 6034
2004 : 6028	2004 : 6029	2004 : 6030	2004 : 6031	2004 : 6032	2004 : 6033	2004 : 6034
2005 : 6028	2005 : 6029	2005 : 6030	2005 : 6031	2005 : 6032	2005 : 6033	2005 : 6034
2006 : 6028	2006 : 6029	2006 : 6030	2006 : 6031	2006 : 6032	2006 : 6033	2006 : 6034
2007 : 6028	2007 : 6029	2007 : 6030	2007 : 6031	2007 : 6032	2007 : 6033	2007 : 6034
2008 : 6028	2008 : 6029	2008 : 6030	2008 : 6031	2008 : 6032	2008 : 6033	2008 : 6034
2009 : 6028	2009 : 6029	2009 : 6030	2009 : 6031	2009 : 6032	2009 : 6033	2009 : 6034
2010 : 6028	2010 : 6029	2010 : 6030	2010 : 6031	2010 : 6032	2010 : 6033	2010 : 6034
3001 : 6028	3001 : 6029	3001 : 6030	3001 : 6031	3001 : 6032	3001 : 6033	3001 : 6034
3002 : 6028	3002 : 6029	3002 : 6030	3002 : 6031	3002 : 6032	3002 : 6033	3002 : 6034
3003 : 6028	3003 : 6029	3003 : 6030	3003 : 6031	3003 : 6032	3003 : 6033	3003 : 6034
3004 : 6028	3004 : 6029	3004 : 6030	3004 : 6031	3004 : 6032	3004 : 6033	3004 : 6034
3005 : 6028	3005 : 6029	3005 : 6030	3005 : 6031	3005 : 6032	3005 : 6033	3005 : 6034
3006 : 6028	3006 : 6029	3006 : 6030	3006 : 6031	3006 : 6032	3006 : 6033	3006 : 6034
3007 : 6028	3007 : 6029	3007 : 6030	3007 : 6031	3007 : 6032	3007 : 6033	3007 : 6034
3008 : 6028	3008 : 6029	3008 : 6030	3008 : 6031	3008 : 6032	3008 : 6033	3008 : 6034
4001 : 6028	4001 : 6029	4001 : 6030	4001 : 6031	4001 : 6032	4001 : 6033	4001 : 6034
4002 : 6028	4002 : 6029	4002 : 6030	4002 : 6031	4002 : 6032	4002 : 6033	4002 : 6034
4003 : 6028	4003 : 6029	4003 : 6030	4003 : 6031	4003 : 6032	4003 : 6033	4003 : 6034
4004 : 6028	4004 : 6029	4004 : 6030	4004 : 6031	4004 : 6032	4004 : 6033	4004 : 6034
4005 : 6028	4005 : 6029	4005 : 6030	4005 : 6031	4005 : 6032	4005 : 6033	4005 : 6034
5001 : 6028	5001 : 6029	5001 : 6030	5001 : 6031	5001 : 6032	5001 : 6033	5001 : 6034
5002 : 6028	5002 : 6029	5002 : 6030	5002 : 6031	5002 : 6032	5002 : 6033	5002 : 6034

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6035	1001 : 6036	1001 : 6037	1001 : 6038	1001 : 6039	1001 : 6040	1001 : 6041
1002 : 6035	1002 : 6036	1002 : 6037	1002 : 6038	1002 : 6039	1002 : 6040	1002 : 6041
1003 : 6035	1003 : 6036	1003 : 6037	1003 : 6038	1003 : 6039	1003 : 6040	1003 : 6041
1004 : 6035	1004 : 6036	1004 : 6037	1004 : 6038	1004 : 6039	1004 : 6040	1004 : 6041
1005 : 6035	1005 : 6036	1005 : 6037	1005 : 6038	1005 : 6039	1005 : 6040	1005 : 6041
1006 : 6035	1006 : 6036	1006 : 6037	1006 : 6038	1006 : 6039	1006 : 6040	1006 : 6041
1007 : 6035	1007 : 6036	1007 : 6037	1007 : 6038	1007 : 6039	1007 : 6040	1007 : 6041
1008 : 6035	1008 : 6036	1008 : 6037	1008 : 6038	1008 : 6039	1008 : 6040	1008 : 6041
1009 : 6035	1009 : 6036	1009 : 6037	1009 : 6038	1009 : 6039	1009 : 6040	1009 : 6041
1010 : 6035	1010 : 6036	1010 : 6037	1010 : 6038	1010 : 6039	1010 : 6040	1010 : 6041
1011 : 6035	1011 : 6036	1011 : 6037	1011 : 6038	1011 : 6039	1011 : 6040	1011 : 6041
1012 : 6035	1012 : 6036	1012 : 6037	1012 : 6038	1012 : 6039	1012 : 6040	1012 : 6041
1013 : 6035	1013 : 6036	1013 : 6037	1013 : 6038	1013 : 6039	1013 : 6040	1013 : 6041
1014 : 6035	1014 : 6036	1014 : 6037	1014 : 6038	1014 : 6039	1014 : 6040	1014 : 6041
2001 : 6035	2001 : 6036	2001 : 6037	2001 : 6038	2001 : 6039	2001 : 6040	2001 : 6041
2002 : 6035	2002 : 6036	2002 : 6037	2002 : 6038	2002 : 6039	2002 : 6040	2002 : 6041
2003 : 6035	2003 : 6036	2003 : 6037	2003 : 6038	2003 : 6039	2003 : 6040	2003 : 6041
2004 : 6035	2004 : 6036	2004 : 6037	2004 : 6038	2004 : 6039	2004 : 6040	2004 : 6041
2005 : 6035	2005 : 6036	2005 : 6037	2005 : 6038	2005 : 6039	2005 : 6040	2005 : 6041
2006 : 6035	2006 : 6036	2006 : 6037	2006 : 6038	2006 : 6039	2006 : 6040	2006 : 6041
2007 : 6035	2007 : 6036	2007 : 6037	2007 : 6038	2007 : 6039	2007 : 6040	2007 : 6041
2008 : 6035	2008 : 6036	2008 : 6037	2008 : 6038	2008 : 6039	2008 : 6040	2008 : 6041
2009 : 6035	2009 : 6036	2009 : 6037	2009 : 6038	2009 : 6039	2009 : 6040	2009 : 6041
2010 : 6035	2010 : 6036	2010 : 6037	2010 : 6038	2010 : 6039	2010 : 6040	2010 : 6041
3001 : 6035	3001 : 6036	3001 : 6037	3001 : 6038	3001 : 6039	3001 : 6040	3001 : 6041
3002 : 6035	3002 : 6036	3002 : 6037	3002 : 6038	3002 : 6039	3002 : 6040	3002 : 6041
3003 : 6035	3003 : 6036	3003 : 6037	3003 : 6038	3003 : 6039	3003 : 6040	3003 : 6041
3004 : 6035	3004 : 6036	3004 : 6037	3004 : 6038	3004 : 6039	3004 : 6040	3004 : 6041
3005 : 6035	3005 : 6036	3005 : 6037	3005 : 6038	3005 : 6039	3005 : 6040	3005 : 6041
3006 : 6035	3006 : 6036	3006 : 6037	3006 : 6038	3006 : 6039	3006 : 6040	3006 : 6041
3007 : 6035	3007 : 6036	3007 : 6037	3007 : 6038	3007 : 6039	3007 : 6040	3007 : 6041
3008 : 6035	3008 : 6036	3008 : 6037	3008 : 6038	3008 : 6039	3008 : 6040	3008 : 6041
4001 : 6035	4001 : 6036	4001 : 6037	4001 : 6038	4001 : 6039	4001 : 6040	4001 : 6041
4002 : 6035	4002 : 6036	4002 : 6037	4002 : 6038	4002 : 6039	4002 : 6040	4002 : 6041
4003 : 6035	4003 : 6036	4003 : 6037	4003 : 6038	4003 : 6039	4003 : 6040	4003 : 6041
4004 : 6035	4004 : 6036	4004 : 6037	4004 : 6038	4004 : 6039	4004 : 6040	4004 : 6041
4005 : 6035	4005 : 6036	4005 : 6037	4005 : 6038	4005 : 6039	4005 : 6040	4005 : 6041
5001 : 6035	5001 : 6036	5001 : 6037	5001 : 6038	5001 : 6039	5001 : 6040	5001 : 6041
5002 : 6035	5002 : 6036	5002 : 6037	5002 : 6038	5002 : 6039	5002 : 6040	5002 : 6041

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6042	1001 : 6043	1001 : 6044	1001 : 6045	1001 : 6046	1001 : 6047	1001 : 6048
1002 : 6042	1002 : 6043	1002 : 6044	1002 : 6045	1002 : 6046	1002 : 6047	1002 : 6048
1003 : 6042	1003 : 6043	1003 : 6044	1003 : 6045	1003 : 6046	1003 : 6047	1003 : 6048
1004 : 6042	1004 : 6043	1004 : 6044	1004 : 6045	1004 : 6046	1004 : 6047	1004 : 6048
1005 : 6042	1005 : 6043	1005 : 6044	1005 : 6045	1005 : 6046	1005 : 6047	1005 : 6048
1006 : 6042	1006 : 6043	1006 : 6044	1006 : 6045	1006 : 6046	1006 : 6047	1006 : 6048
1007 : 6042	1007 : 6043	1007 : 6044	1007 : 6045	1007 : 6046	1007 : 6047	1007 : 6048
1008 : 6042	1008 : 6043	1008 : 6044	1008 : 6045	1008 : 6046	1008 : 6047	1008 : 6048
1009 : 6042	1009 : 6043	1009 : 6044	1009 : 6045	1009 : 6046	1009 : 6047	1009 : 6048
1010 : 6042	1010 : 6043	1010 : 6044	1010 : 6045	1010 : 6046	1010 : 6047	1010 : 6048
1011 : 6042	1011 : 6043	1011 : 6044	1011 : 6045	1011 : 6046	1011 : 6047	1011 : 6048
1012 : 6042	1012 : 6043	1012 : 6044	1012 : 6045	1012 : 6046	1012 : 6047	1012 : 6048
1013 : 6042	1013 : 6043	1013 : 6044	1013 : 6045	1013 : 6046	1013 : 6047	1013 : 6048
1014 : 6042	1014 : 6043	1014 : 6044	1014 : 6045	1014 : 6046	1014 : 6047	1014 : 6048
2001 : 6042	2001 : 6043	2001 : 6044	2001 : 6045	2001 : 6046	2001 : 6047	2001 : 6048
2002 : 6042	2002 : 6043	2002 : 6044	2002 : 6045	2002 : 6046	2002 : 6047	2002 : 6048
2003 : 6042	2003 : 6043	2003 : 6044	2003 : 6045	2003 : 6046	2003 : 6047	2003 : 6048
2004 : 6042	2004 : 6043	2004 : 6044	2004 : 6045	2004 : 6046	2004 : 6047	2004 : 6048
2005 : 6042	2005 : 6043	2005 : 6044	2005 : 6045	2005 : 6046	2005 : 6047	2005 : 6048
2006 : 6042	2006 : 6043	2006 : 6044	2006 : 6045	2006 : 6046	2006 : 6047	2006 : 6048
2007 : 6042	2007 : 6043	2007 : 6044	2007 : 6045	2007 : 6046	2007 : 6047	2007 : 6048
2008 : 6042	2008 : 6043	2008 : 6044	2008 : 6045	2008 : 6046	2008 : 6047	2008 : 6048
2009 : 6042	2009 : 6043	2009 : 6044	2009 : 6045	2009 : 6046	2009 : 6047	2009 : 6048
2010 : 6042	2010 : 6043	2010 : 6044	2010 : 6045	2010 : 6046	2010 : 6047	2010 : 6048
3001 : 6042	3001 : 6043	3001 : 6044	3001 : 6045	3001 : 6046	3001 : 6047	3001 : 6048
3002 : 6042	3002 : 6043	3002 : 6044	3002 : 6045	3002 : 6046	3002 : 6047	3002 : 6048
3003 : 6042	3003 : 6043	3003 : 6044	3003 : 6045	3003 : 6046	3003 : 6047	3003 : 6048
3004 : 6042	3004 : 6043	3004 : 6044	3004 : 6045	3004 : 6046	3004 : 6047	3004 : 6048
3005 : 6042	3005 : 6043	3005 : 6044	3005 : 6045	3005 : 6046	3005 : 6047	3005 : 6048
3006 : 6042	3006 : 6043	3006 : 6044	3006 : 6045	3006 : 6046	3006 : 6047	3006 : 6048
3007 : 6042	3007 : 6043	3007 : 6044	3007 : 6045	3007 : 6046	3007 : 6047	3007 : 6048
3008 : 6042	3008 : 6043	3008 : 6044	3008 : 6045	3008 : 6046	3008 : 6047	3008 : 6048
4001 : 6042	4001 : 6043	4001 : 6044	4001 : 6045	4001 : 6046	4001 : 6047	4001 : 6048
4002 : 6042	4002 : 6043	4002 : 6044	4002 : 6045	4002 : 6046	4002 : 6047	4002 : 6048
4003 : 6042	4003 : 6043	4003 : 6044	4003 : 6045	4003 : 6046	4003 : 6047	4003 : 6048
4004 : 6042	4004 : 6043	4004 : 6044	4004 : 6045	4004 : 6046	4004 : 6047	4004 : 6048
4005 : 6042	4005 : 6043	4005 : 6044	4005 : 6045	4005 : 6046	4005 : 6047	4005 : 6048
5001 : 6042	5001 : 6043	5001 : 6044	5001 : 6045	5001 : 6046	5001 : 6047	5001 : 6048
5002 : 6042	5002 : 6043	5002 : 6044	5002 : 6045	5002 : 6046	5002 : 6047	5002 : 6048

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6049	1001 : 6050	1001 : 6051	1001 : 6052	1001 : 6053	1001 : 6054	1001 : 6055
1002 : 6049	1002 : 6050	1002 : 6051	1002 : 6052	1002 : 6053	1002 : 6054	1002 : 6055
1003 : 6049	1003 : 6050	1003 : 6051	1003 : 6052	1003 : 6053	1003 : 6054	1003 : 6055
1004 : 6049	1004 : 6050	1004 : 6051	1004 : 6052	1004 : 6053	1004 : 6054	1004 : 6055
1005 : 6049	1005 : 6050	1005 : 6051	1005 : 6052	1005 : 6053	1005 : 6054	1005 : 6055
1006 : 6049	1006 : 6050	1006 : 6051	1006 : 6052	1006 : 6053	1006 : 6054	1006 : 6055
1007 : 6049	1007 : 6050	1007 : 6051	1007 : 6052	1007 : 6053	1007 : 6054	1007 : 6055
1008 : 6049	1008 : 6050	1008 : 6051	1008 : 6052	1008 : 6053	1008 : 6054	1008 : 6055
1009 : 6049	1009 : 6050	1009 : 6051	1009 : 6052	1009 : 6053	1009 : 6054	1009 : 6055
1010 : 6049	1010 : 6050	1010 : 6051	1010 : 6052	1010 : 6053	1010 : 6054	1010 : 6055
1011 : 6049	1011 : 6050	1011 : 6051	1011 : 6052	1011 : 6053	1011 : 6054	1011 : 6055
1012 : 6049	1012 : 6050	1012 : 6051	1012 : 6052	1012 : 6053	1012 : 6054	1012 : 6055
1013 : 6049	1013 : 6050	1013 : 6051	1013 : 6052	1013 : 6053	1013 : 6054	1013 : 6055
1014 : 6049	1014 : 6050	1014 : 6051	1014 : 6052	1014 : 6053	1014 : 6054	1014 : 6055
2001 : 6049	2001 : 6050	2001 : 6051	2001 : 6052	2001 : 6053	2001 : 6054	2001 : 6055
2002 : 6049	2002 : 6050	2002 : 6051	2002 : 6052	2002 : 6053	2002 : 6054	2002 : 6055
2003 : 6049	2003 : 6050	2003 : 6051	2003 : 6052	2003 : 6053	2003 : 6054	2003 : 6055
2004 : 6049	2004 : 6050	2004 : 6051	2004 : 6052	2004 : 6053	2004 : 6054	2004 : 6055
2005 : 6049	2005 : 6050	2005 : 6051	2005 : 6052	2005 : 6053	2005 : 6054	2005 : 6055
2006 : 6049	2006 : 6050	2006 : 6051	2006 : 6052	2006 : 6053	2006 : 6054	2006 : 6055
2007 : 6049	2007 : 6050	2007 : 6051	2007 : 6052	2007 : 6053	2007 : 6054	2007 : 6055
2008 : 6049	2008 : 6050	2008 : 6051	2008 : 6052	2008 : 6053	2008 : 6054	2008 : 6055
2009 : 6049	2009 : 6050	2009 : 6051	2009 : 6052	2009 : 6053	2009 : 6054	2009 : 6055
2010 : 6049	2010 : 6050	2010 : 6051	2010 : 6052	2010 : 6053	2010 : 6054	2010 : 6055
3001 : 6049	3001 : 6050	3001 : 6051	3001 : 6052	3001 : 6053	3001 : 6054	3001 : 6055
3002 : 6049	3002 : 6050	3002 : 6051	3002 : 6052	3002 : 6053	3002 : 6054	3002 : 6055
3003 : 6049	3003 : 6050	3003 : 6051	3003 : 6052	3003 : 6053	3003 : 6054	3003 : 6055
3004 : 6049	3004 : 6050	3004 : 6051	3004 : 6052	3004 : 6053	3004 : 6054	3004 : 6055
3005 : 6049	3005 : 6050	3005 : 6051	3005 : 6052	3005 : 6053	3005 : 6054	3005 : 6055
3006 : 6049	3006 : 6050	3006 : 6051	3006 : 6052	3006 : 6053	3006 : 6054	3006 : 6055
3007 : 6049	3007 : 6050	3007 : 6051	3007 : 6052	3007 : 6053	3007 : 6054	3007 : 6055
3008 : 6049	3008 : 6050	3008 : 6051	3008 : 6052	3008 : 6053	3008 : 6054	3008 : 6055
4001 : 6049	4001 : 6050	4001 : 6051	4001 : 6052	4001 : 6053	4001 : 6054	4001 : 6055
4002 : 6049	4002 : 6050	4002 : 6051	4002 : 6052	4002 : 6053	4002 : 6054	4002 : 6055
4003 : 6049	4003 : 6050	4003 : 6051	4003 : 6052	4003 : 6053	4003 : 6054	4003 : 6055
4004 : 6049	4004 : 6050	4004 : 6051	4004 : 6052	4004 : 6053	4004 : 6054	4004 : 6055
4005 : 6049	4005 : 6050	4005 : 6051	4005 : 6052	4005 : 6053	4005 : 6054	4005 : 6055
5001 : 6049	5001 : 6050	5001 : 6051	5001 : 6052	5001 : 6053	5001 : 6054	5001 : 6055
5002 : 6049	5002 : 6050	5002 : 6051	5002 : 6052	5002 : 6053	5002 : 6054	5002 : 6055

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6056	1001 : 6057	1001 : 6058	1001 : 6059	1001 : 6060	1001 : 6061	1001 : 6062
1002 : 6056	1002 : 6057	1002 : 6058	1002 : 6059	1002 : 6060	1002 : 6061	1002 : 6062
1003 : 6056	1003 : 6057	1003 : 6058	1003 : 6059	1003 : 6060	1003 : 6061	1003 : 6062
1004 : 6056	1004 : 6057	1004 : 6058	1004 : 6059	1004 : 6060	1004 : 6061	1004 : 6062
1005 : 6056	1005 : 6057	1005 : 6058	1005 : 6059	1005 : 6060	1005 : 6061	1005 : 6062
1006 : 6056	1006 : 6057	1006 : 6058	1006 : 6059	1006 : 6060	1006 : 6061	1006 : 6062
1007 : 6056	1007 : 6057	1007 : 6058	1007 : 6059	1007 : 6060	1007 : 6061	1007 : 6062
1008 : 6056	1008 : 6057	1008 : 6058	1008 : 6059	1008 : 6060	1008 : 6061	1008 : 6062
1009 : 6056	1009 : 6057	1009 : 6058	1009 : 6059	1009 : 6060	1009 : 6061	1009 : 6062
1010 : 6056	1010 : 6057	1010 : 6058	1010 : 6059	1010 : 6060	1010 : 6061	1010 : 6062
1011 : 6056	1011 : 6057	1011 : 6058	1011 : 6059	1011 : 6060	1011 : 6061	1011 : 6062
1012 : 6056	1012 : 6057	1012 : 6058	1012 : 6059	1012 : 6060	1012 : 6061	1012 : 6062
1013 : 6056	1013 : 6057	1013 : 6058	1013 : 6059	1013 : 6060	1013 : 6061	1013 : 6062
1014 : 6056	1014 : 6057	1014 : 6058	1014 : 6059	1014 : 6060	1014 : 6061	1014 : 6062
2001 : 6056	2001 : 6057	2001 : 6058	2001 : 6059	2001 : 6060	2001 : 6061	2001 : 6062
2002 : 6056	2002 : 6057	2002 : 6058	2002 : 6059	2002 : 6060	2002 : 6061	2002 : 6062
2003 : 6056	2003 : 6057	2003 : 6058	2003 : 6059	2003 : 6060	2003 : 6061	2003 : 6062
2004 : 6056	2004 : 6057	2004 : 6058	2004 : 6059	2004 : 6060	2004 : 6061	2004 : 6062
2005 : 6056	2005 : 6057	2005 : 6058	2005 : 6059	2005 : 6060	2005 : 6061	2005 : 6062
2006 : 6056	2006 : 6057	2006 : 6058	2006 : 6059	2006 : 6060	2006 : 6061	2006 : 6062
2007 : 6056	2007 : 6057	2007 : 6058	2007 : 6059	2007 : 6060	2007 : 6061	2007 : 6062
2008 : 6056	2008 : 6057	2008 : 6058	2008 : 6059	2008 : 6060	2008 : 6061	2008 : 6062
2009 : 6056	2009 : 6057	2009 : 6058	2009 : 6059	2009 : 6060	2009 : 6061	2009 : 6062
2010 : 6056	2010 : 6057	2010 : 6058	2010 : 6059	2010 : 6060	2010 : 6061	2010 : 6062
3001 : 6056	3001 : 6057	3001 : 6058	3001 : 6059	3001 : 6060	3001 : 6061	3001 : 6062
3002 : 6056	3002 : 6057	3002 : 6058	3002 : 6059	3002 : 6060	3002 : 6061	3002 : 6062
3003 : 6056	3003 : 6057	3003 : 6058	3003 : 6059	3003 : 6060	3003 : 6061	3003 : 6062
3004 : 6056	3004 : 6057	3004 : 6058	3004 : 6059	3004 : 6060	3004 : 6061	3004 : 6062
3005 : 6056	3005 : 6057	3005 : 6058	3005 : 6059	3005 : 6060	3005 : 6061	3005 : 6062
3006 : 6056	3006 : 6057	3006 : 6058	3006 : 6059	3006 : 6060	3006 : 6061	3006 : 6062
3007 : 6056	3007 : 6057	3007 : 6058	3007 : 6059	3007 : 6060	3007 : 6061	3007 : 6062
3008 : 6056	3008 : 6057	3008 : 6058	3008 : 6059	3008 : 6060	3008 : 6061	3008 : 6062
4001 : 6056	4001 : 6057	4001 : 6058	4001 : 6059	4001 : 6060	4001 : 6061	4001 : 6062
4002 : 6056	4002 : 6057	4002 : 6058	4002 : 6059	4002 : 6060	4002 : 6061	4002 : 6062
4003 : 6056	4003 : 6057	4003 : 6058	4003 : 6059	4003 : 6060	4003 : 6061	4003 : 6062
4004 : 6056	4004 : 6057	4004 : 6058	4004 : 6059	4004 : 6060	4004 : 6061	4004 : 6062
4005 : 6056	4005 : 6057	4005 : 6058	4005 : 6059	4005 : 6060	4005 : 6061	4005 : 6062
5001 : 6056	5001 : 6057	5001 : 6058	5001 : 6059	5001 : 6060	5001 : 6061	5001 : 6062
5002 : 6056	5002 : 6057	5002 : 6058	5002 : 6059	5002 : 6060	5002 : 6061	5002 : 6062

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6063	1001 : 6064	1001 : 6065	1001 : 6066	1001 : 6067	1001 : 6068	1001 : 6069
1002 : 6063	1002 : 6064	1002 : 6065	1002 : 6066	1002 : 6067	1002 : 6068	1002 : 6069
1003 : 6063	1003 : 6064	1003 : 6065	1003 : 6066	1003 : 6067	1003 : 6068	1003 : 6069
1004 : 6063	1004 : 6064	1004 : 6065	1004 : 6066	1004 : 6067	1004 : 6068	1004 : 6069
1005 : 6063	1005 : 6064	1005 : 6065	1005 : 6066	1005 : 6067	1005 : 6068	1005 : 6069
1006 : 6063	1006 : 6064	1006 : 6065	1006 : 6066	1006 : 6067	1006 : 6068	1006 : 6069
1007 : 6063	1007 : 6064	1007 : 6065	1007 : 6066	1007 : 6067	1007 : 6068	1007 : 6069
1008 : 6063	1008 : 6064	1008 : 6065	1008 : 6066	1008 : 6067	1008 : 6068	1008 : 6069
1009 : 6063	1009 : 6064	1009 : 6065	1009 : 6066	1009 : 6067	1009 : 6068	1009 : 6069
1010 : 6063	1010 : 6064	1010 : 6065	1010 : 6066	1010 : 6067	1010 : 6068	1010 : 6069
1011 : 6063	1011 : 6064	1011 : 6065	1011 : 6066	1011 : 6067	1011 : 6068	1011 : 6069
1012 : 6063	1012 : 6064	1012 : 6065	1012 : 6066	1012 : 6067	1012 : 6068	1012 : 6069
1013 : 6063	1013 : 6064	1013 : 6065	1013 : 6066	1013 : 6067	1013 : 6068	1013 : 6069
1014 : 6063	1014 : 6064	1014 : 6065	1014 : 6066	1014 : 6067	1014 : 6068	1014 : 6069
2001 : 6063	2001 : 6064	2001 : 6065	2001 : 6066	2001 : 6067	2001 : 6068	2001 : 6069
2002 : 6063	2002 : 6064	2002 : 6065	2002 : 6066	2002 : 6067	2002 : 6068	2002 : 6069
2003 : 6063	2003 : 6064	2003 : 6065	2003 : 6066	2003 : 6067	2003 : 6068	2003 : 6069
2004 : 6063	2004 : 6064	2004 : 6065	2004 : 6066	2004 : 6067	2004 : 6068	2004 : 6069
2005 : 6063	2005 : 6064	2005 : 6065	2005 : 6066	2005 : 6067	2005 : 6068	2005 : 6069
2006 : 6063	2006 : 6064	2006 : 6065	2006 : 6066	2006 : 6067	2006 : 6068	2006 : 6069
2007 : 6063	2007 : 6064	2007 : 6065	2007 : 6066	2007 : 6067	2007 : 6068	2007 : 6069
2008 : 6063	2008 : 6064	2008 : 6065	2008 : 6066	2008 : 6067	2008 : 6068	2008 : 6069
2009 : 6063	2009 : 6064	2009 : 6065	2009 : 6066	2009 : 6067	2009 : 6068	2009 : 6069
2010 : 6063	2010 : 6064	2010 : 6065	2010 : 6066	2010 : 6067	2010 : 6068	2010 : 6069
3001 : 6063	3001 : 6064	3001 : 6065	3001 : 6066	3001 : 6067	3001 : 6068	3001 : 6069
3002 : 6063	3002 : 6064	3002 : 6065	3002 : 6066	3002 : 6067	3002 : 6068	3002 : 6069
3003 : 6063	3003 : 6064	3003 : 6065	3003 : 6066	3003 : 6067	3003 : 6068	3003 : 6069
3004 : 6063	3004 : 6064	3004 : 6065	3004 : 6066	3004 : 6067	3004 : 6068	3004 : 6069
3005 : 6063	3005 : 6064	3005 : 6065	3005 : 6066	3005 : 6067	3005 : 6068	3005 : 6069
3006 : 6063	3006 : 6064	3006 : 6065	3006 : 6066	3006 : 6067	3006 : 6068	3006 : 6069
3007 : 6063	3007 : 6064	3007 : 6065	3007 : 6066	3007 : 6067	3007 : 6068	3007 : 6069
3008 : 6063	3008 : 6064	3008 : 6065	3008 : 6066	3008 : 6067	3008 : 6068	3008 : 6069
4001 : 6063	4001 : 6064	4001 : 6065	4001 : 6066	4001 : 6067	4001 : 6068	4001 : 6069
4002 : 6063	4002 : 6064	4002 : 6065	4002 : 6066	4002 : 6067	4002 : 6068	4002 : 6069
4003 : 6063	4003 : 6064	4003 : 6065	4003 : 6066	4003 : 6067	4003 : 6068	4003 : 6069
4004 : 6063	4004 : 6064	4004 : 6065	4004 : 6066	4004 : 6067	4004 : 6068	4004 : 6069
4005 : 6063	4005 : 6064	4005 : 6065	4005 : 6066	4005 : 6067	4005 : 6068	4005 : 6069
5001 : 6063	5001 : 6064	5001 : 6065	5001 : 6066	5001 : 6067	5001 : 6068	5001 : 6069
5002 : 6063	5002 : 6064	5002 : 6065	5002 : 6066	5002 : 6067	5002 : 6068	5002 : 6069

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6070	1001 : 6071	1001 : 6072	1001 : 6073	1001 : 6074	1001 : 6075	1001 : 6076
1002 : 6070	1002 : 6071	1002 : 6072	1002 : 6073	1002 : 6074	1002 : 6075	1002 : 6076
1003 : 6070	1003 : 6071	1003 : 6072	1003 : 6073	1003 : 6074	1003 : 6075	1003 : 6076
1004 : 6070	1004 : 6071	1004 : 6072	1004 : 6073	1004 : 6074	1004 : 6075	1004 : 6076
1005 : 6070	1005 : 6071	1005 : 6072	1005 : 6073	1005 : 6074	1005 : 6075	1005 : 6076
1006 : 6070	1006 : 6071	1006 : 6072	1006 : 6073	1006 : 6074	1006 : 6075	1006 : 6076
1007 : 6070	1007 : 6071	1007 : 6072	1007 : 6073	1007 : 6074	1007 : 6075	1007 : 6076
1008 : 6070	1008 : 6071	1008 : 6072	1008 : 6073	1008 : 6074	1008 : 6075	1008 : 6076
1009 : 6070	1009 : 6071	1009 : 6072	1009 : 6073	1009 : 6074	1009 : 6075	1009 : 6076
1010 : 6070	1010 : 6071	1010 : 6072	1010 : 6073	1010 : 6074	1010 : 6075	1010 : 6076
1011 : 6070	1011 : 6071	1011 : 6072	1011 : 6073	1011 : 6074	1011 : 6075	1011 : 6076
1012 : 6070	1012 : 6071	1012 : 6072	1012 : 6073	1012 : 6074	1012 : 6075	1012 : 6076
1013 : 6070	1013 : 6071	1013 : 6072	1013 : 6073	1013 : 6074	1013 : 6075	1013 : 6076
1014 : 6070	1014 : 6071	1014 : 6072	1014 : 6073	1014 : 6074	1014 : 6075	1014 : 6076
2001 : 6070	2001 : 6071	2001 : 6072	2001 : 6073	2001 : 6074	2001 : 6075	2001 : 6076
2002 : 6070	2002 : 6071	2002 : 6072	2002 : 6073	2002 : 6074	2002 : 6075	2002 : 6076
2003 : 6070	2003 : 6071	2003 : 6072	2003 : 6073	2003 : 6074	2003 : 6075	2003 : 6076
2004 : 6070	2004 : 6071	2004 : 6072	2004 : 6073	2004 : 6074	2004 : 6075	2004 : 6076
2005 : 6070	2005 : 6071	2005 : 6072	2005 : 6073	2005 : 6074	2005 : 6075	2005 : 6076
2006 : 6070	2006 : 6071	2006 : 6072	2006 : 6073	2006 : 6074	2006 : 6075	2006 : 6076
2007 : 6070	2007 : 6071	2007 : 6072	2007 : 6073	2007 : 6074	2007 : 6075	2007 : 6076
2008 : 6070	2008 : 6071	2008 : 6072	2008 : 6073	2008 : 6074	2008 : 6075	2008 : 6076
2009 : 6070	2009 : 6071	2009 : 6072	2009 : 6073	2009 : 6074	2009 : 6075	2009 : 6076
2010 : 6070	2010 : 6071	2010 : 6072	2010 : 6073	2010 : 6074	2010 : 6075	2010 : 6076
3001 : 6070	3001 : 6071	3001 : 6072	3001 : 6073	3001 : 6074	3001 : 6075	3001 : 6076
3002 : 6070	3002 : 6071	3002 : 6072	3002 : 6073	3002 : 6074	3002 : 6075	3002 : 6076
3003 : 6070	3003 : 6071	3003 : 6072	3003 : 6073	3003 : 6074	3003 : 6075	3003 : 6076
3004 : 6070	3004 : 6071	3004 : 6072	3004 : 6073	3004 : 6074	3004 : 6075	3004 : 6076
3005 : 6070	3005 : 6071	3005 : 6072	3005 : 6073	3005 : 6074	3005 : 6075	3005 : 6076
3006 : 6070	3006 : 6071	3006 : 6072	3006 : 6073	3006 : 6074	3006 : 6075	3006 : 6076
3007 : 6070	3007 : 6071	3007 : 6072	3007 : 6073	3007 : 6074	3007 : 6075	3007 : 6076
3008 : 6070	3008 : 6071	3008 : 6072	3008 : 6073	3008 : 6074	3008 : 6075	3008 : 6076
4001 : 6070	4001 : 6071	4001 : 6072	4001 : 6073	4001 : 6074	4001 : 6075	4001 : 6076
4002 : 6070	4002 : 6071	4002 : 6072	4002 : 6073	4002 : 6074	4002 : 6075	4002 : 6076
4003 : 6070	4003 : 6071	4003 : 6072	4003 : 6073	4003 : 6074	4003 : 6075	4003 : 6076
4004 : 6070	4004 : 6071	4004 : 6072	4004 : 6073	4004 : 6074	4004 : 6075	4004 : 6076
4005 : 6070	4005 : 6071	4005 : 6072	4005 : 6073	4005 : 6074	4005 : 6075	4005 : 6076
5001 : 6070	5001 : 6071	5001 : 6072	5001 : 6073	5001 : 6074	5001 : 6075	5001 : 6076
5002 : 6070	5002 : 6071	5002 : 6072	5002 : 6073	5002 : 6074	5002 : 6075	5002 : 6076

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6077	1014 : 6077	3003 : 6077	1001 : 6078	1014 : 6078	3003 : 6078	
1002 : 6077	2001 : 6077	3004 : 6077	1002 : 6078	2001 : 6078	3004 : 6078	
1003 : 6077	2002 : 6077	3005 : 6077	1003 : 6078	2002 : 6078	3005 : 6078	
1004 : 6077	2003 : 6077	3006 : 6077	1004 : 6078	2003 : 6078	3006 : 6078	
1005 : 6077	2004 : 6077	3007 : 6077	1005 : 6078	2004 : 6078	3007 : 6078	
1006 : 6077	2005 : 6077	3008 : 6077	1006 : 6078	2005 : 6078	3008 : 6078	
1007 : 6077	2006 : 6077	4001 : 6077	1007 : 6078	2006 : 6078	4001 : 6078	--
1008 : 6077	2007 : 6077	4002 : 6077	1008 : 6078	2007 : 6078	4002 : 6078	
1009 : 6077	2008 : 6077	4003 : 6077	1009 : 6078	2008 : 6078	4003 : 6078	
1010 : 6077	2009 : 6077	4004 : 6077	1010 : 6078	2009 : 6078	4004 : 6078	
1011 : 6077	2010 : 6077	4005 : 6077	1011 : 6078	2010 : 6078	4005 : 6078	
1012 : 6077	3001 : 6077	5001 : 6077	1012 : 6078	3001 : 6078	5001 : 6078	
1013 : 6077	3002 : 6077	5002 : 6077	1013 : 6078	3002 : 6078	5002 : 6078	

Tabla B: Ejemplo de combinaciones de un compuesto X con un compuesto Y.

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 7000	6000 : 7001	6000 : 7002	6000 : 7003	6000 : 7004	6000 : 7005	6000 : 7006
6001 : 7000	6001 : 7001	6001 : 7002	6001 : 7003	6001 : 7004	6001 : 7005	6001 : 7006
6002 : 7000	6002 : 7001	6002 : 7002	6002 : 7003	6002 : 7004	6002 : 7005	6002 : 7006
6003 : 7000	6003 : 7001	6003 : 7002	6003 : 7003	6003 : 7004	6003 : 7005	6003 : 7006
6004 : 7000	6004 : 7001	6004 : 7002	6004 : 7003	6004 : 7004	6004 : 7005	6004 : 7006
6005 : 7000	6005 : 7001	6005 : 7002	6005 : 7003	6005 : 7004	6005 : 7005	6005 : 7006
6006 : 7000	6006 : 7001	6006 : 7002	6006 : 7003	6006 : 7004	6006 : 7005	6006 : 7006
6007 : 7000	6007 : 7001	6007 : 7002	6007 : 7003	6007 : 7004	6007 : 7005	6007 : 7006
6008 : 7000	6008 : 7001	6008 : 7002	6008 : 7003	6008 : 7004	6008 : 7005	6008 : 7006
6009 : 7000	6009 : 7001	6009 : 7002	6009 : 7003	6009 : 7004	6009 : 7005	6009 : 7006
6010 : 7000	6010 : 7001	6010 : 7002	6010 : 7003	6010 : 7004	6010 : 7005	6010 : 7006
6011 : 7000	6011 : 7001	6011 : 7002	6011 : 7003	6011 : 7004	6011 : 7005	6011 : 7006
6012 : 7000	6012 : 7001	6012 : 7002	6012 : 7003	6012 : 7004	6012 : 7005	6012 : 7006
6013 : 7000	6013 : 7001	6013 : 7002	6013 : 7003	6013 : 7004	6013 : 7005	6013 : 7006
6014 : 7000	6014 : 7001	6014 : 7002	6014 : 7003	6014 : 7004	6014 : 7005	6014 : 7006
6015 : 7000	6015 : 7001	6015 : 7002	6015 : 7003	6015 : 7004	6015 : 7005	6015 : 7006
6016 : 7000	6016 : 7001	6016 : 7002	6016 : 7003	6016 : 7004	6016 : 7005	6016 : 7006
6017 : 7000	6017 : 7001	6017 : 7002	6017 : 7003	6017 : 7004	6017 : 7005	6017 : 7006
6018 : 7000	6018 : 7001	6018 : 7002	6018 : 7003	6018 : 7004	6018 : 7005	6018 : 7006
6019 : 7000	6019 : 7001	6019 : 7002	6019 : 7003	6019 : 7004	6019 : 7005	6019 : 7006
6020 : 7000	6020 : 7001	6020 : 7002	6020 : 7003	6020 : 7004	6020 : 7005	6020 : 7006
6000 : 7007	6000 : 7008	6000 : 7009	6000 : 7010	6000 : 7011	6000 : 7012	6000 : 7013
6001 : 7007	6001 : 7008	6001 : 7009	6001 : 7010	6001 : 7011	6001 : 7012	6001 : 7013
6002 : 7007	6002 : 7008	6002 : 7009	6002 : 7010	6002 : 7011	6002 : 7012	6002 : 7013
6003 : 7007	6003 : 7008	6003 : 7009	6003 : 7010	6003 : 7011	6003 : 7012	6003 : 7013
6004 : 7007	6004 : 7008	6004 : 7009	6004 : 7010	6004 : 7011	6004 : 7012	6004 : 7013
6005 : 7007	6005 : 7008	6005 : 7009	6005 : 7010	6005 : 7011	6005 : 7012	6005 : 7013
6006 : 7007	6006 : 7008	6006 : 7009	6006 : 7010	6006 : 7011	6006 : 7012	6006 : 7013
6007 : 7007	6007 : 7008	6007 : 7009	6007 : 7010	6007 : 7011	6007 : 7012	6007 : 7013
6008 : 7007	6008 : 7008	6008 : 7009	6008 : 7010	6008 : 7011	6008 : 7012	6008 : 7013
6009 : 7007	6009 : 7008	6009 : 7009	6009 : 7010	6009 : 7011	6009 : 7012	6009 : 7013
6010 : 7007	6010 : 7008	6010 : 7009	6010 : 7010	6010 : 7011	6010 : 7012	6010 : 7013
6011 : 7007	6011 : 7008	6011 : 7009	6011 : 7010	6011 : 7011	6011 : 7012	6011 : 7013
6012 : 7007	6012 : 7008	6012 : 7009	6012 : 7010	6012 : 7011	6012 : 7012	6012 : 7013
6013 : 7007	6013 : 7008	6013 : 7009	6013 : 7010	6013 : 7011	6013 : 7012	6013 : 7013
6014 : 7007	6014 : 7008	6014 : 7009	6014 : 7010	6014 : 7011	6014 : 7012	6014 : 7013
6015 : 7007	6015 : 7008	6015 : 7009	6015 : 7010	6015 : 7011	6015 : 7012	6015 : 7013
6016 : 7007	6016 : 7008	6016 : 7009	6016 : 7010	6016 : 7011	6016 : 7012	6016 : 7013
6017 : 7007	6017 : 7008	6017 : 7009	6017 : 7010	6017 : 7011	6017 : 7012	6017 : 7013
6018 : 7007	6018 : 7008	6018 : 7009	6018 : 7010	6018 : 7011	6018 : 7012	6018 : 7013

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6019 : 7007 6020 : 7007	6019 : 7008 6020 : 7008	6019 : 7009 6020 : 7009	6019 : 7010 6020 : 7010	6019 : 7011 6020 : 7011	6019 : 7012 6020 : 7012	6019 : 7013 6020 : 7013
6000 : 7014 6001 : 7014 6002 : 7014 6003 : 7014 6004 : 7014 6005 : 7014 6006 : 7014 6007 : 7014 6008 : 7014 6009 : 7014 6010 : 7014 6011 : 7014 6012 : 7014 6013 : 7014 6014 : 7014 6015 : 7014 6016 : 7014 6017 : 7014 6018 : 7014 6019 : 7014 6020 : 7014	6000 : 7015 6001 : 7015 6002 : 7015 6003 : 7015 6004 : 7015 6005 : 7015 6006 : 7015 6007 : 7015 6008 : 7015 6009 : 7015 6010 : 7015 6011 : 7015 6012 : 7015 6013 : 7015 6014 : 7015 6015 : 7015 6016 : 7015 6017 : 7015 6018 : 7015 6019 : 7015 6020 : 7015	6000 : 7016 6001 : 7016 6002 : 7016 6003 : 7016 6004 : 7016 6005 : 7016 6006 : 7016 6007 : 7016 6008 : 7016 6009 : 7016 6010 : 7016 6011 : 7016 6012 : 7016 6013 : 7016 6014 : 7016 6015 : 7016 6016 : 7016 6017 : 7016 6018 : 7016 6019 : 7016 6020 : 7016	6000 : 7017 6001 : 7017 6002 : 7017 6003 : 7017 6004 : 7017 6005 : 7017 6006 : 7017 6007 : 7017 6008 : 7017 6009 : 7017 6010 : 7017 6011 : 7017 6012 : 7017 6013 : 7017 6014 : 7017 6015 : 7017 6016 : 7017 6017 : 7017 6018 : 7017 6019 : 7017 6020 : 7017	6000 : 7018 6001 : 7018 6002 : 7018 6003 : 7018 6004 : 7018 6005 : 7018 6006 : 7018 6007 : 7018 6008 : 7018 6009 : 7018 6010 : 7018 6011 : 7018 6012 : 7018 6013 : 7018 6014 : 7018 6015 : 7018 6016 : 7018 6017 : 7018 6018 : 7018 6019 : 7018 6020 : 7018	6000 : 7019 6001 : 7019 6002 : 7019 6003 : 7019 6004 : 7019 6005 : 7019 6006 : 7019 6007 : 7019 6008 : 7019 6009 : 7019 6010 : 7019 6011 : 7019 6012 : 7019 6013 : 7019 6014 : 7019 6015 : 7019 6016 : 7019 6017 : 7019 6018 : 7019 6019 : 7019 6020 : 7019	6000 : 7020 6001 : 7020 6002 : 7020 6003 : 7020 6004 : 7020 6005 : 7020 6006 : 7020 6007 : 7020 6008 : 7020 6009 : 7020 6010 : 7020 6011 : 7020 6012 : 7020 6013 : 7020 6014 : 7020 6015 : 7020 6016 : 7020 6017 : 7020 6018 : 7020 6019 : 7020 6020 : 7020
6000 : 7021 6001 : 7021 6002 : 7021 6003 : 7021 6004 : 7021 6005 : 7021 6006 : 7021 6007 : 7021 6008 : 7021 6009 : 7021 6010 : 7021 6011 : 7021 6012 : 7021 6013 : 7021 6014 : 7021 6015 : 7021 6016 : 7021	6000 : 7022 6001 : 7022 6002 : 7022 6003 : 7022 6004 : 7022 6005 : 7022 6006 : 7022 6007 : 7022 6008 : 7022 6009 : 7022 6010 : 7022 6011 : 7022 6012 : 7022 6013 : 7022 6014 : 7022 6015 : 7022 6016 : 7022	6000 : 7023 6001 : 7023 6002 : 7023 6003 : 7023 6004 : 7023 6005 : 7023 6006 : 7023 6007 : 7023 6008 : 7023 6009 : 7023 6010 : 7023 6011 : 7023 6012 : 7023 6013 : 7023 6014 : 7023 6015 : 7023 6016 : 7023	6000 : 7024 6001 : 7024 6002 : 7024 6003 : 7024 6004 : 7024 6005 : 7024 6006 : 7024 6007 : 7024 6008 : 7024 6009 : 7024 6010 : 7024 6011 : 7024 6012 : 7024 6013 : 7024 6014 : 7024 6015 : 7024 6016 : 7024	6000 : 7025 6001 : 7025 6002 : 7025 6003 : 7025 6004 : 7025 6005 : 7025 6006 : 7025 6007 : 7025 6008 : 7025 6009 : 7025 6010 : 7025 6011 : 7025 6012 : 7025 6013 : 7025 6014 : 7025 6015 : 7025 6016 : 7025	6000 : 7026 6001 : 7026 6002 : 7026 6003 : 7026 6004 : 7026 6005 : 7026 6006 : 7026 6007 : 7026 6008 : 7026 6009 : 7026 6010 : 7026 6011 : 7026 6012 : 7026 6013 : 7026 6014 : 7026 6015 : 7026 6016 : 7026	6000 : 7027 6001 : 7027 6002 : 7027 6003 : 7027 6004 : 7027 6005 : 7027 6006 : 7027 6007 : 7027 6008 : 7027 6009 : 7027 6010 : 7027 6011 : 7027 6012 : 7027 6013 : 7027 6014 : 7027 6015 : 7027 6016 : 7027

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6017 : 7021 6018 : 7021 6019 : 7021 6020 : 7021	6017 : 7022 6018 : 7022 6019 : 7022 6020 : 7022	6017 : 7023 6018 : 7023 6019 : 7023 6020 : 7023	6017 : 7024 6018 : 7024 6019 : 7024 6020 : 7024	6017 : 7025 6018 : 7025 6019 : 7025 6020 : 7025	6017 : 7026 6018 : 7026 6019 : 7026 6020 : 7026	6017 : 7027 6018 : 7027 6019 : 7027 6020 : 7027
6000 : 7028 6001 : 7028 6002 : 7028 6003 : 7028 6004 : 7028 6005 : 7028 6006 : 7028 6007 : 7028 6008 : 7028 6009 : 7028 6010 : 7028 6011 : 7028 6012 : 7028 6013 : 7028 6014 : 7028 6015 : 7028 6016 : 7028 6017 : 7028 6018 : 7028 6019 : 7028 6020 : 7028	6000 : 7029 6001 : 7029 6002 : 7029 6003 : 7029 6004 : 7029 6005 : 7029 6006 : 7029 6007 : 7029 6008 : 7029 6009 : 7029 6010 : 7029 6011 : 7029 6012 : 7029 6013 : 7029 6014 : 7029 6015 : 7029 6016 : 7029 6017 : 7029 6018 : 7029 6019 : 7029 6020 : 7029	6000 : 7030 6001 : 7030 6002 : 7030 6003 : 7030 6004 : 7030 6005 : 7030 6006 : 7030 6007 : 7030 6008 : 7030 6009 : 7030 6010 : 7030 6011 : 7030 6012 : 7030 6013 : 7030 6014 : 7030 6015 : 7030 6016 : 7030 6017 : 7030 6018 : 7030 6019 : 7030 6020 : 7030	6000 : 7031 6001 : 7031 6002 : 7031 6003 : 7031 6004 : 7031 6005 : 7031 6006 : 7031 6007 : 7031 6008 : 7031 6009 : 7031 6010 : 7031 6011 : 7031 6012 : 7031 6013 : 7031 6014 : 7031 6015 : 7031 6016 : 7031 6017 : 7031 6018 : 7031 6019 : 7031 6020 : 7031	6000 : 7032 6001 : 7032 6002 : 7032 6003 : 7032 6004 : 7032 6005 : 7032 6006 : 7032 6007 : 7032 6008 : 7032 6009 : 7032 6010 : 7032 6011 : 7032 6012 : 7032 6013 : 7032 6014 : 7032 6015 : 7032 6016 : 7032 6017 : 7032 6018 : 7032 6019 : 7032 6020 : 7032	6000 : 7033 6001 : 7033 6002 : 7033 6003 : 7033 6004 : 7033 6005 : 7033 6006 : 7033 6007 : 7033 6008 : 7033 6009 : 7033 6010 : 7033 6011 : 7033 6012 : 7033 6013 : 7033 6014 : 7033 6015 : 7033 6016 : 7033 6017 : 7033 6018 : 7033 6019 : 7033 6020 : 7033	6000 : 7034 6001 : 7034 6002 : 7034 6003 : 7034 6004 : 7034 6005 : 7034 6006 : 7034 6007 : 7034 6008 : 7034 6009 : 7034 6010 : 7034 6011 : 7034 6012 : 7034 6013 : 7034 6014 : 7034 6015 : 7034 6016 : 7034 6017 : 7034 6018 : 7034 6019 : 7034 6020 : 7034
6000 : 7035 6001 : 7035 6002 : 7035 6003 : 7035 6004 : 7035 6005 : 7035 6006 : 7035 6007 : 7035 6008 : 7035 6009 : 7035 6010 : 7035 6011 : 7035 6012 : 7035 6013 : 7035 6014 : 7035	6000 : 7036 6001 : 7036 6002 : 7036 6003 : 7036 6004 : 7036 6005 : 7036 6006 : 7036 6007 : 7036 6008 : 7036 6009 : 7036 6010 : 7036 6011 : 7036 6012 : 7036 6013 : 7036 6014 : 7036	6000 : 7037 6001 : 7037 6002 : 7037 6003 : 7037 6004 : 7037 6005 : 7037 6006 : 7037 6007 : 7037 6008 : 7037 6009 : 7037 6010 : 7037 6011 : 7037 6012 : 7037 6013 : 7037 6014 : 7037	6000 : 7038 6001 : 7038 6002 : 7038 6003 : 7038 6004 : 7038 6005 : 7038 6006 : 7038 6007 : 7038 6008 : 7038 6009 : 7038 6010 : 7038 6011 : 7038 6012 : 7038 6013 : 7038 6014 : 7038	6000 : 7039 6001 : 7039 6002 : 7039 6003 : 7039 6004 : 7039 6005 : 7039 6006 : 7039 6007 : 7039 6008 : 7039 6009 : 7039 6010 : 7039 6011 : 7039 6012 : 7039 6013 : 7039 6014 : 7039	6000 : 7040 6001 : 7040 6002 : 7040 6003 : 7040 6004 : 7040 6005 : 7040 6006 : 7040 6007 : 7040 6008 : 7040 6009 : 7040 6010 : 7040 6011 : 7040 6012 : 7040 6013 : 7040 6014 : 7040	6000 : 7041 6001 : 7041 6002 : 7041 6003 : 7041 6004 : 7041 6005 : 7041 6006 : 7041 6007 : 7041 6008 : 7041 6009 : 7041 6010 : 7041 6011 : 7041 6012 : 7041 6013 : 7041 6014 : 7041

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6015 : 7035 6016 : 7035 6017 : 7035 6018 : 7035 6019 : 7035 6020 : 7035	6015 : 7036 6016 : 7036 6017 : 7036 6018 : 7036 6019 : 7036 6020 : 7036	6015 : 7037 6016 : 7037 6017 : 7037 6018 : 7037 6019 : 7037 6020 : 7037	6015 : 7038 6016 : 7038 6017 : 7038 6018 : 7038 6019 : 7038 6020 : 7038	6015 : 7039 6016 : 7039 6017 : 7039 6018 : 7039 6019 : 7039 6020 : 7039	6015 : 7040 6016 : 7040 6017 : 7040 6018 : 7040 6019 : 7040 6020 : 7040	6015 : 7041 6016 : 7041 6017 : 7041 6018 : 7041 6019 : 7041 6020 : 7041
6000 : 7042 6001 : 7042 6002 : 7042 6003 : 7042 6004 : 7042 6005 : 7042 6006 : 7042 6007 : 7042 6008 : 7042 6009 : 7042 6010 : 7042 6011 : 7042 6012 : 7042 6013 : 7042 6014 : 7042 6015 : 7042 6016 : 7042 6017 : 7042 6018 : 7042 6019 : 7042 6020 : 7042	6000 : 7043 6001 : 7043 6002 : 7043 6003 : 7043 6004 : 7043 6005 : 7043 6006 : 7043 6007 : 7043 6008 : 7043 6009 : 7043 6010 : 7043 6011 : 7043 6012 : 7043 6013 : 7043 6014 : 7043 6015 : 7043 6016 : 7043 6017 : 7043 6018 : 7043 6019 : 7043 6020 : 7043	6000 : 7044 6001 : 7044 6002 : 7044 6003 : 7044 6004 : 7044 6005 : 7044 6006 : 7044 6007 : 7044 6008 : 7044 6009 : 7044 6010 : 7044 6011 : 7044 6012 : 7044 6013 : 7044 6014 : 7044 6015 : 7044 6016 : 7044 6017 : 7044 6018 : 7044 6019 : 7044 6020 : 7044	6000 : 7045 6001 : 7045 6002 : 7045 6003 : 7045 6004 : 7045 6005 : 7045 6006 : 7045 6007 : 7045 6008 : 7045 6009 : 7045 6010 : 7045 6011 : 7045 6012 : 7045 6013 : 7045 6014 : 7045 6015 : 7045 6016 : 7045 6017 : 7045 6018 : 7045 6019 : 7045 6020 : 7045	6000 : 7046 6001 : 7046 6002 : 7046 6003 : 7046 6004 : 7046 6005 : 7046 6006 : 7046 6007 : 7046 6008 : 7046 6009 : 7046 6010 : 7046 6011 : 7046 6012 : 7046 6013 : 7046 6014 : 7046 6015 : 7046 6016 : 7046 6017 : 7046 6018 : 7046 6019 : 7046 6020 : 7046	6000 : 7047 6001 : 7047 6002 : 7047 6003 : 7047 6004 : 7047 6005 : 7047 6006 : 7047 6007 : 7047 6008 : 7047 6009 : 7047 6010 : 7047 6011 : 7047 6012 : 7047 6013 : 7047 6014 : 7047 6015 : 7047 6016 : 7047 6017 : 7047 6018 : 7047 6019 : 7047 6020 : 7047	6000 : 7048 6001 : 7048 6002 : 7048 6003 : 7048 6004 : 7048 6005 : 7048 6006 : 7048 6007 : 7048 6008 : 7048 6009 : 7048 6010 : 7048 6011 : 7048 6012 : 7048 6013 : 7048 6014 : 7048 6015 : 7048 6016 : 7048 6017 : 7048 6018 : 7048 6019 : 7048 6020 : 7048
6000 : 7049 6001 : 7049 6002 : 7049 6003 : 7049 6004 : 7049 6005 : 7049 6006 : 7049 6007 : 7049 6008 : 7049 6009 : 7049 6010 : 7049 6011 : 7049 6012 : 7049	6000 : 7050 6001 : 7050 6002 : 7050 6003 : 7050 6004 : 7050 6005 : 7050 6006 : 7050 6007 : 7050 6008 : 7050 6009 : 7050 6010 : 7050 6011 : 7050 6012 : 7050	6000 : 7051 6001 : 7051 6002 : 7051 6003 : 7051 6004 : 7051 6005 : 7051 6006 : 7051 6007 : 7051 6008 : 7051 6009 : 7051 6010 : 7051 6011 : 7051 6012 : 7051	6000 : 7052 6001 : 7052 6002 : 7052 6003 : 7052 6004 : 7052 6005 : 7052 6006 : 7052 6007 : 7052 6008 : 7052 6009 : 7052 6010 : 7052 6011 : 7052 6012 : 7052	6000 : 7053 6001 : 7053 6002 : 7053 6003 : 7053 6004 : 7053 6005 : 7053 6006 : 7053 6007 : 7053 6008 : 7053 6009 : 7053 6010 : 7053 6011 : 7053 6012 : 7053	6000 : 7054 6001 : 7054 6002 : 7054 6003 : 7054 6004 : 7054 6005 : 7054 6006 : 7054 6007 : 7054 6008 : 7054 6009 : 7054 6010 : 7054 6011 : 7054 6012 : 7054	6000 : 7055 6001 : 7055 6002 : 7055 6003 : 7055 6004 : 7055 6005 : 7055 6006 : 7055 6007 : 7055 6008 : 7055 6009 : 7055 6010 : 7055 6011 : 7055 6012 : 7055

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6013 : 7049 6014 : 7049 6015 : 7049 6016 : 7049 6017 : 7049 6018 : 7049 6019 : 7049 6020 : 7049	6013 : 7050 6014 : 7050 6015 : 7050 6016 : 7050 6017 : 7050 6018 : 7050 6019 : 7050 6020 : 7050	6013 : 7051 6014 : 7051 6015 : 7051 6016 : 7051 6017 : 7051 6018 : 7051 6019 : 7051 6020 : 7051	6013 : 7052 6014 : 7052 6015 : 7052 6016 : 7052 6017 : 7052 6018 : 7052 6019 : 7052 6020 : 7052	6013 : 7053 6014 : 7053 6015 : 7053 6016 : 7053 6017 : 7053 6018 : 7053 6019 : 7053 6020 : 7053	6013 : 7054 6014 : 7054 6015 : 7054 6016 : 7054 6017 : 7054 6018 : 7054 6019 : 7054 6020 : 7054	6013 : 7055 6014 : 7055 6015 : 7055 6016 : 7055 6017 : 7055 6018 : 7055 6019 : 7055 6020 : 7055
6000 : 7056 6001 : 7056 6002 : 7056 6003 : 7056 6004 : 7056 6005 : 7056 6006 : 7056 6007 : 7056 6008 : 7056 6009 : 7056 6010 : 7056 6011 : 7056 6012 : 7056 6013 : 7056 6014 : 7056 6015 : 7056 6016 : 7056 6017 : 7056 6018 : 7056 6019 : 7056 6020 : 7056	6000 : 7057 6001 : 7057 6002 : 7057 6003 : 7057 6004 : 7057 6005 : 7057 6006 : 7057 6007 : 7057 6008 : 7057 6009 : 7057 6010 : 7057 6011 : 7057 6012 : 7057 6013 : 7057 6014 : 7057 6015 : 7057 6016 : 7057 6017 : 7057 6018 : 7057 6019 : 7057 6020 : 7057	6000 : 7058 6001 : 7058 6002 : 7058 6003 : 7058 6004 : 7058 6005 : 7058 6006 : 7058 6007 : 7058 6008 : 7058 6009 : 7058 6010 : 7058 6011 : 7058 6012 : 7058 6013 : 7058 6014 : 7058 6015 : 7058 6016 : 7058 6017 : 7058 6018 : 7058 6019 : 7058 6020 : 7058	6000 : 7059 6001 : 7059 6002 : 7059 6003 : 7059 6004 : 7059 6005 : 7059 6006 : 7059 6007 : 7059 6008 : 7059 6009 : 7059 6010 : 7059 6011 : 7059 6012 : 7059 6013 : 7059 6014 : 7059 6015 : 7059 6016 : 7059 6017 : 7059 6018 : 7059 6019 : 7059 6020 : 7059	6000 : 7060 6001 : 7060 6002 : 7060 6003 : 7060 6004 : 7060 6005 : 7060 6006 : 7060 6007 : 7060 6008 : 7060 6009 : 7060 6010 : 7060 6011 : 7060 6012 : 7060 6013 : 7060 6014 : 7060 6015 : 7060 6016 : 7060 6017 : 7060 6018 : 7060 6019 : 7060 6020 : 7060	6000 : 7061 6001 : 7061 6002 : 7061 6003 : 7061 6004 : 7061 6005 : 7061 6006 : 7061 6007 : 7061 6008 : 7061 6009 : 7061 6010 : 7061 6011 : 7061 6012 : 7061 6013 : 7061 6014 : 7061 6015 : 7061 6016 : 7061 6017 : 7061 6018 : 7061 6019 : 7061 6020 : 7061	6000 : 7062 6001 : 7062 6002 : 7062 6003 : 7062 6004 : 7062 6005 : 7062 6006 : 7062 6007 : 7062 6008 : 7062 6009 : 7062 6010 : 7062 6011 : 7062 6012 : 7062 6013 : 7062 6014 : 7062 6015 : 7062 6016 : 7062 6017 : 7062 6018 : 7062 6019 : 7062 6020 : 7062
6000 : 7063 6001 : 7063 6002 : 7063 6003 : 7063 6004 : 7063 6005 : 7063 6006 : 7063 6007 : 7063 6008 : 7063 6009 : 7063 6010 : 7063	6000 : 7064 6001 : 7064 6002 : 7064 6003 : 7064 6004 : 7064 6005 : 7064 6006 : 7064 6007 : 7064 6008 : 7064 6009 : 7064 6010 : 7064	6000 : 7065 6001 : 7065 6002 : 7065 6003 : 7065 6004 : 7065 6005 : 7065 6006 : 7065 6007 : 7065 6008 : 7065 6009 : 7065 6010 : 7065	6000 : 7066 6001 : 7066 6002 : 7066 6003 : 7066 6004 : 7066 6005 : 7066 6006 : 7066 6007 : 7066 6008 : 7066 6009 : 7066 6010 : 7066	6000 : 7067 6001 : 7067 6002 : 7067 6003 : 7067 6004 : 7067 6005 : 7067 6006 : 7067 6007 : 7067 6008 : 7067 6009 : 7067 6010 : 7067	6000 : 7068 6001 : 7068 6002 : 7068 6003 : 7068 6004 : 7068 6005 : 7068 6006 : 7068 6007 : 7068 6008 : 7068 6009 : 7068 6010 : 7068	6000 : 7069 6001 : 7069 6002 : 7069 6003 : 7069 6004 : 7069 6005 : 7069 6006 : 7069 6007 : 7069 6008 : 7069 6009 : 7069 6010 : 7069

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6011 : 7063	6011 : 7064	6011 : 7065	6011 : 7066	6011 : 7067	6011 : 7068	6011 : 7069
6012 : 7063	6012 : 7064	6012 : 7065	6012 : 7066	6012 : 7067	6012 : 7068	6012 : 7069
6013 : 7063	6013 : 7064	6013 : 7065	6013 : 7066	6013 : 7067	6013 : 7068	6013 : 7069
6014 : 7063	6014 : 7064	6014 : 7065	6014 : 7066	6014 : 7067	6014 : 7068	6014 : 7069
6015 : 7063	6015 : 7064	6015 : 7065	6015 : 7066	6015 : 7067	6015 : 7068	6015 : 7069
6016 : 7063	6016 : 7064	6016 : 7065	6016 : 7066	6016 : 7067	6016 : 7068	6016 : 7069
6017 : 7063	6017 : 7064	6017 : 7065	6017 : 7066	6017 : 7067	6017 : 7068	6017 : 7069
6018 : 7063	6018 : 7064	6018 : 7065	6018 : 7066	6018 : 7067	6018 : 7068	6018 : 7069
6019 : 7063	6019 : 7064	6019 : 7065	6019 : 7066	6019 : 7067	6019 : 7068	6019 : 7069
6020 : 7063	6020 : 7064	6020 : 7065	6020 : 7066	6020 : 7067	6020 : 7068	6020 : 7069
6000 : 7070	6000 : 7071	6000 : 7072	6000 : 7073	6000 : 7074	6000 : 7075	6000 : 7076
6001 : 7070	6001 : 7071	6001 : 7072	6001 : 7073	6001 : 7074	6001 : 7075	6001 : 7076
6002 : 7070	6002 : 7071	6002 : 7072	6002 : 7073	6002 : 7074	6002 : 7075	6002 : 7076
6003 : 7070	6003 : 7071	6003 : 7072	6003 : 7073	6003 : 7074	6003 : 7075	6003 : 7076
6004 : 7070	6004 : 7071	6004 : 7072	6004 : 7073	6004 : 7074	6004 : 7075	6004 : 7076
6005 : 7070	6005 : 7071	6005 : 7072	6005 : 7073	6005 : 7074	6005 : 7075	6005 : 7076
6006 : 7070	6006 : 7071	6006 : 7072	6006 : 7073	6006 : 7074	6006 : 7075	6006 : 7076
6007 : 7070	6007 : 7071	6007 : 7072	6007 : 7073	6007 : 7074	6007 : 7075	6007 : 7076
6008 : 7070	6008 : 7071	6008 : 7072	6008 : 7073	6008 : 7074	6008 : 7075	6008 : 7076
6009 : 7070	6009 : 7071	6009 : 7072	6009 : 7073	6009 : 7074	6009 : 7075	6009 : 7076
6010 : 7070	6010 : 7071	6010 : 7072	6010 : 7073	6010 : 7074	6010 : 7075	6010 : 7076
6011 : 7070	6011 : 7071	6011 : 7072	6011 : 7073	6011 : 7074	6011 : 7075	6011 : 7076
6012 : 7070	6012 : 7071	6012 : 7072	6012 : 7073	6012 : 7074	6012 : 7075	6012 : 7076
6013 : 7070	6013 : 7071	6013 : 7072	6013 : 7073	6013 : 7074	6013 : 7075	6013 : 7076
6014 : 7070	6014 : 7071	6014 : 7072	6014 : 7073	6014 : 7074	6014 : 7075	6014 : 7076
6015 : 7070	6015 : 7071	6015 : 7072	6015 : 7073	6015 : 7074	6015 : 7075	6015 : 7076
6016 : 7070	6016 : 7071	6016 : 7072	6016 : 7073	6016 : 7074	6016 : 7075	6016 : 7076
6017 : 7070	6017 : 7071	6017 : 7072	6017 : 7073	6017 : 7074	6017 : 7075	6017 : 7076
6018 : 7070	6018 : 7071	6018 : 7072	6018 : 7073	6018 : 7074	6018 : 7075	6018 : 7076
6019 : 7070	6019 : 7071	6019 : 7072	6019 : 7073	6019 : 7074	6019 : 7075	6019 : 7076
6020 : 7070	6020 : 7071	6020 : 7072	6020 : 7073	6020 : 7074	6020 : 7075	6020 : 7076
6000 : 7077	6021 : 7000	6021 : 7001	6021 : 7002	6021 : 7003	6021 : 7004	6021 : 7005
6001 : 7077	6022 : 7000	6022 : 7001	6022 : 7002	6022 : 7003	6022 : 7004	6022 : 7005
6002 : 7077	6023 : 7000	6023 : 7001	6023 : 7002	6023 : 7003	6023 : 7004	6023 : 7005
6003 : 7077	6024 : 7000	6024 : 7001	6024 : 7002	6024 : 7003	6024 : 7004	6024 : 7005
6004 : 7077	6025 : 7000	6025 : 7001	6025 : 7002	6025 : 7003	6025 : 7004	6025 : 7005
6005 : 7077	6026 : 7000	6026 : 7001	6026 : 7002	6026 : 7003	6026 : 7004	6026 : 7005
6006 : 7077	6027 : 7000	6027 : 7001	6027 : 7002	6027 : 7003	6027 : 7004	6027 : 7005
6007 : 7077	6028 : 7000	6028 : 7001	6028 : 7002	6028 : 7003	6028 : 7004	6028 : 7005
6008 : 7077	6029 : 7000	6029 : 7001	6029 : 7002	6029 : 7003	6029 : 7004	6029 : 7005

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6009 : 7077	6030 : 7000	6030 : 7001	6030 : 7002	6030 : 7003	6030 : 7004	6030 : 7005
6010 : 7077	6031 : 7000	6031 : 7001	6031 : 7002	6031 : 7003	6031 : 7004	6031 : 7005
6011 : 7077	6032 : 7000	6032 : 7001	6032 : 7002	6032 : 7003	6032 : 7004	6032 : 7005
6012 : 7077	6033 : 7000	6033 : 7001	6033 : 7002	6033 : 7003	6033 : 7004	6033 : 7005
6013 : 7077	6034 : 7000	6034 : 7001	6034 : 7002	6034 : 7003	6034 : 7004	6034 : 7005
6014 : 7077	6035 : 7000	6035 : 7001	6035 : 7002	6035 : 7003	6035 : 7004	6035 : 7005
6015 : 7077	6036 : 7000	6036 : 7001	6036 : 7002	6036 : 7003	6036 : 7004	6036 : 7005
6016 : 7077	6037 : 7000	6037 : 7001	6037 : 7002	6037 : 7003	6037 : 7004	6037 : 7005
6017 : 7077	6038 : 7000	6038 : 7001	6038 : 7002	6038 : 7003	6038 : 7004	6038 : 7005
6018 : 7077	6039 : 7000	6039 : 7001	6039 : 7002	6039 : 7003	6039 : 7004	6039 : 7005
6019 : 7077	6040 : 7000	6040 : 7001	6040 : 7002	6040 : 7003	6040 : 7004	6040 : 7005
6020 : 7077						
X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6021 : 7006	6021 : 7007	6021 : 7008	6021 : 7009	6021 : 7010	6021 : 7011	6021 : 7012
6022 : 7006	6022 : 7007	6022 : 7008	6022 : 7009	6022 : 7010	6022 : 7011	6022 : 7012
6023 : 7006	6023 : 7007	6023 : 7008	6023 : 7009	6023 : 7010	6023 : 7011	6023 : 7012
6024 : 7006	6024 : 7007	6024 : 7008	6024 : 7009	6024 : 7010	6024 : 7011	6024 : 7012
6025 : 7006	6025 : 7007	6025 : 7008	6025 : 7009	6025 : 7010	6025 : 7011	6025 : 7012
6026 : 7006	6026 : 7007	6026 : 7008	6026 : 7009	6026 : 7010	6026 : 7011	6026 : 7012
6027 : 7006	6027 : 7007	6027 : 7008	6027 : 7009	6027 : 7010	6027 : 7011	6027 : 7012
6028 : 7006	6028 : 7007	6028 : 7008	6028 : 7009	6028 : 7010	6028 : 7011	6028 : 7012
6029 : 7006	6029 : 7007	6029 : 7008	6029 : 7009	6029 : 7010	6029 : 7011	6029 : 7012
6030 : 7006	6030 : 7007	6030 : 7008	6030 : 7009	6030 : 7010	6030 : 7011	6030 : 7012
6031 : 7006	6031 : 7007	6031 : 7008	6031 : 7009	6031 : 7010	6031 : 7011	6031 : 7012
6032 : 7006	6032 : 7007	6032 : 7008	6032 : 7009	6032 : 7010	6032 : 7011	6032 : 7012
6033 : 7006	6033 : 7007	6033 : 7008	6033 : 7009	6033 : 7010	6033 : 7011	6033 : 7012
6034 : 7006	6034 : 7007	6034 : 7008	6034 : 7009	6034 : 7010	6034 : 7011	6034 : 7012
6035 : 7006	6035 : 7007	6035 : 7008	6035 : 7009	6035 : 7010	6035 : 7011	6035 : 7012
6036 : 7006	6036 : 7007	6036 : 7008	6036 : 7009	6036 : 7010	6036 : 7011	6036 : 7012
6037 : 7006	6037 : 7007	6037 : 7008	6037 : 7009	6037 : 7010	6037 : 7011	6037 : 7012
6038 : 7006	6038 : 7007	6038 : 7008	6038 : 7009	6038 : 7010	6038 : 7011	6038 : 7012
6039 : 7006	6039 : 7007	6039 : 7008	6039 : 7009	6039 : 7010	6039 : 7011	6039 : 7012
6040 : 7006	6040 : 7007	6040 : 7008	6040 : 7009	6040 : 7010	6040 : 7011	6040 : 7012
6021 : 7013	6021 : 7014	6021 : 7015	6021 : 7016	6021 : 7017	6021 : 7018	6021 : 7019
6022 : 7013	6022 : 7014	6022 : 7015	6022 : 7016	6022 : 7017	6022 : 7018	6022 : 7019
6023 : 7013	6023 : 7014	6023 : 7015	6023 : 7016	6023 : 7017	6023 : 7018	6023 : 7019
6024 : 7013	6024 : 7014	6024 : 7015	6024 : 7016	6024 : 7017	6024 : 7018	6024 : 7019
6025 : 7013	6025 : 7014	6025 : 7015	6025 : 7016	6025 : 7017	6025 : 7018	6025 : 7019
6026 : 7013	6026 : 7014	6026 : 7015	6026 : 7016	6026 : 7017	6026 : 7018	6026 : 7019
6027 : 7013	6027 : 7014	6027 : 7015	6027 : 7016	6027 : 7017	6027 : 7018	6027 : 7019
6028 : 7013	6028 : 7014	6028 : 7015	6028 : 7016	6028 : 7017	6028 : 7018	6028 : 7019
6029 : 7013	6029 : 7014	6029 : 7015	6029 : 7016	6029 : 7017	6029 : 7018	6029 : 7019

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6030 : 7013	6030 : 7014	6030 : 7015	6030 : 7016	6030 : 7017	6030 : 7018	6030 : 7019
6031 : 7013	6031 : 7014	6031 : 7015	6031 : 7016	6031 : 7017	6031 : 7018	6031 : 7019
6032 : 7013	6032 : 7014	6032 : 7015	6032 : 7016	6032 : 7017	6032 : 7018	6032 : 7019
6033 : 7013	6033 : 7014	6033 : 7015	6033 : 7016	6033 : 7017	6033 : 7018	6033 : 7019
6034 : 7013	6034 : 7014	6034 : 7015	6034 : 7016	6034 : 7017	6034 : 7018	6034 : 7019
6035 : 7013	6035 : 7014	6035 : 7015	6035 : 7016	6035 : 7017	6035 : 7018	6035 : 7019
6036 : 7013	6036 : 7014	6036 : 7015	6036 : 7016	6036 : 7017	6036 : 7018	6036 : 7019
6037 : 7013	6037 : 7014	6037 : 7015	6037 : 7016	6037 : 7017	6037 : 7018	6037 : 7019
6038 : 7013	6038 : 7014	6038 : 7015	6038 : 7016	6038 : 7017	6038 : 7018	6038 : 7019
6039 : 7013	6039 : 7014	6039 : 7015	6039 : 7016	6039 : 7017	6039 : 7018	6039 : 7019
6040 : 7013	6040 : 7014	6040 : 7015	6040 : 7016	6040 : 7017	6040 : 7018	6040 : 7019
6021 : 7020	6021 : 7021	6021 : 7022	6021 : 7023	6021 : 7024	6021 : 7025	6021 : 7026
6022 : 7020	6022 : 7021	6022 : 7022	6022 : 7023	6022 : 7024	6022 : 7025	6022 : 7026
6023 : 7020	6023 : 7021	6023 : 7022	6023 : 7023	6023 : 7024	6023 : 7025	6023 : 7026
6024 : 7020	6024 : 7021	6024 : 7022	6024 : 7023	6024 : 7024	6024 : 7025	6024 : 7026
6025 : 7020	6025 : 7021	6025 : 7022	6025 : 7023	6025 : 7024	6025 : 7025	6025 : 7026
6026 : 7020	6026 : 7021	6026 : 7022	6026 : 7023	6026 : 7024	6026 : 7025	6026 : 7026
6027 : 7020	6027 : 7021	6027 : 7022	6027 : 7023	6027 : 7024	6027 : 7025	6027 : 7026
6028 : 7020	6028 : 7021	6028 : 7022	6028 : 7023	6028 : 7024	6028 : 7025	6028 : 7026
6029 : 7020	6029 : 7021	6029 : 7022	6029 : 7023	6029 : 7024	6029 : 7025	6029 : 7026
6030 : 7020	6030 : 7021	6030 : 7022	6030 : 7023	6030 : 7024	6030 : 7025	6030 : 7026
6031 : 7020	6031 : 7021	6031 : 7022	6031 : 7023	6031 : 7024	6031 : 7025	6031 : 7026
6032 : 7020	6032 : 7021	6032 : 7022	6032 : 7023	6032 : 7024	6032 : 7025	6032 : 7026
6033 : 7020	6033 : 7021	6033 : 7022	6033 : 7023	6033 : 7024	6033 : 7025	6033 : 7026
6034 : 7020	6034 : 7021	6034 : 7022	6034 : 7023	6034 : 7024	6034 : 7025	6034 : 7026
6035 : 7020	6035 : 7021	6035 : 7022	6035 : 7023	6035 : 7024	6035 : 7025	6035 : 7026
6036 : 7020	6036 : 7021	6036 : 7022	6036 : 7023	6036 : 7024	6036 : 7025	6036 : 7026
6037 : 7020	6037 : 7021	6037 : 7022	6037 : 7023	6037 : 7024	6037 : 7025	6037 : 7026
6038 : 7020	6038 : 7021	6038 : 7022	6038 : 7023	6038 : 7024	6038 : 7025	6038 : 7026
6039 : 7020	6039 : 7021	6039 : 7022	6039 : 7023	6039 : 7024	6039 : 7025	6039 : 7026
6040 : 7020	6040 : 7021	6040 : 7022	6040 : 7023	6040 : 7024	6040 : 7025	6040 : 7026
6021 : 7027	6021 : 7028	6021 : 7029	6021 : 7030	6021 : 7031	6021 : 7032	6021 : 7033
6022 : 7027	6022 : 7028	6022 : 7029	6022 : 7030	6022 : 7031	6022 : 7032	6022 : 7033
6023 : 7027	6023 : 7028	6023 : 7029	6023 : 7030	6023 : 7031	6023 : 7032	6023 : 7033
6024 : 7027	6024 : 7028	6024 : 7029	6024 : 7030	6024 : 7031	6024 : 7032	6024 : 7033
6025 : 7027	6025 : 7028	6025 : 7029	6025 : 7030	6025 : 7031	6025 : 7032	6025 : 7033
6026 : 7027	6026 : 7028	6026 : 7029	6026 : 7030	6026 : 7031	6026 : 7032	6026 : 7033
6027 : 7027	6027 : 7028	6027 : 7029	6027 : 7030	6027 : 7031	6027 : 7032	6027 : 7033
6028 : 7027	6028 : 7028	6028 : 7029	6028 : 7030	6028 : 7031	6028 : 7032	6028 : 7033
6029 : 7027	6029 : 7028	6029 : 7029	6029 : 7030	6029 : 7031	6029 : 7032	6029 : 7033
6030 : 7027	6030 : 7028	6030 : 7029	6030 : 7030	6030 : 7031	6030 : 7032	6030 : 7033
6031 : 7027	6031 : 7028	6031 : 7029	6031 : 7030	6031 : 7031	6031 : 7032	6031 : 7033
6032 : 7027	6032 : 7028	6032 : 7029	6032 : 7030	6032 : 7031	6032 : 7032	6032 : 7033

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6033 : 7027	6033 : 7028	6033 : 7029	6033 : 7030	6033 : 7031	6033 : 7032	6033 : 7033
6034 : 7027	6034 : 7028	6034 : 7029	6034 : 7030	6034 : 7031	6034 : 7032	6034 : 7033
6035 : 7027	6035 : 7028	6035 : 7029	6035 : 7030	6035 : 7031	6035 : 7032	6035 : 7033
6036 : 7027	6036 : 7028	6036 : 7029	6036 : 7030	6036 : 7031	6036 : 7032	6036 : 7033
6037 : 7027	6037 : 7028	6037 : 7029	6037 : 7030	6037 : 7031	6037 : 7032	6037 : 7033
6038 : 7027	6038 : 7028	6038 : 7029	6038 : 7030	6038 : 7031	6038 : 7032	6038 : 7033
6039 : 7027	6039 : 7028	6039 : 7029	6039 : 7030	6039 : 7031	6039 : 7032	6039 : 7033
6040 : 7027	6040 : 7028	6040 : 7029	6040 : 7030	6040 : 7031	6040 : 7032	6040 : 7033
6021 : 7034	6021 : 7035	6021 : 7036	6021 : 7037	6021 : 7038	6021 : 7039	6021 : 7040
6022 : 7034	6022 : 7035	6022 : 7036	6022 : 7037	6022 : 7038	6022 : 7039	6022 : 7040
6023 : 7034	6023 : 7035	6023 : 7036	6023 : 7037	6023 : 7038	6023 : 7039	6023 : 7040
6024 : 7034	6024 : 7035	6024 : 7036	6024 : 7037	6024 : 7038	6024 : 7039	6024 : 7040
6025 : 7034	6025 : 7035	6025 : 7036	6025 : 7037	6025 : 7038	6025 : 7039	6025 : 7040
6026 : 7034	6026 : 7035	6026 : 7036	6026 : 7037	6026 : 7038	6026 : 7039	6026 : 7040
6027 : 7034	6027 : 7035	6027 : 7036	6027 : 7037	6027 : 7038	6027 : 7039	6027 : 7040
6028 : 7034	6028 : 7035	6028 : 7036	6028 : 7037	6028 : 7038	6028 : 7039	6028 : 7040
6029 : 7034	6029 : 7035	6029 : 7036	6029 : 7037	6029 : 7038	6029 : 7039	6029 : 7040
6030 : 7034	6030 : 7035	6030 : 7036	6030 : 7037	6030 : 7038	6030 : 7039	6030 : 7040
6031 : 7034	6031 : 7035	6031 : 7036	6031 : 7037	6031 : 7038	6031 : 7039	6031 : 7040
6032 : 7034	6032 : 7035	6032 : 7036	6032 : 7037	6032 : 7038	6032 : 7039	6032 : 7040
6033 : 7034	6033 : 7035	6033 : 7036	6033 : 7037	6033 : 7038	6033 : 7039	6033 : 7040
6034 : 7034	6034 : 7035	6034 : 7036	6034 : 7037	6034 : 7038	6034 : 7039	6034 : 7040
6035 : 7034	6035 : 7035	6035 : 7036	6035 : 7037	6035 : 7038	6035 : 7039	6035 : 7040
6036 : 7034	6036 : 7035	6036 : 7036	6036 : 7037	6036 : 7038	6036 : 7039	6036 : 7040
6037 : 7034	6037 : 7035	6037 : 7036	6037 : 7037	6037 : 7038	6037 : 7039	6037 : 7040
6038 : 7034	6038 : 7035	6038 : 7036	6038 : 7037	6038 : 7038	6038 : 7039	6038 : 7040
6039 : 7034	6039 : 7035	6039 : 7036	6039 : 7037	6039 : 7038	6039 : 7039	6039 : 7040
6040 : 7034	6040 : 7035	6040 : 7036	6040 : 7037	6040 : 7038	6040 : 7039	6040 : 7040
6021 : 7041	6021 : 7042	6021 : 7043	6021 : 7044	6021 : 7045	6021 : 7046	6021 : 7047
6022 : 7041	6022 : 7042	6022 : 7043	6022 : 7044	6022 : 7045	6022 : 7046	6022 : 7047
6023 : 7041	6023 : 7042	6023 : 7043	6023 : 7044	6023 : 7045	6023 : 7046	6023 : 7047
6024 : 7041	6024 : 7042	6024 : 7043	6024 : 7044	6024 : 7045	6024 : 7046	6024 : 7047
6025 : 7041	6025 : 7042	6025 : 7043	6025 : 7044	6025 : 7045	6025 : 7046	6025 : 7047
6026 : 7041	6026 : 7042	6026 : 7043	6026 : 7044	6026 : 7045	6026 : 7046	6026 : 7047
6027 : 7041	6027 : 7042	6027 : 7043	6027 : 7044	6027 : 7045	6027 : 7046	6027 : 7047
6028 : 7041	6028 : 7042	6028 : 7043	6028 : 7044	6028 : 7045	6028 : 7046	6028 : 7047
6029 : 7041	6029 : 7042	6029 : 7043	6029 : 7044	6029 : 7045	6029 : 7046	6029 : 7047
6030 : 7041	6030 : 7042	6030 : 7043	6030 : 7044	6030 : 7045	6030 : 7046	6030 : 7047
6031 : 7041	6031 : 7042	6031 : 7043	6031 : 7044	6031 : 7045	6031 : 7046	6031 : 7047
6032 : 7041	6032 : 7042	6032 : 7043	6032 : 7044	6032 : 7045	6032 : 7046	6032 : 7047
6033 : 7041	6033 : 7042	6033 : 7043	6033 : 7044	6033 : 7045	6033 : 7046	6033 : 7047
6034 : 7041	6034 : 7042	6034 : 7043	6034 : 7044	6034 : 7045	6034 : 7046	6034 : 7047
6035 : 7041	6035 : 7042	6035 : 7043	6035 : 7044	6035 : 7045	6035 : 7046	6035 : 7047

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6036 : 7041	6036 : 7042	6036 : 7043	6036 : 7044	6036 : 7045	6036 : 7046	6036 : 7047
6037 : 7041	6037 : 7042	6037 : 7043	6037 : 7044	6037 : 7045	6037 : 7046	6037 : 7047
6038 : 7041	6038 : 7042	6038 : 7043	6038 : 7044	6038 : 7045	6038 : 7046	6038 : 7047
6039 : 7041	6039 : 7042	6039 : 7043	6039 : 7044	6039 : 7045	6039 : 7046	6039 : 7047
6040 : 7041	6040 : 7042	6040 : 7043	6040 : 7044	6040 : 7045	6040 : 7046	6040 : 7047
6021 : 7048	6021 : 7049	6021 : 7050	6021 : 7051	6021 : 7052	6021 : 7053	6021 : 7054
6022 : 7048	6022 : 7049	6022 : 7050	6022 : 7051	6022 : 7052	6022 : 7053	6022 : 7054
6023 : 7048	6023 : 7049	6023 : 7050	6023 : 7051	6023 : 7052	6023 : 7053	6023 : 7054
6024 : 7048	6024 : 7049	6024 : 7050	6024 : 7051	6024 : 7052	6024 : 7053	6024 : 7054
6025 : 7048	6025 : 7049	6025 : 7050	6025 : 7051	6025 : 7052	6025 : 7053	6025 : 7054
6026 : 7048	6026 : 7049	6026 : 7050	6026 : 7051	6026 : 7052	6026 : 7053	6026 : 7054
6027 : 7048	6027 : 7049	6027 : 7050	6027 : 7051	6027 : 7052	6027 : 7053	6027 : 7054
6028 : 7048	6028 : 7049	6028 : 7050	6028 : 7051	6028 : 7052	6028 : 7053	6028 : 7054
6029 : 7048	6029 : 7049	6029 : 7050	6029 : 7051	6029 : 7052	6029 : 7053	6029 : 7054
6030 : 7048	6030 : 7049	6030 : 7050	6030 : 7051	6030 : 7052	6030 : 7053	6030 : 7054
6031 : 7048	6031 : 7049	6031 : 7050	6031 : 7051	6031 : 7052	6031 : 7053	6031 : 7054
6032 : 7048	6032 : 7049	6032 : 7050	6032 : 7051	6032 : 7052	6032 : 7053	6032 : 7054
6033 : 7048	6033 : 7049	6033 : 7050	6033 : 7051	6033 : 7052	6033 : 7053	6033 : 7054
6034 : 7048	6034 : 7049	6034 : 7050	6034 : 7051	6034 : 7052	6034 : 7053	6034 : 7054
6035 : 7048	6035 : 7049	6035 : 7050	6035 : 7051	6035 : 7052	6035 : 7053	6035 : 7054
6036 : 7048	6036 : 7049	6036 : 7050	6036 : 7051	6036 : 7052	6036 : 7053	6036 : 7054
6037 : 7048	6037 : 7049	6037 : 7050	6037 : 7051	6037 : 7052	6037 : 7053	6037 : 7054
6038 : 7048	6038 : 7049	6038 : 7050	6038 : 7051	6038 : 7052	6038 : 7053	6038 : 7054
6039 : 7048	6039 : 7049	6039 : 7050	6039 : 7051	6039 : 7052	6039 : 7053	6039 : 7054
6040 : 7048	6040 : 7049	6040 : 7050	6040 : 7051	6040 : 7052	6040 : 7053	6040 : 7054
6021 : 7055	6021 : 7056	6021 : 7057	6021 : 7058	6021 : 7059	6021 : 7060	6021 : 7061
6022 : 7055	6022 : 7056	6022 : 7057	6022 : 7058	6022 : 7059	6022 : 7060	6022 : 7061
6023 : 7055	6023 : 7056	6023 : 7057	6023 : 7058	6023 : 7059	6023 : 7060	6023 : 7061
6024 : 7055	6024 : 7056	6024 : 7057	6024 : 7058	6024 : 7059	6024 : 7060	6024 : 7061
6025 : 7055	6025 : 7056	6025 : 7057	6025 : 7058	6025 : 7059	6025 : 7060	6025 : 7061
6026 : 7055	6026 : 7056	6026 : 7057	6026 : 7058	6026 : 7059	6026 : 7060	6026 : 7061
6027 : 7055	6027 : 7056	6027 : 7057	6027 : 7058	6027 : 7059	6027 : 7060	6027 : 7061
6028 : 7055	6028 : 7056	6028 : 7057	6028 : 7058	6028 : 7059	6028 : 7060	6028 : 7061
6029 : 7055	6029 : 7056	6029 : 7057	6029 : 7058	6029 : 7059	6029 : 7060	6029 : 7061
6030 : 7055	6030 : 7056	6030 : 7057	6030 : 7058	6030 : 7059	6030 : 7060	6030 : 7061
6031 : 7055	6031 : 7056	6031 : 7057	6031 : 7058	6031 : 7059	6031 : 7060	6031 : 7061
6032 : 7055	6032 : 7056	6032 : 7057	6032 : 7058	6032 : 7059	6032 : 7060	6032 : 7061
6033 : 7055	6033 : 7056	6033 : 7057	6033 : 7058	6033 : 7059	6033 : 7060	6033 : 7061
6034 : 7055	6034 : 7056	6034 : 7057	6034 : 7058	6034 : 7059	6034 : 7060	6034 : 7061
6035 : 7055	6035 : 7056	6035 : 7057	6035 : 7058	6035 : 7059	6035 : 7060	6035 : 7061
6036 : 7055	6036 : 7056	6036 : 7057	6036 : 7058	6036 : 7059	6036 : 7060	6036 : 7061
6037 : 7055	6037 : 7056	6037 : 7057	6037 : 7058	6037 : 7059	6037 : 7060	6037 : 7061
6038 : 7055	6038 : 7056	6038 : 7057	6038 : 7058	6038 : 7059	6038 : 7060	6038 : 7061

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6039 : 7055	6039 : 7056	6039 : 7057	6039 : 7058	6039 : 7059	6039 : 7060	6039 : 7061
6040 : 7055	6040 : 7056	6040 : 7057	6040 : 7058	6040 : 7059	6040 : 7060	6040 : 7061
6021 : 7062	6021 : 7063	6021 : 7064	6021 : 7065	6021 : 7066	6021 : 7067	6021 : 7068
6022 : 7062	6022 : 7063	6022 : 7064	6022 : 7065	6022 : 7066	6022 : 7067	6022 : 7068
6023 : 7062	6023 : 7063	6023 : 7064	6023 : 7065	6023 : 7066	6023 : 7067	6023 : 7068
6024 : 7062	6024 : 7063	6024 : 7064	6024 : 7065	6024 : 7066	6024 : 7067	6024 : 7068
6025 : 7062	6025 : 7063	6025 : 7064	6025 : 7065	6025 : 7066	6025 : 7067	6025 : 7068
6026 : 7062	6026 : 7063	6026 : 7064	6026 : 7065	6026 : 7066	6026 : 7067	6026 : 7068
6027 : 7062	6027 : 7063	6027 : 7064	6027 : 7065	6027 : 7066	6027 : 7067	6027 : 7068
6028 : 7062	6028 : 7063	6028 : 7064	6028 : 7065	6028 : 7066	6028 : 7067	6028 : 7068
6029 : 7062	6029 : 7063	6029 : 7064	6029 : 7065	6029 : 7066	6029 : 7067	6029 : 7068
6030 : 7062	6030 : 7063	6030 : 7064	6030 : 7065	6030 : 7066	6030 : 7067	6030 : 7068
6031 : 7062	6031 : 7063	6031 : 7064	6031 : 7065	6031 : 7066	6031 : 7067	6031 : 7068
6032 : 7062	6032 : 7063	6032 : 7064	6032 : 7065	6032 : 7066	6032 : 7067	6032 : 7068
6033 : 7062	6033 : 7063	6033 : 7064	6033 : 7065	6033 : 7066	6033 : 7067	6033 : 7068
6034 : 7062	6034 : 7063	6034 : 7064	6034 : 7065	6034 : 7066	6034 : 7067	6034 : 7068
6035 : 7062	6035 : 7063	6035 : 7064	6035 : 7065	6035 : 7066	6035 : 7067	6035 : 7068
6036 : 7062	6036 : 7063	6036 : 7064	6036 : 7065	6036 : 7066	6036 : 7067	6036 : 7068
6037 : 7062	6037 : 7063	6037 : 7064	6037 : 7065	6037 : 7066	6037 : 7067	6037 : 7068
6038 : 7062	6038 : 7063	6038 : 7064	6038 : 7065	6038 : 7066	6038 : 7067	6038 : 7068
6039 : 7062	6039 : 7063	6039 : 7064	6039 : 7065	6039 : 7066	6039 : 7067	6039 : 7068
6040 : 7062	6040 : 7063	6040 : 7064	6040 : 7065	6040 : 7066	6040 : 7067	6040 : 7068
6021 : 7069	6021 : 7070	6021 : 7071	6021 : 7072	6021 : 7073	6021 : 7074	6021 : 7075
6022 : 7069	6022 : 7070	6022 : 7071	6022 : 7072	6022 : 7073	6022 : 7074	6022 : 7075
6023 : 7069	6023 : 7070	6023 : 7071	6023 : 7072	6023 : 7073	6023 : 7074	6023 : 7075
6024 : 7069	6024 : 7070	6024 : 7071	6024 : 7072	6024 : 7073	6024 : 7074	6024 : 7075
6025 : 7069	6025 : 7070	6025 : 7071	6025 : 7072	6025 : 7073	6025 : 7074	6025 : 7075
6026 : 7069	6026 : 7070	6026 : 7071	6026 : 7072	6026 : 7073	6026 : 7074	6026 : 7075
6027 : 7069	6027 : 7070	6027 : 7071	6027 : 7072	6027 : 7073	6027 : 7074	6027 : 7075
6028 : 7069	6028 : 7070	6028 : 7071	6028 : 7072	6028 : 7073	6028 : 7074	6028 : 7075
6029 : 7069	6029 : 7070	6029 : 7071	6029 : 7072	6029 : 7073	6029 : 7074	6029 : 7075
6030 : 7069	6030 : 7070	6030 : 7071	6030 : 7072	6030 : 7073	6030 : 7074	6030 : 7075
6031 : 7069	6031 : 7070	6031 : 7071	6031 : 7072	6031 : 7073	6031 : 7074	6031 : 7075
6032 : 7069	6032 : 7070	6032 : 7071	6032 : 7072	6032 : 7073	6032 : 7074	6032 : 7075
6033 : 7069	6033 : 7070	6033 : 7071	6033 : 7072	6033 : 7073	6033 : 7074	6033 : 7075
6034 : 7069	6034 : 7070	6034 : 7071	6034 : 7072	6034 : 7073	6034 : 7074	6034 : 7075
6035 : 7069	6035 : 7070	6035 : 7071	6035 : 7072	6035 : 7073	6035 : 7074	6035 : 7075
6036 : 7069	6036 : 7070	6036 : 7071	6036 : 7072	6036 : 7073	6036 : 7074	6036 : 7075
6037 : 7069	6037 : 7070	6037 : 7071	6037 : 7072	6037 : 7073	6037 : 7074	6037 : 7075
6038 : 7069	6038 : 7070	6038 : 7071	6038 : 7072	6038 : 7073	6038 : 7074	6038 : 7075
6039 : 7069	6039 : 7070	6039 : 7071	6039 : 7072	6039 : 7073	6039 : 7074	6039 : 7075
6040 : 7069	6040 : 7070	6040 : 7071	6040 : 7072	6040 : 7073	6040 : 7074	6040 : 7075
6021 : 7076	6021 : 7077	6041 : 7000	6041 : 7001	6041 : 7002	6041 : 7003	6041 : 7004

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6022 : 7076	6022 : 7077	6042 : 7000	6042 : 7001	6042 : 7002	6042 : 7003	6042 : 7004
6023 : 7076	6023 : 7077	6043 : 7000	6043 : 7001	6043 : 7002	6043 : 7003	6043 : 7004
6024 : 7076	6024 : 7077	6044 : 7000	6044 : 7001	6044 : 7002	6044 : 7003	6044 : 7004
6025 : 7076	6025 : 7077	6045 : 7000	6045 : 7001	6045 : 7002	6045 : 7003	6045 : 7004
6026 : 7076	6026 : 7077	6046 : 7000	6046 : 7001	6046 : 7002	6046 : 7003	6046 : 7004
6027 : 7076	6027 : 7077	6047 : 7000	6047 : 7001	6047 : 7002	6047 : 7003	6047 : 7004
6028 : 7076	6028 : 7077	6048 : 7000	6048 : 7001	6048 : 7002	6048 : 7003	6048 : 7004
6029 : 7076	6029 : 7077	6049 : 7000	6049 : 7001	6049 : 7002	6049 : 7003	6049 : 7004
6030 : 7076	6030 : 7077	6050 : 7000	6050 : 7001	6050 : 7002	6050 : 7003	6050 : 7004
6031 : 7076	6031 : 7077	6051 : 7000	6051 : 7001	6051 : 7002	6051 : 7003	6051 : 7004
6032 : 7076	6032 : 7077	6052 : 7000	6052 : 7001	6052 : 7002	6052 : 7003	6052 : 7004
6033 : 7076	6033 : 7077	6053 : 7000	6053 : 7001	6053 : 7002	6053 : 7003	6053 : 7004
6034 : 7076	6034 : 7077	6054 : 7000	6054 : 7001	6054 : 7002	6054 : 7003	6054 : 7004
6035 : 7076	6035 : 7077	6055 : 7000	6055 : 7001	6055 : 7002	6055 : 7003	6055 : 7004
6036 : 7076	6036 : 7077	6056 : 7000	6056 : 7001	6056 : 7002	6056 : 7003	6056 : 7004
6037 : 7076	6037 : 7077	6057 : 7000	6057 : 7001	6057 : 7002	6057 : 7003	6057 : 7004
6038 : 7076	6038 : 7077	6058 : 7000	6058 : 7001	6058 : 7002	6058 : 7003	6058 : 7004
6039 : 7076	6039 : 7077	6059 : 7000	6059 : 7001	6059 : 7002	6059 : 7003	6059 : 7004
6040 : 7076	6040 : 7077	6060 : 7000	6060 : 7001	6060 : 7002	6060 : 7003	6060 : 7004
6041 : 7005	6041 : 7006	6041 : 7007	6041 : 7008	6041 : 7009	6041 : 7010	6041 : 7011
6042 : 7005	6042 : 7006	6042 : 7007	6042 : 7008	6042 : 7009	6042 : 7010	6042 : 7011
6043 : 7005	6043 : 7006	6043 : 7007	6043 : 7008	6043 : 7009	6043 : 7010	6043 : 7011
6044 : 7005	6044 : 7006	6044 : 7007	6044 : 7008	6044 : 7009	6044 : 7010	6044 : 7011
6045 : 7005	6045 : 7006	6045 : 7007	6045 : 7008	6045 : 7009	6045 : 7010	6045 : 7011
6046 : 7005	6046 : 7006	6046 : 7007	6046 : 7008	6046 : 7009	6046 : 7010	6046 : 7011
6047 : 7005	6047 : 7006	6047 : 7007	6047 : 7008	6047 : 7009	6047 : 7010	6047 : 7011
6048 : 7005	6048 : 7006	6048 : 7007	6048 : 7008	6048 : 7009	6048 : 7010	6048 : 7011
6049 : 7005	6049 : 7006	6049 : 7007	6049 : 7008	6049 : 7009	6049 : 7010	6049 : 7011
6050 : 7005	6050 : 7006	6050 : 7007	6050 : 7008	6050 : 7009	6050 : 7010	6050 : 7011
6051 : 7005	6051 : 7006	6051 : 7007	6051 : 7008	6051 : 7009	6051 : 7010	6051 : 7011
6052 : 7005	6052 : 7006	6052 : 7007	6052 : 7008	6052 : 7009	6052 : 7010	6052 : 7011
6053 : 7005	6053 : 7006	6053 : 7007	6053 : 7008	6053 : 7009	6053 : 7010	6053 : 7011
6054 : 7005	6054 : 7006	6054 : 7007	6054 : 7008	6054 : 7009	6054 : 7010	6054 : 7011
6055 : 7005	6055 : 7006	6055 : 7007	6055 : 7008	6055 : 7009	6055 : 7010	6055 : 7011
6056 : 7005	6056 : 7006	6056 : 7007	6056 : 7008	6056 : 7009	6056 : 7010	6056 : 7011
6057 : 7005	6057 : 7006	6057 : 7007	6057 : 7008	6057 : 7009	6057 : 7010	6057 : 7011
6058 : 7005	6058 : 7006	6058 : 7007	6058 : 7008	6058 : 7009	6058 : 7010	6058 : 7011
6059 : 7005	6059 : 7006	6059 : 7007	6059 : 7008	6059 : 7009	6059 : 7010	6059 : 7011
6060 : 7005	6060 : 7006	6060 : 7007	6060 : 7008	6060 : 7009	6060 : 7010	6060 : 7011
6041 : 7012	6041 : 7013	6041 : 7014	6041 : 7015	6041 : 7016	6041 : 7017	6041 : 7018
6042 : 7012	6042 : 7013	6042 : 7014	6042 : 7015	6042 : 7016	6042 : 7017	6042 : 7018
6043 : 7012	6043 : 7013	6043 : 7014	6043 : 7015	6043 : 7016	6043 : 7017	6043 : 7018
6044 : 7012	6044 : 7013	6044 : 7014	6044 : 7015	6044 : 7016	6044 : 7017	6044 : 7018

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6045 : 7012	6045 : 7013	6045 : 7014	6045 : 7015	6045 : 7016	6045 : 7017	6045 : 7018
6046 : 7012	6046 : 7013	6046 : 7014	6046 : 7015	6046 : 7016	6046 : 7017	6046 : 7018
6047 : 7012	6047 : 7013	6047 : 7014	6047 : 7015	6047 : 7016	6047 : 7017	6047 : 7018
6048 : 7012	6048 : 7013	6048 : 7014	6048 : 7015	6048 : 7016	6048 : 7017	6048 : 7018
6049 : 7012	6049 : 7013	6049 : 7014	6049 : 7015	6049 : 7016	6049 : 7017	6049 : 7018
6050 : 7012	6050 : 7013	6050 : 7014	6050 : 7015	6050 : 7016	6050 : 7017	6050 : 7018
6051 : 7012	6051 : 7013	6051 : 7014	6051 : 7015	6051 : 7016	6051 : 7017	6051 : 7018
6052 : 7012	6052 : 7013	6052 : 7014	6052 : 7015	6052 : 7016	6052 : 7017	6052 : 7018
6053 : 7012	6053 : 7013	6053 : 7014	6053 : 7015	6053 : 7016	6053 : 7017	6053 : 7018
6054 : 7012	6054 : 7013	6054 : 7014	6054 : 7015	6054 : 7016	6054 : 7017	6054 : 7018
6055 : 7012	6055 : 7013	6055 : 7014	6055 : 7015	6055 : 7016	6055 : 7017	6055 : 7018
6056 : 7012	6056 : 7013	6056 : 7014	6056 : 7015	6056 : 7016	6056 : 7017	6056 : 7018
6057 : 7012	6057 : 7013	6057 : 7014	6057 : 7015	6057 : 7016	6057 : 7017	6057 : 7018
6058 : 7012	6058 : 7013	6058 : 7014	6058 : 7015	6058 : 7016	6058 : 7017	6058 : 7018
6059 : 7012	6059 : 7013	6059 : 7014	6059 : 7015	6059 : 7016	6059 : 7017	6059 : 7018
6060 : 7012	6060 : 7013	6060 : 7014	6060 : 7015	6060 : 7016	6060 : 7017	6060 : 7018
6041 : 7019	6041 : 7020	6041 : 7021	6041 : 7022	6041 : 7023	6041 : 7024	6041 : 7025
6042 : 7019	6042 : 7020	6042 : 7021	6042 : 7022	6042 : 7023	6042 : 7024	6042 : 7025
6043 : 7019	6043 : 7020	6043 : 7021	6043 : 7022	6043 : 7023	6043 : 7024	6043 : 7025
6044 : 7019	6044 : 7020	6044 : 7021	6044 : 7022	6044 : 7023	6044 : 7024	6044 : 7025
6045 : 7019	6045 : 7020	6045 : 7021	6045 : 7022	6045 : 7023	6045 : 7024	6045 : 7025
6046 : 7019	6046 : 7020	6046 : 7021	6046 : 7022	6046 : 7023	6046 : 7024	6046 : 7025
6047 : 7019	6047 : 7020	6047 : 7021	6047 : 7022	6047 : 7023	6047 : 7024	6047 : 7025
6048 : 7019	6048 : 7020	6048 : 7021	6048 : 7022	6048 : 7023	6048 : 7024	6048 : 7025
6049 : 7019	6049 : 7020	6049 : 7021	6049 : 7022	6049 : 7023	6049 : 7024	6049 : 7025
6050 : 7019	6050 : 7020	6050 : 7021	6050 : 7022	6050 : 7023	6050 : 7024	6050 : 7025
6051 : 7019	6051 : 7020	6051 : 7021	6051 : 7022	6051 : 7023	6051 : 7024	6051 : 7025
6052 : 7019	6052 : 7020	6052 : 7021	6052 : 7022	6052 : 7023	6052 : 7024	6052 : 7025
6053 : 7019	6053 : 7020	6053 : 7021	6053 : 7022	6053 : 7023	6053 : 7024	6053 : 7025
6054 : 7019	6054 : 7020	6054 : 7021	6054 : 7022	6054 : 7023	6054 : 7024	6054 : 7025
6055 : 7019	6055 : 7020	6055 : 7021	6055 : 7022	6055 : 7023	6055 : 7024	6055 : 7025
6056 : 7019	6056 : 7020	6056 : 7021	6056 : 7022	6056 : 7023	6056 : 7024	6056 : 7025
6057 : 7019	6057 : 7020	6057 : 7021	6057 : 7022	6057 : 7023	6057 : 7024	6057 : 7025
6058 : 7019	6058 : 7020	6058 : 7021	6058 : 7022	6058 : 7023	6058 : 7024	6058 : 7025
6059 : 7019	6059 : 7020	6059 : 7021	6059 : 7022	6059 : 7023	6059 : 7024	6059 : 7025
6060 : 7019	6060 : 7020	6060 : 7021	6060 : 7022	6060 : 7023	6060 : 7024	6060 : 7025
6041 : 7026	6041 : 7027	6041 : 7028	6041 : 7029	6041 : 7030	6041 : 7031	6041 : 7032
6042 : 7026	6042 : 7027	6042 : 7028	6042 : 7029	6042 : 7030	6042 : 7031	6042 : 7032
6043 : 7026	6043 : 7027	6043 : 7028	6043 : 7029	6043 : 7030	6043 : 7031	6043 : 7032
6044 : 7026	6044 : 7027	6044 : 7028	6044 : 7029	6044 : 7030	6044 : 7031	6044 : 7032
6045 : 7026	6045 : 7027	6045 : 7028	6045 : 7029	6045 : 7030	6045 : 7031	6045 : 7032
6046 : 7026	6046 : 7027	6046 : 7028	6046 : 7029	6046 : 7030	6046 : 7031	6046 : 7032
6047 : 7026	6047 : 7027	6047 : 7028	6047 : 7029	6047 : 7030	6047 : 7031	6047 : 7032

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6048 : 7026	6048 : 7027	6048 : 7028	6048 : 7029	6048 : 7030	6048 : 7031	6048 : 7032
6049 : 7026	6049 : 7027	6049 : 7028	6049 : 7029	6049 : 7030	6049 : 7031	6049 : 7032
6050 : 7026	6050 : 7027	6050 : 7028	6050 : 7029	6050 : 7030	6050 : 7031	6050 : 7032
6051 : 7026	6051 : 7027	6051 : 7028	6051 : 7029	6051 : 7030	6051 : 7031	6051 : 7032
6052 : 7026	6052 : 7027	6052 : 7028	6052 : 7029	6052 : 7030	6052 : 7031	6052 : 7032
6053 : 7026	6053 : 7027	6053 : 7028	6053 : 7029	6053 : 7030	6053 : 7031	6053 : 7032
6054 : 7026	6054 : 7027	6054 : 7028	6054 : 7029	6054 : 7030	6054 : 7031	6054 : 7032
6055 : 7026	6055 : 7027	6055 : 7028	6055 : 7029	6055 : 7030	6055 : 7031	6055 : 7032
6056 : 7026	6056 : 7027	6056 : 7028	6056 : 7029	6056 : 7030	6056 : 7031	6056 : 7032
6057 : 7026	6057 : 7027	6057 : 7028	6057 : 7029	6057 : 7030	6057 : 7031	6057 : 7032
6058 : 7026	6058 : 7027	6058 : 7028	6058 : 7029	6058 : 7030	6058 : 7031	6058 : 7032
6059 : 7026	6059 : 7027	6059 : 7028	6059 : 7029	6059 : 7030	6059 : 7031	6059 : 7032
6060 : 7026	6060 : 7027	6060 : 7028	6060 : 7029	6060 : 7030	6060 : 7031	6060 : 7032
6041 : 7033	6041 : 7034	6041 : 7035	6041 : 7036	6041 : 7037	6041 : 7038	6041 : 7039
6042 : 7033	6042 : 7034	6042 : 7035	6042 : 7036	6042 : 7037	6042 : 7038	6042 : 7039
6043 : 7033	6043 : 7034	6043 : 7035	6043 : 7036	6043 : 7037	6043 : 7038	6043 : 7039
6044 : 7033	6044 : 7034	6044 : 7035	6044 : 7036	6044 : 7037	6044 : 7038	6044 : 7039
6045 : 7033	6045 : 7034	6045 : 7035	6045 : 7036	6045 : 7037	6045 : 7038	6045 : 7039
6046 : 7033	6046 : 7034	6046 : 7035	6046 : 7036	6046 : 7037	6046 : 7038	6046 : 7039
6047 : 7033	6047 : 7034	6047 : 7035	6047 : 7036	6047 : 7037	6047 : 7038	6047 : 7039
6048 : 7033	6048 : 7034	6048 : 7035	6048 : 7036	6048 : 7037	6048 : 7038	6048 : 7039
6049 : 7033	6049 : 7034	6049 : 7035	6049 : 7036	6049 : 7037	6049 : 7038	6049 : 7039
6050 : 7033	6050 : 7034	6050 : 7035	6050 : 7036	6050 : 7037	6050 : 7038	6050 : 7039
6051 : 7033	6051 : 7034	6051 : 7035	6051 : 7036	6051 : 7037	6051 : 7038	6051 : 7039
6052 : 7033	6052 : 7034	6052 : 7035	6052 : 7036	6052 : 7037	6052 : 7038	6052 : 7039
6053 : 7033	6053 : 7034	6053 : 7035	6053 : 7036	6053 : 7037	6053 : 7038	6053 : 7039
6054 : 7033	6054 : 7034	6054 : 7035	6054 : 7036	6054 : 7037	6054 : 7038	6054 : 7039
6055 : 7033	6055 : 7034	6055 : 7035	6055 : 7036	6055 : 7037	6055 : 7038	6055 : 7039
6056 : 7033	6056 : 7034	6056 : 7035	6056 : 7036	6056 : 7037	6056 : 7038	6056 : 7039
6057 : 7033	6057 : 7034	6057 : 7035	6057 : 7036	6057 : 7037	6057 : 7038	6057 : 7039
6058 : 7033	6058 : 7034	6058 : 7035	6058 : 7036	6058 : 7037	6058 : 7038	6058 : 7039
6059 : 7033	6059 : 7034	6059 : 7035	6059 : 7036	6059 : 7037	6059 : 7038	6059 : 7039
6060 : 7033	6060 : 7034	6060 : 7035	6060 : 7036	6060 : 7037	6060 : 7038	6060 : 7039
6041 : 7040	6041 : 7041	6041 : 7042	6041 : 7043	6041 : 7044	6041 : 7045	6041 : 7046
6042 : 7040	6042 : 7041	6042 : 7042	6042 : 7043	6042 : 7044	6042 : 7045	6042 : 7046
6043 : 7040	6043 : 7041	6043 : 7042	6043 : 7043	6043 : 7044	6043 : 7045	6043 : 7046
6044 : 7040	6044 : 7041	6044 : 7042	6044 : 7043	6044 : 7044	6044 : 7045	6044 : 7046
6045 : 7040	6045 : 7041	6045 : 7042	6045 : 7043	6045 : 7044	6045 : 7045	6045 : 7046
6046 : 7040	6046 : 7041	6046 : 7042	6046 : 7043	6046 : 7044	6046 : 7045	6046 : 7046
6047 : 7040	6047 : 7041	6047 : 7042	6047 : 7043	6047 : 7044	6047 : 7045	6047 : 7046
6048 : 7040	6048 : 7041	6048 : 7042	6048 : 7043	6048 : 7044	6048 : 7045	6048 : 7046
6049 : 7040	6049 : 7041	6049 : 7042	6049 : 7043	6049 : 7044	6049 : 7045	6049 : 7046
6050 : 7040	6050 : 7041	6050 : 7042	6050 : 7043	6050 : 7044	6050 : 7045	6050 : 7046

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6051 : 7040	6051 : 7041	6051 : 7042	6051 : 7043	6051 : 7044	6051 : 7045	6051 : 7046
6052 : 7040	6052 : 7041	6052 : 7042	6052 : 7043	6052 : 7044	6052 : 7045	6052 : 7046
6053 : 7040	6053 : 7041	6053 : 7042	6053 : 7043	6053 : 7044	6053 : 7045	6053 : 7046
6054 : 7040	6054 : 7041	6054 : 7042	6054 : 7043	6054 : 7044	6054 : 7045	6054 : 7046
6055 : 7040	6055 : 7041	6055 : 7042	6055 : 7043	6055 : 7044	6055 : 7045	6055 : 7046
6056 : 7040	6056 : 7041	6056 : 7042	6056 : 7043	6056 : 7044	6056 : 7045	6056 : 7046
6057 : 7040	6057 : 7041	6057 : 7042	6057 : 7043	6057 : 7044	6057 : 7045	6057 : 7046
6058 : 7040	6058 : 7041	6058 : 7042	6058 : 7043	6058 : 7044	6058 : 7045	6058 : 7046
6059 : 7040	6059 : 7041	6059 : 7042	6059 : 7043	6059 : 7044	6059 : 7045	6059 : 7046
6060 : 7040	6060 : 7041	6060 : 7042	6060 : 7043	6060 : 7044	6060 : 7045	6060 : 7046
6041 : 7047	6041 : 7048	6041 : 7049	6041 : 7050	6041 : 7051	6041 : 7052	6041 : 7053
6042 : 7047	6042 : 7048	6042 : 7049	6042 : 7050	6042 : 7051	6042 : 7052	6042 : 7053
6043 : 7047	6043 : 7048	6043 : 7049	6043 : 7050	6043 : 7051	6043 : 7052	6043 : 7053
6044 : 7047	6044 : 7048	6044 : 7049	6044 : 7050	6044 : 7051	6044 : 7052	6044 : 7053
6045 : 7047	6045 : 7048	6045 : 7049	6045 : 7050	6045 : 7051	6045 : 7052	6045 : 7053
6046 : 7047	6046 : 7048	6046 : 7049	6046 : 7050	6046 : 7051	6046 : 7052	6046 : 7053
6047 : 7047	6047 : 7048	6047 : 7049	6047 : 7050	6047 : 7051	6047 : 7052	6047 : 7053
6048 : 7047	6048 : 7048	6048 : 7049	6048 : 7050	6048 : 7051	6048 : 7052	6048 : 7053
6049 : 7047	6049 : 7048	6049 : 7049	6049 : 7050	6049 : 7051	6049 : 7052	6049 : 7053
6050 : 7047	6050 : 7048	6050 : 7049	6050 : 7050	6050 : 7051	6050 : 7052	6050 : 7053
6051 : 7047	6051 : 7048	6051 : 7049	6051 : 7050	6051 : 7051	6051 : 7052	6051 : 7053
6052 : 7047	6052 : 7048	6052 : 7049	6052 : 7050	6052 : 7051	6052 : 7052	6052 : 7053
6053 : 7047	6053 : 7048	6053 : 7049	6053 : 7050	6053 : 7051	6053 : 7052	6053 : 7053
6054 : 7047	6054 : 7048	6054 : 7049	6054 : 7050	6054 : 7051	6054 : 7052	6054 : 7053
6055 : 7047	6055 : 7048	6055 : 7049	6055 : 7050	6055 : 7051	6055 : 7052	6055 : 7053
6056 : 7047	6056 : 7048	6056 : 7049	6056 : 7050	6056 : 7051	6056 : 7052	6056 : 7053
6057 : 7047	6057 : 7048	6057 : 7049	6057 : 7050	6057 : 7051	6057 : 7052	6057 : 7053
6058 : 7047	6058 : 7048	6058 : 7049	6058 : 7050	6058 : 7051	6058 : 7052	6058 : 7053
6059 : 7047	6059 : 7048	6059 : 7049	6059 : 7050	6059 : 7051	6059 : 7052	6059 : 7053
6060 : 7047	6060 : 7048	6060 : 7049	6060 : 7050	6060 : 7051	6060 : 7052	6060 : 7053
6041 : 7054	6041 : 7055	6041 : 7056	6041 : 7057	6041 : 7058	6041 : 7059	6041 : 7060
6042 : 7054	6042 : 7055	6042 : 7056	6042 : 7057	6042 : 7058	6042 : 7059	6042 : 7060
6043 : 7054	6043 : 7055	6043 : 7056	6043 : 7057	6043 : 7058	6043 : 7059	6043 : 7060
6044 : 7054	6044 : 7055	6044 : 7056	6044 : 7057	6044 : 7058	6044 : 7059	6044 : 7060
6045 : 7054	6045 : 7055	6045 : 7056	6045 : 7057	6045 : 7058	6045 : 7059	6045 : 7060
6046 : 7054	6046 : 7055	6046 : 7056	6046 : 7057	6046 : 7058	6046 : 7059	6046 : 7060
6047 : 7054	6047 : 7055	6047 : 7056	6047 : 7057	6047 : 7058	6047 : 7059	6047 : 7060
6048 : 7054	6048 : 7055	6048 : 7056	6048 : 7057	6048 : 7058	6048 : 7059	6048 : 7060
6049 : 7054	6049 : 7055	6049 : 7056	6049 : 7057	6049 : 7058	6049 : 7059	6049 : 7060
6050 : 7054	6050 : 7055	6050 : 7056	6050 : 7057	6050 : 7058	6050 : 7059	6050 : 7060
6051 : 7054	6051 : 7055	6051 : 7056	6051 : 7057	6051 : 7058	6051 : 7059	6051 : 7060
6052 : 7054	6052 : 7055	6052 : 7056	6052 : 7057	6052 : 7058	6052 : 7059	6052 : 7060
6053 : 7054	6053 : 7055	6053 : 7056	6053 : 7057	6053 : 7058	6053 : 7059	6053 : 7060

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6054 : 7054	6054 : 7055	6054 : 7056	6054 : 7057	6054 : 7058	6054 : 7059	6054 : 7060
6055 : 7054	6055 : 7055	6055 : 7056	6055 : 7057	6055 : 7058	6055 : 7059	6055 : 7060
6056 : 7054	6056 : 7055	6056 : 7056	6056 : 7057	6056 : 7058	6056 : 7059	6056 : 7060
6057 : 7054	6057 : 7055	6057 : 7056	6057 : 7057	6057 : 7058	6057 : 7059	6057 : 7060
6058 : 7054	6058 : 7055	6058 : 7056	6058 : 7057	6058 : 7058	6058 : 7059	6058 : 7060
6059 : 7054	6059 : 7055	6059 : 7056	6059 : 7057	6059 : 7058	6059 : 7059	6059 : 7060
6060 : 7054	6060 : 7055	6060 : 7056	6060 : 7057	6060 : 7058	6060 : 7059	6060 : 7060
6041 : 7061	6041 : 7062	6041 : 7063	6041 : 7064	6041 : 7065	6041 : 7066	6041 : 7067
6042 : 7061	6042 : 7062	6042 : 7063	6042 : 7064	6042 : 7065	6042 : 7066	6042 : 7067
6043 : 7061	6043 : 7062	6043 : 7063	6043 : 7064	6043 : 7065	6043 : 7066	6043 : 7067
6044 : 7061	6044 : 7062	6044 : 7063	6044 : 7064	6044 : 7065	6044 : 7066	6044 : 7067
6045 : 7061	6045 : 7062	6045 : 7063	6045 : 7064	6045 : 7065	6045 : 7066	6045 : 7067
6046 : 7061	6046 : 7062	6046 : 7063	6046 : 7064	6046 : 7065	6046 : 7066	6046 : 7067
6047 : 7061	6047 : 7062	6047 : 7063	6047 : 7064	6047 : 7065	6047 : 7066	6047 : 7067
6048 : 7061	6048 : 7062	6048 : 7063	6048 : 7064	6048 : 7065	6048 : 7066	6048 : 7067
6049 : 7061	6049 : 7062	6049 : 7063	6049 : 7064	6049 : 7065	6049 : 7066	6049 : 7067
6050 : 7061	6050 : 7062	6050 : 7063	6050 : 7064	6050 : 7065	6050 : 7066	6050 : 7067
6051 : 7061	6051 : 7062	6051 : 7063	6051 : 7064	6051 : 7065	6051 : 7066	6051 : 7067
6052 : 7061	6052 : 7062	6052 : 7063	6052 : 7064	6052 : 7065	6052 : 7066	6052 : 7067
6053 : 7061	6053 : 7062	6053 : 7063	6053 : 7064	6053 : 7065	6053 : 7066	6053 : 7067
6054 : 7061	6054 : 7062	6054 : 7063	6054 : 7064	6054 : 7065	6054 : 7066	6054 : 7067
6055 : 7061	6055 : 7062	6055 : 7063	6055 : 7064	6055 : 7065	6055 : 7066	6055 : 7067
6056 : 7061	6056 : 7062	6056 : 7063	6056 : 7064	6056 : 7065	6056 : 7066	6056 : 7067
6057 : 7061	6057 : 7062	6057 : 7063	6057 : 7064	6057 : 7065	6057 : 7066	6057 : 7067
6058 : 7061	6058 : 7062	6058 : 7063	6058 : 7064	6058 : 7065	6058 : 7066	6058 : 7067
6059 : 7061	6059 : 7062	6059 : 7063	6059 : 7064	6059 : 7065	6059 : 7066	6059 : 7067
6060 : 7061	6060 : 7062	6060 : 7063	6060 : 7064	6060 : 7065	6060 : 7066	6060 : 7067
6041 : 7068	6041 : 7069	6041 : 7070	6041 : 7071	6041 : 7072	6041 : 7073	6041 : 7074
6042 : 7068	6042 : 7069	6042 : 7070	6042 : 7071	6042 : 7072	6042 : 7073	6042 : 7074
6043 : 7068	6043 : 7069	6043 : 7070	6043 : 7071	6043 : 7072	6043 : 7073	6043 : 7074
6044 : 7068	6044 : 7069	6044 : 7070	6044 : 7071	6044 : 7072	6044 : 7073	6044 : 7074
6045 : 7068	6045 : 7069	6045 : 7070	6045 : 7071	6045 : 7072	6045 : 7073	6045 : 7074
6046 : 7068	6046 : 7069	6046 : 7070	6046 : 7071	6046 : 7072	6046 : 7073	6046 : 7074
6047 : 7068	6047 : 7069	6047 : 7070	6047 : 7071	6047 : 7072	6047 : 7073	6047 : 7074
6048 : 7068	6048 : 7069	6048 : 7070	6048 : 7071	6048 : 7072	6048 : 7073	6048 : 7074
6049 : 7068	6049 : 7069	6049 : 7070	6049 : 7071	6049 : 7072	6049 : 7073	6049 : 7074
6050 : 7068	6050 : 7069	6050 : 7070	6050 : 7071	6050 : 7072	6050 : 7073	6050 : 7074
6051 : 7068	6051 : 7069	6051 : 7070	6051 : 7071	6051 : 7072	6051 : 7073	6051 : 7074
6052 : 7068	6052 : 7069	6052 : 7070	6052 : 7071	6052 : 7072	6052 : 7073	6052 : 7074
6053 : 7068	6053 : 7069	6053 : 7070	6053 : 7071	6053 : 7072	6053 : 7073	6053 : 7074
6054 : 7068	6054 : 7069	6054 : 7070	6054 : 7071	6054 : 7072	6054 : 7073	6054 : 7074
6055 : 7068	6055 : 7069	6055 : 7070	6055 : 7071	6055 : 7072	6055 : 7073	6055 : 7074
6056 : 7068	6056 : 7069	6056 : 7070	6056 : 7071	6056 : 7072	6056 : 7073	6056 : 7074

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6057 : 7068	6057 : 7069	6057 : 7070	6057 : 7071	6057 : 7072	6057 : 7073	6057 : 7074
6058 : 7068	6058 : 7069	6058 : 7070	6058 : 7071	6058 : 7072	6058 : 7073	6058 : 7074
6059 : 7068	6059 : 7069	6059 : 7070	6059 : 7071	6059 : 7072	6059 : 7073	6059 : 7074
6060 : 7068	6060 : 7069	6060 : 7070	6060 : 7071	6060 : 7072	6060 : 7073	6060 : 7074
6041 : 7075	6041 : 7076	6041 : 7077				
6042 : 7075	6042 : 7076	6042 : 7077	6061 : 7000	6061 : 7001	6061 : 7002	6061 : 7003
6043 : 7075	6043 : 7076	6043 : 7077	6062 : 7000	6062 : 7001	6062 : 7002	6062 : 7003
6044 : 7075	6044 : 7076	6044 : 7077	6063 : 7000	6063 : 7001	6063 : 7002	6063 : 7003
6045 : 7075	6045 : 7076	6045 : 7077	6064 : 7000	6064 : 7001	6064 : 7002	6064 : 7003
6046 : 7075	6046 : 7076	6046 : 7077	6065 : 7000	6065 : 7001	6065 : 7002	6065 : 7003
6047 : 7075	6047 : 7076	6047 : 7077	6066 : 7000	6066 : 7001	6066 : 7002	6066 : 7003
6048 : 7075	6048 : 7076	6048 : 7077	6067 : 7000	6067 : 7001	6067 : 7002	6067 : 7003
6049 : 7075	6049 : 7076	6049 : 7077	6068 : 7000	6068 : 7001	6068 : 7002	6068 : 7003
6050 : 7075	6050 : 7076	6050 : 7077	6069 : 7000	6069 : 7001	6069 : 7002	6069 : 7003
6051 : 7075	6051 : 7076	6051 : 7077	6070 : 7000	6070 : 7001	6070 : 7002	6070 : 7003
6052 : 7075	6052 : 7076	6052 : 7077	6071 : 7000	6071 : 7001	6071 : 7002	6071 : 7003
6053 : 7075	6053 : 7076	6053 : 7077	6072 : 7000	6072 : 7001	6072 : 7002	6072 : 7003
6054 : 7075	6054 : 7076	6054 : 7077	6073 : 7000	6073 : 7001	6073 : 7002	6073 : 7003
6055 : 7075	6055 : 7076	6055 : 7077	6074 : 7000	6074 : 7001	6074 : 7002	6074 : 7003
6056 : 7075	6056 : 7076	6056 : 7077	6075 : 7000	6075 : 7001	6075 : 7002	6075 : 7003
6057 : 7075	6057 : 7076	6057 : 7077	6076 : 7000	6076 : 7001	6076 : 7002	6076 : 7003
6058 : 7075	6058 : 7076	6058 : 7077	6077 : 7000	6077 : 7001	6077 : 7002	6077 : 7003
6059 : 7075	6059 : 7076	6059 : 7077	6078 : 7000	6078 : 7001	6078 : 7002	6078 : 7003
6060 : 7075	6060 : 7076	6060 : 7077				
6061 : 7004	6061 : 7005	6061 : 7006	6061 : 7007	6061 : 7008	6061 : 7009	6061 : 7010
6062 : 7004	6062 : 7005	6062 : 7006	6062 : 7007	6062 : 7008	6062 : 7009	6062 : 7010
6063 : 7004	6063 : 7005	6063 : 7006	6063 : 7007	6063 : 7008	6063 : 7009	6063 : 7010
6064 : 7004	6064 : 7005	6064 : 7006	6064 : 7007	6064 : 7008	6064 : 7009	6064 : 7010
6065 : 7004	6065 : 7005	6065 : 7006	6065 : 7007	6065 : 7008	6065 : 7009	6065 : 7010
6066 : 7004	6066 : 7005	6066 : 7006	6066 : 7007	6066 : 7008	6066 : 7009	6066 : 7010
6067 : 7004	6067 : 7005	6067 : 7006	6067 : 7007	6067 : 7008	6067 : 7009	6067 : 7010
6068 : 7004	6068 : 7005	6068 : 7006	6068 : 7007	6068 : 7008	6068 : 7009	6068 : 7010
6069 : 7004	6069 : 7005	6069 : 7006	6069 : 7007	6069 : 7008	6069 : 7009	6069 : 7010
6070 : 7004	6070 : 7005	6070 : 7006	6070 : 7007	6070 : 7008	6070 : 7009	6070 : 7010
6071 : 7004	6071 : 7005	6071 : 7006	6071 : 7007	6071 : 7008	6071 : 7009	6071 : 7010
6072 : 7004	6072 : 7005	6072 : 7006	6072 : 7007	6072 : 7008	6072 : 7009	6072 : 7010
6073 : 7004	6073 : 7005	6073 : 7006	6073 : 7007	6073 : 7008	6073 : 7009	6073 : 7010
6074 : 7004	6074 : 7005	6074 : 7006	6074 : 7007	6074 : 7008	6074 : 7009	6074 : 7010
6075 : 7004	6075 : 7005	6075 : 7006	6075 : 7007	6075 : 7008	6075 : 7009	6075 : 7010
6076 : 7004	6076 : 7005	6076 : 7006	6076 : 7007	6076 : 7008	6076 : 7009	6076 : 7010
6077 : 7004	6077 : 7005	6077 : 7006	6077 : 7007	6077 : 7008	6077 : 7009	6077 : 7010
6078 : 7004	6078 : 7005	6078 : 7006	6078 : 7007	6078 : 7008	6078 : 7009	6078 : 7010
6061 : 7011	6061 : 7012	6061 : 7013	6061 : 7014	6061 : 7015	6061 : 7016	6061 : 7017

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6062 : 7011	6062 : 7012	6062 : 7013	6062 : 7014	6062 : 7015	6062 : 7016	6062 : 7017
6063 : 7011	6063 : 7012	6063 : 7013	6063 : 7014	6063 : 7015	6063 : 7016	6063 : 7017
6064 : 7011	6064 : 7012	6064 : 7013	6064 : 7014	6064 : 7015	6064 : 7016	6064 : 7017
6065 : 7011	6065 : 7012	6065 : 7013	6065 : 7014	6065 : 7015	6065 : 7016	6065 : 7017
6066 : 7011	6066 : 7012	6066 : 7013	6066 : 7014	6066 : 7015	6066 : 7016	6066 : 7017
6067 : 7011	6067 : 7012	6067 : 7013	6067 : 7014	6067 : 7015	6067 : 7016	6067 : 7017
6068 : 7011	6068 : 7012	6068 : 7013	6068 : 7014	6068 : 7015	6068 : 7016	6068 : 7017
6069 : 7011	6069 : 7012	6069 : 7013	6069 : 7014	6069 : 7015	6069 : 7016	6069 : 7017
6070 : 7011	6070 : 7012	6070 : 7013	6070 : 7014	6070 : 7015	6070 : 7016	6070 : 7017
6071 : 7011	6071 : 7012	6071 : 7013	6071 : 7014	6071 : 7015	6071 : 7016	6071 : 7017
6072 : 7011	6072 : 7012	6072 : 7013	6072 : 7014	6072 : 7015	6072 : 7016	6072 : 7017
6073 : 7011	6073 : 7012	6073 : 7013	6073 : 7014	6073 : 7015	6073 : 7016	6073 : 7017
6074 : 7011	6074 : 7012	6074 : 7013	6074 : 7014	6074 : 7015	6074 : 7016	6074 : 7017
6075 : 7011	6075 : 7012	6075 : 7013	6075 : 7014	6075 : 7015	6075 : 7016	6075 : 7017
6076 : 7011	6076 : 7012	6076 : 7013	6076 : 7014	6076 : 7015	6076 : 7016	6076 : 7017
6077 : 7011	6077 : 7012	6077 : 7013	6077 : 7014	6077 : 7015	6077 : 7016	6077 : 7017
6078 : 7011	6078 : 7012	6078 : 7013	6078 : 7014	6078 : 7015	6078 : 7016	6078 : 7017
6061 : 7018	6061 : 7019	6061 : 7020	6061 : 7021	6061 : 7022	6061 : 7023	6061 : 7024
6062 : 7018	6062 : 7019	6062 : 7020	6062 : 7021	6062 : 7022	6062 : 7023	6062 : 7024
6063 : 7018	6063 : 7019	6063 : 7020	6063 : 7021	6063 : 7022	6063 : 7023	6063 : 7024
6064 : 7018	6064 : 7019	6064 : 7020	6064 : 7021	6064 : 7022	6064 : 7023	6064 : 7024
6065 : 7018	6065 : 7019	6065 : 7020	6065 : 7021	6065 : 7022	6065 : 7023	6065 : 7024
6066 : 7018	6066 : 7019	6066 : 7020	6066 : 7021	6066 : 7022	6066 : 7023	6066 : 7024
6067 : 7018	6067 : 7019	6067 : 7020	6067 : 7021	6067 : 7022	6067 : 7023	6067 : 7024
6068 : 7018	6068 : 7019	6068 : 7020	6068 : 7021	6068 : 7022	6068 : 7023	6068 : 7024
6069 : 7018	6069 : 7019	6069 : 7020	6069 : 7021	6069 : 7022	6069 : 7023	6069 : 7024
6070 : 7018	6070 : 7019	6070 : 7020	6070 : 7021	6070 : 7022	6070 : 7023	6070 : 7024
6071 : 7018	6071 : 7019	6071 : 7020	6071 : 7021	6071 : 7022	6071 : 7023	6071 : 7024
6072 : 7018	6072 : 7019	6072 : 7020	6072 : 7021	6072 : 7022	6072 : 7023	6072 : 7024
6073 : 7018	6073 : 7019	6073 : 7020	6073 : 7021	6073 : 7022	6073 : 7023	6073 : 7024
6074 : 7018	6074 : 7019	6074 : 7020	6074 : 7021	6074 : 7022	6074 : 7023	6074 : 7024
6075 : 7018	6075 : 7019	6075 : 7020	6075 : 7021	6075 : 7022	6075 : 7023	6075 : 7024
6076 : 7018	6076 : 7019	6076 : 7020	6076 : 7021	6076 : 7022	6076 : 7023	6076 : 7024
6077 : 7018	6077 : 7019	6077 : 7020	6077 : 7021	6077 : 7022	6077 : 7023	6077 : 7024
6078 : 7018	6078 : 7019	6078 : 7020	6078 : 7021	6078 : 7022	6078 : 7023	6078 : 7024
6061 : 7025	6061 : 7026	6061 : 7027	6061 : 7028	6061 : 7029	6061 : 7030	6061 : 7031
6062 : 7025	6062 : 7026	6062 : 7027	6062 : 7028	6062 : 7029	6062 : 7030	6062 : 7031
6063 : 7025	6063 : 7026	6063 : 7027	6063 : 7028	6063 : 7029	6063 : 7030	6063 : 7031
6064 : 7025	6064 : 7026	6064 : 7027	6064 : 7028	6064 : 7029	6064 : 7030	6064 : 7031
6065 : 7025	6065 : 7026	6065 : 7027	6065 : 7028	6065 : 7029	6065 : 7030	6065 : 7031
6066 : 7025	6066 : 7026	6066 : 7027	6066 : 7028	6066 : 7029	6066 : 7030	6066 : 7031
6067 : 7025	6067 : 7026	6067 : 7027	6067 : 7028	6067 : 7029	6067 : 7030	6067 : 7031
6068 : 7025	6068 : 7026	6068 : 7027	6068 : 7028	6068 : 7029	6068 : 7030	6068 : 7031

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6069 : 7025	6069 : 7026	6069 : 7027	6069 : 7028	6069 : 7029	6069 : 7030	6069 : 7031
6070 : 7025	6070 : 7026	6070 : 7027	6070 : 7028	6070 : 7029	6070 : 7030	6070 : 7031
6071 : 7025	6071 : 7026	6071 : 7027	6071 : 7028	6071 : 7029	6071 : 7030	6071 : 7031
6072 : 7025	6072 : 7026	6072 : 7027	6072 : 7028	6072 : 7029	6072 : 7030	6072 : 7031
6073 : 7025	6073 : 7026	6073 : 7027	6073 : 7028	6073 : 7029	6073 : 7030	6073 : 7031
6074 : 7025	6074 : 7026	6074 : 7027	6074 : 7028	6074 : 7029	6074 : 7030	6074 : 7031
6075 : 7025	6075 : 7026	6075 : 7027	6075 : 7028	6075 : 7029	6075 : 7030	6075 : 7031
6076 : 7025	6076 : 7026	6076 : 7027	6076 : 7028	6076 : 7029	6076 : 7030	6076 : 7031
6077 : 7025	6077 : 7026	6077 : 7027	6077 : 7028	6077 : 7029	6077 : 7030	6077 : 7031
6078 : 7025	6078 : 7026	6078 : 7027	6078 : 7028	6078 : 7029	6078 : 7030	6078 : 7031
6061 : 7032	6061 : 7033	6061 : 7034	6061 : 7035	6061 : 7036	6061 : 7037	6061 : 7038
6062 : 7032	6062 : 7033	6062 : 7034	6062 : 7035	6062 : 7036	6062 : 7037	6062 : 7038
6063 : 7032	6063 : 7033	6063 : 7034	6063 : 7035	6063 : 7036	6063 : 7037	6063 : 7038
6064 : 7032	6064 : 7033	6064 : 7034	6064 : 7035	6064 : 7036	6064 : 7037	6064 : 7038
6065 : 7032	6065 : 7033	6065 : 7034	6065 : 7035	6065 : 7036	6065 : 7037	6065 : 7038
6066 : 7032	6066 : 7033	6066 : 7034	6066 : 7035	6066 : 7036	6066 : 7037	6066 : 7038
6067 : 7032	6067 : 7033	6067 : 7034	6067 : 7035	6067 : 7036	6067 : 7037	6067 : 7038
6068 : 7032	6068 : 7033	6068 : 7034	6068 : 7035	6068 : 7036	6068 : 7037	6068 : 7038
6069 : 7032	6069 : 7033	6069 : 7034	6069 : 7035	6069 : 7036	6069 : 7037	6069 : 7038
6070 : 7032	6070 : 7033	6070 : 7034	6070 : 7035	6070 : 7036	6070 : 7037	6070 : 7038
6071 : 7032	6071 : 7033	6071 : 7034	6071 : 7035	6071 : 7036	6071 : 7037	6071 : 7038
6072 : 7032	6072 : 7033	6072 : 7034	6072 : 7035	6072 : 7036	6072 : 7037	6072 : 7038
6073 : 7032	6073 : 7033	6073 : 7034	6073 : 7035	6073 : 7036	6073 : 7037	6073 : 7038
6074 : 7032	6074 : 7033	6074 : 7034	6074 : 7035	6074 : 7036	6074 : 7037	6074 : 7038
6075 : 7032	6075 : 7033	6075 : 7034	6075 : 7035	6075 : 7036	6075 : 7037	6075 : 7038
6076 : 7032	6076 : 7033	6076 : 7034	6076 : 7035	6076 : 7036	6076 : 7037	6076 : 7038
6077 : 7032	6077 : 7033	6077 : 7034	6077 : 7035	6077 : 7036	6077 : 7037	6077 : 7038
6078 : 7032	6078 : 7033	6078 : 7034	6078 : 7035	6078 : 7036	6078 : 7037	6078 : 7038
6061 : 7039	6061 : 7040	6061 : 7041	6061 : 7042	6061 : 7043	6061 : 7044	6061 : 7045
6062 : 7039	6062 : 7040	6062 : 7041	6062 : 7042	6062 : 7043	6062 : 7044	6062 : 7045
6063 : 7039	6063 : 7040	6063 : 7041	6063 : 7042	6063 : 7043	6063 : 7044	6063 : 7045
6064 : 7039	6064 : 7040	6064 : 7041	6064 : 7042	6064 : 7043	6064 : 7044	6064 : 7045
6065 : 7039	6065 : 7040	6065 : 7041	6065 : 7042	6065 : 7043	6065 : 7044	6065 : 7045
6066 : 7039	6066 : 7040	6066 : 7041	6066 : 7042	6066 : 7043	6066 : 7044	6066 : 7045
6067 : 7039	6067 : 7040	6067 : 7041	6067 : 7042	6067 : 7043	6067 : 7044	6067 : 7045
6068 : 7039	6068 : 7040	6068 : 7041	6068 : 7042	6068 : 7043	6068 : 7044	6068 : 7045
6069 : 7039	6069 : 7040	6069 : 7041	6069 : 7042	6069 : 7043	6069 : 7044	6069 : 7045
6070 : 7039	6070 : 7040	6070 : 7041	6070 : 7042	6070 : 7043	6070 : 7044	6070 : 7045
6071 : 7039	6071 : 7040	6071 : 7041	6071 : 7042	6071 : 7043	6071 : 7044	6071 : 7045
6072 : 7039	6072 : 7040	6072 : 7041	6072 : 7042	6072 : 7043	6072 : 7044	6072 : 7045
6073 : 7039	6073 : 7040	6073 : 7041	6073 : 7042	6073 : 7043	6073 : 7044	6073 : 7045
6074 : 7039	6074 : 7040	6074 : 7041	6074 : 7042	6074 : 7043	6074 : 7044	6074 : 7045
6075 : 7039	6075 : 7040	6075 : 7041	6075 : 7042	6075 : 7043	6075 : 7044	6075 : 7045

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6076 : 7039	6076 : 7040	6076 : 7041	6076 : 7042	6076 : 7043	6076 : 7044	6076 : 7045
6077 : 7039	6077 : 7040	6077 : 7041	6077 : 7042	6077 : 7043	6077 : 7044	6077 : 7045
6078 : 7039	6078 : 7040	6078 : 7041	6078 : 7042	6078 : 7043	6078 : 7044	6078 : 7045
6061 : 7046	6061 : 7047	6061 : 7048	6061 : 7049	6061 : 7050	6061 : 7051	6061 : 7052
6062 : 7046	6062 : 7047	6062 : 7048	6062 : 7049	6062 : 7050	6062 : 7051	6062 : 7052
6063 : 7046	6063 : 7047	6063 : 7048	6063 : 7049	6063 : 7050	6063 : 7051	6063 : 7052
6064 : 7046	6064 : 7047	6064 : 7048	6064 : 7049	6064 : 7050	6064 : 7051	6064 : 7052
6065 : 7046	6065 : 7047	6065 : 7048	6065 : 7049	6065 : 7050	6065 : 7051	6065 : 7052
6066 : 7046	6066 : 7047	6066 : 7048	6066 : 7049	6066 : 7050	6066 : 7051	6066 : 7052
6067 : 7046	6067 : 7047	6067 : 7048	6067 : 7049	6067 : 7050	6067 : 7051	6067 : 7052
6068 : 7046	6068 : 7047	6068 : 7048	6068 : 7049	6068 : 7050	6068 : 7051	6068 : 7052
6069 : 7046	6069 : 7047	6069 : 7048	6069 : 7049	6069 : 7050	6069 : 7051	6069 : 7052
6070 : 7046	6070 : 7047	6070 : 7048	6070 : 7049	6070 : 7050	6070 : 7051	6070 : 7052
6071 : 7046	6071 : 7047	6071 : 7048	6071 : 7049	6071 : 7050	6071 : 7051	6071 : 7052
6072 : 7046	6072 : 7047	6072 : 7048	6072 : 7049	6072 : 7050	6072 : 7051	6072 : 7052
6073 : 7046	6073 : 7047	6073 : 7048	6073 : 7049	6073 : 7050	6073 : 7051	6073 : 7052
6074 : 7046	6074 : 7047	6074 : 7048	6074 : 7049	6074 : 7050	6074 : 7051	6074 : 7052
6075 : 7046	6075 : 7047	6075 : 7048	6075 : 7049	6075 : 7050	6075 : 7051	6075 : 7052
6076 : 7046	6076 : 7047	6076 : 7048	6076 : 7049	6076 : 7050	6076 : 7051	6076 : 7052
6077 : 7046	6077 : 7047	6077 : 7048	6077 : 7049	6077 : 7050	6077 : 7051	6077 : 7052
6078 : 7046	6078 : 7047	6078 : 7048	6078 : 7049	6078 : 7050	6078 : 7051	6078 : 7052
6061 : 7053	6061 : 7054	6061 : 7055	6061 : 7056	6061 : 7057	6061 : 7058	6061 : 7059
6062 : 7053	6062 : 7054	6062 : 7055	6062 : 7056	6062 : 7057	6062 : 7058	6062 : 7059
6063 : 7053	6063 : 7054	6063 : 7055	6063 : 7056	6063 : 7057	6063 : 7058	6063 : 7059
6064 : 7053	6064 : 7054	6064 : 7055	6064 : 7056	6064 : 7057	6064 : 7058	6064 : 7059
6065 : 7053	6065 : 7054	6065 : 7055	6065 : 7056	6065 : 7057	6065 : 7058	6065 : 7059
6066 : 7053	6066 : 7054	6066 : 7055	6066 : 7056	6066 : 7057	6066 : 7058	6066 : 7059
6067 : 7053	6067 : 7054	6067 : 7055	6067 : 7056	6067 : 7057	6067 : 7058	6067 : 7059
6068 : 7053	6068 : 7054	6068 : 7055	6068 : 7056	6068 : 7057	6068 : 7058	6068 : 7059
6069 : 7053	6069 : 7054	6069 : 7055	6069 : 7056	6069 : 7057	6069 : 7058	6069 : 7059
6070 : 7053	6070 : 7054	6070 : 7055	6070 : 7056	6070 : 7057	6070 : 7058	6070 : 7059
6071 : 7053	6071 : 7054	6071 : 7055	6071 : 7056	6071 : 7057	6071 : 7058	6071 : 7059
6072 : 7053	6072 : 7054	6072 : 7055	6072 : 7056	6072 : 7057	6072 : 7058	6072 : 7059
6073 : 7053	6073 : 7054	6073 : 7055	6073 : 7056	6073 : 7057	6073 : 7058	6073 : 7059
6074 : 7053	6074 : 7054	6074 : 7055	6074 : 7056	6074 : 7057	6074 : 7058	6074 : 7059
6075 : 7053	6075 : 7054	6075 : 7055	6075 : 7056	6075 : 7057	6075 : 7058	6075 : 7059
6076 : 7053	6076 : 7054	6076 : 7055	6076 : 7056	6076 : 7057	6076 : 7058	6076 : 7059
6077 : 7053	6077 : 7054	6077 : 7055	6077 : 7056	6077 : 7057	6077 : 7058	6077 : 7059
6078 : 7053	6078 : 7054	6078 : 7055	6078 : 7056	6078 : 7057	6078 : 7058	6078 : 7059
6061 : 7060	6061 : 7061	6061 : 7062	6061 : 7063	6061 : 7064	6061 : 7065	6061 : 7066
6062 : 7060	6062 : 7061	6062 : 7062	6062 : 7063	6062 : 7064	6062 : 7065	6062 : 7066
6063 : 7060	6063 : 7061	6063 : 7062	6063 : 7063	6063 : 7064	6063 : 7065	6063 : 7066
6064 : 7060	6064 : 7061	6064 : 7062	6064 : 7063	6064 : 7064	6064 : 7065	6064 : 7066

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6065 : 7060	6065 : 7061	6065 : 7062	6065 : 7063	6065 : 7064	6065 : 7065	6065 : 7066
6066 : 7060	6066 : 7061	6066 : 7062	6066 : 7063	6066 : 7064	6066 : 7065	6066 : 7066
6067 : 7060	6067 : 7061	6067 : 7062	6067 : 7063	6067 : 7064	6067 : 7065	6067 : 7066
6068 : 7060	6068 : 7061	6068 : 7062	6068 : 7063	6068 : 7064	6068 : 7065	6068 : 7066
6069 : 7060	6069 : 7061	6069 : 7062	6069 : 7063	6069 : 7064	6069 : 7065	6069 : 7066
6070 : 7060	6070 : 7061	6070 : 7062	6070 : 7063	6070 : 7064	6070 : 7065	6070 : 7066
6071 : 7060	6071 : 7061	6071 : 7062	6071 : 7063	6071 : 7064	6071 : 7065	6071 : 7066
6072 : 7060	6072 : 7061	6072 : 7062	6072 : 7063	6072 : 7064	6072 : 7065	6072 : 7066
6073 : 7060	6073 : 7061	6073 : 7062	6073 : 7063	6073 : 7064	6073 : 7065	6073 : 7066
6074 : 7060	6074 : 7061	6074 : 7062	6074 : 7063	6074 : 7064	6074 : 7065	6074 : 7066
6075 : 7060	6075 : 7061	6075 : 7062	6075 : 7063	6075 : 7064	6075 : 7065	6075 : 7066
6076 : 7060	6076 : 7061	6076 : 7062	6076 : 7063	6076 : 7064	6076 : 7065	6076 : 7066
6077 : 7060	6077 : 7061	6077 : 7062	6077 : 7063	6077 : 7064	6077 : 7065	6077 : 7066
6078 : 7060	6078 : 7061	6078 : 7062	6078 : 7063	6078 : 7064	6078 : 7065	6078 : 7066
6061 : 7067	6061 : 7068	6061 : 7069	6061 : 7070	6061 : 7071	6061 : 7072	6061 : 7073
6062 : 7067	6062 : 7068	6062 : 7069	6062 : 7070	6062 : 7071	6062 : 7072	6062 : 7073
6063 : 7067	6063 : 7068	6063 : 7069	6063 : 7070	6063 : 7071	6063 : 7072	6063 : 7073
6064 : 7067	6064 : 7068	6064 : 7069	6064 : 7070	6064 : 7071	6064 : 7072	6064 : 7073
6065 : 7067	6065 : 7068	6065 : 7069	6065 : 7070	6065 : 7071	6065 : 7072	6065 : 7073
6066 : 7067	6066 : 7068	6066 : 7069	6066 : 7070	6066 : 7071	6066 : 7072	6066 : 7073
6067 : 7067	6067 : 7068	6067 : 7069	6067 : 7070	6067 : 7071	6067 : 7072	6067 : 7073
6068 : 7067	6068 : 7068	6068 : 7069	6068 : 7070	6068 : 7071	6068 : 7072	6068 : 7073
6069 : 7067	6069 : 7068	6069 : 7069	6069 : 7070	6069 : 7071	6069 : 7072	6069 : 7073
6070 : 7067	6070 : 7068	6070 : 7069	6070 : 7070	6070 : 7071	6070 : 7072	6070 : 7073
6071 : 7067	6071 : 7068	6071 : 7069	6071 : 7070	6071 : 7071	6071 : 7072	6071 : 7073
6072 : 7067	6072 : 7068	6072 : 7069	6072 : 7070	6072 : 7071	6072 : 7072	6072 : 7073
6073 : 7067	6073 : 7068	6073 : 7069	6073 : 7070	6073 : 7071	6073 : 7072	6073 : 7073
6074 : 7067	6074 : 7068	6074 : 7069	6074 : 7070	6074 : 7071	6074 : 7072	6074 : 7073
6075 : 7067	6075 : 7068	6075 : 7069	6075 : 7070	6075 : 7071	6075 : 7072	6075 : 7073
6076 : 7067	6076 : 7068	6076 : 7069	6076 : 7070	6076 : 7071	6076 : 7072	6076 : 7073
6077 : 7067	6077 : 7068	6077 : 7069	6077 : 7070	6077 : 7071	6077 : 7072	6077 : 7073
6078 : 7067	6078 : 7068	6078 : 7069	6078 : 7070	6078 : 7071	6078 : 7072	6078 : 7073
6061 : 7074	6061 : 7075	6061 : 7076	6061 : 7077			
6062 : 7074	6062 : 7075	6062 : 7076	6062 : 7077			
6063 : 7074	6063 : 7075	6063 : 7076	6063 : 7077			
6064 : 7074	6064 : 7075	6064 : 7076	6064 : 7077			
6065 : 7074	6065 : 7075	6065 : 7076	6065 : 7077			
6066 : 7074	6066 : 7075	6066 : 7076	6066 : 7077	--	--	--
6067 : 7074	6067 : 7075	6067 : 7076	6067 : 7077			
6068 : 7074	6068 : 7075	6068 : 7076	6068 : 7077			
6069 : 7074	6069 : 7075	6069 : 7076	6069 : 7077			
6070 : 7074	6070 : 7075	6070 : 7076	6070 : 7077			
6071 : 7074	6071 : 7075	6071 : 7076	6071 : 7077			

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6072 : 7074	6072 : 7075	6072 : 7076	6072 : 7077			
6073 : 7074	6073 : 7075	6073 : 7076	6073 : 7077			
6074 : 7074	6074 : 7075	6074 : 7076	6074 : 7077			
6075 : 7074	6075 : 7075	6075 : 7076	6075 : 7077			
6076 : 7074	6076 : 7075	6076 : 7076	6076 : 7077			
6077 : 7074	6077 : 7075	6077 : 7076	6077 : 7077			
6078 : 7074	6078 : 7075	6078 : 7076	6078 : 7077			

Tabla C: Ejemplo de combinaciones de un compuesto X con un compuesto Y.

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 8000	6000 : 8001	6000 : 8002	6000 : 8003	6000 : 8004	6000 : 8005
6001 : 8000	6001 : 8001	6001 : 8002	6001 : 8003	6001 : 8004	6001 : 8005
6002 : 8000	6002 : 8001	6002 : 8002	6002 : 8003	6002 : 8004	6002 : 8005
6003 : 8000	6003 : 8001	6003 : 8002	6003 : 8003	6003 : 8004	6003 : 8005
6004 : 8000	6004 : 8001	6004 : 8002	6004 : 8003	6004 : 8004	6004 : 8005
6005 : 8000	6005 : 8001	6005 : 8002	6005 : 8003	6005 : 8004	6005 : 8005
6006 : 8000	6006 : 8001	6006 : 8002	6006 : 8003	6006 : 8004	6006 : 8005
6007 : 8000	6007 : 8001	6007 : 8002	6007 : 8003	6007 : 8004	6007 : 8005
6008 : 8000	6008 : 8001	6008 : 8002	6008 : 8003	6008 : 8004	6008 : 8005
6009 : 8000	6009 : 8001	6009 : 8002	6009 : 8003	6009 : 8004	6009 : 8005
6010 : 8000	6010 : 8001	6010 : 8002	6010 : 8003	6010 : 8004	6010 : 8005
6011 : 8000	6011 : 8001	6011 : 8002	6011 : 8003	6011 : 8004	6011 : 8005
6012 : 8000	6012 : 8001	6012 : 8002	6012 : 8003	6012 : 8004	6012 : 8005
6013 : 8000	6013 : 8001	6013 : 8002	6013 : 8003	6013 : 8004	6013 : 8005
6014 : 8000	6014 : 8001	6014 : 8002	6014 : 8003	6014 : 8004	6014 : 8005
6015 : 8000	6015 : 8001	6015 : 8002	6015 : 8003	6015 : 8004	6015 : 8005
6016 : 8000	6016 : 8001	6016 : 8002	6016 : 8003	6016 : 8004	6016 : 8005
6017 : 8000	6017 : 8001	6017 : 8002	6017 : 8003	6017 : 8004	6017 : 8005
6018 : 8000	6018 : 8001	6018 : 8002	6018 : 8003	6018 : 8004	6018 : 8005
6019 : 8000	6019 : 8001	6019 : 8002	6019 : 8003	6019 : 8004	6019 : 8005
6020 : 8000	6020 : 8001	6020 : 8002	6020 : 8003	6020 : 8004	6020 : 8005

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 8006	6000 : 8007	6000 : 8008	6000 : 8009	6000 : 8010	6000 : 8011
6001 : 8006	6001 : 8007	6001 : 8008	6001 : 8009	6001 : 8010	6001 : 8011
6002 : 8006	6002 : 8007	6002 : 8008	6002 : 8009	6002 : 8010	6002 : 8011
6003 : 8006	6003 : 8007	6003 : 8008	6003 : 8009	6003 : 8010	6003 : 8011
6004 : 8006	6004 : 8007	6004 : 8008	6004 : 8009	6004 : 8010	6004 : 8011
6005 : 8006	6005 : 8007	6005 : 8008	6005 : 8009	6005 : 8010	6005 : 8011
6006 : 8006	6006 : 8007	6006 : 8008	6006 : 8009	6006 : 8010	6006 : 8011
6007 : 8006	6007 : 8007	6007 : 8008	6007 : 8009	6007 : 8010	6007 : 8011
6008 : 8006	6008 : 8007	6008 : 8008	6008 : 8009	6008 : 8010	6008 : 8011
6009 : 8006	6009 : 8007	6009 : 8008	6009 : 8009	6009 : 8010	6009 : 8011
6010 : 8006	6010 : 8007	6010 : 8008	6010 : 8009	6010 : 8010	6010 : 8011
6011 : 8006	6011 : 8007	6011 : 8008	6011 : 8009	6011 : 8010	6011 : 8011
6012 : 8006	6012 : 8007	6012 : 8008	6012 : 8009	6012 : 8010	6012 : 8011
6013 : 8006	6013 : 8007	6013 : 8008	6013 : 8009	6013 : 8010	6013 : 8011
6014 : 8006	6014 : 8007	6014 : 8008	6014 : 8009	6014 : 8010	6014 : 8011
6015 : 8006	6015 : 8007	6015 : 8008	6015 : 8009	6015 : 8010	6015 : 8011
6016 : 8006	6016 : 8007	6016 : 8008	6016 : 8009	6016 : 8010	6016 : 8011
6017 : 8006	6017 : 8007	6017 : 8008	6017 : 8009	6017 : 8010	6017 : 8011
6018 : 8006	6018 : 8007	6018 : 8008	6018 : 8009	6018 : 8010	6018 : 8011
6019 : 8006	6019 : 8007	6019 : 8008	6019 : 8009	6019 : 8010	6019 : 8011
6020 : 8006	6020 : 8007	6020 : 8008	6020 : 8009	6020 : 8010	6020 : 8011
6000 : 8012	6021 : 8000	6021 : 8001	6021 : 8002	6021 : 8003	6021 : 8004
6001 : 8012	6022 : 8000	6022 : 8001	6022 : 8002	6022 : 8003	6022 : 8004
6002 : 8012	6023 : 8000	6023 : 8001	6023 : 8002	6023 : 8003	6023 : 8004
6003 : 8012	6024 : 8000	6024 : 8001	6024 : 8002	6024 : 8003	6024 : 8004
6004 : 8012	6025 : 8000	6025 : 8001	6025 : 8002	6025 : 8003	6025 : 8004
6005 : 8012	6026 : 8000	6026 : 8001	6026 : 8002	6026 : 8003	6026 : 8004
6006 : 8012	6027 : 8000	6027 : 8001	6027 : 8002	6027 : 8003	6027 : 8004
6007 : 8012	6028 : 8000	6028 : 8001	6028 : 8002	6028 : 8003	6028 : 8004
6008 : 8012	6029 : 8000	6029 : 8001	6029 : 8002	6029 : 8003	6029 : 8004
6009 : 8012	6030 : 8000	6030 : 8001	6030 : 8002	6030 : 8003	6030 : 8004
6010 : 8012	6031 : 8000	6031 : 8001	6031 : 8002	6031 : 8003	6031 : 8004
6011 : 8012	6032 : 8000	6032 : 8001	6032 : 8002	6032 : 8003	6032 : 8004
6012 : 8012	6033 : 8000	6033 : 8001	6033 : 8002	6033 : 8003	6033 : 8004
6013 : 8012	6034 : 8000	6034 : 8001	6034 : 8002	6034 : 8003	6034 : 8004
6014 : 8012	6035 : 8000	6035 : 8001	6035 : 8002	6035 : 8003	6035 : 8004
6015 : 8012	6036 : 8000	6036 : 8001	6036 : 8002	6036 : 8003	6036 : 8004
6016 : 8012	6037 : 8000	6037 : 8001	6037 : 8002	6037 : 8003	6037 : 8004
6017 : 8012	6038 : 8000	6038 : 8001	6038 : 8002	6038 : 8003	6038 : 8004
6018 : 8012	6039 : 8000	6039 : 8001	6039 : 8002	6039 : 8003	6039 : 8004
6019 : 8012	6040 : 8000	6040 : 8001	6040 : 8002	6040 : 8003	6040 : 8004
6020 : 8012					

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6021 : 8005	6021 : 8006	6021 : 8007	6021 : 8008	6021 : 8009	6021 : 8010
6022 : 8005	6022 : 8006	6022 : 8007	6022 : 8008	6022 : 8009	6022 : 8010
6023 : 8005	6023 : 8006	6023 : 8007	6023 : 8008	6023 : 8009	6023 : 8010
6024 : 8005	6024 : 8006	6024 : 8007	6024 : 8008	6024 : 8009	6024 : 8010
6025 : 8005	6025 : 8006	6025 : 8007	6025 : 8008	6025 : 8009	6025 : 8010
6026 : 8005	6026 : 8006	6026 : 8007	6026 : 8008	6026 : 8009	6026 : 8010
6027 : 8005	6027 : 8006	6027 : 8007	6027 : 8008	6027 : 8009	6027 : 8010
6028 : 8005	6028 : 8006	6028 : 8007	6028 : 8008	6028 : 8009	6028 : 8010
6029 : 8005	6029 : 8006	6029 : 8007	6029 : 8008	6029 : 8009	6029 : 8010
6030 : 8005	6030 : 8006	6030 : 8007	6030 : 8008	6030 : 8009	6030 : 8010
6031 : 8005	6031 : 8006	6031 : 8007	6031 : 8008	6031 : 8009	6031 : 8010
6032 : 8005	6032 : 8006	6032 : 8007	6032 : 8008	6032 : 8009	6032 : 8010
6033 : 8005	6033 : 8006	6033 : 8007	6033 : 8008	6033 : 8009	6033 : 8010
6034 : 8005	6034 : 8006	6034 : 8007	6034 : 8008	6034 : 8009	6034 : 8010
6035 : 8005	6035 : 8006	6035 : 8007	6035 : 8008	6035 : 8009	6035 : 8010
6036 : 8005	6036 : 8006	6036 : 8007	6036 : 8008	6036 : 8009	6036 : 8010
6037 : 8005	6037 : 8006	6037 : 8007	6037 : 8008	6037 : 8009	6037 : 8010
6038 : 8005	6038 : 8006	6038 : 8007	6038 : 8008	6038 : 8009	6038 : 8010
6039 : 8005	6039 : 8006	6039 : 8007	6039 : 8008	6039 : 8009	6039 : 8010
6040 : 8005	6040 : 8006	6040 : 8007	6040 : 8008	6040 : 8009	6040 : 8010
6021 : 8011	6021 : 8012	6041 : 8000	6041 : 8001	6041 : 8002	6041 : 8003
6022 : 8011	6022 : 8012	6042 : 8000	6042 : 8001	6042 : 8002	6042 : 8003
6023 : 8011	6023 : 8012	6043 : 8000	6043 : 8001	6043 : 8002	6043 : 8003
6024 : 8011	6024 : 8012	6044 : 8000	6044 : 8001	6044 : 8002	6044 : 8003
6025 : 8011	6025 : 8012	6045 : 8000	6045 : 8001	6045 : 8002	6045 : 8003
6026 : 8011	6026 : 8012	6046 : 8000	6046 : 8001	6046 : 8002	6046 : 8003
6027 : 8011	6027 : 8012	6047 : 8000	6047 : 8001	6047 : 8002	6047 : 8003
6028 : 8011	6028 : 8012	6048 : 8000	6048 : 8001	6048 : 8002	6048 : 8003
6029 : 8011	6029 : 8012	6049 : 8000	6049 : 8001	6049 : 8002	6049 : 8003
6030 : 8011	6030 : 8012	6050 : 8000	6050 : 8001	6050 : 8002	6050 : 8003
6031 : 8011	6031 : 8012	6051 : 8000	6051 : 8001	6051 : 8002	6051 : 8003
6032 : 8011	6032 : 8012	6052 : 8000	6052 : 8001	6052 : 8002	6052 : 8003
6033 : 8011	6033 : 8012	6053 : 8000	6053 : 8001	6053 : 8002	6053 : 8003
6034 : 8011	6034 : 8012	6054 : 8000	6054 : 8001	6054 : 8002	6054 : 8003
6035 : 8011	6035 : 8012	6055 : 8000	6055 : 8001	6055 : 8002	6055 : 8003
6036 : 8011	6036 : 8012	6056 : 8000	6056 : 8001	6056 : 8002	6056 : 8003
6037 : 8011	6037 : 8012	6057 : 8000	6057 : 8001	6057 : 8002	6057 : 8003
6038 : 8011	6038 : 8012	6058 : 8000	6058 : 8001	6058 : 8002	6058 : 8003
6039 : 8011	6039 : 8012	6059 : 8000	6059 : 8001	6059 : 8002	6059 : 8003
6040 : 8011	6040 : 8012	6060 : 8000	6060 : 8001	6060 : 8002	6060 : 8003

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6041 : 8004	6041 : 8005	6041 : 8006	6041 : 8007	6041 : 8008	6041 : 8009
6042 : 8004	6042 : 8005	6042 : 8006	6042 : 8007	6042 : 8008	6042 : 8009
6043 : 8004	6043 : 8005	6043 : 8006	6043 : 8007	6043 : 8008	6043 : 8009
6044 : 8004	6044 : 8005	6044 : 8006	6044 : 8007	6044 : 8008	6044 : 8009
6045 : 8004	6045 : 8005	6045 : 8006	6045 : 8007	6045 : 8008	6045 : 8009
6046 : 8004	6046 : 8005	6046 : 8006	6046 : 8007	6046 : 8008	6046 : 8009
6047 : 8004	6047 : 8005	6047 : 8006	6047 : 8007	6047 : 8008	6047 : 8009
6048 : 8004	6048 : 8005	6048 : 8006	6048 : 8007	6048 : 8008	6048 : 8009
6049 : 8004	6049 : 8005	6049 : 8006	6049 : 8007	6049 : 8008	6049 : 8009
6050 : 8004	6050 : 8005	6050 : 8006	6050 : 8007	6050 : 8008	6050 : 8009
6051 : 8004	6051 : 8005	6051 : 8006	6051 : 8007	6051 : 8008	6051 : 8009
6052 : 8004	6052 : 8005	6052 : 8006	6052 : 8007	6052 : 8008	6052 : 8009
6053 : 8004	6053 : 8005	6053 : 8006	6053 : 8007	6053 : 8008	6053 : 8009
6054 : 8004	6054 : 8005	6054 : 8006	6054 : 8007	6054 : 8008	6054 : 8009
6055 : 8004	6055 : 8005	6055 : 8006	6055 : 8007	6055 : 8008	6055 : 8009
6056 : 8004	6056 : 8005	6056 : 8006	6056 : 8007	6056 : 8008	6056 : 8009
6057 : 8004	6057 : 8005	6057 : 8006	6057 : 8007	6057 : 8008	6057 : 8009
6058 : 8004	6058 : 8005	6058 : 8006	6058 : 8007	6058 : 8008	6058 : 8009
6059 : 8004	6059 : 8005	6059 : 8006	6059 : 8007	6059 : 8008	6059 : 8009
6060 : 8004	6060 : 8005	6060 : 8006	6060 : 8007	6060 : 8008	6060 : 8009
6041 : 8010	6041 : 8011	6041 : 8012			
6042 : 8010	6042 : 8011	6042 : 8012	6061 : 8000	6061 : 8001	6061 : 8002
6043 : 8010	6043 : 8011	6043 : 8012	6062 : 8000	6062 : 8001	6062 : 8002
6044 : 8010	6044 : 8011	6044 : 8012	6063 : 8000	6063 : 8001	6063 : 8002
6045 : 8010	6045 : 8011	6045 : 8012	6064 : 8000	6064 : 8001	6064 : 8002
6046 : 8010	6046 : 8011	6046 : 8012	6065 : 8000	6065 : 8001	6065 : 8002
6047 : 8010	6047 : 8011	6047 : 8012	6066 : 8000	6066 : 8001	6066 : 8002
6048 : 8010	6048 : 8011	6048 : 8012	6067 : 8000	6067 : 8001	6067 : 8002
6049 : 8010	6049 : 8011	6049 : 8012	6068 : 8000	6068 : 8001	6068 : 8002
6050 : 8010	6050 : 8011	6050 : 8012	6069 : 8000	6069 : 8001	6069 : 8002
6051 : 8010	6051 : 8011	6051 : 8012	6070 : 8000	6070 : 8001	6070 : 8002
6052 : 8010	6052 : 8011	6052 : 8012	6071 : 8000	6071 : 8001	6071 : 8002
6053 : 8010	6053 : 8011	6053 : 8012	6072 : 8000	6072 : 8001	6072 : 8002
6054 : 8010	6054 : 8011	6054 : 8012	6073 : 8000	6073 : 8001	6073 : 8002
6055 : 8010	6055 : 8011	6055 : 8012	6074 : 8000	6074 : 8001	6074 : 8002
6056 : 8010	6056 : 8011	6056 : 8012	6075 : 8000	6075 : 8001	6075 : 8002
6057 : 8010	6057 : 8011	6057 : 8012	6076 : 8000	6076 : 8001	6076 : 8002
6058 : 8010	6058 : 8011	6058 : 8012	6077 : 8000	6077 : 8001	6077 : 8002
6059 : 8010	6059 : 8011	6059 : 8012	6078 : 8000	6078 : 8001	6078 : 8002
6060 : 8010	6060 : 8011	6060 : 8012			

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6061 : 8003	6061 : 8004	6061 : 8005	6061 : 8006	6061 : 8007	6061 : 8008
6062 : 8003	6062 : 8004	6062 : 8005	6062 : 8006	6062 : 8007	6062 : 8008
6063 : 8003	6063 : 8004	6063 : 8005	6063 : 8006	6063 : 8007	6063 : 8008
6064 : 8003	6064 : 8004	6064 : 8005	6064 : 8006	6064 : 8007	6064 : 8008
6065 : 8003	6065 : 8004	6065 : 8005	6065 : 8006	6065 : 8007	6065 : 8008
6066 : 8003	6066 : 8004	6066 : 8005	6066 : 8006	6066 : 8007	6066 : 8008
6067 : 8003	6067 : 8004	6067 : 8005	6067 : 8006	6067 : 8007	6067 : 8008
6068 : 8003	6068 : 8004	6068 : 8005	6068 : 8006	6068 : 8007	6068 : 8008
6069 : 8003	6069 : 8004	6069 : 8005	6069 : 8006	6069 : 8007	6069 : 8008
6070 : 8003	6070 : 8004	6070 : 8005	6070 : 8006	6070 : 8007	6070 : 8008
6071 : 8003	6071 : 8004	6071 : 8005	6071 : 8006	6071 : 8007	6071 : 8008
6072 : 8003	6072 : 8004	6072 : 8005	6072 : 8006	6072 : 8007	6072 : 8008
6073 : 8003	6073 : 8004	6073 : 8005	6073 : 8006	6073 : 8007	6073 : 8008
6074 : 8003	6074 : 8004	6074 : 8005	6074 : 8006	6074 : 8007	6074 : 8008
6075 : 8003	6075 : 8004	6075 : 8005	6075 : 8006	6075 : 8007	6075 : 8008
6076 : 8003	6076 : 8004	6076 : 8005	6076 : 8006	6076 : 8007	6076 : 8008
6077 : 8003	6077 : 8004	6077 : 8005	6077 : 8006	6077 : 8007	6077 : 8008
6078 : 8003	6078 : 8004	6078 : 8005	6078 : 8006	6078 : 8007	6078 : 8008
6061 : 8009	6061 : 8010	6061 : 8011	6061 : 8012		
6062 : 8009	6062 : 8010	6062 : 8011	6062 : 8012		
6063 : 8009	6063 : 8010	6063 : 8011	6063 : 8012		
6064 : 8009	6064 : 8010	6064 : 8011	6064 : 8012		
6065 : 8009	6065 : 8010	6065 : 8011	6065 : 8012		
6066 : 8009	6066 : 8010	6066 : 8011	6066 : 8012		
6067 : 8009	6067 : 8010	6067 : 8011	6067 : 8012		
6068 : 8009	6068 : 8010	6068 : 8011	6068 : 8012		
6069 : 8009	6069 : 8010	6069 : 8011	6069 : 8012		
6070 : 8009	6070 : 8010	6070 : 8011	6070 : 8012	--	--
6071 : 8009	6071 : 8010	6071 : 8011	6071 : 8012		
6072 : 8009	6072 : 8010	6072 : 8011	6072 : 8012		
6073 : 8009	6073 : 8010	6073 : 8011	6073 : 8012		
6074 : 8009	6074 : 8010	6074 : 8011	6074 : 8012		
6075 : 8009	6075 : 8010	6075 : 8011	6075 : 8012		
6076 : 8009	6076 : 8010	6076 : 8011	6076 : 8012		
6077 : 8009	6077 : 8010	6077 : 8011	6077 : 8012		
6078 : 8009	6078 : 8010	6078 : 8011	6078 : 8012		

Tabla D: Ejemplo de combinaciones de un compuesto X con un compuesto Y.

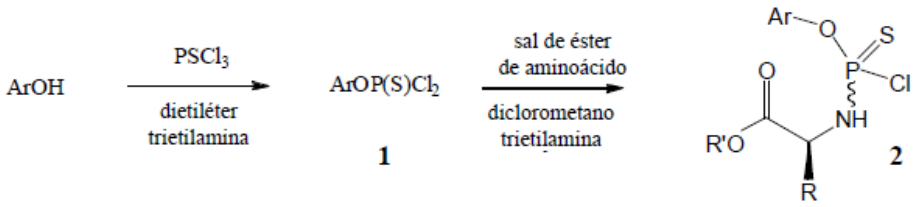
X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9000 6001 : 9000 6002 : 9000 6003 : 9000 6004 : 9000 6005 : 9000 6006 : 9000 6007 : 9000 6008 : 9000 6009 : 9000 6010 : 9000 6011 : 9000 6012 : 9000 6013 : 9000 6014 : 9000 6015 : 9000 6016 : 9000 6017 : 9000 6018 : 9000 6019 : 9000	6020 : 9000 6021 : 9000 6022 : 9000 6023 : 9000 6024 : 9000 6025 : 9000 6026 : 9000 6027 : 9000 6028 : 9000 6029 : 9000 6030 : 9000 6031 : 9000 6032 : 9000 6033 : 9000 6034 : 9000 6035 : 9000 6036 : 9000 6037 : 9000 6038 : 9000 6039 : 9000	6040 : 9000 6041 : 9000 6042 : 9000 6043 : 9000 6044 : 9000 6045 : 9000 6046 : 9000 6047 : 9000 6048 : 9000 6049 : 9000 6050 : 9000 6051 : 9000 6052 : 9000 6053 : 9000 6054 : 9000 6055 : 9000 6056 : 9000 6057 : 9000 6058 : 9000 6059 : 9000	6060 : 9000 6061 : 9000 6062 : 9000 6063 : 9000 6064 : 9000 6065 : 9000 6066 : 9000 6067 : 9000 6068 : 9000 6069 : 9000 6070 : 9000 6071 : 9000 6072 : 9000 6073 : 9000 6074 : 9000 6075 : 9000 6076 : 9000 6077 : 9000 6078 : 9000

EJEMPLOS

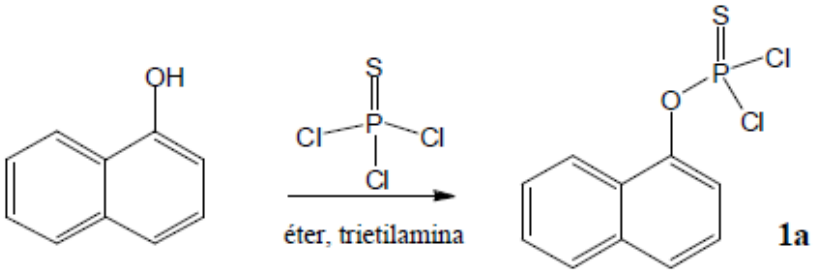
[0205] Se describen realizaciones adicionales más detalladamente en los siguientes ejemplos que no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones de forma alguna.

Ejemplo 1

Síntesis General de Reactivos 1 y 2

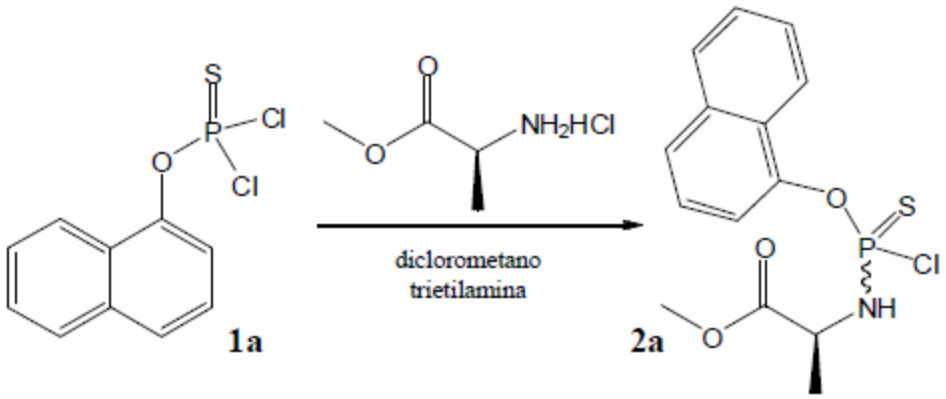


Etapa 1: *Síntesis del reactivo 1-naftiloxidiclorofosfotioato (**1a**)*



[0206] Un matraz de fondo redondo de 500 mL que contenía una barra de agitación magnética se cargó con tiotricloruro de fósforo (5,7 g, 33,65 mmol) y 1-naftol (4,85 g, 33,64 mmol) y se agregaron 40 mL de éter dietílico. Bajo una atmósfera de argón, la solución se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. Después de 10 minutos de enfriamiento, se agregó trietilamina (4,7 mL, 33,7 mmol) y se formó un precipitado. La mezcla se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y luego se agitó durante 2 días. El clorhidrato de trietilamonio precipitado se retiró mediante filtración y se lavó dos veces con éter. Los disolventes se retiraron a presión reducida para proporcionar 9,8 g del compuesto **1a** como un aceite amarillo claro turbio. Se utilizó **1a** en la siguiente etapa sin purificación adicional.

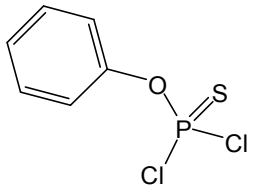
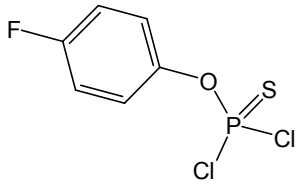
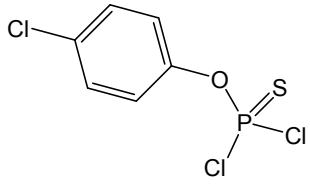
Etapa 2: *Síntesis del reactivo 1-naftiloxi-clorofosfotioato derivado de éster metílico de L-alanina (**2a**)*

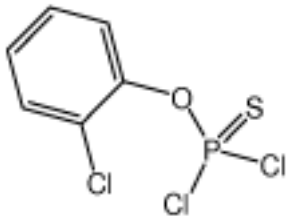
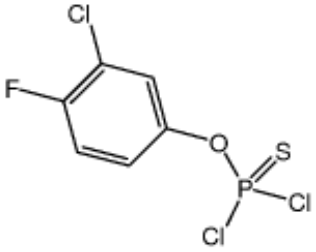
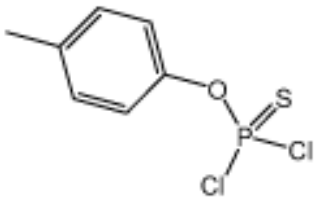
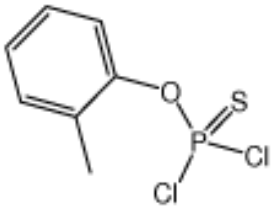
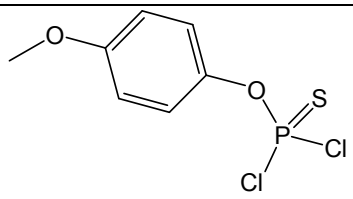


[0207] En un matraz de fondo redondo de 250 mL que contenía reactivo 1-naftol-diclorofosfotioato **1a** (1,97 g, 7,1 mmol) y clorhidrato de éster metílico de L-alanina (0,99 g, 7,1 mmol) se agregaron 50 mL de diclorometano. Se agregó trietilamina (1 mL, 7,2 mmol) a temperatura de agua/hielo bajo una atmósfera de argón. La reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y luego se agitó durante toda la noche. Los disolventes se retiraron utilizando un evaporador rotativo. El residuo se purificó utilizando cromatografía sobre gel de sílice y eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos. El producto **2a** (1,0 g) se obtuvo como un aceite viscoso. ^{31}P NMR ($CDCl_3$, 64,78, 65,0) (aprox. una mezcla 1:1 de diastereómeros).

[0208] Los reactivos que se muestran en las Tablas 6 y 7 se prepararon utilizando los procedimientos descritos para los compuestos **1a** y **2a**; en la Tabla 6 figuran los compuestos ArOH en lugar de 1-naftol y en la Tabla 7 figuran sales clorhidrato de los aminoácidos en lugar de clorhidrato de éster metílico de L-alanina.

Tabla 6

ArOH	**Dichloridatos**	**Reactivo No.**
Fenol		1b
p-fluoro-fenol		1c
p-cloro-fenol		1d

o-cloro-fenol		1e
p-cloro-m-cloro-fenol		1f
p-metil-fenol		1g
o-metil-fenol		1h
p-metoxi-fenol		1i

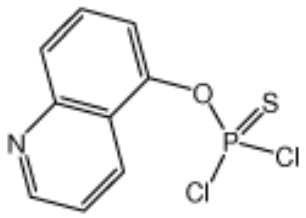
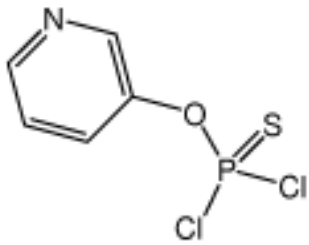
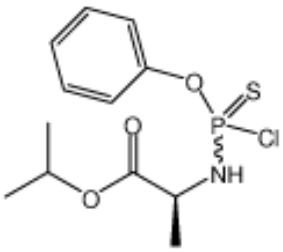
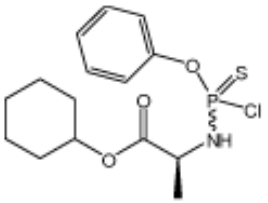
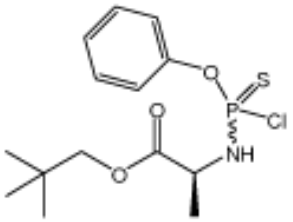
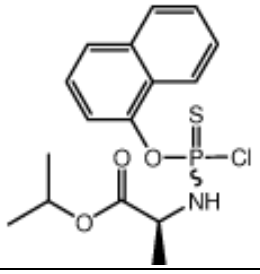
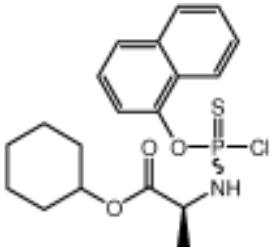
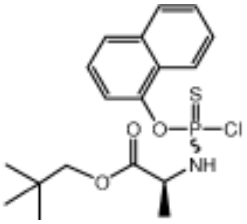
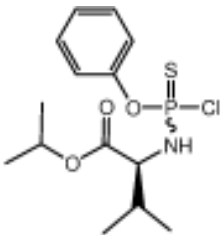
quinolin-5-ol		1j
piridina-3-ol		1k

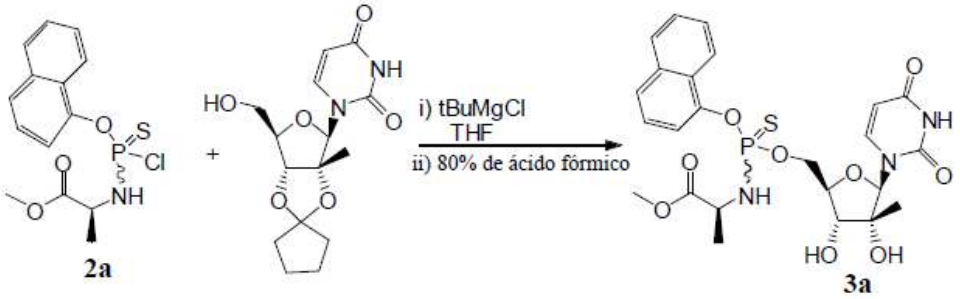
Tabla 7

Aminoácido	**Tiofosfocloridato de aminoácido de ariloxi**	**Reacti-vo No.**	**^{31}P NMR ($CDCl_3$)**
Éster isopropílico de L-alanina		2b	64,75 (s) 64,65 (s)
Éster ciclohexílico de L-alanina		2c	64,80 (s) 64,69 (s)

Éster neopentílico de L-alanina		2d	64,59 (s) 64,31 (s)
Éster isopropílico de L-alanina		2e	64,51 (s) 64,23 (s)
Éster ciclohexílico de L-alanina		2f	64,55 (s) 64,25 (s)
Éster neopentílico de L-alanina		2g	64,51 (s) 64,27 (s)
Éster isopropílico de L-valina		2h	67,72 65,87

Ejemplo 2

Preparación de 2'-*C*-Metiluridina 5'-(*O*-(1-naftil)-*N*-(*S*)-1-(metoxicarbonil)etil) tiofosforamidato (3a)



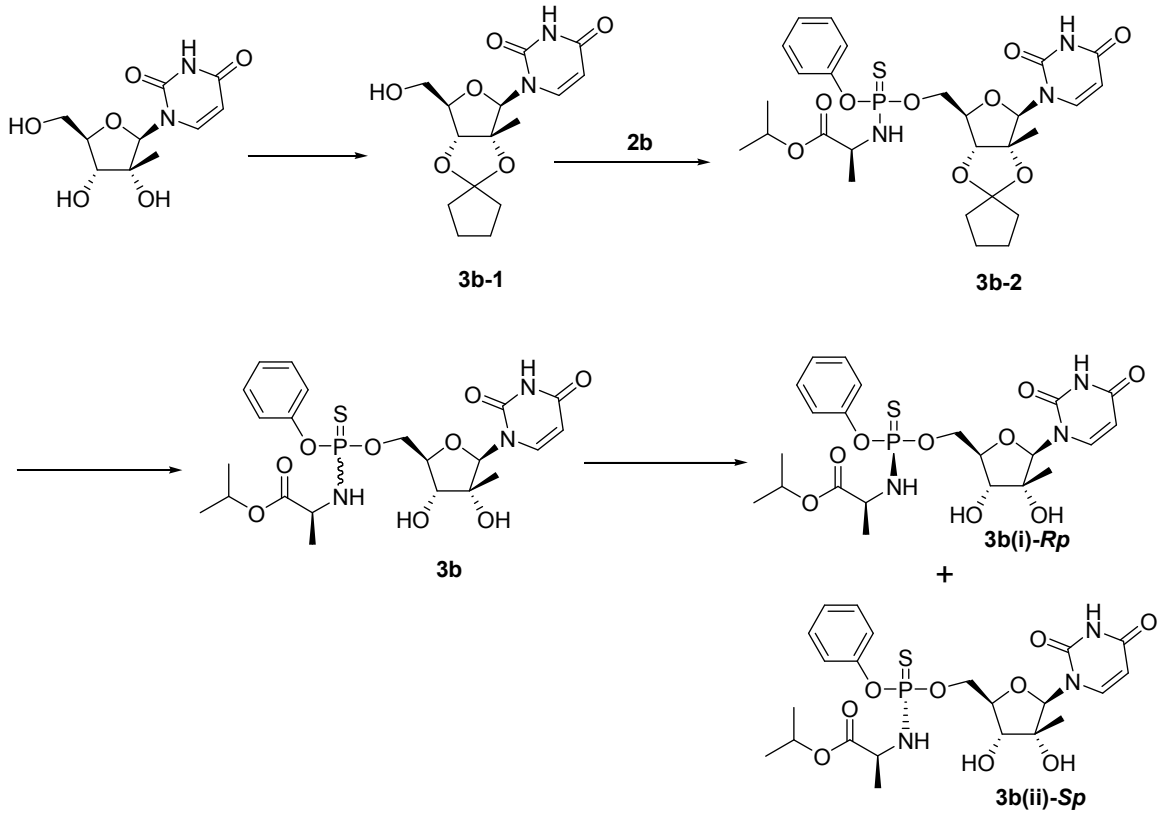
2a 3a

[0209] Una solución de 2'-*C*-metiluridina protegida con ciclopentilidina (262 mg, 0,81 mmol) en 2 mL de tetrahidrofurano se enfrió en un baño de hielo/agua bajo argón y se trató con 2,1 mL de tBuMgCl (1 M, 2,1 mmol). Después de 10 minutos, el reactivo **2a** (0,83 g, 2,4 mmol) se agregó como una solución en 2 mL de tetrahidrofurano (THF). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Luego se agregó 1 mL adicional de tBuMgCl (1 mmol). Después de 2 días adicionales, la reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La cromatografía sobre gel de sílice utilizando un gradiente de metanol al 1% en diclorometano a metanol al 10% en diclorometano proporcionó 0,2 g de un residuo que se utilizó sin purificación adicional. Al residuo se agregaron 4 mL de ácido fórmico acuoso al 80%. La mezcla se calentó hasta alcanzar 50ºC utilizando un baño de agua. Después de 2 horas, la reacción se enfrió y los disolventes se retiraron a presión reducida. Una solución de 1:1 metanol: tolueno se agregó al residuo. Los disolventes luego se eliminaron a presión reducida. La adición de una solución de 1:1 metanol: tolueno y eliminación de disolventes se repitieron 2

más veces. El producto se aisló con posterior cromatografía utilizando gel de sílice con un gradiente de 4% a 8% de metanol en diclorometano. El disolvente se retiró y el residuo se recogió en cloroformo y se trató con exceso de hexanos. El sobrenadante se eliminó por decantación y el sólido remanente se sometió a alto vacío durante toda la noche. El producto **3a** se aisló como un sólido incoloro (22,2 mg). ^{31}P NMR ($CDCl_3$, 67,12, 67,86) y datos de espectros de masa ($M-H^-$, 564,5) fueron consistentes con el producto deseado **3a** como una mezcla aproximada de 1:1 de diastereómeros en el centro quiral de fósforo.

Ejemplo 3

Preparación de 2'-*C*-metiluridina 5'-(*O*-fenil-N-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3b)



[0210] Etapa 1: Compuesto **3b-1** - A una suspensión de 2'-metiluridina (20 g, 77,52 mmol) en CH_3CN seco (200 mL) se agregaron ciclopentanona (20 mL) y trimetilortoformiato (20 mL) y luego ácido p-toluenosulfónico monohidrato (7,4 g, 38,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante toda la noche. El disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó y se evaporó para proporcionar **3b-1** puro como un sólido blanco (14,5 g, 57,7%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,86 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,50 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,02-3,86 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,98, 1,83, 1,68 (m, 8H), 1,30 (s, 3H).

[0211] Etapa 2: Compuesto **3b-2** – A una suspensión de **3b-1** (20 g, 61,7 mmol) en CH_3CN seco (100 mL) se agregó *N*-metilimidazol (50 mL) y **2b** (80 g, 249,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2h. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (500 mL). La solución se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (20~50% etilacetato (EA) en éter de petróleo (PE)) para proporcionar **3b-2** como una espuma blanca (dos isómeros, 12,5 g, 33%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,79-8,92 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 6,09 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 5,70-5,61 (m, 1H), 5,06-5,01 (m, 1H), 4,38-4,09 (m, 6H), 2,08 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,66 (m, 5H), 1,39 (m, 3H), 1,23 (m, 9H); ^{31}P NMR ($CDCl_3$, 162 MHz) δ 67,62, 67,31.

[0212] Etapa 3: Compuesto **3b** – El compuesto **3b-2** (10 g, 16,4 mmol) se suspendió en 100 mL de ácido fórmico al 80% y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se co-evaporó con tolueno para eliminar trazas de ácido y agua. El residuo se purificó mediante RP

HPLC (HCOOH 0,5% en MeCN y agua como una fase móvil) para proporcionar **3b** (una mezcla de dos *P*-diastereómeros, 5,6 g, 63%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,79, 7,87 (2d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,38 (m, 5H), 5,98, 6,01 (2s, 1H), 5,59, 5,63 (2d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,95-5,05 (m, 1H), 4,51-4,56 (m, 1H), 4,30-4,44 (m, 1H), 4,05-4,17 (m, 2H), 3,82-3,87 (m, 1H), 1,34, 1,38 (2d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,17, 1,25 (2d, *J* = 6,0 Hz, 6H), 1,24, 125 (2s, 3H); ^{31}P NMR (CD_3OD, 162 MHz) δ 68,17, 68,40; ESI-LCMS: m/z 544,0 $[M + H]^+$.

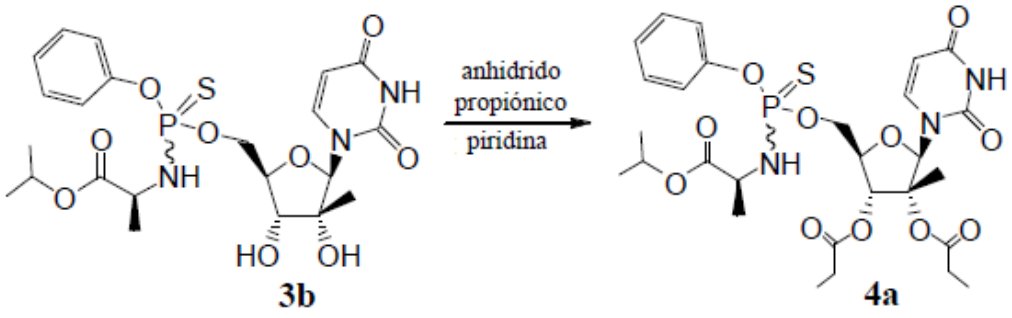
[0213] Etapa 4: Separación de **3b(i)-*Rp*** y **3b(ii)-*Sp*** – El compuesto **3b** se dividió en sus diastereómeros ***Rp*** y ***Sp*** mediante dos métodos: (a) cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) y (b) cristalización.

[0214] (a) Mediante SFC: El compuesto **3b** (440 mg, que consistía en **3b(i)-*Rp*** y **3b(ii)-*Sp*** en una relación ~1:1) se sometió a separación mediante SFC (chiral PAK AD, 5 um. 250*30 mm utilizando 25% MeOH y 75% CO_2 como una fase móvil) para proporcionar **3b(i)-*Rp*** (123,8 mg) y **3b(ii)-*Sp*** (162,5 mg) como un sólido blanco; **3b(i)-*Rp***: ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,03-4,97 (m, 1H), 4,56-4,92 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,86 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,16 (s, 3H); ^{31}P NMR (CD_3OD, 162 MHz) δ 68,18; ESI-LCMS: m/z = 544 $[M + H]^+$. **3b(ii)-*Sp***: ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, *J* =8,4 Hz, 2H), 7,20 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,03-4,97 (m, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,35-4,30 (m, 1H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,83 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,17 (s, 3H); ^{31}P NMR (CD_3OD, 162 MHz) δ 68,42; ESI-LCMS: m/z = 566 $[M + Na]^+$.

[0215] (b) Mediante cristalización: El compuesto **3b** como una mezcla de diastereómeros (1:1, 10 g) se disolvió en 100 mL de diclorometano (DCM) / éter (1:3). Se agregó hexano por goteo hasta que la solución se volvió turbia. La solución se dejó a (temperatura ambiente) TA durante 5 h y durante toda la noche a -20°C. Los cristales precipitados se recristalizaron a partir de DCM/éter 1:3 v/v y una vez más de DCM/éter 1:2. El compuesto **3b(i)-*Rp*** (3 g) se obtuvo como un diastereómero simple puro. Las aguas madre después de la primera cristalización se concentraron y luego se disolvieron en isopropanol. Se agregó hexano (30% en volumen). La solución clara se dejó durante toda la noche a TA para proporcionar una pequeña cantidad de cristales, que se utilizaron como simientes. Las aguas madre se evaporaron y cristalizaron 2 veces a partir de hexano/isopropanol (4:1) para proporcionar 2,3 g de **3b(ii)-*Sp***.

Ejemplo 4

Preparación de 2',3'-*O*-dipropionil-2'-*C*-metiluridina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (4a)

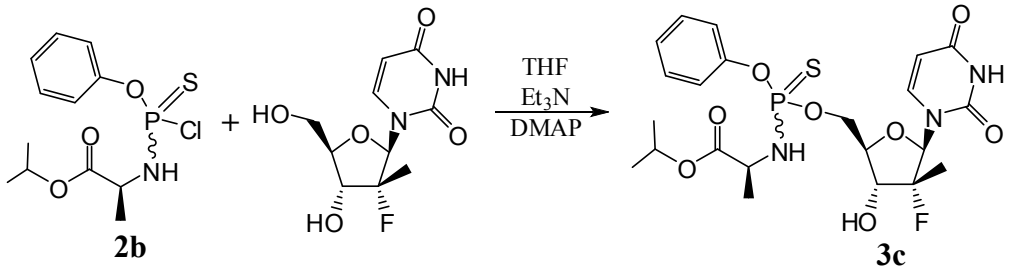


[0216] El compuesto **3b** (85 mg, 0,156 mmol) se disolvió en 3 mL de piridina seca. Se agregó anhídrido propiónico (0,1 mL, 0,624 mmol) y la mezcla se dejó 18 horas a temperatura ambiente. Se agregaron agua (7 mL) y acetato de

etilo (7 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía instantánea utilizando un gradiente de metanol en diclorometano de 0 a 4%. Las fracciones que contenían fosforotioato se combinaron y se concentraron al vacío. La repurificación mediante RP HPLC utilizando un gradiente de metanol en agua de 50% a 100% proporcionó 44 mg del producto **4a**. ^{31}P NMR ($CDCl_3$, 67,71, 67,74) y análisis de espectro de masa ($M-H^-$, 654,5) fueron consistentes con el producto deseado **4a** como una mezcla aproximada de 1:1 de diastereómeros en el centro quiral de fósforo.

Ejemplo 5

Preparación de 2'-desoxi-2'-α-fluoro-2'-β-*C*-metiluridina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3c)



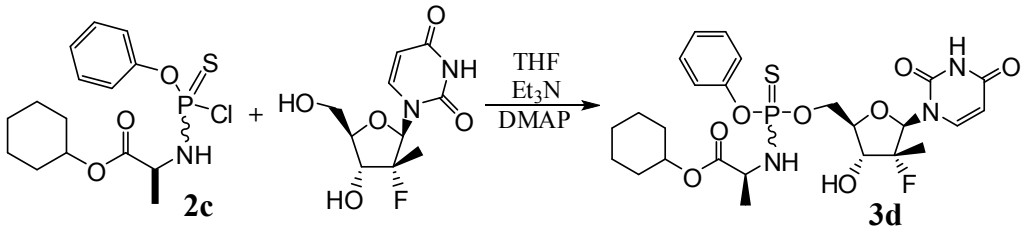
2b 3c

[0217] Se suspendió 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-metiluridina (200 mg, 0,62 mmol) en THF seco (20 mL) bajo N_2. Una solución de **2b** en THF seco (3 mL, 3 mmol), DMAP (4-dimetilaminopiridina) (100 mg, 0,9 mmol) y trietilamina (1 mL, 7 mmol) se agregaron a TA. La reacción se agitó a 80°C durante 18 hrs. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó mediante columna y RP HPLC (sistemas HCOOH) para proporcionar **3c** como un sólido blanco (3,5 mg). ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 8,49, 8,31 (m, 1H), 7,49, 7,43 (2d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31, 7,26 (m, 2H),

7,19, 7,11 (m, 3H), 6,17, 6,11 (2d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,62, 5,53 (2d, 1H), 4,99, 4,93 (m, 1H), 4,54, 4,27 (m, 2H), 4,08, 4,02 (m, 3H), 3,89, 3,83 (m, 1H), 1,36, 1,22 (m, 6H), 1,20, 1,12 (m, 6H). ^{31}P NMR ($CDCl_3$) δ 68,08, 67,05. LCMS *m/z* 545,8 (MH^+).

Ejemplo 6

Preparación de 2'-desoxi-2'-α-fluoro-2'-β-*C*-metiluridina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(ciclohexoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3d)

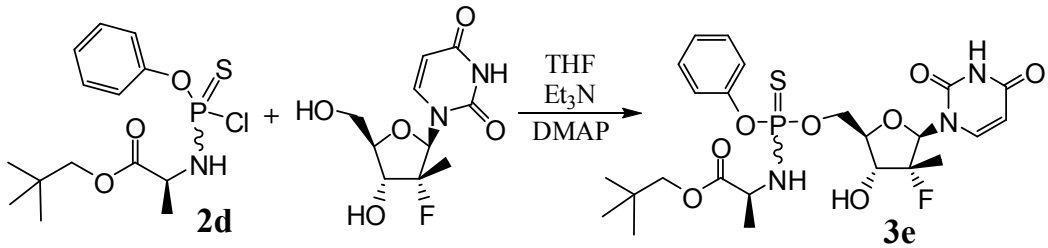


[0218] El compuesto **3d** se preparó utilizando el procedimiento para preparar el compuesto **3c**, con **2c** en lugar de **2b**. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 11,55 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 0,43H), 7,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 0,56H), 7,40 (m, 2H), 7,21 (superpuesto, 3H), 6,68 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 0,40H), 5,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 0,60H), 5,57 (s, 0,50H), 5,55 (s, 0,50H), 4,64 (s, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,09-3,86 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 1,63 (s, 2H), 1,45 (s, 2H), 1,36 (brs, 1H), 1,34-1,29 (m, 11H). ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 67,96, 67,89; MS *m/z* 586,2 (MH^+).

Ejemplo 7

Preparación de 2'-desoxi-2'-α-fluoro-2'-β-*C*-metiluridina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(neopentoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3e)

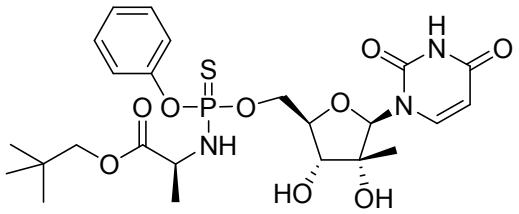
[0



219] El compuesto **3e** se preparó utilizando el procedimiento para preparar el compuesto **3c**, con **2d** en lugar de **2b**. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 7,77-7,66 (q, *J* =8,0, 8,4 Hz, 1H), 7,36-7,16 (m, *5*H), 6,13 (m, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,65-5,56 (q, *J* = 8,4,8,0 Hz, 1H), 4,19-4,09 (m, 2H), 3,93-3,75 (m, 2H), 1,41-1,28 (m, 6H), 0,93 (s, 9H). ^{31}P NMR (CD_3OD) δ 66,9, 66,9. MS *m/z* 574,2 (MH^+).

Ejemplo 8

Preparación de 2'-*C*-metiluridina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(neopentoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3f)

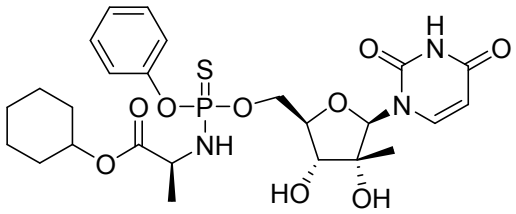


[0220] Se disolvió 2'-*C*-metiluridina (77 mg, 0,3 mmol) en 10 mL de acetonitrilo anhidro y 2 mL de *N*-metilimidazol. Se agregó el compuesto **2d** (0,3 g, 0,9 mmol) y la mezcla se calentó a 70ºC durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en 30 mL de acetato de etilo, se lavó con ácido cítrico al 10% (2 x 10 mL), agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice con metanol en diclorometano (0 a 10%) para proporcionar **3f** (224 mg) como un sólido claro amarronado. Se obtuvo una muestra analítica como un sólido incoloro mediante purificación por RP HPLC en gradiente de metanol en agua de 10% a 95% sobre una columna Synergy de 4u Hydro-RP (Phenomenex). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,90 (bs, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 2H), 7,20-7,16

(m, 2H), 5,97 & 5,94 (2s, 1H), 5,65 & 5,52 (2d, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,39-4,24 (m, 1H), 4,20-4,04 (m, 3H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 2H), 1,39-1,32 (dd, 3H), 1,16-1,14 (d, 1H), 0,87-0,86 (m, 9H); ^{31}P NMR: δ 67,85, 67,16 (mezcla 1:1 de diastereómeros); ESI-LCMS: m/z 570,4 $[M + H]^+$.

Ejemplo 9

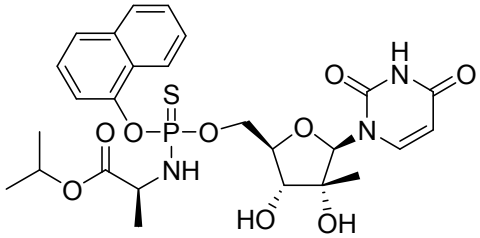
Preparación de 2'-*C*-Metiluridina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(ciclohexoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3g)



[0221] El compuesto **3g** se preparó utilizando el procedimiento para preparar el compuesto **3f**, con **2c** en lugar de **2d**. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,40 (bs, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,29-7,11(m, 5H), 5,95 & 5,92 (2s, 1H), 5,63 & 5,53 (2d, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,50-4,23 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 3H), 3,74-3,72 (m, 1H), 1,80-1,05 (m, 17H); ^{31}P NMR: δ 67,80, 67,16 (3:4 mezcla de diastereómeros); ESI-LCMS: m/z 582,5 $[M + H]^+$.

Ejemplo 10

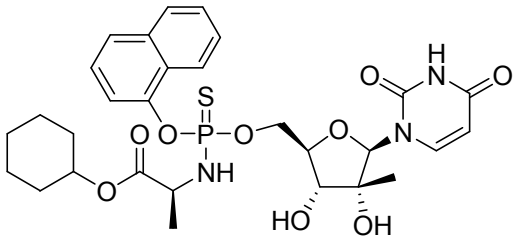
Preparación de 2'-*C*-Metiluridina 5'-(*O*-(1-naftil)-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil) tiofosforamidato (3h)



[0222] El compuesto **3h** se preparó utilizando el procedimiento para preparar el compuesto **3f**, con **2e** en lugar de **2d**. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,10 (bs, 1H), 8,05-7,20 (m, 9H), 5,95&5,92 (2s, 1H), 5,38 & 5,33 (2d, 1H), 4,99-4,91 (m, 1H), 4,59-4,28 (m, 2H), 4,20-4,03 (m, 3H), 3,72-3,69 (m, 1H), 1,36-1,27 (2d, 3H), 1,20-1,11 (m, 6H), 1,06-1,04 (2s, 3H); ^{31}P NMR: δ 67,92, 67,28 (2:3 mezcla de diastereómeros); ESI-LCMS: m/z 592,2 $[M + H]^+$.

Ejemplo 11

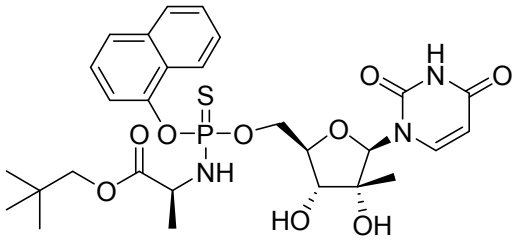
Preparación de 2'-*C*-Metiluridina 5'-(*O*-(1-naftil)-*N*-(*S*)-1-(ciclohexoxicarbonil)etil) tiofosforamidato (3i)



[0223] El compuesto **3i** se preparó utilizando el procedimiento para preparar el compuesto **3f**, con **2f** en lugar de **2d**. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,80 (bs, 1H), 8,05-7,30 (m, 9H), 5,92 & 5,91 (2s, 1H), 5,38-5,29 (2d, 1H), 4,79-4,69 (m, 1H), 4,59-4,32 (m, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,38-4,03 (m, 4H), 3,70-3,66 (m, 1H), 1,80-1,00 (m, 17H); ^{31}P NMR: δ 67,74, 67,43 (mezcla 1:1 de diastereómeros); ESI-LCMS: m/z 632,5 $[M + H]^+$.

Ejemplo 12

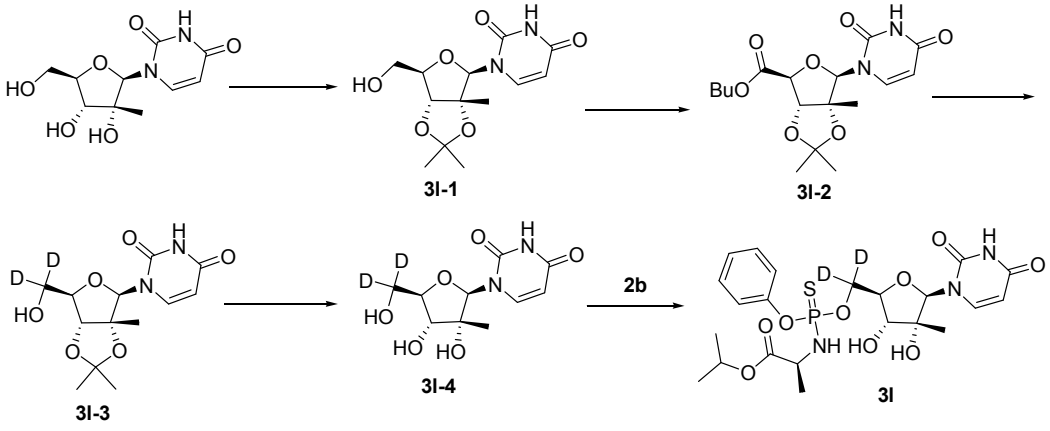
Preparación de 2'-*C*-Metiluridina 5'-(*O*-(1-naftil)-*N*-(*S*)-1-(neopentoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3j)



[0224] El compuesto **3j** se preparó utilizando el procedimiento para preparar el compuesto **3f**, con **2g** en lugar de **2d**. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9,80 (bs, 1H), 8,05-7,30 (m, 9H), 5,90 & 5,87 (2s, 1H), 5,38 &5,30 (2d, 1H), 4,60-3,60 (m, 9H), 3,72-3,69 (m, 1H), 1,41 & 1,39 (2d, 3H), 1,08 & 1,06 (2s, 3H), 0,87 & 0,86 (2s, 9H); ^{31}P NMR: δ 68,01, 67,35 (mezcla 1:1 de diastereómeros); ESI-LCMS: m/z 620,8 $[M + H]^+$.

Ejemplo 13

Preparación de 2'-C-metiluridina 5'-dideuterada 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3l)



[0225] Etapa 1. Compuesto **3l-1** - A una suspensión de 2'-*C*-metiluridina (2,50 g, 7,6 mmol) en acetona (100 mL) se agregaron ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (1,76 g, 9,2 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (20 mL).

La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Luego se agregó $NaHCO_3$ saturado para ajustar el pH entre aprox. 6-7. La suspensión se concentró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (5-7% MeOH en DCM) para proporcionar **3I-1** como un sólido blanco (2,30 g, 82%).

[0226] Etapa 2. Compuesto **3I-2** - A una solución de **3I-1** (2,30 g, 7,7 mmol) en DCM anhidro (50 mL) se agregó dicromato de piridinio (PDC) (5,80 g, 15,4 mmol), luego anhídrido acético anhídrido (7,87 g, 77,18 mmol) y alcohol terc-butílico (11,40 g, 154,0 mmol). La solución resultante se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se cargó en una columna de gel de sílice muy corta y se eluyó con EA. Las fracciones que contenían **3I-2** se combinaron y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice con EA/hexanos (1:1 a 3:2) proporcionó **3I-2** como una espuma blanca (2,07 g, 73%).

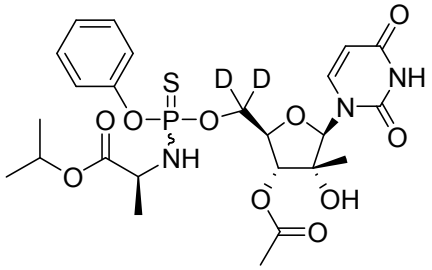
[0227] Etapa 3. Compuesto **3I-3** - Se agregó $NaBD_4$ (1,10 g, 26,22 mmol) a una solución de **3I-2** (2,07 g, 6,9 mmol) a TA y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante toda la noche. La reacción se aplacó con ácido acético (AcOH) a 0°C. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (2-5% MeOH en DCM) para proporcionar **3I-3** como una espuma blanca (854 mg, 50,83%).

[0228] Etapa 4. Compuesto **3I-4** – El compuesto **3I-3** (850 mg, 2,8 mmol) se disolvió en 95% de ácido trifluoroacético (TFA) / 5% de agua a 0°C y luego se agitó a TA durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (5-10% MeOH en DCM) para proporcionar **3I-4** (663 mg, 90%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,16 (d, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,69 (d, 1H), 3,86-3,92 (m, 2H), 1,13 (s, 3H); ESI-MS: m/z 261,1 $[M+H]^+$.

[0229] Etapa 5. Compuesto **3l** - A una suspensión de **3l-4** (150 mg, 0,57 mmol) en acetonitrilo anhidro (1,0 mL) se agregó *N*-metilimidazol (0,5 mL), y luego **2b** (1,7 mmol, 1 M en CH_3CN) a TA. La solución resultante se agitó a TA durante 24h. La mezcla se diluyó con EA y se concentró. El residuo se purificó mediante RP HPLC (HCOOH 0,5 en MeCN y agua) para proporcionar **3l** como un sólido blanco (dos isómeros, 122 mg, 39%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,79, 7,87 (2d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20-7,38 (m, 5H), 5,98, 6,01 (2s, 1H), 5,59, 5,62 (2d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,99-5,01(m, 1H), 4,10-4,12 (m, 2H), 3,82-3,84 (m,1H), 1,34, 1,38 (2d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,24, 1,25(2s, 3H), 1,17, 1,26 (2d, *J* = 6,0 Hz, 6H); ^{31}P NMR (CD_3OD, 162 MHz) δ 68,42, 68,21; ESI-LCMS: m/z 546,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 14

Preparación de 2'-C-metiluridina 3'-O-acetil-5'-dideuterada 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (4d)

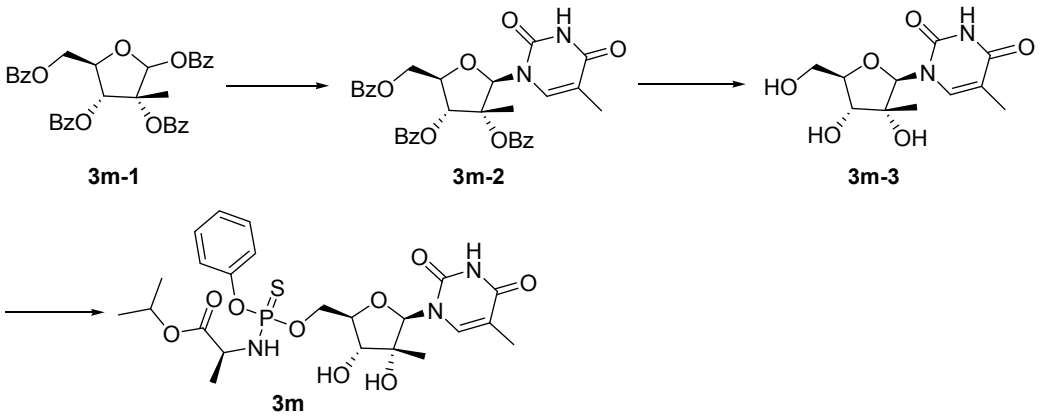


[0230] A una suspensión de **3l** (750 mg, 1,38 mmol) en piridina seca (50 mL) se agregó anhídrido acético (704 mg, 6,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 35°C durante 16 h. La reacción se aplacó con agua y el disolvente se retiró. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (1~3% MeOH en DCM) para proporcionar **4d** como un sólido blanco (710 mg, 88%). ^{1}H NMR

(CD_3OD, 400 MHz) δ 7,78, 7,84 (2d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,17-7,38 (m, 5H), 5,99, 6,02 (2s, 1H), 5,59, 5,61 (2d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,13, 5,17 (2d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,52-4,25 (m, 3H), 4,14-4,06 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,35, 1,38 (2d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,18-1,24 (m, 9H); ^{31}P NMR (CD_3OD, 162 MHz) δ 68,90, 68,23; ESI-LCMS: m/z = 585,9 $[M+H]^+$.

Ejemplo 15

Preparación de 2'-*C*-metiltimidina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3m)



[0231] Etapa 1. Compuesto **3m-2** - A una suspensión de timina (0,869 g, 5,63 mmol) en acetonitrilo (27 mL) se agregó *N,O*-bis(trimetilsilil)acetamida (5 mL) y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. La solución resultante se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agregó una solución de **3m-1** (2,0 g, 3,45 mmol) en acetonitrilo (10 mL). Luego se agregó lentamente $SnCl_4$ (1,6 mL, 13,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar 100°C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta alcanzar 0°C y se agregó $NaHCO_3$ sólido y se agregó una cantidad mínima de hielo a la mezcla. La mezcla de reacción se

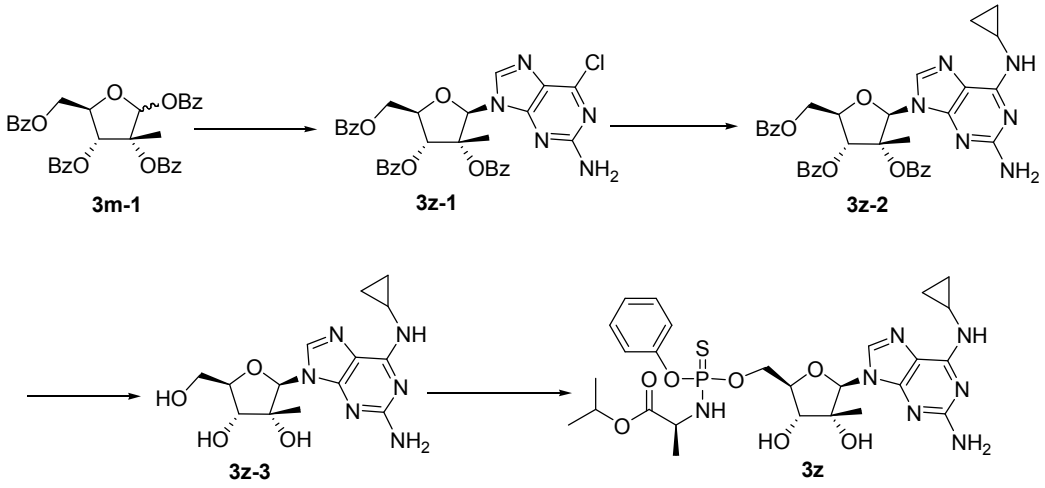
concentró parcialmente, se diluyó con EA y se trató con una solución saturada acuosa fría de $NaHCO_3$. Las sales se filtraron a través de celite y se extrajeron con EA. La fase orgánica se lavó sucesivamente con una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó mediante Na_2SO_4 anhidro y se concentró hasta secarse. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (0-20% EA en CH_2Cl_2) para proporcionar **3m-2** (1,6 g, 85%) como un sólido blanco.

[0232] Etapa 2. Compuesto **3m-3** – El compuesto **3m-2** (1,6 g, 2,74 mmol) se disolvió en amoníaco metanólico (120 mL, saturado a 0°C). La mezcla se agitó a TA durante 20 horas. La solución se evaporó hasta secarse y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM:MeOH=100:1 a 50:1) para proporcionar **3m-3** como una espuma amarilla clara (620 mg, 83,1 %). ^{1}H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 2H), 3,80~3,76 (m, 1H), 1,85 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

[0233] Etapa 3. Compuesto **3m** - A una suspensión de **3m-3** (150 mg, 0,55 mmol) en CH_3CN anhidro (3 mL) se agregó *N*-metilimidazol (0,4 mL), con posterior adición de **2b** (530 mg, 1,65 mmol) en CH_3CN anhidro (1 mL). La solución resultante se agitó a TA durante 12 h. La reacción se aplacó con agua y el disolvente se retiró. El residuo se purificó mediante RP HPLC (HCOOH 0,5 en MeCN y agua) para proporcionar el compuesto **3m** como un sólido blanco (dos isómeros, 43 mg, 14,0 %). ^{1}H NMR (MeOD, 400 MHz) δ 7,54, 7,64 (2s, 1H), 7,16~7,36 (m, 5H), 5,98, 6,01 (2s, 1H). 5,02~4,94 (m, 1H), 4,56~4,52 (m, 1H), 4,43~4,29 (m, 1H), 4,17~4,02 (m, 2H), 3,94~3,84 (m, 1H), 1,81, 1,84 (2s, 3H), 1,31, 1,36 (2d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,25~1,23 (m, 6H), 1,15 (s, 3H); ^{31}P NMR (MeOD, 162MHz) δ 69,17, 68,68; ESI-LCMS: m/z = 558,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 16

Preparación de 1-(2-amino-6-ciclopropilaminopurin-9-il)-2-*C*-metil-*β*-*D*-ribofuranosa 5-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3z)



[0234] Etapa 1. Compuesto **3z-1** - A una solución del compuesto **3m-1** (20,0 g, 34,47 mmol) y 6-cloro-2-aminopurina (5,90 g, 34,91 mmol) en MeCN anhidro (300 mL) se agregó 1,8-diazabiciclоundec-7-eno (DBU) (15,8 g, 103,9 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 5 minutos y luego se agregó por goteo trimetilsililtrifluorometano sulfonato (TMSOTf) (27,0 mL, 137,8 mmol). Se continuó agitando durante otros 30 minutos y luego la mezcla se calentó hasta alcanzar 70°C y se agitó durante 18 hora. La reacción luego se enfrió hasta alcanzar TA y se diluyó con EA. La solución se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y luego se concentró. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (20~40% EA en PE) y luego RP HPLC (HCOOH 0,5% en MeCN y agua) para proporcionar el compuesto **23-2** como un sólido blanco (5,4 g, 25,6 %). ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,38 (s, 1H), 7,97 -8,05 (m, 4H), 7,82-7,85 (m, 2H), 7,58-7,66 (m, 3H), 7,39-7,53 (m, 4H), 7,18-7,37 (m, 2H), 7,19 (brs, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,94 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,70-

4,89 (m, 3H), 1,58 (s, 3H).

[0235] Etapa 2. Preparación del compuesto **3z-2** – El compuesto **3z-1** (100 mg, 0,16 mmol) y THF (10 mL) se colocaron en un matraz seco y luego se agregó ciclopropilamina (1,61 g, 28,21 mmol). Después de la adición, la mezcla se calentó hasta alcanzar reflujo durante toda la noche. Luego el disolvente se retiró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (2~10% MeOH en DCM) para proporcionar **3z-2** como un sólido blanco (82 mg, 77,6%).

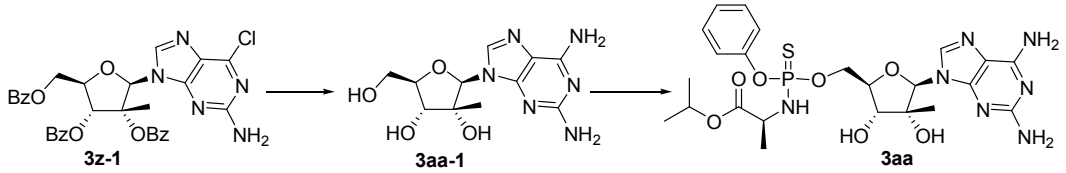
[0236] Etapa 3. Compuesto **3z-3** – El compuesto **3z-2** (402 mg, 0,62 mmol) se disolvió en amoníaco metanólico (20 mL, saturado a 0°C) y la mezcla se agitó a TA durante 12 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (2~10% MeOH en DCM) para proporcionar **3z-3** como un sólido blanco (149 mg, 72,4%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,14 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,22 (d, *J* = 8,4 Hz,1H), 4,03 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,86 (d, J_1 = 12,8 Hz, J_2 = 3,2 Hz, 1H), 2,91 (s, 1H), 0,79-0,98 (m, 2H), 0,61-0,70 (m, 2H); ESI-LCMS: m/z 337,1 $[M + H]^{+}$, 360,1 $[M+Na]^{+}$.

[0237] Etapa 4. Compuesto **3z** - A una suspensión agitada de **3z-3** (110 mg, 0,33 mmol) en anhidro acetonitrilo (1,0 mL) se agregó *N*-metilimidazol (0,5 mL) con posterior adición lenta de **2b** (1,05 g, 3,273 mmol, 1M en MeCN) a TA. La solución resultante se agitó a 50°C durante 4 horas y luego se diluyó con EA. La solución se lavó con 10% de AcOH/H_2O, salmuera, 5% de solución acuosa de $NaHCO_3$ y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante RP HPLC (HCOOH 0,5% en MeCN y agua) para proporcionar **3z** como un sólido blanco (dos isómeros, 131 mg, 64 %). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,96, 8,00 (2s, 1H), 7,28-7,36 (m, 5H), 7,14-7,20 (m, 1H), 5,96, 5,99 (2s, 1H), 4,92-4,98 (m, 1H), 4,37-4,57 (m, 2H), 4,04-4,23 (m, 3H), 2,91 (br, 1H), 1,36, 1,32

(2d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,17-1,23 (m, 7H), 0,96, 0,99 (2s, 3H), 0,87-0,90 (m, 2H), 0,63-0,69 (m, 2H); ^{31}P NMR (CD_3OD, 162 MHz) δ 68,53, 68,38; ESI-LCMS: m/z 622,2 $[M + H]^+$, 644,2 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 17

Preparación de 1-(2,6-diaminopurin-9-il)-2-*C*-metil-*β*-*D*-ribofuranosa 5-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3aa)



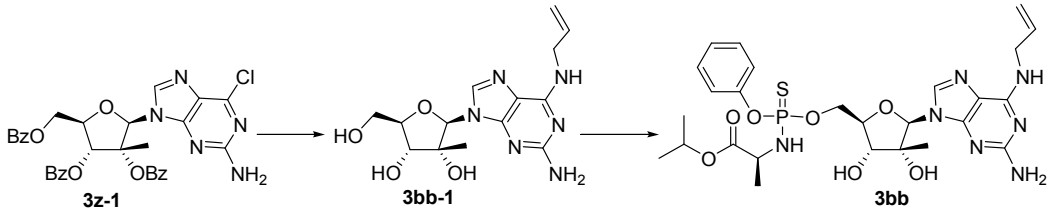
[0238] Etapa 1. Compuesto **3aa-1** – El compuesto **3z-1** (1,01 g, 1,56 mmol) se suspendió en amoníaco acuoso (28%, 40 mL) y dioxano (4 mL) en un matraz sellado. La mezcla se calentó a 100°C durante toda la noche. Luego el disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice (2~10% MeOH en DCM) para proporcionar **3aa-1** como un sólido blanco (418 mg, 88,9%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,17 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,01-4,04 (m, 2H), 3,86 (dd, J_1 = 12,8 Hz, J_2 = 3,2 Hz, 1H), 0,96 (s, 3H); ESI-LCMS: m/z 297,1 $[M+H]^+$.

[0239] Etapa 2. Compuesto **3aa** - A una suspensión agitada de **3aa-1** (62 mg, 0,20 mmol) en acetonitrilo anhidro (1,0 mL) se agregó *N*-metilimidazol (0,5 mL) con posterior adición lenta de **2b** (652 mg, 2,02 mmol, 1M en MeCN) a TA. La solución resultante se agitó a TA durante 24 horas. La solución se diluyó con EA y se lavó con 10% de AcOH en H_2O, salmuera, 5% de solución acuosa de $NaHCO_3$ y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se retiró y el residuo se purificó mediante RP HPLC (HCOOH 0,5% en MeCN y agua) para proporcionar **3aa** como un sólido

blanco (31 mg, 25,6%). ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 77,81, 7,83 (2s, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,17-7,25 (m, 3H), 6,58-6,78 (m, 3H), 5,81-5,83 (m, 3H), 5,32-5,43 (m, 1H), 5,19, 5,20 (2s, 1H), 4,78-4,85 (m, 1H), 4,21-4,42 (m, 2H), 3,87-4,15 (m, 3H), 1,24-1,26 (m, 3H), 1,08-1,15 (m, 6H), 0,83, 0,84 (2s, 3H); ^{31}P NMR (DMSO-d6, 162 MHz) δ 68,19, 67,90; ESI-LCMS: m/z 589,1[M + H]$^+$, 604,1 [M+Na]$^+$.

Ejemplo 18

Preparación de 1-(2-amino-6-alilaminopurin-9-il)-2-*C*-metil-*β*-*D*-ribofuranosa 5-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3bb)

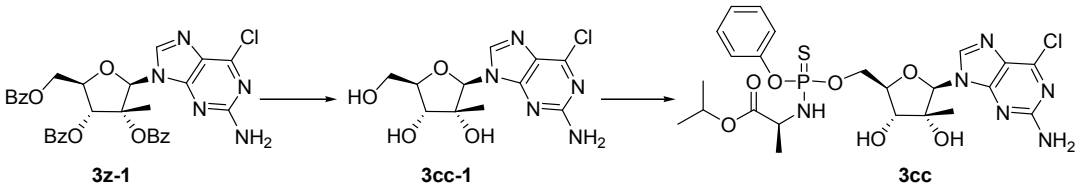


[0240] Etapa 1. Compuesto **3bb-1** - Una mezcla de **3z-1** (802 mg, 1,27 mmol) y alilamina (7,26 g, 127,3 mmol) en THF (30 mL) se sometió a reflujo durante toda la noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (2~10% MeOH en DCM) para proporcionar **3bb-1** bruto (405 mg), que se disolvió en 20 mL de amoníaco metanólico (saturado a 0°C). La mezcla se agitó a TA durante 12 horas. El disolvente se retiró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (2~10% de MeOH en DCM) para proporcionar **3bb-1** como un sólido blanco (153 mg, 35,9%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,10 (s, 1H), 5,92-6,03 (m, 2H), 5,27 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,18-4,24 (m, 3H), 4,03 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 3,86 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 0,95 (s, 3H); ESI-LCMS: m/z 337,1 [M+H]$^+$.

[0241] Etapa 2. Compuesto **3bb** - A una suspensión agitada de **3bb-1** (200 mg, 0,59 mmol) en acetonitrilo anhidro (1,0 mL) se agregó *N*-metilimidazol (0,5 mL) y luego **2b** (573 mg, 1,79 mmol, 1M en MeCN) a TA. La solución resultante se agitó a TA durante 24 hrs y luego se diluyó con EA. La solución se lavó con 10% de AcOH en H_2O, salmuera y 5% de solución acuosa de $NaHCO_3$. La solución orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante RP HPLC (HCOOH 0,5% en MeCN y agua) para proporcionar **3bb** como un sólido blanco (dos isómeros, 155 mg, 40,8%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,94, 7,98 (2s, 1H), 7,29-7,34 (m, 4H), 7,18-7,28 (m, 1H), 5,96-6,09 (m, 2H), 5,27, 5,31 (2s, 1H), 5,15, 5,17 (2d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,92-4,96 (m, 1H), 4,35-4,57 (m, 2H), 4,01-4,28 (m, 5H), 1,32, 1,36 (2d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,16-1,25 (m, 6H), 0,97 (2s, 3H); ^{31}P NMR (CD_3OD, 160 MHz) δ 68,51, 68,40; ESI-LCMS: m/z 622,1 $[M + H]^+$, 644,1 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 19

Preparación de 1-(2-amino-6-cloropurin-9-il)-2-*C*-metil-*β*-*D*-ribofuranosa 5-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3cc)



3z-1 3cc-1 3cc

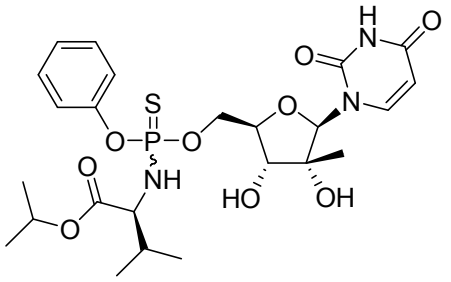
[0242] Etapa 1. Compuesto **3cc-1** – El compuesto **3z-1** (506 mg, 0,79 mmol) se disolvió en 100 mL de amoníaco metanólico y la mezcla se agitó a TA durante 12 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó sobre una columna de

gel de sílice (2~10% MeOH en DCM) para proporcionar **3cc-1** como un sólido blanco (204 mg rendimiento: 79,9%).

[0243] Etapa 2. Compuesto **3cc** - A una suspensión agitada de **3cc-1** (198 mg, 0,63 mmol) en anhidro acetonitrilo (1,0 mL) se agregó *N*-metilimidazol (0,5 mL) con posterior **2b** (611 mg, 1,904 mmol, 1M en MeCN) a TA. La solución resultante se agitó a 30-40°C durante 12 horas y luego se diluyó con EA. La solución se lavó con 10% AcOH en H_2O, salmuera y 5% $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante RP HPLC (HCOOH 0,5% en MeCN y agua) para proporcionar **3cc** como un sólido blanco (118 mg, 31,6%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,25, 8,28 (2s, 1H), 7,27-7,35 (m, 4H), 7,15-7,18 (m, 1H), 6,02, 6,05 (2s, 1H), 4,93-4,98 (m, 1H), 4,40-4,54 (m, 2H), 4,20-4,27 (m, 2H), 4,05-4,13 (m, 1H), 1,15-1,35 (m, 9H), 0,99, 1,01 (2s, 3H) ; ^{31}P NMR (CD_3OD, 162 MHz) δ 68,66, 68,53; ESI-LCMS: m/z 601,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20

Preparación de 2'-*C*-metiluridina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)isobutil)tiofosforamidato (3n)

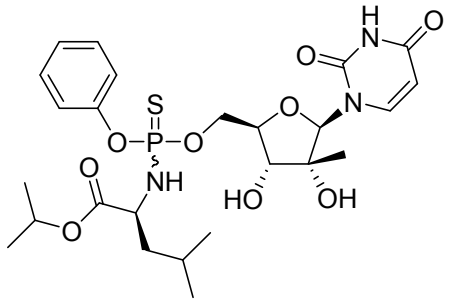


[0244] A una solución de 2'-*C*-metiluridina (150 mg, 0,581 mmol) en MeCN (1 mL) y *N*-metilimidazol (0,7 mL) se agregó **2h** (651 mg, 1,86 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 3 días. El disolvente se retiró y el residuo se purificó

mediante RP HPLC (0,1% HCOOH en MeCN y agua) para proporcionar **3n** como un sólido blanco (dos isómeros, 22 mg, 6,6%). ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,76, 7,78 (2d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,14-7,35 (m, 5H), 5,95, 5,97 (2s, 1H), 5,56, 5,63 (2d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,95-5,03 (m, 1H), 4,44-4,56 (m, 1H), 4,30-4,41 (M, 1H), 4,08-4,11 (m, 1H), 3,75-3,90 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 1H), 1,12-1,25 (m, 6H), 1,11, 1,15 (2s, 3H), 0,87-0,97 (m, 6H); ^{31}P NMR (CD_3OD, 162 MHz) δ 70,38, 69,13; ESI-LCMS: m/z 572 $[M+H]^+$.

Ejemplo 21

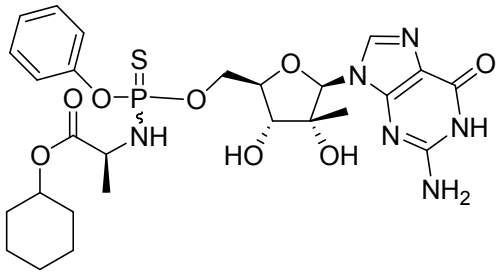
Preparación de 2'-*C*-metiluridina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)isopentil)tiofosforamidato (3o)



[0245] El compuesto **3o** se preparó utilizando el procedimiento para preparar el compuesto **3n**, con **2i** en lugar de **2h**. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 M Hz) δ 7,77, 7,84 (2d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14-7,35 (m, 5H), 5,96 (2s, 1H), 5,57, 5,62 (2d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,84-4,98 (m, 1H), 4,46-4,53 (m, 1H), 4,28-4,42 (m, 1H), 3,97-4,12 (m, 2H), 3,80 (2s, 1H), 1,58-1,81 (m, 1H), 1,48-1,56 (m, 2H), 1,20-1,23 (m, 6H), 1,13 (2s, 3H), 0,81-0,92 (m, 6H); ^{31}P NMR (CD_3OD, 400 M Hz) δ 68,56, 69,15; ESI-MS: m/z 586 $[M + H]^+$, m/z 608 $[M + Na]^+$.

Ejemplo 22

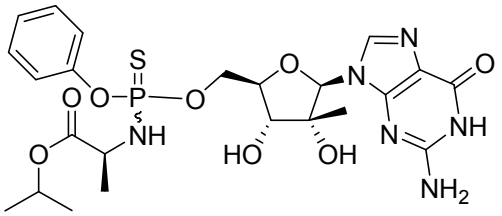
Preparación de 2'-*C*-metilguanosina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(ciclohexoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3s)



[0246] A una suspensión agitada de 2'-*C*-metilguanosina comercial (100 mg, 0,34 mmol) en acetonitrilo anhidro (1,5 mL) se agregó *N*-metilimidazol (0,56 mL, 6,8 mmol, 20 equivalentes) y luego **2c** (303 mg, 0,84 mmol, 1M en MeCN) a TA. La solución resultante se agitó a 40°C durante 3 horas y luego se diluyó con EA. La solución se lavó con 10% de AcOH en H_2O y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó sobre una columna de gel de sílice (3~7% MeOH en DCM). Las fracciones recolectadas se concentraron y re-purificaron sobre una columna de gel de sílice (2~5% MeOH en DCM) para proporcionar (127,8 mg, 61,2%) de **3s** como un sólido blanco. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10,6 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,22-7,01 (m, 4H), 6,56-6,48 (m, 3H), 5,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,42 & 5,35 (2d, cada J = 6,4 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,62-3,93 (m, 6H), 1,67-1,58 (m, 5H), 1,33-1,16 (m, 12H), 0,79 (s, 3H); ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 68,07, 67,71; ESI-LCMS: m/z = 623,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 23

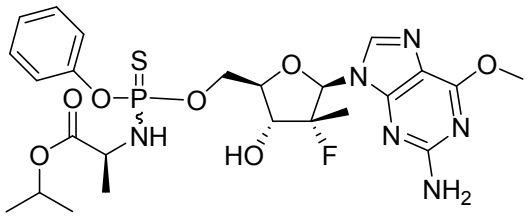
Preparación de 2'-*C*-Metilguanosina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3r)



[0247] El compuesto **3r** se preparó utilizando el procedimiento para preparar el compuesto **3s**, con **2b** en lugar de **2c**. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10,6 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,34-7,31 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 4H), 6,62-6,48 (m, 3H), 5,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,42 & 5,33 (2d, cada J = 6,8 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,84-3,77 (m, 1H), 4,42-3,85 (m, 5H), 1,25-1,1 (m, 12H), 0,81 & 0,8 (2s, 3H); ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 68,23, 67,64; ESI-LCMS: m/z = 583,4 $[M + H]^+$.

Ejemplo 24

Preparación de 2'-Desoxi-2'-fluoro-2'-*C*-metil-6-metoxiguanosina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)- 1-(isopropoxicarbonil)etil)-tiofosforamidato (3t)

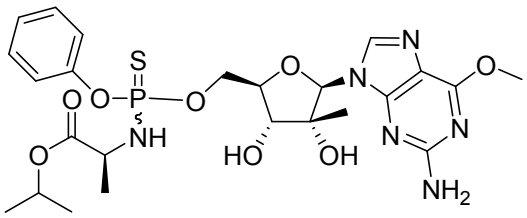


[0248] El compuesto **3t** se preparó utilizando el procedimiento para preparar el compuesto **3s**, con **2b** en lugar de **2c** y con 2'-desoxi-2'-fluoro-2'-*C*-

metil-6-metoxiguanosina en lugar de 2'-*C*-metilguanosina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,96 & 9,95 (2s, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 3H), 6,57 (br s, 2H), 6,1 & 6,05 (2d, cada J = 8,8 Hz, 1H), 5,75 (br s, 2H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,45-4,04 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 1,24-1,13 (m, 3H), 1,12-1,03 (m, 9H); ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 68,21, 67,82; ESI-LCMS: m/z = 599,4 $[M + H]^+$.

Ejemplo 25

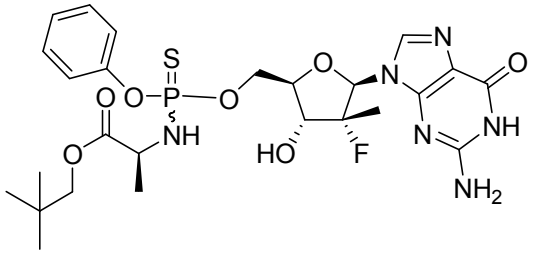
Preparación de 1-(2-Amino-6-metoxipurin-9-il)-2-*C*-metil-*β*-*D*-ribofuranosa 5-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil)-tiofosforamidato (3u)



[0249] El compuesto **3u** se preparó utilizando el procedimiento para preparar el compuesto **3s**, con **2b** en lugar de **2c** y con 1-(2-Amino-6-metoxipurin-9-il)-2-*C*-metil-*β*-*D*-ribofuranosa en lugar de 2'-*C*-metilguanosina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,93 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 3H), 6,61-6,52 (m, 1H), 6,48 (br s, 2H), 5,86 (d, cada J = 5,2 Hz, 1H), 5,43, 5,32 (br s, 1H), 5,20 (br s, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,36-4,04 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 1,24-1,15 (m, 3H), 1,19-1,06 (m, 6H), 0,8-0,78 (m, 3H); ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 68,21, 67,65; ESI-LCMS: m/z = 597,5 $[M + H]^+$.

Ejemplo 26

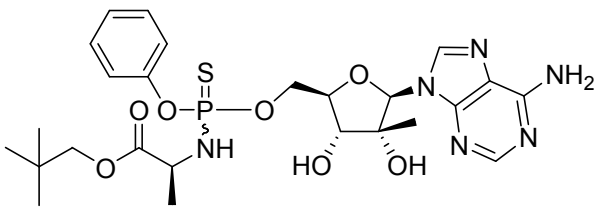
Preparación de 2'-Desoxi-2'-*α*-fluoro-2'-*β*-*C*-metilguanosina 5'-(O-fenil-N-(S)-1-(neopentoxicarboniletil)tiofosforamidato (3q)



[0250] El compuesto **3q** se preparó utilizando el procedimiento para preparar el compuesto **3s**, con **2d** en lugar de **2c** y con 2'-desoxi-2'-*α*-fluoro-2'-*β*-*C*-metilguanosina en lugar de 2'-*C*-metilguanosina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 10,66 (br s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,36-7,30 (m, 2H), 7,22-7,15 (m, 3H), 6,61-6,52 (m, 1H), 6,48 (br s, 2H), 6,72-6,56 (m, 3H), 6,00, 5,95 (2d, *J* = 8,0, 8,4 Hz, 1H), 5,75-5,82 (m, 1H), 4,43-3,92 (m, 5H), 3,76-3,53 (m, 2H), 1,29-1,24 (m, 3H), 1,09-1,00 (m, 4H), 0,84, 0,81 (2s, 8H); ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 68,09, 68,03; ESI-LCMS: m/z = 613,7 $[M + H]^+$.

Ejemplo 27

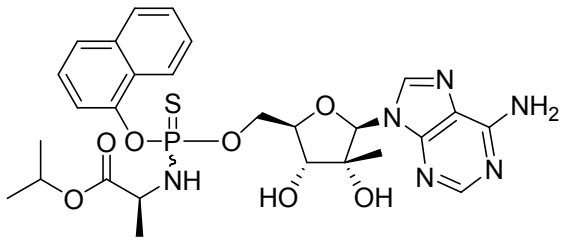
Preparación de 2'-*C*-Metiladenosina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(neopentoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3dd)



[0251] El compuesto **3dd** se preparó utilizando el procedimiento para preparar el compuesto **3s**, con **2d** en lugar de **2c** y con 2'-*C*-metiladenosina en lugar de 2'-*C*-metilguanosina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,22, 8,2 (2s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,36-7,13 (m, 6H), 6,61-6,55 (m, 1H), 5,97, 5,94 (2s, 1H), 5,40, 5,34, 5,31(3d, *J* = 6,8, 6,8, 6,0 Hz, 2H), 4,39-3,99 (m, 5H), 3,76-3,61 (m, 2H), 3,42 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,27-1,23 (m, 3H), 0,83, 0,77 (2s, 4H), 0,77, 0,76 (2s, 8H); ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 68,15, 67,74; ESI-LCMS: m/z = 595,0 $[M + H]^+$.

Ejemplo 28

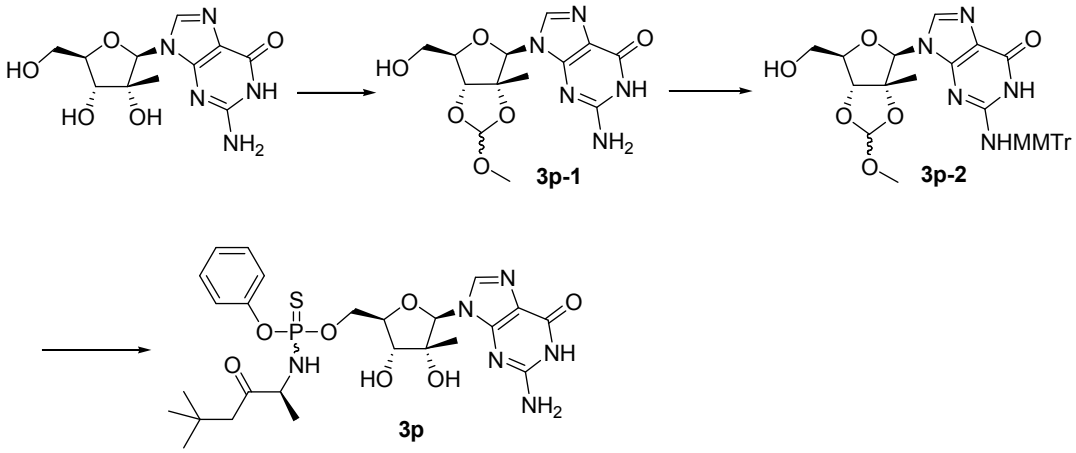
Preparación de 2'-*C*-Metiladenosina 5'-(*O*-(1-naftil)-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil) tiofosforamidato (3ee)



[0252] El compuesto **3dd** se preparó utilizando el procedimiento para preparar el compuesto **3s**, con **2e** en lugar de **2c** y con 2'-*C*-metiladenosina en lugar de 2'-*C*-metilguanosina. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,28, 8,24 (2s, 1H), 8,12-8,06 (m, 2H), 7,93-7,91 (m, 1H), 7,29-7,68 (m, 1H), 7,54-7,37 (m, 4H), 7,26 (br s, 2H), 6,82-6,72 (m, 1H), 6,00, 5,98 (2s, 1H), 5,47, 5,39, 5,31 (3d, *J* = 6,4, 6,8, 10,0 Hz, 2H), 4,82-4,74 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 2H), 4,28-4,15 (m, 2H), 4,03-3,96 (m, 1H), 1,27-1,24 (m, 3H), 1,1-1,00 (m, 6H), 0,8 (s, 3H); ESI-LCMS: m/z = 617,1 $[M + H]^+$.

Ejemplo 29

Preparación de 2'-*C*-metilguanosina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(neopentoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3p)



[0253] Etapa 1. Compuesto **3p-1** - Una mezcla de 2'-*C*-metilguanosina (1,0 g, 3,36 mmol), trimetil ortoformiato (20 mL) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (961 mg, 5,05 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se agitó a TA durante 24 h. Se agregó resina básica Dowex MWA-1 y se agitó hasta que la solución se neutralizó. La resina se filtró y se lavó meticulosamente con MeOH y luego con MeOH/DCM (1:1). El filtrado se concentró y el residuo se sometió a cromatografía instantánea sobre una columna de gel de sílice eluyendo con 5-10% MeOH en DCM para proporcionar (0,94 g) de **3p-1** como un sólido blanco.

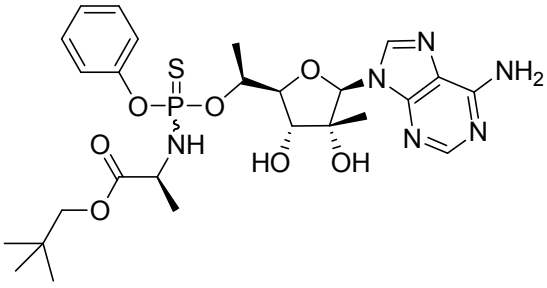
[0254] Etapa 2. Compuesto **3p-2** - Una solución de **3p-1** (0,94 g, 2,77 mmol), dimetilaminopiridina (DMAP) (338 mg, 2,77 mmol) y cloruro de t-butildimetilsililo (TBSCl) (543 mg, 3,60 mmol) en piridina (10 mL) se agitó a 25°C

durante toda la noche. Se agregó cloruro de 4-metoxitritilo (1,56g, 5,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA 50°C durante 3 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera tres veces. El disolvente se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice con 3-5% MeOH en DCM para proporcionar 1,66 g de un intermediario protegido como un sólido espumoso. Una solución del intermediario (1,66 g, 2,66 mmol) y fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M (TBAF) / THF (4 mL) en 10 mL de THF se mantuvo a TA durante 20 h. La solución se concentró. El residuo se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice con 5-6% MeOH en DCM para proporcionar 1,33 g de **3p-2** como una espuma blanca. MS *m/z* 611,9 (MH^+).

[0255] Etapa 3. Compuesto **3p** – Compuesto **2d** (1,0 M en MeCN, 0,5 mL) se agregó por goteo a una solución de **3p-2** (61 mg, 0,1 mmol) y diisopropiletilamina (0,3 mL) en anhidro acetonitrilo (0,4 mL). La solución resultante se calentó a 82°C durante 20 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera tres veces, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice con 20-30% acetato de etilo en hexanos proporcionó 82 mg de un intermediario protegido como una espuma blanca, que se disolvió en una mezcla de 80% ácido fórmico y 20% agua (3 mL). La solución se mantuvo a TA durante toda la noche, se concentró y luego se co-evaporó con MeOH/tolueno tres veces. La cromatografía sobre gel de sílice con 6-10% MeOH en DCM proporcionó 27 mg de **3p** como un sólido blanco; ^{1}H NMR (acetona-d_6) δ 7,83, 7,92 (2s, 1H), 7,10-7,34 (m, 5H), 5,88, 5,90 (2s, 1H), 4,33-3,53 (m, 2H), 4,11-4,24 (m, 3H), 3,61-3,79 (m, 2H), 1,39, 1,36 (2d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,94, 0,95 (2s, 3H), 0,84, 0,87 (2s, 9H); ^{31}P NMR (acetona-d_6) δ 68,27, 67,85; ESI-LCMS: *m/z* 611,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 30

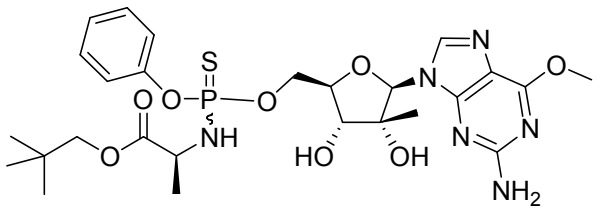
Preparación de 2',5'(*S*)-*C,C*-Dimetiladenosina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(neopentoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (3hh)



[0256] El compuesto **3hh** se preparó utilizando el procedimiento para preparar el compuesto **3p**, con 2',5'-*C,C*-dimetiladenosina en lugar de 2'-*C*-metilguanosina. ^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8,40, 8,36 (2s, 1H), 8,22, 8,20 (2s, 1H), 7,07-7,36 (m, 5H), 6,06, 6,05 (2d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,88, 5,90 (2s, 1H), 4,59 (t, *J* = 5,2 Hz, 0,5 H), 4,50 (q, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,40 (q, *J* = 3,6, 5,2 Hz, 0,5H), 4,04 -4,19 (m, 2H), 3,81 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,65 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,52, 1,40 (2d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,29, 1,30 (2s, 3H), 0,93, 0,87 (2s, 9H); ^{31}P NMR (acetona-d_6) δ 68,40, 67,43; ESI-LCMS: *m/z* 595,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 31

Preparación de 1-(2-Amino-6-metoxipurin-9-il)-2-*C*-metil-*β*-*D*-ribofuranosa 5-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(neopentoxicarbonil)etil)-tiofosforamidato (3v)

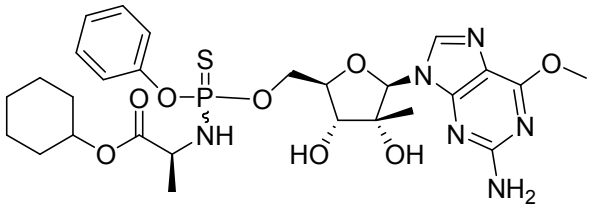


[0257] El

compuesto **3v** se preparó utilizando el procedimiento para preparar el compuesto **3p**, con 1-(2-amino-6-metoxipurin-9-il)-2-*C*-metil-*β*-*D*-ribofuranosa en lugar de 2'-*C*-metilguanosina. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,97, 8,00 (2s, 1H), 7,10-7,33 (m, 5H), 5,99, 5,96 (2s, 1H), 4,33-4,55 (m, 2H), 4,031, 4,034 (2s, 3H), 3,56-3,72 (m, 2H), 1,31-1,36 (m, 3H), 0,94, 0,92 (2s, 3H), 0,89, 0,85 (2s, 9H); ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 68,52, 68,27. ESI-LCMS: *m/z* 625,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo 32

Preparación de 1-(2-Amino-6-metoxipurin-9-il)-2-*C*-metil-*β*-*D*-ribofuranosa 5-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(ciclohexoxicarbonil)etil)-tiofosforamidato (3w)

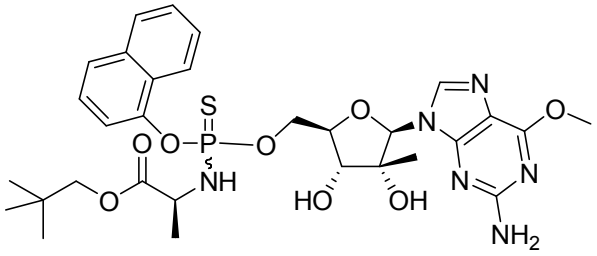


[0258] El compuesto **3w** se preparó utilizando el procedimiento para preparar el compuesto **3p**, con **2c** en lugar de **2d** y con 1-(2-Amino-6-metoxipurin-9-il)-2-*C*-metil-*β*-*D*-ribofuranosa en lugar de 2'-*C*-metilguanosina. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,98, 8,01 (2s, 1H), 7,24-7,32 (m, 4H), 7,10-7,17 (m, 1H), 6,00, 5,96 (2s, 1H), 4,36-4,73 (m, 3H), 4,036, 4,034 (2s, 3H), 4,01-4,22 (m, 3H), 1,60-1,80 (m, 4H), 1,19-1,55 (m, 9H), 0,92, 0,94 (2s, 3H); ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 68,43, 68,32. ESI-LCMS: *m/z* 637,6 $[M+H]^+$.

Ejemplo 33

Preparación de 1-(2-Amino-6-metoxipurin-9-il)-2-*C*-metil-*β*-*D*-ribofuranosa 5-

(*O*-(1-naftil)-*N*-(*S*)-1-(neopentoxicarbonil)etil)-tiofosforamidato (3x)



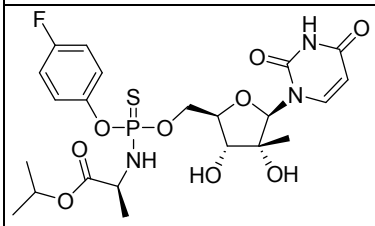
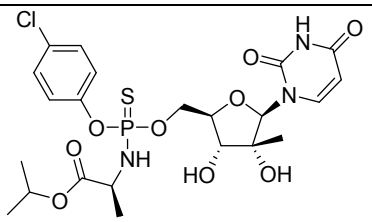
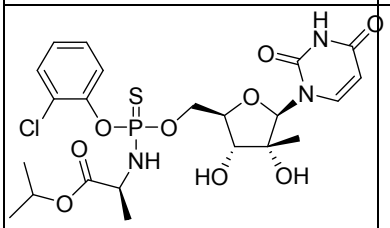
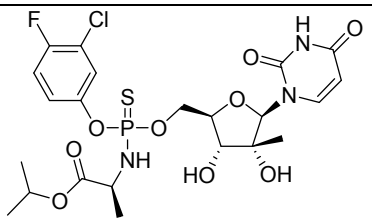
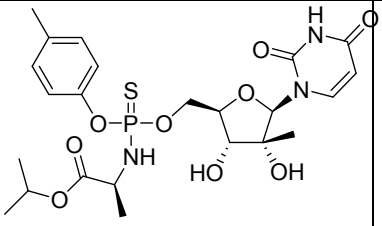
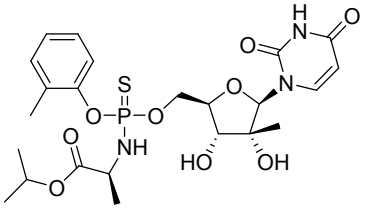
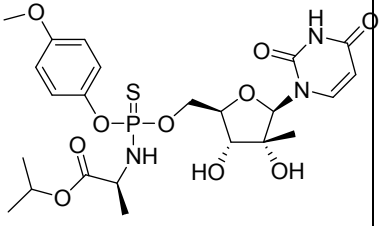
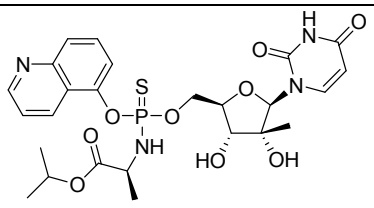
[0259] El compuesto **3x** se preparó utilizando el procedimiento para preparar el compuesto **3p**, con **2g** en lugar de **2d** y con 1-(2-Amino-6-metoxipurin-9-il)-2-*C*-metil-*β*-*D*-ribofuranosa en lugar de 2'-*C*-metilguanosina. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 8,15-8,19 (m, 1H), 8,03, 7,97 (2s, 1H), 7,80-7,85 (m, 1H), 7,31-7,67 (m, 5H), 6,00, 5,98 (2s, 1H), 4,43-4,62 (m, 2H), 4,18-4,27 (m, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,57-3,79 (m, 2H), 1,33-1,37 (m, 3H), 0,941, 0,946 (2s, 3H), 0,855, 0,848 (2s, 9H); ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 68,55, 68,57. ESI-LCMS: *m/z* 675,3 $[M+H]^+$.

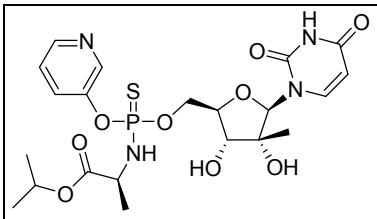
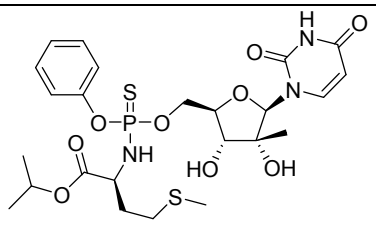
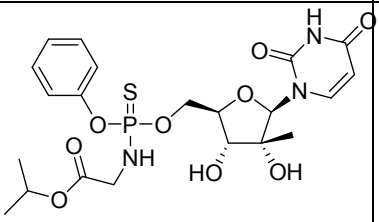
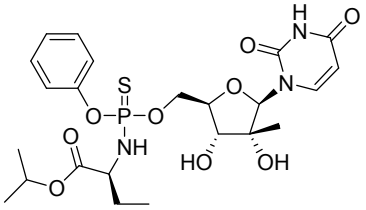
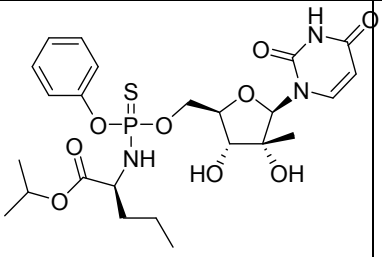
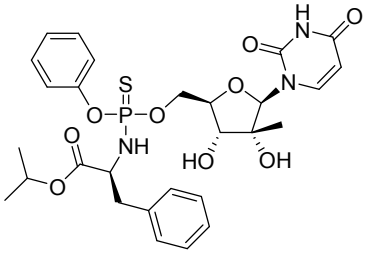
Ejemplo 34

Preparación de 2'-*C*-metiluridina 5'-tiofosforamidatos adicionales

[0260] Los compuestos **3ii** – **3vv**, como se muestran en la tabla 8, se prepararon utilizando un procedimiento similar para preparar el compuesto **3n**.

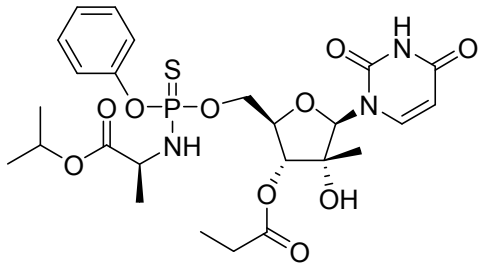
Tabla 8

Compuesto	^{31}P NMR ppm	Compuesto	^{31}P NMR ppm
 **3ii**	69,30 69,09	 **3jj**	68,92 68,58
 **3kk**	68,45 68,16	 **3ll**	69,69 69,28
 **3mm**	68,60 68,42	 **3nn**	68,25 67,79
 **3oo**	69,25 69,12	 **3pp**	69,52 68,53

 **3qq**	70,03 69,56	 **3rr**	68,87 68,76
 **3s**	70,83 69,38	 **3tt**	69,12 68,45
 **3uu**	69,14 68,46	 **3vv**	68,74 66,82

Ejemplo 35

Preparación de 2'-*C*-Metil-3'-*O*-propioniluridina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil)-tiofosforamidato (4b)



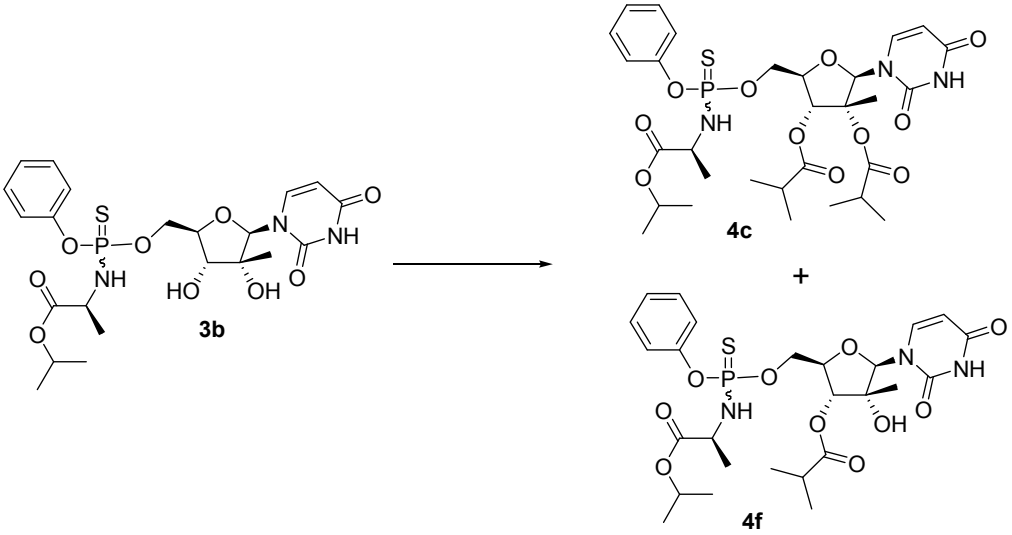
[0261] El compuesto **3b** (1g, 1,88 mmol) se disolvió en 10 mL de piridina seca, se agregó anhídrido propiónico (385 mg, 2,81 mmol) y la mezcla de reacción se dejó durante toda la noche a TA. La TLC mostró que la reacción no se completó. Se agregó más anhídrido (385 mg, 2,81 mmol) y la mezcla se calentó a 40°C durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron. El residuo se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice en un gradiente de metanol en DCM de 2% a 7% lo que dio como resultado 725 mg de **4b** (64%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 8,70 & 8,66 (2s, 1H), 7,59-7,48 (2d,1H), 7,30-7,08 (m, 5H), 5,93 & 5,90 (2s, 1H), 5,60 & 5,49 (2d, 1H), 5,01-4,94 (m, 2H), 4,50-4,38 (m, 1H), 4,32-4,02 (m, 3H), 2,45-2,35 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 3H), 1,20-1,11 (m, 12H); ^{31}P NMR: δ 67,72, 67,54 (mezcla 1:1 de diastereómeros); ESI-LCMS: m/z 598,3 $[M + H]^+$.

Ejemplo 36

Preparación de 2',3'-*O*-diisobutiril-2'-*C*-metiluridina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (4c)

y

Preparación de 2'-*C*-metil-3'-*O*-isobutiriluridina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (4f)



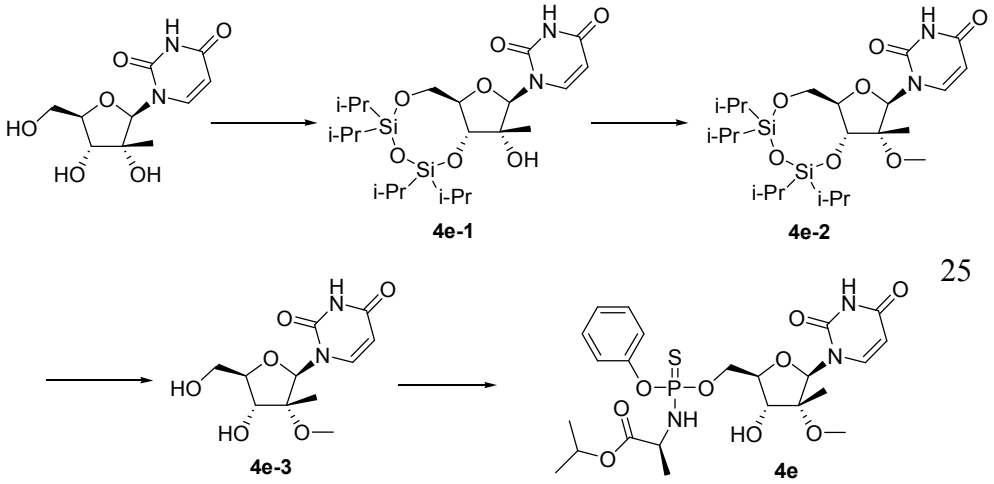
[0262] Etapa 1. Compuesto **4c** - A una solución de **3b** (0,1 g, 0,18 mmol) en piridina anhidra (2 mL), se agregó DMAP (22 mg, 0,18 mmol) y luego anhídrido isobutírico (0,1 mL, 0,63 mmol) bajo atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1h. La reacción se aplacó mediante la adición de isopropanol (0,5 mL). El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió y se colocó en EA (100 mL). La solución se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó sobre una columna de gel de sílice (1~5% MeOH en DCM) para proporcionar el Producto **4c**

que eluyó más rápido como un sólido blanco (36,5 mg). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 7,59& 7,55 (2d, *J* = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 3H), 6,67-6,66 (m, 1H), 6,14 & 6,11 (cada s, 1H), 5,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,2 (br s, 1H), 4,88-4,84 (m, 1H), 4,28-4,27 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 2,54-2,49 (m, 2H), 1,38 & 1,36 (2s, 3H), 1,26-1,21 (m, 2H), 1,56-1,12 (m, 6H), 1,09-1,05 (m, 12H); ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 68,44, 68,42; ESI-LCMS: m/z = 682,4 $[M-H]^-$.

[0263] Etapa 2. Compuesto **4f** – La elución adicional del residuo sobre la columna de gel de sílice utilizando 5% MeOH en DCM proporcionó el Producto **4f** que eluyó más lento (54,5 mg) como una espuma blanca después de la evaporación del disolvente al vacío. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,42 (s, 1H), 7,65 & 7,63 (2d, *J* = 8,0, 8,4 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 3H), 6,68-6,61 (m, 1H), 5,84 & 5,81 (cada s, 1H), 5,71 & 5,68 (cada s, 1H), 5,56 & 5,47 (cada d, cada J = 8,0 Hz, 1H), 4,98-4,94 (m, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,31-4,16 (m, 3H), 3,85-3,95 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 1,26 & 1,2 (cada d, *J* = 7,2, 6,8 Hz, 3H), 1,16-1,08 (m, 12H), 1,01 (s, 3H); ^{31}P NMR (DMSO-d_6) δ 68,93, 67,96; ESI-LCMS: m/z = 612,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo 37

Preparación de 2'-*C*-2'-*O*-dimetiluridina 5'-(*O*-fenil-*N*-(*S*)-1-(isopropoxicarbonil)etil)tiofosforamidato (4e)



[0264] Etapa 1. Compuesto **4e-1** – A una solución helada de 2'-C-metiluridina (2,0 g, 7,6 mmol) en piridina anhidra (20 mL) se agregó 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetraisopropildisiloxano ($TIPDSCl_2$) (2,40 g, 7,6 mmol) en pequeñas porciones bajo N_2. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió y se colocó en EA (100 mL). La solución se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar un residuo, que se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1 a 50/1) para proporcionar **4e-1** (3,2 g, 85%) como una espuma blanca.

[0265] Etapa 2. Compuesto **4e-2** - A una solución de **4e-1** (2,0 g, 4,0 mmol) en THF anhidro (30 mL) se agregó NaH (384 mg, 16 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de agregarse CH_3I (1,2 g, 8 mmol). Se continuó agitando durante 4 h a 0°C. La mezcla se diluyó con EA (100 mL), se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró hasta proporcionar un residuo que se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1 a 50/1) para proporcionar **4e-2** (556 mg, 26,93%) como una espuma blanca.

[0266] Etapa 3. Compuesto **4e-3** - A una solución agitada de **4e-2** (556 mg, 1,08 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó NH_4F (232 mg, 6,46 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 12 h. El disolvente se retiró y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1 a 20/1) para proporcionar **4e-3** (220 mg, 74%) como un sólido blanco. ^1H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11,39 (brs, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,21 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,78-3,82 (m, 2H), 3,59-3,71 (m,

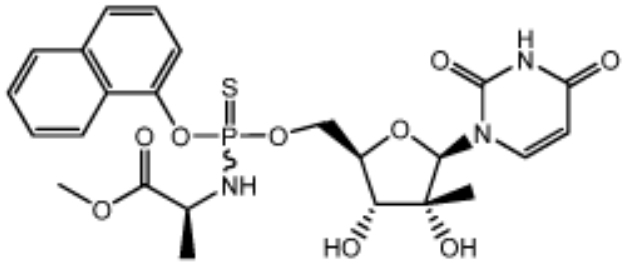
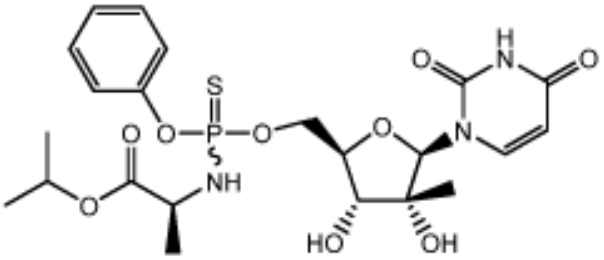
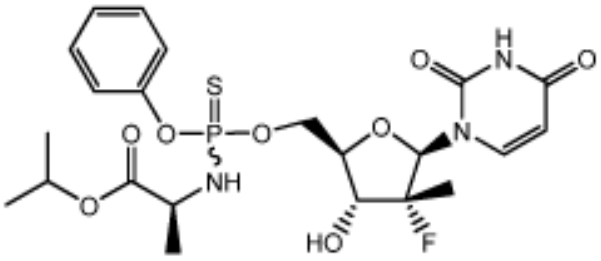
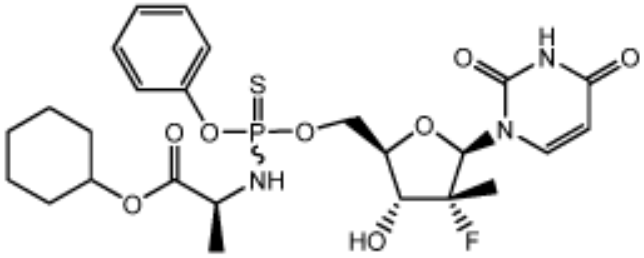
2H), 3,36 (3, 3H), 1,08 (s, 3H); ESI-LCMS: m/z = 273,1 $[M + H]^+$.

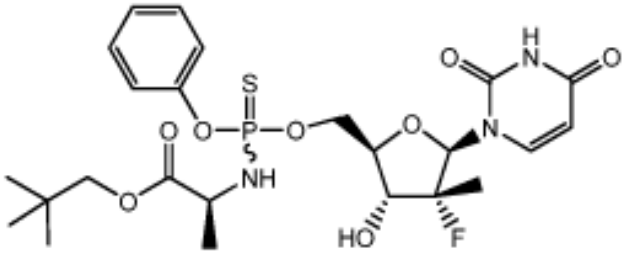
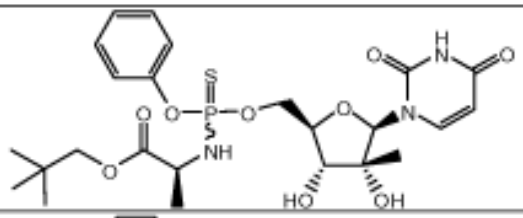
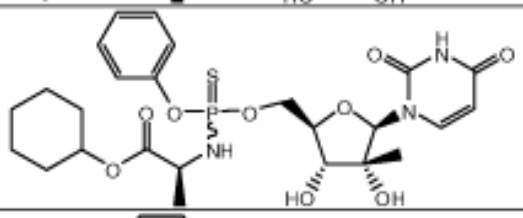
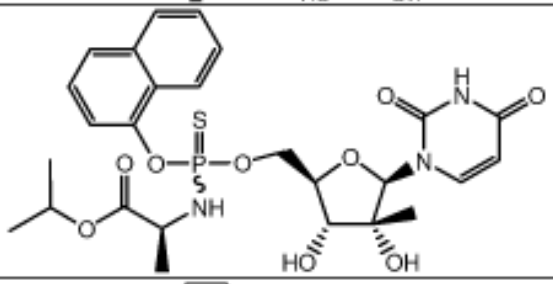
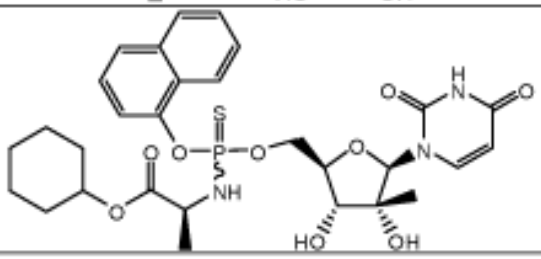
[0267] Etapa 4. Compuesto **4e** - A una suspensión agitada de **4e-3** (170 mg, 0,63 mmol) en THF anhidro (2mL) se agregaron *N*-metilimidazol (0,5 mL) con posterior **2b** (598 mg, 1,875 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 1 h. Los disolventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante RP HPLC (MeCN y 0,1% HCOOH en agua) para proporcionar **4e** (dos isómeros, 108 mg, 30,2%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) δ 7,77, 7,85 (2d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,36 (m, 5H), 6,09, 6,12 (2s, 1H), 5,54, 5,63 (2d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,94-5,01 (m, 1H), 4,49-4,53 (m, 1H), 4,26-4,39 (m, 1H), 4,03-4,13 (m, 2H), 3,77-3,81 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,32, 1,36 (2d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,18-1,24 (m, 6H); ^{31}P NMR (CD_3OD, 162 MHz) δ 68,2, 67,7; ESI-MS: m/z 558,2 $[M+H]^+$.

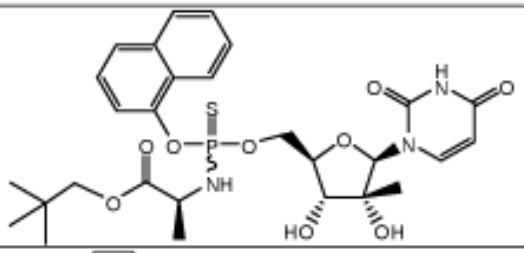
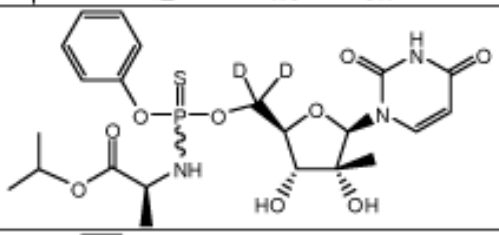
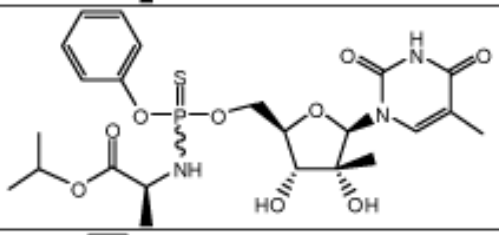
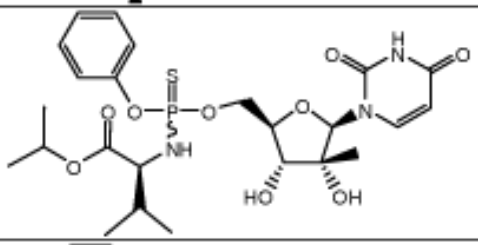
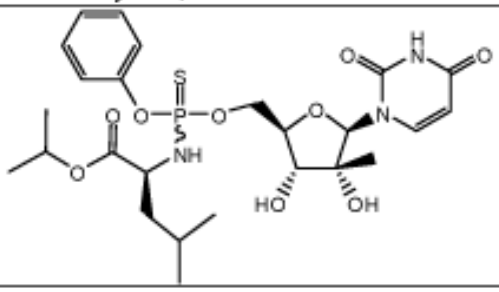
Ejemplo 38

[0268] Las estructuras de los compuestos **3a** a **3vv** y **4a** a **4f** se muestran en la Tabla 9.

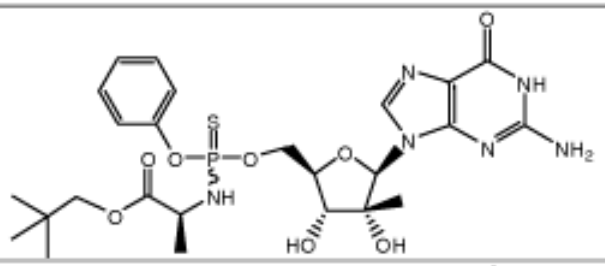
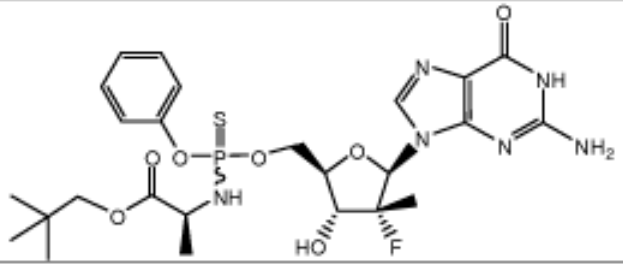
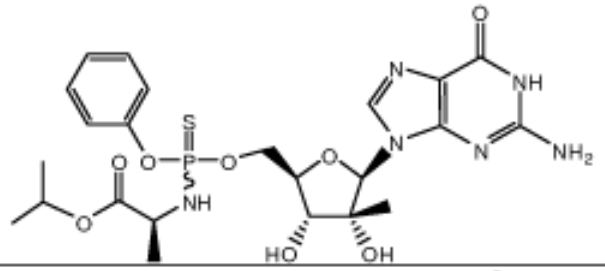
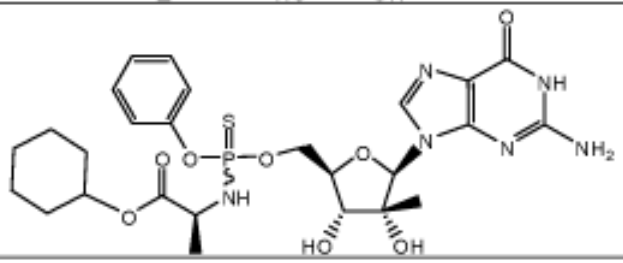
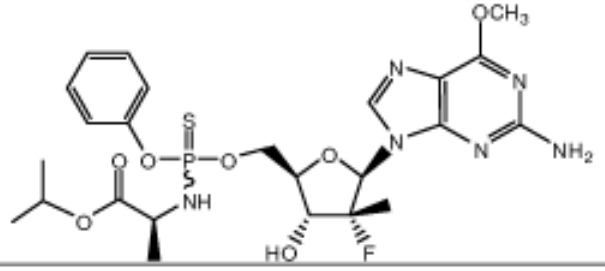
Tabla 9.

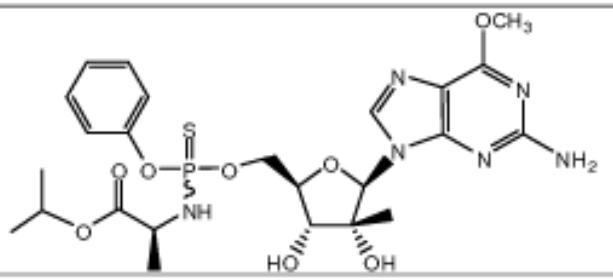
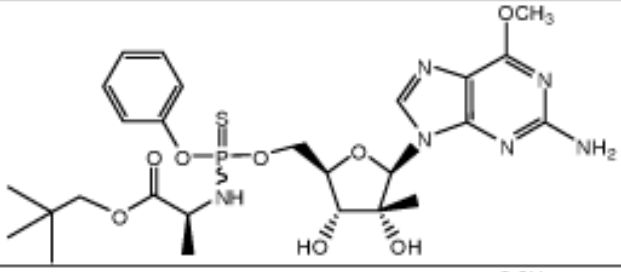
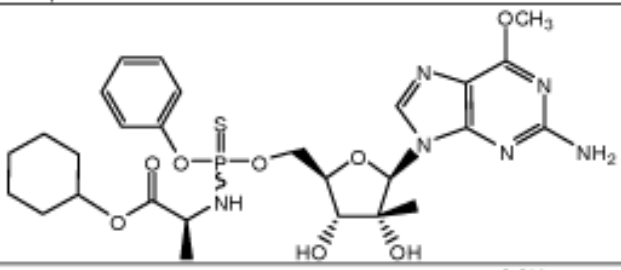
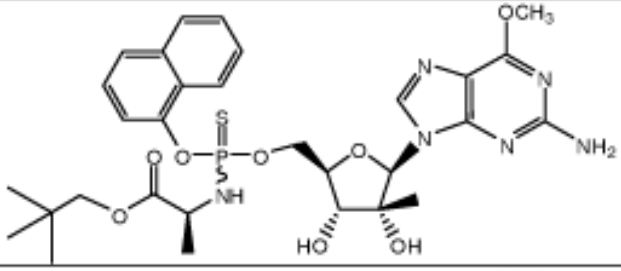
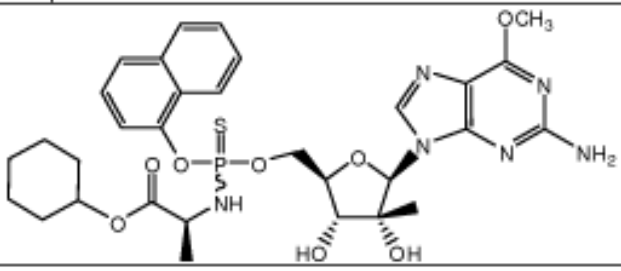
Compuesto	Producto	^{31}P NMR (disolvente)	MS
	**3a**	67.12 67.86 ($CDCl_3$)	564.5 ($M-H^-$)
	**3b**	67.16 67.71 ($CDCl_3$)	543.2 ($M-H^-$)
	**3c**	67.05 68.08 ($CDCl_3$)	545.8 (MH^+)
	**3d**	67.89 67.96 (DMSO)	586.2 (MH^+)

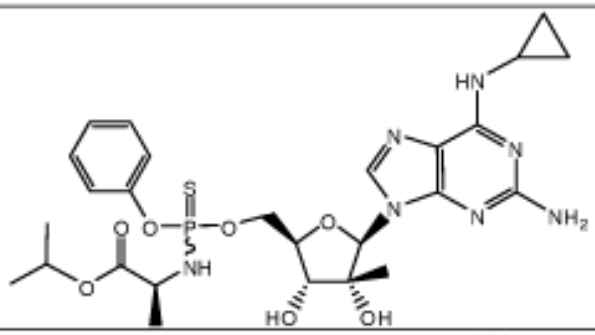
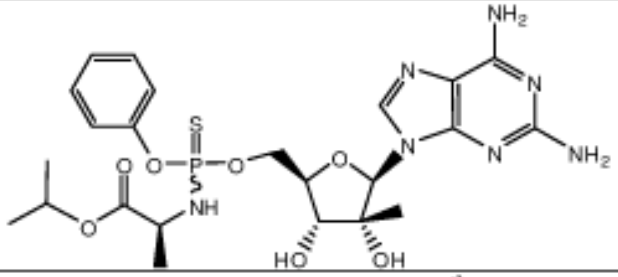
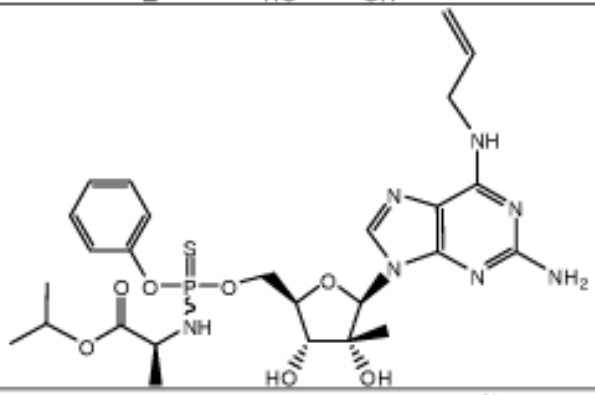
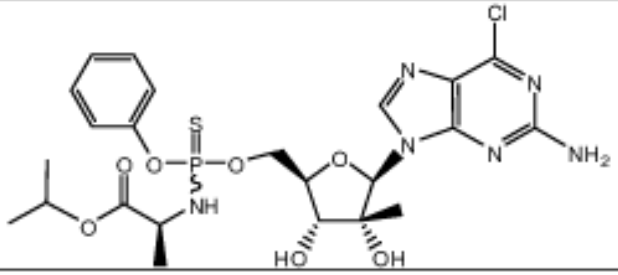
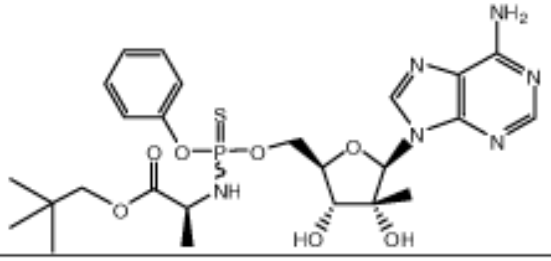
	**3e**	66.9 66.9 (CD_3OD)	574.2 (MH^+)
	**3f**	67.85 67.16	570.4 (MH^+)
	**3g**	67.80 67.16	582.5 (MH^+)
	**3h**	67.92 67.28	592.2 (MH^+)
	**3i**	67.74 67.43	632.5 (MH^+)

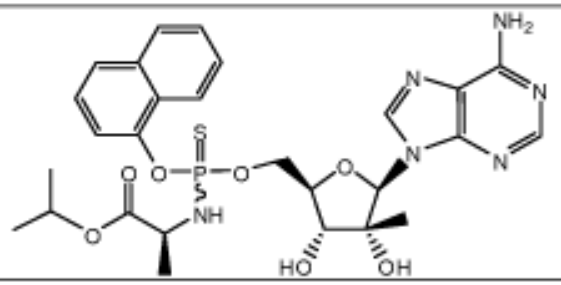
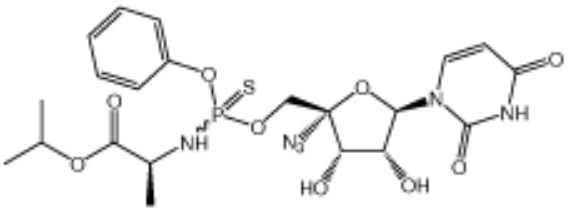
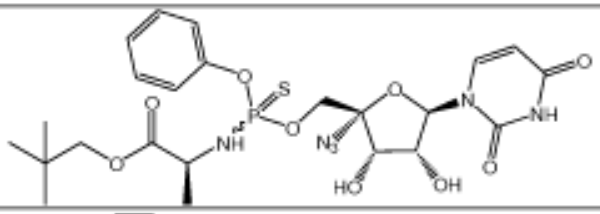
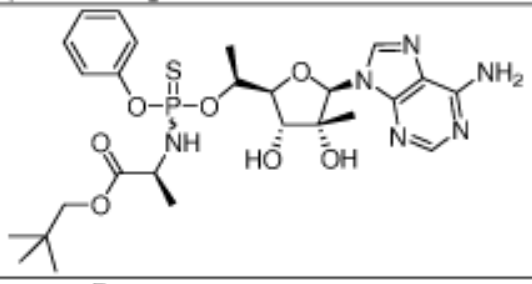
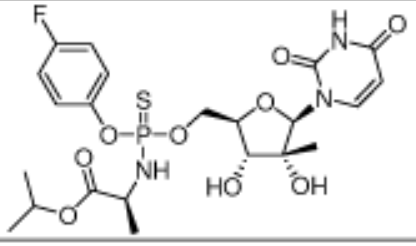
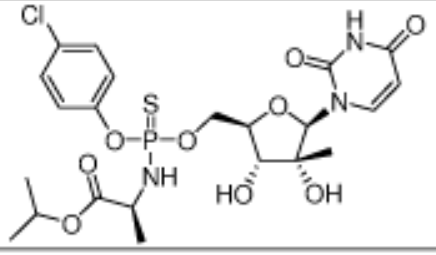
	**3j**	68.01 67.35	620.8 (MH^+)
	**3l**	68.42 68.21	546.1 (MH^+)
	**3m**	69.17 68.68	558.1 (MH^+)
	**3n**	70.38 69.13	572 (MH^+)
	**3o**	69.15 68.56	586 (MH^+)

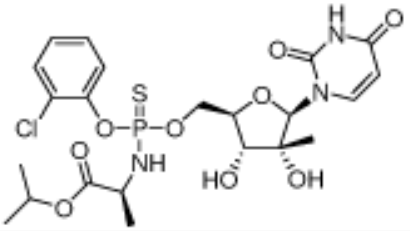
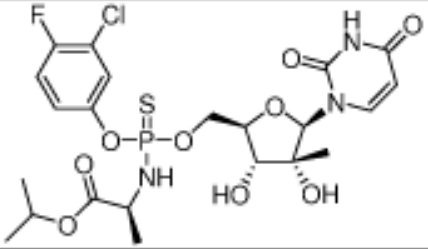
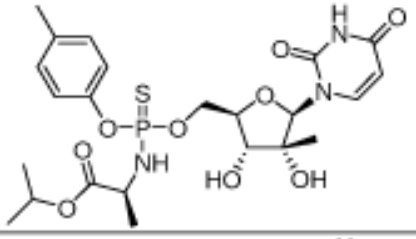
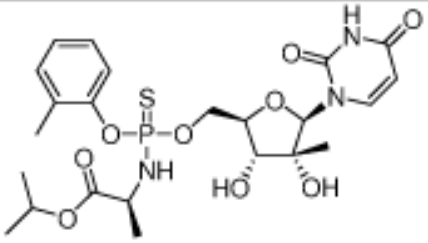
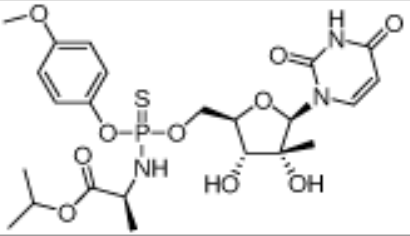
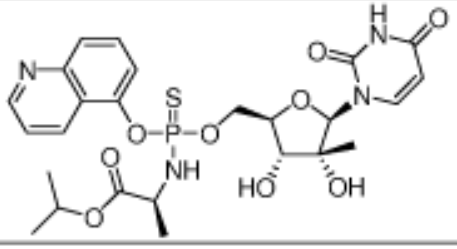
5

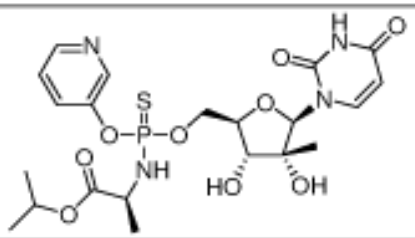
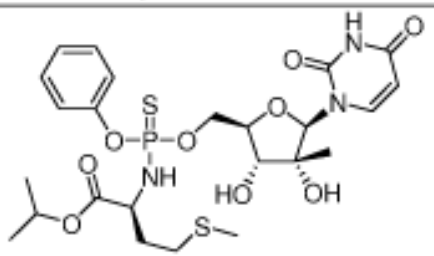
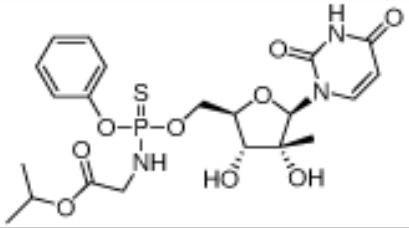
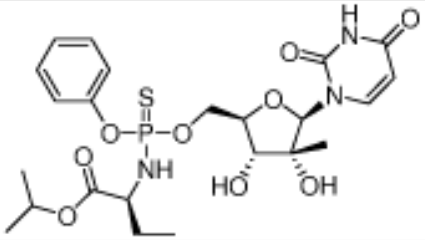
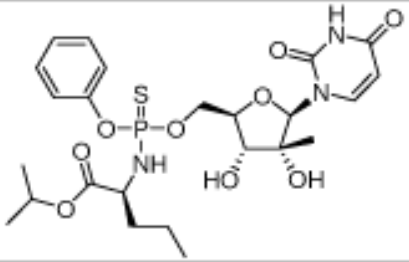
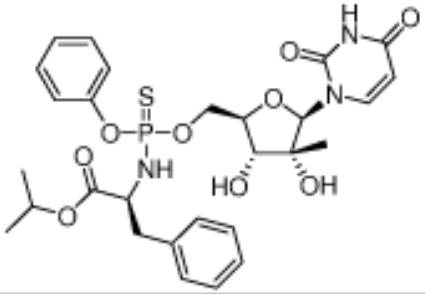
	**3p**	68.27 67.85	611.3 (MH^+)
	**3q**	68.09 68.03	613.7 (MH^+)
	**3r**	68.23 67.64	583.4 (MH^+)
	**3s**	68.07 67.71	623.1 (MH^+)
	**3t**	68.21 67.82	599.4 (MH^+)

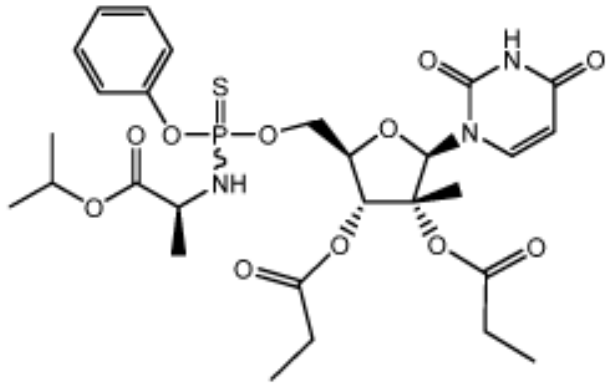
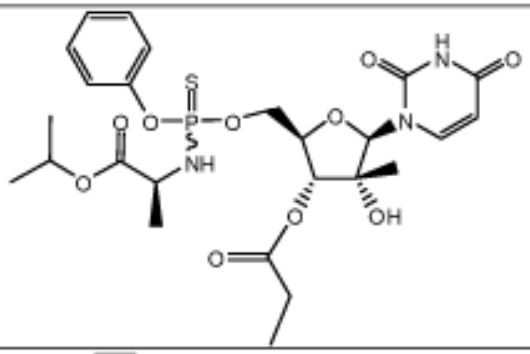
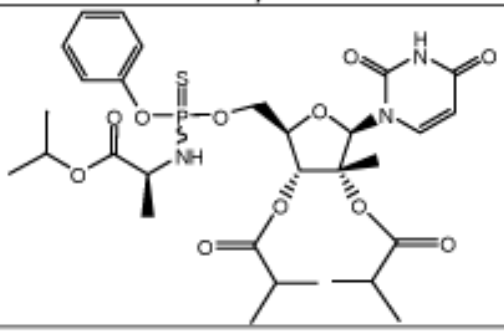
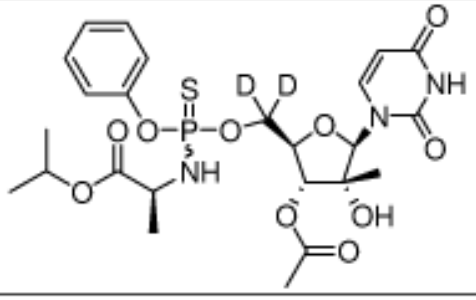
	**3u**	68.21 67.65	597.5 (MH^+)
	**3v**	68.52 68.27	625.3 (MH^+)
	**3w**	68.43 68.32	637.6 (MH^+)
	**3x**	68.55 68.57	675.3 (MH^+)
	**3y**	68.66 68.36	687.4 (MH^+)

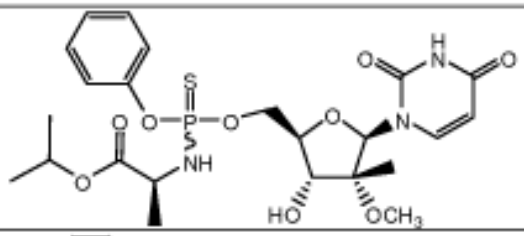
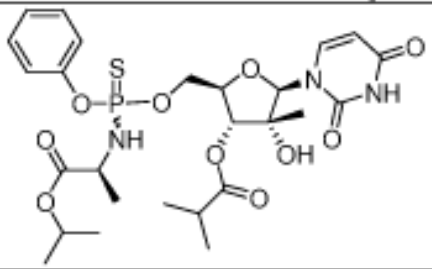
	**3z**	68.53 68.38	622.2 (MH^+)
	**3aa**	68.19 67.90	589.1 (MH^+)
	**3bb**	68.51 68.40	622.1 (MH^+)
	**3cc**	68.66 68.53	601.1 (MH^+)
	**3dd**	68.15 67.74	595.0 (MH^+)

	**3ee**	68.49 67.46	617.1 (MH^+)
	**3ff**	67.78 66.86	569.4 $(M-1)^-$
	**3gg**	68.11 67.06	597.5 $(M-1)^-$
	**3hh**	68.40 67.43	595.1 (MH^+)
	**3ii**	69.30 69.09	562.2 (MH^+)
	**3jj**	68.92 68.58	578.0 (MH^+)

	**3kk**	68.45 68.16	578.1 (MH^+)
	**3ll**	69.69 69.28	618.0 $(M+Na)^+$
	**3mm**	68.60 68.42	558.0 (MH^+)
	**3nn**	68.25 67.79	558.2 (MH^+)
	**3oo**	69.25 69.12	574.0 (MH^+)
	**3pp**	69.52 68.53	595.0 (MH^+)

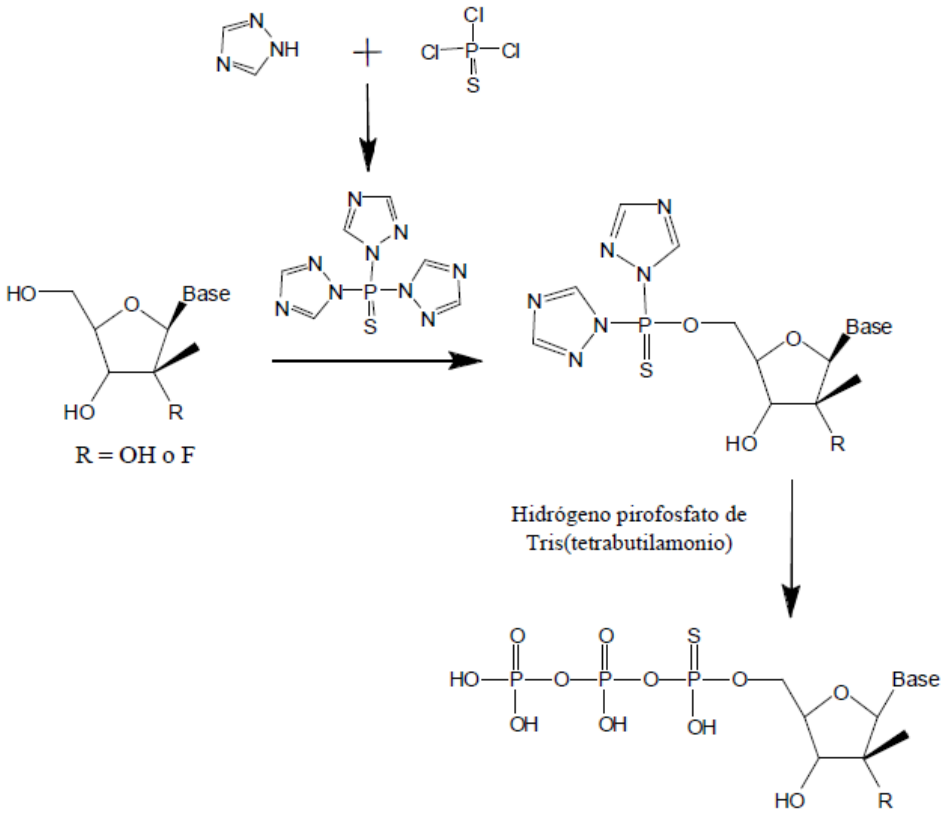
	**3qq**	70.03 69.56	545.1 (MH^+)
	**3rr**	68.87 68.76	626.2 $(M+Na)^+$
	**3ss**	70.83 69.38	530.0 (MH^+)
	**3tt**	69.12 68.45	558.0 (MH^+)
	**3uu**	69.14 68.46	572.0 (MH^+)
	**3vv**	68.74 66.82	620.0 (MH^+)

	**4a**	67.71 67.74 ($CDCl_3$)	654.5 ($M-H^-$)
	**4b**	67.72 67.54	598.3 (MH^+)
	**4c**	68.44 68.42	682.4 (MH^+)
	**4d**	68.90 68.23	585.9 (MH^+)

	**4e**	68.2 67.7	558.2 (MH^+)
	**4f**	68.93 67.96	612.4 (MH^+)

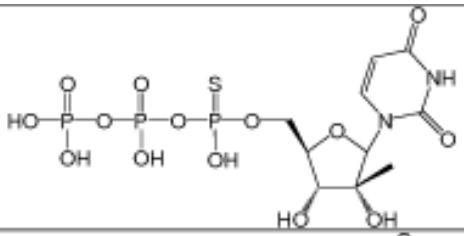
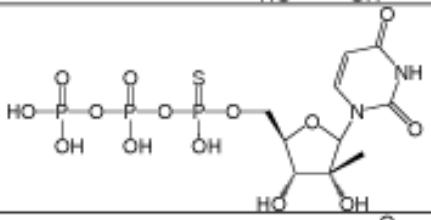
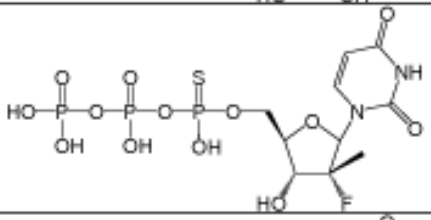
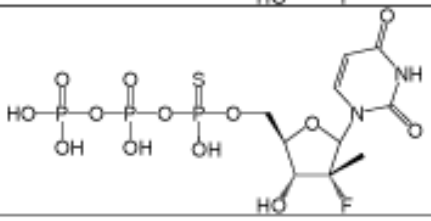
Ejemplo 39

Síntesis General de nucleósido 5'-O-(1-tiotrifosfatos)

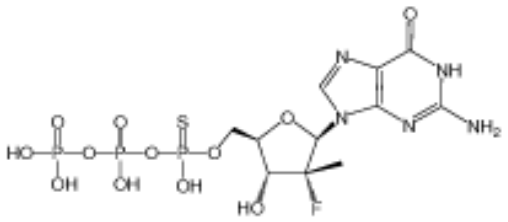
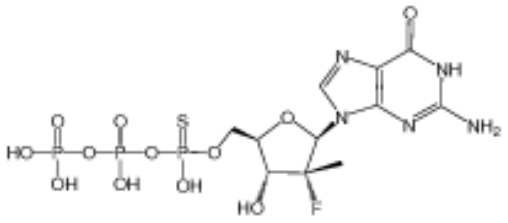
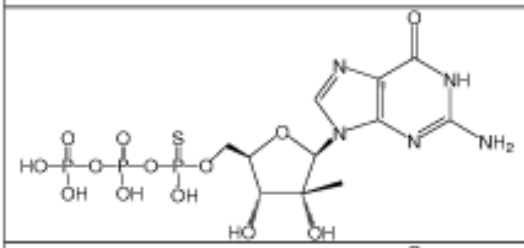
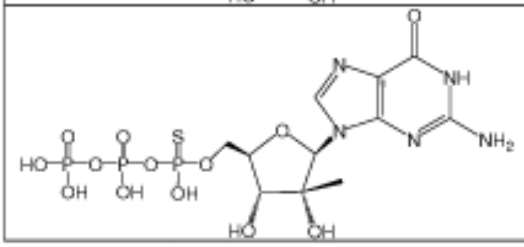


[0269] Se suspendió 1,2,4-triazol (42 mg, 0,6 mmol) en 1 mL de CH_3CN seco. Se agregó trietilamina (0,088 mL, 0,63 mmol) y la mezcla se mezcló vorticialmente para obtener una solución clara. Después de añadir $PSCl_3$ (0,01 mL, 0,1 mmol), la mezcla se mezcló vorticialmente y se dejó 20 minutos. La mezcla luego se centrifugó. El sobrenadante se agregó al nucleósido (0,05 mmol) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó tris(tetrabutilamonio) hidrógeno pirofosfato (180 mg, 0,2 mmol). La mezcla luego se mantuvo durante 2 horas a TA. La reacción se enfrió en un baño de hielo-agua y se aplacó con agua. El 5'-trifosfato, como mezcla de diastereómeros, se aisló por cromatografía de IE sobre un Explorador AKTA utilizando una columna HiLoad 16/10 con Q Sefarosa de Alto Rendimiento. La separación se llevó a cabo utilizando un gradiente lineal de NaCl de 0 a 1N en- solución amortiguadora de TRIS 50mM (pH7,5). Las fracciones que contenían el α-tiotrifosfato nucleótido se combinaron, se concentraron y se desalinizaron mediante RP HPLC sobre la misma columna que en el Ejemplo 3. Un gradiente lineal de metanol de 0 a 30% en solución amortiguadora de trietilamonio 50mM se utilizó para elución durante 20 minutos, flujo 10mL/min. Se recogieron dos compuestos separados correspondientes a diastereómeros individuales en el centro quiral de fósforo. Se llevó a cabo una RP HPLS analítica en solución amortiguadora de trietilacetato de amonio 50 mM, pH 7,5, que contenía gradiente lineal de acetonitrilo de 0% a 25% en 7 minutos sobre una columna Synergy de 4 micrones Hydro-RP (Phenomenex). El tiempo de retención (T.R.) para los diastereómeros individuales se proporciona en la Tabla 10.

Tabla 10. α-Tiotrifosfatos

Estructura		^{31}P NMR Pα	^{31}P NMR Pβ	^{31}P NMR Pγ	MS	T.R. min
	**5b**	43.17 d	-21.69 m	-5.32 d	513.0	4.17
	**5a**	42.89 d	-21.75 q	-5.28 d	513.0	4.50
	**5c**	43.14 d	-23.80 m	-10.20 bs	515.0	4.90
	**5d**	42.12 d	-23.48 q	-6.49 d	515.0	5.52

5

	**5e**	43.42 d	-21.93 q	-5.47 d	554.3	5.39
	**5f**	43.07 d	-21.90 q	-5.40 d	554.2	5.79
	**5g**	43.41 d	-23.26 m	-10.10 bs	552.2	5.23
	**5h**	43.12 d	-24.20 m	-11.05 d	552.2	5.82

T.R. = tiempo de retención

[0270] En la Tabla 10, **5a** y **5b** son diastereómeros y se distinguen por la quiralidad del alfa-tiofosfato. Del mismo modo, **5b** y **5c; 5d** y **5e**; y **5f** y **5h**, respectivamente, son diastereómeros y se distinguen por la quiralidad del alfa-tiofosfato.

Ejemplo 40

Ensayo de Replicón de VHC

Células

[0271] Se cultivaron células Huh-7 que contenían el replicón de VHC

subgenómico auto-replicante con un reportero de luciferasa (LUC) estable en un medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía L-glutamina 2mM y complementado con suero fetal bovino (FBS) inactivado por calor al 10%, penicilina-estreptomicina al 1%, aminoácidos no esenciales al 1% y 0,5mg/ml de G418.

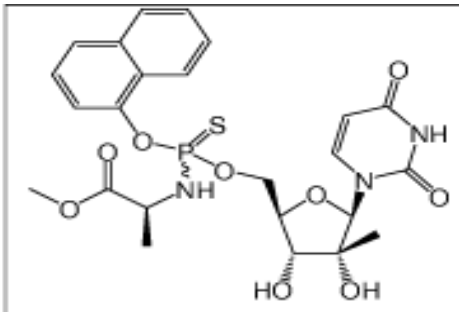
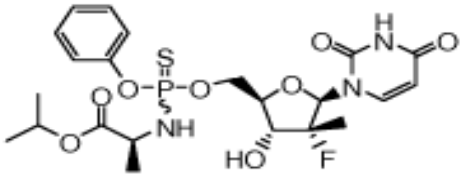
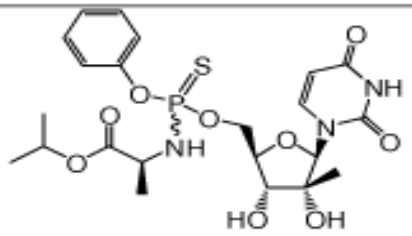
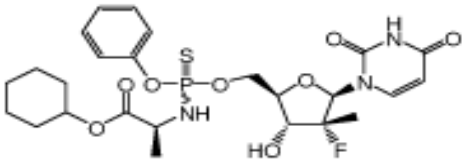
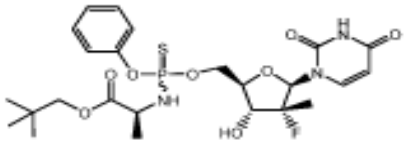
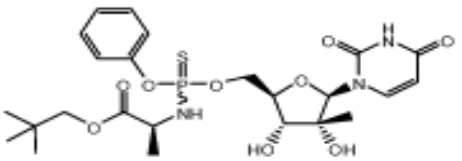
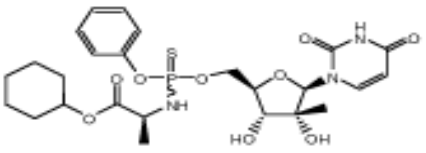
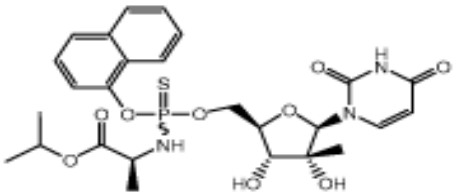
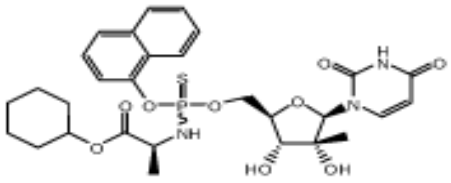
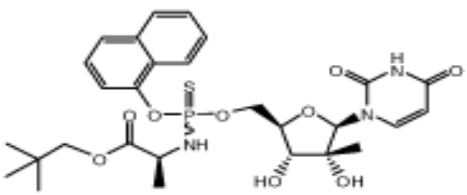
Determinación de la actividad anti-VHC

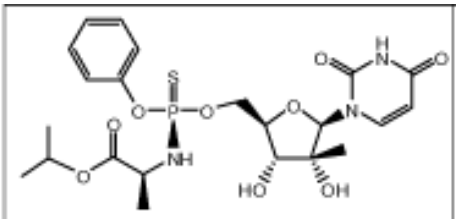
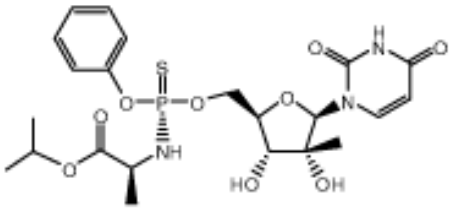
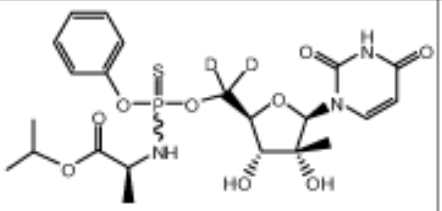
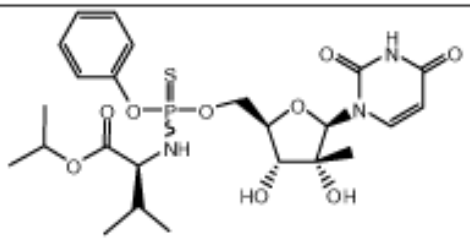
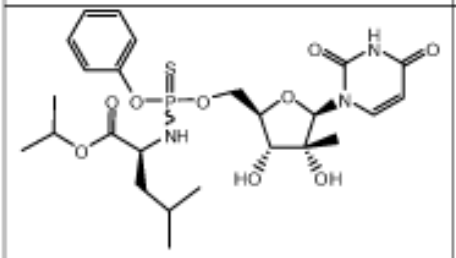
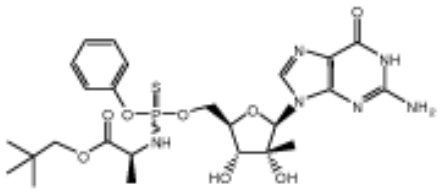
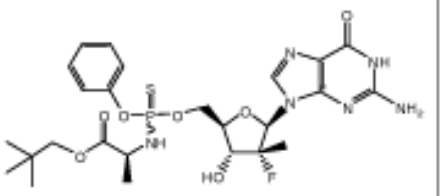
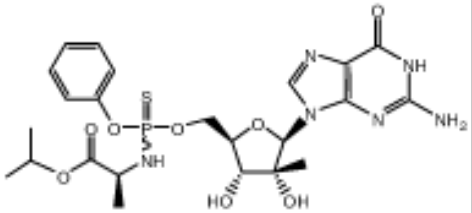
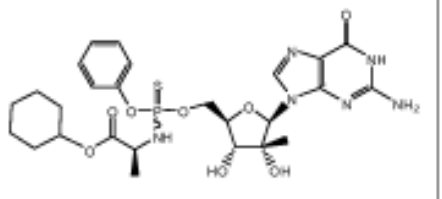
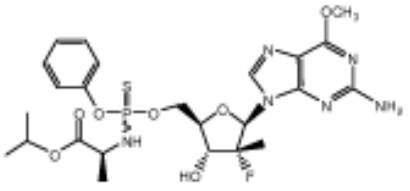
[0272] La determinación de la concentración inhibitoria al 50% (CE_{50}) de los compuestos en las células de replicón de VHC se llevó a cabo por medio del siguiente procedimiento. El primer día, se colocaron 5.000 de células de replicón de VHC en una placa por pocillo en una placa de 96 pocillos. Al día siguiente, los compuestos de prueba se solubilizaron en DMSO al 100% hasta 100x de la concentración final de prueba deseada. Cada compuesto se diluyó en serie (1:3) hasta 9 concentraciones diferentes. Los compuestos en DMSO al 100% se reducen hasta DMSO al 10% diluyendo 1:10 en medios de cultivo celular. Los compuestos se diluyeron hasta DMSO al 10% con medios de cultivo celular, que se utilizaron para dosificar las células de replicón de VHC en un formato de 96 pocillos. La concentración final de DMSO fue de 1%. Las células de replicón de VHC se incubaron a 37°C durante 72 horas. A las 72 horas, las células se procesaron cuando las células están aún subconfluentes. Los compuestos que reducen la señal de LUC son determinados por Ensayo de Luciferasa Bright-Glo (Promega, Madison, WI). El porcentaje de inhibición se determinó para cada concentración de compuesto en relación con las células testigo (replicón de VHC sin tratar) para calcular la CE_{50}.

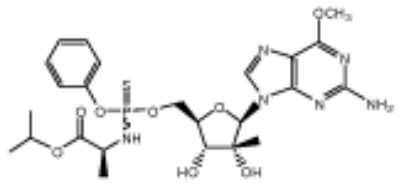
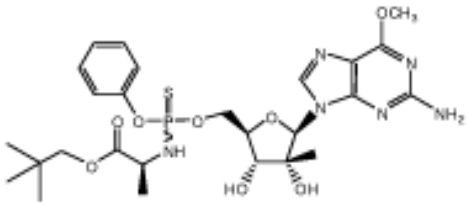
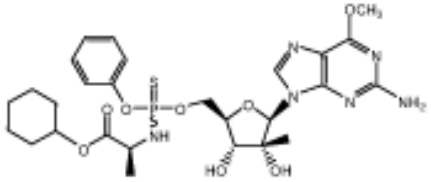
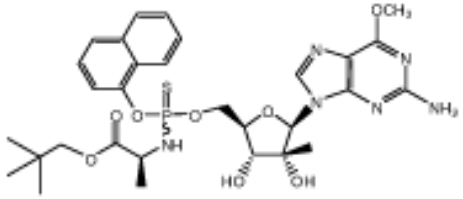
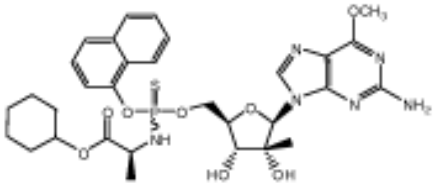
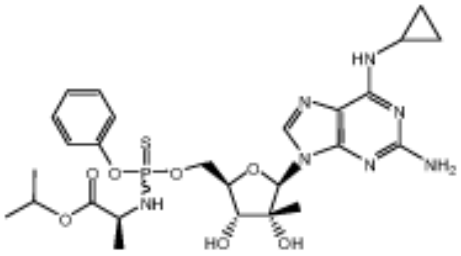
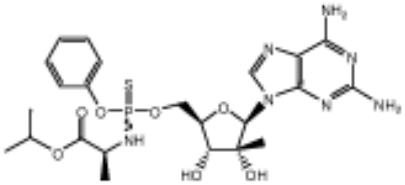
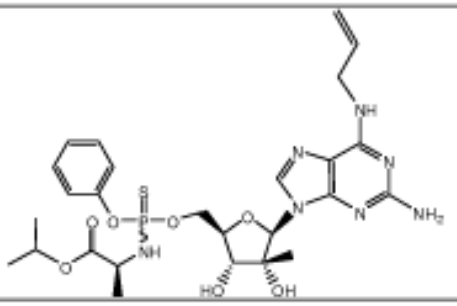
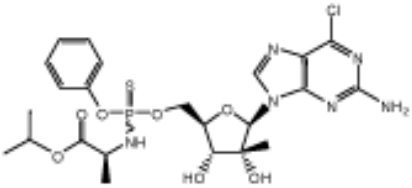
[0273] Los compuestos de fórmula (I) son activos en el ensayo de replicón. La actividad antiviral de compuestos ejemplares se muestra en la Tabla

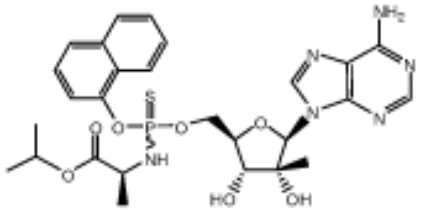
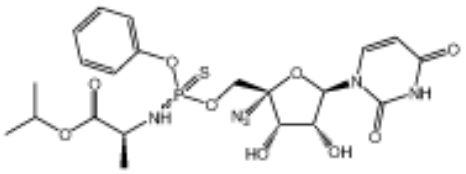
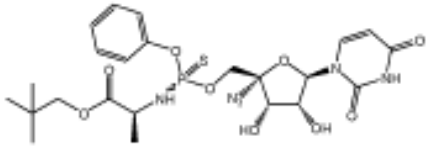
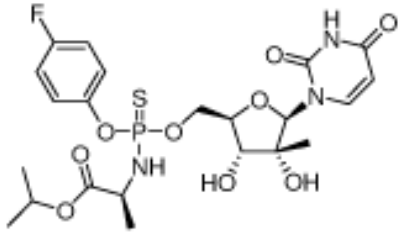
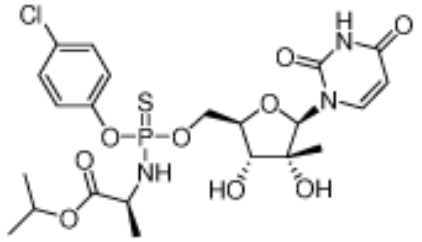
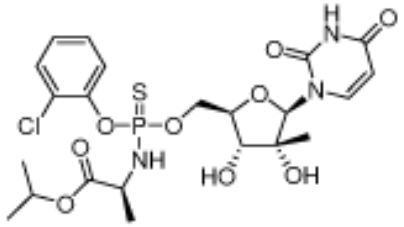
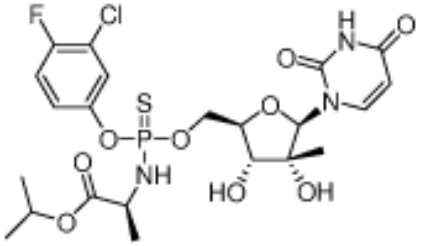
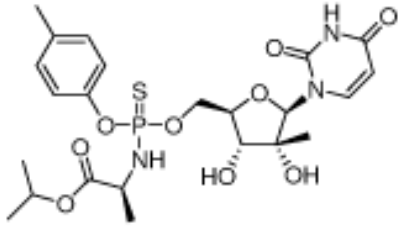
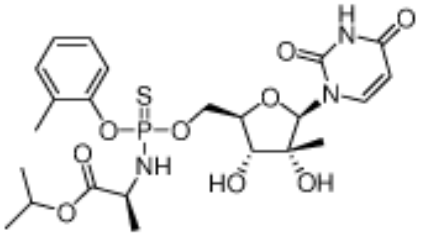
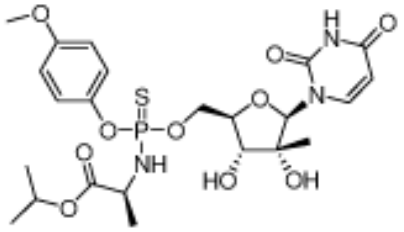
11, donde 'A' indica una CE_{50} < 1 μM, 'B' indica una CE_{50} < 10 μM y 'C' indica una CE_{50} < 100 μM.

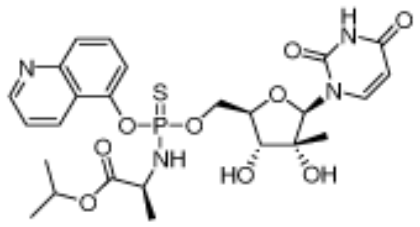
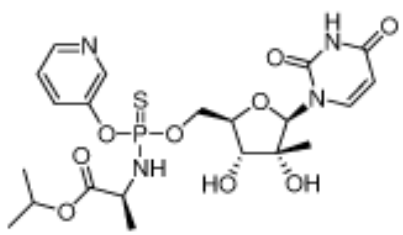
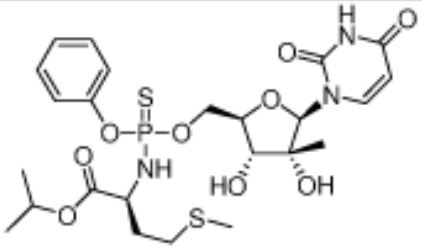
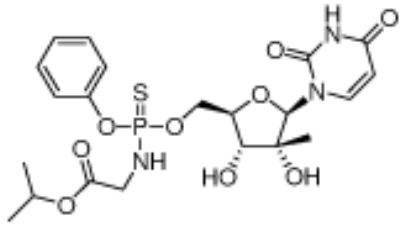
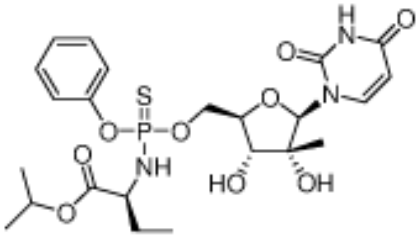
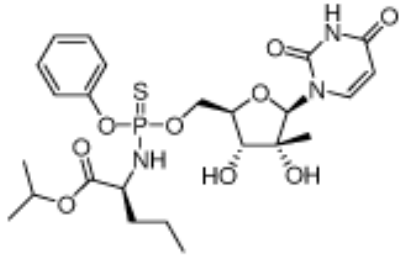
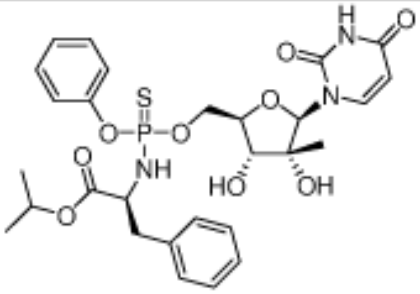
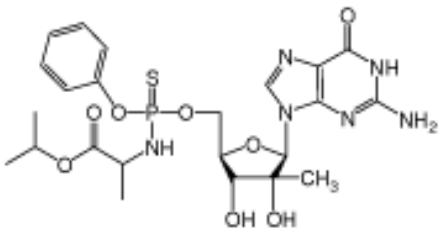
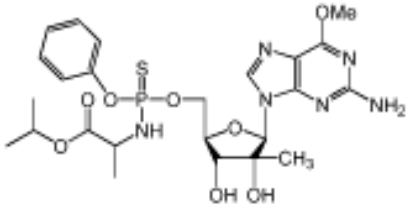
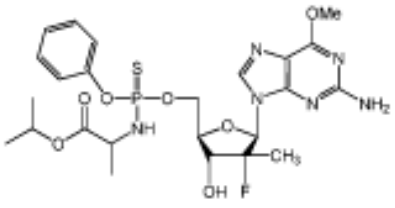
Tabla 11

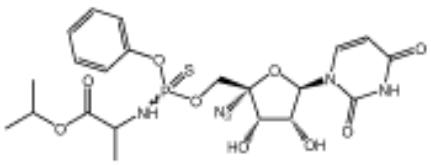
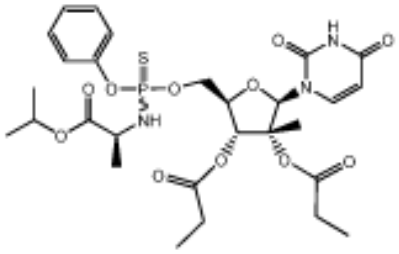
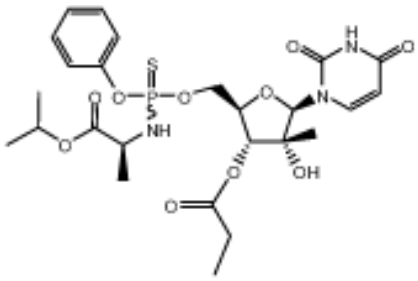
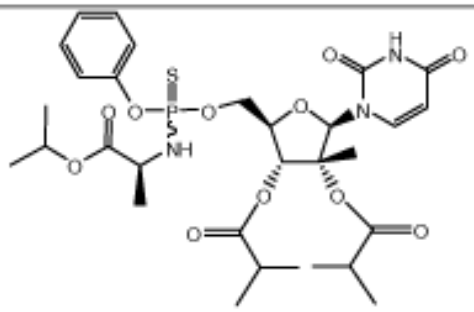
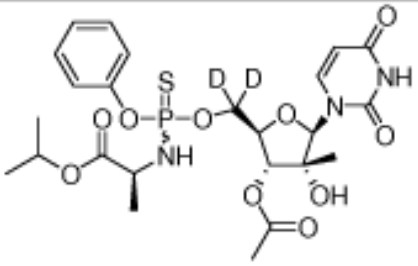
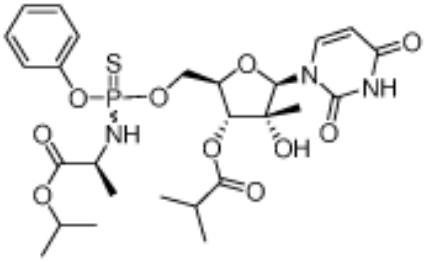
Compuesto	CE 50	Compuesto	CE 50
	A		B
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A

	A		A
	A		C
	B		A
	A		A
	A		A

	A		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A

	A		C
	C		A
	A		A
	A		A
	A		A

	A		A
	B		B
	A		A
	B		A
	A		A

	C		A
	A		A
	A		A

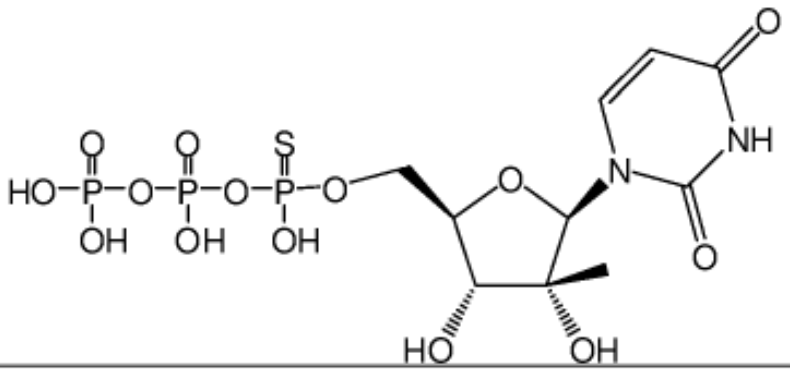
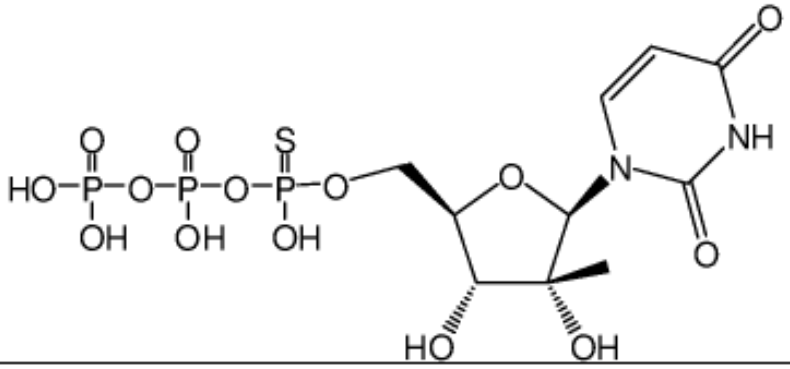
Ejemplo 41

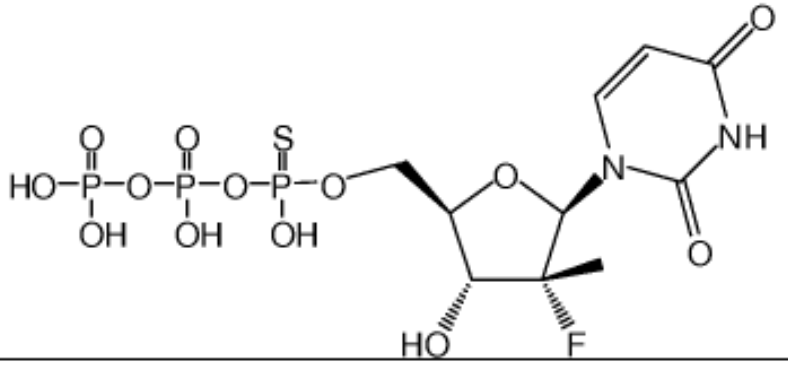
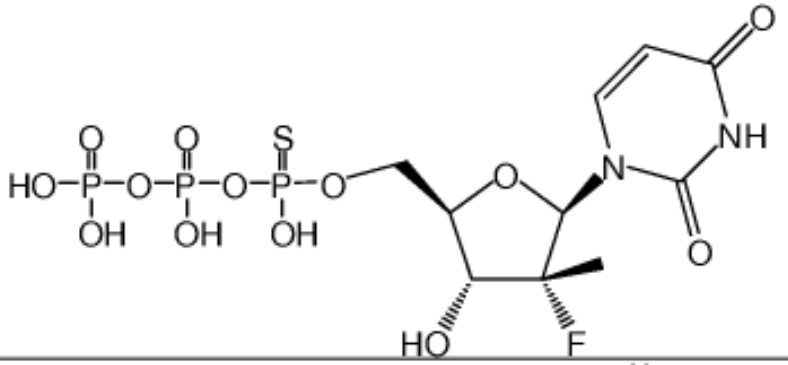
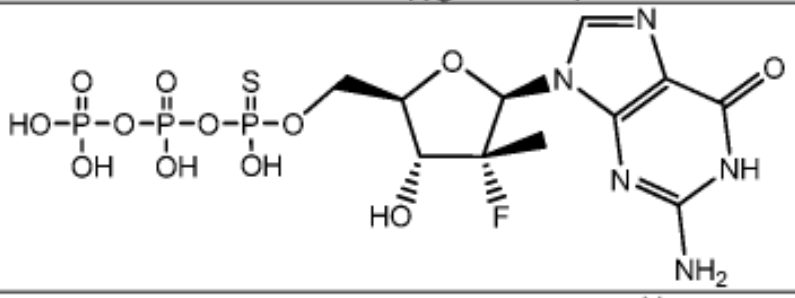
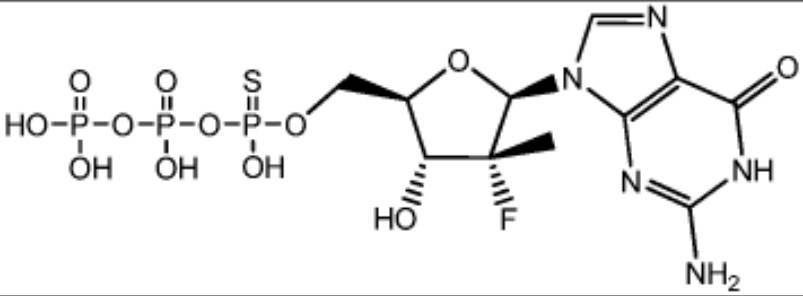
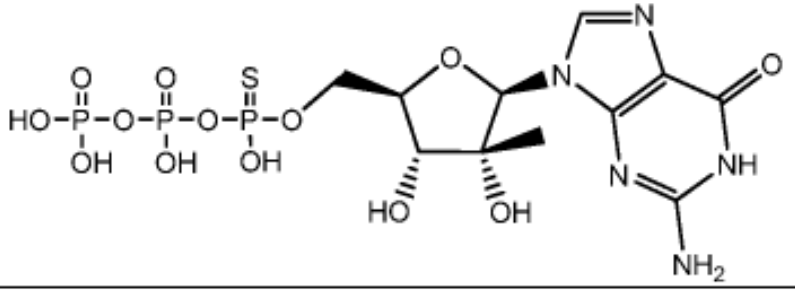
Ensayo de Inhibición de NS5B

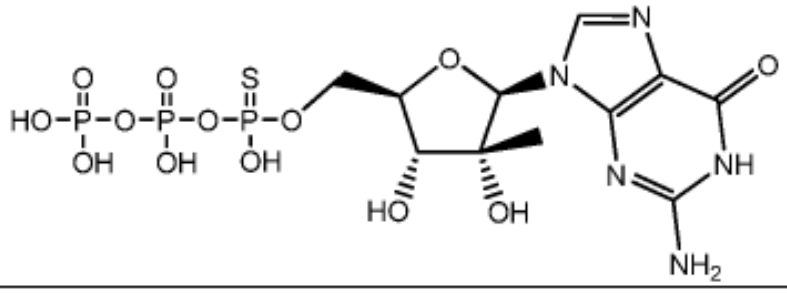
[0274] La actividad enzimática de NS5B570-Con1 (Delta-21) se midió como incorporación de NMP titulado en productos de ARN insoluble en ácido. La secuencia de ARN complementaria de IRES (IRESc) se utilizó como plantilla correspondiente a 377 nucleótidos del extremo 3′ de ARN de hebra de VHC (–) de la cepa Con-1, con un contenido base de 21% de Ade, 23% de Ura, 28% de Cyt y 28% de Gua. El ARN de IRESc se transcribió in vitro utilizando un kit de transcripción T7 (Ambion, Inc.) y se purificó utilizando el RNeasy Maxi Kit de

Qiagen. Las reacciones de polimerasa de VHC contenían NS5B570-Con1 50 nM, ARN de IRESc 50 nM, aprox. 0,5 µCi de NTP titulado, 1 µM de NTP frío competidor, NaCl 20 mM, Tris-HCl 40 mM (pH 8,0), ditiotreitol 4 mM y $MgCl_2$ 4 mM. Se incubaron reacciones estándar durante 2 horas a 37°C, en presencia de una mayor concentración de inhibidor. Al final de la reacción, el ARN se precipitó con TCA al 10% y se filtraron productos de ARN insoluble en ácido sobre una placa de 96 pocillos de exclusión por tamaño. Después de lavar la placa, se agregó líquido de centelleo y se detectaron productos de ARN radioetiquetados de acuerdo con procedimientos estándar con un contador de centelleo Trilux Topcount. La concentración de compuesto en la cual se redujo la tasa catalizada por enzimas un 50% (CI_{50}) se calculó ajustando los datos a una regresión no lineal (sigmoidal). Los valores de CI_{50} derivaron de la media de varios experimentos independientes y se muestran en la Tabla 12. Los compuestos de Fórmula (I) mostraron actividad en este ensayo. Un valor de 'A' en la tabla a continuación indica una CI_{50} de < 1 µM, un valor de 'B' indica una CI_{50} < 10 µM y un valor de 'C' indica un valor de CI_{50} de < 100 µM.

Tabla 12

	Estructura	Va-lor CI_{50}
5a		C
5b		A

5c		B
5d		C
5e		A
5f		A
5g		A

5h		B

Ejemplo 42

Ensayo de activación de hepatocitos

[0275] Se adquirieron hepatocitos humanos en placas de CellzDirect. Se dosificaron 30 µL de artículo de prueba (compuesto **3a**) en DMSO a 5mM al medio de incubación (3 mL) de cada pocillo que contenía ~1,5 millones de hepatocitos humanos para alcanzar una concentración final de 50 uM. Después de 6 horas de incubación a 37°C, el medio se retiró y las células se lavaron dos veces con 500 µL de NaCl frío al 0,9% en H_2O. Se agregó una alícuota de 500 µL de metanol/H_2O frío (70/30) al pocillo para lisar los hepatocitos. Las células se rasparon del pocillo y se retiró todo el contenido y se colocó en un tubo Eppendorf. Después de más de 3 horas de almacenamiento a -20°C, el lisado se entibió hasta alcanzar la TA, se sometió a agitación vorticial y se centrifugó. El sobrenadante se evaporó en un Speed-Vac y la muestra se reconstituyó con 500 µL de fosfato de amonio 1 mM en H_2O. Se inyectaron 20 µL en el sistema de LC/MS/MS para la detección específica del α-tiotrifosfato del artículo de prueba (ver la Figura 1, panel D). Se utilizó una columna C18 Thermo HyPurity (50x2,1 mm, tamaño de partícula 3u) para lograr la separación de HPLC. La fase móvil A consistió en formiato de amonio 3 mM y dimetil-hexilamina 10 mM en H_2O y la fase móvil B consistió en formiato de amonio 3 mM y dimetil-hexilamina 10 mM en

acetonitrilo/H_2O (50/50). La elución de HPLC fue por medio de un gradiente lineal sobre la fase móvil B aumentada a una tasa de flujo de 0,22 mL/min. Los compuestos **5a** y **5b** se detectaron por Sciex API 3200 por medio de un modo MRM de iones negativos.

[0276] En la Figura 1, los Paneles A, B, C y D muestran lo siguiente. Panel **A**. Cromatograma de HPLC de una muestra sintética del α-tiotrifosfato, **5a**, a 300 nM en fosfato de amonio 1 mM en H_2O. Panel **B**. Cromatograma de HPLC de una muestra sintética del α-tiotrifosfato, **5b**, a 300 nM en fosfato de amonio 1 mM en H_2O. Panel **C.** Cromatograma de HPLC de una mezcla 1:1 preparada intencionalmente de una muestra sintética de los diastereómeros de α-tiotrifosfato **5a** y **5b**, cada uno a 150 nM en fosfato de amonio 1 mM en H_2O. Esto muestra que los compuestos **5a** y **5b** pueden distinguirse. Panel **D.** Cromatograma de HPLC del diastereómero de α-tiotrifosfato después de la incubación del compuesto **3a** en hepatocitos humanos. Como se ilustra en el Panel D, sólo se forma el compuesto **5b**.

Ejemplo 43

Combinación de compuestos

Pruebas de combinación

[0277] Dos o más compuestos de prueba se evaluaron combinados entre sí utilizando un replicón de VHC de genotipo VHC 1b alojado en células Huh7 con reportero de luciferasa (LUC) estable. Las células se cultivaron en condiciones estándar en un medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Mediatech Inc, Herndon, VA) que contiene suero bovino fetal inactivado por calor al 10% (FBS; Mediatech Inc, Herndon, VA) L-glutamina 2mM y aminoácidos no esenciales (JRH Biosciences). Las células de replicón de VHC se colocaron en

placas de 96 pocillos a una densidad de 10^4 células por pocillo en DMEM con FBS al 10%. Al día siguiente, el medio de cultivo se reemplazó con DMEM que no contenía ningún compuesto como testigo, los compuestos de prueba diluidos en serie en presencia de 2% de FBS y 0,5% de DMSO, o una combinación del compuesto 3b con uno o más compuestos de prueba diluidos en serie en presencia de 2% de FBS y 0,5% de DMSO. Las células se incubaron sin compuesto como testigo, con los compuestos de prueba o la combinación de compuestos durante 72 h. Los efectos directos de la combinación de los compuestos de prueba se examinaron utilizando reportero en base a luciferasa (LUC) según se determinó por Ensayo de Luciferasa Bright-Glo (Promega, Madison, WI). Las curvas de respuesta a la dosis se determinaron para compuestos individuales y combinaciones de relación fija de dos o más compuestos de prueba.

[0278] Los efectos de las combinaciones de compuestos de prueba se evaluaron mediante dos métodos separados. En el modelo de aditividad de Loewe, los datos de replicón experimentales fueron analizados utilizando CalcuSyn (Biosoft, Ferguson, MO), un programa informático en base al método de Chou y Talalay. El programa utiliza los datos experimentales para calcular un valor del índice de combinación (IC) para cada combinación experimental evaluada. Un valor de IC <1 indica un efecto sinergístico, un valor de IC de 1 indica un efecto aditivo y un valor de IC >1 indica un efecto antagonista.

[0279] El segundo método utilizado para evaluar los efectos de combinación utilizó un programa denominado MacSynergy II. El software MacSynergy II fue proporcionado por el Dr. M. Prichard (Universidad de Michigan). El Modelo de Prichard permite un examen tridimensional de las interacciones de

fármacos y un cálculo del volumen de sinergia (unidades: $\mu M^2\%$) generado ejecutando el ensayo de replicón utilizando una combinación en damero de dos o más inhibidores. Los volúmenes de sinergia (volúmenes positivos) o antagonismo (volúmenes negativos) representan la cantidad relativa de sinergismo o antagonismo por cambio en las concentraciones de dos fármacos. Los volúmenes de sinergia y antagonismo se definen en base al modelo de independencia de Bliss. En este modelo, los volúmenes de sinergia de menos de -25 indican interacciones antagonistas, los volúmenes en el rango de -25 – 25 indican un comportamiento aditivo, los volúmenes en el rango de 25 – 100 indican un comportamiento sinergístico y los volúmenes de >100 indican un comportamiento sinergístico fuerte. La determinación del comportamiento aditivo, sinergístico y fuertemente sinergístico in vitro para las combinaciones de compuestos puede ser de utilidad para predecir beneficios terapéuticos para la administración de las combinaciones de compuestos in vivo a pacientes infectados.

[0280] Los resultados de IC y volumen de sinergia para las combinaciones se proporcionan en la Tabla 13.

Tabla 13

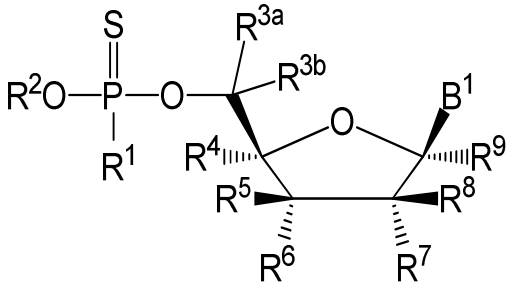
Compuesto de combinación	**IC a CE_{50}**	**Volumen de sinergia (μM^2%)**
INX-189	0,42	65
PSI-938	0,73	27
PSI-6130	0,78	15
PSI-7851	1,1	0
GS-9190	0,92	79
Filibuvir	0,85	23
ANA-598	0,02	161
7008	0,01	127
VX-222	0,67	38
VX-950	0,06	76
ITMN-191	0,28	126
TMC-435	0,5	126
BMS-790052	0,64	26
Ribavirina	1	22
Interferón pegilado	0,33	117
Interferón de consenso	1	31
Ciclosporina A	0,07	60
BILN-2061	0,7	31

HCV-796	0,42	31
IFN-Lambda 1	0,35	116
IFN-Lambda 2	0,49	34
IFN-Lambda 3	0,63	35

[0281] Asimismo, a pesar de que lo anterior se ha descrito en detalle a modo de ilustración y ejemplo a efectos de claridad y comprensión, los expertos en la técnica comprenderán que pueden realizarse varias modificaciones sin apartarse del espíritu de la presente invención. Por lo tanto, debe comprenderse que las formas divulgadas en la presente son únicamente ilustrativas y no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino que también cubren todas las modificaciones y alternativas dentro del alcance y espíritu de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I), o un tio-monofosfato del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



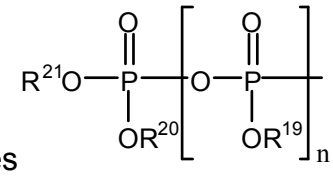
(I)

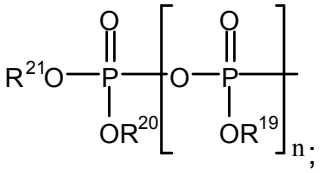
en donde:

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

R^1 se selecciona del grupo que consiste en un aminoácido opcionalmente sustituido enlazado en el átomo de N y un derivado éster de un aminoácido opcionalmente sustituido enlazado en el átomo de N;

R^2 es un arilo opcionalmente sustituido, un piridinilo opcionalmente sustituido o un quinolinilo opcionalmente sustituido y R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; o

R^2 es  , en donde R^{19}, R^{20} y R^{21} están independientemente ausentes o son hidrógeno, n es 0 ó 1, y R^8 se selecciona del grupo que consiste en halógeno, azido, ciano, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, $-OR^{16}$ y $-OC(=O)R^{17}$;

con la condición de que cuando R^1 es O^- o OH, entonces R^2 es  ;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio y un alquilo C_{1-6} no sustituido;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y azido;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, azido, ciano, $-OR^{12}$ y $-OC(=O)R^{13}$;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, $-OR^{14}$ y $-OC(=O)R^{15}$;

o R^6 y R^7 son ambos átomos de oxígeno y están enlazados entre sí mediante un grupo carbonilo;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y azido;

R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{16} y R^{18} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

R^{11}, R^{13}, R^{15} y R^{17} son independientemente un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido;

en donde, cuando un sustituyente está sustituido, esta sustituido por un grupo individualmente e independientemente seleccionado de alquiloC_{1-6}, alqueniloC_{2-6}, alquiniloC_{1-6}, cicloalquiloC_{3-8}, cicloalquenilo, ariloC_{6-10}, heteroarilo, heteroaliciclilo, (aril)alquiloC_{1-4}, (heteroaril)alquiloC_{1-4}, (heteroaliciclil)alquiloC_{1-4}, hidroxi, alcoxi, ariloxi, acilo, ciano, halógeno, O-carbamilo, N-carbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, nitro, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, un amino, un grupo amino mono-sustituido y un grupo amino di-sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R^2 es un fenilo opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el fenilo opcionalmente sustituido es un fenilo no sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde R^2 es un naftilo opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 es un α-aminoácido unido a N opcionalmente sustituido.

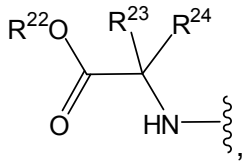
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 es un derivado de éster de α-aminoácido unido a N opcionalmente sustituido.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, valina y derivados de éster de los mismos.

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en éster isopropílico de alanina, éster ciclohexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina y éster isopropílico de leucina.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en donde R^1 es éster isopropílico de alanina.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 tiene la estructura



en donde R^{22} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R^{23} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un haloalquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, un arilo C_6 opcionalmente sustituido, un arilo C_{10} opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C_{1-6}) opcionalmente sustituido; y R^{24} es hidrógeno o un alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido; o R^{23} y R^{24} se toman juntos para formar un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde R^{23} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido es metilo

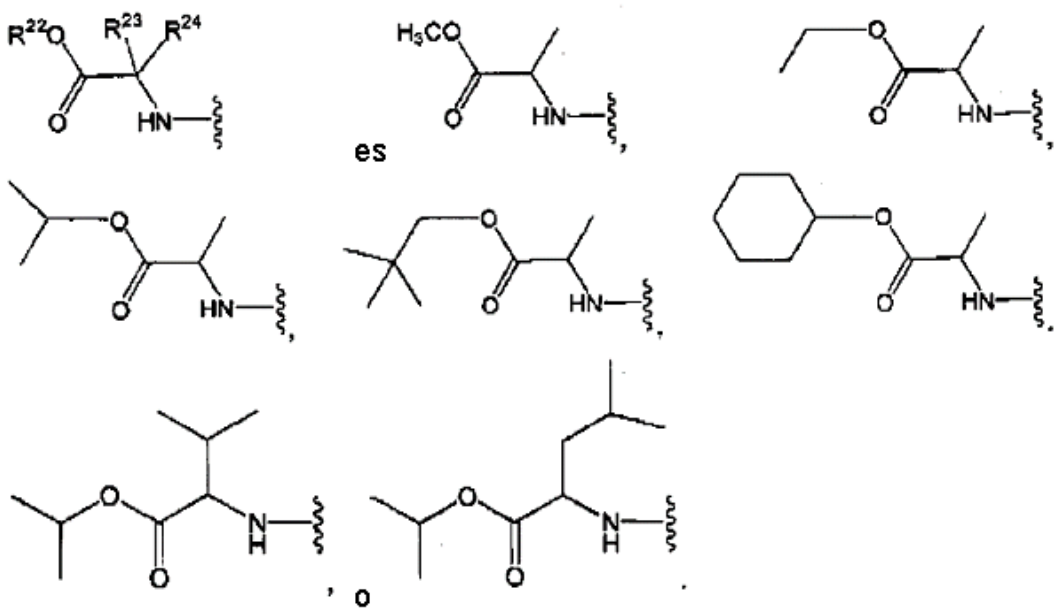
13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde el alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido está sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en N-amido, mercapto, alquiltio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxi, un heteroarilo opcionalmente sustituido, C-carboxi y amino.

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde R^{24} es hidrógeno.

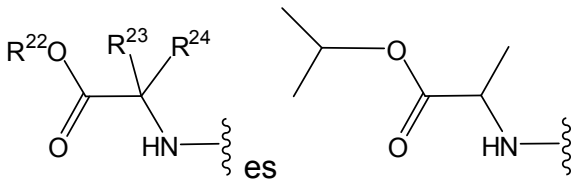
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde R^{22} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en donde R^{22} es un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido.

17. El compuesto de la reivindicación 10, en donde



18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde



19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 1.

20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde n es 0.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde R^8 es halógeno.

22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde R^8 es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

23. El compuesto de la reivindicación 22, en donde el alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido es un alquilo C_{1-6} no sustituido.

24. El compuesto de la reivindicación 23, en donde R^8 es metilo.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde al menos uno de R^{3a} y R^{3b} es un alquilo C_{1-6} no sustituido; y el otro de R^{3a} y R^{3b} es hidrógeno.

26. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en donde ambos R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno.

27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde R^4 es hidrógeno.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde R^5 es

hidrógeno.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde R^6 es –OR^{12}.

30. El compuesto de la reivindicación 29, en donde R^{12} es hidrógeno.

31. El compuesto de la reivindicación 29, en donde R^{12} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde R^6 es -$OC(=O)R^{13}$.

33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, en donde R^7 es –OR^{14}.

34. El compuesto de la reivindicación 33, en donde R^{14} es hidrógeno.

35. El compuesto de la reivindicación 33, en donde R^{14} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

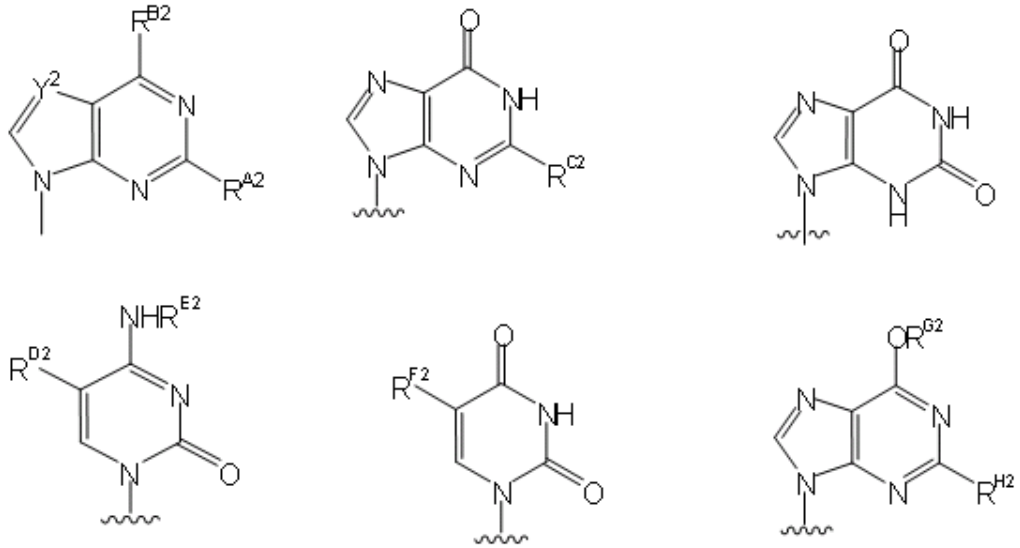
36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en donde R^7 es -$OC(=O)R^{15}$.

37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en donde R^7 es halógeno.

38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en donde R^6 y R^7 son ambos átomos de oxígeno y están unidos mediante un grupo carbonilo.

39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, en donde R^9 es hidrógeno.

40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en donde B^1 se selecciona del grupo que consiste en:



en donde:

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

R^{B2} es halógeno o NHR^{W2}, en donde R^{W2} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido, $-C(=O)R^{M2}$ y $–C(=O)OR^{N2}$;

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

R^{D2} hidrógeno;

R^{E2} es hidrógeno;

R^{F2} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido;

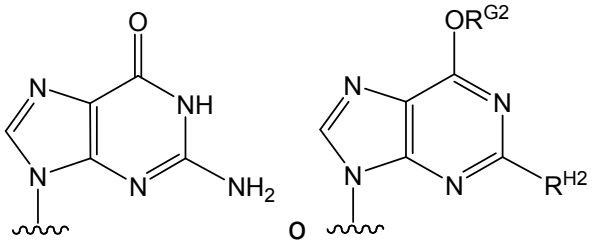
Y^2 es N o CR^{I2}, en donde R^{I2} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, un alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido y un alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido;

R^{G2} es un alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido;

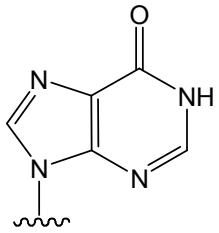
R^{H2} es hidrógeno o NHR^{T2}, en donde R^{T2} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-C(=O)R^{U2}$ y $–C(=O)OR^{V2}$ y

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

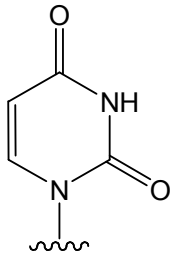
41. El compuesto de la reivindicación 40, en donde B^1 es



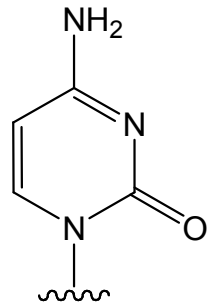
42. El compuesto de la reivindicación 40, en donde B^1 es



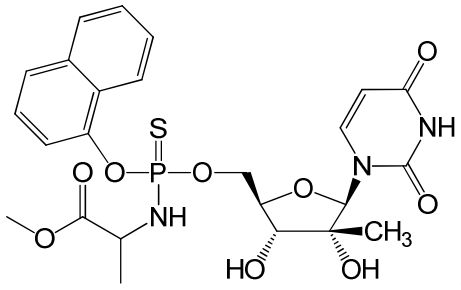
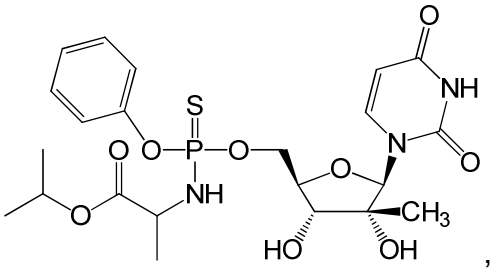
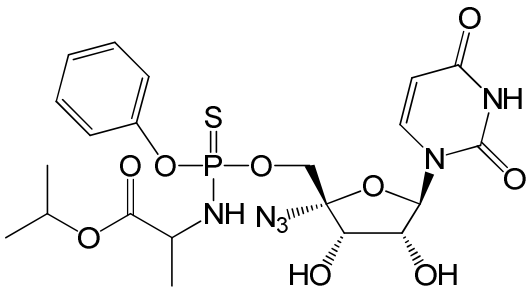
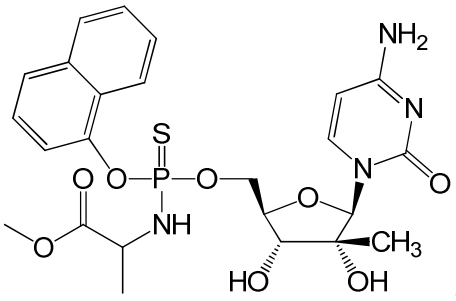
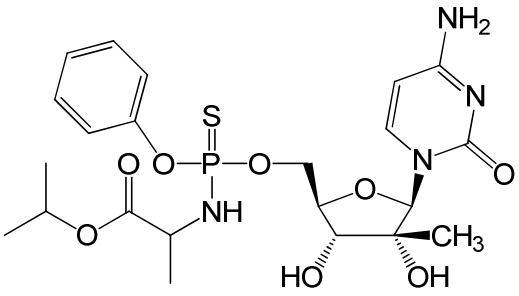
43. El compuesto de la reivindicación 40, en donde B^1 es

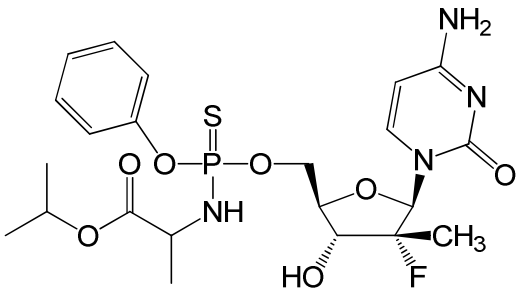
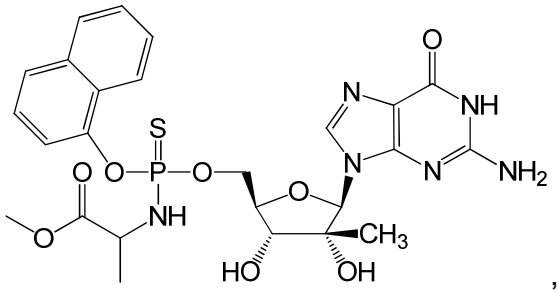


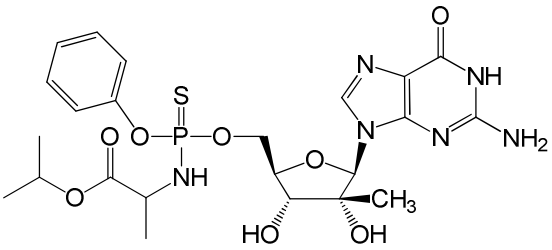
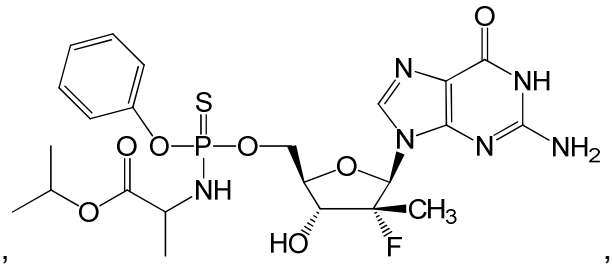
44. El compuesto de la reivindicación 40, en donde B^1 es



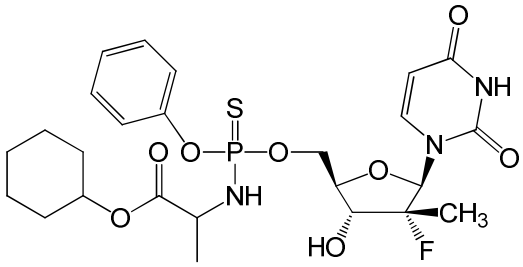
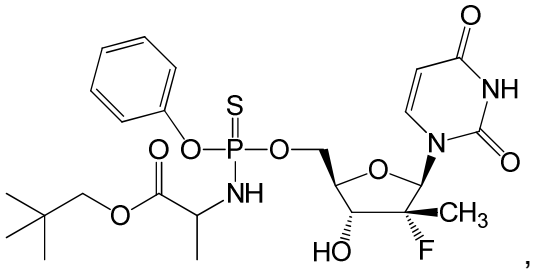
45. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:

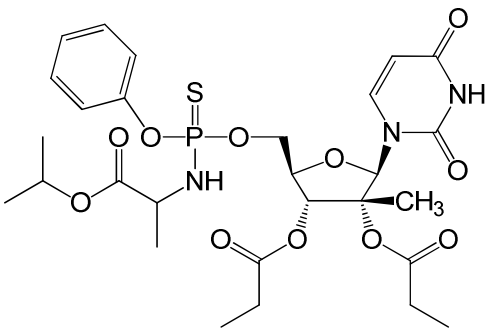
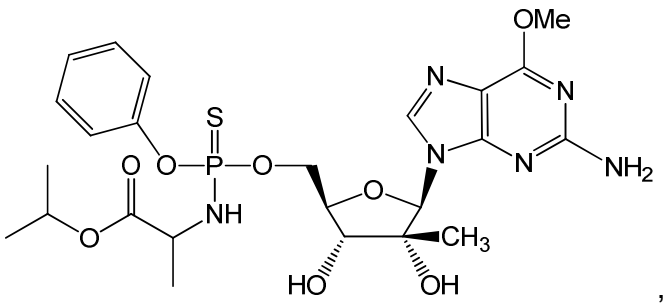

,

,

,

,

,

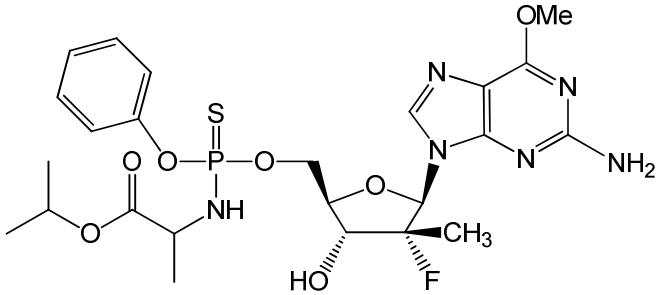

,

,

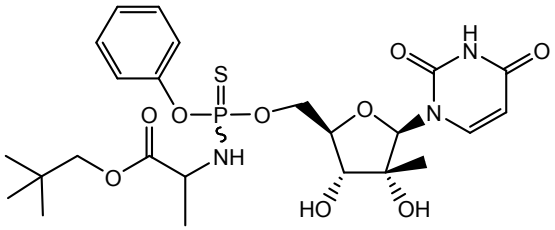

,

,

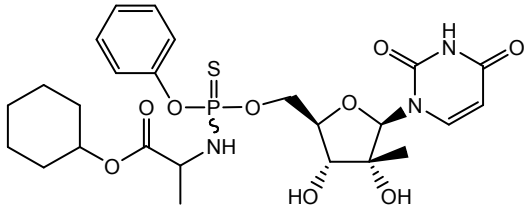
5

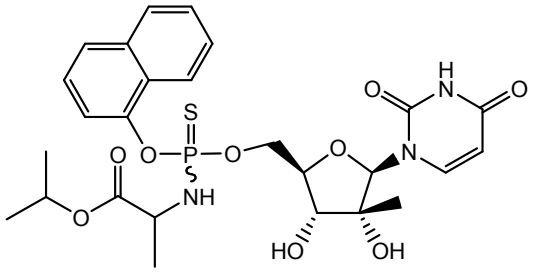

,

,

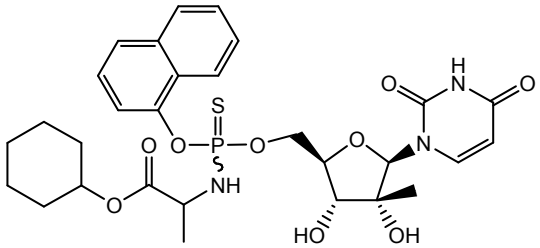

,

,


,

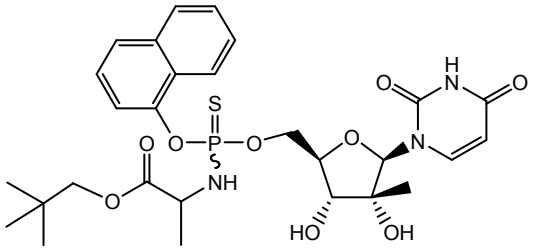

,

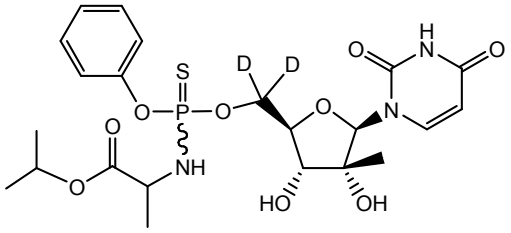

,

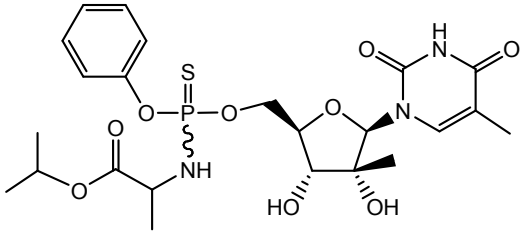

,

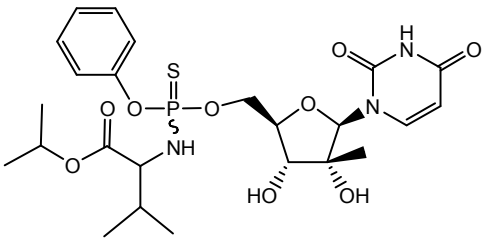

,

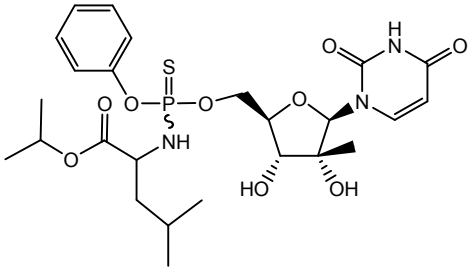
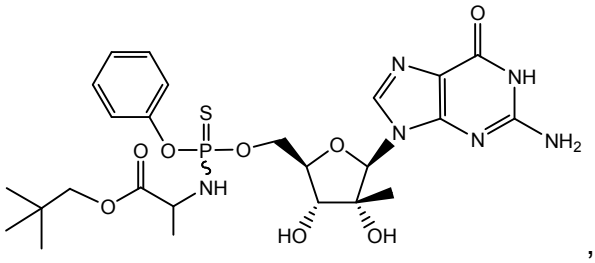
5

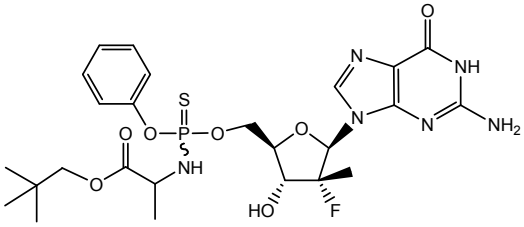
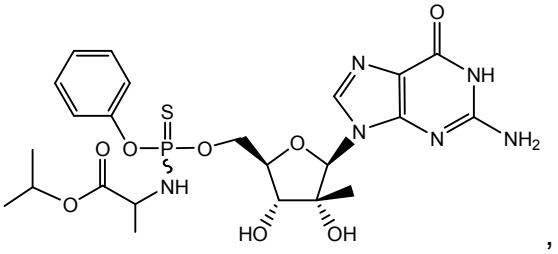

,


,

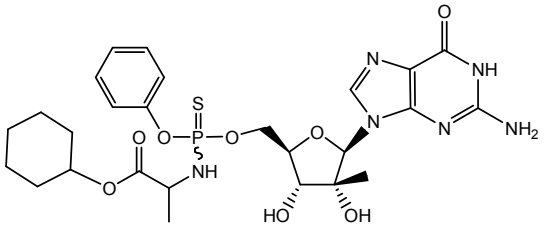
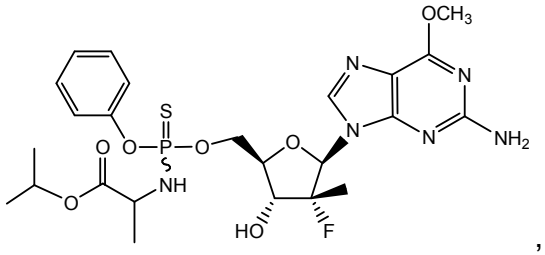

,

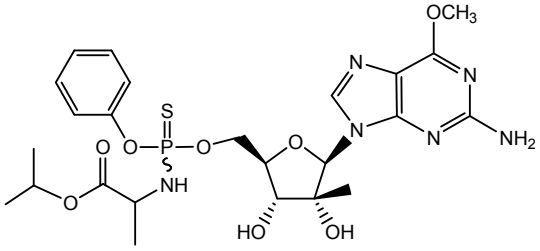
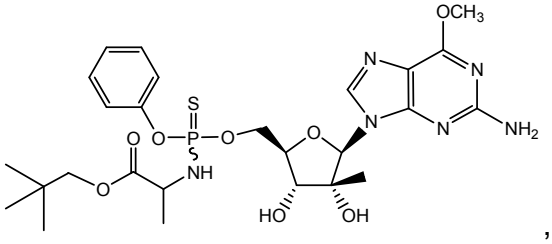


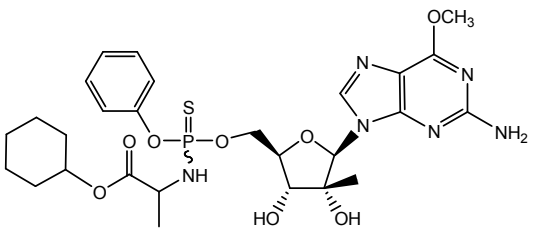
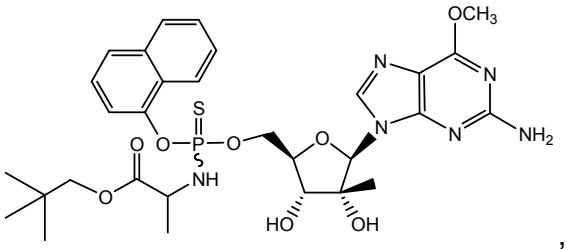
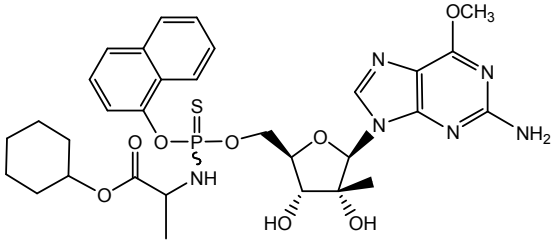
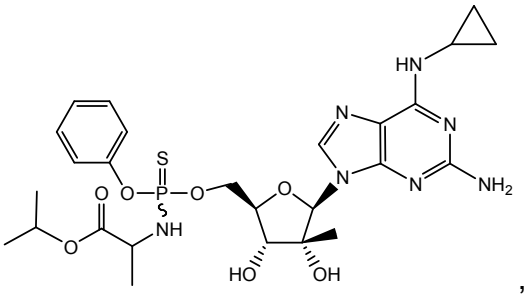
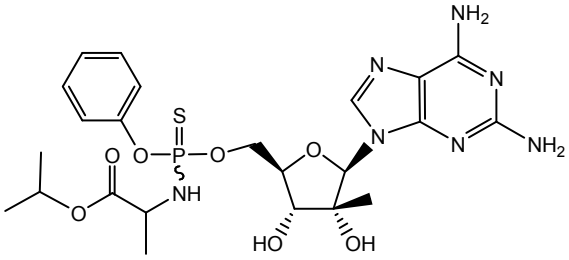
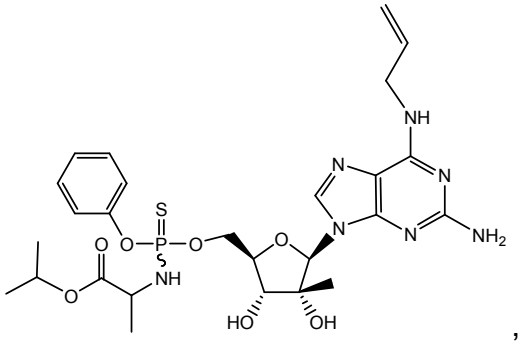

,

,


,

,

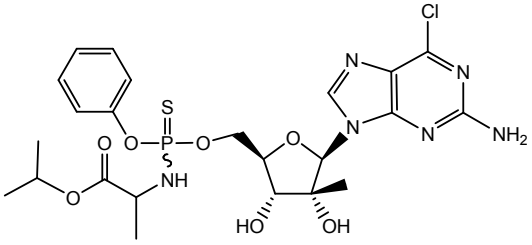
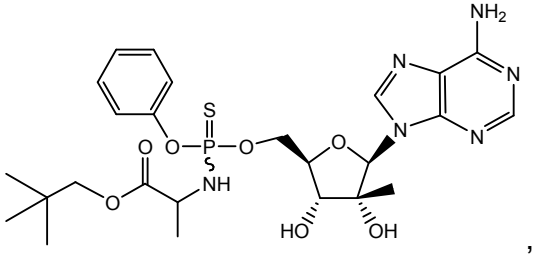
5

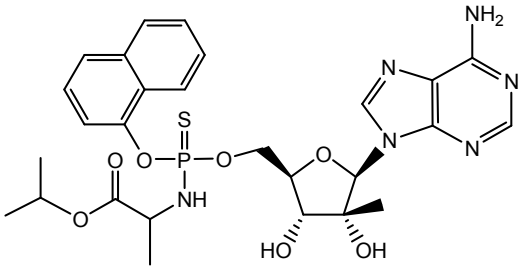
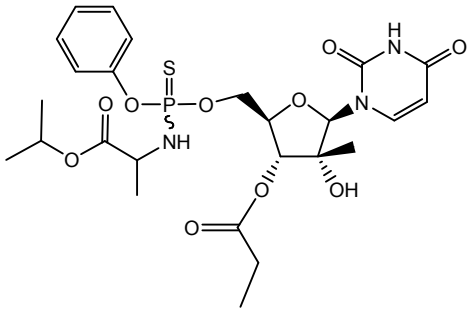
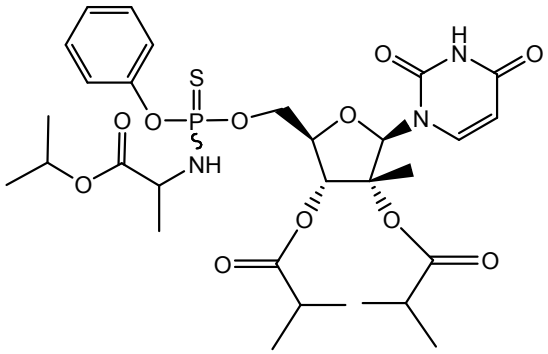
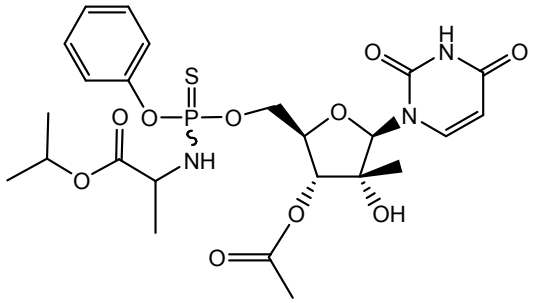
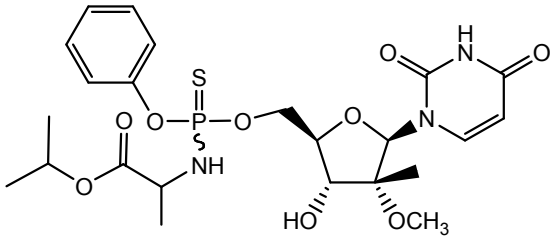
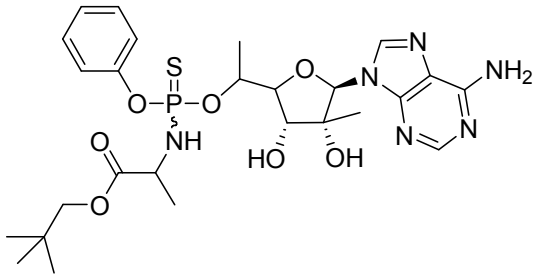
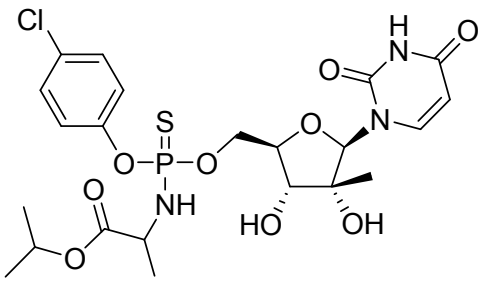
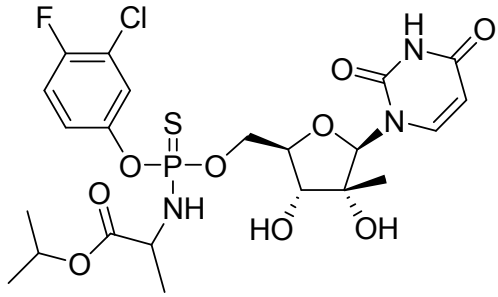

,

,

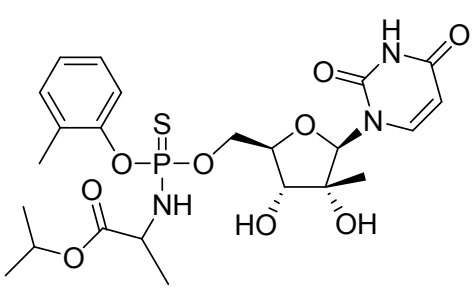
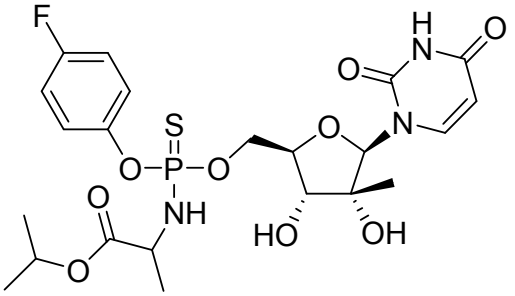
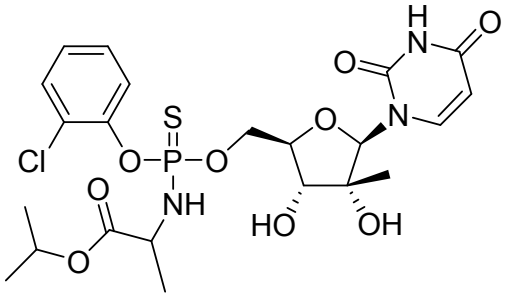
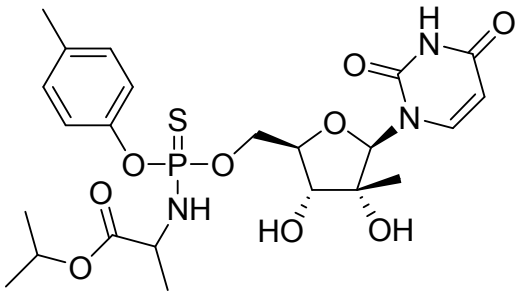
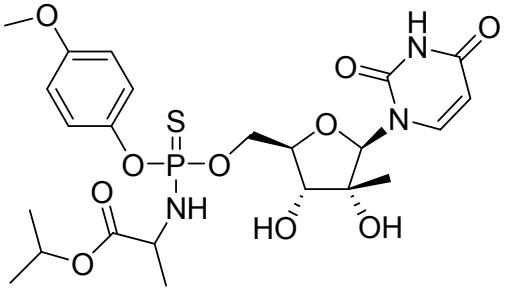
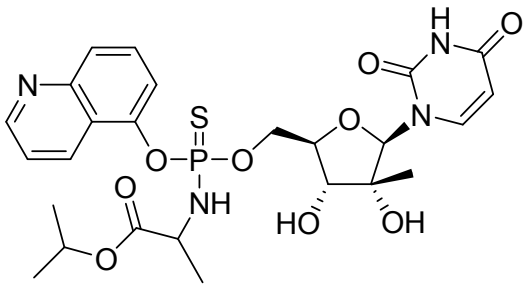
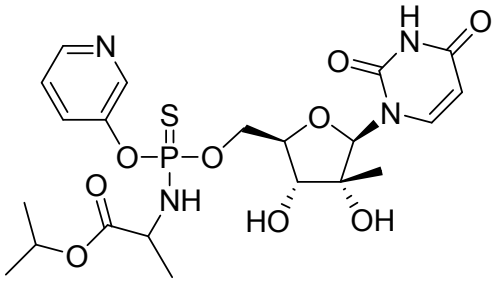
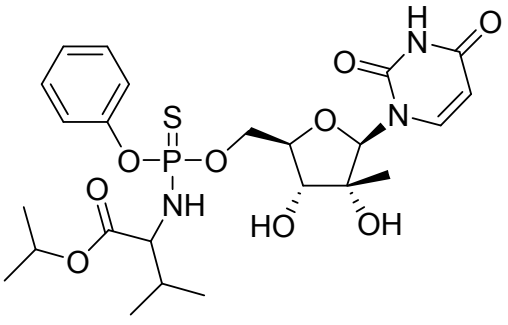

,

,

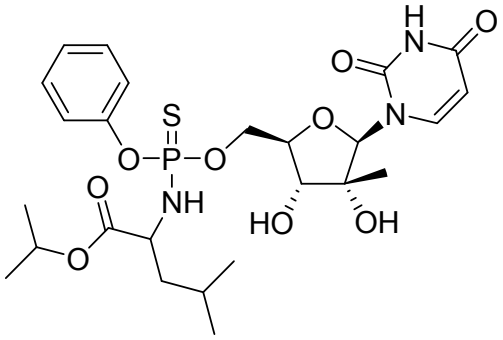
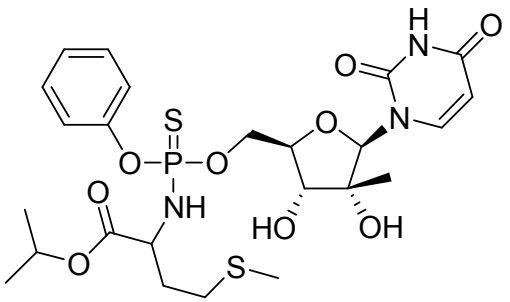
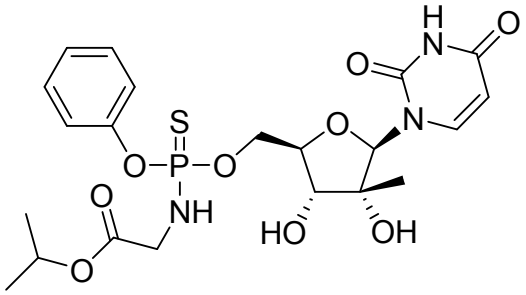
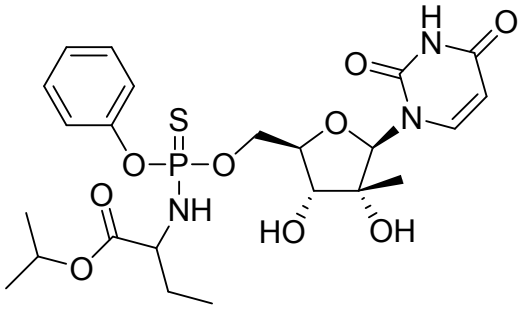
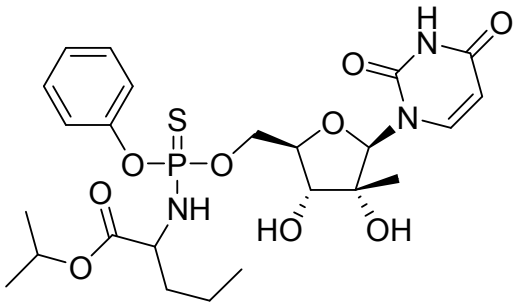
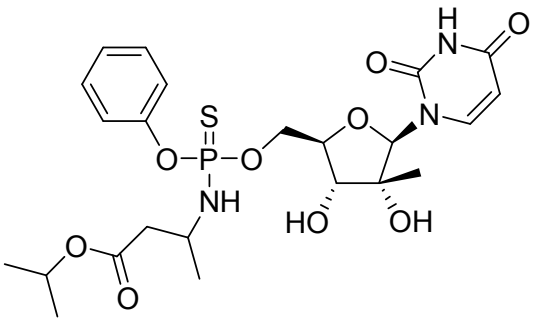
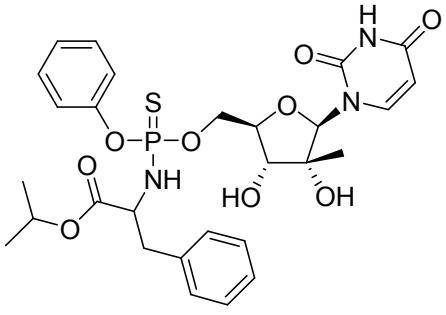

,

,

,

,

,

,

5


,

,

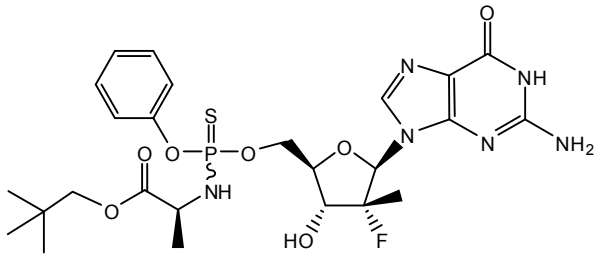

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

, y


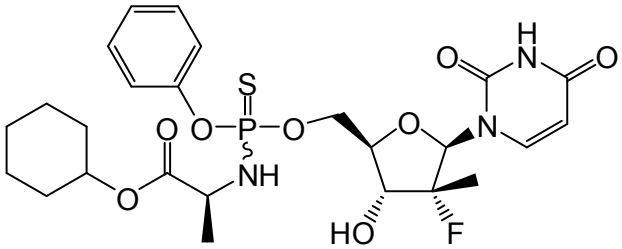
o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

46. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) es



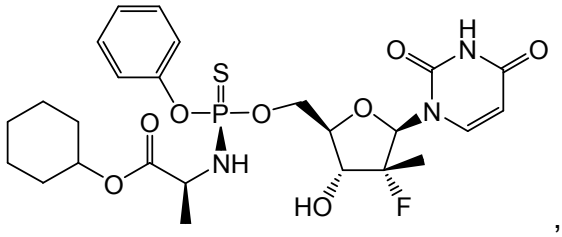
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

47. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) es



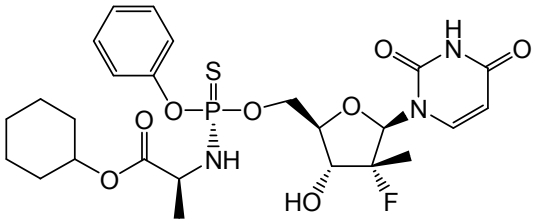
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

48. El compuesto de la reivindicación 47, en donde el compuesto de Fórmula (I) es



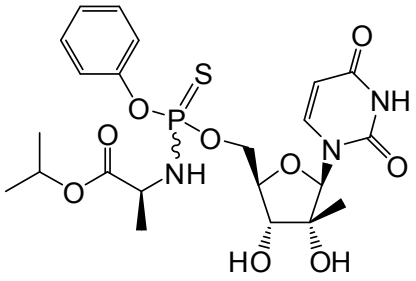
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

49. El compuesto de la reivindicación 47, en donde el compuesto de Fórmula (I) es



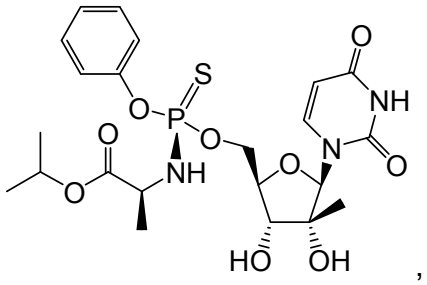
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

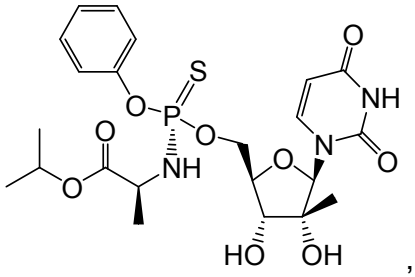
51. El compuesto de la reivindicación 50 en donde el compuesto de Fórmula (I) es



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

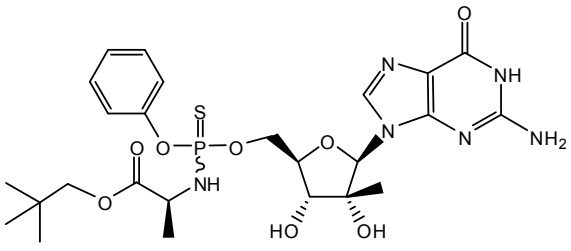
52. El compuesto de la reivindicación 50 en donde el compuesto de Fórmula (I) es



,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

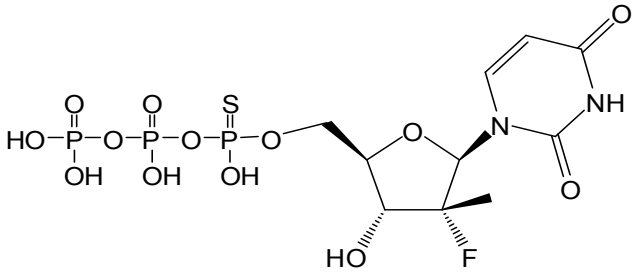
53. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) es

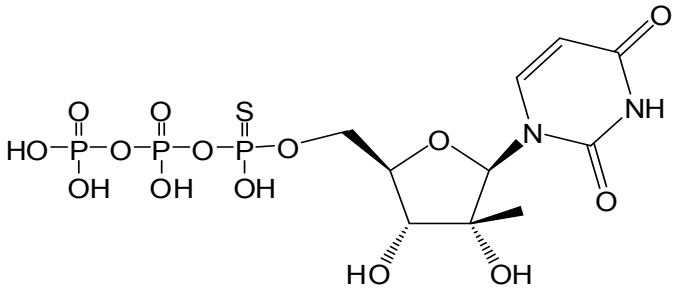


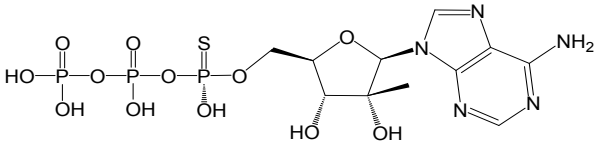
,

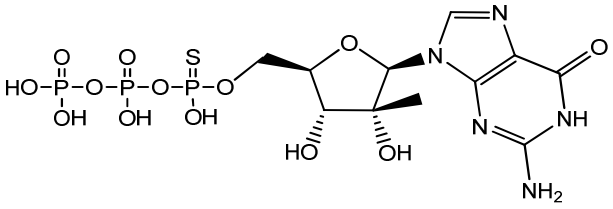
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

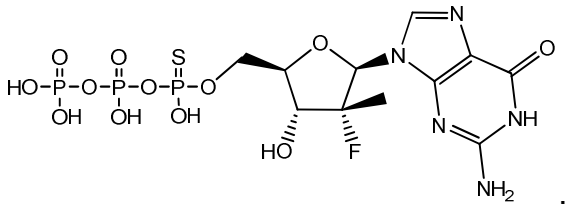
54. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto de Fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en:



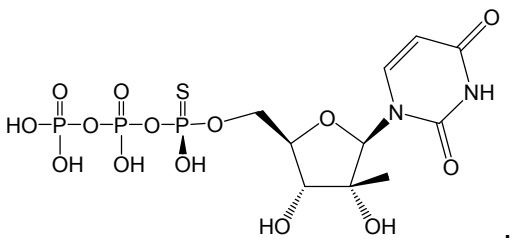




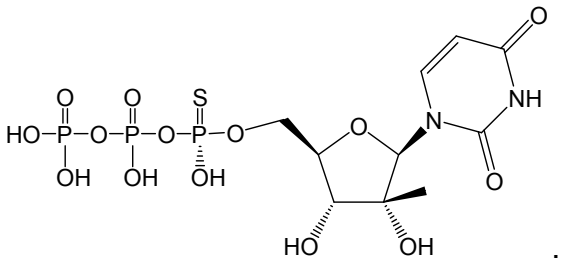


y  .

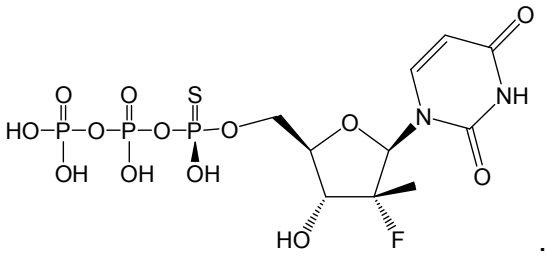
55. El compuesto de la reivindicación 54, en donde el compuesto de Fórmula (I) es:

 .

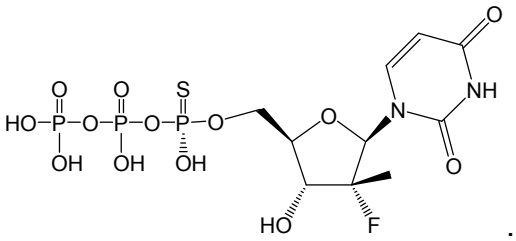
56. El compuesto de la reivindicación 54, en donde el compuesto de Fórmula (I) es:

 .

57. El compuesto de la reivindicación 54, en donde el compuesto de Fórmula (I) es:



58. El compuesto de la reivindicación 55, en donde el compuesto de Fórmula (I) es:



59. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, diluyente, excipiente farmacéuticamente aceptable o combinación de los mismos.

Figura 1:

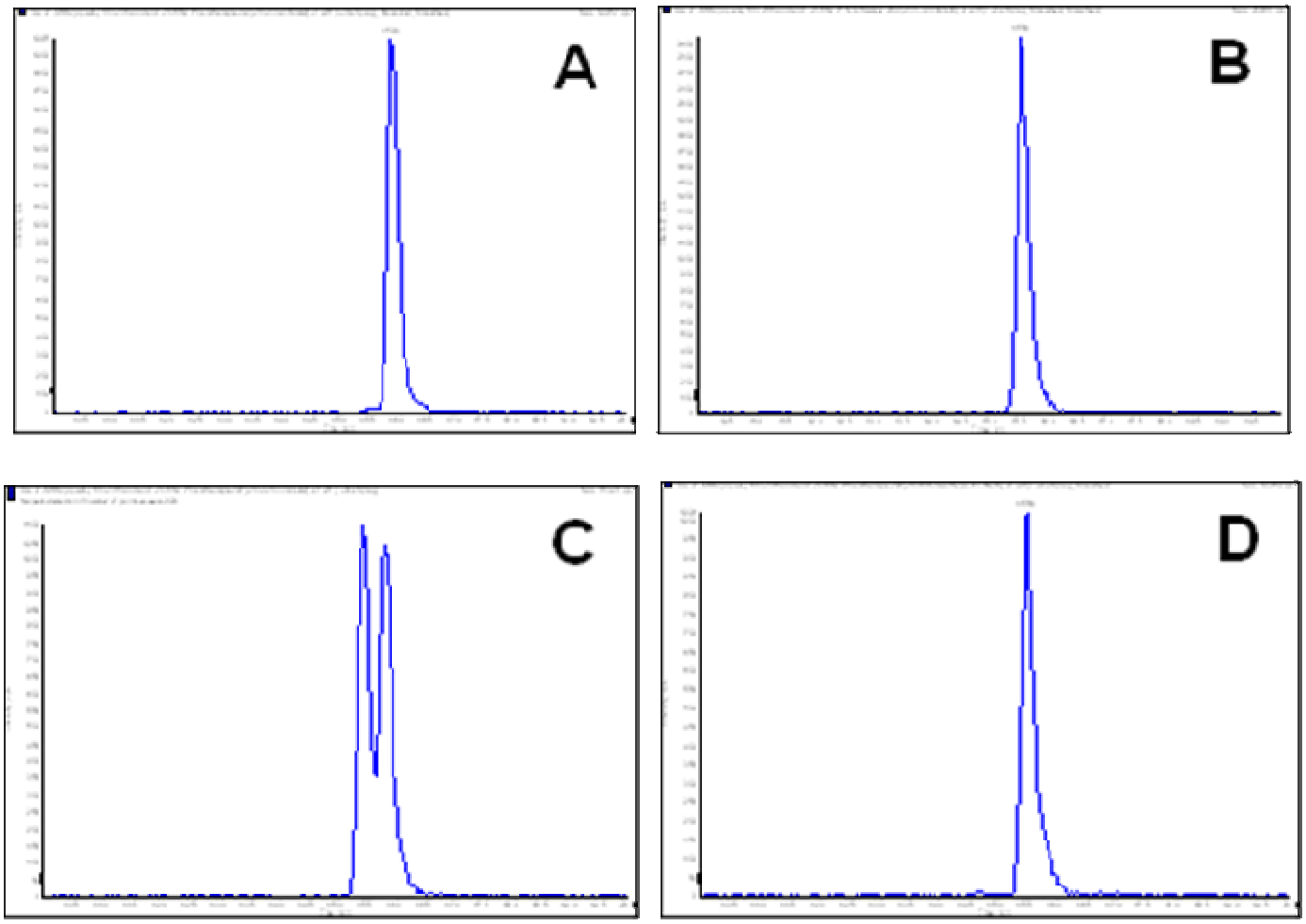
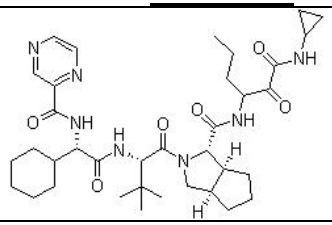
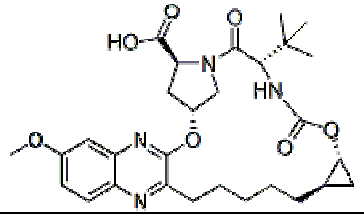
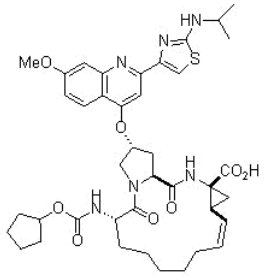
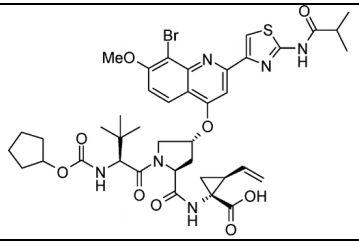


Figura 2: Inhibidores de proteasa de VHC

No.	Nombre	Estructura
1001	**Telaprevir** VX-950	
1002	**MK-5172**	
1003	**ABT-450**	
1004	**BILN-2061**	
1005	**BI-201335**	

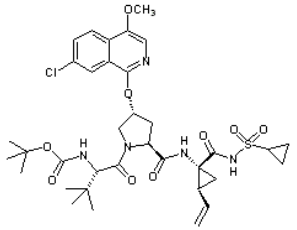
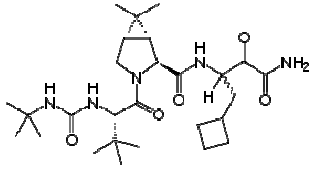
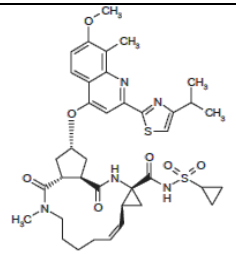
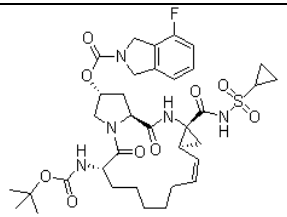
No.	Nombre	Estructura
1006	**BMS-650032**	
1007	**Boceprevir** SCH 503034	
1008	**GS-9256**	
1009	**GS-9451**	
1010	**IDX-320**	
1011	**ACH-1625**	
1012	**ACH-2684**	
1013	**TMC-435** TMC-435350	
1014	**Danoprevir** ITMN-191 RG7227 RO5190591	

Figura 3: Inhibidores de polimerasa de VHC – Nucleósidos, nucleótidos, y análogos del mismo

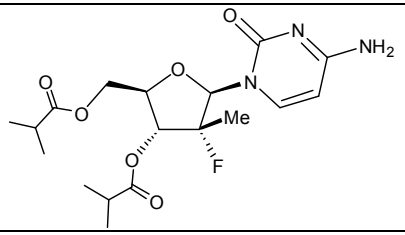
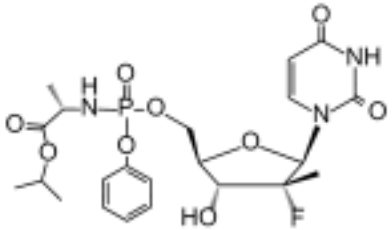
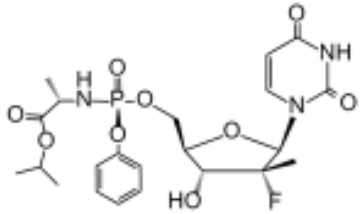
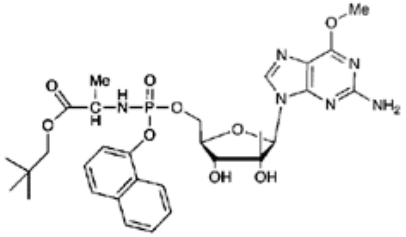
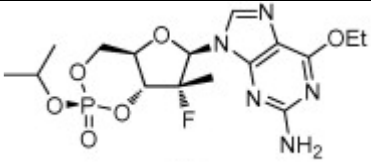
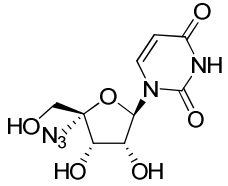
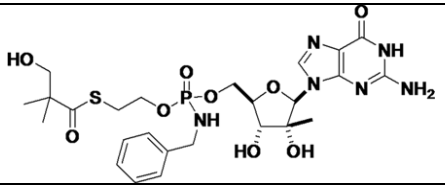
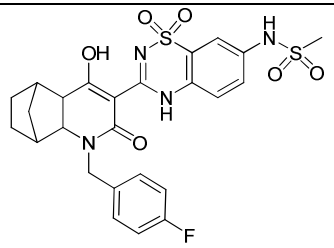
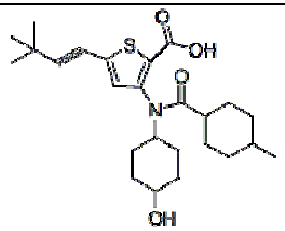
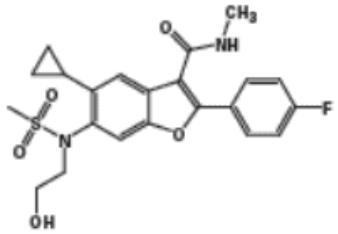
No.	Nombre	Estructura
2001	RG7128	
2002	PSI-7851	
2003	PSI-7977	
2004	INX-189	
2005	PSI-352938	
2006	4'-azidouridina y sus profármacos	
2007	PSI-661	
2008	GS-6620	
2009	IDX-184	
2010	TMC649128	

Figura 4: Inhibidores de polimerasa de VHC – No Nucleósidos

No.	Nombre	Estructura
3001	ABT-333	
3002	ANA-598	
3003	VX-222 S1480 VCH-222	
3004	HCV-796	
3005	BI-207127	

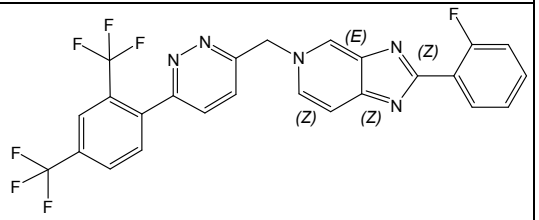
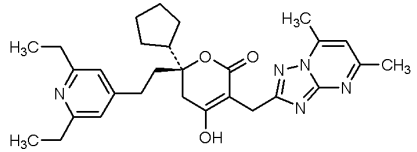
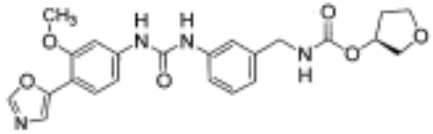
No.	Nombre	Estructura
3006	GS-9190	
3007	Filibuvir PF-00868554	
3008	VX-497	

Figura 5: Inhibidores de NS5A

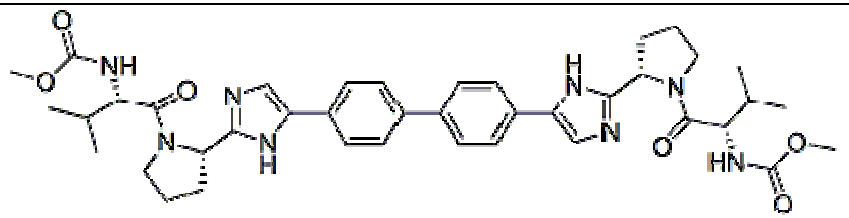
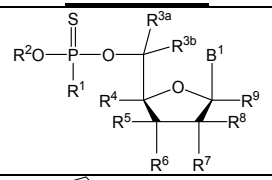
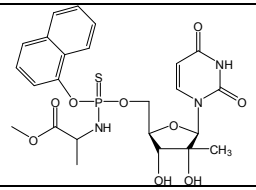
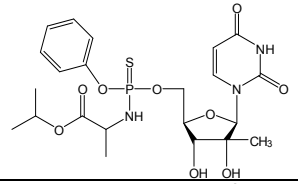
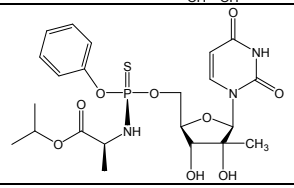
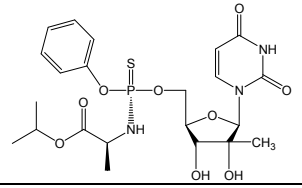
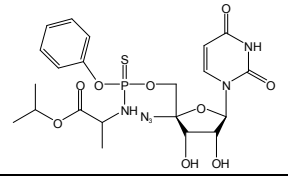
No.	Nombre	Estructura
4001	BMS-790052 S1482	
4002	PPI-461	
4003	ACH-2928	
4004	GS-5885	
4005	BMS-824393	

Figura 6: Otros antivirales:

No.	Nombre
5001	Debio-025
5002	MIR-122

Figura 7A: Compuestos de Fórmula (I)

No.	Estructura
6000	
6001	
6002	
6003	
6004	
6005	

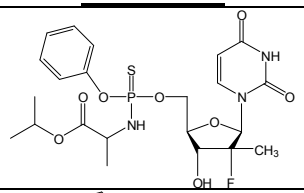
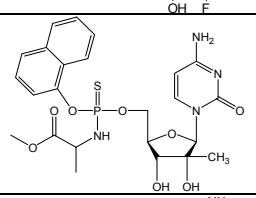
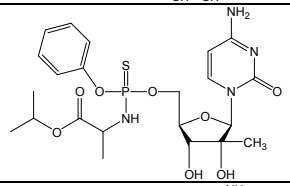
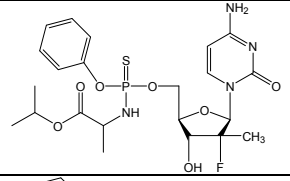
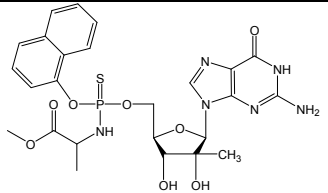
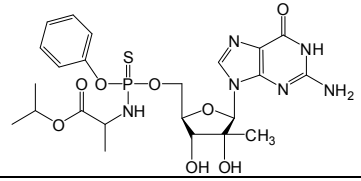
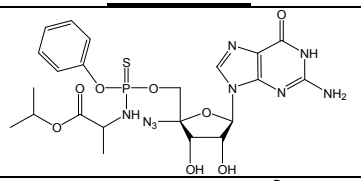
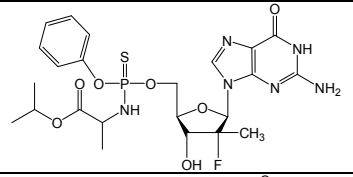
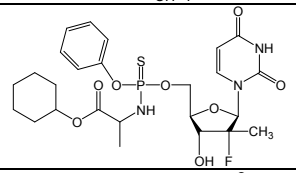
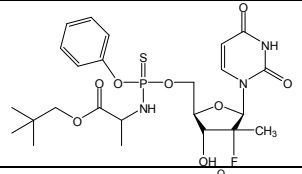
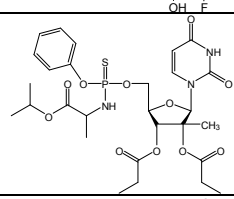
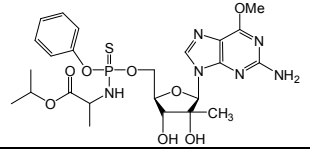
No.	Estructura
6006	
6007	
6008	
6009	
6010	
6011	

Figura 7B: Compuestos de Fórmula (I)

No.	Estructura
6012	
6013	
6014	
6015	
6016	
6017	

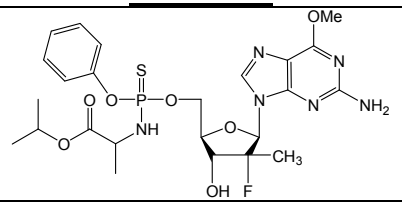
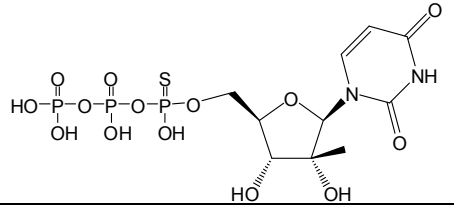
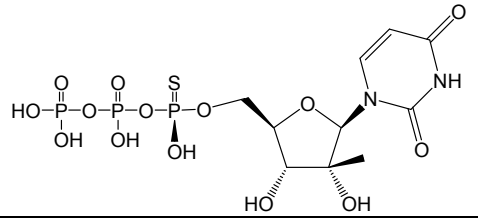
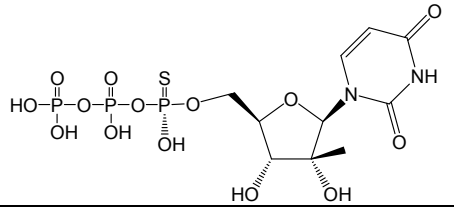
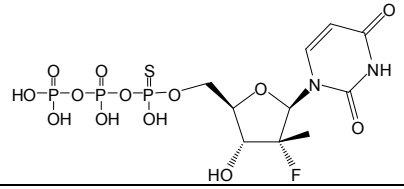
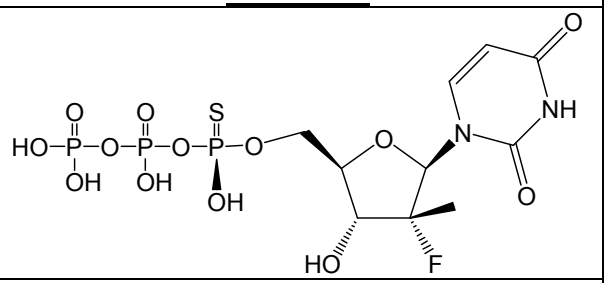
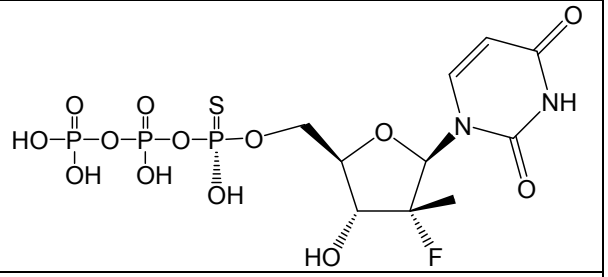
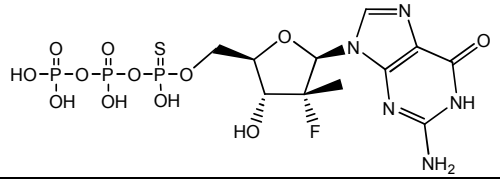
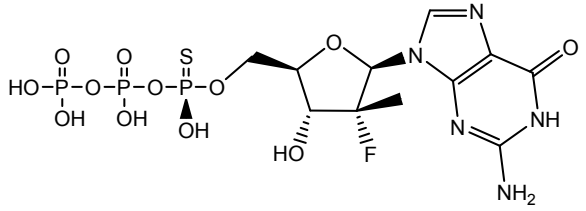
No.	Estructura
6018	
6019	
6020	
6021	
6022	

Figura 7C: Compuestos de Fórmula (I)

No.	Estructura
6023	
6024	
6025	
6026	

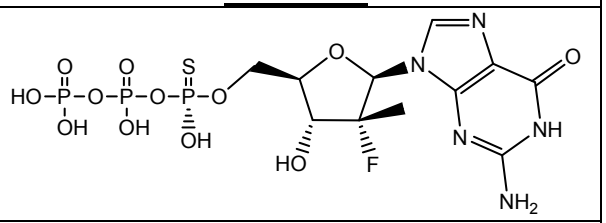
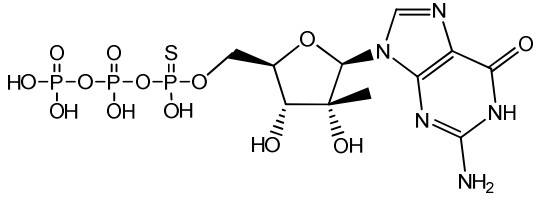
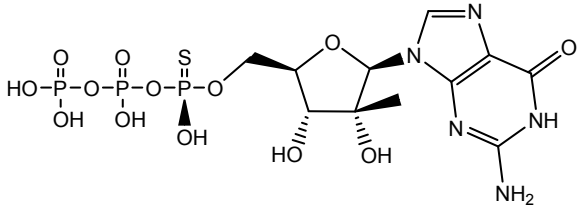
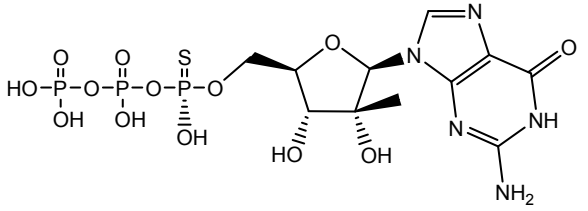
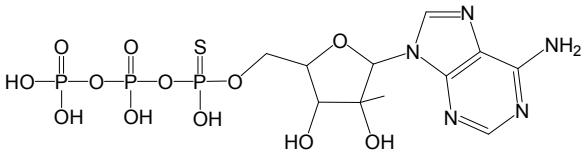
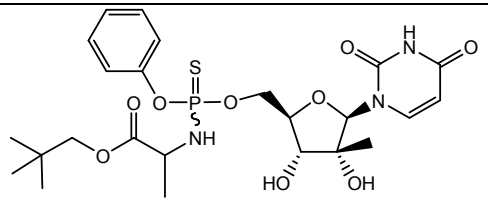
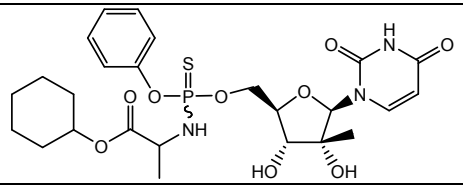
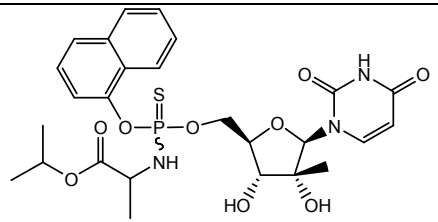
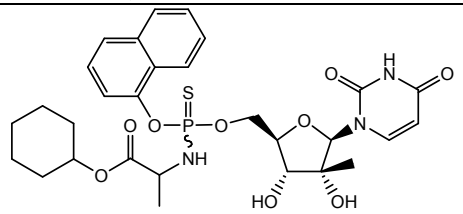
No.	Estructura
6027	
6028	
6029	
6030	

Figura 7D: Compuestos de Fórmula (I)

No.	Estructura
6031	
6032	
6033	
6034	
6035	

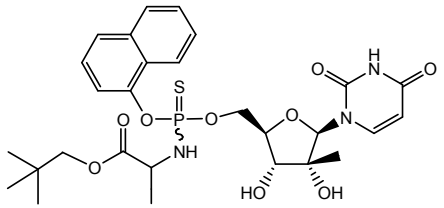
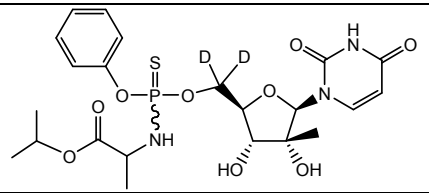
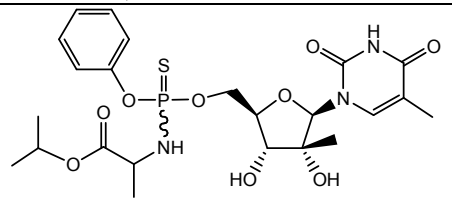
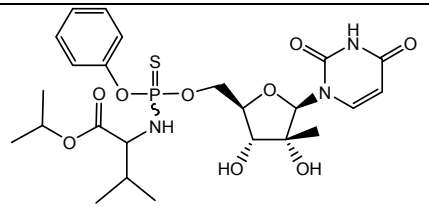
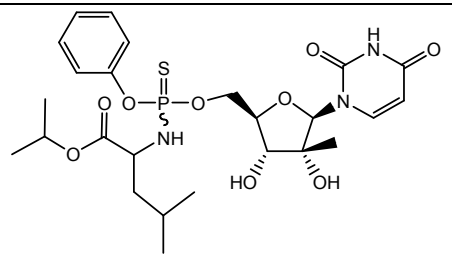
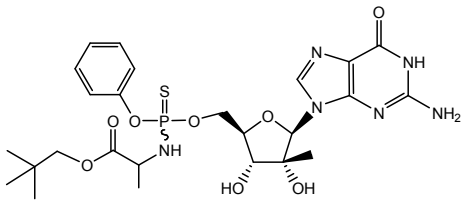
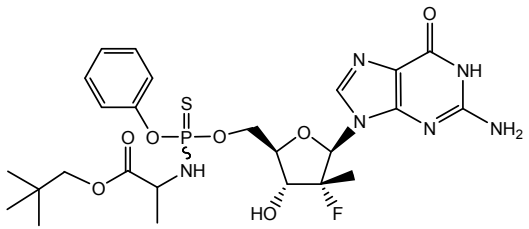
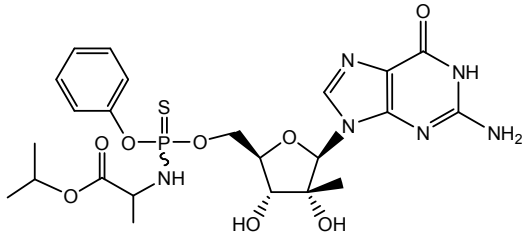
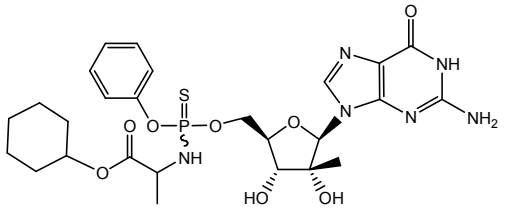
No.	Estructura
6036	
6037	
6038	
6039	
6040	

Figura 7E: Compuestos de Fórmula (I)

No.	Estructura
6041	
6042	
6043	
6044	

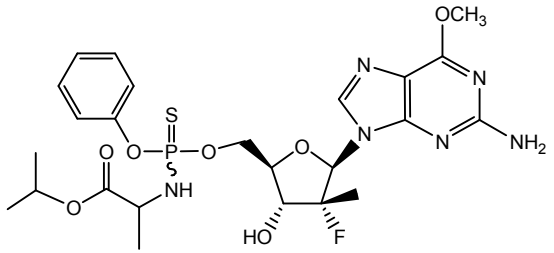
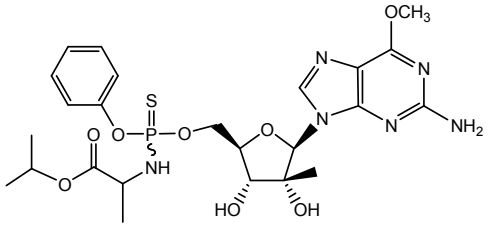
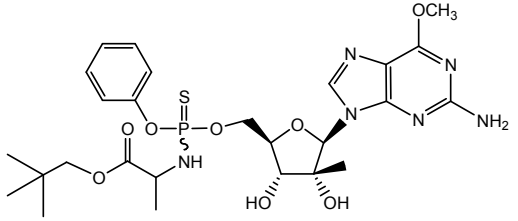
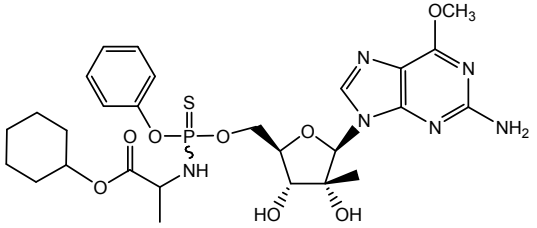
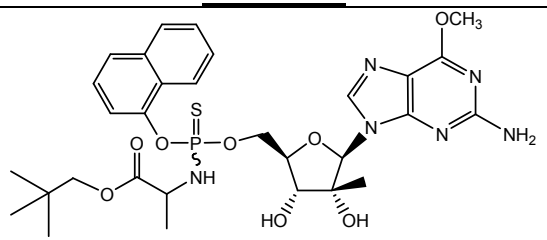
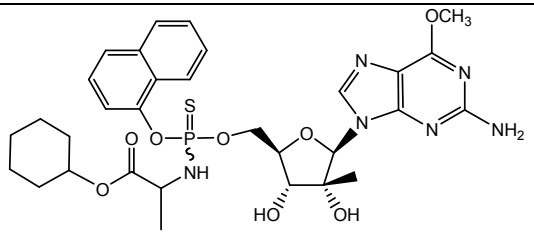
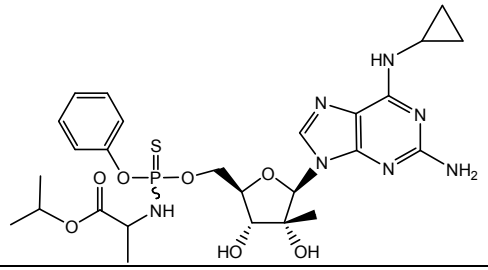
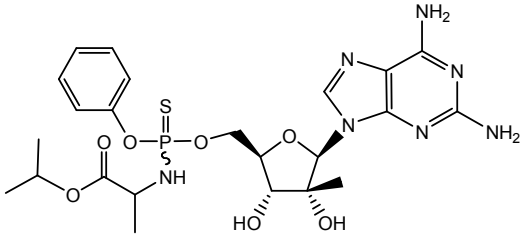
No.	Estructura
6045	
6046	
6047	
6048	

Figura 7F: Compuestos de Fórmula (I)

No.	Estructura
6049	
6050	
6051	
6052	

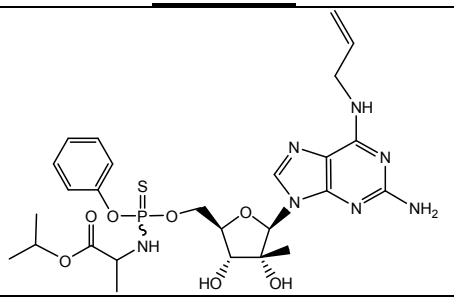
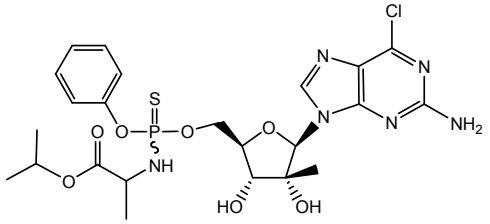
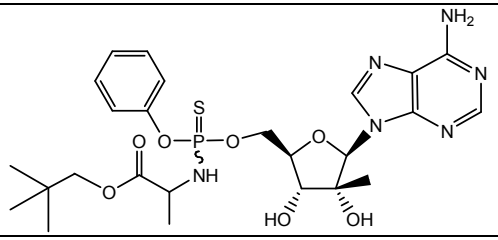
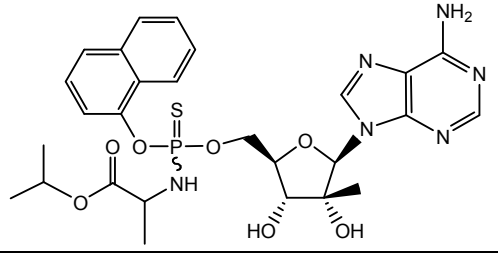
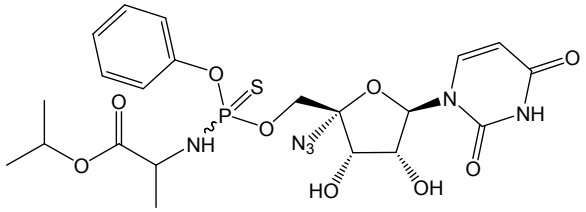
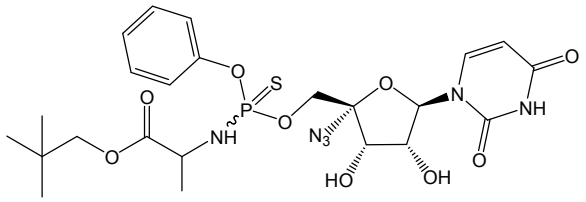
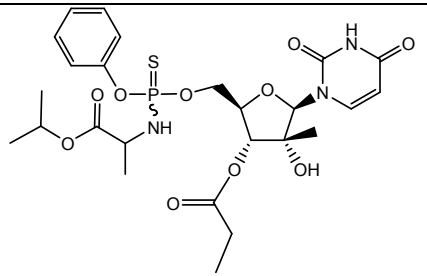
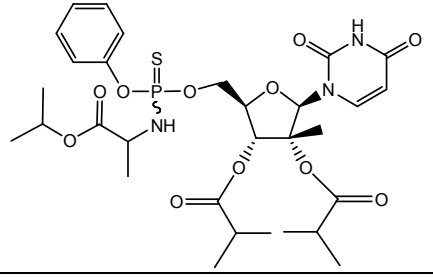
No.	Estructura
6053	
6054	
6055	
6056	

Figura 7G: Compuestos de Fórmula (I)

No.	Estructura
6057	
6058	
6059	
6060	

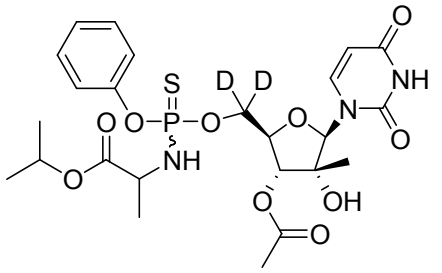
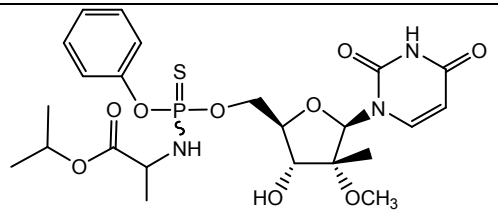
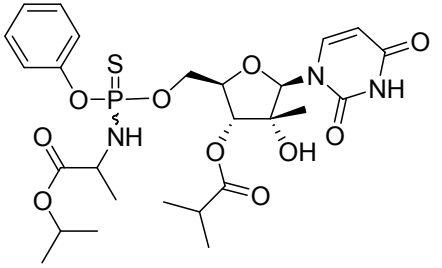
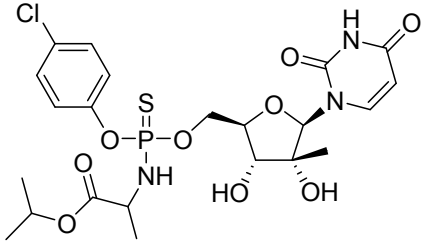
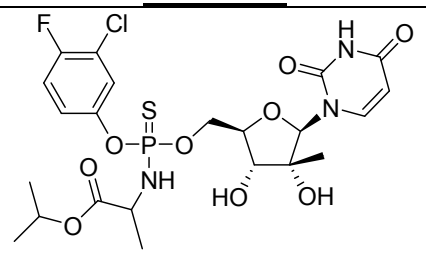
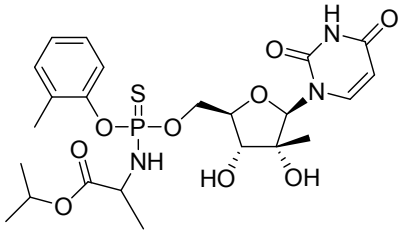
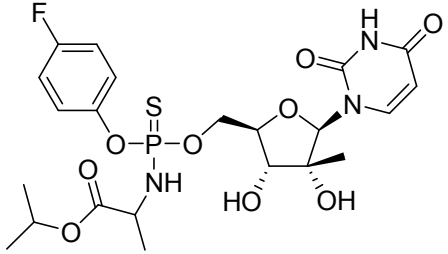
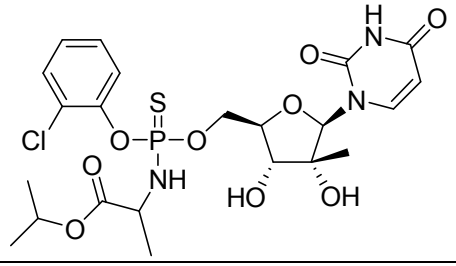
No.	Estructura
6061	
6062	
6063	
6064	

Figura 7H: Compuestos de Fórmula (I)

No.	Estructura
6065	
6066	
6067	
6068	

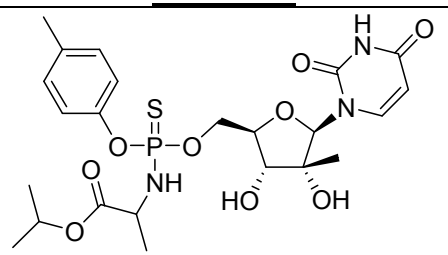
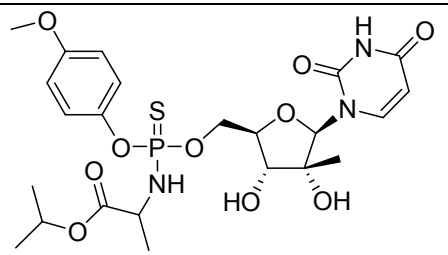
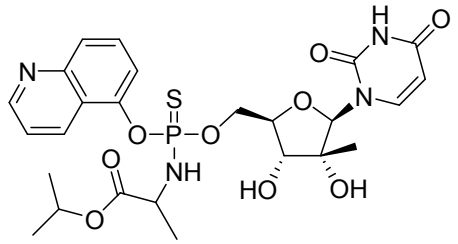
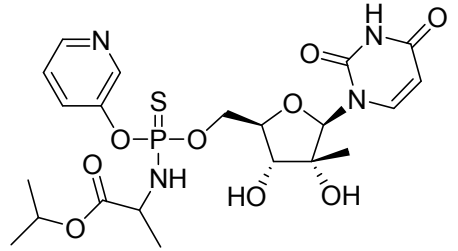
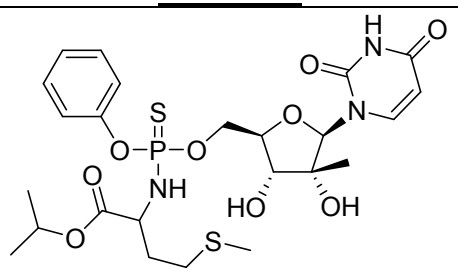
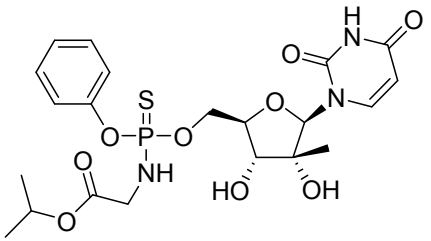
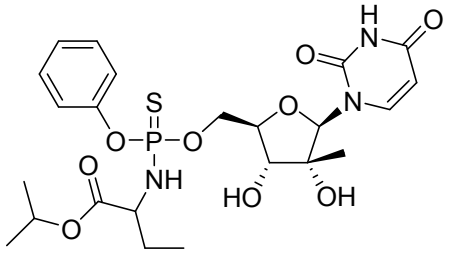
No.	Estructura
6069	
6070	
6071	
6072	

Figura 7I: Compuestos de Fórmula (I)

No.	Estructura
6073	
6074	
6075	

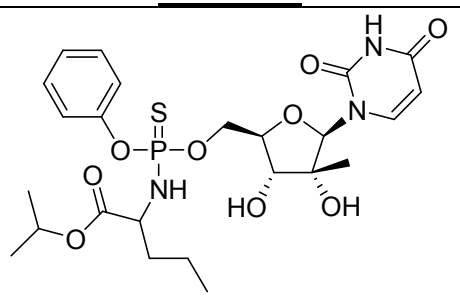
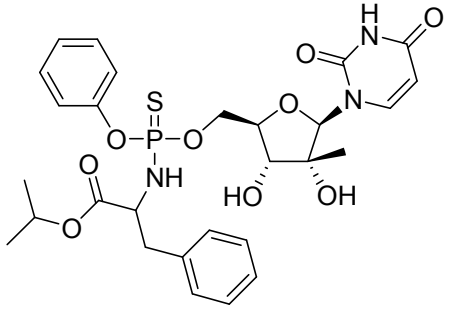
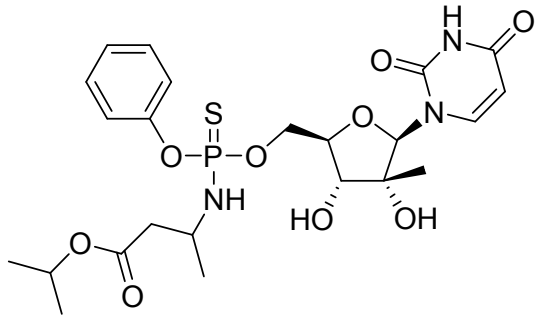
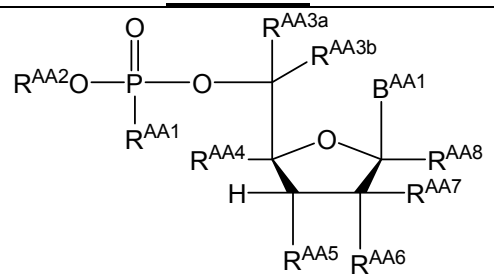
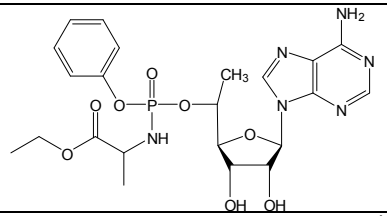
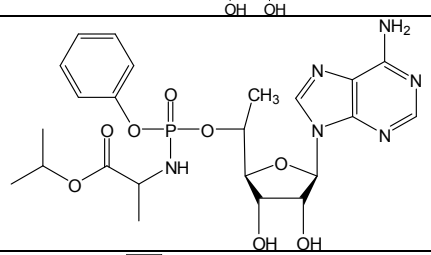
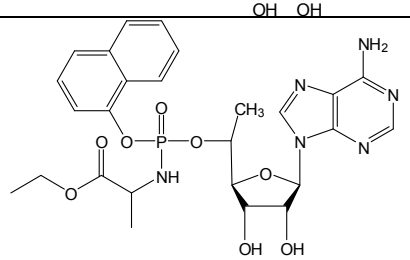
No.	Estructura
6076	
6077	
6078	

Figura 8A: Compuestos de Fórmula (AA)

No.	Estructura
7000	
7001	
7002	
7003	

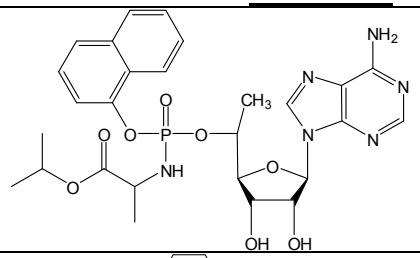
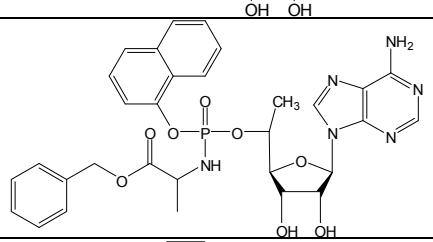
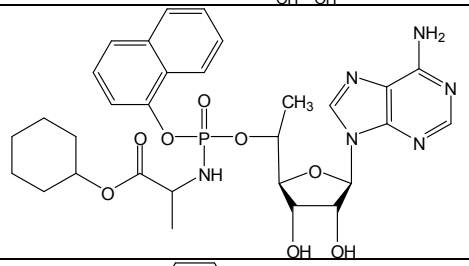
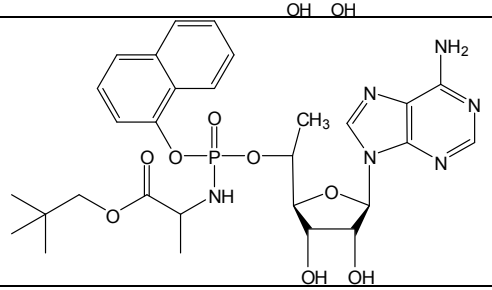
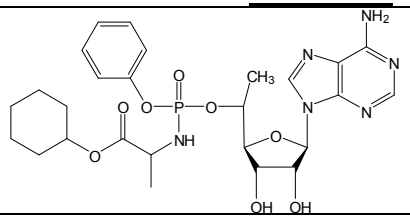
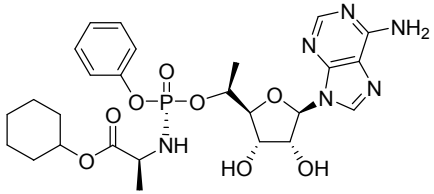
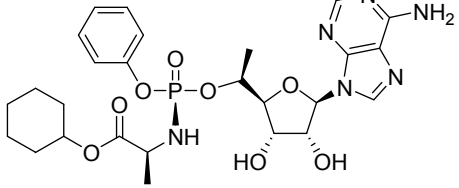
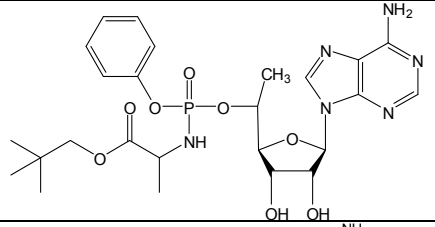
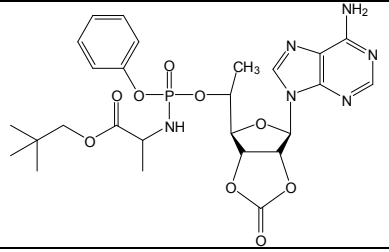
No.	Estructura
7004	
7005	
7006	
7007	

Figura 8B: Compuestos de Fórmula (AA)

No.	Estructura
7008	
7009	
7010	
7011	
7012	

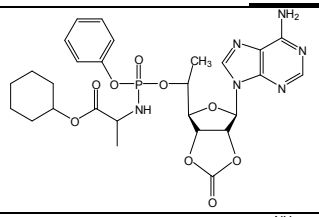
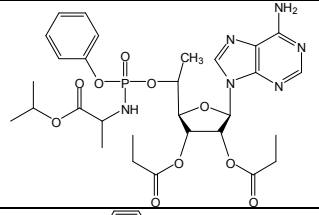
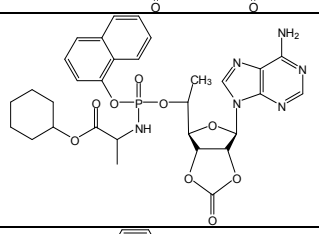
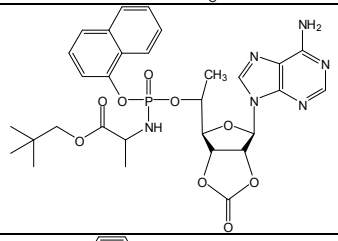
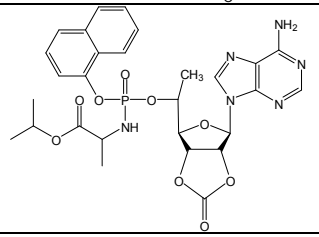
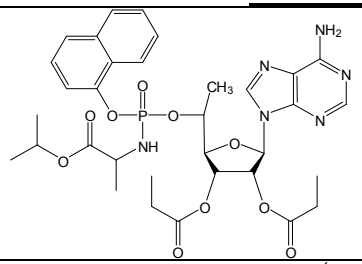
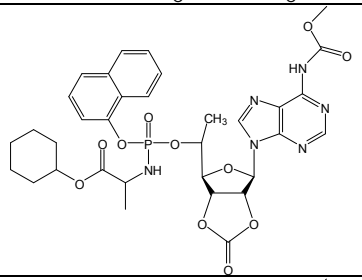
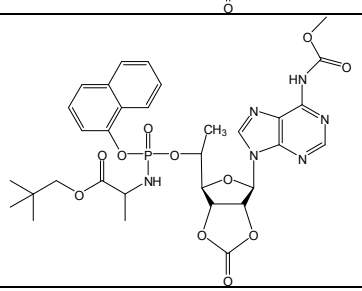
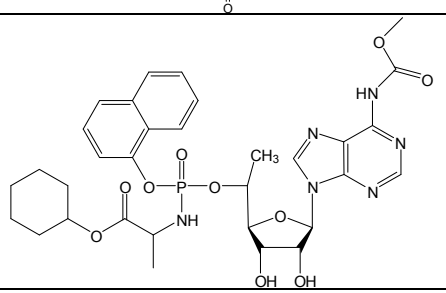
No.	Estructura
7013	
7014	
7015	
7016	
7017	

Figura 8C: Compuestos de Fórmula (AA)

No.	Estructura
7018	
7019	
7020	
7021	

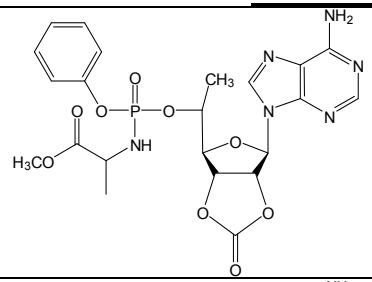
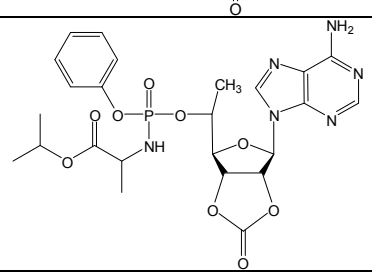
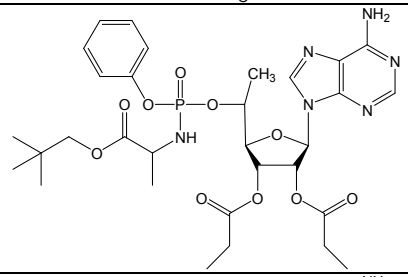
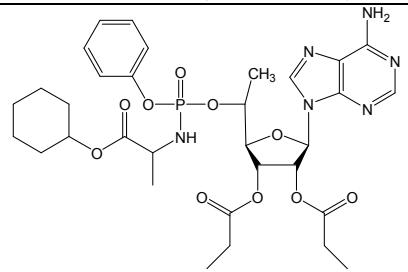
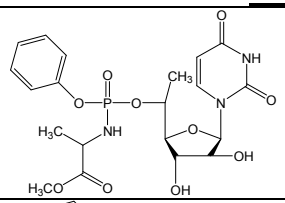
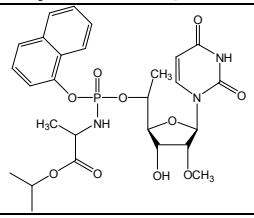
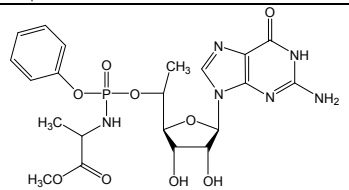
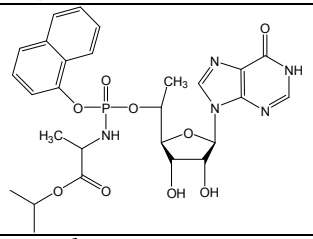
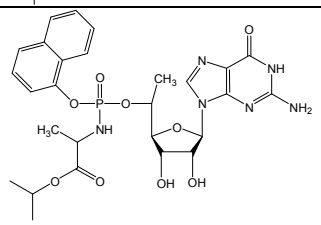
No.	Estructura
7022	
7023	
7024	
7025	

Figura 8D: Compuestos de Fórmula (AA)

No.	Estructura
7026	
7027	
7028	
7029	
7030	

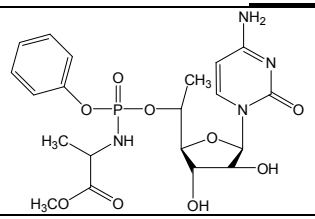
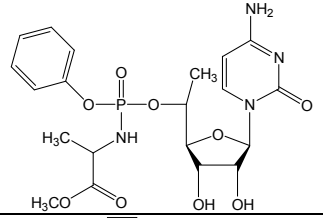
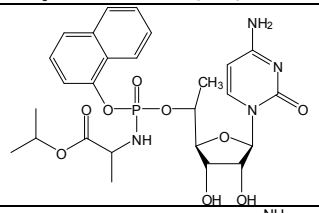
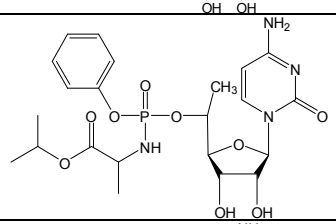
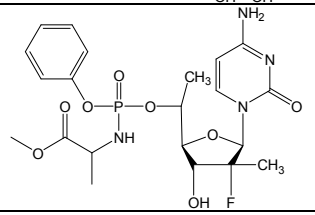
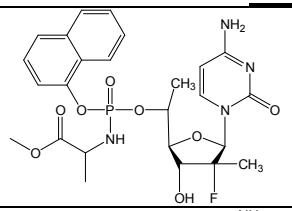
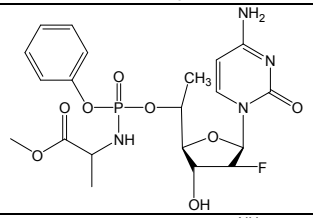
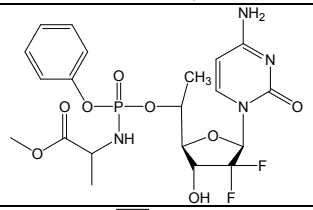
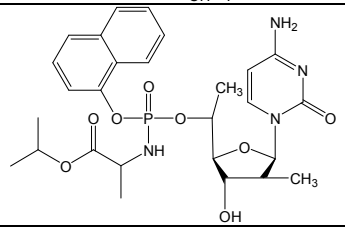
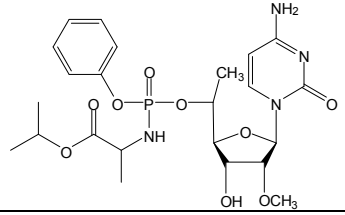
No.	Estructura
7031	
7032	
7033	
7034	
7035	

Figura 8E: Compuestos de Fórmula (AA)

No.	Estructura
7036	
7037	
7038	
7039	
7040	

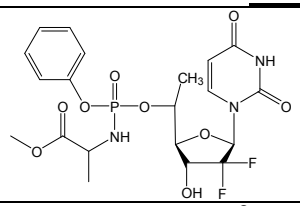
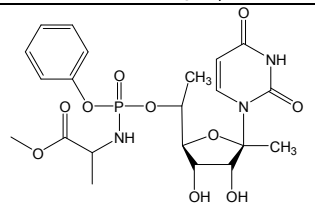
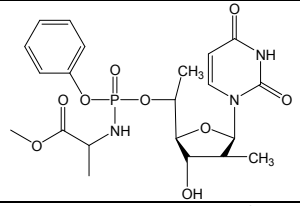
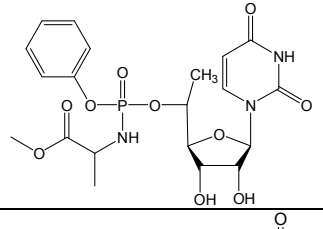
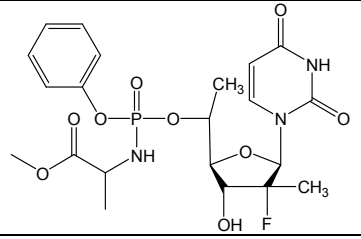
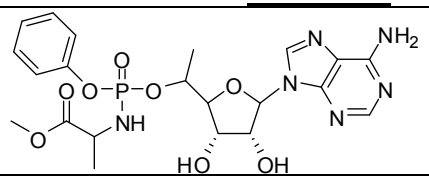
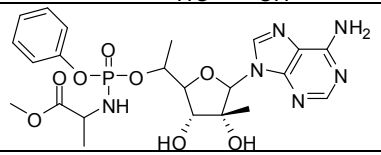
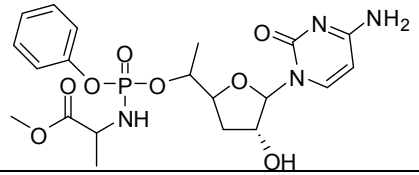
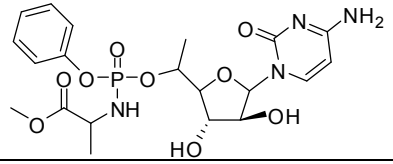
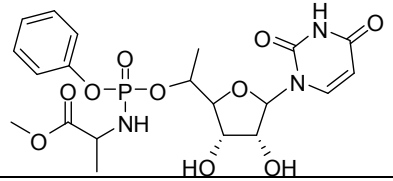
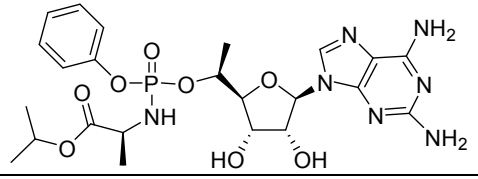
No.	Estructura
7041	
7042	
7043	
7044	
7045	

Figura 8F: Compuestos de Fórmula (AA)

No.	Estructura
7046	
7047	
7048	
7049	
7050	
7051	

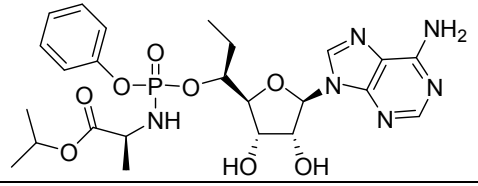
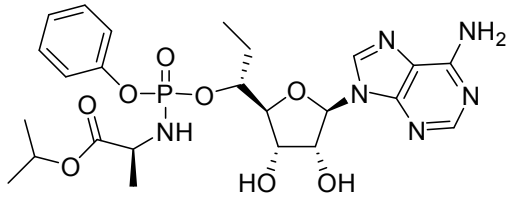
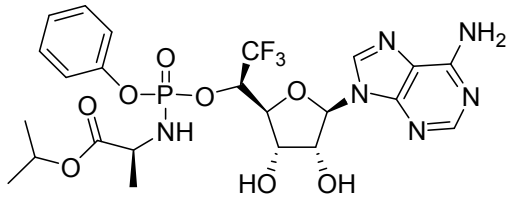
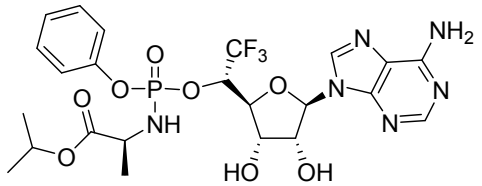
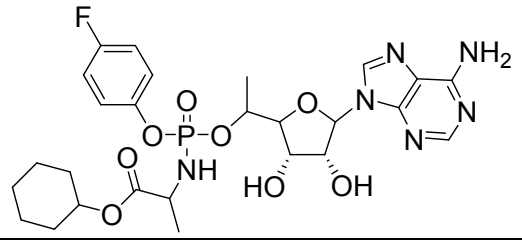
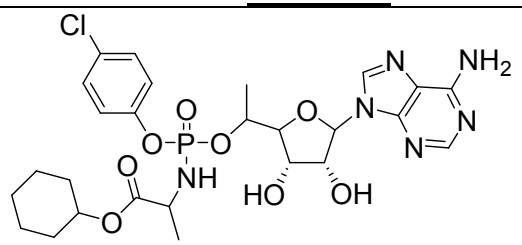
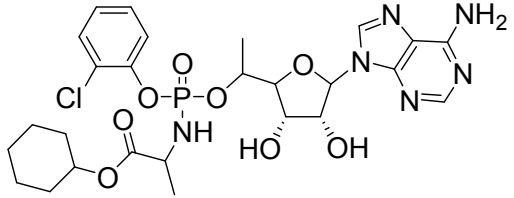
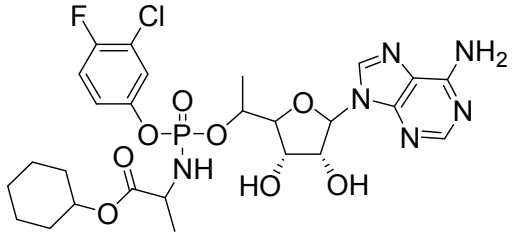
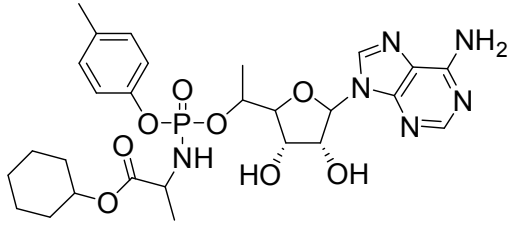
No.	Estructura
7052	
7053	
7054	
7055	
7056	

Figura 8G: Compuestos de Fórmula (AA)

No.	Estructura
7057	
7058	
7059	
7060	

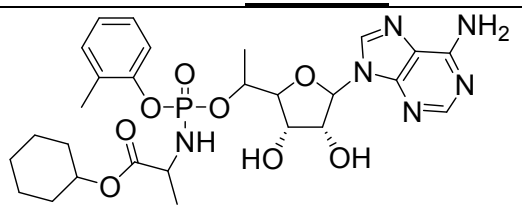
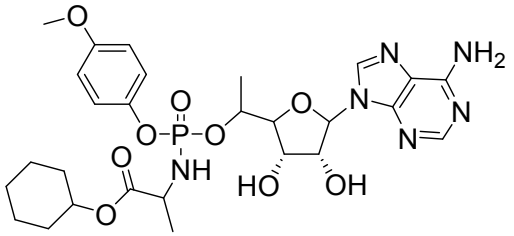
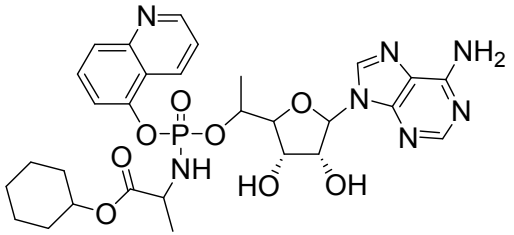
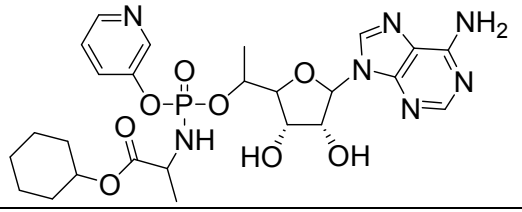
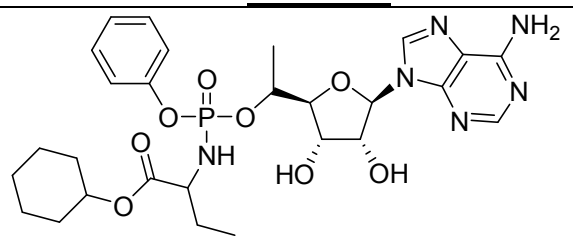
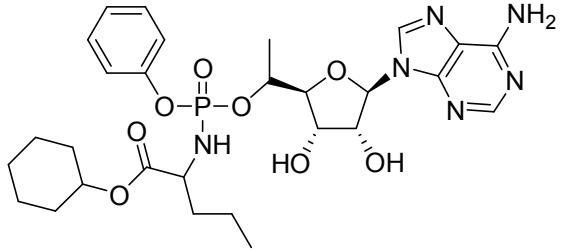
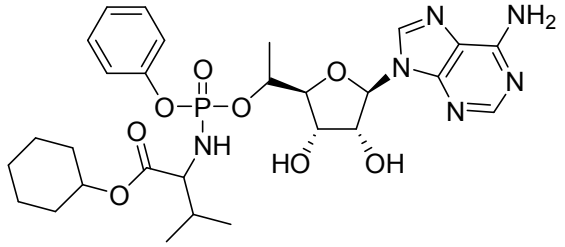
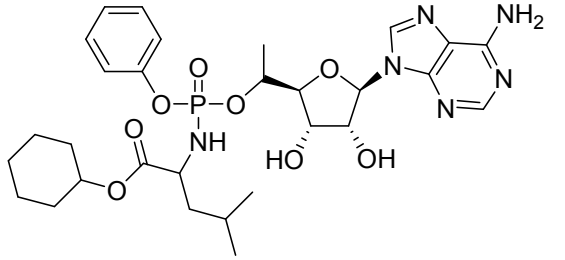
No.	Estructura
7061	
7062	
7063	
7064	

Figura 8H: Compuestos de Fórmula (AA)

No.	Estructura
7065	
7066	
7067	
7068	

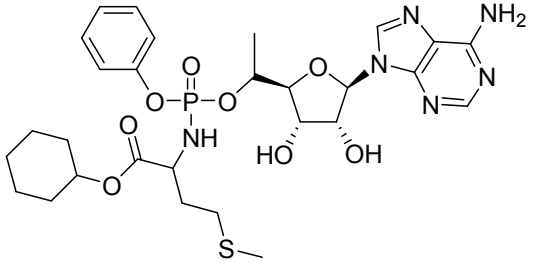
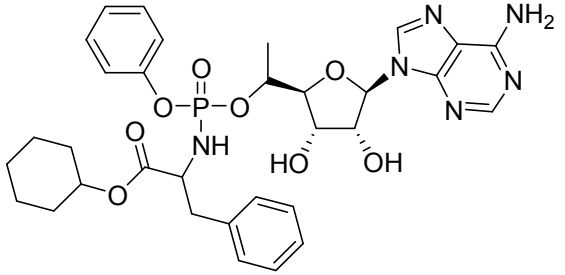
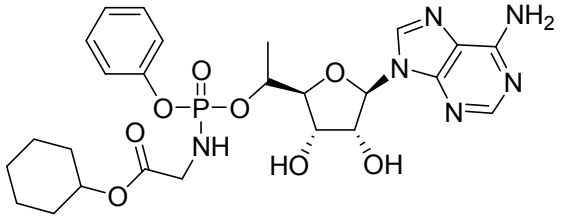
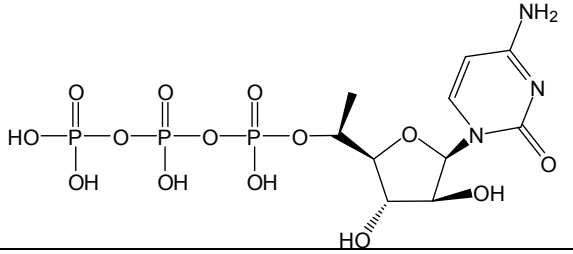
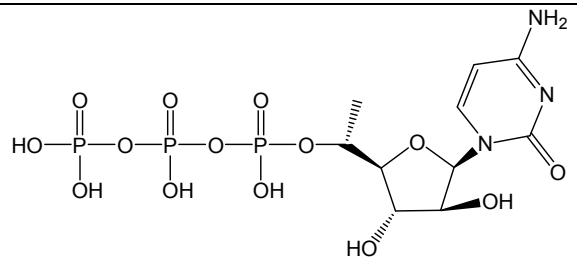
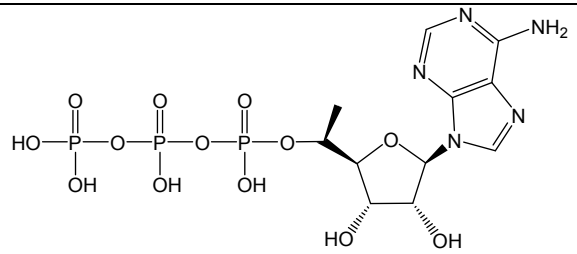
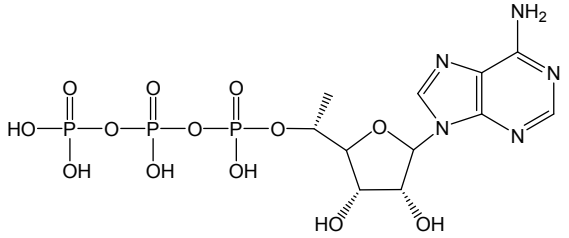
No.	Estructura
7069	
7070	
7071	
7072	

Figura 8I: Compuestos de Fórmula (AA)

No.	Estructura
7073	
7074	
7075	

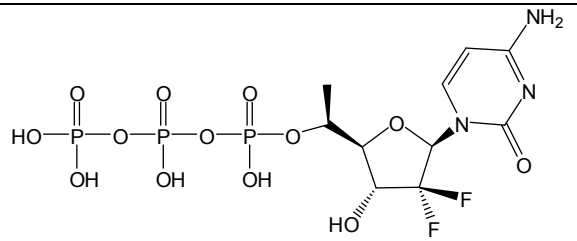
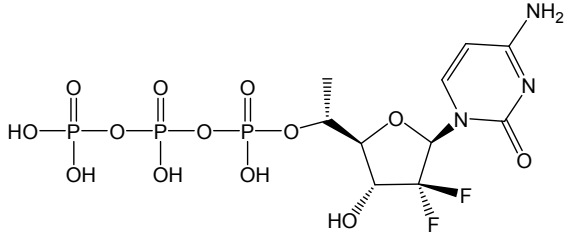
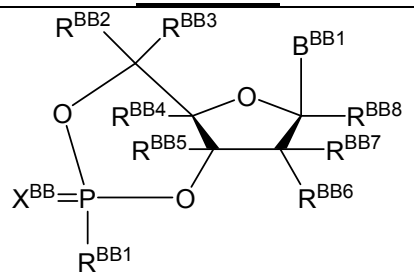
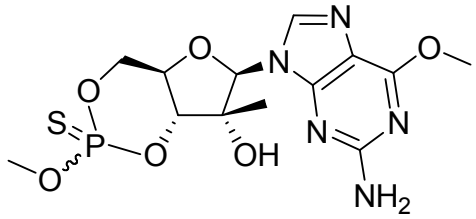
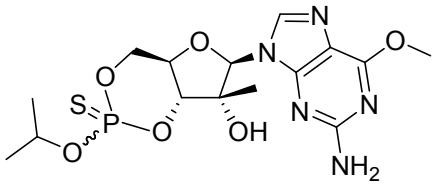
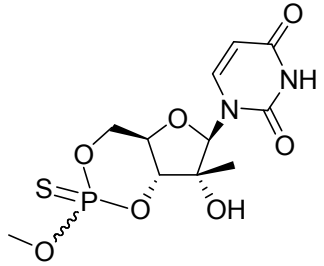
No.	Estructura
7076	
7077	

Figura 9A: Compuestos de Fórmula (BB)

No.	Estructura
8000	
8001	
8002	
8003	

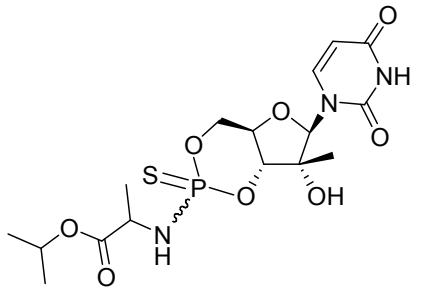
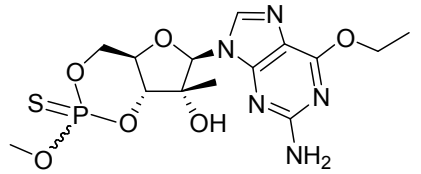
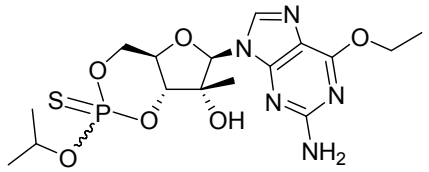
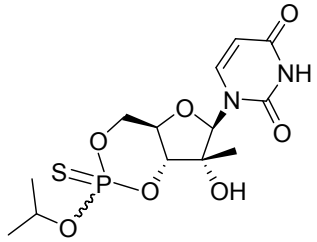
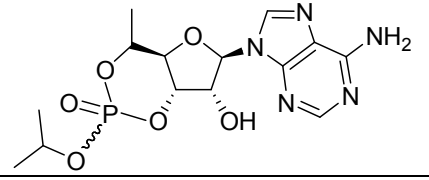
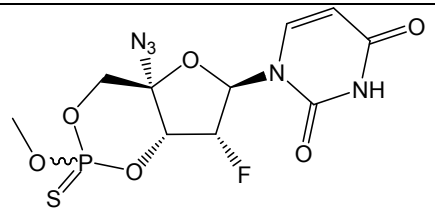
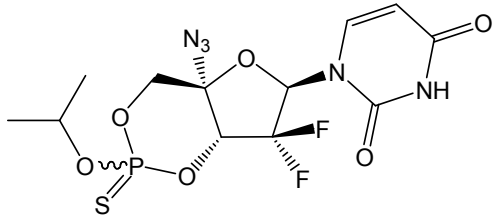
No.	Estructura
8004	
8005	
8006	
8007	
8008	

Figura 9B: Compuestos de Fórmula (BB)

8009	
80010	

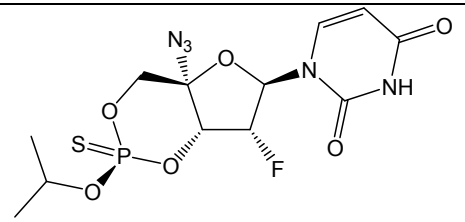
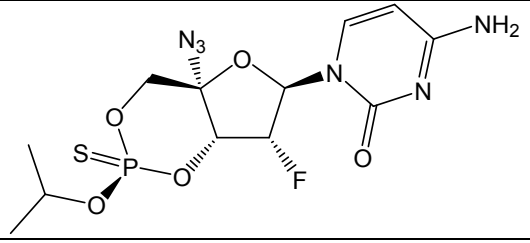
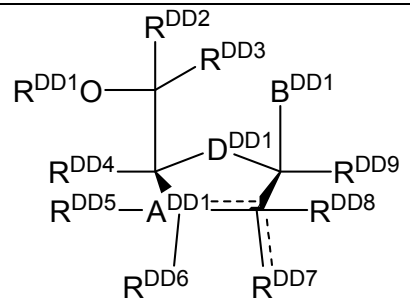
8011	
8012	

Figura 10: Fórmula (DD)

No.	Estructura
9000	

TRADUCCION OFICIAL No. 2013-03-20-171
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Sello
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

14 de noviembre de 2011 PTAS 501721948

KIMBERLY J. MILLER, PH.D.
2040 MAIN STREET
14TH FLOOR
IRVINE, CA 92614

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA DIVISION DE TRASPASOS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA MICROFILMADA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO LOS NUMEROS DE ROLLO Y MICROFICHA CUYAS REFERENCIAS SE INDICAN A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION QUE ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO CONTIENE REFLEJA LOS DATOS QUE FIGURAN EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE ALGUNA PREGUNTA RELACIONADA CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON EL EMPLEADO CUYO NOMBRE FIGURA EN ESTA NOTIFICACION EN EL TELEFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE SU SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT DIVISION SERVICES, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 1/11/2011 ROLLO /MICROFICHA: 027217/0920

NUMERO DE PAGINAS: 8

RESUMEN: TRASPASO DE LOS INTERESES DEL CEDENTE(S) (VER DOCUMENTO PARA DETALLES).

NUMERO DE EXPEDIENTE: ALIOS.023A

CEDENTE:

SMITH, DAVID BERNARD — FECHA DEL DOCUMENTO: 10/24/2011

CEDENTE:

DEVAL, JEROME — FECHA DEL DOCUMENTO: 10/24/2011

CEDENTE:

DYATKINA, NATALIA — FECHA DEL DOCUMENTO: 10/24/2011

CEDENTE:

BEIGELMAN, LEONID — FECHA DEL DOCUMENTO: 10/24/2011

CEDENTE:

WANG. GUANGYI — FECHA DEL DOCUMENTO: 10/24/2011

CESIONARIO:

ALIOS BIOPHARMA, INC.
260 EAST GRAND AVENUE
2ND FLOOR
SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA
94080

NUMERO DE SOLICITUD: 13236435 — FECHA DE PRESENTACIÓN: 09 / 19 / 2011

NUMERO DE PATENTE: — FECHA DE EXPEDICIÓN:

TITULO: ANALOGOS DE NUCLEOTIDOS SUSTITUIDOS

SUCURSAL DE SERVICIOS DE TRASPASOS
DIVISION DE REGISTROS PUBLICOS

TRASPASO DE PATENTE	
Versión Electrónica v1.1 Versión Hoja Estilo v1.1	
TIPO DE PRESENTACION	NUEVO TRASPASO
NATURALEZA DEL TRASPASO	TRASPASO

DATOS DE LA PARTE QUE TRASPASA	
Nombre	Fecha de Ejecución
David Bernard Smith	10/24/2011
Jerome Deval	10/24/2011
Natalia Dyatkina	10/24/2011
Leonid Beigelman	10/24/2011
Guangyi Wang	10/24/2011

DATOS DE LA PARTE QUE RECIBE	
Nombre:	Alios Biopharma, Inc.
Dirección:	260 East Grand Avenue
Dirección Interna:	2nd Floor
Ciudad:	South San Francisco
Estado/País:	CALIFORNIA
Código Postal:	94080
Total NUMEROS PROPIEDAD: 1	
Tipo de Propiedad	Número
Número de la Solicitud:	13236435

DATOS DE CORRESPONDENCIA	
Número Fax:	(858)707-4001
Teléfono:	858-707-4000
Email:	efiling@kmob.com
La correspondencia será enviada primero a la dirección de correo electrónico; si el intento no sea exitoso, se enviará vía US Mail.	
Nombre Corresponsal:	Kimberly J. Miller, Ph.D.
Dirección Línea 1:	2040 Main Street
Dirección Línea 2:	14th Floor
Dirección Línea 4:	Irvine, CALIFORNIA 92614

NUMERO EXPEDIENTE APODERADO:	ALIOS.023A

Solicitud No.: 13/236,435 Expediente No.: ALIOS.023A

Fecha de Presentación: 19 de septiembre de 2011

TRASPASO

POR CUANTO, DAVID BERNAND SMITH, ciudadano de los Estados Unidos, residente en 218 W. 40th Avenue, San Mateo, CA 94403; JEROME DEVAL, ciudadano de Francia, residente en 143 Carmel Avenue, Pacifica, CA 94044; NATALIA DYATKINA, ciudadana de los Estados Unidos, residente en 150 Pacchetti Way, Mountain View, CA 94040; LEONID BEIGELMAN, ciudadano de los Estados Unidos, residente en 991 East Grant Place, San Mateo, CA 94402; y GUANGYI WANG, ciudadano de los Estados Unidos, residente en 5066 Millay Ct., Carlsbad, CA 92008; (personales naturales "CEDENTE") inventaron ciertas mejoras, tecnología, invenciones, desarrollos, ideas o descubrimientos nuevos y útiles relacionados con ANALOGOS DE NUCLEOTIDOS SUSTITUIDOS (colectivamente llamados el "Trabajo") para el cual se ha preparado una solicitud para Patente de Invención en los Estados Unidos para ser presentada (identificada anteriormente) ante la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos (en adelante la "Solicitud");

Y POR CUANTO, Alios BioPharma, Inc., una sociedad de Delaware, con domicilio principal en 260 East Grand Avenue, 2nd Floor, South San Francisco, CA 94080 (en adelante el "CESIONARIO") desea adquirir todo el derecho, título e interés en y para la Solicitud y el Trabajo;

AHORA, POR LO TANTO, por una consideración buena y valiosa, el recibo de lo cual se reconoce por el presente, el CEDENTE por el presente reconoce que el CEDENTE ha vendido, traspasado, transferido y cedido y por el presente vende, traspasa, transfiere y cede, a dicho CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, todo el derecho, título e interés en todo el mundo en la Solicitud y el Trabajo, incluyendo todas las solicitudes provisionales relacionadas con ello (incluyendo pero sin limitarse a la Solicitud Provisional de los EE.UU. Nos. 61/385,363 y 61/426,461, presentadas el 22 de septiembre de 2010 y el 22 de diciembre de 2010 (respectivamente si fuesen solicitudes plurales)), y todas las solicitudes no provisionales que reivindican prioridad sobre ello, incluyendo, todas las divisiones, continuaciones, continuaciones en parte, reemisiones, y reexámenes de ello, y todos los derechos de prioridad bajo las Convenciones Internacionales y cualquier Patente de Invención relacionada que pudiese posteriormente ser otorgada o presentada en cualquier país o países extranjeros a los Estados Unidos, todas las extensiones, renovaciones y reemisiones de ello; y el CEDENTE por el presente autoriza y le solicita al Comisionado de Patentes de los Estados Unidos, y a cualquier Funcionario de un país o países extranjeros a los Estados Unidos, cuyo deber es expedir patentes sobre solicitudes como se

mencionó anteriormente, expedir todas las Patente de Invención al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, de conformidad con los términos de este instrumento.

Y, EL CEDENTE, POR EL PRESENTE, vende, traspasa, transfiere y cede, al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios todas las reivindicaciones por daños y todos los recursos que surjan de cualquier infracción de los derechos traspasados por el presente que pudiesen acumularse antes de la fecha de traspaso al CESIONARIO respecto al Trabajo, y testificar en cualquier procedimiento jurídico, ayudar en la preparación de cualquier otra solicitud provisional o no provisional relacionada con la Solicitud y el Trabajo o cualquier mejora hecha sobre ello, firmar todos los documentos legítimos, suscribir y hacer todos los juramentos legítimos y/o declaraciones en relación con la Solicitud y el Trabajo, incluyendo cualquier mejora hecha sobre ello, cualquier solicitud de patente presentada sobre ello, y cualquier solicitud de continuación presentada de cualquiera de las solicitudes anteriormente mencionadas, y en general hacer todo lo que sea posible para ayudarle al CESIONARIO, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, para obtener y aplicar la protección de patente apropiada para el Trabajo en todos los países.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 24 de octubre de 2011.

(firma: ilegible)
DAVID BERNARD SMITH

ESTADO DE CALIFORNIA)
CONDADO DE SAN MATEO) ss.

El 24 de octubre de 2011, ante mí, Rosanne Roth, notario público, compareció personalmente DAVID BERNARD SMITH, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que él suscribió el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actuó, suscribió el instrumento.

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.

[SELLO]

(firma: ilegible)
Firma del Notario

Rosanne Roth
Nombramiento # 1955270
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 6 de octubre de 2015

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 24 de octubre de 2011.

(firma: ilegible)
JEROME DEVAL

ESTADO DE CALIFORNIA)
CONDADO DE SAN MATEO) ss.

El 24 de octubre de 2011, ante mí, Rosanne Roth, notario público, compareció personalmente JEROME DEVAL, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que él suscribió el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actuó, suscribió el instrumento.

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.

[SELLO]

(firma: ilegible)
Firma del Notario

Rosanne Roth
Nombramiento # 1955270
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 6 de octubre de 2015

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 24 de octubre de 2011.

(firma: ilegible)
NATALIA DYATKINA

ESTADO DE CALIFORNIA)
CONDADO DE SAN MATEO) ss.

El 24 de octubre de 2011, ante mí, Rosanne Roth, notario público, compareció personalmente NATALIA DYATKINA, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que él suscribió el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actuó, suscribió el instrumento.

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.

[SELLO]

(firma: ilegible)

Firma del Notario

Rosanne Roth
Nombramiento # 1955270
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 6 de octubre de 2015

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 24 de octubre de 2011.

(firma: ilegible)

LEONID BEIGELMAN

ESTADO DE CALIFORNIA)

CONDADO DE SAN MATEO) ss.

El 24 de octubre de 2011, ante mí, Rosanne Roth, notario público, compareció personalmente LEONID BEIGELMAN, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que él suscribió el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actuó, suscribió el instrumento.

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.

[SELLO]

(firma: ilegible)

Firma del Notario

Rosanne Roth
Nombramiento # 1955270
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 6 de octubre de 2015

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y sello este día 24 de octubre de 2011.

(firma: ilegible)
GUANGYI WANG

ESTADO DE CALIFORNIA)
CONDADO DE SAN MATEO) ss.

El 24 de octubre de 2011, ante mí, Rosanne Roth, notario público, compareció personalmente GUANGYI WANG, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento adjunto, y reconoció ante mí que él suscribió el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma sobre el instrumento la persona, o la entidad en nombre de quien la persona actuó, suscribió el instrumento.

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.

[SELLO]

(firma: ilegible)
Firma del Notario

Rosanne Roth
Nombramiento # 1955270
Notario Público – California
Condado de San Mateo
Mi Nombramiento Expira el 6 de octubre de 2015

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 20 de marzo de 2013, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

NOVEMBER 14, 2011

PTAS

KIMBERLY J. MILLER, PH.D.
2040 MAIN STREET
14TH FLOOR
IRVINE, CA 92614

501721948

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 11/11/2011

REEL/FRAME: 027217/0920
NUMBER OF PAGES: 8

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: ALIOS.023A

ASSIGNOR:
SMITH, DAVID BERNARD — DOC DATE: 10/24/2011

ASSIGNOR:
DEVAL, JEROME — DOC DATE: 10/24/2011

ASSIGNOR:
DYATKINA, NATALIA — DOC DATE: 10/24/2011

ASSIGNOR:
BEIGELMAN, LEONID — DOC DATE: 10/24/2011

ASSIGNOR:
WANG, GUANGYI — DOC DATE: 10/24/2011

ASSIGNEE:
ALIOS BIOPHARMA, INC.
260 EAST GRAND AVENUE
2ND FLOOR
SOUTH SAN FRANCISCO, CALIFORNIA
94080

APPLICATION NUMBER: 13236435 FILING DATE: 09/19/2011
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:
TITLE: SUBSTITUTED NUCLEOTIDE ANALOGS

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

PATENT ASSIGNMENT

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.1

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT

CONVEYING PARTY DATA

Name	Execution Date
David Bernard Smith	10/24/2011
Jerome Deval	10/24/2011
Natalia Dyatkina	10/24/2011
Leonid Beigelman	10/24/2011
Guangyi Wang	10/24/2011

RECEIVING PARTY DATA

Name:	Alios BioPharma, Inc.
Street Address:	260 East Grand Avenue
Internal Address:	2nd Floor
City:	South San Francisco
State/Country:	CALIFORNIA
Postal Code:	94080

PROPERTY NUMBERS Total: 1

Property Type	Number
Application Number:	13236435

OP $40.00 13236435

CORRESPONDENCE DATA

Fax Number: (858)707-4001
Phone: 858-707-4000
Email: efiling@kmob.com
Correspondence will be sent to the e-mail address first; if that is unsuccessful, it will be sent via US Mail.
Correspondent Name: Kimberly J. Miller, Ph.D.
Address Line 1: 2040 Main Street
Address Line 2: 14th Floor
Address Line 4: Irvine, CALIFORNIA 92614

ATTORNEY DOCKET NUMBER:	ALIOS.023A

ASSIGNMENT

WHEREAS, DAVID BERNARD SMITH, a United States citizen, residing at 218 W. 40th Avenue, San Mateo, CA 94403; JEROME DEVAL, a French citizen, residing at 143 Carmel Ave., Pacifica, CA 94044; NATALIA DYATKINA, a United States citizen, residing at 150 Pacchetti Way, Mountain View, CA 94040; LEONID BEIGELMAN, a United States citizen, residing at 991 East Grant Place, San Mateo, CA 94402; and GUANGYI WANG, a United States citizen, residing at 5066 Millay Ct., Carlsbad, CA 92008; (individuals hereinafter "ASSIGNOR") invented certain new and useful improvements, technology, inventions, developments, ideas or discoveries related to SUBSTITUTED NUCLEOTIDE ANALOGS (collectively hereinafter referred to as the "Work") for which an application for Letters Patent in the United States has been prepared for filing (identified above) with the United States Patent and Trademark Office (hereinafter the "Application");

AND WHEREAS, Alios BioPharma, Inc., a Delaware Corporation, with its principal place of business at 260 East Grand Avenue, 2nd Floor, South San Francisco, CA 94080 (hereinafter the "ASSIGNEE"), desires to acquire the entire right, title, and interest in and to the Application and the Work:

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, ASSIGNOR hereby acknowledges that ASSIGNOR has sold, assigned, transferred and set over, and by these presents does hereby sell, assign, transfer and set over, unto said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, the entire right, title, and interest throughout the world in the Application and the Work, including all provisional applications relating thereto (including but not limited to U.S. Provisional Application Nos. 61/385,363 and 61/426,461, filed September 22, 2010 and December 22, 2010 (respectively if plural applications)), and all nonprovisional applications claiming priority thereto, including, all divisions, continuations, continuations-in-part, reissues, and reexaminations thereof, and all Letters Patent of the United States which may be granted thereon and all reissues and extensions thereof, and all rights of priority under International Conventions and any related Letters Patent which may hereafter be granted or filed in any country or countries foreign to the United States, all extensions, renewals and reissues thereof; and ASSIGNOR hereby authorizes and requests the Commissioner of Patents of the United States, and any Official of any country or countries foreign to the United States, whose duty it is to issue patents on applications as aforesaid, to issue all related Letters Patent to the ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND ASSIGNOR DOES HEREBY sell, assign, transfer, and convey to ASSIGNEE, its successors, legal representatives, and assigns all claims for damages and all remedies arising out of any violation of the rights assigned hereby that may have accrued prior to the date of assignment to ASSIGNEE, or may accrue hereafter, including, but not limited to, the right to sue for, collect, and retain damages for past infringements of said Letters Patent before or after issuance.

AND ASSIGNOR DOES HEREBY covenant and agree that ASSIGNOR will communicate to said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to ASSIGNOR respecting the Work, and testify in any legal proceeding, assist in the preparation of any other provisional or non-provisional applications relating to the Application and the Work or any improvements made thereto, sign all lawful papers, execute and make all rightful oaths and/or declarations in connection with the Application and the Work including any improvements made thereto, any patent applications filed therefrom, and any continuing application filed from any of the aforementioned applications, and generally do everything possible to aid the ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce proper patent protection for the Work in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 24 day of October, 20 11.

DAVID BERNARD SMITH

STATE OF CALIFORNIA)
} ss.
COUNTY OF San Mateo)

On Oct 24, 2011, before me, Rosanne Roth, notary public, personally appeared DAVID BERNARD SMITH who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person 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.

[SEAL]

Notary Signature

ROSANNE ROTH
COMM. #1955270
NOTARY PUBLIC-CALIFORNIA
SAN MATEO COUNTY
My Commission Expires Oct. 6, 2015

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 29th day of October, 20 11.

JEROME DEVAL

STATE OF CALIFORNIA)
} ss.
COUNTY OF San Mateo)

On Oct. 29, 2011, before me, Rosanne Roth, notary public, personally appeared JEROME DEVAL who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person 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.

[SEAL]

ROSANNE ROTH
COMM. #1955270
NOTARY PUBLIC-CALIFORNIA
SAN MATEO COUNTY
My Commission Expires Oct. 6, 2015

Notary Signature

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 29 day of October, 20 11.

NATALIA DYATKINA

STATE OF CALIFORNIA)
) ss.
COUNTY OF San Mateo)

On Oct. 29, 2011, before me, Rosanne Roth, notary public, personally appeared NATALIA DYATKINA who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that she executed the same in her authorized capacity, and that by her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person 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.

[SEAL]

ROSANNE ROTH
COMM. #1955270
NOTARY PUBLIC-CALIFORNIA
SAN MATEO COUNTY
My Commission Expires Oct. 6, 2015

Notary Signature

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 24 day of October, 20 14.

LEONID BEIGELMAN

STATE OF CALIFORNIA)
) ss.
COUNTY OF San Mateo)

On October 24, 2014 before me, Rosanne Roth, notary public, personally appeared LEONID BEIGELMAN who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person 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.

[SEAL]

Notary Signature

ROSANNE ROTH
COMM. #1955270
NOTARY PUBLIC-CALIFORNIA
SAN MATEO COUNTY
My Commission Expires Oct. 6, 2015

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 24 day of October, 20 11.

GUANGYI WANG

STATE OF CALIFORNIA)
) ss.
COUNTY OF San Mateo)

On Oct. 24, 2011, before me, Rosanne Roth, notary public, personally appeared GUANGYI WANG who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he executed the same in his authorized capacity, and that by his signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person 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.

[SEAL]

ROSANNE ROTH
COMM. #1955270
NOTARY PUBLIC-CALIFORNIA
SAN MATEO COUNTY
My Commission Expires Oct. 6, 2015

Notary Signature

11946457/adk/092011