

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 865 402**

51 Int. Cl.:

**C07H 19/067** (2006.01) **A61K 31/7068** (2006.01)  
**C07H 19/073** (2006.01) **A61P 31/14** (2006.01)  
**C07H 19/10** (2006.01)  
**C07H 19/167** (2006.01)  
**C07H 19/173** (2006.01)  
**C07H 19/20** (2006.01)  
**C07H 19/213** (2006.01)  
**A61K 31/708** (2006.01)  
**A61K 31/7076** (2006.01)  
**A61K 31/7072** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2013 PCT/US2013/076740**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14100505**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2013 E 13864403 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.02.2021 EP 2935303**

54 Título: **4'-fluoronucleósidos, 4'-fluoronucleótidos y análogos de los mismos para el tratamiento del VHC**

30 Prioridad:

**21.12.2012 US 201261745466 P**  
**11.10.2013 US 201361890125 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.10.2021**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BEIGELMAN, LEONID;**  
**WANG, GUANGYI y**  
**SMITH, DAVID, BERNARD**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 865 402 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

4'-fluoronucleósidos, 4'-fluoronucleótidos y análogos de los mismos para el tratamiento del VHC

**5 Referencia a lista de secuencias**

La presente solicitud se presenta junto con una lista de secuencias en formato electrónico. La lista de secuencias se proporciona como un archivo denominado SEQLISTING\_065.TXT, creado el 19 de diciembre de 2013, que es de 1 Kb de tamaño.

10

**Antecedentes****Campo**

15 La presente solicitud se refiere a los campos de química, bioquímica y medicina. Más particularmente, en este documento se divulgan análogos nucleotídicos, composiciones farmacéuticas que incluyen uno o más análogos nucleotídicos y métodos de síntesis de los mismos. También se divulgan en este documento métodos de tratamiento de enfermedades y/o afecciones con un análogos nucleotídico, en solitario o en politerapia con uno o más agentes distintos.

20

El documento US2005009737 se refiere a análogos nucleosídicos fluorados modificados. El documento WO2008121634 se refiere a profármacos de fosforamido de nucleósidos. El documento WO2009152095 se refiere a fosfatos de nucleósidos cíclicos. El documento WO2012088155 se refiere a análogos nucleotídicos cíclicos. El documento WO2014209979 se refiere a nucleósidos sustituidos, nucleótidos y análogos de los mismos. El documento WO2014186637 se refiere a derivados nucleosídicos 4'-fluoro-2'-metilsustituidos. El documento WO2014099941 se refiere a 4'-fluoronucleósidos para el tratamiento del VHC. El documento WO2013092481A1 se refiere a derivados nucleosídicos 2',4'-difluoro-2'-metilsustituidos como inhibidores de la replicación del ARN del VHC.

25

**Descripción**

30

Los análogos nucleosídicos son una clase de compuestos que han demostrado ejercer actividad antivírica y antineoplásica tanto *in vitro* como *in vivo* y, por tanto, han sido objeto de amplia investigación para el tratamiento de infecciones víricas. Los análogos nucleosídicos habitualmente son compuestos terapéuticamente inactivos que se convierten por enzimas del hospedador o víricas en sus respectivos antimetabolitos activos que, a su vez, pueden inhibir las polimerasas implicadas en la proliferación vírica o celular. La activación se produce mediante una diversidad de mecanismos, tales como la adición de uno o más grupos fosfato y, o en combinación con, otros procesos metabólicos.

35

**Sumario**

40

De acuerdo con un primer aspecto,

se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 adjunta o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con un segundo aspecto, se proporciona una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 28 adjunta, que comprende una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable. De acuerdo con un tercer aspecto, se proporciona el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la mejora o tratamiento de una infección por VHC como se define en la reivindicación 29 adjunta. De acuerdo con un cuarto aspecto, se proporciona el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la actividad polimerasa de NS5B de un virus de la hepatitis C como se define en la reivindicación 30 adjunta. De acuerdo con un quinto aspecto, se proporciona el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la replicación de un virus de la hepatitis C como se define en la reivindicación 31 adjunta.

45

50

55

También se divulga en este documento un método de mejora y/o tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C (VHC), que puede incluir administrar a un sujeto identificado por padecer la infección de VHC una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. También se describe en este documento el uso de uno o más compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o tratar una infección por VHC. También se describe en este documento 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, que puede usarse para mejorar y/o tratar una infección por VHC.

60

65

También se divulga en este documento un método de mejora y/o tratamiento de una infección por VHC, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el virus de la hepatitis C con una cantidad eficaz de uno o más

compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de uno o más compuestos descritos en este documento, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. También se describe en este documento el uso de uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de uno o más compuestos descritos en este documento, en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o tratar una infección por VHC, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el virus de la hepatitis C con una cantidad eficaz de dicho uno o más compuestos. También se describe en este documento uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de uno o más compuestos descritos en este documento, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que pueden usarse para mejorar y/o tratar una infección por VHC poniendo en contacto una célula infectada con el virus de la hepatitis C con una cantidad eficaz de dicho uno o más compuestos.

También se divulga en este documento un método de inhibición de la replicación de un virus de la hepatitis C, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el virus de la hepatitis C con una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de uno o más compuestos descritos en este documento, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. También se describe en este documento el uso de uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de uno o más compuestos descritos en este documento, en la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación de un virus de la hepatitis C, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el virus de la hepatitis C con una cantidad eficaz de dicho uno o más compuestos. También se describe en este documento uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de uno o más compuestos descritos en este documento, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que pueden usarse para inhibir la replicación de un virus de la hepatitis C poniendo en contacto una célula infectada con el virus de la hepatitis C con una cantidad eficaz de dicho uno o más compuestos.

También se divulga en este documento un método de mejora y/o tratamiento de una infección por VHC, que puede incluir administrar a un sujeto identificado por padecer la infección de VHC una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento 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 este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente seleccionado de un interferón, ribavirina, un inhibidor de la proteasa de VHC, un inhibidor de la polimerasa de VHC, un inhibidor de NS5A, otro compuesto antivírico, un compuesto de fórmula (AA), un compuesto de fórmula (BB) y un compuesto de fórmula (CC), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. También se divulga en este documento un método de mejora y/o tratamiento de una infección por VHC, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con la infección de VHC con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento 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 este documento, en combinación con un agente seleccionado de un interferón, ribavirina, un inhibidor de la proteasa de VHC, un inhibidor de la polimerasa de VHC, un inhibidor de NS5A, otro compuesto antivírico, un compuesto de fórmula (AA), un compuesto de fórmula (BB) y un compuesto de fórmula (CC), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. También se divulga en este documento un método de inhibición de la replicación de un virus de la hepatitis C, que puede incluir administrar a un sujeto identificado por padecer una infección de VHC una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente seleccionado de un interferón, ribavirina, un inhibidor de la proteasa de VHC, un inhibidor de la polimerasa de VHC, un inhibidor de NS5A, otro compuesto antivírico, un compuesto de fórmula (AA), un compuesto de fórmula (BB) y un compuesto de fórmula (CC), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. El agente puede ser un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado de compuesto 1001-1016, 2001-2012, 3001-3014, 4001-4012, 5001-5012, 6001-6078, 7000-7027 y 8000-8016, o una composición farmacéutica que incluye uno o más de los compuestos mencionados anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. El método puede incluir administrar un segundo agente seleccionado de un interferón, ribavirina, un inhibidor de la proteasa de VHC, un inhibidor de la polimerasa de VHC, un inhibidor de NS5A, otro compuesto antivírico, un compuesto de fórmula (AA), un compuesto de fórmula (BB) y un compuesto de fórmula (CC), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

#### **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 muestra inhibidores ejemplares de la proteasa de VHC.

La figura 2 muestra inhibidores nucleosídicos ejemplares de la polimerasa de VHC.

La figura 3 muestra inhibidores no nucleosídicos ejemplares de la polimerasa de VHC.

La figura 4 muestra inhibidores ejemplares de NS5A.

La figura 5 muestra otros antivíricos ejemplares.

La figura 6 muestra compuestos ejemplares de fórmula (CC) y alfa-tiotrifosfatos de los mismos, en los que la fórmula (CC) y los alfa-tiotrifosfatos de los mismos se describen en este documento.

La figura 7 muestra compuestos ejemplares de fórmula (AA), en los que la fórmula (AA) se describe en este documento.

La figura 8 muestra compuestos ejemplares de fórmula (BB), en los que la fórmula (BB) se describe en este documento.

La figura 9 muestra compuestos ejemplares de fórmula (I), en los que la fórmula (I) se describe en este documento.

La figura 10 muestra los geles de la evaluación de la incorporación de varios compuestos con una base de uracilo por la ARN polimerasa mitocondrial humana.

La figura 11 muestra los geles de la evaluación de la incorporación de varios compuestos con una base de guanina por la ARN polimerasa mitocondrial humana.

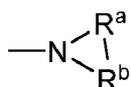
Las figuras 12A-D muestran los resultados de la inhibición de ensayos de síntesis proteínica mitocondrial.

## Descripción detallada

### Definiciones

Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen los mismos significados que los comprendidos normalmente por los expertos en la materia. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término en este documento, las de esta en sección prevalecerán salvo que se indique de otro modo.

Como se usa en este documento, cualquier grupo "R" tal como, sin limitación, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5A</sup>, R<sup>5B</sup>, R<sup>6A</sup>, R<sup>6B</sup>, R<sup>6C</sup>, R<sup>6D</sup>, R<sup>6E</sup>, R<sup>6F</sup>, R<sup>6G</sup>, R<sup>6H</sup>, R<sup>7A</sup>, R<sup>7B</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup>, R<sup>A3</sup> y R<sup>A4</sup> representa sustituyentes que pueden estar fijados al átomo indicado. Un grupo R puede estar sustituido o sin sustituir. Si dos grupos "R" se describen "tomados conjuntamente", los grupos R y los átomos a los que están fijados pueden formar un cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclo. Por ejemplo, sin limitación, si R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> de un grupo NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> se indican "tomados conjuntamente", significa que están unidos covalentemente entre sí para formar un anillo:



Además, si dos grupos "R" se describen "tomados conjuntamente" con el uno o más átomos a los que están fijados para formar un anillo como alternativa, los grupos R no se limitan a las variables o sustituyentes definidos previamente.

Siembre que un grupo se describe "opcionalmente sustituido", ese grupo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados. Asimismo, cuando un grupo se describe "sin sustituir o sustituido", si está sustituido, el uno o más sustituyentes pueden seleccionarse de uno o más de los sustituyentes indicados. Si no se indican sustituyentes, se entiende que el grupo indicado "opcionalmente sustituido" o "sustituido" puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados individual e independientemente de alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), heteroaril(alquilo), (heterocicli)alquilo, hidroxilo, alcoxi, acilo, ciano, halógeno, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, sulfenilo, sulfinilo, sulfonilo, haloalquilo, haloalcoxi, trihalometanosulfonilo, trihalometanosulfonamido, un amino, un grupo amino monosustituido y un grupo amino disustituido.

Como se usa en este documento, "Ca a Cb" en que "a" y "b" son número enteros, se refiere al número de átomos de carbono en un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, o el número de átomos de carbono en el anillo de un grupo cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo. Es decir, el alquilo, alquenilo, alquinilo, anillo del cicloalquilo, anillo del cicloalquenilo, anillo del arilo, anillo del heteroarilo o anillo del heterociclilo puede contener de "a" a "b", incluidos, átomos de carbono. Por tanto, por ejemplo, un grupo "alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>" se refiere a todos los grupos alquilo que tienen de 1 a 4 carbonos, es decir, CH<sub>3</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-

y  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -. Si no se indican "a" y "b" con respecto a un grupo alquilo, alquenido, alquenido, cicloalquilo, cicloalquenido, arilo, heteroarilo o heterociclo, debe asumirse el intervalo más amplio descrito en estas definiciones.

5 Como se usa en este documento, "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que comprende un grupo hidrocarbonado completamente saturado (sin dobles o triples enlaces). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca en este documento, un intervalo numérico tal como "de 1 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "de 1 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la existencia del término "alquilo" donde no se indica intervalo numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño medio que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo también podría ser un alquilo inferior que tenga de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos puede indicarse como "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" o denominaciones similares. A modo de ejemplo solamente, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena alquilo, es decir, la cadena alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo y hexilo. El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir.

20 Como se usa en este documento, "alquenido" se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más dobles enlaces. Un grupo alquenido puede estar sin sustituir o sustituido.

Como se usa en este documento, "alquenido" se refiere a un grupo alquilo que contiene en la cadena hidrocarbonada lineal o ramificada uno o más triples enlaces. Un grupo alquenido puede estar sin sustituir o sustituido.

25 Como se usa en este documento, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado mono- o multicíclico completamente saturado (sin dobles o triples enlaces). Cuando está compuesto de dos o más anillos, los anillos pueden unirse juntos de una manera condensada. Los grupos cicloalquilo puede contener de 3 a 10 átomos en el uno o más anillo o de 3 a 8 átomos en el uno o más anillos. Un grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

30 Como se usa en este documento, "cicloalquenido" se refiere a un sistema de anillo hidrocarbonado mono- o multicíclico que contiene uno o más dobles enlaces en al menos un anillo; aunque, si hay más de uno, los dobles enlaces no pueden formar un sistema de electrones pi completamente deslocalizado por todos los anillos (de lo contrario el grupo sería "arilo", como se define en este documento). Cuando está compuesto de dos o más anillos, los anillos pueden conectarse juntos de una manera condensada. Un cicloalquenido puede contener de 3 a 10 átomos en el uno o más anillos o de 3 a 8 átomos en el uno o más anillos. Un grupo cicloalquenido puede estar sin sustituir o sustituido.

35 Como se usa en este documento, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico carbocíclico (todo de carbono) (incluyendo sistemas de anillo condensados donde dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema de electrones pi completamente deslocalizado por 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<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo arilo C<sub>6</sub>. Ejemplos de grupos arilo incluyen, aunque sin limitación, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir.

45 Como se usa en este documento, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico, bicíclico y tricíclico (un sistema de anillo con sistema de electrones pi completamente deslocalizado) que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, de 1 a 5 heteroátomos), es decir, un elemento distinto de carbono, incluyendo, aunque sin limitación, nitrógeno, oxígeno y azufre. El número de átomos en el uno o más anillos de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener de 4 a 14 átomos en el uno o más anillos, de 5 a 10 átomos en el uno o más anillos o de 5 a 6 átomos en el uno o más anillos. Además, el término "heteroarilo" incluye sistemas de anillo condensados donde dos anillos, tal como al menos un anillo arilo y al menos un anillo heteroarilo, o al menos dos anillos heteroarilo, comparten al menos un enlace químico. Ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, aunque sin limitación, 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 sin sustituir.

60 Como se usa en este documento, "heterociclo" o "heterociclo" se refiere a sistema de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, hasta 18 miembros, en el que los átomos de carbono junto con de 1 a 5 heteroátomos constituyen dicho sistema de anillo. Un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados situados de tal manera, sin embargo, que no se produce un sistema de electrones pi completamente deslocalizado por todos los anillos. El uno o más heteroátomos son un elemento distinto de carbono incluyendo, aunque sin limitación, oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede contener además una o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo, de modo que hace que la definición incluya sistemas oxo y sistemas tio tales como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando está compuesto de dos o

más anillos, los anillos pueden unirse juntos de una manera condensada. Además, cualquier nitrógeno en un heterocíclico puede estar cuaternizado. Los grupos heterocíclico o heterocíclicos pueden estar sin sustituir o sustituidos. Ejemplos de dichos grupos "heterocíclico" o "heterocíclico" incluyen, aunque sin limitación, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiano, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditio, 1,3-ditio, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidouracilo, 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 benzocondensados (por ejemplo, bencimidazolidinona, tetrahidroquinolina y 3,4-metilenodioxifenilo).

Como se usa en este documento, "aralquilo" y "aril(alquilo)" se refieren a un grupo arilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileo inferior. El grupo alquileo inferior y arilo de un aril(alquilo) puede estar sustituido o sin sustituir. Ejemplos incluyen, aunque sin limitación, bencilo, 2-fenilalquilo, 3-fenilalquilo y naftilalquilo.

Como se usa en este documento, "heteroaralquilo" y "heteroaril(alquilo)" se refieren a un grupo heteroarilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileo inferior. El grupo alquileo inferior y heteroarilo del heteroaralquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Ejemplos incluyen, aunque sin limitación, 2-tienilalquilo, 3-tienilalquilo, furilalquilo, tienilalquilo, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo, imidazolilalquilo y sus análogos benzocondensados.

Un "(heterocíclico)alquilo" y "(heterocíclico)alquilo" se refieren a un grupo heterocíclico o heterocíclico conectado, como sustituyente, mediante un grupo alquileo inferior. El alquileo inferior y heterocíclico de un (heterocíclico)alquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Ejemplos incluyen, aunque sin limitación, tetrahidro-2H-pirano-4-il)metilo, (piperidin-4-il)etilo, (piperidin-4-il)propilo, (tetrahidro-2H-tiopirano-4-il)metilo y (1,3-tiazinan-4-il)metilo.

"Grupos alquileo inferior" son grupos fijación de  $-CH_2-$  de cadena lineal, que forman enlaces para conectar fragmentos moleculares mediante sus átomos de carbono terminales. Ejemplos incluyen, aunque sin limitación metileno ( $-CH_2-$ ), etileno ( $-CH_2CH_2-$ ), propileno ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ) y butileno ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ). Un grupo alquileo inferior puede sustituirse reemplazando uno o más hidrógenos del grupo alquileo inferior con uno o más sustituyentes enumerados en la definición de "sustituido".

Como se usa en este documento, "alcoxi" se refiere a la fórmula  $-OR$ , en la que R es un alquilo, un alqueno, un alquino, un cicloalquilo, un cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocíclico, aril(alquilo), (heteroaril)alquilo o (heterocíclico)alquilo como se define en este documento. Una lista no limitante de alcoxis es metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxí (isopropoxi), n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, fenoxi y benzoxi. Un alcoxi puede estar sustituido o sin sustituir.

Como se usa en este documento, "acilo" se refiere a un hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino o arilo conectado, como sustituyente, mediante un grupo carbonilo. Ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo y acrilo. Un acilo puede estar sustituido o sin sustituir.

Como se usa en este documento, "hidroxialquilo" se refiere a un grupo alquilo en que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un grupo hidroxilo. Grupos hidroxialquilo ejemplares incluyen, aunque sin limitación, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo y 2,2-dihidroxietilo. Un hidroxialquilo puede estar sustituido o sin sustituir.

Como se usa en este documento, "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno (por ejemplo, monohaloalquilo, dihaloalquilo y trihaloalquilo). Dichos grupos incluyen, aunque sin limitación, clorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-cloro-2-fluorometilo y 2-fluoroisobutilo. Un haloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir.

Como se usa en este documento, "haloalcoxi" se refiere a un grupo  $-O$ -alquilo en que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados por un halógeno (por ejemplo, monohaloalcoxi, dihaloalcoxi y trihaloalcoxi). Dichos grupos incluyen, aunque sin limitación, clorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-cloro-2-fluorometoxi y 2-fluoroisobutoxi. Un haloalcoxi puede estar sustituido o sin sustituir.

Un grupo "sulfenilo" se refiere a un grupo  $-SR$  en que R puede ser hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterocíclico, aril(alquilo), (heteroaril)alquilo o (heterocíclico)alquilo. Un sulfenilo puede estar sustituido o sin sustituir.

Un grupo "sulfínico" se refiere a un grupo  $-S(=O)-R$  en que R puede ser igual a como se define con respecto a sulfenilo. Un sulfínico puede estar sustituido o sin sustituir.

Un grupo "sulfonilo" se refiere a un grupo  $-SO_2R$  en que R puede ser igual a como se define con respecto a sulfenilo. Un sulfonilo puede estar sustituido o sin sustituir.

- 5 Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo "RC(=O)O-" en que R puede ser hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), (heteroaril)alquilo o (heterociclil)alquilo, como se define en este documento. Un O-carboxi puede estar sustituido o sin sustituir.
- 10 Los términos "éster" y "C-carboxi" se refieren a un grupo "-C(=O)OR" en que R puede ser igual a como se define con respecto a O-carboxi. Un éster y C-carboxi puede estar sustituido o sin sustituir.
- 15 Un grupo "tiocarbonilo" se refiere a un grupo "-C(=S)R" en que R puede ser igual a como se define con respecto a O-carboxi. Un tiocarbonilo puede estar sustituido o sin sustituir.
- Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo "X<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>-", en el que cada X es un halógeno.
- Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo "X<sub>3</sub>CS(O)<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>)-", en el que cada X es un halógeno, y R<sub>A</sub> es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), (heteroaril)alquilo o (heterociclil)alquilo.
- El término "amino", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -NH<sub>2</sub>.
- 20 Como se usa en este documento, el término "hidroxi" se refiere a un grupo -OH.
- Un grupo "ciano" se refiere a un grupo "-CN".
- El término "azido", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -N<sub>3</sub>.
- 25 Un grupo "isocianato" se refiere a un grupo "-NCO".
- Un grupo "tiocianato" se refiere a un grupo "-CNS".
- 30 Un grupo "isotiocianato" se refiere a un grupo "-NCS".
- Un grupo "mercapto" se refiere a un grupo "-SH".
- 35 Un grupo "carbonilo" se refiere a un grupo C=O.
- Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo "-SO<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)" en que R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), (heteroaril)alquilo o (heterociclil)alquilo. Un S-sulfonamido puede estar sustituido o sin sustituir.
- 40 Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo "RSO<sub>2</sub>N(R<sub>A</sub>)-" en que R y R<sub>A</sub> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), (heteroaril)alquilo o (heterociclil)alquilo. Un N-sulfonamido puede estar sustituido o sin sustituir.
- 45 Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo "-OC(=O)N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)" en que R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), (heteroaril)alquilo o (heterociclil)alquilo. Un O-carbamilo puede estar sustituido o sin sustituir.
- Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo "ROC(=O)N(R<sub>A</sub>)-" en que R y R<sub>A</sub> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), (heteroaril)alquilo o (heterociclil)alquilo. Un N-carbamilo puede estar sustituido o sin sustituir.
- 50 Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo "-OC(=S)-N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)" en que R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), (heteroaril)alquilo o (heterociclil)alquilo. Un O-tiocarbamilo puede estar sustituido o sin sustituir.
- 55 Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo "ROC(=S)N(R<sub>A</sub>)-" en que R y R<sub>A</sub> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), (heteroaril)alquilo o (heterociclil)alquilo. Un N-tiocarbamilo puede estar sustituido o sin sustituir.
- 60 Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo "-C(=O)N(R<sub>A</sub>R<sub>B</sub>)" en que R<sub>A</sub> y R<sub>B</sub> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), (heteroaril)alquilo o (heterociclil)alquilo. Un C-amido puede estar sustituido o sin sustituir.
- 65 Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo "RC(=O)N(R<sub>A</sub>)-" en que R y R<sub>A</sub> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, aril(alquilo), (heteroaril)alquilo o (heterociclil)alquilo. Un N-amido puede estar sustituido o sin sustituir.

La expresión "átomo de halógeno" o "halógeno", como se usa en este documento, significa uno cualquiera de los átomos radioestables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, tales como flúor, cloro, bromo y yodo.

5 Cuando no se especifica los números de sustituyentes (por ejemplo, haloalquilo), puede haber uno o más sustituyentes presentes. Por ejemplo "haloalquilo" puede incluir uno o más de los mismos halógenos o diferentes. Como otro ejemplo, "alcoxifenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" puede incluir uno o más de los mismos grupos alcoxi o diferentes que contienen uno, dos o tres átomos.

10 Como se usa en este documento, las abreviaturas para cualquier grupo protector, aminoácidos y otros compuestos son, salvo que se indique de otro modo, de acuerdo con su uso común, abreviaturas reconocidas o la Comisión sobre Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB (véase, Biochem. 11:942-944 (1972)).

15 El término "nucleósido" se usa en este documento en su sentido habitual comprendido por los expertos en la materia, y se refiere a un compuesto que está compuesto por un resto de pentosa opcionalmente sustituido o resto de pentosa modificado adherido a una base heterocíclica o tautómero de la misma mediante un enlace N-glucosídico, tal como adherido mediante la posición 9 de una base de purina o la posición 1 de una base de pirimidina. Ejemplos incluyen, aunque sin limitación, un ribonucleósido que comprende un resto de ribosa y un desoxirribonucleósido que comprende un resto de desoxirribosa. Un resto de pentosa modificado es un resto de pentosa en que un átomo de oxígeno se ha reemplazado con un carbono y/o un carbono se ha reemplazado con un azufre o un átomo de oxígeno. Un "nucleósido" es un monómero que puede tener una base y/o resto glucídico sustituidos. Además, un nucleósido puede incorporarse en polímeros y oligómeros más grandes de ADN y/o ARN. En algunos casos, el nucleósido puede ser un fármaco de análogos nucleosídico.

25 El término "nucleótido" se usa en este documento en su sentido habitual comprendido por los expertos en la materia, y se refiere a un nucleósido que tiene un éster de fosfato unido al resto de pentosa, por ejemplo, en la posición 5'.

30 Como se usa en este documento, la expresión "base heterocíclica" se refiere a un heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido que puede adherirse 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 usa en este documento en su sentido habitual comprendido por los expertos en la materia, e incluye sus tautómeros. Asimismo, la expresión "base de pirimidina" se usa en este documento en su sentido habitual comprendido por los expertos en la materia, e incluye sus tautómeros. Una lista no limitante de bases de purina opcionalmente sustituidas incluye purina, adenina, guanina, hipoxantina, xantina, aloxantina, 7-alkilguanina (por ejemplo, 7-metilguanina), teobromo, cafeína, ácido úrico e isoguanina. Ejemplos de bases de pirimidina incluyen, aunque sin limitación, citosina, timina, uracilo, 5,6-dihidouracilo y 5-alkilcitosina (por ejemplo, 5-metilcitosina). Un ejemplo de una base de triazol opcionalmente sustituida es 1,2,4-triazol-3-carboxamida. Otros ejemplos no limitantes de bases heterocíclicas incluyen diaminopurina, 8-oxo-N<sup>6</sup>-alkiladenina (por ejemplo, 8-oxo-N<sup>6</sup>-metiladenina), 7-desazaxantina, 7-desazaguanina, 7-desazaadenina, N<sup>4</sup>,N<sup>4</sup>-etanocitosina, N<sup>6</sup>,N<sup>6</sup>-etano-2,6-diaminopurina, 5-halouracilo (por ejemplo, 5-fluouracilo y 5-bromouracilo), pseudoisocitosina, isocitosina, isoguanina y otras bases heterocíclicas descritas en las patentes de Estados Unidos n.º 5432272 y 7125855. En algunas realizaciones, una base heterocíclica puede estar opcionalmente sustituida con una amina o uno o más grupos protectores de enol.

45 La expresión "aminoácido -N-ligado" se refiere a un aminoácido que está adherido al resto indicado mediante un grupo amino de la cadena principal o grupo amino monosustituido. Cuando el aminoácido está adherido en un aminoácido -N-ligado, uno de los hidrógenos forma parte del grupo amino de la cadena principal o grupo amino monosustituido no está presente y el aminoácido se adhiere mediante el nitrógeno. Los aminoácidos N-ligados pueden estar sustituidos o sin sustituir.

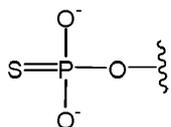
50 La expresión "derivado de éster de aminoácido -N-ligado" se refiere a un aminoácido en que un grupo ácido carboxílico de la cadena principal se ha convertido en un grupo éster. En algunas realizaciones, el grupo éster tiene una fórmula seleccionada de alquil-O-C(=O)-, cicloalquil-O-C(=O)-, aril-O-C(=O)- y aril(alquil)-O-C(=O)-. Una lista no limitante de grupos éster incluye versiones sustituidas y sin sustituir de los siguientes: metil-O-C(=O)-, etil-O-C(=O)-, n-propil-O-C(=O)-, isopropil-O-C(=O)-, n-butyl-O-C(=O)-, isobutyl-O-C(=O)-, terc-butyl-O-C(=O)-, neopentil-O-C(=O)-, ciclopropil-O-C(=O)-, ciclobutyl-O-C(=O)-, ciclopropil-O-C(=O)-, ciclohexil-O-C(=O)-, fenil-O-C(=O)-, bencil-O-C(=O)- y naftil-O-C(=O)-. Los derivados de éster de aminoácido N-ligado pueden estar sustituido o sin sustituir.

60 La expresión "aminoácido -O-ligado" se refiere a un aminoácido que está adherido al resto indicado mediante el hidroxilo de su grupo ácido carboxílico de la cadena principal. Cuando el aminoácido está adherido en un aminoácido -O-ligado, el hidrógeno que forma parte del hidroxilo de su grupo ácido carboxílico de la cadena principal no está presente y el aminoácido se adhiere mediante el oxígeno. Los aminoácidos O-ligados pueden estar sustituidos o sin sustituir.

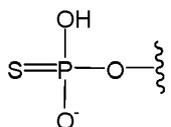
65 Como se usa en este documento, el término "aminoácido" se refiere a cualquier aminoácido (tanto aminoácidos convencionales como no convencionales), incluyendo, aunque sin limitación,  $\alpha$ -aminoácidos,  $\beta$ -aminoácidos,  $\gamma$ -

aminoácidos y  $\delta$ -aminoácidos. Ejemplos de aminoácidos adecuados incluyen, aunque sin limitación, 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, aunque sin limitación, ornitina, hipusina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, beta-alanina, alfa-etilglicina, alfa-propilglicina y norleucina.

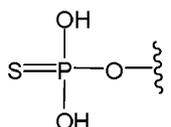
Los términos "fosforotioato" y "fosfotioato" se refieren a un compuesto de la fórmula general



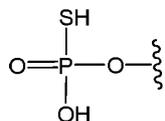
10 sus formas protonadas (por ejemplo,



15 y

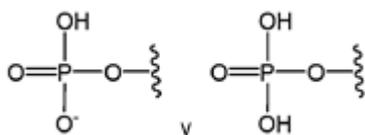


20 ) y sus tautómeros (tales como



).

25 Como se usa en este documento, el término "fosfato" se usa en su sentido habitual comprendido por los expertos en la materia, e incluye sus formas protonadas (por ejemplo,



30 ). Como se usa en este documento, los términos "monofosfato", "difosfato" y "trifosfato" se usan en su sentido habitual comprendido por los expertos en la materia, e incluyen formas protonadas.

Las expresiones "grupo protector" y "grupos protectores", como se usan en este documento, se refieren a cualquier átomo o grupo de átomos que se añade a una molécula para evitar que los grupos existentes en la molécula experimenten reacciones químicas indeseadas. Ejemplos de restos de grupo protector se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, y en J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973. El resto de grupo protector puede elegirse de tal manera que sea estable a determinadas condiciones de reacción y se elimine fácilmente en una fase conveniente usando metodología conocida de la técnica. Una lista no limitante de grupos protectores incluye bencilo; bencilo sustituido; alquilcarbonilos y alcoxicarbonilos (por ejemplo, t-butoxicarbonilo (BOC), acetilo o isobutirilo); arilalquilcarbonilos y arilalcoxicarbonilos (por ejemplo, benciloxicarbonilo); éter metílico sustituido (por ejemplo, éter metoximetílico); éter etílico sustituido; un éter bencílico sustituido; éter tetrahidropiranílico; sililos (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, tri-*iso*-propilsililoximetilo, [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo o t-butildifenilsililo); ésteres (por ejemplo, éster benzoato); carbonatos (por ejemplo, carbonato de metoximetilo); sulfonatos (por ejemplo, tosilato o mesilato); cetal acíclico (por ejemplo, dimetil acetal); cetales cíclicos (por ejemplo, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolanos y los descritos en este documento); acetal acíclico; acetal cíclico (por ejemplo, los descritos en este documento); hemiacetal acíclico; hemiacetal cíclico; ditiocetales cíclicos (por ejemplo, 1,3-ditiano o 1,3-ditiolano); otoésteres (por ejemplo, los

descritos en este documento) y grupos triarilmetilo (por ejemplo, tritilo; monometoxitritilo (MMTr); 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr); 4,4',4"-trimetoxitritilo (TMTr); y los descritos en este documento).

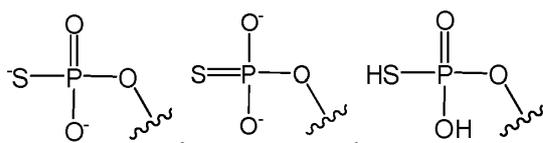
5 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no provoca irritación importante a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición de ácido del compuesto. Las sales farmacéuticas pueden obtenerse haciendo reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos tales como ácido hidrácido (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. También 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 dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina y sales con aminoácidos tales como arginina y lisina.

20 Los términos y expresiones usadas en esta solicitud, y variaciones de las mismas, especialmente en las reivindicaciones adjuntas, salvo que se indique expresamente de otro modo, deben interpretarse de forma indefinida, en lugar de limitante. Como ejemplos de los anterior, el término "incluyendo" debe leerse indicando "incluyendo, sin limitación", "incluyendo, aunque sin limitación", o similares; el término "comprendiendo", como se usa en este documento es sinónimo de "incluyendo", "conteniendo" o "caracterizado por" y es inclusivo o indefinido y no excluye elementos o etapas del método adicionales no indicadas; el término "teniendo" debe interpretarse como "teniendo al menos"; el término "incluye" debe interpretarse como "incluye, aunque sin limitación"; el término "ejemplo" se usa para proporcionar casos ejemplares del elemento en análisis, no una lista exhaustiva o limitante del mismo; y el uso de términos como "preferiblemente", "preferido", "deseado" o "deseable" y palabras de significado similar no debe entenderse que impliquen que determinadas características sean cruciales, esenciales o incluso importante para la estructura o función, sino que, en su lugar, se pretende simplemente que resalten características alternativas o adicionales que pueden utilizarse o no en una realización particular. Además, el término "comprendiendo" debe interpretarse de forma sinónima a las expresiones "teniendo al menos" o "incluyendo al menos". Cuando se usa en el contexto de un proceso, el término "comprendiendo" significa que el proceso incluye al menos las etapas indicadas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto, composición o dispositivo, el término "comprendiendo" significa que el compuesto, composición o dispositivo incluye al menos las características o componentes indicados, pero también puede incluir características o componentes adicionales. Asimismo, un grupo de elementos unidos con la conjunción "y" no debe leerse como si requiriera que todos esos elementos estuvieran presentes en la agrupación, sino que, en su lugar, debe leerse como "y/o", salvo que se indique expresamente de otro modo. Asimismo, un grupo de elementos unidos con la conjunción "o" no debe leerse como si requiriera exclusividad mutua entre ese grupo, sino que, en su lugar, debe leerse como "y/o", salvo que se indique expresamente de otro modo.

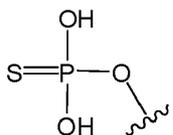
40 Con respecto al uso de sustancialmente cualquier término plural y/o singular en este documento, los expertos en la materia pueden transformar el plural en el singular y/o el singular en el plural según sea apropiado para el contexto y/o aplicación. Las diversas permutaciones de singular/plural pueden exponerse expresamente en este documento por motivos de claridad. El artículo indefinido "un/o" o "una" no excluye una pluralidad. Un solo procesador u otra unidad puede cumplir las funciones de varios elementos indicados en las reivindicaciones. El simple hecho de que determinadas medidas se indiquen en reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que una combinación de estas medidas no pueda usarse en beneficio. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no debe interpretarse como limitante del alcance.

50 Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en este documento que tenga uno o más centros quirales, si no se indica expresamente una estereoquímica absoluta, entonces cada centro puede ser independientemente de configuración R o configuración S o una mezcla de las mismas. Por tanto, los compuestos proporcionados en este documento puede ser enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, mezcla racémica, diastereoisoméricamente puros, diastereoisoméricamente enriquecidos o una mezcla estereoisomérica. Además, se entiende que, en cualquier compuesto descrito en este documento que tenga uno o más dobles enlaces que generan isómeros geométricos que pueden definirse como E o Z, cada doble enlace puede ser independientemente E o Z una mezcla de los mismos.

60 Asimismo, se entiende que, en cualquier compuesto descrito, también se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas. Por ejemplo, se pretende que estén incluidos todos los tautómeros de un grupo fosfato y fosforotioato. Ejemplos de tautómeros de un fosforotioato incluyen los siguientes:



y



5

Además, se pretende que estén incluidos todos los tautómeros de bases heterocíclicas conocidas en la técnica, incluyendo tautómeros de bases de purina y bases de pirimidina naturales y no naturales.

10 Debe entenderse que cuando los compuestos divulgados en este documento tienen valencias vacantes, entonces las valencias tienen que ocuparse con hidrógenos o isótopos de los mismos, por ejemplo, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio).

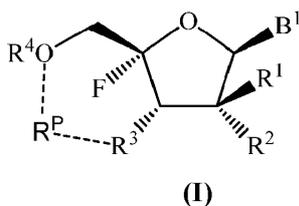
15 Se entiende que los compuestos descritos en este documento pueden marcarse isotópicamente. La sustitución con isótopos tales como deuterio puede producir determinadas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos. Cada elemento químico representado en una estructura del compuesto puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en una estructura del compuesto un átomo de hidrógeno puede divulgarse o entenderse explícitamente presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en que un átomo de hidrógeno pueda estar presente, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno incluyendo, aunque sin limitación, hidrógeno-1 (protio) e hidrógeno-2 (deuterio). Por tanto, una referencia en este documento a un compuesto abarca todas las posibles formas isotópicas salvo que el contexto indique claramente otra cosa.

25 Se entiende que los métodos y combinaciones descritas en este documento incluyen formas cristalinas (también conocidas como polimorfos, que incluyen las diferentes dispositivos de empaquetado cristalino de la misma composición elemental de un compuesto), fase amorfas, sales, solvatos e hidratos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol o similares. En otras realizaciones, los compuestos descritos en este documento 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. Se forma hidratos cuando el disolvente es agua, o se forma alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Además, los compuestos proporcionados en este documento pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de los compuestos y métodos proporcionados en este documento.

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

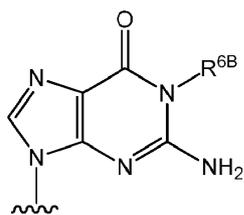
### 40 Compuestos

Algunas realizaciones divulgadas en este documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

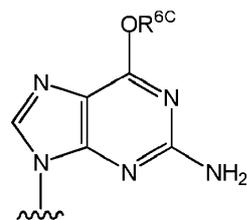


45

en la que: B<sup>1</sup> puede seleccionarse de un siguiente opcionalmente sustituido



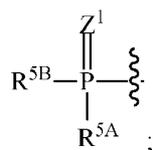
y un siguiente opcionalmente sustituido



5 ;

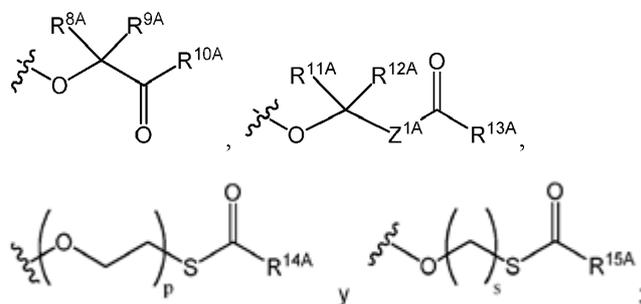
R<sup>1</sup> puede seleccionarse de un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido; cada ----- está ausente y R<sup>p</sup> está ausente; R<sup>2</sup> puede ser halo, N<sub>3</sub>, -OR<sup>7A</sup> o -N(R<sup>7B</sup>R<sup>7C</sup>); R<sup>3</sup> puede ser -OH u -OC(=O)R<sup>3</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> puede ser cada uno un átomo de oxígeno, que están unidos conjuntamente por un grupo carbonilo; y R<sup>4</sup> puede ser hidrógeno o

10



R<sup>5A</sup> puede seleccionarse de O, OH, un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido,

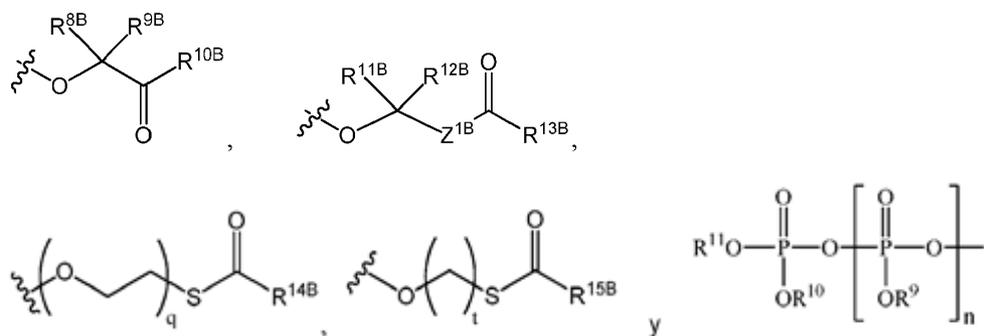
15



20

R<sup>5B</sup> puede seleccionarse de O, OH, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, un -O-heterociclilo opcionalmente sustituido, un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido,

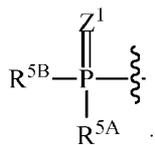
25



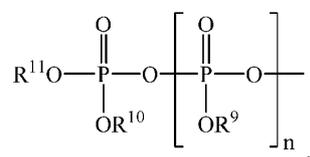
30

R<sup>6B</sup>, y R<sup>6C</sup> pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, un alqueno C<sub>3-6</sub> sin sustituir, un alquino C<sub>3-6</sub> sin sustituir y un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sin sustituir; R<sup>7A</sup> puede ser hidrógeno o -C(=O)R<sup>12</sup>; R<sup>7B</sup> y R<sup>7C</sup> pueden ser independientemente hidrógeno o un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; R<sup>8</sup> y R<sup>12</sup> pueden ser

independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido; R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> pueden estar independientemente ausentes o ser hidrógeno; R<sup>8A</sup>, R<sup>9A</sup>, R<sup>11A</sup>, R<sup>12A</sup>, R<sup>8B</sup>, R<sup>9B</sup>, R<sup>11B</sup> y R<sup>12B</sup> pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R<sup>10A</sup>, R<sup>10B</sup>, R<sup>13A</sup> y R<sup>13B</sup> pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un -O-alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido y un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido; R<sup>14A</sup>, R<sup>14B</sup>, R<sup>15A</sup> y R<sup>15B</sup> pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; n puede ser 0 o 1; p y q pueden ser independientemente 1 o 2; s y t pueden ser independientemente 3, 4 o 5; Z<sup>1</sup>, Z<sup>1A</sup> y Z<sup>1B</sup> pueden ser independientemente O (oxígeno) o S (azufre); y con la condición de que cuando R<sup>4</sup> es



y R<sup>5A</sup>, es O<sup>-</sup> u OH, entonces R<sup>5B</sup> sea O<sup>-</sup>, OH,



un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

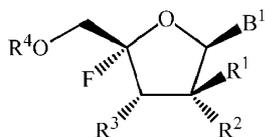
Los sustituyentes adheridos al carbono 2' pueden variar. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> puede ser halo. Por ejemplo, R<sup>2</sup> puede ser fluoro o cloro. En otras realizaciones, R<sup>2</sup> puede ser N<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> puede ser -OH. En otras realizaciones, R<sup>2</sup> puede ser OR<sup>7A</sup>, en el que R<sup>7A</sup> puede ser -C(=O)R<sup>12</sup>, y R<sup>12</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. Grupos alquilo adecuados incluyen, aunque sin limitación, variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). Aún en otras realizaciones más, R<sup>2</sup> puede ser OR<sup>7A</sup>, en el que R<sup>7A</sup> puede ser -C(=O)R<sup>12</sup>, y R<sup>12</sup> puede ser un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido. Grupos cicloalquilo adecuados incluyen, aunque sin limitación, variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En alguna realización, R<sup>2</sup> puede ser -N(R<sup>7B</sup>R<sup>7C</sup>), en el que R<sup>7B</sup> y R<sup>7C</sup> pueden ser independientemente hidrógeno o un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>7B</sup> y R<sup>7C</sup> pueden ser ambos hidrógeno, de modo que R<sup>2</sup> puede ser -NH<sub>2</sub>. En otras realizaciones, al menos uno de R<sup>7B</sup> y R<sup>7C</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>7B</sup> y R<sup>7C</sup> pueden ser ambos un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>7B</sup> y R<sup>7C</sup> pueden ser iguales. En otras realizaciones, R<sup>7B</sup> y R<sup>7C</sup> pueden ser diferentes.

Diversos sustituyentes pueden adherirse al carbono 3' del anillo de pentosa. En algunas realizaciones, R<sup>3</sup> puede ser -OH. En otras realizaciones, R<sup>3</sup> puede ser -OC(=O)R<sup>8</sup>, en el que R<sup>8</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido tal como los descritos en este documento. En otras realizaciones más, R<sup>3</sup> puede ser -OC(=O)R<sup>8</sup>, en el que R<sup>8</sup> puede ser un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituidos adecuados se describen en este documento.

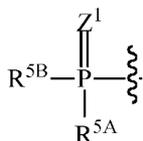
En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> cada uno puede ser un átomo de oxígeno y los átomos de oxígeno pueden unirse conjuntamente por un grupo carbonilo. En otras realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser ambos -OH. En otras realizaciones, R<sup>2</sup> puede ser halo y R<sup>3</sup> puede ser -OH. En otras realizaciones más, R<sup>2</sup> puede ser halo y R<sup>3</sup> puede ser -OC(=O)R<sup>8</sup>.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir. Por ejemplo, R<sup>1</sup> puede ser metilo sin sustituir, etilo sin sustituir, n-propilo sin sustituir, isopropilo sin sustituir, n-butilo sin sustituir, isobutilo sin sustituir, terc-butilo sin sustituir, pentilo sin sustituir (ramificado y de cadena lineal) o hexilo sin sustituir (ramificado y de cadena lineal). En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido. Sustituyentes adecuados se describen en este documento. Como un ejemplo, R<sup>1</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> halosustituido (tal como -CF<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F). En otras realizaciones, R<sup>1</sup> puede ser un alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido. Grupos alqueno adecuados incluyen, aunque sin limitación, variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: etenilo, n-propenilo, isopropenilo, n-butenilo, isobutenilo, terc-butenilo, pentenilo (ramificado y de cadena lineal), hexenilo (ramificado y de cadena lineal), vinilo y alenilo. En otras realizaciones más, R<sup>1</sup> puede ser un alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido. Aun en otras realizaciones más, R<sup>1</sup> puede ser un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, tal como los descritos en este documento.

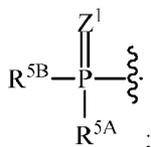
Ambos ----- están ausentes y puede entenderse que la fórmula (I), por lo tanto, tiene la estructura:



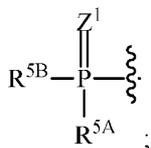
5 En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>4</sup> puede ser



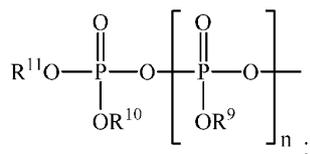
10 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) puede ser un monofosfato. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) puede ser un tiomonofosfato. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) puede ser un difosfato. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) puede ser un alfa-tiodifosfato. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) puede ser un trifosfato. En otras realizaciones, el compuesto de fórmula (I) puede ser un alfa-tiotrifosfato. En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> puede ser



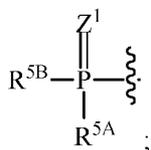
15 R<sup>5A</sup> puede ser O<sup>-</sup> u OH; y R<sup>5B</sup> puede ser O<sup>-</sup> u OH. En otras realizaciones, R<sup>4</sup> puede ser



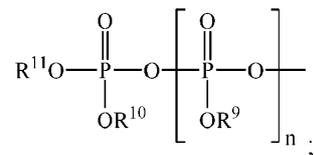
20 R<sup>5A</sup> puede ser O<sup>-</sup> u OH; R<sup>5B</sup> puede ser



25 y n puede ser 0. En otras realizaciones más, R<sup>4</sup> puede ser



30 R<sup>5A</sup> puede ser O<sup>-</sup> u OH; R<sup>5B</sup> puede ser

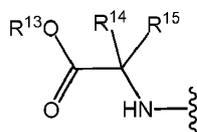


y n puede ser 1. Los sustituyentes adheridos al fósforo pueden variar. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) puede ser un fosforoamidato. En otras realizaciones, un compuesto de fórmula (I) puede ser un

tiofosforoamidato. En otras realizaciones más, un compuesto de fórmula (I) puede ser un fosforbisamidato. Aun en otras realizaciones más, un compuesto de fórmula (I) puede ser un tiofosforbisamidato.

5 En algunas realizaciones, R<sup>5A</sup> puede ser un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido. Diversos aminoácidos son adecuados, incluyendo los descritos en este documento. Ejemplos de aminoácidos adecuados incluyen, aunque sin limitación, alanina, asparagina, aspartato, cisteína, glutamato, glutamina, glicina, prolina, serina, tirosina, arginina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano y valina. En otras realizaciones, R<sup>5A</sup> puede ser un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido. Ejemplos de ésteres de aminoácidos N-ligados incluyen, aunque sin limitación, ésteres de cualquiera de los siguiente 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 ésteres de aminoácidos N-ligados incluyen, aunque sin limitación, un éster de cualquiera de los siguientes aminoácidos: alfa-etilglicina, alfa-propilglicina y beta-alanina. En algunas realizaciones, el éster de aminoácido N-ligado puede ser un éster de alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, un éster isopropílico de alanina. En otras realizaciones, el éster de aminoácido N-ligado puede ser un éster de cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, tal como un éster ciclohexílico de alanina.

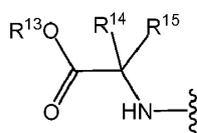
En algunas realizaciones, R<sup>5A</sup> puede tener la estructura



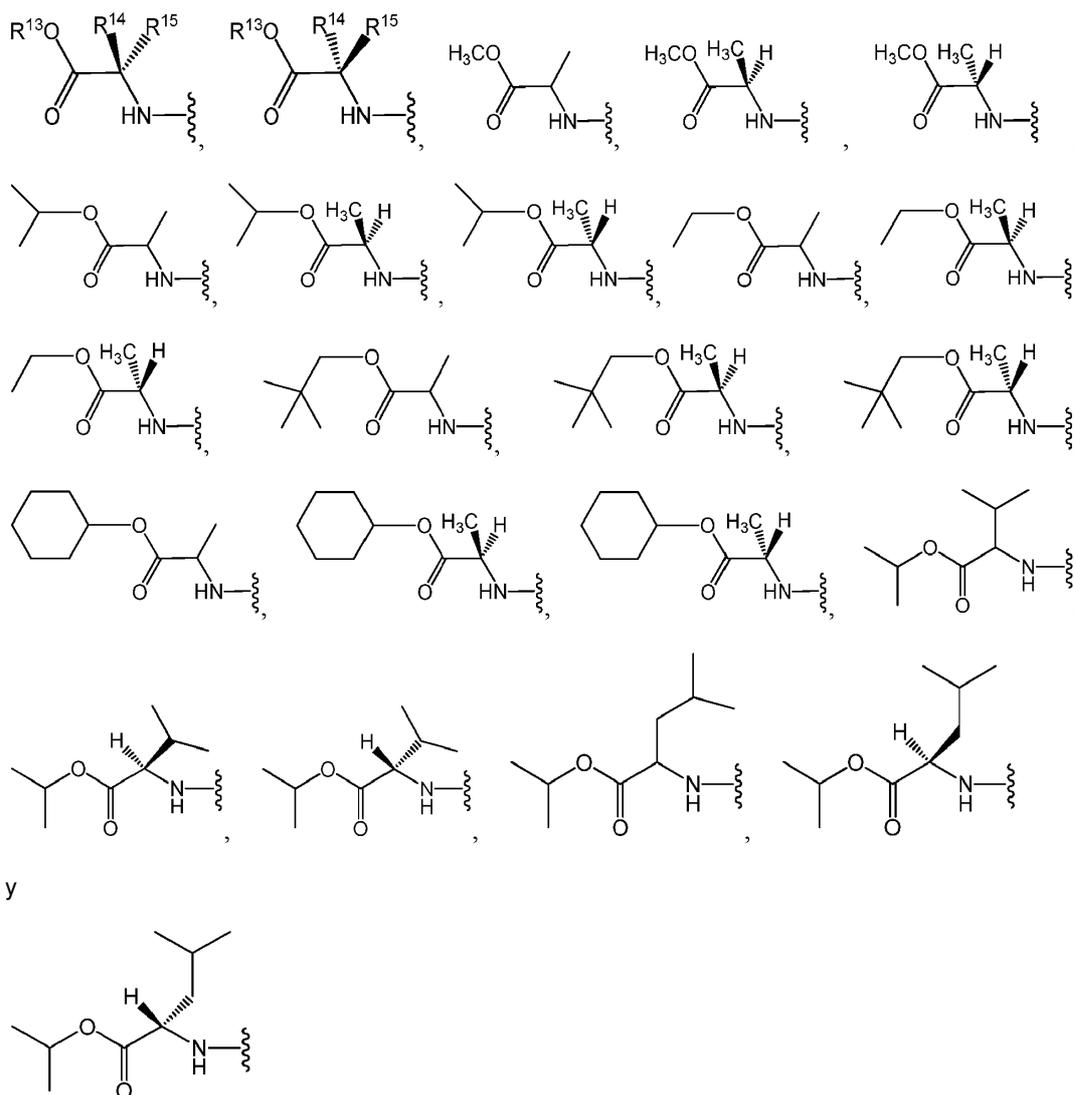
20 en la que R<sup>13</sup> puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R<sup>14</sup> puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; y R<sup>15</sup> puede ser hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido; o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido.

30 Cuando R<sup>14</sup> está sustituido, R<sup>14</sup> puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de N-amido, mercapto, alquilitio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En algunas realizaciones, R<sup>14</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, tal como los descritos en este documento. En algunas realizaciones, R<sup>14</sup> puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>14</sup> puede ser metilo. En algunas realizaciones, R<sup>13</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. Ejemplos de alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En algunas realizaciones, R<sup>13</sup> puede ser metilo o isopropilo. En algunas realizaciones, R<sup>13</sup> puede ser etilo o neopentilo. En otras realizaciones, R<sup>13</sup> puede ser un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido. Ejemplos de cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En algunas realizaciones, R<sup>13</sup> puede ser un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R<sup>13</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo y naftilo. Aun en otras realizaciones más, R<sup>13</sup> puede ser un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>13</sup> puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>13</sup> puede ser un haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, por ejemplo, CF<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>15</sup> puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>15</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc-butilo. En algunas realizaciones, R<sup>15</sup> puede ser metilo. En algunas realizaciones, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido. Ejemplos de cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Dependiendo de los grupos que se seleccionen para R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, el carbono al que se adhieren R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> puede ser un centro quiral. En alguna realización, el carbono al que se adhieren R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> puede ser un centro quiral (R). En otras realizaciones, el carbono al que se adhieren R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> puede ser un centro quiral (S).

Ejemplos de grupos



55 adecuados incluyen los siguientes:



5

10

y

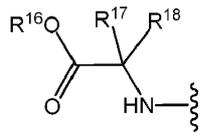
15

20

25

En algunas realizaciones, R<sup>5B</sup> puede ser un -O-arilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R<sup>5B</sup> puede ser un -O-fenilo opcionalmente sustituido. Cuando el fenilo está sustituido, el anillo puede estar sustituido 1, 2, 3 o más de 3 veces. Grupos fenilo monosustituidos adecuados incluyen, fenilo orto-sustituido, fenilo meta-sustituido y fenilo para-sustituido. En otras realizaciones, R<sup>5B</sup> puede ser un -O-arilo sin sustituir. Como alternativa, R<sup>5B</sup> puede ser un -O-naftilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R<sup>5B</sup> puede ser un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R<sup>5B</sup> puede ser un -O-quinolinilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R<sup>5B</sup> puede ser un -O-heterociclilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R<sup>5B</sup> es un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, tal como los descritos para R<sup>5A</sup>. En otras realizaciones, R<sup>5B</sup> es un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, por ejemplo, los descritos en este documento. En algunas realizaciones, R<sup>5B</sup> puede tener la estructura



30

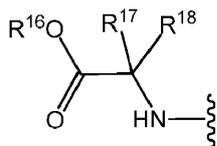
35

en la que R<sup>16</sup> puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R<sup>17</sup> puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; y R<sup>18</sup> puede ser hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido; o R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido.

Quando R<sup>17</sup> está sustituido, R<sup>17</sup> puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de N-amido, mercapto, alquilitio, un arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, un heteroarilo opcionalmente sustituido, O-carboxi y amino. En algunas realizaciones, R<sup>17</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, tal como los descritos en este documento.

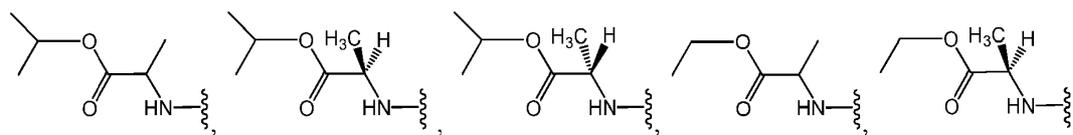
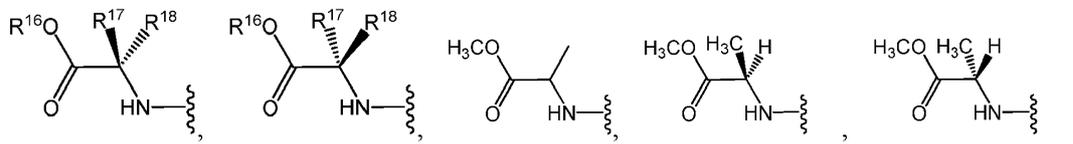
5 En algunas realizaciones, R<sup>17</sup> puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>17</sup> puede ser metilo. En algunas realizaciones, R<sup>16</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. Ejemplos de alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En algunas realizaciones, R<sup>16</sup> puede ser metilo o isopropilo. En algunas realizaciones, R<sup>16</sup> puede ser etilo o neopentilo. En otras realizaciones, R<sup>16</sup> puede ser un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido. Ejemplos de cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En algunas realizaciones, R<sup>16</sup> puede ser un ciclohexilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R<sup>16</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo y naftilo. Aun en otras realizaciones más, R<sup>16</sup> puede ser un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>16</sup> puede ser un bencilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>16</sup> puede ser un haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, por ejemplo, CF<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>18</sup> puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>18</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc-butilo. En algunas realizaciones, R<sup>18</sup> puede ser metilo. En algunas realizaciones, R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido. Ejemplos de cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido incluyen variantes opcionalmente sustituidas de los siguientes: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Dependiendo de los grupos que se seleccionen para R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup>, el carbono al que se adhieren R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> puede ser un centro quiral. En alguna realización, el carbono al que se adhieren R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> puede ser un centro quiral (R). En otras realizaciones, el carbono al que se adhieren R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> puede ser un centro quiral (S).

25 Ejemplos de grupos

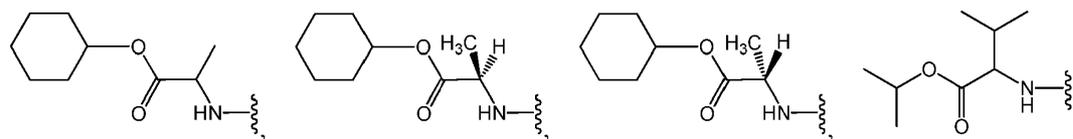
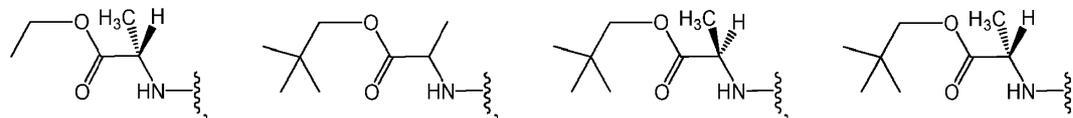


30 adecuados incluyen los siguientes:

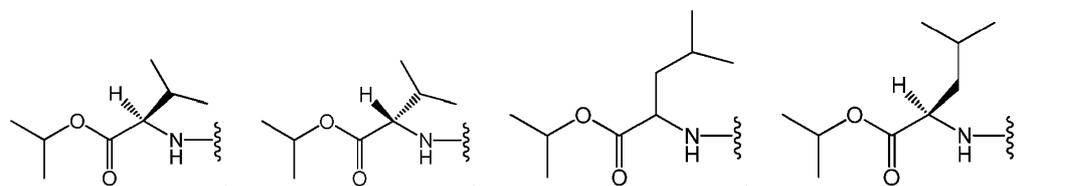
30



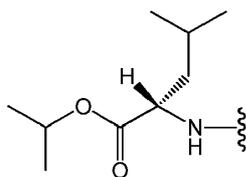
35



40

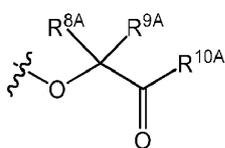


y

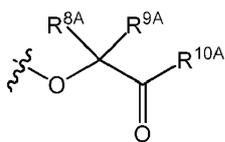


5 En algunas realizaciones, R<sup>5A</sup> puede ser un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido y R<sup>5B</sup> puede ser un -O-arilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones, R<sup>5A</sup> puede ser un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido y R<sup>5B</sup> puede ser un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>5A</sup> puede ser un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido y R<sup>5A</sup> puede ser un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido.

10 En algunas realizaciones, R<sup>5A</sup> puede ser

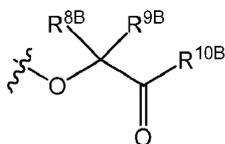


15 Cuando R<sup>5A</sup> es

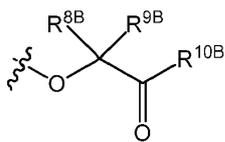


20 R<sup>8A</sup> y R<sup>9A</sup> pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; y R<sup>10A</sup> puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un -O-alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido y un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>8A</sup> y R<sup>9A</sup> pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones, al menos uno de R<sup>8A</sup> y R<sup>9A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>10A</sup> puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>10A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>10A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-4</sub> sin sustituir. En otras realizaciones más, R<sup>10A</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido. Aun en otras realizaciones más, R<sup>10A</sup> puede ser -O-alquilo C<sub>1-24</sub>, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido o un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>10A</sup> puede ser un -O-alquilo C<sub>1-4</sub> sin sustituir.

30 En algunas realizaciones, R<sup>5B</sup> puede ser

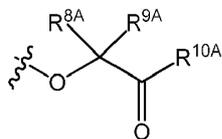


35 Cuando R<sup>5B</sup> es

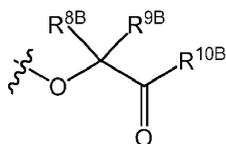


40 R<sup>8B</sup> y R<sup>9B</sup> pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; y R<sup>10B</sup> puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un -O-alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido y un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>8B</sup> y R<sup>9B</sup> pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones, al menos uno de R<sup>8B</sup> y R<sup>9B</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>10B</sup> puede ser hidrógeno.

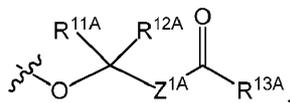
En otras realizaciones, R<sup>10B</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>10B</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-4</sub> sin sustituir. En otras realizaciones más, R<sup>10B</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido. Aun en otras realizaciones más, R<sup>10B</sup> puede ser -O-alquilo C<sub>1-24</sub>, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido o un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>10B</sup> puede ser un -O-alquilo C<sub>1-4</sub> sin sustituir. En algunas realizaciones, R<sup>5A</sup> puede ser



y R<sup>5B</sup> puede ser

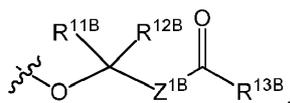


En algunas realizaciones, R<sup>5A</sup> puede ser

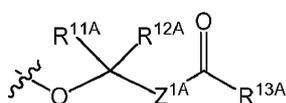


en el que R<sup>11A</sup> y R<sup>12A</sup> pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R<sup>13A</sup> puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un -O-alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido y un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido; y Z<sup>1A</sup> puede ser independientemente O (oxígeno) o S (azufre). En algunas realizaciones, R<sup>11A</sup> y R<sup>12A</sup> pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones, al menos uno de R<sup>11A</sup> y R<sup>12A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>13A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>13A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-4</sub> sin sustituir. En otras realizaciones, R<sup>13A</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R<sup>13A</sup> puede ser un -O-alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido o un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>13A</sup> puede ser un -O-alquilo C<sub>1-4</sub> sin sustituir. En algunas realizaciones, Z<sup>1A</sup> puede ser O (oxígeno). En otras realizaciones, Z<sup>1A</sup> puede ser S (azufre).

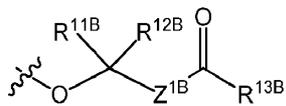
En algunas realizaciones, R<sup>5B</sup> puede ser



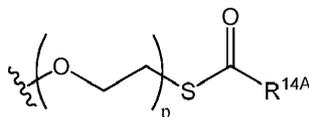
en el que R<sup>11B</sup> y R<sup>12B</sup> pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido; R<sup>13B</sup> puede seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un -O-alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido y un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido; y Z<sup>1B</sup> puede ser independientemente O (oxígeno) o S (azufre). En algunas realizaciones, R<sup>11B</sup> y R<sup>12B</sup> pueden ser hidrógeno. En otras realizaciones, al menos uno de R<sup>11B</sup> y R<sup>12B</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>13B</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>13B</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-4</sub> sin sustituir. En otras realizaciones, R<sup>13B</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R<sup>13B</sup> puede ser un -O-alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido o un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>13B</sup> puede ser un -O-alquilo C<sub>1-4</sub> sin sustituir. En algunas realizaciones, Z<sup>1B</sup> puede ser O (oxígeno). En otras realizaciones, Z<sup>1B</sup> puede ser S (azufre). En algunas realizaciones, R<sup>5A</sup> puede ser



y R<sup>5B</sup> puede ser

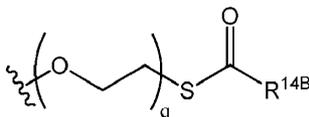


5 En algunas realizaciones, R<sup>5A</sup> puede ser

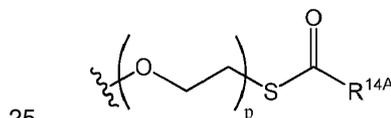


10 En algunas realizaciones, R<sup>14A</sup> puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>14A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R<sup>14A</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>14A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En algunas realizaciones, p puede ser 1. En otras realizaciones, p puede ser 2.

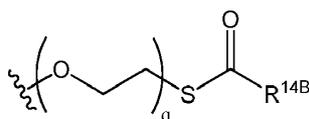
15 En algunas realizaciones, R<sup>5B</sup> puede ser



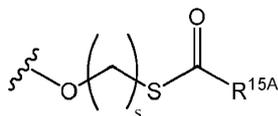
20 En algunas realizaciones, R<sup>14B</sup> puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>14B</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R<sup>14B</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>14B</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) y hexilo (ramificado y de cadena lineal). En algunas realizaciones, q puede ser 1. En otras realizaciones, q puede ser 2. En algunas realizaciones, R<sup>5A</sup> puede ser



25 y R<sup>5B</sup> puede ser

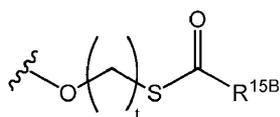


30 En algunas realizaciones, R<sup>5A</sup> puede ser

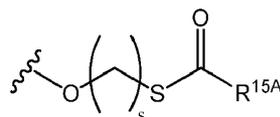


35 En algunas realizaciones, R<sup>15A</sup> puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>15A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R<sup>15A</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>15A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>15A</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir. En algunas realizaciones, s puede ser 3. En otras realizaciones, s puede ser 4. En otras realizaciones más, s puede ser 5.

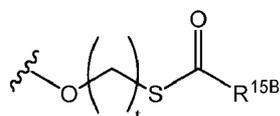
40 En algunas realizaciones, R<sup>5B</sup> puede ser



5 En algunas realizaciones, R<sup>15B</sup> puede ser hidrógeno. En otras realizaciones, R<sup>15B</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-24</sub> opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más, R<sup>15B</sup> puede ser un arilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>15B</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>15B</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir. En algunas realizaciones, t puede ser 3. En otras realizaciones, t puede ser 4. En otras realizaciones más, t puede ser 5. En algunas realizaciones, R<sup>5A</sup> puede ser

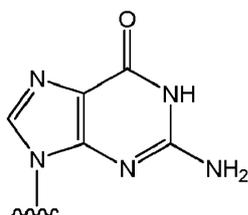


10 y R<sup>5B</sup> puede ser

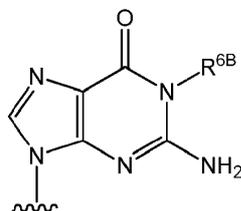


15 En algunas realizaciones, R<sup>5A</sup> y/o R<sup>5B</sup> puede ser un grupo isopropiloxicarboniloximetoxi (POC). En algunas realizaciones, R<sup>5A</sup> y/o R<sup>5B</sup> pueden ser un pivaloiloximetoxi (POM). En algunas realizaciones, R<sup>5A</sup> y R<sup>5B</sup> pueden ser ambos un grupo isopropiloxicarboniloximetoxi (POC), y formar un profármaco bis(isopropiloxicarboniloximetoxi) (bis(POC)). En otras realizaciones, R<sup>5A</sup> y R<sup>5B</sup> pueden ser ambos un grupo pivaloiloximetoxi (POM), y formar un profármaco bis(pivaloiloximetoxi) (bis(POM)). En otras realizaciones más, R<sup>5A</sup> y R<sup>5B</sup> pueden ser ambos un grupo S-aciltioetilo (SATE)-O- y formar un profármaco éster de SATE. En algunas realizaciones, R<sup>5A</sup> y R<sup>5B</sup> pueden ser iguales. En otras realizaciones, R<sup>5A</sup> y R<sup>5B</sup> pueden ser diferentes.

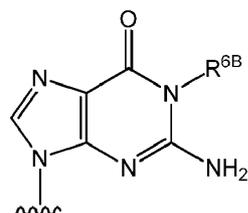
25 La base nucleotídica puede variar. En algunas realizaciones, B<sup>1</sup> puede ser guanina. En algunas realizaciones, B<sup>1</sup> puede ser uno siguiente opcionalmente sustituido



En otras realizaciones, B<sup>1</sup> puede ser un siguiente opcionalmente sustituido



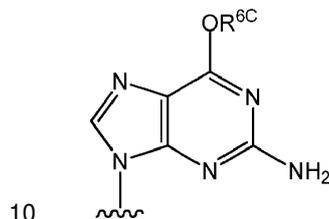
30 en el que R<sup>6B</sup>, puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, un alqueno C<sub>3-6</sub> sin sustituir, un alquino C<sub>3-6</sub> sin sustituir y un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sin sustituir. En algunas realizaciones, B<sup>1</sup> puede ser sin sustituir



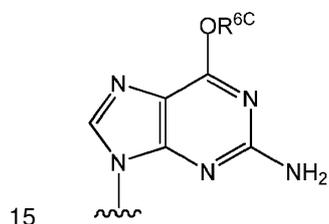
35

5 En algunas realizaciones, R<sup>6B</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir. Por ejemplo, R<sup>6B</sup> puede ser metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) o hexilo (ramificado y de cadena lineal). En algunas realizaciones, R<sup>6B</sup> puede ser un alqueno C<sub>3-6</sub> sin sustituir. En otras realizaciones, R<sup>6B</sup> puede ser un alquino C<sub>3-6</sub> sin sustituir. En otras realizaciones más, R<sup>6B</sup> puede ser un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sin sustituir, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En algunas realizaciones, B<sup>1</sup> puede ser uno siguiente opcionalmente sustituido



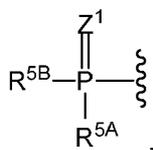
en el que R<sup>6C</sup>, puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, un alqueno C<sub>3-6</sub> sin sustituir, un alquino C<sub>3-6</sub> sin sustituir y un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sin sustituir. En algunas realizaciones, B<sup>1</sup> puede ser sin sustituir



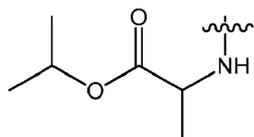
20 En algunas realizaciones, R<sup>6C</sup> puede ser hidrógeno. En algunas realizaciones, R<sup>6C</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir. Por ejemplo, R<sup>6C</sup> puede ser metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo (ramificado y de cadena lineal) o hexilo (ramificado y de cadena lineal). En algunas realizaciones, R<sup>6C</sup> puede ser un etilo. En algunas realizaciones, R<sup>6C</sup> puede ser un alqueno C<sub>3-6</sub> sin sustituir. En otras realizaciones, R<sup>6C</sup> puede ser un alquino C<sub>3-6</sub> sin sustituir. En otras realizaciones, R<sup>6C</sup> puede ser un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> sin sustituir, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

25 En algunas realizaciones, Z<sup>1</sup> puede ser O (oxígeno). En otras realizaciones, Z<sup>1</sup> puede ser S (azufre).

30 En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> no es halo. En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> no es fluoro. En algunas realizaciones, R<sup>5B</sup> no es un -O-arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>5B</sup> no es un -O-arilo sin sustituir. En algunas realizaciones, R<sup>5A</sup> no es un éster isopropílico de N-alanina. En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> no es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido. Por ejemplo, R<sup>1</sup> no es un alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, tal como metilo. En algunas realizaciones; R<sup>3</sup> es OH u -OC(=O)R<sup>3</sup>; R<sup>2</sup> es F; y R<sup>1</sup> es metilo, etilo o etenilo; entonces R<sup>4</sup> no puede seleccionarse de H y

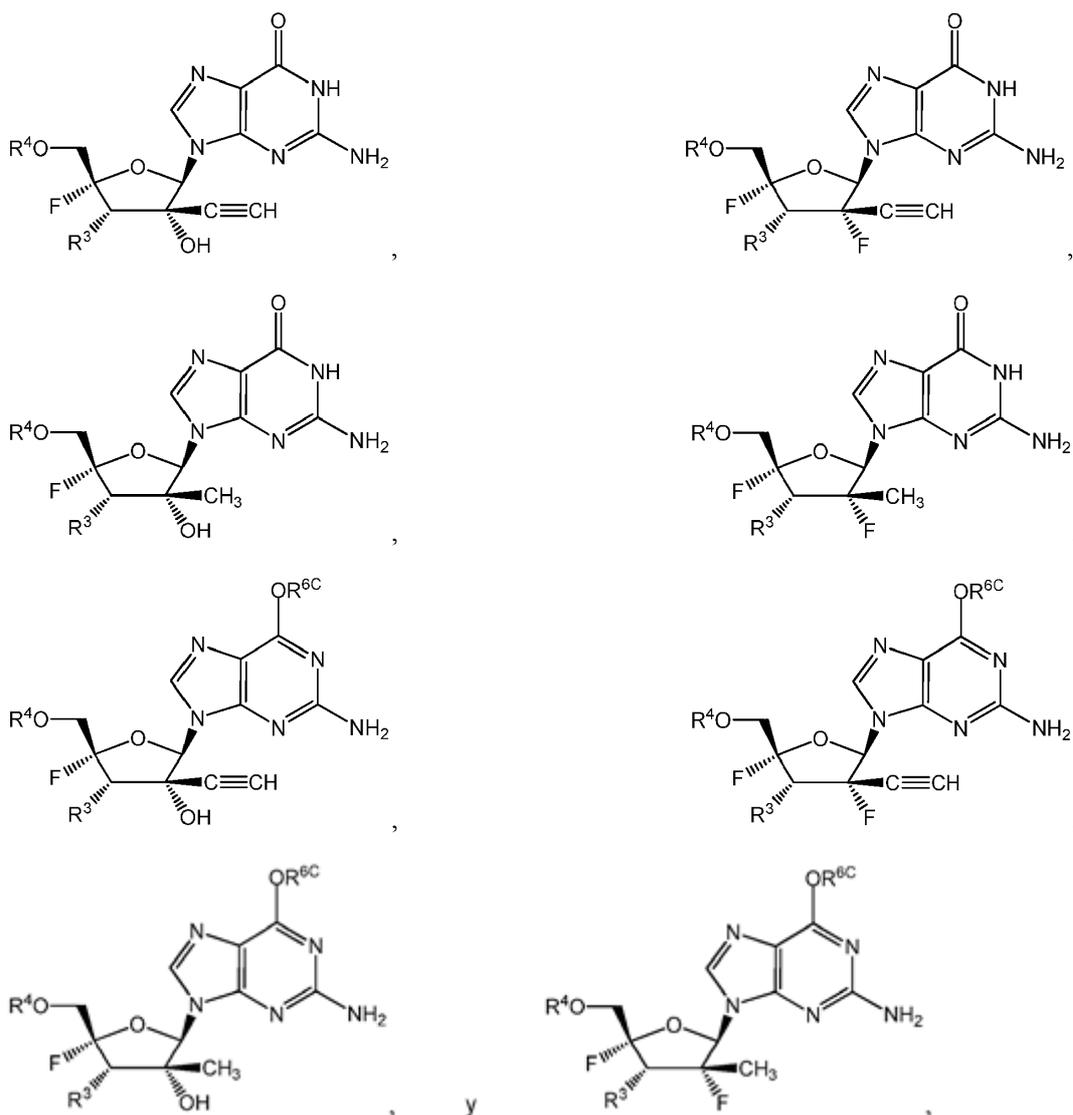


en el que R<sup>5B</sup> es un -O-arilo sin sustituir; R<sup>5A</sup> es



y Z<sup>1</sup> es oxígeno. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) no es un compuesto del documento WO 2013/092481 (presentado el 17 de diciembre de 2012).

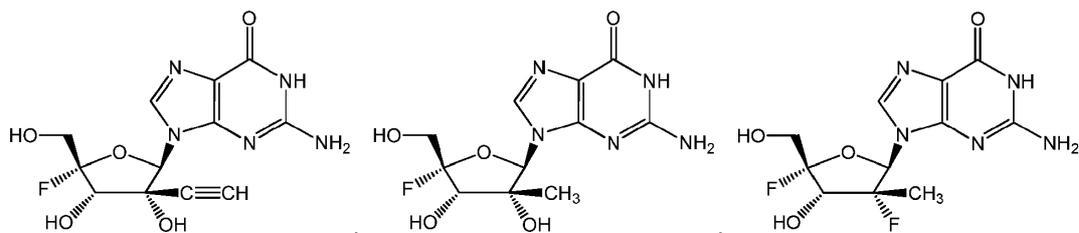
Estructuras ejemplares de un compuesto de fórmula (I) incluyen las siguientes:



5

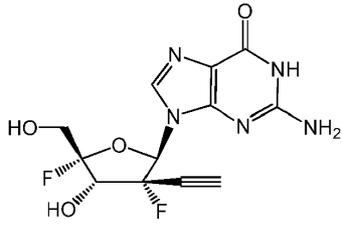
o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. En algunas realizaciones de este párrafo, R<sup>3</sup> puede ser OH.  
 10 En algunas realizaciones de este párrafo, R<sup>6C</sup> puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> sin sustituir, tal como CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En algunas realizaciones de este párrafo, R<sup>4</sup> puede ser H. En otras realizaciones de este párrafo, R<sup>4</sup> puede ser un grupo fosforoamidato. En otras realizaciones más de este párrafo, R<sup>4</sup> puede ser un grupo fosfato (tal como un mono-, di- o trifosfato). Aun en otras realizaciones más de este párrafo, R<sup>4</sup> puede ser un grupo tiosfosfoamidato. En algunas realizaciones de este párrafo, R<sup>4</sup> puede ser un grupo tiosfosfato (tal como un alfa-tiomono-, alfa-tiodi- o alfa-tiotrifosfato).  
 15 En algunas realizaciones de este párrafo, R<sup>p1</sup> puede ser -O-etilo, -O-isopropilo o -O-isobutilo.

Ejemplos de compuestos de fórmula (I) incluyen los siguientes:



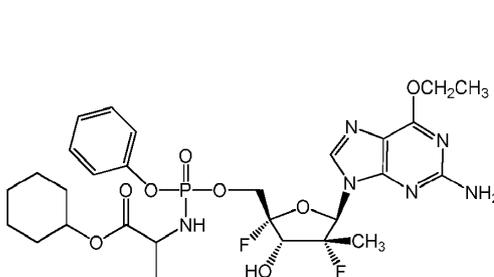
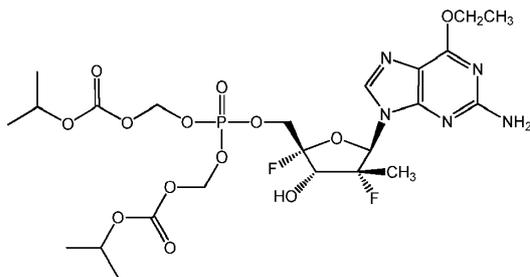
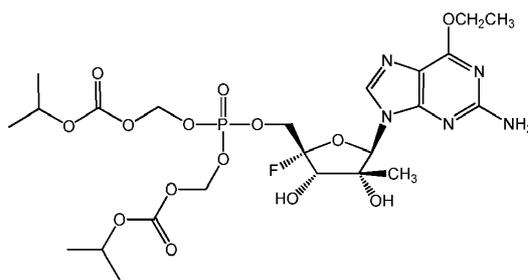
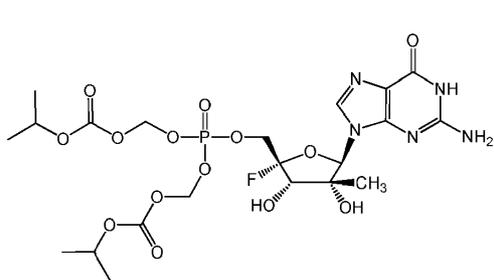
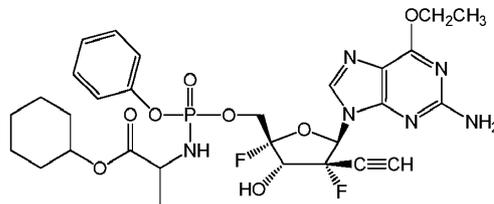
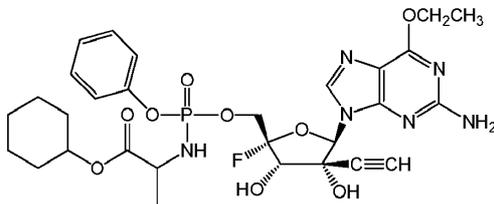
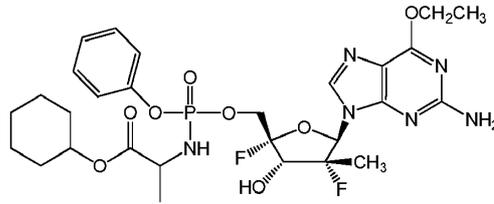
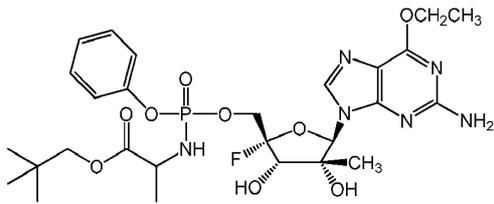
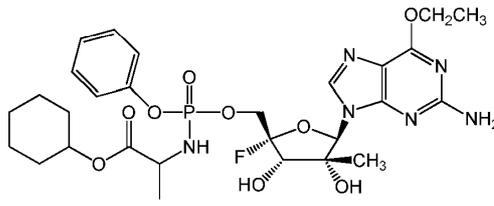
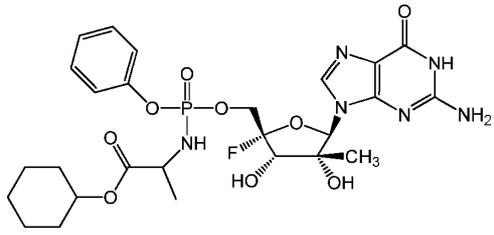
20

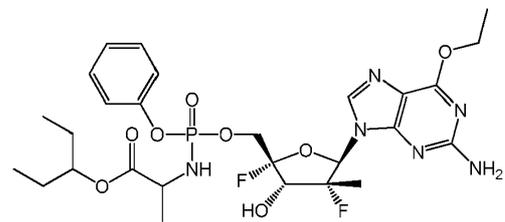
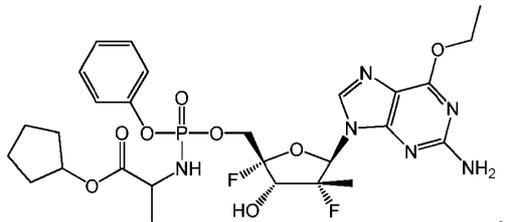
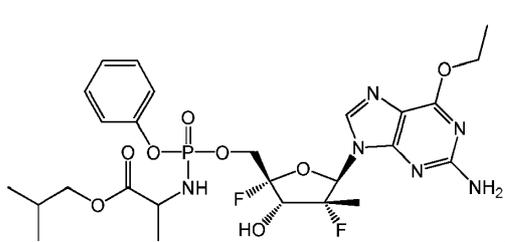
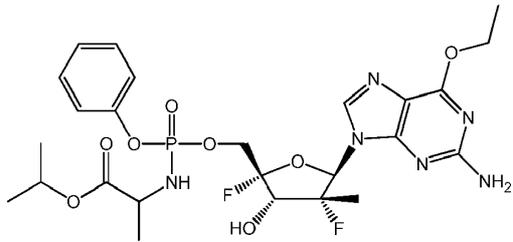
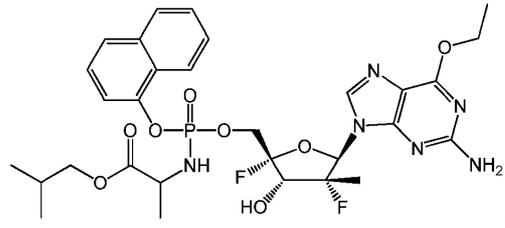
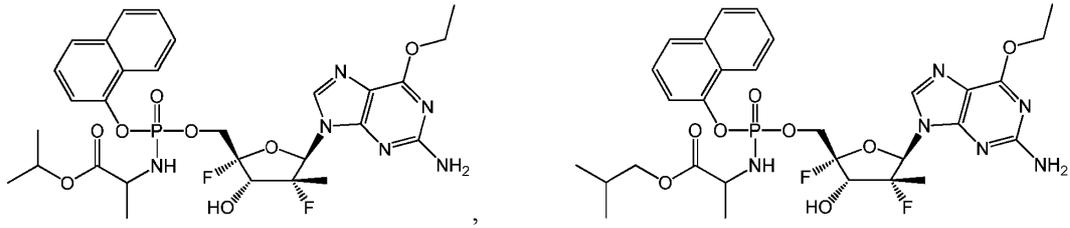
y



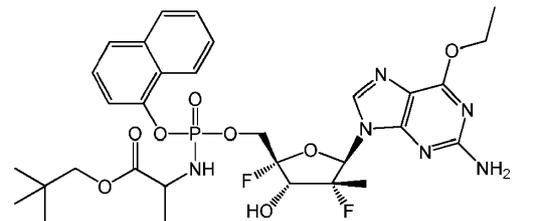
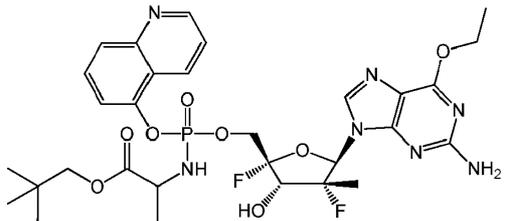
o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

5 Ejemplos adicionales de compuestos de fórmula (I) incluyen los siguientes:

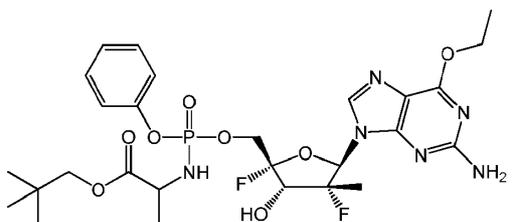




5

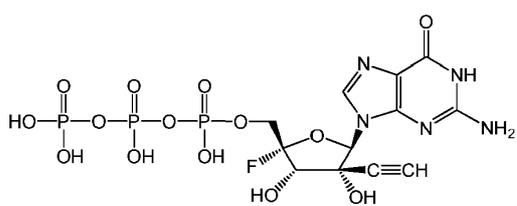
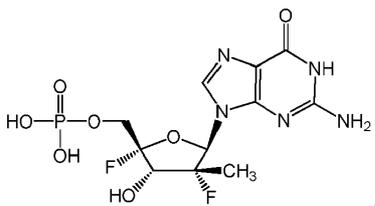


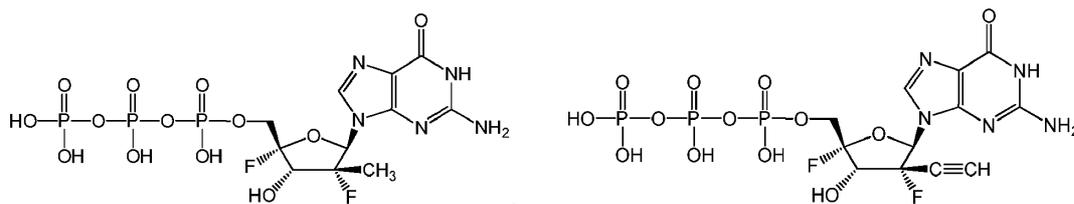
10



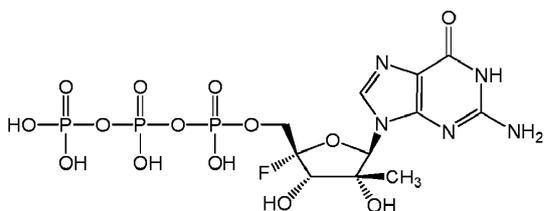
o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

15 Ejemplos adicionales de compuestos de fórmula (I) incluyen los siguientes:





y

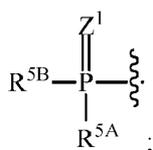


5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

Como se describe en este documento, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener  $R^4$  que sea

10



15

20

25

30

35

$R^{5A}$  que sea un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido; y  $R^{5B}$  que sea un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, un -O-heterociclilo opcionalmente sustituido, un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido. Neutralizando la carga en el fosfato o tiofosfato, puede facilitarse la penetración de la membrana celular como resultado de la lipofilia aumentada del compuesto. Una vez absorbidos y captados dentro de la célula, los grupos adheridos al fósforo pueden eliminarse fácilmente por esterasas, proteasas y/u otras enzimas. En algunas realizaciones, los grupos adheridos al fósforo pueden eliminarse por hidrólisis simple. Dentro de la célula, el fosfato así liberado después puede metabolizarse por enzimas celulares en el difosfato o el trifosfato activo. Asimismo, el tiofosfato puede metabolizarse en el alfa-tiodifosfato o el alfa-tiotrifosfato. Además, en algunas realizaciones, variar los sustituyentes en un compuesto descrito en este documento, tal como compuesto de fórmula (I), puede ayudar a mantener la eficacia de dicho compuesto reduciendo los efectos indeseables, tal como la isomerización.

En algunas realizaciones, la fosforilación de un tio-monofosfato de un compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser estereoselectiva. Por ejemplo, un tio-monofosfato de un compuesto de fórmula (I) puede fosforilarse para dar un compuesto alfa-tiodifosfato y/o alfa-tiotrifosfato que puede enriquecerse en el diastereoisómero (*R*) o (*S*) con respecto al átomo 5'-O-fósforo. Por ejemplo, una de la configuración (*R*) y (*S*) con respecto al átomo 5'-O-fósforo del compuesto alfa-tiodifosfato y/o alfa-tiotrifosfato puede estar presente en una cantidad >50 %, ≥75 %, ≥90 %, ≥95 % o ≥99 % en comparación con la cantidad de la otra de la configuración (*R*) o (*S*) con respecto al átomo 5'-O-fósforo. En algunas realizaciones, la fosforilación de un compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar como resultado la formación de un compuesto que tiene la configuración (*R*) en el átomo 5'-O-fósforo. En algunas realizaciones, la fosforilación de un compuesto de fórmula (I), o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede dar como resultado la formación de un compuesto que tiene la configuración (*S*) en el átomo 5'-O-fósforo.

40

45

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede actuar como un terminado de cadena de la replicación del VHC. Por ejemplo, compuestos de fórmula (I) pueden contener un resto en la posición del carbono 2', de modo que el compuesto se incorpora en una cadena de ARN del VHC sin observar que se produzca elongación adicional. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) puede contener una modificación del carbono 2', en la que  $R^1$  es un grupo que no es hidrógeno seleccionado de un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un alquenilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, un alquinilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido y un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener estabilidad metabólica y/o plasmática aumentada. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser más resistente a hidrólisis y/o más resistente a

transformaciones enzimáticas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener estabilidad metabólica aumentada, estabilidad plasmática aumentada, puede ser más resistente a hidrólisis y/o puede ser más resistente a transformaciones enzimáticas en comparación con un compuesto que es idéntico en estructura, pero que tiene un hidrógeno en lugar del flúoro en la posición 4'. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede tener propiedades mejoradas. Una lista no limitante de propiedades ejemplares incluyen, aunque sin limitación, semivida biológica aumentada, biodisponibilidad aumentada, potencia aumentada, una respuesta *in vivo* mantenida, intervalos de dosificación aumentados, cantidades de dosificación disminuidas, citotoxicidad disminuida, reducción en las cantidades necesarias para tratar afecciones patológicas, reducción en la carga vírica, reducción en el tiempo hasta la seroconversión (es decir, el virus llega a ser indetectable en el suero del paciente), respuesta vírica mantenida aumentada, una reducción de la morbilidad o mortalidad en los desenlaces clínicos, cumplimiento aumentado del paciente, hepatopatías disminuidas (tales como fibrosis hepática, cirrosis hepática y/o 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 actividad antivírica más potente (por ejemplo, una  $CE_{50}$  menor en un ensayo de replicación de VHC) en comparación con el tratamiento de referencia actual. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, no inhibe significativamente la función mitocondrial de la ARN polimerasa mitocondrial. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se incorpora en la ARN polimerasa mitocondrial humana menos de un 10 % en comparación con el 5'-trifosfato nucleotídico natural con la misma B<sup>1</sup>.

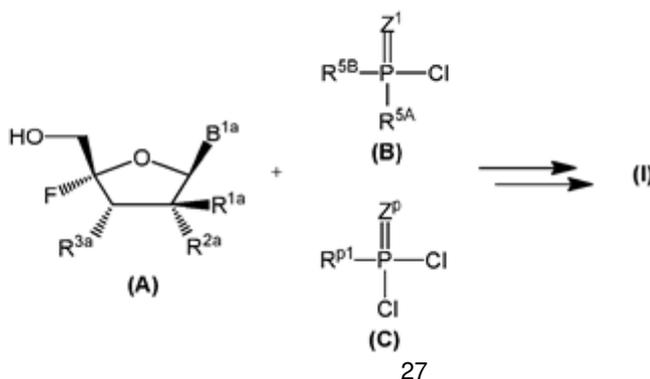
Además, en algunas realizaciones, la presencia de un tiofosforoamidato, fosforoamidato, tiofosforbisamidato o fosforbisamidato en un compuesto de fórmula (I) puede aumentar la estabilidad del compuesto inhibiendo su degradación. Además, en algunas realizaciones, la presencia de un tiofosforoamidato, fosforoamidato, tiofosforbisamidato o fosforbisamidato puede hacer que el compuesto sea más resistente a escisión *in vivo* y proporcionar eficacia prolongada mantenida. En algunas realizaciones, un tiofosforoamidato, fosforoamidato, tiofosforbisamidato o fosforbisamidato puede facilitar la penetración de la membrana celular por un compuesto de fórmula (I) haciendo que el compuesto sea más lipófilo. En algunas realizaciones, un tiofosforoamidato, fosforoamidato, tiofosforbisamidato o fosforbisamidato puede tener biodisponibilidad oral mejorada, estabilidad acuosa mejorada y/o riesgo reducido de toxicidad relacionada con subproductos. En algunas realizaciones, por motivos de comparación, un compuesto de fórmula (I) puede compararse con un compuesto que sea idéntico en estructura, pero que tenga un hidrógeno en lugar del flúoro en la posición 4'.

### Síntesis

Los compuestos de fórmula (I) y los descritos en este documento pueden prepararse de diversas maneras. Se muestran rutas sintéticas generales para el compuesto de fórmula (I), y algunos ejemplos de materiales de partida usados para sintetizar los compuestos de fórmula (I) en el esquema 1 y 2, y se describen en este documento. Las rutas mostradas y descritas en este documento son ilustrativas solamente y no se pretende que, no debe interpretarse que, limiten el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera. Los expertos en la materia podrán reconocer modificaciones de las síntesis divulgadas e idear rutas alternativas basándose en las divulgaciones de este documento; estando todas estas modificaciones y rutas alternativas dentro del alcance de las reivindicaciones.

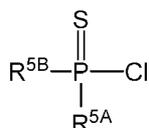
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse usando diversos métodos conocidos por los expertos en la materia. Se muestran ejemplos de métodos en los esquemas 1 y 2. Los precursores adecuados que contienen fósforo pueden obtenerse comercialmente o prepararse por métodos sintéticos conocidos por los expertos en la materia. Se muestran ejemplos de estructuras generales de precursores que contienen fósforo en los esquemas 1 y 2, e incluyen fosforocloridatos y tiofosforocloridatos. Los fosforocloridatos y tiofosforocloridatos adecuados están disponibles en el mercado y/o pueden prepararse sintéticamente.

### Esquema 1



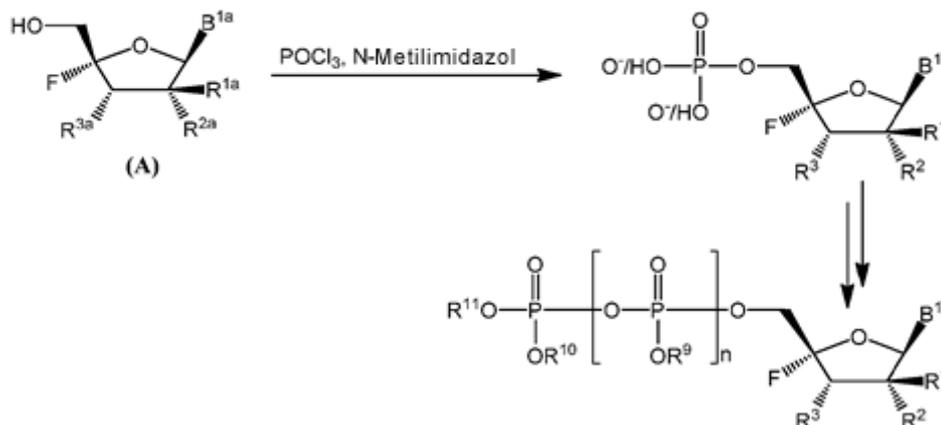
Se muestra un método para formar un compuesto de fórmula (I) en el esquema 1. En el esquema 1, R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup> y B<sup>1a</sup> pueden ser iguales que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y B<sup>1</sup> como se describen en este documento para la fórmula (I). En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I) puede generarse a partir de un compuesto de fórmula (A) y un compuesto de fórmula (B) o un compuesto de fórmula (A) y un compuesto de fórmula (C) usando un reactivo organometálico, tal como un reactivo de Grignard. Los reactivos de Grignard adecuados son conocidos por los expertos en la materia e incluyen, aunque sin limitación, cloruros de alquilmagnesio y bromuros de alquilmagnesio. En otras realizaciones, puede usarse una base apropiada para formar un compuesto de fórmula (I). Ejemplos de bases adecuadas incluyen, aunque sin limitación, una base de amina, tal como una alquilamina (incluyendo mono-, di- y trialquilaminas (por ejemplo, trietilamina)), piridinas opcionalmente sustituidas (por ejemplo, colidina) e imidazoles opcionalmente sustituidos (por ejemplo, N-metilimidazol).

Cuando los compuestos de fórmula (I) tienen Z<sup>1</sup> que sea azufre, el azufre puede añadirse de diversas maneras. En algunas realizaciones, el azufre puede formar parte del precursor que contiene fósforo, por ejemplo,



Como alternativa, uno de los oxígenos adheridos al fósforo puede intercambiarse con un azufre usando un reactivo de sulfuración. Los agentes de sulfuración adecuados son conocidos por los expertos en la materia e incluyen, aunque sin limitación, reactivo de Lawesson de azufre elemental, ciclooctaazufre, 1,1-dióxido de 3H-1,2-benzoditioil-3-ona (reactivo de Beaucage), 3-((N,N-dimetilaminometilideno)amino)-3H-1,2,4-ditiazol-5-tiona (DDTT) y tetrasulfuro de bis(3-trietoxisilil)propilo (TEST).

Esquema 2



Un precursor que contiene fósforo puede acoplarse al nucleósido, por ejemplo, un compuesto de fórmula (A). Después del acoplamiento del precursor que contiene fósforo, puede escindirse cualquier grupo saliente en condiciones adecuadas, tal como hidrólisis. En el esquema 2, R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup> y B<sup>1a</sup> pueden ser iguales que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y B<sup>1</sup> como se describen en este documento para la fórmula (I). Pueden añadirse grupos que contienen fósforo adicionales usando métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo, usando un pirofosfato. Si se desea, puede usarse una o más bases durante la adición de cada grupo que contiene fósforo. En este documento se describen ejemplos de bases adecuadas.

Como se describe en este documento, en algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> cada uno puede ser un átomo de oxígeno, en los que los átomos de oxígeno se unen conjuntamente por un grupo carbonilo. El grupo -O-C(=O)-O- puede formarse usando métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos grupos hidroxilo, puede tratarse con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI).

En algunas realizaciones, R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> pueden ser -OC(=O)R<sup>12</sup> y -OC(=O)R<sup>8</sup>, respectivamente. Los grupos -OC(=O)R<sup>12</sup> y -OC(=O)R<sup>8</sup> puede formarse en las posiciones 2' y 3' usando diversos métodos conocidos por los expertos en la materia. Como un ejemplo, un compuesto de fórmula (I), en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos grupos hidroxilo, 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 usarse un catalizador para facilitar la reacción. Un ejemplo de catalizador adecuado es 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Como alternativa, los grupos -OC(=O)R<sup>12</sup> y -OC(=O)R<sup>8</sup> puede 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 reactivo de acoplamiento. Ejemplos de carbodiimidias incluyen, aunque sin

limitación, N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC).

Para reducir la formación de productos secundarios, uno o más de los grupos adheridos al anillo de pentosa pueden protegerse con uno o más grupos protectores adecuados. Como un ejemplo, si R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> son grupos hidroxilo, el uno o más grupos hidroxilo pueden protegerse con grupos protectores adecuados, tales como grupos triarilmetilo y/o sililo. Ejemplos de grupos triarilmetilo incluyen, aunque sin limitación, tritilo, monometoxitritilo (MMTr), 4,4'-dimetoxitritilo (DMTr), 4,4',4''-trimetoxitritilo (TMTr), 4,4',4''-tris-(benzoiloxi)tritilo (TBTr), 4,4',4''-tris(4,5-dicloroftalimido)tritilo (CPTTr), 4,4',4''-tris(levuliniloxi)tritilo (TLTr), p-anisil-1-naftilfenilmetilo, di-o-anisil-1-naftilmetilo, p-tolildifenilmetilo, 3-(imidazolilmetil)-4,4'-dimetoxitritilo, 9-fenilxanten-9-ilo (Pixilo), 9-(p-metoxifenil)xanten-9-ilo (Mox), 4-deciloxitritilo, 4-hexadeciloxitritilo, 4,4'-dioctadeciltritilo, 9-(4-octadeciloxfenil)xanten-9-ilo, 1,1'-bis-(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 4,4',4''-tris-(terc-butilfenil)metilo (TTTr) y 4,4'-di-3,5-hexadienoxitritilo. En este documento se describen ejemplos de grupos sililo adecuados e incluyen trimetilsililo (TMS), *terc*-butildimetilsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), *terc*-butildifenilsililo (TBDPS), *tri-iso*-propilsililoximetilo y [2-(trimetilsilil)etoxi]metilo. Como alternativa, R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> pueden protegerse por un solo grupo protector aquiral o quiral, por ejemplo, formando un ortoéster, un acetal cíclico o un cetal cíclico. Ortoésteres adecuados incluyen metoximetileno acetal, etoximetileno acetal, ortoéster de 2-oxaciclopentilideno, ortoéster de dimetoximetileno, ortoéster de 1-metoxietilideno, ortoéster de 1-etoxietilideno, ortoéster de metilideno, ortoéster de ftalida, ortoéster de 1,2-dimetoxietilideno y ortoéster de alfa-metoxibencilideno; acetales cíclicos adecuados incluyen metileno acetal, etilideno acetal, t-butilmetilideno acetal, 3-(benciloxi)propil acetal, bencilideno acetal, 3,4-dimetoxibencilideno acetal y p-acetoxibencilideno acetal; y cetales cíclicos adecuados incluyen 1-t-butiletalideno cetal, 1-feniletalideno cetal, isopropilideno cetal, ciclopentilideno cetal, ciclohexilideno cetal, cicloheptilideno cetal y 1-(4-metoxifenil)etilideno cetal.

### **Composiciones farmacéuticas**

Algunas realizaciones descritas en este documento se refieren a una composición farmacéutica, que puede incluir una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en este documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un vehículo, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica puede incluir un solo diastereoisómero de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, un solo diastereoisómero está presente en la composición farmacéutica a una concentración de más de un 99 % en comparación con la concentración total de los otros diastereoisómeros). En otras realizaciones, la composición farmacéutica puede incluir una mezcla de diastereoisómeros de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede incluir una concentración de un diastereoisómero de >50 %, ≥60 %, ≥70 %, ≥80 %, ≥90 %, ≥95 % o ≥98 %, en comparación con la concentración total de los otros diastereoisómeros. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye una mezcla 1:1 de dos diastereoisómeros de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de uno o más compuestos divulgados en este documento con otros componentes químicos, tales como diluyentes o vehículos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Las composiciones farmacéuticas también pueden obtenerse 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 en general se adaptarán a la vía de administración pretendida específica. Una composición farmacéutica es adecuada para aplicaciones humanas y/o veterinarias.

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

Como se usa en este documento, un "vehículo" se refiere a un compuesto que facilita la incorporación de un compuesto a células o tejidos. Por ejemplo, sin limitación, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un vehículo utilizado normalmente que facilita la captación de muchos compuestos orgánicos en células o tejidos de un sujeto.

Como se usa en este documento, un "diluyente" se refiere a un ingrediente en una composición farmacéutica que carece de actividad farmacológica, pero que puede ser farmacéuticamente necesario o deseable. Por ejemplo, un diluyente puede usarse para aumentar el volumen de un fármaco potente cuya masa es demasiado pequeña para su fabricación y/o administración. También puede ser un líquido para la disolución de un fármaco a administrar por inyección, ingesta o inhalación. Una forma común de diluyente en la técnica es una solución acuosa tamponada tal como, sin limitación, solución salina tamponada con fosfato que imite la composición de la sangre humana.

Como se usa en este documento, un "excipiente" se refiere a una sustancia inerte que se añade a una composición farmacéutica para proporcionar, sin limitación, volumen, consistencia, estabilidad, capacidad de unión, lubricación, capacidad disgregante, etc., a la composición. Un "diluyente" es un tipo de excipiente.

Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento pueden administrarse a un paciente humano *per se*, o en composiciones farmacéuticas donde se mezclan con otros ingredientes activos, como en politerapia, o vehículos,

diluyentes, excipientes o combinaciones de los mismos. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Las técnicas para formulación y administración de los compuestos descritos en este documento son conocidos por los expertos en la materia.

5 Las composiciones farmacéuticas divulgadas en este documento pueden fabricarse de una manera que sea conocida en sí misma, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, inclusión o formación de comprimidos. Además, los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para conseguir su propósito pretendido. Muchos de los compuestos usados en las combinaciones farmacéuticas divulgadas en este documento pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles.

10 Existen en la técnica múltiples técnicas de administración de un compuesto incluyendo, aunque sin limitación, suministro oral, rectal, tópico, en aerosol, por inyección y parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, inyecciones intratecal, intraventriculares directas, intraperitoneales, intranasales e intraoculares.

15 También se puede administrar el compuesto de manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en la zona infectada, a menudo en una formulación de absorción retardada o de liberación mantenida. Además, se puede administrar el compuesto en un sistema dirigido de suministro de fármacos, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico de tejido. Los liposomas se dirigirán a y se captarán selectivamente por el órgano.

20 Las composiciones, si se desea, pueden presentarse en un envase o dispositivo dosificador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contiene el ingrediente activo. El envase puede comprender, por ejemplo, lámina metálica o de plástico, tal como un envase alveolado. El envase o dispositivo dosificador puede estar acompañado por instrucciones para su administración. El envase o dosificador también puede estar acompañado de un aviso asociado al recipiente en forma prescrita por una agente gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, que es un aviso que refleja la aprobación por parte de la agencia de la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. Dicho aviso, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Food and Drug Administration estadounidense para medicamentos de venta con receta o el prospecto aprobado. Las composiciones que pueden incluir un compuesto descrito en este documento formulado en un vehículo farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada.

### 35 **Métodos de uso**

También se divulga en este documento un método de tratamiento y/o mejora de una enfermedad o afección, que puede incluir administrar a un sujeto una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. También se divulga en este documento un método de tratamiento y/o mejora de una enfermedad o afección, que puede incluir administrar a un sujeto identificado por padecer la enfermedad o afección una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en este documento, tal como un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

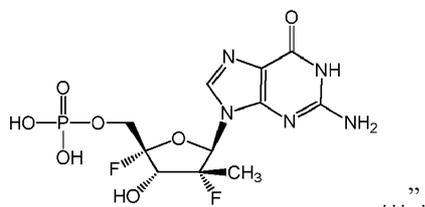
40 También se divulga en este documento un método de mejora o tratamiento de una infección por VHC, que puede incluir administrar a un sujeto identificado por padecer una infección por VHC una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en este documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I)), o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. También se describe en este documento el uso de uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en este documento, en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o tratar una infección por VHC, que puede incluir administrar a un sujeto identificado por padecer una infección por VHC una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en este documento. También se describe en este documento uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en este documento, que puede usarse para mejorar y/o tratar una infección por VHC administrando a un sujeto identificado por padecer una infección por VHC una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en este documento.

50 También se divulgan en este documento métodos de mejora y/o tratamiento de una infección por VHC, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el virus de la hepatitis C con una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en este documento, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. También se describe en este documento el uso de uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en este documento, en la fabricación de un medicamento para mejorar y/o tratar una infección por VHC, que puede incluir

poner en contacto una célula infectada con el virus de la hepatitis C con una cantidad eficaz de dicho uno o más compuestos. También se describe en este documento uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en este documento, que puede usarse para mejorar y/o tratar una infección por VHC, poniendo en contacto una célula infectada con el virus de la hepatitis C con una cantidad eficaz de dicho uno o más compuestos.

También se divulgan en este documento métodos de inhibición de la replicación de un virus de la hepatitis C, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el virus de la hepatitis C con una cantidad eficaz de uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en este documento, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. También se describe en este documento el uso de uno o más compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en este documento, en la fabricación de un medicamento para inhibir la replicación de un virus de la hepatitis C, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el virus de la hepatitis C con una cantidad eficaz de dicho uno o más compuestos. También se describe en este documento un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en este documento, que puede usarse para inhibir la replicación de un virus de la hepatitis C, poniendo en contacto una célula infectada con el virus de la hepatitis C con una cantidad eficaz de dicho uno o más compuestos.

En algunas realizaciones, el compuesto puede ser un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable del mismo, en la que R<sup>4</sup> es hidrógeno. En otras realizaciones, el compuesto puede ser un compuesto de fórmula (I), en la que el compuesto de fórmula (I) es un mono-, di- o trifosfato, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. En otras realizaciones más, el compuesto puede ser un compuesto de fórmula (I), en la que el compuesto de fórmula (I) es un tiomonofosfato, alfa-tiodifosfato o alfa-tiotrifosfato, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. Aun en otras realizaciones más, el compuesto puede ser un compuesto de fórmula (I), en la que el compuesto de fórmula (I) es fosforoamidato o fosforbisamidato, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. En algunas realizaciones, el compuesto puede ser un compuesto de fórmula (I), en la que el compuesto de fórmula (I) es tiofosforoamidato o tiofosforbisamidato, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores. El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable del mismo, que puede usarse para mejorar y/o tratar una infección vírica (por ejemplo, una infección por VHC) y/o inhibir la replicación de un virus (tal como un virus VHC) puede ser cualquiera de las realizaciones proporcionadas en cualquiera de las realizaciones descritas en cualquiera de los párrafos empezando con el primer párrafo bajo el subencabezado "Compuestos" hasta el párrafo que empieza "Ejemplos adicionales de compuestos de fórmula (I) incluyen los siguientes:



El VHC es un virus de ARN de hebra positiva con envuelta de la familia *Flaviviridae*. Ha diversas proteínas no estructurales de VHC, tales como NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. Se cree que NS5B es una ARN polimerasa dependiente de ARN implicada en la replicación del ARN del VHC.

En este documento se describe un método de inhibición de la actividad de la polimerasa NS5B, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con virus de la hepatitis C con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable del mismo. También se describe en este documento un método de inhibición de la actividad de la polimerasa NS5B, que puede incluir administrar a un sujeto infectado con virus de la hepatitis C una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable del mismo. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inhibir una ARN polimerasa dependiente de ARN y, por tanto, inhibir la replicación del ARN del VHC. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inhibir una polimerasa de VHC (por ejemplo, polimerasa NS5B).

En este documento se describe 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 eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica descritos en este documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable del mismo), en el que la afección hepática está provocada por una infección por VHC. También se describe en este documento un método de aumento de la función hepática en un sujeto que tiene una infección por VHC, que puede incluir administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica descrita en este documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable del mismo). También se contempla un método para reducir o eliminar daños hepáticos adicionales provocados por el virus en un sujeto que tiene una infección por VHC, administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o una composición

farmacéutica descrita en este documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable del mismo). Este método puede incluir ralentizar o detener la progresión de la hepatopatía. La evolución de la enfermedad puede invertirse, y se contempla estasis o mejora en la función hepática. En algunas realizaciones, puede tratarse la fibrosis hepática, cirrosis hepática y/o cáncer de hígado; puede aumentarse la función hepática; pueden reducirse o eliminarse los daños hepáticos provocados por el virus; puede ralentizarse o detenerse la progresión de la hepatopatía; puede invertirse la evolución de la hepatopatía y/o puede mejorarse o mantener la función hepática poniendo en contacto una célula infectada con el virus de la hepatitis C con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en este documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.)

Hay una diversidad de genotipos de VHC, y una diversidad de subtipos dentro de cada genotipo. Por ejemplo, actualmente se sabe que hay once (numerados del 1 al 11) genotipos principales de VHC, aunque otros han clasificados los genotipos como 6 genotipos principales. Cada uno de estos genotipos se subdivide además 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 eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable del mismo, puede ser eficaz para tratar al menos un genotipo de VHC. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en este documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable del mismo) puede ser eficaz para tratar los 11 genotipos de VHC. En algunas realizaciones, un compuesto descrito en este documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable del mismo) puede ser eficaz para tratar 3 o más, 5 o más, 7 o más, o 9 o más genotipos de VHC. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable del mismo puede ser más eficaz contra un número mayor de genotipos de VHC que el tratamiento de referencia. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable del mismo, puede ser más eficaz contra un genotipo de VHC particular que el tratamiento de referencia (tal como el genotipo 1, 2, 3, 4, 5 y/o 6).

Los expertos en la materia conocen diversos indicadores para determinar la eficacia de un método para tratar una infección por VHC. Ejemplos de indicadores adecuados incluyen, aunque sin limitación, una reducción en la carga vírica, una reducción en la replicación vírica, una reducción en el tiempo hasta seroconversión (virus indetectable en el suero del paciente), un aumento en la tasa de respuesta vírica mantenida al tratamiento, una reducción de la morbilidad o mortalidad en desenlaces clínicos, una reducción en la tasa de disminución de la función hepática; estasis en la función hepática; mejora en la función hepática; reducción en uno o más marcadores de disfunción hepática, incluyendo la alanina transaminasa, la aspartato transaminasa, la bilirrubina total, la bilirrubina conjugada, la gamma glutamil transpeptidasa y/u otro indicador de respuesta de la enfermedad. Asimismo, un tratamiento satisfactorio con una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica descrita en este documento (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéutica aceptable del mismo) puede reducir la incidencia de cáncer de hígado en sujetos infectados por VHC.

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es eficaz para reducir las concentraciones víricas de VHC hasta niveles indetectables, por ejemplo, hasta aproximadamente 100 a aproximadamente 500, hasta aproximadamente 50 a aproximadamente 100, hasta aproximadamente 10 a aproximadamente 50 o hasta aproximadamente 15 a aproximadamente 25 unidades internacionales/ml de suero. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es eficaz para reducir la carga vírica de VHC en comparación con la carga vírica de VHC antes de la administración del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en la que la carga vírica de VHC se mide antes de la administración del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de nuevo después de completarse la pauta de tratamiento con el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 1 mes después de completarse). En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser una cantidad que es eficaz para reducir la carga vírica de VHC hasta menos de aproximadamente 25 unidades internacionales/ml de suero. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es eficaz para conseguir una reducción en la concentración vírica de VHC en el suero de un sujeto en el intervalo de aproximadamente 1,5-log a aproximadamente 2,5-log de reducción, aproximadamente 3-log a aproximadamente 4-log de reducción o más de aproximadamente 5-log de reducción en comparación con la carga vírica antes de la administración del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, la carga vírica de VHC puede medirse antes de la administración del compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de nuevo después de completarse la pauta de tratamiento con el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, 1 mes después de completarse).

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede provocar al menos una reducción de 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 veces o más en la replicación del virus de la hepatitis C con respecto a los niveles pretratamiento en un sujeto, determinados después de completarse la pauta de tratamiento (por ejemplo, 1 mes después de completarse). En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede provocar una reducción de la replicación del

5 virus de la hepatitis C con respecto a los niveles pretratamiento en el intervalo de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 veces, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 veces, de aproximadamente 15 a aproximadamente 40 veces o de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 veces. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede provocar una reducción de la replicación del virus de hepatitis C en el intervalo de 1 a 1,5 log, de 1,5 log a 2 log, de 2 log a 2,5 log, de 2,5 a 3 log, de 3 log a 3,5 log o de 3,5 a 4 log más de reducción de la replicación del virus de la hepatitis C en comparación con la reducción del virus de la hepatitis C conseguido por interferón pegilado en combinación con ribavirina, administrado de acuerdo con el tratamiento de referencia, o puede conseguir la misma reducción que el tratamiento de referencia en un periodo más corto de tiempo, por ejemplo, en un mes, dos meses o tres meses, en comparación con la reducción conseguida después de seis meses de tratamiento de referencia con ribavirina e interferón pegilado.

15 En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es una cantidad que es eficaz para conseguir una respuesta vírica mantenida, por ejemplo, ARN del VHC no detectable o sustancialmente no detectable (por ejemplo, menos de aproximadamente 500, menos de aproximadamente 200, menos de aproximadamente 100, menos de aproximadamente 25 o menos de aproximadamente 15 unidades internacionales por mililitro de suero) se encuentra en el suero del sujeto durante un periodo de al menos aproximadamente un mes, al menos aproximadamente dos meses, al menos aproximadamente tres meses, al menos aproximadamente cuatro meses, al menos aproximadamente cinco meses o al menos aproximadamente seis meses después de cesar el tratamiento.

20 En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede reducir el nivel de un marcador de fibrosis hepática en al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 25 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 35 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 45 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 55 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 65 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 75 % o al menos aproximadamente un 80 % o más, en comparación con el nivel del marcador en un sujeto no tratado, o con un sujeto tratado con placebo. Los métodos de medición de marcadores séricos son conocidos por los expertos en la materia e incluyen métodos inmunológicos, por ejemplo, ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA), radioinmunoensayos y similares, usando anticuerpo específico para un marcador sérico dado. Una lista no limitante de ejemplos de marcadores incluye medir los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP), gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y bilirrubina total (TBIL) en suero usando métodos conocidos. En general, un nivel de ALT de menos de aproximadamente 45 UI/l (unidades internacionales/litro), uno de AST en el intervalo de 10-34 UI/l, de ALP en el intervalo de 44-147 UI/l, de GGT en el intervalo de 0-51 UI/l, de TBIL en el intervalo de 0,3-1,9 mg/dl se considera normal. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser una cantidad eficaz para reducir los niveles de ALT, AST, ALP, GGT y/o TBIL hasta lo que se considere un nivel normal.

40 Los sujetos que se diagnostican clínicamente con infección por VHC incluyen sujetos "nulintratados" (por ejemplo, sujetos no tratados previamente para VHC, particularmente los que no han recibido previamente tratamiento basado en IFN-alfa y/o basado en ribavirina) e individuos que han fracasado en el tratamiento previo para VHC (sujetos con "fracaso en el tratamiento"). Los sujetos con fracaso en el tratamiento incluyen "los que no responden" (es decir, sujetos en los que la concentración de VHC no se redujo significativa o suficientemente mediante un tratamiento previo para VHC ( $\leq 0,5$  log UI/ml), por ejemplo, una monoterapia con IFN-alfa previa, una politerapia con IFN-alfa y ribavirina previa o una politerapia con IFN-alfa pegilado y ribavirina previa); y "los recidivantes" (es decir, sujetos que se trataron previamente para VHC, por ejemplo, que recibieron una monoterapia con IFN-alfa previa, una politerapia con IFN-alfa y ribavirina previa o una politerapia con IFN-alfa pegilado y ribavirina previa, cuya concentración de VHC disminuyó y, posteriormente, aumentó).

50 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a un sujeto con fracaso en el tratamiento que padece VHC. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a un sujeto que no responde que padece VHC. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a un sujeto recidivante que padece VHC.

55 Después de un periodo de tiempo, los agentes infecciosos pueden desarrollar resistencia a uno o más agentes terapéuticos. El término "resistencia", como se usa en este documento, se refiere a una cepa vírica que presenta una respuesta retardada, atenuada y/o nula a uno o más agentes terapéuticos. Por ejemplo, después de tratamiento con un agente antivírico, la carga vírica de un sujeto infectado con un virus resistente puede reducirse hasta un grado menor en comparación con la cantidad en la reducción de la carga vírica mostrada por 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 (por ejemplo, un agente usado en un tratamiento de referencia convencional). En algunas realizaciones, el desarrollo de cepas de VHC resistentes se retarda cuando un sujeto se trata 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 contra VHC (tal como un agente usado en un tratamiento de referencia convencional).

En algunas realizaciones, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a un sujeto para el que están contraindicadas otras medicaciones 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 falciforme) y otros sujetos en riesgo de los efectos secundarios hemáticos del tratamiento actual. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede proporcionarse a un sujeto que es hipersensible a interferón y/o ribavirina.

Algunos sujetos que se tratan para VHC experimentan un repunte de la carga vírica. La expresión "repunte de la carga vírica", como se usa en este documento, se refiere a un aumento mantenido de  $\geq 0,5$  log UI/ml de la carga vírica por encima de la cifra mínima antes del final del tratamiento, donde la cifra mínima es una disminución  $\geq 0,5$  log UI/ml desde el estado basal. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse a un sujeto que experimenta repunte de la carga vírica, o puede evitar dicho repunte de la carga vírica cuando se usa para tratar al sujeto.

El tratamiento de referencia para tratar el VHC se ha asociado con varios efectos secundarios (acontecimientos adversos). En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede disminuir el número y/o gravedad de los efectos secundarios que pueden observarse en pacientes con VHC que se están tratando con ribavirina e interferón pegilado de acuerdo con el tratamiento de referencia. Ejemplos de efectos secundarios incluyen, aunque sin limitación, fiebre, malestar general, taquicardia, escalofríos, cefalea, artralgias, mialgias, fatiga, apatía, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, trastornos cognitivos, astenia, somnolencia, ausencia de iniciativa, irritabilidad, confusión, depresión, depresión grave, ideas de suicidio, anemia, recuentos bajos 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 un tratamiento contra VHC a causa de uno o más efectos adversos o efectos secundarios asociados con uno o más agentes contra VHC distintos (por ejemplo, un agente usado en un tratamiento de referencia convencional).

La tabla 1 proporciona algunas realizaciones del porcentaje de mejora obtenido usando un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en comparación con el tratamiento de referencia. Ejemplos incluyen los siguientes: en algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, provoca un porcentaje de pacientes que no responden que es un 10 % menor que el porcentaje de pacientes que no responden que reciben el tratamiento de referencia; en algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, provoca un número de efectos secundarios que está en el intervalo de aproximadamente un 10 % a aproximadamente 30 % menor en comparación con el número de efectos secundarios experimentados por un sujeto que recibe el tratamiento de referencia; y en algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, provoca una gravedad de un efecto secundario (tal como uno de los descritos en este documento) que es un 25 % menor en comparación con la gravedad del mismo efectos secundarios experimentado por un sujeto que recibe el tratamiento de referencia. Los métodos para cuantificar la gravedad de un efecto secundario son conocidos por los expertos en la materia.

Tabla 1

Porcentaje de los que responden	de no	Porcentaje de recidivantes	de	Porcentaje de resistencia	de	Porcentaje de repunte de carga vírica	de la	Número de efectos secundarios	de	Gravedad de efectos secundarios	de
10 % menos		10 % menos		10 % menos		10 % menos		10 % menos		10 % menos	
25 % menos		25 % menos		25 % menos		25 % menos		25 % menos		25 % menos	
40 % menos		40 % menos		40 % menos		40 % menos		40 % menos		40 % menos	
50 % menos		50 % menos		50 % menos		50 % menos		50 % menos		50 % menos	
60 % menos		60 % menos		60 % menos		60 % menos		60 % menos		60 % menos	
70 % menos		70 % menos		70 % menos		70 % menos		70 % menos		70 % menos	
80 % menos		80 % menos		80 % menos		80 % menos		80 % menos		80 % menos	
90 % menos		90 % menos		90 % menos		90 % menos		90 % menos		90 % menos	
de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30 % menos		de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30 % menos		de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30 % menos		de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30 % menos		de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30 % menos		de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 30 % menos	

Porcentaje de los que responden	Porcentaje de no recidivantes	Porcentaje de resistencia	Porcentaje de repunte de la carga vírica	Número de efectos secundarios	Gravedad de efectos secundarios
de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 50 % menos	de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 50 % menos	de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 50 % menos	de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 50 % menos	de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 50 % menos	de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 50 % menos
de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 % menos	de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 % menos	de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 % menos	de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 % menos	de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 % menos	de aproximadamente un 30 % a aproximadamente un 70 % menos
de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % menos	de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % menos	de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % menos	de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % menos	de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % menos	de aproximadamente un 20 % a aproximadamente un 80 % menos

5 Como se usa en este documento, un "sujeto" se refiere a un animal que es el objeto de tratamiento, observación o experimento. "Animal" incluye vertebrados e invertebrados de sangre fría y caliente tales como peces, crustáceos, reptiles y, en particular, mamíferos. "Mamífero" incluye, sin limitación, ratones, ratas, conejos, cobayas, perros, gatos, ovejas, cabras, vacas, caballos, primates, tales como monos, chimpancés y simios y, en particular, seres humanos. En algunas realizaciones, el sujeto es humano.

10 Como se usa en este documento, los términos "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 indeseado de una enfermedad o afección, a cualquier grado, puede considerarse tratamiento y/o terapia. Además, el tratamiento puede incluir actos que pueden empeorar la sensación global del paciente de bien estar o aspecto.

15 Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz" y "cantidad eficaz" se usan para indicar una cantidad de un compuesto activo, o agente farmacéutico, que provoca la respuesta biológica o medicinal indicada. Por ejemplo, una cantidad eficaz de compuesto puede ser la cantidad necesaria para prevenir, aliviar o mejorar síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que se esté tratando. Esta respuesta puede producirse en un tejido, sistema, animal o ser humano e incluye el alivio de los signos o síntomas de la enfermedad que se esté tratando. La determinación de una cantidad eficaz pertenece a las capacidades de los expertos en la materia, en vista de la divulgación proporcionada en este documento. La cantidad eficaz de los compuestos divulgados en este documento requerida como dosis dependerá de la vía de administración, el tipo de animal, incluyendo ser humano, que se esté tratando, y las características físicas del animal específico en consideración. La dosis puede adaptarse para conseguir un efecto deseado, pero dependerá de factores tales como el peso, la dieta, la medicación simultánea y otros factores que reconocerán los expertos en las materias médicas.

25 Como será fácilmente evidente para los expertos en la materia, la dosificación *in vivo* útil a administrar y el modo particular de administración variarán dependiendo de la edad, peso, la gravedad de la afección y la especie de mamífero tratada, los compuestos particulares empleados y el uso específico para el que se emplean estos compuestos. La determinación de los niveles de dosificación eficaces, que son los niveles de dosificación necesarios para conseguir el resultado deseado, puede realizarla un experto en la materia usando métodos de rutina, por ejemplo, ensayos clínicos en seres humanos y estudios *in vitro*.

35 La dosificación puede variar ampliamente, dependiendo de los efectos deseados y la indicación terapéutica. Como alternativa, las dosificaciones pueden basarse y calcularse sobre el área superficial del paciente, como entienden los expertos en la materia. Aunque la dosificación exacta se determinará en una base fármaco a fármaco, en la mayoría de los casos, pueden hacerse algunas generalizaciones con respecto a la dosificación. La pauta de dosificación diaria para un paciente humano adulto puede ser, por ejemplo, una dosis oral entre 0,01 mg y 3000 mg de cada ingrediente activo, preferiblemente entre 1 mg y 700 mg, por ejemplo, de 5 a 200 mg. La dosificación puede ser una sola o una serie de dos o más administradas en el transcurso de uno o más días, según necesite el sujeto. En algunas realizaciones, los compuestos se administrarán durante un periodo de tratamiento continuo, por ejemplo, durante una semana o más, o durante meses o años. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse menos frecuentemente en comparación con la frecuencia de administración de un agente dentro del tratamiento de referencia. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse una vez al día. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse una

vez al día a un sujeto que padece una infección por VHC. En algunas realizaciones, el tiempo total de pauta de tratamiento con un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser menor en comparación con el tiempo total de la pauta de tratamiento con el tratamiento de referencia.

5 En casos donde las dosificaciones humanas para los compuestos se han establecido para al menos alguna afección, pueden usarse esas mismas dosificaciones, o dosificaciones que están entre aproximadamente un 0,1 % y un 500 %, más preferiblemente entre aproximadamente un 25 % y un 250 % de la dosificación humana establecida. Cuando no se establece dosificación humana, como será el caso para composiciones farmacéuticas recién descubiertas, una dosificación humana adecuada puede deducirse a partir de los valores de DE<sub>50</sub> o DI<sub>50</sub>, u otros valores apropiados  
10 derivados de estudios *in vitro* o *in vivo*, habilitados por estudios de toxicidad y estudios de eficacia en animales.

En casos de administración de una sal farmacéuticamente aceptable, las dosificaciones pueden calcularse como la base libre. Como entenderán los expertos en la materia, en determinadas situaciones puede ser necesario administrar los compuestos divulgados en este documento en cantidades que excedan, o incluso excedan mucho, el intervalo de dosificación preferido indicado anteriormente para tratar de forma eficaz y agresiva, particularmente agresiva,  
15 enfermedades o infecciones.

La cantidad e intervalo de dosificación puede ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del resto activo que sean suficientes para mantener los efectos moduladores, o la concentración eficaz mínima (CEM). La CEM variará para cada compuesto, pero puede estimarse a partir de datos *in vitro*. Las dosificaciones necesarias para conseguir la CEM dependerán de las características del individuo y la vía de administración. Sin embargo, pueden usarse ensayos de HPLC o bioensayos para determinar concentraciones plasmáticas. Los intervalos de dosificación también pueden determinarse usando el valor de CEM. Las composiciones deben administrarse usando una pauta que mantenga los niveles plasmáticos por encima de la CEM durante un 10-90 % del tiempo, preferiblemente entre  
20 un 30-90 % y mucho más preferiblemente entre un 50-90 %. En casos de administración local o captación selectiva, la concentración local eficaz del fármaco puede no estar relacionada con la concentración plasmática.

Debe apreciarse que el médico a cargo sabría la manera y el momento de terminar, interrumpir o ajustar la administración debido a toxicidad o disfunciones orgánicas. A la inversa, el médico a cargo también sabría ajustar el tratamiento a niveles mayores si la respuesta clínica no fuera adecuada (excluyendo la toxicidad). La magnitud de una dosis administrada en el control del trastorno de interés variará con la gravedad de la afección a tratar y con la vía de administración. La gravedad de la afección puede evaluarse, por ejemplo, en parte, por métodos de evaluación pronósticos convencionales. Además, la dosis y, quizás, la frecuencia de dosis, también variarán de acuerdo con la edad, peso corporal y respuesta del paciente individual. Puede usarse un programa comparable al analizado  
30 anteriormente en medicina veterinaria.

Los compuestos divulgados en este documento pueden evaluarse para la eficacia y la toxicidad usando métodos conocidos. Por ejemplo, la toxicología de un compuesto particular, o de un subconjunto de los compuestos, que comparten determinados restos químicos, puede establecerse determinando la toxicidad *in vitro* hacia una línea celular, tal como una línea celular de mamífero y, preferiblemente, humana. los resultados de dichos estudios a menudo son predictivos de toxicidad en animales, tales como mamíferos o, más específicamente, seres humanos. Como alternativa, la toxicidad de compuestos particulares en un modelo animal, tal como ratones, ratas, conejos o monos, puede determinarse usando métodos conocidos. La eficacia de un compuesto particular puede establecerse usando varios métodos reconocidos, tales como métodos *in vitro*, modelos animales o ensayos clínicos en seres humanos. Cuando se selecciona un modelo para determinar la eficacia, el experto en la materia puede guiarse mediante el estado de la técnica para elegir un modelo, dosis, vía de administración y/o pauta apropiados.  
40  
45

### **Politerapias**

50 En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en este documento, tales como un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden usarse en combinación con uno o más agentes adicionales. Ejemplos de agentes adicionales que pueden usarse en combinación con un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un  
55 compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, aunque sin limitación, agentes usados simultáneamente en un tratamiento de referencia convencional para tratar el VHC, inhibidores de la proteasa del VHC, inhibidores de la polimerasa del VHC, inhibidores de NS5A, otros compuestos antivíricos, compuestos de fórmula (AA), (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que pueden incluir un compuesto de fórmula (AA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), 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 (CC) (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas que pueden incluir un compuesto de fórmula (CC), 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, puede usarse con uno, dos,  
60 tres o más agentes adicionales descritos en este documento. Una lista no limitante 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, se proporciona en las tablas A, B, C, D y E.

5 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 usarse en combinación con uno o más agentes usados simultáneamente en un tratamiento de referencia convencional. Por ejemplo, para el tratamiento de VHC, un compuesto divulgado en este documento puede usarse en combinación con interferón-alfa-2a pegilado (marca comercial PEGASYS®) y ribavirina, interferón-alfa-2b pegilado (marca comercial PEG-INTRON®) y ribavirina, interferón-alfa-2a pegilado, interferón-alfa-2b pegilado o ribavirina.

10 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 sustituirse en el lugar de un agente usado simultáneamente en un tratamiento de referencia 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, puede usarse en lugar de ribavirina.

15 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 usarse en combinación con un interferón, tal como un interferón pegilado. Ejemplos de interferones adecuados incluyen, aunque sin limitación, interferón-alfa-2a pegilado (marca comercial PEGASYS®), interferón-alfa-2b pegilado (marca comercial PEG-INTRON®), interferón alfacon-1 (marca comercial INFERGEN®), interferón lambda pegilado y/o una combinación de los mismos.

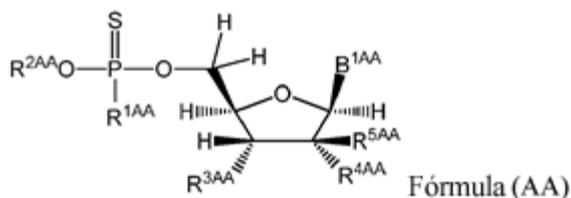
20 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en combinación con un inhibidor de la proteasa de VHC. Una lista no limitante de inhibidores de la proteasa de VHC ejemplares 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. Inhibidores adicionales de la proteasa de VHC adecuados para su uso 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 VP-19744, PSI-879, VCH-759/VX-759, HCV-371, IDX-375, GL-60667, JTK-109, PSI-6130, R1479, R-1626, R-7182, MK-0608, INX-8014, INX-8018, A-848837, A-837093, BILB-1941, VCH-916, VCH-716, GSK-71185, GSK-625433, XTL-2125 y los divulgados en la publicación PCT n.º WO 2012/142085, que incluye la divulgación de inhibidores de la proteasa de VHC, inhibidores de la polimerasa de VHC e inhibidores de NS5A. Una lista no limitante de inhibidores de la proteasa de VHC ejemplares incluye los compuestos numerados 1001-1016 en la figura 1.

25 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 usarse en combinación con un inhibidor de la polimerasa de VHC. En algunas realizaciones, el inhibidor de la polimerasa de VHC puede ser un inhibidor nucleosídico. En otras realizaciones, el inhibidor de la polimerasa de VHC puede ser un inhibidor no nucleosídico. Ejemplos de inhibidores nucleosídicos adecuados incluyen, aunque sin limitación, RG7128, PSI-7851, PSI-7977, INX-189, PSI-352938, PSI-661, 4'-azidouridina (incluyendo profármacos conocidos de 4'-azidouridina), GS-6620, IDX-184 y TMC649128 y/o combinaciones de los mismos. Una lista no limitante de inhibidores nucleosídicos ejemplares incluye los compuestos numerados 2001-2012 en la figura 2. Ejemplos de inhibidores no nucleosídicos adecuados incluyen, aunque sin limitación, 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 limitante de inhibidores no nucleosídicos ejemplares incluye los compuestos numerados 3001-3014 en la figura 3. Inhibidores adicionales de la polimerasa de VHC adecuados para su uso 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 VX-500, VX-813, VBY-376, TMC-435350, EZ-058, EZ-063, GS-9132, ACH-1095, IDX-136, IDX-316, ITMN-8356, ITMN-8347, ITMN-8096, ITMN-7587, VX-985 y los divulgados en la publicación PCT n.º WO 2012/142085.

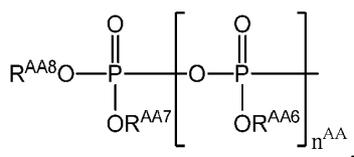
30 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en combinación con un inhibidor de NS5A. Ejemplos de inhibidores de NS5A incluyen BMS-790052, PPI-461, ACH-2928, GS-5885, BMS-824393 y/o combinaciones de los mismos. Una lista no limitante de inhibidores de NS5A ejemplares incluye los compuestos numerados 4001-4012 en la figura 4. Inhibidores adicionales de NS5A adecuados para su uso 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-832, PPI-1301 y los divulgados en la publicación PCT n.º WO 2012/142085.

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 usarse en combinación con otros compuestos antivíricos. Ejemplos de otros compuestos antivíricos incluyen, aunque sin limitación, Debio-025, MIR-122, ciclosporina A y/o combinaciones de los mismos. Una lista no limitante de otros compuestos antivíricos ejemplares incluye los compuestos numerados 5001-5012 en la figura 5.

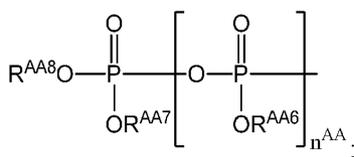
En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en combinación con un compuesto de fórmula (AA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (AA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (véase la publicación de Estados Unidos n.º 2013/0164261, publicada el 27 de junio de 2013):



en la que: B<sup>AA1</sup> puede ser una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido; R<sup>AA1</sup> puede seleccionarse de O<sup>-</sup>, OH, un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido y un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido; R<sup>AA2</sup> puede estar ausente o seleccionarse de hidrógeno, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido y

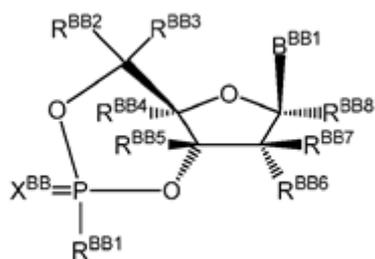


en la que R<sup>AA6</sup>, R<sup>AA7</sup> y R<sup>AA8</sup> pueden estar independientemente ausentes o ser hidrógeno, y n<sup>AA</sup> puede ser 0 o 1; con la condición de que cuando R<sup>AA1</sup> es O<sup>-</sup> u OH, entonces R<sup>AA2</sup> esté ausente, sea hidrógeno o



R<sup>AA3</sup> puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, -OR<sup>AA9</sup> y -OC(=O)R<sup>AA10</sup>; R<sup>AA4</sup> puede seleccionarse de halógeno, -OR<sup>AA11</sup> y -OC(=O)R<sup>AA12</sup>; o R<sup>AA3</sup> y R<sup>AA4</sup> pueden ser ambos un átomo de oxígeno que están unidos conjuntamente por un grupo carbonilo; R<sup>AA5</sup> puede seleccionarse de un alquilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un alquenilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un alquínilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido; o R<sup>AA4</sup> y R<sup>AA5</sup> juntos pueden formar -(alquil C<sub>1-6</sub>)-O- u -O-(alquilo C<sub>1-6</sub>)-; R<sup>AA9</sup> y R<sup>AA11</sup> pueden ser independientemente hidrógeno o un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; y R<sup>AA10</sup> y R<sup>AA12</sup> pueden ser independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido. Una lista no limitante de ejemplos de compuestos de fórmula (AA) incluye los compuestos numerados 7000-7027 en la figura 7.

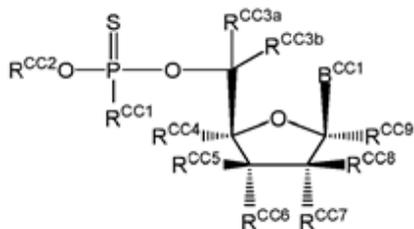
En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede usarse en combinación con un compuesto de fórmula (BB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (BB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (véase la publicación de Estados Unidos n.º 2012/0165286, publicada el 28 de junio de 2012):



Fórmula (BB)

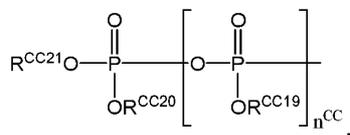
5 en la que B<sup>BB1</sup> puede ser una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido; X<sup>BB</sup> puede ser O (oxígeno) o S (azufre); R<sup>BB1</sup> puede seleccionarse de -Z<sup>BB</sup>-R<sup>BB9</sup>, un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido; Z<sup>BB</sup> puede seleccionarse de O (oxígeno), S (azufre) y N(R<sup>BB10</sup>); R<sup>BB2</sup> y R<sup>BB3</sup> pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; o R<sup>BB2</sup> y R<sup>BB3</sup> pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado de un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalqueno C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido y un heteroarilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido; R<sup>BB4</sup> puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un alquinilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido y un alenilo opcionalmente sustituido; R<sup>BB5</sup> puede ser hidrógeno o un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; R<sup>BB6</sup> puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, amino, ciano, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, -OR<sup>BB11</sup> y -OC(=O)R<sup>BB12</sup>; R<sup>BB7</sup> puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, -OR<sup>BB13</sup> y -OC(=O)R<sup>BB14</sup>; R<sup>BB8</sup> puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, -OR<sup>BB15</sup> y -OC(=O)R<sup>BB16</sup>; R<sup>BB9</sup> puede seleccionarse de un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; R<sup>BB10</sup> puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido y un heterociclil(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido; R<sup>BB11</sup>, R<sup>BB13</sup> y R<sup>BB15</sup> pueden ser independientemente hidrógeno o un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; y R<sup>BB12</sup>, R<sup>BB14</sup> y R<sup>BB16</sup> pueden ser independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, al menos uno de R<sup>BB2</sup> y R<sup>BB3</sup> no es hidrógeno. Una lista no limitante de compuestos de fórmula (BB) ejemplares incluye el compuesto numerado 8000-8016 en la figura 8.

35 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 usarse en combinación con un compuesto de fórmula (CC), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (CC), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (véase la publicación de Estados Unidos n.º 2012/0071434, publicada el 22 de marzo de 2012):

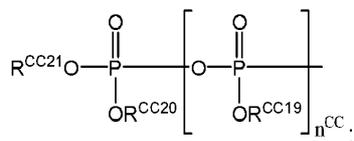


Fórmula (CC)

40 en la que B<sup>CC1</sup> puede ser una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido; R<sup>CC1</sup> puede seleccionarse de O, OH, un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido y un derivado de éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido; R<sup>CC2</sup> puede seleccionarse de un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido y



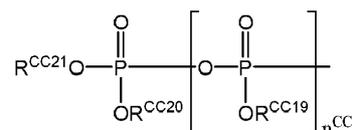
en la que  $R^{CC19}$ ,  $R^{CC20}$  y  $R^{CC21}$  pueden estar independientemente ausentes o ser hidrógeno, y  $n^{CC}$  puede ser 0 o 1; con la condición de que cuando  $R^{CC1}$  es O<sup>-</sup> u OH, entonces  $R^{CC2}$  sea



5

$R^{CC3a}$  y  $R^{CC3b}$  pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno, deuterio, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido y aril(alquilo C<sub>1-6</sub>); o  $R^{CC3a}$  y  $R^{CC3b}$  pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido;  $R^{CC4}$  puede seleccionarse de hidrógeno, azido, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido y un alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido;  $R^{CC5}$  puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, -OR<sup>CC10</sup> y -OC(=O)<sup>CC11</sup>;  $R^{CC6}$  puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, -OR<sup>CC12</sup> y -OC(=O)<sup>CC13</sup>;  $R^{CC7}$  puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, -OR<sup>CC14</sup> y -OC(=O)<sup>CC15</sup>; o  $R^{CC6}$  y  $R^{CC7}$  pueden ser ambos átomos de oxígeno y unirse conjuntamente por un grupo carbonilo;  $R^{CC8}$  puede seleccionarse de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, -OR<sup>CC16</sup> y -OC(=O)<sup>CC17</sup>;  $R^{CC9}$  puede seleccionarse de hidrógeno, azido, ciano, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido y -OR<sup>CC18</sup>;  $R^{CC10}$ ,  $R^{CC12}$ ,  $R^{CC14}$ ,  $R^{CC16}$  y  $R^{CC18}$  pueden seleccionarse independientemente de hidrógeno y un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; y  $R^{CC11}$ ,  $R^{CC13}$ ,  $R^{CC15}$  y  $R^{CC17}$  pueden seleccionarse independientemente de un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, cuando  $R^{CC3a}$ ,  $R^{CC3b}$ ,  $R^{CC4}$ ,  $R^{CC5}$ ,  $R^{CC7}$ ,  $R^{CC8}$  y  $R^{CC9}$  son todos hidrógeno, entonces  $R^{CC6}$  no es azido. En algunas realizaciones,  $R^{CC2}$  no puede ser

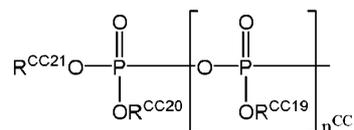
20



25

cuando  $R^{CC3a}$  es hidrógeno,  $R^{CC3b}$  es hidrógeno,  $R^{CC4}$  es H,  $R^{CC5}$  es OH o H,  $R^{CC6}$  es hidrógeno, OH u -OC(=O)CH<sub>3</sub>,  $R^{CC7}$  es hidrógeno, OH, OCH<sub>3</sub> u -OC(=O)CH<sub>3</sub>,  $R^{CC8}$  es hidrógeno, OH u OCH<sub>3</sub>,  $R^{CC9}$  es H y  $B^{CC1}$  es una adenina opcionalmente sustituido, una guanina opcionalmente sustituida, un uracilo opcionalmente sustituido o una hipoxantina opcionalmente sustituida. En algunas realizaciones,  $R^{CC2}$  no puede ser

30



Una lista no limitante de ejemplos de compuestos de fórmula (CC) incluye los compuestos numerados 6000-6078 en la figura 6.

35

En este documento se describe un método de mejora o tratamiento de una infección por VHC, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con la infección de VHC con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes seleccionados de un interferón, ribavirina, un inhibidor de la proteasa de VHC, un inhibidor de la polimerasa de VHC, un inhibidor de NS5A, un compuesto antivírico, un compuesto de fórmula (AA), un compuesto de fórmula (BB) y un compuesto de fórmula (CC), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

40

45

En este documento se describe un método de mejora o tratamiento de una infección por VHC, que puede incluir administrar a un sujeto que padece la infección de VHC una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes seleccionados de un interferón, ribavirina, un inhibidor de la proteasa de VHC, un inhibidor de la polimerasa de VHC, un inhibidor de NS5A, un compuesto antivírico, un compuesto de fórmula (AA), un compuesto de fórmula (BB) y un compuesto de fórmula (CC), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

50

En este documento se describe un método de inhibición de la replicación de un virus de la hepatitis C, que puede incluir poner en contacto una célula infectada con el virus de la hepatitis C con una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes seleccionados de un interferón, ribavirina, un inhibidor de la proteasa de VHC, un inhibidor de la polimerasa de VHC, un inhibidor de NS5A, un compuesto antivírico, un compuesto de fórmula (AA), un compuesto de fórmula (BB) y un

compuesto de fórmula (CC), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

5 En este documento se describe un método de inhibición de la replicación de un virus de la hepatitis C, que puede incluir administrar a un sujeto infectado con el virus de la hepatitis C una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes seleccionados de un interferón, ribavirina, un inhibidor de la proteasa de VHC, un inhibidor de la polimerasa de VHC, un inhibidor de NS5A, un compuesto antivirico, un compuesto de fórmula (AA), un compuesto de fórmula (BB) y un compuesto de fórmula (CC), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

10 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse con uno o más agentes adicionales juntos en una sola composición farmacéutica. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse con uno o más agentes adicionales como dos o más composiciones farmacéuticas separadas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, 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 pueden estar en una primera composición farmacéutica que incluye un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos uno de los otros agentes adicionales puede estar en una segunda composición farmacéutica.

15 La una o más cantidades de dosificación y una o más pautas de dosificación, cuando se usa 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 están dentro del conocimiento de los expertos en la materia. Por ejemplo, cuando se realiza un tratamiento de referencia convencional usando cantidades de dosificación y pautas de dosificación reconocidas 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 ese tratamiento, o en lugar de uno de los agentes de una politerapia, usando cantidades eficaces y protocolos de dosificación como se describen en este documento.

20 El orden de administración de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más agentes adicionales puede variar. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse antes de todos los agentes adicionales. En otras realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse antes de al menos un agente adicional. En otras realizaciones más, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse simultáneamente con uno o más agentes adicionales. Aun en otras realizaciones más, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse después de la administración de al menos un agente adicional. En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse después de la administración de todos los agentes adicionales.

25 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 de las figuras 1-8 (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos) puede provocar 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 de las figuras 1-8 (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos) puede provocar un efecto sinérgico. 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 de las figuras 1-8 (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos) puede provocar un efecto fuertemente sinérgico. 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 de las figuras 1-8 (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos) no es antagonista.

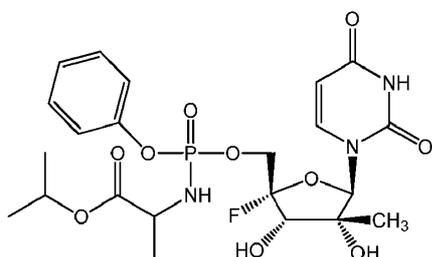
30 Como se usa en este documento, el término "antagonista" significa que la actividad de la combinación de compuestos es menor en comparación con la suma de las actividades de los compuestos en combinación cuando la actividad de cada compuesto se determina individualmente (es decir, como un solo compuesto). Como se usa en este documento, la expresión "efecto sinérgico" significa que la actividad de la combinación de compuestos es mayor que la suma de las actividades individuales de los compuestos en la combinación cuando la actividad de cada compuesto se determina individualmente. Como se usa en este documento, la expresión "efecto aditivo" significa que la actividad de la combinación de compuestos es aproximadamente igual a la suma de las actividades individuales de los compuestos en la combinación cuando la actividad de cada compuesto se determina individualmente.

35 Una posible ventaja de utilizar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales de las figuras 1-8 (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) puede ser una reducción en la una o más cantidades requeridas de uno o más compuestos de las figuras 1-8 (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) que son eficaces al tratar una afección

patológica divulgada en este documento (por ejemplo, VHC), en comparación con la cantidad requerida para conseguir el mismo resultado terapéutico cuando uno o más compuestos de las figuras 1-8 (incluyendo sales 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 de las figuras 1-8 (incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), puede ser menor en comparación con la cantidad del compuesto de las figuras 1-8 (incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), necesaria para conseguir la misma reducción de carga vírica cuando se administra como monoterapia. Otra posible ventaja de utilizar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales de las figuras 1-8 (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) es que el uso de dos o más compuestos que tienen diferente mecanismo de acción puede crear una mayor barrera al desarrollo de cepas víricas resistentes en comparación con la barrera cuando un compuesto se administra como monoterapia.

Ventajas adicionales de utilizar un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más agentes adicionales de las figuras 1-8 (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) pueden incluir de poca a ninguna resistencia cruzada entre un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes adicionales de las figuras 1-8 (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos); diferentes rutas para la eliminación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes adicionales de las figuras 1-8 (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos); de pocas a ningunas toxicidades solapantes entre un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes adicionales de las figuras 1-8 (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos); de pocas a ningunos efectos significativos sobre el citocromo P450; de pocas a ningunas interacciones farmacocinéticas entre un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más agentes adicionales de las figuras 1-8 (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de los mismos); mayor porcentaje de sujetos que consiguen una respuesta vírica mantenida en comparación con cuando un compuesto se administra como monoterapia y/o una disminución en el tiempo de tratamiento para conseguir una respuesta vírica mantenida en comparación con cuando un compuesto se administra como monoterapia.

Una lista no limitante de combinación ejemplar de compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que incluye un compuesto descrito en este documento, con uno o más agentes adicionales se proporciona en las tablas A, B, C, D y E. Cada compuesto X e Y numerado en las tablas A, B, C, D y E tiene un nombre y/o estructura correspondientes proporcionados en las figuras 1-8. Los compuestos numerados en las tablas A, B, C, D y E 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 del mismo, y composiciones farmacéuticas que incluyen compuesto 1001 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las combinaciones ejemplificadas en las tablas A, B, C, D y E se denominan por la fórmula X:Y, que representa una combinación de un compuesto X con un compuesto Y. Por ejemplo, la combinación denominada 1001:9004 en la tabla A representa una combinación de compuesto 1001 con compuesto 9004, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de compuesto 1001 y/o 9004, y composiciones farmacéuticas que incluyen compuesto 1001 y 9004 (incluyendo composiciones farmacéuticas que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de compuesto 1001 y/o compuesto 9004). Por tanto, la combinación denominada 1001:9004 en la tabla A representa la combinación de Telaprevir (compuesto 1001, como se muestra en la figura 1) y



(compuesto 9004, como se muestra en la figura 9), incluyendo sales farmacéuticamente aceptables de compuesto 1001 y/o 9004, y composiciones farmacéuticas que incluyen compuesto 1001 y 9004 (incluyendo composiciones farmacéuticas que incluyen sales farmacéuticamente aceptables de compuesto 1001 y/o compuesto 9004). Cada una de las combinaciones proporcionadas en las tablas A, B, C, D y E puede usarse con uno, dos, tres o más agentes adicionales descritos en este documento. En algunas realizaciones descritas en este documento, la combinación de agentes puede usarse para tratar, mejorar y/o inhibir un virus y/o una infección vírica, en la que el virus puede ser VHC y la infección vírica puede ser una infección vírica por VHC.

# ES 2 865 402 T3

Tabla A: Combinaciones ejemplares de un compuesto X con un compuesto Y.

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 9000	1001 : 9001	1001 : 9002	1001 : 9003	1001 : 9004	1001 : 9005
1002 : 9000	1002 : 9001	1002 : 9002	1002 : 9003	1002 : 9004	1002 : 9005
1003 : 9000	1003 : 9001	1003 : 9002	1003 : 9003	1003 : 9004	1003 : 9005
1004 : 9000	1004 : 9001	1004 : 9002	1004 : 9003	1004 : 9004	1004 : 9005
1005 : 9000	1005 : 9001	1005 : 9002	1005 : 9003	1005 : 9004	1005 : 9005
1006 : 9000	1006 : 9001	1006 : 9002	1006 : 9003	1006 : 9004	1006 : 9005
1007 : 9000	1007 : 9001	1007 : 9002	1007 : 9003	1007 : 9004	1007 : 9005
1008 : 9000	1008 : 9001	1008 : 9002	1008 : 9003	1008 : 9004	1008 : 9005
1009 : 9000	1009 : 9001	1009 : 9002	1009 : 9003	1009 : 9004	1009 : 9005
1010 : 9000	1010 : 9001	1010 : 9002	1010 : 9003	1010 : 9004	1010 : 9005
1011 : 9000	1011 : 9001	1011 : 9002	1011 : 9003	1011 : 9004	1011 : 9005
1012 : 9000	1012 : 9001	1012 : 9002	1012 : 9003	1012 : 9004	1012 : 9005
1013 : 9000	1013 : 9001	1013 : 9002	1013 : 9003	1013 : 9004	1013 : 9005
1014 : 9000	1014 : 9001	1014 : 9002	1014 : 9003	1014 : 9004	1014 : 9005
1015 : 9000	1015 : 9001	1015 : 9002	1015 : 9003	1015 : 9004	1015 : 9005
1016 : 9000	1016 : 9001	1016 : 9002	1016 : 9003	1016 : 9004	1016 : 9005
2001 : 9000	2001 : 9001	2001 : 9002	2001 : 9003	2001 : 9004	2001 : 9005
2002 : 9000	2002 : 9001	2002 : 9002	2002 : 9003	2002 : 9004	2002 : 9005
2003 : 9000	2003 : 9001	2003 : 9002	2003 : 9003	2003 : 9004	2003 : 9005
2004 : 9000	2004 : 9001	2004 : 9002	2004 : 9003	2004 : 9004	2004 : 9005
2005 : 9000	2005 : 9001	2005 : 9002	2005 : 9003	2005 : 9004	2005 : 9005
2006 : 9000	2006 : 9001	2006 : 9002	2006 : 9003	2006 : 9004	2006 : 9005
2007 : 9000	2007 : 9001	2007 : 9002	2007 : 9003	2007 : 9004	2007 : 9005
2008 : 9000	2008 : 9001	2008 : 9002	2008 : 9003	2008 : 9004	2008 : 9005
2009 : 9000	2009 : 9001	2009 : 9002	2009 : 9003	2009 : 9004	2009 : 9005
2010 : 9000	2010 : 9001	2010 : 9002	2010 : 9003	2010 : 9004	2010 : 9005
2011 : 9000	2011 : 9001	2011 : 9002	2011 : 9003	2011 : 9004	2011 : 9005
2012 : 9000	2012 : 9001	2012 : 9002	2012 : 9003	2012 : 9004	2012 : 9005
1001 : 9006	1001 : 9007	1001 : 9008	1001 : 9009	1001 : 9010	1001 : 9011
1002 : 9006	1002 : 9007	1002 : 9008	1002 : 9009	1002 : 9010	1002 : 9011
1003 : 9006	1003 : 9007	1003 : 9008	1003 : 9009	1003 : 9010	1003 : 9011
1004 : 9006	1004 : 9007	1004 : 9008	1004 : 9009	1004 : 9010	1004 : 9011
1005 : 9006	1005 : 9007	1005 : 9008	1005 : 9009	1005 : 9010	1005 : 9011
1006 : 9006	1006 : 9007	1006 : 9008	1006 : 9009	1006 : 9010	1006 : 9011
1007 : 9006	1007 : 9007	1007 : 9008	1007 : 9009	1007 : 9010	1007 : 9011
1008 : 9006	1008 : 9007	1008 : 9008	1008 : 9009	1008 : 9010	1008 : 9011
1009 : 9006	1009 : 9007	1009 : 9008	1009 : 9009	1009 : 9010	1009 : 9011
1010 : 9006	1010 : 9007	1010 : 9008	1010 : 9009	1010 : 9010	1010 : 9011
1011 : 9006	1011 : 9007	1011 : 9008	1011 : 9009	1011 : 9010	1011 : 9011
1012 : 9006	1012 : 9007	1012 : 9008	1012 : 9009	1012 : 9010	1012 : 9011



# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
2009 : 9012	2009 : 9013	2009 : 9014	2009 : 9015	2009 : 9016	2009 : 9017
2010 : 9012	2010 : 9013	2010 : 9014	2010 : 9015	2010 : 9016	2010 : 9017
2011 : 9012	2011 : 9013	2011 : 9014	2011 : 9015	2011 : 9016	2011 : 9017
2012 : 9012	2012 : 9013	2012 : 9014	2012 : 9015	2012 : 9016	2012 : 9017
1001 : 9018	1001 : 9019	1001 : 9020	1001 : 9021	1001 : 9022	1001 : 9023
1002 : 9018	1002 : 9019	1002 : 9020	1002 : 9021	1002 : 9022	1002 : 9023
1003 : 9018	1003 : 9019	1003 : 9020	1003 : 9021	1003 : 9022	1003 : 9023
1004 : 9018	1004 : 9019	1004 : 9020	1004 : 9021	1004 : 9022	1004 : 9023
1005 : 9018	1005 : 9019	1005 : 9020	1005 : 9021	1005 : 9022	1005 : 9023
1006 : 9018	1006 : 9019	1006 : 9020	1006 : 9021	1006 : 9022	1006 : 9023
1007 : 9018	1007 : 9019	1007 : 9020	1007 : 9021	1007 : 9022	1007 : 9023
1008 : 9018	1008 : 9019	1008 : 9020	1008 : 9021	1008 : 9022	1008 : 9023
1009 : 9018	1009 : 9019	1009 : 9020	1009 : 9021	1009 : 9022	1009 : 9023
1010 : 9018	1010 : 9019	1010 : 9020	1010 : 9021	1010 : 9022	1010 : 9023
1011 : 9018	1011 : 9019	1011 : 9020	1011 : 9021	1011 : 9022	1011 : 9023
1012 : 9018	1012 : 9019	1012 : 9020	1012 : 9021	1012 : 9022	1012 : 9023
1013 : 9018	1013 : 9019	1013 : 9020	1013 : 9021	1013 : 9022	1013 : 9023
1014 : 9018	1014 : 9019	1014 : 9020	1014 : 9021	1014 : 9022	1014 : 9023
1015 : 9018	1015 : 9019	1015 : 9020	1015 : 9021	1015 : 9022	1015 : 9023
1016 : 9018	1016 : 9019	1016 : 9020	1016 : 9021	1016 : 9022	1016 : 9023
2001 : 9018	2001 : 9019	2001 : 9020	2001 : 9021	2001 : 9022	2001 : 9023
2002 : 9018	2002 : 9019	2002 : 9020	2002 : 9021	2002 : 9022	2002 : 9023
2003 : 9018	2003 : 9019	2003 : 9020	2003 : 9021	2003 : 9022	2003 : 9023
2004 : 9018	2004 : 9019	2004 : 9020	2004 : 9021	2004 : 9022	2004 : 9023
2005 : 9018	2005 : 9019	2005 : 9020	2005 : 9021	2005 : 9022	2005 : 9023
2006 : 9018	2006 : 9019	2006 : 9020	2006 : 9021	2006 : 9022	2006 : 9023
2007 : 9018	2007 : 9019	2007 : 9020	2007 : 9021	2007 : 9022	2007 : 9023
2008 : 9018	2008 : 9019	2008 : 9020	2008 : 9021	2008 : 9022	2008 : 9023
2009 : 9018	2009 : 9019	2009 : 9020	2009 : 9021	2009 : 9022	2009 : 9023
2010 : 9018	2010 : 9019	2010 : 9020	2010 : 9021	2010 : 9022	2010 : 9023
2011 : 9018	2011 : 9019	2011 : 9020	2011 : 9021	2011 : 9022	2011 : 9023
2012 : 9018	2012 : 9019	2012 : 9020	2012 : 9021	2012 : 9022	2012 : 9023
1001 : 9024	1001 : 9025	1001 : 9026	1001 : 9027	1001 : 9028	1001 : 9029
1002 : 9024	1002 : 9025	1002 : 9026	1002 : 9027	1002 : 9028	1002 : 9029
1003 : 9024	1003 : 9025	1003 : 9026	1003 : 9027	1003 : 9028	1003 : 9029
1004 : 9024	1004 : 9025	1004 : 9026	1004 : 9027	1004 : 9028	1004 : 9029
1005 : 9024	1005 : 9025	1005 : 9026	1005 : 9027	1005 : 9028	1005 : 9029
1006 : 9024	1006 : 9025	1006 : 9026	1006 : 9027	1006 : 9028	1006 : 9029
1007 : 9024	1007 : 9025	1007 : 9026	1007 : 9027	1007 : 9028	1007 : 9029
1008 : 9024	1008 : 9025	1008 : 9026	1008 : 9027	1008 : 9028	1008 : 9029

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1009 : 9024	1009 : 9025	1009 : 9026	1009 : 9027	1009 : 9028	1009 : 9029
1010 : 9024	1010 : 9025	1010 : 9026	1010 : 9027	1010 : 9028	1010 : 9029
1011 : 9024	1011 : 9025	1011 : 9026	1011 : 9027	1011 : 9028	1011 : 9029
1012 : 9024	1012 : 9025	1012 : 9026	1012 : 9027	1012 : 9028	1012 : 9029
1013 : 9024	1013 : 9025	1013 : 9026	1013 : 9027	1013 : 9028	1013 : 9029
1014 : 9024	1014 : 9025	1014 : 9026	1014 : 9027	1014 : 9028	1014 : 9029
1015 : 9024	1015 : 9025	1015 : 9026	1015 : 9027	1015 : 9028	1015 : 9029
1016 : 9024	1016 : 9025	1016 : 9026	1016 : 9027	1016 : 9028	1016 : 9029
2001 : 9024	2001 : 9025	2001 : 9026	2001 : 9027	2001 : 9028	2001 : 9029
2002 : 9024	2002 : 9025	2002 : 9026	2002 : 9027	2002 : 9028	2002 : 9029
2003 : 9024	2003 : 9025	2003 : 9026	2003 : 9027	2003 : 9028	2003 : 9029
2004 : 9024	2004 : 9025	2004 : 9026	2004 : 9027	2004 : 9028	2004 : 9029
2005 : 9024	2005 : 9025	2005 : 9026	2005 : 9027	2005 : 9028	2005 : 9029
2006 : 9024	2006 : 9025	2006 : 9026	2006 : 9027	2006 : 9028	2006 : 9029
2007 : 9024	2007 : 9025	2007 : 9026	2007 : 9027	2007 : 9028	2007 : 9029
2008 : 9024	2008 : 9025	2008 : 9026	2008 : 9027	2008 : 9028	2008 : 9029
2009 : 9024	2009 : 9025	2009 : 9026	2009 : 9027	2009 : 9028	2009 : 9029
2010 : 9024	2010 : 9025	2010 : 9026	2010 : 9027	2010 : 9028	2010 : 9029
2011 : 9024	2011 : 9025	2011 : 9026	2011 : 9027	2011 : 9028	2011 : 9029
2012 : 9024	2012 : 9025	2012 : 9026	2012 : 9027	2012 : 9028	2012 : 9029
1001 : 9030	1001 : 9031	1001 : 9032	1001 : 9033	1001 : 9034	1001 : 9035
1002 : 9030	1002 : 9031	1002 : 9032	1002 : 9033	1002 : 9034	1002 : 9035
1003 : 9030	1003 : 9031	1003 : 9032	1003 : 9033	1003 : 9034	1003 : 9035
1004 : 9030	1004 : 9031	1004 : 9032	1004 : 9033	1004 : 9034	1004 : 9035
1005 : 9030	1005 : 9031	1005 : 9032	1005 : 9033	1005 : 9034	1005 : 9035
1006 : 9030	1006 : 9031	1006 : 9032	1006 : 9033	1006 : 9034	1006 : 9035
1007 : 9030	1007 : 9031	1007 : 9032	1007 : 9033	1007 : 9034	1007 : 9035
1008 : 9030	1008 : 9031	1008 : 9032	1008 : 9033	1008 : 9034	1008 : 9035
1009 : 9030	1009 : 9031	1009 : 9032	1009 : 9033	1009 : 9034	1009 : 9035
1010 : 9030	1010 : 9031	1010 : 9032	1010 : 9033	1010 : 9034	1010 : 9035
1011 : 9030	1011 : 9031	1011 : 9032	1011 : 9033	1011 : 9034	1011 : 9035
1012 : 9030	1012 : 9031	1012 : 9032	1012 : 9033	1012 : 9034	1012 : 9035
1013 : 9030	1013 : 9031	1013 : 9032	1013 : 9033	1013 : 9034	1013 : 9035
1014 : 9030	1014 : 9031	1014 : 9032	1014 : 9033	1014 : 9034	1014 : 9035
1015 : 9030	1015 : 9031	1015 : 9032	1015 : 9033	1015 : 9034	1015 : 9035
1016 : 9030	1016 : 9031	1016 : 9032	1016 : 9033	1016 : 9034	1016 : 9035
2001 : 9030	2001 : 9031	2001 : 9032	2001 : 9033	2001 : 9034	2001 : 9035
2002 : 9030	2002 : 9031	2002 : 9032	2002 : 9033	2002 : 9034	2002 : 9035
2003 : 9030	2003 : 9031	2003 : 9032	2003 : 9033	2003 : 9034	2003 : 9035
2004 : 9030	2004 : 9031	2004 : 9032	2004 : 9033	2004 : 9034	2004 : 9035

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
2005 : 9030	2005 : 9031	2005 : 9032	2005 : 9033	2005 : 9034	2005 : 9035
2006 : 9030	2006 : 9031	2006 : 9032	2006 : 9033	2006 : 9034	2006 : 9035
2007 : 9030	2007 : 9031	2007 : 9032	2007 : 9033	2007 : 9034	2007 : 9035
2008 : 9030	2008 : 9031	2008 : 9032	2008 : 9033	2008 : 9034	2008 : 9035
2009 : 9030	2009 : 9031	2009 : 9032	2009 : 9033	2009 : 9034	2009 : 9035
2010 : 9030	2010 : 9031	2010 : 9032	2010 : 9033	2010 : 9034	2010 : 9035
2011 : 9030	2011 : 9031	2011 : 9032	2011 : 9033	2011 : 9034	2011 : 9035
2012 : 9030	2012 : 9031	2012 : 9032	2012 : 9033	2012 : 9034	2012 : 9035
1001 : 9036	1001 : 9037	1001 : 9038	1001 : 9039	1001 : 9040	1001 : 9041
1002 : 9036	1002 : 9037	1002 : 9038	1002 : 9039	1002 : 9040	1002 : 9041
1003 : 9036	1003 : 9037	1003 : 9038	1003 : 9039	1003 : 9040	1003 : 9041
1004 : 9036	1004 : 9037	1004 : 9038	1004 : 9039	1004 : 9040	1004 : 9041
1005 : 9036	1005 : 9037	1005 : 9038	1005 : 9039	1005 : 9040	1005 : 9041
1006 : 9036	1006 : 9037	1006 : 9038	1006 : 9039	1006 : 9040	1006 : 9041
1007 : 9036	1007 : 9037	1007 : 9038	1007 : 9039	1007 : 9040	1007 : 9041
1008 : 9036	1008 : 9037	1008 : 9038	1008 : 9039	1008 : 9040	1008 : 9041
1009 : 9036	1009 : 9037	1009 : 9038	1009 : 9039	1009 : 9040	1009 : 9041
1010 : 9036	1010 : 9037	1010 : 9038	1010 : 9039	1010 : 9040	1010 : 9041
1011 : 9036	1011 : 9037	1011 : 9038	1011 : 9039	1011 : 9040	1011 : 9041
1012 : 9036	1012 : 9037	1012 : 9038	1012 : 9039	1012 : 9040	1012 : 9041
1013 : 9036	1013 : 9037	1013 : 9038	1013 : 9039	1013 : 9040	1013 : 9041
1014 : 9036	1014 : 9037	1014 : 9038	1014 : 9039	1014 : 9040	1014 : 9041
1015 : 9036	1015 : 9037	1015 : 9038	1015 : 9039	1015 : 9040	1015 : 9041
1016 : 9036	1016 : 9037	1016 : 9038	1016 : 9039	1016 : 9040	1016 : 9041
2001 : 9036	2001 : 9037	2001 : 9038	2001 : 9039	2001 : 9040	2001 : 9041
2002 : 9036	2002 : 9037	2002 : 9038	2002 : 9039	2002 : 9040	2002 : 9041
2003 : 9036	2003 : 9037	2003 : 9038	2003 : 9039	2003 : 9040	2003 : 9041
2004 : 9036	2004 : 9037	2004 : 9038	2004 : 9039	2004 : 9040	2004 : 9041
2005 : 9036	2005 : 9037	2005 : 9038	2005 : 9039	2005 : 9040	2005 : 9041
2006 : 9036	2006 : 9037	2006 : 9038	2006 : 9039	2006 : 9040	2006 : 9041
2007 : 9036	2007 : 9037	2007 : 9038	2007 : 9039	2007 : 9040	2007 : 9041
2008 : 9036	2008 : 9037	2008 : 9038	2008 : 9039	2008 : 9040	2008 : 9041
2009 : 9036	2009 : 9037	2009 : 9038	2009 : 9039	2009 : 9040	2009 : 9041
2010 : 9036	2010 : 9037	2010 : 9038	2010 : 9039	2010 : 9040	2010 : 9041
2011 : 9036	2011 : 9037	2011 : 9038	2011 : 9039	2011 : 9040	2011 : 9041
2012 : 9036	2012 : 9037	2012 : 9038	2012 : 9039	2012 : 9040	2012 : 9041
1001 : 9042	1001 : 9043	1001 : 9044	1001 : 9045	1001 : 9046	1001 : 9047
1002 : 9042	1002 : 9043	1002 : 9044	1002 : 9045	1002 : 9046	1002 : 9047
1003 : 9042	1003 : 9043	1003 : 9044	1003 : 9045	1003 : 9046	1003 : 9047
1004 : 9042	1004 : 9043	1004 : 9044	1004 : 9045	1004 : 9046	1004 : 9047



# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
2001 : 9048	2001 : 9049	2001 : 9050	2001 : 9051	2001 : 9052	2001 : 9053
2002:9048	2002 : 9049	2002 : 9050	2002 : 9051	2002:9052	2002 : 9053
2003 : 9048	2003 : 9049	2003 : 9050	2003 : 9051	2003 : 9052	2003 : 9053
2004:9048	2004 : 9049	2004 : 9050	2004 : 9051	2004:9052	2004 : 9053
2005:9048	2005 : 9049	2005 : 9050	2005 : 9051	2005:9052	2005 : 9053
2006:9048	2006 : 9049	2006 : 9050	2006 : 9051	2006:9052	2006 : 9053
2007:9048	2007 : 9049	2007 : 9050	2007 : 9051	2007:9052	2007 : 9053
2008:9048	2008 : 9049	2008 : 9050	2008 : 9051	2008:9052	2008 : 9053
2009:9048	2009 : 9049	2009 : 9050	2009 : 9051	2009:9052	2009 : 9053
2010:9048	2010 : 9049	2010 : 9050	2010 : 9051	2010:9052	2010 : 9053
2011:9048	2011 : 9049	2011 : 9050	2011 : 9051	2011:9052	2011 : 9053
2012:9048	2012 : 9049	2012 : 9050	2012 : 9051	2012:9052	2012 : 9053
1001 : 9054	1001 : 9055	1001 : 9056	1001 : 9057	1001 : 9058	1001 : 9059
1002 : 9054	1002 : 9055	1002 : 9056	1002 : 9057	1002 : 9058	1002 : 9059
1003 : 9054	1003 : 9055	1003 : 9056	1003 : 9057	1003 : 9058	1003 : 9059
1004 : 9054	1004 : 9055	1004 : 9056	1004 : 9057	1004 : 9058	1004 : 9059
1005 : 9054	1005 : 9055	1005 : 9056	1005 : 9057	1005 : 9058	1005 : 9059
1006 : 9054	1006 : 9055	1006 : 9056	1006 : 9057	1006 : 9058	1006 : 9059
1007 : 9054	1007 : 9055	1007 : 9056	1007 : 9057	1007 : 9058	1007 : 9059
1008 : 9054	1008 : 9055	1008 : 9056	1008 : 9057	1008 : 9058	1008 : 9059
1009 : 9054	1009 : 9055	1009 : 9056	1009 : 9057	1009 : 9058	1009 : 9059
1010 : 9054	1010 : 9055	1010 : 9056	1010 : 9057	1010 : 9058	1010 : 9059
1011 : 9054	1011 : 9055	1011 : 9056	1011 : 9057	1011 : 9058	1011 : 9059
1012 : 9054	1012 : 9055	1012 : 9056	1012 : 9057	1012 : 9058	1012 : 9059
1013 : 9054	1013 : 9055	1013 : 9056	1013 : 9057	1013 : 9058	1013 : 9059
1014 : 9054	1014 : 9055	1014 : 9056	1014 : 9057	1014 : 9058	1014 : 9059
1015 : 9054	1015 : 9055	1015 : 9056	1015 : 9057	1015 : 9058	1015 : 9059
1016 : 9054	1016 : 9055	1016 : 9056	1016 : 9057	1016 : 9058	1016 : 9059
2001 : 9054	2001 : 9055	2001 : 9056	2001 : 9057	2001 : 9058	2001 : 9059
2002 : 9054	2002 : 9055	2002 : 9056	2002 : 9057	2002 : 9058	2002 : 9059
2003 : 9054	2003 : 9055	2003 : 9056	2003 : 9057	2003 : 9058	2003 : 9059
2004 : 9054	2004 : 9055	2004 : 9056	2004 : 9057	2004 : 9058	2004 : 9059
2005 : 9054	2005 : 9055	2005 : 9056	2005 : 9057	2005 : 9058	2005 : 9059
2006 : 9054	2006 : 9055	2006 : 9056	2006 : 9057	2006 : 9058	2006 : 9059
2007 : 9054	2007 : 9055	2007 : 9056	2007 : 9057	2007 : 9058	2007 : 9059
2008 : 9054	2008 : 9055	2008 : 9056	2008 : 9057	2008 : 9058	2008 : 9059
2009 : 9054	2009 : 9055	2009 : 9056	2009 : 9057	2009 : 9058	2009 : 9059
2010 : 9054	2010 : 9055	2010 : 9056	2010 : 9057	2010 : 9058	2010 : 9059
2011 : 9054	2011 : 9055	2011 : 9056	2011 : 9057	2011 : 9058	2011 : 9059
2012 : 9054	2012 : 9055	2012 : 9056	2012 : 9057	2012 : 9058	2012 : 9059



# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1013 : 9066	1013 : 9067	1013 : 9068	1013 : 9069	1013 : 9070	1013 : 9071
1014 : 9066	1014 : 9067	1014 : 9068	1014 : 9069	1014 : 9070	1014 : 9071
1015 : 9066	1015 : 9067	1015 : 9068	1015 : 9069	1015 : 9070	1015 : 9071
1016 : 9066	1016 : 9067	1016 : 9068	1016 : 9069	1016 : 9070	1016 : 9071
2001 : 9066	2001 : 9067	2001 : 9068	2001 : 9069	2001 : 9070	2001 : 9071
2002 : 9066	2002 : 9067	2002 : 9068	2002 : 9069	2002 : 9070	2002 : 9071
2003 : 9066	2003 : 9067	2003 : 9068	2003 : 9069	2003 : 9070	2003 : 9071
2004 : 9066	2004 : 9067	2004 : 9068	2004 : 9069	2004 : 9070	2004 : 9071
2005 : 9066	2005 : 9067	2005 : 9068	2005 : 9069	2005 : 9070	2005 : 9071
2006 : 9066	2006 : 9067	2006 : 9068	2006 : 9069	2006 : 9070	2006 : 9071
2007 : 9066	2007 : 9067	2007 : 9068	2007 : 9069	2007 : 9070	2007 : 9071
2008 : 9066	2008 : 9067	2008 : 9068	2008 : 9069	2008 : 9070	2008 : 9071
2009 : 9066	2009 : 9067	2009 : 9068	2009 : 9069	2009 : 9070	2009 : 9071
2010 : 9066	2010 : 9067	2010 : 9068	2010 : 9069	2010 : 9070	2010 : 9071
2011 : 9066	2011 : 9067	2011 : 9068	2011 : 9069	2011 : 9070	2011 : 9071
2012 : 9066	2012 : 9067	2012 : 9068	2012 : 9069	2012 : 9070	2012 : 9071
1001 : 9072	1001 : 9073	1001 : 9074	1001 : 9075	1001 : 9076	1001 : 9077
1002 : 9072	1002 : 9073	1002 : 9074	1002 : 9075	1002 : 9076	1002 : 9077
1003 : 9072	1003 : 9073	1003 : 9074	1003 : 9075	1003 : 9076	1003 : 9077
1004 : 9072	1004 : 9073	1004 : 9074	1004 : 9075	1004 : 9076	1004 : 9077
1005 : 9072	1005 : 9073	1005 : 9074	1005 : 9075	1005 : 9076	1005 : 9077
1006 : 9072	1006 : 9073	1006 : 9074	1006 : 9075	1006 : 9076	1006 : 9077
1007 : 9072	1007 : 9073	1007 : 9074	1007 : 9075	1007 : 9076	1007 : 9077
1008 : 9072	1008 : 9073	1008 : 9074	1008 : 9075	1008 : 9076	1008 : 9077
1009 : 9072	1009 : 9073	1009 : 9074	1009 : 9075	1009 : 9076	1009 : 9077
1010 : 9072	1010 : 9073	1010 : 9074	1010 : 9075	1010 : 9076	1010 : 9077
1011 : 9072	1011 : 9073	1011 : 9074	1011 : 9075	1011 : 9076	1011 : 9077
1012 : 9072	1012 : 9073	1012 : 9074	1012 : 9075	1012 : 9076	1012 : 9077
1013 : 9072	1013 : 9073	1013 : 9074	1013 : 9075	1013 : 9076	1013 : 9077
1014 : 9072	1014 : 9073	1014 : 9074	1014 : 9075	1014 : 9076	1014 : 9077
1015 : 9072	1015 : 9073	1015 : 9074	1015 : 9075	1015 : 9076	1015 : 9077
1016 : 9072	1016 : 9073	1016 : 9074	1016 : 9075	1016 : 9076	1016 : 9077
2001 : 9072	2001 : 9073	2001 : 9074	2001 : 9075	2001 : 9076	2001 : 9077
2002 : 9072	2002 : 9073	2002 : 9074	2002 : 9075	2002 : 9076	2002 : 9077
2003 : 9072	2003 : 9073	2003 : 9074	2003 : 9075	2003 : 9076	2003 : 9077
2004 : 9072	2004 : 9073	2004 : 9074	2004 : 9075	2004 : 9076	2004 : 9077
2005 : 9072	2005 : 9073	2005 : 9074	2005 : 9075	2005 : 9076	2005 : 9077
2006 : 9072	2006 : 9073	2006 : 9074	2006 : 9075	2006 : 9076	2006 : 9077
2007 : 9072	2007 : 9073	2007 : 9074	2007 : 9075	2007 : 9076	2007 : 9077
2008 : 9072	2008 : 9073	2008 : 9074	2008 : 9075	2008 : 9076	2008 : 9077

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
2009 : 9072	2009 : 9073	2009 : 9074	2009 : 9075	2009 : 9076	2009 : 9077
2010 : 9072	2010 : 9073	2010 : 9074	2010 : 9075	2010 : 9076	2010 : 9077
2011 : 9072	2011 : 9073	2011 : 9074	2011 : 9075	2011 : 9076	2011 : 9077
2012 : 9072	2012 : 9073	2012 : 9074	2012 : 9075	2012 : 9076	2012 : 9077
1001 : 9078	1001 : 9079	1001 : 9080	1001 : 9081	1001 : 9082	1001 : 9083
1002 : 9078	1002 : 9079	1002 : 9080	1002 : 9081	1002 : 9082	1002 : 9083
1003 : 9078	1003 : 9079	1003 : 9080	1003 : 9081	1003 : 9082	1003 : 9083
1004 : 9078	1004 : 9079	1004 : 9080	1004 : 9081	1004 : 9082	1004 : 9083
1005 : 9078	1005 : 9079	1005 : 9080	1005 : 9081	1005 : 9082	1005 : 9083
1006 : 9078	1006 : 9079	1006 : 9080	1006 : 9081	1006 : 9082	1006 : 9083
1007 : 9078	1007 : 9079	1007 : 9080	1007 : 9081	1007 : 9082	1007 : 9083
1008 : 9078	1008 : 9079	1008 : 9080	1008 : 9081	1008 : 9082	1008 : 9083
1009 : 9078	1009 : 9079	1009 : 9080	1009 : 9081	1009 : 9082	1009 : 9083
1010 : 9078	1010 : 9079	1010 : 9080	1010 : 9081	1010 : 9082	1010 : 9083
1011 : 9078	1011 : 9079	1011 : 9080	1011 : 9081	1011 : 9082	1011 : 9083
1012 : 9078	1012 : 9079	1012 : 9080	1012 : 9081	1012 : 9082	1012 : 9083
1013 : 9078	1013 : 9079	1013 : 9080	1013 : 9081	1013 : 9082	1013 : 9083
1014 : 9078	1014 : 9079	1014 : 9080	1014 : 9081	1014 : 9082	1014 : 9083
1015 : 9078	1015 : 9079	1015 : 9080	1015 : 9081	1015 : 9082	1015 : 9083
1016 : 9078	1016 : 9079	1016 : 9080	1016 : 9081	1016 : 9082	1016 : 9083
2001 : 9078	2001 : 9079	2001 : 9080	2001 : 9081	2001 : 9082	2001 : 9083
2002 : 9078	2002 : 9079	2002 : 9080	2002 : 9081	2002 : 9082	2002 : 9083
2003 : 9078	2003 : 9079	2003 : 9080	2003 : 9081	2003 : 9082	2003 : 9083
2004 : 9078	2004 : 9079	2004 : 9080	2004 : 9081	2004 : 9082	2004 : 9083
2005 : 9078	2005 : 9079	2005 : 9080	2005 : 9081	2005 : 9082	2005 : 9083
2006 : 9078	2006 : 9079	2006 : 9080	2006 : 9081	2006 : 9082	2006 : 9083
2007 : 9078	2007 : 9079	2007 : 9080	2007 : 9081	2007 : 9082	2007 : 9083
2008 : 9078	2008 : 9079	2008 : 9080	2008 : 9081	2008 : 9082	2008 : 9083
2009 : 9078	2009 : 9079	2009 : 9080	2009 : 9081	2009 : 9082	2009 : 9083
2010 : 9078	2010 : 9079	2010 : 9080	2010 : 9081	2010 : 9082	2010 : 9083
2011 : 9078	2011 : 9079	2011 : 9080	2011 : 9081	2011 : 9082	2011 : 9083
2012 : 9078	2012 : 9079	2012 : 9080	2012 : 9081	2012 : 9082	2012 : 9083
1001 : 9084	1001 : 9085	1001 : 9086	1001 : 9087	1001 : 9088	1001 : 9089
1002 : 9084	1002 : 9085	1002 : 9086	1002 : 9087	1002 : 9088	1002 : 9089
1003 : 9084	1003 : 9085	1003 : 9086	1003 : 9087	1003 : 9088	1003 : 9089
1004 : 9084	1004 : 9085	1004 : 9086	1004 : 9087	1004 : 9088	1004 : 9089
1005 : 9084	1005 : 9085	1005 : 9086	1005 : 9087	1005 : 9088	1005 : 9089
1006 : 9084	1006 : 9085	1006 : 9086	1006 : 9087	1006 : 9088	1006 : 9089
1007 : 9084	1007 : 9085	1007 : 9086	1007 : 9087	1007 : 9088	1007 : 9089
1008 : 9084	1008 : 9085	1008 : 9086	1008 : 9087	1008 : 9088	1008 : 9089

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1009 : 9084	1009 : 9085	1009 : 9086	1009 : 9087	1009 : 9088	1009 : 9089
1010 : 9084	1010 : 9085	1010 : 9086	1010 : 9087	1010 : 9088	1010 : 9089
1011 : 9084	1011 : 9085	1011 : 9086	1011 : 9087	1011 : 9088	1011 : 9089
1012 : 9084	1012 : 9085	1012 : 9086	1012 : 9087	1012 : 9088	1012 : 9089
1013 : 9084	1013 : 9085	1013 : 9086	1013 : 9087	1013 : 9088	1013 : 9089
1014 : 9084	1014 : 9085	1014 : 9086	1014 : 9087	1014 : 9088	1014 : 9089
1015 : 9084	1015 : 9085	1015 : 9086	1015 : 9087	1015 : 9088	1015 : 9089
1016 : 9084	1016 : 9085	1016 : 9086	1016 : 9087	1016 : 9088	1016 : 9089
2001 : 9084	2001 : 9085	2001 : 9086	2001 : 9087	2001 : 9088	2001 : 9089
2002 : 9084	2002 : 9085	2002 : 9086	2002 : 9087	2002 : 9088	2002 : 9089
2003 : 9084	2003 : 9085	2003 : 9086	2003 : 9087	2003 : 9088	2003 : 9089
2004 : 9084	2004 : 9085	2004 : 9086	2004 : 9087	2004 : 9088	2004 : 9089
2005 : 9084	2005 : 9085	2005 : 9086	2005 : 9087	2005 : 9088	2005 : 9089
2006 : 9084	2006 : 9085	2006 : 9086	2006 : 9087	2006 : 9088	2006 : 9089
2007 : 9084	2007 : 9085	2007 : 9086	2007 : 9087	2007 : 9088	2007 : 9089
2008 : 9084	2008 : 9085	2008 : 9086	2008 : 9087	2008 : 9088	2008 : 9089
2009 : 9084	2009 : 9085	2009 : 9086	2009 : 9087	2009 : 9088	2009 : 9089
2010 : 9084	2010 : 9085	2010 : 9086	2010 : 9087	2010 : 9088	2010 : 9089
2011 : 9084	2011 : 9085	2011 : 9086	2011 : 9087	2011 : 9088	2011 : 9089
2012 : 9084	2012 : 9085	2012 : 9086	2012 : 9087	2012 : 9088	2012 : 9089
1001 : 9090	1001 : 9091	1001 : 9092	1001 : 9093	1001 : 9094	1001 : 9095
1002 : 9090	1002 : 9091	1002 : 9092	1002 : 9093	1002 : 9094	1002 : 9095
1003 : 9090	1003 : 9091	1003 : 9092	1003 : 9093	1003 : 9094	1003 : 9095
1004 : 9090	1004 : 9091	1004 : 9092	1004 : 9093	1004 : 9094	1004 : 9095
1005 : 9090	1005 : 9091	1005 : 9092	1005 : 9093	1005 : 9094	1005 : 9095
1006 : 9090	1006 : 9091	1006 : 9092	1006 : 9093	1006 : 9094	1006 : 9095
1007 : 9090	1007 : 9091	1007 : 9092	1007 : 9093	1007 : 9094	1007 : 9095
1008 : 9090	1008 : 9091	1008 : 9092	1008 : 9093	1008 : 9094	1008 : 9095
1009 : 9090	1009 : 9091	1009 : 9092	1009 : 9093	1009 : 9094	1009 : 9095
1010 : 9090	1010 : 9091	1010 : 9092	1010 : 9093	1010 : 9094	1010 : 9095
1011 : 9090	1011 : 9091	1011 : 9092	1011 : 9093	1011 : 9094	1011 : 9095
1012 : 9090	1012 : 9091	1012 : 9092	1012 : 9093	1012 : 9094	1012 : 9095
1013 : 9090	1013 : 9091	1013 : 9092	1013 : 9093	1013 : 9094	1013 : 9095
1014 : 9090	1014 : 9091	1014 : 9092	1014 : 9093	1014 : 9094	1014 : 9095
1015 : 9090	1015 : 9091	1015 : 9092	1015 : 9093	1015 : 9094	1015 : 9095
1016 : 9090	1016 : 9091	1016 : 9092	1016 : 9093	1016 : 9094	1016 : 9095
2001 : 9090	2001 : 9091	2001 : 9092	2001 : 9093	2001 : 9094	2001 : 9095
2002 : 9090	2002 : 9091	2002 : 9092	2002 : 9093	2002 : 9094	2002 : 9095
2003 : 9090	2003 : 9091	2003 : 9092	2003 : 9093	2003 : 9094	2003 : 9095
2004 : 9090	2004 : 9091	2004 : 9092	2004 : 9093	2004 : 9094	2004 : 9095

ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
2005 : 9090	2005 : 9091	2005 : 9092	2005 : 9093	2005 : 9094	2005 : 9095
2006 : 9090	2006 : 9091	2006 : 9092	2006 : 9093	2006 : 9094	2006 : 9095
2007 : 9090	2007 : 9091	2007 : 9092	2007 : 9093	2007 : 9094	2007 : 9095
2008 : 9090	2008 : 9091	2008 : 9092	2008 : 9093	2008 : 9094	2008 : 9095
2009 : 9090	2009 : 9091	2009 : 9092	2009 : 9093	2009 : 9094	2009 : 9095
2010 : 9090	2010 : 9091	2010 : 9092	2010 : 9093	2010 : 9094	2010 : 9095
2011 : 9090	2011 : 9091	2011 : 9092	2011 : 9093	2011 : 9094	2011 : 9095
2012 : 9090	2012 : 9091	2012 : 9092	2012 : 9093	2012 : 9094	2012 : 9095
1001 : 9096	1001 : 9097	1001 : 9098	1001 : 9099	1001 : 9100	1001 : 9101
1002 : 9096	1002 : 9097	1002 : 9098	1002 : 9099	1002 : 9100	1002 : 9101
1003 : 9096	1003 : 9097	1003 : 9098	1003 : 9099	1003 : 9100	1003 : 9101
1004 : 9096	1004 : 9097	1004 : 9098	1004 : 9099	1004 : 9100	1004 : 9101
1005 : 9096	1005 : 9097	1005 : 9098	1005 : 9099	1005 : 9100	1005 : 9101
1006 : 9096	1006 : 9097	1006 : 9098	1006 : 9099	1006 : 9100	1006 : 9101
1007 : 9096	1007 : 9097	1007 : 9098	1007 : 9099	1007 : 9100	1007 : 9101
1008 : 9096	1008 : 9097	1008 : 9098	1008 : 9099	1008 : 9100	1008 : 9101
1009 : 9096	1009 : 9097	1009 : 9098	1009 : 9099	1009 : 9100	1009 : 9101
1010 : 9096	1010 : 9097	1010 : 9098	1010 : 9099	1010 : 9100	1010 : 9101
1011 : 9096	1011 : 9097	1011 : 9098	1011 : 9099	1011 : 9100	1011 : 9101
1012 : 9096	1012 : 9097	1012 : 9098	1012 : 9099	1012 : 9100	1012 : 9101
1013 : 9096	1013 : 9097	1013 : 9098	1013 : 9099	1013 : 9100	1013 : 9101
1014 : 9096	1014 : 9097	1014 : 9098	1014 : 9099	1014 : 9100	1014 : 9101
1015 : 9096	1015 : 9097	1015 : 9098	1015 : 9099	1015 : 9100	1015 : 9101
1016 : 9096	1016 : 9097	1016 : 9098	1016 : 9099	1016 : 9100	1016 : 9101
2001 : 9096	2001 : 9097	2001 : 9098	2001 : 9099	2001 : 9100	2001 : 9101
2002 : 9096	2002 : 9097	2002 : 9098	2002 : 9099	2002 : 9100	2002 : 9101
2003 : 9096	2003 : 9097	2003 : 9098	2003 : 9099	2003 : 9100	2003 : 9101
2004 : 9096	2004 : 9097	2004 : 9098	2004 : 9099	2004 : 9100	2004 : 9101
2005 : 9096	2005 : 9097	2005 : 9098	2005 : 9099	2005 : 9100	2005 : 9101
2006 : 9096	2006 : 9097	2006 : 9098	2006 : 9099	2006 : 9100	2006 : 9101
2007 : 9096	2007 : 9097	2007 : 9098	2007 : 9099	2007 : 9100	2007 : 9101
2008 : 9096	2008 : 9097	2008 : 9098	2008 : 9099	2008 : 9100	2008 : 9101
2009 : 9096	2009 : 9097	2009 : 9098	2009 : 9099	2009 : 9100	2009 : 9101
2010 : 9096	2010 : 9097	2010 : 9098	2010 : 9099	2010 : 9100	2010 : 9101
2011 : 9096	2011 : 9097	2011 : 9098	2011 : 9099	2011 : 9100	2011 : 9101
2012 : 9096	2012 : 9097	2012 : 9098	2012 : 9099	2012 : 9100	2012 : 9101
1001 : 9102	1001 : 9103	1001 : 9104	1001 : 9105		
1002 : 9102	1002 : 9103	1002 : 9104	1002 : 9105		
1003 : 9102	1003 : 9103	1003 : 9104	1003 : 9105		
1004 : 9102	1004 : 9103	1004 : 9104	1004 : 9105		

## ES 2 865 402 T3

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
1005 : 9102	1005 : 9103	1005 : 9104	1005 : 9105		
1006 : 9102	1006 : 9103	1006 : 9104	1006 : 9105		
1007 : 9102	1007 : 9103	1007 : 9104	1007 : 9105		
1008 : 9102	1008 : 9103	1008 : 9104	1008 : 9105		
1009 : 9102	1009 : 9103	1009 : 9104	1009 : 9105		
1010 : 9102	1010 : 9103	1010 : 9104	1010 : 9105		
1011 : 9102	1011 : 9103	1011 : 9104	1011 : 9105		
1012 : 9102	1012 : 9103	1012 : 9104	1012 : 9105		
1013 : 9102	1013 : 9103	1013 : 9104	1013 : 9105		
1014 : 9102	1014 : 9103	1014 : 9104	1014 : 9105		
1015 : 9102	1015 : 9103	1015 : 9104	1015 : 9105	--	--
1016 : 9102	1016 : 9103	1016 : 9104	1016 : 9105		
2001 : 9102	2001 : 9103	2001 : 9104	2001 : 9105		
2002 : 9102	2002 : 9103	2002 : 9104	2002 : 9105		
2003 : 9102	2003 : 9103	2003 : 9104	2003 : 9105		
2004 : 9102	2004 : 9103	2004 : 9104	2004 : 9105		
2005 : 9102	2005 : 9103	2005 : 9104	2005 : 9105		
2006 : 9102	2006 : 9103	2006 : 9104	2006 : 9105		
2007 : 9102	2007 : 9103	2007 : 9104	2007 : 9105		
2008 : 9102	2008 : 9103	2008 : 9104	2008 : 9105		
2009 : 9102	2009 : 9103	2009 : 9104	2009 : 9105		
2010 : 9102	2010 : 9103	2010 : 9104	2010 : 9105		
2011 : 9102	2011 : 9103	2011 : 9104	2011 : 9105		
2012 : 9102	2012 : 9103	2012 : 9104	2012 : 9105		

**Tabla B:** Combinaciones ejemplares de un compuesto X con un compuesto Y.

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3001 : 9000	3001 : 9001	3001 : 9002	3001 : 9003	3001 : 9004	3001 : 9005
3002 : 9000	3002 : 9001	3002 : 9002	3002 : 9003	3002 : 9004	3002 : 9005
3003 : 9000	3003 : 9001	3003 : 9002	3003 : 9003	3003 : 9004	3003 : 9005
3004 : 9000	3004 : 9001	3004 : 9002	3004 : 9003	3004 : 9004	3004 : 9005
3005 : 9000	3005 : 9001	3005 : 9002	3005 : 9003	3005 : 9004	3005 : 9005
3006 : 9000	3006 : 9001	3006 : 9002	3006 : 9003	3006 : 9004	3006 : 9005
3007 : 9000	3007 : 9001	3007 : 9002	3007 : 9003	3007 : 9004	3007 : 9005
3008 : 9000	3008 : 9001	3008 : 9002	3008 : 9003	3008 : 9004	3008 : 9005
3009 : 9000	3009 : 9001	3009 : 9002	3009 : 9003	3009 : 9004	3009 : 9005
3010 : 9000	3010 : 9001	3010 : 9002	3010 : 9003	3010 : 9004	3010 : 9005
3011 : 9000	3011 : 9001	3011 : 9002	3011 : 9003	3011 : 9004	3011 : 9005
3012 : 9000	3012 : 9001	3012 : 9002	3012 : 9003	3012 : 9004	3012 : 9005
3013 : 9000	3013 : 9001	3013 : 9002	3013 : 9003	3013 : 9004	3013 : 9005
3014 : 9000	3014 : 9001	3014 : 9002	3014 : 9003	3014 : 9004	3014 : 9005
4001 : 9000	4001 : 9001	4001 : 9002	4001 : 9003	4001 : 9004	4001 : 9005



# ES 2 865 402 T3

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
4004 : 9006	4004 : 9007	4004 : 9008	4004 : 9009	4004 : 9010	4004 : 9011
4005 : 9006	4005 : 9007	4005 : 9008	4005 : 9009	4005 : 9010	4005 : 9011
4006 : 9006	4006 : 9007	4006 : 9008	4006 : 9009	4006 : 9010	4006 : 9011
4007 : 9006	4007 : 9007	4007 : 9008	4007 : 9009	4007 : 9010	4007 : 9011
4008 : 9006	4008 : 9007	4008 : 9008	4008 : 9009	4008 : 9010	4008 : 9011
4009 : 9006	4009 : 9007	4009 : 9008	4009 : 9009	4009 : 9010	4009 : 9011
4010 : 9006	4010 : 9007	4010 : 9008	4010 : 9009	4010 : 9010	4010 : 9011
4011 : 9006	4011 : 9007	4011 : 9008	4011 : 9009	4011 : 9010	4011 : 9011
4012 : 9006	4012 : 9007	4012 : 9008	4012 : 9009	4012 : 9010	4012 : 9011
5001 : 9006	5001 : 9007	5001 : 9008	5001 : 9009	5001 : 9010	5001 : 9011
5002 : 9006	5002 : 9007	5002 : 9008	5002 : 9009	5002 : 9010	5002 : 9011
5003 : 9006	5003 : 9007	5003 : 9008	5003 : 9009	5003 : 9010	5003 : 9011
5004 : 9006	5004 : 9007	5004 : 9008	5004 : 9009	5004 : 9010	5004 : 9011
5005 : 9006	5005 : 9007	5005 : 9008	5005 : 9009	5005 : 9010	5005 : 9011
5006 : 9006	5006 : 9007	5006 : 9008	5006 : 9009	5006 : 9010	5006 : 9011
5007 : 9006	5007 : 9007	5007 : 9008	5007 : 9009	5007 : 9010	5007 : 9011
5008 : 9006	5008 : 9007	5008 : 9008	5008 : 9009	5008 : 9010	5008 : 9011
5009 : 9006	5009 : 9007	5009 : 9008	5009 : 9009	5009 : 9010	5009 : 9011
5010 : 9006	5010 : 9007	5010 : 9008	5010 : 9009	5010 : 9010	5010 : 9011
5011 : 9006	5011 : 9007	5011 : 9008	5011 : 9009	5011 : 9010	5011 : 9011
5012 : 9006	5012 : 9007	5012 : 9008	5012 : 9009	5012 : 9010	5012 : 9011
3001 : 9012	3001 : 9013	3001 : 9014	3001 : 9015	3001 : 9016	3001 : 9017
3002 : 9012	3002 : 9013	3002 : 9014	3002 : 9015	3002 : 9016	3002 : 9017
3003 : 9012	3003 : 9013	3003 : 9014	3003 : 9015	3003 : 9016	3003 : 9017
3004 : 9012	3004 : 9013	3004 : 9014	3004 : 9015	3004 : 9016	3004 : 9017
3005 : 9012	3005 : 9013	3005 : 9014	3005 : 9015	3005 : 9016	3005 : 9017
3006 : 9012	3006 : 9013	3006 : 9014	3006 : 9015	3006 : 9016	3006 : 9017
3007 : 9012	3007 : 9013	3007 : 9014	3007 : 9015	3007 : 9016	3007 : 9017
3008 : 9012	3008 : 9013	3008 : 9014	3008 : 9015	3008 : 9016	3008 : 9017
3009 : 9012	3009 : 9013	3009 : 9014	3009 : 9015	3009 : 9016	3009 : 9017
3010 : 9012	3010 : 9013	3010 : 9014	3010 : 9015	3010 : 9016	3010 : 9017
3011 : 9012	3011 : 9013	3011 : 9014	3011 : 9015	3011 : 9016	3011 : 9017
3012 : 9012	3012 : 9013	3012 : 9014	3012 : 9015	3012 : 9016	3012 : 9017
3013 : 9012	3013 : 9013	3013 : 9014	3013 : 9015	3013 : 9016	3013 : 9017
3014 : 9012	3014 : 9013	3014 : 9014	3014 : 9015	3014 : 9016	3014 : 9017
4001 : 9012	4001 : 9013	4001 : 9014	4001 : 9015	4001 : 9016	4001 : 9017
4002 : 9012	4002 : 9013	4002 : 9014	4002 : 9015	4002 : 9016	4002 : 9017
4003 : 9012	4003 : 9013	4003 : 9014	4003 : 9015	4003 : 9016	4003 : 9017
4004 : 9012	4004 : 9013	4004 : 9014	4004 : 9015	4004 : 9016	4004 : 9017
4005 : 9012	4005 : 9013	4005 : 9014	4005 : 9015	4005 : 9016	4005 : 9017

ES 2 865 402 T3

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
4006 : 9012	4006 : 9013	4006 : 9014	4006 : 9015	4006 : 9016	4006 : 9017
4007 : 9012	4007 : 9013	4007 : 9014	4007 : 9015	4007 : 9016	4007 : 9017
4008 : 9012	4008 : 9013	4008 : 9014	4008 : 9015	4008 : 9016	4008 : 9017
4009 : 9012	4009 : 9013	4009 : 9014	4009 : 9015	4009 : 9016	4009 : 9017
4010 : 9012	4010 : 9013	4010 : 9014	4010 : 9015	4010 : 9016	4010 : 9017
4011 : 9012	4011 : 9013	4011 : 9014	4011 : 9015	4011 : 9016	4011 : 9017
4012 : 9012	4012 : 9013	4012 : 9014	4012 : 9015	4012 : 9016	4012 : 9017
5001 : 9012	5001 : 9013	5001 : 9014	5001 : 9015	5001 : 9016	5001 : 9017
5002 : 9012	5002 : 9013	5002 : 9014	5002 : 9015	5002 : 9016	5002 : 9017
5003 : 9012	5003 : 9013	5003 : 9014	5003 : 9015	5003 : 9016	5003 : 9017
5004 : 9012	5004 : 9013	5004 : 9014	5004 : 9015	5004 : 9016	5004 : 9017
5005 : 9012	5005 : 9013	5005 : 9014	5005 : 9015	5005 : 9016	5005 : 9017
5006 : 9012	5006 : 9013	5006 : 9014	5006 : 9015	5006 : 9016	5006 : 9017
5007 : 9012	5007 : 9013	5007 : 9014	5007 : 9015	5007 : 9016	5007 : 9017
5008 : 9012	5008 : 9013	5008 : 9014	5008 : 9015	5008 : 9016	5008 : 9017
5009 : 9012	5009 : 9013	5009 : 9014	5009 : 9015	5009 : 9016	5009 : 9017
5010 : 9012	5010 : 9013	5010 : 9014	5010 : 9015	5010 : 9016	5010 : 9017
5011 : 9012	5011 : 9013	5011 : 9014	5011 : 9015	5011 : 9016	5011 : 9017
5012 : 9012	5012 : 9013	5012 : 9014	5012 : 9015	5012 : 9016	5012 : 9017
3001 : 9018	3001 : 9019	3001 : 9020	3001 : 9021	3001 : 9022	3001 : 9023
3002 : 9018	3002 : 9019	3002 : 9020	3002 : 9021	3002 : 9022	3002 : 9023
3003 : 9018	3003 : 9019	3003 : 9020	3003 : 9021	3003 : 9022	3003 : 9023
3004 : 9018	3004 : 9019	3004 : 9020	3004 : 9021	3004 : 9022	3004 : 9023
3005 : 9018	3005 : 9019	3005 : 9020	3005 : 9021	3005 : 9022	3005 : 9023
3006 : 9018	3006 : 9019	3006 : 9020	3006 : 9021	3006 : 9022	3006 : 9023
3007 : 9018	3007 : 9019	3007 : 9020	3007 : 9021	3007 : 9022	3007 : 9023
3008 : 9018	3008 : 9019	3008 : 9020	3008 : 9021	3008 : 9022	3008 : 9023
3009 : 9018	3009 : 9019	3009 : 9020	3009 : 9021	3009 : 9022	3009 : 9023
3010 : 9018	3010 : 9019	3010 : 9020	3010 : 9021	3010 : 9022	3010 : 9023
3011 : 9018	3011 : 9019	3011 : 9020	3011 : 9021	3011 : 9022	3011 : 9023
3012 : 9018	3012 : 9019	3012 : 9020	3012 : 9021	3012 : 9022	3012 : 9023
3013 : 9018	3013 : 9019	3013 : 9020	3013 : 9021	3013 : 9022	3013 : 9023
3014 : 9018	3014 : 9019	3014 : 9020	3014 : 9021	3014 : 9022	3014 : 9023
4001 : 9018	4001 : 9019	4001 : 9020	4001 : 9021	4001 : 9022	4001 : 9023
4002 : 9018	4002 : 9019	4002 : 9020	4002 : 9021	4002 : 9022	4002 : 9023
4003 : 9018	4003 : 9019	4003 : 9020	4003 : 9021	4003 : 9022	4003 : 9023
4004 : 9018	4004 : 9019	4004 : 9020	4004 : 9021	4004 : 9022	4004 : 9023
4005 : 9018	4005 : 9019	4005 : 9020	4005 : 9021	4005 : 9022	4005 : 9023
4006 : 9018	4006 : 9019	4006 : 9020	4006 : 9021	4006 : 9022	4006 : 9023
4007 : 9018	4007 : 9019	4007 : 9020	4007 : 9021	4007 : 9022	4007 : 9023

# ES 2 865 402 T3

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
4008 : 9018	4008 : 9019	4008 : 9020	4008 : 9021	4008 : 9022	4008 : 9023
4009 : 9018	4009 : 9019	4009 : 9020	4009 : 9021	4009 : 9022	4009 : 9023
4010 : 9018	4010 : 9019	4010 : 9020	4010 : 9021	4010 : 9022	4010 : 9023
4011 : 9018	4011 : 9019	4011 : 9020	4011 : 9021	4011 : 9022	4011 : 9023
4012 : 9018	4012 : 9019	4012 : 9020	4012 : 9021	4012 : 9022	4012 : 9023
5001 : 9018	5001 : 9019	5001 : 9020	5001 : 9021	5001 : 9022	5001 : 9023
5002 : 9018	5002 : 9019	5002 : 9020	5002 : 9021	5002 : 9022	5002 : 9023
5003 : 9018	5003 : 9019	5003 : 9020	5003 : 9021	5003 : 9022	5003 : 9023
5004 : 9018	5004 : 9019	5004 : 9020	5004 : 9021	5004 : 9022	5004 : 9023
5005 : 9018	5005 : 9019	5005 : 9020	5005 : 9021	5005 : 9022	5005 : 9023
5006 : 9018	5006 : 9019	5006 : 9020	5006 : 9021	5006 : 9022	5006 : 9023
5007 : 9018	5007 : 9019	5007 : 9020	5007 : 9021	5007 : 9022	5007 : 9023
5008 : 9018	5008 : 9019	5008 : 9020	5008 : 9021	5008 : 9022	5008 : 9023
5009 : 9018	5009 : 9019	5009 : 9020	5009 : 9021	5009 : 9022	5009 : 9023
5010 : 9018	5010 : 9019	5010 : 9020	5010 : 9021	5010 : 9022	5010 : 9023
5011 : 9018	5011 : 9019	5011 : 9020	5011 : 9021	5011 : 9022	5011 : 9023
5012 : 9018	5012 : 9019	5012 : 9020	5012 : 9021	5012 : 9022	5012 : 9023
3001 : 9024	3001 : 9025	3001 : 9026	3001 : 9027	3001 : 9028	3001 : 9029
3002 : 9024	3002 : 9025	3002 : 9026	3002 : 9027	3002 : 9028	3002 : 9029
3003 : 9024	3003 : 9025	3003 : 9026	3003 : 9027	3003 : 9028	3003 : 9029
3004 : 9024	3004 : 9025	3004 : 9026	3004 : 9027	3004 : 9028	3004 : 9029
3005 : 9024	3005 : 9025	3005 : 9026	3005 : 9027	3005 : 9028	3005 : 9029
3006 : 9024	3006 : 9025	3006 : 9026	3006 : 9027	3006 : 9028	3006 : 9029
3007 : 9024	3007 : 9025	3007 : 9026	3007 : 9027	3007 : 9028	3007 : 9029
3008 : 9024	3008 : 9025	3008 : 9026	3008 : 9027	3008 : 9028	3008 : 9029
3009 : 9024	3009 : 9025	3009 : 9026	3009 : 9027	3009 : 9028	3009 : 9029
3010 : 9024	3010 : 9025	3010 : 9026	3010 : 9027	3010 : 9028	3010 : 9029
3011 : 9024	3011 : 9025	3011 : 9026	3011 : 9027	3011 : 9028	3011 : 9029
3012 : 9024	3012 : 9025	3012 : 9026	3012 : 9027	3012 : 9028	3012 : 9029
3013 : 9024	3013 : 9025	3013 : 9026	3013 : 9027	3013 : 9028	3013 : 9029
3014 : 9024	3014 : 9025	3014 : 9026	3014 : 9027	3014 : 9028	3014 : 9029
4001 : 9024	4001 : 9025	4001 : 9026	4001 : 9027	4001 : 9028	4001 : 9029
4002 : 9024	4002 : 9025	4002 : 9026	4002 : 9027	4002 : 9028	4002 : 9029
4003 : 9024	4003 : 9025	4003 : 9026	4003 : 9027	4003 : 9028	4003 : 9029
4004 : 9024	4004 : 9025	4004 : 9026	4004 : 9027	4004 : 9028	4004 : 9029
4005 : 9024	4005 : 9025	4005 : 9026	4005 : 9027	4005 : 9028	4005 : 9029
4006 : 9024	4006 : 9025	4006 : 9026	4006 : 9027	4006 : 9028	4006 : 9029
4007 : 9024	4007 : 9025	4007 : 9026	4007 : 9027	4007 : 9028	4007 : 9029
4008 : 9024	4008 : 9025	4008 : 9026	4008 : 9027	4008 : 9028	4008 : 9029
4009 : 9024	4009 : 9025	4009 : 9026	4009 : 9027	4009 : 9028	4009 : 9029

# ES 2 865 402 T3

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
4010 : 9024	4010 : 9025	4010 : 9026	4010 : 9027	4010 : 9028	4010 : 9029
4011 : 9024	4011 : 9025	4011 : 9026	4011 : 9027	4011 : 9028	4011 : 9029
4012 : 9024	4012 : 9025	4012 : 9026	4012 : 9027	4012 : 9028	4012 : 9029
5001 : 9024	5001 : 9025	5001 : 9026	5001 : 9027	5001 : 9028	5001 : 9029
5002 : 9024	5002 : 9025	5002 : 9026	5002 : 9027	5002 : 9028	5002 : 9029
5003 : 9024	5003 : 9025	5003 : 9026	5003 : 9027	5003 : 9028	5003 : 9029
5004 : 9024	5004 : 9025	5004 : 9026	5004 : 9027	5004 : 9028	5004 : 9029
5005 : 9024	5005 : 9025	5005 : 9026	5005 : 9027	5005 : 9028	5005 : 9029
5006 : 9024	5006 : 9025	5006 : 9026	5006 : 9027	5006 : 9028	5006 : 9029
5007 : 9024	5007 : 9025	5007 : 9026	5007 : 9027	5007 : 9028	5007 : 9029
5008 : 9024	5008 : 9025	5008 : 9026	5008 : 9027	5008 : 9028	5008 : 9029
5009 : 9024	5009 : 9025	5009 : 9026	5009 : 9027	5009 : 9028	5009 : 9029
5010 : 9024	5010 : 9025	5010 : 9026	5010 : 9027	5010 : 9028	5010 : 9029
5011 : 9024	5011 : 9025	5011 : 9026	5011 : 9027	5011 : 9028	5011 : 9029
5012 : 9024	5012 : 9025	5012 : 9026	5012 : 9027	5012 : 9028	5012 : 9029
3001 : 9030	3001 : 9031	3001 : 9032	3001 : 9033	3001 : 9034	3001 : 9035
3002 : 9030	3002 : 9031	3002 : 9032	3002 : 9033	3002 : 9034	3002 : 9035
3003 : 9030	3003 : 9031	3003 : 9032	3003 : 9033	3003 : 9034	3003 : 9035
3004 : 9030	3004 : 9031	3004 : 9032	3004 : 9033	3004 : 9034	3004 : 9035
3005 : 9030	3005 : 9031	3005 : 9032	3005 : 9033	3005 : 9034	3005 : 9035
3006 : 9030	3006 : 9031	3006 : 9032	3006 : 9033	3006 : 9034	3006 : 9035
3007 : 9030	3007 : 9031	3007 : 9032	3007 : 9033	3007 : 9034	3007 : 9035
3008 : 9030	3008 : 9031	3008 : 9032	3008 : 9033	3008 : 9034	3008 : 9035
3009 : 9030	3009 : 9031	3009 : 9032	3009 : 9033	3009 : 9034	3009 : 9035
3010 : 9030	3010 : 9031	3010 : 9032	3010 : 9033	3010 : 9034	3010 : 9035
3011 : 9030	3011 : 9031	3011 : 9032	3011 : 9033	3011 : 9034	3011 : 9035
3012 : 9030	3012 : 9031	3012 : 9032	3012 : 9033	3012 : 9034	3012 : 9035
3013 : 9030	3013 : 9031	3013 : 9032	3013 : 9033	3013 : 9034	3013 : 9035
3014 : 9030	3014 : 9031	3014 : 9032	3014 : 9033	3014 : 9034	3014 : 9035
4001 : 9030	4001 : 9031	4001 : 9032	4001 : 9033	4001 : 9034	4001 : 9035
4002 : 9030	4002 : 9031	4002 : 9032	4002 : 9033	4002 : 9034	4002 : 9035
4003 : 9030	4003 : 9031	4003 : 9032	4003 : 9033	4003 : 9034	4003 : 9035
4004 : 9030	4004 : 9031	4004 : 9032	4004 : 9033	4004 : 9034	4004 : 9035
4005 : 9030	4005 : 9031	4005 : 9032	4005 : 9033	4005 : 9034	4005 : 9035
4006 : 9030	4006 : 9031	4006 : 9032	4006 : 9033	4006 : 9034	4006 : 9035
4007 : 9030	4007 : 9031	4007 : 9032	4007 : 9033	4007 : 9034	4007 : 9035
4008 : 9030	4008 : 9031	4008 : 9032	4008 : 9033	4008 : 9034	4008 : 9035
4009 : 9030	4009 : 9031	4009 : 9032	4009 : 9033	4009 : 9034	4009 : 9035
4010 : 9030	4010 : 9031	4010 : 9032	4010 : 9033	4010 : 9034	4010 : 9035
4011 : 9030	4011 : 9031	4011 : 9032	4011 : 9033	4011 : 9034	4011 : 9035

# ES 2 865 402 T3

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
4012 : 9030	4012 : 9031	4012 : 9032	4012 : 9033	4012 : 9034	4012 : 9035
5001 : 9030	5001 : 9031	5001 : 9032	5001 : 9033	5001 : 9034	5001 : 9035
5002 : 9030	5002 : 9031	5002 : 9032	5002 : 9033	5002 : 9034	5002 : 9035
5003 : 9030	5003 : 9031	5003 : 9032	5003 : 9033	5003 : 9034	5003 : 9035
5004 : 9030	5004 : 9031	5004 : 9032	5004 : 9033	5004 : 9034	5004 : 9035
5005 : 9030	5005 : 9031	5005 : 9032	5005 : 9033	5005 : 9034	5005 : 9035
5006 : 9030	5006 : 9031	5006 : 9032	5006 : 9033	5006 : 9034	5006 : 9035
5007 : 9030	5007 : 9031	5007 : 9032	5007 : 9033	5007 : 9034	5007 : 9035
5008 : 9030	5008 : 9031	5008 : 9032	5008 : 9033	5008 : 9034	5008 : 9035
5009 : 9030	5009 : 9031	5009 : 9032	5009 : 9033	5009 : 9034	5009 : 9035
5010 : 9030	5010 : 9031	5010 : 9032	5010 : 9033	5010 : 9034	5010 : 9035
5011 : 9030	5011 : 9031	5011 : 9032	5011 : 9033	5011 : 9034	5011 : 9035
5012 : 9030	5012 : 9031	5012 : 9032	5012 : 9033	5012 : 9034	5012 : 9035
3001 : 9036	3001 : 9037	3001 : 9038	3001 : 9039	3001 : 9040	3001 : 9041
3002 : 9036	3002 : 9037	3002 : 9038	3002 : 9039	3002 : 9040	3002 : 9041
3003 : 9036	3003 : 9037	3003 : 9038	3003 : 9039	3003 : 9040	3003 : 9041
3004 : 9036	3004 : 9037	3004 : 9038	3004 : 9039	3004 : 9040	3004 : 9041
3005 : 9036	3005 : 9037	3005 : 9038	3005 : 9039	3005 : 9040	3005 : 9041
3006 : 9036	3006 : 9037	3006 : 9038	3006 : 9039	3006 : 9040	3006 : 9041
3007 : 9036	3007 : 9037	3007 : 9038	3007 : 9039	3007 : 9040	3007 : 9041
3008 : 9036	3008 : 9037	3008 : 9038	3008 : 9039	3008 : 9040	3008 : 9041
3009 : 9036	3009 : 9037	3009 : 9038	3009 : 9039	3009 : 9040	3009 : 9041
3010 : 9036	3010 : 9037	3010 : 9038	3010 : 9039	3010 : 9040	3010 : 9041
3011 : 9036	3011 : 9037	3011 : 9038	3011 : 9039	3011 : 9040	3011 : 9041
3012 : 9036	3012 : 9037	3012 : 9038	3012 : 9039	3012 : 9040	3012 : 9041
3013 : 9036	3013 : 9037	3013 : 9038	3013 : 9039	3013 : 9040	3013 : 9041
3014 : 9036	3014 : 9037	3014 : 9038	3014 : 9039	3014 : 9040	3014 : 9041
4001 : 9036	4001 : 9037	4001 : 9038	4001 : 9039	4001 : 9040	4001 : 9041
4002 : 9036	4002 : 9037	4002 : 9038	4002 : 9039	4002 : 9040	4002 : 9041
4003 : 9036	4003 : 9037	4003 : 9038	4003 : 9039	4003 : 9040	4003 : 9041
4004 : 9036	4004 : 9037	4004 : 9038	4004 : 9039	4004 : 9040	4004 : 9041
4005 : 9036	4005 : 9037	4005 : 9038	4005 : 9039	4005 : 9040	4005 : 9041
4006 : 9036	4006 : 9037	4006 : 9038	4006 : 9039	4006 : 9040	4006 : 9041
4007 : 9036	4007 : 9037	4007 : 9038	4007 : 9039	4007 : 9040	4007 : 9041
4008 : 9036	4008 : 9037	4008 : 9038	4008 : 9039	4008 : 9040	4008 : 9041
4009 : 9036	4009 : 9037	4009 : 9038	4009 : 9039	4009 : 9040	4009 : 9041
4010 : 9036	4010 : 9037	4010 : 9038	4010 : 9039	4010 : 9040	4010 : 9041
4011 : 9036	4011 : 9037	4011 : 9038	4011 : 9039	4011 : 9040	4011 : 9041
4012 : 9036	4012 : 9037	4012 : 9038	4012 : 9039	4012 : 9040	4012 : 9041
5001 : 9036	5001 : 9037	5001 : 9038	5001 : 9039	5001 : 9040	5001 : 9041







# ES 2 865 402 T3

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
5008 : 9054	5008 : 9055	5008 : 9056	5008 : 9057	5008 : 9058	5008 : 9059
5009 : 9054	5009 : 9055	5009 : 9056	5009 : 9057	5009 : 9058	5009 : 9059
5010 : 9054	5010 : 9055	5010 : 9056	5010 : 9057	5010 : 9058	5010 : 9059
5011 : 9054	5011 : 9055	5011 : 9056	5011 : 9057	5011 : 9058	5011 : 9059
5012 : 9054	5012 : 9055	5012 : 9056	5012 : 9057	5012 : 9058	5012 : 9059
3001 : 9060	3001 : 9061	3001 : 9062	3001 : 9063	3001 : 9064	3001 : 9065
3002 : 9060	3002 : 9061	3002 : 9062	3002 : 9063	3002 : 9064	3002 : 9065
3003 : 9060	3003 : 9061	3003 : 9062	3003 : 9063	3003 : 9064	3003 : 9065
3004 : 9060	3004 : 9061	3004 : 9062	3004 : 9063	3004 : 9064	3004 : 9065
3005 : 9060	3005 : 9061	3005 : 9062	3005 : 9063	3005 : 9064	3005 : 9065
3006 : 9060	3006 : 9061	3006 : 9062	3006 : 9063	3006 : 9064	3006 : 9065
3007 : 9060	3007 : 9061	3007 : 9062	3007 : 9063	3007 : 9064	3007 : 9065
3008 : 9060	3008 : 9061	3008 : 9062	3008 : 9063	3008 : 9064	3008 : 9065
3009 : 9060	3009 : 9061	3009 : 9062	3009 : 9063	3009 : 9064	3009 : 9065
3010 : 9060	3010 : 9061	3010 : 9062	3010 : 9063	3010 : 9064	3010 : 9065
3011 : 9060	3011 : 9061	3011 : 9062	3011 : 9063	3011 : 9064	3011 : 9065
3012 : 9060	3012 : 9061	3012 : 9062	3012 : 9063	3012 : 9064	3012 : 9065
3013 : 9060	3013 : 9061	3013 : 9062	3013 : 9063	3013 : 9064	3013 : 9065
3014 : 9060	3014 : 9061	3014 : 9062	3014 : 9063	3014 : 9064	3014 : 9065
4001 : 9060	4001 : 9061	4001 : 9062	4001 : 9063	4001 : 9064	4001 : 9065
4002 : 9060	4002 : 9061	4002 : 9062	4002 : 9063	4002 : 9064	4002 : 9065
4003 : 9060	4003 : 9061	4003 : 9062	4003 : 9063	4003 : 9064	4003 : 9065
4004 : 9060	4004 : 9061	4004 : 9062	4004 : 9063	4004 : 9064	4004 : 9065
4005 : 9060	4005 : 9061	4005 : 9062	4005 : 9063	4005 : 9064	4005 : 9065
4006 : 9060	4006 : 9061	4006 : 9062	4006 : 9063	4006 : 9064	4006 : 9065
4007 : 9060	4007 : 9061	4007 : 9062	4007 : 9063	4007 : 9064	4007 : 9065
4008 : 9060	4008 : 9061	4008 : 9062	4008 : 9063	4008 : 9064	4008 : 9065
4009 : 9060	4009 : 9061	4009 : 9062	4009 : 9063	4009 : 9064	4009 : 9065
4010 : 9060	4010 : 9061	4010 : 9062	4010 : 9063	4010 : 9064	4010 : 9065
4011 : 9060	4011 : 9061	4011 : 9062	4011 : 9063	4011 : 9064	4011 : 9065
4012 : 9060	4012 : 9061	4012 : 9062	4012 : 9063	4012 : 9064	4012 : 9065
5001 : 9060	5001 : 9061	5001 : 9062	5001 : 9063	5001 : 9064	5001 : 9065
5002 : 9060	5002 : 9061	5002 : 9062	5002 : 9063	5002 : 9064	5002 : 9065
5003 : 9060	5003 : 9061	5003 : 9062	5003 : 9063	5003 : 9064	5003 : 9065
5004 : 9060	5004 : 9061	5004 : 9062	5004 : 9063	5004 : 9064	5004 : 9065
5005 : 9060	5005 : 9061	5005 : 9062	5005 : 9063	5005 : 9064	5005 : 9065
5006 : 9060	5006 : 9061	5006 : 9062	5006 : 9063	5006 : 9064	5006 : 9065
5007 : 9060	5007 : 9061	5007 : 9062	5007 : 9063	5007 : 9064	5007 : 9065
5008 : 9060	5008 : 9061	5008 : 9062	5008 : 9063	5008 : 9064	5008 : 9065
5009 : 9060	5009 : 9061	5009 : 9062	5009 : 9063	5009 : 9064	5009 : 9065

# ES 2 865 402 T3

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
5010 : 9060	5010 : 9061	5010 : 9062	5010 : 9063	5010 : 9064	5010 : 9065
5011 : 9060	5011 : 9061	5011 : 9062	5011 : 9063	5011 : 9064	5011 : 9065
5012 : 9060	5012 : 9061	5012 : 9062	5012 : 9063	5012 : 9064	5012 : 9065
3001 : 9066	3001 : 9067	3001 : 9068	3001 : 9069	3001 : 9070	3001 : 9071
3002 : 9066	3002 : 9067	3002 : 9068	3002 : 9069	3002 : 9070	3002 : 9071
3003 : 9066	3003 : 9067	3003 : 9068	3003 : 9069	3003 : 9070	3003 : 9071
3004 : 9066	3004 : 9067	3004 : 9068	3004 : 9069	3004 : 9070	3004 : 9071
3005 : 9066	3005 : 9067	3005 : 9068	3005 : 9069	3005 : 9070	3005 : 9071
3006 : 9066	3006 : 9067	3006 : 9068	3006 : 9069	3006 : 9070	3006 : 9071
3007 : 9066	3007 : 9067	3007 : 9068	3007 : 9069	3007 : 9070	3007 : 9071
3008 : 9066	3008 : 9067	3008 : 9068	3008 : 9069	3008 : 9070	3008 : 9071
3009 : 9066	3009 : 9067	3009 : 9068	3009 : 9069	3009 : 9070	3009 : 9071
3010 : 9066	3010 : 9067	3010 : 9068	3010 : 9069	3010 : 9070	3010 : 9071
3011 : 9066	3011 : 9067	3011 : 9068	3011 : 9069	3011 : 9070	3011 : 9071
3012 : 9066	3012 : 9067	3012 : 9068	3012 : 9069	3012 : 9070	3012 : 9071
3013 : 9066	3013 : 9067	3013 : 9068	3013 : 9069	3013 : 9070	3013 : 9071
3014 : 9066	3014 : 9067	3014 : 9068	3014 : 9069	3014 : 9070	3014 : 9071
4001 : 9066	4001 : 9067	4001 : 9068	4001 : 9069	4001 : 9070	4001 : 9071
4002 : 9066	4002 : 9067	4002 : 9068	4002 : 9069	4002 : 9070	4002 : 9071
4003 : 9066	4003 : 9067	4003 : 9068	4003 : 9069	4003 : 9070	4003 : 9071
4004 : 9066	4004 : 9067	4004 : 9068	4004 : 9069	4004 : 9070	4004 : 9071
4005 : 9066	4005 : 9067	4005 : 9068	4005 : 9069	4005 : 9070	4005 : 9071
4006 : 9066	4006 : 9067	4006 : 9068	4006 : 9069	4006 : 9070	4006 : 9071
4007 : 9066	4007 : 9067	4007 : 9068	4007 : 9069	4007 : 9070	4007 : 9071
4008 : 9066	4008 : 9067	4008 : 9068	4008 : 9069	4008 : 9070	4008 : 9071
4009 : 9066	4009 : 9067	4009 : 9068	4009 : 9069	4009 : 9070	4009 : 9071
4010 : 9066	4010 : 9067	4010 : 9068	4010 : 9069	4010 : 9070	4010 : 9071
4011 : 9066	4011 : 9067	4011 : 9068	4011 : 9069	4011 : 9070	4011 : 9071
4012 : 9066	4012 : 9067	4012 : 9068	4012 : 9069	4012 : 9070	4012 : 9071
5001 : 9066	5001 : 9067	5001 : 9068	5001 : 9069	5001 : 9070	5001 : 9071
5002 : 9066	5002 : 9067	5002 : 9068	5002 : 9069	5002 : 9070	5002 : 9071
5003 : 9066	5003 : 9067	5003 : 9068	5003 : 9069	5003 : 9070	5003 : 9071
5004 : 9066	5004 : 9067	5004 : 9068	5004 : 9069	5004 : 9070	5004 : 9071
5005 : 9066	5005 : 9067	5005 : 9068	5005 : 9069	5005 : 9070	5005 : 9071
5006 : 9066	5006 : 9067	5006 : 9068	5006 : 9069	5006 : 9070	5006 : 9071
5007 : 9066	5007 : 9067	5007 : 9068	5007 : 9069	5007 : 9070	5007 : 9071
5008 : 9066	5008 : 9067	5008 : 9068	5008 : 9069	5008 : 9070	5008 : 9071
5009 : 9066	5009 : 9067	5009 : 9068	5009 : 9069	5009 : 9070	5009 : 9071
5010 : 9066	5010 : 9067	5010 : 9068	5010 : 9069	5010 : 9070	5010 : 9071
5011 : 9066	5011 : 9067	5011 : 9068	5011 : 9069	5011 : 9070	5011 : 9071

# ES 2 865 402 T3

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
5012 : 9066	5012 : 9067	5012 : 9068	5012 : 9069	5012 : 9070	5012 : 9071
3001 : 9072	3001 : 9073	3001 : 9074	3001 : 9075	3001 : 9076	3001 : 9077
3002 : 9072	3002 : 9073	3002 : 9074	3002 : 9075	3002 : 9076	3002 : 9077
3003 : 9072	3003 : 9073	3003 : 9074	3003 : 9075	3003 : 9076	3003 : 9077
3004 : 9072	3004 : 9073	3004 : 9074	3004 : 9075	3004 : 9076	3004 : 9077
3005 : 9072	3005 : 9073	3005 : 9074	3005 : 9075	3005 : 9076	3005 : 9077
3006 : 9072	3006 : 9073	3006 : 9074	3006 : 9075	3006 : 9076	3006 : 9077
3007 : 9072	3007 : 9073	3007 : 9074	3007 : 9075	3007 : 9076	3007 : 9077
3008 : 9072	3008 : 9073	3008 : 9074	3008 : 9075	3008 : 9076	3008 : 9077
3009 : 9072	3009 : 9073	3009 : 9074	3009 : 9075	3009 : 9076	3009 : 9077
3010 : 9072	3010 : 9073	3010 : 9074	3010 : 9075	3010 : 9076	3010 : 9077
3011 : 9072	3011 : 9073	3011 : 9074	3011 : 9075	3011 : 9076	3011 : 9077
3012 : 9072	3012 : 9073	3012 : 9074	3012 : 9075	3012 : 9076	3012 : 9077
3013 : 9072	3013 : 9073	3013 : 9074	3013 : 9075	3013 : 9076	3013 : 9077
3014 : 9072	3014 : 9073	3014 : 9074	3014 : 9075	3014 : 9076	3014 : 9077
4001 : 9072	4001 : 9073	4001 : 9074	4001 : 9075	4001 : 9076	4001 : 9077
4002 : 9072	4002 : 9073	4002 : 9074	4002 : 9075	4002 : 9076	4002 : 9077
4003 : 9072	4003 : 9073	4003 : 9074	4003 : 9075	4003 : 9076	4003 : 9077
4004 : 9072	4004 : 9073	4004 : 9074	4004 : 9075	4004 : 9076	4004 : 9077
4005 : 9072	4005 : 9073	4005 : 9074	4005 : 9075	4005 : 9076	4005 : 9077
4006 : 9072	4006 : 9073	4006 : 9074	4006 : 9075	4006 : 9076	4006 : 9077
4007 : 9072	4007 : 9073	4007 : 9074	4007 : 9075	4007 : 9076	4007 : 9077
4008 : 9072	4008 : 9073	4008 : 9074	4008 : 9075	4008 : 9076	4008 : 9077
4009 : 9072	4009 : 9073	4009 : 9074	4009 : 9075	4009 : 9076	4009 : 9077
4010 : 9072	4010 : 9073	4010 : 9074	4010 : 9075	4010 : 9076	4010 : 9077
4011 : 9072	4011 : 9073	4011 : 9074	4011 : 9075	4011 : 9076	4011 : 9077
4012 : 9072	4012 : 9073	4012 : 9074	4012 : 9075	4012 : 9076	4012 : 9077
5001 : 9072	5001 : 9073	5001 : 9074	5001 : 9075	5001 : 9076	5001 : 9077
5002 : 9072	5002 : 9073	5002 : 9074	5002 : 9075	5002 : 9076	5002 : 9077
5003 : 9072	5003 : 9073	5003 : 9074	5003 : 9075	5003 : 9076	5003 : 9077
5004 : 9072	5004 : 9073	5004 : 9074	5004 : 9075	5004 : 9076	5004 : 9077
5005 : 9072	5005 : 9073	5005 : 9074	5005 : 9075	5005 : 9076	5005 : 9077
5006 : 9072	5006 : 9073	5006 : 9074	5006 : 9075	5006 : 9076	5006 : 9077
5007 : 9072	5007 : 9073	5007 : 9074	5007 : 9075	5007 : 9076	5007 : 9077
5008 : 9072	5008 : 9073	5008 : 9074	5008 : 9075	5008 : 9076	5008 : 9077
5009 : 9072	5009 : 9073	5009 : 9074	5009 : 9075	5009 : 9076	5009 : 9077
5010 : 9072	5010 : 9073	5010 : 9074	5010 : 9075	5010 : 9076	5010 : 9077
5011 : 9072	5011 : 9073	5011 : 9074	5011 : 9075	5011 : 9076	5011 : 9077
5012 : 9072	5012 : 9073	5012 : 9074	5012 : 9075	5012 : 9076	5012 : 9077
3001 : 9078	3001 : 9079	3001 : 9080	3001 : 9081	3001 : 9082	3001 : 9083







ES 2 865 402 T3

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3008 : 9096	3008 : 9097	3008 : 9098	3008 : 9099	3008 : 9100	3008 : 9101
3009 : 9096	3009 : 9097	3009 : 9098	3009 : 9099	3009 : 9100	3009 : 9101
3010 : 9096	3010 : 9097	3010 : 9098	3010 : 9099	3010 : 9100	3010 : 9101
3011 : 9096	3011 : 9097	3011 : 9098	3011 : 9099	3011 : 9100	3011 : 9101
3012 : 9096	3012 : 9097	3012 : 9098	3012 : 9099	3012 : 9100	3012 : 9101
3013 : 9096	3013 : 9097	3013 : 9098	3013 : 9099	3013 : 9100	3013 : 9101
3014 : 9096	3014 : 9097	3014 : 9098	3014 : 9099	3014 : 9100	3014 : 9101
4001 : 9096	4001 : 9097	4001 : 9098	4001 : 9099	4001 : 9100	4001 : 9101
4002 : 9096	4002 : 9097	4002 : 9098	4002 : 9099	4002 : 9100	4002 : 9101
4003 : 9096	4003 : 9097	4003 : 9098	4003 : 9099	4003 : 9100	4003 : 9101
4004 : 9096	4004 : 9097	4004 : 9098	4004 : 9099	4004 : 9100	4004 : 9101
4005 : 9096	4005 : 9097	4005 : 9098	4005 : 9099	4005 : 9100	4005 : 9101
4006 : 9096	4006 : 9097	4006 : 9098	4006 : 9099	4006 : 9100	4006 : 9101
4007 : 9096	4007 : 9097	4007 : 9098	4007 : 9099	4007 : 9100	4007 : 9101
4008 : 9096	4008 : 9097	4008 : 9098	4008 : 9099	4008 : 9100	4008 : 9101
4009 : 9096	4009 : 9097	4009 : 9098	4009 : 9099	4009 : 9100	4009 : 9101
4010 : 9096	4010 : 9097	4010 : 9098	4010 : 9099	4010 : 9100	4010 : 9101
4011 : 9096	4011 : 9097	4011 : 9098	4011 : 9099	4011 : 9100	4011 : 9101
4012 : 9096	4012 : 9097	4012 : 9098	4012 : 9099	4012 : 9100	4012 : 9101
5001 : 9096	5001 : 9097	5001 : 9098	5001 : 9099	5001 : 9100	5001 : 9101
5002 : 9096	5002 : 9097	5002 : 9098	5002 : 9099	5002 : 9100	5002 : 9101
5003 : 9096	5003 : 9097	5003 : 9098	5003 : 9099	5003 : 9100	5003 : 9101
5004 : 9096	5004 : 9097	5004 : 9098	5004 : 9099	5004 : 9100	5004 : 9101
5005 : 9096	5005 : 9097	5005 : 9098	5005 : 9099	5005 : 9100	5005 : 9101
5006 : 9096	5006 : 9097	5006 : 9098	5006 : 9099	5006 : 9100	5006 : 9101
5007 : 9096	5007 : 9097	5007 : 9098	5007 : 9099	5007 : 9100	5007 : 9101
5008 : 9096	5008 : 9097	5008 : 9098	5008 : 9099	5008 : 9100	5008 : 9101
5009 : 9096	5009 : 9097	5009 : 9098	5009 : 9099	5009 : 9100	5009 : 9101
5010 : 9096	5010 : 9097	5010 : 9098	5010 : 9099	5010 : 9100	5010 : 9101
5011 : 9096	5011 : 9097	5011 : 9098	5011 : 9099	5011 : 9100	5011 : 9101
5012 : 9096	5012 : 9097	5012 : 9098	5012 : 9099	5012 : 9100	5012 : 9101
3001 : 9102	3001 : 9103	3001 : 9104	3001 : 9105		
3002 : 9102	3002 : 9103	3002 : 9104	3002 : 9105		
3003 : 9102	3003 : 9103	3003 : 9104	3003 : 9105		
3004 : 9102	3004 : 9103	3004 : 9104	3004 : 9105		
3005 : 9102	3005 : 9103	3005 : 9104	3005 : 9105		
3006 : 9102	3006 : 9103	3006 : 9104	3006 : 9105		
3007 : 9102	3007 : 9103	3007 : 9104	3007 : 9105		
3008 : 9102	3008 : 9103	3008 : 9104	3008 : 9105		
3009 : 9102	3009 : 9103	3009 : 9104	3009 : 9105		

## ES 2 865 402 T3

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3010 : 9102	3010 : 9103	3010 : 9104	3010 : 9105		
3011 : 9102	3011 : 9103	3011 : 9104	3011 : 9105		
3012 : 9102	3012 : 9103	3012 : 9104	3012 : 9105		
3013 : 9102	3013 : 9103	3013 : 9104	3013 : 9105		
3014 : 9102	3014 : 9103	3014 : 9104	3014 : 9105		
4001 : 9102	4001 : 9103	4001 : 9104	4001 : 9105		
4002 : 9102	4002 : 9103	4002 : 9104	4002 : 9105		
4003 : 9102	4003 : 9103	4003 : 9104	4003 : 9105		
4004 : 9102	4004 : 9103	4004 : 9104	4004 : 9105		
4005 : 9102	4005 : 9103	4005 : 9104	4005 : 9105	--	--
4006 : 9102	4006 : 9103	4006 : 9104	4006 : 9105		
4007 : 9102	4007 : 9103	4007 : 9104	4007 : 9105		
4008 : 9102	4008 : 9103	4008 : 9104	4008 : 9105		
4009 : 9102	4009 : 9103	4009 : 9104	4009 : 9105		
4010 : 9102	4010 : 9103	4010 : 9104	4010 : 9105		
4011 : 9102	4011 : 9103	4011 : 9104	4011 : 9105		
4012 : 9102	4012 : 9103	4012 : 9104	4012 : 9105		
5001 : 9102	5001 : 9103	5001 : 9104	5001 : 9105		
5002 : 9102	5002 : 9103	5002 : 9104	5002 : 9105		
5003 : 9102	5003 : 9103	5003 : 9104	5003 : 9105		
5004 : 9102	5004 : 9103	5004 : 9104	5004 : 9105		
5005 : 9102	5005 : 9103	5005 : 9104	5005 : 9105		
5006 : 9102	5006 : 9103	5006 : 9104	5006 : 9105		
5007 : 9102	5007 : 9103	5007 : 9104	5007 : 9105		
5008 : 9102	5008 : 9103	5008 : 9104	5008 : 9105		
5009 : 9102	5009 : 9103	5009 : 9104	5009 : 9105		
5010 : 9102	5010 : 9103	5010 : 9104	5010 : 9105		
5011 : 9102	5011 : 9103	5011 : 9104	5011 : 9105		
5012 : 9102	5012 : 9103	5012 : 9104	5012 : 9105		

**Tabla C:** Combinaciones ejemplares de un compuesto X con un compuesto Y.

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9000 : 7000	9001 : 7000	9002 : 7000	9003 : 7000	9004 : 7000	9005 : 7000
9000 : 7001	9001 : 7001	9002 : 7001	9003 : 7001	9004 : 7001	9005 : 7001
9000 : 7002	9001 : 7002	9002 : 7002	9003 : 7002	9004 : 7002	9005 : 7002
9000 : 7003	9001 : 7003	9002 : 7003	9003 : 7003	9004 : 7003	9005 : 7003
9000 : 7004	9001 : 7004	9002 : 7004	9003 : 7004	9004 : 7004	9005 : 7004
9000 : 7005	9001 : 7005	9002 : 7005	9003 : 7005	9004 : 7005	9005 : 7005
9000 : 7006	9001 : 7006	9002 : 7006	9003 : 7006	9004 : 7006	9005 : 7006
9000 : 7007	9001 : 7007	9002 : 7007	9003 : 7007	9004 : 7007	9005 : 7007
9000 : 7008	9001 : 7008	9002 : 7008	9003 : 7008	9004 : 7008	9005 : 7008
9000 : 7009	9001 : 7009	9002 : 7009	9003 : 7009	9004 : 7009	9005 : 7009

## ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9000 : 7010	9001 : 7010	9002 : 7010	9003 : 7010	9004 : 7010	9005 : 7010
9000 : 7011	9001 : 7011	9002 : 7011	9003 : 7011	9004 : 7011	9005 : 7011
9000 : 7012	9001 : 7012	9002 : 7012	9003 : 7012	9004 : 7012	9005 : 7012
9000 : 7013	9001 : 7013	9002 : 7013	9003 : 7013	9004 : 7013	9005 : 7013
9000 : 7014	9001 : 7014	9002 : 7014	9003 : 7014	9004 : 7014	9005 : 7014
9000 : 7015	9001 : 7015	9002 : 7015	9003 : 7015	9004 : 7015	9005 : 7015
9000 : 7016	9001 : 7016	9002 : 7016	9003 : 7016	9004 : 7016	9005 : 7016
9000 : 7017	9001 : 7017	9002 : 7017	9003 : 7017	9004 : 7017	9005 : 7017
9000 : 7018	9001 : 7018	9002 : 7018	9003 : 7018	9004 : 7018	9005 : 7018
9000 : 7019	9001 : 7019	9002 : 7019	9003 : 7019	9004 : 7019	9005 : 7019
9000 : 7020	9001 : 7020	9002 : 7020	9003 : 7020	9004 : 7020	9005 : 7020
9000 : 7021	9001 : 7021	9002 : 7021	9003 : 7021	9004 : 7021	9005 : 7021
9000 : 7022	9001 : 7022	9002 : 7022	9003 : 7022	9004 : 7022	9005 : 7022
9000 : 7023	9001 : 7023	9002 : 7023	9003 : 7023	9004 : 7023	9005 : 7023
9000 : 7024	9001 : 7024	9002 : 7024	9003 : 7024	9004 : 7024	9005 : 7024
9000 : 7025	9001 : 7025	9002 : 7025	9003 : 7025	9004 : 7025	9005 : 7025
9000 : 7026	9001 : 7026	9002 : 7026	9003 : 7026	9004 : 7026	9005 : 7026
9000 : 7027	9001 : 7027	9002 : 7027	9003 : 7027	9004 : 7027	9005 : 7027
9006 : 7000	9007 : 7000	9008 : 7000	9009 : 7000	9010 : 7000	9011 : 7000
9006 : 7001	9007 : 7001	9008 : 7001	9009 : 7001	9010 : 7001	9011 : 7001
9006 : 7002	9007 : 7002	9008 : 7002	9009 : 7002	9010 : 7002	9011 : 7002
9006 : 7003	9007 : 7003	9008 : 7003	9009 : 7003	9010 : 7003	9011 : 7003
9006 : 7004	9007 : 7004	9008 : 7004	9009 : 7004	9010 : 7004	9011 : 7004
9006 : 7005	9007 : 7005	9008 : 7005	9009 : 7005	9010 : 7005	9011 : 7005
9006 : 7006	9007 : 7006	9008 : 7006	9009 : 7006	9010 : 7006	9011 : 7006
9006 : 7007	9007 : 7007	9008 : 7007	9009 : 7007	9010 : 7007	9011 : 7007
9006 : 7008	9007 : 7008	9008 : 7008	9009 : 7008	9010 : 7008	9011 : 7008
9006 : 7009	9007 : 7009	9008 : 7009	9009 : 7009	9010 : 7009	9011 : 7009
9006 : 7010	9007 : 7010	9008 : 7010	9009 : 7010	9010 : 7010	9011 : 7010
9006 : 7011	9007 : 7011	9008 : 7011	9009 : 7011	9010 : 7011	9011 : 7011
9006 : 7012	9007 : 7012	9008 : 7012	9009 : 7012	9010 : 7012	9011 : 7012
9006 : 7013	9007 : 7013	9008 : 7013	9009 : 7013	9010 : 7013	9011 : 7013
9006 : 7014	9007 : 7014	9008 : 7014	9009 : 7014	9010 : 7014	9011 : 7014
9006 : 7015	9007 : 7015	9008 : 7015	9009 : 7015	9010 : 7015	9011 : 7015
9006 : 7016	9007 : 7016	9008 : 7016	9009 : 7016	9010 : 7016	9011 : 7016
9006 : 7017	9007 : 7017	9008 : 7017	9009 : 7017	9010 : 7017	9011 : 7017
9006 : 7018	9007 : 7018	9008 : 7018	9009 : 7018	9010 : 7018	9011 : 7018
9006 : 7019	9007 : 7019	9008 : 7019	9009 : 7019	9010 : 7019	9011 : 7019
9006 : 7020	9007 : 7020	9008 : 7020	9009 : 7020	9010 : 7020	9011 : 7020
9006 : 7021	9007 : 7021	9008 : 7021	9009 : 7021	9010 : 7021	9011 : 7021





# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9024 : 7018	9025 : 7018	9026 : 7018	9027 : 7018	9028 : 7018	9029 : 7018
9024 : 7019	9025 : 7019	9026 : 7019	9027 : 7019	9028 : 7019	9029 : 7019
9024 : 7020	9025 : 7020	9026 : 7020	9027 : 7020	9028 : 7020	9029 : 7020
9024 : 7021	9025 : 7021	9026 : 7021	9027 : 7021	9028 : 7021	9029 : 7021
9024 : 7022	9025 : 7022	9026 : 7022	9027 : 7022	9028 : 7022	9029 : 7022
9024 : 7023	9025 : 7023	9026 : 7023	9027 : 7023	9028 : 7023	9029 : 7023
9024 : 7024	9025 : 7024	9026 : 7024	9027 : 7024	9028 : 7024	9029 : 7024
9024 : 7025	9025 : 7025	9026 : 7025	9027 : 7025	9028 : 7025	9029 : 7025
9024 : 7026	9025 : 7026	9026 : 7026	9027 : 7026	9028 : 7026	9029 : 7026
9024 : 7027	9025 : 7027	9026 : 7027	9027 : 7027	9028 : 7027	9029 : 7027
9030 : 7000	9031 : 7000	9032 : 7000	9033 : 7000	9034 : 7000	9035 : 7000
9030 : 7001	9031 : 7001	9032 : 7001	9033 : 7001	9034 : 7001	9035 : 7001
9030 : 7002	9031 : 7002	9032 : 7002	9033 : 7002	9034 : 7002	9035 : 7002
9030 : 7003	9031 : 7003	9032 : 7003	9033 : 7003	9034 : 7003	9035 : 7003
9030 : 7004	9031 : 7004	9032 : 7004	9033 : 7004	9034 : 7004	9035 : 7004
9030 : 7005	9031 : 7005	9032 : 7005	9033 : 7005	9034 : 7005	9035 : 7005
9030 : 7006	9031 : 7006	9032 : 7006	9033 : 7006	9034 : 7006	9035 : 7006
9030 : 7007	9031 : 7007	9032 : 7007	9033 : 7007	9034 : 7007	9035 : 7007
9030 : 7008	9031 : 7008	9032 : 7008	9033 : 7008	9034 : 7008	9035 : 7008
9030 : 7009	9031 : 7009	9032 : 7009	9033 : 7009	9034 : 7009	9035 : 7009
9030 : 7010	9031 : 7010	9032 : 7010	9033 : 7010	9034 : 7010	9035 : 7010
9030 : 7011	9031 : 7011	9032 : 7011	9033 : 7011	9034 : 7011	9035 : 7011
9030 : 7012	9031 : 7012	9032 : 7012	9033 : 7012	9034 : 7012	9035 : 7012
9030 : 7013	9031 : 7013	9032 : 7013	9033 : 7013	9034 : 7013	9035 : 7013
9030 : 7014	9031 : 7014	9032 : 7014	9033 : 7014	9034 : 7014	9035 : 7014
9030 : 7015	9031 : 7015	9032 : 7015	9033 : 7015	9034 : 7015	9035 : 7015
9030 : 7016	9031 : 7016	9032 : 7016	9033 : 7016	9034 : 7016	9035 : 7016
9030 : 7017	9031 : 7017	9032 : 7017	9033 : 7017	9034 : 7017	9035 : 7017
9030 : 7018	9031 : 7018	9032 : 7018	9033 : 7018	9034 : 7018	9035 : 7018
9030 : 7019	9031 : 7019	9032 : 7019	9033 : 7019	9034 : 7019	9035 : 7019
9030 : 7020	9031 : 7020	9032 : 7020	9033 : 7020	9034 : 7020	9035 : 7020
9030 : 7021	9031 : 7021	9032 : 7021	9033 : 7021	9034 : 7021	9035 : 7021
9030 : 7022	9031 : 7022	9032 : 7022	9033 : 7022	9034 : 7022	9035 : 7022
9030 : 7023	9031 : 7023	9032 : 7023	9033 : 7023	9034 : 7023	9035 : 7023
9030 : 7024	9031 : 7024	9032 : 7024	9033 : 7024	9034 : 7024	9035 : 7024
9030 : 7025	9031 : 7025	9032 : 7025	9033 : 7025	9034 : 7025	9035 : 7025
9030 : 7026	9031:7026	9032 : 7026	9033 : 7026	9034 : 7026	9035 : 7026
9030 : 7027	9031:7027	9032 : 7027	9033 : 7027	9034 : 7027	9035 : 7027
9036 : 7000	9037 : 7000	9038 : 7000	9039 : 7000	9040 : 7000	9041 : 7000
9036 : 7001	9037 : 7001	9038 : 7001	9039 : 7001	9040 : 7001	9041 : 7001



# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9042 : 7014	9043 : 7014	9044 : 7014	9045 : 7014	9046 : 7014	9047 : 7014
9042 : 7015	9043 : 7015	9044 : 7015	9045 : 7015	9046 : 7015	9047 : 7015
9042 : 7016	9043 : 7016	9044 : 7016	9045 : 7016	9046 : 7016	9047 : 7016
9042 : 7017	9043 : 7017	9044 : 7017	9045 : 7017	9046 : 7017	9047 : 7017
9042 : 7018	9043 : 7018	9044 : 7018	9045 : 7018	9046 : 7018	9047 : 7018
9042 : 7019	9043 : 7019	9044 : 7019	9045 : 7019	9046 : 7019	9047 : 7019
9042 : 7020	9043 : 7020	9044 : 7020	9045 : 7020	9046 : 7020	9047 : 7020
9042 : 7021	9043 : 7021	9044 : 7021	9045 : 7021	9046 : 7021	9047 : 7021
9042 : 7022	9043 : 7022	9044 : 7022	9045 : 7022	9046 : 7022	9047 : 7022
9042 : 7023	9043 : 7023	9044 : 7023	9045 : 7023	9046 : 7023	9047 : 7023
9042 : 7024	9043 : 7024	9044 : 7024	9045 : 7024	9046 : 7024	9047 : 7024
9042 : 7025	9043 : 7025	9044 : 7025	9045 : 7025	9046 : 7025	9047 : 7025
9042 : 7026	9043 : 7026	9044 : 7026	9045 : 7026	9046 : 7026	9047 : 7026
9042 : 7027	9043 : 7027	9044 : 7027	9045 : 7027	9046 : 7027	9047 : 7027
9048:7000	9049:7000	9050 : 7000	9051 : 7000	9052:7000	9053 : 7000
9048 : 7001	9049 : 7001	9050 : 7001	9051 : 7001	9052 : 7001	9053 : 7001
9048:7002	9049:7002	9050 : 7002	9051 : 7002	9052:7002	9053 : 7002
9048:7003	9049:7003	9050 : 7003	9051 : 7003	9052:7003	9053 : 7003
9048:7004	9049:7004	9050 : 7004	9051 : 7004	9052:7004	9053 : 7004
9048:7005	9049:7005	9050 : 7005	9051 : 7005	9052:7005	9053 : 7005
9048:7006	9049:7006	9050 : 7006	9051 : 7006	9052:7006	9053 : 7006
9048:7007	9049:7007	9050 : 7007	9051 : 7007	9052:7007	9053 : 7007
9048:7008	9049:7008	9050 : 7008	9051 : 7008	9052:7008	9053 : 7008
9048:7009	9049:7009	9050 : 7009	9051 : 7009	9052:7009	9053 : 7009
9048:7010	9049:7010	9050 : 7010	9051 : 7010	9052:7010	9053 : 7010
9048 : 7011	9049 : 7011	9050 : 7011	9051 : 7011	9052 : 7011	9053 : 7011
9048:7012	9049:7012	9050 : 7012	9051 : 7012	9052:7012	9053 : 7012
9048:7013	9049:7013	9050 : 7013	9051 : 7013	9052:7013	9053 : 7013
9048:7014	9049:7014	9050 : 7014	9051 : 7014	9052:7014	9053 : 7014
9048:7015	9049:7015	9050 : 7015	9051 : 7015	9052:7015	9053 : 7015
9048:7016	9049:7016	9050 : 7016	9051 : 7016	9052:7016	9053 : 7016
9048:7017	9049:7017	9050 : 7017	9051 : 7017	9052:7017	9053 : 7017
9048:7018	9049:7018	9050 : 7018	9051 : 7018	9052:7018	9053 : 7018
9048:7019	9049:7019	9050 : 7019	9051 : 7019	9052:7019	9053 : 7019
9048:7020	9049:7020	9050 : 7020	9051 : 7020	9052:7020	9053 : 7020
9048 : 7021	9049 : 7021	9050 : 7021	9051 : 7021	9052 : 7021	9053 : 7021
9048:7022	9049:7022	9050 : 7022	9051 : 7022	9052:7022	9053 : 7022
9048:7023	9049:7023	9050 : 7023	9051 : 7023	9052:7023	9053 : 7023
9048:7024	9049:7024	9050 : 7024	9051 : 7024	9052:7024	9053 : 7024
9048:7025	9049:7025	9050 : 7025	9051 : 7025	9052:7025	9053 : 7025

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9048:7026	9049:7026	9050 : 7026	9051 : 7026	9052:7026	9053 : 7026
9048:7027	9049:7027	9050 : 7027	9051 : 7027	9052:7027	9053 : 7027
9054 : 7000	9055 : 7000	9056 : 7000	9057 : 7000	9058 : 7000	9059 : 7000
9054 : 7001	9055 : 7001	9056 : 7001	9057 : 7001	9058 : 7001	9059 : 7001
9054 : 7002	9055 : 7002	9056 : 7002	9057 : 7002	9058 : 7002	9059 : 7002
9054 : 7003	9055 : 7003	9056 : 7003	9057 : 7003	9058 : 7003	9059 : 7003
9054 : 7004	9055 : 7004	9056 : 7004	9057 : 7004	9058 : 7004	9059 : 7004
9054 : 7005	9055 : 7005	9056 : 7005	9057 : 7005	9058 : 7005	9059 : 7005
9054 : 7006	9055 : 7006	9056 : 7006	9057 : 7006	9058 : 7006	9059 : 7006
9054 : 7007	9055 : 7007	9056 : 7007	9057 : 7007	9058 : 7007	9059 : 7007
9054 : 7008	9055 : 7008	9056 : 7008	9057 : 7008	9058 : 7008	9059 : 7008
9054 : 7009	9055 : 7009	9056 : 7009	9057 : 7009	9058 : 7009	9059 : 7009
9054 : 7010	9055 : 7010	9056 : 7010	9057 : 7010	9058 : 7010	9059 : 7010
9054 : 7011	9055 : 7011	9056 : 7011	9057 : 7011	9058 : 7011	9059 : 7011
9054 : 7012	9055 : 7012	9056 : 7012	9057 : 7012	9058 : 7012	9059 : 7012
9054 : 7013	9055 : 7013	9056 : 7013	9057 : 7013	9058 : 7013	9059 : 7013
9054 : 7014	9055 : 7014	9056 : 7014	9057 : 7014	9058 : 7014	9059 : 7014
9054 : 7015	9055 : 7015	9056 : 7015	9057 : 7015	9058 : 7015	9059 : 7015
9054 : 7016	9055 : 7016	9056 : 7016	9057 : 7016	9058 : 7016	9059 : 7016
9054 : 7017	9055 : 7017	9056 : 7017	9057 : 7017	9058 : 7017	9059 : 7017
9054 : 7018	9055 : 7018	9056 : 7018	9057 : 7018	9058 : 7018	9059 : 7018
9054 : 7019	9055 : 7019	9056 : 7019	9057 : 7019	9058 : 7019	9059 : 7019
9054 : 7020	9055 : 7020	9056 : 7020	9057 : 7020	9058 : 7020	9059 : 7020
9054 : 7021	9055 : 7021	9056 : 7021	9057 : 7021	9058 : 7021	9059 : 7021
9054 : 7022	9055 : 7022	9056 : 7022	9057 : 7022	9058 : 7022	9059 : 7022
9054 : 7023	9055 : 7023	9056 : 7023	9057 : 7023	9058 : 7023	9059 : 7023
9054 : 7024	9055 : 7024	9056 : 7024	9057 : 7024	9058 : 7024	9059 : 7024
9054 : 7025	9055 : 7025	9056 : 7025	9057 : 7025	9058 : 7025	9059 : 7025
9054 : 7026	9055 : 7026	9056 : 7026	9057 : 7026	9058 : 7026	9059 : 7026
9054 : 7027	9055 : 7027	9056 : 7027	9057 : 7027	9058 : 7027	9059 : 7027
9060 : 7000	9061 : 7000	9062 : 7000	9063 : 7000	9064 : 7000	9065 : 7000
9060 : 7001	9061 : 7001	9062 : 7001	9063 : 7001	9064 : 7001	9065 : 7001
9060 : 7002	9061 : 7002	9062 : 7002	9063 : 7002	9064 : 7002	9065 : 7002
9060 : 7003	9061 : 7003	9062 : 7003	9063 : 7003	9064 : 7003	9065 : 7003
9060 : 7004	9061 : 7004	9062 : 7004	9063 : 7004	9064 : 7004	9065 : 7004
9060 : 7005	9061 : 7005	9062 : 7005	9063 : 7005	9064 : 7005	9065 : 7005
9060 : 7006	9061 : 7006	9062 : 7006	9063 : 7006	9064 : 7006	9065 : 7006
9060 : 7007	9061 : 7007	9062 : 7007	9063 : 7007	9064 : 7007	9065 : 7007
9060 : 7008	9061 : 7008	9062 : 7008	9063 : 7008	9064 : 7008	9065 : 7008
9060 : 7009	9061 : 7009	9062 : 7009	9063 : 7009	9064 : 7009	9065 : 7009



# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9066 : 7022	9067 : 7022	9068 : 7022	9069 : 7022	9070 : 7022	9071 : 7022
9066 : 7023	9067 : 7023	9068 : 7023	9069 : 7023	9070 : 7023	9071 : 7023
9066 : 7024	9067 : 7024	9068 : 7024	9069 : 7024	9070 : 7024	9071 : 7024
9066 : 7025	9067 : 7025	9068 : 7025	9069 : 7025	9070 : 7025	9071 : 7025
9066 : 7026	9067 : 7026	9068 : 7026	9069 : 7026	9070 : 7026	9071 : 7026
9066 : 7027	9067 : 7027	9068 : 7027	9069 : 7027	9070 : 7027	9071 : 7027
9072 : 7000	9073 : 7000	9074 : 7000	9075 : 7000	9076 : 7000	9077 : 7000
9072 : 7001	9073 : 7001	9074 : 7001	9075 : 7001	9076 : 7001	9077 : 7001
9072 : 7002	9073 : 7002	9074 : 7002	9075 : 7002	9076 : 7002	9077 : 7002
9072 : 7003	9073 : 7003	9074 : 7003	9075 : 7003	9076 : 7003	9077 : 7003
9072 : 7004	9073 : 7004	9074 : 7004	9075 : 7004	9076 : 7004	9077 : 7004
9072 : 7005	9073 : 7005	9074 : 7005	9075 : 7005	9076 : 7005	9077 : 7005
9072 : 7006	9073 : 7006	9074 : 7006	9075 : 7006	9076 : 7006	9077 : 7006
9072 : 7007	9073 : 7007	9074 : 7007	9075 : 7007	9076 : 7007	9077 : 7007
9072 : 7008	9073 : 7008	9074 : 7008	9075 : 7008	9076 : 7008	9077 : 7008
9072 : 7009	9073 : 7009	9074 : 7009	9075 : 7009	9076 : 7009	9077 : 7009
9072 : 7010	9073 : 7010	9074 : 7010	9075 : 7010	9076 : 7010	9077 : 7010
9072 : 7011	9073 : 7011	9074 : 7011	9075 : 7011	9076 : 7011	9077 : 7011
9072 : 7012	9073 : 7012	9074 : 7012	9075 : 7012	9076 : 7012	9077 : 7012
9072 : 7013	9073 : 7013	9074 : 7013	9075 : 7013	9076 : 7013	9077 : 7013
9072 : 7014	9073 : 7014	9074 : 7014	9075 : 7014	9076 : 7014	9077 : 7014
9072 : 7015	9073 : 7015	9074 : 7015	9075 : 7015	9076 : 7015	9077 : 7015
9072 : 7016	9073 : 7016	9074 : 7016	9075 : 7016	9076 : 7016	9077 : 7016
9072 : 7017	9073 : 7017	9074 : 7017	9075 : 7017	9076 : 7017	9077 : 7017
9072 : 7018	9073 : 7018	9074 : 7018	9075 : 7018	9076 : 7018	9077 : 7018
9072 : 7019	9073 : 7019	9074 : 7019	9075 : 7019	9076 : 7019	9077 : 7019
9072 : 7020	9073 : 7020	9074 : 7020	9075 : 7020	9076 : 7020	9077 : 7020
9072 : 7021	9073 : 7021	9074 : 7021	9075 : 7021	9076 : 7021	9077 : 7021
9072 : 7022	9073 : 7022	9074 : 7022	9075 : 7022	9076 : 7022	9077 : 7022
9072 : 7023	9073 : 7023	9074 : 7023	9075 : 7023	9076 : 7023	9077 : 7023
9072 : 7024	9073 : 7024	9074 : 7024	9075 : 7024	9076 : 7024	9077 : 7024
9072 : 7025	9073 : 7025	9074 : 7025	9075 : 7025	9076 : 7025	9077 : 7025
9072 : 7026	9073 : 7026	9074 : 7026	9075 : 7026	9076 : 7026	9077 : 7026
9072 : 7027	9073 : 7027	9074 : 7027	9075 : 7027	9076 : 7027	9077 : 7027
9078 : 7000	9079 : 7000	9080 : 7000	9081 : 7000	9082 : 7000	9083 : 7000
9078 : 7001	9079 : 7001	9080 : 7001	9081 : 7001	9082 : 7001	9083 : 7001
9078 : 7002	9079 : 7002	9080 : 7002	9081 : 7002	9082 : 7002	9083 : 7002
9078 : 7003	9079 : 7003	9080 : 7003	9081 : 7003	9082 : 7003	9083 : 7003
9078 : 7004	9079 : 7004	9080 : 7004	9081 : 7004	9082 : 7004	9083 : 7004
9078 : 7005	9079 : 7005	9080 : 7005	9081 : 7005	9082 : 7005	9083 : 7005





ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9096 : 7002	9097 : 7002	9098 : 7002	9099 : 7002	9100 : 7002	9101 : 7002
9096 : 7003	9097 : 7003	9098 : 7003	9099 : 7003	9100 : 7003	9101 : 7003
9096 : 7004	9097 : 7004	9098 : 7004	9099 : 7004	9100 : 7004	9101 : 7004
9096 : 7005	9097 : 7005	9098 : 7005	9099 : 7005	9100 : 7005	9101 : 7005
9096 : 7006	9097 : 7006	9098 : 7006	9099 : 7006	9100 : 7006	9101 : 7006
9096 : 7007	9097 : 7007	9098 : 7007	9099 : 7007	9100 : 7007	9101 : 7007
9096 : 7008	9097 : 7008	9098 : 7008	9099 : 7008	9100 : 7008	9101 : 7008
9096 : 7009	9097 : 7009	9098 : 7009	9099 : 7009	9100 : 7009	9101 : 7009
9096 : 7010	9097 : 7010	9098 : 7010	9099 : 7010	9100 : 7010	9101 : 7010
9096 : 7011	9097 : 7011	9098 : 7011	9099 : 7011	9100 : 7011	9101 : 7011
9096 : 7012	9097 : 7012	9098 : 7012	9099 : 7012	9100 : 7012	9101 : 7012
9096 : 7013	9097 : 7013	9098 : 7013	9099 : 7013	9100 : 7013	9101 : 7013
9096 : 7014	9097 : 7014	9098 : 7014	9099 : 7014	9100 : 7014	9101 : 7014
9096 : 7015	9097 : 7015	9098 : 7015	9099 : 7015	9100 : 7015	9101 : 7015
9096 : 7016	9097 : 7016	9098 : 7016	9099 : 7016	9100 : 7016	9101 : 7016
9096 : 7017	9097 : 7017	9098 : 7017	9099 : 7017	9100 : 7017	9101 : 7017
9096 : 7018	9097 : 7018	9098 : 7018	9099 : 7018	9100 : 7018	9101 : 7018
9096 : 7019	9097 : 7019	9098 : 7019	9099 : 7019	9100 : 7019	9101 : 7019
9096 : 7020	9097 : 7020	9098 : 7020	9099 : 7020	9100 : 7020	9101 : 7020
9096 : 7021	9097 : 7021	9098 : 7021	9099 : 7021	9100 : 7021	9101 : 7021
9096 : 7022	9097 : 7022	9098 : 7022	9099 : 7022	9100 : 7022	9101 : 7022
9096 : 7023	9097 : 7023	9098 : 7023	9099 : 7023	9100 : 7023	9101 : 7023
9096 : 7024	9097 : 7024	9098 : 7024	9099 : 7024	9100 : 7024	9101 : 7024
9096 : 7025	9097 : 7025	9098 : 7025	9099 : 7025	9100 : 7025	9101 : 7025
9096 : 7026	9097 : 7026	9098 : 7026	9099 : 7026	9100 : 7026	9101 : 7026
9096 : 7027	9097 : 7027	9098 : 7027	9099 : 7027	9100 : 7027	9101 : 7027
9102 : 7000	9103 : 7000	9104 : 7000	9105 : 7000		
9102 : 7001	9103 : 7001	9104 : 7001	9105 : 7001		
9102 : 7002	9103 : 7002	9104 : 7002	9105 : 7002		
9102 : 7003	9103 : 7003	9104 : 7003	9105 : 7003		
9102 : 7004	9103 : 7004	9104 : 7004	9105 : 7004		
9102 : 7005	9103 : 7005	9104 : 7005	9105 : 7005		
9102 : 7006	9103 : 7006	9104 : 7006	9105 : 7006		
9102 : 7007	9103 : 7007	9104 : 7007	9105 : 7007		
9102 : 7008	9103 : 7008	9104 : 7008	9105 : 7008		
9102 : 7009	9103 : 7009	9104 : 7009	9105 : 7009		
9102 : 7010	9103:7010	9104 : 7010	9105 : 7010		
9102 : 7011	9103 : 7011	9104 : 7011	9105 : 7011		
9102 : 7012	9103:7012	9104 : 7012	9105 : 7012		
9102 : 7013	9103:7013	9104 : 7013	9105 : 7013	--	--

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
9102 : 7014	9103 : 7014	9104 : 7014	9105 : 7014		
9102 : 7015	9103:7015	9104 : 7015	9105 : 7015		
9102 : 7016	9103:7016	9104 : 7016	9105 : 7016		
9102 : 7017	9103:7017	9104 : 7017	9105 : 7017		
9102 : 7018	9103:7018	9104 : 7018	9105 : 7018		
9102 : 7019	9103:7019	9104 : 7019	9105 : 7019		
9102 : 7020	9103 : 7020	9104 : 7020	9105 : 7020		
9102 : 7021	9103 7021	9104 : 7021	9105 : 7021		
9102 : 7022	9103 : 7022	9104 : 7022	9105 : 7022		
9102 : 7023	9103 : 7023	9104 : 7023	9105 : 7023		
9102 : 7024	9103 : 7024	9104 : 7024	9105 : 7024		
9102 : 7025	9103 : 7025	9104 : 7025	9105 : 7025		
9102 : 7026	9103 : 7026	9104 : 7026	9105 : 7026		
9102 : 7027	9103 : 7027	9104 : 7027	9105 : 7027		

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9000	6040 : 9000	6000 : 9001	6040 : 9001	6000 : 9002	6040 : 9002
6001 : 9000	6041 : 9000	6001 : 9001	6041 : 9001	6001 : 9002	6041 : 9002
6002 : 9000	6042 : 9000	6002 : 9001	6042 : 9001	6002 : 9002	6042 : 9002
6003 : 9000	6043 : 9000	6003 : 9001	6043 : 9001	6003 : 9002	6043 : 9002
6004 : 9000	6044 : 9000	6004 : 9001	6044 : 9001	6004 : 9002	6044 : 9002
6005 : 9000	6045 : 9000	6005 : 9001	6045 : 9001	6005 : 9002	6045 : 9002
6006 : 9000	6046 : 9000	6006 : 9001	6046 : 9001	6006 : 9002	6046 : 9002
6007 : 9000	6047 : 9000	6007 : 9001	6047 : 9001	6007 : 9002	6047 : 9002
6008 : 9000	6048 : 9000	6008 : 9001	6048 : 9001	6008 : 9002	6048 : 9002
6009 : 9000	6049 : 9000	6009 : 9001	6049 : 9001	6009 : 9002	6049 : 9002
6010 : 9000	6050 : 9000	6010 : 9001	6050 : 9001	6010 : 9002	6050 : 9002
6011 : 9000	6051 : 9000	6011 : 9001	6051 : 9001	6011 : 9002	6051 : 9002
6012 : 9000	6052 : 9000	6012 : 9001	6052 : 9001	6012 : 9002	6052 : 9002
6013 : 9000	6053 : 9000	6013 : 9001	6053 : 9001	6013 : 9002	6053 : 9002
6014 : 9000	6054 : 9000	6014 : 9001	6054 : 9001	6014 : 9002	6054 : 9002
6015 : 9000	6055 : 9000	6015 : 9001	6055 : 9001	6015 : 9002	6055 : 9002
6016 : 9000	6056 : 9000	6016 : 9001	6056 : 9001	6016 : 9002	6056 : 9002
6017 : 9000	6057 : 9000	6017 : 9001	6057 : 9001	6017 : 9002	6057 : 9002
6018 : 9000	6058 : 9000	6018 : 9001	6058 : 9001	6018 : 9002	6058 : 9002
6019 : 9000	6059 : 9000	6019 : 9001	6059 : 9001	6019 : 9002	6059 : 9002
6020 : 9000	6060 : 9000	6020 : 9001	6060 : 9001	6020 : 9002	6060 : 9002
6021 : 9000	6061 : 9000	6021 : 9001	6061 : 9001	6021 : 9002	6061 : 9002
6022 : 9000	6062 : 9000	6022 : 9001	6062 : 9001	6022 : 9002	6062 : 9002
6023 : 9000	6063 : 9000	6023 : 9001	6063 : 9001	6023 : 9002	6063 : 9002
6024 : 9000	6064 : 9000	6024 : 9001	6064 : 9001	6024 : 9002	6064 : 9002
6025 : 9000	6065 : 9000	6025 : 9001	6065 : 9001	6025 : 9002	6065 : 9002
6026 : 9000	6066 : 9000	6026 : 9001	6066 : 9001	6026 : 9002	6066 : 9002
6027 : 9000	6067 : 9000	6027 : 9001	6067 : 9001	6027 : 9002	6067 : 9002
6028 : 9000	6068 : 9000	6028 : 9001	6068 : 9001	6028 : 9002	6068 : 9002
6029 : 9000	6069 : 9000	6029 : 9001	6069 : 9001	6029 : 9002	6069 : 9002
6030 : 9000	6070 : 9000	6030 : 9001	6070 : 9001	6030 : 9002	6070 : 9002
6031 : 9000	6071 : 9000	6031 : 9001	6071 : 9001	6031 : 9002	6071 : 9002
6032 : 9000	6072 : 9000	6032 : 9001	6072 : 9001	6032 : 9002	6072 : 9002
6033 : 9000	6073 : 9000	6033 : 9001	6073 : 9001	6033 : 9002	6073 : 9002
6034 : 9000	6074 : 9000	6034 : 9001	6074 : 9001	6034 : 9002	6074 : 9002
6035 : 9000	6075 : 9000	6035 : 9001	6075 : 9001	6035 : 9002	6075 : 9002
6036 : 9000	6076 : 9000	6036 : 9001	6076 : 9001	6036 : 9002	6076 : 9002
6037 : 9000	6077 : 9000	6037 : 9001	6077 : 9001	6037 : 9002	6077 : 9002
6038 : 9000	6078 : 9000	6038 : 9001	6078 : 9001	6038 : 9002	6078 : 9002
6039 : 9000		6039 : 9001		6039 : 9002	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9003	6040 : 9003	6000 : 9004	6040 : 9004	6000 : 9005	6040 : 9005
6001 : 9003	6041 : 9003	6001 : 9004	6041 : 9004	6001 : 9005	6041 : 9005
6002 : 9003	6042 : 9003	6002 : 9004	6042 : 9004	6002 : 9005	6042 : 9005
6003 : 9003	6043 : 9003	6003 : 9004	6043 : 9004	6003 : 9005	6043 : 9005
6004 : 9003	6044 : 9003	6004 : 9004	6044 : 9004	6004 : 9005	6044 : 9005
6005 : 9003	6045 : 9003	6005 : 9004	6045 : 9004	6005 : 9005	6045 : 9005
6006 : 9003	6046 : 9003	6006 : 9004	6046 : 9004	6006 : 9005	6046 : 9005
6007 : 9003	6047 : 9003	6007 : 9004	6047 : 9004	6007 : 9005	6047 : 9005
6008 : 9003	6048 : 9003	6008 : 9004	6048 : 9004	6008 : 9005	6048 : 9005
6009 : 9003	6049 : 9003	6009 : 9004	6049 : 9004	6009 : 9005	6049 : 9005
6010 : 9003	6050 : 9003	6010 : 9004	6050 : 9004	6010 : 9005	6050 : 9005
6011 : 9003	6051 : 9003	6011 : 9004	6051 : 9004	6011 : 9005	6051 : 9005
6012 : 9003	6052 : 9003	6012 : 9004	6052 : 9004	6012 : 9005	6052 : 9005
6013 : 9003	6053 : 9003	6013 : 9004	6053 : 9004	6013 : 9005	6053 : 9005
6014 : 9003	6054 : 9003	6014 : 9004	6054 : 9004	6014 : 9005	6054 : 9005
6015 : 9003	6055 : 9003	6015 : 9004	6055 : 9004	6015 : 9005	6055 : 9005
6016 : 9003	6056 : 9003	6016 : 9004	6056 : 9004	6016 : 9005	6056 : 9005
6017 : 9003	6057 : 9003	6017 : 9004	6057 : 9004	6017 : 9005	6057 : 9005
6018 : 9003	6058 : 9003	6018 : 9004	6058 : 9004	6018 : 9005	6058 : 9005
6019 : 9003	6059 : 9003	6019 : 9004	6059 : 9004	6019 : 9005	6059 : 9005
6020 : 9003	6060 : 9003	6020 : 9004	6060 : 9004	6020 : 9005	6060 : 9005
6021 : 9003	6061 : 9003	6021 : 9004	6061 : 9004	6021 : 9005	6061 : 9005
6022 : 9003	6062 : 9003	6022 : 9004	6062 : 9004	6022 : 9005	6062 : 9005
6023 : 9003	6063 : 9003	6023 : 9004	6063 : 9004	6023 : 9005	6063 : 9005
6024 : 9003	6064 : 9003	6024 : 9004	6064 : 9004	6024 : 9005	6064 : 9005
6025 : 9003	6065 : 9003	6025 : 9004	6065 : 9004	6025 : 9005	6065 : 9005
6026 : 9003	6066 : 9003	6026 : 9004	6066 : 9004	6026 : 9005	6066 : 9005
6027 : 9003	6067 : 9003	6027 : 9004	6067 : 9004	6027 : 9005	6067 : 9005
6028 : 9003	6068 : 9003	6028 : 9004	6068 : 9004	6028 : 9005	6068 : 9005
6029 : 9003	6069 : 9003	6029 : 9004	6069 : 9004	6029 : 9005	6069 : 9005
6030 : 9003	6070 : 9003	6030 : 9004	6070 : 9004	6030 : 9005	6070 : 9005
6031 : 9003	6071 : 9003	6031 : 9004	6071 : 9004	6031 : 9005	6071 : 9005
6032 : 9003	6072 : 9003	6032 : 9004	6072 : 9004	6032 : 9005	6072 : 9005
6033 : 9003	6073 : 9003	6033 : 9004	6073 : 9004	6033 : 9005	6073 : 9005
6034 : 9003	6074 : 9003	6034 : 9004	6074 : 9004	6034 : 9005	6074 : 9005
6035 : 9003	6075 : 9003	6035 : 9004	6075 : 9004	6035 : 9005	6075 : 9005
6036 : 9003	6076 : 9003	6036 : 9004	6076 : 9004	6036 : 9005	6076 : 9005
6037 : 9003	6077 : 9003	6037 : 9004	6077 : 9004	6037 : 9005	6077 : 9005
6038 : 9003	6078 : 9003	6038 : 9004	6078 : 9004	6038 : 9005	6078 : 9005
6039 : 9003		6039 : 9004		6039 : 9005	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9006	6040 : 9006	6000 : 9007	6040 : 9007	6000 : 9008	6040 : 9008
6001 : 9006	6041 : 9006	6001 : 9007	6041 : 9007	6001 : 9008	6041 : 9008
6002 : 9006	6042 : 9006	6002 : 9007	6042 : 9007	6002 : 9008	6042 : 9008
6003 : 9006	6043 : 9006	6003 : 9007	6043 : 9007	6003 : 9008	6043 : 9008
6004 : 9006	6044 : 9006	6004 : 9007	6044 : 9007	6004 : 9008	6044 : 9008
6005 : 9006	6045 : 9006	6005 : 9007	6045 : 9007	6005 : 9008	6045 : 9008
6006 : 9006	6046 : 9006	6006 : 9007	6046 : 9007	6006 : 9008	6046 : 9008
6007 : 9006	6047 : 9006	6007 : 9007	6047 : 9007	6007 : 9008	6047 : 9008
6008 : 9006	6048 : 9006	6008 : 9007	6048 : 9007	6008 : 9008	6048 : 9008
6009 : 9006	6049 : 9006	6009 : 9007	6049 : 9007	6009 : 9008	6049 : 9008
6010 : 9006	6050 : 9006	6010 : 9007	6050 : 9007	6010 : 9008	6050 : 9008
6011 : 9006	6051 : 9006	6011 : 9007	6051 : 9007	6011 : 9008	6051 : 9008
6012 : 9006	6052 : 9006	6012 : 9007	6052 : 9007	6012 : 9008	6052 : 9008
6013 : 9006	6053 : 9006	6013 : 9007	6053 : 9007	6013 : 9008	6053 : 9008
6014 : 9006	6054 : 9006	6014 : 9007	6054 : 9007	6014 : 9008	6054 : 9008
6015 : 9006	6055 : 9006	6015 : 9007	6055 : 9007	6015 : 9008	6055 : 9008
6016 : 9006	6056 : 9006	6016 : 9007	6056 : 9007	6016 : 9008	6056 : 9008
6017 : 9006	6057 : 9006	6017 : 9007	6057 : 9007	6017 : 9008	6057 : 9008
6018 : 9006	6058 : 9006	6018 : 9007	6058 : 9007	6018 : 9008	6058 : 9008
6019 : 9006	6059 : 9006	6019 : 9007	6059 : 9007	6019 : 9008	6059 : 9008
6020 : 9006	6060 : 9006	6020 : 9007	6060 : 9007	6020 : 9008	6060 : 9008
6021 : 9006	6061 : 9006	6021 : 9007	6061 : 9007	6021 : 9008	6061 : 9008
6022 : 9006	6062 : 9006	6022 : 9007	6062 : 9007	6022 : 9008	6062 : 9008
6023 : 9006	6063 : 9006	6023 : 9007	6063 : 9007	6023 : 9008	6063 : 9008
6024 : 9006	6064 : 9006	6024 : 9007	6064 : 9007	6024 : 9008	6064 : 9008
6025 : 9006	6065 : 9006	6025 : 9007	6065 : 9007	6025 : 9008	6065 : 9008
6026 : 9006	6066 : 9006	6026 : 9007	6066 : 9007	6026 : 9008	6066 : 9008
6027 : 9006	6067 : 9006	6027 : 9007	6067 : 9007	6027 : 9008	6067 : 9008
6028 : 9006	6068 : 9006	6028 : 9007	6068 : 9007	6028 : 9008	6068 : 9008
6029 : 9006	6069 : 9006	6029 : 9007	6069 : 9007	6029 : 9008	6069 : 9008
6030 : 9006	6070 : 9006	6030 : 9007	6070 : 9007	6030 : 9008	6070 : 9008
6031 : 9006	6071 : 9006	6031 : 9007	6071 : 9007	6031 : 9008	6071 : 9008
6032 : 9006	6072 : 9006	6032 : 9007	6072 : 9007	6032 : 9008	6072 : 9008
6033 : 9006	6073 : 9006	6033 : 9007	6073 : 9007	6033 : 9008	6073 : 9008
6034 : 9006	6074 : 9006	6034 : 9007	6074 : 9007	6034 : 9008	6074 : 9008
6035 : 9006	6075 : 9006	6035 : 9007	6075 : 9007	6035 : 9008	6075 : 9008
6036 : 9006	6076 : 9006	6036 : 9007	6076 : 9007	6036 : 9008	6076 : 9008
6037 : 9006	6077 : 9006	6037 : 9007	6077 : 9007	6037 : 9008	6077 : 9008
6038 : 9006	6078 : 9006	6038 : 9007	6078 : 9007	6038 : 9008	6078 : 9008
6039 : 9006		6039 : 9007		6039 : 9008	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9009	6040 : 9009	6000 : 9010	6040 : 9010	6000 : 9011	6040 : 9011
6001 : 9009	6041 : 9009	6001 : 9010	6041 : 9010	6001 : 9011	6041 : 9011
6002 : 9009	6042 : 9009	6002 : 9010	6042 : 9010	6002 : 9011	6042 : 9011
6003 : 9009	6043 : 9009	6003 : 9010	6043 : 9010	6003 : 9011	6043 : 9011
6004 : 9009	6044 : 9009	6004 : 9010	6044 : 9010	6004 : 9011	6044 : 9011
6005 : 9009	6045 : 9009	6005 : 9010	6045 : 9010	6005 : 9011	6045 : 9011
6006 : 9009	6046 : 9009	6006 : 9010	6046 : 9010	6006 : 9011	6046 : 9011
6007 : 9009	6047 : 9009	6007 : 9010	6047 : 9010	6007 : 9011	6047 : 9011
6008 : 9009	6048 : 9009	6008 : 9010	6048 : 9010	6008 : 9011	6048 : 9011
6009 : 9009	6049 : 9009	6009 : 9010	6049 : 9010	6009 : 9011	6049 : 9011
6010 : 9009	6050 : 9009	6010 : 9010	6050 : 9010	6010 : 9011	6050 : 9011
6011 : 9009	6051 : 9009	6011 : 9010	6051 : 9010	6011 : 9011	6051 : 9011
6012 : 9009	6052 : 9009	6012 : 9010	6052 : 9010	6012 : 9011	6052 : 9011
6013 : 9009	6053 : 9009	6013 : 9010	6053 : 9010	6013 : 9011	6053 : 9011
6014 : 9009	6054 : 9009	6014 : 9010	6054 : 9010	6014 : 9011	6054 : 9011
6015 : 9009	6055 : 9009	6015 : 9010	6055 : 9010	6015 : 9011	6055 : 9011
6016 : 9009	6056 : 9009	6016 : 9010	6056 : 9010	6016 : 9011	6056 : 9011
6017 : 9009	6057 : 9009	6017 : 9010	6057 : 9010	6017 : 9011	6057 : 9011
6018 : 9009	6058 : 9009	6018 : 9010	6058 : 9010	6018 : 9011	6058 : 9011
6019 : 9009	6059 : 9009	6019 : 9010	6059 : 9010	6019 : 9011	6059 : 9011
6020 : 9009	6060 : 9009	6020 : 9010	6060 : 9010	6020 : 9011	6060 : 9011
6021 : 9009	6061 : 9009	6021 : 9010	6061 : 9010	6021 : 9011	6061 : 9011
6022 : 9009	6062 : 9009	6022 : 9010	6062 : 9010	6022 : 9011	6062 : 9011
6023 : 9009	6063 : 9009	6023 : 9010	6063 : 9010	6023 : 9011	6063 : 9011
6024 : 9009	6064 : 9009	6024 : 9010	6064 : 9010	6024 : 9011	6064 : 9011
6025 : 9009	6065 : 9009	6025 : 9010	6065 : 9010	6025 : 9011	6065 : 9011
6026 : 9009	6066 : 9009	6026 : 9010	6066 : 9010	6026 : 9011	6066 : 9011
6027 : 9009	6067 : 9009	6027 : 9010	6067 : 9010	6027 : 9011	6067 : 9011
6028 : 9009	6068 : 9009	6028 : 9010	6068 : 9010	6028 : 9011	6068 : 9011
6029 : 9009	6069 : 9009	6029 : 9010	6069 : 9010	6029 : 9011	6069 : 9011
6030 : 9009	6070 : 9009	6030 : 9010	6070 : 9010	6030 : 9011	6070 : 9011
6031 : 9009	6071 : 9009	6031 : 9010	6071 : 9010	6031 : 9011	6071 : 9011
6032 : 9009	6072 : 9009	6032 : 9010	6072 : 9010	6032 : 9011	6072 : 9011
6033 : 9009	6073 : 9009	6033 : 9010	6073 : 9010	6033 : 9011	6073 : 9011
6034 : 9009	6074 : 9009	6034 : 9010	6074 : 9010	6034 : 9011	6074 : 9011
6035 : 9009	6075 : 9009	6035 : 9010	6075 : 9010	6035 : 9011	6075 : 9011
6036 : 9009	6076 : 9009	6036 : 9010	6076 : 9010	6036 : 9011	6076 : 9011
6037 : 9009	6077 : 9009	6037 : 9010	6077 : 9010	6037 : 9011	6077 : 9011
6038 : 9009	6078 : 9009	6038 : 9010	6078 : 9010	6038 : 9011	6078 : 9011
6039 : 9009		6039 : 9010		6039 : 9011	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9012	6040 : 9012	6000 : 9013	6040 : 9013	6000 : 9014	6040 : 9014
6001 : 9012	6041 : 9012	6001 : 9013	6041 : 9013	6001 : 9014	6041 : 9014
6002 : 9012	6042 : 9012	6002 : 9013	6042 : 9013	6002 : 9014	6042 : 9014
6003 : 9012	6043 : 9012	6003 : 9013	6043 : 9013	6003 : 9014	6043 : 9014
6004 : 9012	6044 : 9012	6004 : 9013	6044 : 9013	6004 : 9014	6044 : 9014
6005 : 9012	6045 : 9012	6005 : 9013	6045 : 9013	6005 : 9014	6045 : 9014
6006 : 9012	6046 : 9012	6006 : 9013	6046 : 9013	6006 : 9014	6046 : 9014
6007 : 9012	6047 : 9012	6007 : 9013	6047 : 9013	6007 : 9014	6047 : 9014
6008 : 9012	6048 : 9012	6008 : 9013	6048 : 9013	6008 : 9014	6048 : 9014
6009 : 9012	6049 : 9012	6009 : 9013	6049 : 9013	6009 : 9014	6049 : 9014
6010 : 9012	6050 : 9012	6010 : 9013	6050 : 9013	6010 : 9014	6050 : 9014
6011 : 9012	6051 : 9012	6011 : 9013	6051 : 9013	6011 : 9014	6051 : 9014
6012 : 9012	6052 : 9012	6012 : 9013	6052 : 9013	6012 : 9014	6052 : 9014
6013 : 9012	6053 : 9012	6013 : 9013	6053 : 9013	6013 : 9014	6053 : 9014
6014 : 9012	6054 : 9012	6014 : 9013	6054 : 9013	6014 : 9014	6054 : 9014
6015 : 9012	6055 : 9012	6015 : 9013	6055 : 9013	6015 : 9014	6055 : 9014
6016 : 9012	6056 : 9012	6016 : 9013	6056 : 9013	6016 : 9014	6056 : 9014
6017 : 9012	6057 : 9012	6017 : 9013	6057 : 9013	6017 : 9014	6057 : 9014
6018 : 9012	6058 : 9012	6018 : 9013	6058 : 9013	6018 : 9014	6058 : 9014
6019 : 9012	6059 : 9012	6019 : 9013	6059 : 9013	6019 : 9014	6059 : 9014
6020 : 9012	6060 : 9012	6020 : 9013	6060 : 9013	6020 : 9014	6060 : 9014
6021 : 9012	6061 : 9012	6021 : 9013	6061 : 9013	6021 : 9014	6061 : 9014
6022 : 9012	6062 : 9012	6022 : 9013	6062 : 9013	6022 : 9014	6062 : 9014
6023 : 9012	6063 : 9012	6023 : 9013	6063 : 9013	6023 : 9014	6063 : 9014
6024 : 9012	6064 : 9012	6024 : 9013	6064 : 9013	6024 : 9014	6064 : 9014
6025 : 9012	6065 : 9012	6025 : 9013	6065 : 9013	6025 : 9014	6065 : 9014
6026 : 9012	6066 : 9012	6026 : 9013	6066 : 9013	6026 : 9014	6066 : 9014
6027 : 9012	6067 : 9012	6027 : 9013	6067 : 9013	6027 : 9014	6067 : 9014
6028 : 9012	6068 : 9012	6028 : 9013	6068 : 9013	6028 : 9014	6068 : 9014
6029 : 9012	6069 : 9012	6029 : 9013	6069 : 9013	6029 : 9014	6069 : 9014
6030 : 9012	6070 : 9012	6030 : 9013	6070 : 9013	6030 : 9014	6070 : 9014
6031 : 9012	6071 : 9012	6031 : 9013	6071 : 9013	6031 : 9014	6071 : 9014
6032 : 9012	6072 : 9012	6032 : 9013	6072 : 9013	6032 : 9014	6072 : 9014
6033 : 9012	6073 : 9012	6033 : 9013	6073 : 9013	6033 : 9014	6073 : 9014
6034 : 9012	6074 : 9012	6034 : 9013	6074 : 9013	6034 : 9014	6074 : 9014
6035 : 9012	6075 : 9012	6035 : 9013	6075 : 9013	6035 : 9014	6075 : 9014
6036 : 9012	6076 : 9012	6036 : 9013	6076 : 9013	6036 : 9014	6076 : 9014
6037 : 9012	6077 : 9012	6037 : 9013	6077 : 9013	6037 : 9014	6077 : 9014
6038 : 9012	6078 : 9012	6038 : 9013	6078 : 9013	6038 : 9014	6078 : 9014
6039 : 9012		6039 : 9013		6039 : 9014	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9015	6040 : 9015	6000 : 9016	6040 : 9016	6000 : 9017	6040 : 9017
6001 : 9015	6041 : 9015	6001 : 9016	6041 : 9016	6001 : 9017	6041 : 9017
6002 : 9015	6042 : 9015	6002 : 9016	6042 : 9016	6002 : 9017	6042 : 9017
6003 : 9015	6043 : 9015	6003 : 9016	6043 : 9016	6003 : 9017	6043 : 9017
6004 : 9015	6044 : 9015	6004 : 9016	6044 : 9016	6004 : 9017	6044 : 9017
6005 : 9015	6045 : 9015	6005 : 9016	6045 : 9016	6005 : 9017	6045 : 9017
6006 : 9015	6046 : 9015	6006 : 9016	6046 : 9016	6006 : 9017	6046 : 9017
6007 : 9015	6047 : 9015	6007 : 9016	6047 : 9016	6007 : 9017	6047 : 9017
6008 : 9015	6048 : 9015	6008 : 9016	6048 : 9016	6008 : 9017	6048 : 9017
6009 : 9015	6049 : 9015	6009 : 9016	6049 : 9016	6009 : 9017	6049 : 9017
6010 : 9015	6050 : 9015	6010 : 9016	6050 : 9016	6010 : 9017	6050 : 9017
6011 : 9015	6051 : 9015	6011 : 9016	6051 : 9016	6011 : 9017	6051 : 9017
6012 : 9015	6052 : 9015	6012 : 9016	6052 : 9016	6012 : 9017	6052 : 9017
6013 : 9015	6053 : 9015	6013 : 9016	6053 : 9016	6013 : 9017	6053 : 9017
6014 : 9015	6054 : 9015	6014 : 9016	6054 : 9016	6014 : 9017	6054 : 9017
6015 : 9015	6055 : 9015	6015 : 9016	6055 : 9016	6015 : 9017	6055 : 9017
6016 : 9015	6056 : 9015	6016 : 9016	6056 : 9016	6016 : 9017	6056 : 9017
6017 : 9015	6057 : 9015	6017 : 9016	6057 : 9016	6017 : 9017	6057 : 9017
6018 : 9015	6058 : 9015	6018 : 9016	6058 : 9016	6018 : 9017	6058 : 9017
6019 : 9015	6059 : 9015	6019 : 9016	6059 : 9016	6019 : 9017	6059 : 9017
6020 : 9015	6060 : 9015	6020 : 9016	6060 : 9016	6020 : 9017	6060 : 9017
6021 : 9015	6061 : 9015	6021 : 9016	6061 : 9016	6021 : 9017	6061 : 9017
6022 : 9015	6062 : 9015	6022 : 9016	6062 : 9016	6022 : 9017	6062 : 9017
6023 : 9015	6063 : 9015	6023 : 9016	6063 : 9016	6023 : 9017	6063 : 9017
6024 : 9015	6064 : 9015	6024 : 9016	6064 : 9016	6024 : 9017	6064 : 9017
6025 : 9015	6065 : 9015	6025 : 9016	6065 : 9016	6025 : 9017	6065 : 9017
6026 : 9015	6066 : 9015	6026 : 9016	6066 : 9016	6026 : 9017	6066 : 9017
6027 : 9015	6067 : 9015	6027 : 9016	6067 : 9016	6027 : 9017	6067 : 9017
6028 : 9015	6068 : 9015	6028 : 9016	6068 : 9016	6028 : 9017	6068 : 9017
6029 : 9015	6069 : 9015	6029 : 9016	6069 : 9016	6029 : 9017	6069 : 9017
6030 : 9015	6070 : 9015	6030 : 9016	6070 : 9016	6030 : 9017	6070 : 9017
6031 : 9015	6071 : 9015	6031 : 9016	6071 : 9016	6031 : 9017	6071 : 9017
6032 : 9015	6072 : 9015	6032 : 9016	6072 : 9016	6032 : 9017	6072 : 9017
6033 : 9015	6073 : 9015	6033 : 9016	6073 : 9016	6033 : 9017	6073 : 9017
6034 : 9015	6074 : 9015	6034 : 9016	6074 : 9016	6034 : 9017	6074 : 9017
6035 : 9015	6075 : 9015	6035 : 9016	6075 : 9016	6035 : 9017	6075 : 9017
6036 : 9015	6076 : 9015	6036 : 9016	6076 : 9016	6036 : 9017	6076 : 9017
6037 : 9015	6077 : 9015	6037 : 9016	6077 : 9016	6037 : 9017	6077 : 9017
6038 : 9015	6078 : 9015	6038 : 9016	6078 : 9016	6038 : 9017	6078 : 9017
6039 : 9015		6039 : 9016		6039 : 9017	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9018	6040 : 9018	6000 : 9019	6040 : 9019	6000 : 9020	6040 : 9020
6001 : 9018	6041 : 9018	6001 : 9019	6041 : 9019	6001 : 9020	6041 : 9020
6002 : 9018	6042 : 9018	6002 : 9019	6042 : 9019	6002 : 9020	6042 : 9020
6003 : 9018	6043 : 9018	6003 : 9019	6043 : 9019	6003 : 9020	6043 : 9020
6004 : 9018	6044 : 9018	6004 : 9019	6044 : 9019	6004 : 9020	6044 : 9020
6005 : 9018	6045 : 9018	6005 : 9019	6045 : 9019	6005 : 9020	6045 : 9020
6006 : 9018	6046 : 9018	6006 : 9019	6046 : 9019	6006 : 9020	6046 : 9020
6007 : 9018	6047 : 9018	6007 : 9019	6047 : 9019	6007 : 9020	6047 : 9020
6008 : 9018	6048 : 9018	6008 : 9019	6048 : 9019	6008 : 9020	6048 : 9020
6009 : 9018	6049 : 9018	6009 : 9019	6049 : 9019	6009 : 9020	6049 : 9020
6010 : 9018	6050 : 9018	6010 : 9019	6050 : 9019	6010 : 9020	6050 : 9020
6011 : 9018	6051 : 9018	6011 : 9019	6051 : 9019	6011 : 9020	6051 : 9020
6012 : 9018	6052 : 9018	6012 : 9019	6052 : 9019	6012 : 9020	6052 : 9020
6013 : 9018	6053 : 9018	6013 : 9019	6053 : 9019	6013 : 9020	6053 : 9020
6014 : 9018	6054 : 9018	6014 : 9019	6054 : 9019	6014 : 9020	6054 : 9020
6015 : 9018	6055 : 9018	6015 : 9019	6055 : 9019	6015 : 9020	6055 : 9020
6016 : 9018	6056 : 9018	6016 : 9019	6056 : 9019	6016 : 9020	6056 : 9020
6017 : 9018	6057 : 9018	6017 : 9019	6057 : 9019	6017 : 9020	6057 : 9020
6018 : 9018	6058 : 9018	6018 : 9019	6058 : 9019	6018 : 9020	6058 : 9020
6019 : 9018	6059 : 9018	6019 : 9019	6059 : 9019	6019 : 9020	6059 : 9020
6020 : 9018	6060 : 9018	6020 : 9019	6060 : 9019	6020 : 9020	6060 : 9020
6021 : 9018	6061 : 9018	6021 : 9019	6061 : 9019	6021 : 9020	6061 : 9020
6022 : 9018	6062 : 9018	6022 : 9019	6062 : 9019	6022 : 9020	6062 : 9020
6023 : 9018	6063 : 9018	6023 : 9019	6063 : 9019	6023 : 9020	6063 : 9020
6024 : 9018	6064 : 9018	6024 : 9019	6064 : 9019	6024 : 9020	6064 : 9020
6025 : 9018	6065 : 9018	6025 : 9019	6065 : 9019	6025 : 9020	6065 : 9020
6026 : 9018	6066 : 9018	6026 : 9019	6066 : 9019	6026 : 9020	6066 : 9020
6027 : 9018	6067 : 9018	6027 : 9019	6067 : 9019	6027 : 9020	6067 : 9020
6028 : 9018	6068 : 9018	6028 : 9019	6068 : 9019	6028 : 9020	6068 : 9020
6029 : 9018	6069 : 9018	6029 : 9019	6069 : 9019	6029 : 9020	6069 : 9020
6030 : 9018	6070 : 9018	6030 : 9019	6070 : 9019	6030 : 9020	6070 : 9020
6031 : 9018	6071 : 9018	6031 : 9019	6071 : 9019	6031 : 9020	6071 : 9020
6032 : 9018	6072 : 9018	6032 : 9019	6072 : 9019	6032 : 9020	6072 : 9020
6033 : 9018	6073 : 9018	6033 : 9019	6073 : 9019	6033 : 9020	6073 : 9020
6034 : 9018	6074 : 9018	6034 : 9019	6074 : 9019	6034 : 9020	6074 : 9020
6035 : 9018	6075 : 9018	6035 : 9019	6075 : 9019	6035 : 9020	6075 : 9020
6036 : 9018	6076 : 9018	6036 : 9019	6076 : 9019	6036 : 9020	6076 : 9020
6037 : 9018	6077 : 9018	6037 : 9019	6077 : 9019	6037 : 9020	6077 : 9020
6038 : 9018	6078 : 9018	6038 : 9019	6078 : 9019	6038 : 9020	6078 : 9020
6039 : 9018		6039 : 9019		6039 : 9020	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9021	6040 : 9021	6000 : 9022	6040 : 9022	6000 : 9023	6040 : 9023
6001 : 9021	6041 : 9021	6001 : 9022	6041 : 9022	6001 : 9023	6041 : 9023
6002 : 9021	6042 : 9021	6002 : 9022	6042 : 9022	6002 : 9023	6042 : 9023
6003 : 9021	6043 : 9021	6003 : 9022	6043 : 9022	6003 : 9023	6043 : 9023
6004 : 9021	6044 : 9021	6004 : 9022	6044 : 9022	6004 : 9023	6044 : 9023
6005 : 9021	6045 : 9021	6005 : 9022	6045 : 9022	6005 : 9023	6045 : 9023
6006 : 9021	6046 : 9021	6006 : 9022	6046 : 9022	6006 : 9023	6046 : 9023
6007 : 9021	6047 : 9021	6007 : 9022	6047 : 9022	6007 : 9023	6047 : 9023
6008 : 9021	6048 : 9021	6008 : 9022	6048 : 9022	6008 : 9023	6048 : 9023
6009 : 9021	6049 : 9021	6009 : 9022	6049 : 9022	6009 : 9023	6049 : 9023
6010 : 9021	6050 : 9021	6010 : 9022	6050 : 9022	6010 : 9023	6050 : 9023
6011 : 9021	6051 : 9021	6011 : 9022	6051 : 9022	6011 : 9023	6051 : 9023
6012 : 9021	6052 : 9021	6012 : 9022	6052 : 9022	6012 : 9023	6052 : 9023
6013 : 9021	6053 : 9021	6013 : 9022	6053 : 9022	6013 : 9023	6053 : 9023
6014 : 9021	6054 : 9021	6014 : 9022	6054 : 9022	6014 : 9023	6054 : 9023
6015 : 9021	6055 : 9021	6015 : 9022	6055 : 9022	6015 : 9023	6055 : 9023
6016 : 9021	6056 : 9021	6016 : 9022	6056 : 9022	6016 : 9023	6056 : 9023
6017 : 9021	6057 : 9021	6017 : 9022	6057 : 9022	6017 : 9023	6057 : 9023
6018 : 9021	6058 : 9021	6018 : 9022	6058 : 9022	6018 : 9023	6058 : 9023
6019 : 9021	6059 : 9021	6019 : 9022	6059 : 9022	6019 : 9023	6059 : 9023
6020 : 9021	6060 : 9021	6020 : 9022	6060 : 9022	6020 : 9023	6060 : 9023
6021 : 9021	6061 : 9021	6021 : 9022	6061 : 9022	6021 : 9023	6061 : 9023
6022 : 9021	6062 : 9021	6022 : 9022	6062 : 9022	6022 : 9023	6062 : 9023
6023 : 9021	6063 : 9021	6023 : 9022	6063 : 9022	6023 : 9023	6063 : 9023
6024 : 9021	6064 : 9021	6024 : 9022	6064 : 9022	6024 : 9023	6064 : 9023
6025 : 9021	6065 : 9021	6025 : 9022	6065 : 9022	6025 : 9023	6065 : 9023
6026 : 9021	6066 : 9021	6026 : 9022	6066 : 9022	6026 : 9023	6066 : 9023
6027 : 9021	6067 : 9021	6027 : 9022	6067 : 9022	6027 : 9023	6067 : 9023
6028 : 9021	6068 : 9021	6028 : 9022	6068 : 9022	6028 : 9023	6068 : 9023
6029 : 9021	6069 : 9021	6029 : 9022	6069 : 9022	6029 : 9023	6069 : 9023
6030 : 9021	6070 : 9021	6030 : 9022	6070 : 9022	6030 : 9023	6070 : 9023
6031 : 9021	6071 : 9021	6031 : 9022	6071 : 9022	6031 : 9023	6071 : 9023
6032 : 9021	6072 : 9021	6032 : 9022	6072 : 9022	6032 : 9023	6072 : 9023
6033 : 9021	6073 : 9021	6033 : 9022	6073 : 9022	6033 : 9023	6073 : 9023
6034 : 9021	6074 : 9021	6034 : 9022	6074 : 9022	6034 : 9023	6074 : 9023
6035 : 9021	6075 : 9021	6035 : 9022	6075 : 9022	6035 : 9023	6075 : 9023
6036 : 9021	6076 : 9021	6036 : 9022	6076 : 9022	6036 : 9023	6076 : 9023
6037 : 9021	6077 : 9021	6037 : 9022	6077 : 9022	6037 : 9023	6077 : 9023
6038 : 9021	6078 : 9021	6038 : 9022	6078 : 9022	6038 : 9023	6078 : 9023
6039 : 9021		6039 : 9022		6039 : 9023	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9024	6040 : 9024	6000 : 9025	6040 : 9025	6000 : 9026	6040 : 9026
6001 : 9024	6041 : 9024	6001 : 9025	6041 : 9025	6001 : 9026	6041 : 9026
6002 : 9024	6042 : 9024	6002 : 9025	6042 : 9025	6002 : 9026	6042 : 9026
6003 : 9024	6043 : 9024	6003 : 9025	6043 : 9025	6003 : 9026	6043 : 9026
6004 : 9024	6044 : 9024	6004 : 9025	6044 : 9025	6004 : 9026	6044 : 9026
6005 : 9024	6045 : 9024	6005 : 9025	6045 : 9025	6005 : 9026	6045 : 9026
6006 : 9024	6046 : 9024	6006 : 9025	6046 : 9025	6006 : 9026	6046 : 9026
6007 : 9024	6047 : 9024	6007 : 9025	6047 : 9025	6007 : 9026	6047 : 9026
6008 : 9024	6048 : 9024	6008 : 9025	6048 : 9025	6008 : 9026	6048 : 9026
6009 : 9024	6049 : 9024	6009 : 9025	6049 : 9025	6009 : 9026	6049 : 9026
6010 : 9024	6050 : 9024	6010 : 9025	6050 : 9025	6010 : 9026	6050 : 9026
6011 : 9024	6051 : 9024	6011 : 9025	6051 : 9025	6011 : 9026	6051 : 9026
6012 : 9024	6052 : 9024	6012 : 9025	6052 : 9025	6012 : 9026	6052 : 9026
6013 : 9024	6053 : 9024	6013 : 9025	6053 : 9025	6013 : 9026	6053 : 9026
6014 : 9024	6054 : 9024	6014 : 9025	6054 : 9025	6014 : 9026	6054 : 9026
6015 : 9024	6055 : 9024	6015 : 9025	6055 : 9025	6015 : 9026	6055 : 9026
6016 : 9024	6056 : 9024	6016 : 9025	6056 : 9025	6016 : 9026	6056 : 9026
6017 : 9024	6057 : 9024	6017 : 9025	6057 : 9025	6017 : 9026	6057 : 9026
6018 : 9024	6058 : 9024	6018 : 9025	6058 : 9025	6018 : 9026	6058 : 9026
6019 : 9024	6059 : 9024	6019 : 9025	6059 : 9025	6019 : 9026	6059 : 9026
6020 : 9024	6060 : 9024	6020 : 9025	6060 : 9025	6020 : 9026	6060 : 9026
6021 : 9024	6061 : 9024	6021 : 9025	6061 : 9025	6021 : 9026	6061 : 9026
6022 : 9024	6062 : 9024	6022 : 9025	6062 : 9025	6022 : 9026	6062 : 9026
6023 : 9024	6063 : 9024	6023 : 9025	6063 : 9025	6023 : 9026	6063 : 9026
6024 : 9024	6064 : 9024	6024 : 9025	6064 : 9025	6024 : 9026	6064 : 9026
6025 : 9024	6065 : 9024	6025 : 9025	6065 : 9025	6025 : 9026	6065 : 9026
6026 : 9024	6066 : 9024	6026 : 9025	6066 : 9025	6026 : 9026	6066 : 9026
6027 : 9024	6067 : 9024	6027 : 9025	6067 : 9025	6027 : 9026	6067 : 9026
6028 : 9024	6068 : 9024	6028 : 9025	6068 : 9025	6028 : 9026	6068 : 9026
6029 : 9024	6069 : 9024	6029 : 9025	6069 : 9025	6029 : 9026	6069 : 9026
6030 : 9024	6070 : 9024	6030 : 9025	6070 : 9025	6030 : 9026	6070 : 9026
6031 : 9024	6071 : 9024	6031 : 9025	6071 : 9025	6031 : 9026	6071 : 9026
6032 : 9024	6072 : 9024	6032 : 9025	6072 : 9025	6032 : 9026	6072 : 9026
6033 : 9024	6073 : 9024	6033 : 9025	6073 : 9025	6033 : 9026	6073 : 9026
6034 : 9024	6074 : 9024	6034 : 9025	6074 : 9025	6034 : 9026	6074 : 9026
6035 : 9024	6075 : 9024	6035 : 9025	6075 : 9025	6035 : 9026	6075 : 9026
6036 : 9024	6076 : 9024	6036 : 9025	6076 : 9025	6036 : 9026	6076 : 9026
6037 : 9024	6077 : 9024	6037 : 9025	6077 : 9025	6037 : 9026	6077 : 9026
6038 : 9024	6078 : 9024	6038 : 9025	6078 : 9025	6038 : 9026	6078 : 9026
6039 : 9024		6039 : 9025		6039 : 9026	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9027	6040 : 9027	6000 : 9028	6040 : 9028	6000 : 9029	6040 : 9029
6001 : 9027	6041 : 9027	6001 : 9028	6041 : 9028	6001 : 9029	6041 : 9029
6002 : 9027	6042 : 9027	6002 : 9028	6042 : 9028	6002 : 9029	6042 : 9029
6003 : 9027	6043 : 9027	6003 : 9028	6043 : 9028	6003 : 9029	6043 : 9029
6004 : 9027	6044 : 9027	6004 : 9028	6044 : 9028	6004 : 9029	6044 : 9029
6005 : 9027	6045 : 9027	6005 : 9028	6045 : 9028	6005 : 9029	6045 : 9029
6006 : 9027	6046 : 9027	6006 : 9028	6046 : 9028	6006 : 9029	6046 : 9029
6007 : 9027	6047 : 9027	6007 : 9028	6047 : 9028	6007 : 9029	6047 : 9029
6008 : 9027	6048 : 9027	6008 : 9028	6048 : 9028	6008 : 9029	6048 : 9029
6009 : 9027	6049 : 9027	6009 : 9028	6049 : 9028	6009 : 9029	6049 : 9029
6010 : 9027	6050 : 9027	6010 : 9028	6050 : 9028	6010 : 9029	6050 : 9029
6011 : 9027	6051 : 9027	6011 : 9028	6051 : 9028	6011 : 9029	6051 : 9029
6012 : 9027	6052 : 9027	6012 : 9028	6052 : 9028	6012 : 9029	6052 : 9029
6013 : 9027	6053 : 9027	6013 : 9028	6053 : 9028	6013 : 9029	6053 : 9029
6014 : 9027	6054 : 9027	6014 : 9028	6054 : 9028	6014 : 9029	6054 : 9029
6015 : 9027	6055 : 9027	6015 : 9028	6055 : 9028	6015 : 9029	6055 : 9029
6016 : 9027	6056 : 9027	6016 : 9028	6056 : 9028	6016 : 9029	6056 : 9029
6017 : 9027	6057 : 9027	6017 : 9028	6057 : 9028	6017 : 9029	6057 : 9029
6018 : 9027	6058 : 9027	6018 : 9028	6058 : 9028	6018 : 9029	6058 : 9029
6019 : 9027	6059 : 9027	6019 : 9028	6059 : 9028	6019 : 9029	6059 : 9029
6020 : 9027	6060 : 9027	6020 : 9028	6060 : 9028	6020 : 9029	6060 : 9029
6021 : 9027	6061 : 9027	6021 : 9028	6061 : 9028	6021 : 9029	6061 : 9029
6022 : 9027	6062 : 9027	6022 : 9028	6062 : 9028	6022 : 9029	6062 : 9029
6023 : 9027	6063 : 9027	6023 : 9028	6063 : 9028	6023 : 9029	6063 : 9029
6024 : 9027	6064 : 9027	6024 : 9028	6064 : 9028	6024 : 9029	6064 : 9029
6025 : 9027	6065 : 9027	6025 : 9028	6065 : 9028	6025 : 9029	6065 : 9029
6026 : 9027	6066 : 9027	6026 : 9028	6066 : 9028	6026 : 9029	6066 : 9029
6027 : 9027	6067 : 9027	6027 : 9028	6067 : 9028	6027 : 9029	6067 : 9029
6028 : 9027	6068 : 9027	6028 : 9028	6068 : 9028	6028 : 9029	6068 : 9029
6029 : 9027	6069 : 9027	6029 : 9028	6069 : 9028	6029 : 9029	6069 : 9029
6030 : 9027	6070 : 9027	6030 : 9028	6070 : 9028	6030 : 9029	6070 : 9029
6031 : 9027	6071 : 9027	6031 : 9028	6071 : 9028	6031 : 9029	6071 : 9029
6032 : 9027	6072 : 9027	6032 : 9028	6072 : 9028	6032 : 9029	6072 : 9029
6033 : 9027	6073 : 9027	6033 : 9028	6073 : 9028	6033 : 9029	6073 : 9029
6034 : 9027	6074 : 9027	6034 : 9028	6074 : 9028	6034 : 9029	6074 : 9029
6035 : 9027	6075 : 9027	6035 : 9028	6075 : 9028	6035 : 9029	6075 : 9029
6036 : 9027	6076 : 9027	6036 : 9028	6076 : 9028	6036 : 9029	6076 : 9029
6037 : 9027	6077 : 9027	6037 : 9028	6077 : 9028	6037 : 9029	6077 : 9029
6038 : 9027	6078 : 9027	6038 : 9028	6078 : 9028	6038 : 9029	6078 : 9029
6039 : 9027		6039 : 9028		6039 : 9029	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9030	6040 : 9030	6000 : 9031	6040 : 9031	6000 : 9032	6040 : 9032
6001 : 9030	6041 : 9030	6001 : 9031	6041 : 9031	6001 : 9032	6041 : 9032
6002 : 9030	6042 : 9030	6002 : 9031	6042 : 9031	6002 : 9032	6042 : 9032
6003 : 9030	6043 : 9030	6003 : 9031	6043 : 9031	6003 : 9032	6043 : 9032
6004 : 9030	6044 : 9030	6004 : 9031	6044 : 9031	6004 : 9032	6044 : 9032
6005 : 9030	6045 : 9030	6005 : 9031	6045 : 9031	6005 : 9032	6045 : 9032
6006 : 9030	6046 : 9030	6006 : 9031	6046 : 9031	6006 : 9032	6046 : 9032
6007 : 9030	6047 : 9030	6007 : 9031	6047 : 9031	6007 : 9032	6047 : 9032
6008 : 9030	6048 : 9030	6008 : 9031	6048 : 9031	6008 : 9032	6048 : 9032
6009 : 9030	6049 : 9030	6009 : 9031	6049 : 9031	6009 : 9032	6049 : 9032
6010 : 9030	6050 : 9030	6010 : 9031	6050 : 9031	6010 : 9032	6050 : 9032
6011 : 9030	6051 : 9030	6011 : 9031	6051 : 9031	6011 : 9032	6051 : 9032
6012 : 9030	6052 : 9030	6012 : 9031	6052 : 9031	6012 : 9032	6052 : 9032
6013 : 9030	6053 : 9030	6013 : 9031	6053 : 9031	6013 : 9032	6053 : 9032
6014 : 9030	6054 : 9030	6014 : 9031	6054 : 9031	6014 : 9032	6054 : 9032
6015 : 9030	6055 : 9030	6015 : 9031	6055 : 9031	6015 : 9032	6055 : 9032
6016 : 9030	6056 : 9030	6016 : 9031	6056 : 9031	6016 : 9032	6056 : 9032
6017 : 9030	6057 : 9030	6017 : 9031	6057 : 9031	6017 : 9032	6057 : 9032
6018 : 9030	6058 : 9030	6018 : 9031	6058 : 9031	6018 : 9032	6058 : 9032
6019 : 9030	6059 : 9030	6019 : 9031	6059 : 9031	6019 : 9032	6059 : 9032
6020 : 9030	6060 : 9030	6020 : 9031	6060 : 9031	6020 : 9032	6060 : 9032
6021 : 9030	6061 : 9030	6021 : 9031	6061 : 9031	6021 : 9032	6061 : 9032
6022 : 9030	6062 : 9030	6022 : 9031	6062 : 9031	6022 : 9032	6062 : 9032
6023 : 9030	6063 : 9030	6023 : 9031	6063 : 9031	6023 : 9032	6063 : 9032
6024 : 9030	6064 : 9030	6024 : 9031	6064 : 9031	6024 : 9032	6064 : 9032
6025 : 9030	6065 : 9030	6025 : 9031	6065 : 9031	6025 : 9032	6065 : 9032
6026 : 9030	6066 : 9030	6026 : 9031	6066 : 9031	6026 : 9032	6066 : 9032
6027 : 9030	6067 : 9030	6027 : 9031	6067 : 9031	6027 : 9032	6067 : 9032
6028 : 9030	6068 : 9030	6028 : 9031	6068 : 9031	6028 : 9032	6068 : 9032
6029 : 9030	6069 : 9030	6029 : 9031	6069 : 9031	6029 : 9032	6069 : 9032
6030 : 9030	6070 : 9030	6030 : 9031	6070 : 9031	6030 : 9032	6070 : 9032
6031 : 9030	6071 : 9030	6031 : 9031	6071 : 9031	6031 : 9032	6071 : 9032
6032 : 9030	6072 : 9030	6032 : 9031	6072 : 9031	6032 : 9032	6072 : 9032
6033 : 9030	6073 : 9030	6033 : 9031	6073 : 9031	6033 : 9032	6073 : 9032
6034 : 9030	6074 : 9030	6034 : 9031	6074 : 9031	6034 : 9032	6074 : 9032
6035 : 9030	6075 : 9030	6035 : 9031	6075 : 9031	6035 : 9032	6075 : 9032
6036 : 9030	6076 : 9030	6036 : 9031	6076 : 9031	6036 : 9032	6076 : 9032
6037 : 9030	6077 : 9030	6037 : 9031	6077 : 9031	6037 : 9032	6077 : 9032
6038 : 9030	6078 : 9030	6038 : 9031	6078 : 9031	6038 : 9032	6078 : 9032
6039 : 9030		6039 : 9031		6039 : 9032	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9033	6040 : 9033	6000 : 9034	6040 : 9034	6000 : 9035	6040 : 9035
6001 : 9033	6041 : 9033	6001 : 9034	6041 : 9034	6001 : 9035	6041 : 9035
6002 : 9033	6042 : 9033	6002 : 9034	6042 : 9034	6002 : 9035	6042 : 9035
6003 : 9033	6043 : 9033	6003 : 9034	6043 : 9034	6003 : 9035	6043 : 9035
6004 : 9033	6044 : 9033	6004 : 9034	6044 : 9034	6004 : 9035	6044 : 9035
6005 : 9033	6045 : 9033	6005 : 9034	6045 : 9034	6005 : 9035	6045 : 9035
6006 : 9033	6046 : 9033	6006 : 9034	6046 : 9034	6006 : 9035	6046 : 9035
6007 : 9033	6047 : 9033	6007 : 9034	6047 : 9034	6007 : 9035	6047 : 9035
6008 : 9033	6048 : 9033	6008 : 9034	6048 : 9034	6008 : 9035	6048 : 9035
6009 : 9033	6049 : 9033	6009 : 9034	6049 : 9034	6009 : 9035	6049 : 9035
6010 : 9033	6050 : 9033	6010 : 9034	6050 : 9034	6010 : 9035	6050 : 9035
6011 : 9033	6051 : 9033	6011 : 9034	6051 : 9034	6011 : 9035	6051 : 9035
6012 : 9033	6052 : 9033	6012 : 9034	6052 : 9034	6012 : 9035	6052 : 9035
6013 : 9033	6053 : 9033	6013 : 9034	6053 : 9034	6013 : 9035	6053 : 9035
6014 : 9033	6054 : 9033	6014 : 9034	6054 : 9034	6014 : 9035	6054 : 9035
6015 : 9033	6055 : 9033	6015 : 9034	6055 : 9034	6015 : 9035	6055 : 9035
6016 : 9033	6056 : 9033	6016 : 9034	6056 : 9034	6016 : 9035	6056 : 9035
6017 : 9033	6057 : 9033	6017 : 9034	6057 : 9034	6017 : 9035	6057 : 9035
6018 : 9033	6058 : 9033	6018 : 9034	6058 : 9034	6018 : 9035	6058 : 9035
6019 : 9033	6059 : 9033	6019 : 9034	6059 : 9034	6019 : 9035	6059 : 9035
6020 : 9033	6060 : 9033	6020 : 9034	6060 : 9034	6020 : 9035	6060 : 9035
6021 : 9033	6061 : 9033	6021 : 9034	6061 : 9034	6021 : 9035	6061 : 9035
6022 : 9033	6062 : 9033	6022 : 9034	6062 : 9034	6022 : 9035	6062 : 9035
6023 : 9033	6063 : 9033	6023 : 9034	6063 : 9034	6023 : 9035	6063 : 9035
6024 : 9033	6064 : 9033	6024 : 9034	6064 : 9034	6024 : 9035	6064 : 9035
6025 : 9033	6065 : 9033	6025 : 9034	6065 : 9034	6025 : 9035	6065 : 9035
6026 : 9033	6066 : 9033	6026 : 9034	6066 : 9034	6026 : 9035	6066 : 9035
6027 : 9033	6067 : 9033	6027 : 9034	6067 : 9034	6027 : 9035	6067 : 9035
6028 : 9033	6068 : 9033	6028 : 9034	6068 : 9034	6028 : 9035	6068 : 9035
6029 : 9033	6069 : 9033	6029 : 9034	6069 : 9034	6029 : 9035	6069 : 9035
6030 : 9033	6070 : 9033	6030 : 9034	6070 : 9034	6030 : 9035	6070 : 9035
6031 : 9033	6071 : 9033	6031 : 9034	6071 : 9034	6031 : 9035	6071 : 9035
6032 : 9033	6072 : 9033	6032 : 9034	6072 : 9034	6032 : 9035	6072 : 9035
6033 : 9033	6073 : 9033	6033 : 9034	6073 : 9034	6033 : 9035	6073 : 9035
6034 : 9033	6074 : 9033	6034 : 9034	6074 : 9034	6034 : 9035	6074 : 9035
6035 : 9033	6075 : 9033	6035 : 9034	6075 : 9034	6035 : 9035	6075 : 9035
6036 : 9033	6076 : 9033	6036 : 9034	6076 : 9034	6036 : 9035	6076 : 9035
6037 : 9033	6077 : 9033	6037 : 9034	6077 : 9034	6037 : 9035	6077 : 9035
6038 : 9033	6078 : 9033	6038 : 9034	6078 : 9034	6038 : 9035	6078 : 9035
6039 : 9033		6039 : 9034		6039 : 9035	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9036	6040 : 9036	6000 : 9037	6040 : 9037	6000 : 9038	6040 : 9038
6001 : 9036	6041 : 9036	6001 : 9037	6041 : 9037	6001 : 9038	6041 : 9038
6002 : 9036	6042 : 9036	6002 : 9037	6042 : 9037	6002 : 9038	6042 : 9038
6003 : 9036	6043 : 9036	6003 : 9037	6043 : 9037	6003 : 9038	6043 : 9038
6004 : 9036	6044 : 9036	6004 : 9037	6044 : 9037	6004 : 9038	6044 : 9038
6005 : 9036	6045 : 9036	6005 : 9037	6045 : 9037	6005 : 9038	6045 : 9038
6006 : 9036	6046 : 9036	6006 : 9037	6046 : 9037	6006 : 9038	6046 : 9038
6007 : 9036	6047 : 9036	6007 : 9037	6047 : 9037	6007 : 9038	6047 : 9038
6008 : 9036	6048 : 9036	6008 : 9037	6048 : 9037	6008 : 9038	6048 : 9038
6009 : 9036	6049 : 9036	6009 : 9037	6049 : 9037	6009 : 9038	6049 : 9038
6010 : 9036	6050 : 9036	6010 : 9037	6050 : 9037	6010 : 9038	6050 : 9038
6011 : 9036	6051 : 9036	6011 : 9037	6051 : 9037	6011 : 9038	6051 : 9038
6012 : 9036	6052 : 9036	6012 : 9037	6052 : 9037	6012 : 9038	6052 : 9038
6013 : 9036	6053 : 9036	6013 : 9037	6053 : 9037	6013 : 9038	6053 : 9038
6014 : 9036	6054 : 9036	6014 : 9037	6054 : 9037	6014 : 9038	6054 : 9038
6015 : 9036	6055 : 9036	6015 : 9037	6055 : 9037	6015 : 9038	6055 : 9038
6016 : 9036	6056 : 9036	6016 : 9037	6056 : 9037	6016 : 9038	6056 : 9038
6017 : 9036	6057 : 9036	6017 : 9037	6057 : 9037	6017 : 9038	6057 : 9038
6018 : 9036	6058 : 9036	6018 : 9037	6058 : 9037	6018 : 9038	6058 : 9038
6019 : 9036	6059 : 9036	6019 : 9037	6059 : 9037	6019 : 9038	6059 : 9038
6020 : 9036	6060 : 9036	6020 : 9037	6060 : 9037	6020 : 9038	6060 : 9038
6021 : 9036	6061 : 9036	6021 : 9037	6061 : 9037	6021 : 9038	6061 : 9038
6022 : 9036	6062 : 9036	6022 : 9037	6062 : 9037	6022 : 9038	6062 : 9038
6023 : 9036	6063 : 9036	6023 : 9037	6063 : 9037	6023 : 9038	6063 : 9038
6024 : 9036	6064 : 9036	6024 : 9037	6064 : 9037	6024 : 9038	6064 : 9038
6025 : 9036	6065 : 9036	6025 : 9037	6065 : 9037	6025 : 9038	6065 : 9038
6026 : 9036	6066 : 9036	6026 : 9037	6066 : 9037	6026 : 9038	6066 : 9038
6027 : 9036	6067 : 9036	6027 : 9037	6067 : 9037	6027 : 9038	6067 : 9038
6028 : 9036	6068 : 9036	6028 : 9037	6068 : 9037	6028 : 9038	6068 : 9038
6029 : 9036	6069 : 9036	6029 : 9037	6069 : 9037	6029 : 9038	6069 : 9038
6030 : 9036	6070 : 9036	6030 : 9037	6070 : 9037	6030 : 9038	6070 : 9038
6031 : 9036	6071 : 9036	6031 : 9037	6071 : 9037	6031 : 9038	6071 : 9038
6032 : 9036	6072 : 9036	6032 : 9037	6072 : 9037	6032 : 9038	6072 : 9038
6033 : 9036	6073 : 9036	6033 : 9037	6073 : 9037	6033 : 9038	6073 : 9038
6034 : 9036	6074 : 9036	6034 : 9037	6074 : 9037	6034 : 9038	6074 : 9038
6035 : 9036	6075 : 9036	6035 : 9037	6075 : 9037	6035 : 9038	6075 : 9038
6036 : 9036	6076 : 9036	6036 : 9037	6076 : 9037	6036 : 9038	6076 : 9038
6037 : 9036	6077 : 9036	6037 : 9037	6077 : 9037	6037 : 9038	6077 : 9038
6038 : 9036	6078 : 9036	6038 : 9037	6078 : 9037	6038 : 9038	6078 : 9038
6039 : 9036		6039 : 9037		6039 : 9038	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9039	6040 : 9039	6000 : 9040	6040 : 9040	6000 : 9041	6040 : 9041
6001 : 9039	6041 : 9039	6001 : 9040	6041 : 9040	6001 : 9041	6041 : 9041
6002 : 9039	6042 : 9039	6002 : 9040	6042 : 9040	6002 : 9041	6042 : 9041
6003 : 9039	6043 : 9039	6003 : 9040	6043 : 9040	6003 : 9041	6043 : 9041
6004 : 9039	6044 : 9039	6004 : 9040	6044 : 9040	6004 : 9041	6044 : 9041
6005 : 9039	6045 : 9039	6005 : 9040	6045 : 9040	6005 : 9041	6045 : 9041
6006 : 9039	6046 : 9039	6006 : 9040	6046 : 9040	6006 : 9041	6046 : 9041
6007 : 9039	6047 : 9039	6007 : 9040	6047 : 9040	6007 : 9041	6047 : 9041
6008 : 9039	6048 : 9039	6008 : 9040	6048 : 9040	6008 : 9041	6048 : 9041
6009 : 9039	6049 : 9039	6009 : 9040	6049 : 9040	6009 : 9041	6049 : 9041
6010 : 9039	6050 : 9039	6010 : 9040	6050 : 9040	6010 : 9041	6050 : 9041
6011 : 9039	6051 : 9039	6011 : 9040	6051 : 9040	6011 : 9041	6051 : 9041
6012 : 9039	6052 : 9039	6012 : 9040	6052 : 9040	6012 : 9041	6052 : 9041
6013 : 9039	6053 : 9039	6013 : 9040	6053 : 9040	6013 : 9041	6053 : 9041
6014 : 9039	6054 : 9039	6014 : 9040	6054 : 9040	6014 : 9041	6054 : 9041
6015 : 9039	6055 : 9039	6015 : 9040	6055 : 9040	6015 : 9041	6055 : 9041
6016 : 9039	6056 : 9039	6016 : 9040	6056 : 9040	6016 : 9041	6056 : 9041
6017 : 9039	6057 : 9039	6017 : 9040	6057 : 9040	6017 : 9041	6057 : 9041
6018 : 9039	6058 : 9039	6018 : 9040	6058 : 9040	6018 : 9041	6058 : 9041
6019 : 9039	6059 : 9039	6019 : 9040	6059 : 9040	6019 : 9041	6059 : 9041
6020 : 9039	6060 : 9039	6020 : 9040	6060 : 9040	6020 : 9041	6060 : 9041
6021 : 9039	6061 : 9039	6021 : 9040	6061 : 9040	6021 : 9041	6061 : 9041
6022 : 9039	6062 : 9039	6022 : 9040	6062 : 9040	6022 : 9041	6062 : 9041
6023 : 9039	6063 : 9039	6023 : 9040	6063 : 9040	6023 : 9041	6063 : 9041
6024 : 9039	6064 : 9039	6024 : 9040	6064 : 9040	6024 : 9041	6064 : 9041
6025 : 9039	6065 : 9039	6025 : 9040	6065 : 9040	6025 : 9041	6065 : 9041
6026 : 9039	6066 : 9039	6026 : 9040	6066 : 9040	6026 : 9041	6066 : 9041
6027 : 9039	6067 : 9039	6027 : 9040	6067 : 9040	6027 : 9041	6067 : 9041
6028 : 9039	6068 : 9039	6028 : 9040	6068 : 9040	6028 : 9041	6068 : 9041
6029 : 9039	6069 : 9039	6029 : 9040	6069 : 9040	6029 : 9041	6069 : 9041
6030 : 9039	6070 : 9039	6030 : 9040	6070 : 9040	6030 : 9041	6070 : 9041
6031 : 9039	6071 : 9039	6031 : 9040	6071 : 9040	6031 : 9041	6071 : 9041
6032 : 9039	6072 : 9039	6032 : 9040	6072 : 9040	6032 : 9041	6072 : 9041
6033 : 9039	6073 : 9039	6033 : 9040	6073 : 9040	6033 : 9041	6073 : 9041
6034 : 9039	6074 : 9039	6034 : 9040	6074 : 9040	6034 : 9041	6074 : 9041
6035 : 9039	6075 : 9039	6035 : 9040	6075 : 9040	6035 : 9041	6075 : 9041
6036 : 9039	6076 : 9039	6036 : 9040	6076 : 9040	6036 : 9041	6076 : 9041
6037 : 9039	6077 : 9039	6037 : 9040	6077 : 9040	6037 : 9041	6077 : 9041
6038 : 9039	6078 : 9039	6038 : 9040	6078 : 9040	6038 : 9041	6078 : 9041
6039 : 9039		6039 : 9040		6039 : 9041	

ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9042	6040 : 9042	6000 : 9043	6040 : 9043	6000 : 9044	6040 : 9044
6001 : 9042	6041 : 9042	6001 : 9043	6041 : 9043	6001 : 9044	6041 : 9044
6002 : 9042	6042 : 9042	6002 : 9043	6042 : 9043	6002 : 9044	6042 : 9044
6003 : 9042	6043 : 9042	6003 : 9043	6043 : 9043	6003 : 9044	6043 : 9044
6004 : 9042	6044 : 9042	6004 : 9043	6044 : 9043	6004 : 9044	6044 : 9044
6005 : 9042	6045 : 9042	6005 : 9043	6045 : 9043	6005 : 9044	6045 : 9044
6006 : 9042	6046 : 9042	6006 : 9043	6046 : 9043	6006 : 9044	6046 : 9044
6007 : 9042	6047 : 9042	6007 : 9043	6047 : 9043	6007 : 9044	6047 : 9044
6008 : 9042	6048 : 9042	6008 : 9043	6048 : 9043	6008 : 9044	6048 : 9044
6009 : 9042	6049 : 9042	6009 : 9043	6049 : 9043	6009 : 9044	6049 : 9044
6010 : 9042	6050 : 9042	6010 : 9043	6050 : 9043	6010 : 9044	6050 : 9044
6011 : 9042	6051 : 9042	6011 : 9043	6051 : 9043	6011 : 9044	6051 : 9044
6012 : 9042	6052 : 9042	6012 : 9043	6052 : 9043	6012 : 9044	6052 : 9044
6013 : 9042	6053 : 9042	6013 : 9043	6053 : 9043	6013 : 9044	6053 : 9044
6014 : 9042	6054 : 9042	6014 : 9043	6054 : 9043	6014 : 9044	6054 : 9044
6015 : 9042	6055 : 9042	6015 : 9043	6055 : 9043	6015 : 9044	6055 : 9044
6016 : 9042	6056 : 9042	6016 : 9043	6056 : 9043	6016 : 9044	6056 : 9044
6017 : 9042	6057 : 9042	6017 : 9043	6057 : 9043	6017 : 9044	6057 : 9044
6018 : 9042	6058 : 9042	6018 : 9043	6058 : 9043	6018 : 9044	6058 : 9044
6019 : 9042	6059 : 9042	6019 : 9043	6059 : 9043	6019 : 9044	6059 : 9044
6020 : 9042	6060 : 9042	6020 : 9043	6060 : 9043	6020 : 9044	6060 : 9044
6021 : 9042	6061 : 9042	6021 : 9043	6061 : 9043	6021 : 9044	6061 : 9044
6022 : 9042	6062 : 9042	6022 : 9043	6062 : 9043	6022 : 9044	6062 : 9044
6023 : 9042	6063 : 9042	6023 : 9043	6063 : 9043	6023 : 9044	6063 : 9044
6024 : 9042	6064 : 9042	6024 : 9043	6064 : 9043	6024 : 9044	6064 : 9044
6025 : 9042	6065 : 9042	6025 : 9043	6065 : 9043	6025 : 9044	6065 : 9044
6026 : 9042	6066 : 9042	6026 : 9043	6066 : 9043	6026 : 9044	6066 : 9044
6027 : 9042	6067 : 9042	6027 : 9043	6067 : 9043	6027 : 9044	6067 : 9044
6028 : 9042	6068 : 9042	6028 : 9043	6068 : 9043	6028 : 9044	6068 : 9044
6029 : 9042	6069 : 9042	6029 : 9043	6069 : 9043	6029 : 9044	6069 : 9044
6030 : 9042	6070 : 9042	6030 : 9043	6070 : 9043	6030 : 9044	6070 : 9044
6031 : 9042	6071 : 9042	6031 : 9043	6071 : 9043	6031 : 9044	6071 : 9044
6032 : 9042	6072 : 9042	6032 : 9043	6072 : 9043	6032 : 9044	6072 : 9044
6033 : 9042	6073 : 9042	6033 : 9043	6073 : 9043	6033 : 9044	6073 : 9044
6034 : 9042	6074 : 9042	6034 : 9043	6074 : 9043	6034 : 9044	6074 : 9044
6035 : 9042	6075 : 9042	6035 : 9043	6075 : 9043	6035 : 9044	6075 : 9044
6036 : 9042	6076 : 9042	6036 : 9043	6076 : 9043	6036 : 9044	6076 : 9044
6037 : 9042	6077 : 9042	6037 : 9043	6077 : 9043	6037 : 9044	6077 : 9044
6038 : 9042	6078 : 9042	6038 : 9043	6078 : 9043	6038 : 9044	6078 : 9044
6039 : 9042		6039 : 9043		6039 : 9044	

ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9045	6040 : 9045	6000 : 9046	6040 : 9046	6000 : 9047	6040 : 9047
6001 : 9045	6041 : 9045	6001 : 9046	6041 : 9046	6001 : 9047	6041 : 9047
6002 : 9045	6042 : 9045	6002 : 9046	6042 : 9046	6002 : 9047	6042 : 9047
6003 : 9045	6043 : 9045	6003 : 9046	6043 : 9046	6003 : 9047	6043 : 9047
6004 : 9045	6044 : 9045	6004 : 9046	6044 : 9046	6004 : 9047	6044 : 9047
6005 : 9045	6045 : 9045	6005 : 9046	6045 : 9046	6005 : 9047	6045 : 9047
6006 : 9045	6046 : 9045	6006 : 9046	6046 : 9046	6006 : 9047	6046 : 9047
6007 : 9045	6047 : 9045	6007 : 9046	6047 : 9046	6007 : 9047	6047 : 9047
6008 : 9045	6048 : 9045	6008 : 9046	6048 : 9046	6008 : 9047	6048 : 9047
6009 : 9045	6049 : 9045	6009 : 9046	6049 : 9046	6009 : 9047	6049 : 9047
6010 : 9045	6050 : 9045	6010 : 9046	6050 : 9046	6010 : 9047	6050 : 9047
6011 : 9045	6051 : 9045	6011 : 9046	6051 : 9046	6011 : 9047	6051 : 9047
6012 : 9045	6052 : 9045	6012 : 9046	6052 : 9046	6012 : 9047	6052 : 9047
6013 : 9045	6053 : 9045	6013 : 9046	6053 : 9046	6013 : 9047	6053 : 9047
6014 : 9045	6054 : 9045	6014 : 9046	6054 : 9046	6014 : 9047	6054 : 9047
6015 : 9045	6055 : 9045	6015 : 9046	6055 : 9046	6015 : 9047	6055 : 9047
6016 : 9045	6056 : 9045	6016 : 9046	6056 : 9046	6016 : 9047	6056 : 9047
6017 : 9045	6057 : 9045	6017 : 9046	6057 : 9046	6017 : 9047	6057 : 9047
6018 : 9045	6058 : 9045	6018 : 9046	6058 : 9046	6018 : 9047	6058 : 9047
6019 : 9045	6059 : 9045	6019 : 9046	6059 : 9046	6019 : 9047	6059 : 9047
6020 : 9045	6060 : 9045	6020 : 9046	6060 : 9046	6020 : 9047	6060 : 9047
6021 : 9045	6061 : 9045	6021 : 9046	6061 : 9046	6021 : 9047	6061 : 9047
6022 : 9045	6062 : 9045	6022 : 9046	6062 : 9046	6022 : 9047	6062 : 9047
6023 : 9045	6063 : 9045	6023 : 9046	6063 : 9046	6023 : 9047	6063 : 9047
6024 : 9045	6064 : 9045	6024 : 9046	6064 : 9046	6024 : 9047	6064 : 9047
6025 : 9045	6065 : 9045	6025 : 9046	6065 : 9046	6025 : 9047	6065 : 9047
6026 : 9045	6066 : 9045	6026 : 9046	6066 : 9046	6026 : 9047	6066 : 9047
6027 : 9045	6067 : 9045	6027 : 9046	6067 : 9046	6027 : 9047	6067 : 9047
6028 : 9045	6068 : 9045	6028 : 9046	6068 : 9046	6028 : 9047	6068 : 9047
6029 : 9045	6069 : 9045	6029 : 9046	6069 : 9046	6029 : 9047	6069 : 9047
6030 : 9045	6070 : 9045	6030 : 9046	6070 : 9046	6030 : 9047	6070 : 9047
6031 : 9045	6071 : 9045	6031 : 9046	6071 : 9046	6031 : 9047	6071 : 9047
6032 : 9045	6072 : 9045	6032 : 9046	6072 : 9046	6032 : 9047	6072 : 9047
6033 : 9045	6073 : 9045	6033 : 9046	6073 : 9046	6033 : 9047	6073 : 9047
6034 : 9045	6074 : 9045	6034 : 9046	6074 : 9046	6034 : 9047	6074 : 9047
6035 : 9045	6075 : 9045	6035 : 9046	6075 : 9046	6035 : 9047	6075 : 9047
6036 : 9045	6076 : 9045	6036 : 9046	6076 : 9046	6036 : 9047	6076 : 9047
6037 : 9045	6077 : 9045	6037 : 9046	6077 : 9046	6037 : 9047	6077 : 9047
6038 : 9045	6078 : 9045	6038 : 9046	6078 : 9046	6038 : 9047	6078 : 9047
6039 : 9045		6039 : 9046		6039 : 9047	

## ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9048	6040 : 9048	6000 : 9049	6040 : 9049	6000 : 9050	6040 : 9050
6001 : 9048	6041 : 9048	6001 : 9049	6041 : 9049	6001 : 9050	6041 : 9050
6002 : 9048	6042 : 9048	6002 : 9049	6042 : 9049	6002 : 9050	6042 : 9050
6003 : 9048	6043 : 9048	6003 : 9049	6043 : 9049	6003 : 9050	6043 : 9050
6004 : 9048	6044 : 9048	6004 : 9049	6044 : 9049	6004 : 9050	6044 : 9050
6005 : 9048	6045 : 9048	6005 : 9049	6045 : 9049	6005 : 9050	6045 : 9050
6006 : 9048	6046 : 9048	6006 : 9049	6046 : 9049	6006 : 9050	6046 : 9050
6007 : 9048	6047 : 9048	6007 : 9049	6047 : 9049	6007 : 9050	6047 : 9050
6008 : 9048	6048 : 9048	6008 : 9049	6048 : 9049	6008 : 9050	6048 : 9050
6009 : 9048	6049 : 9048	6009 : 9049	6049 : 9049	6009 : 9050	6049 : 9050
6010 : 9048	6050 : 9048	6010 : 9049	6050 : 9049	6010 : 9050	6050 : 9050
6011 : 9048	6051 : 9048	6011 : 9049	6051 : 9049	6011 : 9050	6051 : 9050
6012 : 9048	6052 : 9048	6012 : 9049	6052 : 9049	6012 : 9050	6052 : 9050
6013 : 9048	6053 : 9048	6013 : 9049	6053 : 9049	6013 : 9050	6053 : 9050
6014 : 9048	6054 : 9048	6014 : 9049	6054 : 9049	6014 : 9050	6054 : 9050
6015 : 9048	6055 : 9048	6015 : 9049	6055 : 9049	6015 : 9050	6055 : 9050
6016 : 9048	6056 : 9048	6016 : 9049	6056 : 9049	6016 : 9050	6056 : 9050
6017 : 9048	6057 : 9048	6017 : 9049	6057 : 9049	6017 : 9050	6057 : 9050
6018 : 9048	6058 : 9048	6018 : 9049	6058 : 9049	6018 : 9050	6058 : 9050
6019 : 9048	6059 : 9048	6019 : 9049	6059 : 9049	6019 : 9050	6059 : 9050
6020 : 9048	6060 : 9048	6020 : 9049	6060 : 9049	6020 : 9050	6060 : 9050
6021 : 9048	6061 : 9048	6021 : 9049	6061 : 9049	6021 : 9050	6061 : 9050
6022 : 9048	6062 : 9048	6022 : 9049	6062 : 9049	6022 : 9050	6062 : 9050
6023 : 9048	6063 : 9048	6023 : 9049	6063 : 9049	6023 : 9050	6063 : 9050
6024 : 9048	6064 : 9048	6024 : 9049	6064 : 9049	6024 : 9050	6064 : 9050
6025 : 9048	6065 : 9048	6025 : 9049	6065 : 9049	6025 : 9050	6065 : 9050
6026 : 9048	6066 : 9048	6026 : 9049	6066 : 9049	6026 : 9050	6066 : 9050
6027 : 9048	6067 : 9048	6027 : 9049	6067 : 9049	6027 : 9050	6067 : 9050
6028 : 9048	6068 : 9048	6028 : 9049	6068 : 9049	6028 : 9050	6068 : 9050
6029 : 9048	6069 : 9048	6029 : 9049	6069 : 9049	6029 : 9050	6069 : 9050
6030 : 9048	6070 : 9048	6030 : 9049	6070 : 9049	6030 : 9050	6070 : 9050
6031 : 9048	6071 : 9048	6031 : 9049	6071 : 9049	6031 : 9050	6071 : 9050
6032 : 9048	6072 : 9048	6032 : 9049	6072 : 9049	6032 : 9050	6072 : 9050
6033 : 9048	6073 : 9048	6033 : 9049	6073 : 9049	6033 : 9050	6073 : 9050
6034 : 9048	6074 : 9048	6034 : 9049	6074 : 9049	6034 : 9050	6074 : 9050
6035 : 9048	6075 : 9048	6035 : 9049	6075 : 9049	6035 : 9050	6075 : 9050
6036 : 9048	6076 : 9048	6036 : 9049	6076 : 9049	6036 : 9050	6076 : 9050
6037 : 9048	6077 : 9048	6037 : 9049	6077 : 9049	6037 : 9050	6077 : 9050
6038 : 9048	6078 : 9048	6038 : 9049	6078 : 9049	6038 : 9050	6078 : 9050
6039 : 9048		6039 : 9049		6039 : 9050	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9051	6040 : 9051	6000 : 9052	6040 : 9052	6000 : 9053	6040 : 9053
6001 : 9051	6041 : 9051	6001 : 9052	6041 : 9052	6001 : 9053	6041 : 9053
6002 : 9051	6042 : 9051	6002 : 9052	6042 : 9052	6002 : 9053	6042 : 9053
6003 : 9051	6043 : 9051	6003 : 9052	6043 : 9052	6003 : 9053	6043 : 9053
6004 : 9051	6044 : 9051	6004 : 9052	6044 : 9052	6004 : 9053	6044 : 9053
6005 : 9051	6045 : 9051	6005 : 9052	6045 : 9052	6005 : 9053	6045 : 9053
6006 : 9051	6046 : 9051	6006 : 9052	6046 : 9052	6006 : 9053	6046 : 9053
6007 : 9051	6047 : 9051	6007 : 9052	6047 : 9052	6007 : 9053	6047 : 9053
6008 : 9051	6048 : 9051	6008 : 9052	6048 : 9052	6008 : 9053	6048 : 9053
6009 : 9051	6049 : 9051	6009 : 9052	6049 : 9052	6009 : 9053	6049 : 9053
6010 : 9051	6050 : 9051	6010 : 9052	6050 : 9052	6010 : 9053	6050 : 9053
6011 : 9051	6051 : 9051	6011 : 9052	6051 : 9052	6011 : 9053	6051 : 9053
6012 : 9051	6052 : 9051	6012 : 9052	6052 : 9052	6012 : 9053	6052 : 9053
6013 : 9051	6053 : 9051	6013 : 9052	6053 : 9052	6013 : 9053	6053 : 9053
6014 : 9051	6054 : 9051	6014 : 9052	6054 : 9052	6014 : 9053	6054 : 9053
6015 : 9051	6055 : 9051	6015 : 9052	6055 : 9052	6015 : 9053	6055 : 9053
6016 : 9051	6056 : 9051	6016 : 9052	6056 : 9052	6016 : 9053	6056 : 9053
6017 : 9051	6057 : 9051	6017 : 9052	6057 : 9052	6017 : 9053	6057 : 9053
6018 : 9051	6058 : 9051	6018 : 9052	6058 : 9052	6018 : 9053	6058 : 9053
6019 : 9051	6059 : 9051	6019 : 9052	6059 : 9052	6019 : 9053	6059 : 9053
6020 : 9051	6060 : 9051	6020 : 9052	6060 : 9052	6020 : 9053	6060 : 9053
6021 : 9051	6061 : 9051	6021 : 9052	6061 : 9052	6021 : 9053	6061 : 9053
6022 : 9051	6062 : 9051	6022 : 9052	6062 : 9052	6022 : 9053	6062 : 9053
6023 : 9051	6063 : 9051	6023 : 9052	6063 : 9052	6023 : 9053	6063 : 9053
6024 : 9051	6064 : 9051	6024 : 9052	6064 : 9052	6024 : 9053	6064 : 9053
6025 : 9051	6065 : 9051	6025 : 9052	6065 : 9052	6025 : 9053	6065 : 9053
6026 : 9051	6066 : 9051	6026 : 9052	6066 : 9052	6026 : 9053	6066 : 9053
6027 : 9051	6067 : 9051	6027 : 9052	6067 : 9052	6027 : 9053	6067 : 9053
6028 : 9051	6068 : 9051	6028 : 9052	6068 : 9052	6028 : 9053	6068 : 9053
6029 : 9051	6069 : 9051	6029 : 9052	6069 : 9052	6029 : 9053	6069 : 9053
6030 : 9051	6070 : 9051	6030 : 9052	6070 : 9052	6030 : 9053	6070 : 9053
6031 : 9051	6071 : 9051	6031 : 9052	6071 : 9052	6031 : 9053	6071 : 9053
6032 : 9051	6072 : 9051	6032 : 9052	6072 : 9052	6032 : 9053	6072 : 9053
6033 : 9051	6073 : 9051	6033 : 9052	6073 : 9052	6033 : 9053	6073 : 9053
6034 : 9051	6074 : 9051	6034 : 9052	6074 : 9052	6034 : 9053	6074 : 9053
6035 : 9051	6075 : 9051	6035 : 9052	6075 : 9052	6035 : 9053	6075 : 9053
6036 : 9051	6076 : 9051	6036 : 9052	6076 : 9052	6036 : 9053	6076 : 9053
6037 : 9051	6077 : 9051	6037 : 9052	6077 : 9052	6037 : 9053	6077 : 9053
6038 : 9051	6078 : 9051	6038 : 9052	6078 : 9052	6038 : 9053	6078 : 9053
6039 : 9051		6039 : 9052		6039 : 9053	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9054	6040 : 9054	6000 : 9055	6040 : 9055	6000 : 9056	6040 : 9056
6001 : 9054	6041 : 9054	6001 : 9055	6041 : 9055	6001 : 9056	6041 : 9056
6002 : 9054	6042 : 9054	6002 : 9055	6042 : 9055	6002 : 9056	6042 : 9056
6003 : 9054	6043 : 9054	6003 : 9055	6043 : 9055	6003 : 9056	6043 : 9056
6004 : 9054	6044 : 9054	6004 : 9055	6044 : 9055	6004 : 9056	6044 : 9056
6005 : 9054	6045 : 9054	6005 : 9055	6045 : 9055	6005 : 9056	6045 : 9056
6006 : 9054	6046 : 9054	6006 : 9055	6046 : 9055	6006 : 9056	6046 : 9056
6007 : 9054	6047 : 9054	6007 : 9055	6047 : 9055	6007 : 9056	6047 : 9056
6008 : 9054	6048 : 9054	6008 : 9055	6048 : 9055	6008 : 9056	6048 : 9056
6009 : 9054	6049 : 9054	6009 : 9055	6049 : 9055	6009 : 9056	6049 : 9056
6010 : 9054	6050 : 9054	6010 : 9055	6050 : 9055	6010 : 9056	6050 : 9056
6011 : 9054	6051 : 9054	6011 : 9055	6051 : 9055	6011 : 9056	6051 : 9056
6012 : 9054	6052 : 9054	6012 : 9055	6052 : 9055	6012 : 9056	6052 : 9056
6013 : 9054	6053 : 9054	6013 : 9055	6053 : 9055	6013 : 9056	6053 : 9056
6014 : 9054	6054 : 9054	6014 : 9055	6054 : 9055	6014 : 9056	6054 : 9056
6015 : 9054	6055 : 9054	6015 : 9055	6055 : 9055	6015 : 9056	6055 : 9056
6016 : 9054	6056 : 9054	6016 : 9055	6056 : 9055	6016 : 9056	6056 : 9056
6017 : 9054	6057 : 9054	6017 : 9055	6057 : 9055	6017 : 9056	6057 : 9056
6018 : 9054	6058 : 9054	6018 : 9055	6058 : 9055	6018 : 9056	6058 : 9056
6019 : 9054	6059 : 9054	6019 : 9055	6059 : 9055	6019 : 9056	6059 : 9056
6020 : 9054	6060 : 9054	6020 : 9055	6060 : 9055	6020 : 9056	6060 : 9056
6021 : 9054	6061 : 9054	6021 : 9055	6061 : 9055	6021 : 9056	6061 : 9056
6022 : 9054	6062 : 9054	6022 : 9055	6062 : 9055	6022 : 9056	6062 : 9056
6023 : 9054	6063 : 9054	6023 : 9055	6063 : 9055	6023 : 9056	6063 : 9056
6024 : 9054	6064 : 9054	6024 : 9055	6064 : 9055	6024 : 9056	6064 : 9056
6025 : 9054	6065 : 9054	6025 : 9055	6065 : 9055	6025 : 9056	6065 : 9056
6026 : 9054	6066 : 9054	6026 : 9055	6066 : 9055	6026 : 9056	6066 : 9056
6027 : 9054	6067 : 9054	6027 : 9055	6067 : 9055	6027 : 9056	6067 : 9056
6028 : 9054	6068 : 9054	6028 : 9055	6068 : 9055	6028 : 9056	6068 : 9056
6029 : 9054	6069 : 9054	6029 : 9055	6069 : 9055	6029 : 9056	6069 : 9056
6030 : 9054	6070 : 9054	6030 : 9055	6070 : 9055	6030 : 9056	6070 : 9056
6031 : 9054	6071 : 9054	6031 : 9055	6071 : 9055	6031 : 9056	6071 : 9056
6032 : 9054	6072 : 9054	6032 : 9055	6072 : 9055	6032 : 9056	6072 : 9056
6033 : 9054	6073 : 9054	6033 : 9055	6073 : 9055	6033 : 9056	6073 : 9056
6034 : 9054	6074 : 9054	6034 : 9055	6074 : 9055	6034 : 9056	6074 : 9056
6035 : 9054	6075 : 9054	6035 : 9055	6075 : 9055	6035 : 9056	6075 : 9056
6036 : 9054	6076 : 9054	6036 : 9055	6076 : 9055	6036 : 9056	6076 : 9056
6037 : 9054	6077 : 9054	6037 : 9055	6077 : 9055	6037 : 9056	6077 : 9056
6038 : 9054	6078 : 9054	6038 : 9055	6078 : 9055	6038 : 9056	6078 : 9056
6039 : 9054		6039 : 9055		6039 : 9056	

## ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9057	6040 : 9057	6000 : 9058	6040 : 9058	6000 : 9059	6040 : 9059
6001 : 9057	6041 : 9057	6001 : 9058	6041 : 9058	6001 : 9059	6041 : 9059
6002 : 9057	6042 : 9057	6002 : 9058	6042 : 9058	6002 : 9059	6042 : 9059
6003 : 9057	6043 : 9057	6003 : 9058	6043 : 9058	6003 : 9059	6043 : 9059
6004 : 9057	6044 : 9057	6004 : 9058	6044 : 9058	6004 : 9059	6044 : 9059
6005 : 9057	6045 : 9057	6005 : 9058	6045 : 9058	6005 : 9059	6045 : 9059
6006 : 9057	6046 : 9057	6006 : 9058	6046 : 9058	6006 : 9059	6046 : 9059
6007 : 9057	6047 : 9057	6007 : 9058	6047 : 9058	6007 : 9059	6047 : 9059
6008 : 9057	6048 : 9057	6008 : 9058	6048 : 9058	6008 : 9059	6048 : 9059
6009 : 9057	6049 : 9057	6009 : 9058	6049 : 9058	6009 : 9059	6049 : 9059
6010 : 9057	6050 : 9057	6010 : 9058	6050 : 9058	6010 : 9059	6050 : 9059
6011 : 9057	6051 : 9057	6011 : 9058	6051 : 9058	6011 : 9059	6051 : 9059
6012 : 9057	6052 : 9057	6012 : 9058	6052 : 9058	6012 : 9059	6052 : 9059
6013 : 9057	6053 : 9057	6013 : 9058	6053 : 9058	6013 : 9059	6053 : 9059
6014 : 9057	6054 : 9057	6014 : 9058	6054 : 9058	6014 : 9059	6054 : 9059
6015 : 9057	6055 : 9057	6015 : 9058	6055 : 9058	6015 : 9059	6055 : 9059
6016 : 9057	6056 : 9057	6016 : 9058	6056 : 9058	6016 : 9059	6056 : 9059
6017 : 9057	6057 : 9057	6017 : 9058	6057 : 9058	6017 : 9059	6057 : 9059
6018 : 9057	6058 : 9057	6018 : 9058	6058 : 9058	6018 : 9059	6058 : 9059
6019 : 9057	6059 : 9057	6019 : 9058	6059 : 9058	6019 : 9059	6059 : 9059
6020 : 9057	6060 : 9057	6020 : 9058	6060 : 9058	6020 : 9059	6060 : 9059
6021 : 9057	6061 : 9057	6021 : 9058	6061 : 9058	6021 : 9059	6061 : 9059
6022 : 9057	6062 : 9057	6022 : 9058	6062 : 9058	6022 : 9059	6062 : 9059
6023 : 9057	6063 : 9057	6023 : 9058	6063 : 9058	6023 : 9059	6063 : 9059
6024 : 9057	6064 : 9057	6024 : 9058	6064 : 9058	6024 : 9059	6064 : 9059
6025 : 9057	6065 : 9057	6025 : 9058	6065 : 9058	6025 : 9059	6065 : 9059
6026 : 9057	6066 : 9057	6026 : 9058	6066 : 9058	6026 : 9059	6066 : 9059
6027 : 9057	6067 : 9057	6027 : 9058	6067 : 9058	6027 : 9059	6067 : 9059
6028 : 9057	6068 : 9057	6028 : 9058	6068 : 9058	6028 : 9059	6068 : 9059
6029 : 9057	6069 : 9057	6029 : 9058	6069 : 9058	6029 : 9059	6069 : 9059
6030 : 9057	6070 : 9057	6030 : 9058	6070 : 9058	6030 : 9059	6070 : 9059
6031 : 9057	6071 : 9057	6031 : 9058	6071 : 9058	6031 : 9059	6071 : 9059
6032 : 9057	6072 : 9057	6032 : 9058	6072 : 9058	6032 : 9059	6072 : 9059
6033 : 9057	6073 : 9057	6033 : 9058	6073 : 9058	6033 : 9059	6073 : 9059
6034 : 9057	6074 : 9057	6034 : 9058	6074 : 9058	6034 : 9059	6074 : 9059
6035 : 9057	6075 : 9057	6035 : 9058	6075 : 9058	6035 : 9059	6075 : 9059
6036 : 9057	6076 : 9057	6036 : 9058	6076 : 9058	6036 : 9059	6076 : 9059
6037 : 9057	6077 : 9057	6037 : 9058	6077 : 9058	6037 : 9059	6077 : 9059
6038 : 9057	6078 : 9057	6038 : 9058	6078 : 9058	6038 : 9059	6078 : 9059
6039 : 9057		6039 : 9058		6039 : 9059	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9060	6040 : 9060	6000 : 9061	6040 : 9061	6000 : 9062	6040 : 9062
6001 : 9060	6041 : 9060	6001 : 9061	6041 : 9061	6001 : 9062	6041 : 9062
6002 : 9060	6042 : 9060	6002 : 9061	6042 : 9061	6002 : 9062	6042 : 9062
6003 : 9060	6043 : 9060	6003 : 9061	6043 : 9061	6003 : 9062	6043 : 9062
6004 : 9060	6044 : 9060	6004 : 9061	6044 : 9061	6004 : 9062	6044 : 9062
6005 : 9060	6045 : 9060	6005 : 9061	6045 : 9061	6005 : 9062	6045 : 9062
6006 : 9060	6046 : 9060	6006 : 9061	6046 : 9061	6006 : 9062	6046 : 9062
6007 : 9060	6047 : 9060	6007 : 9061	6047 : 9061	6007 : 9062	6047 : 9062
6008 : 9060	6048 : 9060	6008 : 9061	6048 : 9061	6008 : 9062	6048 : 9062
6009 : 9060	6049 : 9060	6009 : 9061	6049 : 9061	6009 : 9062	6049 : 9062
6010 : 9060	6050 : 9060	6010 : 9061	6050 : 9061	6010 : 9062	6050 : 9062
6011 : 9060	6051 : 9060	6011 : 9061	6051 : 9061	6011 : 9062	6051 : 9062
6012 : 9060	6052 : 9060	6012 : 9061	6052 : 9061	6012 : 9062	6052 : 9062
6013 : 9060	6053 : 9060	6013 : 9061	6053 : 9061	6013 : 9062	6053 : 9062
6014 : 9060	6054 : 9060	6014 : 9061	6054 : 9061	6014 : 9062	6054 : 9062
6015 : 9060	6055 : 9060	6015 : 9061	6055 : 9061	6015 : 9062	6055 : 9062
6016 : 9060	6056 : 9060	6016 : 9061	6056 : 9061	6016 : 9062	6056 : 9062
6017 : 9060	6057 : 9060	6017 : 9061	6057 : 9061	6017 : 9062	6057 : 9062
6018 : 9060	6058 : 9060	6018 : 9061	6058 : 9061	6018 : 9062	6058 : 9062
6019 : 9060	6059 : 9060	6019 : 9061	6059 : 9061	6019 : 9062	6059 : 9062
6020 : 9060	6060 : 9060	6020 : 9061	6060 : 9061	6020 : 9062	6060 : 9062
6021 : 9060	6061 : 9060	6021 : 9061	6061 : 9061	6021 : 9062	6061 : 9062
6022 : 9060	6062 : 9060	6022 : 9061	6062 : 9061	6022 : 9062	6062 : 9062
6023 : 9060	6063 : 9060	6023 : 9061	6063 : 9061	6023 : 9062	6063 : 9062
6024 : 9060	6064 : 9060	6024 : 9061	6064 : 9061	6024 : 9062	6064 : 9062
6025 : 9060	6065 : 9060	6025 : 9061	6065 : 9061	6025 : 9062	6065 : 9062
6026 : 9060	6066 : 9060	6026 : 9061	6066 : 9061	6026 : 9062	6066 : 9062
6027 : 9060	6067 : 9060	6027 : 9061	6067 : 9061	6027 : 9062	6067 : 9062
6028 : 9060	6068 : 9060	6028 : 9061	6068 : 9061	6028 : 9062	6068 : 9062
6029 : 9060	6069 : 9060	6029 : 9061	6069 : 9061	6029 : 9062	6069 : 9062
6030 : 9060	6070 : 9060	6030 : 9061	6070 : 9061	6030 : 9062	6070 : 9062
6031 : 9060	6071 : 9060	6031 : 9061	6071 : 9061	6031 : 9062	6071 : 9062
6032 : 9060	6072 : 9060	6032 : 9061	6072 : 9061	6032 : 9062	6072 : 9062
6033 : 9060	6073 : 9060	6033 : 9061	6073 : 9061	6033 : 9062	6073 : 9062
6034 : 9060	6074 : 9060	6034 : 9061	6074 : 9061	6034 : 9062	6074 : 9062
6035 : 9060	6075 : 9060	6035 : 9061	6075 : 9061	6035 : 9062	6075 : 9062
6036 : 9060	6076 : 9060	6036 : 9061	6076 : 9061	6036 : 9062	6076 : 9062
6037 : 9060	6077 : 9060	6037 : 9061	6077 : 9061	6037 : 9062	6077 : 9062
6038 : 9060	6078 : 9060	6038 : 9061	6078 : 9061	6038 : 9062	6078 : 9062
6039 : 9060		6039 : 9061		6039 : 9062	

ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9063	6040 : 9063	6000 : 9064	6040 : 9064	6000 : 9065	6040 : 9065
6001 : 9063	6041 : 9063	6001 : 9064	6041 : 9064	6001 : 9065	6041 : 9065
6002 : 9063	6042 : 9063	6002 : 9064	6042 : 9064	6002 : 9065	6042 : 9065
6003 : 9063	6043 : 9063	6003 : 9064	6043 : 9064	6003 : 9065	6043 : 9065
6004 : 9063	6044 : 9063	6004 : 9064	6044 : 9064	6004 : 9065	6044 : 9065
6005 : 9063	6045 : 9063	6005 : 9064	6045 : 9064	6005 : 9065	6045 : 9065
6006 : 9063	6046 : 9063	6006 : 9064	6046 : 9064	6006 : 9065	6046 : 9065
6007 : 9063	6047 : 9063	6007 : 9064	6047 : 9064	6007 : 9065	6047 : 9065
6008 : 9063	6048 : 9063	6008 : 9064	6048 : 9064	6008 : 9065	6048 : 9065
6009 : 9063	6049 : 9063	6009 : 9064	6049 : 9064	6009 : 9065	6049 : 9065
6010 : 9063	6050 : 9063	6010 : 9064	6050 : 9064	6010 : 9065	6050 : 9065
6011 : 9063	6051 : 9063	6011 : 9064	6051 : 9064	6011 : 9065	6051 : 9065
6012 : 9063	6052 : 9063	6012 : 9064	6052 : 9064	6012 : 9065	6052 : 9065
6013 : 9063	6053 : 9063	6013 : 9064	6053 : 9064	6013 : 9065	6053 : 9065
6014 : 9063	6054 : 9063	6014 : 9064	6054 : 9064	6014 : 9065	6054 : 9065
6015 : 9063	6055 : 9063	6015 : 9064	6055 : 9064	6015 : 9065	6055 : 9065
6016 : 9063	6056 : 9063	6016 : 9064	6056 : 9064	6016 : 9065	6056 : 9065
6017 : 9063	6057 : 9063	6017 : 9064	6057 : 9064	6017 : 9065	6057 : 9065
6018 : 9063	6058 : 9063	6018 : 9064	6058 : 9064	6018 : 9065	6058 : 9065
6019 : 9063	6059 : 9063	6019 : 9064	6059 : 9064	6019 : 9065	6059 : 9065
6020 : 9063	6060 : 9063	6020 : 9064	6060 : 9064	6020 : 9065	6060 : 9065
6021 : 9063	6061 : 9063	6021 : 9064	6061 : 9064	6021 : 9065	6061 : 9065
6022 : 9063	6062 : 9063	6022 : 9064	6062 : 9064	6022 : 9065	6062 : 9065
6023 : 9063	6063 : 9063	6023 : 9064	6063 : 9064	6023 : 9065	6063 : 9065
6024 : 9063	6064 : 9063	6024 : 9064	6064 : 9064	6024 : 9065	6064 : 9065
6025 : 9063	6065 : 9063	6025 : 9064	6065 : 9064	6025 : 9065	6065 : 9065
6026 : 9063	6066 : 9063	6026 : 9064	6066 : 9064	6026 : 9065	6066 : 9065
6027 : 9063	6067 : 9063	6027 : 9064	6067 : 9064	6027 : 9065	6067 : 9065
6028 : 9063	6068 : 9063	6028 : 9064	6068 : 9064	6028 : 9065	6068 : 9065
6029 : 9063	6069 : 9063	6029 : 9064	6069 : 9064	6029 : 9065	6069 : 9065
6030 : 9063	6070 : 9063	6030 : 9064	6070 : 9064	6030 : 9065	6070 : 9065
6031 : 9063	6071 : 9063	6031 : 9064	6071 : 9064	6031 : 9065	6071 : 9065
6032 : 9063	6072 : 9063	6032 : 9064	6072 : 9064	6032 : 9065	6072 : 9065
6033 : 9063	6073 : 9063	6033 : 9064	6073 : 9064	6033 : 9065	6073 : 9065
6034 : 9063	6074 : 9063	6034 : 9064	6074 : 9064	6034 : 9065	6074 : 9065
6035 : 9063	6075 : 9063	6035 : 9064	6075 : 9064	6035 : 9065	6075 : 9065
6036 : 9063	6076 : 9063	6036 : 9064	6076 : 9064	6036 : 9065	6076 : 9065
6037 : 9063	6077 : 9063	6037 : 9064	6077 : 9064	6037 : 9065	6077 : 9065
6038 : 9063	6078 : 9063	6038 : 9064	6078 : 9064	6038 : 9065	6078 : 9065
6039 : 9063		6039 : 9064		6039 : 9065	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9066	6040 : 9066	6000 : 9067	6040 : 9067	6000 : 9068	6040 : 9068
6001 : 9066	6041 : 9066	6001 : 9067	6041 : 9067	6001 : 9068	6041 : 9068
6002 : 9066	6042 : 9066	6002 : 9067	6042 : 9067	6002 : 9068	6042 : 9068
6003 : 9066	6043 : 9066	6003 : 9067	6043 : 9067	6003 : 9068	6043 : 9068
6004 : 9066	6044 : 9066	6004 : 9067	6044 : 9067	6004 : 9068	6044 : 9068
6005 : 9066	6045 : 9066	6005 : 9067	6045 : 9067	6005 : 9068	6045 : 9068
6006 : 9066	6046 : 9066	6006 : 9067	6046 : 9067	6006 : 9068	6046 : 9068
6007 : 9066	6047 : 9066	6007 : 9067	6047 : 9067	6007 : 9068	6047 : 9068
6008 : 9066	6048 : 9066	6008 : 9067	6048 : 9067	6008 : 9068	6048 : 9068
6009 : 9066	6049 : 9066	6009 : 9067	6049 : 9067	6009 : 9068	6049 : 9068
6010 : 9066	6050 : 9066	6010 : 9067	6050 : 9067	6010 : 9068	6050 : 9068
6011 : 9066	6051 : 9066	6011 : 9067	6051 : 9067	6011 : 9068	6051 : 9068
6012 : 9066	6052 : 9066	6012 : 9067	6052 : 9067	6012 : 9068	6052 : 9068
6013 : 9066	6053 : 9066	6013 : 9067	6053 : 9067	6013 : 9068	6053 : 9068
6014 : 9066	6054 : 9066	6014 : 9067	6054 : 9067	6014 : 9068	6054 : 9068
6015 : 9066	6055 : 9066	6015 : 9067	6055 : 9067	6015 : 9068	6055 : 9068
6016 : 9066	6056 : 9066	6016 : 9067	6056 : 9067	6016 : 9068	6056 : 9068
6017 : 9066	6057 : 9066	6017 : 9067	6057 : 9067	6017 : 9068	6057 : 9068
6018 : 9066	6058 : 9066	6018 : 9067	6058 : 9067	6018 : 9068	6058 : 9068
6019 : 9066	6059 : 9066	6019 : 9067	6059 : 9067	6019 : 9068	6059 : 9068
6020 : 9066	6060 : 9066	6020 : 9067	6060 : 9067	6020 : 9068	6060 : 9068
6021 : 9066	6061 : 9066	6021 : 9067	6061 : 9067	6021 : 9068	6061 : 9068
6022 : 9066	6062 : 9066	6022 : 9067	6062 : 9067	6022 : 9068	6062 : 9068
6023 : 9066	6063 : 9066	6023 : 9067	6063 : 9067	6023 : 9068	6063 : 9068
6024 : 9066	6064 : 9066	6024 : 9067	6064 : 9067	6024 : 9068	6064 : 9068
6025 : 9066	6065 : 9066	6025 : 9067	6065 : 9067	6025 : 9068	6065 : 9068
6026 : 9066	6066 : 9066	6026 : 9067	6066 : 9067	6026 : 9068	6066 : 9068
6027 : 9066	6067 : 9066	6027 : 9067	6067 : 9067	6027 : 9068	6067 : 9068
6028 : 9066	6068 : 9066	6028 : 9067	6068 : 9067	6028 : 9068	6068 : 9068
6029 : 9066	6069 : 9066	6029 : 9067	6069 : 9067	6029 : 9068	6069 : 9068
6030 : 9066	6070 : 9066	6030 : 9067	6070 : 9067	6030 : 9068	6070 : 9068
6031 : 9066	6071 : 9066	6031 : 9067	6071 : 9067	6031 : 9068	6071 : 9068
6032 : 9066	6072 : 9066	6032 : 9067	6072 : 9067	6032 : 9068	6072 : 9068
6033 : 9066	6073 : 9066	6033 : 9067	6073 : 9067	6033 : 9068	6073 : 9068
6034 : 9066	6074 : 9066	6034 : 9067	6074 : 9067	6034 : 9068	6074 : 9068
6035 : 9066	6075 : 9066	6035 : 9067	6075 : 9067	6035 : 9068	6075 : 9068
6036 : 9066	6076 : 9066	6036 : 9067	6076 : 9067	6036 : 9068	6076 : 9068
6037 : 9066	6077 : 9066	6037 : 9067	6077 : 9067	6037 : 9068	6077 : 9068
6038 : 9066	6078 : 9066	6038 : 9067	6078 : 9067	6038 : 9068	6078 : 9068
6039 : 9066		6039 : 9067		6039 : 9068	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9069	6040 : 9069	6000 : 9070	6040 : 9070	6000 : 9071	6040 : 9071
6001 : 9069	6041 : 9069	6001 : 9070	6041 : 9070	6001 : 9071	6041 : 9071
6002 : 9069	6042 : 9069	6002 : 9070	6042 : 9070	6002 : 9071	6042 : 9071
6003 : 9069	6043 : 9069	6003 : 9070	6043 : 9070	6003 : 9071	6043 : 9071
6004 : 9069	6044 : 9069	6004 : 9070	6044 : 9070	6004 : 9071	6044 : 9071
6005 : 9069	6045 : 9069	6005 : 9070	6045 : 9070	6005 : 9071	6045 : 9071
6006 : 9069	6046 : 9069	6006 : 9070	6046 : 9070	6006 : 9071	6046 : 9071
6007 : 9069	6047 : 9069	6007 : 9070	6047 : 9070	6007 : 9071	6047 : 9071
6008 : 9069	6048 : 9069	6008 : 9070	6048 : 9070	6008 : 9071	6048 : 9071
6009 : 9069	6049 : 9069	6009 : 9070	6049 : 9070	6009 : 9071	6049 : 9071
6010 : 9069	6050 : 9069	6010 : 9070	6050 : 9070	6010 : 9071	6050 : 9071
6011 : 9069	6051 : 9069	6011 : 9070	6051 : 9070	6011 : 9071	6051 : 9071
6012 : 9069	6052 : 9069	6012 : 9070	6052 : 9070	6012 : 9071	6052 : 9071
6013 : 9069	6053 : 9069	6013 : 9070	6053 : 9070	6013 : 9071	6053 : 9071
6014 : 9069	6054 : 9069	6014 : 9070	6054 : 9070	6014 : 9071	6054 : 9071
6015 : 9069	6055 : 9069	6015 : 9070	6055 : 9070	6015 : 9071	6055 : 9071
6016 : 9069	6056 : 9069	6016 : 9070	6056 : 9070	6016 : 9071	6056 : 9071
6017 : 9069	6057 : 9069	6017 : 9070	6057 : 9070	6017 : 9071	6057 : 9071
6018 : 9069	6058 : 9069	6018 : 9070	6058 : 9070	6018 : 9071	6058 : 9071
6019 : 9069	6059 : 9069	6019 : 9070	6059 : 9070	6019 : 9071	6059 : 9071
6020 : 9069	6060 : 9069	6020 : 9070	6060 : 9070	6020 : 9071	6060 : 9071
6021 : 9069	6061 : 9069	6021 : 9070	6061 : 9070	6021 : 9071	6061 : 9071
6022 : 9069	6062 : 9069	6022 : 9070	6062 : 9070	6022 : 9071	6062 : 9071
6023 : 9069	6063 : 9069	6023 : 9070	6063 : 9070	6023 : 9071	6063 : 9071
6024 : 9069	6064 : 9069	6024 : 9070	6064 : 9070	6024 : 9071	6064 : 9071
6025 : 9069	6065 : 9069	6025 : 9070	6065 : 9070	6025 : 9071	6065 : 9071
6026 : 9069	6066 : 9069	6026 : 9070	6066 : 9070	6026 : 9071	6066 : 9071
6027 : 9069	6067 : 9069	6027 : 9070	6067 : 9070	6027 : 9071	6067 : 9071
6028 : 9069	6068 : 9069	6028 : 9070	6068 : 9070	6028 : 9071	6068 : 9071
6029 : 9069	6069 : 9069	6029 : 9070	6069 : 9070	6029 : 9071	6069 : 9071
6030 : 9069	6070 : 9069	6030 : 9070	6070 : 9070	6030 : 9071	6070 : 9071
6031 : 9069	6071 : 9069	6031 : 9070	6071 : 9070	6031 : 9071	6071 : 9071
6032 : 9069	6072 : 9069	6032 : 9070	6072 : 9070	6032 : 9071	6072 : 9071
6033 : 9069	6073 : 9069	6033 : 9070	6073 : 9070	6033 : 9071	6073 : 9071
6034 : 9069	6074 : 9069	6034 : 9070	6074 : 9070	6034 : 9071	6074 : 9071
6035 : 9069	6075 : 9069	6035 : 9070	6075 : 9070	6035 : 9071	6075 : 9071
6036 : 9069	6076 : 9069	6036 : 9070	6076 : 9070	6036 : 9071	6076 : 9071
6037 : 9069	6077 : 9069	6037 : 9070	6077 : 9070	6037 : 9071	6077 : 9071
6038 : 9069	6078 : 9069	6038 : 9070	6078 : 9070	6038 : 9071	6078 : 9071
6039 : 9069		6039 : 9070		6039 : 9071	

ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9072	6040 : 9072	6000 : 9073	6040 : 9073	6000 : 9074	6040 : 9074
6001 : 9072	6041 : 9072	6001 : 9073	6041 : 9073	6001 : 9074	6041 : 9074
6002 : 9072	6042 : 9072	6002 : 9073	6042 : 9073	6002 : 9074	6042 : 9074
6003 : 9072	6043 : 9072	6003 : 9073	6043 : 9073	6003 : 9074	6043 : 9074
6004 : 9072	6044 : 9072	6004 : 9073	6044 : 9073	6004 : 9074	6044 : 9074
6005 : 9072	6045 : 9072	6005 : 9073	6045 : 9073	6005 : 9074	6045 : 9074
6006 : 9072	6046 : 9072	6006 : 9073	6046 : 9073	6006 : 9074	6046 : 9074
6007 : 9072	6047 : 9072	6007 : 9073	6047 : 9073	6007 : 9074	6047 : 9074
6008 : 9072	6048 : 9072	6008 : 9073	6048 : 9073	6008 : 9074	6048 : 9074
6009 : 9072	6049 : 9072	6009 : 9073	6049 : 9073	6009 : 9074	6049 : 9074
6010 : 9072	6050 : 9072	6010 : 9073	6050 : 9073	6010 : 9074	6050 : 9074
6011 : 9072	6051 : 9072	6011 : 9073	6051 : 9073	6011 : 9074	6051 : 9074
6012 : 9072	6052 : 9072	6012 : 9073	6052 : 9073	6012 : 9074	6052 : 9074
6013 : 9072	6053 : 9072	6013 : 9073	6053 : 9073	6013 : 9074	6053 : 9074
6014 : 9072	6054 : 9072	6014 : 9073	6054 : 9073	6014 : 9074	6054 : 9074
6015 : 9072	6055 : 9072	6015 : 9073	6055 : 9073	6015 : 9074	6055 : 9074
6016 : 9072	6056 : 9072	6016 : 9073	6056 : 9073	6016 : 9074	6056 : 9074
6017 : 9072	6057 : 9072	6017 : 9073	6057 : 9073	6017 : 9074	6057 : 9074
6018 : 9072	6058 : 9072	6018 : 9073	6058 : 9073	6018 : 9074	6058 : 9074
6019 : 9072	6059 : 9072	6019 : 9073	6059 : 9073	6019 : 9074	6059 : 9074
6020 : 9072	6060 : 9072	6020 : 9073	6060 : 9073	6020 : 9074	6060 : 9074
6021 : 9072	6061 : 9072	6021 : 9073	6061 : 9073	6021 : 9074	6061 : 9074
6022 : 9072	6062 : 9072	6022 : 9073	6062 : 9073	6022 : 9074	6062 : 9074
6023 : 9072	6063 : 9072	6023 : 9073	6063 : 9073	6023 : 9074	6063 : 9074
6024 : 9072	6064 : 9072	6024 : 9073	6064 : 9073	6024 : 9074	6064 : 9074
6025 : 9072	6065 : 9072	6025 : 9073	6065 : 9073	6025 : 9074	6065 : 9074
6026 : 9072	6066 : 9072	6026 : 9073	6066 : 9073	6026 : 9074	6066 : 9074
6027 : 9072	6067 : 9072	6027 : 9073	6067 : 9073	6027 : 9074	6067 : 9074
6028 : 9072	6068 : 9072	6028 : 9073	6068 : 9073	6028 : 9074	6068 : 9074
6029 : 9072	6069 : 9072	6029 : 9073	6069 : 9073	6029 : 9074	6069 : 9074
6030 : 9072	6070 : 9072	6030 : 9073	6070 : 9073	6030 : 9074	6070 : 9074
6031 : 9072	6071 : 9072	6031 : 9073	6071 : 9073	6031 : 9074	6071 : 9074
6032 : 9072	6072 : 9072	6032 : 9073	6072 : 9073	6032 : 9074	6072 : 9074
6033 : 9072	6073 : 9072	6033 : 9073	6073 : 9073	6033 : 9074	6073 : 9074
6034 : 9072	6074 : 9072	6034 : 9073	6074 : 9073	6034 : 9074	6074 : 9074
6035 : 9072	6075 : 9072	6035 : 9073	6075 : 9073	6035 : 9074	6075 : 9074
6036 : 9072	6076 : 9072	6036 : 9073	6076 : 9073	6036 : 9074	6076 : 9074
6037 : 9072	6077 : 9072	6037 : 9073	6077 : 9073	6037 : 9074	6077 : 9074
6038 : 9072	6078 : 9072	6038 : 9073	6078 : 9073	6038 : 9074	6078 : 9074
6039 : 9072		6039 : 9073		6039 : 9074	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9075	6040 : 9075	6000 : 9076	6040 : 9076	6000 : 9077	6040 : 9077
6001 : 9075	6041 : 9075	6001 : 9076	6041 : 9076	6001 : 9077	6041 : 9077
6002 : 9075	6042 : 9075	6002 : 9076	6042 : 9076	6002 : 9077	6042 : 9077
6003 : 9075	6043 : 9075	6003 : 9076	6043 : 9076	6003 : 9077	6043 : 9077
6004 : 9075	6044 : 9075	6004 : 9076	6044 : 9076	6004 : 9077	6044 : 9077
6005 : 9075	6045 : 9075	6005 : 9076	6045 : 9076	6005 : 9077	6045 : 9077
6006 : 9075	6046 : 9075	6006 : 9076	6046 : 9076	6006 : 9077	6046 : 9077
6007 : 9075	6047 : 9075	6007 : 9076	6047 : 9076	6007 : 9077	6047 : 9077
6008 : 9075	6048 : 9075	6008 : 9076	6048 : 9076	6008 : 9077	6048 : 9077
6009 : 9075	6049 : 9075	6009 : 9076	6049 : 9076	6009 : 9077	6049 : 9077
6010 : 9075	6050 : 9075	6010 : 9076	6050 : 9076	6010 : 9077	6050 : 9077
6011 : 9075	6051 : 9075	6011 : 9076	6051 : 9076	6011 : 9077	6051 : 9077
6012 : 9075	6052 : 9075	6012 : 9076	6052 : 9076	6012 : 9077	6052 : 9077
6013 : 9075	6053 : 9075	6013 : 9076	6053 : 9076	6013 : 9077	6053 : 9077
6014 : 9075	6054 : 9075	6014 : 9076	6054 : 9076	6014 : 9077	6054 : 9077
6015 : 9075	6055 : 9075	6015 : 9076	6055 : 9076	6015 : 9077	6055 : 9077
6016 : 9075	6056 : 9075	6016 : 9076	6056 : 9076	6016 : 9077	6056 : 9077
6017 : 9075	6057 : 9075	6017 : 9076	6057 : 9076	6017 : 9077	6057 : 9077
6018 : 9075	6058 : 9075	6018 : 9076	6058 : 9076	6018 : 9077	6058 : 9077
6019 : 9075	6059 : 9075	6019 : 9076	6059 : 9076	6019 : 9077	6059 : 9077
6020 : 9075	6060 : 9075	6020 : 9076	6060 : 9076	6020 : 9077	6060 : 9077
6021 : 9075	6061 : 9075	6021 : 9076	6061 : 9076	6021 : 9077	6061 : 9077
6022 : 9075	6062 : 9075	6022 : 9076	6062 : 9076	6022 : 9077	6062 : 9077
6023 : 9075	6063 : 9075	6023 : 9076	6063 : 9076	6023 : 9077	6063 : 9077
6024 : 9075	6064 : 9075	6024 : 9076	6064 : 9076	6024 : 9077	6064 : 9077
6025 : 9075	6065 : 9075	6025 : 9076	6065 : 9076	6025 : 9077	6065 : 9077
6026 : 9075	6066 : 9075	6026 : 9076	6066 : 9076	6026 : 9077	6066 : 9077
6027 : 9075	6067 : 9075	6027 : 9076	6067 : 9076	6027 : 9077	6067 : 9077
6028 : 9075	6068 : 9075	6028 : 9076	6068 : 9076	6028 : 9077	6068 : 9077
6029 : 9075	6069 : 9075	6029 : 9076	6069 : 9076	6029 : 9077	6069 : 9077
6030 : 9075	6070 : 9075	6030 : 9076	6070 : 9076	6030 : 9077	6070 : 9077
6031 : 9075	6071 : 9075	6031 : 9076	6071 : 9076	6031 : 9077	6071 : 9077
6032 : 9075	6072 : 9075	6032 : 9076	6072 : 9076	6032 : 9077	6072 : 9077
6033 : 9075	6073 : 9075	6033 : 9076	6073 : 9076	6033 : 9077	6073 : 9077
6034 : 9075	6074 : 9075	6034 : 9076	6074 : 9076	6034 : 9077	6074 : 9077
6035 : 9075	6075 : 9075	6035 : 9076	6075 : 9076	6035 : 9077	6075 : 9077
6036 : 9075	6076 : 9075	6036 : 9076	6076 : 9076	6036 : 9077	6076 : 9077
6037 : 9075	6077 : 9075	6037 : 9076	6077 : 9076	6037 : 9077	6077 : 9077
6038 : 9075	6078 : 9075	6038 : 9076	6078 : 9076	6038 : 9077	6078 : 9077
6039 : 9075		6039 : 9076		6039 : 9077	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9078	6040 : 9078	6000 : 9079	6040 : 9079	6000 : 9080	6040 : 9080
6001 : 9078	6041 : 9078	6001 : 9079	6041 : 9079	6001 : 9080	6041 : 9080
6002 : 9078	6042 : 9078	6002 : 9079	6042 : 9079	6002 : 9080	6042 : 9080
6003 : 9078	6043 : 9078	6003 : 9079	6043 : 9079	6003 : 9080	6043 : 9080
6004 : 9078	6044 : 9078	6004 : 9079	6044 : 9079	6004 : 9080	6044 : 9080
6005 : 9078	6045 : 9078	6005 : 9079	6045 : 9079	6005 : 9080	6045 : 9080
6006 : 9078	6046 : 9078	6006 : 9079	6046 : 9079	6006 : 9080	6046 : 9080
6007 : 9078	6047 : 9078	6007 : 9079	6047 : 9079	6007 : 9080	6047 : 9080
6008 : 9078	6048 : 9078	6008 : 9079	6048 : 9079	6008 : 9080	6048 : 9080
6009 : 9078	6049 : 9078	6009 : 9079	6049 : 9079	6009 : 9080	6049 : 9080
6010 : 9078	6050 : 9078	6010 : 9079	6050 : 9079	6010 : 9080	6050 : 9080
6011 : 9078	6051 : 9078	6011 : 9079	6051 : 9079	6011 : 9080	6051 : 9080
6012 : 9078	6052 : 9078	6012 : 9079	6052 : 9079	6012 : 9080	6052 : 9080
6013 : 9078	6053 : 9078	6013 : 9079	6053 : 9079	6013 : 9080	6053 : 9080
6014 : 9078	6054 : 9078	6014 : 9079	6054 : 9079	6014 : 9080	6054 : 9080
6015 : 9078	6055 : 9078	6015 : 9079	6055 : 9079	6015 : 9080	6055 : 9080
6016 : 9078	6056 : 9078	6016 : 9079	6056 : 9079	6016 : 9080	6056 : 9080
6017 : 9078	6057 : 9078	6017 : 9079	6057 : 9079	6017 : 9080	6057 : 9080
6018 : 9078	6058 : 9078	6018 : 9079	6058 : 9079	6018 : 9080	6058 : 9080
6019 : 9078	6059 : 9078	6019 : 9079	6059 : 9079	6019 : 9080	6059 : 9080
6020 : 9078	6060 : 9078	6020 : 9079	6060 : 9079	6020 : 9080	6060 : 9080
6021 : 9078	6061 : 9078	6021 : 9079	6061 : 9079	6021 : 9080	6061 : 9080
6022 : 9078	6062 : 9078	6022 : 9079	6062 : 9079	6022 : 9080	6062 : 9080
6023 : 9078	6063 : 9078	6023 : 9079	6063 : 9079	6023 : 9080	6063 : 9080
6024 : 9078	6064 : 9078	6024 : 9079	6064 : 9079	6024 : 9080	6064 : 9080
6025 : 9078	6065 : 9078	6025 : 9079	6065 : 9079	6025 : 9080	6065 : 9080
6026 : 9078	6066 : 9078	6026 : 9079	6066 : 9079	6026 : 9080	6066 : 9080
6027 : 9078	6067 : 9078	6027 : 9079	6067 : 9079	6027 : 9080	6067 : 9080
6028 : 9078	6068 : 9078	6028 : 9079	6068 : 9079	6028 : 9080	6068 : 9080
6029 : 9078	6069 : 9078	6029 : 9079	6069 : 9079	6029 : 9080	6069 : 9080
6030 : 9078	6070 : 9078	6030 : 9079	6070 : 9079	6030 : 9080	6070 : 9080
6031 : 9078	6071 : 9078	6031 : 9079	6071 : 9079	6031 : 9080	6071 : 9080
6032 : 9078	6072 : 9078	6032 : 9079	6072 : 9079	6032 : 9080	6072 : 9080
6033 : 9078	6073 : 9078	6033 : 9079	6073 : 9079	6033 : 9080	6073 : 9080
6034 : 9078	6074 : 9078	6034 : 9079	6074 : 9079	6034 : 9080	6074 : 9080
6035 : 9078	6075 : 9078	6035 : 9079	6075 : 9079	6035 : 9080	6075 : 9080
6036 : 9078	6076 : 9078	6036 : 9079	6076 : 9079	6036 : 9080	6076 : 9080
6037 : 9078	6077 : 9078	6037 : 9079	6077 : 9079	6037 : 9080	6077 : 9080
6038 : 9078	6078 : 9078	6038 : 9079	6078 : 9079	6038 : 9080	6078 : 9080
6039 : 9078		6039 : 9079		6039 : 9080	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9081	6040 : 9081	6000 : 9082	6040 : 9082	6000 : 9083	6040 : 9083
6001 : 9081	6041 : 9081	6001 : 9082	6041 : 9082	6001 : 9083	6041 : 9083
6002 : 9081	6042 : 9081	6002 : 9082	6042 : 9082	6002 : 9083	6042 : 9083
6003 : 9081	6043 : 9081	6003 : 9082	6043 : 9082	6003 : 9083	6043 : 9083
6004 : 9081	6044 : 9081	6004 : 9082	6044 : 9082	6004 : 9083	6044 : 9083
6005 : 9081	6045 : 9081	6005 : 9082	6045 : 9082	6005 : 9083	6045 : 9083
6006 : 9081	6046 : 9081	6006 : 9082	6046 : 9082	6006 : 9083	6046 : 9083
6007 : 9081	6047 : 9081	6007 : 9082	6047 : 9082	6007 : 9083	6047 : 9083
6008 : 9081	6048 : 9081	6008 : 9082	6048 : 9082	6008 : 9083	6048 : 9083
6009 : 9081	6049 : 9081	6009 : 9082	6049 : 9082	6009 : 9083	6049 : 9083
6010 : 9081	6050 : 9081	6010 : 9082	6050 : 9082	6010 : 9083	6050 : 9083
6011 : 9081	6051 : 9081	6011 : 9082	6051 : 9082	6011 : 9083	6051 : 9083
6012 : 9081	6052 : 9081	6012 : 9082	6052 : 9082	6012 : 9083	6052 : 9083
6013 : 9081	6053 : 9081	6013 : 9082	6053 : 9082	6013 : 9083	6053 : 9083
6014 : 9081	6054 : 9081	6014 : 9082	6054 : 9082	6014 : 9083	6054 : 9083
6015 : 9081	6055 : 9081	6015 : 9082	6055 : 9082	6015 : 9083	6055 : 9083
6016 : 9081	6056 : 9081	6016 : 9082	6056 : 9082	6016 : 9083	6056 : 9083
6017 : 9081	6057 : 9081	6017 : 9082	6057 : 9082	6017 : 9083	6057 : 9083
6018 : 9081	6058 : 9081	6018 : 9082	6058 : 9082	6018 : 9083	6058 : 9083
6019 : 9081	6059 : 9081	6019 : 9082	6059 : 9082	6019 : 9083	6059 : 9083
6020 : 9081	6060 : 9081	6020 : 9082	6060 : 9082	6020 : 9083	6060 : 9083
6021 : 9081	6061 : 9081	6021 : 9082	6061 : 9082	6021 : 9083	6061 : 9083
6022 : 9081	6062 : 9081	6022 : 9082	6062 : 9082	6022 : 9083	6062 : 9083
6023 : 9081	6063 : 9081	6023 : 9082	6063 : 9082	6023 : 9083	6063 : 9083
6024 : 9081	6064 : 9081	6024 : 9082	6064 : 9082	6024 : 9083	6064 : 9083
6025 : 9081	6065 : 9081	6025 : 9082	6065 : 9082	6025 : 9083	6065 : 9083
6026 : 9081	6066 : 9081	6026 : 9082	6066 : 9082	6026 : 9083	6066 : 9083
6027 : 9081	6067 : 9081	6027 : 9082	6067 : 9082	6027 : 9083	6067 : 9083
6028 : 9081	6068 : 9081	6028 : 9082	6068 : 9082	6028 : 9083	6068 : 9083
6029 : 9081	6069 : 9081	6029 : 9082	6069 : 9082	6029 : 9083	6069 : 9083
6030 : 9081	6070 : 9081	6030 : 9082	6070 : 9082	6030 : 9083	6070 : 9083
6031 : 9081	6071 : 9081	6031 : 9082	6071 : 9082	6031 : 9083	6071 : 9083
6032 : 9081	6072 : 9081	6032 : 9082	6072 : 9082	6032 : 9083	6072 : 9083
6033 : 9081	6073 : 9081	6033 : 9082	6073 : 9082	6033 : 9083	6073 : 9083
6034 : 9081	6074 : 9081	6034 : 9082	6074 : 9082	6034 : 9083	6074 : 9083
6035 : 9081	6075 : 9081	6035 : 9082	6075 : 9082	6035 : 9083	6075 : 9083
6036 : 9081	6076 : 9081	6036 : 9082	6076 : 9082	6036 : 9083	6076 : 9083
6037 : 9081	6077 : 9081	6037 : 9082	6077 : 9082	6037 : 9083	6077 : 9083
6038 : 9081	6078 : 9081	6038 : 9082	6078 : 9082	6038 : 9083	6078 : 9083
6039 : 9081		6039 : 9082		6039 : 9083	

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9084	6040 : 9084	6000 : 9085	6040 : 9085	6000 : 9086	6040 : 9086
6001 : 9084	6041 : 9084	6001 : 9085	6041 : 9085	6001 : 9086	6041 : 9086
6002 : 9084	6042 : 9084	6002 : 9085	6042 : 9085	6002 : 9086	6042 : 9086
6003 : 9084	6043 : 9084	6003 : 9085	6043 : 9085	6003 : 9086	6043 : 9086
6004 : 9084	6044 : 9084	6004 : 9085	6044 : 9085	6004 : 9086	6044 : 9086
6005 : 9084	6045 : 9084	6005 : 9085	6045 : 9085	6005 : 9086	6045 : 9086
6006 : 9084	6046 : 9084	6006 : 9085	6046 : 9085	6006 : 9086	6046 : 9086
6007 : 9084	6047 : 9084	6007 : 9085	6047 : 9085	6007 : 9086	6047 : 9086
6008 : 9084	6048 : 9084	6008 : 9085	6048 : 9085	6008 : 9086	6048 : 9086
6009 : 9084	6049 : 9084	6009 : 9085	6049 : 9085	6009 : 9086	6049 : 9086
6010 : 9084	6050 : 9084	6010 : 9085	6050 : 9085	6010 : 9086	6050 : 9086
6011 : 9084	6051 : 9084	6011 : 9085	6051 : 9085	6011 : 9086	6051 : 9086
6012 : 9084	6052 : 9084	6012 : 9085	6052 : 9085	6012 : 9086	6052 : 9086
6013 : 9084	6053 : 9084	6013 : 9085	6053 : 9085	6013 : 9086	6053 : 9086
6014 : 9084	6054 : 9084	6014 : 9085	6054 : 9085	6014 : 9086	6054 : 9086
6015 : 9084	6055 : 9084	6015 : 9085	6055 : 9085	6015 : 9086	6055 : 9086
6016 : 9084	6056 : 9084	6016 : 9085	6056 : 9085	6016 : 9086	6056 : 9086
6017 : 9084	6057 : 9084	6017 : 9085	6057 : 9085	6017 : 9086	6057 : 9086
6018 : 9084	6058 : 9084	6018 : 9085	6058 : 9085	6018 : 9086	6058 : 9086
6019 : 9084	6059 : 9084	6019 : 9085	6059 : 9085	6019 : 9086	6059 : 9086
6020 : 9084	6060 : 9084	6020 : 9085	6060 : 9085	6020 : 9086	6060 : 9086
6021 : 9084	6061 : 9084	6021 : 9085	6061 : 9085	6021 : 9086	6061 : 9086
6022 : 9084	6062 : 9084	6022 : 9085	6062 : 9085	6022 : 9086	6062 : 9086
6023 : 9084	6063 : 9084	6023 : 9085	6063 : 9085	6023 : 9086	6063 : 9086
6024 : 9084	6064 : 9084	6024 : 9085	6064 : 9085	6024 : 9086	6064 : 9086
6025 : 9084	6065 : 9084	6025 : 9085	6065 : 9085	6025 : 9086	6065 : 9086
6026 : 9084	6066 : 9084	6026 : 9085	6066 : 9085	6026 : 9086	6066 : 9086
6027 : 9084	6067 : 9084	6027 : 9085	6067 : 9085	6027 : 9086	6067 : 9086
6028 : 9084	6068 : 9084	6028 : 9085	6068 : 9085	6028 : 9086	6068 : 9086
6029 : 9084	6069 : 9084	6029 : 9085	6069 : 9085	6029 : 9086	6069 : 9086
6030 : 9084	6070 : 9084	6030 : 9085	6070 : 9085	6030 : 9086	6070 : 9086
6031 : 9084	6071 : 9084	6031 : 9085	6071 : 9085	6031 : 9086	6071 : 9086
6032 : 9084	6072 : 9084	6032 : 9085	6072 : 9085	6032 : 9086	6072 : 9086
6033 : 9084	6073 : 9084	6033 : 9085	6073 : 9085	6033 : 9086	6073 : 9086
6034 : 9084	6074 : 9084	6034 : 9085	6074 : 9085	6034 : 9086	6074 : 9086
6035 : 9084	6075 : 9084	6035 : 9085	6075 : 9085	6035 : 9086	6075 : 9086
6036 : 9084	6076 : 9084	6036 : 9085	6076 : 9085	6036 : 9086	6076 : 9086
6037 : 9084	6077 : 9084	6037 : 9085	6077 : 9085	6037 : 9086	6077 : 9086
6038 : 9084	6078 : 9084	6038 : 9085	6078 : 9085	6038 : 9086	6078 : 9086
6039 : 9084		6039 : 9085		6039 : 9086	

ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9087	6040 : 9087	6000 : 9088	6040 : 9088	6000 : 9089	6040 : 9089
6001 : 9087	6041 : 9087	6001 : 9088	6041 : 9088	6001 : 9089	6041 : 9089
6002 : 9087	6042 : 9087	6002 : 9088	6042 : 9088	6002 : 9089	6042 : 9089
6003 : 9087	6043 : 9087	6003 : 9088	6043 : 9088	6003 : 9089	6043 : 9089
6004 : 9087	6044 : 9087	6004 : 9088	6044 : 9088	6004 : 9089	6044 : 9089
6005 : 9087	6045 : 9087	6005 : 9088	6045 : 9088	6005 : 9089	6045 : 9089
6006 : 9087	6046 : 9087	6006 : 9088	6046 : 9088	6006 : 9089	6046 : 9089
6007 : 9087	6047 : 9087	6007 : 9088	6047 : 9088	6007 : 9089	6047 : 9089
6008 : 9087	6048 : 9087	6008 : 9088	6048 : 9088	6008 : 9089	6048 : 9089
6009 : 9087	6049 : 9087	6009 : 9088	6049 : 9088	6009 : 9089	6049 : 9089
6010 : 9087	6050 : 9087	6010 : 9088	6050 : 9088	6010 : 9089	6050 : 9089
6011 : 9087	6051 : 9087	6011 : 9088	6051 : 9088	6011 : 9089	6051 : 9089
6012 : 9087	6052 : 9087	6012 : 9088	6052 : 9088	6012 : 9089	6052 : 9089
6013 : 9087	6053 : 9087	6013 : 9088	6053 : 9088	6013 : 9089	6053 : 9089
6014 : 9087	6054 : 9087	6014 : 9088	6054 : 9088	6014 : 9089	6054 : 9089
6015 : 9087	6055 : 9087	6015 : 9088	6055 : 9088	6015 : 9089	6055 : 9089
6016 : 9087	6056 : 9087	6016 : 9088	6056 : 9088	6016 : 9089	6056 : 9089
6017 : 9087	6057 : 9087	6017 : 9088	6057 : 9088	6017 : 9089	6057 : 9089
6018 : 9087	6058 : 9087	6018 : 9088	6058 : 9088	6018 : 9089	6058 : 9089
6019 : 9087	6059 : 9087	6019 : 9088	6059 : 9088	6019 : 9089	6059 : 9089
6020 : 9087	6060 : 9087	6020 : 9088	6060 : 9088	6020 : 9089	6060 : 9089
6021 : 9087	6061 : 9087	6021 : 9088	6061 : 9088	6021 : 9089	6061 : 9089
6022 : 9087	6062 : 9087	6022 : 9088	6062 : 9088	6022 : 9089	6062 : 9089
6023 : 9087	6063 : 9087	6023 : 9088	6063 : 9088	6023 : 9089	6063 : 9089
6024 : 9087	6064 : 9087	6024 : 9088	6064 : 9088	6024 : 9089	6064 : 9089
6025 : 9087	6065 : 9087	6025 : 9088	6065 : 9088	6025 : 9089	6065 : 9089
6026 : 9087	6066 : 9087	6026 : 9088	6066 : 9088	6026 : 9089	6066 : 9089
6027 : 9087	6067 : 9087	6027 : 9088	6067 : 9088	6027 : 9089	6067 : 9089
6028 : 9087	6068 : 9087	6028 : 9088	6068 : 9088	6028 : 9089	6068 : 9089
6029 : 9087	6069 : 9087	6029 : 9088	6069 : 9088	6029 : 9089	6069 : 9089
6031 : 9087	6071 : 9087	6031 : 9088	6071 : 9088	6031 : 9089	6071 : 9089
6032 : 9087	6072 : 9087	6032 : 9088	6072 : 9088	6032 : 9089	6072 : 9089
6033 : 9087	6073 : 9087	6033 : 9088	6073 : 9088	6033 : 9089	6073 : 9089
6034 : 9087	6074 : 9087	6034 : 9088	6074 : 9088	6034 : 9089	6074 : 9089
6035 : 9087	6075 : 9087	6035 : 9088	6075 : 9088	6035 : 9089	6075 : 9089
6036 : 9087	6076 : 9087	6036 : 9088	6076 : 9088	6036 : 9089	6076 : 9089
6037 : 9087	6077 : 9087	6037 : 9088	6077 : 9088	6037 : 9089	6077 : 9089
6038 : 9087	6078 : 9087	6038 : 9088	6078 : 9088	6038 : 9089	6078 : 9089
6039 : 9087		6039 : 9088		6039 : 9089	
6000 : 9090	6040 : 9090	6000 : 9091	6040 : 9091	6000 : 9092	6040 : 9092

ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6001 : 9090	6041 : 9090	6001 : 9091	6041 : 9091	6001 : 9092	6041 : 9092
6002 : 9090	6042 : 9090	6002 : 9091	6042 : 9091	6002 : 9092	6042 : 9092
6003 : 9090	6043 : 9090	6003 : 9091	6043 : 9091	6003 : 9092	6043 : 9092
6004 : 9090	6044 : 9090	6004 : 9091	6044 : 9091	6004 : 9092	6044 : 9092
6005 : 9090	6045 : 9090	6005 : 9091	6045 : 9091	6005 : 9092	6045 : 9092
6006 : 9090	6046 : 9090	6006 : 9091	6046 : 9091	6006 : 9092	6046 : 9092
6007 : 9090	6047 : 9090	6007 : 9091	6047 : 9091	6007 : 9092	6047 : 9092
6008 : 9090	6048 : 9090	6008 : 9091	6048 : 9091	6008 : 9092	6048 : 9092
6009 : 9090	6049 : 9090	6009 : 9091	6049 : 9091	6009 : 9092	6049 : 9092
6010 : 9090	6050 : 9090	6010 : 9091	6050 : 9091	6010 : 9092	6050 : 9092
6011 : 9090	6051 : 9090	6011 : 9091	6051 : 9091	6011 : 9092	6051 : 9092
6012 : 9090	6052 : 9090	6012 : 9091	6052 : 9091	6012 : 9092	6052 : 9092
6013 : 9090	6053 : 9090	6013 : 9091	6053 : 9091	6013 : 9092	6053 : 9092
6014 : 9090	6054 : 9090	6014 : 9091	6054 : 9091	6014 : 9092	6054 : 9092
6015 : 9090	6055 : 9090	6015 : 9091	6055 : 9091	6015 : 9092	6055 : 9092
6016 : 9090	6056 : 9090	6016 : 9091	6056 : 9091	6016 : 9092	6056 : 9092
6017 : 9090	6057 : 9090	6017 : 9091	6057 : 9091	6017 : 9092	6057 : 9092
6018 : 9090	6058 : 9090	6018 : 9091	6058 : 9091	6018 : 9092	6058 : 9092
6019 : 9090	6059 : 9090	6019 : 9091	6059 : 9091	6019 : 9092	6059 : 9092
6020 : 9090	6060 : 9090	6020 : 9091	6060 : 9091	6020 : 9092	6060 : 9092
6021 : 9090	6061 : 9090	6021 : 9091	6061 : 9091	6021 : 9092	6061 : 9092
6022 : 9090	6062 : 9090	6022 : 9091	6062 : 9091	6022 : 9092	6062 : 9092
6023 : 9090	6063 : 9090	6023 : 9091	6063 : 9091	6023 : 9092	6063 : 9092
6024 : 9090	6064 : 9090	6024 : 9091	6064 : 9091	6024 : 9092	6064 : 9092
6025 : 9090	6065 : 9090	6025 : 9091	6065 : 9091	6025 : 9092	6065 : 9092
6026 : 9090	6066 : 9090	6026 : 9091	6066 : 9091	6026 : 9092	6066 : 9092
6027 : 9090	6067 : 9090	6027 : 9091	6067 : 9091	6027 : 9092	6067 : 9092
6028 : 9090	6068 : 9090	6028 : 9091	6068 : 9091	6028 : 9092	6068 : 9092
6029 : 9090	6069 : 9090	6029 : 9091	6069 : 9091	6029 : 9092	6069 : 9092
6030 : 9090	6070 : 9090	6030 : 9091	6070 : 9091	6030 : 9092	6070 : 9092
6031 : 9090	6071 : 9090	6031 : 9091	6071 : 9091	6031 : 9092	6071 : 9092
6032 : 9090	6072 : 9090	6032 : 9091	6072 : 9091	6032 : 9092	6072 : 9092
6033 : 9090	6073 : 9090	6033 : 9091	6073 : 9091	6033 : 9092	6073 : 9092
6034 : 9090	6074 : 9090	6034 : 9091	6074 : 9091	6034 : 9092	6074 : 9092
6035 : 9090	6075 : 9090	6035 : 9091	6075 : 9091	6035 : 9092	6075 : 9092
6036 : 9090	6076 : 9090	6036 : 9091	6076 : 9091	6036 : 9092	6076 : 9092
6037 : 9090	6077 : 9090	6037 : 9091	6077 : 9091	6037 : 9092	6077 : 9092
6038 : 9090	6078 : 9090	6038 : 9091	6078 : 9091	6038 : 9092	6078 : 9092
6039 : 9090		6039 : 9091		6039 : 9092	
6000 : 9093	6040 : 9093	6000 : 9094	6040 : 9094	6000 : 9095	6040 : 9095

ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6001 : 9093	6041 : 9093	6001 : 9094	6041 : 9094	6001 : 9095	6041 : 9095
6002 : 9093	6042 : 9093	6002 : 9094	6042 : 9094	6002 : 9095	6042 : 9095
6003 : 9093	6043 : 9093	6003 : 9094	6043 : 9094	6003 : 9095	6043 : 9095
6004 : 9093	6044 : 9093	6004 : 9094	6044 : 9094	6004 : 9095	6044 : 9095
6005 : 9093	6045 : 9093	6005 : 9094	6045 : 9094	6005 : 9095	6045 : 9095
6006 : 9093	6046 : 9093	6006 : 9094	6046 : 9094	6006 : 9095	6046 : 9095
6007 : 9093	6047 : 9093	6007 : 9094	6047 : 9094	6007 : 9095	6047 : 9095
6008 : 9093	6048 : 9093	6008 : 9094	6048 : 9094	6008 : 9095	6048 : 9095
6009 : 9093	6049 : 9093	6009 : 9094	6049 : 9094	6009 : 9095	6049 : 9095
6010 : 9093	6050 : 9093	6010 : 9094	6050 : 9094	6010 : 9095	6050 : 9095
6011 : 9093	6051 : 9093	6011 : 9094	6051 : 9094	6011 : 9095	6051 : 9095
6012 : 9093	6052 : 9093	6012 : 9094	6052 : 9094	6012 : 9095	6052 : 9095
6013 : 9093	6053 : 9093	6013 : 9094	6053 : 9094	6013 : 9095	6053 : 9095
6014 : 9093	6054 : 9093	6014 : 9094	6054 : 9094	6014 : 9095	6054 : 9095
6015 : 9093	6055 : 9093	6015 : 9094	6055 : 9094	6015 : 9095	6055 : 9095
6016 : 9093	6056 : 9093	6016 : 9094	6056 : 9094	6016 : 9095	6056 : 9095
6017 : 9093	6057 : 9093	6017 : 9094	6057 : 9094	6017 : 9095	6057 : 9095
6018 : 9093	6058 : 9093	6018 : 9094	6058 : 9094	6018 : 9095	6058 : 9095
6019 : 9093	6059 : 9093	6019 : 9094	6059 : 9094	6019 : 9095	6059 : 9095
6020 : 9093	6060 : 9093	6020 : 9094	6060 : 9094	6020 : 9095	6060 : 9095
6021 : 9093	6061 : 9093	6021 : 9094	6061 : 9094	6021 : 9095	6061 : 9095
6022 : 9093	6062 : 9093	6022 : 9094	6062 : 9094	6022 : 9095	6062 : 9095
6023 : 9093	6063 : 9093	6023 : 9094	6063 : 9094	6023 : 9095	6063 : 9095
6024 : 9093	6064 : 9093	6024 : 9094	6064 : 9094	6024 : 9095	6064 : 9095
6025 : 9093	6065 : 9093	6025 : 9094	6065 : 9094	6025 : 9095	6065 : 9095
6026 : 9093	6066 : 9093	6026 : 9094	6066 : 9094	6026 : 9095	6066 : 9095
6027 : 9093	6067 : 9093	6027 : 9094	6067 : 9094	6027 : 9095	6067 : 9095
6028 : 9093	6068 : 9093	6028 : 9094	6068 : 9094	6028 : 9095	6068 : 9095
6029 : 9093	6069 : 9093	6029 : 9094	6069 : 9094	6029 : 9095	6069 : 9095
6030 : 9093	6070 : 9093	6030 : 9094	6070 : 9094	6030 : 9095	6070 : 9095
6031 : 9093	6071 : 9093	6031 : 9094	6071 : 9094	6031 : 9095	6071 : 9095
6032 : 9093	6072 : 9093	6032 : 9094	6072 : 9094	6032 : 9095	6072 : 9095
6033 : 9093	6073 : 9093	6033 : 9094	6073 : 9094	6033 : 9095	6073 : 9095
6034 : 9093	6074 : 9093	6034 : 9094	6074 : 9094	6034 : 9095	6074 : 9095
6035 : 9093	6075 : 9093	6035 : 9094	6075 : 9094	6035 : 9095	6075 : 9095
6036 : 9093	6076 : 9093	6036 : 9094	6076 : 9094	6036 : 9095	6076 : 9095
6037 : 9093	6077 : 9093	6037 : 9094	6077 : 9094	6037 : 9095	6077 : 9095
6038 : 9093	6078 : 9093	6038 : 9094	6078 : 9094	6038 : 9095	6078 : 9095
6039 : 9093		6039 : 9094		6039 : 9095	
6000 : 9096	6040 : 9096	6000 : 9097	6040 : 9097	6000 : 9098	6040 : 9098

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6001 : 9096	6041 : 9096	6001 : 9097	6041 : 9097	6001 : 9098	6041 : 9098
6002 : 9096	6042 : 9096	6002 : 9097	6042 : 9097	6002 : 9098	6042 : 9098
6003 : 9096	6043 : 9096	6003 : 9097	6043 : 9097	6003 : 9098	6043 : 9098
6004 : 9096	6044 : 9096	6004 : 9097	6044 : 9097	6004 : 9098	6044 : 9098
6005 : 9096	6045 : 9096	6005 : 9097	6045 : 9097	6005 : 9098	6045 : 9098
6006 : 9096	6046 : 9096	6006 : 9097	6046 : 9097	6006 : 9098	6046 : 9098
6007 : 9096	6047 : 9096	6007 : 9097	6047 : 9097	6007 : 9098	6047 : 9098
6008 : 9096	6048 : 9096	6008 : 9097	6048 : 9097	6008 : 9098	6048 : 9098
6009 : 9096	6049 : 9096	6009 : 9097	6049 : 9097	6009 : 9098	6049 : 9098
6010 : 9096	6050 : 9096	6010 : 9097	6050 : 9097	6010 : 9098	6050 : 9098
6011 : 9096	6051 : 9096	6011 : 9097	6051 : 9097	6011 : 9098	6051 : 9098
6012 : 9096	6052 : 9096	6012 : 9097	6052 : 9097	6012 : 9098	6052 : 9098
6013 : 9096	6053 : 9096	6013 : 9097	6053 : 9097	6013 : 9098	6053 : 9098
6014 : 9096	6054 : 9096	6014 : 9097	6054 : 9097	6014 : 9098	6054 : 9098
6015 : 9096	6055 : 9096	6015 : 9097	6055 : 9097	6015 : 9098	6055 : 9098
6016 : 9096	6056 : 9096	6016 : 9097	6056 : 9097	6016 : 9098	6056 : 9098
6017 : 9096	6057 : 9096	6017 : 9097	6057 : 9097	6017 : 9098	6057 : 9098
6018 : 9096	6058 : 9096	6018 : 9097	6058 : 9097	6018 : 9098	6058 : 9098
6019 : 9096	6059 : 9096	6019 : 9097	6059 : 9097	6019 : 9098	6059 : 9098
6020 : 9096	6060 : 9096	6020 : 9097	6060 : 9097	6020 : 9098	6060 : 9098
6021 : 9096	6061 : 9096	6021 : 9097	6061 : 9097	6021 : 9098	6061 : 9098
6022 : 9096	6062 : 9096	6022 : 9097	6062 : 9097	6022 : 9098	6062 : 9098
6023 : 9096	6063 : 9096	6023 : 9097	6063 : 9097	6023 : 9098	6063 : 9098
6024 : 9096	6064 : 9096	6024 : 9097	6064 : 9097	6024 : 9098	6064 : 9098
6025 : 9096	6065 : 9096	6025 : 9097	6065 : 9097	6025 : 9098	6065 : 9098
6026 : 9096	6066 : 9096	6026 : 9097	6066 : 9097	6026 : 9098	6066 : 9098
6027 : 9096	6067 : 9096	6027 : 9097	6067 : 9097	6027 : 9098	6067 : 9098
6028 : 9096	6068 : 9096	6028 : 9097	6068 : 9097	6028 : 9098	6068 : 9098
6029 : 9096	6069 : 9096	6029 : 9097	6069 : 9097	6029 : 9098	6069 : 9098
6030 : 9096	6070 : 9096	6030 : 9097	6070 : 9097	6030 : 9098	6070 : 9098
6031 : 9096	6071 : 9096	6031 : 9097	6071 : 9097	6031 : 9098	6071 : 9098
6032 : 9096	6072 : 9096	6032 : 9097	6072 : 9097	6032 : 9098	6072 : 9098
6033 : 9096	6073 : 9096	6033 : 9097	6073 : 9097	6033 : 9098	6073 : 9098
6034 : 9096	6074 : 9096	6034 : 9097	6074 : 9097	6034 : 9098	6074 : 9098
6035 : 9096	6075 : 9096	6035 : 9097	6075 : 9097	6035 : 9098	6075 : 9098
6036 : 9096	6076 : 9096	6036 : 9097	6076 : 9097	6036 : 9098	6076 : 9098
6037 : 9096	6077 : 9096	6037 : 9097	6077 : 9097	6037 : 9098	6077 : 9098
6038 : 9096	6078 : 9096	6038 : 9097	6078 : 9097	6038 : 9098	6078 : 9098
6039 : 9096		6039 : 9097		6039 : 9098	
6000 : 9099	6040 : 9099	6000 : 9100	6040 : 9100	6000 : 9101	6040 : 9101

# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6001 : 9099	6041 : 9099	6001 : 9100	6041 : 9100	6001 : 9101	6041 : 9101
6002 : 9099	6042 : 9099	6002 : 9100	6042 : 9100	6002 : 9101	6042 : 9101
6003 : 9099	6043 : 9099	6003 : 9100	6043 : 9100	6003 : 9101	6043 : 9101
6004 : 9099	6044 : 9099	6004 : 9100	6044 : 9100	6004 : 9101	6044 : 9101
6005 : 9099	6045 : 9099	6005 : 9100	6045 : 9100	6005 : 9101	6045 : 9101
6006 : 9099	6046 : 9099	6006 : 9100	6046 : 9100	6006 : 9101	6046 : 9101
6007 : 9099	6047 : 9099	6007 : 9100	6047 : 9100	6007 : 9101	6047 : 9101
6008 : 9099	6048 : 9099	6008 : 9100	6048 : 9100	6008 : 9101	6048 : 9101
6009 : 9099	6049 : 9099	6009 : 9100	6049 : 9100	6009 : 9101	6049 : 9101
6010 : 9099	6050 : 9099	6010 : 9100	6050 : 9100	6010 : 9101	6050 : 9101
6011 : 9099	6051 : 9099	6011 : 9100	6051 : 9100	6011 : 9101	6051 : 9101
6012 : 9099	6052 : 9099	6012 : 9100	6052 : 9100	6012 : 9101	6052 : 9101
6013 : 9099	6053 : 9099	6013 : 9100	6053 : 9100	6013 : 9101	6053 : 9101
6014 : 9099	6054 : 9099	6014 : 9100	6054 : 9100	6014 : 9101	6054 : 9101
6015 : 9099	6055 : 9099	6015 : 9100	6055 : 9100	6015 : 9101	6055 : 9101
6016 : 9099	6056 : 9099	6016 : 9100	6056 : 9100	6016 : 9101	6056 : 9101
6017 : 9099	6057 : 9099	6017 : 9100	6057 : 9100	6017 : 9101	6057 : 9101
6018 : 9099	6058 : 9099	6018 : 9100	6058 : 9100	6018 : 9101	6058 : 9101
6019 : 9099	6059 : 9099	6019 : 9100	6059 : 9100	6019 : 9101	6059 : 9101
6020 : 9099	6060 : 9099	6020 : 9100	6060 : 9100	6020 : 9101	6060 : 9101
6021 : 9099	6061 : 9099	6021 : 9100	6061 : 9100	6021 : 9101	6061 : 9101
6022 : 9099	6062 : 9099	6022 : 9100	6062 : 9100	6022 : 9101	6062 : 9101
6023 : 9099	6063 : 9099	6023 : 9100	6063 : 9100	6023 : 9101	6063 : 9101
6024 : 9099	6064 : 9099	6024 : 9100	6064 : 9100	6024 : 9101	6064 : 9101
6025 : 9099	6065 : 9099	6025 : 9100	6065 : 9100	6025 : 9101	6065 : 9101
6026 : 9099	6066 : 9099	6026 : 9100	6066 : 9100	6026 : 9101	6066 : 9101
6027 : 9099	6067 : 9099	6027 : 9100	6067 : 9100	6027 : 9101	6067 : 9101
6028 : 9099	6068 : 9099	6028 : 9100	6068 : 9100	6028 : 9101	6068 : 9101
6029 : 9099	6069 : 9099	6029 : 9100	6069 : 9100	6029 : 9101	6069 : 9101
6030 : 9099	6070 : 9099	6030 : 9100	6070 : 9100	6030 : 9101	6070 : 9101
6031 : 9099	6071 : 9099	6031 : 9100	6071 : 9100	6031 : 9101	6071 : 9101
6032 : 9099	6072 : 9099	6032 : 9100	6072 : 9100	6032 : 9101	6072 : 9101
6033 : 9099	6073 : 9099	6033 : 9100	6073 : 9100	6033 : 9101	6073 : 9101
6034 : 9099	6074 : 9099	6034 : 9100	6074 : 9100	6034 : 9101	6074 : 9101
6035 : 9099	6075 : 9099	6035 : 9100	6075 : 9100	6035 : 9101	6075 : 9101
6036 : 9099	6076 : 9099	6036 : 9100	6076 : 9100	6036 : 9101	6076 : 9101
6037 : 9099	6077 : 9099	6037 : 9100	6077 : 9100	6037 : 9101	6077 : 9101
6038 : 9099	6078 : 9099	6038 : 9100	6078 : 9100	6038 : 9101	6078 : 9101
6039 : 9099		6039 : 9100		6039 : 9101	
6000 : 9102	6040 : 9102	6000 : 9103	6040 : 9103	6000 : 9104	6040 : 9104

ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6001 : 9102	6041 : 9102	6001 : 9103	6041 : 9103	6001 : 9104	6041 : 9104
6002 : 9102	6042 : 9102	6002 : 9103	6042 : 9103	6002 : 9104	6042 : 9104
6003 : 9102	6043 : 9102	6003 : 9103	6043 : 9103	6003 : 9104	6043 : 9104
6004 : 9102	6044 : 9102	6004 : 9103	6044 : 9103	6004 : 9104	6044 : 9104
6005 : 9102	6045 : 9102	6005 : 9103	6045 : 9103	6005 : 9104	6045 : 9104
6006 : 9102	6046 : 9102	6006 : 9103	6046 : 9103	6006 : 9104	6046 : 9104
6007 : 9102	6047 : 9102	6007 : 9103	6047 : 9103	6007 : 9104	6047 : 9104
6008 : 9102	6048 : 9102	6008 : 9103	6048 : 9103	6008 : 9104	6048 : 9104
6009 : 9102	6049 : 9102	6009 : 9103	6049 : 9103	6009 : 9104	6049 : 9104
6010 : 9102	6050 : 9102	6010 : 9103	6050 : 9103	6010 : 9104	6050 : 9104
6011 : 9102	6051 : 9102	6011 : 9103	6051 : 9103	6011 : 9104	6051 : 9104
6012 : 9102	6052 : 9102	6012 : 9103	6052 : 9103	6012 : 9104	6052 : 9104
6013 : 9102	6053 : 9102	6013 : 9103	6053 : 9103	6013 : 9104	6053 : 9104
6014 : 9102	6054 : 9102	6014 : 9103	6054 : 9103	6014 : 9104	6054 : 9104
6015 : 9102	6055 : 9102	6015 : 9103	6055 : 9103	6015 : 9104	6055 : 9104
6016 : 9102	6056 : 9102	6016 : 9103	6056 : 9103	6016 : 9104	6056 : 9104
6017 : 9102	6057 : 9102	6017 : 9103	6057 : 9103	6017 : 9104	6057 : 9104
6018 : 9102	6058 : 9102	6018 : 9103	6058 : 9103	6018 : 9104	6058 : 9104
6019 : 9102	6059 : 9102	6019 : 9103	6059 : 9103	6019 : 9104	6059 : 9104
6020 : 9102	6060 : 9102	6020 : 9103	6060 : 9103	6020 : 9104	6060 : 9104
6021 : 9102	6061 : 9102	6021 : 9103	6061 : 9103	6021 : 9104	6061 : 9104
6022 : 9102	6062 : 9102	6022 : 9103	6062 : 9103	6022 : 9104	6062 : 9104
6023 : 9102	6063 : 9102	6023 : 9103	6063 : 9103	6023 : 9104	6063 : 9104
6024 : 9102	6064 : 9102	6024 : 9103	6064 : 9103	6024 : 9104	6064 : 9104
6025 : 9102	6065 : 9102	6025 : 9103	6065 : 9103	6025 : 9104	6065 : 9104
6026 : 9102	6066 : 9102	6026 : 9103	6066 : 9103	6026 : 9104	6066 : 9104
6027 : 9102	6067 : 9102	6027 : 9103	6067 : 9103	6027 : 9104	6067 : 9104
6028 : 9102	6068 : 9102	6028 : 9103	6068 : 9103	6028 : 9104	6068 : 9104
6029 : 9102	6069 : 9102	6029 : 9103	6069 : 9103	6029 : 9104	6069 : 9104
6030 : 9102	6070 : 9102	6030 : 9103	6070 : 9103	6030 : 9104	6070 : 9104
6031 : 9102	6071 : 9102	6031 : 9103	6071 : 9103	6031 : 9104	6071 : 9104
6032 : 9102	6072 : 9102	6032 : 9103	6072 : 9103	6032 : 9104	6072 : 9104
6033 : 9102	6073 : 9102	6033 : 9103	6073 : 9103	6033 : 9104	6073 : 9104
6034 : 9102	6074 : 9102	6034 : 9103	6074 : 9103	6034 : 9104	6074 : 9104
6035 : 9102	6075 : 9102	6035 : 9103	6075 : 9103	6035 : 9104	6075 : 9104
6036 : 9102	6076 : 9102	6036 : 9103	6076 : 9103	6036 : 9104	6076 : 9104
6037 : 9102	6077 : 9102	6037 : 9103	6077 : 9103	6037 : 9104	6077 : 9104
6038 : 9102	6078 : 9102	6038 : 9103	6078 : 9103	6038 : 9104	6078 : 9104
6039 : 9102		6039 : 9103		6039 : 9104	
6000 : 9105	6040 : 9105				

ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6001 : 9105	6041 : 9105				
6002 : 9105	6042 : 9105				
6003 : 9105	6043 : 9105				
6004 : 9105	6044 : 9105				
6005 : 9105	6045 : 9105				
6006 : 9105	6046 : 9105				
6007 : 9105	6047 : 9105				
6008 : 9105	6048 : 9105				
6009 : 9105	6049 : 9105				
6010 : 9105	6050 : 9105				
6011 : 9105	6051 : 9105				
6012 : 9105	6052 : 9105				
6013 : 9105	6053 : 9105				
6014 : 9105	6054 : 9105				
6015 : 9105	6055 : 9105				
6016 : 9105	6056 : 9105				
6017 : 9105	6057 : 9105				
6018 : 9105	6058 : 9105				
6019 : 9105	6059 : 9105				
6020 : 9105	6060 : 9105	--	--	--	--
6021 : 9105	6061 : 9105				
6022 : 9105	6062 : 9105				
6023 : 9105	6063 : 9105				
6024 : 9105	6064 : 9105				
6025 : 9105	6065 : 9105				
6026 : 9105	6066 : 9105				
6027 : 9105	6067 : 9105				
6028 : 9105	6068 : 9105				
6029 : 9105	6069 : 9105				
6030 : 9105	6070 : 9105				
6031 : 9105	6071 : 9105				
6032 : 9105	6072 : 9105				
6033 : 9105	6073 : 9105				
6034 : 9105	6074 : 9105				
6035 : 9105	6075 : 9105				
6036 : 9105	6076 : 9105				
6037 : 9105	6077 : 9105				
6038 : 9105	6078 : 9105				
6039 : 9105					

Tabla D: Combinaciones ejemplares de un compuesto X con un compuesto Y.

## ES 2 865 402 T3

Tabla E: Combinaciones ejemplares de un compuesto X con un compuesto Y.

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8000 : 9000	8000 : 9001	8000 : 9002	8000 : 9003	8000 : 9004	8000 : 9005
8001 : 9000	8001 : 9001	8001 : 9002	8001 : 9003	8001 : 9004	8001 : 9005
8002 : 9000	8002 : 9001	8002 : 9002	8002 : 9003	8002 : 9004	8002 : 9005
8003 : 9000	8003 : 9001	8003 : 9002	8003 : 9003	8003 : 9004	8003 : 9005
8004 : 9000	8004 : 9001	8004 : 9002	8004 : 9003	8004 : 9004	8004 : 9005
8005 : 9000	8005 : 9001	8005 : 9002	8005 : 9003	8005 : 9004	8005 : 9005
8006 : 9000	8006 : 9001	8006 : 9002	8006 : 9003	8006 : 9004	8006 : 9005
8007 : 9000	8007 : 9001	8007 : 9002	8007 : 9003	8007 : 9004	8007 : 9005
8008 : 9000	8008 : 9001	8008 : 9002	8008 : 9003	8008 : 9004	8008 : 9005
8009 : 9000	8009 : 9001	8009 : 9002	8009 : 9003	8009 : 9004	8009 : 9005
8010 : 9000	8010 : 9001	8010 : 9002	8010 : 9003	8010 : 9004	8010 : 9005
8011 : 9000	8011 : 9001	8011 : 9002	8011 : 9003	8011 : 9004	8011 : 9005
8012 : 9000	8012 : 9001	8012 : 9002	8012 : 9003	8012 : 9004	8012 : 9005
8013 : 9000	8013 : 9001	8013 : 9002	8013 : 9003	8013 : 9004	8013 : 9005
8014 : 9000	8014 : 9001	8014 : 9002	8014 : 9003	8014 : 9004	8014 : 9005
8015 : 9000	8015 : 9001	8015 : 9002	8015 : 9003	8015 : 9004	8015 : 9005
8016 : 9000	8016 : 9001	8016 : 9002	8016 : 9003	8016 : 9004	8016 : 9005
8000 : 9006	8000:9007	8000 : 9008	8000 : 9009	8000 : 9010	8000 : 9011
8001 : 9006	8001:9007	8001 : 9008	8001 : 9009	8001 : 9010	8001 : 9011
8002 : 9006	8002:9007	8002 : 9008	8002 : 9009	8002 : 9010	8002 : 9011
8003 : 9006	8003:9007	8003 : 9008	8003 : 9009	8003 : 9010	8003 : 9011
8004 : 9006	8004:9007	8004 : 9008	8004 : 9009	8004 : 9010	8004 : 9011
8005 : 9006	8005:9007	8005 : 9008	8005 : 9009	8005 : 9010	8005 : 9011
8006 : 9006	8006:9007	8006 : 9008	8006 : 9009	8006 : 9010	8006 : 9011
8007 : 9006	8007:9007	8007 : 9008	8007 : 9009	8007 : 9010	8007 : 9011
8008 : 9006	8008:9007	8008 : 9008	8008 : 9009	8008 : 9010	8008 : 9011
8009 : 9006	8009:9007	8009 : 9008	8009 : 9009	8009 : 9010	8009 : 9011
8010 : 9006	8010:9007	8010 : 9008	8010 : 9009	8010 : 9010	8010 : 9011
8011 : 9006	8011:9007	8011 : 9008	8011 : 9009	8011 : 9010	8011 : 9011
8012 : 9006	8012:9007	8012 : 9008	8012 : 9009	8012 : 9010	8012 : 9011
8013 : 9006	8013:9007	8013 : 9008	8013 : 9009	8013 : 9010	8013 : 9011
8014 : 9006	8014:9007	8014 : 9008	8014 : 9009	8014 : 9010	8014 : 9011
8015 : 9006	8015:9007	8015 : 9008	8015 : 9009	8015 : 9010	8015 : 9011
8016 : 9006	8016:9007	8016 : 9008	8016 : 9009	8016 : 9010	8016 : 9011
8000 : 9012	8000 : 9013	8000 : 9014	8000: 9015	8000 : 9016	8000 : 9017
8001 : 9012	8001 : 9013	8001 : 9014	8001 : 9015	8001 : 9016	8001 : 9017
8002 : 9012	8002 : 9013	8002 : 9014	8002 : 9015	8002 : 9016	8002 : 9017
8003 : 9012	8003 : 9013	8003 : 9014	8003 : 9015	8003 : 9016	8003 : 9017
8004 : 9012	8004 : 9013	8004 : 9014	8004 : 9015	8004 : 9016	8004 : 9017
8005 : 9012	8005 : 9013	8005 : 9014	8005 : 9015	8005 : 9016	8005 : 9017



ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8012 : 9024	8012 : 9025	8012 : 9026	8012 : 9027	8012 : 9028	8012 : 9029
8013 : 9024	8013 : 9025	8013 : 9026	8013 : 9027	8013 : 9028	8013 : 9029
8014 : 9024	8014 : 9025	8014 : 9026	8014 : 9027	8014 : 9028	8014 : 9029
8015 : 9024	8015 : 9025	8015 : 9026	8015 : 9027	8015 : 9028	8015 : 9029
8016 : 9024	8016 : 9025	8016 : 9026	8016 : 9027	8016 : 9028	8016 : 9029
8000 : 9030	8000 : 9031	8000 : 9032	8000 : 9033	8000 : 9034	8000 : 9035
8001 : 9030	8001 : 9031	8001 : 9032	8001 : 9033	8001 : 9034	8001 : 9035
8002 : 9030	8002 : 9031	8002 : 9032	8002 : 9033	8002 : 9034	8002 : 9035
8003 : 9030	8003 : 9031	8003 : 9032	8003 : 9033	8003 : 9034	8003 : 9035
8004 : 9030	8004 : 9031	8004 : 9032	8004 : 9033	8004 : 9034	8004 : 9035
8005 : 9030	8005 : 9031	8005 : 9032	8005 : 9033	8005 : 9034	8005 : 9035
8006 : 9030	8006 : 9031	8006 : 9032	8006 : 9033	8006 : 9034	8006 : 9035
8007 : 9030	8007 : 9031	8007 : 9032	8007 : 9033	8007 : 9034	8007 : 9035
8008 : 9030	8008 : 9031	8008 : 9032	8008 : 9033	8008 : 9034	8008 : 9035
8009 : 9030	8009 : 9031	8009 : 9032	8009 : 9033	8009 : 9034	8009 : 9035
8010 : 9030	8010 : 9031	8010 : 9032	8010 : 9033	8010 : 9034	8010 : 9035
8011 : 9030	8011 : 9031	8011 : 9032	8011 : 9033	8011 : 9034	8011 : 9035
8012 : 9030	8012 : 9031	8012 : 9032	8012 : 9033	8012 : 9034	8012 : 9035
8013 : 9030	8013 : 9031	8013 : 9032	8013 : 9033	8013 : 9034	8013 : 9035
8014 : 9030	8014 : 9031	8014 : 9032	8014 : 9033	8014 : 9034	8014 : 9035
8015 : 9030	8015 : 9031	8015 : 9032	8015 : 9033	8015 : 9034	8015 : 9035
8016 : 9030	8016 : 9031	8016 : 9032	8016 : 9033	8016 : 9034	8016 : 9035
8000 : 9036	8000 : 9037	8000 : 9038	8000 : 9039	8000 : 9040	8000 : 9041
8001 : 9036	8001 : 9037	8001 : 9038	8001 : 9039	8001 : 9040	8001 : 9041
8002 : 9036	8002 : 9037	8002 : 9038	8002 : 9039	8002 : 9040	8002 : 9041
8003 : 9036	8003 : 9037	8003 : 9038	8003 : 9039	8003 : 9040	8003 : 9041
8004 : 9036	8004 : 9037	8004 : 9038	8004 : 9039	8004 : 9040	8004 : 9041
8005 : 9036	8005 : 9037	8005 : 9038	8005 : 9039	8005 : 9040	8005 : 9041
8006 : 9036	8006 : 9037	8006 : 9038	8006 : 9039	8006 : 9040	8006 : 9041
8007 : 9036	8007 : 9037	8007 : 9038	8007 : 9039	8007 : 9040	8007 : 9041
8008 : 9036	8008 : 9037	8008 : 9038	8008 : 9039	8008 : 9040	8008 : 9041
8009 : 9036	8009 : 9037	8009 : 9038	8009 : 9039	8009 : 9040	8009 : 9041
8010 : 9036	8010 : 9037	8010 : 9038	8010 : 9039	8010 : 9040	8010 : 9041
8011 : 9036	8011 : 9037	8011 : 9038	8011 : 9039	8011 : 9040	8011 : 9041
8012 : 9036	8012 : 9037	8012 : 9038	8012 : 9039	8012 : 9040	8012 : 9041
8013 : 9036	8013 : 9037	8013 : 9038	8013 : 9039	8013 : 9040	8013 : 9041
8014 : 9036	8014 : 9037	8014 : 9038	8014 : 9039	8014 : 9040	8014 : 9041
8015 : 9036	8015:9037	8015 : 9038	8015 : 9039	8015 : 9040	8015 : 9041
8016 : 9036	8016 : 9037	8016 : 9038	8016 : 9039	8016 : 9040	8016 : 9041
8000 : 9042	8000 : 9043	8000 : 9044	8000 : 9045	8000 : 9046	8000 : 9047



# ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8007 : 9054	8007 : 9055	8007 : 9056	8007 : 9057	8007 : 9058	8007 : 9059
8008 : 9054	8008 : 9055	8008 : 9056	8008 : 9057	8008 : 9058	8008 : 9059
8009 : 9054	8009 : 9055	8009 : 9056	8009 : 9057	8009 : 9058	8009 : 9059
8010 : 9054	8010 : 9055	8010 : 9056	8010 : 9057	8010 : 9058	8010 : 9059
8011 : 9054	8011 : 9055	8011 : 9056	8011 : 9057	8011 : 9058	8011 : 9059
8012 : 9054	8012 : 9055	8012 : 9056	8012 : 9057	8012 : 9058	8012 : 9059
8013 : 9054	8013 : 9055	8013 : 9056	8013 : 9057	8013 : 9058	8013 : 9059
8014 : 9054	8014 : 9055	8014 : 9056	8014 : 9057	8014 : 9058	8014 : 9059
8015 : 9054	8015 : 9055	8015 : 9056	8015 : 9057	8015 : 9058	8015 : 9059
8016 : 9054	8016 : 9055	8016 : 9056	8016 : 9057	8016 : 9058	8016 : 9059
8000 : 9060	8000 : 9061	8000 : 9062	8000 : 9063	8000 : 9064	8000 : 9065
8001 : 9060	8001 : 9061	8001 : 9062	8001 : 9063	8001 : 9064	8001 : 9065
8002 : 9060	8002 : 9061	8002 : 9062	8002 : 9063	8002 : 9064	8002 : 9065
8003 : 9060	8003 : 9061	8003 : 9062	8003 : 9063	8003 : 9064	8003 : 9065
8004 : 9060	8004 : 9061	8004 : 9062	8004 : 9063	8004 : 9064	8004 : 9065
8005 : 9060	8005 : 9061	8005 : 9062	8005 : 9063	8005 : 9064	8005 : 9065
8006 : 9060	8006 : 9061	8006 : 9062	8006 : 9063	8006 : 9064	8006 : 9065
8007 : 9060	8007 : 9061	8007 : 9062	8007 : 9063	8007 : 9064	8007 : 9065
8008 : 9060	8008 : 9061	8008 : 9062	8008 : 9063	8008 : 9064	8008 : 9065
8009 : 9060	8009 : 9061	8009 : 9062	8009 : 9063	8009 : 9064	8009 : 9065
8010 : 9060	8010 : 9061	8010 : 9062	8010 : 9063	8010 : 9064	8010 : 9065
8011 : 9060	8011 : 9061	8011 : 9062	8011 : 9063	8011 : 9064	8011 : 9065
8012 : 9060	8012 : 9061	8012 : 9062	8012 : 9063	8012 : 9064	8012 : 9065
8013 : 9060	8013 : 9061	8013 : 9062	8013 : 9063	8013 : 9064	8013 : 9065
8014 : 9060	8014 : 9061	8014 : 9062	8014 : 9063	8014 : 9064	8014 : 9065
8015 : 9060	8015 : 9061	8015 : 9062	8015 : 9063	8015 : 9064	8015 : 9065
8016 : 9060	8016 : 9061	8016 : 9062	8016 : 9063	8016 : 9064	8016 : 9065
8000 : 9066	8000 : 9067	8000 : 9068	8000 : 9069	8000 : 9070	8000 : 9071
8001 : 9066	8001 : 9067	8001 : 9068	8001 : 9069	8001 : 9070	8001 : 9071
8002 : 9066	8002 : 9067	8002 : 9068	8002 : 9069	8002 : 9070	8002 : 9071
8003 : 9066	8003 : 9067	8003 : 9068	8003 : 9069	8003 : 9070	8003 : 9071
8004 : 9066	8004 : 9067	8004 : 9068	8004 : 9069	8004 : 9070	8004 : 9071
8005 : 9066	8005 : 9067	8005 : 9068	8005 : 9069	8005 : 9070	8005 : 9071
8006 : 9066	8006 : 9067	8006 : 9068	8006 : 9069	8006 : 9070	8006 : 9071
8007 : 9066	8007 : 9067	8007 : 9068	8007 : 9069	8007 : 9070	8007 : 9071
8008 : 9066	8008 : 9067	8008 : 9068	8008 : 9069	8008 : 9070	8008 : 9071
8009 : 9066	8009 : 9067	8009 : 9068	8009 : 9069	8009 : 9070	8009 : 9071
8010 : 9066	8010 : 9067	8010 : 9068	8010 : 9069	8010 : 9070	8010 : 9071
8011 : 9066	8011 : 9067	8011 : 9068	8011 : 9069	8011 : 9070	8011 : 9071
8012 : 9066	8012 : 9067	8012 : 9068	8012 : 9069	8012 : 9070	8012 : 9071

ES 2 865 402 T3

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8013 : 9066	8013 : 9067	8013 : 9068	8013 : 9069	8013 : 9070	8013 : 9071
8014 : 9066	8014 : 9067	8014 : 9068	8014 : 9069	8014 : 9070	8014 : 9071
8015 : 9066	8015 : 9067	8015 : 9068	8015 : 9069	8015 : 9070	8015 : 9071
8016 : 9066	8016 : 9067	8016 : 9068	8016 : 9069	8016 : 9070	8016 : 9071
8000 : 9072	8000 : 9073	8000 : 9074	8000 : 9075	8000 : 9076	8000 : 9077
8001 : 9072	8001 : 9073	8001 : 9074	8001 : 9075	8001 : 9076	8001 : 9077
8002 : 9072	8002 : 9073	8002 : 9074	8002 : 9075	8002 : 9076	8002 : 9077
8003 : 9072	8003 : 9073	8003 : 9074	8003 : 9075	8003 : 9076	8003 : 9077
8004 : 9072	8004 : 9073	8004 : 9074	8004 : 9075	8004 : 9076	8004 : 9077
8005 : 9072	8005 : 9073	8005 : 9074	8005 : 9075	8005 : 9076	8005 : 9077
8006 : 9072	8006 : 9073	8006 : 9074	8006 : 9075	8006 : 9076	8006 : 9077
8007 : 9072	8007 : 9073	8007 : 9074	8007 : 9075	8007 : 9076	8007 : 9077
8008 : 9072	8008 : 9073	8008 : 9074	8008 : 9075	8008 : 9076	8008 : 9077
8009 : 9072	8009 : 9073	8009 : 9074	8009 : 9075	8009 : 9076	8009 : 9077
8010 : 9072	8010 : 9073	8010 : 9074	8010 : 9075	8010 : 9076	8010 : 9077
8011 : 9072	8011 : 9073	8011 : 9074	8011 : 9075	8011 : 9076	8011 : 9077
8012 : 9072	8012 : 9073	8012 : 9074	8012 : 9075	8012 : 9076	8012 : 9077
8013 : 9072	8013 : 9073	8013 : 9074	8013 : 9075	8013 : 9076	8013 : 9077
8014 : 9072	8014 : 9073	8014 : 9074	8014 : 9075	8014 : 9076	8014 : 9077
8015 : 9072	8015 : 9073	8015 : 9074	8015 : 9075	8015 : 9076	8015 : 9077
8016 : 9072	8016 : 9073	8016 : 9074	8016 : 9075	8016 : 9076	8016 : 9077
8000 : 9078	8000 : 9079	8000 : 9080	8000 : 9081	8000 : 9082	8000 : 9083
8001 : 9078	8001 : 9079	8001 : 9080	8001 : 9081	8001 : 9082	8001 : 9083
8002 : 9078	8002 : 9079	8002 : 9080	8002 : 9081	8002 : 9082	8002 : 9083
8003 : 9078	8003 : 9079	8003 : 9080	8003 : 9081	8003 : 9082	8003 : 9083
8004 : 9078	8004 : 9079	8004 : 9080	8004 : 9081	8004 : 9082	8004 : 9083
8005 : 9078	8005 : 9079	8005 : 9080	8005 : 9081	8005 : 9082	8005 : 9083
8006 : 9078	8006 : 9079	8006 : 9080	8006 : 9081	8006 : 9082	8006 : 9083
8007 : 9078	8007 : 9079	8007 : 9080	8007 : 9081	8007 : 9082	8007 : 9083
8008 : 9078	8008 : 9079	8008 : 9080	8008 : 9081	8008 : 9082	8008 : 9083
8009 : 9078	8009 : 9079	8009 : 9080	8009 : 9081	8009 : 9082	8009 : 9083
8010 : 9078	8010 : 9079	8010 : 9080	8010 : 9081	8010 : 9082	8010 : 9083
8011 : 9078	8011 : 9079	8011 : 9080	8011 : 9081	8011 : 9082	8011 : 9083
8012 : 9078	8012 : 9079	8012 : 9080	8012 : 9081	8012 : 9082	8012 : 9083
8013 : 9078	8013 : 9079	8013 : 9080	8013 : 9081	8013 : 9082	8013 : 9083
8014 : 9078	8014 : 9079	8014 : 9080	8014 : 9081	8014 : 9082	8014 : 9083
8015 : 9078	8015 : 9079	8015 : 9080	8015 : 9081	8015 : 9082	8015 : 9083
8016 : 9078	8016 : 9079	8016 : 9080	8016 : 9081	8016 : 9082	8016 : 9083
8000 : 9084	8000 : 9085	8000 : 9086	8000 : 9087	8000 : 9088	8000 : 9089
8001 : 9084	8001 : 9085	8001 : 9086	8001 : 9087	8001 : 9088	8001 : 9089



ES 2 865 402 T3

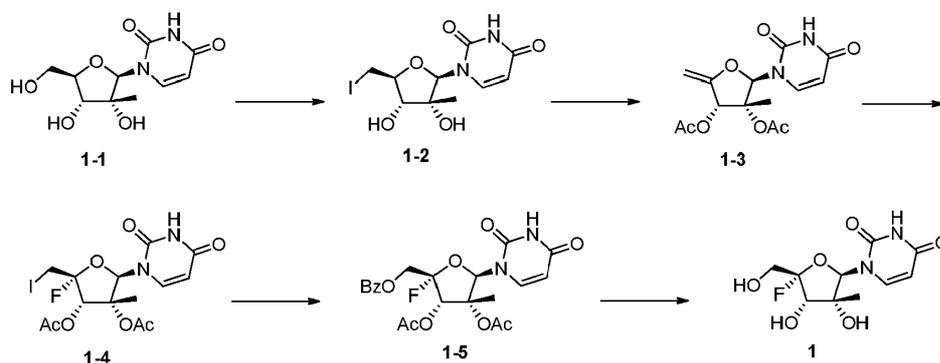
X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
8008 : 9096	8008 : 9097	8008 : 9098	8008 : 9099	8008 : 9100	8008 : 9101
8009 : 9096	8009 : 9097	8009 : 9098	8009 : 9099	8009 : 9100	8009 : 9101
8010 : 9096	8010 : 9097	8010 : 9098	8010 : 9099	8010 : 9100	8010 : 9101
8011 : 9096	8011 : 9097	8011 : 9098	8011 : 9099	8011 : 9100	8011 : 9101
8012 : 9096	8012 : 9097	8012 : 9098	8012 : 9099	8012 : 9100	8012 : 9101
8013 : 9096	8013 : 9097	8013 : 9098	8013 : 9099	8013 : 9100	8013 : 9101
8014 : 9096	8014 : 9097	8014 : 9098	8014 : 9099	8014 : 9100	8014 : 9101
8015 : 9096	8015 : 9097	8015 : 9098	8015 : 9099	8015 : 9100	8015 : 9101
8016 : 9096	8016 : 9097	8016 : 9098	8016 : 9099	8016 : 9100	8016 : 9101
8000 : 9102	8000 : 9103	8000 : 9104	8000 : 9105		
8001 : 9102	8001 : 9103	8001 : 9104	8001 : 9105		
8002 : 9102	8002 : 9103	8002 : 9104	8002 : 9105		
8003 : 9102	8003 : 9103	8003 : 9104	8003 : 9105		
8004 : 9102	8004 : 9103	8004 : 9104	8004 : 9105		
8005 : 9102	8005 : 9103	8005 : 9104	8005 : 9105		
8006 : 9102	8006 : 9103	8006 : 9104	8006 : 9105		
8007 : 9102	8007 : 9103	8007 : 9104	8007 : 9105		
8008 : 9102	8008 : 9103	8008 : 9104	8008 : 9105	--	--
8009 : 9102	8009 : 9103	8009 : 9104	8009 : 9105		
8010 : 9102	8010 : 9103	8010 : 9104	8010 : 9105		
8011 : 9102	8011 : 9103	8011 : 9104	8011 : 9105		
8012 : 9102	8012 : 9103	8012 : 9104	8012 : 9105		
8013 : 9102	8013 : 9103	8013 : 9104	8013 : 9105		
8014 : 9102	8014 : 9103	8014 : 9104	8014 : 9105		
8015 : 9102	8015 : 9103	8015 : 9104	8015 : 9105		
8016 : 9102	8016 : 9103	8016 : 9104	8016 : 9105		

**Ejemplos**

- 5 Se divulgan realizaciones adicionales en mayor detalle en los siguientes ejemplos, que no se pretende de ninguna manera que limiten el alcance de las reivindicaciones.

**Ejemplo de referencia 1**

- 10 **2'-C-metil-4'-fluorouridina 1**



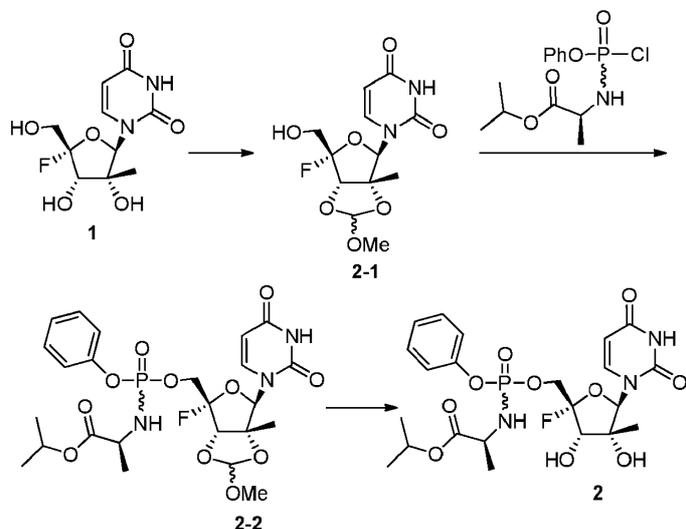
A una suspensión agitada de **1-1** (20 g, 77,5 mmol), PPh<sub>3</sub> (30 g, 114,5 mmol), imidazol (10 g, 147 mmol) y piridina (90 ml) en THF anhidro (300 ml) se le añadió una solución de I<sub>2</sub> (25 g, 98,4 mmol) en THF (100 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente (T.A.) y se agitó a T.A. durante 10 h. La reacción se interrumpió mediante MeOH (100 ml). El disolvente se retiró, y el residuo se volvió a disolver en una mezcla de acetato de etilo (EA) y THF (2 l, 10:1). La fase orgánica se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. saturado y la fase acuosa se extrajo con una mezcla de EA y THF (2 l, 10:1). La capa orgánica se combinó y se concentró para dar un residuo, que se purificó sobre una columna de gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM) para dar **1-2** (22,5 g, 78,9 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN: (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 11,42 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 3,77-3,79 (m, 1H), 3,40-3,62 (m, 3H), 0,97 (s, 3H).

A una solución agitada de **1-2** (24,3 g, 66,03 mmol) en MeOH anhidro (240 ml) se le añadió NaOMe (10,69 g, 198,09 mmol) a T.A. en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró y el residuo se volvió a disolver en piridina anhidra (200 ml). A la mezcla se le añadió Ac<sub>2</sub>O (84,9 g, 833,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante 10 h. El disolvente se retiró y el residuo se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera. La capa orgánica se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice (10-50 % de EA en PE) para dar **1-3** (15 g, 70,1 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,82 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,77 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,58 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 2,07 (d, *J* = 5,2 Hz, 6H), 1,45 (s, 3H).

A una solución enfriada en hielo de **1-3** (15 g, 46,29 mmol) en DCM anhidro (300 ml) se le añadió AgF (29,39 g, 231,4 mmol). Se añadió I<sub>2</sub> (23,51 g, 92,58 mmol) en DCM anhidro (1,0 l) gota a gota a la solución. La mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 5 h. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> saturado y NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó y se evaporó a sequedad. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (10-30 % de EA en PE) para dar **1-4** (9,5 g, 43,6 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN: (Metanol-*d*<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,80 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,54 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,58 (s, 3H).

A una solución de **1-4** (7,0 g, 14,89 mmol) en DMF anhidra (400 ml) se le añadieron NaOBz (21,44 g, 148,9 mmol) y 15-corona-5 (32,75 g, 148,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 6 h. El disolvente se retiró, se diluyó con EA y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se evaporó y se purificó sobre una columna de gel de sílice (10-30 % de EA en PE) para dar **1-5** (2,8 g, 40,5 %). <sup>1</sup>H RMN: (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,84 (s, 1H), 8,04-8,06 (m, 2H), 7,59 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,44-7,47 (m, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,85 (d, *J* = 18 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,59-4,72 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 1,64 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H). ESI-MS: *m/z* 444,9 [M-F+H]<sup>+</sup>.

Una mezcla de **1-5** (4,0 g; 8,6 mmol) y amoniaco líquido se mantuvo durante una noche a T.A. en una recipiente de acero inoxidable de alta presión. Después se evaporó el amoniaco y el residuo se purificó sobre sílice (columna de 50 g) con una mezcla de disolvente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (4-12 % de gradiente) para producir compuesto **1** como una espuma incolora (2,0 g; 84 % de rendimiento). IEN-EM: *m/z* 275,1 [M-H]<sup>-</sup>.

**Ejemplo de referencia 2****Compuesto 2**

5

A una solución de **1** (1,2 g; 4,3 mmol) en dioxano (30 ml) se le añadieron ácido p-toluenosulfónico monohidrato (820 mg; 1 equiv.) y ortoformiato de trimetilo (14 ml; 30 equiv.). La mezcla se agitó durante una noche a T.A. La mezcla después se neutralizó con amoníaco metanólico y el disolvente se evaporó. La purificación sobre columna de gel de sílice con el sistema de disolvente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (4-10 % de gradiente) produjo **2-1** (1,18 g, 87 %).

10

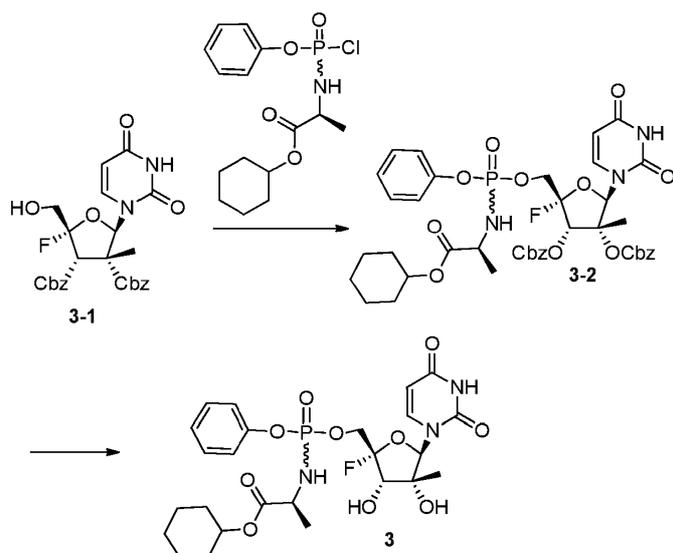
A una solución helada de **2-1** (0,91 g; 2,9 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,1 ml; 2 M en THF). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. Una solución de reactivo de fosforocloridato (2,2 g; 2,5 equiv.) en THF (2 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó durante una noche a T.A. La reacción se interrumpió con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl ac. y se agitó a T.A. durante 10 min. Después, la mezcla se diluyó con agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> ac. semisaturado y salmuera, y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo evaporado se purificó sobre columna de gel de sílice con el sistema de disolvente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-iPrOH (4-10 % de gradiente) para producir mezcla Rp/Sp de **2-2** (1,59 g; 93 %).

15

Una mezcla de **2-2** (1,45 g; 2,45 mmol) y HCOOH ac. al 80 % (7 ml) se agitó a T.A. durante 1,5 h. El disolvente se evaporó y se coevaporó con tolueno. El residuo obtenido se disolvió en MeOH, se trató con Et<sub>3</sub>N (3 gotas) y el disolvente se evaporó. La purificación sobre columna de gel de sílice con el sistema de disolvente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (4-10 % de gradiente) produjo mezcla Rp/Sp de compuesto **2** (950 mg; 70 %). <sup>31</sup>P-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,52, 3,47. MS: m/z = 544 [M-1].

25

**Ejemplo de referencia 3****Compuesto 3**

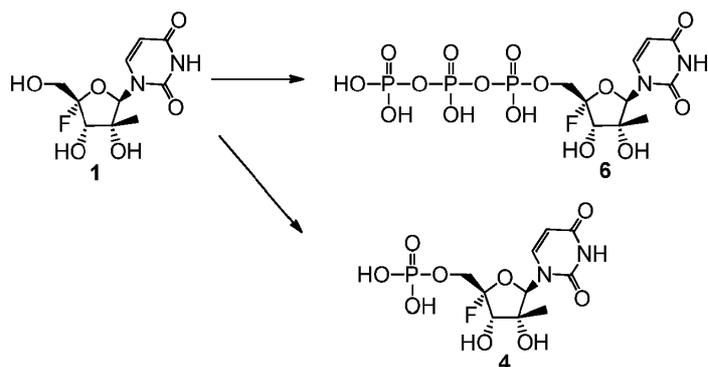


A una solución helada de **3-1** (80 mg; 0,15 mmol) en THF anhidro (2 ml) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (0,22 ml; 2 M en THF). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. Una solución del reactivo de fosforocloridato (0,16 g; 0,45 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó durante una noche a T.A. La reacción se interrumpió con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl ac. y se agitó a T.A. durante 10 min. La mezcla se diluyó con agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las dos capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> ac. semisaturado y salmuera, y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo evaporado se purificó sobre columna de gel de sílice con el sistema de disolvente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (2-10 % de gradiente) para producir mezcla Rp/Sp de **3-2** (102 mg; 80 %).

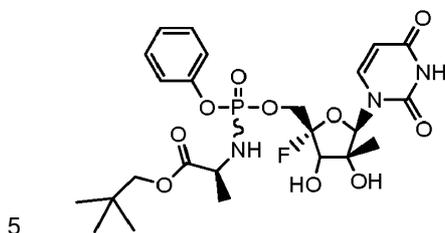
Una mezcla de **3-2** (100 mg; 0,12 mmol) en EtOH (3 ml) y Pd al 10 %/C (10 mg) se agitó en la atmósfera de H<sub>2</sub> durante 1,5 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite, se evaporó y se purificó sobre columna de gel de sílice con el sistema de disolvente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (4-10 %) para producir mezcla Rp/Sp de compuesto **3** (52 mg, 74 %). <sup>31</sup>P-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3,51, 3,48. MS: m/z = 584 [M-1].

#### Ejemplo de referencia 4

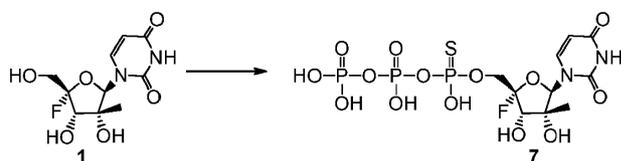
##### Compuestos 4 y 6



**1** seco (14 mg, 0,05 mmol) se disolvió en la mezcla de PO(OMe)<sub>3</sub> (0,750 ml) y piridina (0,5 ml). La mezcla se evaporó al vacío durante 15 min a 42 °C de temperatura del baño, y después se enfrió hasta T.A. Se añadió N-metilimidazol (0,009 ml, 0,11 mmol) seguido de POCl<sub>3</sub> (0,009 ml, 0,1 mmol). La mezcla se mantuvo a T.A. durante 45 min. Se añadió tributilamina (0,065 ml, 0,3 mmol) y sal de N-tetrabutil amonio de pirofosfato (100 mg). Se añadió aproximadamente 1 ml de DMF seca para obtener una solución homogénea. En 1 h, la reacción se interrumpió con tampón de acetato de amonio 2 M (1 ml, pH = 7,5), se diluyó con agua (10 ml) y se cargó en una columna HiLoad 16/10 con Q Sepharose High Performance. La separación se hizo en gradiente lineal de NaCl de 0 a 1 N en tampón TRIS 50 mM (pH 7,5). Las fracciones eluyeron en 60 % de tampón B que contenía compuesto **4** y en 80 % de tampón B que contenía compuesto **6**. Las fracciones correspondientes se concentraron y el residuo se purificó por RP HPLC en columna Synergy de 4 micrómetros Hydro-RP (Phenomenex). Se usó un gradiente lineal de metanol de 0 a 30 % en tampón de acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5) para la elución. Las fracciones correspondientes se combinaron, se concentraron y se liofilizaron 3 veces para retirar el exceso de tampón. Compuesto **4**: <sup>31</sup>P-RMN (D<sub>2</sub>O): -3,76 (s); MS: m/z 355,3 [M-H]<sup>-</sup>. Compuesto **6**: <sup>31</sup>P-RMN (D<sub>2</sub>O): -9,28(d, 1H, P<sub>α</sub>), -12,31(d, 1H, P<sub>γ</sub>), -22,95(t, 1H, P<sub>β</sub>); MS: m/z 515,0 [M-1].

**Ejemplo de referencia 5****Compuesto 5**

El compuesto **5** se sintetizó como se describe para **2** en una escala de 0,1 mmol y con reactivo de éster neopentílico de fosforocloridato. El rendimiento fue de 36 mg (63 %).  $^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,57 (s), 2,43 (s). MS: 572,6 [M-1].

10 **Ejemplo de referencia 6****Compuesto 7**

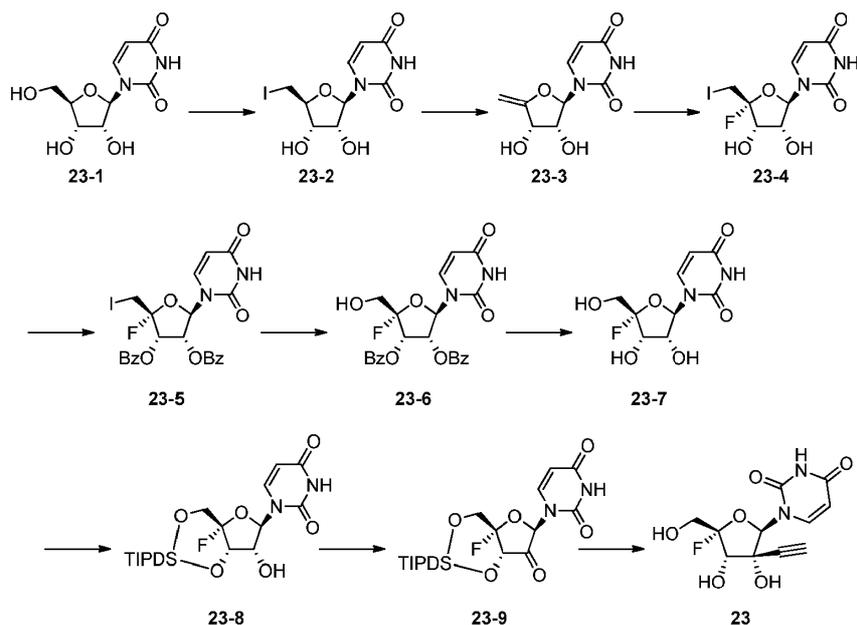
1 seco (14 mg, 0,05 mmol) se disolvió en la mezcla de  $\text{PO}(\text{OMe})_3$  (0,750 ml) y piridina (0,5 ml). La mezcla se evaporó al vacío durante 15 min  $42^\circ\text{C}$  de temperatura del baño, y después se enfrió hasta T.A. Se añadió N-metilimidazol (0,009 ml, 0,11 mmol) seguido de  $\text{PSCl}_3$  (0,01 ml, 0,1 mmol). La mezcla se mantuvo a T.A. durante 1 h. Se añadió tributilamina (0,065 ml, 0,3 mmol) y sal de N-tetrabutil amonio de pirofosfato (200 mg). Se añadió aproximadamente 1 ml de DMF seca para obtener una solución homogénea. En 2 h, la reacción se interrumpió con tampón de acetato de amonio 2 M (1 ml, pH = 7,5), se diluyó con agua (10 ml) y se cargó en una columna HiLoad 16/10 con Q Sepharose High Performance. La separación se hizo en gradiente lineal de NaCl de 0 a 1 N en tampón TRIS 50 mM (pH 7,5). Las fracciones eluyeron a 80 % de tampón B que contenía **7** (compuestos **7a** y **7b**). Las fracciones correspondientes se concentraron y el residuo se purificó por RP HPLC en columna Synergy de 4 micrómetros Hydro-RP (Phenomenex). Se usó un gradiente lineal de metanol de 0 a 20 % en tampón de acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5) para la elución. Se recogieron dos picos. Las fracciones correspondientes se combinaron, se concentraron y se liofilizaron 3 veces para retirar el exceso de tampón. Pico 1 (más polar):  $^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ): +42,68(d, 1H, P $\alpha$ ), -9,05(d, 1H, P $\gamma$ ), -22,95(t, 1H, P $\beta$ ); MS 530,90 [M-1]. Pico 2 (menos polar):  $^{31}\text{P}$ -RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ ): +42,78(d, 1H, P $\alpha$ ), -10,12(s a, 1H, P $\gamma$ ), -23,94(t, 1H, P $\beta$ ); y MS 530,90 [M-1].

20

25

30

**Ejemplo de referencia 7****Compuesto 23**

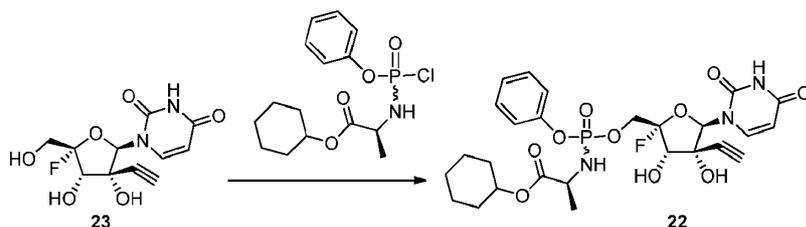


- 5 A una suspensión agitada de **23-1** (20,0 g, 81,3 mmol), imidazol (15,9 g, 234,0 mmol), PPh<sub>3</sub> (53,5 g, 203,3 mmol) y piridina (90 ml) en THF anhidro (100 ml) se le añadió una solución de I<sub>2</sub> (41,3 g, 162,6 mmol) en THF (150 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se calentó lentamente hasta T.A. y se agitó durante 14 h. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. sat. (150 ml) y se extrajo con THF/EA (1/1) (100 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a baja presión. El residuo se recrystalizó en EtOH para producir **23-2** puro (23 g, 79 %) como un sólido blanco.
- 10 A una solución agitada de **23-2** (23 g, 65 mmol) en MeOH anhidro (200 ml) se le añadió NaOCH<sub>3</sub> (10,5 g, 195 mmol) en MeOH (50 ml) a T.A. La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h y se inactivó con hielo seco. Precipitó un sólido y se retiró por filtración. El filtrado se concentró a una baja presión. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (MeOH en DCM de 1 % a 10 %) para proporcionar **23-3** (13,1 g, 92,5 %) como una espuma sólida blanca.
- 15 A una solución agitada de **23-3** (12,0 g, 53 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro se le añadió TEA·3HF (8,5 g, 53 mmol) y NIS (10,2 g, 63,6 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min y se calentó lentamente hasta T.A. La mezcla se agitó durante otros 30 min. El sólido se retiró por filtración y se lavó con DCM para dar **23-4** (14 g, 73 %) como un sólido amarillo. ESI-MS: m/z 373,0 [M+H]<sup>+</sup>.
- 20 A una solución agitada de **23-4** (12,0 g, 32 mmol) y DMAP (1,2 g, 9,6 mmol) en piridina (100 ml) se le añadió Bz<sub>2</sub>O (21,7 g, 96 mmol) a T.A. La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La solución resultante se inactivó con agua y se concentró a sequedad a baja presión. El crudo se purificó sobre columna de gel de sílice (50 % de EA en PE) para dar **23-5** (15 g, 81 %) como un sólido blanco. IEN-TOF-EM: m/z 581,0 [M+H]<sup>+</sup>.
- 25 El hidróxido de tetra-butilamonio (288 ml como solución acuosa al 54-56 %, 576 mmol) se ajustó a pH ~4 añadiendo TFA (48 ml). La solución resultante se trató con una solución de **23-5** (14 g, 24 mmol) en DCM (200 ml). Se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (30 g, 60-70 %, 120 mmol) en porciones con agitación vigorosa y la mezcla se agitó durante una noche. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera. La solución resultante se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar **23-6** (7,5 g, 68 %).
- 30 El compuesto **23-6** (5,0 g, 10,6 mmol) se trató con NH<sub>3</sub>·MeOH 7 N (100 ml) y la mezcla se agitó durante 5 h. Después, la mezcla se concentró a sequedad a baja presión. El residuo se lavó con DCM y el sólido se filtró para dar **23-7** (2,1 g, 75 %) como una espuma blanca. ESI-MS: m/z 263,0 [M+H]<sup>+</sup>.
- 35 A una solución de **23-7** (2,1 g, 8,0 mmol) en piridina se le añadió TIPDS (2,5 g, 8,0 mmol) gota a gota a 0 °C y se agitó durante 12 h a T.A. La solución se inactivó con agua y se concentró a sequedad a baja presión. El crudo se purificó por cromatografía en columna (EA en PE de 10 % a 50 %) para dar **23-8** puro (1,6 g, 40 %) como una espuma blanca.
- 40 Una solución de **23-8** (1,5 g, 3,0 mmol) e IBX (1,69 g, 6,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (10 ml) se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta T.A. y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EA en PE de 2 % a 50 %) para dar **23-9** puro (1,2 g, 80 %) como una espuma blanca. ESI-MS: m/z 503,0 [M+H]<sup>+</sup>

El compuesto **23-9** (500 mg, 1 mmol) se disolvió en THF seco (8 ml). Se añadió bromuro de etil magnesio (8 ml de solución 0,5 M en ciclohexano) a T.A. Después de 30 min, se añadió bromuro de etil magnesio adicional (8 ml). La mezcla se dejó durante 30 min y después se inactivó con solución sat. de cloruro de amonio. El producto se extrajo con EA. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice en EA para eliminar el color oscuro. El compuesto amarillo se disolvió en THF (3 ml) y se trató con TBAF (1 ml, solución 2 M en THF) durante 30 min. El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice en un cartucho Biotage (25 g). Se usó EA saturado con agua para elución isocrática. Cada fracción se analizó por CCF en DCM-MeOH (9:1 v/v). Las fracciones que contenía solamente el isómero con un alto R<sub>f</sub> se concentraron para dar compuesto **23** puro (110 mg). MS: 285,1 [M-1].

### Ejemplo de referencia 8

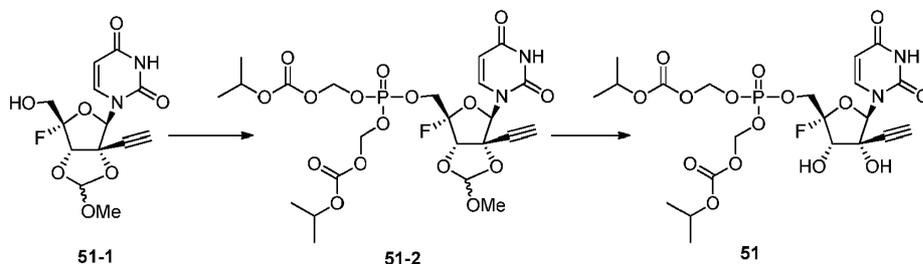
#### Compuesto 22



El compuesto **23** (57 mg, 0,2 mmol) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (2 ml), que contenía N-metilimidazol (40 ul). Se añadió el fosforocloridato (207 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se mantuvo durante una noche a 40 °C. La mezcla se distribuyó entre agua y EA. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El producto se aisló por cromatografía sobre gel de sílice en gradiente de metanol en DCM de 0 % a 15 %. Se obtuvo compuesto **22** (46 mg, 39 %). MS: m/z 593,9 [M-1].

### Ejemplo de referencia 9

#### Compuesto 51



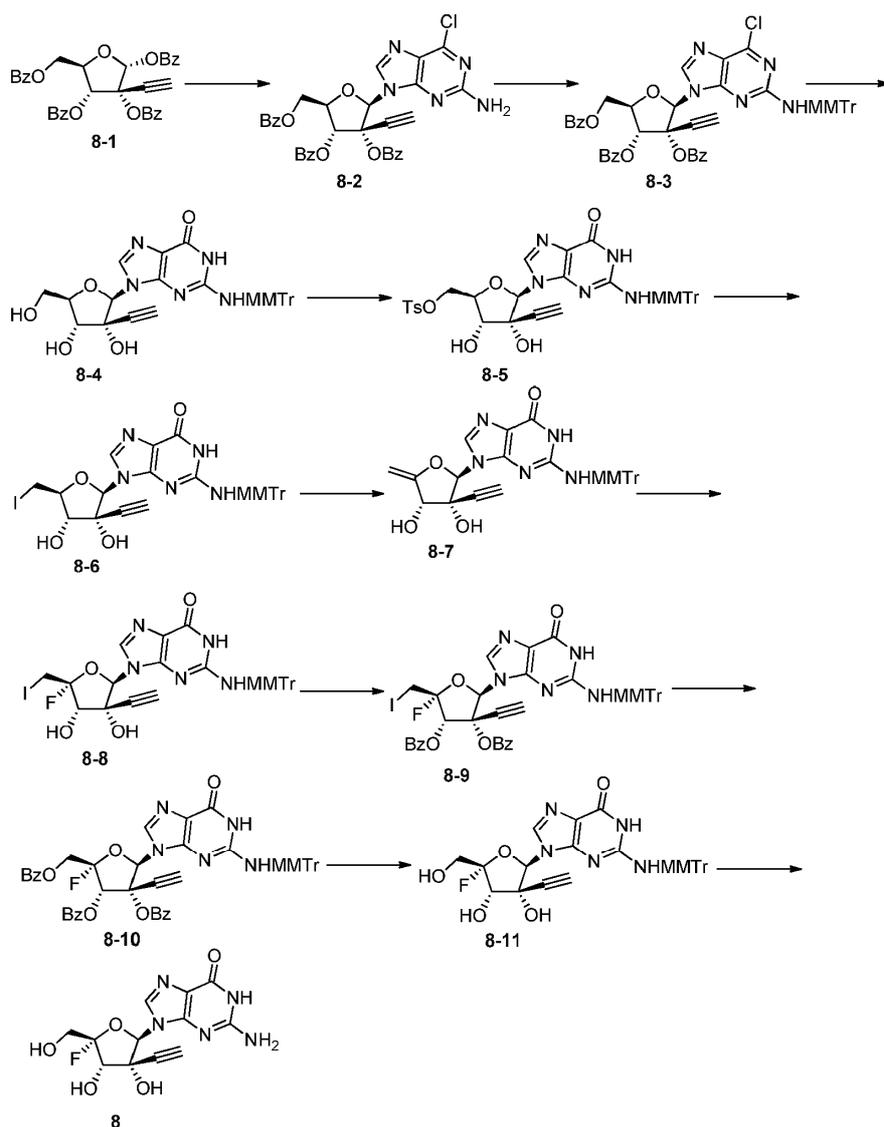
A una solución de bis(isopropiloxicarboniloximetil)fosfato de trietilamonio (0,74 mmol) en THF se le añadió **51-1** (0,16 g; 0,49 mmol). La mezcla se evaporó y se hizo anhidra por coevaporación con piridina seguida de tolueno. El residuo se disolvió en THF anhidro y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió diisopropiletil amina (0,34 ml), seguida de BOP-Cl (250 mg) y 3-nitro-1,2,4-triazol (112 mg) en THF (5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 min, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El residuo se purificó sobre columna de sílice con 3-10 % de i-PrOH en DCM para dar **51-2** (0,2 g, 64 %).

Una solución de **51-2** (0,20 g; 0,31 mmol) en HCOOH ac. al 80 % se agitó a T.A. durante 2 h y después se concentró. El residuo se coevaporó con tolueno y después con MeOH que contenía una pequeña cantidad de Et<sub>3</sub>N (2 gotas). La purificación sobre gel de sílice (columna de 10 g) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (4-10 % de gradiente) estuvo seguida de purificación por RP-HPLC en 5 desarrollos en una columna Synergi Hydro RP de 250 x 30 mm (Phenomenex P/N 00G-4375-U0-AX) usando H<sub>2</sub>O y ACN ambos en TEAA 50 mM. El gradiente fue de 25-75 % de ACN en 20 min a 24 ml/min, detección a 254 nm. El compuesto eluyó a los 16,0 minutos; y las fracciones puras se combinaron y liofilizaron. Se retiró el TEAA disolviendo el compuesto en DMSO (2 ml) y usando la misma columna y el mismo gradiente, usando solamente H<sub>2</sub>O y ACN. Las fracciones puras se combinaron y liofilizaron para dar compuesto **51** (18 mg). MS: m/z = 1197 [2M+1]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 10

#### Compuesto 8

50



El compuesto 8-1 (5,0 g, 8,5 mmol) y 2-amino-6-cloropurina (3,0 g, 17,7 mmol) se concentraron conjuntamente con tolueno anhidro 3 veces. A una suspensión agitada de las mezclas anteriores en MeCN anhidro (50 ml) se le añadió DBU (7,5 g, 49 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y después se añadió TMSOTf (15 g, 67,6 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla se enfrió hasta T.A. y se diluyó con EA (100 ml). La solución se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (PE/EA: de 15/1 a 3/1) para dar **8-2** (2,5 g, 46,3 %) como una espuma blanca.

A una solución de **8-2** (10 g, 15,7 mmol), AgNO<sub>3</sub> (8,0 g, 47 mmol) y colidina (10 ml) en DCM anhidro (20 ml) se le añadió MMTrCl (14,5 g, 47 mmol) en pequeñas porciones en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/ME = 20/1 a 8/1) para dar **8-3** (10 g, 70 %) como un sólido amarillo.

A una solución de 3-hidroxi-propionitrilo (3,51 g, 49,4 mmol) en THF anhidro (100 ml) se le añadió NaH (2,8 g, 70 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a T.A. durante 30 min. Se añadió una solución de **8-3** (8,5 g, 9,35 mmol) en THF anhidro (100 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a T.A. durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EA (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1 a 20/1) para dar **8-4** (4,5 g, 83 %) como un sólido blanco.

El compuesto **8-4** (1,5 g, 2,6 mmol) se concentró conjuntamente con piridina anhidra 3 veces. A una solución enfriada en hielo de **8-4** en piridina anhidra (30 ml) se le añadió TsCl (1,086 g, 5,7 mmol), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EA (80 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro

y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1 a 15/1) para dar **8-5** (1,4 g, 73%) como un sólido blanco.

5 A una solución de **8-5** (4,22 g, 5,7 mmol) en acetona (60 ml) se le añadió NaI (3,45 g, 23 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. sat. y se extrajo con EA (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1 a 15/1) para dar **8-6** (4 g, 73 %) como un sólido blanco.

10 A una solución de **8-6** (4,0 g, 5,8 mmol) en THF anhidro (60 ml) se le añadió DBU (3,67 g, 24 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EA (80 ml) y la solución se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1 a 20/1) para dar **8-7** (2 g, 61 %) como un sólido blanco.

15 A una solución enfriada en hielo de **8-7** (500 mg, 0,89 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se le añadió AgF (618 mg, 4,9 mmol) y una solución de I<sub>2</sub> (500 mg, 1,97 mmol) en DCM anhidro (20 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 3 h. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sat. y NaHCO<sub>3</sub> acuoso, y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para dar **8-8** en bruto (250 mg) como un sólido amarillo.

20 A una solución de **8-8** en bruto (900 mg, 1,28 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se le añadió DMAP (1,0 g, 8,2 mmol) y BzCl (795 mg, 5,66 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. La mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por prep-CCF (DCM/MeOH = 15:1) para dar **8-9** (300 mg, 26 %) como un sólido blanco.

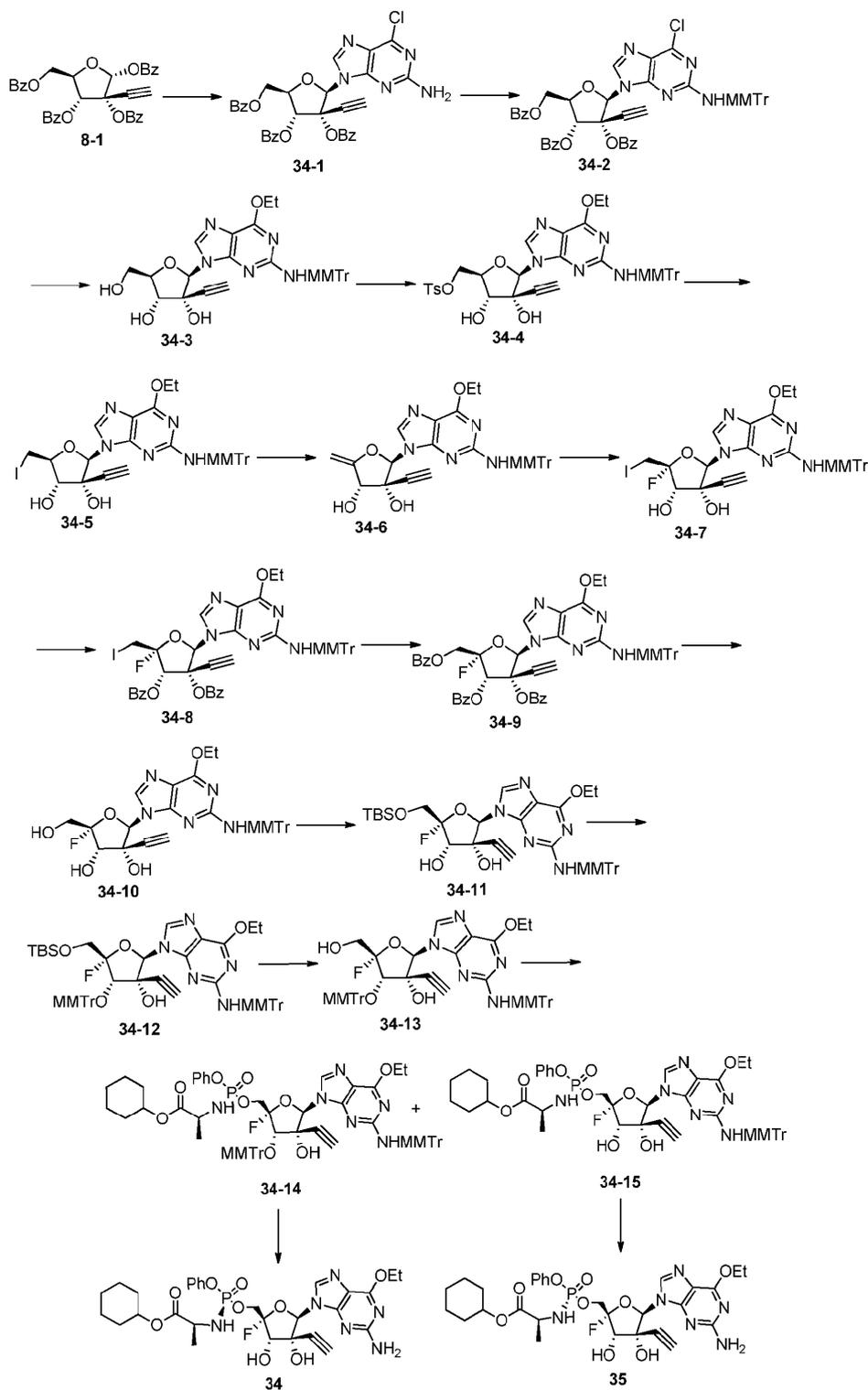
25 A una solución de **8-9** en bruto (750 mg, 0,82 mmol) en HMPA anhidro (20 ml) se le añadió NaOBz (1,2 g, 8,3 mmol) y 15-corona-5 (1,8 g, 8,3 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 d. La mezcla se diluyó con EA y la solución se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por prep-CCF (PE/EA = 1:1) para dar **8-10** en bruto (550 mg, 73 %) como un sólido blanco.

30 El **8-10** en bruto (550 mg, 0,6 mmol) se disolvió en NH<sub>3</sub>/MeOH (7 N, 50 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM/MeOH de 100/1 a 20/1) para dar **8-11** (62 mg, 17 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 598,0 [M+H]<sup>+</sup>

35 Una solución de **8-11** (12 mg) en ácido fórmico al 80 % (0,5 ml) permaneció a T.A. durante 3,5 h y después se concentró. El residuo se coevaporó con MeOH/tolueno 4 veces en un vial y se trituró con EtOAc a 40 °C. La solución de EtOAc se retiró con pipeta. La etapa de trituración se repitió varias veces y el sólido restante se disolvió en MeOH. La solución se concentró y se secó para dar compuesto **8** como un sólido blanquecino (4,7 mg). ESI-MS: m/z 326,6 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 40 Ejemplo 11

#### Compuestos 34 y 35



A una suspensión agitada de **8-1** (50 g, 84,8 mmol) y 2-amino-6-cloropurina (28,6 g, 169,2 mmol) en MeCN anhidro (500 ml) se le añadió DBU (77,8 g, 508 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió TMSOTf (150,5 g, 678 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 20 min hasta que se formó una solución transparente. La mezcla se agitó a 90-110 °C durante una noche. La mezcla se enfrió hasta T.A. y se diluyó con EA. La solución se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para dar **34-1** (30 g, 55,5 %) como un sólido blanco.

A una solución de **34-1** (30 g, 47,1 mmol) en DCM anhidro (300 ml) se le añadió colidina (30 ml), AgNO<sub>3</sub> (24 g, 141,4 mmol) y MMTTrCl (43,6 g, 141,4 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se

lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 4/1) para dar **34-2** (35 g, 82 %) como un sólido blanco.

5 A una solución agitada de **34-2** (35 g, 38,5 mmol) en EtOH anhidro (150 ml) se le añadió una solución de EtONa en EtOH (2 N, 150 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante una noche y después se concentró a baja presión. El residuo se disolvió en EA (200 ml) y la solución se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100/2) para dar **34-3** (19 g, 81 %) como un sólido blanco.

10 El compuesto **34-3** (19 g, 31,3 mmol) se concentró conjuntamente con piridina anhidra 3 veces. A una solución enfriada en hielo de **34-3** en piridina anhidra (120 ml) se le añadió una solución de TsCl (6,6 g, 34,6 mmol) en piridina (40 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 16 h. La mezcla se inactivó con agua y la mezcla de reacción se concentró. El residuo se volvió a disolver en EA (200 ml). La solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1) para dar **34-4** (16 g, 67 %) como un sólido amarillo.

15 A una solución de **34-4** (15 g, 19,7 mmol) en acetona (100 ml) se le añadió NaI (30 g, 197 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 100/1) para dar **34-5** (9 g, 63,7%) como un sólido blanco.

20 A una solución de **34-5** (8 g, 11,2 mmol) en THF anhidro (60 ml) se le añadió DBU (5,12 g, 33,5 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/acetona = 4/1) para dar **34-6** (5,7 g, 86 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OH, 400MHz) δ = 8,18 (s, 1H), 7,17-7,33 (m, 12H), 6,80 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,98 (s, 1H), 5,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,87 (m, 5H), 3,75 (s, 3H), 2,69 (s, 1H), 1,05 (s, 3H).

25 A una solución enfriada en hielo de **34-6** (4,44 g, 7,5 mmol) en MeCN anhidro (45 ml) se le añadió TEA·3HF (1,23 g, 7,6 mmol) y NIS (2,16 g, 9,5 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 2-3 h. La reacción se interrumpió con solución sat. de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con EA (3 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro; y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM/acetona = 100/2) para dar **34-7** (4,4 g, 79,8 %) como un sólido blanco.

30 A una solución de **34-7** (5,36 g, 7,3 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se le añadió DMAP (3,6 g, 29,8 mmol) y BzCl (3,1 g, 22,1 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. La mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1) para dar **34-8** (5,6 g, 81,3 %) como un sólido blanco.

35 A una solución de **34-8** (5,0 g, 5,3 mmol) en DMF anhidra (150 ml) se le añadió NaOBz (7,64 g, 53 mmol) y 15-corona-5 (14 g, 68 mmol). La mezcla se agitó a 90-100 °C durante 48 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1) para dar **34-9** (3,9 g, 78,5 %) como un sólido blanco.

40 El compuesto **34-9** en NH<sub>3</sub> en MeOH (7 N, 60 ml) se agitó a T.A. durante 18 h. La mezcla se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM/acetona = 50/1) para dar **34-10** (500 mg, 74,7%) como un sólido blanco. IEN-EM: m/z 626,3 [M+H]<sup>+</sup>.

45 A una solución de **34-10** (350 mg, 0,56 mmol) en piridina anhidra (4 ml) se le añadió imidazol (50 mg, 0,72 mmol) y TBSCl (108 mg, 0,72 mmol) a 0 hasta 5 °C y se agitó a T.A. durante 15 h. La reacción se interrumpió con EtOH absoluto (0,5 ml). La solución se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en EA (150 ml) y se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (10-30 % de EA en hexanos) para dar **34-11** (338 mg, 81,8 %) como un sólido blanco.

50 A una solución de compuesto **34-11** (328 mg, 0,44 mmol), AgNO<sub>3</sub> (226 mg, 1,33 mmol) y colidina (0,59 ml, 4,84 mmol) en DCM anhidro (4 ml) se le añadió MMTrCl (410 mg, 1,33 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a T.A. durante una noche en atmósfera de N<sub>2</sub> y se controló por CCF hasta completarse. La mezcla se filtró a través de filtro de Celite precompactado y el filtrado se lavó con agua, ácido cítrico acuoso al 50 % y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (EA en hexanos de 0 % a 30 %) para dar **34-12** (337 mg).

55 A una solución de **34-12** (337 mg, 0,33 mmol) en THF anhidro (4 ml) se le añadió solución 1,0 M de TBAF (0,66 ml, 0,66 mmol) a 0 hasta 5 °C. La reacción se calentó lentamente hasta T.A. y se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con gel de sílice y se filtró. Los disolventes se evaporaron para dar el producto en bruto, que se purificó por columna de gel de sílice (EA en hexanos de 0 % a 50 %) para dar **34-13** (188 mg).

60

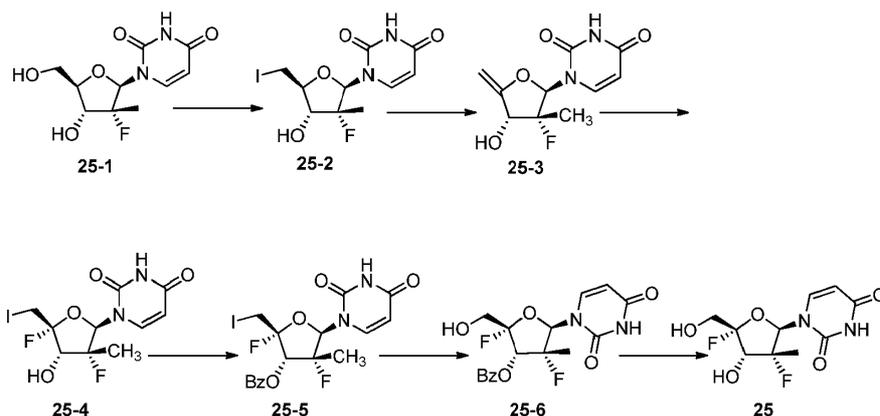
A una solución agitada de **34-13** (180 mg, 0,16 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (2,5 ml) se le añadió N-metilimidazol (132 µl, 1,6 mmol) a 0-5 °C (baño de hielo/agua) seguido de solución de fosforocloridato de fenil(ciclohexanoxi-L-alaninilo) (207 mg, 0,6 mmol, disuelto en 2 ml de CH<sub>3</sub>CN). La solución se agitó a T.A. durante 2,5 h y la mezcla se diluyó con EA seguido de la adición de agua (15 ml). La solución se lavó con H<sub>2</sub>O, solución de ácido cítrico acuoso al 50 % y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó sobre gel de sílice con 0 a 40 % de EA/hexanos para dar **34-14** (75,8 mg) y **34-15** (108 mg) como un isómero de elución más lenta.

El compuesto **34-14** (76 mg, 0,063 mmol) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN anhidro (0,5 ml), y se añadió HCl 4 N en dioxano (47 µl) a 0 hasta 5 °C (baño de hielo/agua). La mezcla se agitó a T.A. durante 40 min, y se añadió EtOH anhidro (200 µl). Los disolventes se evaporaron a T.A. y se coevaporaron con tolueno 3 veces. El residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN al 50 %/ H<sub>2</sub>O, se purificó en HPLC en fase inversa (C18) usando acetonitrilo y agua, y se liofilizó para dar compuesto **34** (26,6 mg). ESI-LCMS: m/z = 663,3 [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto **34-15** (108 mg, 0,089 mmol) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN anhidro (0,7 ml), y se añadió HCl 4 N en dioxano (67 µl) a 0 hasta 5 °C (baño de hielo/agua). La mezcla se agitó a T.A. durante 60 min, y se añadió EtOH anhidro (200 µl). Los disolventes se evaporaron a T.A. y se coevaporaron con tolueno 3 veces. El residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN al 50 %/ H<sub>2</sub>O, se purificó en HPLC en fase inversa (C18) usando acetonitrilo y agua, y se liofilizó para dar compuesto **35** (40,3 mg). ESI-LCMS: m/z = 663,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 12

#### Compuesto 25



A una solución de **25-1** (260 mg, 1 mmol), PPh<sub>3</sub> (780 mg, 3 mmol) y piridina (0,5 ml) en THF anhidro (8 ml) se le añadió I<sub>2</sub> (504 mg, 2 mmol) a T.A., y la mezcla se agitó a T.A. durante 12 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de HCl 1 M. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar **25-2** (190 mg, 85 %) como un sólido blanco.

A una solución de **25-2** (190 mg, 0,52 mmol) en THF (4 ml) se le añadió DBU (760 mg, 5 mmol) a T.A. y la mezcla se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (30 % de EA en PE) para dar **25-3** (75 mg, 52 %) como un sólido blanco.

A una solución de **25-3** (200 mg, 0,82 mmol) en MeCN (anhidro, 4 ml) se le añadió NIS (337 mg, 1,5 mmol) y TEA·3HF (213 mg, 1,25 mmol) a T.A., y la mezcla se agitó a T.A. durante 7 h. La reacción se interrumpió con solución sat. de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y solución ac. sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (20 % de EA en PE) para dar **25-4** (300 mg, 62 %) como un sólido blanco.

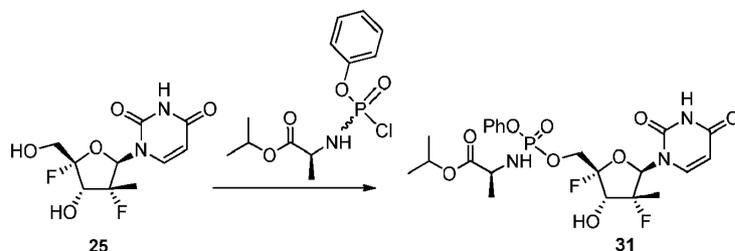
A una solución de **25-4** (194 mg, 0,5 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió BzCl (92 mg, 0,55 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 5 h y la reacción se interrumpió con agua. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (20 % de EA en PE) para dar **25-5** (397 mg, 81 %) como un sólido blanco.

A una solución de **25-5** (1,05 g, 2,13 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió una mezcla de TFA (0,5 ml) y Bu<sub>4</sub>NOH (1 ml), seguida de la adición de *m*-CPBA (1,3 g, 6 mmol) a T.A. La mezcla se agitó a T.A. durante 5 h. La mezcla se lavó con solución sat. de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y solución ac. de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (30 % de EA en PE) para dar **25-6** (450 mg, 63 %) como un sólido blanco.

El compuesto **25-6** (250 mg, 0,65 mmol) se disolvió en NH<sub>3</sub>/MeOH (5 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 5 h y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar compuesto **25** (120 mg, 66 %) como un polvo blanco. ESI-MS: m/z 279,0 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo de referencia 13

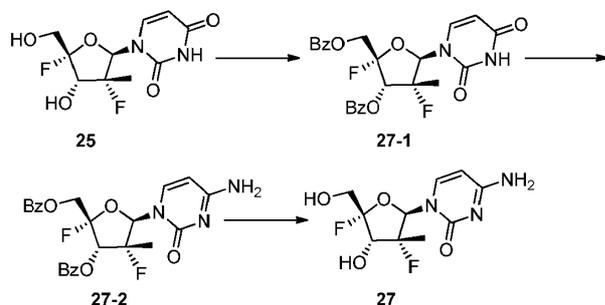
### Compuesto 31



A una solución agitada de compuesto **25** (100 mg, 0,36 mmol) en THF anhidro (3,0 ml) se le añadió N-metilimidazol (236  $\mu$ l, 2,87 mmol) a 0 °C (baño de hielo seco/acetona) seguido de una solución del fosforocloridato (329 mg, 1,08 mmol, disuelto en 2 ml de THF). La solución se agitó a 0 °C durante 1 h, la temperatura de reacción se elevó hasta 10 °C durante la siguiente 1 h y la solución se dejó a 10 °C durante las siguientes 4 h. La mezcla se enfrió hasta 0 a 5 °C, se diluyó con EA y se añadió agua (15 ml). La solución se lavó con H<sub>2</sub>O, solución de ácido cítrico acuoso al 50 % y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió en CH<sub>3</sub>CN al 25 %/H<sub>2</sub>O. El residuo se purificó en HPLC en fase inversa (C18) usando acetonitrilo y agua, seguido de liofilización para dar una mezcla de dos isómeros de compuesto **31** (17,5 mg). MS: m/z 546,05 [M-H]<sup>-</sup>.

## Ejemplo de referencia 14

### Compuesto 27



A una solución de compuesto **25** (139 mg, 0,5 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió BzCl (92 mg, 0,55 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 5 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con solución de HCl 1 N. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (20 % de EA en PE) para dar **27-1** (274 mg, 79 %) como un sólido blanco.

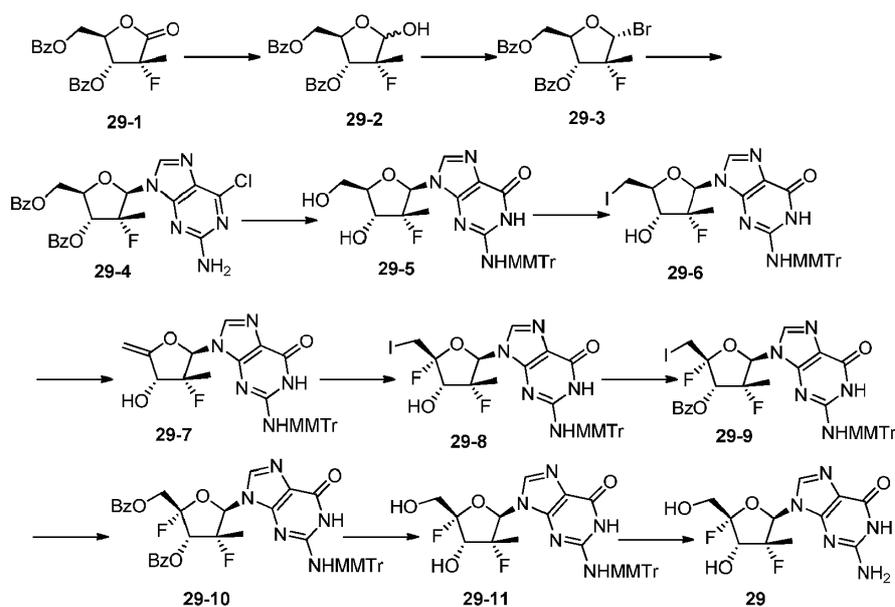
A una solución de **27-1** (490 mg, 1 mmol), DMAP (244 mg, 2 mmol) y TEA (205 mg, 2,1 mmol) en MeCN (10 ml) se le añadió TPSCl (604 mg, 2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 2 h, y después se añadió NH<sub>4</sub>OH ac. a T.A. La mezcla se agitó durante 0,5 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (30 % de EA en PE) para dar **27-2** (250 mg, 41 %) como un sólido blanco.

El compuesto **27-2** (250 mg, 0,51 mmol) se disolvió en NH<sub>3</sub>/MeOH (15 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 5 h y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (5 % de DCM en DCM) para dar compuesto **27** (95 mg, 66 %) como un polvo blanco. ESI-MS: m/z 278,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 15

### Compuesto 29

45



5 A una solución de compuesto **29-1** (30 g, 0,08 mol) en THF anhidro (300 ml) se le añadió una solución de tri-terc-butoxialuminohidruro de litio (120 ml, 0,12 mol) gota a gota a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. La reacción se interrumpió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. y después se filtró. El filtrado se extrajo con EA (3 x 300 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (10 % de EA en PE) para dar **29-2** (26 g, 86 %) como un aceite incoloro.

10 A una solución agitada de  $\text{PPh}_3$  (37,7 g, 0,144 mol) en DCM (100 ml) se le añadió compuesto **29-2** (27 g, 0,072 mol) a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después de agitar la mezcla a T.A. durante 15 min, se añadió  $\text{CBr}_4$  (42 g, 0,129 mol) mientras se mantenía la temperatura de reacción entre  $-25$  y  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después, la mezcla se agitó por debajo de  $-17\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 20 min. Se añadió gel de sílice a la solución, y después se purificó por separación ultrarrápida en columna de gel de sílice para dar el producto oleoso en bruto. El crudo se purificó por columna de gel de sílice (EA en PE de 2 % a 20 %) para dar **29-3** (isómero  $\alpha$ , 17 g, 55 %) como un aceite incoloro.

15 Una mezcla de 6-Cl-guanina (11,6 g, 68,8 mmol) y t-BuOK (8,2 g, 73 mmol) en t-BuOH (200 ml) y MeCN (150 ml) se agitó a  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 30 min y después se añadió **29-3** (10 g, 22,9 mmol) en MeCN (100 ml) a T.A. La mezcla se calentó a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 g) en agua (40 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (20% de EA en PE) para dar **29-4** (6 g, 42 %) como un sólido amarillo.

20 A una solución de **29-4** (12,5 g, 23,8 mol) en DCM (50 ml) se le añadió  $\text{AgNO}_3$  (8,1 g, 47,6 mmol), colidina (5,77 g, 47,6 mmol) y  $\text{MMTrCl}$  (11 g, 35,7 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. La reacción se interrumpió con MeOH (5 ml), se filtró y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar el intermedio (16 g, 86 %) como un sólido amarillo. A una solución de  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  (4,7 g, 66 mmol) en THF (200 ml) se le añadió NaH (3,7 g, 92 mmol) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó a T.A. durante 30 min. Se añadió una solución del intermedio (10,5 g, 13 mmol) en THF (50 ml) y la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 12 h. La reacción se interrumpió con MeOH (2 ml), se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar **29-5** (5,8 g, 77 %) como un sólido amarillo.

25 A una solución de  $\text{PPh}_3$  (7,0 g, 26,6 mmol) en piridina anhidra (100 ml) se le añadió  $\text{I}_2$  (6,3 g, 24,9 mmol) y se agitó a T.A. durante 30 min. La mezcla se trató con una solución de **29-5** (9,5 g, 16,6 mmol) en piridina (40 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. La reacción se interrumpió con solución sat. de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y la mezcla se extrajo con EA. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (30 % de EA en PE) para dar **29-6** (7 g, 66 %) como un sólido amarillo.

30 A una solución de **29-6** (7,5 g, 11 mmol) en THF seco (50 ml) se le añadió DBU (5,4 g, 33 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se diluyó con EA (3 x 100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (30 % de EA en PE) para dar **29-7** (4,0 g, 67 %) como un sólido blanco.

35 A una solución enfriada en hielo de **29-7** (3,0 g, 5,4 mmol) en MeCN anhidro (20 ml) se le añadió TEA $\cdot$ 3HF (0,65 g, 4,1 mmol) y NIS (1,53 g, 6,78 mmol) a T.A., y la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 2 h. La mezcla se diluyó con EA (50 ml) y se lavó con solución sat. de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y  $\text{NaHCO}_3$  ac. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro

40

45

y se concentró a sequedad a baja presión. El residuo se purificó por prep-HPLC (0,1 % de HCOOH en agua y MeCN) para separar los dos isómeros (aproximadamente 1:1). El NOE mostró que el polar era **29-8** (0,6 g, 16 %) como un sólido blanco.

5 A una solución de **29-8** (0,7 g, 1 mmol) en piridina seca (10 ml) se le añadió BzCl (147 mg, 1,05 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 3 h. Después, la mezcla se diluyó con EA y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (20 % de EA en PE) para dar **29-9** (0,65 g, 81 %) como un sólido blanco.

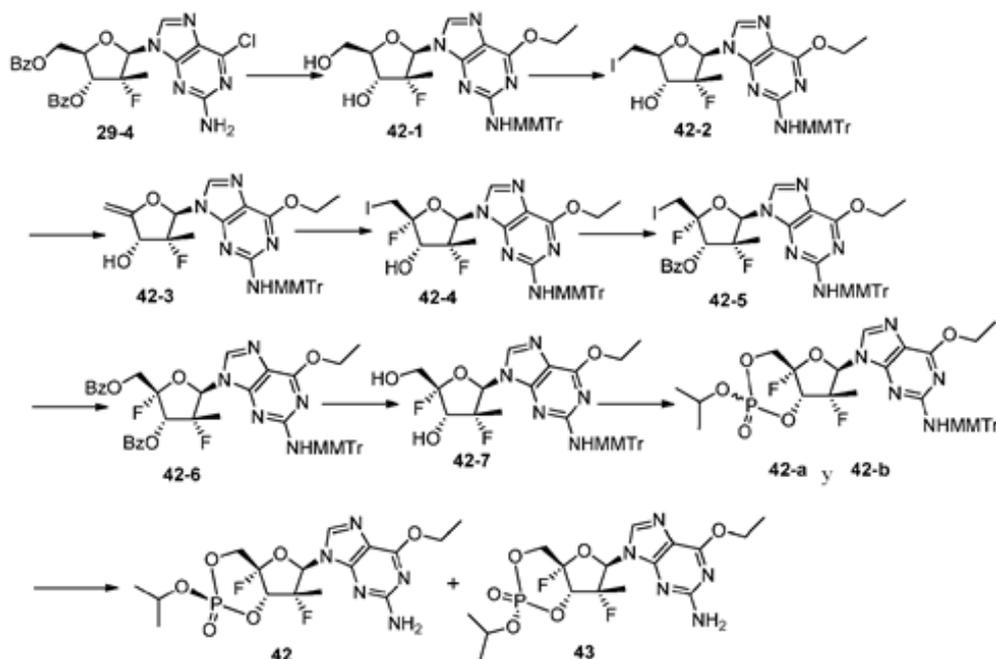
10 A una solución de **29-9** (0,65 g, 0,8 mmol) en DMF seca (40 ml) se le añadió NaOBz (1,15 g, 8 mmol) y 15-corona-5 (1,77 g, 8 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 48 h. El disolvente se evaporó a baja presión y el residuo se disolvió en EA (30 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (20 % de EA en PE) para dar **29-10** (500 mg, 78 %) como un sólido blanco.

15 El compuesto **29-10** (400 mg, 0,5 mmol) en NH<sub>3</sub>/MeOH (7 N, 100 ml) se agitó a T.A. durante 18 h. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar **29-11** (220 mg, 63 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 590,3 [M+H]<sup>+</sup>.

20 El compuesto **29-11** (59 mg, 0,1 mmol) se disolvió en TFA al 50 % en metanol (10 ml) y la mezcla se mantuvo a T.A. durante 2 h. El disolvente se evaporó y se coevaporó con una mezcla de metanol/tolueno para retirar los restos del ácido. El residuo se suspendió en CH<sub>3</sub>CN (1 ml) y se centrifugó. El precipitado se lavó con CH<sub>3</sub>CN (1 ml) y se secó. Se obtuvo compuesto **29** como un sólido incoloro (21 mg, 65 %. MS: m/z 316,2 [M-1]).

## 25 Ejemplo de referencia 16

### Compuestos 42 y 43



30 Un EtONa recién preparado en EtOH seco (2 N, 150 ml) se añadió a una solución de 29-4 (13,67 g, 17,15 mmol) en EtOH (50 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 1 h y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar **42-1** (10 g, 98 %) como un sólido amarillo.

35 A una solución de PPH<sub>3</sub> (2,73 g, 10,4 mol) en piridina anhidra (60 ml) se le añadió I<sub>2</sub> (2,48 g, 9,76 mmol) a T.A. y la mezcla de reacción se agitó a T.A. durante 30 min. Se añadió una solución de **42-1** (3,9 g, 6,51 mmol) en piridina (10 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. La reacción se interrumpió con solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y NaHCO<sub>3</sub> ac. y después se extrajo con EA (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (2 % de MeOH en DCM) para dar **42-2** (3,0 g, 75 %) como un sólido amarillo.

40 A una solución de **42-2** en THF seco (300 ml) se le añadió DBU (14,0 g, 91,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró a baja presión. El residuo se disolvió en EA (100 ml) y se lavó con salmuera. La

capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (20 % de EA en PE) para dar **42-3** (0,6 g, 37,5 %) como un sólido blanco.

5 A una solución enfriada en hielo de **42-3** (2,0 g, 3,44 mmol) en MeCN anhidro (20 ml) se le añadió NIS (0,975 g, 4,3 mmol) y TEA·3HF (0,82 g, 5,16 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 2 h. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> sat. y solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>, y después se concentró a baja presión. El residuo se disolvió en EA (50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (20 % de EA en PE) para dar **42-4** (1,5 g, 60 %) como un sólido blanco.

10 A una solución de **42-4** (1 g, 1,37 mmol) en piridina seca (100 ml) se le añadió BzCl (0,23 g, 1,65 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 30 min y se comprobó por CLEM. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se disolvió en EA (50 ml). La solución se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 % de EA en PE) para dar **42-5** (0,9 g, 78 %) como un sólido blanco.

15 A una solución de **42-5** (2 g, 2,4 mmol) en DMF seca (40 ml) se le añadió NaOBz (3,46 g, 24 mmol) y 15-corona-5 (4,5 ml). La mezcla se agitó a 95 °C durante 72 h. Después, la mezcla se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (15 % de EA en PE) para dar **42-6** (1,5 g, 75 %) como un sólido blanco.

20 El compuesto **42-6** (1,35 g, 1,64 mmol) en NH<sub>3</sub>/MeOH (150 ml) se agitó a T.A. durante 18 h. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar **42-7** (0,9 g, 90%) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 618,3 [M+H]<sup>+</sup>.

25 A una solución de **42-7** (99 mg, 0,16 mmol) en DCM (1,0 ml), se le añadió trietilamina (92,7 µl, 0,64 mmol) a T.A. La mezcla se enfrió hasta 0 a 5 °C (baño de hielo/agua) y fosforodichloridato de isopropilo recién preparado y destilado (36,6 µl, 0,2 mmol, preparado de acuerdo con un procedimiento, Reddy et al. J. Org. Chem. 2011, 76 (10), 3782-3790) se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó a 0 hasta 5 °C (baño de hielo/agua) durante 15 min, seguido de la adición de N-metilimidazol (26,3 µl, 0,32 mmol). Después, la mezcla se agitó durante 1 h a 0 hasta 5 °C. La CCF mostró ausencia de **42-7**. Se añadió EA (100 ml), seguido de agua. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó sobre gel de sílice con 0 a 10 % de iPrOH/ DCM para dar una mezcla de **42-a** y **42-b** (61,5 mg).

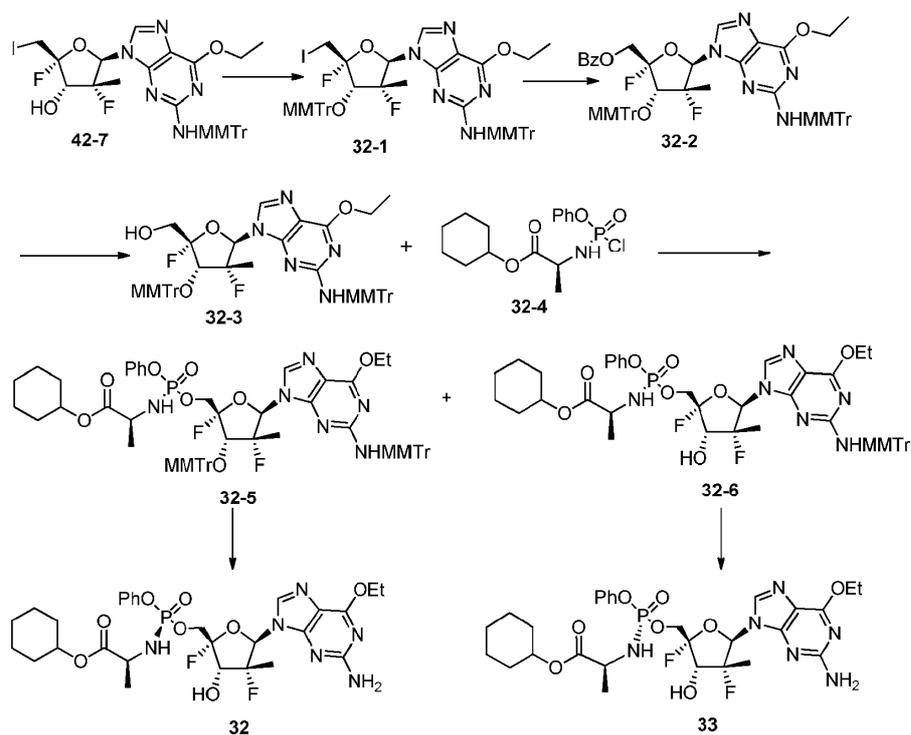
35 Una mezcla de **42-a** y **42-b** (61,5 mg, 0,085 mmol) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN anhidro (0,5 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (64 µl) a 0 hasta 5 °C (baño de hielo/agua). La mezcla se agitó a T.A. durante 40 min, y se añadió EtOH anhidro (200 µl). Los disolventes se evaporaron a T.A. y se coevaporaron con tolueno 3 veces. El residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN al 50 %/H<sub>2</sub>O, se purificó en HPLC en fase inversa (C18) usando acetonitrilo y agua, seguido de liofilización para dar compuesto **42** (1,8 mg) y compuesto **43** (14,5 mg).

40 Compuesto **42**: <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 8,0 (s, 1H), 6,69 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,9-5,6 (s a, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,68-4,52 (m, 3H), 1,49-1,3 (m, 12H); <sup>19</sup>F RMN (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ -122,8 (s), -160,06 (s); <sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ -7,97 (s). ESI-LCMS: m/z = 450,1 [M+H]<sup>+</sup>; Compuesto **43**: <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 7,96 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,69 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,28-6,1 (s a, 1H), 4,81-4,5 (m, 4H), 1,45-1,39 (m, 12H); <sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ -5,84 (s). ESI-LCMS: m/z = 450,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 17

#### Compuestos 32 y 33

50



5 A una solución de **42-7** (0,47 g, 0,65 mol) en DCM (3 ml) se le añadió  $\text{AgNO}_3$  (0,22 g, 1,29 mmol), colidina (0,15 g, 1,29 mmol) y  $\text{MMTrCl}$  (0,3 g, 0,974 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. La mezcla se filtró y el filtro se lavó con solución ac. sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice para dar **32-1** (0,55, 85 %) como un sólido blanco.

10 A una solución de **32-1** (0,5 g, 0,5 mmol) en DMF seca (10 ml) se le añadió  $\text{NaOBz}$  (0,72 g, 5 mmol) y 15-corona-5 (0,9 ml). La mezcla se agitó a 95 °C durante 72 h. La mezcla se diluyó con EA y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (10 % de EA en PE) para dar **32-2** (0,3 g, 60 %) como un sólido blanco.

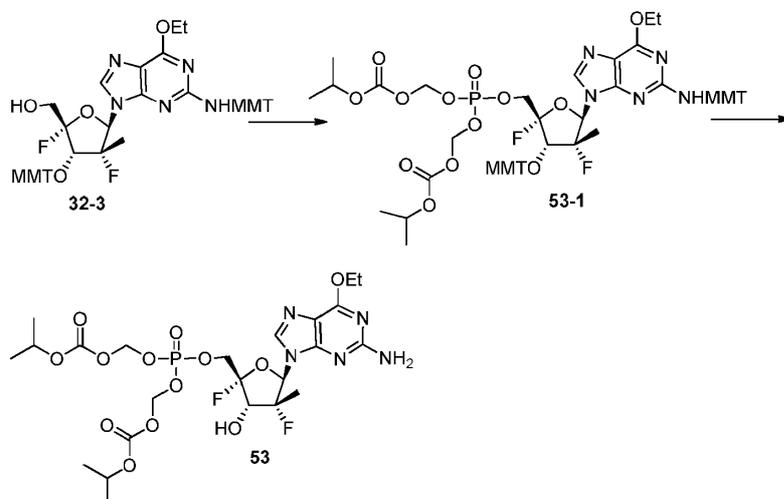
15 El compuesto **32-2** (0,3 g, 0,3 mmol) en  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (30 ml) se agitó a T.A. durante 18 h. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (20% de EA en PE) para dar **32-3** (145 mg, 56 %) como un sólido blanco. IEN-CLEM:  $m/z$  890,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 A una solución agitada de **32-3** (161 mg, 0,16 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro (2,0 ml) se le añadió N-metilimidazol (118  $\mu\text{l}$ , 2,87 mmol) a 0 hasta 5 °C (baño de hielo/agua) seguido de solución de **32-4** (186 mg, 0,54 mmol, disuelto en 2 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$ ). La solución se agitó a 0 hasta 5 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con EA y se añadió agua (15 ml). La solución se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , solución de ácido cítrico acuoso al 50 % y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó sobre gel de sílice con 0 a 40 % de EA/hexanos para dar **32-5** (82,6 mg) como el isómero de elución más rápida y **32-6** (106 mg) como el isómero de elución más lenta.

25 El compuesto **32-5** (82,6 mg, 0,07 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro (0,5 ml), y se añadió  $\text{HCl}$  4 N en dioxano (35  $\mu\text{l}$ ) a 0 hasta 5 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 1 h y se añadió  $\text{EtOH}$  anhidro (100  $\mu\text{l}$ ). Los disolventes se evaporaron a T.A. y se coevaporaron con tolueno 3 veces. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 50 %/ $\text{H}_2\text{O}$  y se purificó en HPLC en fase inversa (C18) usando acetonitrilo y agua, seguido de liofilización para dar compuesto **32** (19,4 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  7,9 (s, 1H), 7,32-7,28 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,2-7,12 (m, 3H), 6,43 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H), 4,70-4,63 (m, 2H), 4,55-4,4 (m, 3H), 3,94-3,9 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 4H), 1,53-1,49 (m, 1H), 1,45-1,22 (m, 15H);  $^{31}\text{P}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  4,06 (s); ESI-LCMS:  $m/z = 655,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 653,15  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

35 El compuesto **32-6** (100 mg, 0,083 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro (0,5 ml) y se añadió  $\text{HCl}$  4 N en dioxano (50  $\mu\text{l}$ ) a 0 hasta 5 °C. Siguiendo el procedimiento para obtener compuesto **32**, se obtuvo compuesto **33** (31,8 mg).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ , 400 MHz)  $\delta$  7,93 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,24-7,14 (m, 3H), 6,41 (d,  $J = 17,6$  Hz, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 4,54-4,49 (m, 2H), 4,44-4,39 (m, 1H), 3,92-3,89 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 4H), 1,54-1,24 (m, 16H);  $^{31}\text{P}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$ )  $\delta$  3,91 (s); ESI-LCMS:  $m/z = 655,2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 653,1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

40

**Ejemplo 18****Compuesto 53**

5

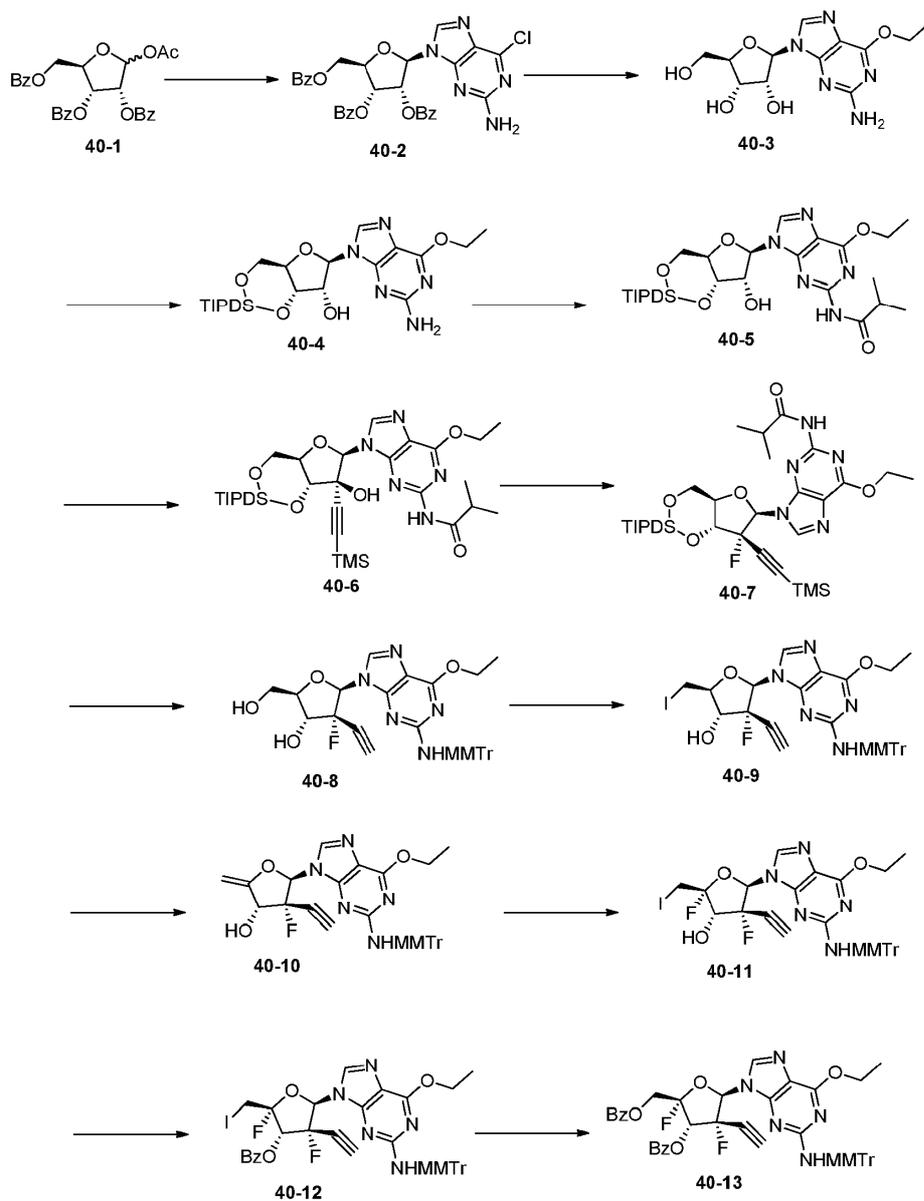
El compuesto **53-1** (70 mg, 58 %) se preparó a partir de **32-3** (90 mg; 0,1 mmol) y bis(isopropiloxycarboniloximetil)fosfato de trietilamonio (0,2 mmol) con DIPEA (87  $\mu$ l), BopCl (44 mg) y 3-nitro-1,2,4-triazol (29 mg) en THF (2 ml) de acuerdo con un método descrito para el compuesto 51-2. La purificación se hizo con el sistema de disolvente de hexanos/EtOAc, 20-80 % de gradiente.

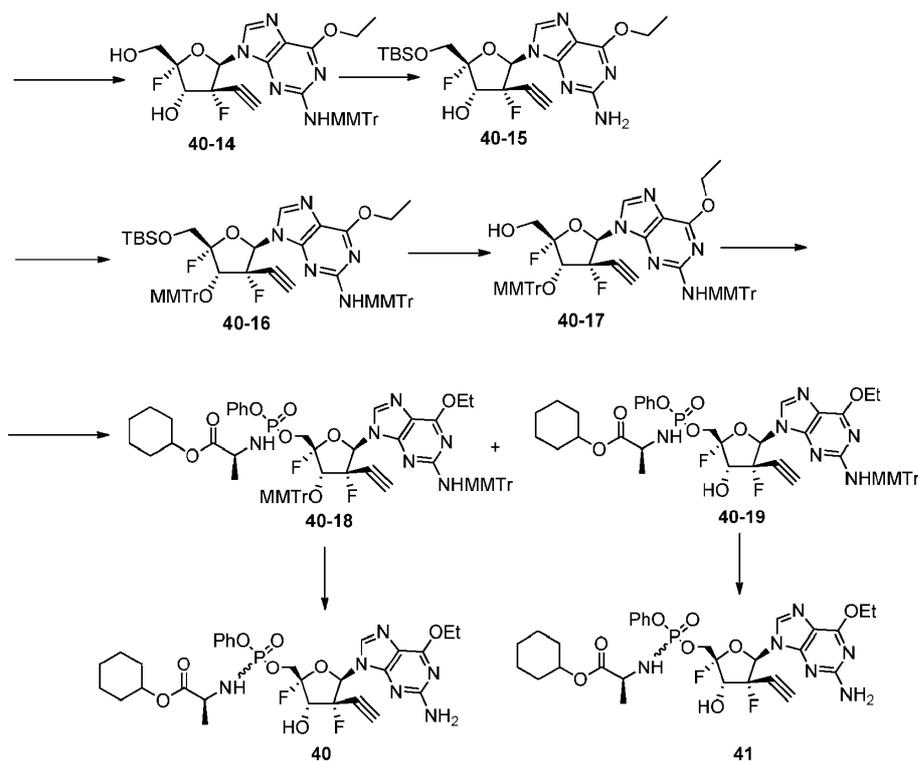
10

El compuesto **53** (25 mg, 64 %) se preparó a partir de **53-1** (70 mg) en acetonitrilo (0,6 ml) y HCl 4 N/dioxano (50  $\mu$ l) de acuerdo con un método descrito para el compuesto 51. MS: m/z = 658 [M+1]<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 19****Compuestos 40 y 41**





5 A una mezcla de 6-Cl-guanina presililada (usando HMDS y  $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ) (25,2 g, 150 mmol) en DCE (300 ml) se le añadió **40-1** (50 g, 100 mmol) y TMSOTf (33,3 g, 150 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h y después se concentró a baja presión. El residuo se volvió a disolver en EA y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó sobre columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para dar **40-2** puro (45 g, 73 %) como un sólido blanco.

10 A una solución de **40-2** (45 g, 73,4 mmol) en EtOH (73 ml) se le añadió EtONa (1 N en EtOH, 360 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 16 h. Después, la mezcla se concentró para dar un residuo, que se purificó por columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 10/1) para dar **40-3** puro (19 g, 83 %) como un sólido blanco.

15 A una solución de **40-3** (19 g, 61,1 mmol) en piridina (120 ml) se le añadió TIPDSCl<sub>2</sub> (19,2 g, 61 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 16 h y después se concentró a baja presión. El residuo se volvió a disolver en EA y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 20/1) para dar **40-4** puro (22 g, 65 %) como un sólido blanco.

20 A una solución de **40-4** (22 g, 39,8 mmol) en DMF/piridina (5/1, 100 ml) se le añadió TMSCl (12,9 g, 119 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 1 h y después se trató con cloruro de isobutililo (5,4 g, 50 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 3 h y después se inactivó por  $\text{NH}_4\text{OH}$ . La mezcla se concentró a baja presión. El residuo se disolvió en EA (200 ml). La solución se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. y después la capa orgánica se secó y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1) para dar **40-5** puro (15 g, 60 %) como un sólido blanco.

25 A una solución de **40-5** (15 g, 24,1 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió PDC (13,5 g, 26 mmol) y  $\text{Ac}_2\text{O}$  (9,8 g, 96 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 16 h. La reacción se interrumpió por  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. y después se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se disolvió en THF anhidro (100 ml). A una solución de TMSCCH (12 g, 112 mmol) en THF (200 ml) se le añadió n-BuLi (2,5 N, 44 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 min y 0 °C durante 15 min. La mezcla se trató con una solución de cetona en bruto en THF a -78 °C y se agitó a -30 °C durante 2 h. La reacción se interrumpió por  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat. y después se extrajo por EA. La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1) para dar **40-6** puro (3,1 g, 18 %) como un sólido blanco.

35 A una solución de **40-6** (7 g, 7,5 mmol) y piridina (1,4 g, 17 mmol) en DCM (35 ml) se le añadió DAST (5,6 g, 35 mmol) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h. La reacción se interrumpió por  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. y después se extrajo con EA. La capa orgánica combinada se secó sobre anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1) para dar **40-7** puro (3,1 g, 18 %) como un sólido blanco.

- 5 El compuesto **40-7** (4,1 g, 5,7 mmol) en NH<sub>3</sub> sat./MeOH (100 ml) se agitó a T.A. durante 16 h y se concentró a baja presión. El residuo se volvió a disolver en DCM anhidro (300 ml) y se trató con AgNO<sub>3</sub> (27,0 g, 160 mmol), colidina (22 ml) y MMTrCl (23,0 g, 75,9 mmol) en pequeñas porciones en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a T.A. durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 10/1) para dar el intermedio puro. El intermedio se disolvió en una solución de TBAF/THF (1 N, 20 ml). La mezcla se agitó a T.A. durante 2 h y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 50/1) para dar **40-8** puro (3,0 g, 86 %) como un sólido blanco.
- 10 A una solución de **40-8** (3,0 g, 4,9 mmol) en THF (50 ml) se le añadió imidazol (840 mg, 12 mmol), PPh<sub>3</sub> (3,2 g, 12 mmol) y I<sub>2</sub> (2,4 g, 9,2 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 16 h. La reacción se interrumpió por Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. sat. y después se extrajo con EA. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para dar **40-9** en bruto (4,2 g, >100 %, que contenía TPPO) como un sólido blanco.
- 15 A una solución de **40-9** en bruto en THF anhidro (30 ml) se le añadió DBU (2,7 g, 18 mmol) y se calentó hasta 80 °C. La mezcla se agitó durante 1 h y se comprobó por CLEM. La mezcla se inactivó por agua y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró, y el filtrado se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para dar **40-10** (2,0 g, 69%) como un sólido blanco.
- 20 A una solución enfriada en hielo de **40-10** (2,0 g, 3,38 mmol) en MeCN anhidro (15 ml) se le añadió NIS (777 mg, 3,5 mmol) y NEt<sub>3</sub>·3HF (536 g, 3,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 16 h y se comprobó por CLEM. Después de completarse, la mezcla se inactivó por Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> sat. y solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 10/1 a 3/1) para dar **40-11** (2,1 g, 84,0 %) como un sólido blanco.
- 25 A una solución de **40-11** en bruto (2,1 g, 2,85 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se le añadió DMAP (490 mg, 4 mmol) y BzCl (580 mg, 4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante una noche y se comprobó por CLEM. La reacción se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE/EA = 8/1 a 3/1) para dar **40-12** (2,0 g, 83,4 %) como un sólido blanco.
- 30 A una solución de **40-12** (2,0 g, 2,4 mmol) en DMF anhidra (60 ml) se le añadió NaOBz (3,3 g, 23,0 mmol) y 15-corona-5 (5,11 g, 23 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 36 h. La reacción se interrumpió por agua y la mezcla se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1 a 3/1) para dar **40-13** (830 mg, 42,0 %) como un sólido blanco. IEN-EM: m/z 836,11 [M+H]<sup>+</sup>.
- 35 Una solución de **40-13** (831 mg, 1,0 mmol) en n-butilamina anhidra (4 ml) se agitó a T.A. durante 3 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se controló por CCF. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (MeOH en DCM de 0 % a 10 %) para dar el producto en bruto, que se volvió a purificar usando columna de gel de sílice para dar **40-14** como un sólido rosa claro (563 mg).
- 40 A una solución de **40-14** (560 mg, 0,89 mmol) en piridina anhidra (5 ml) se le añadió imidazol (78,6 mg, 1,16 mmol) y TBSCl (202 mg, 1,34 mmol) a 0 hasta 5 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 15 h. La reacción se interrumpió añadiendo EtOH absoluto (0,3 ml). La solución se concentró a sequedad a presión reducida y se coevaporó con tolueno 3 veces. El residuo se disolvió en EA (150 ml) y se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> sat. y salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (0-20 % de EA en hexanos) para dar **40-15** (303 mg) como un sólido blanco.
- 45 A una solución de **40-15** (303 mg, 0,41 mmol), AgNO<sub>3</sub> (208 mg, 1,23 mmol) y colidina (0,55 ml, 4,51 mmol) en DCM anhidro (4 ml) se le añadió MMTrCl (378 mg, 1,3 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a T.A. durante una noche en atmósfera de N<sub>2</sub> y se controló por CCF. La mezcla se filtró a través de filtro de Celite precompactado y el filtrado se lavó con agua y ácido cítrico acuoso al 50 % y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (EA en hexanos de 0 % a 30 %) para dar **40-16** (374 mg, 90 %).
- 50 A una solución de **40-16** (374 mg, 0,37 mmol) en THF anhidro (4 ml) se le añadió solución 1,0 M de TBAF (0,74 ml, 0,74 mmol) a 0 hasta 5 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 1 h. La mezcla se inactivó con gel de sílice y se filtró. Los disolventes se evaporaron para dar el producto en bruto, que se purificó por columna de gel de sílice (EA en hexanos de 0 % a 50 %) para dar **40-17** (265 mg).
- 55 A una solución agitada de **40-17** (187,5 mg, 0,16 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (2,5 ml) se le añadió N-metilimidazol (136 µl, 1,66 mmol) a 0-5 °C (baño de hielo/agua) seguido de solución de fosforocloridato de fenil(ciclohexanoxi-L-alaninilo) (214 mg, 0,62 mmol, disuelto en 0,5 ml de CH<sub>3</sub>CN). La solución se agitó a T.A. durante 3 h y después se diluyó con
- 60
- 65

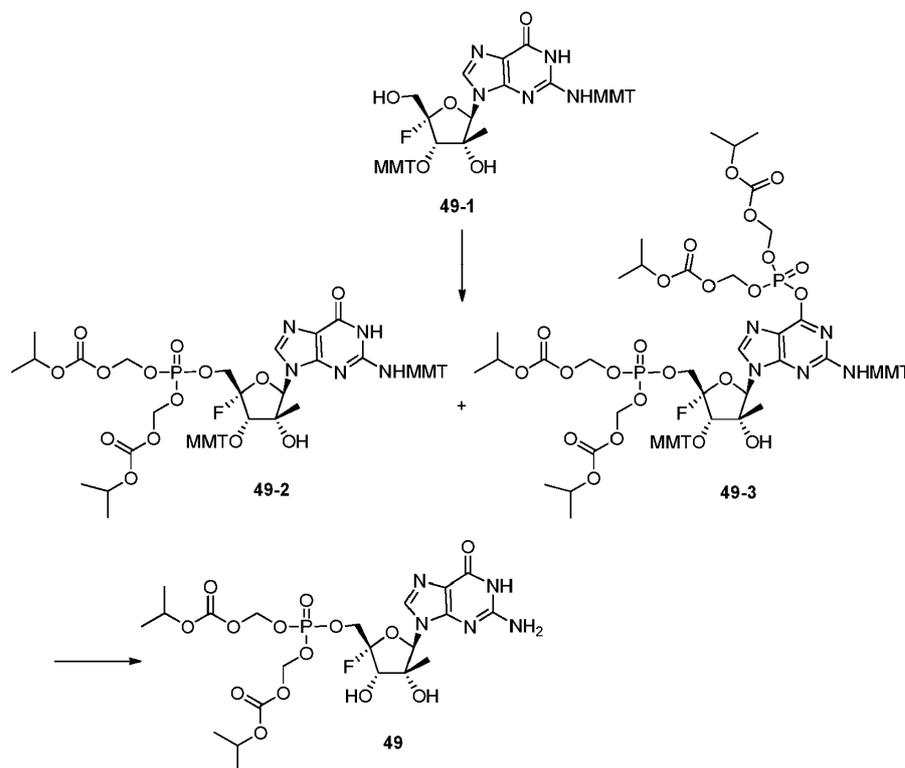
EA seguido de la adición de agua (15 ml). La solución se lavó con H<sub>2</sub>O, solución de ácido cítrico acuoso al 50 % y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó sobre gel de sílice con 0 a 40 % de EA/hexanos para dar (isómeros individuales) de **40-18** (108 mg). La elución de la última fracción dio (isómeros individuales) de **40-19** (120 mg) como un sólido vítreo.

El compuesto **40-18** (108 mg, 0,089 mmol) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN anhidro (0,5 ml), y se añadió HCl 4 N en dioxano (67 µl) a 0 hasta 5 °C (baño de hielo/agua). La mezcla se agitó a T.A. durante 40 min, y se añadió EtOH anhidro (200 µl). Los disolventes se evaporaron a T.A. y se coevaporaron con tolueno 3 veces. El residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN al 50 %/H<sub>2</sub>O, se purificó en HPLC en fase inversa (C18) usando acetonitrilo y agua, seguido de liofilización para dar compuesto **40** (26,6 mg) como una espuma blanca. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 7,89 (s, 1H), 7,33-7,29 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,39 (t, *J* = 25,2 Hz, 1H), 4,75-4,42 (m, 6H), 3,92 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,24 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 1,76-1,51 (m, 5H), 1,45-1,25 (m, 12H); <sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ 4,04 (s); ESI-LCMS: *m/z* = 665,2 [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto **41** (44,4 mg, isómero individual) se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito para el compuesto **40** usando **40-19**. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 7,93 (s, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,68-4,60 (m, 2H), 4,54-4,39 (m, 3H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,24 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 1,75-1,5 (m, 5H), 1,48-1,23 (m, 12H); <sup>19</sup>F RMN (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ -122,95 (s), -155,84-155,99 (m); <sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ 3,94 (s); ESI-LCMS: *m/z* = 665,15 [M+H]<sup>+</sup>.

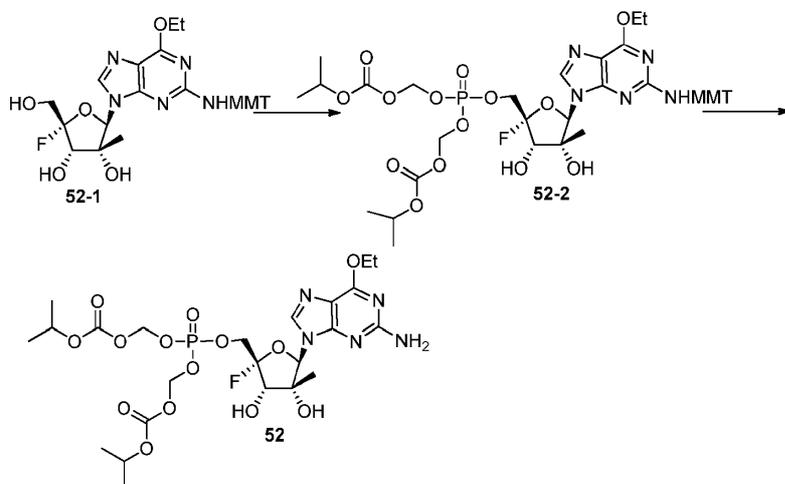
## Ejemplo 20

### Compuesto 49



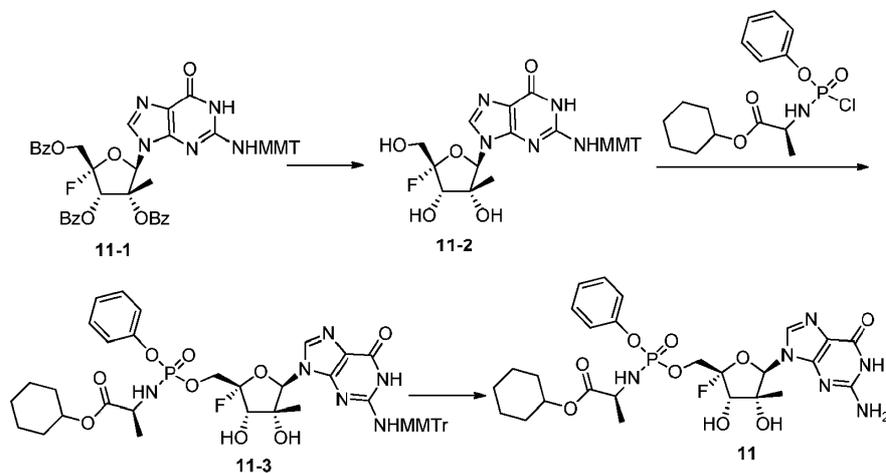
A una solución de bis(isopropiloxicarboniloximetil)fosfato de trietilamonio (0,33 mmol, preparado a partir de 110 mg de bis(POC)fosfato y 46 µl de Et<sub>3</sub>N) en THF se le añadió 49-1 (91 mg, 0,11 mmol). La mezcla se evaporó y se hizo anhidra por coevaporación con piridina seguida de tolueno. El residuo se disolvió en THF anhidro (1,5 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió diisopropil etilamina (0,19 ml, 10 equiv.), seguida de BOP-Cl (0,14 g, 5 equiv.) y 3-nitro-1,2,4-triazol (63 mg, 5 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 min, se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con el sistema de disolvente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/i-PrOH (2-10 % de gradiente) para obtener 49-2 (13 mg, 10 %) y **49-3** (95 mg, 58 %).

Una solución de **49-2** y **49-3** (13 mg y 95 mg, respectivamente) en HCOOH ac. al 80 % (3 ml) se agitó a T.A. durante 3 h, después se evaporó y se coevaporó con tolueno. El residuo se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (4-10 % de gradiente) para obtener compuesto **49** en rendimiento (42 mg, 94 %). MS: *m/z*=628 [M+1]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 21****Compuesto 52**

5 El compuesto **52-2** (158 mg, 50 %) se preparó a partir de **52-1** (0,21 g; 0,35 mmol) y bis(isopropiloxicarboniloximetil)fosfato de trietilamonio (0,54 mmol) con DIPEA (0,18 ml), BopCl (178 mg) y 3-nitro-1,2,4-triazol (80 mg) en THF (4 ml).

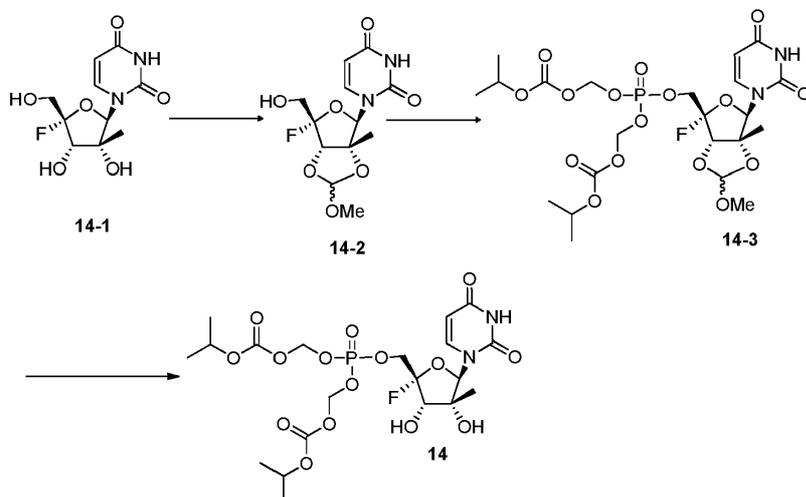
10 Una solución de **52-2** (158 mg) en acetonitrilo (1 ml) y HCl (4 N/dioxano; 85  $\mu$ l) se agitó a T.A. durante 30 min. La reacción se interrumpió con MeOH y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (columna de 10 g) con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$  (3-10 % de gradiente) para dar compuesto **52** (85 mg, 76 %). MS:  $m/z = 656 [M+1]^+$ .

**Ejemplo 22****Compuesto 11**

20 Una mezcla de **11-1** (170 mg, 0,19 mmol) y amoníaco metanólico (7 N; 3 ml) se agitó a T.A. durante 8 h, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (columna de 10 g) con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (4-11 % de gradiente) para dar **11-2** (100 mg, 90 %).

25 El compuesto **11-2** se hizo anhidro por coevaporación con piridina, seguida de tolueno. A una solución de **11-2** (24 mg, 0,04 mmol) y N-metilimidazol (17  $\mu$ l, 5 equiv.) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió el fosforocloridato (50 mg, 3,5 equiv.) en 2 porciones en intervalos de 6 h. La mezcla se agitó a T.A. durante 1 d y se evaporó. La purificación sobre sílice (columna de 10 g) con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (4-12 % de gradiente) produjo **11-3** (10 mg, 28 %).

30 Una solución de **11-3** (9 mg, 0,01 mmol) en ácido fórmico al 80 % se agitó 3 h a T.A. La mezcla se evaporó y se purificó sobre sílice (columna de 10 g) con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (5-15 % de gradiente) para dar compuesto **11** (3 mg, 50 %). MS:  $m/z = 624 [M-1]^-$ .

**Ejemplo de referencia 23****Compuesto 14**

5

Una mezcla de **14-1** (1,2 g, 4,3 mmol), PTSA monohidrato (0,82 g, 1 equiv.) y ortoformiato de trimetilo (14 ml, 30 equiv.) en dioxano (30 ml) se agitó durante una noche a T.A. La reacción se neutralizó con  $\text{NH}_3$  7 N/MeOH y se retiró un sólido blanco por filtración. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y se trató con AcOH ac. al 80 % (5 ml). La mezcla se mantuvo a T.A. durante 45 min y después se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice (columna de 25 g) con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (4-10 % de gradiente) para dar **14-2** (1,18 g, 87 %).

10

El compuesto **14-3** (137 mg, 75%) se preparó a partir de **14-2** (93 mg, 0,29 mmol) y bis(isopropiloxycarbonyloximetil)fosfato de trietilamonio (0,44 mmol) con DIPEA (0,2 ml), BopCl (147 mg) y 3-nitro-1,2,4-triazol (66 mg) en THF (3 ml). La purificación se hizo con el sistema de disolvente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$  (3-10 % de gradiente).

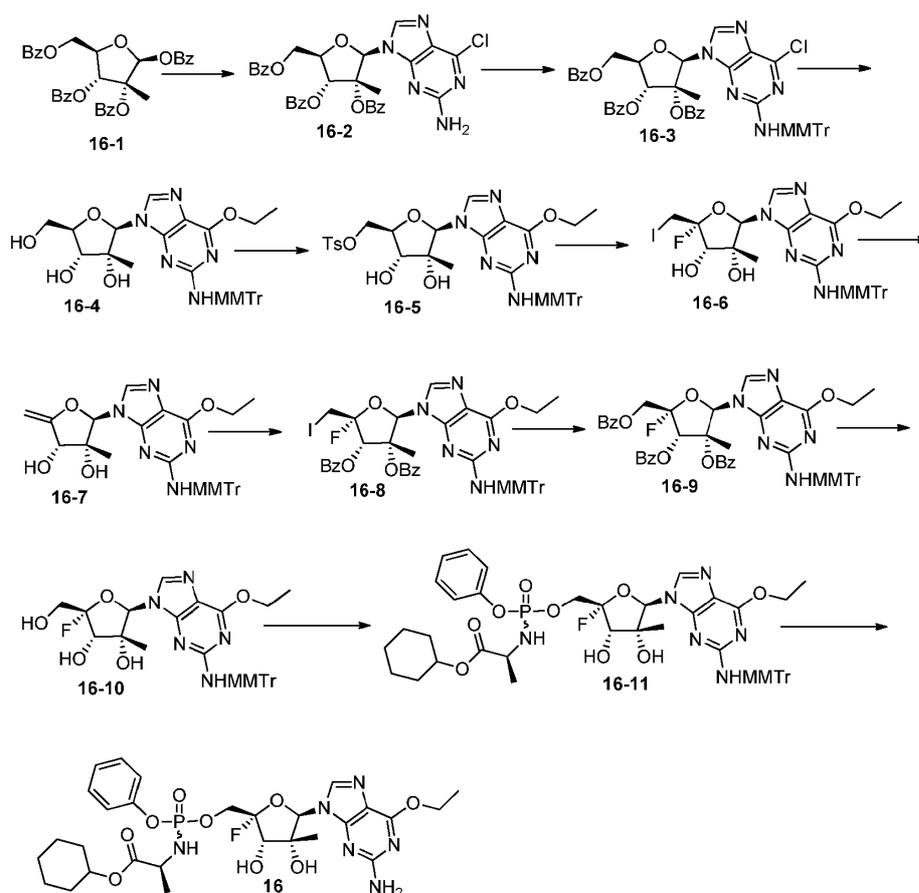
15

Una solución de **14-3** (137 mg) en HCOOH ac. al 80 % se agitó a T.A. durante 2 h y después se concentró. El residuo se coevaporó con tolueno y después MeOH que contenía una pequeña cantidad de  $\text{Et}_3\text{N}$  (2 gotas). La purificación sobre sílice (columna de 25 g) con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (4-10 % de gradiente) dio compuesto **14** (100 mg, 77 %). MS:  $m/z = 1175$  [2M-1].

20

**Ejemplo 24****Compuesto 16**

25



El compuesto **16-1** (50 g, 86,0 mmol) y 6-Cl-guanina (16,1 g, 98,2 mmol) se coevaporaron con tolueno anhidro 3 veces. A una solución de **10-1** en MeCN (200 ml) se le añadió DBU (39,5 g, 258,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y después se añadió TMSOTf (95,5 g, 430,0 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante una noche. La solución se enfrió hasta T.A. y se diluyó con EA (100 ml). La solución se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (EA en PE de 10 % a 40 %) para dar **16-2** (48,0 g, rendimiento: 88,7 %) como una espuma amarilla. ESI-MS: m/z 628 [M+H]<sup>+</sup>.

A una solución de **16-2** (48,0 g, 76,4 mol), AgNO<sub>3</sub> (50,0 g, 294,1 mmol) y colidina (40 ml) en DCM anhidro (200 ml) se le añadió MMTrCl (46,0 g, 149,2 mmol) en pequeñas porciones en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a T.A. durante 3 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La reacción se controló por CCF. La mezcla se filtró y el filtro se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (EA en PE de 5 % a 50 %) para dar **16-3** en bruto (68 g, 98 %). ESI-MS: m/z 900,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Se disolvió sodio (8,7 g, 378,0 mmol) en EtOH seco (100 ml) a 0 °C y se calentó lentamente hasta T.A. El compuesto **16-3** (68,0 g, 75,6 mmol) se trató con solución de NaOEt recién preparada y se agitó durante una noche a T.A. La reacción se controló por CCF y la mezcla se concentró a baja presión. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con EA (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH en DCM de 1 % a 5 %) para dar **16-4** (34,0 g, 75,2 %) como un sólido amarillo. ESI-MS: m/z 598 [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto **16-4** (32,0 g, 53,5 mmol) se coevaporó con piridina anhidra 3 veces. A una solución enfriada en hielo de **16-4** en piridina anhidra (100 ml) se le añadió TsCl (11,2 g, 58,9 mmol) en piridina (50 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante 18 h a 0 °C. La reacción se comprobó por CLEM (aproximadamente el 70 % era el producto deseado). La reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O y la solución se concentró a baja presión. El residuo se disolvió en EA (100 ml) y se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH en DCM de 1 % a 5 %) para dar **16-5** en bruto (25,0 g, 62,2 %) como un sólido amarillo. ESI-MS: m/z 752 [M+H]<sup>+</sup>.

A una solución de **16-5** (23,0 g, 30,6 mmol) en acetona (150 ml) se le añadió NaI (45,9 g, 306,0 mmol) y TBAI (2,0 g), y se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se controló por CLEM. Después de completarse la reacción, la

mezcla se concentró a baja presión. El residuo se disolvió en EA (100 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La solución orgánica se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 100:1 a 20:1) para dar el producto en bruto. A una solución del producto en bruto en THF seco (200 ml) se le añadió DBU (14,0 g, 91,8 mmol) y se calentó hasta 60 °C. La mezcla se agitó durante una noche y se comprobó por CLEM. La reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> sat. y la solución se extrajo con EA (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH en DCM de 1 % a 5 %) para dar **16-6** (12,0 g, 67,4%) como un sólido amarillo. ESI-MS: m/z 580 [M+H]<sup>+</sup>.

A una solución enfriada en hielo de **16-6** (8,0 g, 13,8 mmol) en MeCN seco (100 ml) se le añadió NIS (3,9 g, 17,2 mmol) y TEA·3HF (3,3 g, 20,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 18 h y se comprobó por CLEM. Después de completarse la reacción, la reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> sat. y solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La solución se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA en PE de 10 % a 50 %) para dar **16-7** (7,2 g, 72,0 %) como un sólido. ESI-MS: m/z 726 [M+H]<sup>+</sup>.

A una solución de **16-7** en bruto (7,2 g, 9,9 mmol) en DCM seco (100 ml) se le añadió DMAP (3,6 g, 29,8 mmol) y BzCl (2,8 g, 19,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante una noche y se comprobó por CLEM. La mezcla se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA en PE de 10 % a 30%) para dar **16-8** (8,0 g, 86,4 %) como un sólido. ESI-MS: m/z 934 [M+H]<sup>+</sup>.

A una solución de **16-8** (7,5 g, 8,0 mmol) en DMF seca (100 ml) se le añadió NaOBz (11,5 g, 80,0 mmol) y 15-corona-5 (15,6 ml). La mezcla se agitó durante 36 h a 90 °C. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con EA (3 x 150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA en PE de 10 % a 30 %) para dar **16-9** en bruto (6,0 g, 80,0 %) como un sólido. ESI-MS: m/z 928 [M+H]<sup>+</sup>.

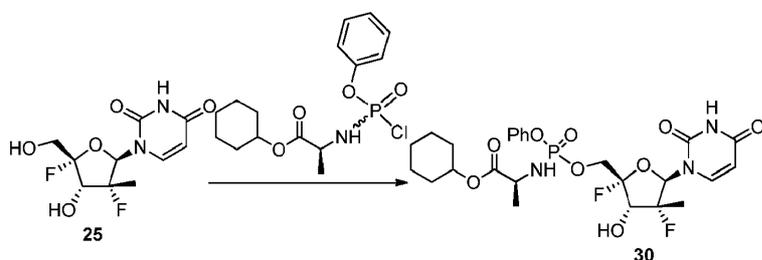
El compuesto **16-9** (4,0 g, 4,3 mmol) se coevaporó con tolueno anhidro 3 veces y se trató con NH<sub>3</sub>/MeOH (50 ml, 4 N) a T.A. La mezcla se agitó durante 18 h a T.A. La reacción se controló por CLEM y la mezcla se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA en PE de 30 % a 50 %) para dar **16-10** (1,9 g, 71,7 %) como un sólido. IEN-EM: m/z 616 [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto **16-10** (300,0 mg, 0,49 mmol) se coevaporó con tolueno anhidro 3 veces y se disolvió en MeCN (2 ml). La mezcla se trató con NMI (120,5 mg, 1,47 mmol) y el reactivo de fosforocloridato (338,1 mg, 0,98 mmol) en MeCN (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 18 h a T.A. La reacción se controló por CLEM. La mezcla se diluyó con solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y se extrajo con EA. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA en PE de 30 % a 50 %) para dar **16-11** (240 mg, 53,3 %) como un sólido. ESI-MS: m/z 925 [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto **16-11** (240,0 mg, 0,26 mmol) se trató con AcOH al 80 % (10 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h a T.A. La reacción se controló por CLEM. La mezcla se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH en DCM de 1 % a 3 %) para dar compuesto **16** (87,6 mg, 51,7 %) como un sólido. ESI-MS: m/z 653 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 45 Ejemplo de referencia 25

##### Compuesto 30



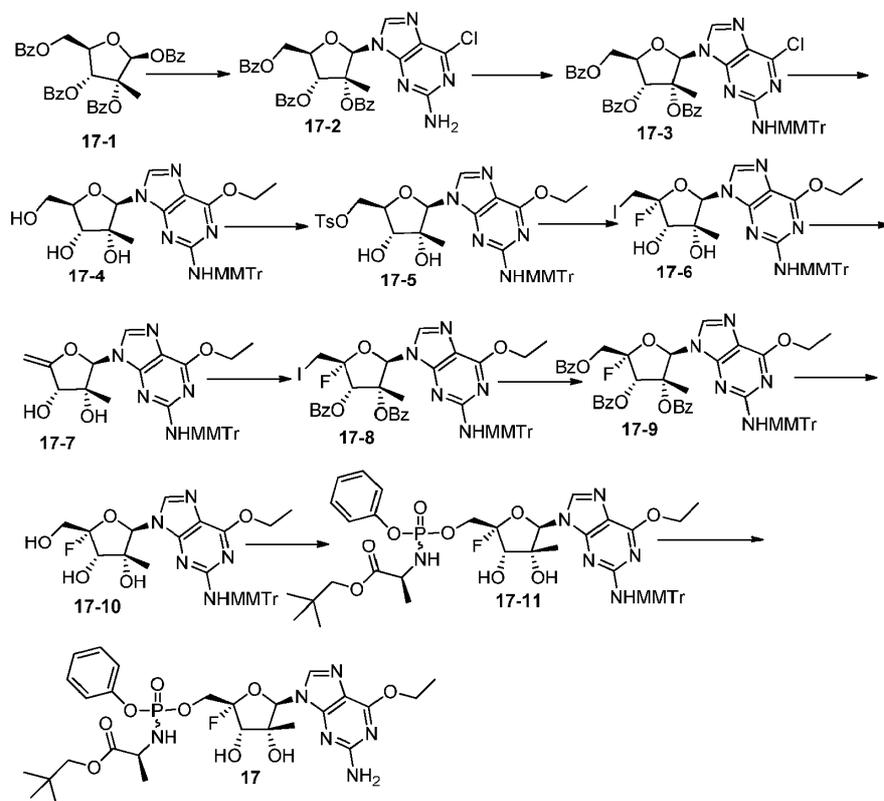
A una solución agitada de compuesto **25** (60 mg, 0,22 mmol) en THF anhidro (2,0 ml) se le añadió N-metilimidazol (0,142 ml, 1,73 mmol) a 0 °C (baño de hielo seco/acetona) seguido de solución de fosforocloridato de fenil(ciclohexanoxi-L-alaninilo) (235 mg, 0,68 mmol) disuelto en THF (2 ml). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y la temperatura se elevó hasta 10 °C durante la siguiente 1 h. La reacción se dejó a 10 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta 0 a 5 °C, se diluyó con EA y se añadió agua (5 ml). La solución se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se disolvió en CH<sub>3</sub>CN al 25 %/H<sub>2</sub>O. El compuesto se purificó en HPLC en fase inversa (C18) usando acetonitrilo y agua, seguido de liofilización para dar una espuma blanca. El producto se volvió a disolver en EtOAc, se

lavó con solución de ácido cítrico acuoso al 50 %, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se liofilizó para dar dos isómeros (*Rp/Sp*) de compuesto **30** (6,3 mg). MS: m/z 586,05 [M-H]<sup>-</sup>.

### Ejemplo 26

5

### Compuesto 17



10 El compuesto **17-1** (50 g, 86,0 mmol) y 6-Cl-guanina (16,1 g, 98,2 mmol) se coevaporaron con tolueno anhidro 3 veces. A una solución de **17-1** (50 g, 86,0 mmol) y 6-Cl-guanina (16,1 g, 98,2 mmol) en MeCN (200 ml) se le añadió DBU (39,5 g, 258,0 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió TMSOTf (95,5 g, 430,0 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min hasta que se observó una solución transparente. La mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó durante una noche. La solución se enfrió hasta T.A. y se diluyó con EA (100 ml). La solución se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna sobre gel de sílice (EA en PE de 10 % a 40 %) para dar **17-2** (48,0 g, 88,7 %) como una espuma amarilla. ESI-MS: m/z 628 [M+H]<sup>+</sup>.

20 A una solución de **17-2** (48,0 g, 76,4 mmol), AgNO<sub>3</sub> (50,0 g, 294,1 mmol) y colidina (40 ml) en DCM anhidro (200 ml) se le añadió MMTrCl (46,0 g, 149,2 mmol) en pequeñas porciones en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a T.A. durante 3 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La finalización de la reacción se determinó por CCF. Después de la filtración, el filtrado se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (EA en PE de 5 % a 50 %) para dar **17-3** en bruto (68 g, 98 %). ESI-MS: m/z 900,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Se disolvió sodio (8,7 g, 378,0 mmol) en EtOH seco (100 ml) a 0 °C y se calentó lentamente hasta T.A. El compuesto **17-3** (68,0 g, 75,6 mmol) se trató con solución de NaOEt recién preparada y se agitó durante una noche a T.A. La finalización de la reacción se determinó por CCF y CLEM. La mezcla se concentró a baja presión, se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con EA (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH en DCM de 1 % a 5 %) para dar **17-4** (34,0 g, 75,2 %) como un sólido amarillo. ESI-MS: m/z 598 [M+H]<sup>+</sup>.

35 El compuesto **17-4** (32,0 g, 53,5 mmol) se coevaporó con piridina anhidra 3 veces. A una solución enfriada en hielo de **17-4** (32,0 g, 53,5 mmol) en piridina anhidra (100 ml) se le añadió una solución de TsCl (11,2 g, 58,9 mmol) en piridina (50 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante 18 h a 0 °C. La reacción se controló por CLEM y se inactivó con H<sub>2</sub>O. La solución se concentró a baja presión y el residuo se disolvió en EA (100 ml), y se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó

por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH en DCM de 1 % a 5 %) para dar **17-5** en bruto (25,0 g, 62,2 %) como un sólido amarillo. ESI-MS: m/z 752 [M+H]<sup>+</sup>.

A una solución de **17-5** (23,0 g, 30,6 mmol) en acetona (150 ml) se le añadió NaI (45,9 g, 306,0 mmol) y TBAI (2,0 g), y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La finalización de la reacción se determinó por CLEM. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se disolvió en EA (100 ml). La solución se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La solución orgánica se evaporó a baja presión y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 100:1 a 20:1) para dar un producto en bruto. A una solución del producto en bruto en THF seco (200 ml) se le añadió DBU (14,0 g, 91,8 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60 °C y se agitó durante una noche. La reacción se controló por CLEM. La reacción se interrumpió con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y la solución se extrajo con EA (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH en DCM de 1 % a 5 %) para dar **17-6** (12,0 g, 67,4 %) como un sólido amarillo. ESI-MS: m/z 580 [M+H]<sup>+</sup>.

A una solución enfriada en hielo de **17-6** (8,0 g, 13,8 mmol) en MeCN anhidro (100 ml) se le añadió NIS (3,9 g, 17,2 mmol) y TEA·3HF (3,3 g, 20,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 18 h y la reacción se comprobó por CLEM. Después de completarse la reacción, la reacción se interrumpió con solución sat. de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La solución se extrajo con EA (3 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA en PE de 10 % a 50%) para dar **17-7** (7,2 g, 72,0 %) como un sólido. ESI-MS: m/z 726 [M+H]<sup>+</sup>.

A una solución de **17-7** (7,2 g, 9,9 mmol) en DCM seco (100 ml) se le añadió DMAP (3,6 g, 29,8 mmol) y BzCl (2,8 g, 19,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante una noche y se comprobó por CLEM. La mezcla se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA en PE de 10 % a 30 %) para dar **17-8** (8,0 g, 86,4 %) como un sólido. ESI-MS: m/z 934 [M+H]<sup>+</sup>.

A una solución de **17-8** (7,5 g, 8,0 mmol) en DMF seca (100 ml) se le añadió NaOBz (11,5 g, 80,0 mmol) y 15-corona-5 (15,6 ml). La mezcla se agitó durante 36 h a 90 °C. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con EA (3 x 150 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA en PE de 10 % a 30 %) para dar **17-9** en bruto (6,0 g, 80,0 %) como un sólido. ESI-MS: m/z 928 [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto **17-9** (4,0 g, 4,3 mmol) se coevaporó con tolueno anhidro 3 veces y se trató con NH<sub>3</sub>/MeOH (50 ml, 4 N) a T.A. La mezcla se agitó durante 18 h a T.A. La finalización de la reacción se determinó por CLEM. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA en PE de 30 % a 50 %) para dar producto **17-10** (1,9 g, 71,7 %) como un sólido. ESI-MS: m/z 616 [M+H]<sup>+</sup>.

El compuesto **17-10** (300,0 mg, 0,49 mmol) se coevaporó con tolueno anhidro 3 veces y se disolvió en MeCN (2 ml). La mezcla se trató con NMI (120,5 mg, 1,47 mmol) y el reactivo de fosforocloridato (326,3 mg, 0,98 mmol) en MeCN (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 18 h a T.A. y se controló por CLEM. La mezcla se diluyó con solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10 % y se extrajo con EA (3 x 30 ml). El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EA en PE de 30 % a 50 %) para dar **17-11** (210 mg, 47,5 %) como un sólido. ESI-MS: m/z 913,0 [M+H]<sup>+</sup>.

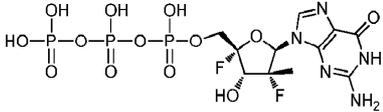
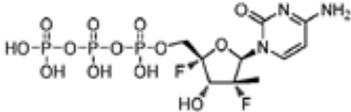
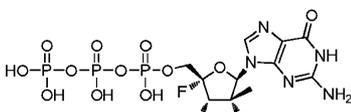
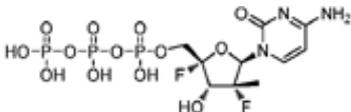
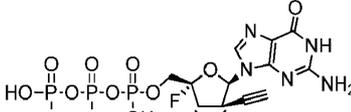
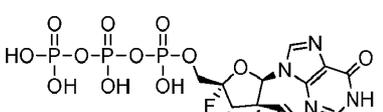
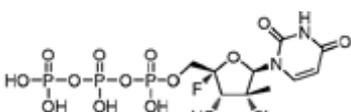
El compuesto **17-11** (210 mg, 0,26 mmol) se trató con AcOH al 80 % (15 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h a T.A. La finalización de la reacción se determinó por CLEM. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH en DCM de 1 % a 3 %) para dar compuesto **17** (71,8 mg, 48,7 %) como un sólido. ESI-MS: m/z 641,3 [M+H]<sup>+</sup>.

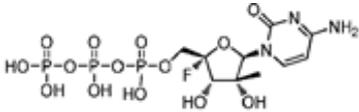
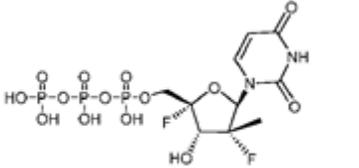
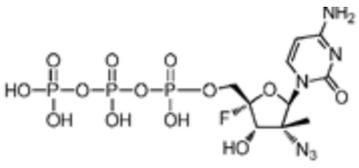
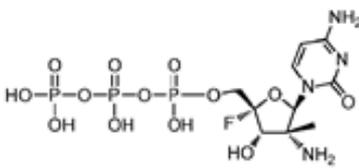
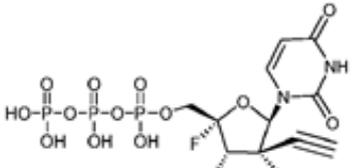
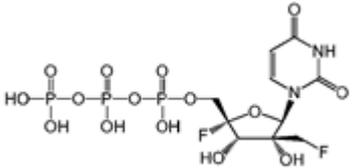
## **Ejemplo 27**

### **Compuestos 9, 12, 15, 26, 28, 38, 44, 46, 50, 63, 64, 69 y 76**

Los compuestos **9, 12, 15, 26, 28, 38, 44, 46, 50, 63, 64, 69 y 76** se prepararon de una manera similar al método para preparar el compuesto **6**. Después de la adición de POCl<sub>3</sub>, la mezcla se mantuvo a T.A. durante 20-40 min. La reacción se controló por CLEM y se vigiló mediante la aparición del correspondiente 5'-monofosfato nucleosídico. Después de completarse la reacción, se añadió sal de tetrabutilamonio de pirofosfato (150 mg), seguida de DMF (0,5 ml) para obtener una solución homogénea. Después de 1,5 h a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (10 ml). El trifosfato (eluido a 75-80 % de B) se obtuvo como se describe para el compuesto **6**.

Estructura	EM [M-1] <sup>-</sup>	RMN de <sup>31</sup> P		
		P(α)	P(β)	P(γ)
	556,2	-10,92	-23,18(t)	-11,86

Estructura	EM [M-1]	RMN de $^{31}\text{P}$		
		P( $\alpha$ )	P( $\beta$ )	P( $\gamma$ )
 <p><b>28</b></p>		-11,03(d)		-11,98(d)
 <p><b>38 (referencia)</b></p>	516,1	-7,49		-12,17
		-7,61(d)	-22,42(t)	-12,30(d)
 <p><b>9</b></p>	554,0	-10,94		-11,85
		-11,06(d)	-23,25(t)	-11,97(d)
 <p><b>38 (referencia)</b></p>	525,2	-8,53(s a)	-22,61 (s a)	-12,17
				-12,29(d)
 <p><b>15</b></p>	564,4	-11,05 (s a)	-23,25 (s a)	-11,96
				-12,08(d)
 <p><b>44</b></p>	566,0	-10,92		-11,93
		-11,04(d)	-23,18(t)	-1(d)
 <p><b>46 (referencia)</b></p>	533,3	-10,89		-12,49
		-11,01(d)	-23,31(t)	-1(d)
	513,8	-8,66(s a)	-22,80(t)	-12,17
				-12,29(d)

Estructura	EM [M-1]	RMN de $^{31}\text{P}$		
		P( $\alpha$ )	P( $\beta$ )	P( $\gamma$ )
 <p><b>50 (referencia)</b></p>				
 <p><b>26 (referencia)</b></p>	517,7	-13,73 -13,60(d)	-25,98(t)	-15,18 -15,06(d)
 <p><b>63 (referencia)</b></p>	539,5	-7,42 (a.s)	-22,57(t)	-12,23 -12,34(d)
 <p><b>64 (referencia)</b></p>	513,1	-6,36 -6,49(d)	-22,49(t)	-12,20 -12,33(d)
 <p><b>69 (referencia)</b></p>	526,8	-10,96 -11,08(d)	-23,33(t)	-12,41 -12,53(d)
 <p><b>76 (referencia)</b></p>	533,4	-10,78 (a.s)	-23,22(t)	-12,24 -12,36(d)

Los siguientes compuestos de referencia también pueden prepararse usando un método similar al método descrito en el ejemplo 27:



con DCM. La capa orgánica se secó por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión para dar **10-5** en bruto (420 mg, 66 %).

5 A una solución de **10-5** en bruto (250 mg, 0,36 mmol) en DCM seco (8 ml) se le añadió DMAP (0,28 g, 2,33 mmol), TEA (145 mg, 1,44 mmol) y BzCl (230 mg, 1,62 mmol) en una solución de DCM (2 ml). La reacción se agitó durante una noche y se comprobó por CLEM. La mezcla se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por prep-CCF para dar **10-6** en bruto (150 mg, 46 %).

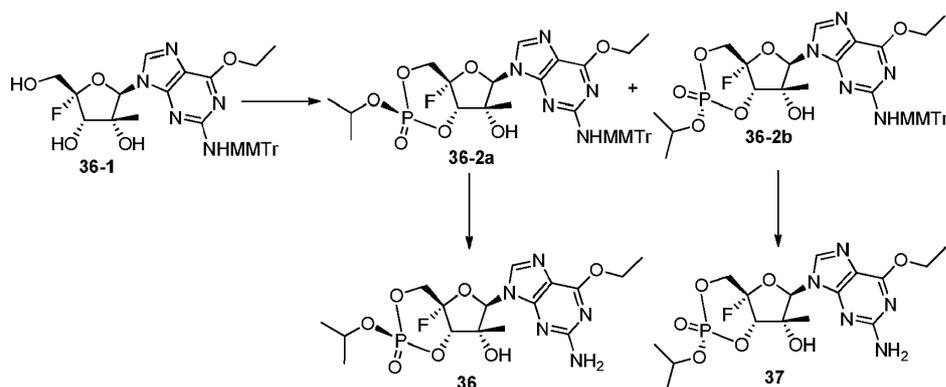
10 A una solución de **10-6** en bruto (650 mg, 0,72 mmol) en HMPA seco (20 ml) se le añadió NaOBz (1,03 g, 7,2 mmol) y 15-corona-5 (1,59 g, 7,2 mmol). La reacción se agitó durante 2 d a 60 °C. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EA. La capa orgánica se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por prep-CCF para dar **10-7** (210 mg, 32,4 %). IEN-EM: m/z: 900,4 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Una mezcla de **10-7** (25 mg) y BuNH<sub>2</sub> (0,8 ml) se agitó durante una noche a T.A. La mezcla se evaporó y se purificó sobre gel de sílice (columna de 10 g) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (4-15 % de gradiente) para producir **10-8** (15 mg, 91 %).

20 Una mezcla de **10-8** (15 mg, 0,02 mmol) en ACN (0,25 ml) y HCl 4 N/dioxano (19 ul) se agitó a T.A. durante 45 min. La mezcla se diluyó con MeOH y se evaporó. El residuo en bruto se trató con MeCN y el sólido se filtró para producir compuesto **10** (7 mg). EM: m/z = 314 [M-1]<sup>-</sup>.

### Ejemplo de referencia 29

#### Compuestos 36 y 37



25 A una solución de **36-1** (150 mg, 0,24 mmol) en DCM (2,0 ml), se le añadió trietilamina (141 µl, 2,0 mmol) a T.A. La mezcla se enfrió hasta 0 a 5 °C (baño de hielo/agua) y fosforodichloridato de isopropilo recién preparado y destilado (45 µl, 0,26 mmol, preparado de acuerdo con un procedimiento, Reddy et al. J. Org. Chem. 2011, 76 (10), 3782-3790) se añadió. La mezcla se agitó a 0 hasta 5 °C (baño de hielo/agua) durante 15 min, seguido de N-metilimidazol (40 µl, 0,49 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 hasta 5 °C. La CCF mostró la ausencia de material de partida **36-1**. Se añadió EA (100 ml), seguido de agua. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O, solución ac. sat. de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó sobre gel de sílice con 0 a 10 % de iPrOH/DCM para dar **36-2a** (16,9 mg, isómero de elución más rápida) y **36-2b** (72,7 mg, isómero de elución más lenta).

30 Los compuestos **36-2a** y **36-2b** se desprotegeron usando un procedimiento descrito en este documento. Se obtuvieron compuesto **36** (7,3 mg, isómeros individuales a partir de **36-2a** (16,5 mg, 0,0235 mmol)) y compuesto **37** (29,0 mg, isómeros individuales a partir de **36-2b** (72,7 mg, 0,1 mmol)).

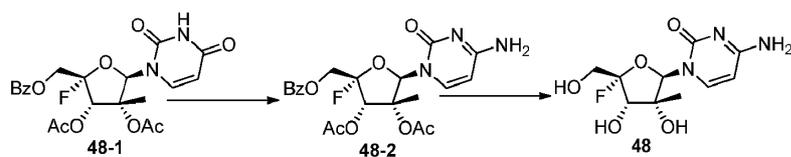
40 Compuesto **36**: <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 7,94 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,00-5,9 (s a, 1H), 4,9-4,487 (m, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 3H), 1,45-1,39 (s, 9H), 1,2 (s, 3H); <sup>19</sup>F RMN (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ -120,3 (s); <sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ -5,19 (s); ESI-LCMS: m/z = 448,05 [M+H]<sup>+</sup>. Compuesto **37**: <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>, 400 MHz) δ 7,98 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,78-5,64 (s a, 1H), 4,95-4,48 (m, 2H), 4,62-4,52 (m, 3H), 1,48-1,42 (s, 9H), 1,1 (s, 3H); <sup>19</sup>F RMN (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ -121,3 (s); <sup>31</sup>P RMN (CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ -7,38 (s); ESI-LCMS: m/z = 448,05 [M+H]<sup>+</sup>.

45

### Ejemplo de referencia 30

#### Compuesto 48

50



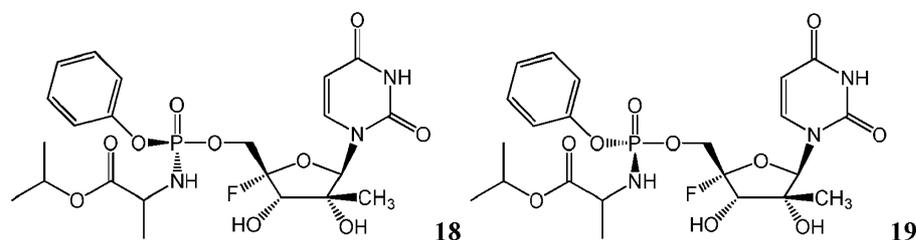
5 A una solución de **48-1** (600 mg, 1,29 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (4 ml) se le añadió DMAP (315 mg, 2,59 mmol), TEA (391 mg, 3,87 mmol) y TPSCl (782 mg, 2,58 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió una solución de NH<sub>3</sub> en THF (2 ml) y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con solución sat. de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a sequedad a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **48-2** (370 mg, 62 %) como una espuma sólida blanca.

10 El compuesto **48-2** (370 mg, 1,48 mmol) en amonio metanólico se agitó a T.A. durante 4 h. La solución se concentró a sequedad para dar compuesto **48** (200 mg, 91 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 275,9 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 31

#### Compuestos 18 y 19

15

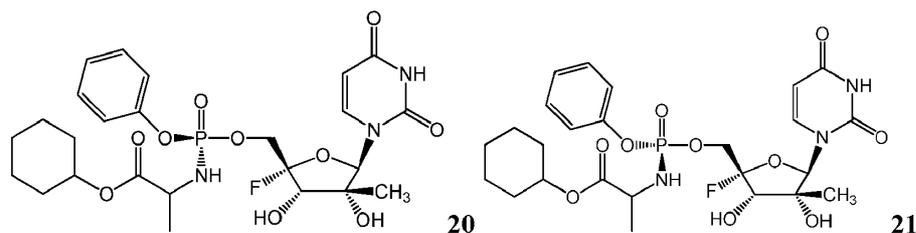


20 Los diastereoisómeros de compuesto **2** se separaron por RP-HPLC. Un gradiente de 10-43 % de ACN en H<sub>2</sub>O durante 26 min en una columna Synergi Hydro RP de 30 x 250 m de 4μ de partícula (Phenomenex PN 00G-4375-U0-AX) eluyó compuesto **19** (29,5 min) y compuesto **18** (30,1 min). Las fracciones puras se liofilizaron para producir un polvo blanco. Compuesto **19**: <sup>31</sup>P-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 3,448 ppm; MS: m/z: 544 [M-1]; Compuesto **18**: <sup>31</sup>P-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 3,538 ppm; MS: m/z: 544 [M-1].

### Ejemplo de referencia 32

25

#### Compuestos 20 y 21

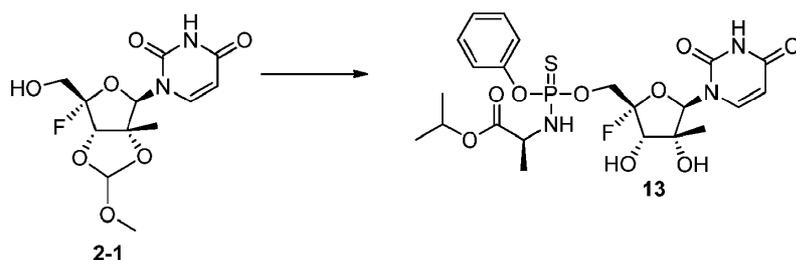


30 Los diastereoisómeros de compuesto **3** se separaron por RP-HPLC. Un gradiente de 25-52 % de ACN en H<sub>2</sub>O durante 26 min en una columna Synergi Hydro RP de 30 x 250 m de 4μ de partícula (Phenomenex PN 00G-4375-U0-AX) eluyó compuesto **21** (24,8 min) y compuesto **20** (25,3 min). Las fracciones puras se liofilizaron para producir un polvo blanco. Compuesto **21**: <sup>31</sup>P-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 3,492 ppm; MS: m/z: 584 [M-1]. Compuesto **20**: <sup>31</sup>P-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) 3,528 ppm; MS: m/z: 584 [M-1].

35

### Ejemplo de referencia 33

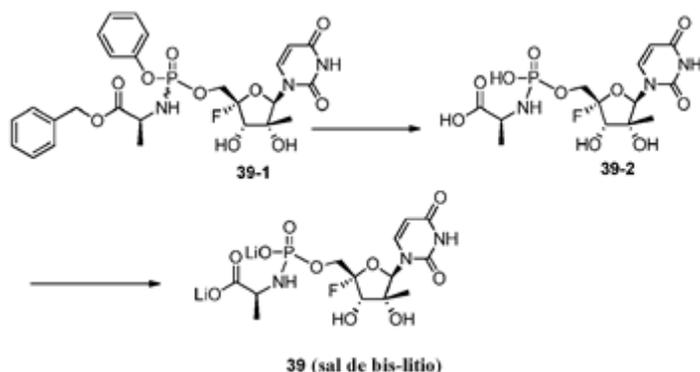
#### Compuesto 13



El compuesto **2-1** (32 mg, 0,1 mmol) se disolvió en THF seco (3 ml) y se añadió solución 2 M de bromuro de isopropilmagnesio en THF (0,1 ml) a 0 °C. La reacción se dejó durante 1 h a T.A. y se añadió tiosulfurocloridato de fenil(isopropil-L-alanilo) (0,3 mmol). La mezcla se dejó durante una noche a T.A. El análisis de CLEM mostró aproximadamente un 20 % de material de partida sin reaccionar. Se añadió la misma cantidad de reactivo de Grignard y tiosulfurocloridato, y la mezcla se calentó a 37 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl. El producto se extrajo con EA, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El aceite resultante se disolvió en ácido fórmico al 80 % (4 ml) y en 1 h se evaporó. El compuesto **13** se purificó por RP HPLC en gradiente de metanol en agua de 30 % a 95 % en columna Synergy 4u Hydro-RP (Phenomenex) produciendo un sólido incoloro. Compuesto **13** (7 mg, rendimiento del 12,5 %). MS: m/z: 560,0 [M-1].

### Ejemplo de referencia 34

#### 15 Compuesto 39, sal de bis-litio

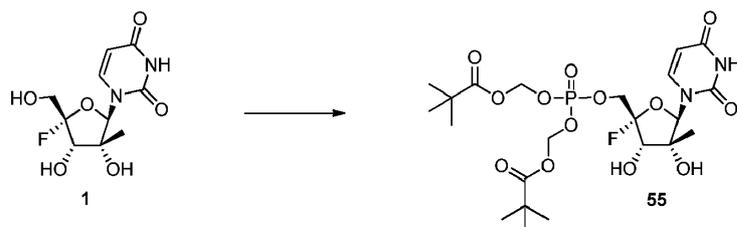


El compuesto **39-1** se sintetizó usando un procedimiento similar para preparar compuesto **2** usando clorhidrato de éster bencílico de alanina. CLEM: m/z 592 [M-1].

A una solución de **39-1** (1,1 g, 1,85 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (3 ml) se le añadió acetato de trietilamonio acuoso (2 M, 2 ml, 4 mmol) seguido de Pd-C (10 %, 100 mg). La mezcla se hidrogenó (globo) durante 2 h y se controló por HPLC. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se suspendió en solución al 3 % de perclorato de litio en acetona (25 ml). El sólido se aisló por filtración, se aclaró con acetona y se secó al vacío para dar compuesto **39** (sal de bis-litio) (731 mg, 90 %). LCMS: m/z 426 [M-1].

### Ejemplo de referencia 35

#### 30 Compuesto 55

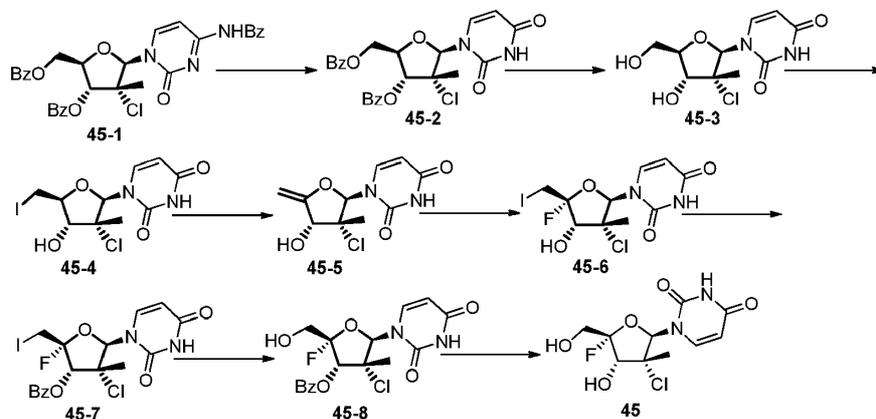


El compuesto **1** (40 mg, 0,14 mmol) y bis(pivaloiloximetil)fosfato de trietilamonio (0,21 mmol, preparado a partir de 80 mg de bis(pivaloiloximetil)fosfato y 30 µl de Et<sub>3</sub>N) se hicieron anhídros por coevaporación con piridina, seguida de tolueno. El residuo evaporado se disolvió en THF anhidro (2 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron diisopropiletil amina (73 µl, 3 equiv.), BopCl (71 mg, 2 equiv.) y 3-nitro-1,2,4-triazol (32 mg, 2 equiv.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 min. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera, y se

secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La purificación sobre columna de gel de sílice con el sistema de disolvente de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$  (4-10 % de gradiente) seguido de purificación por RP-HPLC (A: agua, B: MeCN) produjo compuesto **55** (13 mg, 16 %). MS:  $m/z = 1167$  [2M-1].

## 5 Ejemplo de referencia 36

### Compuesto 45



10 El compuesto **45-1** (15,0 g, 25,55 mmol) se trató con HOAc al 90 % (150 ml) a T.A. La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 h y después se concentró a baja presión. El residuo se disolvió en DCM y la solución se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna (5 % de MeOH en DCM) para dar **45-2** (11,0 g, 88,9 %) como un sólido blanco.

15 El compuesto **45-2** (12,0 g, 24,79 mmol) se trató con  $\text{NH}_3$  en MeOH (200 ml, 7 M) a T.A. La solución se agitó a T.A. durante 12 h y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 % de MeOH en DCM) para dar **45-3** (6,5 g, 95,0 %) como un sólido blanco.

20 A una suspensión agitada de **45-3** (4,3 g, 15,58 mmol),  $\text{PPh}_3$  (8,16 g, 31,15 mmol), imidazol (2,11 g, 31,15 mmol) y piridina (15 ml) en THF anhidro (45 ml) se le añadió una solución de  $\text{I}_2$  (7,91 g, 31,15 mmol) en THF (100 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se calentó lentamente hasta T.A. y se agitó durante una noche. La mezcla se inactivó con MeOH (100 ml). El disolvente se retiró a baja presión y el residuo se volvió a disolver en una mezcla de EA y THF (0,2 l, 10:1). La fase orgánica se lavó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  ac. sat. (2x). La fase acuosa se extrajo con una mezcla de EA y THF (0,2 l, 10:1, 2x). La fase orgánica concentrada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (0-10 % de MeOH en DCM) para producir **45-4** (5,1 g, 85,0 %) como un sólido blanco.

30 El compuesto **45-4** (800 mg, 2,07 mmol) se disolvió en una mezcla de DBU (4 ml) y THF (4 ml) a T.A. en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La solución se agitó a T.A. durante 1 h. La mezcla se neutralizó con HOAc y se extrajo con una mezcla de EA y THF (10:1, 40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La fase orgánica concentrada se purificó por cromatografía en columna (0-10 % de MeOH en DCM) para dar **45-5** (240 mg, 44,9 %) como un sólido blanco.

35 A una solución enfriada en hielo de **45-5** (1,20 g, 4,65 mmol) en MeCN anhidro (12 ml) se le añadió NIS (1,57 g, 6,97 mmol) y TEA·3HF (1,12 g, 6,97 mmol) en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó a T.A. durante 5 h. La reacción se interrumpió con solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con EA (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó a sequedad a baja presión. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (0-5 % de MeOH en DCM) para dar **45-6** (0,91 g, 48,6 %) como un sólido blanco.

40 A una solución agitada de **45-6** (1,2 g, 2,97 mmol) en DCM anhidro (12 ml) se le añadió BzCl (0,83 g, 5,94 mmol), TEA (0,6 g, 5,94 mmol) y DMAP (0,72 g, 5,94 mmol) sucesivamente a T.A. La mezcla se agitó a T.A. durante 12 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EA (3 x 60 ml). La fase orgánica se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-5 % de MeOH en DCM) para dar **45-7** (1,2 g, 66,2 %) como un sólido blanco.

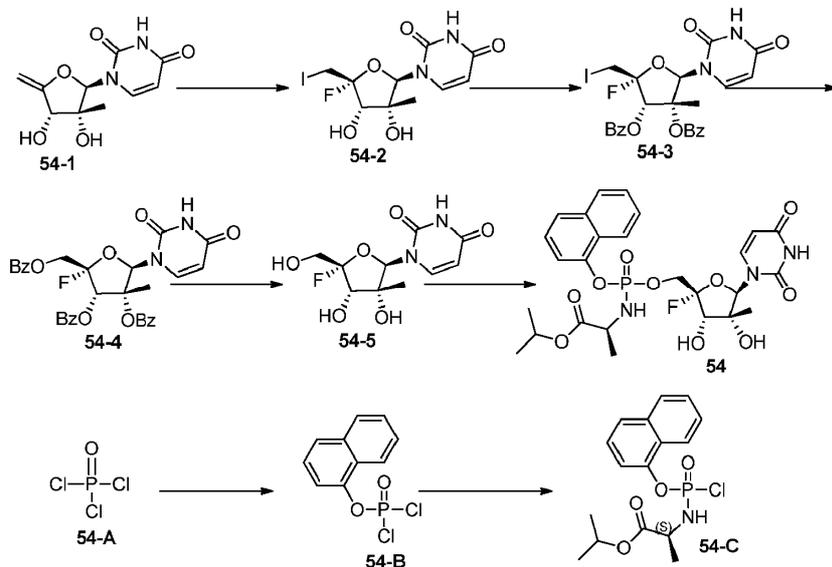
45 Se neutralizó hidróxido de tetra-butil amonio (25,78 ml, 51,78 mmol) con TFA (4,3 ml) a pH = 4 y la solución se añadió a una solución de **45-7** (1,09 g, 2,14 mmol) en DCM (30 ml). Se añadió *m*-CPBA (1,85 g, 10,74 mmol) en porciones en agitación vigorosa y la mezcla se agitó durante 12 h. La mezcla se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio sat. La fase orgánica se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna (50 % de EA en PE) para dar **45-8** (350 mg, 41,1 %) como un sólido blanco.

50

El compuesto **45-8** (280 mg, 0,704 mmol) se trató con NH<sub>3</sub> en MeOH (10 ml, 7 M) a T.A. La mezcla se agitó a T.A. durante 2 h. La mezcla se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-10 % de MeOH en DCM) para dar compuesto **45** (110 mg, 53,1 %) como un sólido blanco. IEN-LCMS: m/z 295,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5 Ejemplo de referencia 37

### Compuesto 54



10 A una solución enfriada en hielo de **54-1** (10 g, 42 mmol) en MeCN anhidro (200 ml) se le añadió TEA·3HF (10 g, 62,5 mmol) y NIS (28 g, 126 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 1,5 h y se controló por CLEM. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (15 % de MeCN en DCM) para dar **54-2** (12 g, 74 %) como un sólido amarillo.

15 A una solución de **54-2** (22 g, 57 mmol) en DCM anhidro (200 ml) se le añadió DMAP (21 g, 171 mmol) y BzCl (17,6 g, 125 mol). La mezcla se agitó durante 5 h a T.A. y se controló por CLEM. La solución se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera y se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20 % de EA en PE) para dar **54-3** (30 g, 88 %) como una espuma blanca.

20 A una solución de **54-3** (6,5 g, 11 mmol) en DMF anhidra (270 ml) se le añadió NaOBz (15,8 g, 110 mmol) y 15-corona-5 (29 g, 132 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C durante 48 h. El precipitado se retiró por filtración y el disolvente orgánico se retiró a baja presión. El residuo se disolvió en EA (200 ml) y la solución se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % de EA en PE) para dar **54-4** (3 g en bruto, 46,1 %) como un aceite.

25 El compuesto **54-4** (3 g, en bruto) se trató con NH<sub>3</sub> en MeOH (120 ml, 7 M). La mezcla se agitó durante 3 h y se controló por CCF. La solución se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (10 % de isopropanol en DCM) para dar **54-5** (1,0 g, 67 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) δ= 1,19(s, 3H), 3,76-3,82 (m, 2H), 4,02 (d, J= 19,8 Hz, 1H), 5,70 (d, J= 8,07 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,07 Hz, 1H).

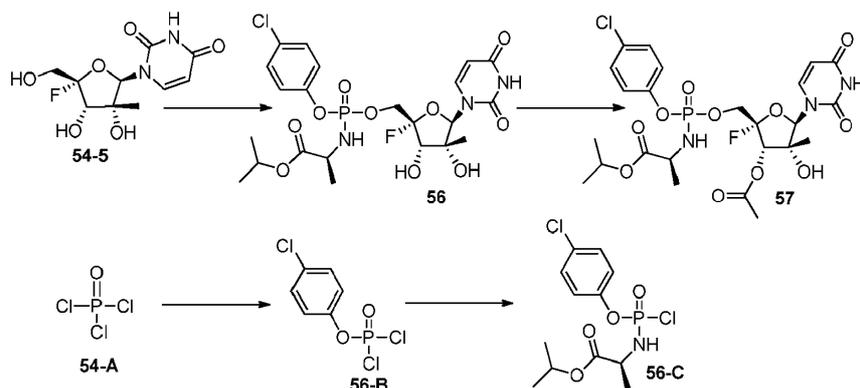
30 El compuesto **54-5** (100 mg, 0,36 mmol) se coevaporó con tolueno 3 veces. A una solución agitada de **54-5** (100 mg, 0,36 mmol) en una mezcla de MeCN (1,0 ml) y NMI (295 mg, 3,6 mmol) se le añadió una solución de **54-C** (255,6 mg, 0,72 mmol, preparación descrita a continuación) en MeCN (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se diluyó con EA (20 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La fase orgánica se concentró a baja presión. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (5 % de *i*-PrOH en DCM) para dar el producto en bruto. El producto se purificó por prep-HPLC (0,1 % de HCOOH en agua y MeCN) para dar compuesto **54** (46,7 mg, 23,3 %) como un sólido blanco. ESI-LCMS: m/z 618 [M+Na]<sup>+</sup>.

40 A una solución agitada de **54-A** (2,0 g, 13,16 mmol) y naftalen-1-ol (1,89 g, 13,16 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se le añadió una solución de TEA (1,33 g, 13,16 mmol) en DCM (20 ml) gota a gota a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se calentó gradualmente hasta T.A. y se agitó durante 2 h. La solución se enfrió hasta -78 °C y se añadió

clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-isopropilo (2,20 g, 13,16 mmol) en DCM (20 ml), seguido de TEA (2,66 g, 26,29 mmol) en DCM (20 ml) gota a gota. La mezcla se calentó gradualmente hasta T.A. y se agitó durante 2 h. El disolvente orgánico se retiró a baja presión. El residuo se disolvió en éter metil-butílico. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró a baja presión. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM anhidro) para dar 54-C (1,0 g, 24,8 %) como un aceite incoloro.

### Ejemplo de referencia 38

#### Compuestos 56 y 57



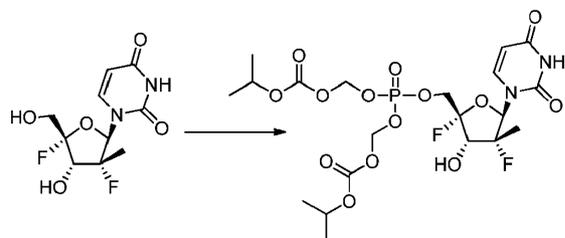
A una solución de **54-5** (300 mg, 1,08 mmol) y NMI (892 mg, 10 mmol) en MeCN anhidro (4 ml) se le añadió una solución de **57-C** (736 mg, 2,17 mmol, preparación descrita a continuación) en MeCN anhidro (1 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se diluyó con EA (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice (iPrOH en DCM de 1 % a 5 %) para dar compuesto **56** en bruto (276 mg, en bruto). El compuesto **56** en bruto (96 mg) se purificó por prep-HPLC (0,1 % de HCOOH en agua y MeCN) para dar compuesto **56** puro (46 mg, 47,9 %) como un sólido blanco. ESI-LCMS: m/z 560 [M - F]<sup>+</sup>.

A una solución de compuesto **56** (180 mg, 0,31 mmol) en piridina anhidra (6 ml) se le añadió anhídrido acético (158 mg, 1,54 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. La solución se inactivó con agua y se concentró a baja presión. El residuo se disolvió en EA (10 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La fase orgánica se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (i-PrOH en DCM de 1 % a 3 %) para dar compuesto **57** en bruto (172 mg). El compuesto **57** se purificó por prep-HPLC (0,1 % de HCOOH en agua y MeCN) para dar compuesto **57** puro (46 mg, 23,8 %) como un sólido blanco. ESI-LCMS: m/z 602,3 [M-F]<sup>+</sup>.

El compuesto **56-C** (1,02 g, 23 %, un aceite incoloro) se preparó usando un procedimiento similar a la preparación de **54-C** usando **54-A** (2,00 g, 13,16 mmol) y 4-clorofenol (1,68 g, 13,16 mmol).

### Ejemplo de referencia 39

#### Compuesto 61



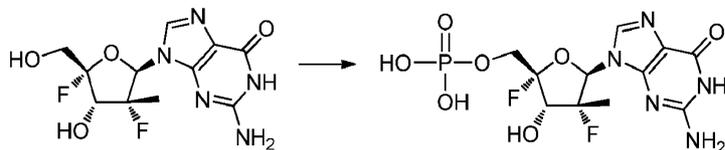
El compuesto **25** (109 mg, 0,39 mmol) y bis(isopropiloxycarboniloximetil)fosfato de trietilamonio (0,6 mmol, preparado a partir de 195 mg de bis(isopropiloxycarboniloximetil)fosfato y 85 µl of Et<sub>3</sub>N) se hicieron anhidros por coevaporación con piridina, seguida de tolueno. El residuo se disolvió en THF anhidro (3 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron diisopropil etil amina (0,2 ml, 3 equiv.), BopCl (190 mg, 2 equiv.) y 3-nitro-1,2,4-triazol (81 mg, 2 equiv.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 90 min. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera, y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La purificación sobre columna de gel de sílice con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/i-PrOH (4-10 % de gradiente) seguido de purificación por RP-HPLC (A: 0,1 % de HCOOH en agua, B: 0,1 % de HCOOH en MeCN) produjo compuesto **61** (28

mg, 12 %). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,24 (d, 1H), 6,6 (a, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,65-5,73 (m, 4H), 4,94 (m, 2H), 4,38 (m, 2H), 4,1 (b, 1H), 2,88 (d, 1H), 1,47 (d, 3H), 1,33 (m, 12H).

### Ejemplo 40

5

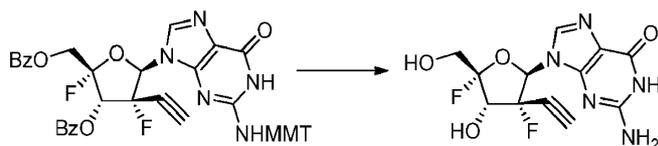
#### Compuesto 74



10 Se disolvió nucleósido seco (0,05 mmol) en una mezcla de PO(OMe)<sub>3</sub> (0,7 ml) y piridina (0,3 ml). La mezcla se evaporó al vacío durante 15 min a 42 °C, después se enfrió hasta T.A. Se añadió N-metilimidazol (0,009 ml, 0,11 mmol) seguido de POCl<sub>3</sub> (0,009 ml, 0,11 mmol). La mezcla se mantuvo a T.A. durante 20-40 min y se controló durante la formación de compuesto **74** por CLEM. La reacción se interrumpió con agua y se aisló por RP HPLC en columna Synergy de 4 micrómetros Hydro-RP (Phenomenex). Se usó un gradiente lineal de metanol de 0 a 30 % en tampón de acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5) para la elución. Las fracciones correspondientes se combinaron, se concentraron y se liofilizaron 3 veces para retirar el exceso de tampón. MS: m/z 396,5 [M-1].

### Ejemplo 41

#### Compuesto 68

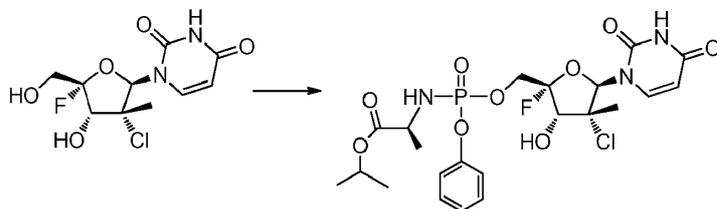


25 El nucleósido (140 mg, 0,42 mmol) se disolvió en n-butilamina (0,5 ml). La mezcla se mantuvo durante 2 h a T.A. y después la amina se evaporó. El residuo se disolvió en EtOAc y la capa orgánica se lavó dos veces con ácido cítrico al 10 %, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice en gradiente lineal de metanol en DCM de 0 % a 12 % sobre 10 volúmenes de columna. Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se trataron con HCOOH al 80 % durante 1 h a T.A. La mezcla se evaporó a sequedad y se suspendió en CH<sub>3</sub>CN. El precipitado se separó, se lavó con CH<sub>3</sub>CN (1 ml) y se secó para producir compuesto **68** (27 mg, 50 %). MS: m/z 326,5 [M-1].

### Ejemplo de referencia 42

#### Compuesto 62

35

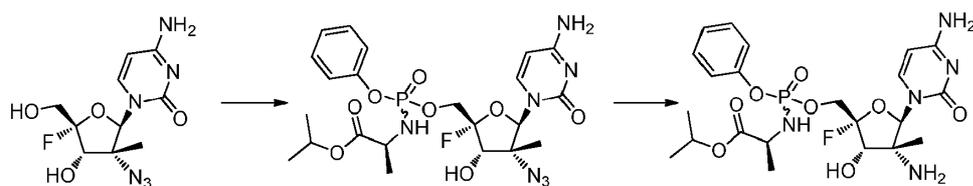


40 El compuesto **45** (30 mg, 0,1 mmol) se disolvió en una mezcla de CH<sub>3</sub>CN (2 ml) y N-metilimidazol (200 ul). Se añadió fosforocloridato (100 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se mantuvo durante 5 d a T.A. La mezcla se distribuyó entre agua y EA. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El fosforoamidato se aisló por cromatografía sobre gel de sílice en un gradiente de metanol en DCM de 3 % a 10 %. Las fracciones correspondientes se concentraron y se volvieron a purificar por RP HPLC en columna Synergy de 4 micrómetros Hydro-RP (Phenomenex). Se usó un gradiente lineal de metanol en DCM de 3 % a 95 % que contenía ácido fórmico al 0,1 % para la elución. Se obtuvo compuesto **62** como una mezcla de isómeros Rp y Rs (9 mg, 16 %). MS: m/z 562,1[M-1].

45

### Ejemplo de referencia 43

#### Compuesto 72

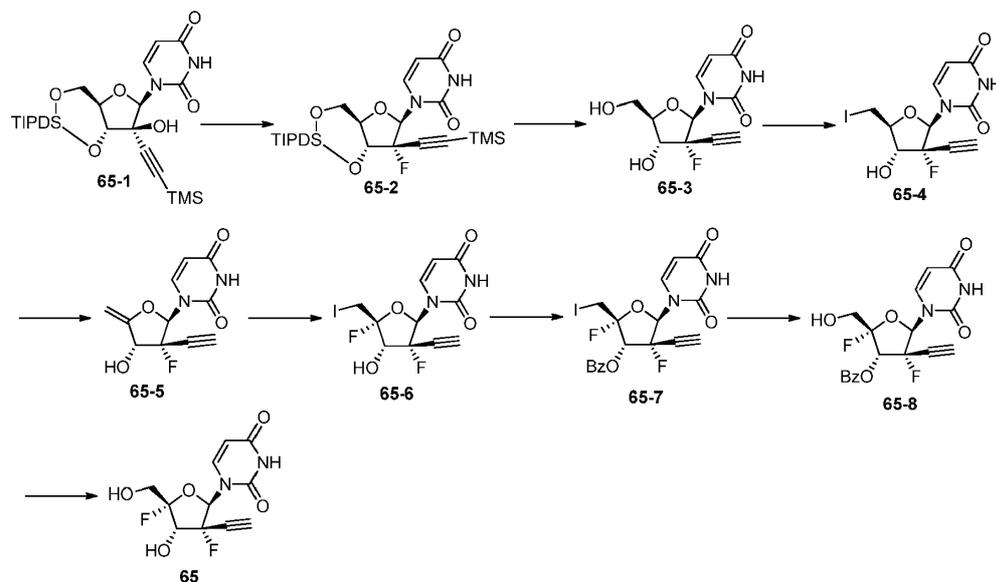


5 El compuesto **47** (30 mg, 0,1 mmol) se disolvió en una mezcla de CH<sub>3</sub>CN (2 ml) y N-metilimidazol (200 ul). Se añadió fosforocloridato (100 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se mantuvo durante una noche a 40 °C. La temperatura se aumentó hasta 65 °C y se calentó durante 1 h. La mezcla se distribuyó entre agua y EA. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El azido-fosforamidato se purificó por RP HPLC en columna Synergy de 4 micrómetros Hydro-RP (Phenomenex). Se usó un gradiente lineal de metanol de 30 % a 100 % en tampón de acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5) para la elución. El azido-fosforamidato (8 mg) se disolvió en piridina/Et<sub>3</sub>N (3 ml, 8:1 v/v) y se enfrió hasta 0 °C. Se burbujeó gas H<sub>2</sub>S a través de la solución durante 10 min y la reacción se mantuvo durante 1 h a T.A. Los disolventes se evaporaron y el residuo se aisló por RP HPLC. Las fracciones correspondientes se combinaron, se concentraron y se liofilizaron 3 veces para retirar el exceso de tampón, para proporcionar compuesto **72** (1,2 mg) como una mezcla de isómeros Rp y Rs. MS: m/z 544,1 [M+1]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 44

15

#### Compuesto 65



20 A una solución de **65-1** (23,0 g, 39,5 mmol) en tolueno anhidro (200 ml) se le añadió DAST (31,9 g, 198 mmol) gota a gota a -78 °C y la solución se agitó a -78 °C durante 3 h. La mezcla se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> sat., se extrajo con EA (2 x 200 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La solución se concentró a sequedad a baja presión. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (50 % de EA en PE) para dar **65-2** (16,5 g, 71 %) como una espuma amarilla.

25 Una mezcla de **65-2** (16,0 g, 27,4 mmol) y NH<sub>4</sub>F (3,0 g, 82,2 mmol) en metanol (100 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h. La reacción se enfrió y la sal se retiró por filtración. El filtrado se concentró a sequedad a baja presión. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (3 % de MeOH en DCM) para dar **65-3** (5,1 g, 69,0 %) como una espuma blanca.

30 A una suspensión agitada de **65-3** (4,1 g, 15,2 mmol), PPh<sub>3</sub> (8,0 g, 30,4 mmol), imidazol (2,1 g, 30,4 mmol) y piridina (18,2 ml) en THF anhidro (40 ml) se le añadió gota a gota una solución de I<sub>2</sub> (5,8 g, 22,8 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 12 h. La reacción se interrumpió con MeOH (100 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (4 % de MeOH en DCM) para dar **65-4** puro (4,4 g, 77 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 381,1 [M+1]<sup>+</sup>.

35 A una solución agitada de **65-4** (2,5 g, 0,7 mmol) en THF anhidro (3 ml) se le añadió DBU (2,1 g, 14 mmol) a T.A. y la mezcla se agitó a T.A. durante 1 h. La reacción se interrumpió con HOAc y se diluyó con 2-Me-tetrahidrofurano. La solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a sequedad a baja presión. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar **65-5** (1,1 g, 68,9 %) como una espuma blanca.

40

A una solución agitada de **65-5** (800 mg, 3,17 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (10 ml) se le añadió TEA·3HF (510 mg, 3,17 mmol) y NIS (785 mg, 3,49 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 min, se calentó gradualmente hasta T.A. y se agitó durante 1 h. La mezcla se inactivó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrajo con EA (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a sequedad a baja presión. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar **65-6** puro (695 mg, 57,9 %) como un sólido amarillo.

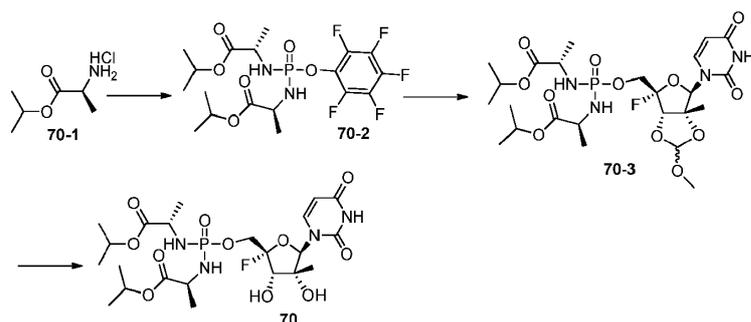
A una solución agitada de **65-6** (650 mg, 1,63 mmol) en piridina (3 ml) se le añadió BzCl (507 mg, 3,59 mmol) a 0 °C y se agitó a T.A. durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (50 % de EA en PE) para producir **65-7** (550 mg, 67 %) como una espuma blanca.

Se neutralizó hidróxido de tetrabutilamonio (9 ml como solución acuosa al 54-56 %, 72 mmol) con TFA a pH ~4 (1,5 ml) y la mezcla se añadió a una solución de **65-7** (375 mg, 0,75 mmol) en DCM (9 ml). Se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (924 mg, 60-70 %, 3,75 mmol) en porciones con agitación vigorosa y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (50 % de EA en PE) para dar **65-8** (230 mg, 78,8 %) como una espuma blanca. ESI-MS: m/z 393,1 [M+1]<sup>+</sup>.

El compuesto **65-8** (120 mg, 0,24 mmol) se trató con NH<sub>3</sub>·MeOH 7 N (20 ml) y se agitó durante 5 h. La mezcla se concentró a sequedad a baja presión. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (15 % de propan-2-ol en DCM) para producir compuesto **65** (53 mg, 60,2 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 288,8 [M+1]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 45

##### Compuesto 70



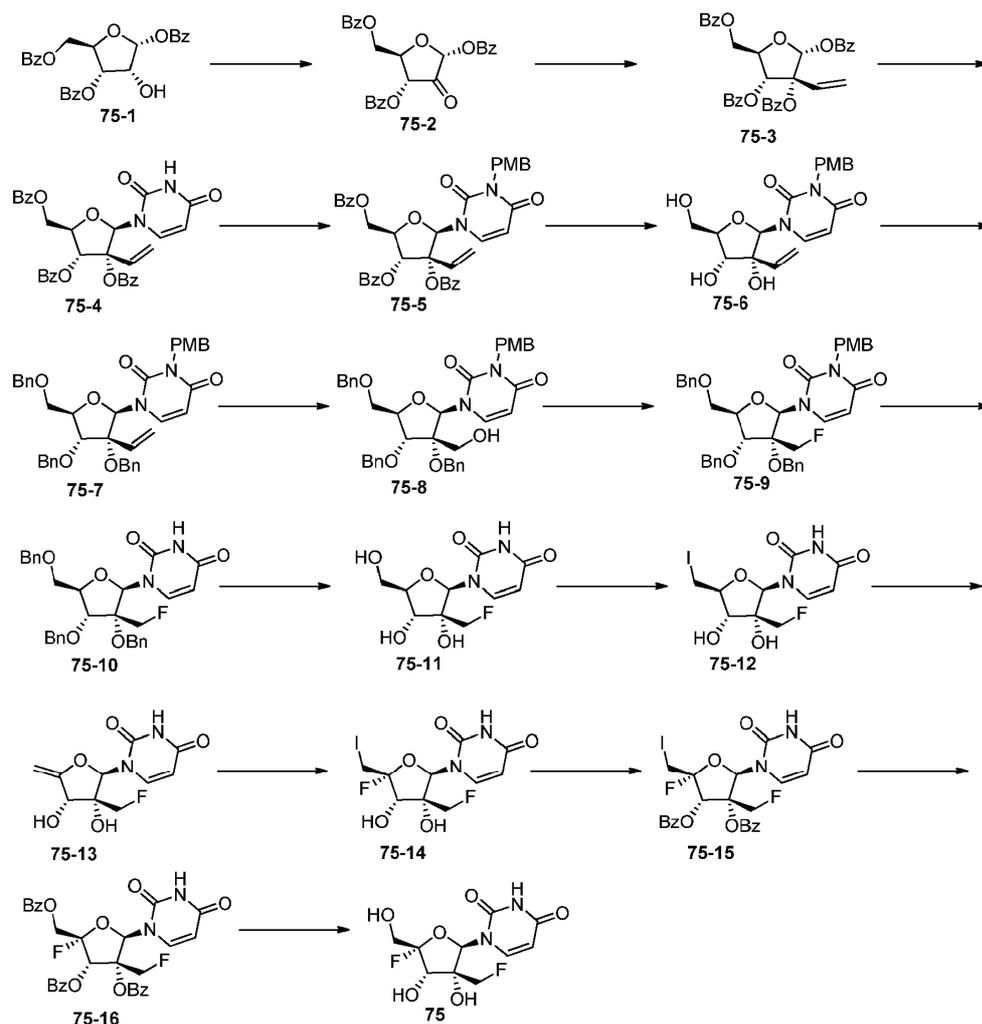
A una solución de **70-1** (3,0 g, 18,0 mmol) y POCl<sub>3</sub> (1,35 g, 9,0 mmol) en DCM (80 ml) se le añadió TEA (3,6 g, 36,0 mmol) en DCM (20 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió una solución de pentafluorofenol (1,65 g, 9,0 mmol) y TEA (0,9 g, 9,0 mmol) en DCM (20 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 h. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se lavó por TBME y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (20 % de EA en PE) para dar **70-2** (2,7 g, 62,7 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 491,1 [M+1]<sup>+</sup>.

A una solución agitada de 1-((3aR,4R,6S,6aS)-6-fluoro-6-(hidroximetil)-2-metoxi-3a-metiltetrahidrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-il)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (150 mg, 0,47 mmol) en THF anhidro (2 ml) se le añadió una solución de *t*-BuMgCl (0,46 ml, 1 M en THF) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 40 min y se volvió a enfriar hasta 0 °C. Se añadió una solución de **70-2** (462 mg, 0,94 mmol) y la mezcla se agitó a T.A. durante 4 h. La mezcla se inactivó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (50 % de EA en PE) para dar **70-3** como una espuma blanca (230 mg, 78 %).

El compuesto **70-3** (230 mg, 0,37 mmol) se disolvió en solución acuosa de HCOOH al 80 % (20 ml) y la mezcla se agitó a T.A. durante 24 h. El disolvente se retiró a baja presión. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice para dar el producto en bruto, que se purificó por RP HPLC (sistema de HCOOH) para dar compuesto **70** como una mezcla de dos isómeros P (75 mg, 33 %). ESI-TOF-MS: m/z 583,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 46

##### Compuesto 75



5 A una solución de **75-1** (120 g, 0,26 mol) en CH<sub>3</sub>CN (2,0 l) se le añadió IBX (109 g, 0,39 mol) y se calentó a reflujo durante 12 h. La reacción se controló por CCF y CLEM. Después de enfriar hasta T.A., la mezcla se filtró y el filtrado se concentró a baja presión. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

10 El compuesto **75-2** (130 g, 0,26 mol) se coevaporó con tolueno anhidro tres veces para retirar el H<sub>2</sub>O. A una solución de **75-2** en THF (300 ml) se le añadió gota a gota bromuro de vinil magnesio (700 ml, 0,78 mol, 1 N en THF) durante 30 min a -78 °C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 h a T.A. Después de consumirse el material de partida, la mezcla se vertió en una solución sat. de NH<sub>4</sub>Cl. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. La solución se concentró a baja presión para obtener el producto en bruto. A una solución de este producto en bruto (170 g, 0,346 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro se le añadió TEA (105 g, 1,04 mol) y DMAP (84 g, 0,69 mol). Se añadió cloruro de benzoilo (146 g, 1,04 mol) lentamente a T.A. durante 12 h. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y después se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La fase ac. combinada se extrajo con DCM (100 ml) y la fase orgánica combinada se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, la solución se evaporó a sequedad a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar **75-3** (107 g, 52 %).

20 Se disolvieron uracilo (44,8 g, 0,4 mol) (coevaporado con tolueno dos veces) y NOBSA (81,4 g, 0,4 mol) en CH<sub>3</sub>CN (500 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h y después se enfrió lentamente hasta T.A. La mezcla se trató con **75-3** (59 g, 0,1 mol) y TMSOTf (155 g, 0,7 mol), y después se calentó hasta 60-70 °C durante 12 h. La mezcla se neutralizó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA (3 x 1000 ml). La solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó usando una columna de gel de sílice para dar **75-4** puro (40 g, 69 %) como un sólido blanco.

25 A una solución de **75-4** (50 g, 0,086 mol) en DMF se le añadió PMBCl (16 g, 0,1 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,8 g, 0,13 mol) a 0 °C y la mezcla se agitó a T.A. durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EA (3 x 200 ml). La fase orgánica se concentró a baja presión para dar **75-5** en bruto (65 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

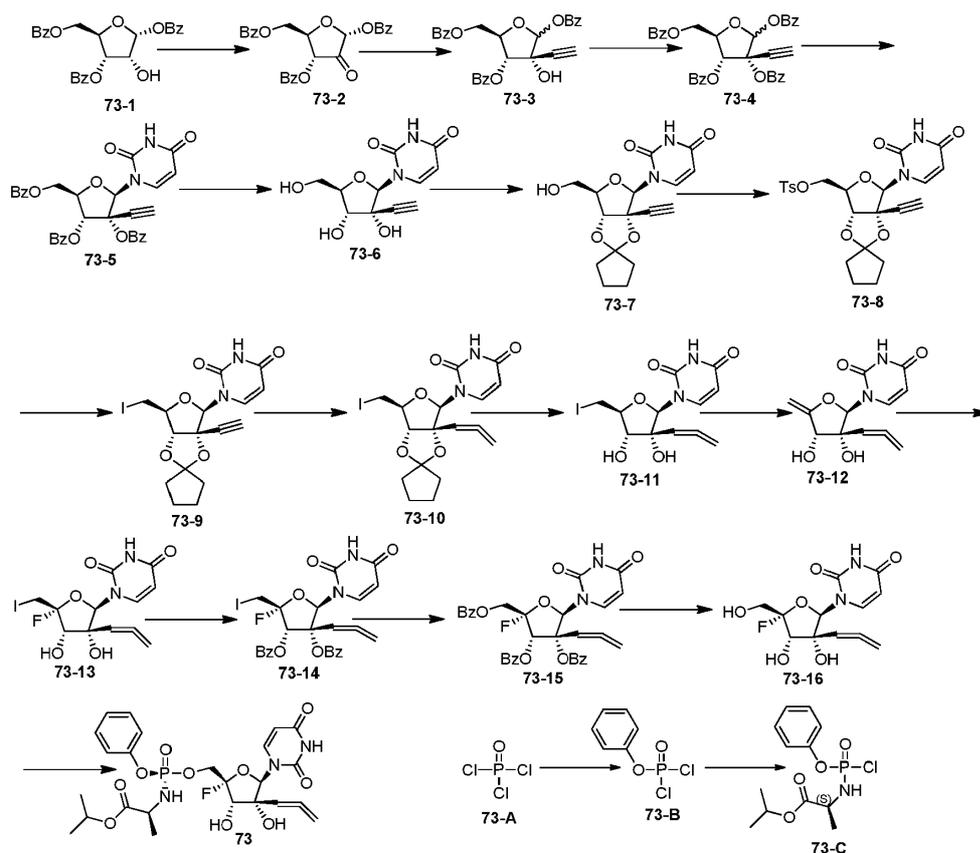
- 5 A una solución de **75-5** en bruto (65 g, 0,086 mol) en MeOH/DCM (4/1) (200 ml) se le añadió NaOMe (16,8 g, 0,3 mol), y la mezcla se agitó a T.A. durante 2,5 h. La reacción se interrumpió con hielo seco y después se concentró a baja presión. El residuo se disolvió en EA (200 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se concentró a baja presión y el residuo se purificó usando una columna de gel de sílice usando MeOH al 1 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar **75-6** como una espuma amarilla (25 g, 75 %).
- 10 A una solución de **75-6** (25,5 g, 0,065 mol) en DMF se le añadió NaH (10,5 g, 0,26 mol) lentamente a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió BnBr (36,3 g, 0,21 mol) y la mezcla se agitó a T.A. durante 12 h. La reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl (ac.) sat. y después se extrajo con EA (3 x 100 ml). La solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice usando EA al 10 % en PE para dar **75-7** (20 g, 46 %) como un sólido blanco.
- 15 A una solución de **75-7** (20 g, 0,03 mol) y NMMO (7 g, 0,06 mol) en THF:H<sub>2</sub>O (5:1) (100 ml) se le añadió OsO<sub>4</sub> (2,6 g, 0,01 mol) a T.A. y la mezcla se agitó a T.A. durante 24 h. La mezcla se inactivó con una solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrajo con EA (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. La solución se evaporó a baja presión para dar el compuesto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20 A una solución del diol en bruto (0,03 mol) en MeOH:H<sub>2</sub>O:THF (170 ml:30 ml:50 ml) se le añadió NaIO<sub>4</sub> (9,6 g, 0,045 mol) y la mezcla se agitó a T.A. durante 2 h. Después de la filtración, el filtrado se usó directamente en la siguiente etapa. Esta solución se trató con NaBH<sub>4</sub> (1,8 g, 0,048 mol) a 0 °C y la mezcla se agitó a T.A. durante 30 min. La mezcla se inactivó con MeOH y se evaporó a baja presión. El residuo se disolvió en EA (100 ml) y se lavó con salmuera. La solución se evaporó a baja presión y el residuo se purificó por una columna de gel de sílice usando EA al 20 % en EA para dar **75-8** (12 g, 61 % en tres etapas).
- 25 A una solución de **75-8** (14 g, 21 mmol) y DMAP (5,1 g, 42 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió MsCl (3,1 g, 27 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a T.A. durante 40 min. La reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> (ac.) sat. y se lavó con solución de HCl (0,2 N). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice usando EA al 5 % en PE para dar el producto misolato (14 g, 90 %). El producto MsO (41 g, 55 mmol) se trató con TBAF (1 N en THF, 500 ml) y la mezcla se agitó a 70-80 °C durante 3 d.
- 30 La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se disolvió en EA (200 ml). La solución se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía usando EA al 10 % en PE para dar **75-9** (9,9 g, 27 %).
- 35 A una solución de **75-9** (6,3 g, 9,45 mmol) en CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (3:1, 36 ml:12 ml) se le añadió CAN (15,5 g, 28,3 mmol) y la mezcla se agitó a T.A. durante una noche. La mezcla se extrajo con EA (3 x 50 ml). La solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía usando EA al 20 % en PE para dar **75-10** (3,6 g, 71 %) como un sólido blanco.
- 40 A una solución de **75-10** (2,4 g, 4,4 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadió lentamente BCl<sub>3</sub> (1 N, 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) a -70 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. a -70 °C. La mezcla se inactivó con la adición lenta de MeOH a -70 °C y la mezcla se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía usando EA al 50 % en PE para dar **75-11** (1,2 g, 86 %) como un sólido blanco. IEN-EM: m/z 277,1 [M+H]<sup>+</sup>.
- 45 A una solución de PPH<sub>3</sub> (3,37 g, 12,8 mmol) en piridina (15 ml) se le añadió I<sub>2</sub> (3,06 g, 12 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a T.A. durante 30-40 min. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y después se trató con **75-11** (2,2 g, 8 mmol) en Py. (5 ml). La mezcla se agitó a T.A. en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 12 h. La mezcla se inactivó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (ac.) sat. y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía usando MeOH al 1-2 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para producir **75-12** (1,8 g, 58 %) como un sólido blanco.
- 50 A una solución de **75-12** (1,35 g, 3,5 mmol) en THF:CH<sub>3</sub>CN (10 ml:5 ml) se le añadió DBU (1,06 g, 7 mmol) y la mezcla se agitó a 60-70 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se disolvió en EA (20 ml). La solución se lavó con solución de HCl al 10 % y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía usando EA al 30 % en PE para dar **75-13** (0,5 g, 55 %).
- 55 A una solución de **75-13** (670 mg, 2,6 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (6 ml) se le añadió NIS (730 mg, 3,25 mmol) y 3HF•TEA (335 mg, 2,1 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a T.A. durante 2 h. La mezcla se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> (ac.) sat. y solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (ac.). La mezcla se extrajo con EA (3 x 20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía usando MeOH al 1-2 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar **75-14** (1,2 g, 80 %).
- 60 A una solución de **75-14** (1,0 g, 2,47 mmol), DMAP (0,75 g, 6,2 mmol) y TEA (0,75 g, 7,42 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió BzCl (1,15 g, 8,16 mmol) en DCM (1 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a T.A. durante 12 h. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) y después se lavó con solución de HCl (0,1 N, 20 ml) y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía usando EA al 20 % en PE para producir **75-15** (850 mg, pureza ~80 %).
- 65

A una solución de **75-15** (600 mg, 1 mmol) en DMF (25 ml) se le añadió BzONa (1,45 g, 10 mmol), 15-corona-5 (2,2 g, 10 mmol) y la mezcla se agitó a 90-100 °C durante 24 h. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se disolvió en EA (20 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía usando EA al 15 % en PE para dar **75-16** (275 mg, 37 %) como una espuma amarilla clara.

El compuesto **75-16** (250 mg, 0,41 mmol) se trató con NH<sub>3</sub>•MeOH (7 N, 5 ml) y la mezcla se agitó a T.A. durante 15 h. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se purificó por prep-HPLC para dar compuesto **75** (33 mg, 25 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 295,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 47

#### Compuesto 73



A una solución de IBX (133,33 g, 476 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (2 l) se le añadió **73-1** (100,0 g, 216 mol) a T.A. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a baja presión para dar **73-2** como un aceite amarillo (90,0 g, 90,4 %).

El compuesto **73-2** (50,0 g, 108,70 mmol) se coevaporó con tolueno anhidro dos veces para retirar el H<sub>2</sub>O. Se añadió bromuro de etinil magnesio (800 ml, 400,0 mmol) gota a gota en una solución de **73-2** en THF (500 ml) durante 20 min a -78 °C. La mezcla se agitó durante aproximadamente 10 min a -78 °C. Cuando se hubo consumido el material de partida, se retiró el baño de refrigeración de hielo-acetona. La mezcla se inactivó con una solución sat. de NH<sub>4</sub>Cl con agitación y después se calentó hasta T.A. La mezcla se extrajo con EA, se filtró a través de Celite y se lavó con salmuera. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a baja presión para dar **73-3** en bruto como un aceite amarillo intenso (48,0 g, rendimiento: 90,8 %).

El compuesto **73-3** (200,0 g, 411,52 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (2000 ml) y después se añadieron DMAP (100,41 g, 823,05 mmol) y Et<sub>3</sub>N (124,94 g, 1,23 mol) a T.A. La mezcla se trató con cloruro de benzoilo (173,46 g, 1,23 mol) a 0 °C. Después de agitar durante 12 h a T.A., la reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O. La fase ac. combinada se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad a presión reducida para dar un aceite negro. El aceite se purificó por cromatografía en columna usando EA al 7 %-20 % en PE como eluyente para dar un aceite amarillo. El residuo se trituró con CH<sub>3</sub>OH y se filtró. La torta de filtro se concentró al vacío para dar **73-4** como un sólido blanco (30,0 g, 36,4 %).

- El uracilo (34,17 g, 305,08 mmol) se coevaporó con tolueno anhidro dos veces para retirar el H<sub>2</sub>O. A una suspensión agitada de uracilo en MeCN anhidro (150 ml) se le añadió N,O-BSA (123,86 g, 610,17 mmol) a T.A. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h y después se enfrió a T.A. Se añadió el compuesto **73-4** (90 g, 152,54 mmol, que se coevaporó con tolueno anhidro dos veces para retirar el H<sub>2</sub>O). Después se añadió TMSOTf (237,05 g, 1,07 mol) a T.A.
- 5 La mezcla se calentó a 70 °C y después se agitó durante una noche y después se controló por CLEM. La mezcla se enfrió hasta T.A. y se inactivó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La solución se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó usando una columna de gel de sílice eluida con EA al 10 %-50 % en PE para dar **73-5** como un sólido blanco (45 g, 50,9 %).
- 10 El compuesto **73-5** (50 g, 86,21 mmol) se trató con NH<sub>3</sub> en MeOH (1 l) a T.A. y después se agitó durante 48 h. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se purificó por cromatografía en columna (10 % de MeOH en DCM) para dar **73-6** (12,6 g, 54,55 %) como un sólido blanco.
- 15 A una solución de ciclopentanona (100 g, 1,189 mmol) y ortoformiato de trimetilo (150 ml) en MeOH (600 ml) se le añadió TsOH·H<sub>2</sub>O (1,13 g, 5,9 mmol) y la mezcla se agitó a T.A. durante 30 min. La reacción se interrumpió con NaOMe (0,32 g, 5,9 mmol) y H<sub>2</sub>O, y la solución se extrajo por n-hexano. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y después se concentró a baja presión. El ciclopentil dimetoxi acetal y **73-6** (20 g, 74,63 mmol) se disolvió en DCE (200 ml) y después se trató con TsOH·H<sub>2</sub>O (0,71 g, 3,73 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1-10 % de MeOH en DCM) para dar **73-7** (15,4 g, 61,8 %) como un sólido blanco.
- 20 El compuesto **73-7** (20,0 g, 0,06 mol) se coevaporó con piridina anhidra tres veces para retirar el H<sub>2</sub>O. A una solución enfriada en hielo de **73-7** en piridina anhidra (100 ml) se le añadió TsCl (22,8 g, 0,12 mol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante una noche y se controló por CLEM y CCF. La reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 100:1 a 15:1) para dar **73-8** (20,0 g, 69,0 %) como un sólido blanco.
- 25 A una solución de **73-8** (20,0 g, 0,04 mol) en acetona (200 ml) se le añadió NaI (31,0 g, 0,2 mol) y se calentó a reflujo durante una noche y se controló por CLEM. La mezcla se inactivó con una solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrajo con EA. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 100:1 a 15:1) para dar **73-9** (15,0 g, 83,3 %) como un sólido blanco.
- 30 A **73-9** (30,0 g, 0,068 mol) en dioxano (60 ml) en tubo precintado se le añadió CuBr (4,9 g, 0,034 mol), *i*-Pr<sub>2</sub>NH (13,6 g, 0,135 mol) y (CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> (5,1 g, 0,17 mol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con una solución sat. de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera. La solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM: MeOH = 100:1 a 15:1) para dar **73-10** (10,0 g, 32,3 %) como un sólido blanco.
- 35 El compuesto **73-10** (10 g, 21,83 mmol) se trató con HCOOH (80 %) en H<sub>2</sub>O a T.A. La solución se agitó a 60 °C durante 2 h y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna (1 %-10 % de MeOH en DCM) para dar **73-11** (5,1 g, 58,55 %) como un sólido blanco.
- 40 El compuesto **73-11** (5 g, 12,79 mmol) se disolvió en MeOH anhidro (100 ml) y se trató con NaOMe (4,83 g, 89,5 mmol) a T.A. La solución se agitó a 60 °C durante 36 h. La mezcla se inactivó con CO<sub>2</sub> y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-10 % de MeOH en DCM) para dar **73-12** (2,3 g, 68,05 %) como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ = 7,29 (d, J = 8 Hz 1H), 6,10 (s, 1H), 5,71 (d, J = 8,0 Hz 1H), 5,18 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,79-4,84 (m, 1H), 4,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,39 (s, 1H), 3,45 (s, 1H).
- 45 A una solución enfriada en hielo de **73-12** (1,5 g, 5,68 mmol) en MeCN anhidro (15 ml) se le añadió NIS (1,66 g, 7,39 mmol) y TEA·3HF (0,73 g, 4,55 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a T.A. durante 1 h. La reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> sat. y solución sat. de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y se extrajo con EA (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a sequedad a baja presión. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (0-5 % de MeOH en DCM) para dar **73-13** (1,08 g, 46,2 %) como un sólido amarillo.
- 50 A una solución agitada de **73-13** (1 g, 2,44 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadió DMAP (0,60 g, 4,88 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,74 g, 7,32 mmol) a T.A. La mezcla se trató con cloruro de benzoilo (0,79 g, 5,61 mmol) a 0 °C y después se agitó a T.A. durante 3 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EA (3 x 60 ml). La fase orgánica se concentró a baja presión y el residuo se purificó por cromatografía en columna (0-10 % de MeOH en DCM) para dar **73-14** (0,9 g, 59,6 %) como un sólido blanco.
- 55 Se trató Bu<sub>4</sub>NOH (55 % en H<sub>2</sub>O, 13,74 ml) con TFA (para ajustar pH = 3-4). La mezcla se enfrió hasta T.A. A una solución de **73-14** (0,9 g, 1,46 mmol) en DCM (9 ml) se le añadió m-CPBA (80 %, 1,57 g, 7,28 mmol) a T.A. La mezcla se agitó a 25 °C durante 48 h. La mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. La capa orgánica se pasó a través de una columna de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> anhidro y la solución se concentró a baja presión. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice (30 % de EA en PE) para dar **73-15** (0,26 g, 35,1 %) como un sólido amarillo.
- 60
- 65

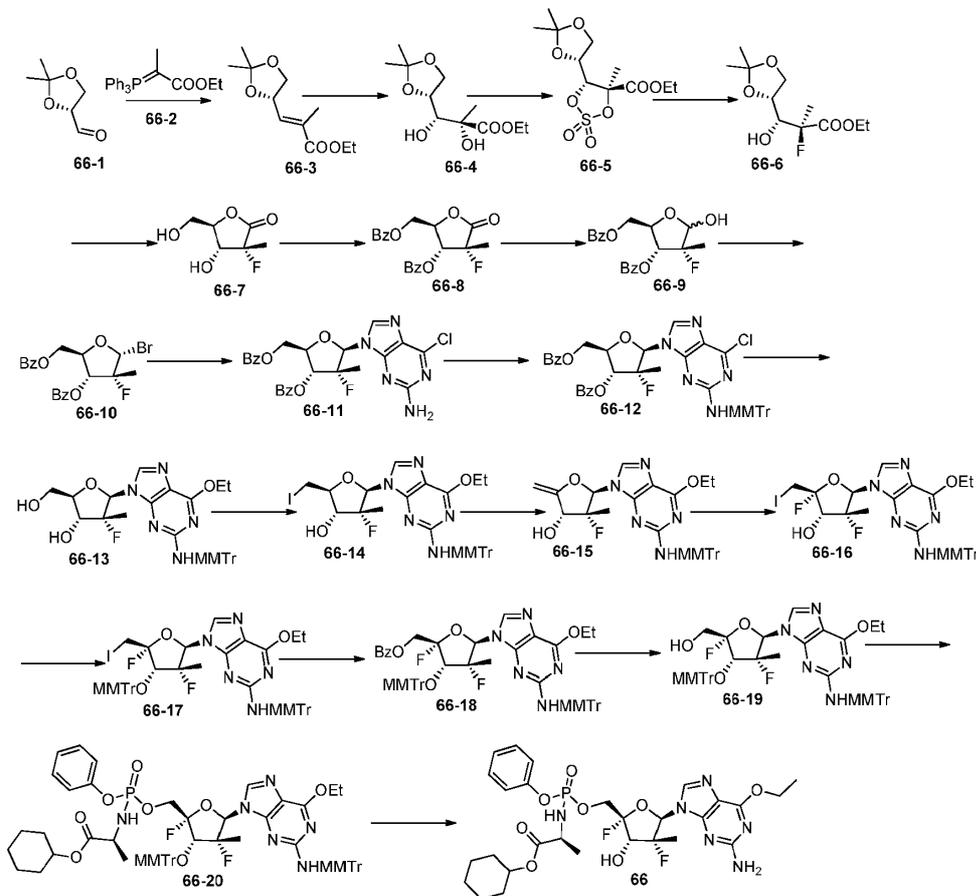
El compuesto **73-15** (0,25 g, 0,49 mmol) se disolvió en NH<sub>3</sub>/MeOH (5 ml, 7 M) y la mezcla se agitó a T.A. durante 24 h en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se concentró a baja presión a T.A. y el residuo se purificó por una columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar **73-16** (100 g, 67,75 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ = 7,83 (d, *J* = 8 Hz 1H), 6,29 (s, 1H), 5,67 (d, *J* = 6.0 Hz 1H), 5,12 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,99-5,01 (m, 1H), 4,38 (d, *J* = 19,6 Hz 1H), 3,74-3,81 (m, 2H), 3,35 (s, 1H).

El compuesto **73-16** (100 mg, 0,33 mmol) se coevaporó con tolueno tres veces para retirar el H<sub>2</sub>O. A una solución agitada de **73-16** (100 mg, 0,33 mmol) en una mezcla de MeCN (1,0 ml) y NMI (271 mg, 3,3 mmol) se le añadió una solución de **73-C** (216,5 mg, 0,66 mmol) en MeCN (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante una noche y después la reacción se interrumpió con agua. La mezcla se diluyó con EA (20 ml) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La fase orgánica se concentró a baja presión y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (5 % de *i*-PrOH en DCM) para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por prep-HPLC (0,1 % de HCOOH en agua y MeCN) para dar compuesto **73** (35,6 mg, 19,0 %) como un sólido blanco. ESI-LCMS: *m/z* 592 [M+Na]<sup>+</sup>.

A una solución agitada de **73-A** (2,0 g, 13,16 mmol) y fenol (1,22 g, 13,16 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se le añadió una solución de TEA (1,33 g, 13,16 mmol) en DCM (20 ml) gota a gota a -78 °C. La mezcla se calentó gradualmente hasta T.A. y después se agitó durante 2 h. La solución se volvió a enfriar hasta -78 °C y se añadió clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-isopropilo (2,20 g, 13,16 mmol) en DCM (20 ml), seguido de la adición gota a gota de TEA (2,66 g, 26,29 mmol) en DCM (20 ml). La mezcla se calentó gradualmente hasta T.A. y después se agitó durante 2 h. El disolvente orgánico se retiró a baja presión y el residuo se disolvió en éter metil-butílico. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró a baja presión. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM anhidro) para dar **73-C** (0,9 g, 22,3 %) como un aceite incoloro.

## Ejemplo 48

### Compuesto 66



El compuesto **66-2** (2648 g, 7,3 mol) se disolvió en diclorometano anhidro (10 l) y la solución se enfrió hasta -40 °C con agitación en atmósfera de N<sub>2</sub>. El compuesto **66-1** (1 kg, 7,69 mol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (3 l) y se añadió a la solución de **66-2** durante 30 min a -40 °C. La mezcla agitada se dejó calentar hasta T.A. durante una noche. La

mezcla se concentró a presión reducida a sequedad y el residuo se suspendió en TMBE (6 l). La suspensión se filtró para retirar el  $\text{Ph}_3\text{PO}$  y el filtrado se concentró a presión reducida para producir **66-3** en bruto (1230 g, 78,6 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 Hz) ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,65 (dt,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,82 (dd,  $J = 14,8, 7,6$  Hz, 1H), 4,20-4,10 (m, 3H), 3,59 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 1,86 (d,  $J = 1,2$  Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,26 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H).

Se disolvió **66-3** en bruto (1230 g, 5,74 mol) en acetona (30 l) a 0-5 °C. Se añadió  $\text{KMnO}_4$  (1107 g, 5,17 mol) en una porción. Después de agitarse a 0-5 °C durante 5 h, la reacción se interrumpió con sulfuro de sodio ac. sat. (20 l). Después de 30 min, se formó una suspensión incolora. El sólido se retiró por filtración y se lavó con EA (6 l). El filtrado se extrajo con EA (3 x 2 l). Los extractos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo sólido blanco. El residuo se disolvió en EA y se añadió PE para dar un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se recristalizó 3 veces para dar **66-4** (770 g, 53,6 %) como un sólido blanco.

A una solución agitada de **66-4** (770 g, 3,1 mol) en DCM anhidro (5 l) y trietilamina (1,1 l, 8,05 mol) a 0 °C se le añadió lentamente cloruro de sulfurilo (300 ml, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 2 h, se diluyó con DCM (3 l) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  ac. sat. y salmuera. La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice usando PE:EA = 1:0 a 10:1 como eluyente para dar **66-5** (490 g, 50,6 %) como un aceite.

Se añadió fluoruro de tetraetilamonio hidrato (650 g, 3,7 mol) a una solución de **66-5** (490 g, 1,6 mol) en dioxano anhidro (3 l) y la mezcla se calentó hasta 120 °C durante 16 h. La mezcla después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió 2,2-dimetoxipropano (3 l) seguido de ácido clorhídrico ac. conc. (200 ml). La mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se concentró hasta  $\frac{1}{3}$  del volumen original y después se diluyó con EA (3 l). La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio ac. sat. frío y salmuera. La capa acuosa combinada se extrajo de nuevo con EA (1 l). La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a baja presión para dar **66-6** en bruto (220 g, 70,8 %).

Se disolvió **66-6** en bruto (220 g, 0,89 mol) en etanol (2 l) y HCl ac. conc. (60 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y después se concentró a presión reducida seguido de coevaporaciones con tolueno 3 veces para dar **66-7** como un sólido amarillo pálido (110 g).

El compuesto **66-7** (110 g) se disolvió en piridina anhidra (1 l). Se añadió cloruro de benzoilo (200 ml, 1,67 mol) lentamente a 0-5 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se interrumpió con hielo y MeOH para formar un precipitado. Después de la filtración, el filtrado se lavó con MeOH para dar **66-8** (200 g, 61,2 %) como un sólido blanco.

A una solución de **66-8** (100 g, 269 mmol) en THF anhidro (1000 ml) se le añadió gota a gota una solución de tri-terc-butoxialuminohidruro de litio (400 ml, 1 M, 0,4 mol) a -78 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$  durante 30 min. La solución se agitó a -20 °C durante 1 h y la CCF (PE: EA = 3:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. y se diluyó con EA. Después de la filtración, el filtrado se extrajo con EA. Las capas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a baja presión. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice (PE: EA = 20:1) para dar **66-9** (100 g, 100 %) como un aceite incoloro.

A una solución agitada de  $\text{PPh}_3$  (140 g, 382 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1000 ml) se le añadió **66-9** (100 g, 269 mmol) a -20 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después de agitar durante 15 min, se añadió  $\text{CBr}_4$  (177 g, 382 mol) gota a gota mientras se mantenía la temperatura entre -25 y -20 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla se agitó por debajo de -17 °C durante 20 min. Se añadió gel de sílice a la mezcla. La mezcla se filtró a través de columna de gel de sílice frío y se lavó con PE: EA (50:1 a 4:1). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida a T.A. para dar el producto oleoso en bruto. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice una segunda vez (PE: EA = 50:1 a 4:1) para dar **66-10** (isómero  $\alpha$ , 64 g, rendimiento: 55 %) como un aceite incoloro.

Una mezcla de 6-cloro-guanina (55,8 g, 316,5 mol) y t-BuOK (39,5 g, 352,7 mmol) en t-BuOH (500 ml) y MeCN (280 ml) se agitó durante 30 min. El compuesto **66-10** (48 g, 105,5 mmol) se añadió a T.A. y la mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó durante una noche. La reacción se controló por CCF (PE:EA = 2:1). La mezcla se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sólido. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se filtró y se lavó con MeCN. El filtrado se evaporó a baja presión y el residuo se purificó por una columna de gel de sílice para dar **66-11** (33 g, 57 %).

A una solución de **66-11** (49 g, 93,1 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) se le añadió  $\text{AgNO}_3$  (31,7 g, 186 mmol), colidina (22,5 g, 186 mmol) y  $\text{MMTrCl}$  (43 g, 140 mmol) en pequeñas porciones en atmósfera de  $\text{N}_2$  a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. y se controló por CCF (PE:EA = 4:1). Después de la filtración, la fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice (PE:ME = 20:1 a 1:1) para dar **66-12** (70 g, 94,2 %).

Se disolvió sodio (10,1 g, 439 mmol) en EtOH seco (600 ml) a 70 °C y después se enfrió hasta 0 °C. A una solución de **66-12** (70 g, 87,7 mmol) se le añadió una solución de NaOEt recién preparada en porciones a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h a T.A. Después de que la CCF y CLEM mostraran que la reacción se había completado, la reacción se interrumpió con dióxido de carbono. La mezcla se evaporó a baja presión y el residuo se purificó usando

5 cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 100:1 a 20:1) para dar **66-13** (50 g, rendimiento del 5 %) como un sólido amarillo.

5 Una mezcla de PPh<sub>3</sub> (35 g, 133,5 mol) y I<sub>2</sub> (31,75 g, 125 mmol) en piridina anhidra (600 ml) se agitó durante 30 min y después se añadió una solución de **66-13** (50 g, 83,3 mmol) en piridina (100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante una noche a T.A. y se controló por CCF (DCM:MeOH = 50:1). La reacción se interrumpió con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 200:1 a 50:1) para dar **66-14** (50 g, 84,7 %).

10 A una solución de **66-14** (37 g, 52,1 mmol) en THF seco (400 ml) se le añadió DBU (16 g, 105 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 3 h. La reacción se controló por CLEM. La reacción se interrumpió con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporaron a baja presión. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE:EA = 10:1 a 5:1) para dar **66-15** (25 g, 61,1 %) como un sólido blanco.

15 A una solución enfriada en hielo de **66-15** (26 g, 44,6 mmol) en MeCN seco (300 ml) se le añadió NIS (12,68 g, 56 mmol) y NEt<sub>3</sub> · 3HF (10,6 g, 67 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a T.A. durante 2 h y se controló por CLEM. Después de completarse la reacción, la reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> sat. y solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA = 8:1 a 1:1) para dar **66-16** (21 g, 64,4 %) como un sólido blanco.

20 A una solución de **66-16** (21 g, 28,8 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) se le añadió AgNO<sub>3</sub> (9,8 g, 59,6 mmol) y colidina (7 g, 59,8 mmol) y MMTrCl (13,1 g, 42,5 mmol) en pequeñas porciones en atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. y la reacción se controló por CCF (PE:EA = 2:1). Después de la filtración, la solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice para dar **66-17** (25 g, rendimiento del 86,5 %).

25 A una solución de **66-17** (22 g, 22 mmol) en DMF seca (500 ml) se le añadió NaOBz (31,9 g, 220 mmol) y 15-corona-5 (48,4 g, 220 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 h a 95 °C. La mezcla se diluyó con EA, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La capa orgánica se evaporó a baja presión y el residuo se purificó usando una cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar **66-18** (15 g, 68,8 %) como un sólido blanco.

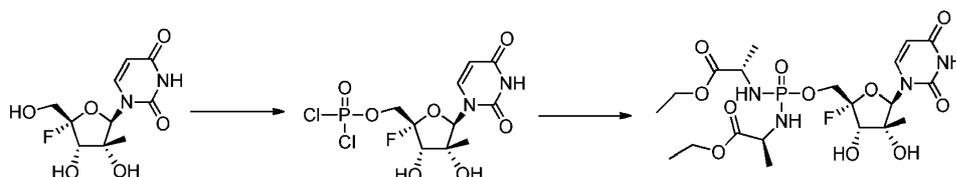
30 El compuesto **66-18** (15,2 g, 15,3 mmol) se coevaporó con tolueno anhidro 3 veces para retirar el H<sub>2</sub>O. El compuesto se trató con NH<sub>3</sub> en MeOH (7 N, 200 ml) a T.A. La mezcla se agitó durante 18 h a T.A. y la reacción se controló por CLEM. El residuo se concentró a baja presión y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar **66-19** (11 g, 81 %) como un sólido blanco.

35 A una solución agitada de **66-20** (14 g, 15,73 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (150 ml) se le añadió N-metilimidazol (23,5 g, 283,9 mmol) a 0 hasta 5 °C (baño de hielo/agua) seguido de una solución de fosforocloridato de fenil(ciclohexanoxi-L-alaninilo) (16,33 g, 47,2 mmol, disuelto en 50 ml de CH<sub>3</sub>CN). La solución se agitó a 0 hasta 5 °C durante 12 h y después se diluyó con EA. La solución se lavó con solución de ácido cítrico acuoso al 50 % y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a baja presión y el residuo se purificó sobre gel de sílice con PE: EA = 5:1 como eluyente para dar **66-20** (17,62 g, 93,4 %) como un sólido blanco.

40 El compuesto **66-20** (17,62 g, 14,7 mmol) se disolvió en AcOH al 80 % (200 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a T.A. Después de la retirada de los disolventes, el residuo se purificó sobre gel de sílice usando PE:EA = 2:1 como eluyente para dar el producto en bruto, que se purificó mediante HPLC en fase inversa usando acetonitrilo y agua para dar compuesto **66** (5,25 g, rendimiento del 66 %) como un sólido blanco. ESI-LCMS: m/z 655 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de referencia 49

#### Compuesto 67



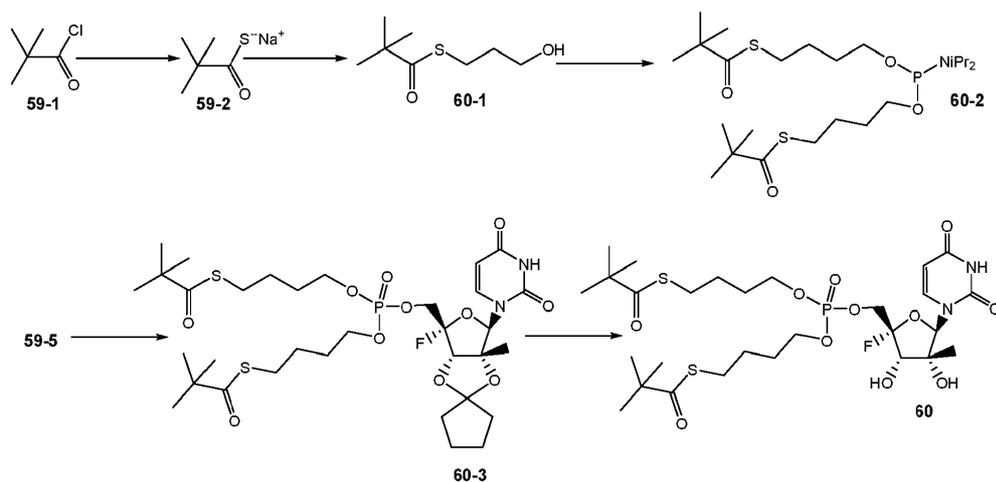
60 A una solución del nucleósido (300 mg, 1,09 mmol) y esponja de protones (467 mg, 2,18 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (5 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió gota a gota una solución de oxocloruro de fósforo (330 mg, 2,18 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadieron la sal de cloruro de hidrógeno de 2-



con tolueno. El residuo se disolvió en metanol (10 ml) y se añadió TEA (0,2 ml). Después de 2 min a T.A., el disolvente se retiró al vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de metanol (0-15 %) en DCM produjo compuesto **59** (90 mg).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,40 (d, 1H), 6,1 (s, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,3 (t, 2H), 4,1-4,2 (m, 6H), 3,70-3,82 (m, 4H), 3,57-3,65 (m, 4H), 3,1 (t, 4H) 1,61 (s, 8H), 1,3 (s, 3H), 1,23 (s, 18H).  $^{31}\text{P-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): -1,55 ppm.

### Ejemplo de referencia 51

#### Compuesto 60



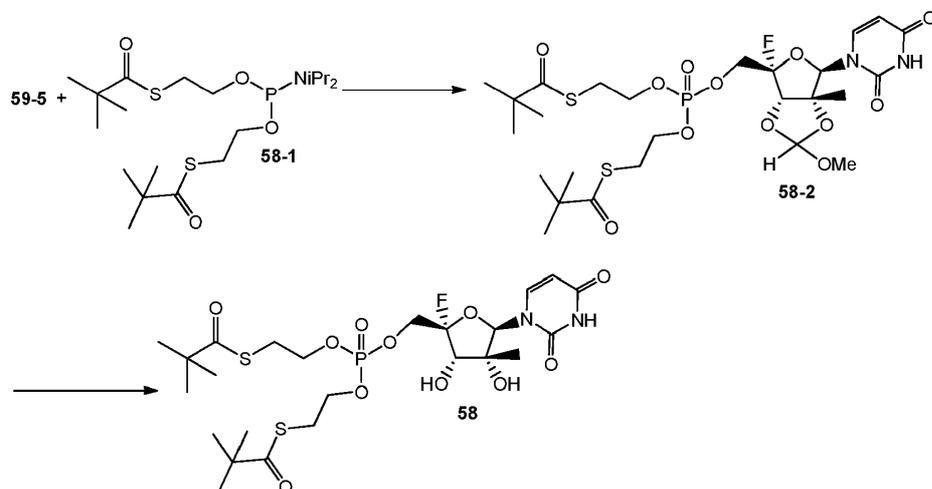
El compuesto **60-1** (6,0 g, 31,6 mmol) se preparó usando un procedimiento similar al usado para preparar **59-3** usando 4-clorobutanol. El compuesto **60-1** se obtuvo como un aceite incoloro transparente.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,67 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,65 (m, 4H), 1,25 (s, 9H).

El compuesto **60-2** (2,14 g, 4,0 mmol) se preparó usando un procedimiento similar al usado para preparar **59-4**. El compuesto **60-2** se obtuvo como un aceite incoloro transparente.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,67 (m, 6H), 2,86 (t, 4H), 1,65 (m, 8H), 1,25 (s, 18H), 1,17 (t, 12H).  $^{31}\text{P-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 143,7 ppm.

El compuesto **60-3** (0,23 g, 0,22 mmol) se preparó usando un procedimiento similar al usado para preparar **59-6** usando **59-5** y **60-2**. El compuesto **60-3** se obtuvo como un sólido blanco. Usando un procedimiento similar al usado para preparar compuesto **59**, se usó **60-3** para preparar compuesto **60** (170 mg).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,40 (d, 1H), 6,1 (s, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,3 (t, 2H), 4,1-4,2 (m, 6H), 2,8 (t, 4H), 1,78 (m, 4H), 1,69 (s, 8H), 1,3 (s, 3H), 1,23 (s, 18H).  $^{31}\text{P-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): -1,56 ppm.

### Ejemplo de referencia 52

#### Compuesto 58

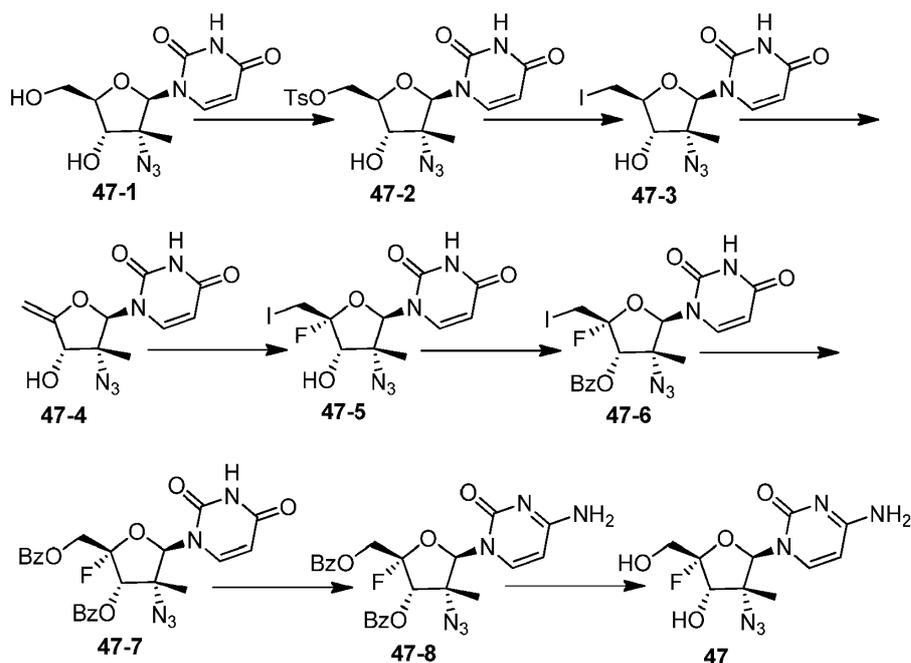


El compuesto **58-1** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Lefebvre et al. J. Med. Chem. (1995) 38:3941-3950, que describe la preparación de **58-1**.

5 El compuesto **58-2** (0,33 g, 0,5 mmol) se preparó usando un procedimiento similar al usado para preparar **59-6** usando **59-5** y **58-1**. El compuesto **58-2** se obtuvo como un sólido blanco. Usando un procedimiento similar al usado para preparar compuesto **59**, se usó **58-2** para preparar compuesto **58** (130 mg). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7,40 (d, 1H), 6,1 (s, 1H), 5,83 (d, 1H), 4,3 (t, 2H), 4,1-4,2 (m, 6H), 3,2 (t, 4H), 1,69 (s, 4H), 1,3 (s, 3H), 1,23 (s, 18H); <sup>31</sup>P-RMN (CDCl<sub>3</sub>): -2,4 ppm.

10 **Ejemplo de referencia 53**

**Compuesto 47**



15 El compuesto **47-1** (1,0 g, 3,53 mmol) se coevaporó con piridina anhidra 3 veces para retirar el H<sub>2</sub>O. A una solución enfriada en hielo de **47-1** en piridina anhidra (9 ml) se le añadió TsCl (808 mg, 4,24 mmol) en piridina (3 ml) gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó durante 18 h a 0 °C. La reacción se controló por CLEM y después se interrumpió con H<sub>2</sub>O. Después de la concentración a baja presión, el residuo se disolvió en EA (50 ml). La solución se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a baja presión y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1 % de MeOH en DCM) para dar **47-2** (980 mg, 63 %) como un sólido blanco.

20 A una solución de **47-2** (980 mg, 2,24 mmol) en acetona (10 ml) se le añadió NaI (1,01 g, 6,73 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se controló por CLEM. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró a baja presión. El residuo se disolvió en EA (50 ml). La solución se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La solución se evaporó a baja presión y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1 % de MeOH en DCM) para dar **47-3** (700 mg, 79 %) como un sólido.

30 A una solución de **47-3** (700 mg, 1,78 mmol) en THF seco (9 ml) se le añadió DBU (817 mg, 5,34 mmol) y la mezcla se calentó hasta 60 °C. La mezcla se agitó durante una noche y se controló por CLEM. La reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrajo con EA (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a baja presión y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1 % de MeOH en DCM) para dar **47-4** (250 mg, 53 %) como un sólido blanco.

35 A una solución helada de **47-4** (250 mg, 0,94 mmol) en MeCN seco (5 ml) se le añadió NEt<sub>3</sub>·3HF (151 mg, 0,94 mmol) y NIS (255 mg, 1,13 mmol). La mezcla se agitó a T.A., durante 3 h. y se comprobó por CLEM. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sat. y solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA (3 x 50 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (2 % de acetona en DCM) para dar **47-5** (170 mg, 44 %).

40 A una solución de **47-5** (270 mg, 0,65 mmol) en DCM seco (4 ml) se le añadió DMAP (158,6 mg, 1,3 mmol) y BzCl (137 mg, 0,98 mmol). La mezcla se agitó durante 4-5 h a T.A. y se comprobó por CLEM. La mezcla se diluyó con

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se lavó con solución sat. de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera. La capa orgánica se evaporó a baja presión y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % de EA en PE) para dar **47-6** (290 mg, 86 %) como un sólido.

5 A una solución de **47-6** (900 mg, 1,74 mmol) en DMF seca (45 ml) se le añadió NaOBz (2,5 g, 17,4 mmol) y 15-corona-5 (4,5 g, 20,9 mmol). La mezcla se agitó durante 48 h a 90-100 °C. La mezcla se diluyó con EA (100 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se evaporó a baja presión y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % de EA en PE) para dar **47-7** (500 mg, 56 %) como un sólido.

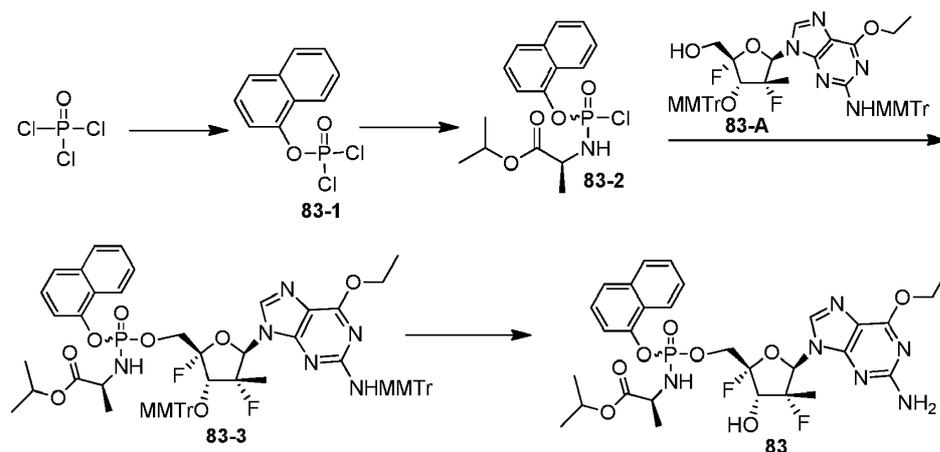
10 A una solución de **47-7** (500 mg, 0,98 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro (5 ml) se le añadió TPSCl (741 mg, 2,45 mmol), DMAP (299,6 mg, 2,45 mmol) y  $\text{NEt}_3$  (248 mg, 2,45 mmol) a T.A. y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla después se trató con  $\text{NH}_3$  en THF (5 ml) y después se agitó durante otros 30 min. La mezcla se diluyó con EA (100 ml). La solución se lavó con solución de AcOH al 0,5 %. El disolvente orgánico se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a baja presión. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (2 % de acetona en DCM) para dar **47-8** (257 mg, 51,6 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 509  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

El compuesto **47-8** (80 mg, 0,16 mmol) se disolvió en n-butilamina (3 ml). La mezcla se mantuvo durante una noche a T.A. y se evaporó. El residuo se cristalizó en metanol para dar compuesto **47** (30 mg). Las aguas madre se purificaron por RP HPLC en columna Synergy de 4 micrómetros Hydro-RP (Phenomenex). Se usó un gradiente lineal de metanol de 0 a 30 % en tampón de acetato de trietilamonio 50 mM (pH 7,5) para la elución. Las fracciones correspondientes se combinaron, se concentraron y se liofilizaron 3 veces para retirar el exceso de tampón para producir compuesto **47** adicional (13 mg). Compuesto **47** (rendimiento total 43 mg, 73 %). MS: m/z 299,7  $[\text{M}-1]^-$ .

### Ejemplo 54

25

#### Compuesto 83



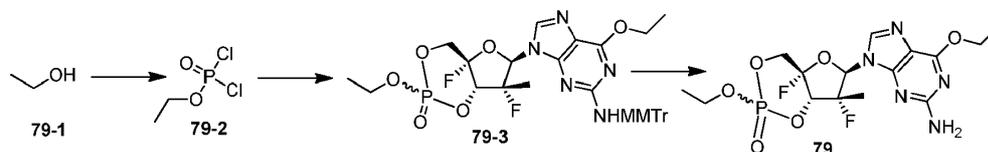
30 A una solución agitada de  $\text{POCl}_3$  (2,0 g, 13 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadió 1-naftol (1,88 g, 13 mmol) a -70 °C y TEA (1,31 g, 13 mmol) en DCM (3 ml) gota a gota a -70 °C. La mezcla se calentó gradualmente hasta T.A. y se agitó durante 1 h. Se obtuvo **83-1** en bruto.

35 A una solución agitada de clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-isopropilo (2,17 g, 13 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió **83-1** en bruto a -70 °C. Se añadió TEA (2,63 g, 26 mmol) a la solución agitada gota a gota a -70 °C. La mezcla se calentó gradualmente hasta T.A. y se agitó durante 2 h. La reacción se controló por CLEM y se interrumpió con n-propilamina. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se purificó por una columna de gel de sílice (PE:MTBE = 5:1~1:1) para dar **83-2** puro (1,6 g, 35 %).

40 A una solución de **83-(A)** (300 mg, 0,337 mmol) y NMI (276 mg, 3,37 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro (4 ml) se le añadió **83-2** (240 mg, 0,674 mol, en DCM (5 ml)) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 10 h. La reacción se controló por CLEM. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por sil-gel (PE:EA = 5:1~2:1) para dar **83-3** (380 mg, 93 %).

45 El compuesto **83-3** (380 mg, 0,314 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (80 %, 8 ml) y se agitó a 40-50 °C durante 2,5 h. La reacción se controló por CLEM. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se purificó por cromatografía (PE:EA = 1:1~EA) para dar compuesto **83** en bruto. El producto en bruto se purificó por prep-HPLC (sistema neutro,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) para dar compuesto **83** puro (70 mg, 80 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 665,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

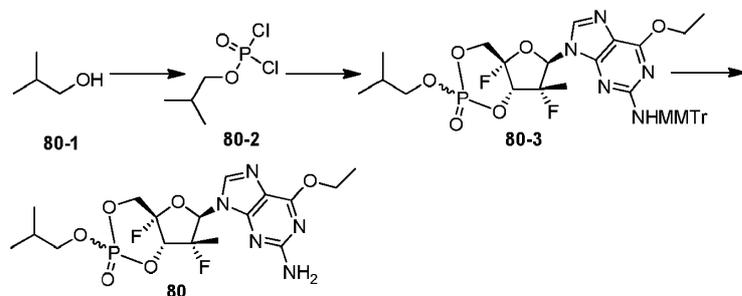
50

**Ejemplo de referencia 55****Compuesto 79**

Una solución de **79-1** (16,70 g, 0,363 mol) y TEA (36,66 g, 0,363 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de POCl<sub>3</sub> (55,65 g, 0,363 mol) en DCM (100 ml) durante 25 min a -78 °C. Después de agitar la mezcla durante 2 h a T.A., la sal de clorhidrato de trietilamina se filtró y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). El filtrado se concentró a baja presión y el residuo se destiló a alto vacío (~10 mm de Hg) con un colector de fracciones de cabezal para vacas. El producto se recogió entre 45 °C (temperatura del cabezal de destilación) como un líquido incoloro (30,5 g, 50 % de rendimiento). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4,44 (cd, J=10,85, 7,17 Hz, 2 H), 1,44 - 1,57 (m, 3 H); <sup>31</sup>P-RMN (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 6,75 (s a., 1 P).

15 A una suspensión agitada de **83-A** (93 mg, 0,15 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se le añadió TEA (61 mg, 0,15 mmol) a T.A. La mezcla se enfrió hasta -20 °C y después se trató con una solución de **79-2** (35 mg, 0,21 mmol) gota a gota durante un periodo de 10 min. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min y después se trató con NMI (27 mg, 0,33 mmol). La mezcla se agitó a -20 °C y después se calentó lentamente hasta T.A. La mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se suspendió en EA (15 ml), se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró a baja presión y el residuo se purificó por cromatografía (DCM: MeOH = 100:1) para dar **79-3** (60 mg, rendimiento: 56 %) como un sólido.

25 Una solución de **79-3** (60 mg, 0,085 mmol) en AcOH acuoso al 80 % (2 ml) se agitó a T.A. durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por una columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH = 50/1 y prep-HPLC para dar compuesto **79** (23 mg, 62 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 436,3 [M+H]<sup>+</sup>.

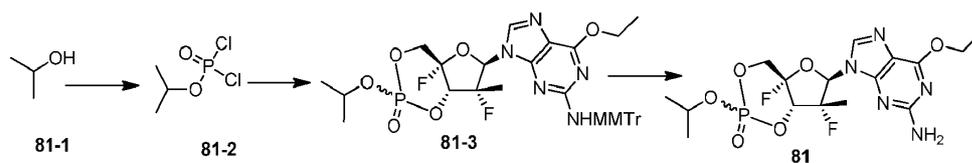
**Ejemplo de referencia 56****Compuesto 80**

35 El compuesto **80-2** se preparó usando un procedimiento similar al de la preparación de **79-2** usando una solución de iso-butanol (23,9 g, 322,98 mmol) y POCl<sub>3</sub> (49,5 g, 322,98 mmol). El compuesto **80-2** (26 g, 42 % de rendimiento) se obtuvo como un líquido incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4,10 (dd, J=9,04, 6,39 Hz, 2 H), 2,09 (cd, J=13,24, 6,67, 6,67, 6,67, 6,67 Hz, 1 H), 1,01 (d, J=6,62 Hz, 6 H); <sup>31</sup>P-RMN (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,06 (s a., 1 P).

40 A una suspensión agitada de **83-A** (310 mg, 0,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) se le añadió TEA (202 mg, 2 mmol) a T.A. La mezcla se enfrió hasta -20 °C y después se trató con **80-2** (134 mg, 0,7 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min y después se trató con NMI (90 mg, 1,1 mmol). La mezcla se agitó a -20 °C durante 1 h. y después se calentó lentamente hasta T.A. durante una noche. La mezcla se suspendió en EA (15 ml), se lavó con salmuera (10 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La fase orgánica se concentró a baja presión y el residuo se purificó por columna de gel de sílice (DCM: MeOH = 100:1) para dar **80-3** (310 mg, rendimiento: 84 %) como un sólido.

45 Una solución de **80-3** (310 mg, 0,43 mmol) en AcOH acuoso al 80 % (4 ml) se agitó a T.A. durante 2 h. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se purificó por una columna de gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH = 50/1 y prep-HPLC para dar compuesto **80** (79 mg, 50 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 464,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de referencia 57****Compuesto 81**



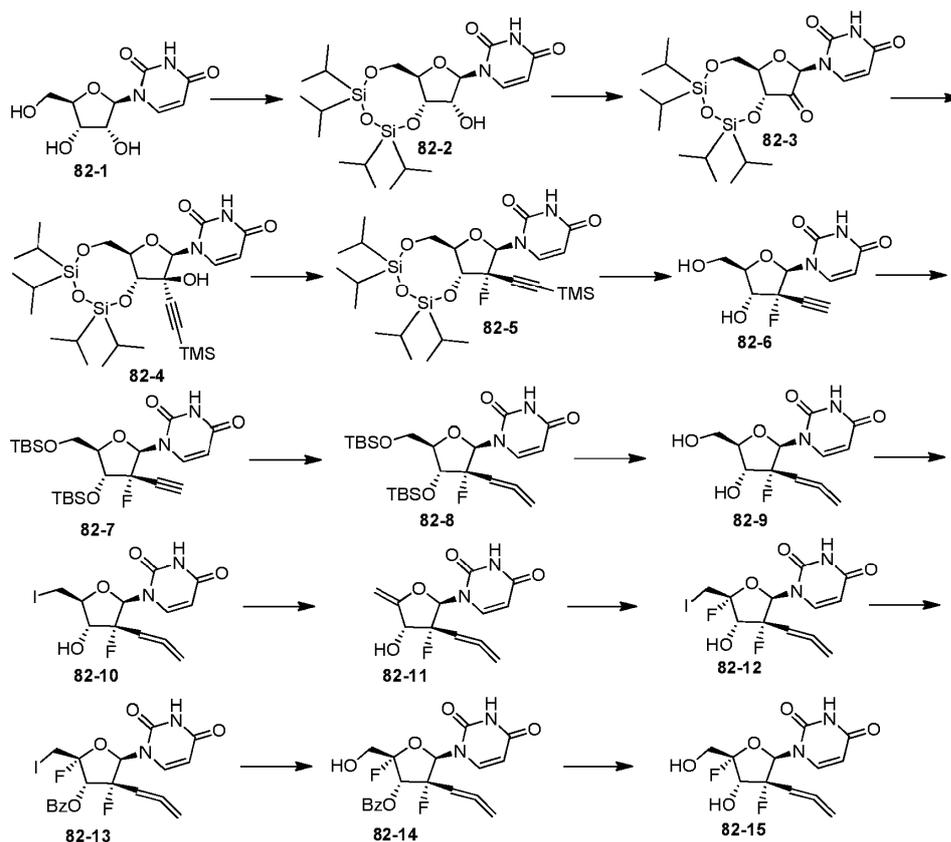
5 El compuesto **81-2** se preparó usando un procedimiento similar al de la preparación de **79-2** usando una solución de alcohol isopropílico (21 g, 350 mmol) y  $\text{POCl}_3$  (53,6 g, 350 mmol). El compuesto **81-2** (40,5 g, 65 % de rendimiento) se obtuvo como un líquido incoloro.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4,94 - 5,10 (m, 1 H), 1,48 (d,  $J=6,17$  Hz, 6 H);  $^{31}\text{P-RMN}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 5,58 (s a., 1 P).

10 El compuesto **81-3** se preparó usando un procedimiento similar al de la preparación de **80-3** usando **81-2** (124 mg, 0,7 mmol) y **83-A** (310 mg, 0,5 mmol). El compuesto **81-3** (300 mg, 83 %) se obtuvo como un sólido.

15 El compuesto **81** se preparó usando un procedimiento similar al de la preparación de compuesto **80** usando **81-3** (300 mg, 0,41 mmol) en  $\text{AcOH}$  acuoso al 80 % (4 ml). El compuesto **81** (80 mg, 43 %) se obtuvo como un sólido blanco. ESI-MS:  $m/z$  450,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 **Ejemplo de referencia 58**

**Compuesto 82**



20



secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1,5 % de MeOH en DCM) para dar **82-11** como un sólido blanco (800 mg, 90 %).

5 A una solución enfriada en hielo de **82-11** (800 mg, 3 mmol) en MeCN seco (1,5 ml) se le añadió NEt<sub>3</sub>·3HF (484 mg, 3 mmol) y NIS (1,68 g, 7,5 mmol). La mezcla se agitó a T.A. durante 30 min y la reacción se controló por CLEM. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sat. y solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con EA (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice (25 % de EA en PE) para producir **82-12** (850 mg, 68 %) como un sólido blanco.

10 A una solución de **82-12** (850 mg, 2 mmol) en DCM seco (10 ml) se le añadió DMAP (488 mg, 4 mmol) y BzCl (422 mg, 3 mmol). La mezcla se agitó durante 4-5 h a T.A. y la reacción se controló por CLEM. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) y se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El filtrado se evaporó a baja presión y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (20 % de EA en PE) para dar **82-13** (900 mg, 87 %) como una espuma blanca.

15 Se ajustó hidróxido de tetrabutilamonio (21 ml como solución acuosa al 54-56 %, ~42 mmol, 24 equiv.) con TFA a pH ~4 (~3,5 ml) y la solución se trató con una solución de **82-13** (900 mg, 1,7 mmol) en DCM (21 ml). Se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (2,1 g, 60-70 %, ~8,75 mmol, ~5 equiv.) en porciones en agitación vigorosa y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (40-70 % de EA en PE) para dar **82-14** como un aceite. El residuo se purificó por CCF (50 % de EA en PE) para dar **82-14** en bruto (350 mg 50 %).

25 El compuesto **82-14** (350 mg, 0,86 mmol) se trató con NH<sub>3</sub> 7 N en MeOH (15 ml). La mezcla se agitó durante 2-3 h y se controló por CCF. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (5 % de isopropanol en DCM) para dar **82-15** (250 mg, 96 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 M Hz) δ = 7,75 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,60-6,35 (m, 1H), 5,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,37-5,25 (m, 1H), 5,17-5,06 (m, 1H), 5,04-4,94 (m, 1H), 4,59-4,29 (m, 1H), 3,87-3,70 (m, 2H).

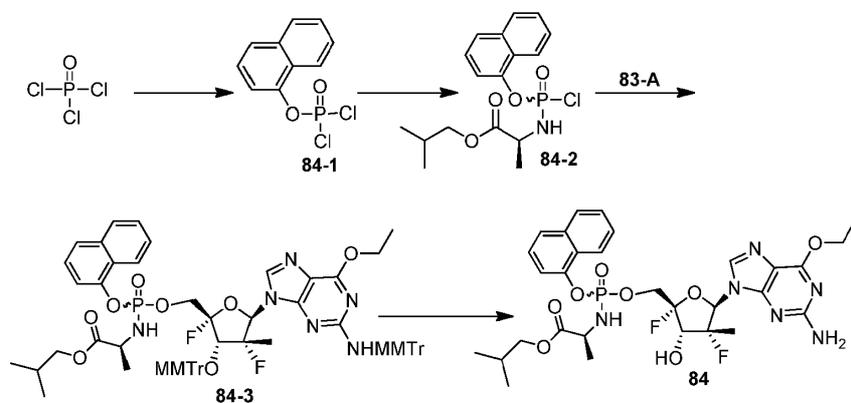
30 A una solución agitada de **82-16** (3,79 g, 18 mmol) y **82-17** (3 g, 18 mmol) en DCM anhidro (60 ml) se le añadió una solución de TEA (4 g, 39 mmol) en DCM (40 ml) gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se disolvió en éter metil-butílico. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en columna seca (DCM anhidro) para dar **82-18** puro como un aceite incoloro (3 g, 54 %).

35 El compuesto **82-15** (200 mg, 0,66 mmol) se coevaporó con tolueno 3 veces para retirar el H<sub>2</sub>O. El compuesto **82-15** se trató con MeCN (1,5 ml) y NMI (541 mg, 6,6 mmol). La mezcla se agitó a T.A. y después se añadió **82-18** (403 mg, 1,32 mmol) en MeCN (0,5 ml). El residuo se purificó por una columna de gel de sílice (5 % de iPrOH en DCM) para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC (0,1 % de HCOOH en agua y MeCN) para dar compuesto **82** (33 mg, 9 %). ESI-LCMS: *m/z* 594 [M+Na]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 59

### Compuesto 84

45



50 A una solución agitada de POCl<sub>3</sub> (2,0 g, 13 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadió 1-naftol (1,88 g, 13 mmol) a -70 °C y TEA (1,31 g, 13 mmol) en DCM (3 ml) gota a gota a -70 °C. La mezcla se calentó gradualmente hasta T.A. y se agitó durante 1 h. Se obtuvo una solución en bruto de **84-1**.

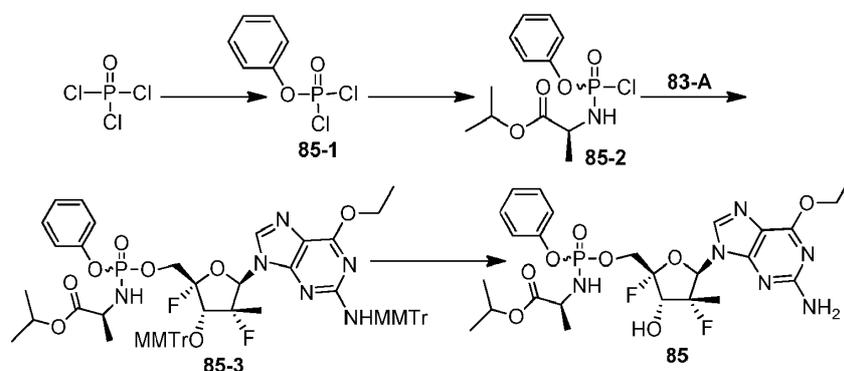
A una solución agitada de clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-isobutilo (2,35 g, 13 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TEA (2,63 g, 26 mmol) y una solución en bruto de **84-1** a -70 °C. La mezcla se calentó gradualmente hasta T.A. y se agitó durante 2 h. La reacción se controló por CLEM y se interrumpió con n-propilamina. El disolvente se evaporó a baja presión y el residuo se purificó por cromatografía (PE:MTBE = 5:1~1:1) para dar **84-2** puro (1,8 g, 37 %).

A una solución de **83-A** (300 mg, 0,337 mmol) y NMI (276 mg, 3,37 mmol) en CH<sub>3</sub>CN anhidro (4 ml) se le añadió **84-2** (249 mg, 0,674 mol, en DCM (5 ml)) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante 10 h. La reacción se controló por CLEM y después se interrumpió con H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía usando PE:EA = 5:1~2:1 como eluyente para dar **84-3** (360 mg, 87 %).

El compuesto **84-3** (360 mg, 0,294 mmol) se disolvió en CH<sub>3</sub>COOH (80 %, 8 ml) y se agitó a 40-50 °C durante 2,5 h. La reacción se controló por CLEM y después se interrumpió con MeO. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se purificó por cromatografía usando PE:EA = 1:1 como eluyente para generar compuesto **84** en bruto. El producto se purificó por prep-HPLC (sistema neutro, NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) para dar compuesto **84** (70 mg, 75 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 679,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 60

#### Compuesto 85

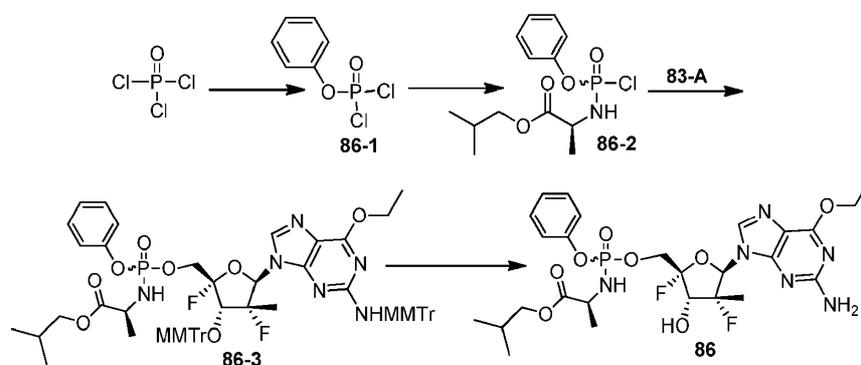


A una solución agitada de POCl<sub>3</sub> (2,0 g, 13 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se le añadió fenol (1,22 g, 13 mmol) a -70 °C y TEA (1,31 g, 13 mmol) en DCM (3 ml) gota a gota a -70 °C. La mezcla se calentó gradualmente hasta T.A. y se agitó durante 1 h. Se obtuvo una solución en bruto de **85-1**.

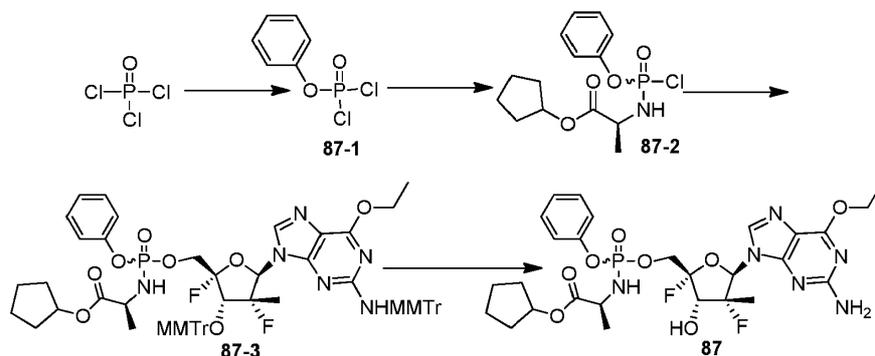
El compuesto **85** se preparó usando un procedimiento similar al de la preparación de compuesto **84** usando **85-2** (205 mg, 0,674 mol, en DCM (5 ml)) obtenido a partir de clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-isopropilo y **85-1** y **83-A** (300 mg, 0,337 mmol). El compuesto **85** (50 mg, 74 %) se obtuvo como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 615,2 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 61

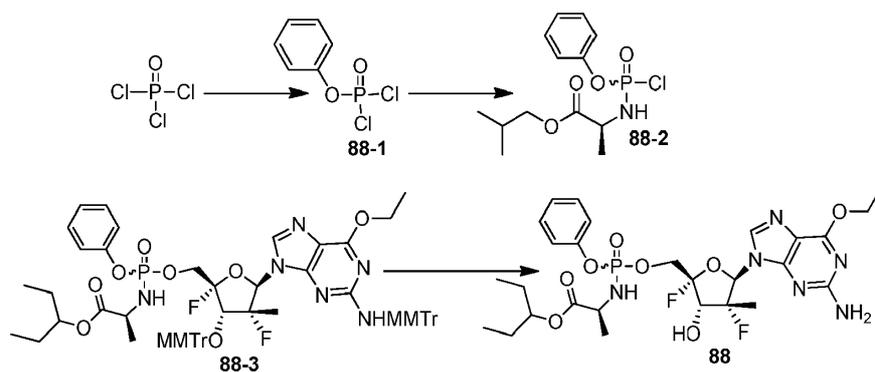
#### Compuesto 86



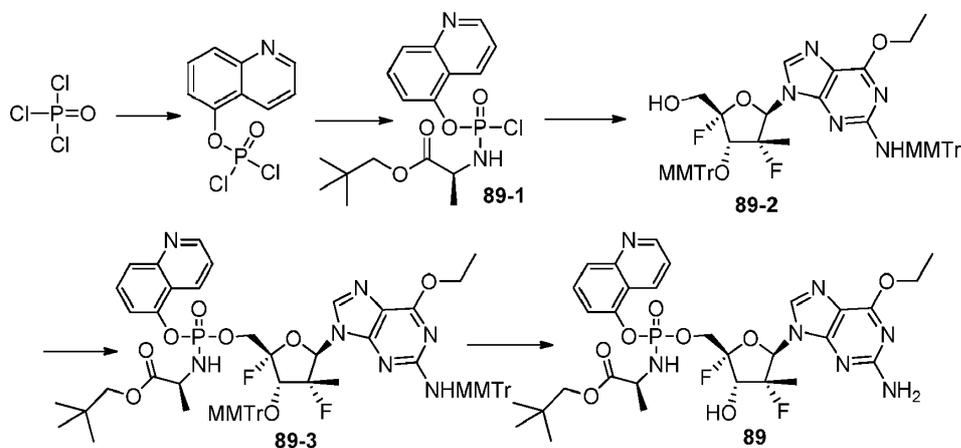
El compuesto **86** se preparó usando un procedimiento similar al de la preparación de compuesto **84** usando **86-2** (214 mg, 0,674 mol, en DCM (5 ml)) obtenido a partir de clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-isobutilo y **86-1** y **83-A** (300 mg, 0,337 mmol). El compuesto **86** (70 mg, 87 %) se obtuvo como un sólido blanco. IEN-EM: m/z 629,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 62****Compuesto 87**

5 El compuesto **87** se preparó usando un procedimiento similar al de la preparación de compuesto **84** usando **87-2** (223 mg, 0,674 mol, DCM (5 ml) obtenido a partir de clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-ciclopentilo y **87-1**) y **83-A** (300 mg, 0,337 mmol). El compuesto **87** (62 mg, 71 %) se obtuvo como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 641,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**10 Ejemplo 63****Compuesto 88**

15 El compuesto **88** se preparó usando un procedimiento similar al de la preparación de compuesto **84** usando **88-2** (223 mg, 0,674 mol, DCM (5 ml), obtenido a partir de clorhidrato de 2-aminopropanoato de (S)-3-pentilo y **88-1**) y **83-A** (300 mg, 0,337 mmol). El compuesto **88** (42 mg, 60%) se obtuvo como un sólido blanco. IEN-EM: m/z 643,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**20 Ejemplo 64****Compuesto 89**

25 Una solución agitada de tricloruro de fosforilo (1,00 g, 6,58 mmol) y 5-quinolina (955 mg, 6,58 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se trató con una solución de TEA (665 mg, 6,58 mmol) en DCM (10 ml) a -78 °C. La mezcla se calentó

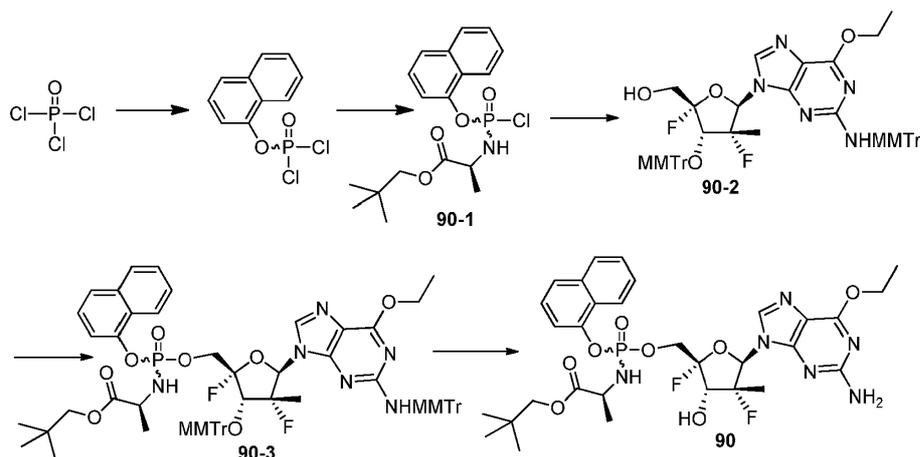
gradualmente hasta T.A. y se agitó durante 2 h. La solución se enfrió hasta  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y después se trató con clorhidrato de 2-aminopropanoato de (*S*)-neopentilo (1,28 g, 6,58 mmol). Se añadió TEA (1,33 g, 13,16 mmol) gota a gota a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se calentó gradualmente hasta T.A. y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró a baja presión y el residuo se disolvió en éter metil-butílico. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a baja presión. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice (AcOEt puro) para dar **89-1** como un aceite incoloro (500 mg, 20 %).

A una solución de **89-2** (300 mg, 0,337 mmol) y NMI (276,6 mg, 3,37 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro (0,9 ml) se le añadió **89-1** (388 mg, 1,011 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,3 ml) gota a gota a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (33 % de EA en PE) para dar **89-3** como un polvo amarillo (300 mg, 71,9 %).

El compuesto **89-3** (300 mg, 0,243 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_3\text{COOH}$  al 80 % (3 ml) y la mezcla se agitó a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2,5 h. La mezcla se repartió entre AcOEt y agua. La capa de fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (50 % de EA en PE) para dar compuesto **89** como un polvo amarillo (81 mg, producto en bruto). El producto en bruto (81 mg) se purificó por RP HPLC para dar compuesto **89** como un sólido blanco. (28,7 mg, 17,1 %). IEN-CLEM:  $m/z$  694,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 65

### Compuesto 90



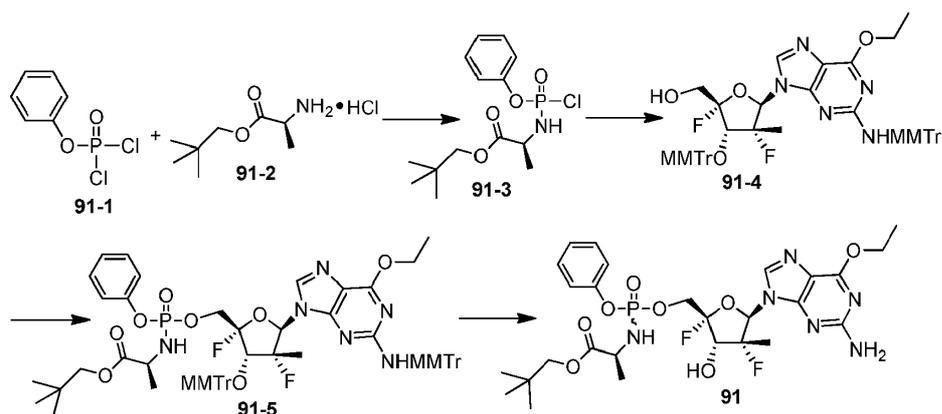
El compuesto **90-1** se preparó usando un procedimiento similar al de la preparación de compuesto **89-1** usando tricloruro de fosforilo (2,00 g, 13,16 mmol), 1-naftol (1,882 g, 13,16 mmol) y clorhidrato de 2-aminopropanoato de (*S*)-neopentilo (2,549 g, 13,16 mmol). El compuesto **90-1** (600 mg, 12 %) se obtuvo como un aceite incoloro.

Una solución de **90-2** (230 mg 0,26 mmol) y NMI (212 mg 2,60 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro (1 ml) se trató con una solución de **90-1** (300 mg 0,78 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro (0,5 ml) a T.A. La mezcla se agitó a T.A. durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EA (3 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice ( $\text{CH}_3\text{OH}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de 1 % a 5 %) para dar **90-3** (300 mg, 93 %) como un sólido blanco.

El compuesto **90-3** (300 mg, 0,24 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (80 %, 5 ml). La mezcla se agitó a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2,5 h. La mezcla se diluyó con EA (30 ml) y se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice ( $\text{CH}_3\text{OH}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  de 1 % a 5 %) para dar compuesto **90** en bruto (105 mg). El producto en bruto se purificó por HPLC (0,1 % de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  en agua y  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) para dar compuesto **90** (45 mg, 26 %) como un sólido blanco. ESI-LCMS:  $m/z$  693,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 66

### Compuesto 91



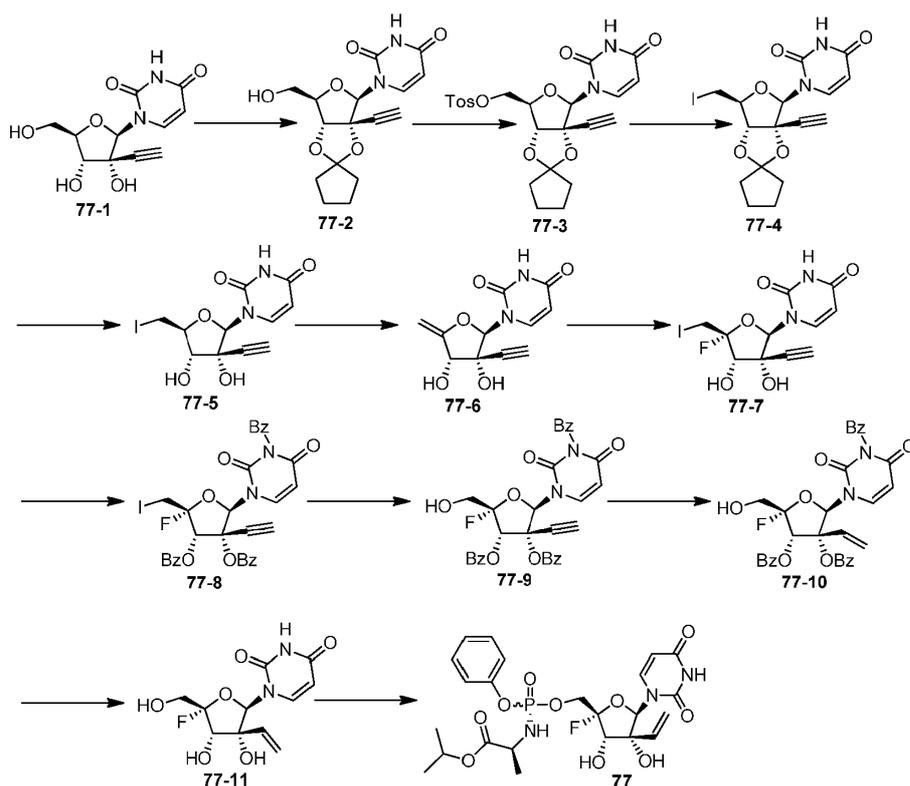
Una solución agitada de **91-1** (2,00 g, 13,99 mmol) y **91-2** (2,00 g, 13,99 mmol) en DCM anhidro (8 ml) se trató con una solución de TEA (3,11 g, 30,8 mmol) en DCM (20 ml) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a -78 °C y después se calentó gradualmente hasta T.A. El disolvente orgánico se retiró a baja presión y el residuo se disolvió en éter metil-butílico. El precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a baja presión. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (DCM seco) para dar **91-3** como un aceite incoloro (1 g, 20,96 %).

El compuesto **91-4** (260 mg, 0,29 mmol) se coevaporó con tolueno 3 veces para retirar el H<sub>2</sub>O. Se trató **91-4** seco con MeCN (0,8 ml) y NMI (240 mg, 2,9 mmol) y después se agitó durante 10 min. La mezcla se trató con una solución de **91-3** (291 mg, 0,87 mmol) en MeCN (0,4 ml) y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (75 % de EA en PE) para dar **91-5** (300 mg, 86 %) como un sólido blanco.

El compuesto **91-5** (300 mg, 0,25 mmol) se trató con CH<sub>3</sub>COOH (5 ml, 80 %) y se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EA. La solución se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (67 % de EA en PE) para dar compuesto **91** en bruto, que se purificó por HPLC. El producto se secó por liofilización para dar compuesto **91** (30 mg, 18,5 %) como un sólido blanco. IEN-CLEM: m/z 643 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo de referencia 67

### Compuesto 77



A una solución de 1,1-dimetoxiciclopentano (19,3 g, 148,52 mmol) y **77-1** (10,0 g, 37,13 mmol) en DCE (100 ml) se le añadió TsOH·H<sub>2</sub>O (0,7 g, 3,71 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La mezcla se neutralizó con Et<sub>3</sub>N y se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1-10 % de MeOH en DCM) para dar **77-2** (8,7 g, 70,1 %) como un sólido blanco.

5 El compuesto **77-2** (20,0 g, 0,06 mol) se coevaporó con piridina anhidra 3 veces para retirar el H<sub>2</sub>O. A una solución enfriada en hielo de **77-2** en piridina anhidra (100 ml) se le añadió TsCl (22,8 g, 0,12 mol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante una noche. La reacción se controló por CLEM y CCF. La reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O y la mezcla se extrajo con EA (3 x 200 ml). La solución se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 100:1 a 15:1) para dar **77-3** (20,0 g, 69,0 %) como un sólido blanco.

15 A una solución de **77-3** (20,0 g, 0,04 mol) en acetona (200 ml) se le añadió NaI (31,0 g, 0,2 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La reacción se controló por CLEM. La reacción se interrumpió con una solución sat. de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La solución se extrajo con EA (3 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 100:1 a 15:1) para dar **77-4** (15,0 g, 83,3 %) como un sólido blanco.

20 El compuesto **77-4** (13,4 g, 30,16 mmol) se trató con HCOOH (80 %) en H<sub>2</sub>O a T.A. La solución se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna (1 %-10 % de MeOH en DCM) para dar **77-5** (9,1 g, 80,0 %) como un sólido blanco.

25 A una solución de **77-5** (5,0 g, 13,22 mmol) en CH<sub>3</sub>CN/THF anhidro (50 ml, 1:1, v:v) se le añadió DBU (6,0 g, 39,66 mmol) a T.A. La solución se agitó a 50 °C durante 1,5 h. La reacción se interrumpió con HCOOH a 0 °C y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó por cromatografía en columna (50 %-70 % de EA en PE) para dar **77-6** (3,3 g, 48,1 %) como un sólido blanco.

30 A una solución enfriada con hielo de **77-6** (2,1 g, 8,39 mmol) en MeCN anhidro (21 ml) se le añadió NIS (2,4 g, 10,49 mmol) y TEA·31V (1,0 g, 6,29 mmol) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a T.A. durante 1 h. La reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> sat. y solución sat. de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> y se extrajo con EA (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a sequedad a baja presión. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (30 %-50 % de EA en PE) para dar **77-7** (1,3 g, 39,3 %) como un sólido amarillo claro.

35 A una solución agitada de **77-7** (3,2 g, 8,08 mmol) en DCM anhidro (32 ml) se le añadió DMAP (2,5 g, 20,20 mmol) y Et<sub>3</sub>N (2,5 g, 24,24 mmol) a T.A. La mezcla se trató con BzCl (3,7 g, 26,66 mmol) a 0 °C y después se agitó a T.A. durante una noche. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EA (3 x 60 ml). La fase orgánica se concentró a baja presión y el residuo se purificó por cromatografía en columna (20 %-30 % de EA en PE) para dar **77-8** (1,8 g, 31,6 %) como un sólido blanco.

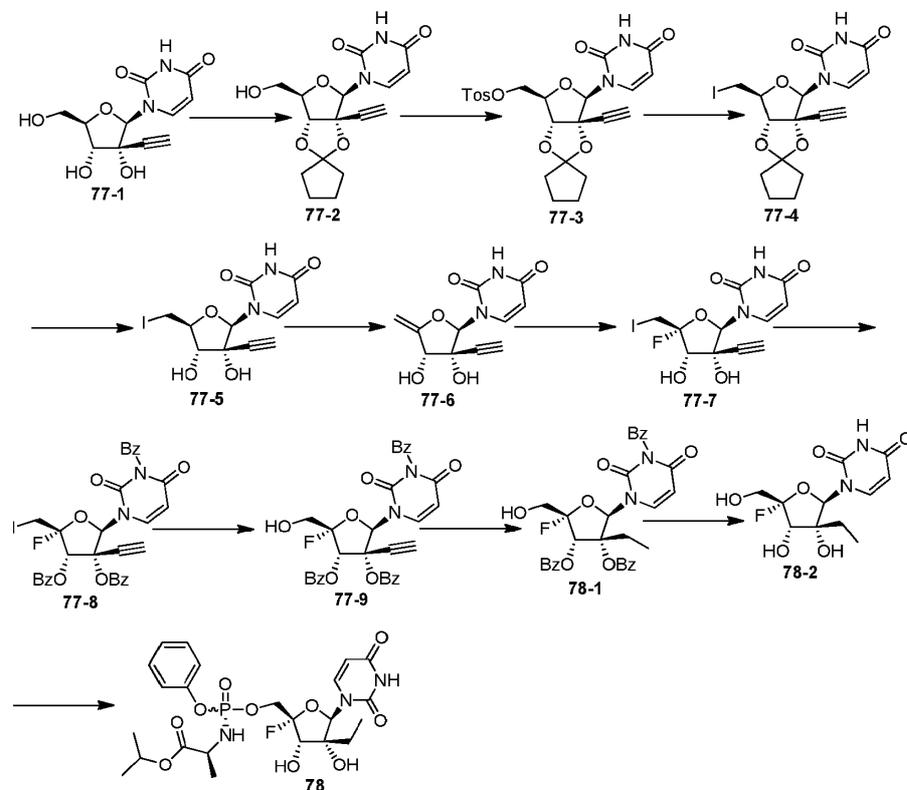
40 Se ajustó Bu<sub>4</sub>NOH (8,0 g, 13,74 ml, 55 % en H<sub>2</sub>O) a pH = 3-4 con TFA y después se enfrió hasta T.A. A una solución de **77-8** (600 mg, 0,85 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió la solución de Bu<sub>4</sub>NOH y m-CPBA (917 mg, 4,25 mmol, 80 %) a T.A. La mezcla se agitó a 25 °C durante 48 h y después se lavó con una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se pasó directamente a través de columna de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> básico y el disolvente se concentró a baja presión. El residuo se purificó por una columna de gel de sílice (20 %-30 % de EA en PE) para dar **77-9** (123 mg, 24,3 %) como un sólido blanco.

50 A una solución de **77-9** (300 mg, 0,50 mmol) en EA/hexano (20 ml, 1:1, v:v) se le añadió catalizador de Lindlar (200 mg) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (275,79 kPa (40 Psi)) a 2 °C durante 1,5 h. La suspensión se filtró y el filtrado se trató con catalizador de Lindlar (200 mg) en atmósfera de N<sub>2</sub> y se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (275,79 kPa (40 Psi)) a 25 °C durante 1,5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a baja presión para dar **77-10** en bruto (287 mg) como un sólido blanco.

55 El compuesto **77-10** (287 mg, 0,48 mmol) se disolvió en NH<sub>3</sub>/MeOH (30 ml, 7 M). La mezcla se agitó a T.A. durante 24 h en atmósfera de N<sub>2</sub> y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó por prep-HPLC (0,1 % de HCOOH en agua y MeCN) para dar **77-11** (50 mg, 34,7 % en dos etapas) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz) δ = 7,86 (d, J = 8,0 Hz 1H), 6,26 (s, 1H), 5,62-5,86 (m, 1H), 5,49 (d, J = 17,1 Hz, 1 H), 5,30 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 19,3 Hz, 1 H), 3,71-3,86 (m, 1H).

60 El compuesto **77-11** (113 mg, 0,39 mmol) se coevaporó con tolueno 3 veces para retirar el H<sub>2</sub>O. A una solución agitada de **77-11** (113 mg, 0,39 mmol) en una mezcla de MeCN (0,5 ml) y NMI (320 mg, 3,90 mmol) se le añadió una solución de **73-C** (256 mg, 0,66 mmol) en MeCN (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante una noche y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar compuesto **77** en bruto, que se purificó por prep-HPLC (0,1 % de HCOOH en agua y MeCN) para dar compuesto **77** (45 mg, 20,1 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 538,2 [M-F]<sup>+</sup> ESI-MS: m/z 580,2 [M+Na]<sup>+</sup>.

65

**Ejemplo de referencia 68****Compuesto 78**

5

A una solución de **77-9** (300 mg, 0,50 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió Pd/C húmedo (300 mg, 10 %) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm.) a 25 °C durante 1,5 h. La suspensión se filtró y después se concentró a baja presión para dar **78-1** en bruto (307 mg) como un sólido blanco.

10 El compuesto **78-1** (307 mg, 0,48 mmol) se disolvió en NH<sub>3</sub>/MeOH (30 ml, 7 M). La mezcla se agitó a T.A. durante 24 h en atmósfera de N<sub>2</sub>, después se concentró a baja presión. El residuo se purificó por prep-HPLC (0,1 % de HCOOH en agua y MeCN) para dar **78-2** (30 mg, 21 % en dos etapas) como un sólido blanco.

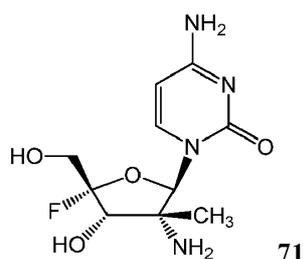
15 El compuesto **78-2** (91 mg, 0,31 mmol) se coevaporó con tolueno 3 veces para retirar el H<sub>2</sub>O. A una solución agitada de **78-2** (91 mg, 0,31 mmol) en una mezcla de MeCN (0,5 ml) y NMI (254 mg, 3,90 mmol) se le añadió una solución de **73-C** (203 mg, 0,66 mmol) en MeCN (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a T.A. durante una noche y después se concentró a baja presión. El residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice (5 % de MeOH en DCM) para dar el compuesto **78** en bruto, que se purificó por prep-HPLC (0,1 % de HCOOH en agua y MeCN) para dar compuesto **78** (30 mg, 17 %) como un sólido blanco. ESI-MS: m/z 540,1 [M-F]<sup>+</sup>.

20

**Ejemplo de referencia 69****Compuestos adicionales de fórmula (I)**

25 Las síntesis anteriores son ejemplares y pueden usarse como punto de partida para preparar una gran cantidad de compuestos adicionales. A continuación se proporcionan ejemplos de compuestos de fórmula (I) que pueden prepararse de diversas maneras, incluyendo los esquemas sintéticos mostrados y descritos en este documento. Los expertos en la materia podrán reconocer modificaciones de las síntesis divulgadas e idear rutas basándose en las divulgaciones de este documento; estando todas estas modificaciones y rutas alternativas dentro del alcance de las reivindicaciones.

30



### **Ejemplo 70**

#### **5 Ensayo de replicón de VHC**

##### **Células**

10 Se cultivaron células Huh-7 que contenían el replicón de VHC subgenómico autorreplicante con un indicador de luciferasa (LUC) estable en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenían L-glutamina 2 mM y complementado con suero bovino fetal (FBS) inactivado por calor al 10 %, penicilina-estreptomicina al 1 %, aminoácidos no esenciales al 1 % y 0,5 mg/ml de G418.

##### **Determinación de actividad anti-VHC**

15 La determinación de la concentración inhibidora del 50 % ( $CE_{50}$ ) de los compuestos en células de replicón de VHC se realizó por el siguiente procedimiento. En el primer día, se sembraron 5000 células de replicón de VHC por pocillo en una placa de 96 pocillos. En el siguiente día, los compuestos de ensayo se solubilizaron en DMSO al 100 % hasta 100x la concentración de ensayo final deseada. Cada compuesto entonces se diluyó en serie (1:3) hasta 9  
20 concentraciones diferentes. Los compuestos en DMSO al 100 % se reducen hasta DMSO al 10 % diluyendo 1:10 en medio de cultivo celular. Los compuestos se diluyeron hasta DMSO al 10 % con medio de cultivo celular, que se usaron para dosificar las células de replicón de VHC en formato de 96 pocillos. La concentración de DMSO final fue de un 1 %. Las células de replicón de VHC se incubaron a 37 °C durante 72 h. A las 72 h, las células se procesaron cuando las células aún son subconfluentes. Los compuestos que reducen la señal de LUC se determinan por ensayo de  
25 luciferasa Bright-Glo (Promega, Madison, WI). El % de inhibición se determinó para cada concentración de compuesto en relación a las células de control (replicón de VHC sin tratar) para calcular la  $CE_{50}$ .

30 Los compuestos de fórmula (I) son activo en el ensayo de replicón. La actividad antivírica de compuestos ejemplares se muestra en la tabla 2, donde "A" indica una  $CE_{50} < 1 \mu M$ , "B" indica una  $CE_{50} \geq 1 \mu M$  y  $< 10 \mu M$  y "C" indica una  $CE_{50} \geq 10 \mu M$  y  $< 100 \mu M$ .

Tabla 2\*

N.º de compuesto	$CE_{50}$
2	A
3	A
5	A
11	A
13	B
14	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
27	C
28	A

ES 2 865 402 T3

<b>N.º de compuesto</b>	<b>CE<sub>50</sub></b>
29	C
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
40	B
41	B
42	A
43	A
49	A
51	B
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	A
59	C
60	C
61	A
62	A
66	A
67	B
70	B
73	B
77	B
79	A
80	B
81	A
83	A
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A

N.º de compuesto	CE <sub>50</sub>
89	A
90	A
91	A
*En la que los compuestos 2, 3, 5, 13, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 27, 30, 31, 37, 43, 54, 55, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 67, 70, 73, 77, 79, 80 y 81 son compuestos de referencia.	

**Ejemplo 71**

**5 Ensayo de inhibición de NS5B**

La actividad enzimática de NS5B570-Con1 (Delta-21) se midió como una incorporación de NMP tritiado en productos de ARN insolubles en ácido. La secuencia de ARN de IRES complementaria (cIRES) se usó como molde, correspondiente a 377 nucleótidos desde el extremo 3' del ARN de hebra (-) del VHC de la cepa Con-1, con un contenido de bases del 21 % de Ade, 23 % de Ura, 28 % de Cyt y 28 % de Gua. El ARN de cIRES se transcribió *in vitro* usando un kit de transcripción de T7 (Ambion, Inc.) y se purificó usando el kit Qiagen RNeasy maxi. Las reacciones de polimerasa de VHC contenían NS5B570-Con1 50 nM, ARN de cIRES 50 nM, aproximadamente 0,5 µCi de NTP tritiado, 1 µM de NTP radioactivo competidor, NaCl 20 mM, Tris-HCl 40 mM (pH 8,0), ditiotreitól 4 mM y MgCl<sub>2</sub> 4 mM. Se incubaron reacciones convencionales durante 2 h a 37 °C, en presencia de concentración creciente de inhibidor. Al final de la reacción, se precipitó el ARN con TCA al 10 % y los productos de ARN insolubles en ácido se filtraron en una placa de 96 pocillos de exclusión por tamaño. Después de lavar la placa, se añadió líquido de centelleo y los productos de ARN radiomarcados se detectaron de acuerdo con procedimientos convencionales con un contador de centelleo Trilux Topcount. Se calculó la concentración de compuesto a la que se redujo la tasa catalizada por enzima en un 50 % (CI<sub>50</sub>) ajustando los datos a una regresión no lineal (sigmoidea). Los valores de CI<sub>50</sub> se obtuvieron de la media de varios experimentos independientes y se muestran en la tabla 3. Los compuestos de fórmula (I) mostraron actividad en este ensayo. Un valor de "A" en la tabla a continuación indica una CI<sub>50</sub> de <1 µM, un valor de "B" indica una CI<sub>50</sub> ≥1 µM y <10 µM, y un valor de "C" indica un valor de CI<sub>50</sub> de ≥10 µM y <100 µM.

Tabla 3\*

N.º de compuesto	IC <sub>50</sub>
6	A
7a	A
7b	B
9	A
12	A
15	A
26	A
28	A
38	A
44	A
46	A
50	A
63	A
64	A
69	A
76	A
En la que los compuestos 6, 12, 26, 38, 46, 50, 63, 64, 69 y 76 son compuestos de referencia.	

**Ejemplo 72****Evaluación de la inhibición de la función mitocondrial**

Se cree que la disfunción asociada a fármacos de la mitocondria desempeña una función en la etiología de los diversos síntomas adversos que se producen en pacientes tratados con nucleósidos/nucleótidos antivíricos. Por esta razón, la evaluación de los compuestos para su potencial de inhibir la función mitocondrial es útil. Para evaluar el potencial de análogos nucleotídicos/nucleosídicos de interferir con las funciones mitocondriales normales y mostrar toxicidad mitocondrial, se midió lo siguiente: (1) la capacidad de los nucleótidos de incorporarse por la ARN polimerasa mitocondrial humana *in vitro* y (2) la inhibición celular de la síntesis de la proteína codificada por ADN mitocondrial (ADNmt), citocromo c oxidasa (COX-I), con respecto a la proteína mitocondrial codificada por ADN nuclear (ADNn) subunidad A de succinato deshidrogenasa (SDH-A) en células HepG2. Se estudiaron compuestos de control y compuestos de fórmula (I) en estos ensayos.

**Ensayo bioquímico**

15 Arnold et al. "Sensitivity of Mitochondrial Transcription and Resistance of RNA Polymerase II Dependent Nuclear Transcription to Antiviral Ribonucleosides" PLoS Pathog (2012) 8(11): e1003030. doi: 10.1371/journal.ppat.1003030.

**Evaluación de la incorporación de nucleótidos por ARN polimerasa mitocondrial humana (HMRP)****Ensayo de DdRp con ARN polimerasa mitocondrial humana**

El ensayo de DdRp con ARN polimerasa mitocondrial humana se realizó en condiciones de renovación individual donde la concentración de enzima está en exceso del cebador/molde. Se usó el cebador/molde de <sup>33</sup>P-ARN/ADN a una concentración de 100 nM, junto con enzima 320 nM. Las reacciones de 10 µl convencionales se realizaron a 30 °C durante 1 minuto con 100 µM de cada 5'-trifosfato nucleotídico (NTP), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 50 mM, Tris 40 mM, pH 7,5 y DTT 1 mM. La reacción se detuvo añadiendo 20 µl de tinte de carga de formamida que contenía EDTA 50 mM. Los productos de ARN se resolvieron por electroforesis en geles de secuenciación de poliácridamida con TBE urea al 22,5 % que se exploraron usando un TYPHOON PhosphorImager.

**Resultados**

Como se muestra en ambas figuras 10 y 11, se demostró que los nucleótidos naturales apropiados eran buenos sustratos para su incorporación por HMRP en cada molde. El molde en la figura 10 se diseñó para medir la incorporación de análogos de UTP. Cebador/molde: (SEQ ID NO: 1) UUUUGCCGCGCC y (SEQ ID NO: 2) GGAATGCTAGGCGCGGC. En los carriles de control de agua, en los que no se añadieron nucleótidos, no se observó incorporación como se indica por la ausencia de banda de producto. Como se muestra en la figura 10, el UTP y 3'-desoxi-UTP fueron sustratos eficaces para la incorporación como se indica por la banda de producto prominente. Se evaluó el potencial de incorporación errónea usando el nucleótido de control CTP. Como se proporciona en la figura 10, el CTP se incorporó a un grado menor con respecto al UTP. En contraste con el UTP y 3'-desoxi-UTP, los compuestos de fórmula (I) y 2'-Me-2'-F-UTP no fueron sustratos eficaces para su incorporación por HMRP como se demuestra por la ausencia de banda de producto.

La hebra de molde mostrada en la figura 11 se diseñó para medir la incorporación de análogos de GTP. Cebador/molde: (SEQ ID NO: 3) UUUUGCCGCGCC y (SEQ ID NO: 4) GGAATGCACGGCGCGGC. En los carriles de control de agua no se observó incorporación como se indica por la ausencia de banda de producto. Se descubrió que el GTP y 3'-desoxi-GTP eran sustratos eficaces para su incorporación como se demuestra por las bandas de producto intensas. Se evaluó el potencial de incorporación errónea usando el nucleótido de control ATP. Como se muestra por la ausencia de banda de producto en la figura 11, el ATP de control fue un mal sustrato para su incorporación. El análogo nucleotídico 2'-Me-GTP (el metabolito nucleotídico del profármaco de monofosfato INX-0189/BMS-986094) se ensayó y se descubrió que era un buen sustrato para su incorporación por HMRP como se indica por la banda de producto. El análogo nucleotídico 2'-Me-2'-F-GTP (metabolito nucleotídico del profármaco de monofosfato GS-938) se ensayó y también se descubrió que se incorporaba por HMRP. Por el contrario, los compuestos de fórmula (I) no fueron sustratos eficaces para su incorporación en la hebra de molde por HMRP como se indica por la ausencia de bandas de producto en la figura 11.

**Evaluación de la inhibición de la síntesis mitocondrial de proteínas - Ensayo celular****Principio del ensayo**

Los kits de ELISA MitoBiogenesis™ In Cell (n.º cat. MS643) se obtuvieron de Mitosciences, OR, EE. UU. El kit de ELISA MitoBiogenesis™ In Cell es un ensayo de 96 pocillos doble que relaciona tanto una proteína mitocondrial codificada por ADNmt como una codificada por ADNn. Las células se sembraron en microplacas de 96 pocillos y después de la exposición a los compuestos durante varias duplicaciones celulares, se midieron los niveles de las dos proteínas mitocondriales simultáneamente en cada pocillo. Las dos proteínas ensayadas eran cada subunidad de diferentes complejos enzimáticos de fosforilación oxidativa, siendo una proteína la subunidad I del complejo IV (citocromo c oxidasa; COX I) que está codificada por ADNmt y siendo la otra la subunidad de 70 kDa del complejo II

(subunidad A de la succinato deshidrogenasa; SDH A) que está codificada por ADNn. El complejo IV incluye varias proteínas que están codificadas por el ADNmt, mientras que las proteínas del complejo II están completamente codificadas por ADNn. Para controlar la densidad de células presentes al final del periodo de cultivo, se evaluó el número de células por tinción con Janus Green y los niveles de COX I/SDH A se normalizaron a la densidad celular final.

#### **Formato de ensayo en placa de 96 pocillos para células HepG2**

En el primer día, se sembraron 1000 células HepG2 por pocillo en una placa de 96 pocillos. En el siguiente día, los compuestos a ensayar se solubilizaron en DMSO al 100 % hasta 100x la concentración de ensayo final deseada. Cada compuesto se diluyó en serie (1:3) hasta 9 concentraciones distintas. Los compuestos en DMSO al 100 % se redujeron hasta DMSO al 10 % (v/v) diluyendo 1:10 en medio de cultivo celular. Se usó una alícuota de 10 µl de los compuestos diluidos hasta DMSO al 10 % (v/v) con medio de cultivo celular para dosificar las células por duplicado. La concentración de DMSO final fue de un 1 % (v/v). Las células y los pocillos sin tratar que no contenían células se incluyeron en la placa para que sirvieran como controles. Las células entonces se incubaron con compuestos y se observaron durante 8 días a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub>. Las placas se procesaron como se describe a continuación en el procedimiento de ensayo.

#### **Formato de ensayo discontinuo para células HepG2**

Se empleó un procedimiento de cultivo celular alternativo para ensayar el potenciar de mediar la toxicidad mitocondrial a concentraciones mayores de las que se pueden conseguir en el formato de placa de 96 pocillos. Se cultivaron células HepG2 en medio/DMSO en solitario o en una serie de concentraciones de compuesto en placa de 15 cm<sup>2</sup> o placas de 6 pocillos a una densidad de siembra celular inicial de  $5 \times 10^6$  y  $5 \times 10^4$  células/ml, respectivamente. Las células entonces se incubaron y se observaron durante 8 días a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub>. Después de 8 días, las células se recogieron por tratamiento con tripsina, se contaron y se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 25 000 células/pocillo en 16 pocillos duplicados. Se dejó que las células se adhirieran durante una noche y después las placas se procesaron como se describe a continuación en el procedimiento de ensayo.

#### **Procedimiento de ensayo**

El ensayo se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, después del final del periodo de cultivo, el medio de cultivo celular se aspiró suavemente de los pocillos de la placa y se reemplazó con 100 µl de solución de paraformaldehído al 4 % (v/v) en solución salina tamponada con fosfato (PBS, Electron Microscopy Sciences n.º cat. 15713). Después de 20 min de incubación a T.A., la solución se retiró y los pocillos se lavaron 3x con 300 µl de PBS. Después del lavado final, el PBS se retiró y los pocillos se recubrieron con 100 µl de PBS. Las placas entonces se precintaron y se almacenaron a 4 °C hasta usarse. Para realizar el ensayo, el recubrimiento de PBS se retiró por transferencia en un paño de papel y se añadieron 100 µl de ácido acético al 0,5 % (v/v) a cada pocillo para bloquear la actividad fosfatasa alcalina endógena. Después de 5 min de incubación a T.A., la solución de ácido acético se retiró y las células se lavaron una vez con 200 µl de PBS. Después, se añadieron 100 µl de tampón de permeabilización (Triton X 100 al 0,1 % (v/v)) a cada pocillo. Después de 30 min de incubación a T.A., el tampón de permeabilización se retiró y cada pocillo se bloqueó con 200 µl de solución de bloqueo 2x durante 2 h a T.A. La solución de bloqueo 2x entonces se retiró y se añadieron 100 µl de solución de anticuerpo primario que contenía anticuerpos anti-COX I y anti-SDH A en solución de bloqueo 1x a cada pocillo. Las placas entonces se precintaron y se incubaron durante una noche a 4 °C. La solución de anticuerpo primario/bloqueo se retiró y la placa se lavó 3x con 250 µl de Tween 20 al 0,05 % (v/v) en PBS. Después, se añadieron 100 µl de solución de anticuerpo secundario que contenía anticuerpo anti-SDH A marcado con fosfatasa alcalina (AP) y anticuerpo anti-COX I marcado con peroxidasa de rábano rusticano (HRP) y se incubaron durante 1 h a T.A. La placa entonces se lavó 4x con 250 µl de Tween 20 al 0,05 % (v/v) en PBS. Después de transferencia a placa seca, se añadieron 100 µl de reactivo de detección de AP a cada pocillo y la placa se incubó en la oscuridad durante 30 min a T.A. Después se midió la densidad óptica de cada pocillo a 405 nm. Después se retiró el reactivo de detección de AP y se reemplazó con 100 µl de reactivo de detección de HRP y la placa se incubó en la oscuridad durante 30 min más a T.A. Después se midió la densidad óptica de cada pocillo a 600 nm. Después se retiró el reactivo de detección de HRP y entonces se tiñó cada pocillo con 50 µl de tinte Janus Green 1x durante 5 min a T.A. Después de retirar el tinte, las placas se lavaron 5x en agua ultrapura para retirar cualquier tinte restante. El tinte Janus Green después se solubilizó mediante la adición de 100 µl de HCl 0,5 M y se incubó durante 10 min. Después se midió la densidad óptica de cada pocillo a 595 nm.

#### **Análisis de datos**

Se calculó el promedio de todas las mediciones de fondo duplicadas de cada condición experimental y se restó de los valores experimentales de la misma condición. Entonces se representaron las señales de SDH A y COX I como una relación (COX I/SDH A) y se normalizaron a la intensidad de tinción de Janus Green para corregir las diferencias en la densidad celular.

**Resultados**

Se ensayó el compuesto de control d4T y se descubrió que no inhibía la síntesis mitocondrial de proteínas a concentraciones hasta 100  $\mu\text{M}$  como se muestra en las figuras 12A-D. Se ensayó el compuesto de control ddC y se descubrió que inhibía fuertemente la síntesis mitocondrial de proteínas. Véanse las figuras 12A-D. Como se demuestra en la figura 12A, se ensayó el profármaco de monofosfato nucleosídico INX-08189/BMS-986094 (que libera 2'-Me-GTP) en el ensayo y se descubrió que inhibía fuertemente la síntesis mitocondrial de proteínas. Por el contrario, se ensayaron los compuestos de fórmula (I) y se descubrió que no inhibían la sistemas mitocondrial de proteínas a concentraciones hasta 100  $\mu\text{M}$  como se muestra en las figuras 12B-D.

**Ejemplo 73****Combinación de compuestos****Ensayo de combinación**

Se ensayaron dos o más compuestos de ensayo en combinación entre sí usando un replicó de VHC del genotipo de VHC 1b albergado en células Huh7 con un indicador de luciferasa (LUC) estable. Las células se cultivaron en condiciones convencionales en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM; Mediatech Inc, Herndon, VA) que contenía suero bovino fetal (FBS; Mediatech Inc, Herndon, VA) inactivado por calor al 10 %, L-glutamina 2 mM y aminoácidos no esenciales (JRH Biosciences). Las células de replicón de VHC se sembraron en una placa de 96 pocillos a una densidad de  $10^4$  células por pocillo en DMEM con FBS al 10 %. En el siguiente día, el medio de cultivo se reemplazó con DMEM que contenía nada de compuesto como control, los compuestos de ensayo diluidos en serie en presencia de FBS al 2 % y DMSO al 0,5 %, o una combinación de compuesto 18 con uno o más compuestos de ensayo diluidos en serie en presencia de FBS al 2 % y DMSO al 0,5 %. Las células se incubaron con nada de compuesto como control, con los compuestos de ensayo o la combinación de compuestos durante 72 h. Se examinaron los efectos directos de la combinación de los compuestos de ensayo usando un indicador basado en luciferasa (LUC) determinado por el ensayo de luciferasa Bright-Glo (Promega, Madison, WI). Se determinaron curvas de respuesta a dosis para los compuestos individuales y combinaciones de relación fija de dos o más compuestos de ensayo.

El método utilizado para evaluar los efectos de combinación usó un programa denominado MacSynergy II. El programa informático MacSynergy II lo proporcionó amablemente el Dr. M. Prichard (Universidad de Michigan). El modelo de Prichard permite un examen tridimensional de las interacciones de los fármacos y un cálculo del volumen de sinergia (unidades:  $\mu\text{M}^2\%$ ) generado a partir del desarrollo del ensayo de replicón usando una combinación de damero de dos o más inhibidores. Los volúmenes de sinergia (volúmenes positivos) o antagonismo (valores negativos) representan la cantidad relativa de sinergia o antagonismo por cambio en las concentraciones de los dos fármacos. Los volúmenes de sinergia y antagonismo se definen basándose en el modelo de independencia de Bliss. En este modelo, volúmenes de sinergia de menos de -25 indican interacciones antagónicas, volúmenes en el intervalo de -25 - 25 indican comportamiento aditivo, volúmenes en el intervalo de 25 - 100 indican comportamiento sinérgico y volúmenes >100 indican fuerte comportamiento sinérgico. La determinación del comportamiento aditivo, sinérgico y fuertemente sinérgico *in vitro* para combinaciones de compuestos puede ser de utilidad en predecir beneficios terapéuticos para administrar las combinaciones de compuestos *in vivo* a pacientes infectados.

Los resultados del volumen de sinergia para las combinaciones se proporcionan en la tabla 4.

Tabla 4

Compuesto de combinación	Volumen de sinergia ( $\mu\text{M}^2\%$ )	Determinación
ANA-598 (3002)	29,46	Sinérgico
HCV-796 (3004)	81,72	Sinérgico
Ribavirina (5012)	6,77	Aditivo
Filibuvir (3007)	23,51	Aditivo
VX-222 (3003)	32,35	Sinérgico
BMS-790052 (4001)	38,01	Sinérgico
VX-950 (1001)	32,28	Sinérgico
TMC-435 (1013)	97,17	Sinérgico

Aunque lo anterior se ha descrito en algún detalle a modo de ilustraciones y ejemplos por motivos de claridad y comprensión, los expertos en la materia entenderán que pueden hacerse numerosas y diversas modificaciones sin alejarse de la presente divulgación. Por lo tanto, debe entenderse claramente que las formas divulgadas en este documento son solamente ilustrativas y no se pretende que limiten el alcance de la presente divulgación, sino que en

su lugar también cubren todas las modificaciones y alternativas que acompañan al alcance de la invención definida por las reivindicaciones adjuntas.

**LISTA DE SECUENCIAS**

5

**[0605]**

<110> Alios BioPharma, Inc.  
Wang, Guangyi

10

Beigelman, Leonid  
Smith, David Bernard

<120> Nucleósidos sustituidos, nucleótidos y análogos de los mismos

<130> ALIOS.065W0

15

<140> Sin asignar

<141> 19/12/2013

<150> US 61/745466

<151> 2012-12-21

<150> US 61/890125

<151> 2013-10-11

20

<160> 4

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1

<211> 12

<212> ARN

25

<213> polinucleótido sintético

<400> 1

uuuugccgcg cc 12

<210> 2

<211> 18

30

<212> ADN

<213> polinucleótido sintético

<400> 2

gggaatgcta ggcgcggc 18

<210> 3

35

<211> 12

<212> ARN

<213> polinucleótido sintético

<400> 3

uuuugccgcg cc 12

40

<210> 4

<211> 18

<212> ADN

<213> polinucleótido sintético

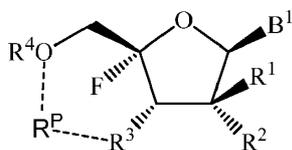
<400> 4

45

gggaatgcac ggcgcggc 18

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la estructura:

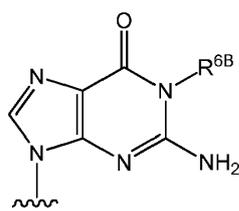


5 (I)

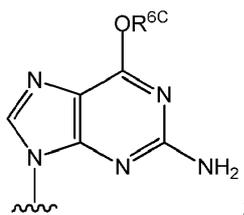
en la que:

B<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en un siguiente opcionalmente sustituido

10



y un siguiente opcionalmente sustituido



15

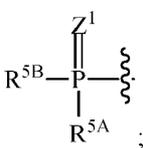
R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido;

20 cada ----- está ausente y R<sup>p</sup> está ausente;

R<sup>2</sup> es halo, N<sub>3</sub>, -OR<sup>7A</sup> o -N(R<sup>7B</sup>R<sup>7C</sup>);

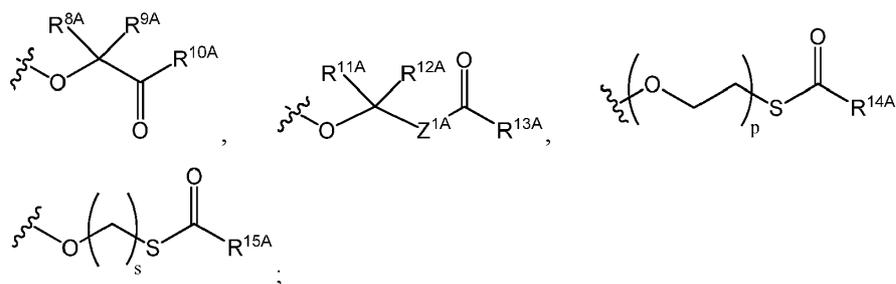
25 R<sup>3</sup> es -OH u -OC(=O)R<sup>8</sup>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es cada uno un átomo de oxígeno, que están unidos conjuntamente por un grupo carbonilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno o



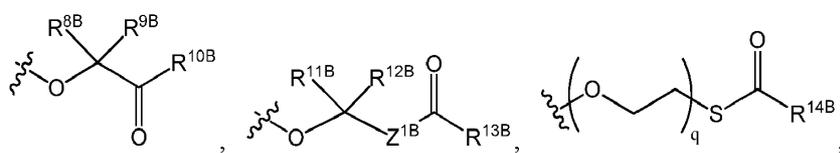
30

R<sup>5A</sup> se selecciona del grupo que consiste en O, OH, un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido,

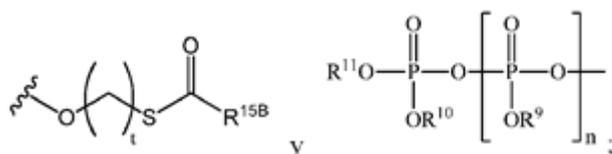


y

- 5  $R^{5B}$  se selecciona del grupo que consiste en  $O^-$ , OH, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido, un -O-heterociclilo opcionalmente sustituido, un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido,



10



15

$R^{6B}$  y  $R^{6C}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo  $C_{1-6}$  sin sustituir, un alquenilo  $C_{3-6}$  sin sustituir, un alquinilo  $C_{3-6}$  sin sustituir y un cicloalquilo  $C_{3-6}$  sin sustituir;

$R^{7A}$  es hidrógeno o  $-C(=O)R^{12}$ ;

$R^{7B}$  y  $R^{7C}$  son independientemente hidrógeno o un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido;

- 20  $R^8$  y  $R^{12}$  son independientemente un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido;

$R^9$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  independientemente están ausentes o son hidrógeno;

- 25  $R^{8A}$ ,  $R^{9A}$ ,  $R^{11A}$ ,  $R^{12A}$ ,  $R^{8B}$ ,  $R^{9B}$ ,  $R^{11B}$  y  $R^{12B}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido;

- 30  $R^{10A}$ ,  $R^{10B}$ ,  $R^{13A}$  y  $R^{13B}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un -O-alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido, un -O-arilo opcionalmente sustituido, un -O-heteroarilo opcionalmente sustituido y un -O-heterociclilo monocíclico opcionalmente sustituido;

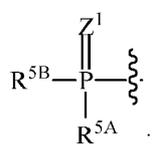
- 35  $R^{14A}$ ,  $R^{14B}$ ,  $R^{15A}$  y  $R^{15B}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo  $C_{1-24}$  opcionalmente sustituido y un arilo opcionalmente sustituido;

n es 0 o 1;

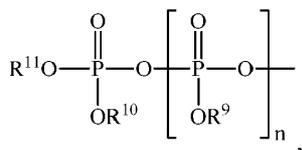
p y q son independientemente 1 o 2;

- 40 s y t son independientemente 3, 4 o 5;

$Z^1$ ,  $Z^{1A}$  y  $Z^{1B}$  son independientemente O o S; y con la condición de que cuando  $R^4$  es

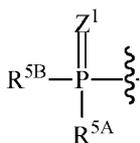


y R<sup>5A</sup> es O<sup>-</sup> u OH, entonces R<sup>5B</sup> sea O<sup>-</sup>, OH o

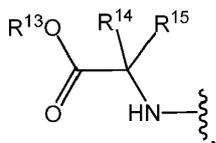


5 un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es halo.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que R<sup>2</sup> es fluoro.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es -OR<sup>7A</sup>.
- 15 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R<sup>7A</sup> es hidrógeno.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en N<sub>3</sub>, -N(R<sup>7B</sup>R<sup>7C</sup>) y -NH<sub>2</sub>.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R<sup>1</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido.
- 20 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R<sup>1</sup> es metilo sin sustituir.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en un alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido.
- 25 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R<sup>3</sup> es -OH.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R<sup>3</sup> es -OC(=O)R<sup>8</sup>.
- 30 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R<sup>4</sup> es hidrógeno.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R<sup>4</sup> es

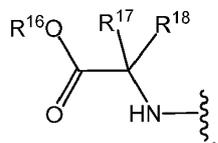


- 35 14. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R<sup>5A</sup> es un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o es un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido; y R<sup>5B</sup> es un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido o es un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido; o R<sup>5A</sup> se selecciona del grupo que consiste en éster isopropílico de alanina, éster ciclohexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina, éster isopropílico de isoleucina, éster isopropílico de metionina y éster isopropílico de leucina; y R<sup>5B</sup> se selecciona del grupo que consiste en éster isopropílico de alanina, éster ciclohexílico de alanina, éster neopentílico de alanina, éster isopropílico de valina, éster isopropílico de isoleucina, éster isopropílico de metionina y éster isopropílico de leucina; o R<sup>5A</sup> tiene la estructura



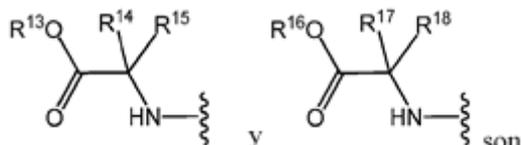
- 50 en la que R<sup>13</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R<sup>14</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>)

opcionalmente sustituido; y R<sup>15</sup> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido; o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> se toman juntos para formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido; y R<sup>5B</sup> tiene la estructura

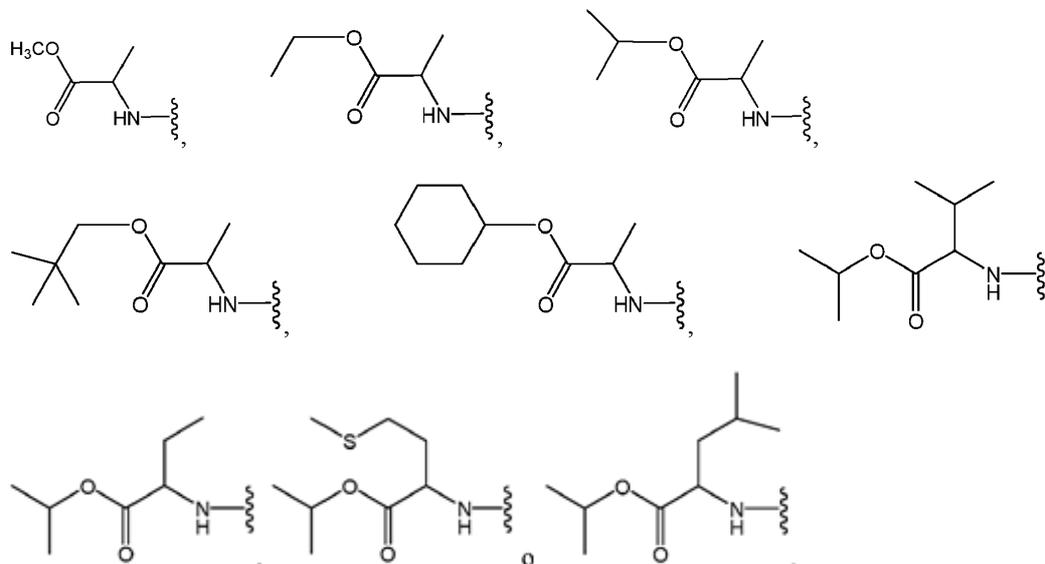


5 en la que R<sup>16</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>) opcionalmente sustituido y un haloalquilo opcionalmente sustituido; R<sup>17</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un haloalquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido y un aril(alquilo C<sub>1-6</sub>)  
 10 opcionalmente sustituido; y R<sup>18</sup> es hidrógeno o un alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido; o R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> se toman juntos para formar un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido; preferiblemente R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son independientemente hidrógeno o un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; preferiblemente R<sup>13</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido.

15. El compuesto de la reivindicación 14, en el que

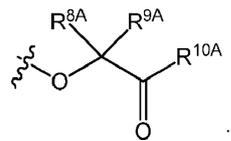


20 independientemente



25

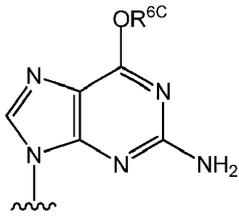
16. El compuesto de la reivindicación 13, en el que R<sup>5A</sup> es



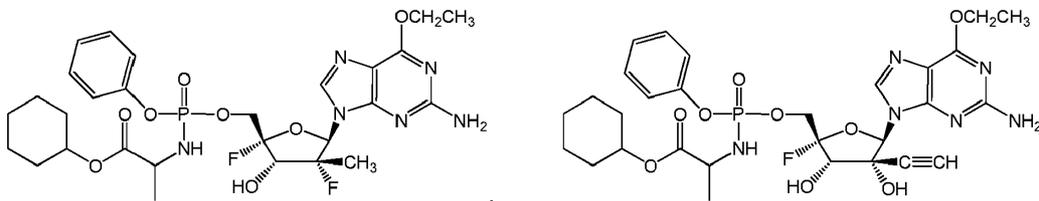
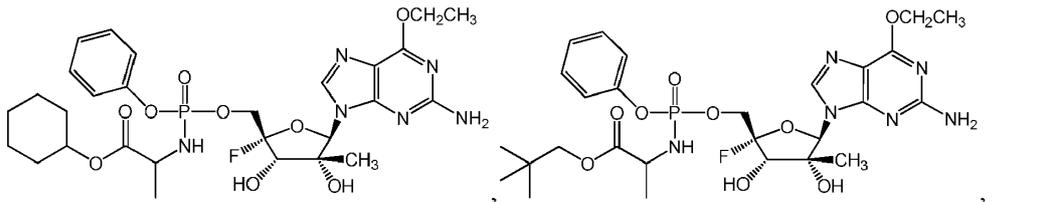
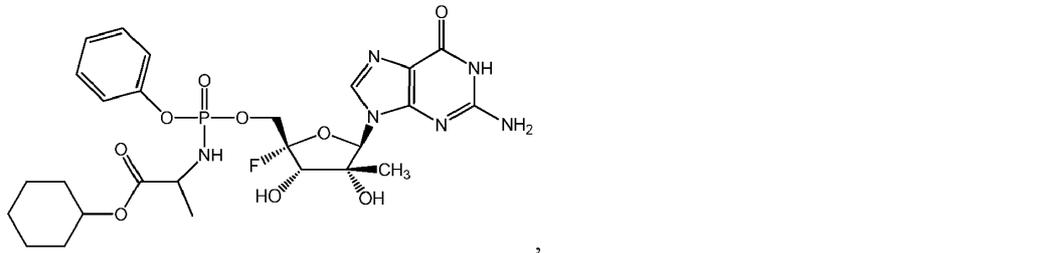
30

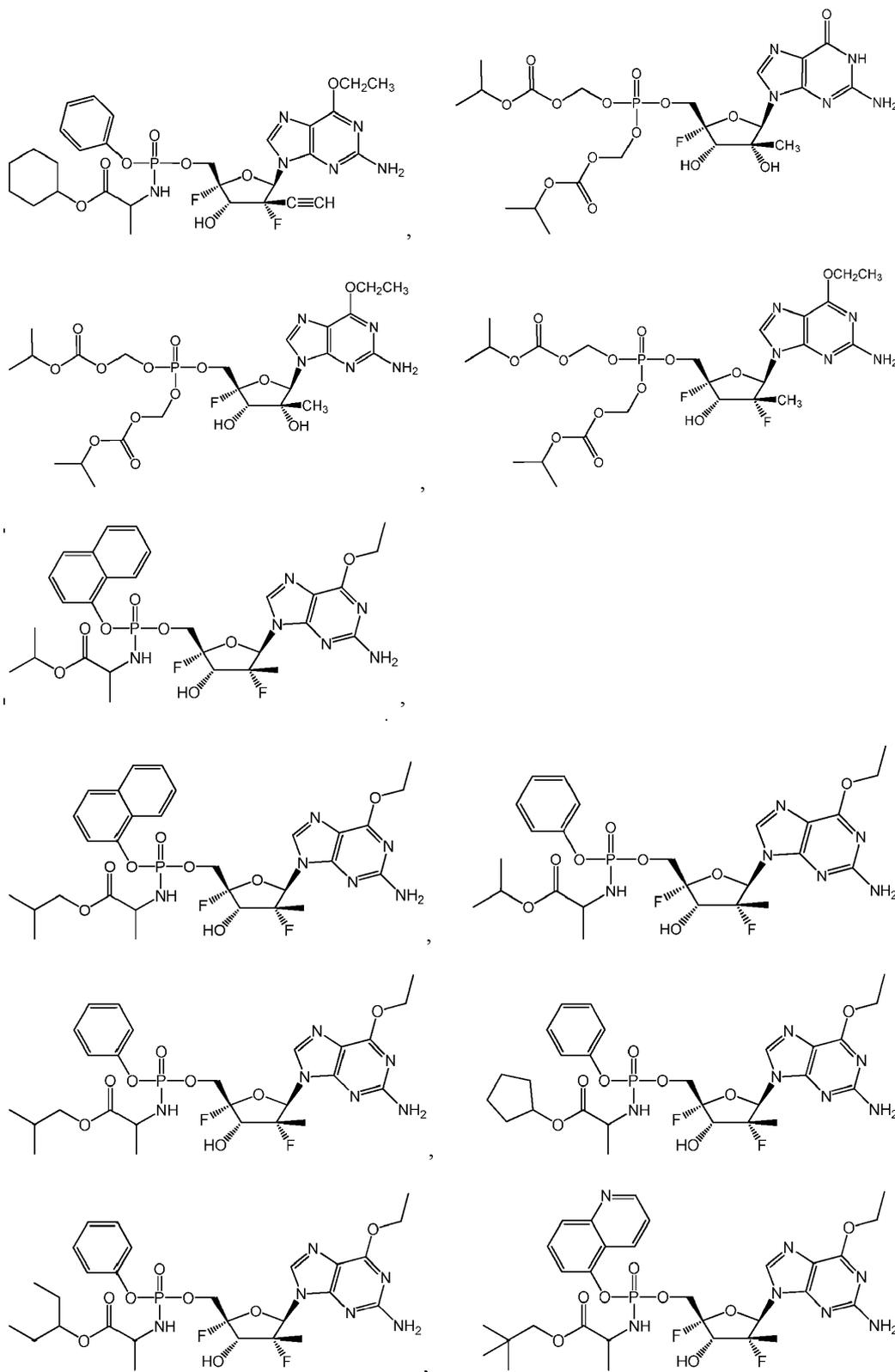
y R<sup>5B</sup> es

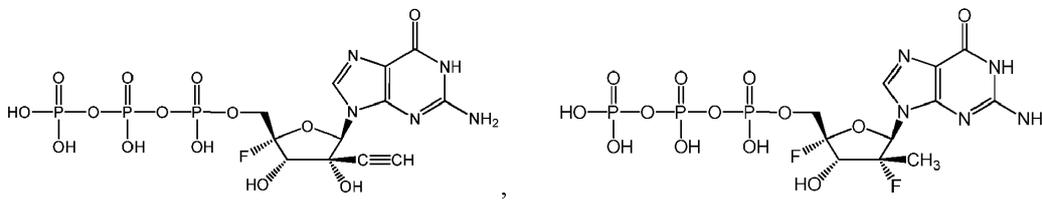
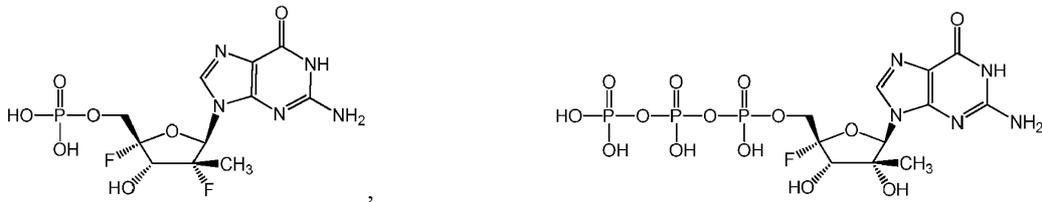
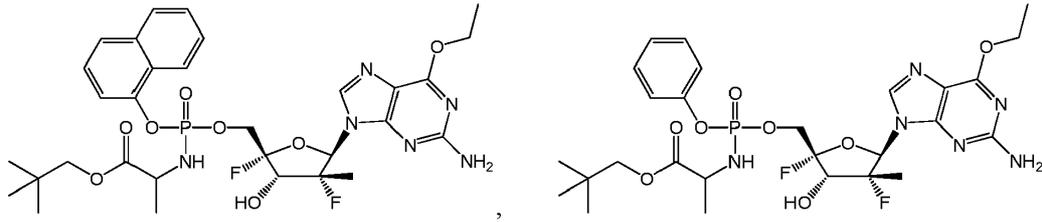




22. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

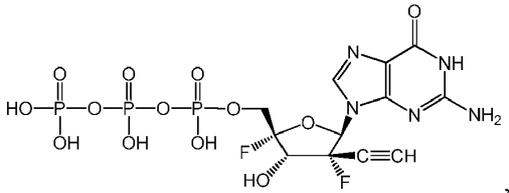






5

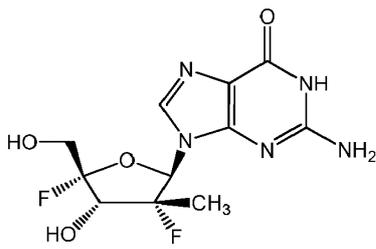
y



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

23. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es

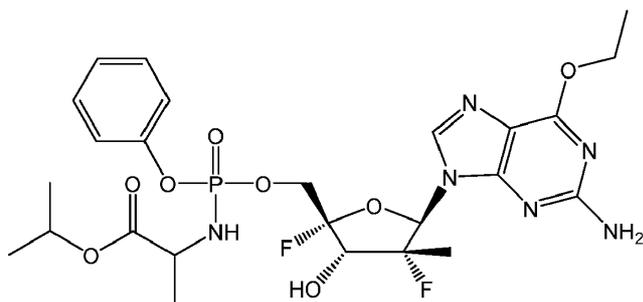


15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

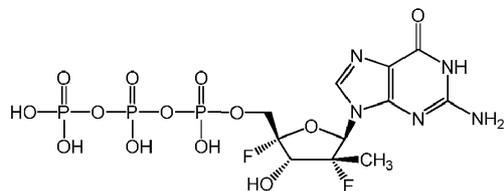
24. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

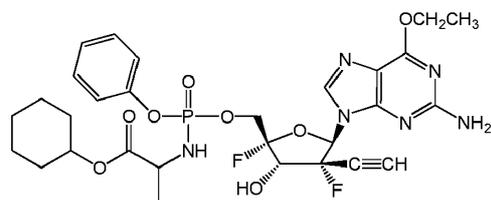
25. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

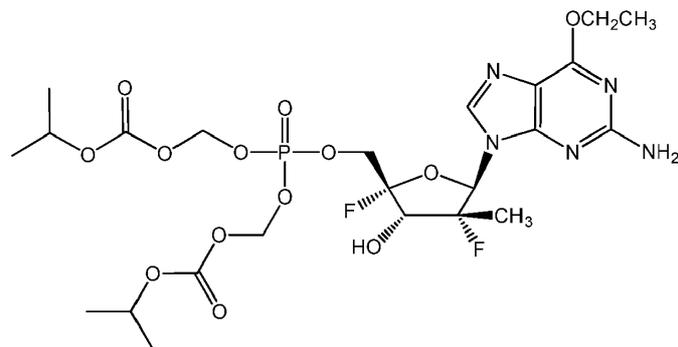
26. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 27. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

28. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente, excipiente o combinación de los mismos farmacéuticamente aceptable.

25 29. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la mejora o tratamiento de una infección por VHC.

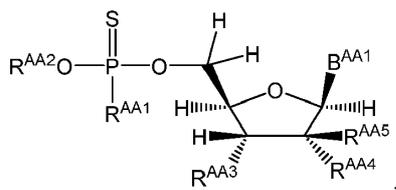
30 30. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en use en la inhibición de la actividad de la polimerasa NS5B de un virus de la hepatitis C.

31. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la inhibición de la replicación de un virus de la hepatitis C.

35 32. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 29-31, que comprende además el uso de uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en un interferón, ribavirina, un inhibidor de la proteasa de VHC, un inhibidor de la polimerasa de VHC, un inhibidor de NS5A, un compuesto antivírico, un compuesto de fórmula (AA), un compuesto de fórmula (BB) y un compuesto de fórmula (CC), o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos anteriores,

40 en la que:

la fórmula (AA) tiene la estructura:

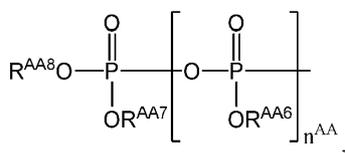


en la que:

5 B<sup>AA1</sup> es una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido;

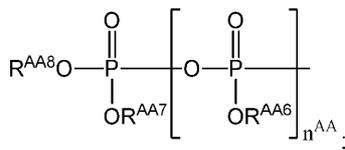
10 R<sup>AA1</sup> se selecciona de O<sup>-</sup>, OH, un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido y un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido;

R<sup>AA2</sup> está ausente o se selecciona de hidrógeno, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido y



15 en la que R<sup>AA6</sup>, R<sup>AA7</sup> y R<sup>AA8</sup> independientemente están ausentes o son hidrógeno, y n<sup>AA</sup> es 0 o 1;

20 con la condición de que cuando R<sup>AA1</sup> es O<sup>-</sup> u OH, entonces R<sup>AA2</sup> esté ausente, sea hidrógeno o



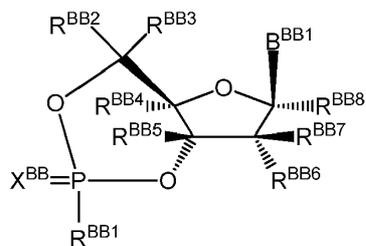
R<sup>AA3</sup> se selecciona de hidrógeno, halógeno, -OR<sup>AA9</sup> y -OC(=O)R<sup>AA10</sup>;

25 R<sup>AA4</sup> se selecciona de halógeno, -OR<sup>AA11</sup> y -OC(=O)R<sup>AA12</sup>; o R<sup>AA3</sup> y R<sup>AA4</sup> son ambos un átomo de oxígeno, que están unidos conjuntamente por un grupo carbonilo;

30 R<sup>AA5</sup> se selecciona de un alquilo C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un alqueno C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido, un alquino C<sub>2-6</sub> opcionalmente sustituido y un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido; o R<sup>AA4</sup> y R<sup>AA5</sup> juntos forman -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-O- u -O-(alquilo C<sub>1-6</sub>)-;

R<sup>AA9</sup> y R<sup>AA11</sup> son independientemente hidrógeno o un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido; y R<sup>AA10</sup> y R<sup>AA12</sup> son independientemente un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido;

35 la fórmula (BB) tiene la estructura:



en la que:

40 B<sup>BB1</sup> es una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido;

$X^{BB}$  es O (oxígeno) o S (azufre);

$R^{BB1}$  se selecciona de  $-Z^{BB}-R^{BB9}$ , un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido y un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido;

5  $Z^{BB}$  se selecciona de O (oxígeno), S (azufre) y  $N(R^{BB10})$ ;

10  $R^{BB2}$  y  $R^{BB3}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un alqueno  $C_{2-6}$  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  $R^{BB3}$  se toman juntos para formar un grupo seleccionado de un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un cicloalqueno  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido, un arilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido y un heteroarilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido;

15  $R^{BB4}$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un alqueno  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido, un alquinilo  $C_{2-6}$  opcionalmente sustituido y un alenilo opcionalmente sustituido;

$R^{BB5}$  es hidrógeno o un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido;

20  $R^{BB6}$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, azido, amino, ciano, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido,  $-OR^{BB11}$  y  $-OC(=O)R^{BB12}$ ;

$R^{BB7}$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido,  $-OR^{BB13}$  y  $-OC(=O)R^{BB14}$ ;

25  $R^{BB8}$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido,  $-OR^{BB15}$  y  $-OC(=O)R^{BB16}$ ;

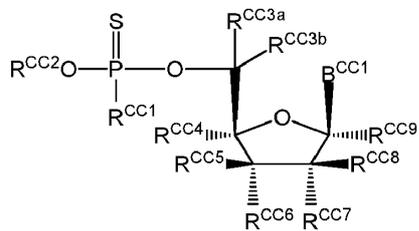
30  $R^{BB9}$  se selecciona de un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, un aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido, un heteroaril(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido y un heterocicliil(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido;

35  $R^{BB10}$  se selecciona de hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alqueno opcionalmente sustituido, un alquinilo opcionalmente sustituido, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un cicloalqueno 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 heterocicliil(alquilo  $C_{1-6}$ ) opcionalmente sustituido;

40  $R^{BB11}$ ,  $R^{BB13}$  y  $R^{BB15}$  son independientemente hidrógeno o un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido; y

$R^{BB12}$ ,  $R^{BB14}$  y  $R^{BB16}$  son independientemente un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido; y

45 la fórmula (CC) tiene la estructura:

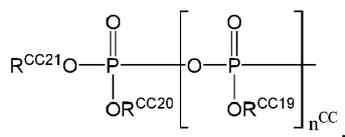


50 en la que:

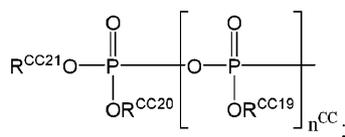
$B^{CC1}$  es una base heterocíclica opcionalmente sustituida o una base heterocíclica opcionalmente sustituida con un grupo amino protegido;

55  $R^{CC1}$  se selecciona de O<sup>-</sup>, OH, un aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido y un éster de aminoácido N-ligado opcionalmente sustituido;

$R^{CC2}$  se selecciona de un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido y



5 en la que  $R^{CC19}$ ,  $R^{CC20}$  y  $R^{CC21}$  están independientemente ausentes o son hidrógeno, y  $n^{CC}$  es 0 o 1; con la condición de que cuando  $R^{CC1}$  es  $O^-$  u  $OH$ , entonces  $R^{CC2}$  sea



10  $R^{CC3a}$  y  $R^{CC3b}$  se seleccionan 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 un aril(alquilo  $C_{1-6}$ ); o  $R^{CC3a}$  y  $R^{CC3b}$  se toman juntos para formar un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido;

15  $R^{CC4}$  se selecciona 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;

$R^{CC5}$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido,  $-OR^{CC10}$  y  $-OC(=O)R^{CC11}$ ;

20  $R^{CC6}$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido,  $-OR^{CC12}$  y  $-OC(=O)R^{CC13}$ ;

25  $R^{CC7}$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido,  $-OR^{CC14}$  y  $-OC(=O)R^{CC15}$ ; o  $R^{CC6}$  y  $R^{CC7}$  son ambos átomos de oxígeno y están unidos conjuntamente por un grupo carbonilo;

$R^{CC8}$  se selecciona de hidrógeno, halógeno, azido, ciano, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido,  $-OR^{CC16}$  y  $-OC(=O)R^{CC17}$ ;

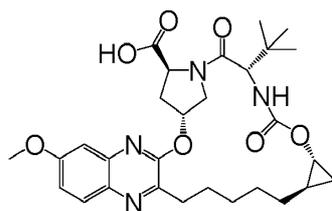
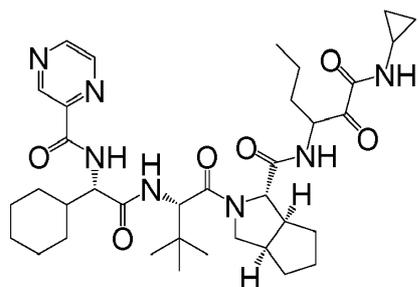
30  $R^{CC9}$  se selecciona de hidrógeno, azido, ciano, un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido y  $-OR^{CC18}$ ;

$R^{CC10}$ ,  $R^{CC12}$ ,  $R^{CC14}$ ,  $R^{CC16}$  y  $R^{CC18}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno y un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido; y

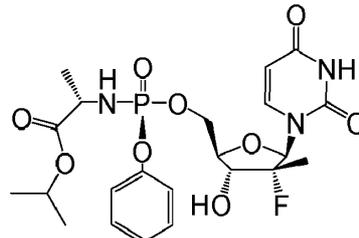
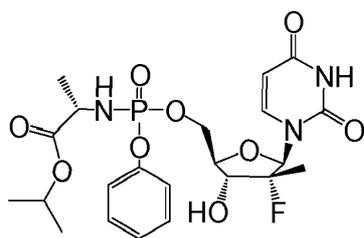
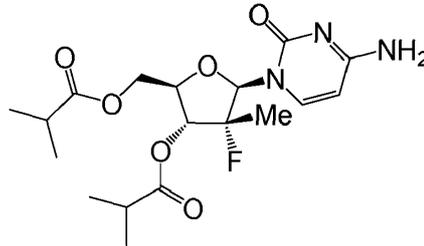
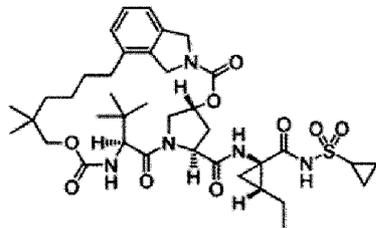
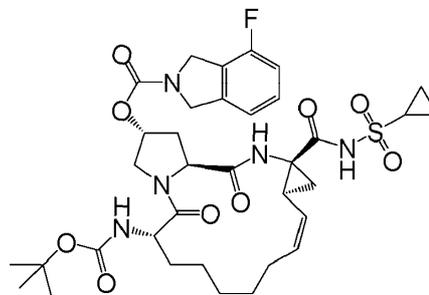
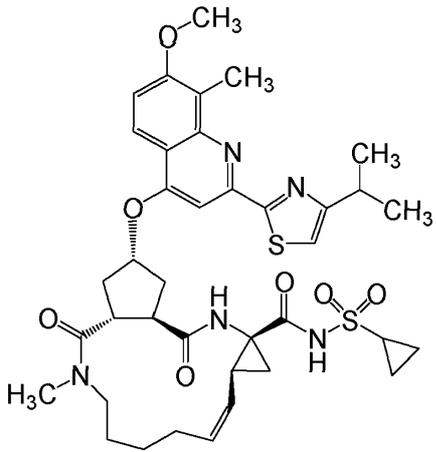
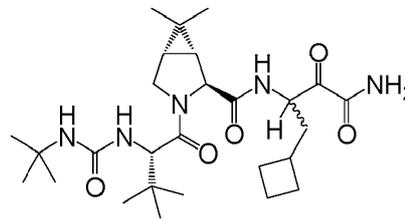
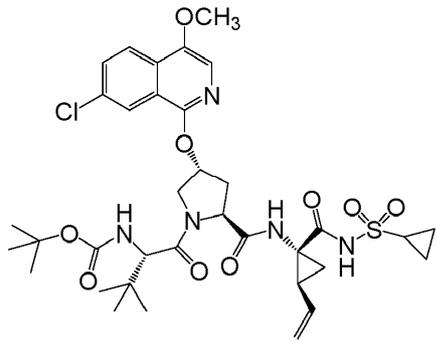
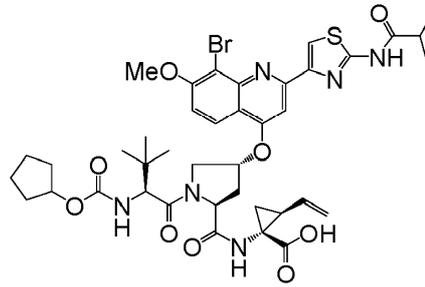
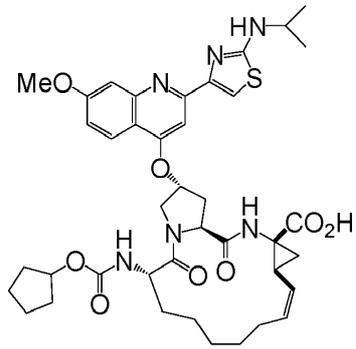
35  $R^{CC11}$ ,  $R^{CC13}$ ,  $R^{CC15}$  y  $R^{CC17}$  se seleccionan independientemente de un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido y un cicloalquilo  $C_{3-6}$  opcionalmente sustituido;

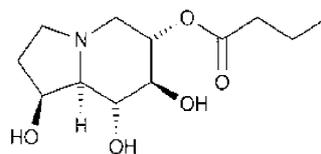
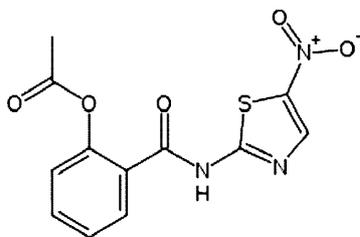
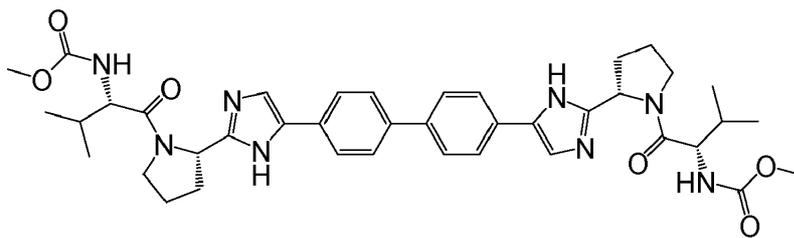
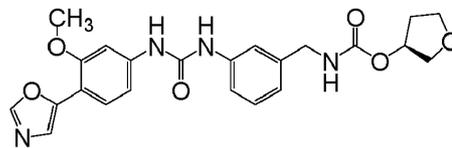
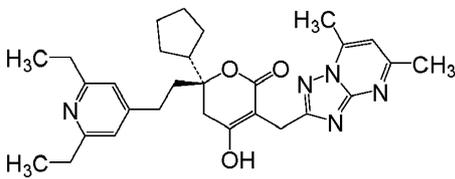
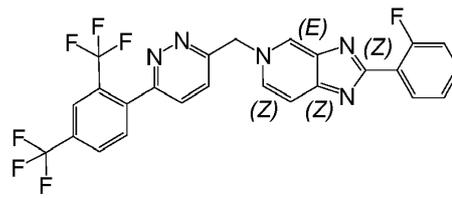
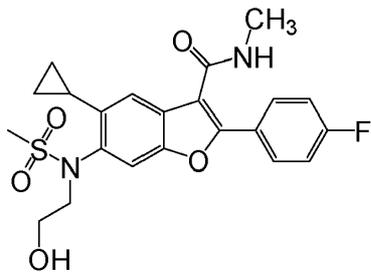
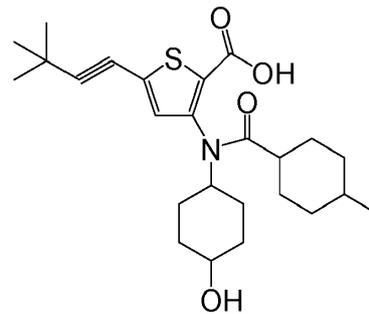
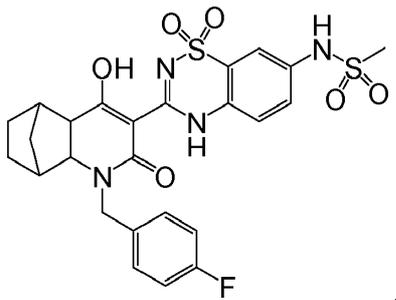
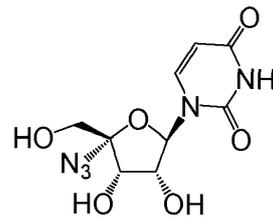
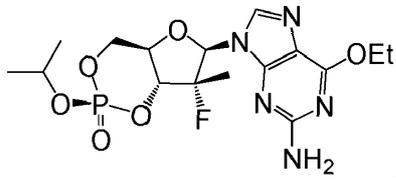
preferiblemente el uno o más agentes se seleccionan del grupo que consiste en:

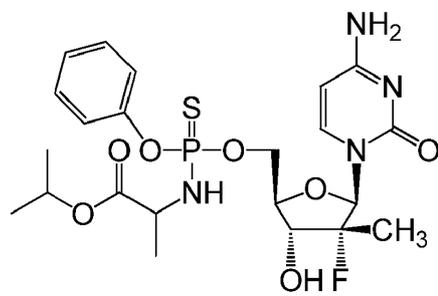
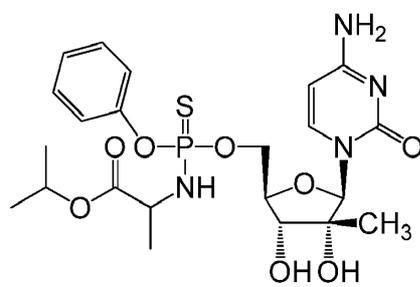
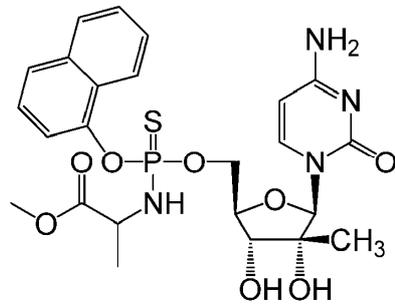
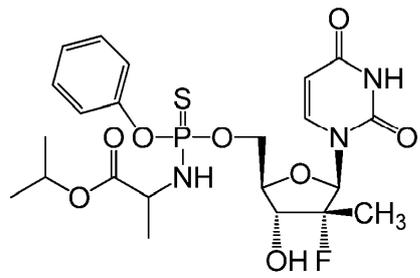
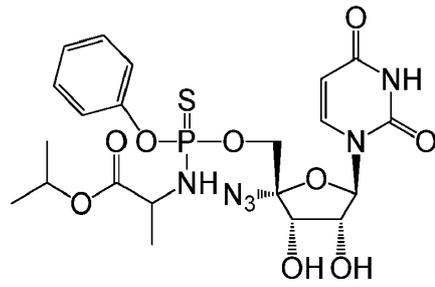
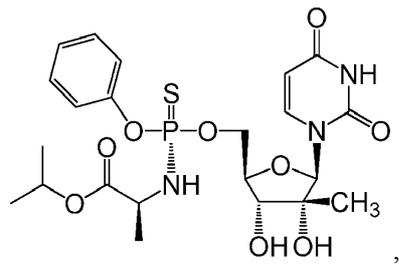
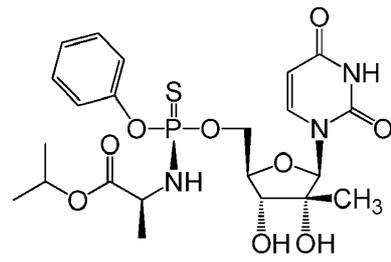
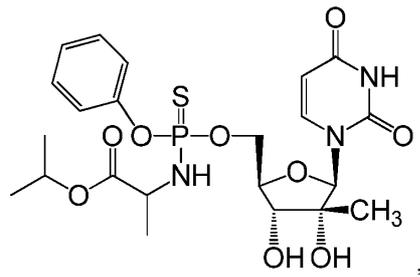
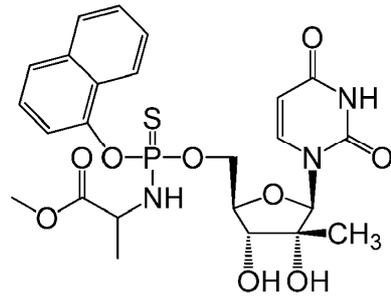
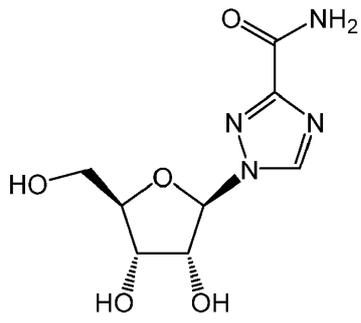
40 ABT-450, GS-9256, GS-9451, IDX-320, ACH-1625, ACH-2684, PHX1766, PSI-661, GS-6620, TMC649128, NM283, BCX5191, IDX19368, IDX19370, ABT-333, BI-207127, ABT-072, MK-3281, TMC647055, BMS-791325, PPI-383, GS9669, PPI-461, ACH-2928, GS-5885, BMS-824393, ABT 267, ACH-3102, AZD-7295, IDX719, PPI-668, MK8742, GSK805, alisporivir, MIR-122, clemizol, ITX 5061, BIT225, NIM811, SCY-635, miravirsén, GS9620,

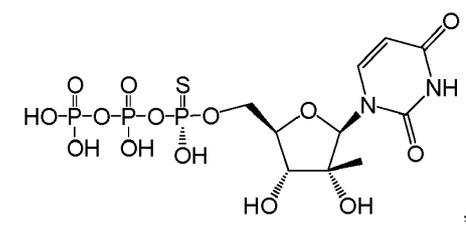
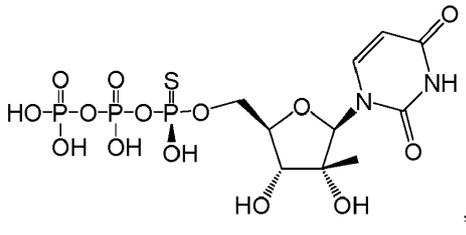
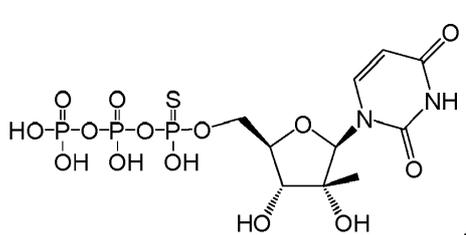
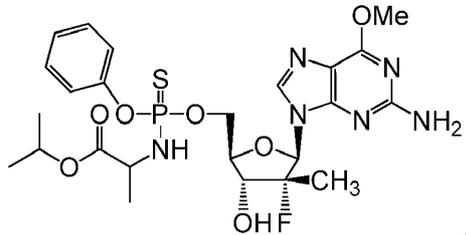
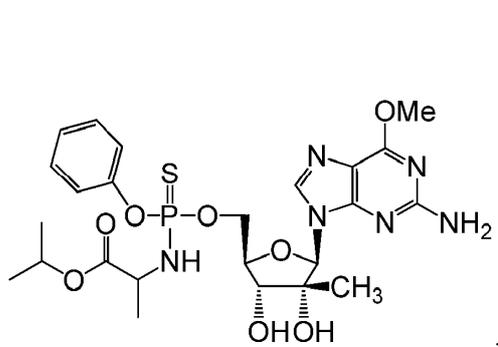
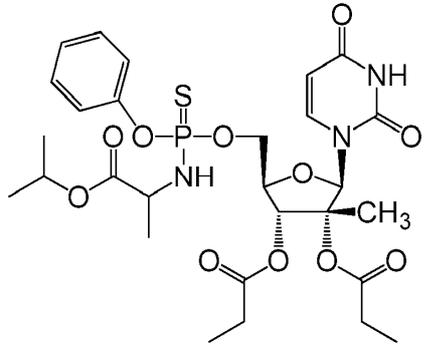
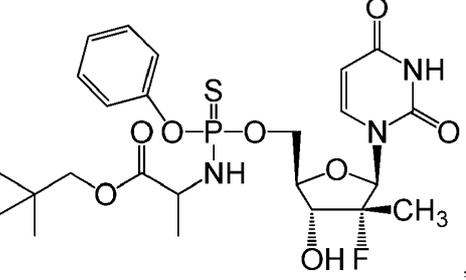
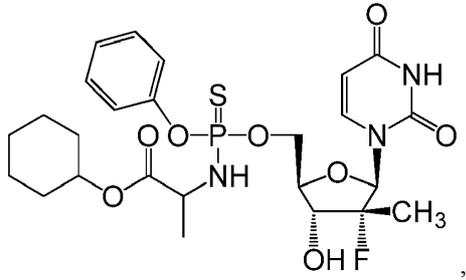
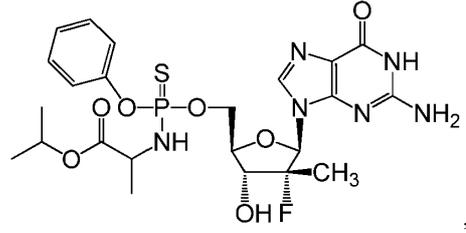
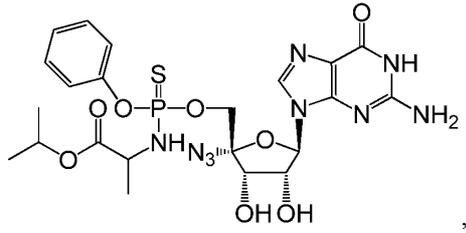
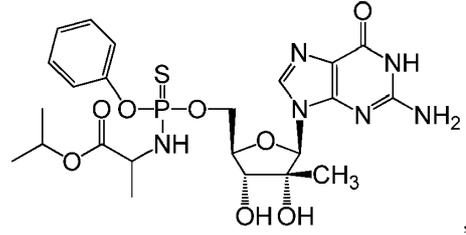
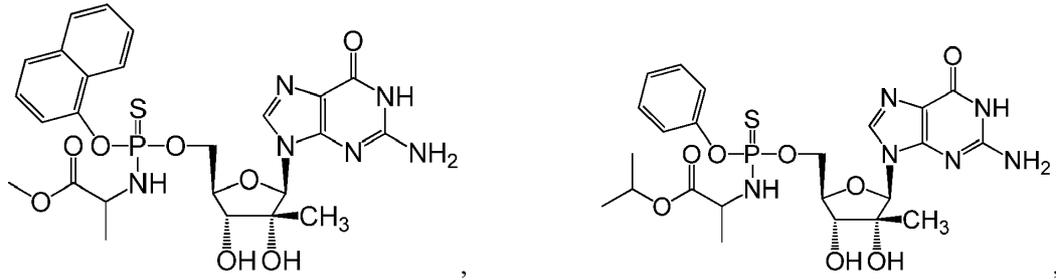


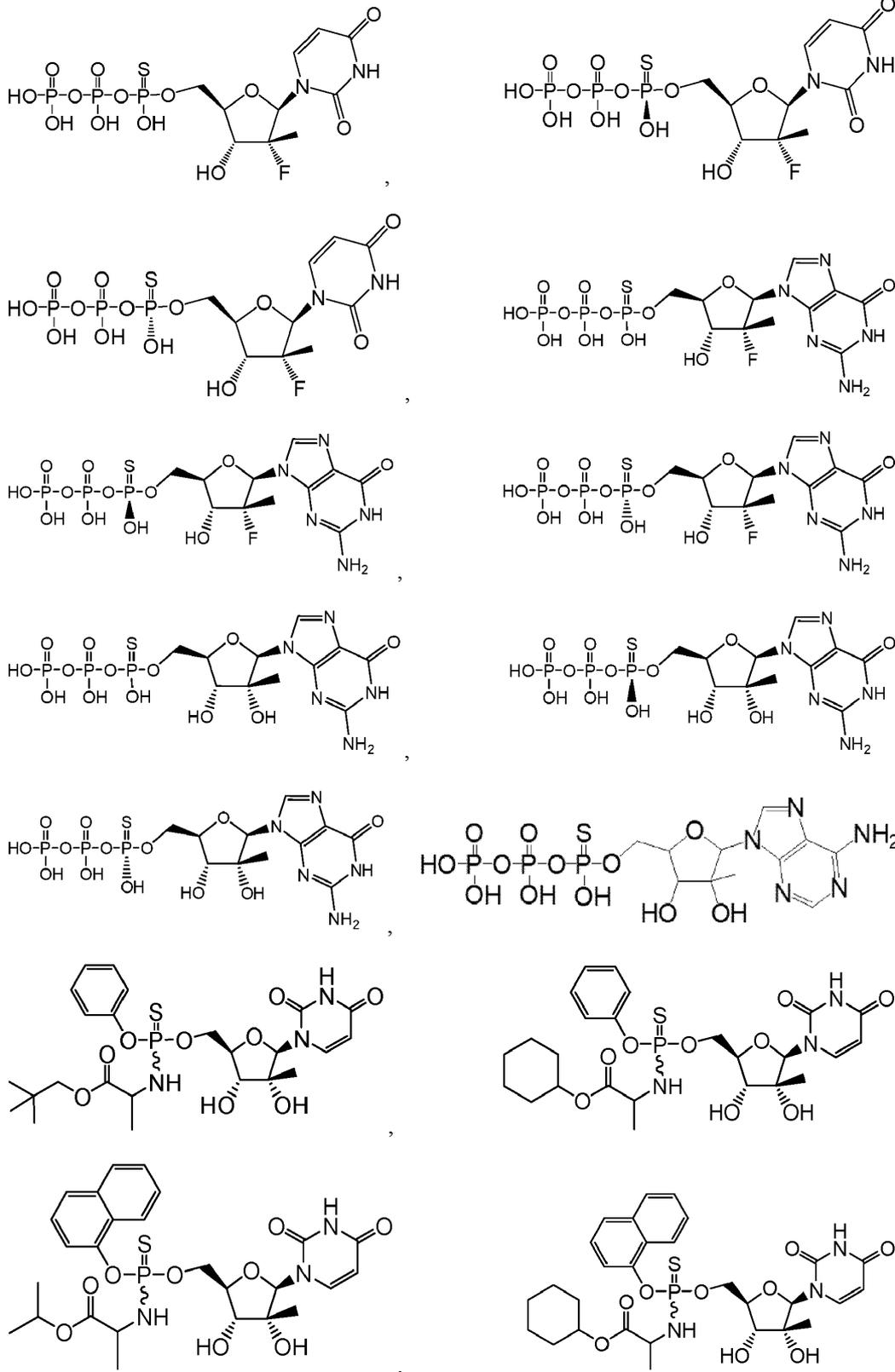
45

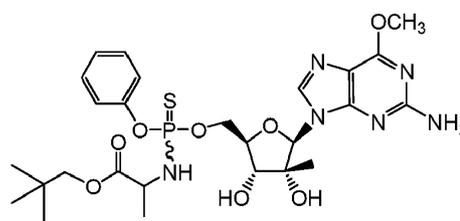
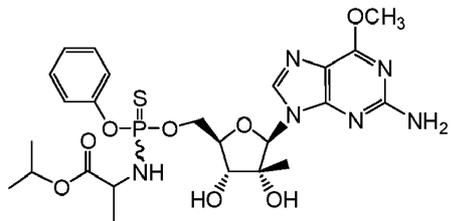
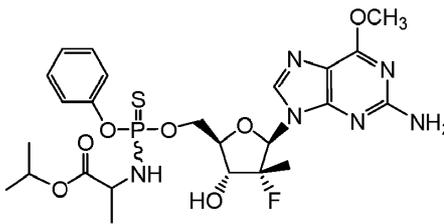
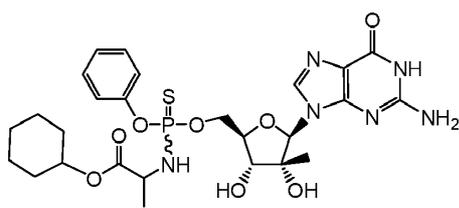
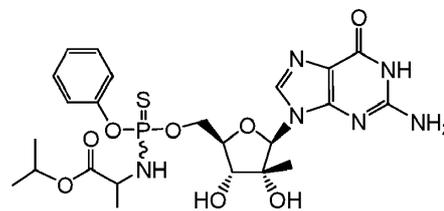
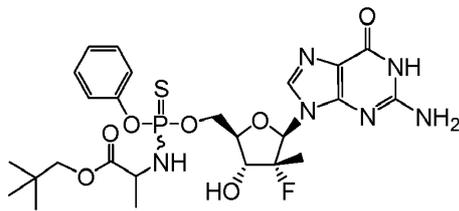
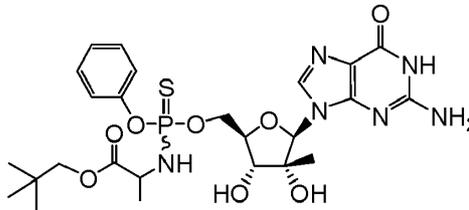
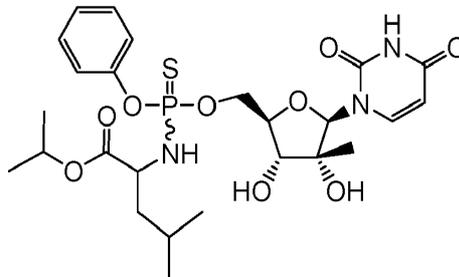
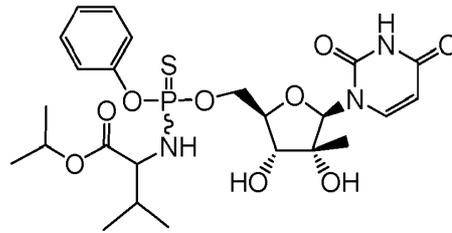
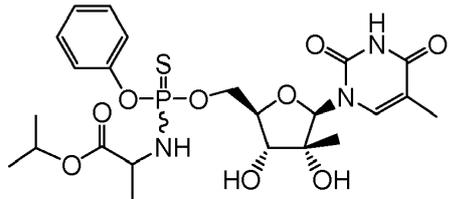
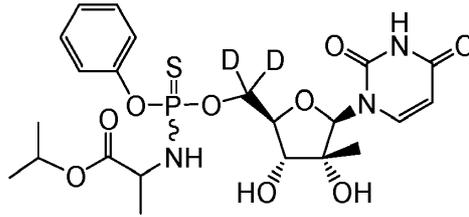
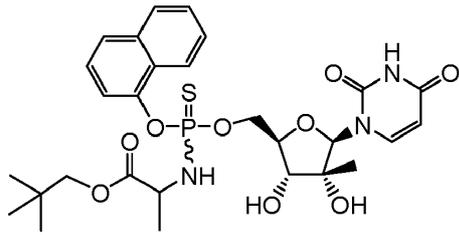


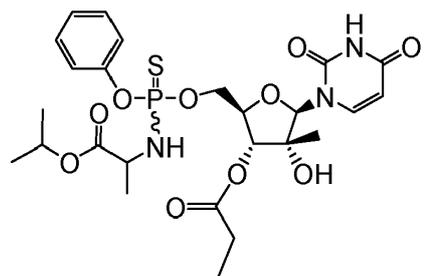
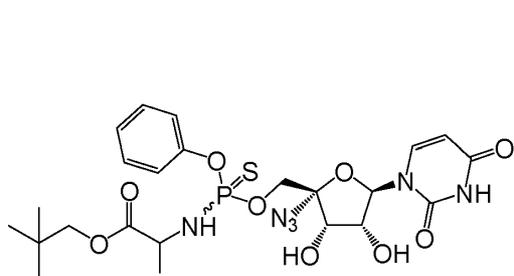
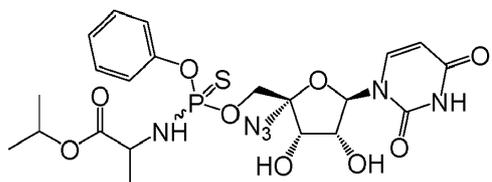
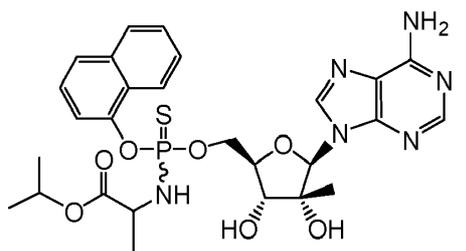
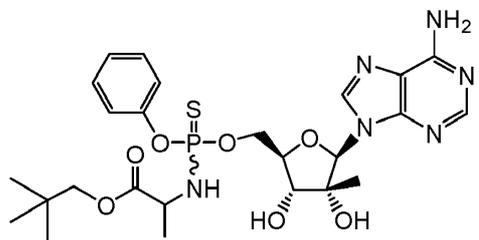
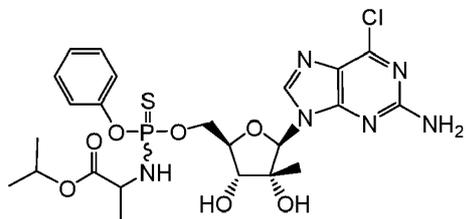
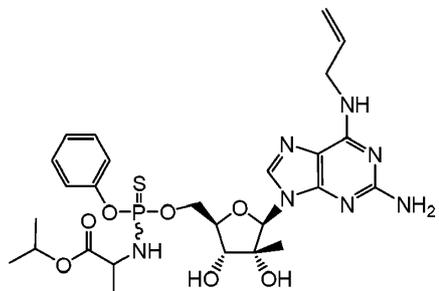
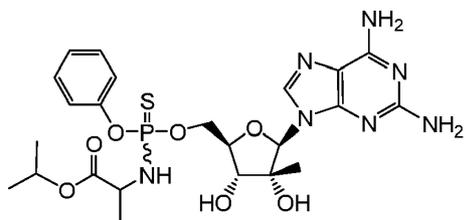
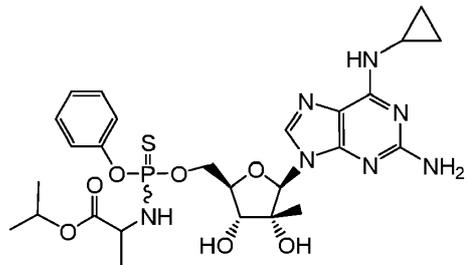
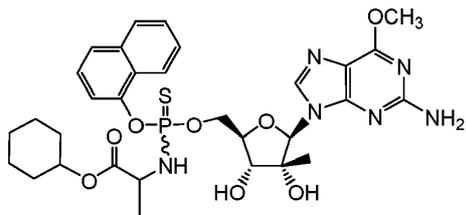
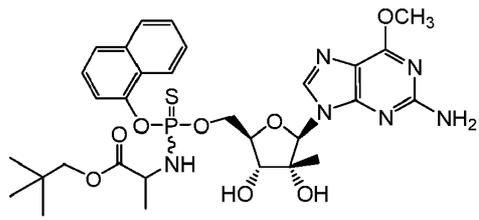
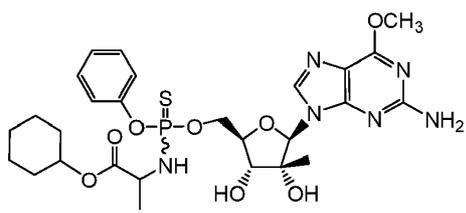


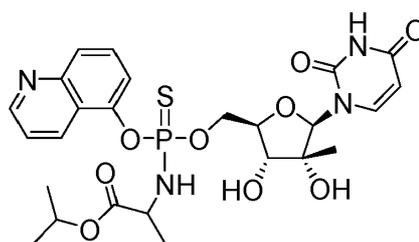
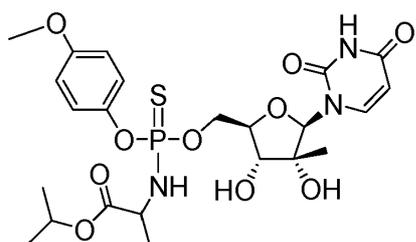
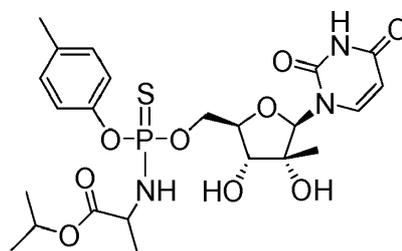
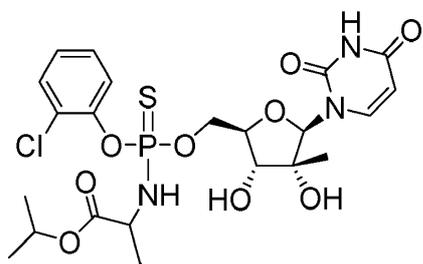
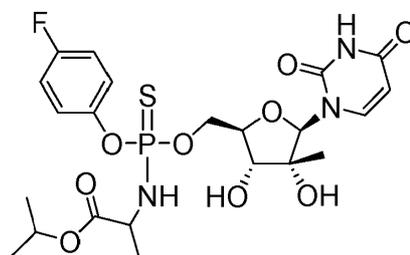
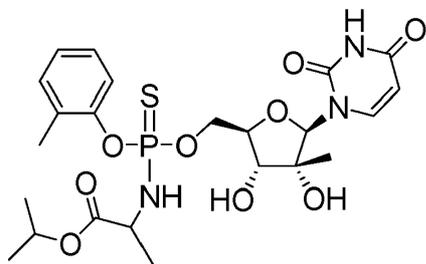
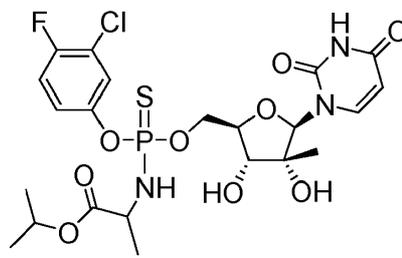
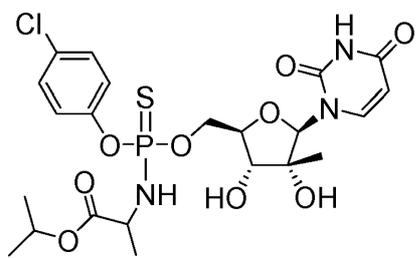
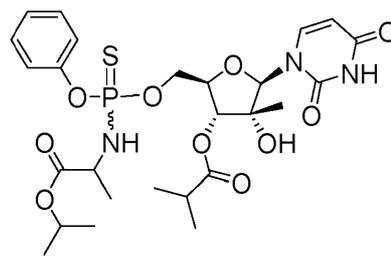
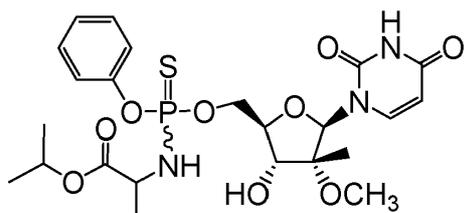
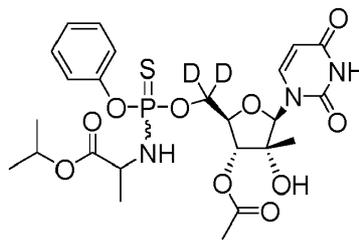
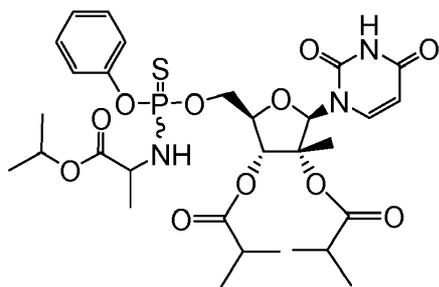


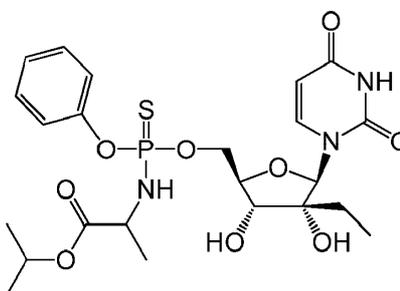
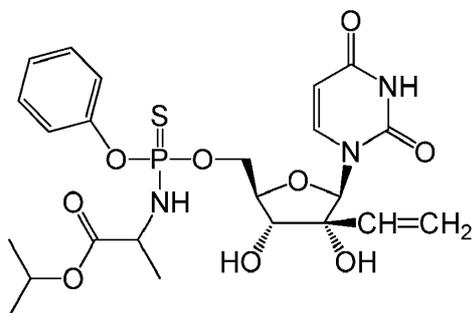
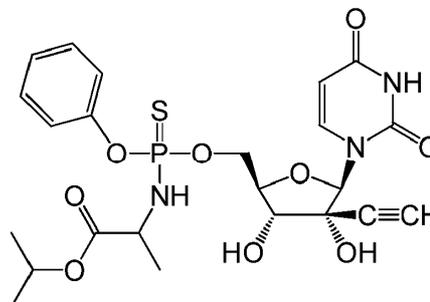
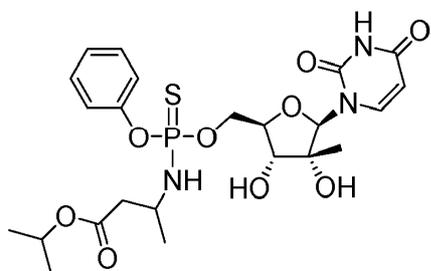
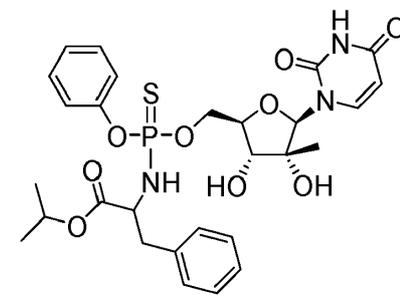
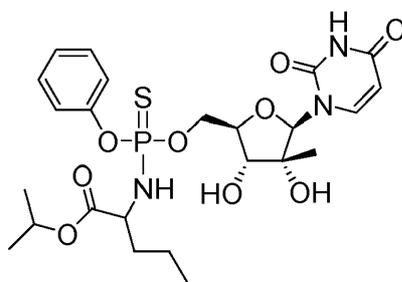
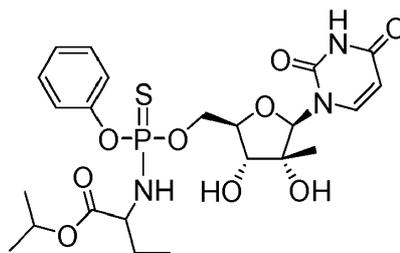
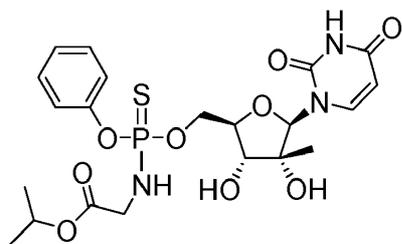
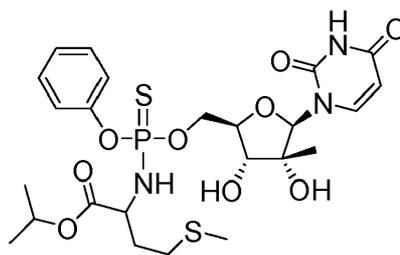
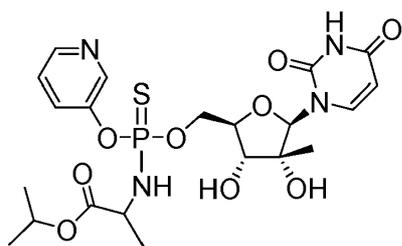


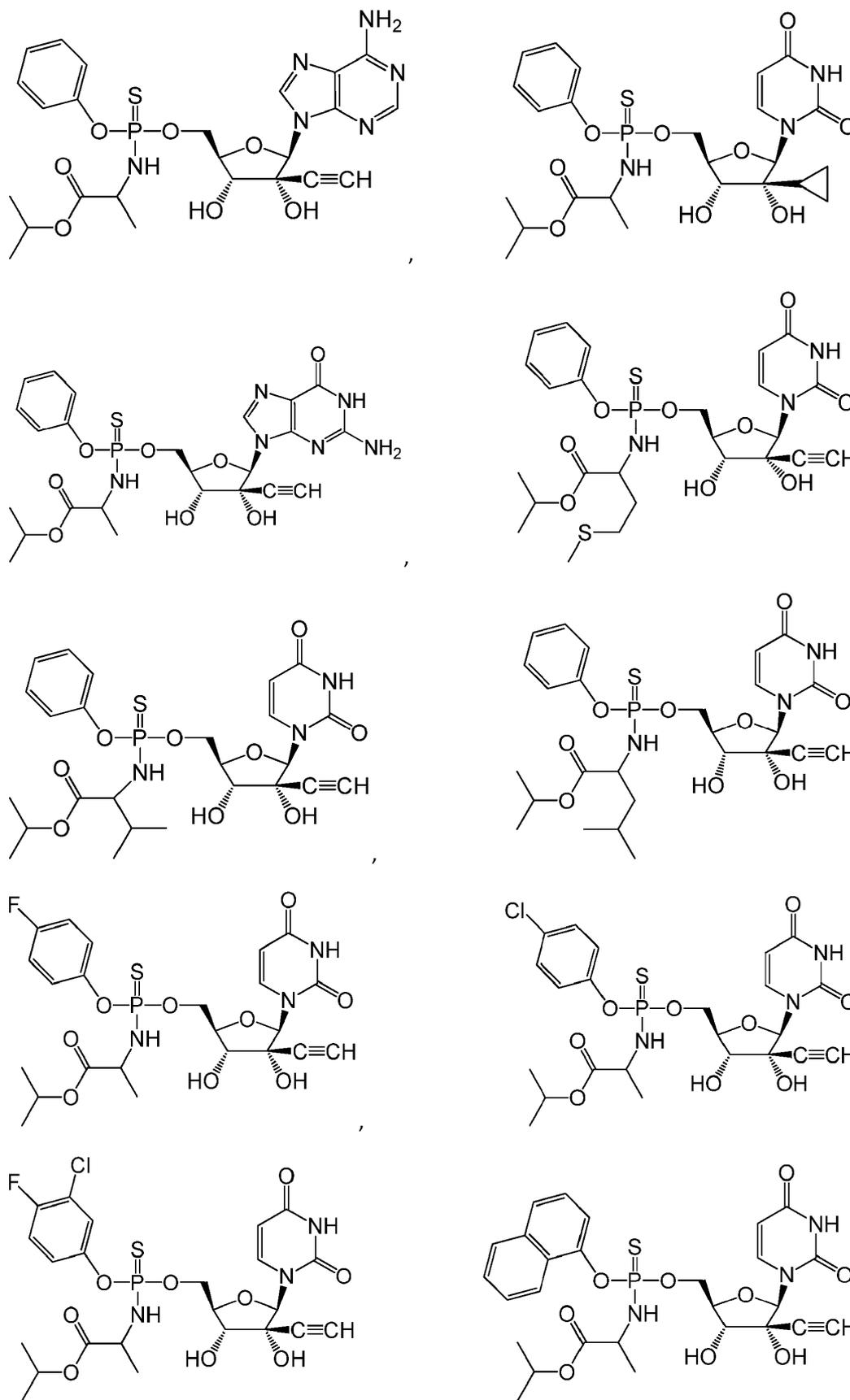


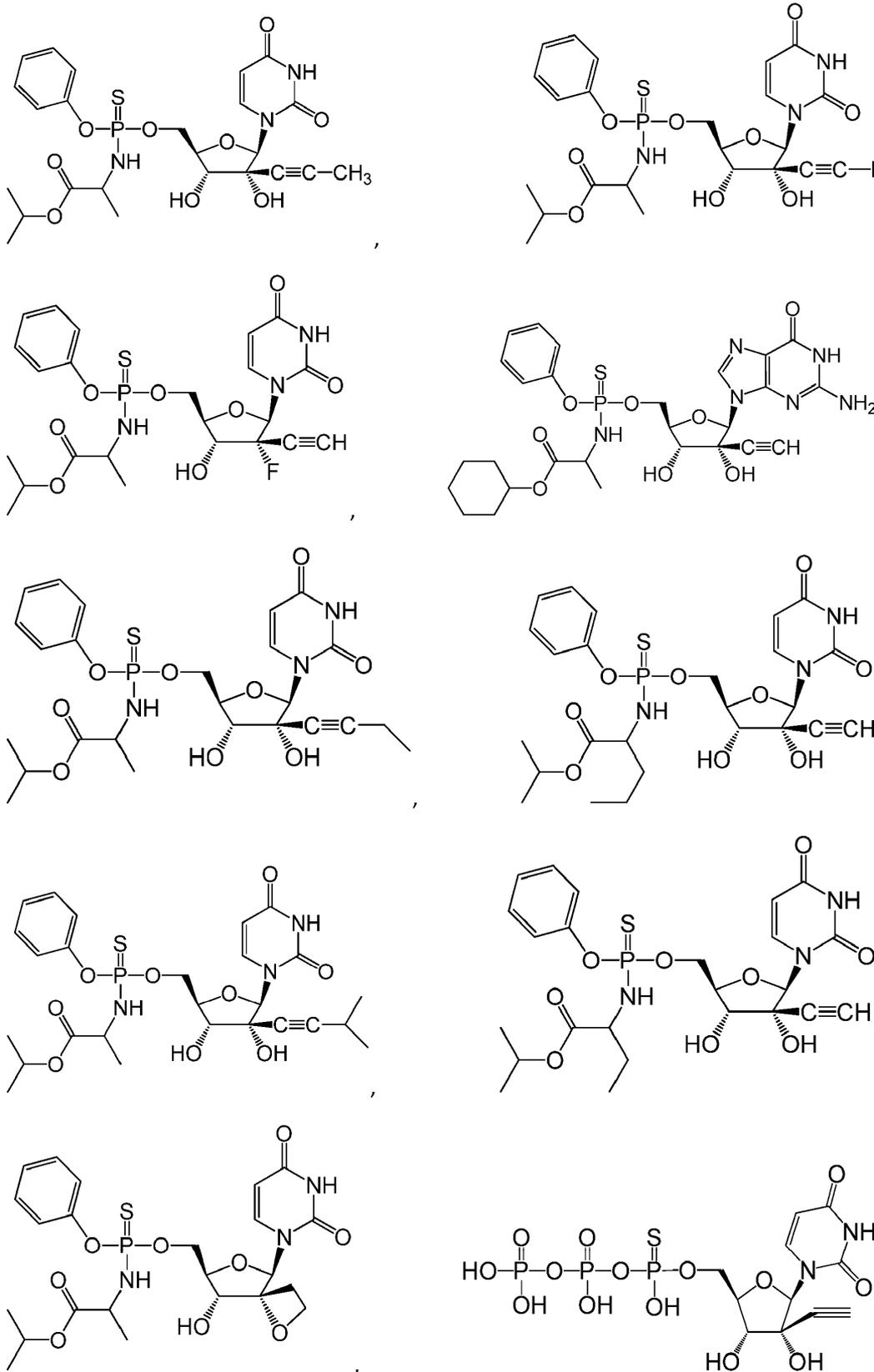




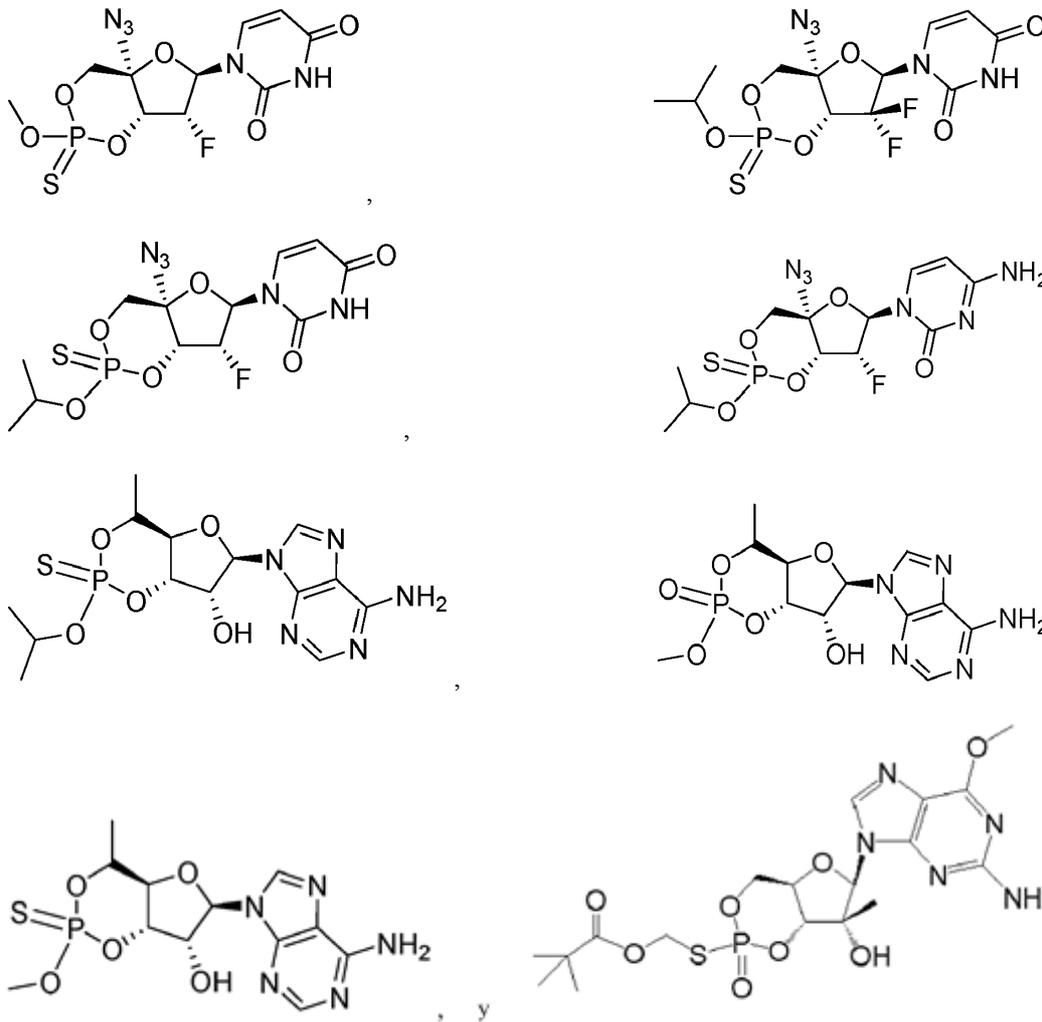










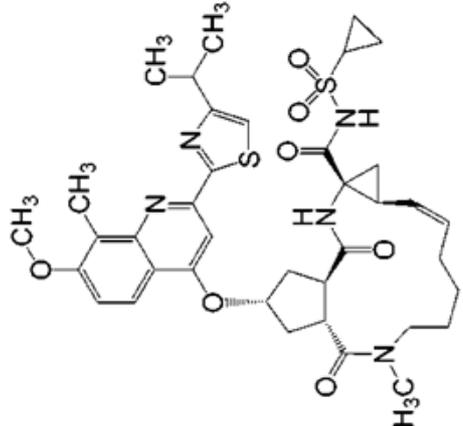
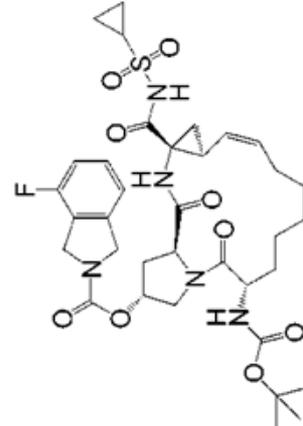


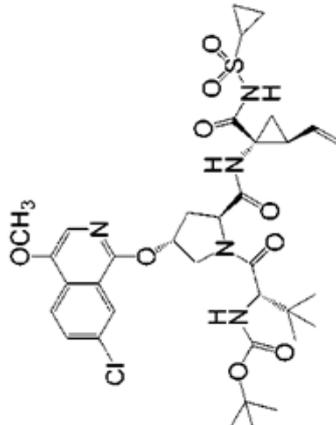
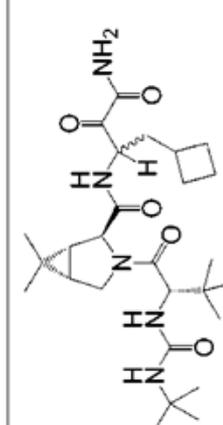
o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

**Figura 1: Inhibidores de la proteasa de VHC**

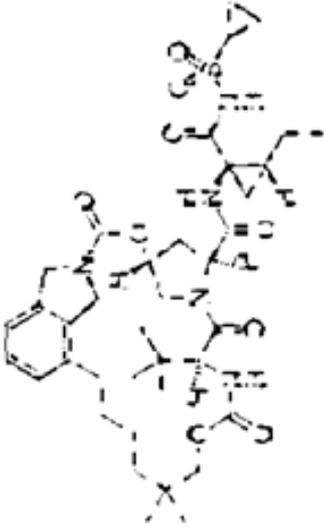
<u>N.º</u>	<u>Nombre</u>	<u>Estructura</u>
1001	Telaprevir VX-950	
1002	MK-5172	
1003	ABT-450	
1004	BILN-2061	
1005	BI-201335 BI335	

Figura 1 (cont.): Inhibidores de la proteasa de VHC

<u>N.º</u>	<u>Nombre</u>	<u>Estructura</u>
1013	TMC-435 TMC-435350	
1014	Danoprevir ITMN-191 RG7227 RO5190591	

<u>N.º</u>	<u>Nombre</u>	<u>Estructura</u>
1006	BMS-650032 BM032 Asunaprevir	
1007	Boceprevir SCH 503034	
1008	GS-9256	
1009	GS-9451	
1010	IDX-320	
1011	ACH-1625	
1012	ACH-2684	

**Figura 1 (cont.): Inhibidores de la proteasa de VHC**

<u>N.º</u>	<u>Nombre</u>	<u>Estructura</u>
1015	MK-7009 Vaniprevir	
1016	PHX1766	

**Figura 2: Inhibidores de la proteasa de VHC - nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos**

N.º	Nombre	Estructura	N.º	Nombre	Estructura
2001	RG7128 Mericitabina		2004	PSI-352938 GS-938	
2002	PSI-7851		2005	4'- azidouridina y sus profármacos	
2003	PSI-7977 GS-7977, Sofosbuvir		2006	PSI-661	
			2007	GS-6620	
			2008	TMC649128	

**Figura 2: Inhibidores de la proteasa de VHC - nucleósidos, nucleótidos y análogos de los mismos**

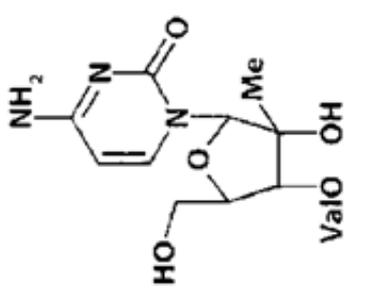
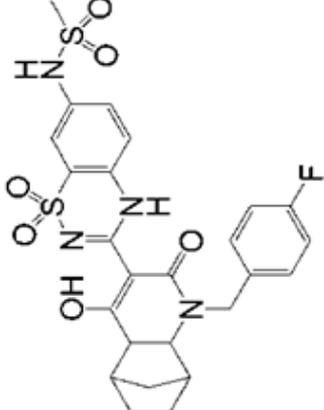
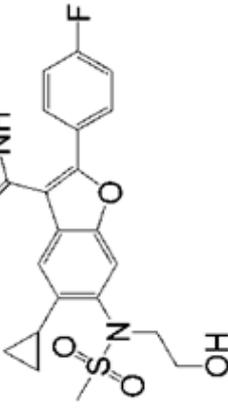
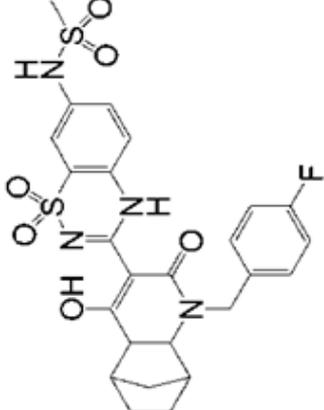
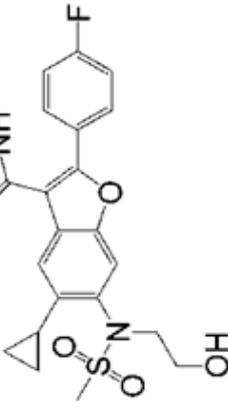
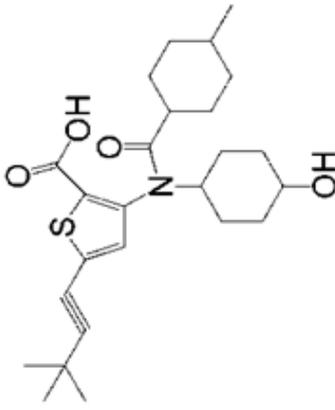
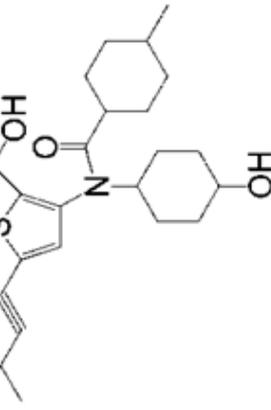
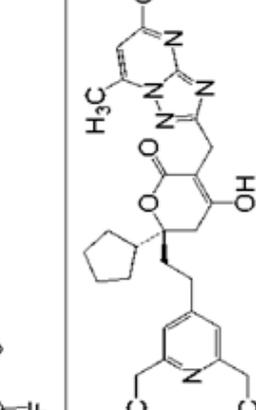
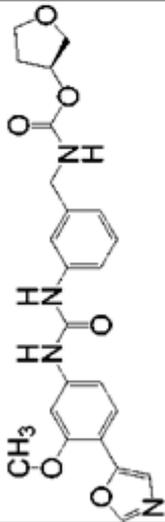
<u>N.º</u>	<u>Nombre</u>	<u>Estructura</u>
2009	NM283	
2010	BCX5191	
2011	IDX19368	
2012	IDX19370	

Figura 3: Inhibidores de la proteasa de VHC - no nucleosídicos

N.º	Nombre	Estructura	N.º	Nombre	Estructura
3001	ABT-333		3004	HCV-796	
3002	ANA-598 Setrobuvir		3005	BI-207127	
3003	VX-222 S1480 VCH-222		3006	GS-9190	
3007	Filtibuvir PF-00868554		3007	Filtibuvir PF-00868554	

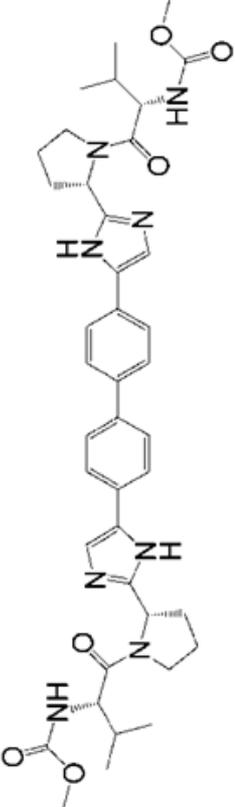
**Figura 3 (cont.): Inhibidores de la proteasa de VHC - no nucleosídicos**

<u>N.º</u>	<u>Nombre</u>	<u>Estructura</u>
3008	VX-497	
3009	ABT-072	
3010	MK-3281	

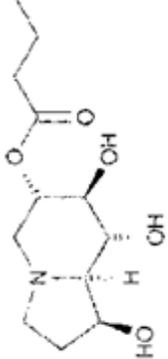
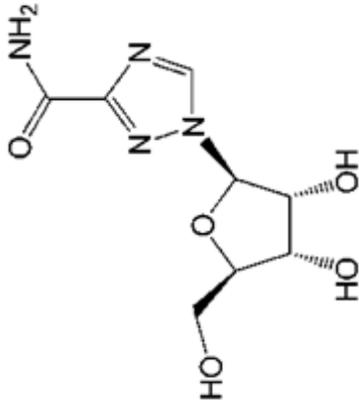
  

<u>N.º</u>	<u>Nombre</u>	<u>Estructura</u>
3011	TMC647055	
3012	BMS-791325	
3013	PPI-383	
3014	GS9669	

Figura 4: Inhibidores de NS5A

N.º	Nombre	Estructura
4001	BMS-790052 BMS052 S1482 Daclatasvir	 <p>The chemical structure of Daclatasvir is shown. It features a central benzene ring substituted at the 1 and 4 positions with two imidazole rings. Each imidazole ring is further substituted with a pyrrolidine ring and a propanoic acid derivative. The propanoic acid groups are shown in their methyl ester form (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me).</p>
4002	PPI-461	
4003	ACH-2928	
4004	GS-5885	
4005	BMS-824393	
4006	ABT 267	
4007	ACH-3102	
4008	AZD-7295	
4009	IDX719	
4010	PPI-668	
4011	MK8742	
4012	GSK805	

**Figura 5: Otros antiviricos y Ribavirina**

<u>N.º</u>	<u>Nombre</u>	<u>Estructura</u>
5010	Celgosivir	
5011	GS9620	
5012	Ribavirina	

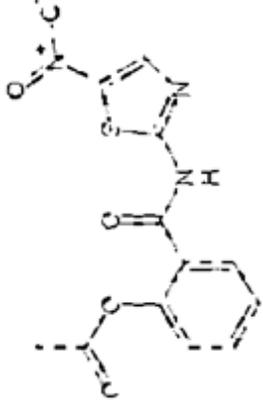
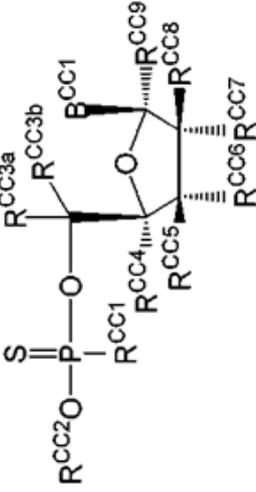
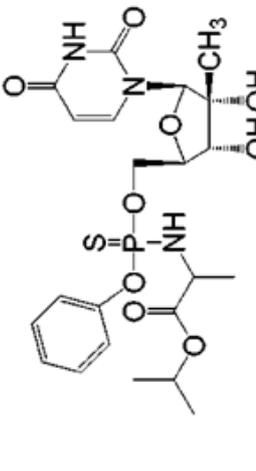
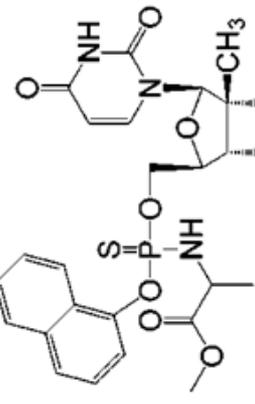
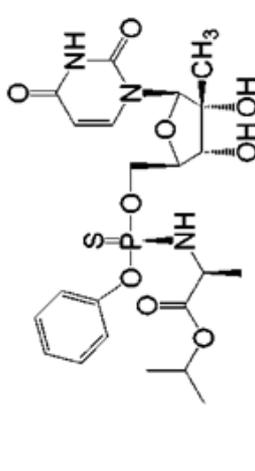
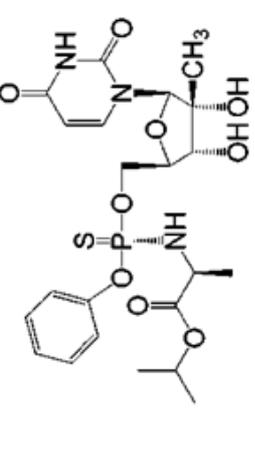
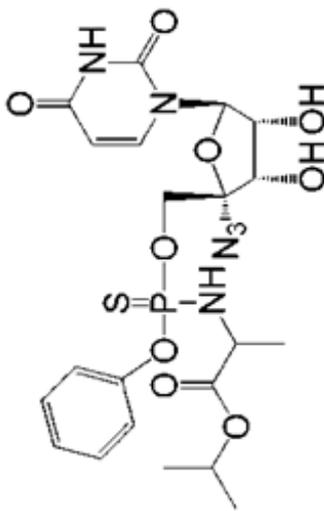
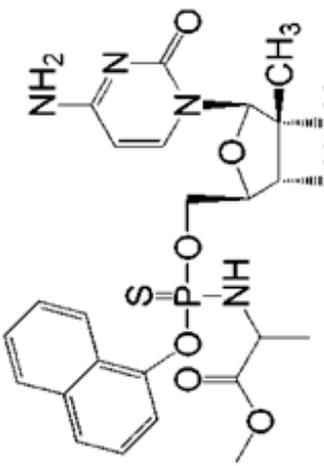
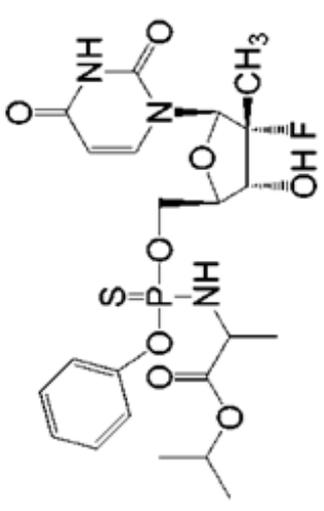
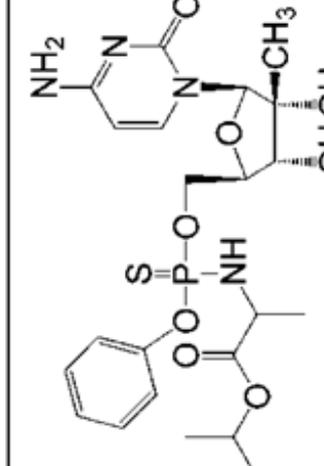
<u>N.º</u>	<u>Nombre</u>	<u>Estructura</u>
5001	Debio-025 Alisporivir	
5002	MIR-122	
5003	clemizol	
5004	ITX 5061	
5005	BIT225	
5006	NIM811	
5007	SCY-635	
5008	Nitazoxanida	
5009	Miravirsén	

Figura 6: Compuestos de fórmula (CC) y alfa-tio trifosfatos de los mismos

N.º	Estructura	Estructura	N.º
6000			6002
6001			6003
			6004

**Figura 6 (cont.): Compuestos de fórmula (CC) y alfa-tiotrifosfatos de los mismos**

N.º	Estructura	Estructura	N.º
6005			6007
6006			6008

**Figura 6 (cont.): Compuestos de fórmula (CC) y alfa-tiofosfatos de los mismos**

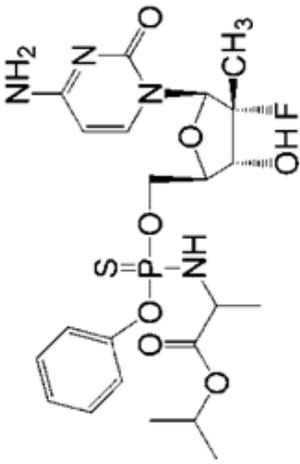
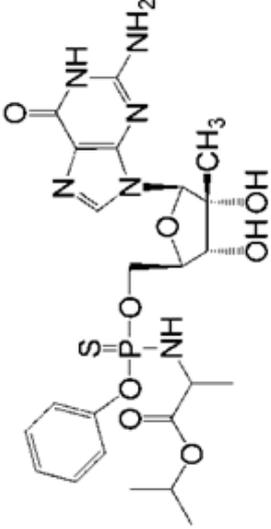
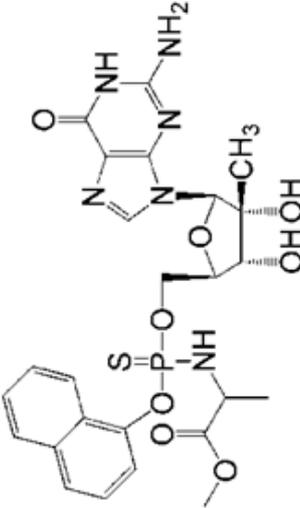
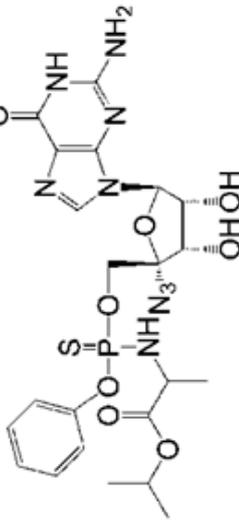
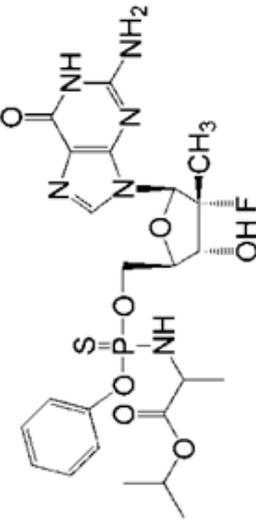
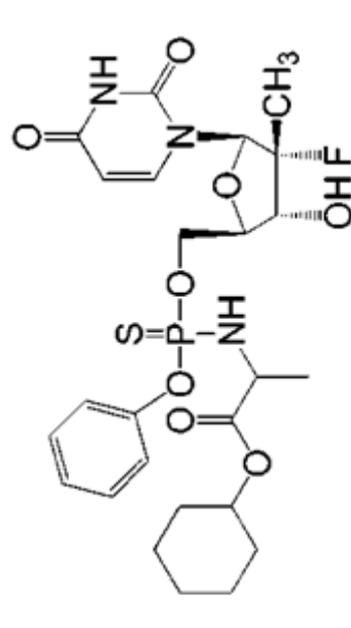
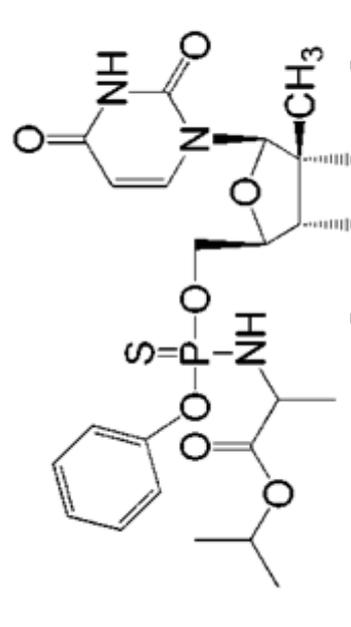
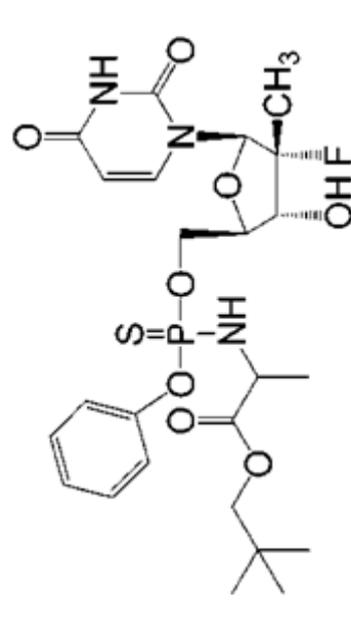
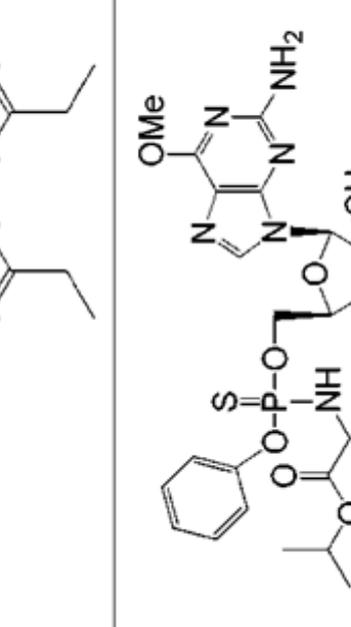
N.º	
6009	
6010	
6012	
6013	

Figura 6 (cont.): Compuestos de fórmula (CC) y alfa-tiofosfatos de los mismos

N.º	Estructura	Estructura	N.º
6014		6016	
6015		6017	

**Figura 6 (cont.): Compuestos de fórmula (CC) y alfa-tioftrifosfatos de los mismos**

N.º	Estructura	Estructura	N.º
6018			6021
6019			6022
6020			6023

Figura 6 (cont.): Compuestos de fórmula (CC) y alfa-tiofotriposfosatos de los mismos

N.º	Estructura
6027	
6028	
6029	
6030	
6024	
6025	
6026	

Figura 6 (cont.): Compuestos de fórmula (CC) y alfa-tiotrifosatos de los mismos

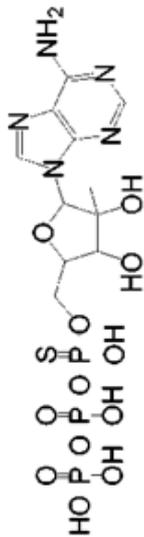
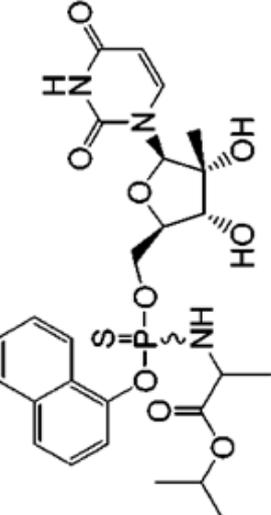
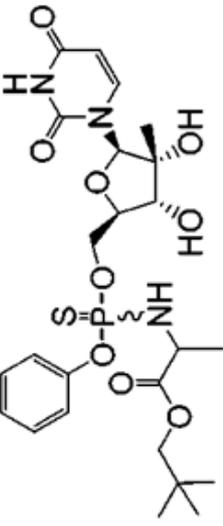
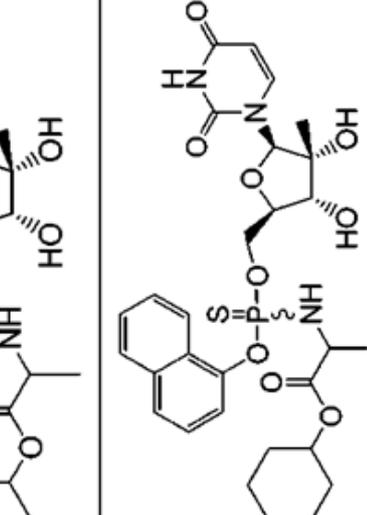
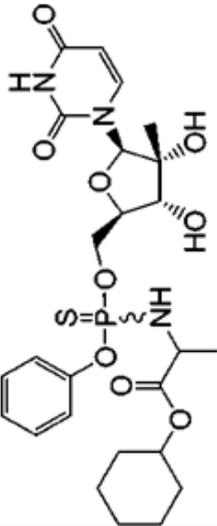
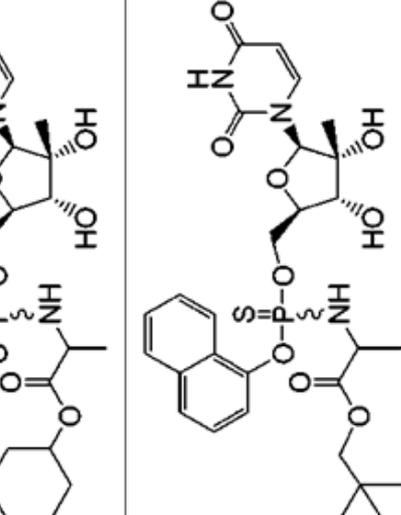
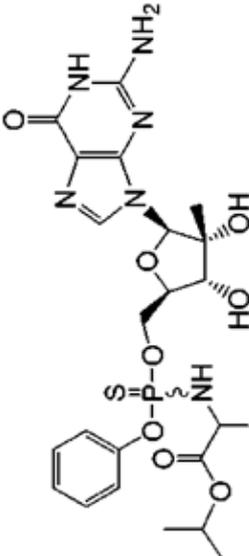
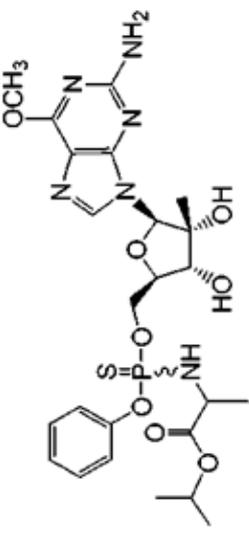
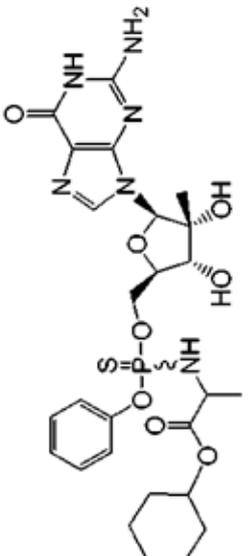
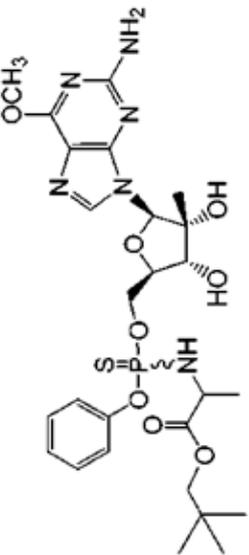
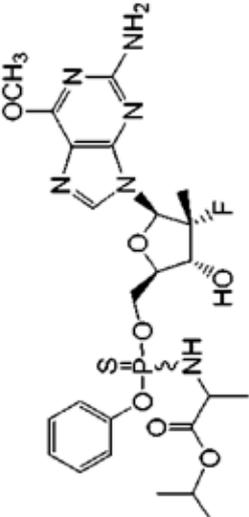
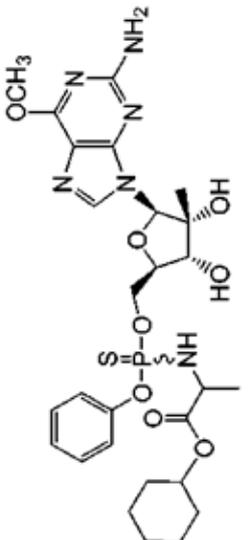
N.º	Estructura	Estructura	N.º
6031			6034
6032			6035
6033			6036

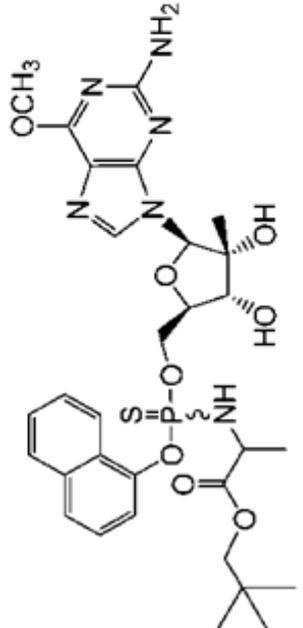
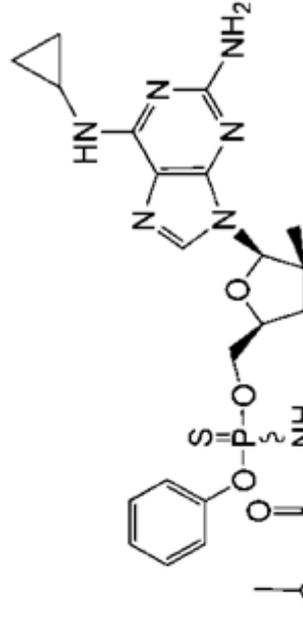
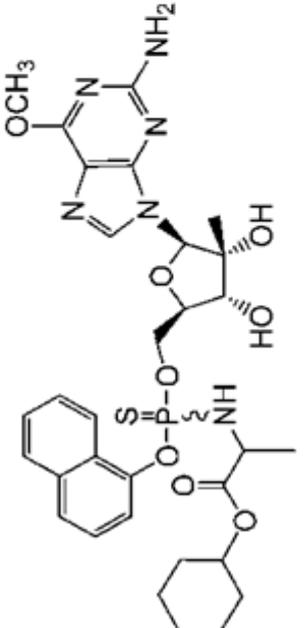
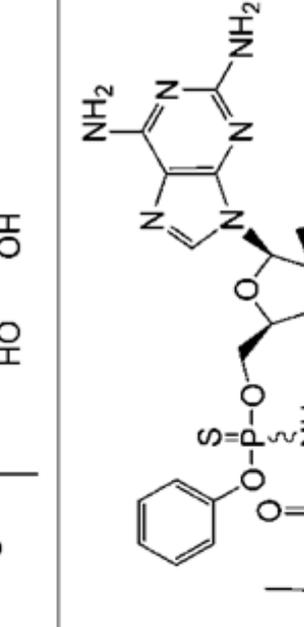
Figura 6 (cont.): Compuestos de fórmula (CC) y alfa-tioftrifosfatos de los mismos

N.º	Estructura	Estructura
6037		
6038		
6039		

**Figura 6 (cont.): Compuestos de fórmula (CC) y alfa-tiotrifosfatos de los mismos**

N.º	Estructura	Estructura
6043		
6044		
6045		

**Figura 6 (cont.): Compuestos de fórmula (CC) y alfa-tiotrifosfatos de los mismos**

N.º	Estructura	Estructura	N.º
6049			6051
6050			6052

**Figura 6 (cont.): Compuestos de fórmula (CC) y alfa-tioftrifosfatos de los mismos**

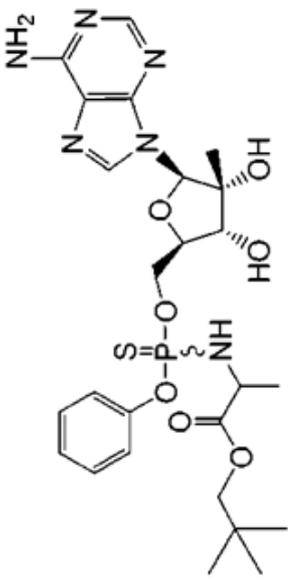
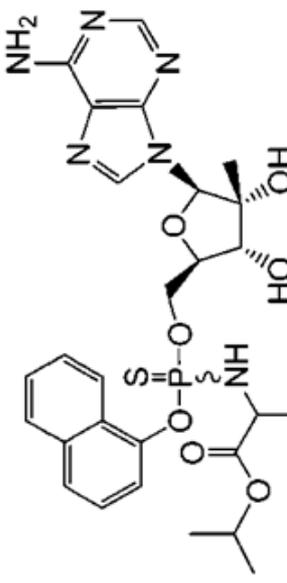
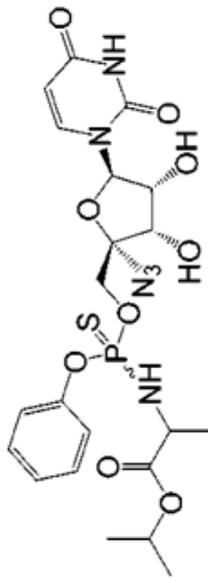
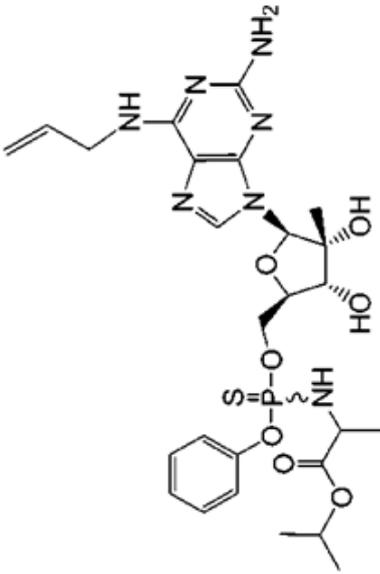
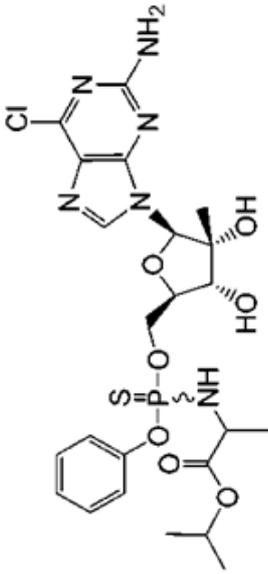
N.º	<u>Estructura</u>
6055	
6056	
6057	
N.º	<u>Estructura</u>
6053	
6054	

Figura 6 (cont.): Compuestos de fórmula (CC) y alfa-tiofosfatos de los mismos

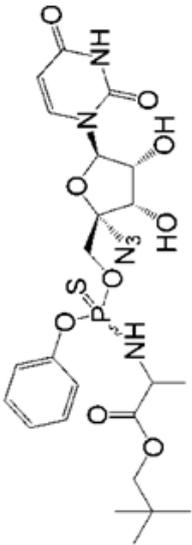
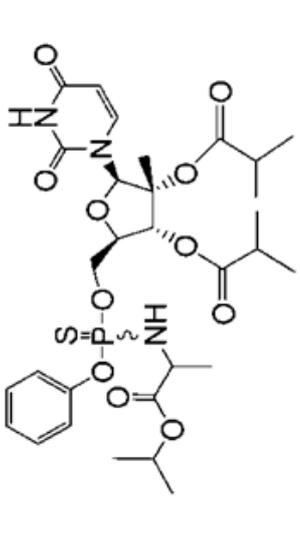
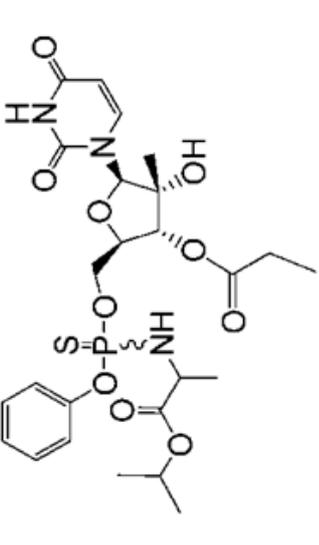
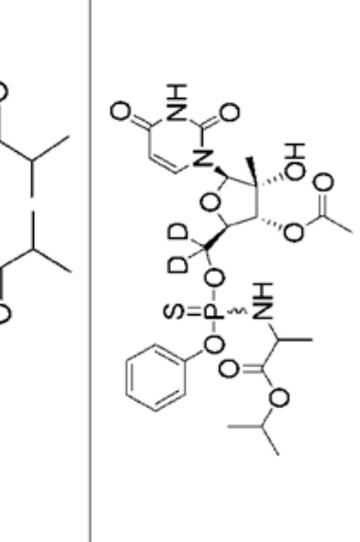
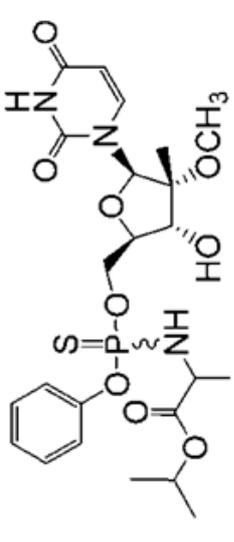
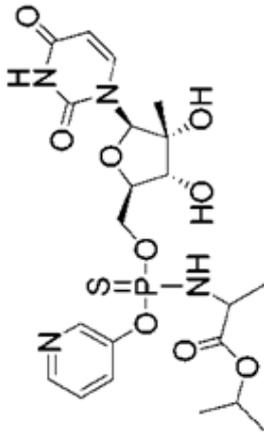
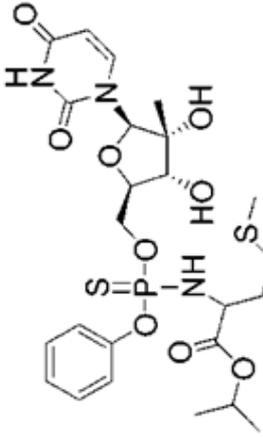
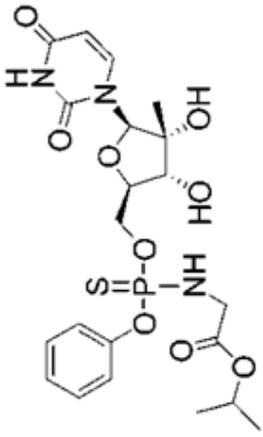
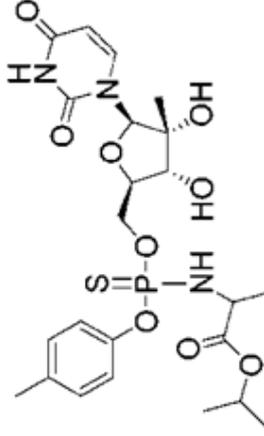
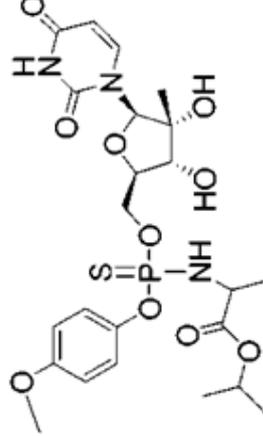
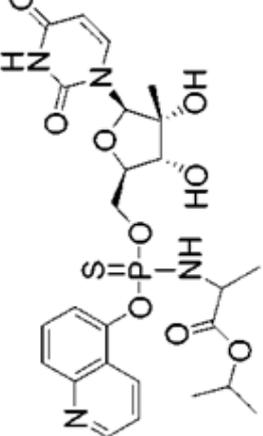
N.º	
N.º	
N.º	
N.º	
N.º	

Figura 6 (cont.): Compuestos de fórmula (CC) y alfa-tiofosfatos de los mismos

N.º	Estructura
6066	
6067	
6068	
N.º	Estructura
6063	
6064	
6065	

**Figura 6 (cont.): Compuestos de fórmula (CC) y alfa-tiofosfatos de los mismos**

<b>N.º</b>	<b>Estructura</b>	
6072		
6073		
6074		
<b>N.º</b>	<b>Estructura</b>	
6069		
6070		
6071		

**Figura 6 (cont.): Compuestos de fórmula (CC) y alfa-tiofosfatos de los mismos**

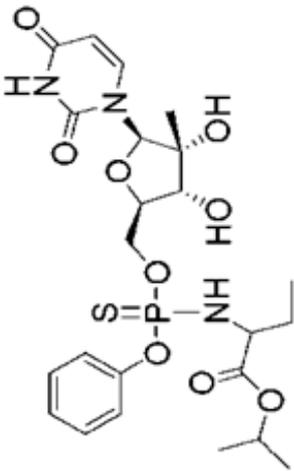
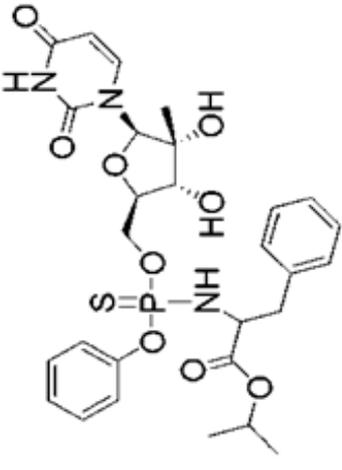
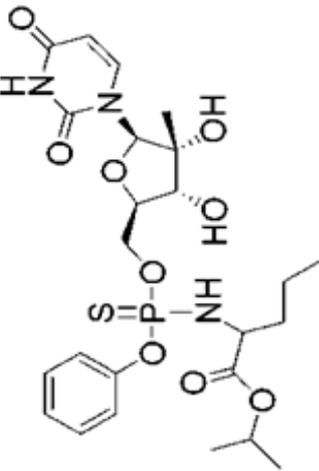
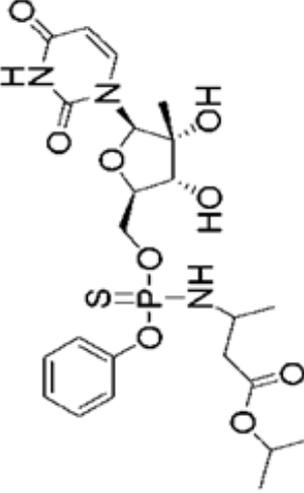
<p><b>N.º</b></p> <p>6075</p>	<p><b>Estructura</b></p> 
<p><b>N.º</b></p> <p>6077</p>	<p><b>Estructura</b></p> 
<p><b>N.º</b></p> <p>6076</p>	<p><b>Estructura</b></p> 
<p><b>N.º</b></p> <p>6078</p>	<p><b>Estructura</b></p> 

Figura 7: Compuestos de fórmula (AA)

N.º	Estructura	Estructura
7000		
7001		

Figura 7 (cont.): Compuestos de fórmula (AA)

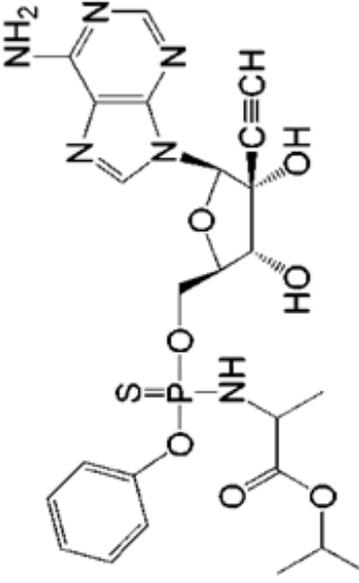
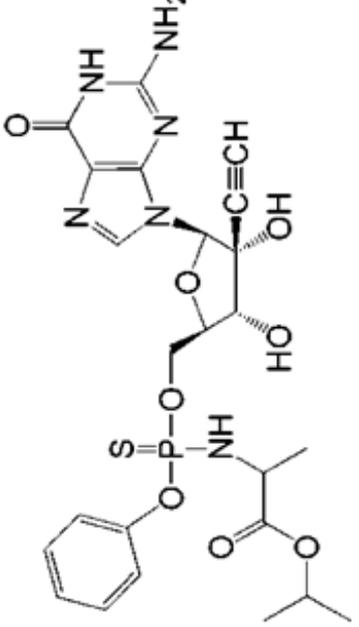
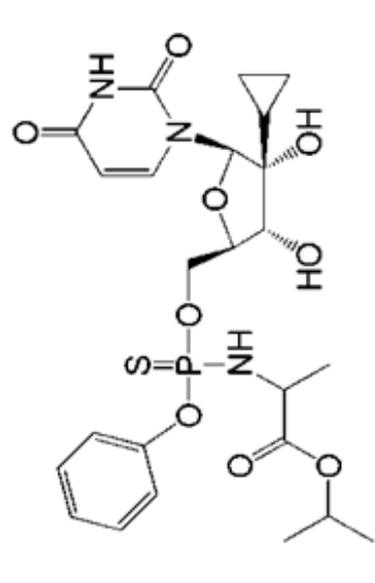
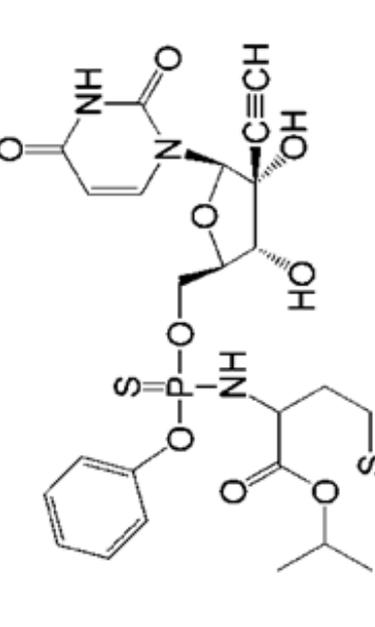
N.º	Estructura	Estructura
7004		
7005		

Figura 7 (cont.): Compuestos de fórmula (AA)

N.º	Estructura
7010	
7011	

N.º	Estructura
7008	
7009	

Figura 7 (cont.): Compuestos de fórmula (AA)

N.º	Estructura
7014	
7015	
7012	
7013	

Figura 7 (cont.): Compuestos de fórmula (AA)

N.º	Estructura
7016	
7017	
7018	
7019	

Figura 7 (cont.): Compuestos de fórmula (AA)

N.º	Estructura	Estructura	N.º
7020			7022
7021			7023

Figura 7 (cont.): Compuestos de fórmula (AA)

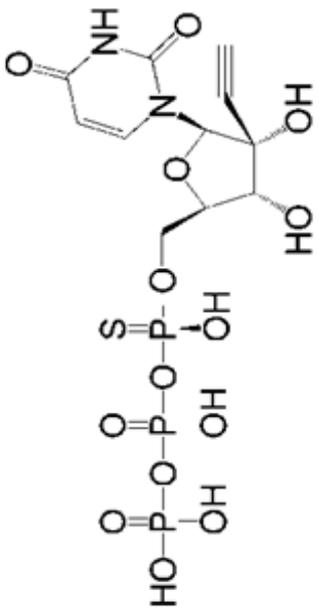
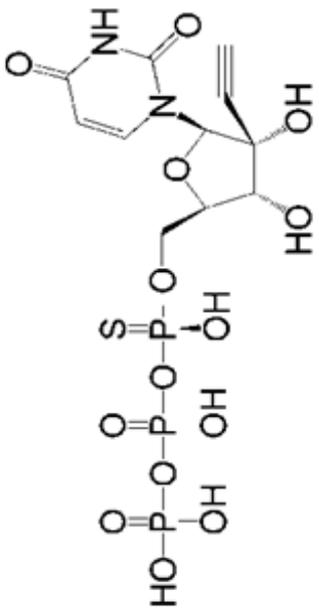
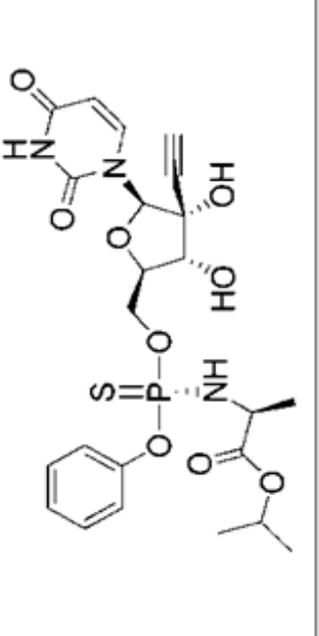
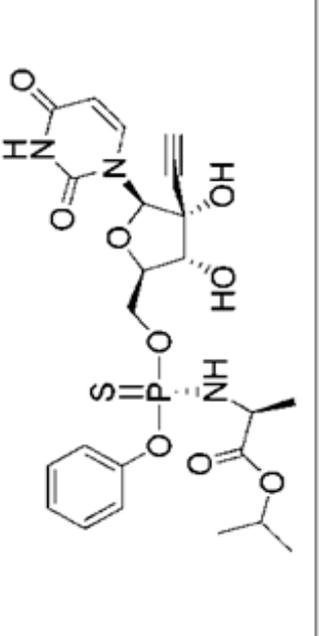
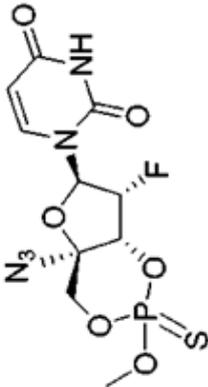
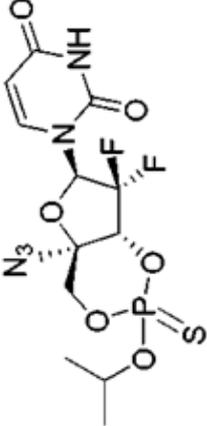
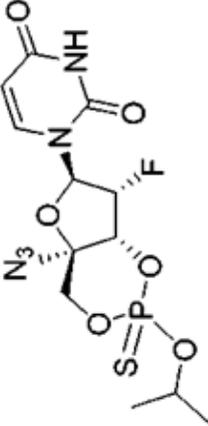
N.º	
7024	
7026	
7027	

Figura 8: Compuestos de fórmula (BB)

N.º	Estructura
8000	<p>A bicyclic phosphonate structure with a central phosphorus atom bonded to a sulfur atom and an oxygen atom. The phosphorus atom is also bonded to a bicyclic ring system. The ring system has several substituents: R<sup>BB1</sup> on the phosphorus, X<sup>BB</sup> on the oxygen, and R<sup>BB2</sup>, R<sup>BB3</sup>, R<sup>BB4</sup>, R<sup>BB5</sup>, R<sup>BB6</sup>, R<sup>BB7</sup>, and R<sup>BB8</sup> on the ring carbons.</p>
8001	<p>Chemical structure 8001: A bicyclic phosphonate with a 2-aminopyrimidin-5-ylmethyl group attached to the ring system.</p>
8002	<p>Chemical structure 8002: A bicyclic phosphonate with a 2-aminopyrimidin-5-ylmethyl group and an isopropoxy group attached to the ring system.</p>
8003	<p>Chemical structure 8003: A bicyclic phosphonate with a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-ylmethyl group attached to the ring system.</p>
8004	<p>Chemical structure 8004: A bicyclic phosphonate with a 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-ylmethyl group and an isopropoxy group attached to the ring system.</p>
8005	<p>Chemical structure 8005: A bicyclic phosphonate with a 2-aminopyrimidin-5-ylmethyl group and an ethoxy group attached to the ring system.</p>

Figura 8 (cont.): Compuestos de fórmula (BB)

N.º	Estructura
8009	
8010	
8011	

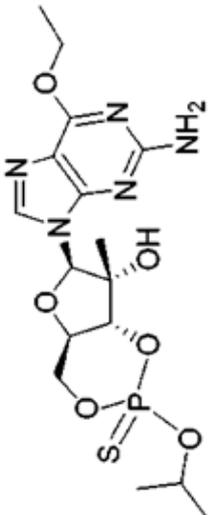
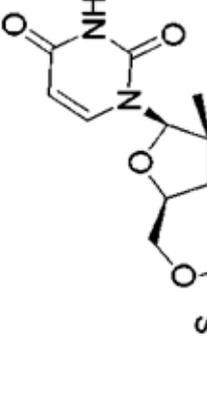
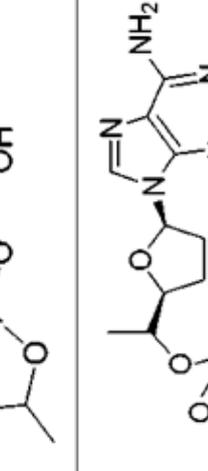
N.º	Estructura
8006	
8007	
8008	

Figura 8 (cont.): Compuestos de fórmula (BB)

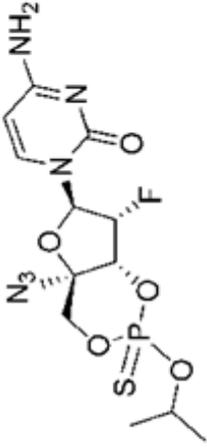
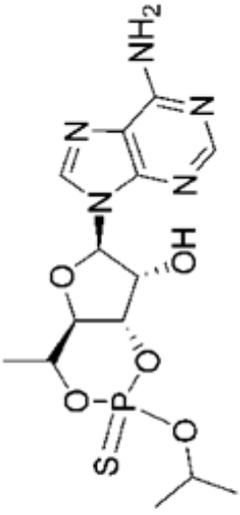
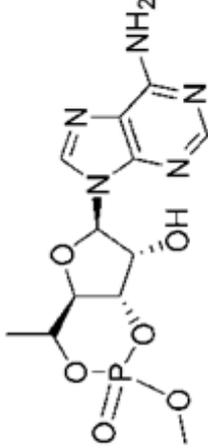
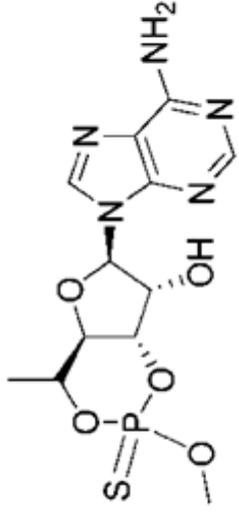
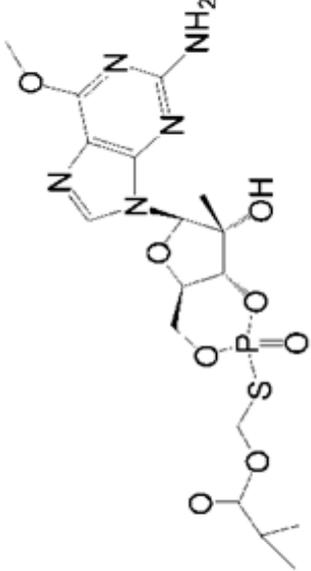
N.º	Estructura
8012	
8013	
8014	
8015	
8016	

Figura 9: Compuestos de fórmula (I)

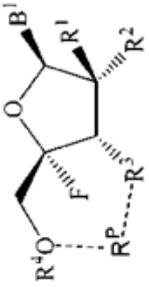
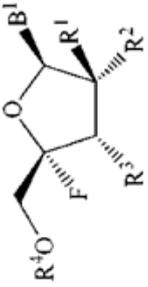
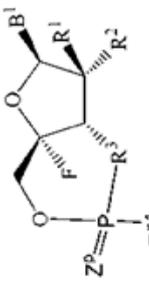
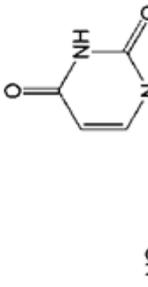
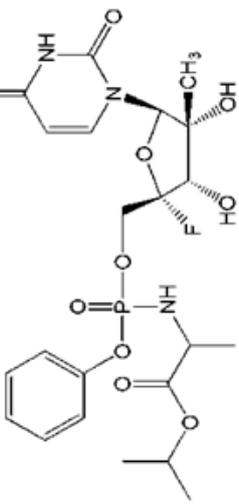
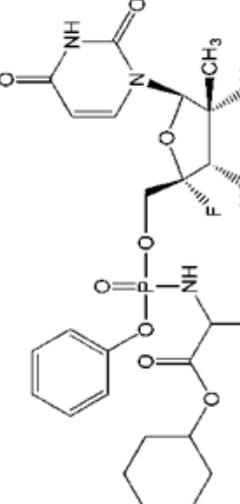
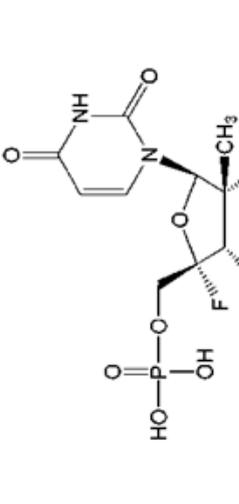
N.º	<p data-bbox="405 1305 432 1429"><u>Estructura</u></p> 
9000	
9001	
9002	
9003	
N.º	<p data-bbox="405 539 432 663"><u>Estructura</u></p> 
9004	
9005	
9006	

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

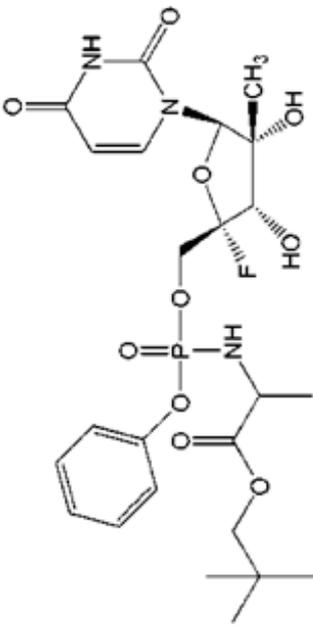
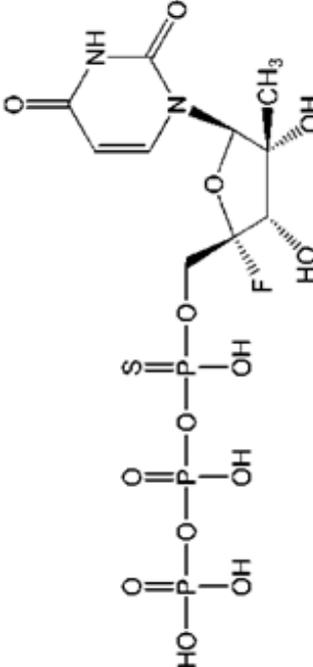
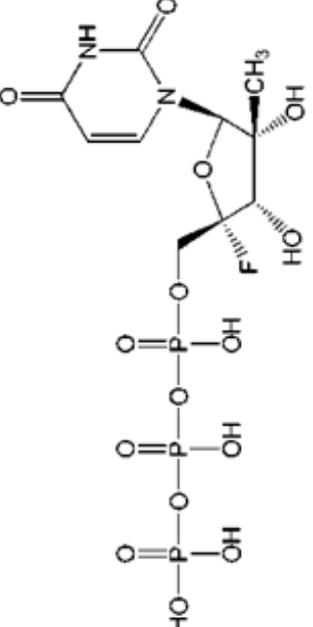
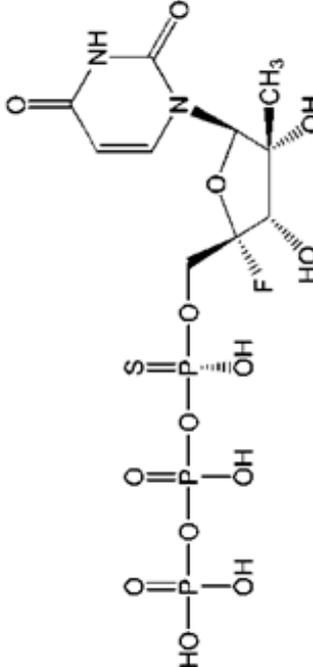
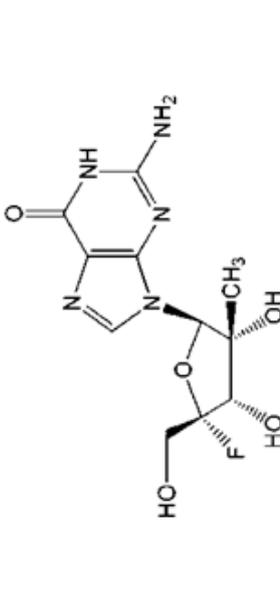
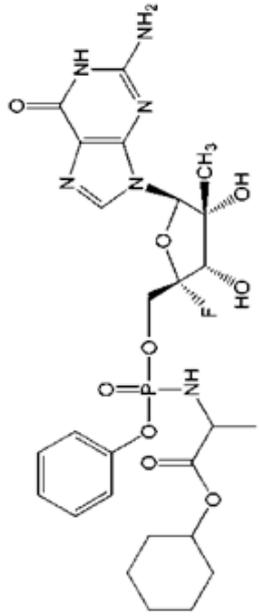
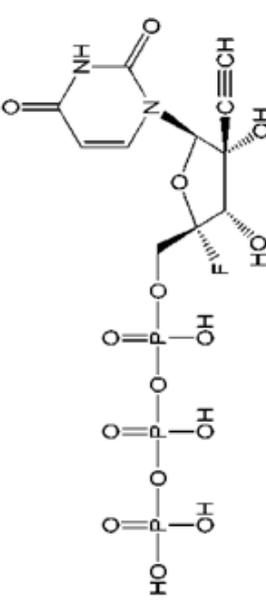
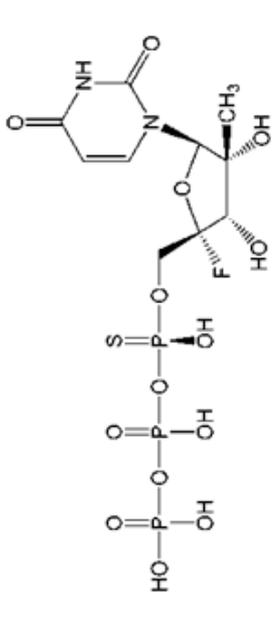
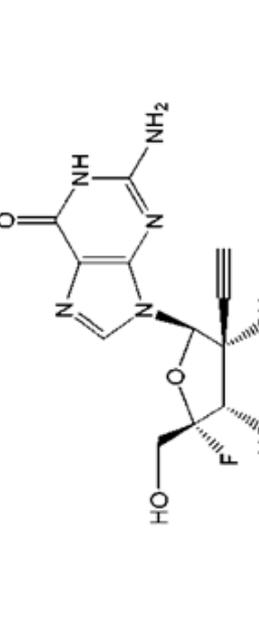
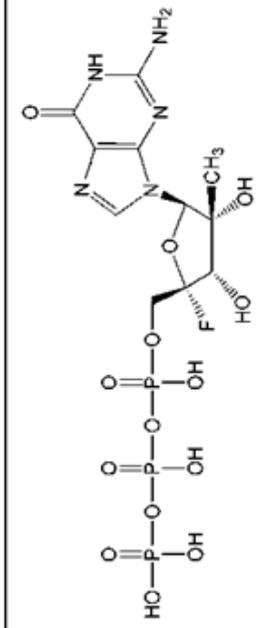
N.º	Estructura	Estructura	N.º
9007			9009
9008			9010

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

N.º	<b>Estructura</b>
9014	
9015	
9016	
N.º	<b>Estructura</b>
9011	
9012	
9013	

**Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)**

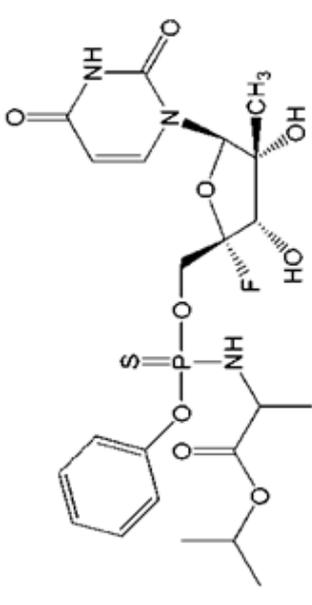
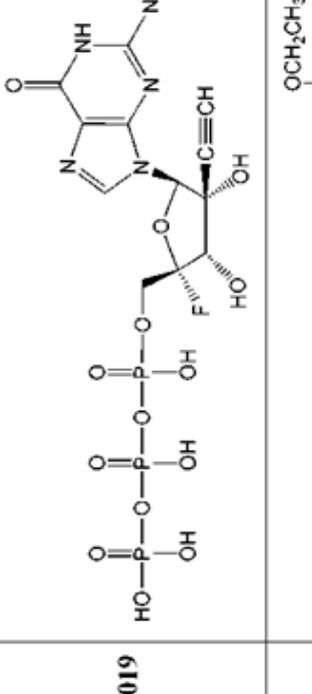
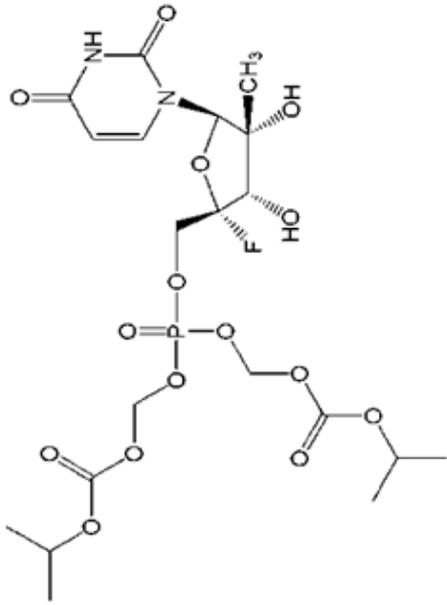
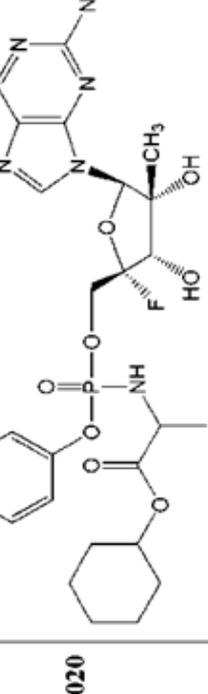
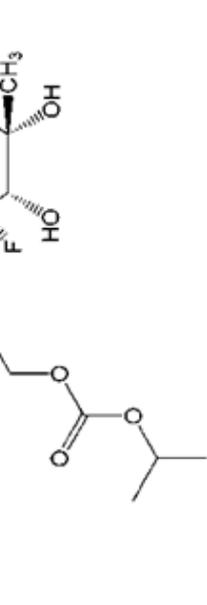
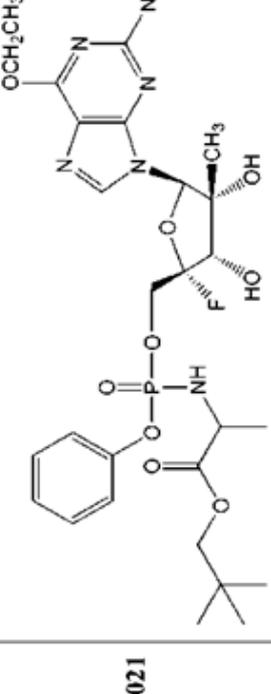
N.º	Estructura	Estructura	N.º
9017			9019
9018			9020
9021			9021

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

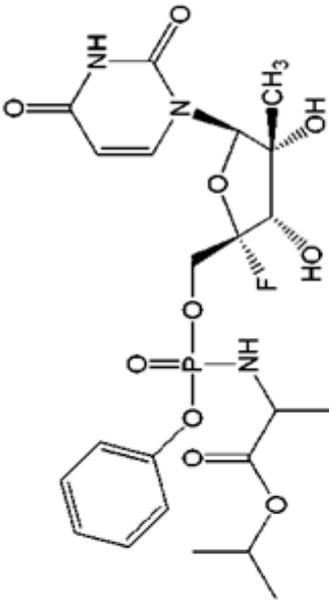
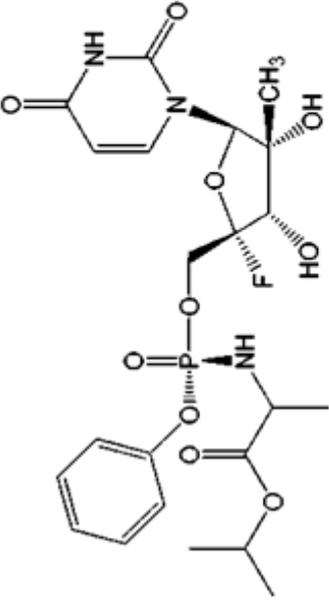
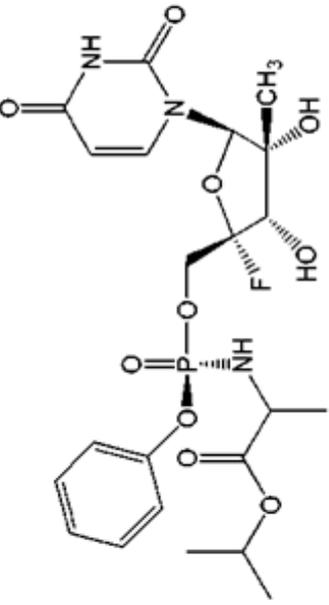
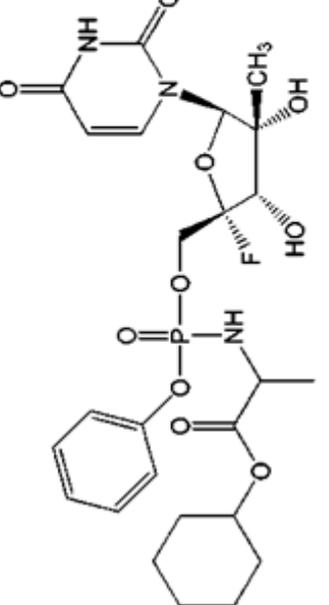
N.º	Estructura	Estructura	N.º
9022			9025
9023			9024

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

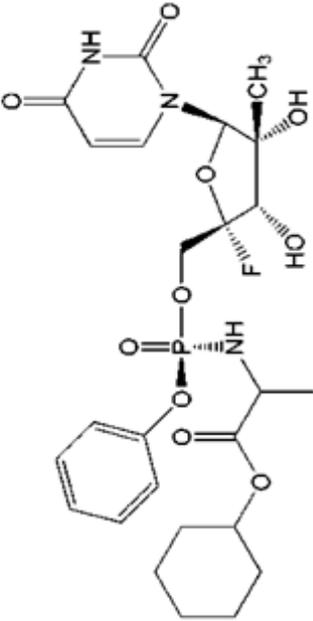
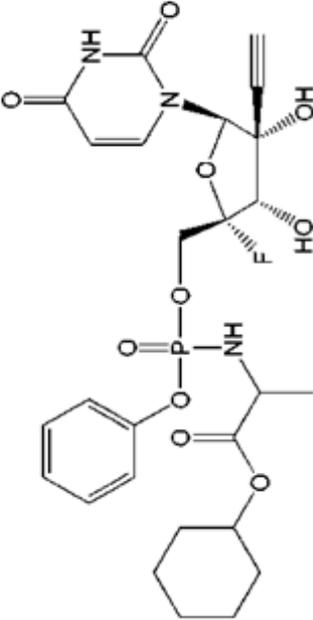
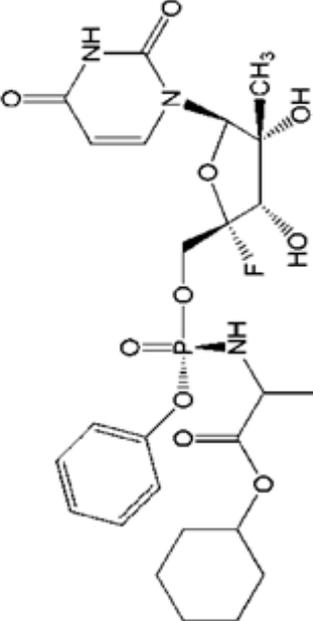
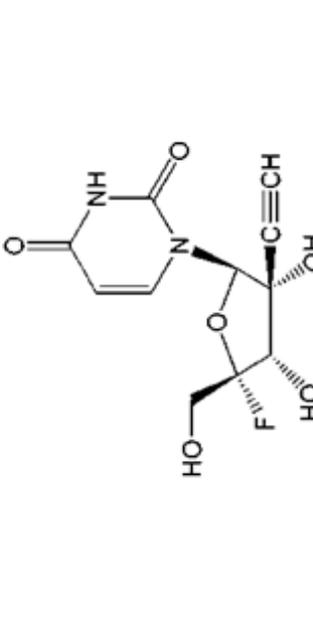
N.º	 <p>Chemical structure of compound 9026: A pyrimidinone ring is attached to a ribose sugar. The ribose has a methyl group (CH<sub>3</sub>) at the C2 position and a hydroxyl group (OH) at the C3 position. The ribose is linked to a phosphate group, which is further connected to a complex side chain containing a cyclohexane ring, a carbonyl group, and a phenyl ring.</p>
N.º	 <p>Chemical structure of compound 9028: A pyrimidinone ring is attached to a ribose sugar. The ribose has a hydroxyl group (OH) at the C2 position and a hydroxyl group (OH) at the C3 position. The ribose is linked to a phosphate group, which is further connected to a complex side chain containing a cyclohexane ring, a carbonyl group, and a phenyl ring.</p>
N.º	 <p>Chemical structure of compound 9027: A pyrimidinone ring is attached to a ribose sugar. The ribose has a methyl group (CH<sub>3</sub>) at the C2 position and a hydroxyl group (OH) at the C3 position. The ribose is linked to a phosphate group, which is further connected to a complex side chain containing a cyclohexane ring, a carbonyl group, and a phenyl ring.</p>
N.º	 <p>Chemical structure of compound 9029: A pyrimidinone ring is attached to a ribose sugar. The ribose has a hydroxyl group (OH) at the C2 position and a hydroxyl group (OH) at the C3 position. The ribose is linked to a phosphate group, which is further connected to a complex side chain containing a cyclohexane ring, a carbonyl group, and a phenyl ring.</p>

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

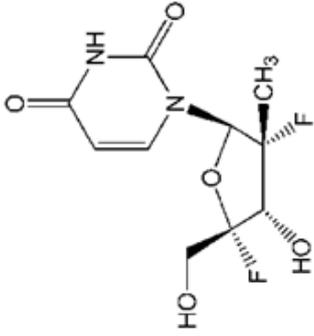
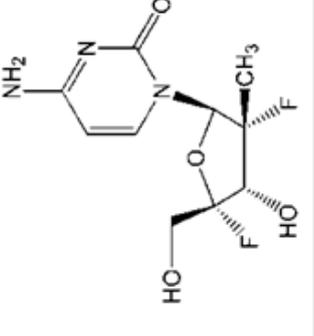
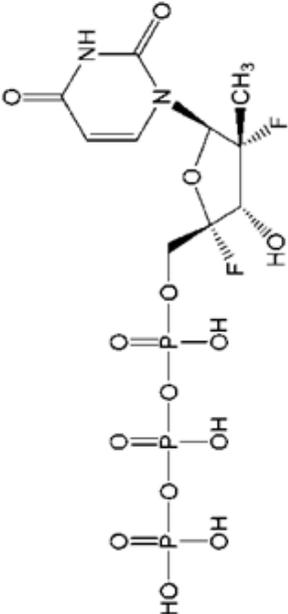
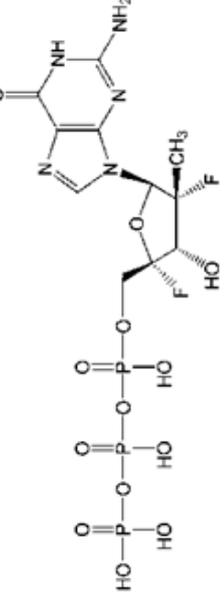
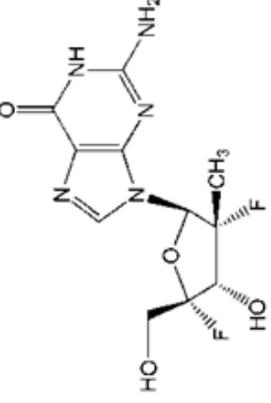
N.º		N.º	
9030		9033	
9031		9034	

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

N.º	Estructura
9035	
9036	
9037	
9038	
9039	
9040	

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

N.º	<b>Estructura</b>
9043	
9044	
N.º	<b>Estructura</b>
9041	
9042	

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

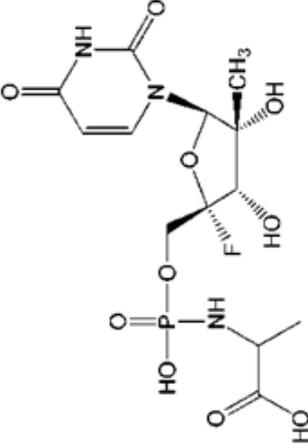
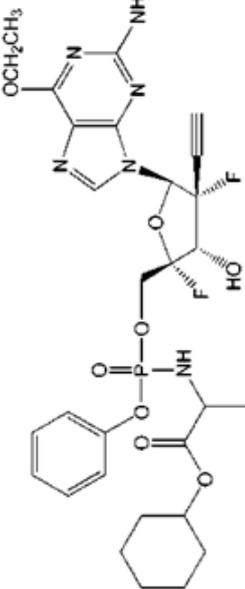
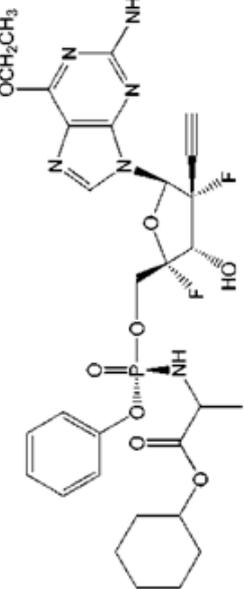
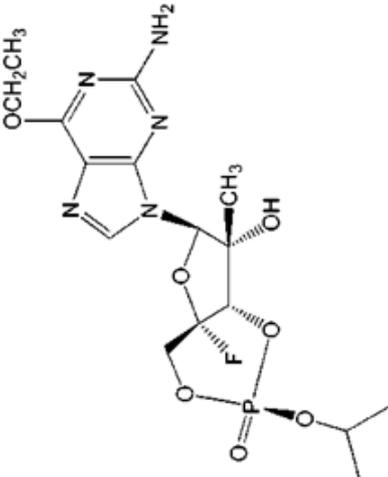
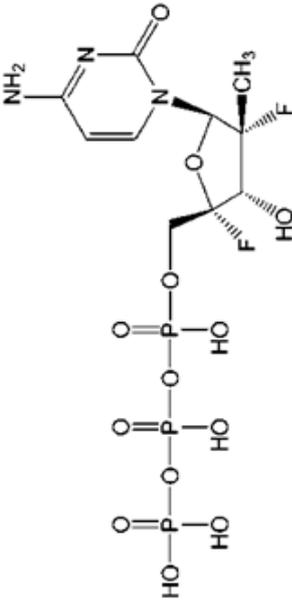
N.º	Estructura
9047	
9048	
9049	
9045	
9046	

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

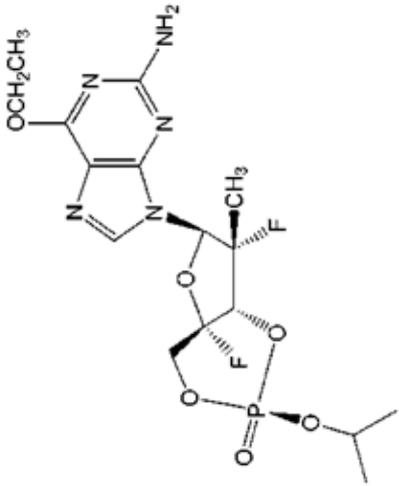
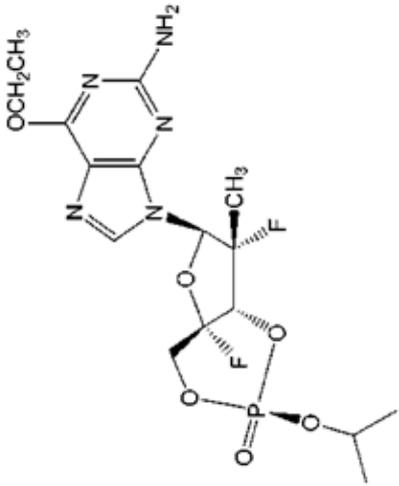
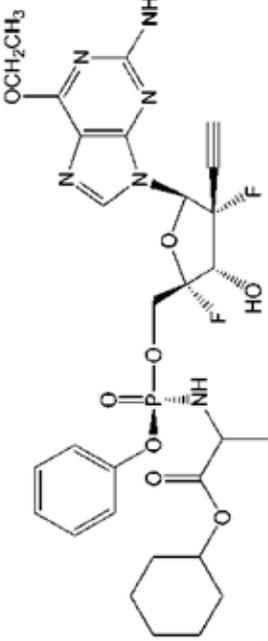
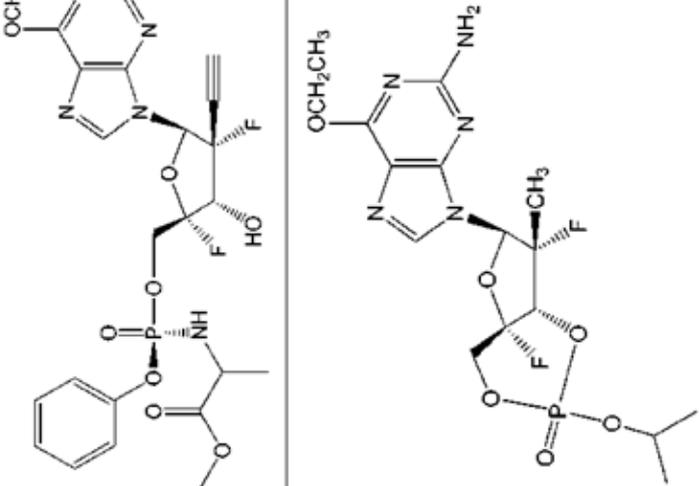
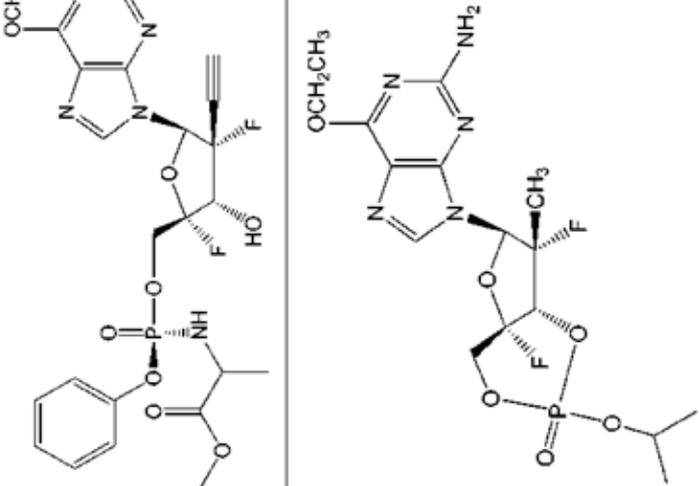
N.º	<p data-bbox="427 555 453 696"><u>Estructura</u></p> 
9052	<p data-bbox="427 555 453 696"><u>Estructura</u></p> 
N.º	<p data-bbox="427 1393 453 1534"><u>Estructura</u></p> 
9050	<p data-bbox="427 1393 453 1534"><u>Estructura</u></p> 
9051	<p data-bbox="427 1393 453 1534"><u>Estructura</u></p> 

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

N.º	<u>Estructura</u>
9054	
9055	
9056	
N.º	<u>Estructura</u>
9057	
9058	

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

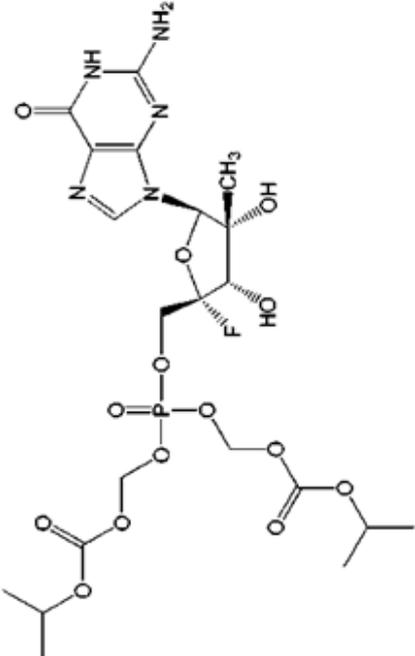
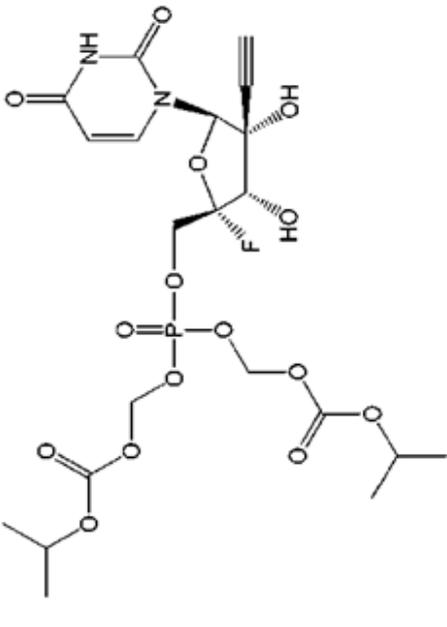
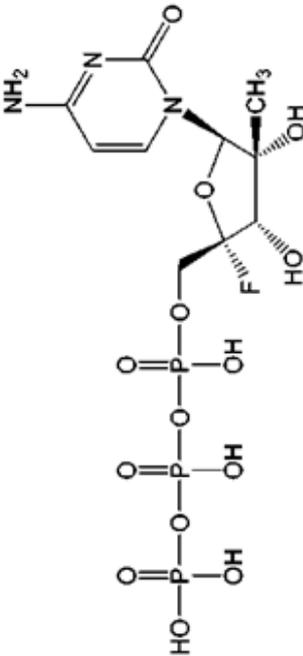
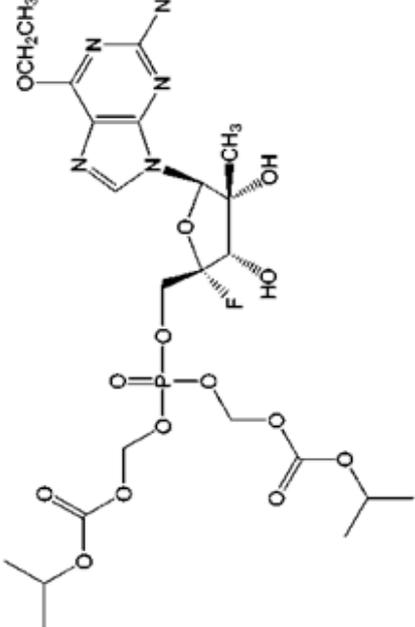
<p>N.º</p>	<p><u>Estructura</u></p>  <p>9059</p>
<p>N.º</p>	<p><u>Estructura</u></p>  <p>9061</p>
<p>N.º</p>	<p><u>Estructura</u></p>  <p>9060</p>
<p>N.º</p>	<p><u>Estructura</u></p>  <p>9062</p>

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

N.º	<u>Estructura</u>
9065	
9066	
N.º	<u>Estructura</u>
9063	
9064	

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

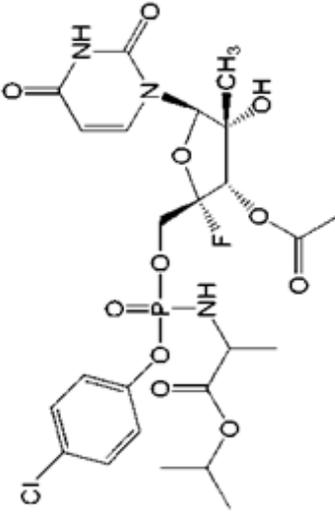
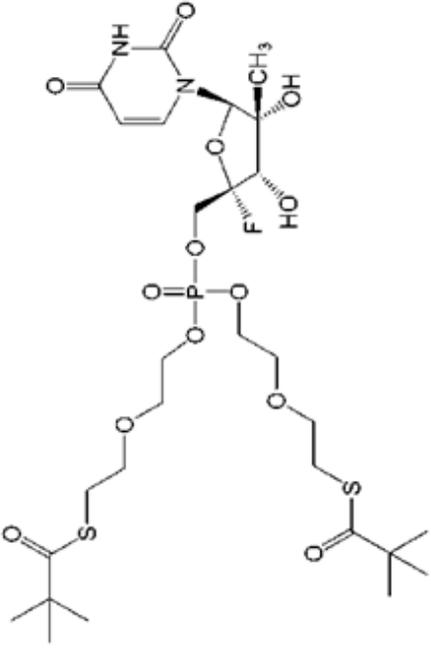
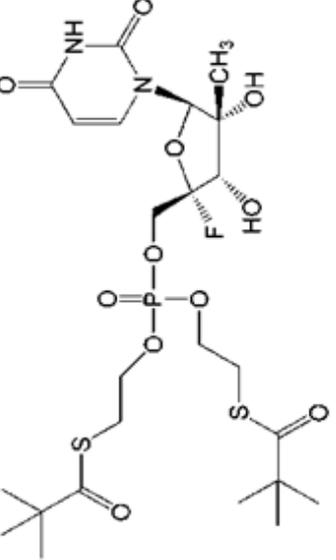
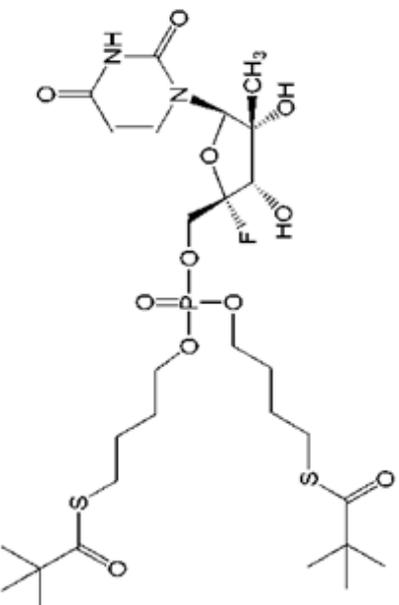
<p>N.º</p>	<p><b>Estructura</b></p> 
<p>9067</p>	<p><b>Estructura</b></p> 
<p>9068</p>	<p><b>Estructura</b></p> 
<p>9070</p>	<p><b>Estructura</b></p> 

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

N.º	Estructura
9073	
9074	
9075	
9071	
9072	

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

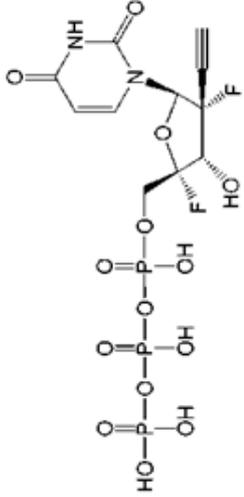
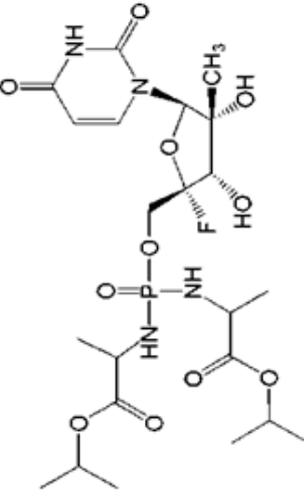
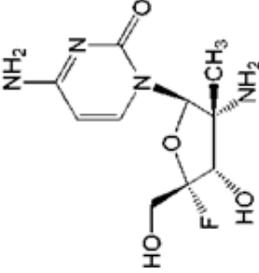
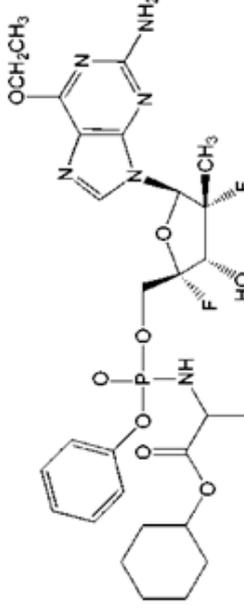
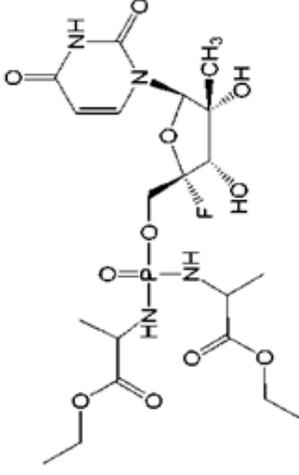
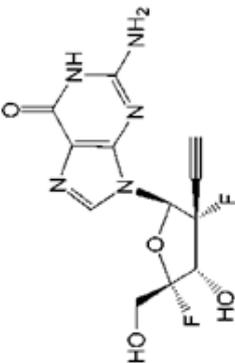
N.º	
9079	
N.º	
9080	
N.º	
9081	
N.º	
9076	
N.º	
9077	
N.º	
9078	

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

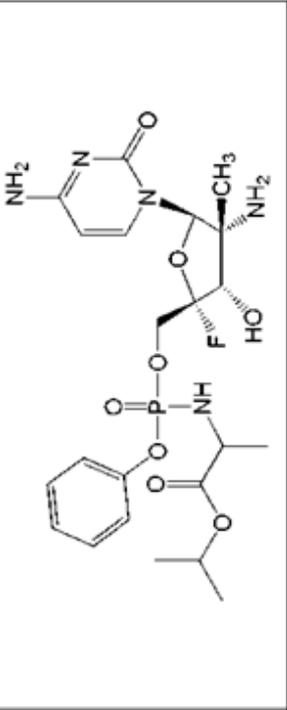
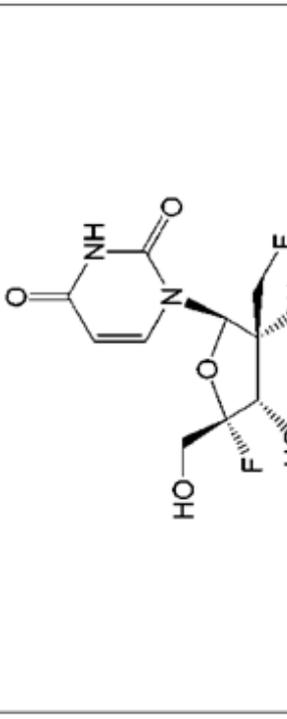
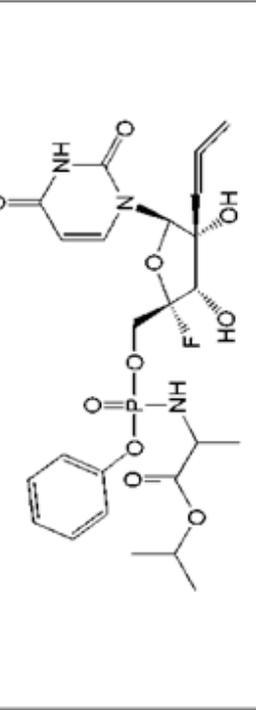
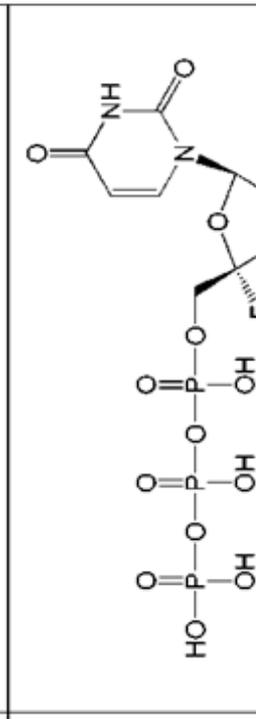
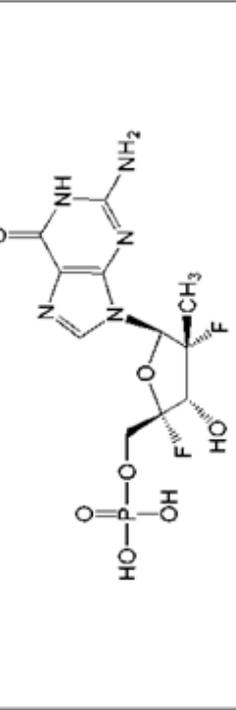
<p>N.º</p>	<p><b>Estructura</b></p> 
<p>9082</p>	<p><b>Estructura</b></p> 
<p>9083</p>	<p><b>Estructura</b></p> 
<p>9086</p>	<p><b>Estructura</b></p> 
<p>9084</p>	<p><b>Estructura</b></p> 

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

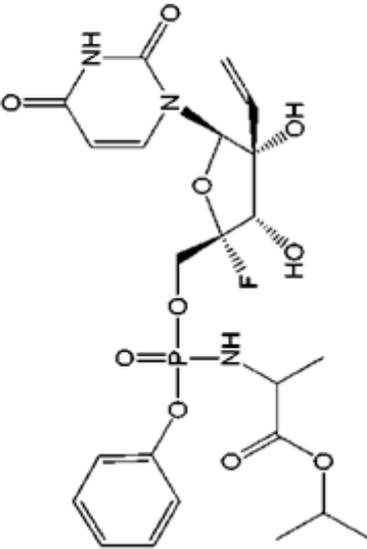
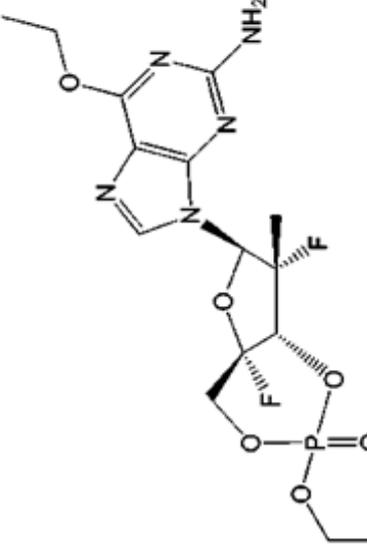
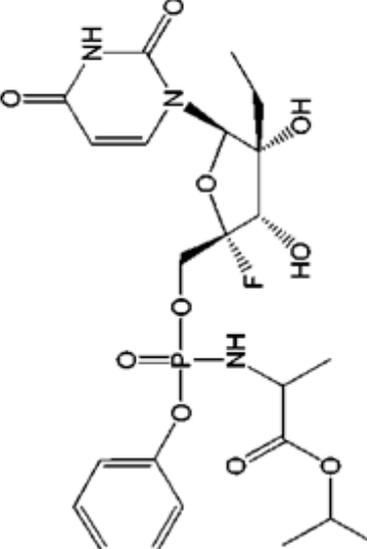
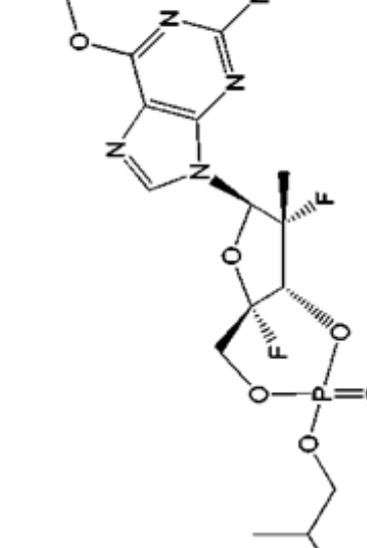
N.º	
N.º	
N.º	
N.º	

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

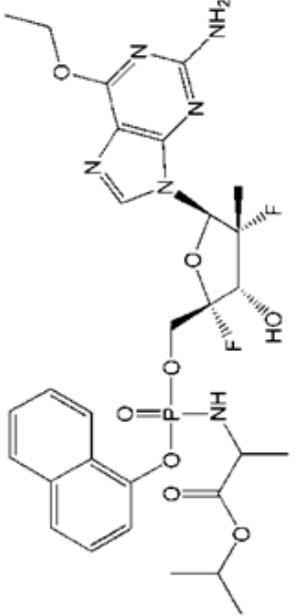
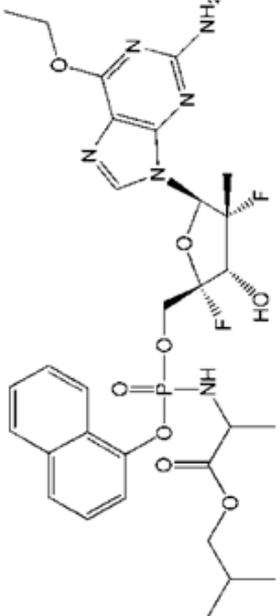
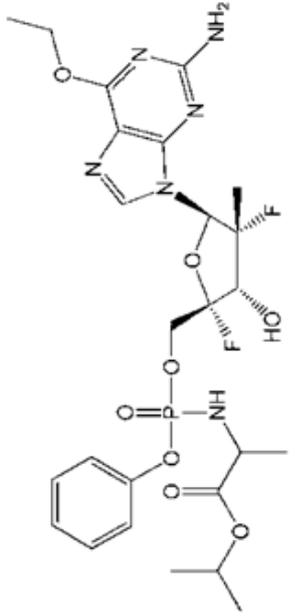
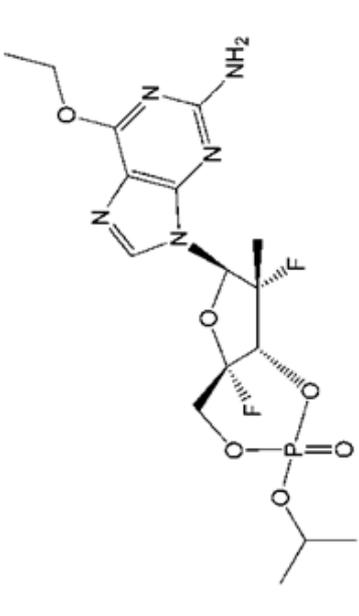
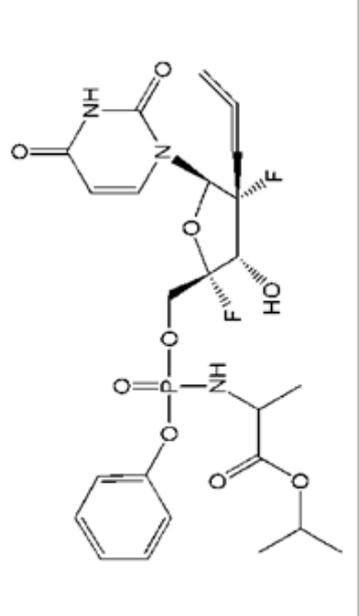
N.º	
9093	
N.º	
9094	
N.º	
9095	
N.º	
9091	
N.º	
9092	

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

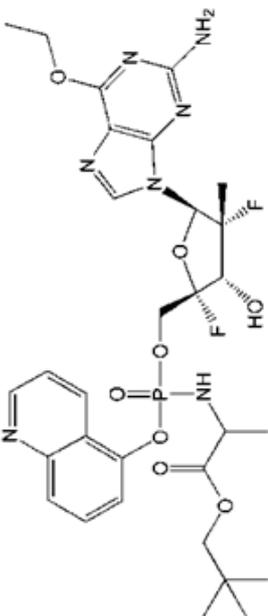
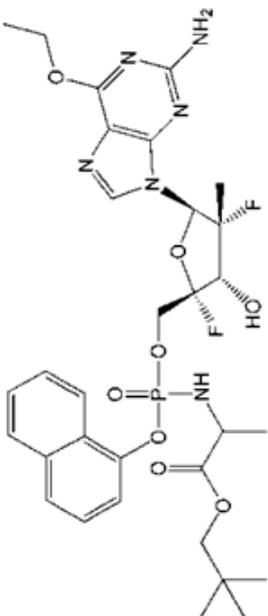
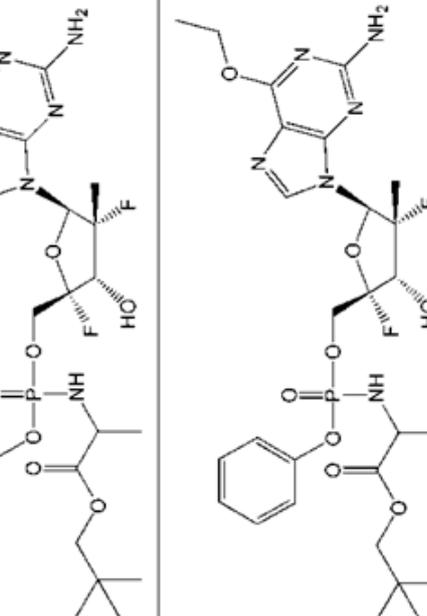
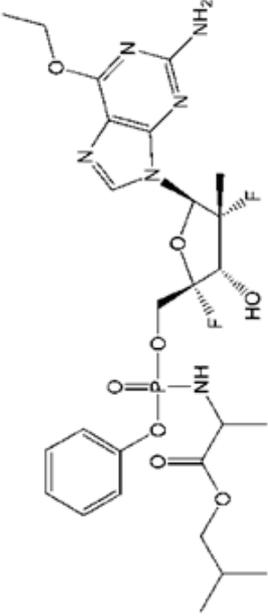
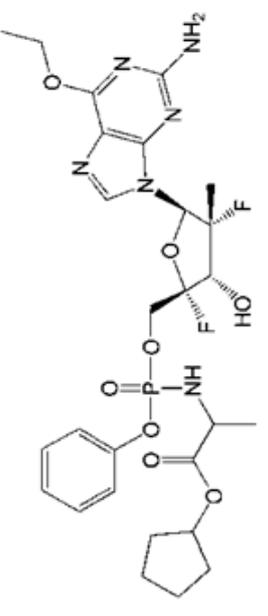
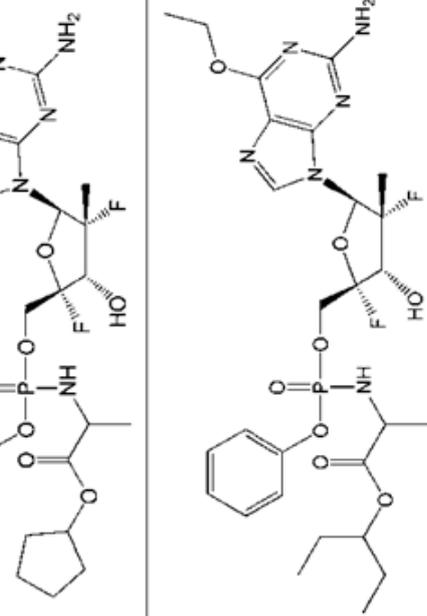
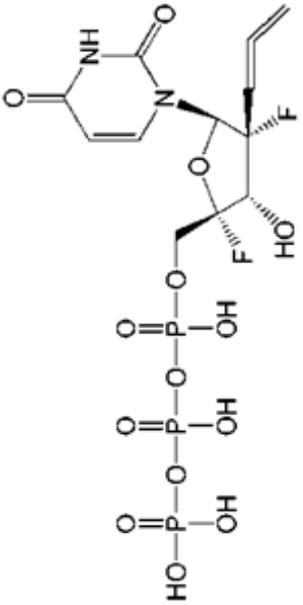
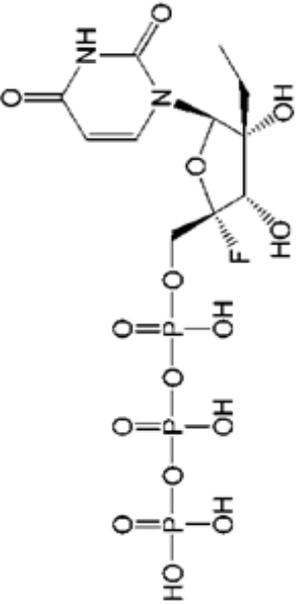
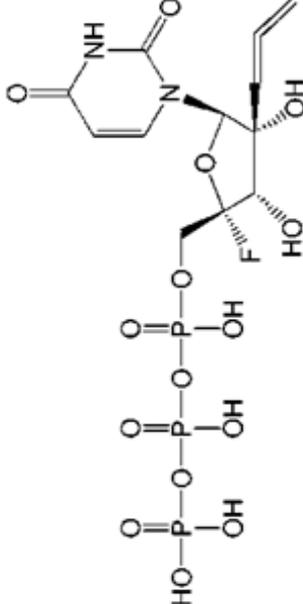
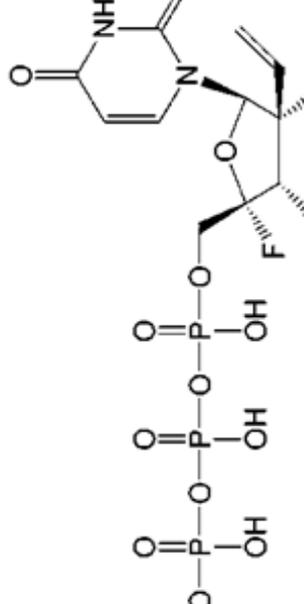
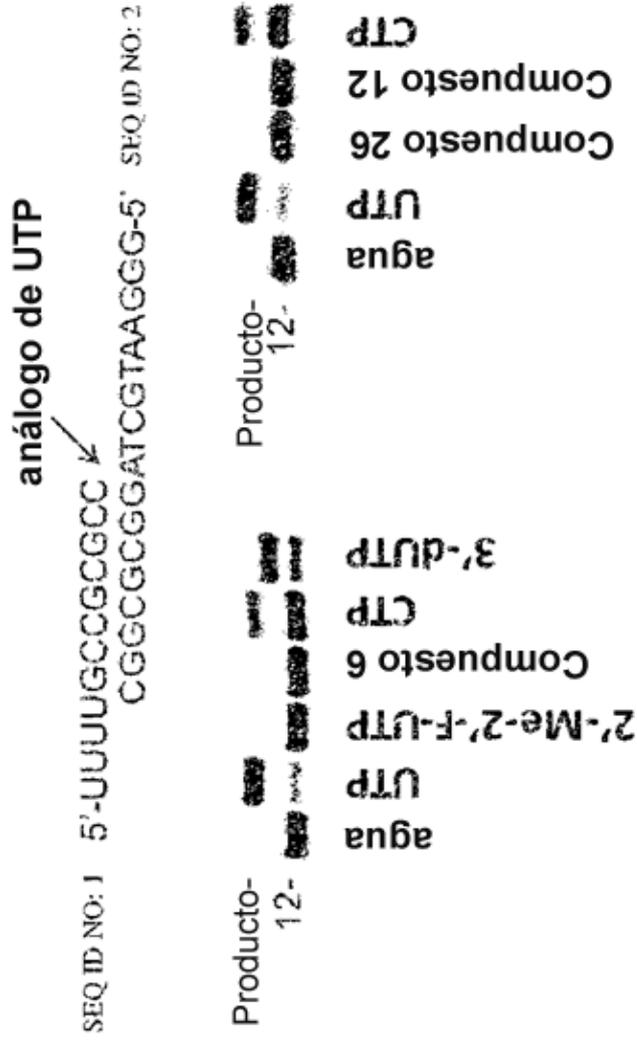
N.º	Estructura	9099	
9100		9101	
N.º	Estructura	9096	
9097		9098	

Figura 9 (cont.): Compuestos de fórmula (I)

N.º	
9104	
N.º	
9102	
Estructura	Estructura
9105	9103

**Figura 10**

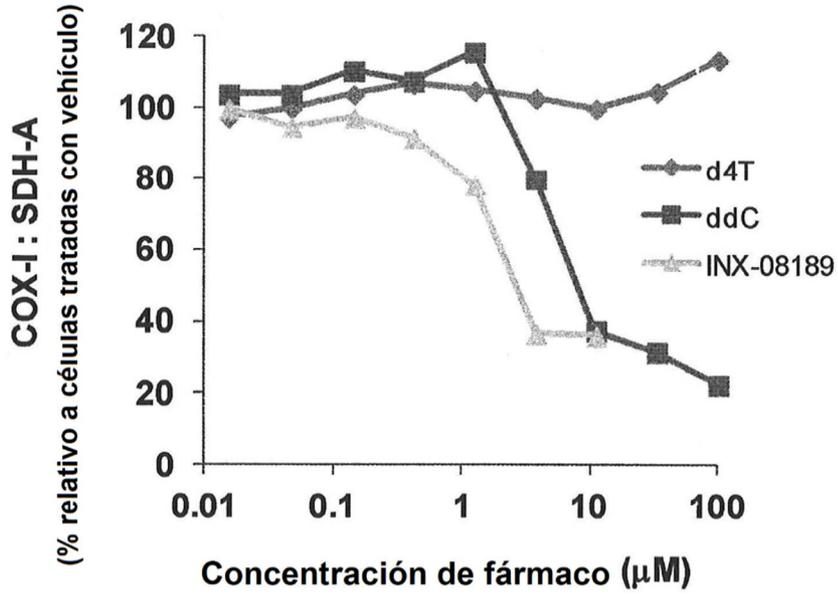


UTP = 5'-trifosfato de uridina

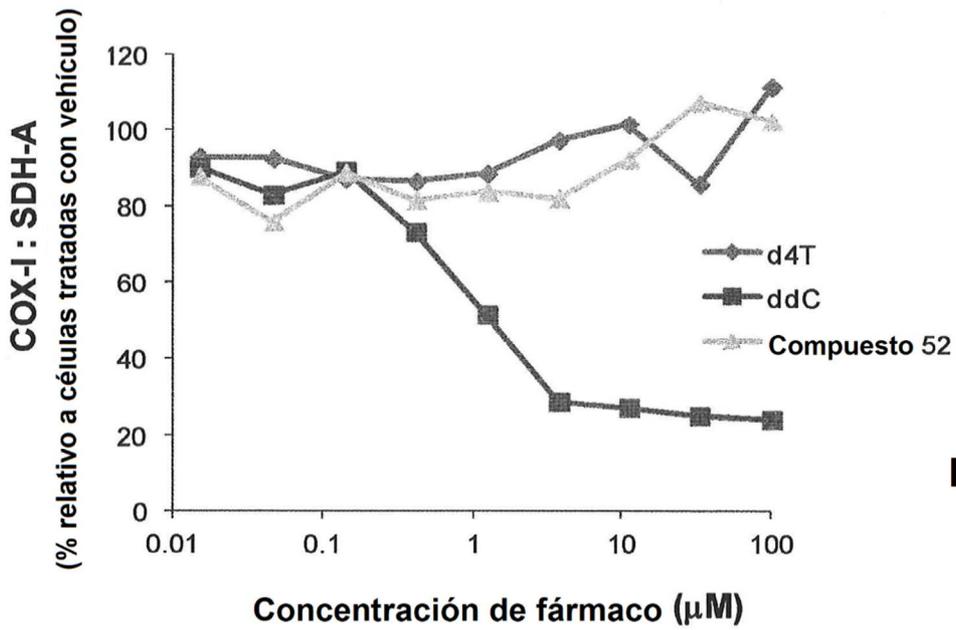
CTP = 5'-trifosfato de citidina



**Figura 12**

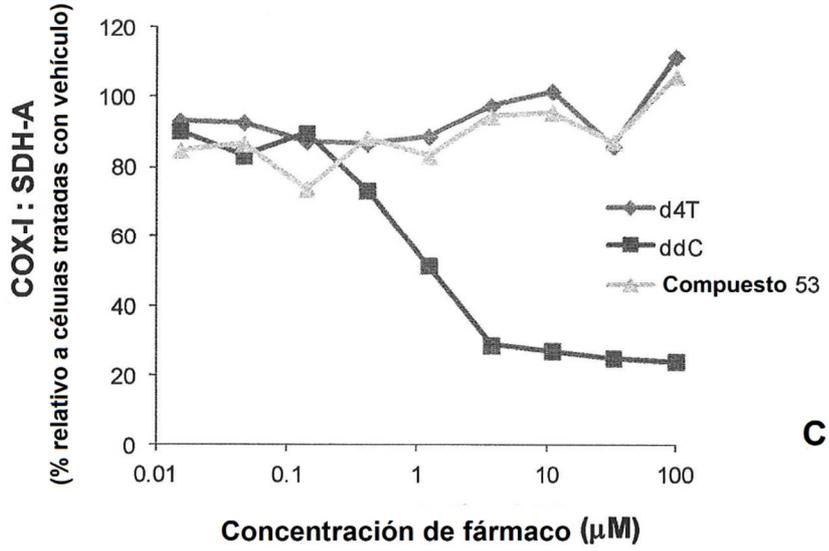


**A**

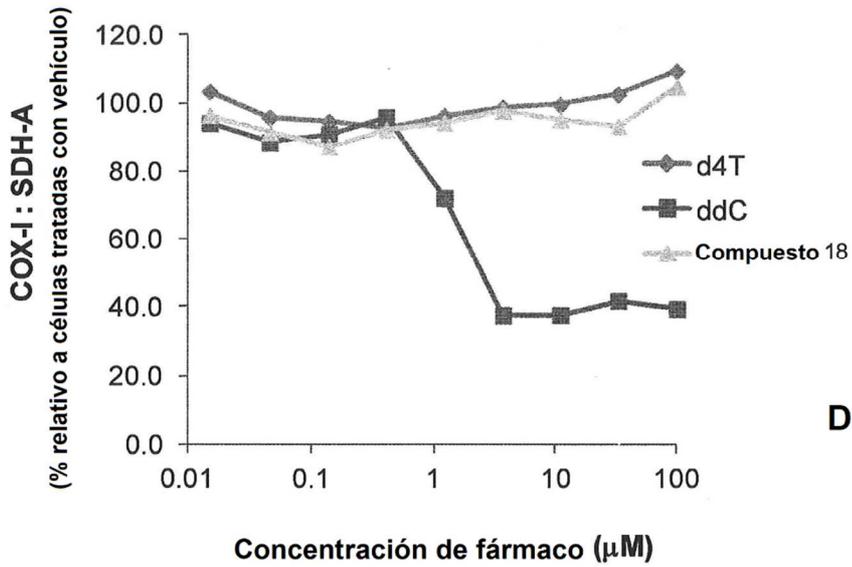


**B**

Figura 12 (cont.)



C



D

