

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

經取代之核苷、核苷酸及其類似物

SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND ANALOGS
THEREOF

以引用任何優先權申請案之方式併入

在隨本申請案一起提交之申請資料表中確定外國或本國優先權主張的任何及所有申請案均根據37 CFR 1.57以引用之方式併入本文中。

序列表之引用

本申請案與電子格式之序列表一起歸檔。序列表以名為SEQLISTING_065.TXT之文檔形式提供，該文檔建立於2013年12月18日，大小為1 Kb。電子格式之序列表的資訊以全文引用的方式併入本文中。

【技術領域】

本申請案係關於化學、生物化學及醫藥領域。更特定言之，本文揭示核苷酸類似物，包括一或多種核苷酸類似物之醫藥組合物，及合成其之方法。本文亦揭示單獨用核苷酸類似物，或以與一或多種其他藥劑之組合療法治療疾病及/或病況之方法。

【先前技術】

核苷類似物為已經展示在活體外及活體內發揮抗病毒及抗癌活性之一類化合物，且因此已為針對治療病毒感染進行廣泛研究之對象。核苷類似物通常為無治療活性化合物，其由宿主或病毒酶轉化成其各別活性抗代謝物，後者轉而可抑制涉及病毒或細胞增殖之聚合

酶。可藉由多種機制進行活化，諸如添加一或多個磷酸酯基及其他代謝過程，或與其他代謝過程組合。

【發明內容】

本文揭示之一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。

本文揭示之一些實施例係關於一種改善及/或治療C型肝炎病毒(HCV)感染之方法，該方法可包括向經鑑別為罹患HCV感染之個體投與有效量之一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或包括一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物。本文所述之其他實施例係關於使用一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽來製造用於改善及/或治療HCV感染之藥物。本文所述之其他實施例係關於一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或包括一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物，其可用於改善及/或治療HCV感染。

本文揭示之一些實施例係關於一種改善及/或治療HCV感染之方法，該方法可包括使感染C型肝炎病毒之細胞與有效量之一或多種本文所述化合物或一或多種本文所述化合物的醫藥學上可接受之鹽、或包括一或多種本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。本文所述之其他實施例係關於使用一或多種本文所述化合物或一或多種本文所述化合物的醫藥學上可接受之鹽來製造供可包括使感染C型肝炎病毒之細胞與有效量之該或該等化合物接觸的改善及/或治療HCV感染用的藥物。本文所述之其他實施例係關於一或多種本文所述化合物或一或多種本文所述化合物的醫藥學上可接受之鹽、或包括一或多種本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其可用於藉由使感染C型肝炎病毒之細胞與有效量之該或該等化合物接觸而改善及/或治療HCV感染。

本文揭示之一些實施例係關於一種抑制C型肝炎病毒複製之方法，該方法可包括使感染C型肝炎病毒之細胞與有效量之一或多種本文所述化合物或一或多種本文所述化合物的醫藥學上可接受之鹽、或包括一或多種本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。本文所述之其他實施例係關於使用一或多種本文所述化合物或一或多種本文所述化合物的醫藥學上可接受之鹽來製造供可包括使感染C型肝炎病毒之細胞與有效量之該或該等化合物接觸的抑制C型肝炎病毒複製用的藥物。本文所述之其他實施例係關於一或多種本文所述化合物或一或多種本文所述化合物的醫藥學上可接受之鹽、或包括一或多種本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，其可用於藉由使感染C型肝炎病毒之細胞與有效量之該或該等化合物接觸而抑制C型肝炎病毒複製。

本文揭示之一些實施例係關於一種改善及/或治療HCV感染之方法，該方法可包括向經鑑別為罹患HCV感染之個體投與有效量之本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)、或包括本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自以下之藥劑之組合的醫藥組合物：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、其他抗病毒化合物、式(AA)化合物、式(BB)化合物及式(CC)化合物或前述各者中任一者之醫藥學上可接受之鹽。本文揭示之一些實施例係關於一種改善及/或治療HCV感染之方法，該方法可包括使感染HCV感染之細胞接觸有效量之本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如一或多種式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)、或包括本文所述化合物與選自以下之藥劑之組合的醫藥組合物：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、其他抗病毒化合物、式(AA)化合物、式(BB)化合物及式(CC)化合物或前述各者中任一者之醫藥學

上可接受之鹽。本文揭示之一些實施例係關於一種抑制C型肝炎病毒複製之方法，該方法可包括向經鑑別為罹患HCV感染之個體投與有效量之本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)、或包括本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽與選自以下之藥劑之組合的醫藥組合物：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、其他抗病毒化合物、式(AA)化合物、式(BB)化合物及式(CC)化合物或前述各者中任一者之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，藥劑可為選自化合物1001-1016、2001-2012、3001-3014、4001-4012、5001-5012、6001-6078、7000-7027及8000-8016之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括上述化合物中之一或多者或前述各者之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。在一些實施例中，該方法可包括投與選自以下之第二藥劑：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、其他抗病毒化合物、式(AA)化合物、式(BB)化合物及式(CC)化合物或前述各者中任一者之醫藥學上可接受之鹽。

【圖式簡單說明】

圖1展示例示性HCV蛋白酶抑制劑。

圖2展示例示性核苷HCV聚合酶抑制劑。

圖3展示例示性非核苷HCV聚合酶抑制劑。

圖4展示例示性NS5A抑制劑。

圖5展示例示性其他抗病毒劑。

圖6展示例示性式(CC)化合物及其 α -硫代三磷酸酯，其中式(CC)及其 α -硫代三磷酸酯係描述於本文中。

圖7展示例示性式(AA)化合物，其中式(AA)係描述於本文中。

圖8展示例示性式(BB)化合物，其中式(BB)係描述於本文中。

圖9展示例示性式(I)化合物，其中式(I)係描述於本文中。

圖10展示來自評估利用人類粒線體RNA聚合酶以尿嘧啶鹼基併入若干化合物之凝膠。

圖11展示來自評估利用人類粒線體RNA聚合酶以鳥嘌呤鹼基併入若干化合物之凝膠。

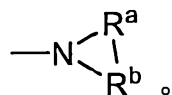
圖12A-D展示抑制粒線體蛋白質合成分析之結果。

【實施方式】

定義

除非另外定義，否則本文所用之所有技術及科學術語的意義與一般技術者通常所瞭解之意義相同。除非另外說明，否則本文參考之所有專利、申請案、公開申請案及其他公開案係以全文引用的方式併入本文中。在本文之術語存在複數種定義的狀況下，除非另外說明，否則以此部分中之定義為主。

如本文所用之任何「R」基團，諸如(不限於) R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 R^{6E} 、 R^{6F} 、 R^{6G} 、 R^{6H} 、 R^{7A} 、 R^{7B} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 及 R^{A4} 表示可連接至所示原子之取代基。R基團可經取代或未經取代。若兩個「R」基團被描述為「連在一起」，則該等R基團與其所連接之原子可形成環烷基、環烯基、芳基、雜芳基或雜環。舉例而言(不限於)，若 NR^aR^b 基團之 R^a 與 R^b 被指示為「連在一起」，則意謂其彼此共價鍵結形成環：



另外，若兩個「R」基團被描述為與其所連接之原子「連在一起」形成環作為替代，則R基團不限於先前定義之變量或取代基。

當基團被描述為「視情況經取代」時，該基團可未經取代或經一或多個所示取代基取代。同樣，當基團被描述為「未經取代或經取

代」時，若經取代，則取代基可選自一或多個所示取代基。若未指示取代基，則意謂所示之「視情況經取代」或「經取代」之基團可經一或多個個別且獨立地選自以下之基團取代：烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、雜芳基(烷基)、(雜環基)烷基、羥基、烷氧基、醯基、氰基、鹵素、硫羰基、O-胺甲醯基、N-胺甲醯基、O-硫代胺甲醯基、N-硫代胺甲醯基、C-醯胺基、N-醯胺基、S-磺醯胺基、N-磺醯胺基、C-羧基、O-羧基、異氰酸酯基、硫氰基、異硫氰基、硝基、矽烷基、次磺醯基、亞磺醯基、磺醯基、鹵烷基、鹵烷氧基、三鹵甲烷磺醯基、三鹵甲烷磺醯胺基、胺基、經單取代之胺基及經二取代之胺基。

如本文所用之「C_a至C_b」(其中「a」及「b」為整數)係指烷基、烯基或炔基中之碳原子數，或環烷基、環烯基、芳基、雜芳基或雜環基之環中之碳原子數。亦即，烷基、烯基、炔基、環烷基之環、環烯基之環、芳基之環、雜芳基之環或雜環基之環可含有「a」至「b」(包括「a」及「b」)個碳原子。因此，舉例而言，「C₁至C₄烷基」係指具有1至4個碳之所有烷基，即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-及(CH₃)₃C-。若對於烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基或雜環基未指定「a」及「b」，則假定為此等定義中所述之最廣範圍。

如本文所用之「烷基」係指包含完全飽和(不含雙鍵或參鍵)之烴基的直鏈或分支鏈烴鏈。烷基可具有1至20個碳原子(當其在本文中出現時，諸如「1至20」之數值範圍係指既定範圍中之各整數；例如「1至20個碳原子」意謂烷基可由1個碳原子、2個碳原子、3個碳原子等直至20個碳原子(且包括20個碳原子)組成，儘管本發明定義亦涵蓋未指定數值範圍之術語「烷基」之出現)。烷基亦可為具有1至10個碳原子之中型烷基。烷基亦可為具有1至6個碳原子之低碳數烷基。化合物

之烷基可指定為「C₁-C₄烷基」或類似指定。僅舉例而言，「C₁-C₄烷基」指示烷基鏈中存在1至4個碳原子，亦即該烷基鏈係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基。典型烷基包括(但決不限於)甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基、戊基及己基。烷基可經取代或未經取代。

如本文所用之「烯基」係指在直鏈或分支鏈烴鏈中含有一或多個雙鍵之烷基。烯基可未經取代或經取代。

如本文所用之「炔基」係指在直鏈或分支鏈烴鏈中含有一或多個參鍵之烷基。炔基可未經取代或經取代。

如本文所用之「環烷基」係指完全飽和(不含雙鍵或參鍵)之單環或多環烴環系統。當由兩個或兩個以上環構成時，該等環可以稠合方式連接於一起。環烷基在環中可含有3至10個原子或在環中含有3至8個原子。環烷基可未經取代或經取代。典型環烷基包括(但決不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。

如本文所用之「環烯基」係指在至少一個環中含有一或多個雙鍵之單環或多環烴環系統；儘管若存在一個以上雙鍵，則雙鍵不能在整個所有環中形成完全離域之 π 電子系統(否則該基團為如本文所定義之「芳基」)。當由兩個或兩個以上環構成時，該等環可以稠合方式連接於一起。環烯基在環中可含有3至10個原子或在環中含有3至8個原子。環烯基可未經取代或經取代。

如本文所用之「芳基」係指碳環(皆為碳)單環或多環芳環系統(包括兩個碳環共用一化學鍵之稠環系統)，其在整個所有環中具有完全離域之 π 電子系統。芳基中之碳原子數可變化。舉例而言，芳基可為C₆-C₁₄芳基、C₆-C₁₀芳基或C₆芳基。芳基之實例包括(但不限於)苯、萘及甘菊環。芳基可經取代或未經取代。

如本文所用之「雜芳基」係指含有一或多個雜原子(例如1至5個

雜原子；即除碳以外的元素，包括(但不限於)氮、氧及硫)之單環、雙環及三環芳環系統(具有完全離域之 π 電子系統的環系統)。雜芳基之環中之原子數可變化。舉例而言，雜芳基在環中可含有4至14個原子，在環中含有5至10個原子或在環中含有5至6個原子。此外，術語「雜芳基」包括稠環系統，其中兩個環(諸如至少一個芳環及至少一個雜芳環，或至少兩個雜芳環)共用至少一個化學鍵。雜芳環之實例包括(但不限於)呋喃、呋咕、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、苯并吡啶、異噁唑、苯并異噁唑、異噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、噻嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、喋啶、喹啉、異喹啉、喹啉、喹啉、喹啉、④⑨啉及三嗪。雜芳基可經取代或未經取代。

如本文所用之「雜環基」或「雜脂環基」係指3員、4員、5員、6員、7員、8員、9員、10員直至18員單環、雙環及三環系統，其中碳原子連同1至5個雜原子一起構成該環系統。雜環可視情況含有一或多個不飽和鍵，然而，該一或多個不飽和鍵係以在整個所有環中不存在完全離域之 π 電子系統之方式安置。雜原子為除碳以外的元素，包括(但不限於)氧、硫及氮。雜環可進一步含有一或多個羰基或硫羰基官能基，以使該定義包括氧代系統及硫代系統，諸如內醯胺、內酯、環狀醯亞胺、環狀硫代醯亞胺及環狀胺基甲酸酯。當由兩個或兩個以上環構成時，該等環可以稠合方式連接於一起。另外，雜脂環基中之任何氮可經四級胺化。雜環基或雜脂環基可未經取代或經取代。該等「雜環基」或「雜脂環基」之實例包括(但不限於)1,3-二氧雜環己烯、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、1,2-二氧雜環戊烷、1,3-二氧雜環戊烷、1,4-二氧雜環戊烷、1,3-氧硫⑥⑥、1,4-噁噻、1,3-氧硫雜環戊烷、1,3-二硫醇、1,3-二硫雜環戊烷、1,4-氧硫⑥⑥、四氫-1,4-噻嗪、

2H-1,2-噁嗪、順丁烯二醯亞胺、丁二醯亞胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二側氧基哌嗪、乙內醯脲、二氫尿嘧啶、三噁烷、六氫-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啶、異噁唑啉、異噁唑啶、噁唑啉、噁唑啶、噁唑啶酮、噻唑啉、噻唑啶、嗎啉、環氧乙烷、哌啶*N*-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯啶、吡咯啶酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-側氧基吡咯啶、四氫哌喃、4H-哌喃、四氫硫代哌喃、硫代嗎啉、硫代嗎啉亞磺、硫代嗎啉磺，及其苯稠合類似物(例如苯并咪唑啶酮、四氫噻啉、3,4-亞甲基二氧基苯基)。

如本文所用之「芳烷基」及「芳基(烷基)」係指作為取代基經由低碳數伸烷基連接之芳基。芳基(烷基)之低碳數伸烷基及芳基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)苯甲基、2-苯基烷基、3-苯基烷基及萘基烷基。

如本文所用之「雜芳烷基」及「雜芳基(烷基)」係指作為取代基經由低碳數伸烷基連接之雜芳基。雜芳烷基之低碳數伸烷基及雜芳基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、異噁唑基烷基、咪唑基烷基及其苯稠合類似物。

「(雜脂環基)烷基」及「(雜環基)烷基」係指作為取代基經由低碳數伸烷基連接之雜環基或雜脂環基。(雜脂環基)烷基之低碳數伸烷基及雜環基可經取代或未經取代。實例包括(但不限於)(四氫-2H-哌喃-4-基)甲基、(哌啶-4-基)乙基、(哌啶-4-基)丙基、(四氫-2H-硫代噻喃-4-基)甲基及(1,3-噻嗪烷-4-基)甲基。

「低碳數伸烷基」為直鏈-CH₂-繫栓基團，其形成鍵以經由其末端碳原子連接分子片段。實例包括(但不限於)亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)及伸丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。低碳數伸烷基可藉由用「經取代」之定義下所列之取代基置換低碳數

伸烷基之一或多個氫而經取代。

如本文所用之「烷氧基」係指式-OR，其中R為如本文所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、(雜芳基)烷基或(雜環基)烷基。烷氧基之非限制性清單為甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(異丙氧基)、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、第三丁氧基、苯氧基及苯甲醯氧基。烷氧基可經取代或未經取代。

如本文所用之「醯基」係指作為取代基經由羰基連接之氫、烷基、烯基、炔基或芳基。實例包括甲醯基、乙醯基、丙醯基、苯甲醯基及丙烯醯基。醯基可經取代或未經取代。

如本文所用之「羥烷基」係指一或多個氫原子經羥基置換之烷基。例示性羥烷基包括(但不限於)2-羥乙基、3-羥基丙基、2-羥基丙基及2,2-二羥乙基。羥烷基可經取代或未經取代。

如本文所用之「鹵烷基」係指一或多個氫原子經鹵素置換之烷基(例如單鹵烷基、二鹵烷基及三鹵烷基)。該等基團包括(但不限於)氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基及1-氯-2-氟甲基、2-氟異丁基。鹵烷基可經取代或未經取代。

如本文所用之「鹵烷氧基」係指一或多個氫原子經鹵素置換之-O-烷基(例如單鹵烷氧基、二鹵烷氧基及三鹵烷氧基)。該等基團包括(但不限於)氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基、2-氟異丁氧基。鹵烷氧基可經取代或未經取代。

「次磺醯基」係指「-SR」基團，其中R可為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、(雜芳基)烷基或(雜環基)烷基。次磺醯基可經取代或未經取代。

「亞磺醯基」係指「-S(=O)-R」基團，其中R可與對於次磺醯基相同定義。亞磺醯基可經取代或未經取代。

「磺醯基」係指「 SO_2R 」基團，其中R可與對於次磺醯基相同定義。磺醯基可經取代或未經取代。

「O-羧基」係指「 $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ 」基團，其中R可為氫、如本文所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、(雜芳基)烷基或(雜環基)烷基。O-羧基可經取代或未經取代。

術語「酯」及「C-羧基」係指「 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 」基團，其中R可與對於O-羧基相同定義。酯及C-羧基可經取代或未經取代。

「硫羧基」係指「 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}$ 」基團，其中R可與對於O-羧基相同定義。硫羧基可經取代或未經取代。

「三鹵甲烷磺醯基」係指「 X_3CSO_2- 」基團，其中各X為鹵素。

「三鹵甲烷磺醯胺基」係指「 $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中各X為鹵素且 R_A 為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、(雜芳基)烷基或(雜環基)烷基。

如本文所用之術語「胺基」係指 $-\text{NH}_2$ 基團。

如本文所用之術語「羥基」係指 $-\text{OH}$ 基團。

「氰基」係指「 $-\text{CN}$ 」基團。

如本文所用之術語「疊氮基」係指 $-\text{N}_3$ 基團。

「異氰酸酯基」係指「 $-\text{NCO}$ 」基團。

「硫氰基」係指「 $-\text{CNS}$ 」基團。

「異硫氰基」係指「 $-\text{NCS}$ 」基團。

「巯基」係指「 $-\text{SH}$ 」基團。

「羰基」係指 $\text{C}=\text{O}$ 基團。

「S-磺醯胺基」係指「 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、(雜芳基)烷基或(雜環基)烷基。S-磺醯胺基可經取代

或未經取代。

「N-磺醯胺基」係指「 $\text{RSO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中R及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、(雜芳基)烷基或(雜環基)烷基。N-磺醯胺基可經取代或未經取代。

「O-胺甲醯基」係指「 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、(雜芳基)烷基或(雜環基)烷基。O-胺甲醯基可經取代或未經取代。

「N-胺甲醯基」係指「 $\text{ROC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中R及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、(雜芳基)烷基或(雜環基)烷基。N-胺甲醯基可經取代或未經取代。

「O-硫代胺甲醯基」係指「 $-\text{OC}(=\text{S})-\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、(雜芳基)烷基或(雜環基)烷基。O-硫代胺甲醯基可經取代或未經取代。

「N-硫代胺甲醯基」係指「 $\text{ROC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中R及 R_A 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、(雜芳基)烷基或(雜環基)烷基。N-硫代胺甲醯基可經取代或未經取代。

「C-醯胺基」係指「 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ 」基團，其中 R_A 及 R_B 可獨立地為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、(雜芳基)烷基或(雜環基)烷基。C-醯胺基可經取代或未經取代。

「N-醯胺基」係指「 $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ 」基團，其中R及 R_A 可獨立地

為氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、環烯基、芳基、雜芳基、雜環基、芳基(烷基)、(雜芳基)烷基或(雜環基)烷基。N-醯胺基可經取代或未經取代。

如本文所用之術語「鹵素原子」或「鹵素」意謂元素週期表第7行之放射穩定性原子中之任一者，諸如氟、氯、溴及碘。

在未說明取代基數目之情況下(例如鹵烷基)，可能存在一或多個取代基。舉例而言，「鹵烷基」可包括一或多個相同或不同之鹵素。作為另一實例，「C₁-C₃烷氧基苯基」可包括一或多個相同或不同之含有一個、兩個或三個原子之烷氧基。

除非另外指示，否則如本文所用之任何保護基、胺基酸及其他化合物之縮寫係依照其常見用法、公認縮寫或IUPAC-IUB生物化學命名委員會(Commission on Biochemical Nomenclature)(參見Biochem. 11:942-944 (1972))。

術語「核苷」在本文中以其如由熟習此項技術者所瞭解之一般意義使用，且係指由經由N-醣苷鍵連接至雜環鹼基或其互變異構體(諸如經由嘌呤鹼基之9位或嘧啶鹼基之1位連接)之視情況經取代之戊醣部分或經修飾之戊醣部分構成的化合物。實例包括(但不限於)包含核糖部分之核糖核苷及包含去氧核糖部分之去氧核糖核苷。經修飾之戊醣部分為氧原子經碳置換及/或碳經硫或氧原子置換之戊醣部分。

「核苷」為可具有經取代之鹼基及/或糖部分之單體。另外，核苷可併入較大DNA及/或RNA聚合物及寡聚物中。在有些情況下，核苷可為核苷類似物藥物。

術語「核苷酸」在本文中以其如由熟習此項技術者所瞭解之一般意義使用，且係指具有例如在5'位上結合至戊醣部分之磷酸酯的核苷。

如本文所用之術語「雜環鹼基」係指可連接至視情況經取代之

戊醣部分或經修飾之戊醣部分的視情況經取代之含氮雜環基。在一些實施例中，雜環鹼基可選自視情況經取代之嘌呤鹼基、視情況經取代之嘧啶鹼基及視情況經取代之三唑鹼基(例如1,2,4-三唑)。術語「嘌呤鹼基」在本文中以其如由熟習此項技術者所瞭解之一般意義使用，且包括其互變異構體。同樣，術語「嘧啶鹼基」在本文中以其如由熟習此項技術者所瞭解之一般意義使用，且包括其互變異構體。視情況經取代之嘌呤鹼基之非限制性清單包括嘌呤、腺嘌呤、鳥嘌呤、次黃嘌呤、黃嘌呤、別黃嘌呤、7-烷基鳥嘌呤(例如7-甲基鳥嘌呤)、可可豆鹼、咖啡鹼、尿酸及異鳥嘌呤。嘧啶鹼基之實例包括(但不限於)胞嘧啶、胸嘧啶、尿嘧啶、5,6-二氫尿嘧啶及5-烷基胞嘧啶(例如5-甲基胞嘧啶)。視情況經取代之三唑鹼基之實例為1,2,4-三唑-3-甲醯胺。雜環鹼基之其他非限制性實例包括二胺基嘌呤、8-側氧基-N⁶-烷基腺嘌呤(例如8-側氧基-N⁶-甲基腺嘌呤)、7-脫氫黃嘌呤、7-脫氫鳥嘌呤、7-脫氫腺嘌呤、N⁴,N⁴-乙基胞嘧啶、N⁶,N⁶-乙基-2,6-二胺基嘌呤、5-鹵尿嘧啶(例如5-氟尿嘧啶及5-溴尿嘧啶)、假異胞嘧啶、異胞嘧啶、異鳥嘌呤及美國專利第5,432,272號及第7,125,855號中所述之其他雜環鹼基，該等專利出於揭示其他雜環鹼基之有限目的以引用的方式併入本文中。在一些實施例中，雜環鹼基可視情況經胺或烯醇保護基取代。

術語「-N-連接之胺基酸」係指經由主鏈胺基或單取代之胺基連接至所示部分的胺基酸。當胺基酸以-N-連接之胺基酸形式連接時，屬於主鏈胺基或單取代之胺基的一個氫不存在且胺基酸經由氮連接。N-連接之胺基酸可經取代或未經取代。

術語「-N-連接之胺基酸酯衍生物」係指主鏈羧酸基已轉化為酯基之胺基酸。在一些實施例中，酯基具有選自以下之式：烷基-O-C(=O)-、環烷基-O-C(=O)-、芳基-O-C(=O)-及芳基(烷基)-O-C(=O)-。

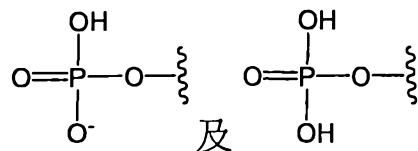
酯基之非限制清單包括以下基團之經取代及未經取代之型式：甲基-O-C(=O)-、乙基-O-C(=O)-、正丙基-O-C(=O)-、異丙基-O-C(=O)-、正丁基-O-C(=O)-、異丁基-O-C(=O)-、第三丁基-O-C(=O)-、新戊基-O-C(=O)-、環丙基-O-C(=O)-、環丁基-O-C(=O)-、環戊基-O-C(=O)-、環己基-O-C(=O)-、苯基-O-C(=O)-、苯甲基-O-C(=O)-及萘基-O-C(=O)-。N-連接之胺基酸酯衍生物可經取代或未經取代。

術語「-O-連接之胺基酸」係指經由來自其主鏈羧酸基之羥基連接至所示部分的胺基酸。當胺基酸以-O-連接之胺基酸形式連接時，作為來自其主鏈羧酸基之羥基之一部分的氫不存在且胺基酸經由氧連接。O-連接之胺基酸可經取代或未經取代。

如本文所用之術語「胺基酸」係指任何胺基酸(標準胺基酸及非標準胺基酸)，包括(但不限於) α -胺基酸、 β -胺基酸、 γ -胺基酸及 δ -胺基酸。適合胺基酸之實例包括(但不限於)丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸及纈胺酸。適合胺基酸之其他實例包括(但不限於)鳥胺酸、羥腐胺離胺酸、2-胺基異丁酸、去氫丙胺酸、 γ -胺基丁酸、瓜胺酸、 β -丙胺酸、 α -乙基-甘胺酸、 α -丙基-甘胺酸及正白胺酸。

術語「硫代磷酸酯 (phosphorothioate)」及「硫代磷酸酯 (phosphothioate)」係指通式 $\begin{array}{c} \text{O}^- \\ | \\ \text{S}=\text{P}-\text{O}-\text{~} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$ 之化合物，其質子化形式(例如 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{S}=\text{P}-\text{O}-\text{~} \\ | \\ \text{O}^- \end{array}$ 及 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{S}=\text{P}-\text{O}-\text{~} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$)及其互變異構體(諸如 $\begin{array}{c} \text{SH} \\ | \\ \text{O}=\text{P}-\text{O}-\text{~} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$)。

如本文所用之術語「磷酸酯」以其如熟習此項技術者所瞭解之



常規意義使用，且包括其質子化形式(例如 $\text{O}=\text{P}(\text{OH})(\text{O}^-)-\text{O}-\text{---}$ 及 $\text{O}=\text{P}(\text{OH})_2-\text{O}-\text{---}$)。如本文所用之術語「單磷酸酯」、「二磷酸酯」及「三磷酸酯」以如由熟習此項技術者所瞭解之一般意義使用，且包括質子化形式。

如本文所用之術語「保護基」係指添加至分子中以防止分子中存在之基團進行不必要之化學反應的任何原子或原子團。保護基部分之實例係描述於T. W. Greene及P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, 1999及J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973中，其兩者皆出於揭示適合保護基之有限目的以引用的方式併入本文中。保護基部分可以如下方式選擇，其對某些反應條件穩定且易於在適當階段使用自此項技術獲知之方法移除。保護基之非限制性清單包括苯甲基；經取代之苯甲基；烷基羰基及烷氧基羰基(例如第三丁氧基羰基(BOC)、乙醯基或異丁醯基)；芳基烷基羰基及芳基烷氧基羰基(例如苯甲氧基羰基)；經取代之甲醚(例如甲氧基甲醚)；經取代之乙醚；經取代之苯甲醚；四氫吡喃醚；矽烷基(例如三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、三異丙基矽烷氧基甲基、[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基或第三丁基二苯基矽烷基)；酯(例如苯甲酸酯)；碳酸酯(例如甲氧基甲基碳酸酯)；磺酸酯(例如甲苯磺酸酯或甲磺酸酯)；非環狀縮酮(例如二甲縮醛)；環狀縮酮(例如1,3-二噁烷、1,3-二氧雜環戊烷及本文所述者)；非環狀縮醛；環狀縮醛(例如本文所述者)；非環狀半縮醛；環狀半縮醛；環狀二硫代縮酮(例如1,3-二噻⁶⁶或1,3-二硫雜環戊烷)；原酸酯(例如本文所述者)及三芳基甲基(例如三苯甲基；單甲氧基三苯甲基(MMTr)；4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)；4,4',4''-三甲氧基三苯甲基(TMTr)；及本文所述者)。

術語「醫藥學上可接受之鹽」係指不會對所投與之生物體引起顯著刺激且不消除化合物之生物活性及性質的化合物之鹽。在一些實施例中，鹽為化合物之酸加成鹽。醫藥鹽可藉由使化合物與無機酸(諸如氫鹵酸(例如鹽酸或氫溴酸)、硫酸、硝酸及磷酸)反應而獲得。醫藥鹽亦可藉由使化合物與諸如以下之有機酸反應而獲得：脂族或芳族羧酸或磺酸，例如甲酸、乙酸、丁二酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、菸鹼酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸或萘磺酸。醫藥鹽亦可藉由使化合物與鹼反應形成鹽而獲得，諸如銨鹽、鹼金屬鹽(諸如鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(諸如鈣鹽或鎂鹽)、有機鹼(諸如二環己胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、參(羥甲基)甲胺、C₁-C₇烷基胺、環己胺、三乙醇胺、乙二胺)之鹽，且可藉由使化合物與胺基酸(諸如精胺酸及離胺酸)反應形成鹽而獲得。

除非另外明確表明，否則本申請案中，尤其隨附之申請專利範圍中所用之術語及片語及其變體應視作具開放性而非具限制性。作為上述之實例，術語『包括』應視作意謂『包括(不限於)』、『包括(但不限於)』或其類似表述；如本文所用之術語『包含』與『包括』、『含有』或『特徵在於』同義且具包括性或開放性且不排除其他未敘述之要素或方法步驟；術語『具有』應解釋為『具有至少』；術語『包括』應解釋為『包括(但不限於)』；術語『實例』用於提供論述中之項目之例示性例證而非其詳盡或限制性清單；且使用術語(如『較佳地』、『較佳』、『所需』或『合乎需要』及具有相似意義之措辭)不應理解為表示某些特徵對於結構或功能而言為關鍵的、基本的或甚至重要的，而實際上僅意欲強調在一特定實施例中可能使用或可能不使用之替代或其他特徵。另外，術語「包含」係與片語「具有至少」或「包括至少」同義地解釋。當用於關於方法之上下文中時，術語「包含」意謂該方法包括至少所敘述之步驟，但可能包括其他步驟。當用

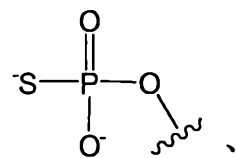
於關於化合物、組合物或器件之上下文中時，術語「包含」意謂該化合物、組合物或器件包括至少所敘述之特徵或組分(組件)，但亦可包括其他特徵或組分(組件)。同樣，除非另外明確表明，否則用連詞『及』連接之項目群組不應視作需要該等項目中之各者及每一者成組存在，而應視作『及/或』。同樣，除非另外明確表明，否則用連詞『或』連接之項目群組不應視作該群組中需要相互排他性，而應視作『及/或』。

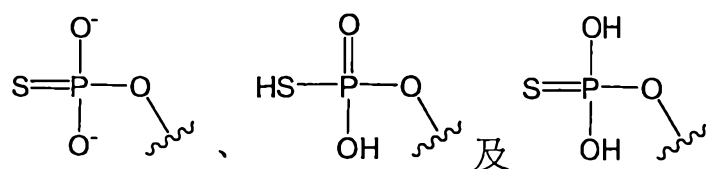
對於本文中使用的實質上任何複數及/或單數術語，具有此項技術之技能者可自複數闡釋成單數及/或自單數闡釋成複數，視上下文及/或應用之需要而定。為清晰起見，在本文中可能明確闡述各種單數/複數交換。不定冠詞「一」不排除複數個。單一處理器或其他單元可實現在申請專利範圍中陳述之若干項之功能。在相互不同之附屬項中詳述某些措施之純粹事實並不指示不可有利地使用此等措施之組合。不應將申請專利範圍中之任何參考符號解釋為限制範疇。

應瞭解，在具有一或多個對掌性中心之本文所述之任何化合物中，若未明確指示絕對立體化學，則各中心可獨立地具有R組態或S組態或其混合物。因此，本文提供之化合物可為對映異構純，經對映異構性增濃，為外消旋混合物，為非對映異構純，經非對映異構性增濃，或為立體異構混合物。另外，應瞭解，在具有一或多個產生可定義為E型或Z型之幾何異構體之雙鍵的本文所述之任何化合物中，各雙鍵可獨立地為E型或Z型或其混合物。

同樣，應瞭解，在所述之任何化合物中，亦意欲包括所有互變異構形式。舉例而言，意欲包括磷酸酯基及硫代磷酸酯基之所有互變

異構體。硫代磷酸酯之互變異構體之實例包括以下：





此外，意欲包括此項技術中已知之雜環鹼基之所有互變異構體，包括天然及非天然嘌呤鹼基及嘧啶鹼基之互變異構體。

應瞭解，在本文揭示之化合物具有未滿原子價的情況下，將用氫或其同位素(例如氫-1(氕)及氫-2(氘))填滿原子價。

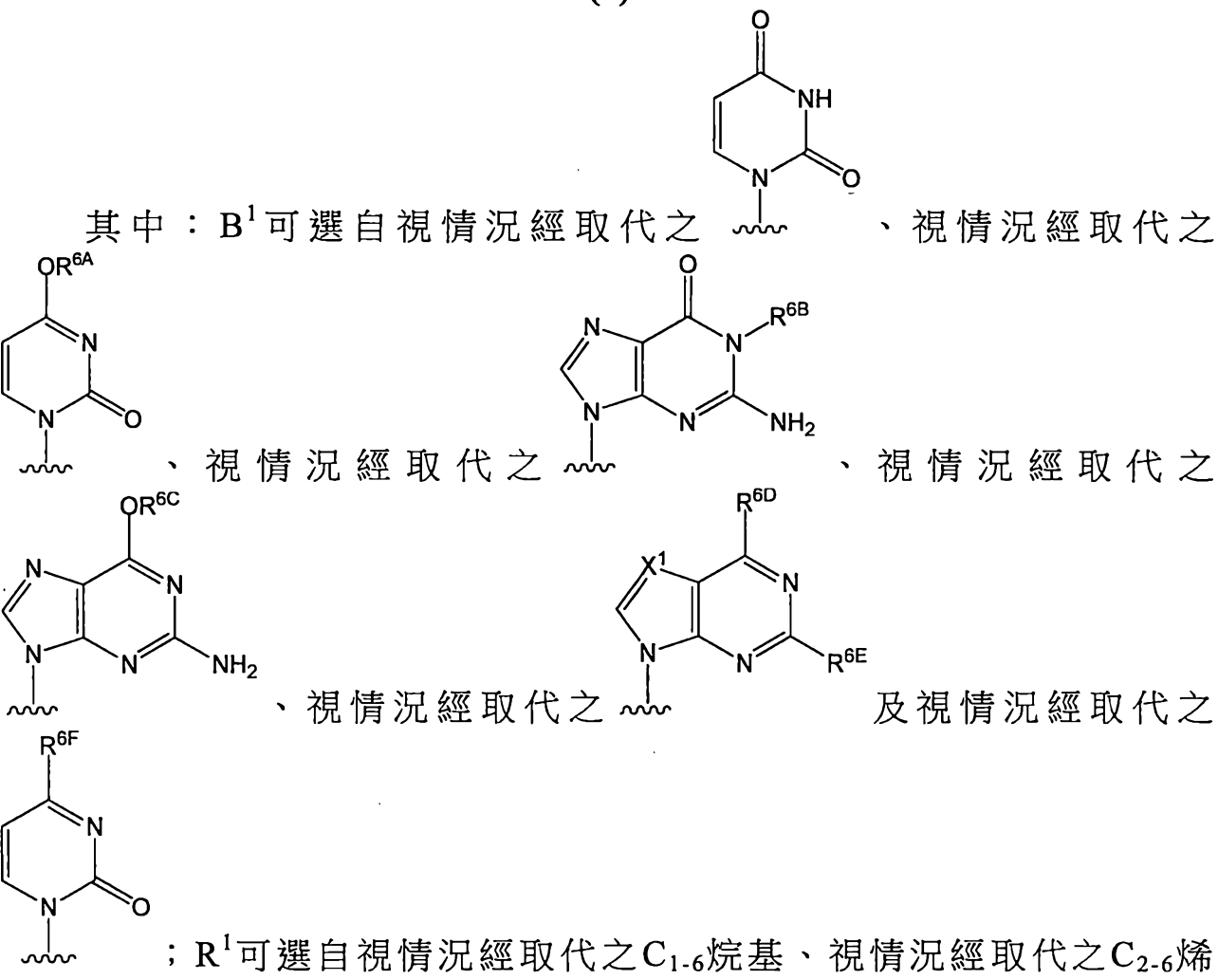
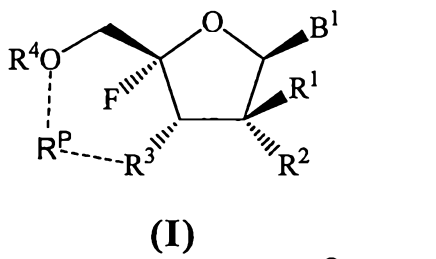
應瞭解，本文所述之化合物可經同位素標記。經同位素(諸如氕)取代可因代謝穩定性較大而提供某些治療優勢(諸如活體內半衰期延長或劑量需要減少)。化合物結構中所表示之各化學元素可包括該元素之任何同位素。舉例而言，在化合物結構中，氫原子可明確地揭示或理解為存在於化合物中。在化合物中氫原子可能存在之任何位置上，氫原子可為氫之任何同位素，包括(但不限於)氫-1(氕)及氫-2(氘)。因此，除非上下文另外明確規定，否則本文對化合物之提及涵蓋所有可能之同位素形式。

應瞭解，本文所述之方法及組合包括結晶形態(亦稱為多晶型物，其包括化合物之具有相同元素組成之不同晶體堆積排列)、非晶形相、鹽、溶劑合物及水合物。在一些實施例中，本文所述之化合物以與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)形成之溶劑合物形式存在。在其他實施例中，本文所述之化合物以非溶劑合物形式存在。溶劑合物含有化學計量或非化學計量之溶劑，且可在與醫藥學上可接受之溶劑(諸如水、乙醇或其類似物)一起結晶之製程期間形成。水合物係在溶劑為水時形成，或醇化物係在溶劑為醇時形成。另外，本文提供之化合物可以非溶劑合物以及溶劑合物形式存在。一般而言，出於本文提供之化合物及方法之目的，溶劑合物形式係視作等同於非溶劑合物形式。

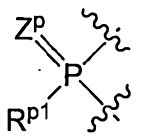
在提供值範圍之情況下，應瞭解在實施例中涵蓋上限及下限以及範圍之上限與下限之間的各居中值。

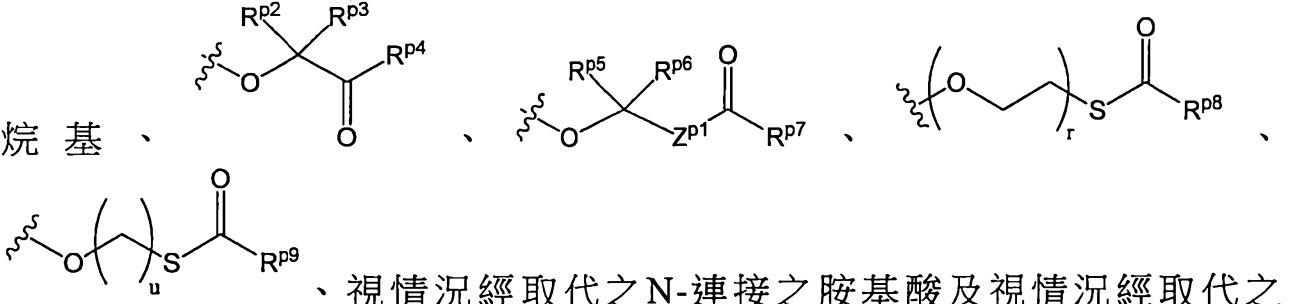
化合物

本文揭示之一些實施例係關於式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽：

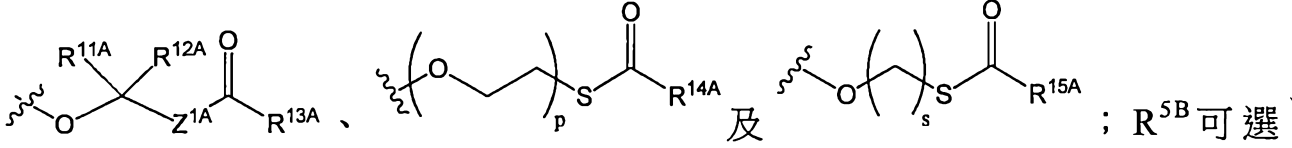
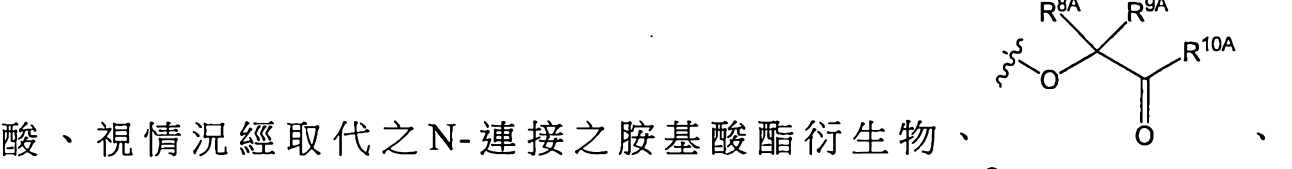
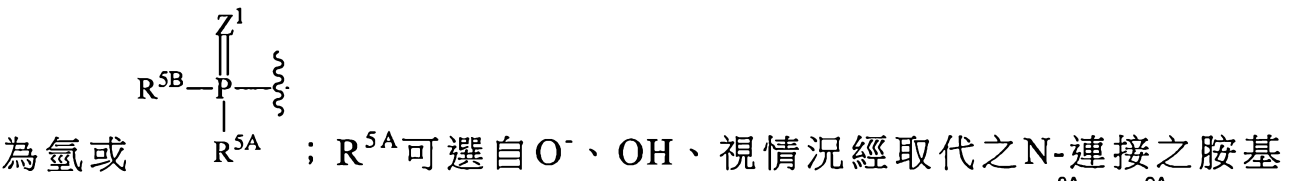


可不存在或為單鍵，其限制條件為兩個-----各自不存在或兩個-----各自為單鍵；當兩個-----各自為單鍵時，則R²可為鹵基、N₃、-

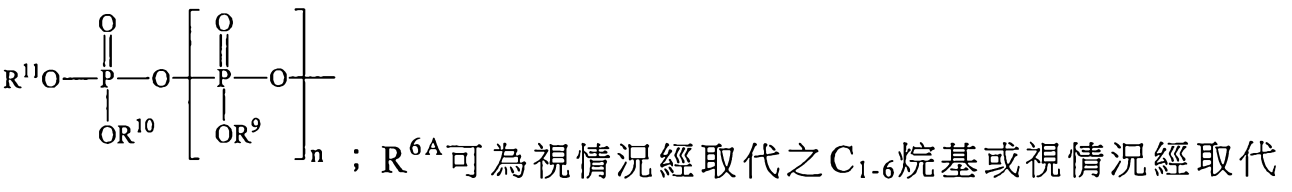
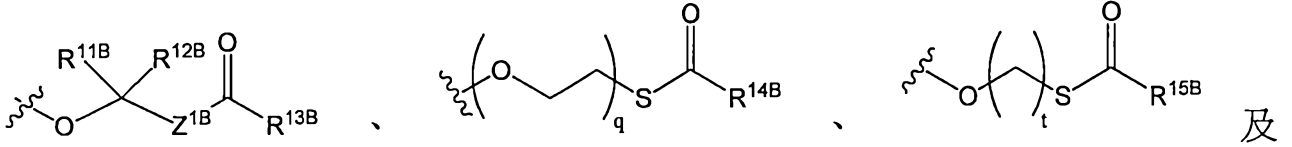
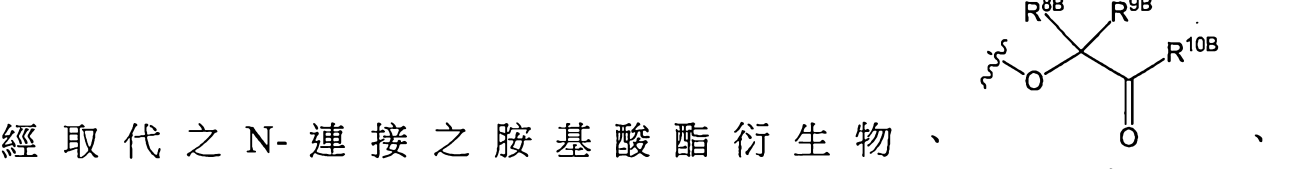
OR^{7A} 或 $-N(R^{7B}R^{7C})$ ； R^4 可不存在； R^3 可為氧(O)；且 R^p 可為 ，其中 Z^p 可為氧(O)或硫(S)且 R^{p1} 可選自 O^- 、 OH 、 $-O$ -視情況經取代之 C_{1-6}



N-連接之胺基酸酯衍生物；當兩個-----各自不存在時，則 R^p 可不存在； R^2 可為鹵基、 N_3 、 $-OR^{7A}$ 或 $-N(R^{7B}R^{7C})$ ； R^3 可為 $-OH$ 或 $-OC(=O)R^8$ ；或 R^2 及 R^3 可各自為由羰基連接在一起之氧原子；且 R^4 可



自 O^- 、 OH 、 $-O$ -視情況經取代之芳基、 $-O$ -視情況經取代之雜芳基、 $-O$ -視情況經取代之雜環基、視情況經取代之N-連接之胺基酸、視情況



之C₃₋₆環烷基；R^{6B}及R^{6C}可獨立地選自氫、未經取代之C₁₋₆烷基、未經取代之C₃₋₆烯基、未經取代之C₃₋₆炔基及未經取代之C₃₋₆環烷基；R^{6D}可為NHR^{6G}；R^{6E}可為氫、鹵素或NHR^{6H}；R^{6F}可為NHR^{6I}；R^{6G}可選自氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₆烯基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基、-C(=O)R^{A1}及-C(=O)OR^{A2}；R^{6H}可選自氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₆烯基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基、-C(=O)R^{A3}及-C(=O)OR^{A4}；R^{6I}可選自氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₆烯基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基、-C(=O)R^{A5}及-C(=O)OR^{A6}；X¹可為N(氮)或-CR^{6J}，R^{6J}可選自氫、鹵素、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆烯基及視情況經取代之C₂₋₆炔基；R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{A5}及R^{A6}可獨立地選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、C₃₋₆環烯基、C₆₋₁₀芳基、雜芳基、雜環基、芳基(C₁₋₆烷基)、雜芳基(C₁₋₆烷基)及雜環基(C₁₋₆烷基)；R^{7A}可為氫或-C(=O)R¹²；R^{7B}及R^{7C}可獨立地為氫或視情況經取代之C₁₋₆烷基；R⁸及R¹²可獨立地為視情況經取代之C₁₋₆烷基或視情況經取代之C₃₋₆環烷基；R⁹、R¹⁰及R¹¹可獨立地不存在或為氫；R^{8A}、R^{9A}、R^{11A}、R^{12A}、R^{8B}、R^{9B}、R^{11B}、R^{12B}、R^{p2}、R^{p3}、R^{p5}及R^{p6}可獨立地選自氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基及視情況經取代之芳基；R^{10A}、R^{10B}、R^{13A}、R^{13B}、R^{p4}及R^{p7}可獨立地選自氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之-O-C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之-O-芳基、視情況經取代之-O-雜芳基及視情況經取代之-O-單環雜環基；R^{14A}、R^{14B}、R^{15A}、R^{15B}、R^{p8}及R^{p9}可獨立地選自氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基及視情況經取代之芳基；n可為0或1；p、q及r可獨立地為1或2；s、t及u可獨立地為3、4或5；Z¹、Z^{1A}、Z^{1B}及Z^{p1}可獨立地

為O(氧)或S(硫)；且其限制條件為當R⁴為 $\begin{array}{c} \text{Z}^1 \\ \parallel \\ \text{R}^{5B}-\text{P}- \\ | \\ \text{R}^{5A} \end{array}$ ；且R^{5A}為O⁻或OH

時，則R^{5B}為O⁻、OH、 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^{11}\text{O}-\text{P}-\text{O}-\left[\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P}-\text{O}- \\ | \\ \text{OR}^9 \end{array} \right]_n \\ | \\ \text{OR}^{10} \end{array}$ 、視情況經取代之N-連接之胺基酸或視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物。

連接至2'碳之取代基可變化。在一些實施例中，R²可為鹵基。舉例而言，R²可氟或氯。在其他實施例中，R²可為N₃。在一些實施例中，R²可為-OH。在其他實施例中，R²可為OR^{7A}，其中R^{7A}可為-C(=O)R¹²，且R¹²可為視情況經取代之C₁₋₆烷基。適合之烷基包括(但不限於)下列基團之視情況經取代之變體：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈)及己基(分支鏈及直鏈)。在其他實施例中，R²可為OR^{7A}，其中R^{7A}可為-C(=O)R¹²，且R¹²可為視情況經取代之C₃₋₆環烷基。適合之環烷基包括(但不限於)下列基團之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在一些實施例中，R²可為-N(R^{7B}R^{7C})，其中R^{7B}及R^{7C}可獨立地為氫或視情況經取代之C₁₋₆烷基。在一些實施例中，R^{7B}及R^{7C}可均為氫，使得R²可為-NH₂。在其他實施例中，R^{7B}及R^{7C}中之至少一者可為視情況經取代之C₁₋₆烷基。在一些實施例中，R^{7B}及R^{7C}可均為視情況經取代之C₁₋₆烷基。在一些實施例中，R^{7B}及R^{7C}可為相同的。在其他實施例中，R^{7B}及R^{7C}可為不同的。

各種取代基可連接至戊醣環之3'-碳。在一些實施例中，R³可為-OH。在其他實施例中，R³可為-OC(=O)R⁸，其中R⁸可為視情況經取代之C₁₋₆烷基，諸如本文所述者。在其他實施例中，R³可為-OC(=O)R⁸，其中R⁸可為視情況經取代之C₃₋₆環烷基。適合之視情況經取代之C₃₋₆環烷基之實例係描述於本文中。

在一些實施例中， R^2 及 R^3 可各自為氧原子且氧原子可由羰基連接在一起。在其他實施例中， R^2 及 R^3 可均為-OH。在其他實施例中， R^2 可為鹵基且 R^3 可為-OH。在其他實施例中， R^2 可為鹵基且 R^3 可為-OC(=O) R^8 。

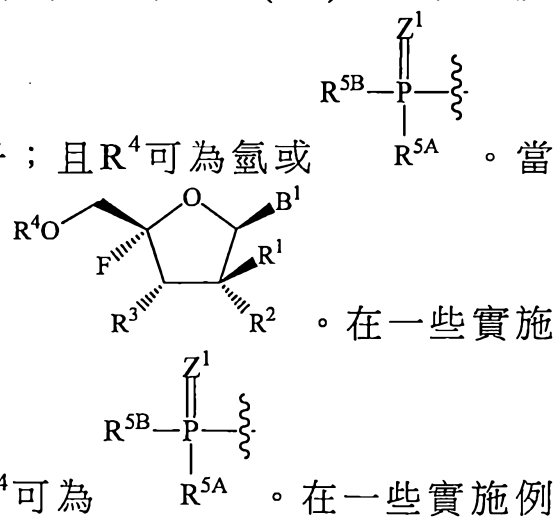
在一些實施例中， R^1 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^1 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。舉例而言， R^1 可未經取代之甲基、未經取代之乙基、未經取代之正丙基、未經取代之異丙基、未經取代之正丁基、未經取代之異丁基、未經取代之第三丁基、未經取代之戊基(分支鏈及直鏈)或未經取代之己基(分支鏈及直鏈)。在一些實施例中， R^1 可為經取代之 C_{1-6} 烷基。適合之取代基係描述於本文中。舉例而言， R^1 可為經鹵基取代之 C_{1-6} 烷基(諸如- CF_3 或- CH_2CH_2F)。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之 C_{2-6} 烯基。適合之烯基包括(但不限於)下列基團之視情況經取代之變體：乙烯基(ethenyl)、正丙烯基、異丙烯基、正丁烯基、異丁烯基、第三丁烯基、戊烯基(分支鏈及直鏈)、己烯基(分支鏈及直鏈)、乙烯基(vinyl)及丙二烯基。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之 C_{2-6} 炔基。在其他實施例中， R^1 可為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基，諸如本文所述者。

在一些實施例中，兩個-----可各自不存在， R^p 可不存在； R^2 可為鹵基、 N_3 、-OR^{7A}或-N(R^{7B} R^{7C})； R^3 可為-OH或-OC(=O) R^8 ；或 R^2 及

R^3 可各自為由羰基連接在一起之氧原子；且 R^4 可為氫或

兩個-----不存在時，式(I)可具有結構：

例中， R^4 可為氫。在其他實施例中， R^4 可為



中，式(I)化合物可為單磷酸酯。在其他實施例中，式(I)化合物可為硫代單磷酸酯。在一些實施例中，式(I)化合物可為二磷酸酯。在其他實施例中，式(I)化合物可為 α -硫代二磷酸酯。在一些實施例中，式(I)化合物可為三磷酸酯。在其他實施例中，式(I)化合物可為 α -硫代三磷酸酯。

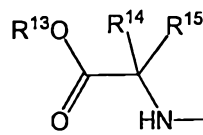
在一些實施例中， R^4 可為 $\begin{matrix} Z^1 \\ || \\ R^{5B}-P- \\ | \\ R^{5A} \end{matrix}$ ； R^{5A} 可為 O^- 或 OH ；且 R^{5B} 可為 O^- 或 OH 。在其他實施例中， R^4 可為 $\begin{matrix} Z^1 \\ || \\ R^{5B}-P- \\ | \\ R^{5A} \end{matrix}$ ； R^{5A} 可為 O^- 或 OH ；

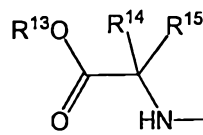
R^{5B} 可為 $\begin{matrix} O \\ || \\ R^{11}O-P-O- \\ | \\ OR^{10} \end{matrix} \left[\begin{matrix} O \\ || \\ P-O- \\ | \\ OR^9 \end{matrix} \right]_n$ ；且 n 可為0。在其他實施例中， R^4 可為 $\begin{matrix} Z^1 \\ || \\ R^{5B}-P- \\ | \\ R^{5A} \end{matrix}$ ； R^{5A} 可為 O^- 或 OH ； R^{5B} 可為 $\begin{matrix} O \\ || \\ R^{11}O-P-O- \\ | \\ OR^{10} \end{matrix} \left[\begin{matrix} O \\ || \\ P-O- \\ | \\ OR^9 \end{matrix} \right]_n$ ；且 n 可為1。

連接至磷之取代基可變化。在一些實施例中，式(I)化合物可為胺基磷酸酯。在其他實施例中，式(I)化合物可為硫代胺基磷酸酯。在其他實施例中，式(I)化合物可為雙胺基磷酸酯。在其他實施例中，式(I)化合物可為硫代雙胺基磷酸酯。

在一些實施例中， R^{5A} 可為視情況經取代之N-連接之胺基酸。各種胺基酸為適合的，包括本文所述之胺基酸。適合胺基酸之實例包括(但不限於)丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸及纈胺酸。在其他實施例中， R^{5A} 可為視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物。N-連接之胺基酸酯衍生物之實例包括(但不限於)以下胺基酸中之任一者的酯衍生物：丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩

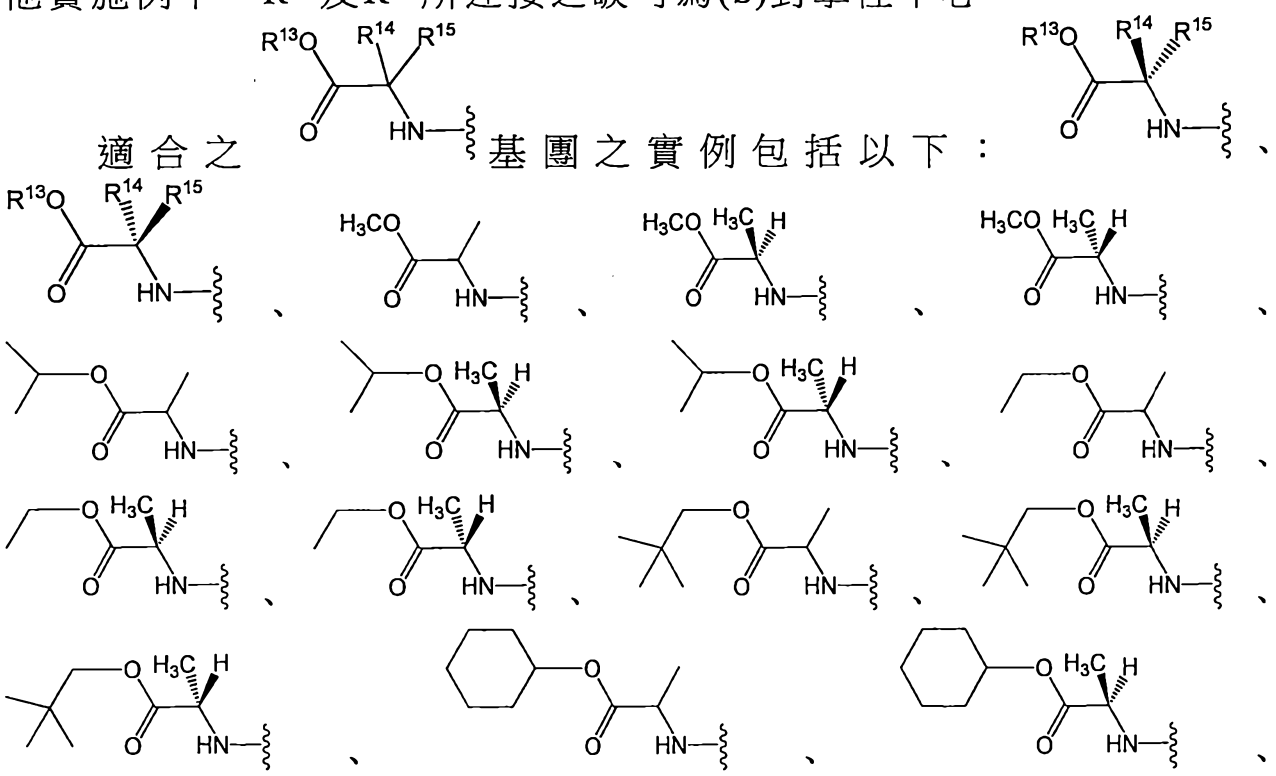
胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸及纈胺酸。N連接之胺基酸酯衍生物之其他實例包括(但不限於)以下任何胺基酸之酯衍生物： α -乙基-甘胺酸、 α -丙基-甘胺酸及 β -丙胺酸。在一些實施例中，N-連接之胺基酸酯衍生物可為C₁₋₆烷基酯衍生物，例如丙胺酸之異丙酯。在其他實施例中，N-連接之胺基酸酯衍生物可為C₃₋₆環烷基酯衍生物，諸如丙胺酸之環己酯。

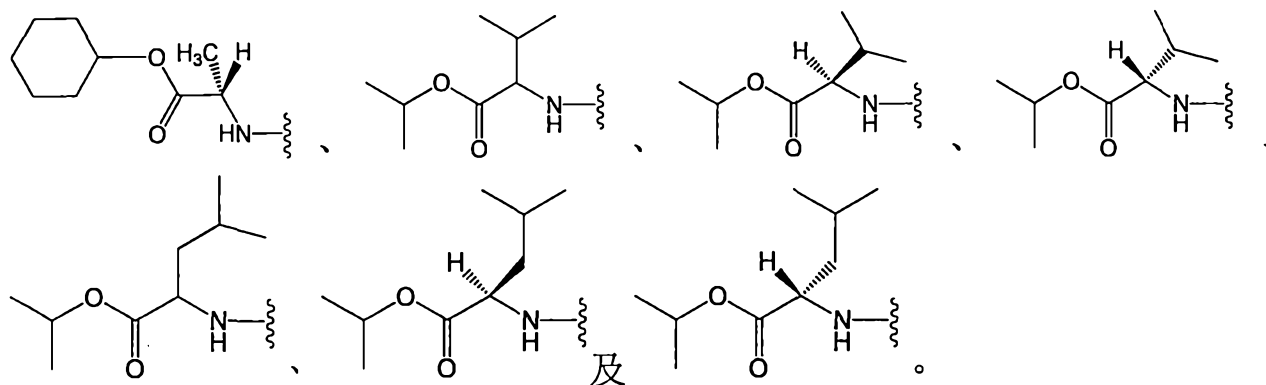


在一些實施例中，R^{5A}可具有結構 ，其中R¹³可選自氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C₁₋₆烷基)及視情況經取代之鹵烷基；R¹⁴可選自氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₁₋₆鹵烷基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基、視情況經取代之C₆芳基、視情況經取代之C₁₀芳基及視情況經取代之芳基(C₁₋₆烷基)；且R¹⁵可為氫或視情況經取代之C₁₋₄烷基；或R¹⁴及R¹⁵可連在一起形成視情況經取代之C₃₋₆環烷基。

當R¹⁴經取代時，R¹⁴可經一或多個選自以下之取代基取代：N-醯胺基、巰基、烷硫基、視情況經取代之芳基、羥基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中，R¹⁴可為未經取代之C₁₋₆烷基，諸如本文所述者。在一些實施例中，R¹⁴可為氫。在其他實施例中，R¹⁴可為甲基。在一些實施例中，R¹³可為視情況經取代之C₁₋₆烷基。視情況經取代之C₁₋₆烷基的實例包括下列基團之視情況經取代之變體：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈)及己基(分支鏈及直鏈)。在一些實施例中，R¹³可為甲基或異丙基。在一些實施例中，R¹³可為乙基或新戊基。在其他

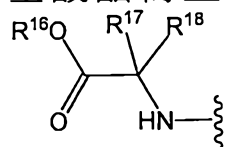
實施例中， R^{13} 可為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括下列基團之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在一些實施例中， R^{13} 可為視情況經取代之環己基。在其他實施例中， R^{13} 可為視情況經取代之芳基，諸如苯基及萘基。在其他實施例中， R^{13} 可為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{13} 可為視情況經取代之苯甲基。在一些實施例中， R^{13} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基，例如 CF_3 。在一些實施例中， R^{15} 可為氫。在其他實施例中， R^{15} 可為視情況經取代之 C_{1-4} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。在一些實施例中， R^{15} 可為甲基。在一些實施例中， R^{14} 及 R^{15} 可連在一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括下列基團之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。視選用於 R^{14} 及 R^{15} 之基團而定， R^{14} 及 R^{15} 所連接之碳可為對掌性中心。在某一實施例中， R^{14} 及 R^{15} 所連接之碳可為(R)對掌性中心。在其他實施例中， R^{14} 及 R^{15} 所連接之碳可為(S)對掌性中心。





在一些實施例中， R^{5B} 可為-O-視情況經取代之芳基。舉例而言， R^{5B} 可為-O-視情況經取代之苯基。當苯基經取代時，環可經取代1、2、3次或超過3次。適合之單取代之苯基包括鄰位經取代之苯基、間位經取代之苯基及對位經取代之苯基。在其他實施例中， R^{5B} 可為-O-未經取代之芳基。或者， R^{5B} 可為-O-視情況經取代之萘基。在其他實施例中， R^{5B} 可為-O-視情況經取代之雜芳基。舉例而言， R^{5B} 可為-O-視情況經取代之喹啉基。在其他實施例中， R^{5B} 可為-O-視情況經取代之雜環基。

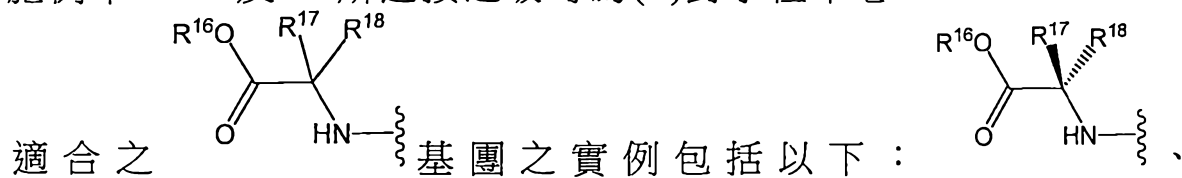
在一些實施例中， R^{5B} 為視情況經取代之N-連接之胺基酸，諸如針對 R^{5A} 所述者。在其他實施例中， R^{5B} 為視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物，例如本文所述者。在一些實施例中， R^{5B} 可具有結構

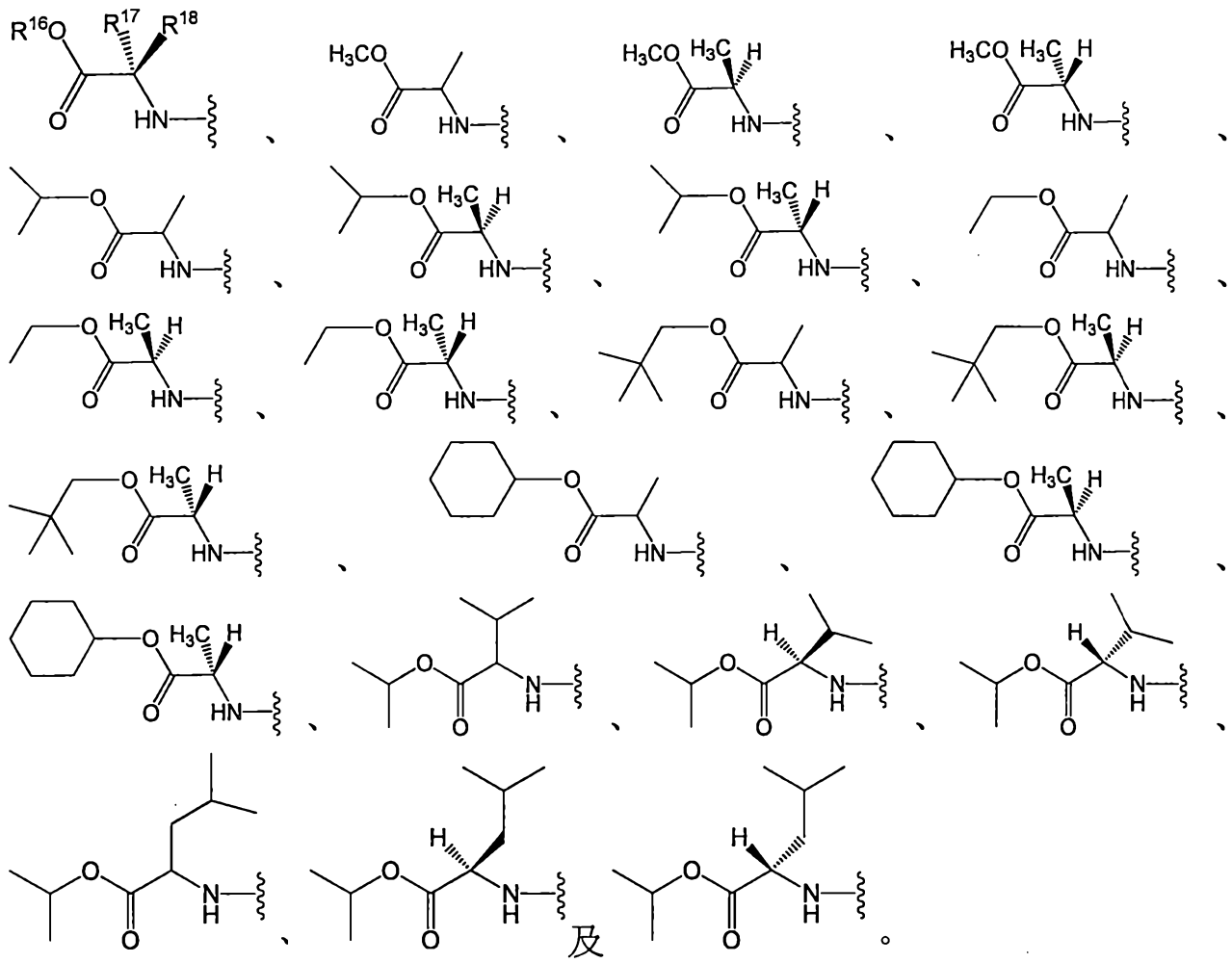


，其中 R^{16} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之鹵烷基； R^{17} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{18} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{17} 及 R^{18} 可連在一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

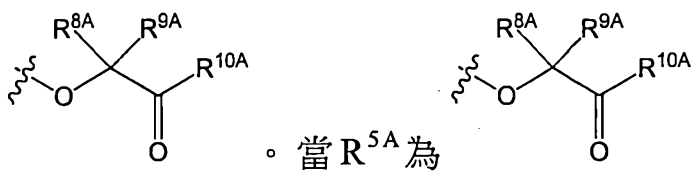
當 R^{17} 經取代時， R^{17} 可經一或多個選自以下之取代基取代：N-醯

胺基、巰基、烷硫基、視情況經取代之芳基、羥基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中， R^{17} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如本文所述者。在一些實施例中， R^{17} 可為氫。在其他實施例中， R^{17} 可為甲基。在一些實施例中， R^{16} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。視情況經取代之 C_{1-6} 烷基的實例包括下列基團之視情況經取代之變體：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈)及己基(分支鏈及直鏈)。在一些實施例中， R^{16} 可為甲基或異丙基。在一些實施例中， R^{16} 可為乙基或新戊基。在其他實施例中， R^{16} 可為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括下列基團之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在一些實施例中， R^{16} 可為視情況經取代之環己基。在其他實施例中， R^{16} 可為視情況經取代之芳基，諸如苯基及萘基。在其他實施例中， R^{16} 可為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{16} 可為視情況經取代之苯甲基。在一些實施例中， R^{16} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基，例如 CF_3 。在一些實施例中， R^{18} 可為氫。在其他實施例中， R^{18} 可為視情況經取代之 C_{1-4} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基或第三丁基。在一些實施例中， R^{18} 可為甲基。在一些實施例中， R^{17} 及 R^{18} 可連在一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括下列基團之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。視選用於 R^{17} 及 R^{18} 之基團而定， R^{17} 及 R^{18} 所連接之碳可為對掌性中心。在某一實施例中， R^{17} 及 R^{18} 所連接之碳可為(R)對掌性中心。在其他實施例中， R^{17} 及 R^{18} 所連接之碳可為(S)對掌性中心。



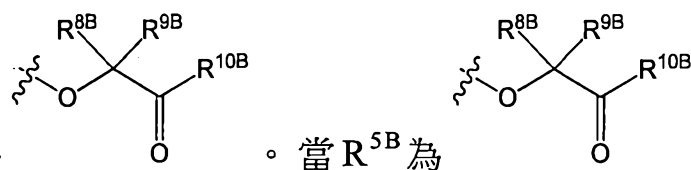


在一些實施例中， R^{5A} 可為視情況經取代之N-連接之胺基酸或視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物，且 R^{5B} 可為-O-視情況經取代之芳基。在其他實施例中， R^{5A} 可為視情況經取代之N-連接之胺基酸或視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物且 R^{5B} 可為-O-視情況經取代之雜芳基。在一些實施例中， R^{5A} 可為視情況經取代之N-連接之胺基酸或視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物，且 R^{5A} 可為視情況經取代之N-連接之胺基酸或視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物。

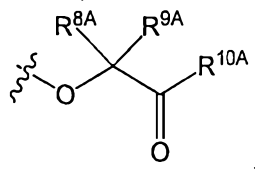


在一些實施例中， R^{5A} 可為時， R^{8A} 及 R^{9A} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基；且 R^{10A} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經

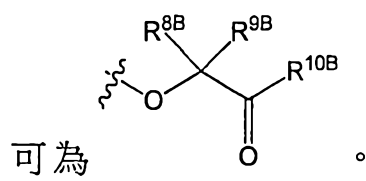
取代之芳基、視情況經取代之-O-C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之-O-芳基、視情況經取代之-O-雜芳基及視情況經取代之-O-單環雜環基。在一些實施例中，R^{8A}及R^{9A}可為氫。在其他實施例中，R^{8A}及R^{9A}中之至少一者可為視情況經取代之C₁₋₂₄烷基或視情況經取代之芳基。在一些實施例中，R^{10A}可為氫。在其他實施例中，R^{10A}可為視情況經取代之C₁₋₂₄烷基。在一些實施例中，R^{10A}可為未經取代之C₁₋₄烷基。在其他實施例中，R^{10A}可為視情況經取代之芳基。在其他實施例中，R^{10A}可為-O-C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之-O-芳基、視情況經取代之-O-雜芳基或視情況經取代之-O-單環雜環基。在一些實施例中，R^{10A}可為未經取代之-O-C₁₋₄烷基。

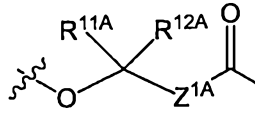


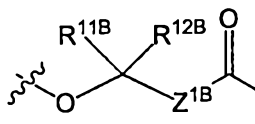
在一些實施例中，R^{5B}可為時，R^{8B}及R^{9B}可獨立地選自氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基及視情況經取代之芳基；且R^{10B}可選自氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之-O-C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之-O-芳基、視情況經取代之-O-雜芳基及視情況經取代之-O-單環雜環基。在一些實施例中，R^{8B}及R^{9B}可為氫。在其他實施例中，R^{8B}及R^{9B}中之至少一者可為視情況經取代之C₁₋₂₄烷基或視情況經取代之芳基。在一些實施例中，R^{10B}可為氫。在其他實施例中，R^{10B}可為視情況經取代之C₁₋₂₄烷基。在一些實施例中，R^{10B}可為未經取代之C₁₋₄烷基。在其他實施例中，R^{10B}可為視情況經取代之芳基。在其他實施例中，R^{10B}可為-O-C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之-O-芳基、視情況經取代之-O-雜芳基或視情況經取代之-O-單環雜環基。在一些實施例中，R^{10B}可為未經



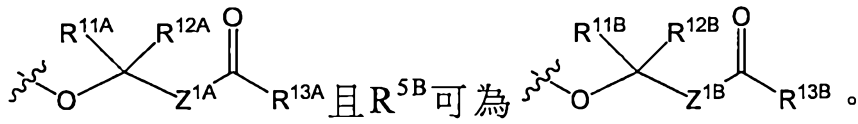
經取代之-O-C₁₋₄烷基。在一些實施例中，R^{5A}可為且R^{5B}

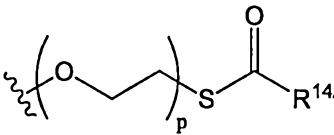


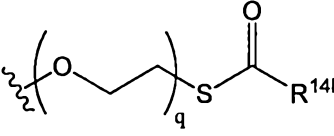
在一些實施例中， R^{5A} 可為 ，其中 R^{11A} 及 R^{12A} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基； R^{13A} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之-O- C_{1-24} 烷基、視情況經取代之-O-芳基、視情況經取代之-O-雜芳基及視情況經取代之-O-單環雜環基；且 Z^{1A} 可獨立地為O(氧)或S(硫)。在一些實施例中， R^{11A} 及 R^{12A} 可為氫。在其他實施例中， R^{11A} 及 R^{12A} 中之至少一者可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基或視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{13A} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在一些實施例中， R^{13A} 可為未經取代之 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中， R^{13A} 可為視情況經取代之芳基。在其他實施例中， R^{13A} 可為視情況經取代之-O- C_{1-24} 烷基、視情況經取代之-O-芳基、視情況經取代之-O-雜芳基或視情況經取代之-O-單環雜環基。在一些實施例中， R^{13A} 可為未經取代之-O- C_{1-4} 烷基。在一些實施例中， Z^{1A} 可為O(氧)。在其他實施例中， Z^{1A} 可為S(硫)。

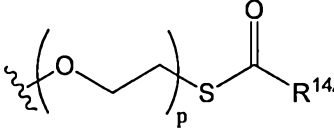
在一些實施例中， R^{5B} 可為 ，其中 R^{11B} 及 R^{12B} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基； R^{13B} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之-O- C_{1-24} 烷基、視情況經取代之-O-芳基、視情況經取代之-O-雜芳基及視情況經取代之-O-單環雜環基；且 Z^{1B} 可獨立地為O(氧)或S(硫)。在一些實施例中， R^{11B} 及 R^{12B} 可為氫。在其他實施例中， R^{11B} 及 R^{12B} 中之至少一者可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基或視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{13B} 可為視情況經取代之 C_{1-24}

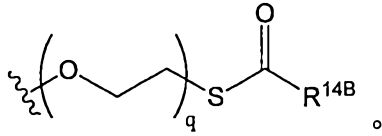
烷基。在一些實施例中， R^{13B} 可為未經取代之 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中， R^{13B} 可為視情況經取代之芳基。在其他實施例中， R^{13B} 可為視情況經取代之 $-O-C_{1-24}$ 烷基、視情況經取代之 $-O$ -芳基、視情況經取代之 $-O$ -雜芳基或視情況經取代之 $-O$ -單環雜環基。在一些實施例中， R^{13B} 可為未經取代之 $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些實施例中， Z^{1B} 可為O(氧)。在其他實施例中， Z^{1B} 可為S(硫)。在一些實施例中， R^{5A} 可為

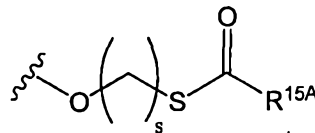


在一些實施例中， R^{5A} 可為 。在一些實施例中， R^{14A} 可為氫。在其他實施例中， R^{14A} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{14A} 可為視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{14A} 可為 C_{1-6} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈)及己基(分支鏈及直鏈)。在一些實施例中， p 可為1。在其他實施例中， p 可為2。

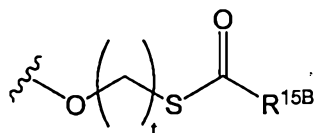
在一些實施例中， R^{5B} 可為 。在一些實施例中， R^{14B} 可為氫。在其他實施例中， R^{14B} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{14B} 可為視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{14B} 可為 C_{1-6} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈)及己基(分支鏈及直鏈)。在一些實施例中， q 可為1。在其他實施例中， q 可為2。在一些

實施例中， R^{5A} 可為  且 R^{5B} 可為

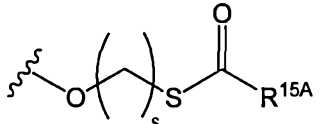
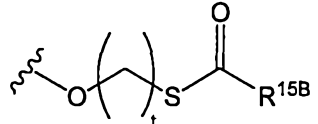




在一些實施例中， R^{5A} 可為。在一些實施例中， R^{15A} 可為氫。在其他實施例中， R^{15A} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{15A} 可為視情況經取代之芳基，例如視情況經取代之苯基。在一些實施例中， R^{15A} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{15A} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， s 可為3。在其他實施例中， s 可為4。在其他實施例中， s 可為5。

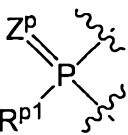


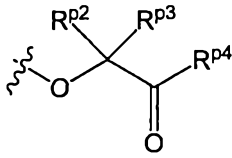
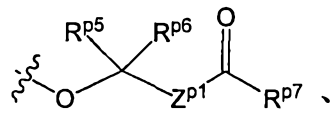
在一些實施例中， R^{5B} 可為。在一些實施例中， R^{15B} 可為氫。在其他實施例中， R^{15B} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{15B} 可為視情況經取代之芳基，例如視情況經取代之苯基。在一些實施例中， R^{15B} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{15B} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， t 可為3。在其他實施例中， t 可為4。在其他實施例中， t 可為5。在一些實施

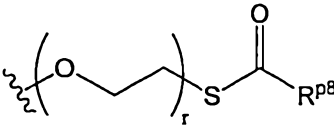
例中， R^{5A} 可為且 R^{5B} 可為。

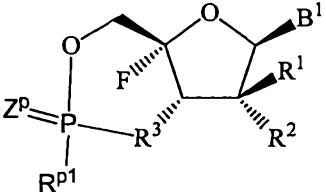
在一些實施例中， R^{5A} 及/或 R^{5B} 可為異丙氧基羰氧基甲氧基(POC)。在一些實施例中， R^{5A} 及/或 R^{5B} 可為特戊醯氧基甲氧基(POM)。在一些實施例中， R^{5A} 及 R^{5B} 可均為異丙氧基羰氧基甲氧基(POC)，且形成雙(異丙氧基羰氧基甲氧基)(雙(POC))前藥。在其他實施例中， R^{5A} 及 R^{5B} 可均為特戊醯氧基甲氧基(POM)，且形成雙(特戊醯氧基甲氧基)(雙(POM))前藥。在其他實施例中， R^{5A} 及 R^{5B} 可均為S-醯硫乙基(SATE)-O-基團且形成SATE酯前藥。在一些實施例中， R^{5A} 及 R^{5B} 可為相同的。在其他實施例中， R^{5A} 及 R^{5B} 可為不同的。

在一些實施例中，兩個-----可各自為單鍵； R^4 可不存在； R^3 可

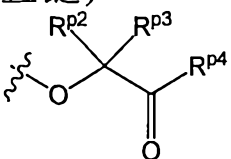
為氧(O)；且 R^p 可為 R^{p1} ，其中 Z^p 可為氧(O)或硫(S)且 R^{p1} 可選自 O^- 、

OH、-O-視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、
、、

、視情況經取代之N-連接之胺基酸及視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物。當兩個-----各自為單鍵時，式(I)可具

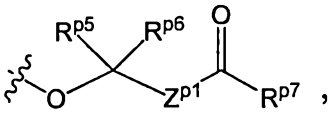
有結構：
。

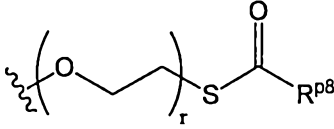
在一些實施例中， R^{p1} 可為 O^- 。在其他實施例中， R^{p1} 可為OH。在其他實施例中， R^{p1} 可為-O-視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。舉例而言， R^{p1} 可為以下基團之經取代或未經取代之型式：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基(分支鏈或直鏈)及己氧基(分支鏈或直鏈)。

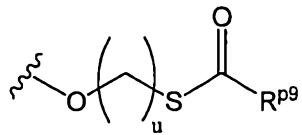
在一些實施例中， R^{p1} 可為 ，其中 R^{p2} 及 R^{p3} 可獨立地

選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基；且 R^{p4} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之-O- C_{1-24} 烷基、視情況經取代之-O-芳基、視情況經取代之-O-雜芳基及視情況經取代之-O-單環雜環基。在一些實施例中， R^{p2} 及 R^{p3} 可為氫。在其他實施例中， R^{p2} 及 R^{p3} 中之至少一者可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基或視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{p4} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在一些實施例中， R^{p4} 可為未經取代之 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中， R^{p4} 可為視情況經取代之芳基。在其他實施例

中， R^{p4} 可為視情況經取代之 $-O-C_{1-24}$ 烷基、視情況經取代之 $-O$ -芳基、視情況經取代之 $-O$ -雜芳基或視情況經取代之 $-O$ -單環雜環基。在一些實施例中， R^{p4} 可為未經取代之 $-O-C_{1-4}$ 烷基。

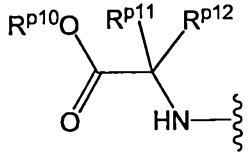
在一些實施例中， R^{p1} 可為 ，其中 R^{p5} 及 R^{p6} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基； R^{p7} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之 $-O-C_{1-24}$ 烷基、視情況經取代之 $-O$ -芳基、視情況經取代之 $-O$ -雜芳基及視情況經取代之 $-O$ -單環雜環基；且 Z^{p1} 可獨立地為O(氧)或S(硫)。在一些實施例中， R^{p5} 及 R^{p6} 可為氫。在其他實施例中， R^{p5} 及 R^{p6} 中之至少一者可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基或視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{p7} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在一些實施例中， R^{p7} 可為未經取代之 C_{1-4} 烷基。在其他實施例中， R^{p7} 可為視情況經取代之芳基。在其他實施例中， R^{p7} 可為視情況經取代之 $-O-C_{1-24}$ 烷基、視情況經取代之 $-O$ -芳基、視情況經取代之 $-O$ -雜芳基或視情況經取代之 $-O$ -單環雜環基。在一些實施例中， R^{p7} 可為未經取代之 $-O-C_{1-4}$ 烷基。在一些實施例中， Z^{p1} 可為O(氧)。在其他實施例中， Z^{p1} 可為S(硫)。在一些實施例中， R^{p1} 可為異丙氧基羧氧基甲氧基(POC)。在一些實施例中， R^{p1} 可為特戊醯氧基甲氧基(POM)。

在一些實施例中， R^{p1} 可為 。在一些實施例中， R^{p8} 可為氫。在其他實施例中， R^{p8} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{p8} 可為視情況經取代之芳基。在一些實施例中， R^{p8} 可為 C_{1-6} 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈)及己基(分支鏈及直鏈)。在一些實施例中， r 可為1。在其他實施例中， r 可為2。



在一些實施例中， R^{p1} 可為。在一些實施例中， R^{p9} 可為氫。在其他實施例中， R^{p9} 可為視情況經取代之 C_{1-24} 烷基。在其他實施例中， R^{p9} 可為視情況經取代之芳基，例如視情況經取代之苯基。在一些實施例中， R^{p9} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{p9} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， u 可為3。在其他實施例中， u 可為4。在其他實施例中， u 可為5。在一些實施例中， R^{p1} 可為S-醯硫乙基(SATE)且形成SATE酯前藥。

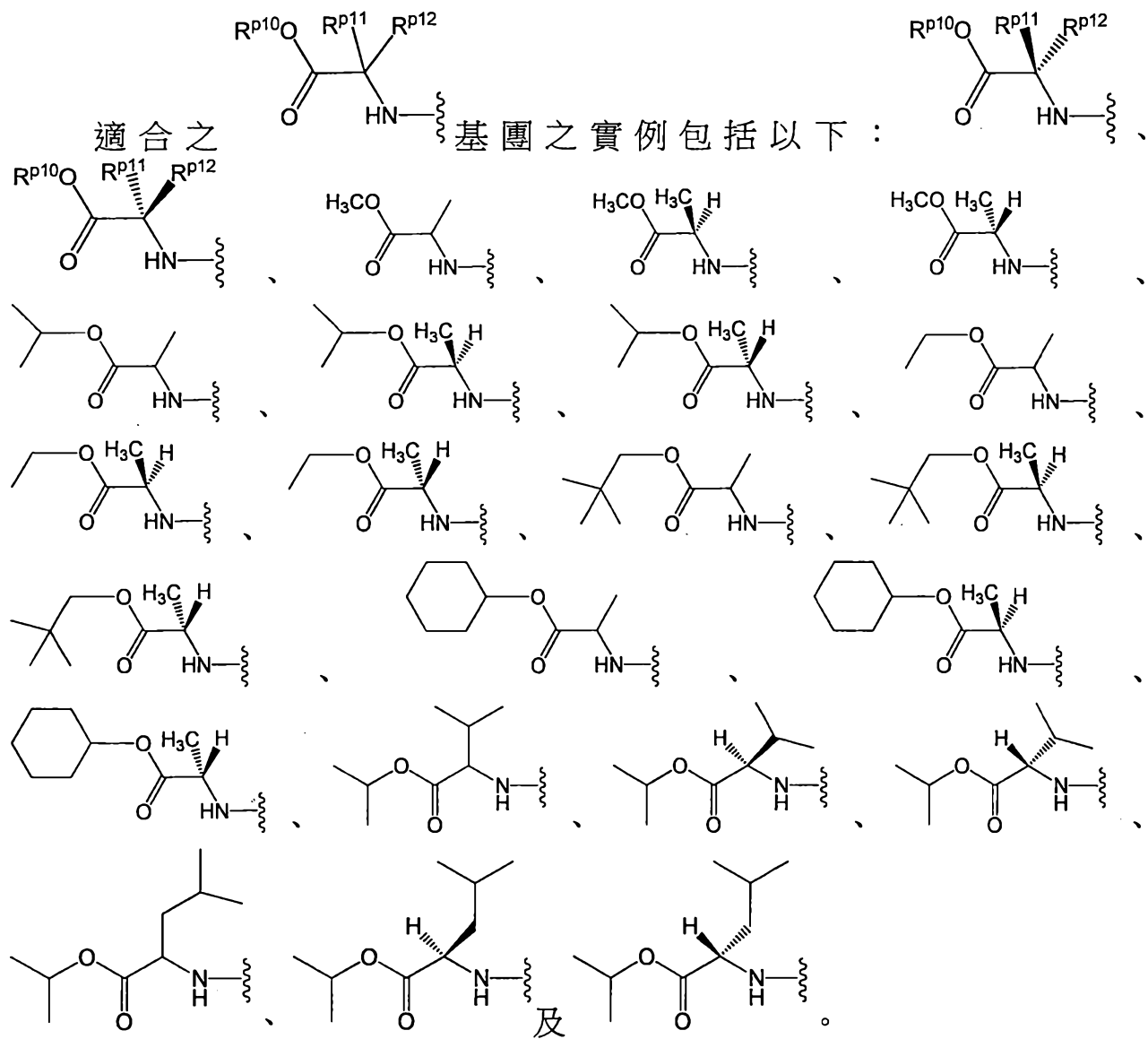
在一些實施例中， R^{p1} 可為視情況經取代之N-連接之胺基酸或視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物。舉例而言， R^{p1} 可為以下各者之視情況經取代之型式：丙胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸鹽、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、脯胺酸、絲胺酸、酪胺酸、精胺酸、組胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、蘇胺酸、色胺酸、纈胺酸及其酯衍生物。在一些實施例中， R^{p1} 可選自N-丙胺酸異丙酯、N-丙胺酸環己酯、N-丙胺酸新戊酯、N-纈胺酸異丙酯及N-白胺酸異丙酯。在一些實施例中， R^{p1} 可具有結構



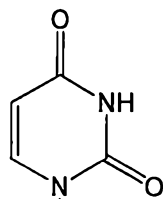
，其中 R^{p10} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之鹵烷基； R^{p11} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{p12} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{p11} 及 R^{p12} 可連在一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

當 R^{p11} 經取代時， R^{p11} 可經一或多個選自以下之取代基取代：N-

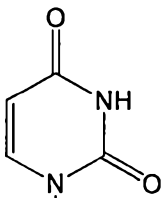
醯胺基、巯基、烷硫基、視情況經取代之芳基、羥基、視情況經取代之雜芳基、O-羧基及胺基。在一些實施例中， R^{p11} 可為未經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如本文所述者。在一些實施例中， R^{p11} 可為氫。在其他實施例中， R^{p11} 可為甲基。在一些實施例中， R^{p10} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。視情況經取代之 C_{1-6} 烷基的實例包括下列基團之視情況經取代之變體：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈)及己基(分支鏈及直鏈)。在一些實施例中， R^{p10} 可為甲基或異丙基。在一些實施例中， R^{p10} 可為乙基或新戊基。在其他實施例中， R^{p10} 可為視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括下列基團之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。在一些實施例中， R^{p10} 可為視情況經取代之環己基。在其他實施例中， R^{p10} 可為視情況經取代之芳基，諸如苯基及萘基。在其他實施例中， R^{p10} 可為視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{p10} 可為視情況經取代之苯甲基。在一些實施例中， R^{p10} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基，例如 CF_3 。在一些實施例中， R^{p12} 可為氫。在其他實施例中， R^{p12} 可為視情況經取代之 C_{1-4} 烷基，諸如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基及第三丁基。在一些實施例中， R^{p12} 可為甲基。在一些實施例中， R^{p11} 及 R^{p12} 可連在一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基之實例包括下列基團之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。視選用於 R^{p11} 及 R^{p12} 之基團而定， R^{p11} 及 R^{p12} 所連接之碳可為對掌性中心。在某一實施例中， R^{p11} 及 R^{p12} 所連接之碳可為(*R*)對掌性中心。在其他實施例中， R^{p11} 及 R^{p12} 所連接之碳可為(*S*)對掌性中心。



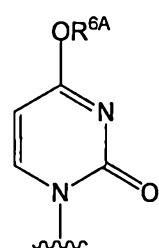
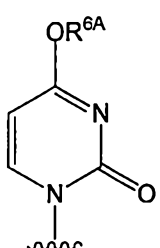
核鹼基可變化。在一些實施例中，B¹可為尿嘧啶。在一些實施例



中，B¹可為視情況經取代之 。在一些實施例中，B¹可為未經

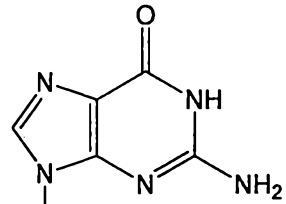


取代之 。在其他實施例中，B¹可為視情況經取代之

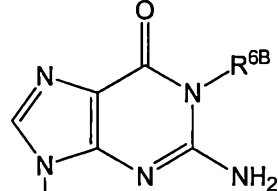


。在一些實施例中，B¹可為未經取代之 。在一些實施例中，R^{6A}可為視情況經取代之C₁₋₆烷基。舉例而言，R^{6A}可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈)或己基(分支鏈及直鏈)。在其他實施例中，R^{6A}可為視情況經取代之C₃₋₆環烷基，例如下列基團之視情況經取代之變體：環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

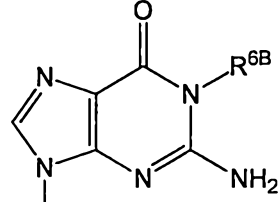
在一些實施例中，B¹可為鳥嘌呤。在一些實施例中，B¹可為視情



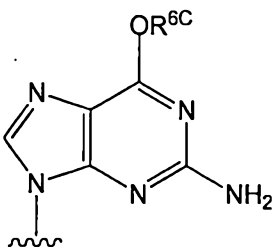
況經取代之 。在其他實施例中，B¹可為視情況經取代



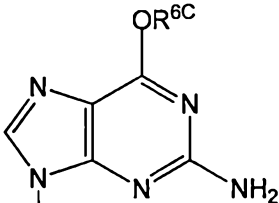
之 ，其中R^{6B}可選自氫、未經取代之C₁₋₆烷基、未經取代之C₃₋₆烯基、未經取代之C₃₋₆炔基及未經取代之C₃₋₆環烷基。在一些



實施例中，B¹可為未經取代之 。在一些實施例中，R^{6B}可為未經取代之C₁₋₆烷基。舉例而言，R^{6B}可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈)或己基(分支鏈及直鏈)。在一些實施例中，R^{6B}可為未經取代之C₃₋₆烯基。在其他實施例中，R^{6B}可為未經取代之C₃₋₆炔基。在其他實施例中，R^{6B}可為未經取代之C₃₋₆環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

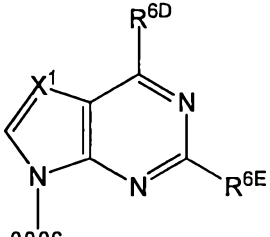


在一些實施例中，B¹可為視情況經取代之 ，其中 R^{6C}可選自氫、未經取代之C₁₋₆烷基、未經取代之C₃₋₆烯基、未經取代之C₃₋₆炔基及未經取代之C₃₋₆環烷基。在一些實施例中，B¹可為未經



取代之 。在一些實施例中，R^{6C}可為氫。在一些實施例中，R^{6C}可為未經取代之C₁₋₆烷基。舉例而言，R^{6C}可為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、戊基(分支鏈及直鏈)或己基(分支鏈及直鏈)。在一些實施例中，R^{6C}可為乙基。在一些實施例中，R^{6C}可為未經取代之C₃₋₆烯基。在其他實施例中，R^{6C}可為未經取代之C₃₋₆炔基。在其他實施例中，R^{6C}可為未經取代之C₃₋₆環烷基，例如環丙基、環丁基、環戊基或環己基。

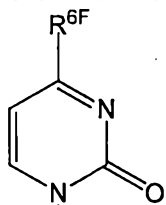
在一些實施例中，B¹可為腺嘌呤。在一些實施例中，B¹可為視情



況經取代之 ，其中 X¹可為N(氮)或-CR^{6J}；R^{6J}可選自氫、鹵素、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆烯基及視情況經取代之C₂₋₆炔基；R^{6D}可為NHR^{6G}；R^{6E}可為氫、鹵素或NHR^{6H}；R^{6G}可選自氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₆烯基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基、-C(=O)R^{A1}及-C(=O)OR^{A2}；R^{6H}可選自氫、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₃₋₆烯基、視情況經取代之C₃₋₆環烷基、-C(=O)R^{A3}及-C(=O)OR^{A4}；R^{A1}、R^{A2}、

R^{A3} 及 R^{A4} 可獨立地選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基、 C_{6-10} 芳基、雜芳基、雜環基、芳基(C_{1-6} 烷基)、雜芳基(C_{1-6} 烷基)及雜環基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， X^1 可為N(氮)。在其他實施例中， X^1 可為 $-CR^{6I}$ ，其中 CR^{6I} 可選自氫、鹵素、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基。在一些實施例中， X^1 可為CH。在一些實施例中， R^{6D} 及 R^{6E} 可均為 NH_2 。在其他實施例中， R^{6D} 及 R^{6E} 中之至少一者可為 NH_2 。在一些實施例中， R^{6D} 可為 NHR^{6G} ，其中 R^{6G} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在一些實施例中， R^{6E} 可為氫。在其他實施例中， R^{6E} 可為鹵素。在其他實施例中， R^{6E} 可為 NHR^{6H} ，其中 R^{6H} 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。在其他實施例中， R^{6D} 可為 NHR^{6G} ，其中 R^{6G} 可選自視情況經取代之 C_{3-6} 烯基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、 $-C(=O)R^{A1}$ 及 $-C(=O)OR^{A2}$ 。在其他實施例中， R^{6E} 可為 NHR^{6H} ，其中 R^{6H} 可選自視情況經取代之 C_{3-6} 烯基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、 $-C(=O)R^{A3}$ 及 $-C(=O)OR^{A4}$ 。在一些實施例中， R^{6D} 及 R^{6E} 可為相同的。在其他實施例中， R^{6D} 及 R^{6E} 可為不同的。

在一些實施例中， B^1 可為胞嘧啶。在一些實施例中， B^1 可為視情



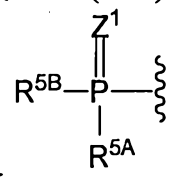
況經取代之 ，其中 R^{6F} 可為 NHR^{6I} ； R^{6I} 可選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 烯基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、 $-C(=O)R^{A5}$ 及 $-C(=O)OR^{A6}$ ；且 R^{A5} 及 R^{A6} 獨立地選自由以下組成之群： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基、 C_{6-10} 芳基、雜芳基、雜環基、芳基(C_{1-6} 烷基)、雜芳基(C_{1-6} 烷基)及雜環基(C_{1-6} 烷基)。在一些實施例中， R^{6F} 可為 NH_2 。在其他實施例中， R^{6F} 可

為 $\text{NHR}^{6\text{I}}$ ，其中 $\text{R}^{6\text{I}}$ 可為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 烯基或視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。在其他實施例中， $\text{R}^{6\text{F}}$ 可為 $\text{NHR}^{6\text{I}}$ ，其中 $\text{R}^{6\text{I}}$ 可為 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}5}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A}6}$ 。當 $\text{R}^{6\text{I}}$ 為 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}5}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A}6}$ 時， $\text{R}^{\text{A}5}$ 及 $\text{R}^{\text{A}6}$ 可為 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基。 $\text{R}^{\text{A}5}$ 及 $\text{R}^{\text{A}6}$ 亦可為 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烯基、 C_{6-10} 芳基或雜芳基、雜環基。另外， $\text{R}^{\text{A}5}$ 及 $\text{R}^{\text{A}6}$ 可為芳基(C_{1-6} 烷基)、雜芳基(C_{1-6} 烷基)或雜環基(C_{1-6} 烷基)。

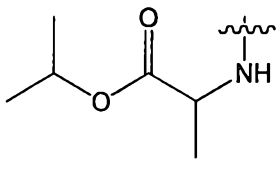
在一些實施例中， Z^1 可為 O (氧)。在其他實施例中， Z^1 可為 S (硫)。

在一些實施例中， R^2 不為鹵基。在一些實施例中， R^2 不為氟。在一些實施例中， $\text{R}^{5\text{B}}$ 不為 $-\text{O}-$ 視情況經取代之芳基。在一些實施例中， $\text{R}^{5\text{B}}$ 不為 $-\text{O}-$ 未經取代之芳基。在一些實施例中， $\text{R}^{5\text{A}}$ 不為 N -丙胺酸異丙酯。在一些實施例中， R^1 不為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。舉例而言， R^1 不為未經取代之 C_{1-6} 烷基，諸如甲基。在一些實施例中， B^1 不為視情況經取代之尿嘧啶，例如經鹵基取代之尿嘧啶。在一些實施例中，當兩個-----各自不存在時； R^{P} 不存在； R^3 為 OH 或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^8$ ；

R^2 為 F ；且 R^1 為甲基、乙基或乙烯基；則 R^4 不可選自 H 及

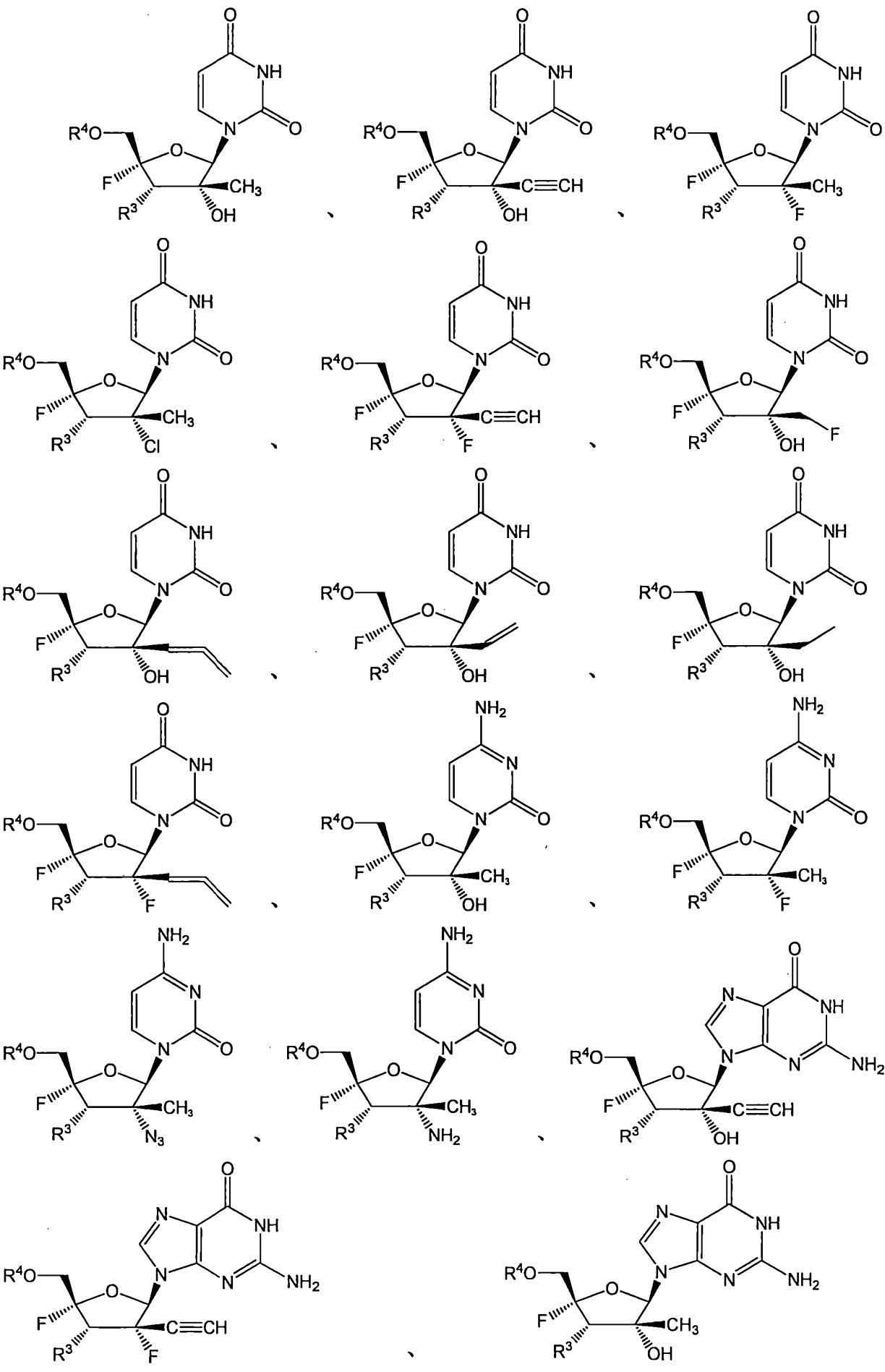


中 $\text{R}^{5\text{B}}$ 為 $-\text{O}-$ 未經取代之芳基； $\text{R}^{5\text{A}}$ 為



且 Z^1 為氧。在一些實施例中，當 B^1 為尿嘧啶時， R^2 不為鹵基(諸如氟)。在一些實施例中，式(I)化合物不為 $\text{WO } 2013/092481$ (2012年12月17申請)中之化合物。

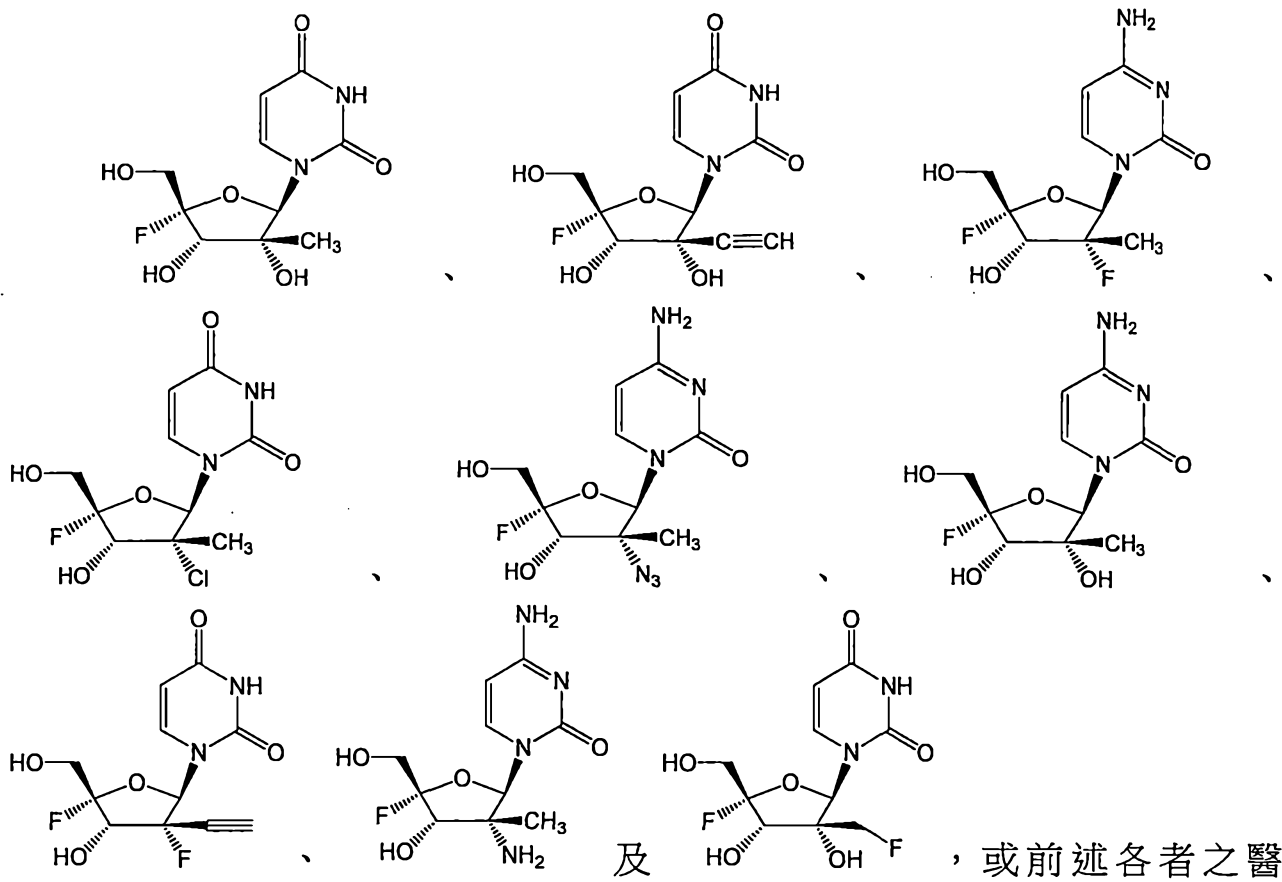
式(I)化合物之例示性結構包括以下：





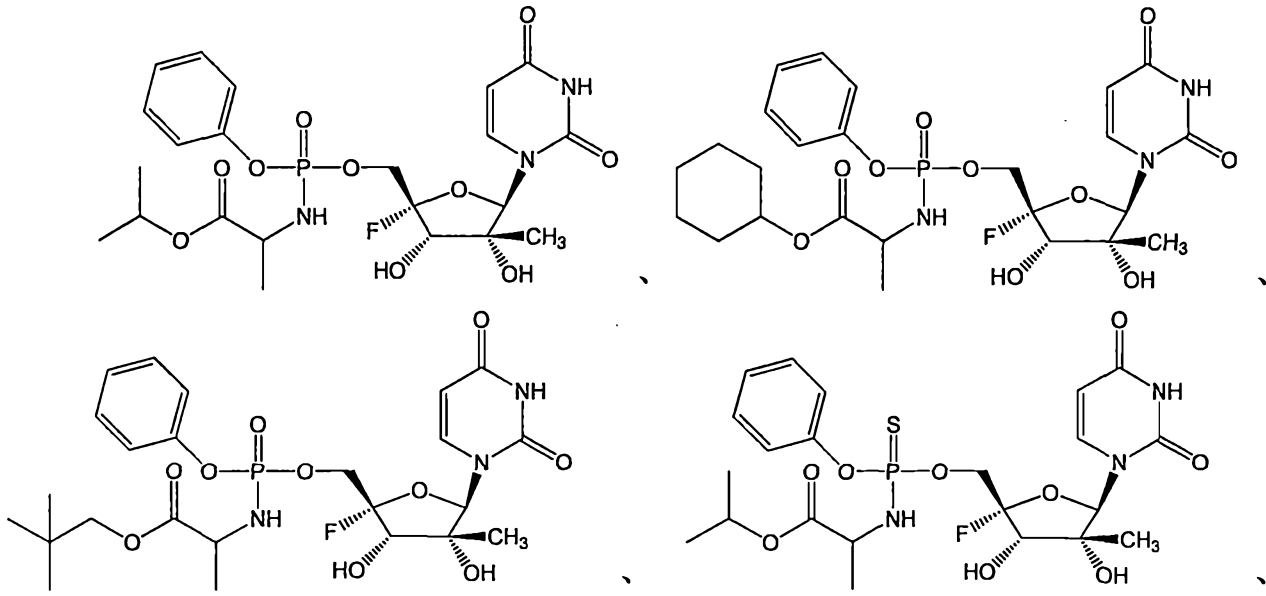
- 45 -

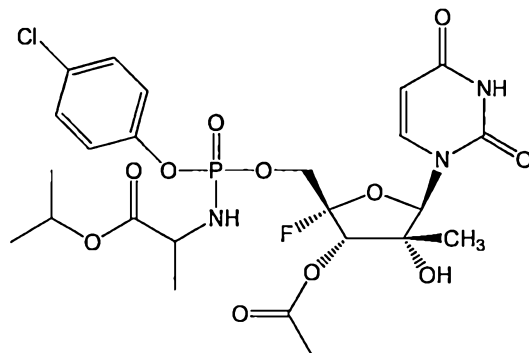
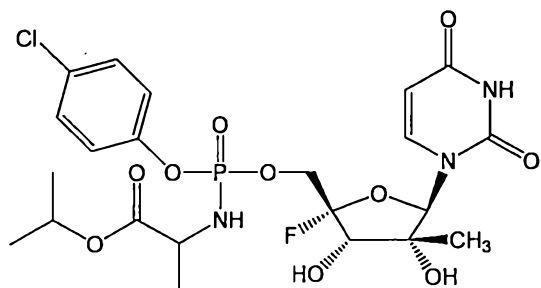
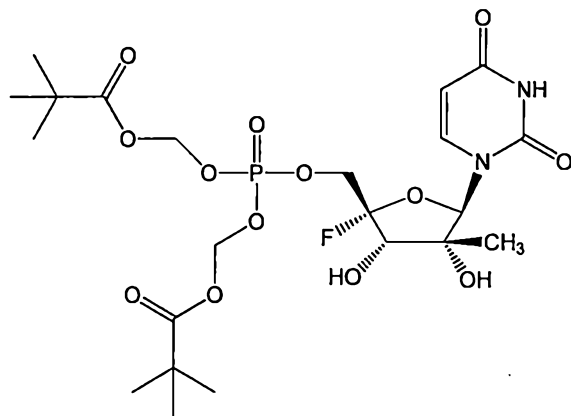
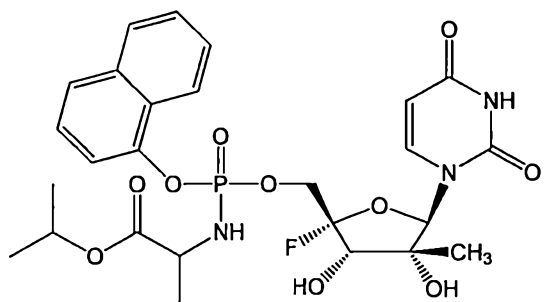
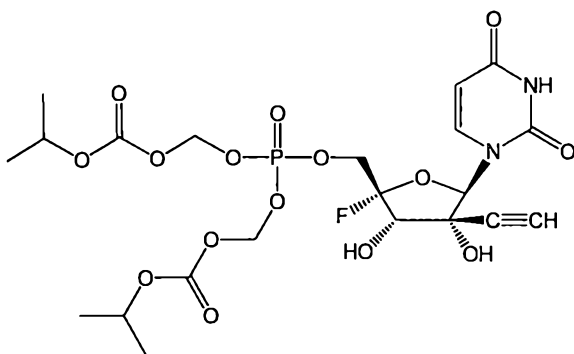
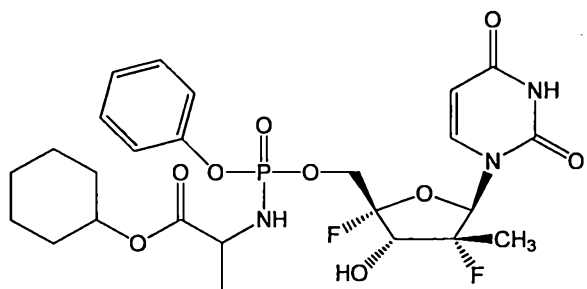
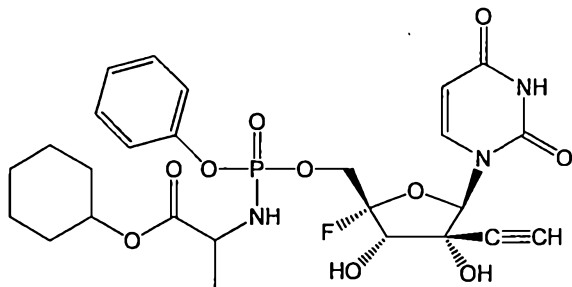
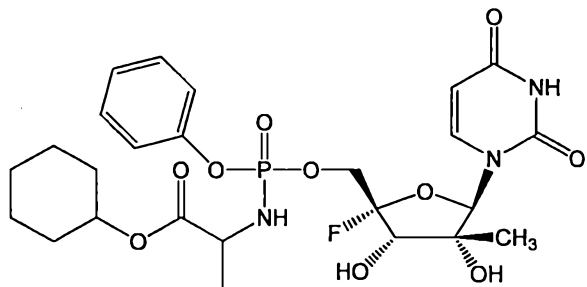
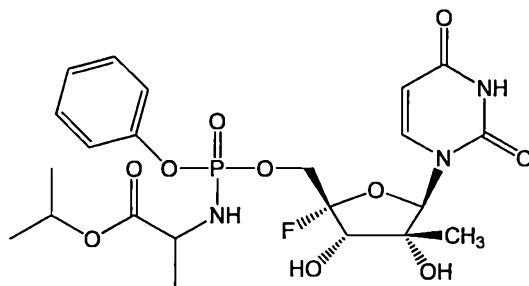
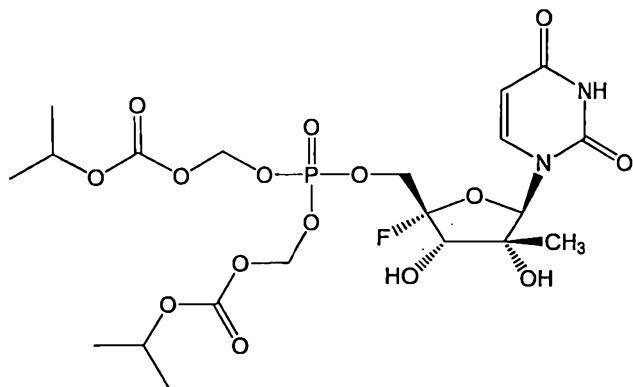
式(I)化合物之實例包括以下：

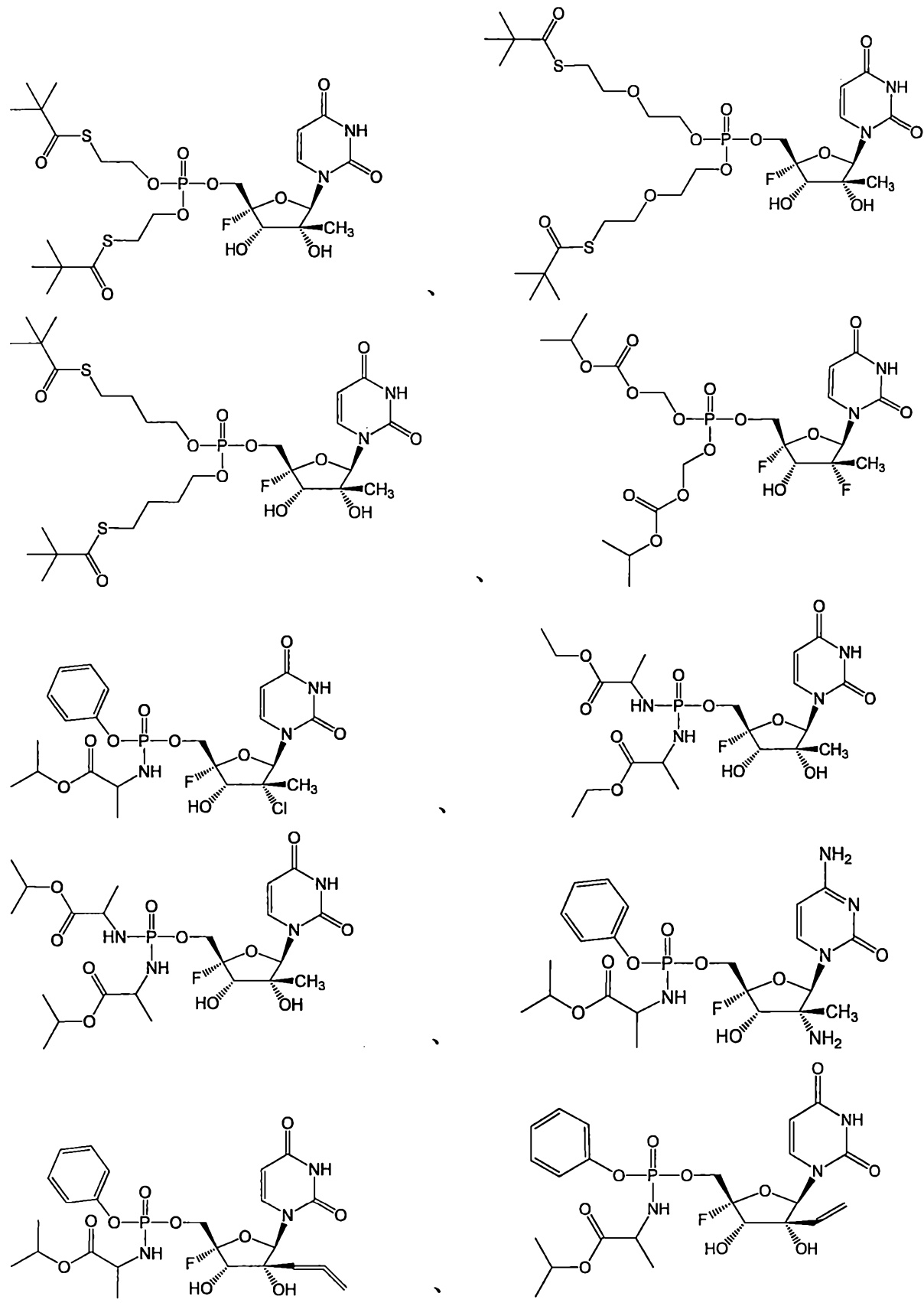


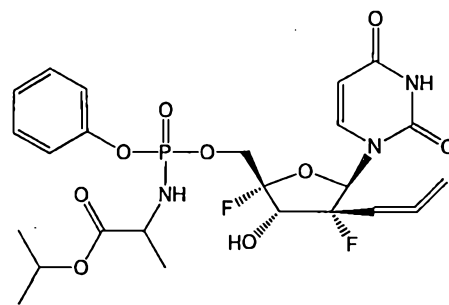
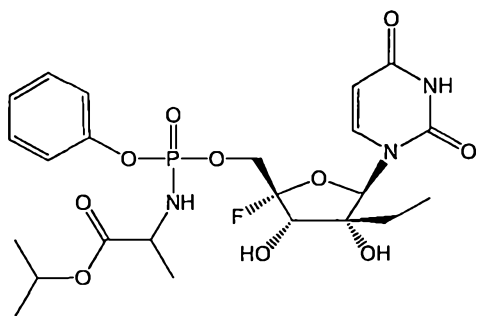
，或前述各者之醫藥學上可接受之鹽。

式(I)化合物之其他實例包括以下：

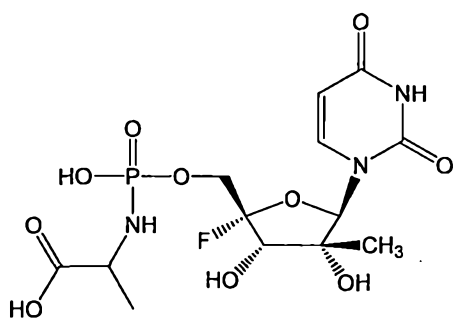






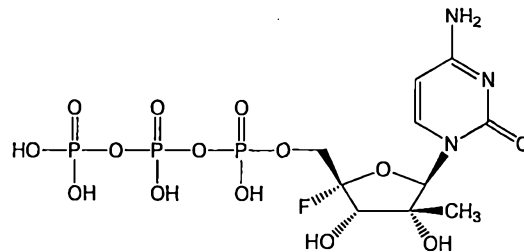
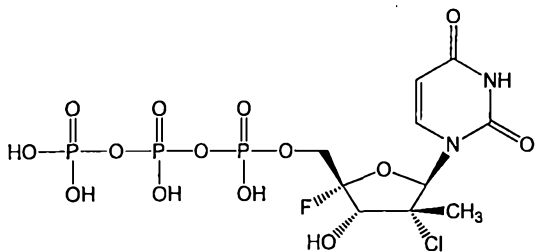
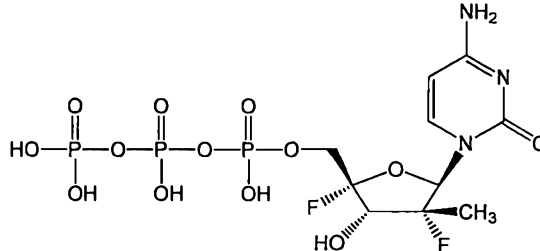
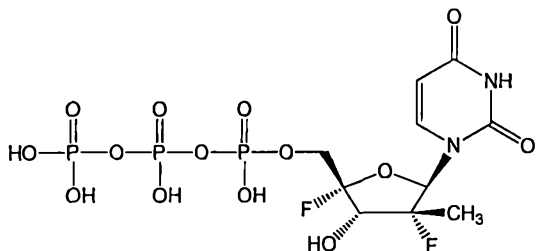
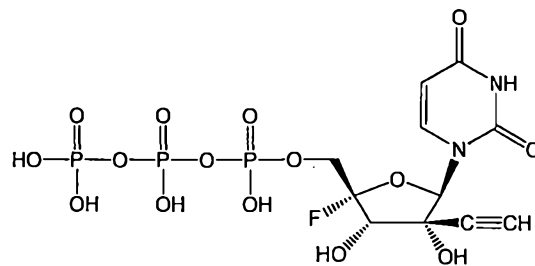
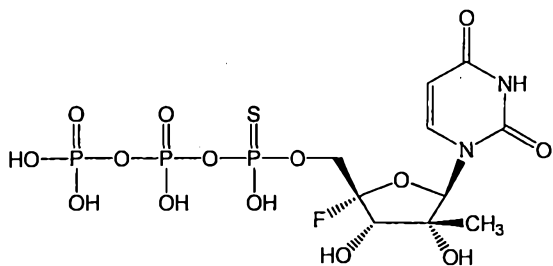
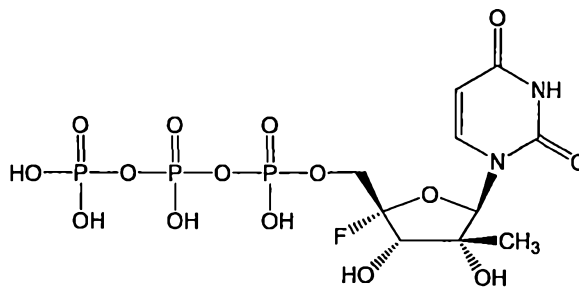
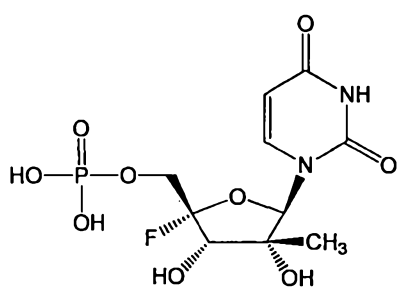


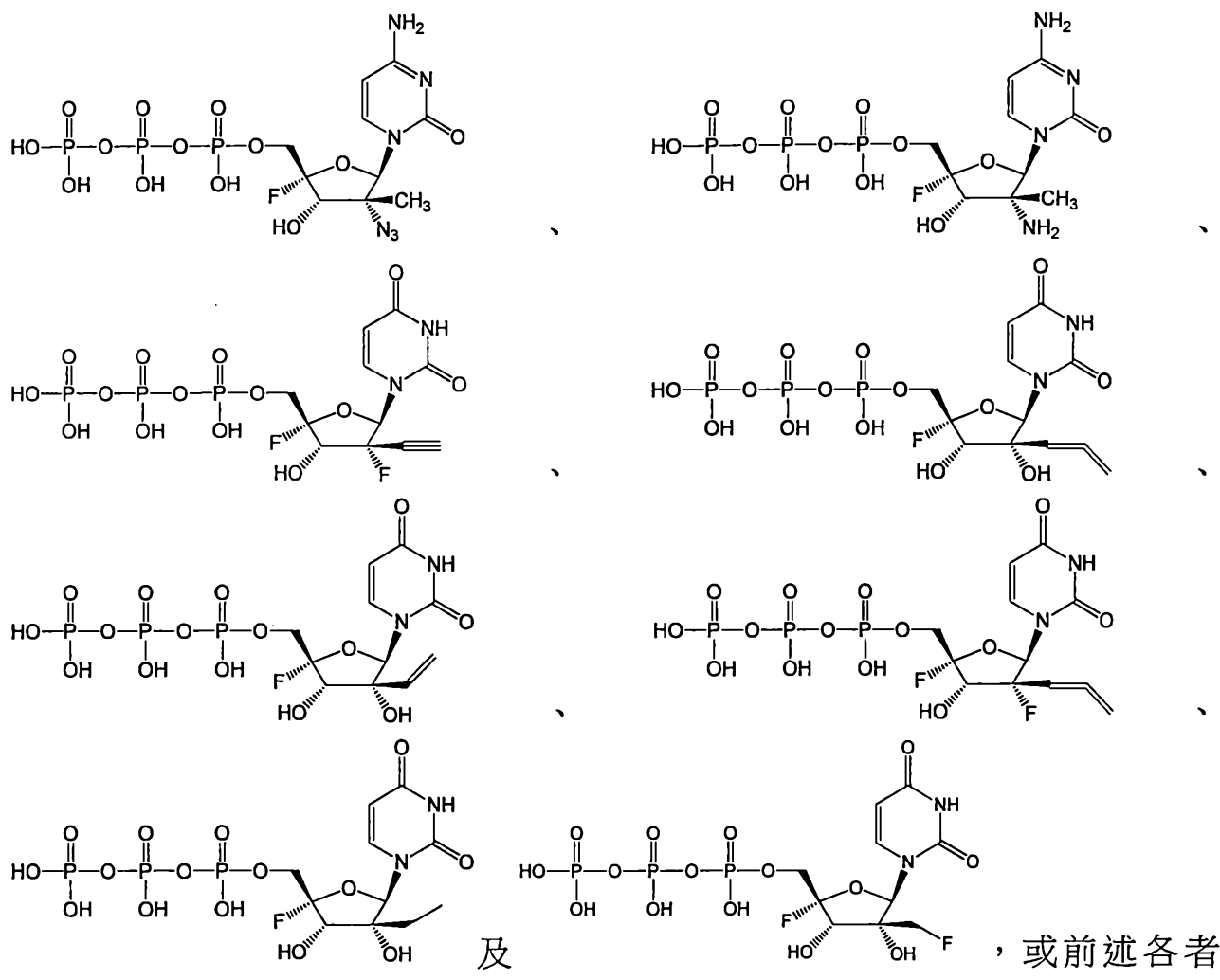
及



，或前述各者之醫藥學上可接受之鹽。

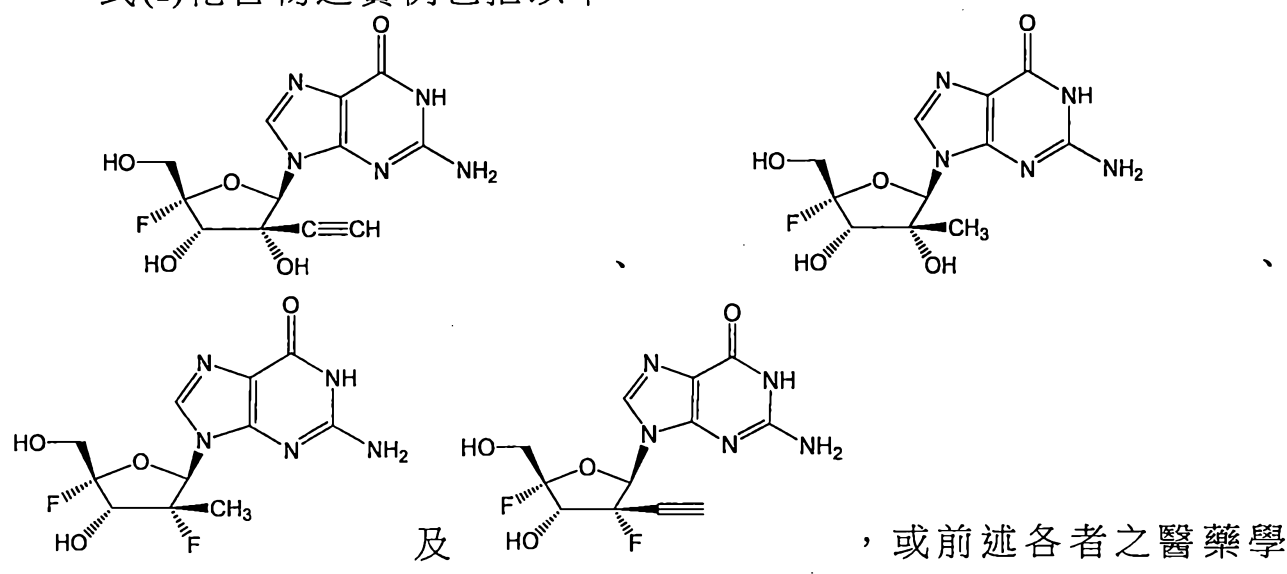
式(I)化合物之其他實例包括以下：





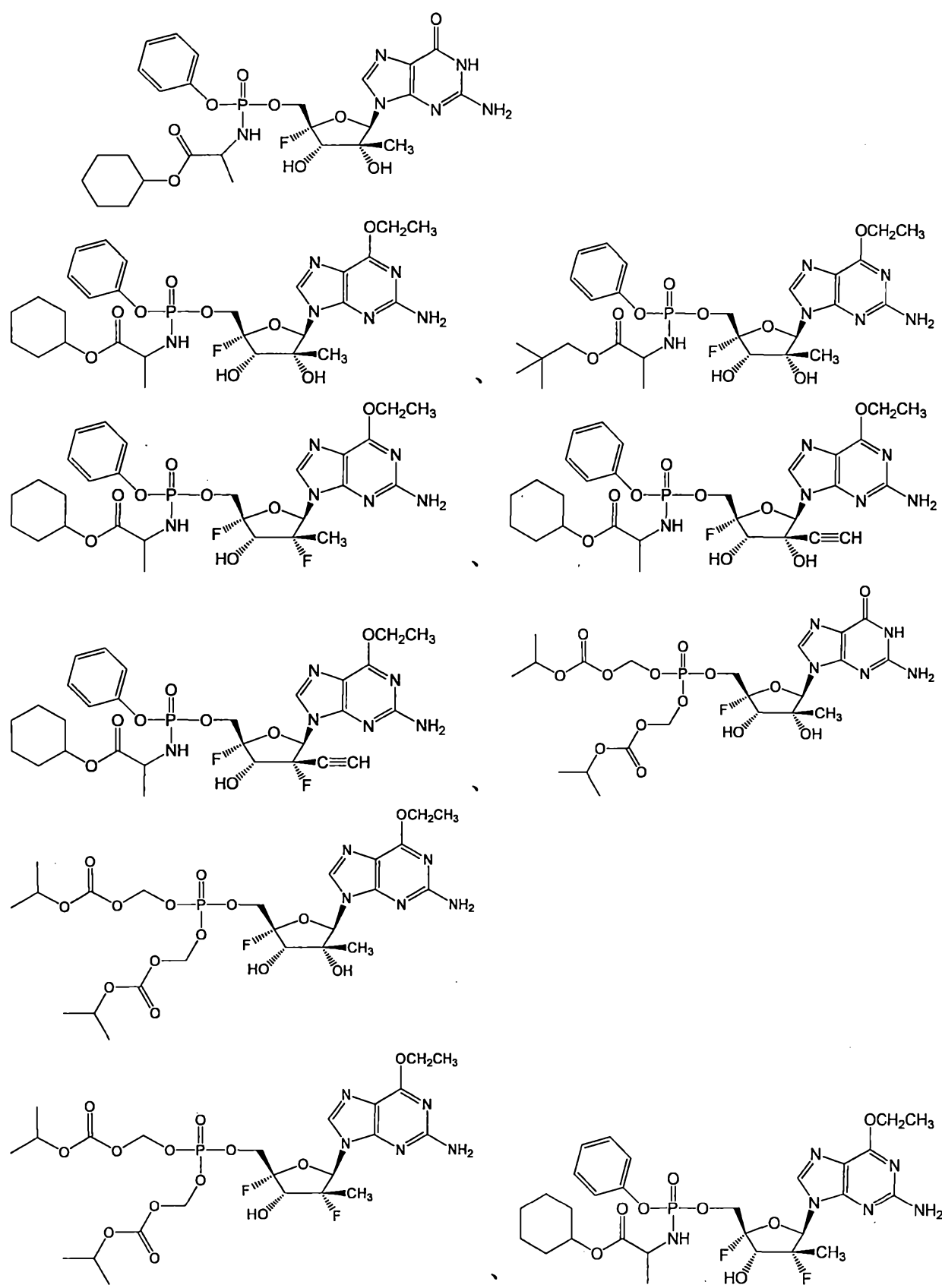
之醫藥學上可接受之鹽。

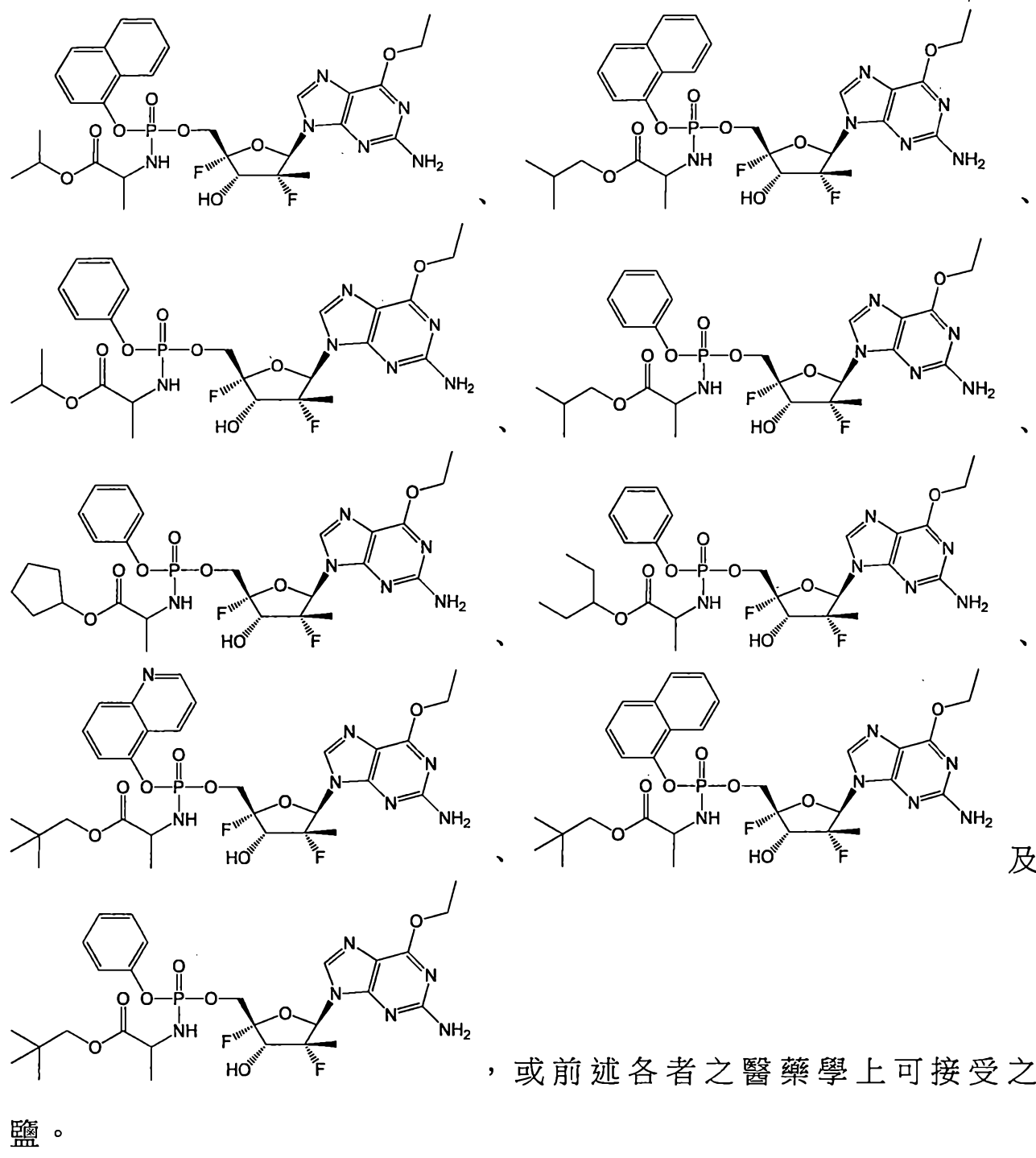
式(I)化合物之實例包括以下：



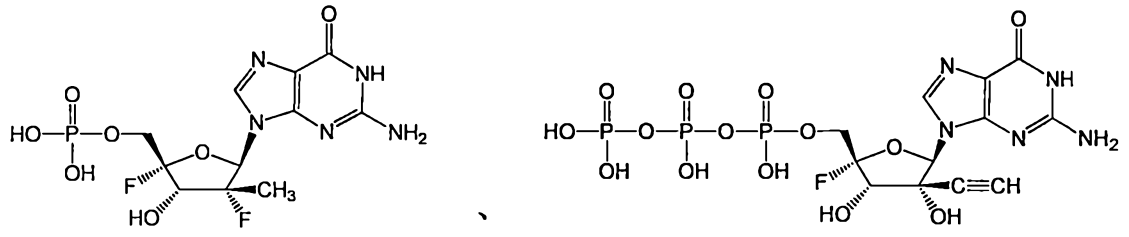
上可接受之鹽。

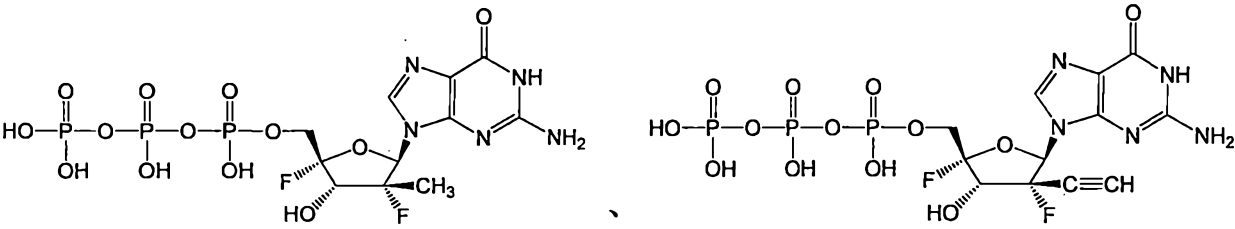
式(I)化合物之其他實例包括以下：



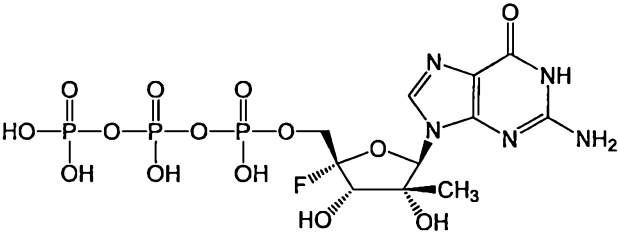


式(I)化合物之其他實例包括以下：





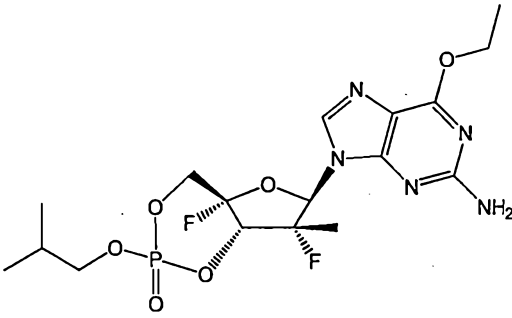
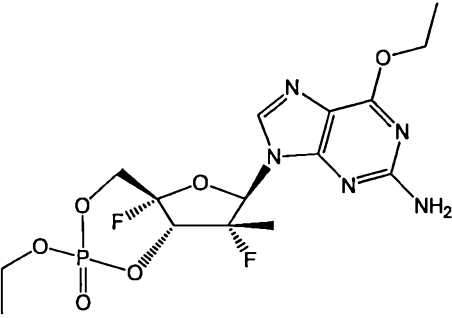
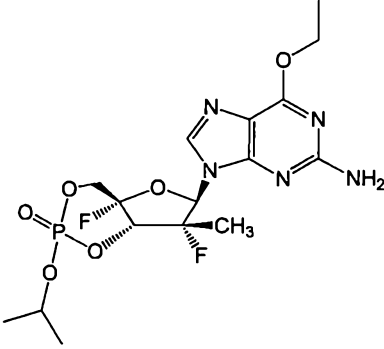
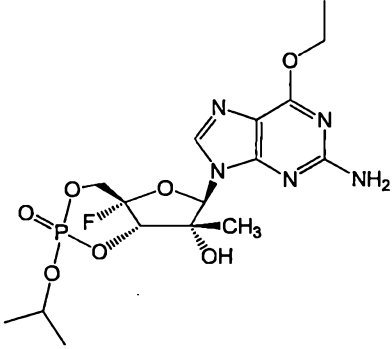
及



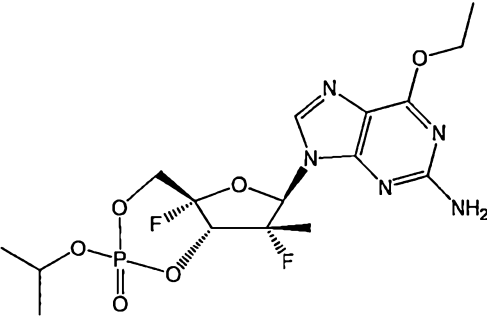
，或前述各者之醫藥學上可接受之

鹽。

式(I)化合物之其他實例包括以下：

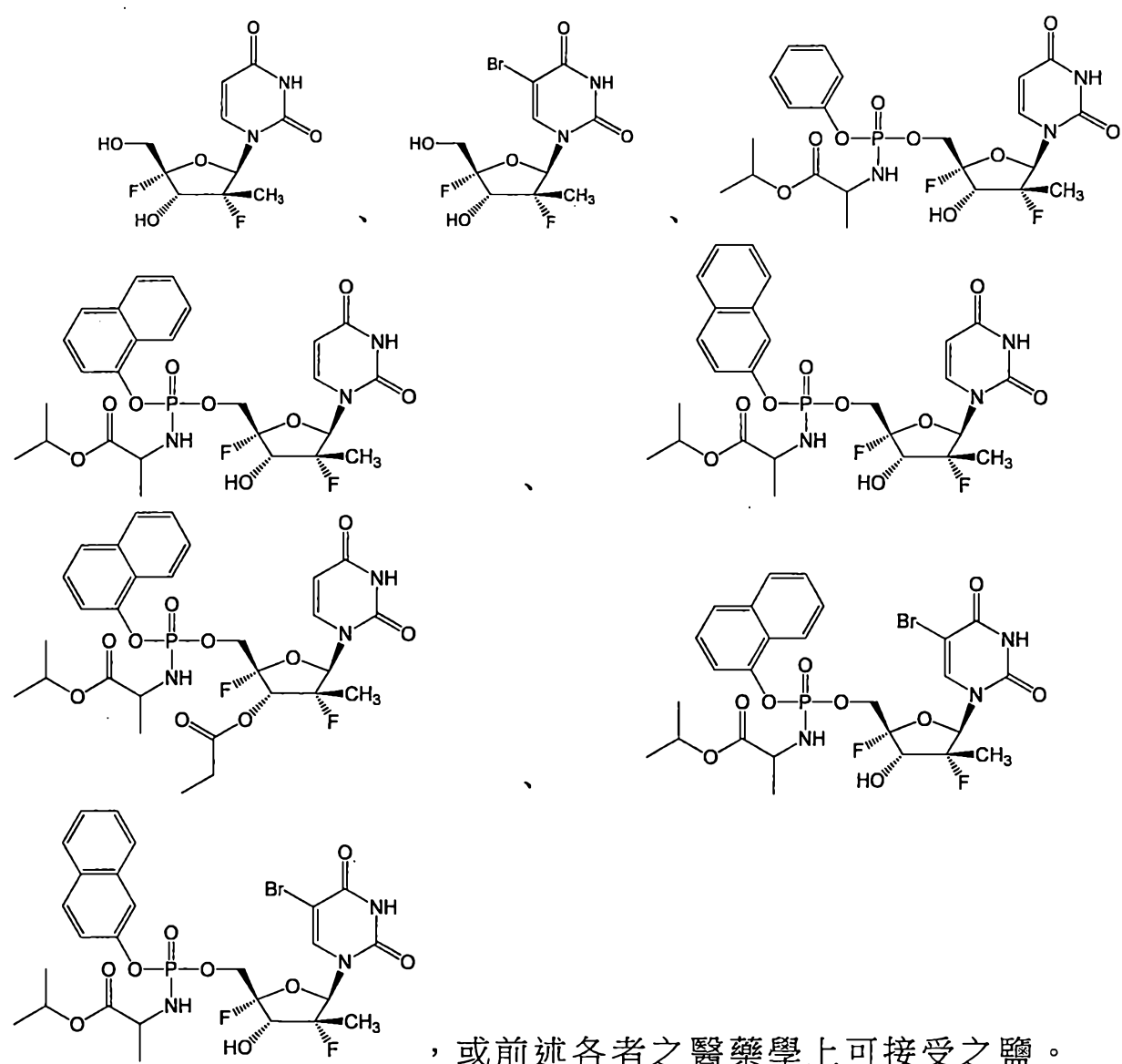


及



，或前述各者之醫藥學上可接受之鹽。

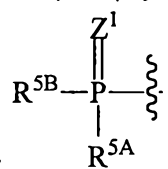
在一些實施例中，式(I)化合物不可選自：



及

，或前述各者之醫藥學上可接受之鹽。

如本文所述，式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽之可使R⁴



為 R^{5A} ； R^{5A} 為視情況經取代之N-連接之胺基酸或視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物；且 R^{5B} 為-O-視情況經取代之芳基、-O-視情況經取代之雜芳基、-O-視情況經取代之雜環基、視情況經取代之N-連接之胺基酸或視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物。藉由中和磷酸酯或硫代磷酸酯上之電荷，可由於化合物親油性增加而促進細胞膜穿透。一旦吸收且運送於細胞內，連接至磷之基團即可由酯酶、蛋白酶及/或其他酶輕易地移除。在一些實施例中，連接至磷酸酯之基團可由單純水解移除。在細胞內部，由此釋放之磷酸酯可接著

由細胞酶代謝成二磷酸酯或活性三磷酸酯。同樣地，硫代磷酸酯可代謝成 α -硫代二磷酸酯或 α -硫代三磷酸酯。另外，在一些實施例中，改變本文所述化合物(諸如式(I)化合物)上之取代基可有助於藉由減少不良作用(諸如異構化)而維持該化合物之功效。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的硫代單磷酸酯可進行立體選擇性磷酸化。舉例而言，式(I)化合物之硫代單磷酸酯可經磷酸化，得到 α -硫代二磷酸酯及/或 α -硫代三磷酸酯化合物，該化合物相對於5'-O-磷原子的(*R*)或(*S*)非對映異構體可增濃。舉例而言， α -硫代二磷酸酯及/或 α -硫代三磷酸酯化合物關於5'-O-磷原子之(*R*)及(*S*)組態中之一者可以相較於關於5'-O-磷原子之(*R*)或(*S*)組態中之另一者之量>50%、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 或 $\geq 99\%$ 之量存在。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽磷酸化可形成在5'-O-磷原子處具有(*R*)組態的化合物。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽磷酸化可形成在5'-O-磷原子處具有(*S*)組態的化合物。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之可充當HCV複製之鏈終止劑。舉例而言，式(I)化合物可在2'碳位置上含有部分，使得一旦併入該化合物即不會觀察到發生HCV之RNA鏈的進一步延伸。舉例而言，式(I)化合物可含有2'碳修飾，其中 R^1 為選自以下之非氫基團：視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可具有增強之代謝及/或血漿穩定性。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可更抗水解及/或更抗酶促轉化。舉例而言，與結構相同但在4'位置上具有氫替代氟之化合物相比，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可具有增強之代謝穩定性、增強之血漿穩定性，可

更抗水解及/或可更抗酶促轉化。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可具有改進之性質。例示性質之非限制性清單包括(但不限於)生物半衰期延長、生物可用率提高、效能增強、持續活體內反應、給藥時間間隔延長、給藥量減少、細胞毒性降低、治療疾病病況所需之量減少、病毒負荷降低、血清轉化(亦即病毒在患者血清中變得不可偵測)之時間縮短、持續病毒反應增強、臨床結果中發病率或死亡率降低、個體順應性提高、肝臟病況(諸如肝纖維化、肝硬化及/或肝癌)減少，及與其他藥物之相容性。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之生物半衰期長於24小時。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之生物半衰期比結構相同但在4'位置上具有氫替代氟之化合物大。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽相較於當前照護標準可具有較有效之抗病毒活性(例如，在HCV複製子分析中 IC_{50} 較低)。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽並不顯著抑制粒線體RNA聚合酶之粒線體功能。舉例而言，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽併入人類粒線體RNA聚合酶相較於具有相同B¹之天然5'三磷酸核苷酸低於10%。

另外，在一些實施例中，式(I)化合物中存在硫代胺基磷酸酯基、胺基磷酸酯、硫代雙胺基磷酸酯或雙胺基磷酸酯可藉由抑制化合物降解而增強化合物之穩定性。此外，在一些實施例中，存在硫代胺基磷酸酯基、胺基磷酸酯、硫代雙胺基磷酸酯或雙胺基磷酸酯可使得化合物更抗活體內裂解且提供持續、延長之功效。在一些實施例中，硫代胺基磷酸酯基、胺基磷酸酯、硫代雙胺基磷酸酯或雙胺基磷酸酯可藉由使式(I)化合物更具親脂性而有助於該化合物穿透細胞膜。在一些實施例中，硫代胺基磷酸酯基、胺基磷酸酯、硫代雙胺基磷酸酯或雙胺基磷酸酯可具有改進之口服生物可用性、改進之水溶液穩定性及

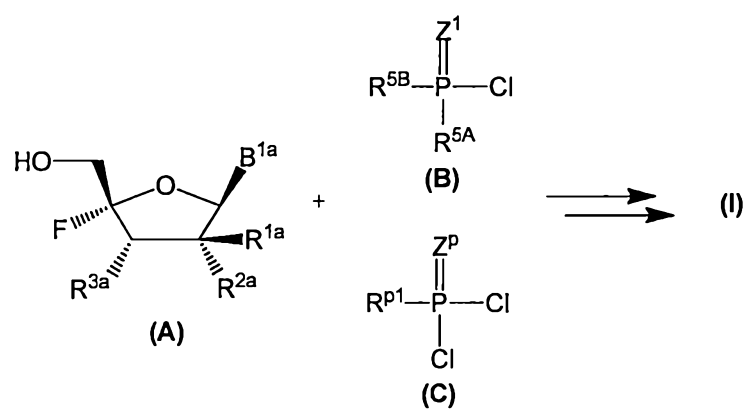
/或降低之副產物相關毒性的風險。在一些實施例中，出於比較目的，式(I)化合物可與結構相同但在4'位置上具有氫替代氟之化合物相比。

合成

式(I)化合物及本文所述者可以各種方式製備。式(I)化合物之一般合成途徑及用於合成式(I)化合物之起始物質之一些實例係展示於流程1及2中且描述於本文中。本文所展示及描述之途徑僅具說明性而非意欲將其視為以任何方式限制申請專利範圍之範疇。熟習此項技術者將能基於本文之揭示內容識別對所揭示之合成的修改且設想出替代途徑；所有該等修改及替代途徑處於申請專利範圍之範疇內。

式(I)化合物可使用熟習此項技術者已知之各種方法製備。方法之實例展示於流程1及2中。適合之含磷前驅體可商業上獲得或藉由熟習此項技術者已知之合成方法製備。含磷前驅體之通式結構之實例展示於流程1及2中，且包括磷醯氯及硫代磷醯氯。適合之磷醯氯及硫代磷醯氯為可購得的及/或可以合成方式製備。

流程1

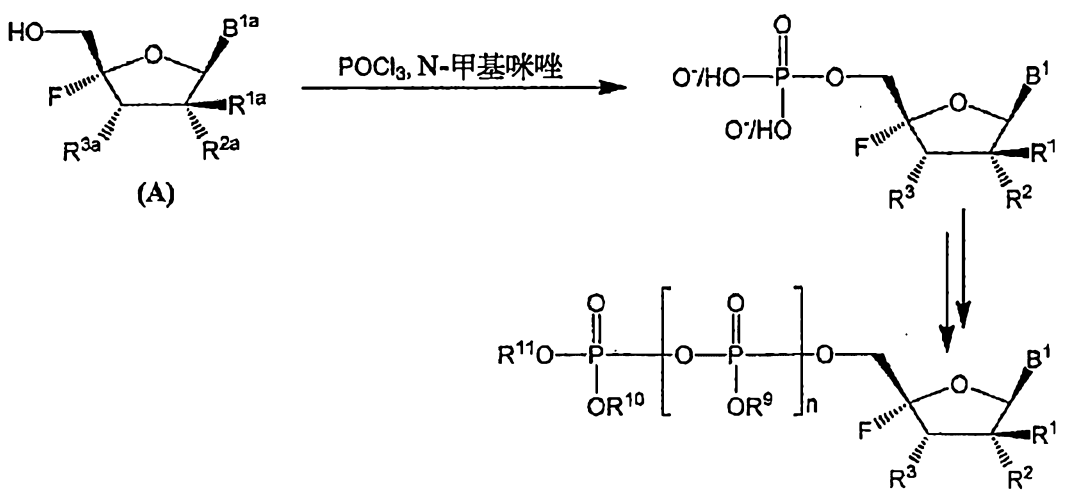


形成式(I)化合物之一種方法展示於流程1中。在流程1中，R^{1a}、R^{2a}、R^{3a}及B^{1a}可與如本文對於式(I)所述之R¹、R²、R³及B¹相同。在一些實施例中，可使用有機金屬試劑(諸如格林納試劑(Grignard

reagent))自式(A)化合物及式(B)化合物或式(A)化合物及式(C)化合物產生式(I)化合物。適合之格林納試劑為熟習此項技術者所知且包括(但不限於)氯化烷基鎂及溴化烷基鎂。在其他實施例中，可使用適當鹼來形成式(I)化合物。鹼之實例包括(但不限於)胺鹼，諸如烷基胺(包括單烷基胺、二烷基胺及三烷基胺(例如三乙胺))；視情況經取代之吡啶(例如三甲基吡啶)；及視情況經取代之咪唑(例如N-甲基咪唑)。

當式(I)化合物的Z¹為硫時，硫可以各種方式添加。在一些實施例中，硫可為含磷前驅體之一部分，例如
$$\begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{R}^{5\text{B}}-\text{P}-\text{Cl} \\ | \\ \text{R}^{5\text{A}} \end{array}$$
。或者，可使用硫化試劑用硫交換連接至磷之氧中之一者。適合之硫化劑為熟習此項技術者所知，且包括(但不限於)元素硫、拉爾森試劑(Lawesson's reagent)、環八硫、3H-1,2-苯并二硫雜環戊烯-3-酮-1,1-二氧化物(比尤凱奇試劑(Beaucage's reagent))、3-((N,N-二甲基胺基亞甲基)胺基)-3H-1,2,4-二噻唑-5-硫酮(DDTT)及雙(3-三乙氧基矽烷基)丙基-四硫化物(TEST)。

流程2



含磷前驅體可連接至核苷，例如式(A)化合物。根據含磷前驅體之連接，任何離去基均可在適宜條件下裂解，諸如水解。在流程2

中， R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 及 B^{1a} 可與如本文對於式(I)所述之 R^1 、 R^2 、 R^3 及 B^1 相同。可使用熟習此項技術者已知之方法，例如使用焦磷酸酯來添加其他含磷基團。必要時，可在添加各含磷基團期間使用一或多種鹼。適合之鹼之實例係描述於本文中。

如本文所述，在一些實施例中， R^2 及 R^3 可各自為氧原子，其中該等氧原子由羰基連接在一起。 $-O-C(=O)-O-$ 基團可使用為熟習此項技術者所知之方法形成。舉例而言，可用1,1'-羰基二咪唑(CDI)處理 R^2 及 R^3 皆為羥基之式(I)化合物。

在一些實施例中， R^2 及/或 R^3 可分別為 $-OC(=O)R^{12}$ 及 $-OC(=O)R^8$ 。可使用為熟習此項技術者所知之各種方法在2'位置及3'位置上形成 $-OC(=O)R^{12}$ 及 $-OC(=O)R^8$ 基團。舉例而言，可用烷酸酐(例如乙酸酐及丙酸酐)或烷酸氯化物(例如乙醯氯)處理 R^2 及 R^3 皆為羥基之式(I)化合物。必要時，可使用催化劑促成反應。適合催化劑之實例為4-二甲基胺基吡啶(DMAP)。或者，可藉由使烷酸(例如乙酸及丙酸)在碳化二亞胺或偶合試劑存在下反應而在2'位置及3'位置上形成 $-OC(=O)R^{12}$ 及 $-OC(=O)R^8$ 基團。碳化二亞胺之實例包括(但不限於) N,N' -二環己基碳化二亞胺(DCC)、 N,N' -二異丙基碳化二亞胺(DIC)及1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺(EDC)。

為了減少副產物形成，可用一或多個適合之保護基保護連接至戊醣環之一或多個基團。舉例而言，若 R^2 及/或 R^3 為羥基，則可用適合之保護基(諸如三芳基甲基及/或矽烷基)保護羥基。三芳基甲基之實例包括(但不限於)三苯甲基、單甲氧基三苯甲基(MMTr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr)、4,4',4"-三甲氧基三苯甲基(TMTr)、4,4',4"-參(苯甲醯氧基)三苯甲基(TBTr)、4,4',4"-參(4,5-二氯鄰苯二醯亞胺基)三苯甲基(CPTr)、4,4',4"-參(乙醯丙醯氧基)三苯甲基(TLTr)、對大茴香甲基-1-萘基苯基甲基、二-鄰大茴香甲基-1-萘基甲基、對甲苯基二苯甲

基、3-(咪唑基甲基)-4,4'-二甲氧基三苯甲基、9-苯基二苯并呋喃-9-基(Pixyl)、9-(對甲氧基苯基)二苯并呋喃-9-基(Mox)、4-癸氧基三苯甲基、4-十六烷氧基三苯甲基、4,4'-二十八烷基三苯甲基、9-(4-十八烷氧基苯基)二苯并呋喃-9-基、1,1'-雙-(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、4,4',4''-參(第三丁基苯基)甲基(TTTr)及4,4'-二-3,5-己二烯氧基三苯甲基。適合之矽烷基之實例係描述於本文中且包括三甲基矽烷基(TMS)、第三丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、三異丙基矽烷基(TIPS)、第三丁基二苯基矽烷基(TBDPS)、三異丙基矽烷基氧基甲基及[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基。或者， R^2 及/或 R^3 可由單個非對掌性或對掌性保護基，例如藉由形成原酸酯、環狀縮醛或環狀縮酮而加以保護。適合之原酸酯包括甲氧基亞甲基縮醛、乙氧基亞甲基縮醛、2-氧雜亞環戊基原酸酯、二甲氧基亞甲基原酸酯、1-甲氧基亞乙基原酸酯、1-乙氧基亞乙基原酸酯、亞甲基原酸酯、苯酞原酸酯、1,2-二甲氧基亞乙基原酸酯及 α -甲氧基苯亞甲基原酸酯；適合之環狀縮醛包括亞甲基縮醛、亞乙基縮醛、第三丁基亞甲基縮醛、3-(苯甲氧基)丙基縮醛、苯亞甲基縮醛、3,4-二甲氧基苯亞甲基縮醛及對乙醯氧基苯亞甲基縮醛；且適合之環狀縮酮包括1-第三丁基亞乙基縮酮、1-苯基亞乙基縮酮、亞異丙基縮酮、亞環戊基縮酮、亞環己基縮酮、亞環庚基縮酮及1-(4-甲氧基苯基)亞乙基縮酮。

醫藥組合物

本文所述之一些實施例係關於醫藥組合物，其可包括有效量之一或多種本文所述化合物(例如式(I)化合物))或其醫藥學上可接受之鹽，及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。在一些實施例中，醫藥組合物可包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之單個非對映異構體(例如，單個非對映異構體相較於其他非對映異構體之總濃度以大於99%之濃度存在於醫藥組合物中)。在其他實施例

中，醫藥組合物可包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之非對映異構體之混合物。舉例而言，醫藥組合物可包括相較於其他非對映異構體之總濃度 $>50\%$ 、 $\geq 60\%$ 、 $\geq 70\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 或 $\geq 98\%$ 之濃度的一種非對映異構體。在一些實施例中，醫藥組合物包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之兩種非對映異構體之1:1混合物。

術語「醫藥組合物」係指本文所揭示之一或多種化合物與其他化學組分(諸如稀釋劑或載劑)之混合物。醫藥組合物有助於向有機體投與化合物。醫藥組合物亦可藉由使化合物與諸如以下之無機酸或有機酸反應來獲得：鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、對甲苯磺酸及水楊酸。醫藥組合物一般適合於特定預期投藥途徑。醫藥組合物適於人類及/或牲畜應用。

術語「生理學上可接受」定義載劑、稀釋劑或賦形劑不消除化合物之生物活性及性質。

如本文所用之「載劑」係指有助於化合物併入細胞或組織中之化合物。舉例而言(不限於)，二甲亞砜(DMSO)為有助於多種有機化合物吸收至個體細胞或組織中之常用載劑。

如本文所用之「稀釋劑」係指醫藥組合物中缺乏藥理活性但可能為醫藥學上必要或所需之成分。舉例而言，稀釋劑可用於增加質量對於製造及/或投藥而言過小之有效藥物的體積。其亦可為溶解欲藉由注射、攝食或吸入而投與之藥物的液體。此項技術中之稀釋劑之常見形式為緩衝水性溶液，諸如(不限於)模擬人類血液組成之磷酸鹽緩衝鹽水。

如本文所用之「賦形劑」係指添加至醫藥組合物中以提供組合物以(不限於)體積、稠度、穩定性、黏合能力、潤滑、崩解能力等之惰性物質。「稀釋劑」為一種類型之賦形劑。

本文所述之醫藥組合物本身可投與人類患者，或以其與如組合

療法中之其他活性成分或載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合混合的醫藥組合物形式投與人類患者。合適的調配物視所選投與途徑而定。調配及投與本文所述化合物之技術為熟習此項技術者所知。

本文揭示之醫藥組合物可以本身已知之方式，例如藉助於習知混合、溶解、粒化、製備糖衣藥丸、水磨、乳化、囊封、覆埋或製錠方法來製造。另外，含有有效達成預期目的之量的活性成分。用於本文揭示之醫藥組合中之多種化合物可以與醫藥學上相容之相對離子形成之鹽形式提供。

在此項技術中存在多種投與化合物之技術，包括(但不限於)經口、經直腸、表面、氣霧劑、注射及非經腸傳遞，包括肌肉內、皮下、靜脈內、髓內注射、鞘內腔、直接心室內、腹膜內、鼻內及眼內注射。

亦可以局部而非全身性方式，例如經由將化合物直接注射至感染部位中來投與化合物，其常呈儲槽式或持續釋放調配物形式。此外，可以靶向藥物傳遞系統形式，例如以塗有組織特異性抗體之脂質體形式投與化合物。脂質體將靶向器官且由器官選擇性地吸收。

必要時，組合物可存在於可含有一或多個單位劑型(含有活性成份)之封裝或施配器裝置中。封裝可(例如)包含金屬或塑膠箔，例如發泡包裝。封裝或分配器裝置可附有投藥用法說明書。封裝或分配器亦可附帶與由調節醫藥品之製造、使用或銷售之政府代理機構指定形式之容器關聯的注意事項，該注意事項反映代理機構對用於人類或牲畜之投藥的藥物形式之批准。舉例而言，此注意事項可為美國食品及藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)關於處方藥物之批准標誌或批准產品之插頁。亦可製備包括調配於相容醫藥載劑中之本文所述化合物之組合物，將其置於適當容器中，且標記其用於治療所示病況。

使用方法

本文揭示之一些實施例係關於一種治療及/或改善疾病或病況之方法，該方法可包括向個體投與有效量之一或多種本文所述化合物(諸如式(I)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或包括本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。本文揭示之其他實施例係關於一種治療及/或改善疾病或病況之方法，該方法可包括向經鑑別為罹患該疾病或病況之個體投與有效量之一或多種本文所述化合物(諸如式(I)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽或包括本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。

本文揭示之一些實施例係關於一種改善或治療HCV感染之方法，該方法可包括向經鑑別為罹患HCV感染之個體投與有效量之一或多種本文所述化合物(例如式(I)化合物)或包括一或多種本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。本文所述之其他實施例係關於使用一或多種本文所述化合物或本文所述化合物的醫藥學上可接受之鹽來製造供可包括向經鑑別為罹患HCV感染之個體投與有效量之一或多種本文所述化合物的改善及/或治療HCV感染用的藥物。本文所述之其他實施例係關於一或多種本文所述化合物或本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽，其可用於藉由向經鑑別為罹患HCV感染之個體投與有效量之一或多種本文所述化合物而改善及/或治療HCV感染。

本文揭示之一些實施例係關於改善及/或治療HCV感染之方法，該等方法可包括使感染C型肝炎病毒之細胞與有效量之一或多種本文所述化合物或本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽、或包括一或多種本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。本文所述之其他實施例係關於使用一或多種本文所述化合物或本文所述化合物的醫藥學上可接受之鹽來製造供可包括使感染C型肝炎病毒之細

胞與有效量之該或該等化合物接觸的改善及/或治療HCV感染用的藥物。本文所述之其他實施例係關於一或多種本文所述化合物或本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽，其可用於藉由使感染C型肝炎病毒之細胞與有效量之該或該等化合物接觸而改善及/或治療HCV感染。

本文揭示之一些實施例係關於抑制C型肝炎病毒複製之方法，該等方法可包括使感染C型肝炎病毒之細胞與有效量之一或多種本文所述化合物或本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽、或包括一或多種本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物接觸。本文所述之其他實施例係關於使用一或多種本文所述化合物或本文所述化合物的醫藥學上可接受之鹽來製造供可包括使感染C型肝炎病毒之細胞與有效量之該或該等化合物接觸的抑制C型肝炎病毒複製用的藥物。本文所述之其他實施例係關於本文所述化合物或本文所述化合物之醫藥學上可接受之鹽，其可用於藉由使感染C型肝炎病毒之細胞與有效量之該或該等化合物接觸而抑制C型肝炎病毒複製。

在一些實施例中，化合物可為式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 R^4 為氫。在其他實施例中，化合物可為式(I)化合物，其中式(I)化合物為單磷酸酯、二磷酸酯或三磷酸酯或前述各者之醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，化合物可為式(I)化合物，其中式(I)化合物為硫代單磷酸酯、 α -硫代二磷酸酯或 α -硫代三磷酸酯或前述各者之醫藥學上可接受之鹽。在其他實施例中，化合物可為式(I)化合物，其中式(I)化合物為胺基磷酸酯或雙胺基磷酸酯或前述各者之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，化合物可為式(I)化合物，其中式(I)化合物為硫代胺基磷酸酯基或硫代雙胺基磷酸酯或前述各者之醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，可用於改善及/或治療病毒性感染(例如HCV感染)及/或抑制病毒(諸如HCV病毒)複製之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可為第[0090]段至第[0138]段中所述實施例中

之任一者中提供的任何實施例。

HCV為黃病毒科(Flaviviridae family)中之包膜正股RNA病毒。存在各種HCV非結構蛋白，諸如NS2、NS3、NS4、NS4A、NS4B、NS5A及NS5B。NS5B咸信為涉及HCV RNA複製之RNA依賴性RNA聚合酶。

本文所述之一些實施例係關於一種抑制NS5B聚合酶活性之方法，該方法可包括使感染C型肝炎病毒之細胞與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽接觸。本文所述之一些實施例係關於一種抑制NS5B聚合酶活性之方法，該方法可包括向感染C型肝炎病毒之個體投與有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可抑制RNA依賴性RNA聚合酶，且由此抑制HCV RNA之複製。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可抑制HCV聚合酶(例如NS5B聚合酶)。

本文所述之一些實施例係關於一種治療罹患選自肝纖維化、肝硬化及肝癌之病況的個體之上述肝臟病況中之一或多者的方法，該方法可包括向個體投與有效量之本文所述化合物或醫藥組合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)，其中肝臟病況係由HCV感染所引起。本文所述之一些實施例係關於一種增強患有HCV感染之個體之肝功能的方法，該方法可包括向個體投與有效量之本文所述化合物或醫藥組合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)。亦涵蓋一種減少或消除患有HCV感染之個體之病毒引起之進一步肝臟損傷的方法，該方法藉由向個體投與有效量之本文所述化合物或醫藥組合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)來進行。在一些實施例中，此方法可包括減緩或停止肝病之進展。在其他實施例中，疾病之過程可逆轉，且涵蓋肝功能之停滯或改進。在一些實施例中，藉由使感染C型肝炎病毒之細胞與有效量之本文所述化合物(例如式(I)化合物

或其醫藥學上可接受之鹽)接觸，可治療肝纖維化、肝硬化及/或肝癌；可增強肝功能；可減少或消除病毒引起之肝臟損傷；可減緩或停止肝病之進展；可逆轉肝病之過程及/或可改進或維持肝功能。

存在多種HCV基因型，且在各基因型內存在多種亞型。舉例而言，目前已知存在11種(編號為1至11)主要HCV基因型，但也有人將基因型分為6種主要基因型。將這些基因型中之各者進一步再分成亞型(1a-1c；2a-2c；3a-3b；4a-4e；5a；6a；7a-7b；8a-8b；9a；10a及11a)。在一些實施例中，有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽、或包括有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可有效治療HCV之至少一個基因型。在一些實施例中，本文所述之化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可有效治療HCV之所有11種基因型。在一些實施例中，本文所述之化合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)可有效治療HCV之3種或3種以上、5種或5種以上、7種或7種以上、或9種或9種以上基因型。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與照護標準相比可更有效對抗更大數目之HCV基因型。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與照護標準相比可更有效對抗特定HCV基因型(諸如基因型1、2、3、4、5及/或6)。

確定治療HCV感染之方法之有效性的各種指標為熟習此項技術者所知。適合指標之實例包括(但不限於)病毒負荷降低、病毒複製減少、血清轉化(病毒在患者血清中不可偵測)時間縮短、對療法之持續病毒反應率提高、臨床結果中之發病率或死亡率降低、肝功能降低速率減小；肝功能穩定；肝功能改善；一或多種肝臟功能障礙標記物減少，包括丙胺酸轉胺酶、天冬胺酸轉胺酶、總膽紅素、結合膽紅素、 γ 麩胺醯基轉胺酶；及/或其他疾病反應指示。同樣，以有效量之本文所述化合物或醫藥組合物(例如式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽)

之成功療法可減少HCV感染個體之肝癌發病率。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之有效量為有效地使HCV病毒效價降低至不可偵測水準，例如降低至每毫升血清約100至約500個、約50至約100個、約10至約50個，或約15至約25個國際單位之量。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之有效量為有效地使HCV病毒負荷相較於投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的HCV病毒負荷有所降低之量。舉例而言，其中在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前量測HCV病毒負荷，且在用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽完成治療方案之後(例如，完成後1個月)再量測HCV病毒負荷。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之有效量可為有效地使HCV病毒負荷降低至每毫升血清約25個國際單位以下之量。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之有效量為有效地使個體血清中之HCV病毒效價相較於投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前的病毒負荷達成以下範圍內之降低的量：約1.5-log至約2.5-log降低、約3-log至約4-log降低或大於約5-log降低。舉例而言，可在投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之前量測HCV病毒負荷，且在用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽完成治療方案之後(例如，完成後1個月)再量測HCV病毒負荷。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可如在完成治療方案之後(例如完成後1個月)所測定使個體體內C型肝炎病毒之複製相對於治療前水準減少至少1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍、15倍、20倍、25倍、50倍、75倍、100倍或100倍以上。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可使C型肝炎病毒之複製相對於治療前水準減少在約2倍至約5倍、約10倍至約20倍、約15倍至約40倍或約50倍至約100倍的範圍內。在一些實施例中，式(I)化合

物或其醫藥學上可接受之鹽可使C型肝炎病毒複製產生以下範圍內之減少：比由根據照護標準所投與之聚乙二醇化干擾素與病毒唑之組合所達成之C型肝炎病毒複製減少大1 log至1.5 log、1.5 log至2 log、2 log至2.5 log、2.5 log至3 log、3 log至3.5 log或3.5 log至4 log之C型肝炎病毒複製減少，或相較於用病毒唑及聚乙二醇化干擾素進行照護標準療法六個月後達成之減少，可在較短時段內，例如在一個月、兩個月或三個月內達成與照護標準療法所達成之減少相同之減少。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之有效量為有效達成持續病毒反應之量，該持續病毒反應例如在個體血清中存在不可偵測或實質上不可偵測之HCV RNA(例如每毫升血清少於約500個、少於約200個、少於約100個、少於約25個或少於約15個國際單位)並在停止療法後維持至少約一個月、至少約兩個月、至少約三個月、至少約四個月、至少約五個月或至少約六個月之時段。

在一些實施例中，有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可使肝纖維化標記物含量相較於未經治療之個體或安慰劑治療之個體體內標記物之含量降低至少約10%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約55%、至少約60%、至少約65%、至少約70%、至少約75%或至少約80%或80%以上。量測血清標記物之方法為熟習此項技術者所知且包括使用對既定血清標記物具特異性之抗體進行的基於免疫學之方法，例如酶聯結免疫吸附劑分析(ELISA)、放射免疫分析及其類似方法。標記物之實例之非限制性清單包括使用已知方法量測血清丙胺酸轉胺酶(ALT)、天冬胺酸轉胺酶(AST)、鹼性磷酸酶(ALP)、 γ -麩胺醯基轉胺酶(GGT)及總膽紅素(TBIL)之含量。一般而言，ALT含量低於約45 IU/L(國際單位/公升)、AST處於10-34 IU/L範圍內、ALP處於44-147 IU/L範圍內、GGT處於0-51 IU/L範圍內、TBIL處於0.3-1.9 mg/dL範圍

內視為正常。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之有效量為有效地使ALT、AST、ALP、GGT及/或TBIL含量降低至視為正常含量之含量的量。

臨床上經診斷患有HCV感染之個體包括「未治療」個體(例如先前未針對HCV進行治療之個體，尤其先前未接受基於IFN- α 及/或基於病毒唑之療法的個體)以及先前針對HCV之治療無效之個體(「治療無效」個體)。治療無效個體包括「無反應者」(亦即，先前針對HCV之治療未顯著或充分降低HCV效價($\leq 0.5 \log \text{ IU/mL}$)之個體，該先前針對HCV之治療例如先前IFN-單療法、先前IFN- α 與病毒唑組合療法，或先前聚乙二醇化IFN- α 與病毒唑組合療法)；以及「復發者」(亦即先前針對HCV進行治療，例如接受先前IFN- α 單療法、先前IFN- α 與病毒唑組合療法，或先前聚乙二醇化IFN- α 與病毒唑組合療法，且HCV效價已降低而隨後升高之個體)。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可投與患有HCV之治療無效個體。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可投與患有HCV之無反應個體。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可投與患有HCV之復發個體。

一定時段後，感染物可能對一或多種治療劑產生抗性。如本文所用之術語「抗性」係指病毒株對治療劑呈現延遲、減弱及/或無效反應。舉例而言，在用抗病毒劑治療後，相較於由感染非抗性病毒株之個體所展現之病毒負荷降低量，感染抗性病毒之個體的病毒負荷可能降低達較低程度。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可投與感染對一或多種不同抗HCV劑(例如習知照護標準中使用之藥劑)具抗性之HCV病毒株的個體。在一些實施例中，當用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽治療個體時，可相較於對其他HCV藥物(諸如習知照護標準中使用之藥劑)具有抗性之HCV病毒株之產生延

遲抗性HCV病毒株產生。

在一些實施例中，有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可投與對其他抗HCV藥物有禁忌之個體。舉例而言，患有血紅素病(例如重型地中海貧血症、鐮狀細胞性貧血)之個體及存在當前療法之血液學副作用風險的其他個體對聚乙二醇化干擾素 α 與病毒唑組合投藥有禁忌。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可向對干擾素或病毒唑過敏之個體提供。

一些針對HCV進行治療之個體經歷病毒負荷回升。如本文所用之術語「病毒負荷回升」係指在治療結束之前病毒負荷在最低點以上持續 $\geq 0.5 \log \text{ IU/mL}$ 升高，其中最低點為自基線 $\geq 0.5 \log \text{ IU/mL}$ 降低。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可投與經歷病毒負荷回升之個體，或可在用於治療個體時防止該病毒負荷回升。

治療HCV之照護標準與若干副作用(不良事件)有關。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可降低可對根據照護標準用病毒唑及聚乙二醇化干擾素治療之HCV患者所觀測到之副作用的數目及/或嚴重度。副作用之實例包括(但不限於)發熱、不適、心跳過速、寒戰、頭痛、關節痛、肌肉痛、疲勞、淡漠、納呆、噁心、嘔吐、認知改變、無力、嗜睡、缺乏主動性、易激惹、昏憤、抑鬱症、嚴重抑鬱症、自殺意念、貧血、低白細胞計數及毛髮細化。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可向因與一或多種其他HCV劑(例如習知照護標準中使用之藥劑)有關之一或多種不良作用或副作用而中止HCV療法之個體提供。

表1提供與照護標準比較使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽獲得之改進百分比的一些實施例。實例包括以下：在一些實施例中，接受式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的無反應者之百分比比接受照護標準之無反應者的百分比少10%；在一些實施例中，接受式

(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之個體所經歷之副作用數目比接受照護標準之個體所經歷之副作用數目少約10%至約30%；及在一些實施例中，接受式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之個體所經歷之副作用(諸如本文所述之一種副作用)嚴重度比接受照護標準之個體所經歷之相同副作用之嚴重度低25%。定量副作用嚴重度之方法為熟習此項技術者所知。

表1

無反應者之百分比	復發者之百分比	抗性之百分比	病毒負荷回升之百分比	副作用數目	副作用嚴重度
少10%	少10%	少10%	少10%	少10%	少10%
少25%	少25%	少25%	少25%	少25%	少25%
少40%	少40%	少40%	少40%	少40%	少40%
少50%	少50%	少50%	少50%	少50%	少50%
少60%	少60%	少60%	少60%	少60%	少60%
少70%	少70%	少70%	少70%	少70%	少70%
少80%	少80%	少80%	少80%	少80%	少80%
少90%	少90%	少90%	少90%	少90%	少90%
少約10%至約30%	少約10%至約30%	少約10%至約30%	少約10%至約30%	少約10%至約30%	少約10%至約30%
少約20%至約50%	少約20%至約50%	少約20%至約50%	少約20%至約50%	少約20%至約50%	少約20%至約50%
少約30%至約70%	少約30%至約70%	少約30%至約70%	少約30%至約70%	少約30%至約70%	少約30%至約70%
少約20%至約80%	少約20%至約80%	少約20%至約80%	少約20%至約80%	少約20%至約80%	少約20%至約80%

如本文所用之「個體」係指作為治療、觀測或實驗之對象的動物。「動物」包括冷血及溫血脊椎動物及無脊椎動物，諸如魚、貝類、爬行動物及尤其哺乳動物。「哺乳動物」包括(不限於)小鼠、大鼠、家兔、天竺鼠、狗、貓、綿羊、山羊、牛、馬、靈長類動物，諸如猴、黑猩猩及猿，以及尤其人類。在一些實施例中，個體為人類。

如本文所用之術語「治療(treating)」、「治療(treatment)」、「療法(therapeutic)」或「療法(therapy)」未必意謂疾病或病況總體治癒或去除。疾病或病況之任何不必要之體征或症狀在任何程度上之任何減輕

可視作治療及/或療法。此外，治療可包括可能使患者之總體幸福感或外觀惡化的作用。

術語「治療有效量」及「有效量」用於指示活性化合物或醫藥藥劑引起所示生物或醫藥反應之量。舉例而言，化合物之有效量可為預防、減輕或改善疾病症狀或延長所治療個體之存活期所需之量。此反應可出現於組織、系統、動物或人類中，且包括減輕所治療疾病之體征或症狀。鑒於本文提供之揭示內容，確定有效量應完全在熟習此項技術者能力範圍之內。本文所揭示之化合物所需之作為劑量之治療有效量將視投藥途徑、所治療之動物(包括人類)類型及考慮中之特定動物之身體特徵而定。該劑量可適於達成所需作用，但將視諸如體重、飲食、並用藥物及其他為熟習醫藥技術者所公認之因素的因素而定。

如對於熟習此項技術者而言易於顯而易見，適用之活體內投藥劑量及特定投藥模式將視年齡、體重、病痛嚴重度及所治療之哺乳動物物種、所使用之特定化合物及使用此等化合物之特定用途而不同。可藉由熟習此項技術者使用常規方法(例如人類臨床試驗及活體外研究)來確定作為達成所需結果所需之劑量水準的有效劑量水準。

劑量範圍可為廣泛的，視所需作用及治療適應症而定。或者，劑量可基於患者體表面積且根據患者體表面積來計算，如由熟習此項技術者所瞭解。儘管應根據不同藥物來確定確切劑量，但在大多數狀況下，可作出關於劑量之一些概述。用於成人患者之日劑量方案可為例如0.01 mg至3000 mg，較佳1 mg至700 mg，例如5 mg至200 mg之各活性成分之口服劑量。該劑量可在一或多天內以單次給與或分兩次或兩次以上一系列給與，視個體需要而定。在一些實施例中，化合物將投與持續療法之時段，例如一週或超過一週，或數月或數年。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的投藥頻率可少於照

護標準內之藥劑的投藥頻率。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可每天投與一次。舉例而言，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可每日一次投與患有HCV感染之個體。在一些實施例中，使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽之治療方案之總時間可短於使用照護標準之治療方案之總時間。

在化合物之人類劑量已經確立用於至少某種病況的情況下，可使用該等相同劑量，或使用為所確立之人類劑量之約0.1%至500%，更佳約25%至250%的劑量。在未確立人類劑量的情況下，如同新發現之醫藥組合物一般，可自如由對動物進行之毒性研究及功效研究所限定之ED₅₀或ID₅₀值或由活體外或活體內研究獲得之其他適當值推斷適合之人類劑量。

在投與醫藥學上可接受之鹽之狀況下，劑量可按游離鹼計算。如由熟習此項技術者所瞭解，在某些情況下，可能需要投與超過，或甚至遠超過上述較佳劑量範圍之量的本文所揭示之化合物以有效且積極地治療尤具侵襲性之疾病或感染。

劑量之量及時間間隔可個別調節以提供足以維持調控效應或最低有效濃度(MEC)之活性部分的血漿含量。對於各化合物而言，MEC可變化，但可自活體外資料來估計。達成MEC之必要劑量將視個體特徵及投藥途徑而定。然而，HPLC分析或生物分析可用於測定血漿濃度。劑量時間間隔亦可使用MEC值來判定。應使用在10-90%的時間內、較佳30-90%之間且更佳50-90%之間的時間內將血漿含量維持在MEC之上的方案投與組合物。在局部投藥或選擇性吸收之情況下，藥物之有效局部濃度可能與血漿濃度無關。

應注意，主治醫師應瞭解如何且何時因毒性或器官功能障礙而終止、中斷或調節投藥。相反，主治醫師亦將知曉若臨床反應不足應如何調整治療至較高水準(排除毒性)。在管理相關病症中所投與之劑

量之量值將隨所治療之病況之嚴重度及投藥途徑而變。病況嚴重程度可例如藉由標準預後評估法部分評估。此外，劑量及或許給藥頻率亦將根據個別患者之年齡、體重及反應而變化。與上文所論述之方案類似之方案可用於獸醫學中。

可使用已知方法評估本文揭示之化合物的功效及毒性。舉例而言，可藉由確定針對細胞株(諸如哺乳動物且較佳人類細胞株)之活體外毒性來確立特定化合物或共有某些化學部分之化合物子集的毒理學。該等研究之結果常預示對動物，諸如哺乳動物，或更尤其人類的毒性。或者，可使用已知方法確定特定化合物對動物模型(諸如小鼠、大鼠、家兔或猴)之毒性。可使用若干公認方法(諸如活體外方法、動物模型或人類臨床試驗)來確立特定化合物之功效。當選擇模型確定功效時，熟練技術人員可根據先前技術指導來選擇適當模型、劑量、投藥途徑及/或方案。

組合療法

在一些實施例中，本文揭示之化合物(諸如式(I)化合物)或其醫藥學上可接受之鹽，或包括本文所述化合物或其醫藥學上可接受之鹽之醫藥組合物可與一或多種其他藥劑組合使用。可與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物組合使用之其他藥劑之實例包括(但不限於)當前用於治療HCV之習知照護標準中之藥劑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、其他抗病毒化合物、式(AA)化合物(包括醫藥學上可接受之鹽以及可包括式(AA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物)、式(BB)化合物(包括醫藥學上可接受之鹽以及可包括式(BB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物)、式(CC)化合物(包括醫藥學上可接受之鹽以及可包括式(CC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物)及/或其組合。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫

藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可與本文所述之一種、兩種、三種或三種以上其他藥劑一起使用。式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物之組合之實例的非限制性清單係提供於表A、B、C、D及E中。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可與當前用於習知照護標準療法中之藥劑組合使用。舉例而言，為治療HCV，本文揭示之化合物可與聚乙二醇化干擾素- α -2a(商品名：PEGASYS®)及病毒唑，或聚乙二醇化干擾素- α -2b(商標名：PEG-INTRON®)及病毒唑、聚乙二醇化干擾素- α -2a、聚乙二醇化干擾素- α -2b、或病毒唑組合使用。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可替代當前用於習知照護標準療法中之藥劑。舉例而言，為治療HCV，可使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物替代病毒唑。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可與干擾素(諸如聚乙二醇化干擾素)組合使用。適合干擾素之實例包括(但不限於)聚乙二醇化干擾素- α -2a(商標名：PEGASYS®)、聚乙二醇化干擾素- α -2b(商標名：PEG-INTRON®)、複合干擾素(interferon alfacon)-1(商標名：INFERGEN®)、聚乙二醇化干擾素 λ 及/或其組合。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可與HCV蛋白酶抑制劑組合使用。例示性HCV蛋白酶抑制劑之非限制性清單包括以

下：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®)及/或其組合。適於與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物組合使用的其他HCV蛋白酶抑制劑包括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及PCT公開案第WO 2012/142085號中所揭示者，該公開案出於其揭示HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑及NS5A抑制劑之有限目的以引用之方式併入本文中。例示性HCV蛋白酶抑制劑之非限制性清單包括圖1中編號為1001-1016之化合物。

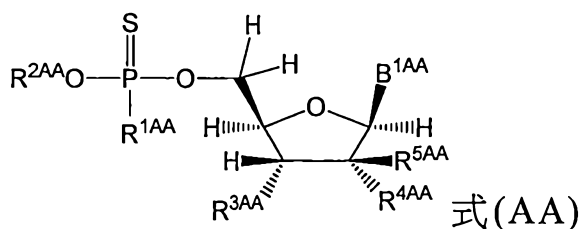
在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可與HCV聚合酶抑制劑組合使用。在一些實施例中，HCV聚合酶抑制劑可為核苷抑制劑。在其他實施例中，HCV聚合酶抑制劑可為非核苷抑制劑。適合之核苷抑制劑之實例包括(但不限於)RG7128、PSI-7851、PSI-7977、INX-189、PSI-352938、PSI-661、4'-疊氮基尿苷(包括4'-疊氮基尿苷之已知前藥)、GS-6620、IDX-184及TMC649128，及/或其組合。例示性核苷抑制劑之非限制性清單包括圖2中編號為2001-2012之化合物。適合之非核苷抑制劑之實例包括(但不限於)ABT-333、ANA-598、VX-222、HCV-796、BI-207127、GS-9190、PF-00868554(FILIBUVIR®)、VX-497及/或其組合。例示性非核苷抑制劑之非限制性清單包括圖3中編號為3001-3014之化合物。適於與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物組合使

用的其他HCV聚合酶抑制劑包括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及PCT公開案第WO 2012/142085號中所揭示者。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可與NS5A抑制劑組合使用。NS5A抑制劑之實例包括BMS-790052、PPI-461、ACH-2928、GS-5885、BMS-824393及/或其組合。例示性NS5A抑制劑之非限制性清單包括圖4中編號為4001-4012之化合物。適於與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物組合的其他NS5A抑制劑包括A-832、PPI-1301及PCT公開案第WO 2012/142085號中所揭示者。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可與其他抗病毒化合物組合使用。其他抗病毒化合物之實例包括(但不限於)Debio-025、MIR-122、環孢素A及/或其組合。例示性其他抗病毒化合物之非限制性清單包括圖5中編號為5001-5012之化合物。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可與式(AA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(AA)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物組合使用(參見2013年6月27日公開之美國公開案第2013/0164261號，其內容係以全文引用的方式併入本文中)：



其中：B^{AA1}可為視情況經取代之雜環鹼基或具有經保護之胺基的視情況經取代之雜環鹼基；R^{AA1}可選自O⁻、OH、視情況經取代之N-連接之胺基酸及視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物；R^{AA2}可不存在或選自氫、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情

況經取代之雜環基及

$$\text{R}^{\text{AA}8}\text{O}-\text{P}\left(\text{OR}^{\text{AA}7}\right)\left[\text{O}-\text{P}\left(\text{OR}^{\text{AA}6}\right)\right]_{n^{\text{AA}}}$$

，其中R^{AA6}、R^{AA7}及R^{AA8}可

獨立地不存在或為氫，且n^{AA}可為0或1；其限制條件為當R^{AA1}為O⁻或

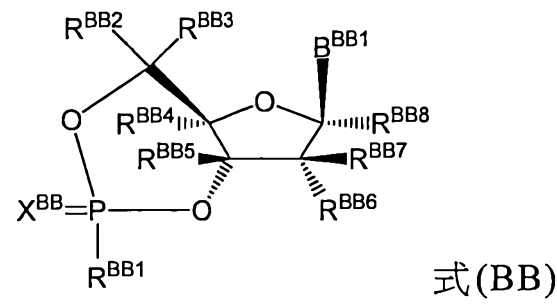
OH時，則R^{AA2}不存在、為氫或

$$\text{R}^{\text{AA}8}\text{O}-\text{P}\left(\text{OR}^{\text{AA}7}\right)\left[\text{O}-\text{P}\left(\text{OR}^{\text{AA}6}\right)\right]_{n^{\text{AA}}}$$

；R^{AA3}可選自

氫、鹵素、-OR^{AA9}及-OC(=O)R^{AA10}；R^{AA4}可選自鹵素、-OR^{AA11}及-OC(=O)R^{AA12}；或R^{AA3}及R^{AA4}可均為由羰基連接在一起之氧原子；R^{AA5}可選自視情況經取代之C₂₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆烯基、視情況經取代之C₂₋₆炔基及視情況經取代之C₃₋₆環烷基；或R^{AA4}及R^{AA5}共同可形成-(C₁₋₆烷基)-O-或-O-(C₁₋₆烷基)-；R^{AA9}及R^{AA11}可獨立地為氫或視情況經取代之C₁₋₆烷基；且R^{AA10}及R^{AA12}可獨立地為視情況經取代之C₁₋₆烷基或視情況經取代之C₃₋₆環烷基。式(AA)化合物之實例之非限制性清單包括圖7中編號為7000-7027之化合物。

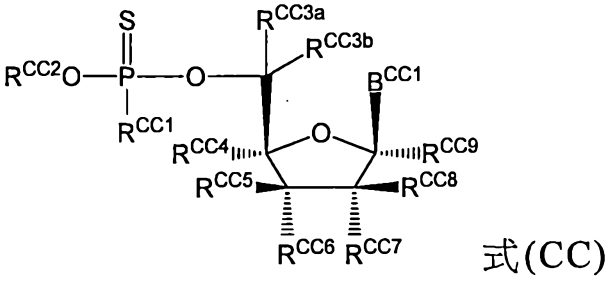
在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可與式(BB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(BB)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物組合使用(參見2012年6月28日公開之美國公開案第2012/0165286號，其內容係以全文引用的方式併入本文中)：



其中 B^{BB1} 可為視情況經取代之雜環鹼基或具有經保護之胺基的視情況經取代之雜環鹼基； X^{BB} 可為O(氧)或S(硫)； R^{BB1} 可選自 $-Z^{BB}-R^{BB9}$ 、視情況經取代之N-連接之胺基酸及視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物； Z^{BB} 可選自O(氧)、S(硫)及N(R^{BB10})； R^{BB2} 及 R^{BB3} 可獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；或 R^{BB2} 及 R^{BB3} 可連在一起形成選自以下之基團：視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基、視情況經取代之 C_{3-6} 芳基及視情況經取代之 C_{3-6} 雜芳基； R^{BB4} 可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基及視情況經取代之丙二烯基； R^{BB5} 可為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基； R^{BB6} 可選自氫、鹵素、疊氮基、胺基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{BB11}$ 及 $-OC(=O)R^{BB12}$ ； R^{BB7} 可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{BB13}$ 及 $-OC(=O)R^{BB14}$ ； R^{BB8} 可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{BB15}$ 及 $-OC(=O)R^{BB16}$ ； R^{BB9} 可選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)； R^{BB10} 可選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之

環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基(C₁₋₆烷基)、視情況經取代之雜芳基(C₁₋₆烷基)及視情況經取代之雜環基(C₁₋₆烷基)；R^{BB11}、R^{BB13}及R^{BB15}可獨立地為氫或視情況經取代之C₁₋₆烷基；且R^{BB12}、R^{BB14}及R^{BB16}可獨立地為視情況經取代之C₁₋₆烷基或視情況經取代之C₃₋₆環烷基。在一些實施例中，R^{BB2}及R^{BB3}中之至少一者不為氫。例示性式(BB)化合物之非限制性清單包括圖8中編號為8000-8016之化合物。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物可與式(CC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(CC)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物組合使用(參見2012年3月22日公開之美國公開案第2012/0071434號，其內容係以全文引用的方式併入本文中)：



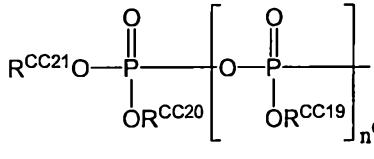
其中B^{CC1}可為視情況經取代之雜環鹼基或具有經保護之胺基的視情況經取代之雜環鹼基；R^{CC1}可選自O⁻、OH、視情況經取代之N-連接之胺基酸及視情況經取代之N-連接之胺基酸酯衍生物；R^{CC2}可選自視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環

基、

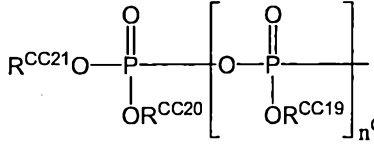
，其中R^{CC19}、R^{CC20}及R^{CC21}可獨立地不存在或為氫，且n^{CC}可為0或1；其限制條件為當R^{CC1}為O⁻或OH時，則R^{CC2}
為

；R^{CC3a}及R^{CC3b}可獨立地選自氫、氘、視情況

經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆烯基、視情況經取代之C₂₋₆炔基、視情況經取代之C₁₋₆鹵烷基及芳基(C₁₋₆烷基)；或R^{CC3a}及R^{CC3b}可連在一起形成視情況經取代之C₃₋₆環烷基；R^{CC4}可選自氫、疊氮基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆烯基及視情況經取代之C₂₋₆炔基；R^{CC5}可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、-OR^{CC10}及-OC(=O)R^{CC11}；R^{CC6}可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、-OR^{CC12}及-OC(=O)R^{CC13}；R^{CC7}可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、-OR^{CC14}及-OC(=O)R^{CC15}；或R^{CC6}及R^{CC7}可皆為氧原子且由羰基連接於一起；R^{CC8}可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之C₁₋₆烷基、-OR^{CC16}及-OC(=O)R^{CC17}；R^{CC9}可選自氫、疊氮基、氰基、視情況經取代之C₁₋₆烷基及-OR^{CC18}；R^{CC10}、R^{CC12}、R^{CC14}、R^{CC16}及R^{CC18}可獨立地選自氫及視情況經取代之C₁₋₆烷基；且R^{CC11}、R^{CC13}、R^{CC15}及R^{CC17}可獨立地選自視情況經取代之C₁₋₆烷基及視情況經取代之C₃₋₆環烷基。在一些實施例中，當R^{CC3a}、R^{CC3b}、R^{CC4}、R^{CC5}、R^{CC7}、R^{CC8}及R^{CC9}皆為氫時，R^{CC6}不為疊氮基。在一些實施例中，R^{CC2}不可為



，當R^{CC3a}為氫時，R^{CC3b}為氫，R^{CC4}為H，R^{CC5}為OH或H，R^{CC6}為氫、OH或-OC(=O)CH₃，R^{CC7}為氫、OH、OCH₃或-OC(=O)CH₃，R^{CC8}為氫、OH或OCH₃，R^{CC9}為H且B^{CC1}為視情況經取代之腺嘌呤、視情況經取代之鳥嘌呤、視情況經取代之尿嘧啶或視情況經取代之次黃嘌呤。在一些實施例中，R^{CC2}不可為



。式(CC)化合物之實例之非限制性清單包括圖6中編號為6000-6078之化合物。

本文所述之一些實施例係關於一種改善或治療HCV感染之方法，該方法可包括使感染HCV感染之細胞與以下接觸：有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及一或多種選自以下之藥劑：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、抗病毒化合物、式(AA)化合物、式(BB)化合物及式(CC)化合物，或上述任何化合物中任一者之醫藥學上可接受之鹽。

本文所述之一些實施例係關於一種改善或治療HCV感染之方法，該方法可包括向罹患HCV感染之個體投與以下物質：有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及一或多種選自以下之藥劑：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、抗病毒化合物、式(AA)化合物、式(BB)化合物及式(CC)化合物，或上述任何化合物中任一者之醫藥學上可接受之鹽。

本文所述之一些實施例係關於一種抑制C型肝炎病毒複製之方法，該方法可包括使感染C型肝炎病毒之細胞與以下接觸：有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及一或多種選自以下之藥劑：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、抗病毒化合物、式(AA)化合物、式(BB)化合物及式(CC)化合物，或上述任何化合物中任一者之醫藥學上可接受之鹽。

本文所述之一些實施例係關於一種抑制C型肝炎病毒複製之方法，該方法可包括向感染C型肝炎病毒之個體投與以下物質：有效量之式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，以及一或多種選自以下之藥劑：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、抗病毒化合物、式(AA)化合物、式(BB)化合物及式(CC)化合物，或上述任何化合物中任一者之醫藥學上可接受之鹽。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種其他藥劑一起於單個醫藥組合物中投與。在一些實施例中，式

(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種其他藥劑以兩種或兩種以上各別醫藥組合物形式投與。舉例而言，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可以一種醫藥組合物形式投與，且至少一種其他藥劑可以第二醫藥組合物形式投與。若存在至少兩種其他藥劑，則該等其他藥劑中之一或多者可處於包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的第一醫藥組合物中，且至少一種另外之其他藥劑可處於第二醫藥組合物中。

在使用式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物以及一或多種其他藥劑時之給藥量及給藥時程處於熟習此項技術者之知識範圍內。舉例而言，當使用此項技術公認之給藥量及給藥時程進行習知照護標準療法時，除該療法之外，亦可使用如本文所述之有效量及給藥方案投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物，或可使用如本文所述之有效量及給藥方案投與上述物質替代組合療法之藥劑中之一者。

投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與投與一或多種其他藥劑之次序可變化。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在所有其他藥劑之前投與。在其他實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在至少一種其他藥劑之前投與。在其他實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可與一或多種其他藥劑同時投與。在其他實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在投與至少一種其他藥劑之後投與。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽可在投與所有其他藥劑之後投與。

在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖1-8中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之組合可產生累加效應。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之

鹽與圖1-8中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之組合可產生協同效應。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖1-8中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之組合可產生強力協同效應。在一些實施例中，式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖1-8中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽及前藥)之組合無拮抗效應。

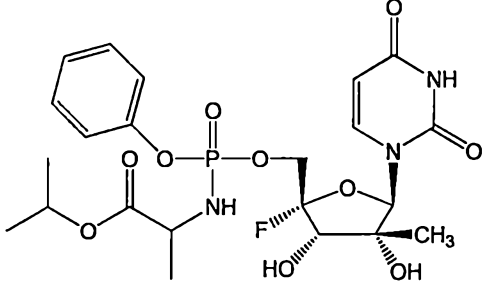
如本文所用之術語「拮抗效應」意謂化合物之組合之活性低於當個別地(亦即以單個化合物形式)測定各化合物之活性時組合中之各化合物活性之總和。如本文所用之術語「協同效應」意謂化合物之組合之活性大於當個別地測定各化合物之活性時組合中之個別化合物活性之總和。如本文所用之術語「累加效應」意謂化合物之組合之活性約等於當個別地測定各化合物之活性時組合中之個別化合物活性之總和。

將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖1-8中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽)組合使用之潛在優勢在於可使圖1-8之一或多種化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)有效治療本文揭示之疾病病況(例如HCV)所需之量相較於當投與圖1-8之一或多種化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)而不投與式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽時達成相同治療結果所需之量有所降低。舉例而言，圖1-8中之化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)之量可少於圖1-8中之化合物(包括其醫藥學上可接受之鹽)在以單療法形式投與時達成相同病毒負荷降低作用所需之量。將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖1-8中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽)組合使用之另一潛在優勢在於使用具有不同作用機制之兩種或兩種以上化合物可對抗性病毒株之產生造成相較於當以單療法形式投與化合物時之阻礙更大之阻礙。

將式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖1-8中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽)組合使用之其他優勢可包括式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖1-8中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽)之間幾乎無至無交叉抗性；式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖1-8中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽)之消除途徑不同；式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖1-8中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽)之間幾乎無至無重疊毒性；對細胞色素P450幾乎無至無顯著影響；式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽與圖1-8中之一或多種其他藥劑(包括其醫藥學上可接受之鹽)之間幾乎無至無藥物動力學相互作用；與當以單療法形式投與化合物時相比達成持續病毒反應之個體百分比較大及/或與當以單療法形式投與化合物時相比達成持續病毒反應之治療時間縮短。

式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽，或包括本文所述化合物之醫藥組合物與一或多種其他藥劑之例示性組合之非限制性清單係提供於表A、B、C、D及E中。表A、B、C、D及E中編號為X及Y之各化合物具有圖1至8中所提供之相應名稱及/或結構。表A、B、C、D及E中編號之化合物包括該等化合物之醫藥學上可接受之鹽及含有該等化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。舉例而言，1001包括對應於1001之化合物、其醫藥學上可接受之鹽及包括化合物1001及/或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。表A、B、C、D及E中所例示之組合係由式X:Y指定，其表示化合物X與化合物Y之組合。舉例而言，表A中指定為1001:9004之組合表示化合物1001與化合物9004之組合，包括化合物1001及/或9004之醫藥學上可接受之鹽，及包括化合物1001及9004之醫藥組合物(包括含化合物1001及/或化合物9004之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物)。因此，表A中指定為1001:9004之

組合表示特拉匹韋 (Telaprevir)(化合物 1001，如圖 1 所示) 與



(化合物 9004，如圖 9 所示) 之組合，包括化

合物 1001 及 / 或 9004 之醫藥學上可接受之鹽，及包括化合物 1001 及 9004 之醫藥組合物 (包括含化合物 1001 及 / 或化合物 9004 之醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物)。表 A、B、C、D 及 E 中所提供之各組合可與本文所述之一種、兩種、三種或三種以上其他藥劑一起使用。在一些實施例中，本文所述之實施例、藥劑之組合可用於治療、改善及 / 或抑制病毒及 / 或病毒感染，其中該病毒可為 HCV 且該病毒感染可為 HCV 病毒感染。

表 A：化合物 X 與化合物 Y 之例示性組合。

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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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
1013 : 9006	1013 : 9007	1013 : 9008	1013 : 9009	1013 : 9010	1013 : 9011
1014 : 9006	1014 : 9007	1014 : 9008	1014 : 9009	1014 : 9010	1014 : 9011
1015 : 9006	1015 : 9007	1015 : 9008	1015 : 9009	1015 : 9010	1015 : 9011
1016 : 9006	1016 : 9007	1016 : 9008	1016 : 9009	1016 : 9010	1016 : 9011
2001 : 9006	2001 : 9007	2001 : 9008	2001 : 9009	2001 : 9010	2001 : 9011
2002 : 9006	2002 : 9007	2002 : 9008	2002 : 9009	2002 : 9010	2002 : 9011
2003 : 9006	2003 : 9007	2003 : 9008	2003 : 9009	2003 : 9010	2003 : 9011
2004 : 9006	2004 : 9007	2004 : 9008	2004 : 9009	2004 : 9010	2004 : 9011
2005 : 9006	2005 : 9007	2005 : 9008	2005 : 9009	2005 : 9010	2005 : 9011
2006 : 9006	2006 : 9007	2006 : 9008	2006 : 9009	2006 : 9010	2006 : 9011
2007 : 9006	2007 : 9007	2007 : 9008	2007 : 9009	2007 : 9010	2007 : 9011
2008 : 9006	2008 : 9007	2008 : 9008	2008 : 9009	2008 : 9010	2008 : 9011
2009 : 9006	2009 : 9007	2009 : 9008	2009 : 9009	2009 : 9010	2009 : 9011
2010 : 9006	2010 : 9007	2010 : 9008	2010 : 9009	2010 : 9010	2010 : 9011
2011 : 9006	2011 : 9007	2011 : 9008	2011 : 9009	2011 : 9010	2011 : 9011
2012 : 9006	2012 : 9007	2012 : 9008	2012 : 9009	2012 : 9010	2012 : 9011
1001 : 9012	1001 : 9013	1001 : 9014	1001 : 9015	1001 : 9016	1001 : 9017
1002 : 9012	1002 : 9013	1002 : 9014	1002 : 9015	1002 : 9016	1002 : 9017
1003 : 9012	1003 : 9013	1003 : 9014	1003 : 9015	1003 : 9016	1003 : 9017
1004 : 9012	1004 : 9013	1004 : 9014	1004 : 9015	1004 : 9016	1004 : 9017
1005 : 9012	1005 : 9013	1005 : 9014	1005 : 9015	1005 : 9016	1005 : 9017
1006 : 9012	1006 : 9013	1006 : 9014	1006 : 9015	1006 : 9016	1006 : 9017
1007 : 9012	1007 : 9013	1007 : 9014	1007 : 9015	1007 : 9016	1007 : 9017
1008 : 9012	1008 : 9013	1008 : 9014	1008 : 9015	1008 : 9016	1008 : 9017
1009 : 9012	1009 : 9013	1009 : 9014	1009 : 9015	1009 : 9016	1009 : 9017
1010 : 9012	1010 : 9013	1010 : 9014	1010 : 9015	1010 : 9016	1010 : 9017
1011 : 9012	1011 : 9013	1011 : 9014	1011 : 9015	1011 : 9016	1011 : 9017
1012 : 9012	1012 : 9013	1012 : 9014	1012 : 9015	1012 : 9016	1012 : 9017
1013 : 9012	1013 : 9013	1013 : 9014	1013 : 9015	1013 : 9016	1013 : 9017
1014 : 9012	1014 : 9013	1014 : 9014	1014 : 9015	1014 : 9016	1014 : 9017

1

[illegible]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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
1005 : 9042	1005 : 9043	1005 : 9044	1005 : 9045	1005 : 9046	1005 : 9047
1006 : 9042	1006 : 9043	1006 : 9044	1006 : 9045	1006 : 9046	1006 : 9047
1007 : 9042	1007 : 9043	1007 : 9044	1007 : 9045	1007 : 9046	1007 : 9047
1008 : 9042	1008 : 9043	1008 : 9044	1008 : 9045	1008 : 9046	1008 : 9047
1009 : 9042	1009 : 9043	1009 : 9044	1009 : 9045	1009 : 9046	1009 : 9047
1010 : 9042	1010 : 9043	1010 : 9044	1010 : 9045	1010 : 9046	1010 : 9047
1011 : 9042	1011 : 9043	1011 : 9044	1011 : 9045	1011 : 9046	1011 : 9047
1012 : 9042	1012 : 9043	1012 : 9044	1012 : 9045	1012 : 9046	1012 : 9047
1013 : 9042	1013 : 9043	1013 : 9044	1013 : 9045	1013 : 9046	1013 : 9047
1014 : 9042	1014 : 9043	1014 : 9044	1014 : 9045	1014 : 9046	1014 : 9047
1015 : 9042	1015 : 9043	1015 : 9044	1015 : 9045	1015 : 9046	1015 : 9047
1016 : 9042	1016 : 9043	1016 : 9044	1016 : 9045	1016 : 9046	1016 : 9047

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
2001 : 9042	2001 : 9043	2001 : 9044	2001 : 9045	2001 : 9046	2001 : 9047
2002 : 9042	2002 : 9043	2002 : 9044	2002 : 9045	2002 : 9046	2002 : 9047
2003 : 9042	2003 : 9043	2003 : 9044	2003 : 9045	2003 : 9046	2003 : 9047
2004 : 9042	2004 : 9043	2004 : 9044	2004 : 9045	2004 : 9046	2004 : 9047
2005 : 9042	2005 : 9043	2005 : 9044	2005 : 9045	2005 : 9046	2005 : 9047
2006 : 9042	2006 : 9043	2006 : 9044	2006 : 9045	2006 : 9046	2006 : 9047
2007 : 9042	2007 : 9043	2007 : 9044	2007 : 9045	2007 : 9046	2007 : 9047
2008 : 9042	2008 : 9043	2008 : 9044	2008 : 9045	2008 : 9046	2008 : 9047
2009 : 9042	2009 : 9043	2009 : 9044	2009 : 9045	2009 : 9046	2009 : 9047
2010 : 9042	2010 : 9043	2010 : 9044	2010 : 9045	2010 : 9046	2010 : 9047
2011 : 9042	2011 : 9043	2011 : 9044	2011 : 9045	2011 : 9046	2011 : 9047
2012 : 9042	2012 : 9043	2012 : 9044	2012 : 9045	2012 : 9046	2012 : 9047
1001 : 9048	1001 : 9049	1001 : 9050	1001 : 9051	1001 : 9052	1001 : 9053
1002 : 9048	1002 : 9049	1002 : 9050	1002 : 9051	1002 : 9052	1002 : 9053
1003 : 9048	1003 : 9049	1003 : 9050	1003 : 9051	1003 : 9052	1003 : 9053
1004 : 9048	1004 : 9049	1004 : 9050	1004 : 9051	1004 : 9052	1004 : 9053
1005 : 9048	1005 : 9049	1005 : 9050	1005 : 9051	1005 : 9052	1005 : 9053
1006 : 9048	1006 : 9049	1006 : 9050	1006 : 9051	1006 : 9052	1006 : 9053
1007 : 9048	1007 : 9049	1007 : 9050	1007 : 9051	1007 : 9052	1007 : 9053
1008 : 9048	1008 : 9049	1008 : 9050	1008 : 9051	1008 : 9052	1008 : 9053
1009 : 9048	1009 : 9049	1009 : 9050	1009 : 9051	1009 : 9052	1009 : 9053
1010 : 9048	1010 : 9049	1010 : 9050	1010 : 9051	1010 : 9052	1010 : 9053
1011 : 9048	1011 : 9049	1011 : 9050	1011 : 9051	1011 : 9052	1011 : 9053
1012 : 9048	1012 : 9049	1012 : 9050	1012 : 9051	1012 : 9052	1012 : 9053
1013 : 9048	1013 : 9049	1013 : 9050	1013 : 9051	1013 : 9052	1013 : 9053
1014 : 9048	1014 : 9049	1014 : 9050	1014 : 9051	1014 : 9052	1014 : 9053
1015 : 9048	1015 : 9049	1015 : 9050	1015 : 9051	1015 : 9052	1015 : 9053
1016 : 9048	1016 : 9049	1016 : 9050	1016 : 9051	1016 : 9052	1016 : 9053
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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
1001 : 9060	1001 : 9061	1001 : 9062	1001 : 9063	1001 : 9064	1001 : 9065
1002 : 9060	1002 : 9061	1002 : 9062	1002 : 9063	1002 : 9064	1002 : 9065
1003 : 9060	1003 : 9061	1003 : 9062	1003 : 9063	1003 : 9064	1003 : 9065
1004 : 9060	1004 : 9061	1004 : 9062	1004 : 9063	1004 : 9064	1004 : 9065
1005 : 9060	1005 : 9061	1005 : 9062	1005 : 9063	1005 : 9064	1005 : 9065
1006 : 9060	1006 : 9061	1006 : 9062	1006 : 9063	1006 : 9064	1006 : 9065
1007 : 9060	1007 : 9061	1007 : 9062	1007 : 9063	1007 : 9064	1007 : 9065
1008 : 9060	1008 : 9061	1008 : 9062	1008 : 9063	1008 : 9064	1008 : 9065
1009 : 9060	1009 : 9061	1009 : 9062	1009 : 9063	1009 : 9064	1009 : 9065
1010 : 9060	1010 : 9061	1010 : 9062	1010 : 9063	1010 : 9064	1010 : 9065
1011 : 9060	1011 : 9061	1011 : 9062	1011 : 9063	1011 : 9064	1011 : 9065
1012 : 9060	1012 : 9061	1012 : 9062	1012 : 9063	1012 : 9064	1012 : 9065
1013 : 9060	1013 : 9061	1013 : 9062	1013 : 9063	1013 : 9064	1013 : 9065
1014 : 9060	1014 : 9061	1014 : 9062	1014 : 9063	1014 : 9064	1014 : 9065
1015 : 9060	1015 : 9061	1015 : 9062	1015 : 9063	1015 : 9064	1015 : 9065
1016 : 9060	1016 : 9061	1016 : 9062	1016 : 9063	1016 : 9064	1016 : 9065
2001 : 9060	2001 : 9061	2001 : 9062	2001 : 9063	2001 : 9064	2001 : 9065
2002 : 9060	2002 : 9061	2002 : 9062	2002 : 9063	2002 : 9064	2002 : 9065
2003 : 9060	2003 : 9061	2003 : 9062	2003 : 9063	2003 : 9064	2003 : 9065
2004 : 9060	2004 : 9061	2004 : 9062	2004 : 9063	2004 : 9064	2004 : 9065
2005 : 9060	2005 : 9061	2005 : 9062	2005 : 9063	2005 : 9064	2005 : 9065
2006 : 9060	2006 : 9061	2006 : 9062	2006 : 9063	2006 : 9064	2006 : 9065
2007 : 9060	2007 : 9061	2007 : 9062	2007 : 9063	2007 : 9064	2007 : 9065
2008 : 9060	2008 : 9061	2008 : 9062	2008 : 9063	2008 : 9064	2008 : 9065
2009 : 9060	2009 : 9061	2009 : 9062	2009 : 9063	2009 : 9064	2009 : 9065
2010 : 9060	2010 : 9061	2010 : 9062	2010 : 9063	2010 : 9064	2010 : 9065
2011 : 9060	2011 : 9061	2011 : 9062	2011 : 9063	2011 : 9064	2011 : 9065

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
2012 : 9060	2012 : 9061	2012 : 9062	2012 : 9063	2012 : 9064	2012 : 9065
1001 : 9066	1001 : 9067	1001 : 9068	1001 : 9069	1001 : 9070	1001 : 9071
1002 : 9066	1002 : 9067	1002 : 9068	1002 : 9069	1002 : 9070	1002 : 9071
1003 : 9066	1003 : 9067	1003 : 9068	1003 : 9069	1003 : 9070	1003 : 9071
1004 : 9066	1004 : 9067	1004 : 9068	1004 : 9069	1004 : 9070	1004 : 9071
1005 : 9066	1005 : 9067	1005 : 9068	1005 : 9069	1005 : 9070	1005 : 9071
1006 : 9066	1006 : 9067	1006 : 9068	1006 : 9069	1006 : 9070	1006 : 9071
1007 : 9066	1007 : 9067	1007 : 9068	1007 : 9069	1007 : 9070	1007 : 9071
1008 : 9066	1008 : 9067	1008 : 9068	1008 : 9069	1008 : 9070	1008 : 9071
1009 : 9066	1009 : 9067	1009 : 9068	1009 : 9069	1009 : 9070	1009 : 9071
1010 : 9066	1010 : 9067	1010 : 9068	1010 : 9069	1010 : 9070	1010 : 9071
1011 : 9066	1011 : 9067	1011 : 9068	1011 : 9069	1011 : 9070	1011 : 9071
1012 : 9066	1012 : 9067	1012 : 9068	1012 : 9069	1012 : 9070	1012 : 9071
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

[illegible]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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		
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		

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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		

表B：化合物X與化合物Y之例示性組合.

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
4002 : 9000	4002 : 9001	4002 : 9002	4002 : 9003	4002 : 9004	4002 : 9005
4003 : 9000	4003 : 9001	4003 : 9002	4003 : 9003	4003 : 9004	4003 : 9005
4004 : 9000	4004 : 9001	4004 : 9002	4004 : 9003	4004 : 9004	4004 : 9005
4005 : 9000	4005 : 9001	4005 : 9002	4005 : 9003	4005 : 9004	4005 : 9005
4006 : 9000	4006 : 9001	4006 : 9002	4006 : 9003	4006 : 9004	4006 : 9005
4007 : 9000	4007 : 9001	4007 : 9002	4007 : 9003	4007 : 9004	4007 : 9005
4008 : 9000	4008 : 9001	4008 : 9002	4008 : 9003	4008 : 9004	4008 : 9005
4009 : 9000	4009 : 9001	4009 : 9002	4009 : 9003	4009 : 9004	4009 : 9005
4010 : 9000	4010 : 9001	4010 : 9002	4010 : 9003	4010 : 9004	4010 : 9005
4011 : 9000	4011 : 9001	4011 : 9002	4011 : 9003	4011 : 9004	4011 : 9005
4012 : 9000	4012 : 9001	4012 : 9002	4012 : 9003	4012 : 9004	4012 : 9005
5001 : 9000	5001 : 9001	5001 : 9002	5001 : 9003	5001 : 9004	5001 : 9005
5002 : 9000	5002 : 9001	5002 : 9002	5002 : 9003	5002 : 9004	5002 : 9005
5003 : 9000	5003 : 9001	5003 : 9002	5003 : 9003	5003 : 9004	5003 : 9005
5004 : 9000	5004 : 9001	5004 : 9002	5004 : 9003	5004 : 9004	5004 : 9005
5005 : 9000	5005 : 9001	5005 : 9002	5005 : 9003	5005 : 9004	5005 : 9005
5006 : 9000	5006 : 9001	5006 : 9002	5006 : 9003	5006 : 9004	5006 : 9005
5007 : 9000	5007 : 9001	5007 : 9002	5007 : 9003	5007 : 9004	5007 : 9005
5008 : 9000	5008 : 9001	5008 : 9002	5008 : 9003	5008 : 9004	5008 : 9005
5009 : 9000	5009 : 9001	5009 : 9002	5009 : 9003	5009 : 9004	5009 : 9005
5010 : 9000	5010 : 9001	5010 : 9002	5010 : 9003	5010 : 9004	5010 : 9005
5011 : 9000	5011 : 9001	5011 : 9002	5011 : 9003	5011 : 9004	5011 : 9005
5012 : 9000	5012 : 9001	5012 : 9002	5012 : 9003	5012 : 9004	5012 : 9005

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3001:9006	3001:9007	3001:9008	3001:9009	3001:9010	3001:9011
3002:9006	3002:9007	3002:9008	3002:9009	3002:9010	3002:9011
3003:9006	3003:9007	3003:9008	3003:9009	3003:9010	3003:9011
3004:9006	3004:9007	3004:9008	3004:9009	3004:9010	3004:9011
3005:9006	3005:9007	3005:9008	3005:9009	3005:9010	3005:9011
3006:9006	3006:9007	3006:9008	3006:9009	3006:9010	3006:9011
3007:9006	3007:9007	3007:9008	3007:9009	3007:9010	3007:9011
3008:9006	3008:9007	3008:9008	3008:9009	3008:9010	3008:9011
3009:9006	3009:9007	3009:9008	3009:9009	3009:9010	3009:9011
3010:9006	3010:9007	3010:9008	3010:9009	3010:9010	3010:9011
3011:9006	3011:9007	3011:9008	3011:9009	3011:9010	3011:9011
3012:9006	3012:9007	3012:9008	3012:9009	3012:9010	3012:9011
3013:9006	3013:9007	3013:9008	3013:9009	3013:9010	3013:9011
3014:9006	3014:9007	3014:9008	3014:9009	3014:9010	3014:9011
4001:9006	4001:9007	4001:9008	4001:9009	4001:9010	4001:9011
4002:9006	4002:9007	4002:9008	4002:9009	4002:9010	4002:9011
4003:9006	4003:9007	4003:9008	4003:9009	4003:9010	4003:9011
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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
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
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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
5002 : 9036	5002 : 9037	5002 : 9038	5002 : 9039	5002 : 9040	5002 : 9041
5003 : 9036	5003 : 9037	5003 : 9038	5003 : 9039	5003 : 9040	5003 : 9041
5004 : 9036	5004 : 9037	5004 : 9038	5004 : 9039	5004 : 9040	5004 : 9041
5005 : 9036	5005 : 9037	5005 : 9038	5005 : 9039	5005 : 9040	5005 : 9041
5006 : 9036	5006 : 9037	5006 : 9038	5006 : 9039	5006 : 9040	5006 : 9041
5007 : 9036	5007 : 9037	5007 : 9038	5007 : 9039	5007 : 9040	5007 : 9041
5008 : 9036	5008 : 9037	5008 : 9038	5008 : 9039	5008 : 9040	5008 : 9041
5009 : 9036	5009 : 9037	5009 : 9038	5009 : 9039	5009 : 9040	5009 : 9041
5010 : 9036	5010 : 9037	5010 : 9038	5010 : 9039	5010 : 9040	5010 : 9041
5011 : 9036	5011 : 9037	5011 : 9038	5011 : 9039	5011 : 9040	5011 : 9041
5012 : 9036	5012 : 9037	5012 : 9038	5012 : 9039	5012 : 9040	5012 : 9041
3001 : 9042	3001 : 9043	3001 : 9044	3001 : 9045	3001 : 9046	3001 : 9047
3002 : 9042	3002 : 9043	3002 : 9044	3002 : 9045	3002 : 9046	3002 : 9047
3003 : 9042	3003 : 9043	3003 : 9044	3003 : 9045	3003 : 9046	3003 : 9047
3004 : 9042	3004 : 9043	3004 : 9044	3004 : 9045	3004 : 9046	3004 : 9047
3005 : 9042	3005 : 9043	3005 : 9044	3005 : 9045	3005 : 9046	3005 : 9047
3006 : 9042	3006 : 9043	3006 : 9044	3006 : 9045	3006 : 9046	3006 : 9047
3007 : 9042	3007 : 9043	3007 : 9044	3007 : 9045	3007 : 9046	3007 : 9047
3008 : 9042	3008 : 9043	3008 : 9044	3008 : 9045	3008 : 9046	3008 : 9047
3009 : 9042	3009 : 9043	3009 : 9044	3009 : 9045	3009 : 9046	3009 : 9047
3010 : 9042	3010 : 9043	3010 : 9044	3010 : 9045	3010 : 9046	3010 : 9047
3011 : 9042	3011 : 9043	3011 : 9044	3011 : 9045	3011 : 9046	3011 : 9047
3012 : 9042	3012 : 9043	3012 : 9044	3012 : 9045	3012 : 9046	3012 : 9047
3013 : 9042	3013 : 9043	3013 : 9044	3013 : 9045	3013 : 9046	3013 : 9047
3014 : 9042	3014 : 9043	3014 : 9044	3014 : 9045	3014 : 9046	3014 : 9047
4001 : 9042	4001 : 9043	4001 : 9044	4001 : 9045	4001 : 9046	4001 : 9047
4002 : 9042	4002 : 9043	4002 : 9044	4002 : 9045	4002 : 9046	4002 : 9047
4003 : 9042	4003 : 9043	4003 : 9044	4003 : 9045	4003 : 9046	4003 : 9047
4004 : 9042	4004 : 9043	4004 : 9044	4004 : 9045	4004 : 9046	4004 : 9047
4005 : 9042	4005 : 9043	4005 : 9044	4005 : 9045	4005 : 9046	4005 : 9047
4006 : 9042	4006 : 9043	4006 : 9044	4006 : 9045	4006 : 9046	4006 : 9047
4007 : 9042	4007 : 9043	4007 : 9044	4007 : 9045	4007 : 9046	4007 : 9047
4008 : 9042	4008 : 9043	4008 : 9044	4008 : 9045	4008 : 9046	4008 : 9047
4009 : 9042	4009 : 9043	4009 : 9044	4009 : 9045	4009 : 9046	4009 : 9047
4010 : 9042	4010 : 9043	4010 : 9044	4010 : 9045	4010 : 9046	4010 : 9047
4011 : 9042	4011 : 9043	4011 : 9044	4011 : 9045	4011 : 9046	4011 : 9047
4012 : 9042	4012 : 9043	4012 : 9044	4012 : 9045	4012 : 9046	4012 : 9047
5001 : 9042	5001 : 9043	5001 : 9044	5001 : 9045	5001 : 9046	5001 : 9047

[illegible]

[illegible]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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
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
3002 : 9078	3002 : 9079	3002 : 9080	3002 : 9081	3002 : 9082	3002 : 9083
3003 : 9078	3003 : 9079	3003 : 9080	3003 : 9081	3003 : 9082	3003 : 9083

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
3004:9078	3004:9079	3004:9080	3004:9081	3004:9082	3004:9083
3005:9078	3005:9079	3005:9080	3005:9081	3005:9082	3005:9083
3006:9078	3006:9079	3006:9080	3006:9081	3006:9082	3006:9083
3007:9078	3007:9079	3007:9080	3007:9081	3007:9082	3007:9083
3008:9078	3008:9079	3008:9080	3008:9081	3008:9082	3008:9083
3009:9078	3009:9079	3009:9080	3009:9081	3009:9082	3009:9083
3010:9078	3010:9079	3010:9080	3010:9081	3010:9082	3010:9083
3011:9078	3011:9079	3011:9080	3011:9081	3011:9082	3011:9083
3012:9078	3012:9079	3012:9080	3012:9081	3012:9082	3012:9083
3013:9078	3013:9079	3013:9080	3013:9081	3013:9082	3013:9083
3014:9078	3014:9079	3014:9080	3014:9081	3014:9082	3014:9083
4001:9078	4001:9079	4001:9080	4001:9081	4001:9082	4001:9083
4002:9078	4002:9079	4002:9080	4002:9081	4002:9082	4002:9083
4003:9078	4003:9079	4003:9080	4003:9081	4003:9082	4003:9083
4004:9078	4004:9079	4004:9080	4004:9081	4004:9082	4004:9083
4005:9078	4005:9079	4005:9080	4005:9081	4005:9082	4005:9083
4006:9078	4006:9079	4006:9080	4006:9081	4006:9082	4006:9083
4007:9078	4007:9079	4007:9080	4007:9081	4007:9082	4007:9083
4008:9078	4008:9079	4008:9080	4008:9081	4008:9082	4008:9083
4009:9078	4009:9079	4009:9080	4009:9081	4009:9082	4009:9083
4010:9078	4010:9079	4010:9080	4010:9081	4010:9082	4010:9083
4011:9078	4011:9079	4011:9080	4011:9081	4011:9082	4011:9083
4012:9078	4012:9079	4012:9080	4012:9081	4012:9082	4012:9083
5001:9078	5001:9079	5001:9080	5001:9081	5001:9082	5001:9083
5002:9078	5002:9079	5002:9080	5002:9081	5002:9082	5002:9083
5003:9078	5003:9079	5003:9080	5003:9081	5003:9082	5003:9083
5004:9078	5004:9079	5004:9080	5004:9081	5004:9082	5004:9083
5005:9078	5005:9079	5005:9080	5005:9081	5005:9082	5005:9083
5006:9078	5006:9079	5006:9080	5006:9081	5006:9082	5006:9083
5007:9078	5007:9079	5007:9080	5007:9081	5007:9082	5007:9083
5008:9078	5008:9079	5008:9080	5008:9081	5008:9082	5008:9083
5009:9078	5009:9079	5009:9080	5009:9081	5009:9082	5009:9083
5010:9078	5010:9079	5010:9080	5010:9081	5010:9082	5010:9083
5011:9078	5011:9079	5011:9080	5011:9081	5011:9082	5011:9083
5012:9078	5012:9079	5012:9080	5012:9081	5012:9082	5012:9083
3001:9084	3001:9085	3001:9086	3001:9087	3001:9088	3001:9089
3002:9084	3002:9085	3002:9086	3002:9087	3002:9088	3002:9089
3003:9084	3003:9085	3003:9086	3003:9087	3003:9088	3003:9089
3004:9084	3004:9085	3004:9086	3004:9087	3004:9088	3004:9089
3005:9084	3005:9085	3005:9086	3005:9087	3005:9088	3005:9089
3006:9084	3006:9085	3006:9086	3006:9087	3006:9088	3006:9089
3007:9084	3007:9085	3007:9086	3007:9087	3007:9088	3007:9089
3008:9084	3008:9085	3008:9086	3008:9087	3008:9088	3008:9089
3009:9084	3009:9085	3009:9086	3009:9087	3009:9088	3009:9089
3010:9084	3010:9085	3010:9086	3010:9087	3010:9088	3010:9089
3011:9084	3011:9085	3011:9086	3011:9087	3011:9088	3011:9089

[illegible]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
5004:9090	5004:9091	5004:9092	5004:9093	5004:9094	5004:9095
5005:9090	5005:9091	5005:9092	5005:9093	5005:9094	5005:9095
5006:9090	5006:9091	5006:9092	5006:9093	5006:9094	5006:9095
5007:9090	5007:9091	5007:9092	5007:9093	5007:9094	5007:9095
5008:9090	5008:9091	5008:9092	5008:9093	5008:9094	5008:9095
5009:9090	5009:9091	5009:9092	5009:9093	5009:9094	5009:9095
5010:9090	5010:9091	5010:9092	5010:9093	5010:9094	5010:9095
5011:9090	5011:9091	5011:9092	5011:9093	5011:9094	5011:9095
5012:9090	5012:9091	5012:9092	5012:9093	5012:9094	5012:9095
3001:9096	3001:9097	3001:9098	3001:9099	3001:9100	3001:9101
3002:9096	3002:9097	3002:9098	3002:9099	3002:9100	3002:9101
3003:9096	3003:9097	3003:9098	3003:9099	3003:9100	3003:9101
3004:9096	3004:9097	3004:9098	3004:9099	3004:9100	3004:9101
3005:9096	3005:9097	3005:9098	3005:9099	3005:9100	3005:9101
3006:9096	3006:9097	3006:9098	3006:9099	3006:9100	3006:9101
3007:9096	3007:9097	3007:9098	3007:9099	3007:9100	3007:9101
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		

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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		
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		

表C：化合物X與化合物Y之例示性組合.

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
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

[illegible]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
9012:7009	9013:7009	9014:7009	9015:7009	9016:7009	9017:7009
9012:7010	9013:7010	9014:7010	9015:7010	9016:7010	9017:7010
9012:7011	9013:7011	9014:7011	9015:7011	9016:7011	9017:7011
9012:7012	9013:7012	9014:7012	9015:7012	9016:7012	9017:7012
9012:7013	9013:7013	9014:7013	9015:7013	9016:7013	9017:7013
9012:7014	9013:7014	9014:7014	9015:7014	9016:7014	9017:7014
9012:7015	9013:7015	9014:7015	9015:7015	9016:7015	9017:7015
9012:7016	9013:7016	9014:7016	9015:7016	9016:7016	9017:7016
9012:7017	9013:7017	9014:7017	9015:7017	9016:7017	9017:7017
9012:7018	9013:7018	9014:7018	9015:7018	9016:7018	9017:7018
9012:7019	9013:7019	9014:7019	9015:7019	9016:7019	9017:7019
9012:7020	9013:7020	9014:7020	9015:7020	9016:7020	9017:7020
9012:7021	9013:7021	9014:7021	9015:7021	9016:7021	9017:7021
9012:7022	9013:7022	9014:7022	9015:7022	9016:7022	9017:7022
9012:7023	9013:7023	9014:7023	9015:7023	9016:7023	9017:7023
9012:7024	9013:7024	9014:7024	9015:7024	9016:7024	9017:7024
9012:7025	9013:7025	9014:7025	9015:7025	9016:7025	9017:7025
9012:7026	9013:7026	9014:7026	9015:7026	9016:7026	9017:7026
9012:7027	9013:7027	9014:7027	9015:7027	9016:7027	9017:7027
9018:7000	9019:7000	9020:7000	9021:7000	9022:7000	9023:7000
9018:7001	9019:7001	9020:7001	9021:7001	9022:7001	9023:7001
9018:7002	9019:7002	9020:7002	9021:7002	9022:7002	9023:7002
9018:7003	9019:7003	9020:7003	9021:7003	9022:7003	9023:7003
9018:7004	9019:7004	9020:7004	9021:7004	9022:7004	9023:7004
9018:7005	9019:7005	9020:7005	9021:7005	9022:7005	9023:7005
9018:7006	9019:7006	9020:7006	9021:7006	9022:7006	9023:7006
9018:7007	9019:7007	9020:7007	9021:7007	9022:7007	9023:7007
9018:7008	9019:7008	9020:7008	9021:7008	9022:7008	9023:7008
9018:7009	9019:7009	9020:7009	9021:7009	9022:7009	9023:7009
9018:7010	9019:7010	9020:7010	9021:7010	9022:7010	9023:7010
9018:7011	9019:7011	9020:7011	9021:7011	9022:7011	9023:7011
9018:7012	9019:7012	9020:7012	9021:7012	9022:7012	9023:7012
9018:7013	9019:7013	9020:7013	9021:7013	9022:7013	9023:7013
9018:7014	9019:7014	9020:7014	9021:7014	9022:7014	9023:7014
9018:7015	9019:7015	9020:7015	9021:7015	9022:7015	9023:7015
9018:7016	9019:7016	9020:7016	9021:7016	9022:7016	9023:7016
9018:7017	9019:7017	9020:7017	9021:7017	9022:7017	9023:7017
9018:7018	9019:7018	9020:7018	9021:7018	9022:7018	9023:7018
9018:7019	9019:7019	9020:7019	9021:7019	9022:7019	9023:7019
9018:7020	9019:7020	9020:7020	9021:7020	9022:7020	9023:7020
9018:7021	9019:7021	9020:7021	9021:7021	9022:7021	9023:7021
9018:7022	9019:7022	9020:7022	9021:7022	9022:7022	9023:7022
9018:7023	9019:7023	9020:7023	9021:7023	9022:7023	9023:7023
9018:7024	9019:7024	9020:7024	9021:7024	9022:7024	9023:7024
9018:7025	9019:7025	9020:7025	9021:7025	9022:7025	9023:7025
9018:7026	9019:7026	9020:7026	9021:7026	9022:7026	9023:7026
9018:7027	9019:7027	9020:7027	9021:7027	9022:7027	9023:7027
9024:7000	9025:7000	9026:7000	9027:7000	9028:7000	9029:7000
9024:7001	9025:7001	9026:7001	9027:7001	9028:7001	9029:7001
9024:7002	9025:7002	9026:7002	9027:7002	9028:7002	9029:7002
9024:7003	9025:7003	9026:7003	9027:7003	9028:7003	9029:7003

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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		
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		

表D：化合物X與化合物Y之例示性組合.

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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6039 : 9006		6039 : 9007		6039 : 9008	
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
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	
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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	

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	
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

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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	
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6030 : 9087	6070 : 9087	6030 : 9088	6070 : 9088	6030 : 9089	6070 : 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
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

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
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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				
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					

表E：化合物X與化合物Y之例示性組合.

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
-----	-----	-----	-----	-----	-----

[illegible]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
8013 : 9012	8013 : 9013	8013 : 9014	8013 : 9015	8013 : 9016	8013 : 9017
8014 : 9012	8014 : 9013	8014 : 9014	8014 : 9015	8014 : 9016	8014 : 9017
8015 : 9012	8015 : 9013	8015 : 9014	8015 : 9015	8015 : 9016	8015 : 9017
8016 : 9012	8016 : 9013	8016 : 9014	8016 : 9015	8016 : 9016	8016 : 9017
8000 : 9018	8000 : 9019	8000 : 9020	8000 : 9021	8000 : 9022	8000 : 9023
8001 : 9018	8001 : 9019	8001 : 9020	8001 : 9021	8001 : 9022	8001 : 9023
8002 : 9018	8002 : 9019	8002 : 9020	8002 : 9021	8002 : 9022	8002 : 9023
8003 : 9018	8003 : 9019	8003 : 9020	8003 : 9021	8003 : 9022	8003 : 9023
8004 : 9018	8004 : 9019	8004 : 9020	8004 : 9021	8004 : 9022	8004 : 9023
8005 : 9018	8005 : 9019	8005 : 9020	8005 : 9021	8005 : 9022	8005 : 9023
8006 : 9018	8006 : 9019	8006 : 9020	8006 : 9021	8006 : 9022	8006 : 9023
8007 : 9018	8007 : 9019	8007 : 9020	8007 : 9021	8007 : 9022	8007 : 9023
8008 : 9018	8008 : 9019	8008 : 9020	8008 : 9021	8008 : 9022	8008 : 9023
8009 : 9018	8009 : 9019	8009 : 9020	8009 : 9021	8009 : 9022	8009 : 9023
8010 : 9018	8010 : 9019	8010 : 9020	8010 : 9021	8010 : 9022	8010 : 9023
8011 : 9018	8011 : 9019	8011 : 9020	8011 : 9021	8011 : 9022	8011 : 9023
8012 : 9018	8012 : 9019	8012 : 9020	8012 : 9021	8012 : 9022	8012 : 9023
8013 : 9018	8013 : 9019	8013 : 9020	8013 : 9021	8013 : 9022	8013 : 9023
8014 : 9018	8014 : 9019	8014 : 9020	8014 : 9021	8014 : 9022	8014 : 9023
8015 : 9018	8015 : 9019	8015 : 9020	8015 : 9021	8015 : 9022	8015 : 9023
8016 : 9018	8016 : 9019	8016 : 9020	8016 : 9021	8016 : 9022	8016 : 9023
8000 : 9024	8000 : 9025	8000 : 9026	8000 : 9027	8000 : 9028	8000 : 9029
8001 : 9024	8001 : 9025	8001 : 9026	8001 : 9027	8001 : 9028	8001 : 9029
8002 : 9024	8002 : 9025	8002 : 9026	8002 : 9027	8002 : 9028	8002 : 9029
8003 : 9024	8003 : 9025	8003 : 9026	8003 : 9027	8003 : 9028	8003 : 9029
8004 : 9024	8004 : 9025	8004 : 9026	8004 : 9027	8004 : 9028	8004 : 9029
8005 : 9024	8005 : 9025	8005 : 9026	8005 : 9027	8005 : 9028	8005 : 9029
8006 : 9024	8006 : 9025	8006 : 9026	8006 : 9027	8006 : 9028	8006 : 9029
8007 : 9024	8007 : 9025	8007 : 9026	8007 : 9027	8007 : 9028	8007 : 9029
8008 : 9024	8008 : 9025	8008 : 9026	8008 : 9027	8008 : 9028	8008 : 9029
8009 : 9024	8009 : 9025	8009 : 9026	8009 : 9027	8009 : 9028	8009 : 9029
8010 : 9024	8010 : 9025	8010 : 9026	8010 : 9027	8010 : 9028	8010 : 9029
8011 : 9024	8011 : 9025	8011 : 9026	8011 : 9027	8011 : 9028	8011 : 9029
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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
8001:9042	8001:9043	8001:9044	8001:9045	8001:9046	8001:9047
8002:9042	8002:9043	8002:9044	8002:9045	8002:9046	8002:9047
8003:9042	8003:9043	8003:9044	8003:9045	8003:9046	8003:9047
8004:9042	8004:9043	8004:9044	8004:9045	8004:9046	8004:9047
8005:9042	8005:9043	8005:9044	8005:9045	8005:9046	8005:9047
8006:9042	8006:9043	8006:9044	8006:9045	8006:9046	8006:9047
8007:9042	8007:9043	8007:9044	8007:9045	8007:9046	8007:9047
8008:9042	8008:9043	8008:9044	8008:9045	8008:9046	8008:9047
8009:9042	8009:9043	8009:9044	8009:9045	8009:9046	8009:9047
8010:9042	8010:9043	8010:9044	8010:9045	8010:9046	8010:9047
8011:9042	8011:9043	8011:9044	8011:9045	8011:9046	8011:9047
8012:9042	8012:9043	8012:9044	8012:9045	8012:9046	8012:9047
8013:9042	8013:9043	8013:9044	8013:9045	8013:9046	8013:9047
8014:9042	8014:9043	8014:9044	8014:9045	8014:9046	8014:9047
8015:9042	8015:9043	8015:9044	8015:9045	8015:9046	8015:9047
8016:9042	8016:9043	8016:9044	8016:9045	8016:9046	8016:9047
8000:9048	8000:9049	8000:9050	8000:9051	8000:9052	8000:9053
8001:9048	8001:9049	8001:9050	8001:9051	8001:9052	8001:9053
8002:9048	8002:9049	8002:9050	8002:9051	8002:9052	8002:9053

[illegible]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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
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

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
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
8002:9084	8002:9085	8002:9086	8002:9087	8002:9088	8002:9089
8003:9084	8003:9085	8003:9086	8003:9087	8003:9088	8003:9089
8004:9084	8004:9085	8004:9086	8004:9087	8004:9088	8004:9089
8005:9084	8005:9085	8005:9086	8005:9087	8005:9088	8005:9089
8006:9084	8006:9085	8006:9086	8006:9087	8006:9088	8006:9089
8007:9084	8007:9085	8007:9086	8007:9087	8007:9088	8007:9089
8008:9084	8008:9085	8008:9086	8008:9087	8008:9088	8008:9089
8009:9084	8009:9085	8009:9086	8009:9087	8009:9088	8009:9089
8010:9084	8010:9085	8010:9086	8010:9087	8010:9088	8010:9089
8011:9084	8011:9085	8011:9086	8011:9087	8011:9088	8011:9089
8012:9084	8012:9085	8012:9086	8012:9087	8012:9088	8012:9089
8013:9084	8013:9085	8013:9086	8013:9087	8013:9088	8013:9089
8014:9084	8014:9085	8014:9086	8014:9087	8014:9088	8014:9089
8015:9084	8015:9085	8015:9086	8015:9087	8015:9088	8015:9089
8016:9084	8016:9085	8016:9086	8016:9087	8016:9088	8016:9089
8000:9090	8000:9091	8000:9092	8000:9093	8000:9094	8000:9095
8001:9090	8001:9091	8001:9092	8001:9093	8001:9094	8001:9095
8002:9090	8002:9091	8002:9092	8002:9093	8002:9094	8002:9095
8003:9090	8003:9091	8003:9092	8003:9093	8003:9094	8003:9095
8004:9090	8004:9091	8004:9092	8004:9093	8004:9094	8004:9095
8005:9090	8005:9091	8005:9092	8005:9093	8005:9094	8005:9095
8006:9090	8006:9091	8006:9092	8006:9093	8006:9094	8006:9095
8007:9090	8007:9091	8007:9092	8007:9093	8007:9094	8007:9095
8008:9090	8008:9091	8008:9092	8008:9093	8008:9094	8008:9095
8009:9090	8009:9091	8009:9092	8009:9093	8009:9094	8009:9095
8010:9090	8010:9091	8010:9092	8010:9093	8010:9094	8010:9095
8011:9090	8011:9091	8011:9092	8011:9093	8011:9094	8011:9095
8012:9090	8012:9091	8012:9092	8012:9093	8012:9094	8012:9095
8013:9090	8013:9091	8013:9092	8013:9093	8013:9094	8013:9095
8014:9090	8014:9091	8014:9092	8014:9093	8014:9094	8014:9095
8015:9090	8015:9091	8015:9092	8015:9093	8015:9094	8015:9095
8016:9090	8016:9091	8016:9092	8016:9093	8016:9094	8016:9095
8000:9096	8000:9097	8000:9098	8000:9099	8000:9100	8000:9101
8001:9096	8001:9097	8001:9098	8001:9099	8001:9100	8001:9101
8002:9096	8002:9097	8002:9098	8002:9099	8002:9100	8002:9101
8003:9096	8003:9097	8003:9098	8003:9099	8003:9100	8003:9101
8004:9096	8004:9097	8004:9098	8004:9099	8004:9100	8004:9101
8005:9096	8005:9097	8005:9098	8005:9099	8005:9100	8005:9101

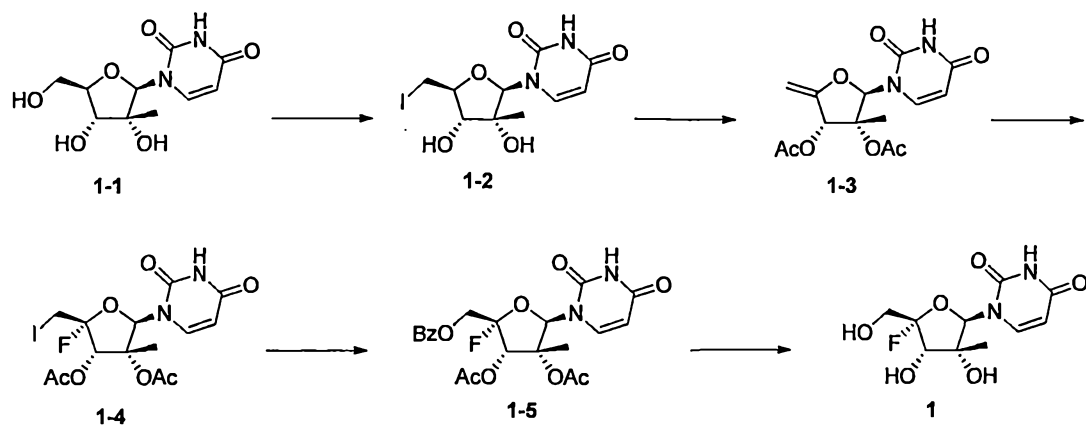
X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
8006 : 9096	8006 : 9097	8006 : 9098	8006 : 9099	8006 : 9100	8006 : 9101
8007 : 9096	8007 : 9097	8007 : 9098	8007 : 9099	8007 : 9100	8007 : 9101
8008 : 9096	8008 : 9097	8008 : 9098	8008 : 9099	8008 : 9100	8008 : 9101
8009 : 9096	8009 : 9097	8009 : 9098	8009 : 9099	8009 : 9100	8009 : 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		

實例

在下列實例中更詳細揭示其他實施例，其不意欲以任何方式限制申請專利範圍之範疇。

實例1

2'-C-甲基-4'-氟尿苷1



在0℃下向經攪拌之**1-1**(20 g, 77.5 mmol)、PPh₃(30 g, 114.5 mmol)、咪唑(10 g, 147 mmol)及吡啶(90 mL)於無水THF(300 mL)中之懸浮液中逐滴添加I₂(25 g, 98.4 mmol)於THF(100 mL)中之溶液。使混合物溫至室溫(R.T.)且在室溫下攪拌10小時。反應物利用MeOH(100 mL)淬滅。移除溶劑且將殘餘物再溶解於乙酸乙酯(EA)與THF之混合物(2 L, 10:1)中。用Na₂S₂O₃飽和水溶液洗滌有機相，且用EA與THF之混合物(2 L, 10:1)萃取水相。合併有機層且濃縮，得到殘餘物，該殘餘物在矽膠管柱(0-10% MeOH/DCM)上純化，得到呈白色固體狀之**1-2**(22.5 g, 78.9%)。¹H NMR: (DMSO-*d*₆, 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)。

在室溫下在N₂下向經攪拌之**1-2**(24.3 g, 66.03 mmol)於無水MeOH(240 mL)中之溶液中添加NaOMe(10.69 g, 198.09 mmol)。將混合物回流3小時。移除溶劑，且將殘餘物再溶解於無水吡啶(200 mL)中。在0℃下向混合物中添加Ac₂O(84.9 g, 833.3 mmol)。將混合物溫至60℃且攪拌10小時。移除溶劑，且殘餘物用DCM稀釋，用飽和NaHCO₃及鹽水洗滌。濃縮有機層且在矽膠管柱(10-50% EA/PE)上純化，得到呈白色固體狀之**1-3**(15 g, 70.1%)。¹H NMR: (CDCl₃, 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)。

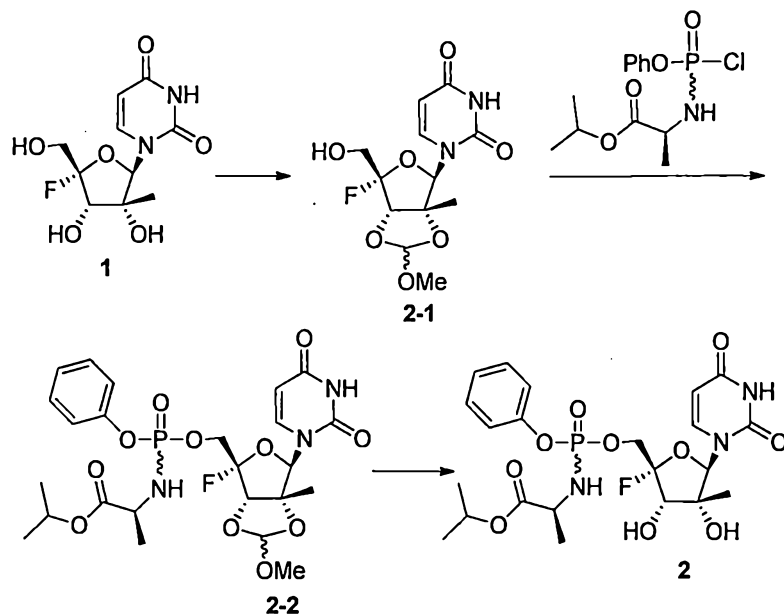
向經冰冷卻之**1-3**(15 g, 46.29 mmol)於無水DCM(300 mL)中之溶液中添加AgF(29.39 g, 231.4 mmol)。向該溶液中逐滴添加含I₂(23.51 g, 92.58 mmol)之無水DCM(1.0 L)。在室溫下將反應混合物攪拌5小時。反應物用飽和Na₂S₂O₃及NaHCO₃淬滅，且用DCM萃取。分離有機層，乾燥且蒸發至乾燥。在矽膠管柱(10-30% EA/PE)上純化殘餘物，得到呈白色固體狀之**1-4**(9.5 g, 43.6%)。¹H NMR: (甲醇-d₄, 400 MHz) δ 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.21 (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)。

向**1-4**(7.0 g, 14.89 mmol)於無水DMF(400 mL)中之溶液中添加NaOBz(21.44 g, 148.9 mmol)及15-冠-5(32.75 g, 148.9 mmol)。在130°C下攪拌反應混合物6小時。移除溶劑，用EA稀釋且用水及鹽水洗滌。蒸發有機層，且在矽膠管柱(10-30% EA/PE)上純化，得到**1-5**(2.8 g, 40.5%)。¹H NMR: (CDCl₃, 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]⁺。

在室溫下在高壓不鏽鋼容器中將**1-5**(4.0 g; 8.6 mmol)及液氨之混合物保持隔夜。接著蒸發氨，且在二氧化矽(50 g管柱)上用CH₂Cl₂/MeOH溶劑混合物(4-12%梯度)純化殘餘物，得到呈無色泡沫狀之化合物**1**(2.0 g; 84%產率)。ESI-MS: m/z 275.1 [M-H]⁻。

實例2

化合物2



向**1**(1.2 g ; 4.3 mmol)於二噁烷(30 mL)中之溶液中添加單水合對甲苯磺酸(820 mg ; 1當量)及原甲酸三甲酯(14 mL ; 30當量)。在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物接著用甲醇氨中和且蒸發溶劑。在矽膠管柱上用CH₂Cl₂-MeOH溶劑系統(4-10%梯度)純化，得到**2-1**(1.18 g , 87%)。

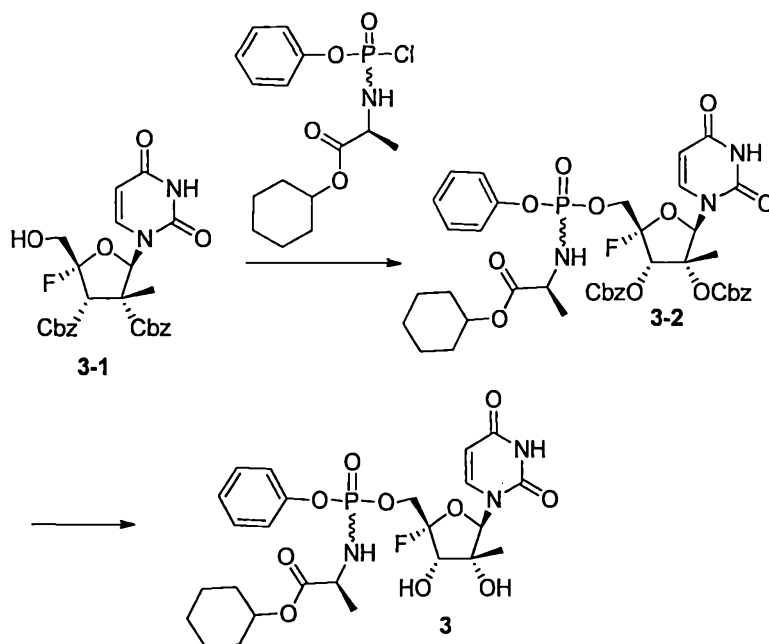
向冰冷的**2-1**(0.91 g ; 2.9 mmol)於無水THF(20 mL)中之溶液中添加氯化異丙基鎂(2.1 mL ; 2 M於THF中)。在0℃下攪拌混合物20分鐘。逐滴添加磷醯氯試劑(2.2 g ; 2.5當量)於THF(2 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應物用NH₄Cl飽和水溶液淬滅且將其在室溫下攪拌10分鐘。接著用水及CH₂Cl₂稀釋混合物，且分離兩層。有機層用水、NaHCO₃半飽和水溶液及鹽水洗滌，且經Na₂SO₄乾燥。在矽膠管柱上用CH₂Cl₂-iPrOH溶劑系統(4-10%梯度)純化經蒸發之殘餘物，得到**2-2**之Rp/Sp混合物(1.59 g ; 93%)。

在室溫下攪拌**2-2**(1.45 g ; 2.45 mmol)及80% HCOOH水溶液(7 mL)之混合物1.5小時。溶劑經蒸發且與甲苯共蒸發。將所獲得之殘餘物溶解於MeOH中，用Et₃N(3滴)處理且蒸發溶劑。在矽膠管柱上用CH₂Cl₂-MeOH溶劑系統(4-10%梯度)純化，得到化合物**2**之Rp/Sp混合

物(950 mg ; 70%)。 ^{31}P -NMR (DMSO- d_6): δ 3.52, 3.47。 MS: m/z = 544 [M-1] $^-$ 。

實例3

化合物3

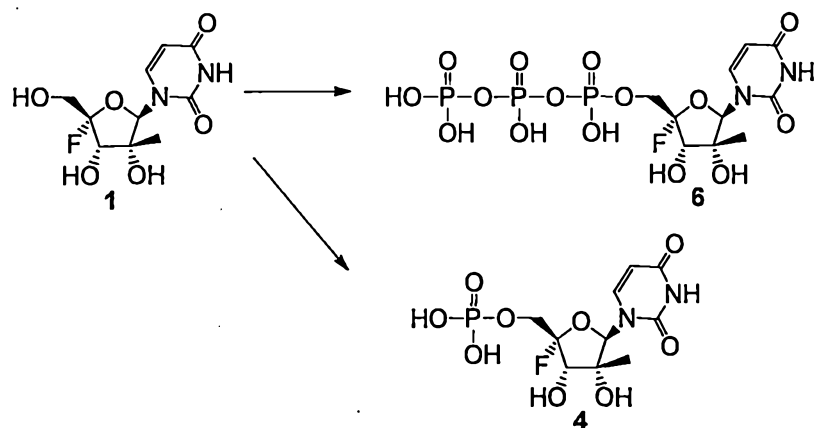


向冰冷的**3-1**(80 mg ; 0.15 mmol)於無水THF(2 mL)中之溶液中添加氯化異丙基鎂(0.22 mL ; 2 M於THF中)。在0℃下攪拌混合物20分鐘。逐滴添加磷醯氯試劑(0.16 g ; 0.45 mmol)於THF(0.5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應物用 NH_4Cl 飽和水溶液淬滅且將其於室溫下攪拌10分鐘。用水及 CH_2Cl_2 稀釋混合物，且分離兩層。有機層用水、 NaHCO_3 半飽和水溶液及鹽水洗滌，且經 Na_2SO_4 乾燥。在矽膠管柱上用 CH_2Cl_2 -MeOH溶劑系統(2-10%梯度)純化經蒸發之殘留物，得到**3-2**之Rp/Sp混合物(102 mg ; 80%)。

在 H_2 氛圍下攪拌**3-2**(100 mg ; 0.12 mmol)於EtOH(3 mL)及10% Pd/C(10 mg)中之混合物1.5小時。混合物經由矽藻土墊過濾，蒸發且在矽膠管柱上用 CH_2Cl_2 -MeOH溶劑系統(4-10%梯度)純化，得到化合物**3**之Rp/Sp混合物(52 mg , 74%)。 ^{31}P -NMR (DMSO- d_6): δ 3.51, 3.48。 MS: m/z = 584 [M-1] $^-$ 。

實例4

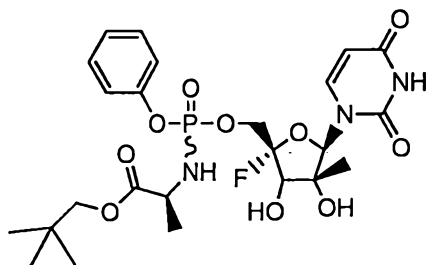
化合物4及6



將無水1(14 mg, 0.05 mmol)溶解於PO(OMe)₃(0.750 mL)及吡啶(0.5 mL)之混合物中。混合物在浴溫42℃下在真空中蒸發15分鐘，且接著冷卻至室溫。依序添加N-甲基咪唑(0.009 mL, 0.11 mmol)及POCl₃(0.009 mL, 0.1 mmol)。將混合物在室溫下保持45分鐘。添加三丁胺(0.065 mL, 0.3 mmol)及焦磷酸之N-四丁基銨鹽(100 mg)。添加約1 mL無水DMF，獲得均相溶液。在1小時中，反應物用2 M乙酸銨緩衝液(1 mL, pH = 7.5)淬滅，用水(10 mL)稀釋且裝載在具有Q Sepharose High Performance之管柱HiLoad 16/10上。以含0至1 N NaCl之50 mM TRIS緩衝液(pH 7.5)之線性梯度進行分離。在60%緩衝液B下溶離之溶離份含有化合物4且在80%緩衝液B下溶離之溶離份含有化合物6。濃縮相應溶離份，且藉由RP HPLC在Synergy 4微米Hydro-RP管柱(Phenomenex)上純化殘餘物。使用含0至30%甲醇之50 mM乙酸三乙銨緩衝液(pH 7.5)的線性梯度進行溶離。合併相應溶離份，濃縮且凍乾3次以移除過量緩衝液。化合物4：³¹P-NMR (D₂O): -3.76 (s)；MS: m/z 355.3 [M-H]⁻。化合物6：³¹P-NMR (D₂O): -9.28(d, 1H, P_α), -12.31(d, 1H, P_γ), -22.95(t, 1H, P_β)；MS: m/z 515.0 [M-1]⁻。

實例5

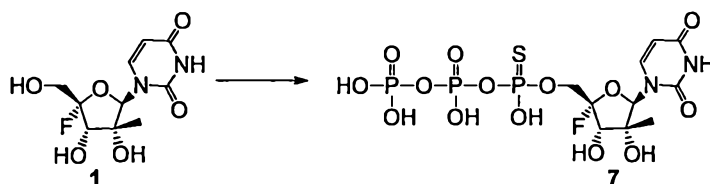
化合物5



如針對2所述以0.1 mmol規模且用磷醯氯試劑之新戊基酯合成化合物5。產量為36 mg(63%)。³¹P-NMR (CDCl₃) : δ 2.57 (s), 2.43 (s)。MS: 572.6 [M-1]⁻。

實例6

化合物7

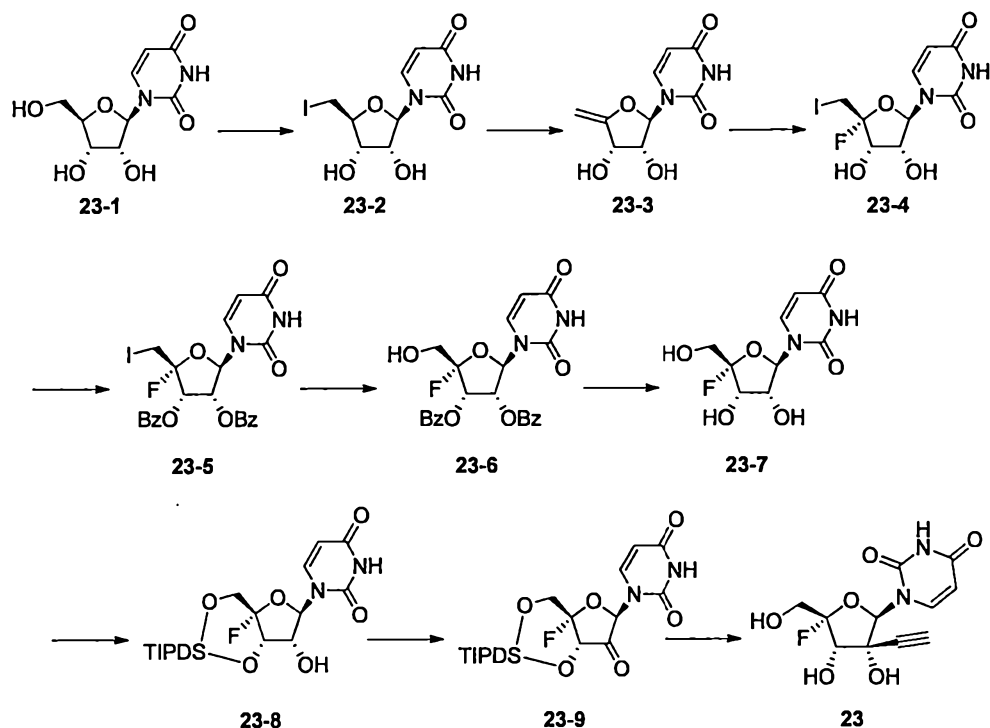


將無水1(14 mg, 0.05 mmol)溶解於PO(OMe)₃(0.750 mL)及吡啶(0.5 mL)之混合物中。混合物在浴溫42°C下在真空中蒸發15分鐘，且接著冷卻至室溫。依序添加N-甲基咪唑(0.009 mL, 0.11 mmol)及PSCl₃(0.01 mL, 0.1 mmol)。將混合物在室溫下保持1小時。添加三丁胺(0.065 mL, 0.3 mmol)及焦磷酸之N-四丁基銨鹽(200 mg)。添加約1 mL無水DMF，獲得均相溶液。在2小時中，反應物用2 M乙酸銨緩衝液(1 mL, pH = 7.5)淬滅，用水(10 mL)稀釋且裝載在具有Q Sepharose High Performance之管柱HiLoad 16/10上。以含0至1 N NaCl之50 mM TRIS緩衝液(pH 7.5)之線性梯度進行分離。在80%緩衝液B下溶離之溶離份含有7(化合物7a及7b)。濃縮相應溶離份，且藉由RP HPLC在Synergy 4微米Hydro-RP管柱(Phenominex)上純化殘餘物。使用含0至20%甲醇之50 mM乙酸三乙銨緩衝液(pH 7.5)的線性梯度進行溶離。收集兩個峰。合併相應溶離份，濃縮且凍乾3次以移除過量緩衝液。峰1 (極性較大) : ³¹P-NMR (D₂O): +42.68(d, 1H, Pα), -9.05(d, 1H, Pγ),

-22.95(t, 1H, P β) ; MS 530.90 [M-1]⁻。峰2 (極性較小) : ³¹P-NMR (D₂O): +42.78(d, 1H, P α), -10.12(bs, 1H, P γ), -23.94(t, 1H, P β) ; 及MS 530.90 [M-1]⁻。

實例7

化合物23



在0℃下向經攪拌之**23-1**(20.0 g, 81.3 mmol)、咪唑(15.9 g, 234.0 mmol)、PPh₃(53.5 g, 203.3 mmol)及吡啶(90 mL)於無水THF(100 mL)中之懸浮液中逐滴添加I₂(41.3 g, 162.6 mmol)於THF(150 mL)中之溶液。將混合物緩慢溫至室溫且攪拌14小時。反應物用Na₂S₂O₃飽和水溶液(150 mL)淬滅且用THF/EA(1/1)(100 mL×3)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物自EtOH再結晶，得到呈白色固體狀之純的**23-2**(23 g, 79%)。

在室溫下向經攪拌之**23-2**(23 g, 65 mmol)於無水MeOH(200 mL)中之溶液中添加含NaOCH₃(10.5 g, 195 mmol)之MeOH(50 mL)。在60℃下攪拌混合物3小時，且用乾冰淬滅。固體沈澱且藉由過濾來移除。在低壓下濃縮濾液。在管柱矽膠管柱(MeOH/1%至10% DCM)上

純化殘餘物，得到呈白色發泡固體狀之**23-3**(13.1 g, 92.5%)。

在0℃下向經攪拌之**23-3**(12.0 g, 53 mmol)於無水CH₃CN中之溶液中添加TEA·3HF(8.5 g, 53 mmol)及NIS(10.2 g, 63.6 mmol)。將混合物攪拌30分鐘，且緩慢溫至室溫。將混合物再攪拌30分鐘。固體藉由過濾來移除，且用DCM洗滌，得到呈黃色固體狀之**23-4**(14 g, 73%)。ESI-MS: m/z 373.0 [M+H]⁺。

在室溫下向經攪拌之**23-4**(12.0 g, 32 mmol)及DMAP(1.2 g, 9.6 mmol)於吡啶(100 mL)中之溶液中添加Bz₂O(21.7 g, 96 mmol)。在50℃下攪拌混合物16小時。所得溶液用水淬滅，且在低壓下濃縮至乾燥。在矽膠管柱上(50% EA/PE)純化粗產物，得到呈白色固體狀之**23-5**(15 g, 81%)。ESI-TOF-MS: m/z 581.0 [M+H]⁺。

藉由添加TFA(48 mL)將氫氧化四丁銨(288 mL作為54-56%水溶液, 576 mmol)調整到約4之pH值。用**23-5**(14 g, 24 mmol)於DCM(200 mL)中之溶液處理所得溶液。在劇烈攪拌下逐份添加間氯過苯甲酸(30 g, 60-70%, 120 mmol)，且攪拌混合物隔夜。分離有機層且用鹽水洗滌。所得溶液經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。藉由管柱層析純化殘餘物，得到**23-6**(7.5 g, 68%)。

用7 N NH₃·MeOH(100 mL)處理化合物**23-6**(5.0 g, 10.6 mmol)，且攪拌混合物5小時。接著在低壓下將混合物濃縮至乾燥。用DCM洗滌殘餘物，且過濾固體，得到呈白色泡沫狀之**23-7**(2.1 g, 75%)。ESI-MS: m/z 263.0 [M+H]⁺。

在0℃下向**23-7**(2.1 g, 8.0 mmol)於吡啶中之溶液中逐滴添加TIDPSCI(2.5 g, 8.0 mmol)，且在室溫下攪拌12小時。溶液用水淬滅，且在低壓下濃縮至乾燥。藉由管柱層析(EA/10%至50% PE)純化粗產物，得到呈白色泡沫狀之純的**23-8**(1.6 g, 40%)。

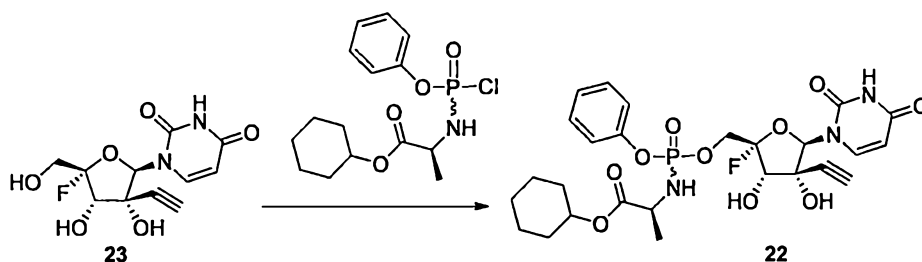
在80℃下攪拌**23-8**(1.5 g, 3.0 mmol)及IBX(1.69 g, 6.0 mmol)於

無水CH₃CN(10 mL)中之溶液3小時。將混合物冷卻至室溫且過濾。在低壓下濃縮濾液至乾燥。藉由管柱層析(EA/2%至50% PE)純化殘餘物，得到呈白色泡沫狀之純的**23-9**(1.2 g, 80%)。ESI-MS: m/z 503.0 [M+H]⁺

將化合物**23-9**(500 mg, 1 mmol)溶解於無水THF(8 mL)中。在室溫下添加乙炔基溴化鎂(8 mL 0.5 M環己烷溶液)。30分鐘後，再添加乙炔基溴化鎂(8 mL)。混合物靜置30分鐘，且接著用氯化銨飽和溶液淬滅。用EA萃取產物。用鹽水洗滌有機萃取物，乾燥且濃縮。殘餘物藉由以EA進行矽膠急驟層析來純化以移除深色。將黃色化合物溶解於THF(3 mL)中且用TBAF(1 mL, 2 M THF溶液)處理30分鐘。蒸發溶劑，且殘餘物在Biotage柱體(25 g)上進行矽膠層析。用水飽和之EA用於等度溶離。各溶離份藉由TLC以DCM-MeOH(9:1 v/v)分析。濃縮僅含有具有高R_f之異構體之溶離份，得到純的化合物**23**(110 mg)。MS: 285.1 [M-1]⁻。

實例8

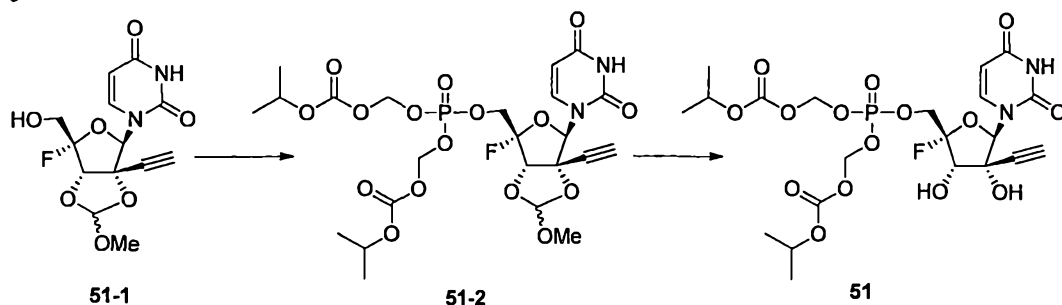
化合物22



將化合物**23**(57 mg, 0.2 mmol)溶解於含有N-甲基咪唑(40 μL)之CH₃CN(2 mL)中。添加磷醯氯(207 mg, 0.6 mmol)，且將混合物在40℃下保持隔夜。將混合物分佈於水與EA之間。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥且蒸發。產物藉由矽膠層析以甲醇/0%至15% DCM之梯度分離。獲得化合物**22**(46 mg, 39%)。MS: m/z 593.9 [M-1]⁻。

實例9

化合物51

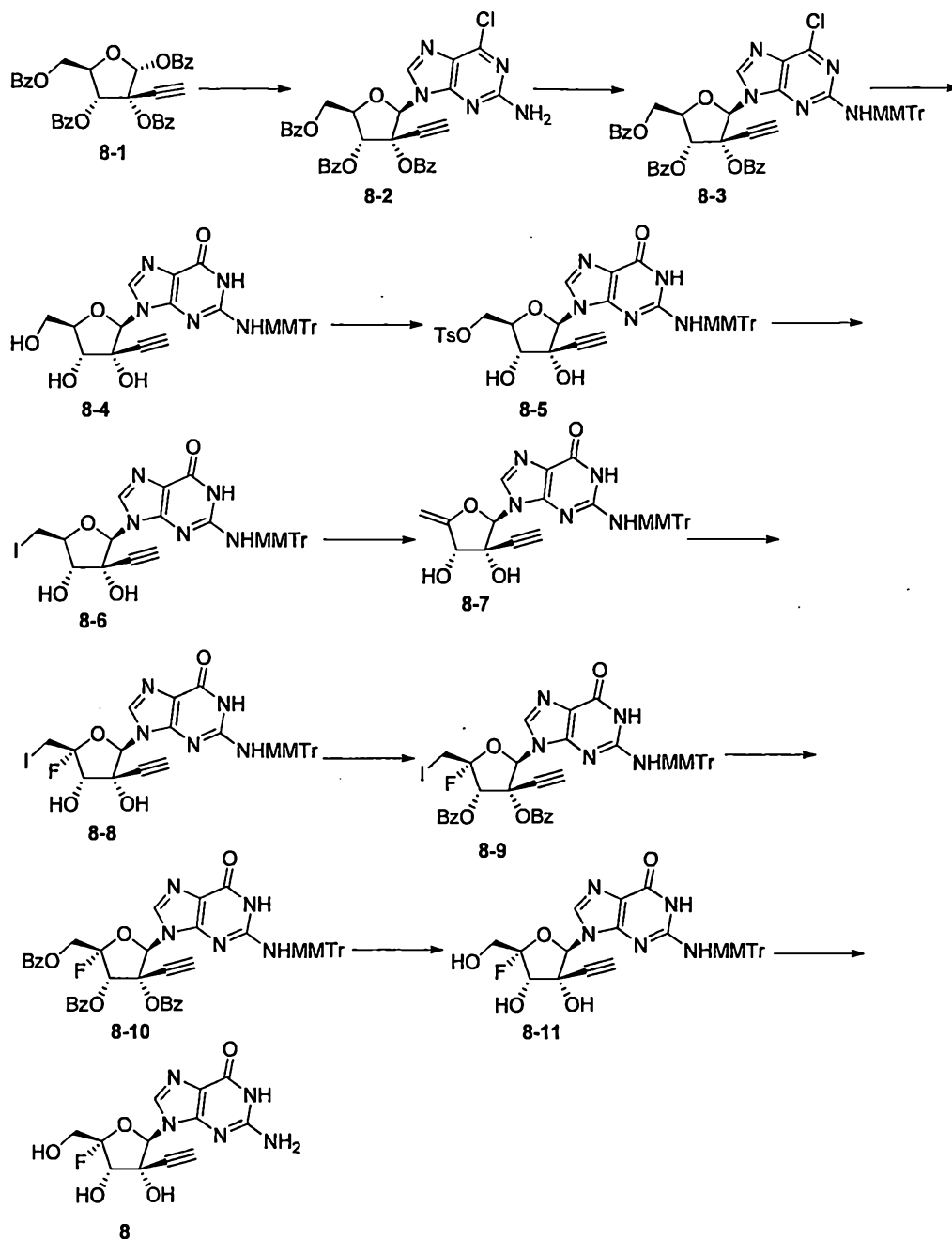


向雙(異丙氧基羰氧基甲基)磷酸三乙銨(0.74 mmol)於THF中之溶液中添加**51-1**(0.16g ; 0.49 mmol)。混合物經蒸發，且藉由依序與吡啶及甲苯共蒸發而變得乾燥。將殘餘物溶解於無水THF中且在冰浴中冷卻。依序添加二異丙基乙基胺(0.34 mL)以及含BOP-Cl(250 mg)及3-硝基-1,2,4-三唑(112 mg)之THF(5 mL)。在0℃下攪拌混合物90分鐘，用EtOAc稀釋，用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌，且乾燥(Na₂SO₄)。殘餘物在二氧化矽管柱上用3-10% i-PrOH/DCM純化，得到**51-2**(0.2 g, 64%)。

在室溫下攪拌**51-2**(0.20 g ; 0.31 mmol)於80% HCOOH水溶液中之溶液2小時，且接著濃縮。殘餘物依序與甲苯及含有少量Et₃N(2滴)之MeOH共蒸發。在矽膠(10 g管柱)上用CH₂Cl₂/MeOH(4-10%梯度)純化，接著在Synergi Hydro RP管柱250×30 mm(Phenomenex P/N 00G-4375-U0-AX)上使用H₂O及ACN均50 mM TEAA在5次運作中進行RP-HPLC純化。梯度為25-75% ACN在20分鐘內在24 mL/min下，254 nM偵測。化合物在16.0分鐘溶離；彙集純的溶離份且凍乾。TEAA藉由將化合物溶解於DMSO(2 mL)中且使用相同管柱及相同梯度，僅使用H₂O及ACN來移除。彙集純的溶離份且凍乾，得到化合物**51**(18 mg)。MS: m/z = 1197 [2M+1]⁺。

實例10

化合物8



將化合物 **8-1** (5.0 g, 8.5 mmol) 及 2-胺基-6-氯嘌呤 (3.0 g, 17.7 mmol) 與無水甲苯共濃縮 3 次。在 0℃ 下向經攪拌之上述混合物於無水 MeCN (50 mL) 中之懸浮液中添加 DBU (7.5 g, 49 mmol)。在 0℃ 下攪拌混合物 15 分鐘，且接著在 0℃ 下逐滴添加 TMSOTf (15 g, 67.6 mmol)。在 0℃ 下攪拌混合物 15 分鐘。在 70℃ 下加熱混合物隔夜。將混合物冷卻至室溫，且用 EA (100 mL) 稀釋。溶液用 NaHCO₃ 飽和溶液及鹽水洗滌。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱 (PE/EA：自 15/1 至 3/1) 純化，得到呈白色泡沫狀之 **8-2** (2.5 g，

46.3%)。

在N₂下以小份形式向**8-2**(10 g, 15.7 mmol)、AgNO₃(8.0 g, 47 mmol)及三甲基吡啶(10 mL)於無水DCM(20 mL)中之溶液中添加MMTrCl(14.5 g, 47 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾混合物，且用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌濾液。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/ME = 20/1至8/1)純化，得到呈黃色固體狀之**8-3**(10 g, 70%)。

在0°C下向3-羥基-丙腈(3.51 g, 49.4 mmol)於無水THF(100 mL)中之溶液中添加NaH(2.8 g, 70 mmol)，且在室溫下攪拌混合物30分鐘。在0°C下添加**8-3**(8.5 g, 9.35 mmol)於無水THF(100 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌混合物隔夜。反應物用水淬滅，且用EA(100 mL)萃取。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(DCM/MeOH = 100/1至20/1)純化，得到呈白色固體狀之**8-4**(4.5 g, 83%)。

化合物**8-4**(1.5 g, 2.6 mmol)與無水吡啶共濃縮3次。向經冰冷卻之**8-4**於無水吡啶(30 mL)中之溶液中添加TsCl(1.086 g, 5.7 mmol)，且在0°C下攪拌混合物1小時。反應物用水淬滅，且用EA(80 mL)萃取。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(DCM/MeOH = 100/1至15/1)純化，得到呈白色固體狀之**8-5**(1.4 g, 73%)。

向**8-5**(4.22 g, 5.7 mmol)於丙酮(60 mL)中之溶液中添加NaI(3.45 g, 23 mmol)，且將混合物回流隔夜。反應物用Na₂S₂O₃飽和水溶液淬滅且用EA(100 mL)萃取。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(DCM/MeOH = 100/1至15/1)純化，得到呈白色固體狀之**8-6**(4 g, 73%)。

向**8-6**(4.0 g, 5.8 mmol)於無水THF(60 mL)中之溶液中添加

DBU(3.67 g, 24 mmol), 且在60°C下攪拌混合物隔夜。混合物用EA(80 mL)稀釋, 且溶液用鹽水洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥, 且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(DCM/MeOH = 100/1至20/1)純化, 得到呈白色固體狀之**8-7**(2 g, 61%)。

向經冰冷卻之**8-7**(500 mg, 0.89 mmol)於無水DCM(20 mL)中之溶液中添加AgF(618 mg, 4.9 mmol)以及 I_2 (500 mg, 1.97 mmol)於無水DCM(20 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物3小時。反應物用飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 及 NaHCO_3 水溶液淬滅, 且混合物用DCM(50 mL)萃取。分離有機層, 經無水 Na_2SO_4 乾燥且濃縮, 得到呈黃色固體狀之粗產物**8-8**(250 mg)。

向粗**8-8**(900 mg, 1.28 mmol)於無水DCM(50 mL)中之溶液中添加DMAP(1.0 g, 8.2 mmol)及BzCl(795 mg, 5.66 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。將該混合物用 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥, 且在低壓下濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(DCM/MeOH = 15:1)純化, 得到呈白色固體狀之**8-9**(300 mg, 26%)。

向粗**8-9**(750 mg, 0.82 mmol)於無水HMPA(20 mL)中之溶液中添加NaOBz(1.2 g, 8.3 mmol)及15-冠-5(1.8 g, 8.3 mmol)。在60°C下攪拌混合物2天。混合物用EA稀釋, 且溶液用鹽水洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥, 且在低壓下濃縮。殘餘物藉由製備型TLC(PE/EA = 1:1)純化, 得到呈白色固體狀之粗**8-10**(550 mg, 73%)。

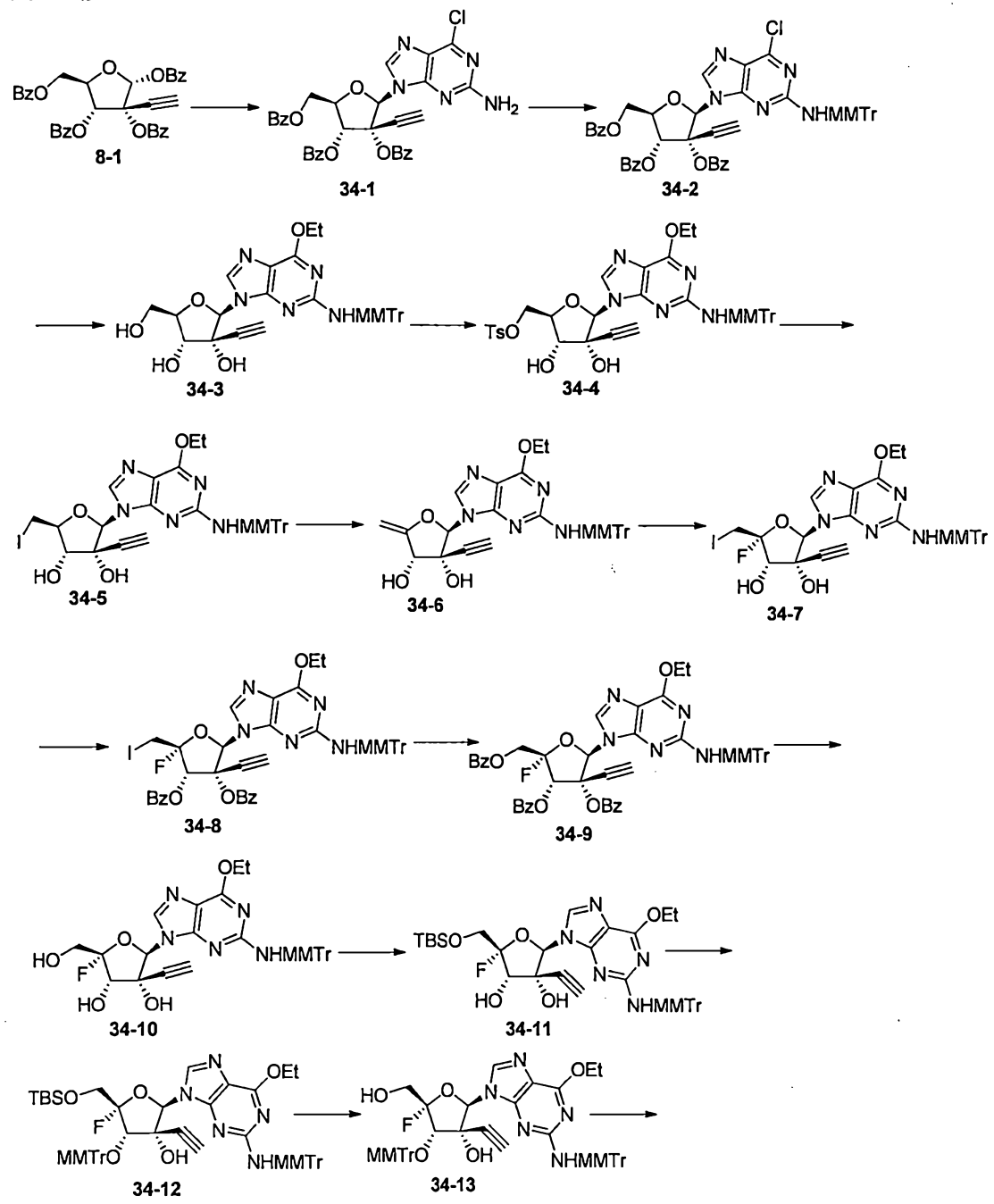
將粗**8-10**(550 mg, 0.6 mmol)溶解於 NH_3/MeOH (7 N, 50 mL)中。在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮混合物, 且藉由矽膠管柱(DCM/MeOH 100/1至20/1)純化殘餘物, 得到呈白色固體狀之**8-11**(62 mg, 17%)。ESI-MS: m/z 598.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

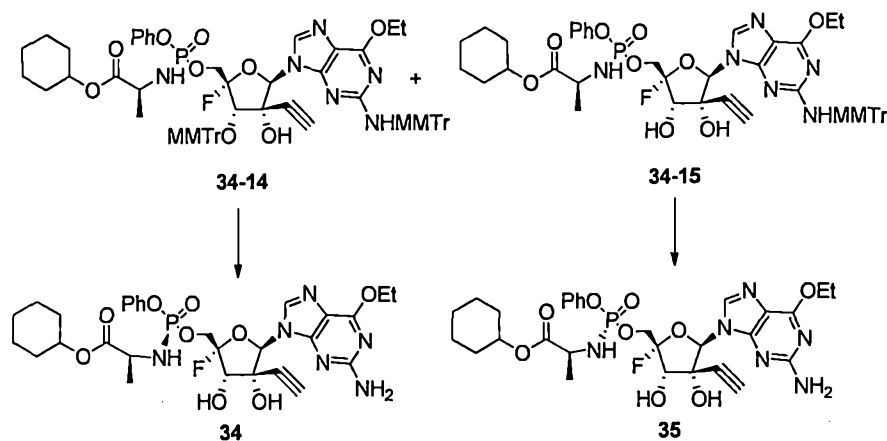
在室溫下將**8-11**(12 mg)於80%甲酸(0.5 mL)中之溶液維持3.5小

時，且接著濃縮。將殘餘物與MeOH/甲苯在小瓶中共蒸發4次，且在40℃下用EtOAc濕磨。用移液管移除EtOAc溶液。重複濕磨步驟數次，且將殘餘固體溶解於MeOH中。濃縮溶液且乾燥，得到呈灰白色固體狀之化合物**8**(4.7 mg)。ESI-MS: m/z 326.6 $[M+H]^+$ 。

實例11

化合物**34**及**35**





在0℃下向經攪拌之**8-1**(50 g, 84.8 mmol)及2-氨基-6-氯嘌呤(28.6 g, 169.2 mmol)於無水MeCN(500 mL)中之懸浮液中添加DBU(77.8 g, 508 mmol)。在0℃下攪拌混合物30分鐘，且在0℃下逐滴添加TMSOTf(150.5 g, 678 mmol)。在室溫下攪拌混合物20分鐘直至形成澄清溶液為止。在90-110℃下攪拌混合物隔夜。將混合物冷卻至室溫，且用EA稀釋。溶液用NaHCO₃飽和溶液及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且接著在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EA = 2/1)純化，得到呈白色固體狀之**34-1**(30 g, 55.5%)。

向**34-1**(30 g, 47.1 mmol)於無水DCM(300 mL)中之溶液中添加三甲基吡啶(30 mL)、AgNO₃(24 g, 141.4 mmol)及MMTrCl(43.6 g, 141.4 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾混合物，且用水及鹽水洗滌濾液。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/EA = 4/1)純化，得到呈白色固體狀之**34-2**(35 g, 82%)。

向經攪拌之**34-2**(35 g, 38.5 mmol)於無水EtOH(150 mL)中之溶液中添加EtONa於EtOH(2 N, 150 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜，且接著在低壓下濃縮。將殘餘物溶解於EA(200 mL)中且用水及鹽水洗滌溶液。有機層經Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(DCM/MeOH = 100/2)純化，得到呈白色固體狀之**34-3**(19 g, 81%)。

將化合物**34-3**(19 g, 31.3 mmol)與無水吡啶共濃縮3次。在0℃下向經冰冷卻之**34-3**於無水吡啶(120 mL)中之溶液中逐滴添加TsCl(6.6 g, 34.6 mmol)於吡啶(40 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物16小時。混合物用水淬滅，且濃縮反應混合物。將殘餘物再溶解於EA(200 mL)中。溶液用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且過濾，且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱(DCM/MeOH = 100/1)純化，得到呈黃色固體狀之**34-4**(16 g, 67%)。

向**34-4**(15 g, 19.7 mmol)於丙酮(100 mL)中之溶液中添加NaI(30 g, 197 mmol)。將混合物回流隔夜，且接著在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(DCM/MeOH = 100/1)純化，得到呈白色固體狀之**34-5**(9 g, 63.7%)。

向**34-5**(8 g, 11.2 mmol)於無水THF(60 mL)中之溶液中添加DBU(5.12 g, 33.5 mmol)，且在60℃下加熱混合物隔夜。混合物用EA稀釋，且用水及鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且過濾，且濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱(PE/丙酮 = 4/1)純化，得到呈白色固體狀之**34-6**(5.7 g, 86%)。¹H-NMR (CD₃OH, 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)。

向經冰冷卻之**34-6**(4.44 g, 7.5 mmol)於無水MeCN(45 mL)中之溶液中添加TEA·3HF(1.23 g, 7.6 mmol)及NIS(2.16 g, 9.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物2-3小時。反應物用飽和Na₂SO₃及NaHCO₃溶液淬滅。混合物用EA(3×100 mL)萃取。分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(DCM/丙酮 = 100/2)純化，得到呈白色固體狀之**34-7**(4.4 g, 79.8%)。

在0℃下向**34-7**(5.36 g, 7.3 mmol)於無水DCM(50 mL)中之溶液中添加DMAP(3.6 g, 29.8 mmol)及BzCl(3.1 g, 22.1 mmol)。在室溫下攪

拌混合物隔夜。用 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水洗滌該混合物。濃縮有機層，且殘餘物藉由矽膠管柱($\text{PE/EA} = 5/1$)純化，得到呈白色固體狀之**34-8**(5.6 g, 81.3%)。

向**34-8**(5.0 g, 5.3 mmol)於無水DMF(150 mL)中之溶液中添加 NaOBz (7.64 g, 53 mmol)及15-冠-5(14 g, 68 mmol)。在90-100°C下攪拌混合物48小時。混合物用EA稀釋，且用水及鹽水洗滌。濃縮有機層，且殘餘物藉由矽膠管柱($\text{PE/EA} = 5/1$)純化，得到呈白色固體狀之**34-9**(3.9 g, 78.5%)。

將含化合物**34-9**之 NH_3/MeOH (7 N, 60 mL)在室溫下攪拌18小時。在低壓下濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱($\text{DCM/丙酮} = 50/1$)純化，得到呈白色固體狀之**34-10**(500 mg, 74.7%)。ESI-MS: m/z 626.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在0°C至5°C下向**34-10**(350 mg, 0.56 mmol)於無水吡啶(4 mL)中之溶液中添加咪唑(50 mg, 0.72 mmol)及 TBSCl (108 mg, 0.72 mmol)，且在室溫下攪拌15小時。反應物用無水EtOH(0.5 mL)淬滅。溶液在減壓下濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於EA(150 mL)中且用水、飽和 NaHCO_3 及鹽水洗滌。合併之有機層經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱(10-30% EA/己烷)純化，得到呈白色固體狀之**34-11**(338 mg, 81.8%)。

在 N_2 下向化合物**34-11**(328 mg, 0.44 mmol)、 AgNO_3 (226 mg, 1.33 mmol)及三甲基吡啶(0.59 mL, 4.84 mmol)於無水DCM(4 mL)中之溶液中添加 MMTrCl (410 mg, 1.33 mmol)。在室溫下在 N_2 下攪拌混合物隔夜，且利用TLC監測達到完成。混合物經由預填充之矽藻土過濾器過濾，且用水、50%檸檬酸水溶液及鹽水洗滌濾液。分離有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(EA/0%至30%己烷)純化，得到**34-12**(337 mg)。

在0°C至5°C下向**34-12**(337 mg, 0.33 mmol)於無水THF(4 mL)中之溶液中添加1.0 M TBAF溶液(0.66 mL, 0.66 mmol)。使反應物緩慢溫至室溫且攪拌1小時。混合物用矽膠淬滅，且過濾。蒸發溶劑，得到粗產物，該粗產物藉由矽膠管柱(EA/0%至50%己烷)純化，得到**34-13**(188 mg)。

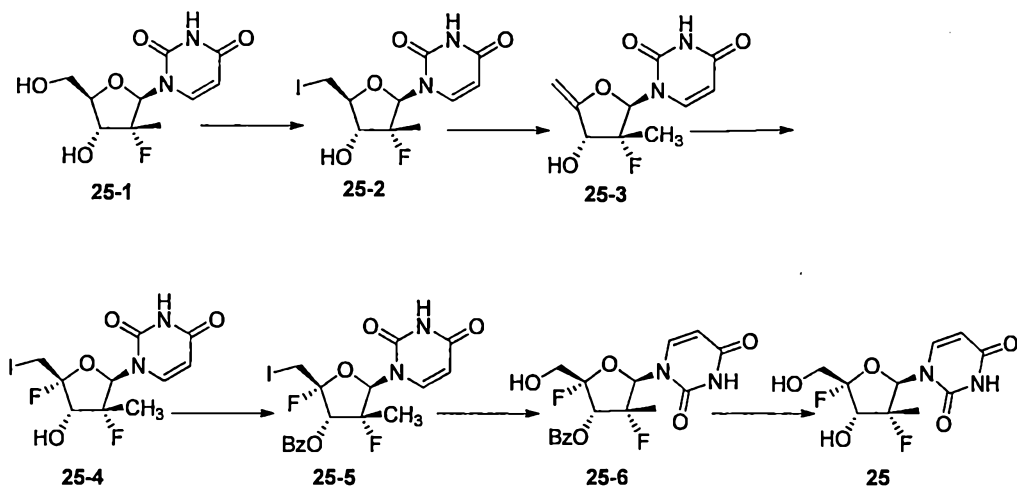
在0-5°C(冰/水浴)下向經攪拌之**34-13**(180 mg, 0.16 mmol)於無水CH₃CN(2.5 mL)中之溶液中依序添加N-甲基咪唑(132 µL, 1.6 mmol)以及苯基(環己氧基-L-丙胺鹽基)磷鹽氮(207 mg, 0.6 mmol, 溶解於2 mL CH₃CN中)之溶液。在室溫下攪拌溶液2.5小時，且混合物用EA稀釋，接著添加水(15 mL)。溶液用H₂O、50%檸檬酸水溶液及鹽水洗滌。分離有機層，經無水MgSO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得到殘餘物，該殘餘物在矽膠上用0%至40% EA/己烷純化，得到**34-14**(75.8 mg)及**34-15**(108 mg)作為較慢溶離異構體。

將化合物**34-14**(76 mg, 0.063 mmol)溶解於無水CH₃CN(0.5 mL)中，且在0°C至5°C(冰/水浴)下添加含4 N HCl之二噁烷(47 µL)。在室溫下攪拌混合物40分鐘，且添加無水EtOH(200 µL)。溶劑在室溫下蒸發且與甲苯共蒸發3次。將殘餘物溶解於50% CH₃CN/H₂O中，在逆相HPLC(C18)上使用乙腈及水純化，且凍乾，得到化合物**34**(26.6 mg)。ESI-LCMS: $m/z = 663.3$ [M+H]⁺。

將化合物**34-15**(108 mg, 0.089 mmol)溶解於無水CH₃CN(0.7 mL)中，且在0°C至5°C(冰/水浴)下添加含4 N HCl之二噁烷(67 µL)。在室溫下攪拌混合物60分鐘，且添加無水EtOH(200 µL)。溶劑在室溫下蒸發且與甲苯共蒸發3次。將殘餘物溶解於50% CH₃CN/H₂O中，在逆相HPLC(C18)上使用乙腈及水純化，且凍乾，得到化合物**35**(40.3 mg)。ESI-LCMS: $m/z = 663.2$ [M+H]⁺。

實例12

化合物25



在室溫下向**25-1**(260 mg, 1 mmol)、PPh₃(780 mg, 3 mmol)及吡啶(0.5 mL)於無水THF(8 mL)中之溶液中添加I₂(504 mg, 2 mmol)，且在室溫下攪拌混合物12小時。混合物用EtOAc稀釋且用1 M HCl溶液洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，過濾且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(5% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**25-2**(190 mg, 85%)。

在室溫下向**25-2**(190 mg, 0.52 mmol)於THF(4 mL)中之溶液中添加DBU(760 mg, 5 mmol)，且在50°C下加熱混合物隔夜。將混合物用EtOAc稀釋且用水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(30% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**25-3**(75 mg, 52%)。

在室溫下向**25-3**(200 mg, 0.82 mmol)於MeCN(無水, 4 mL)中之溶液中添加NIS(337 mg, 1.5 mmol)及TEA·3HF(213 mg, 1.25 mmol)，且在室溫下攪拌混合物7小時。反應物用Na₂SO₃飽和溶液及NaHCO₃飽和水溶液淬滅。混合物用EA萃取。分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(20% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**25-4**(300 mg, 62%)。

在0°C下向**25-4**(194 mg, 0.5 mmol)於吡啶(5 mL)中之溶液中添加

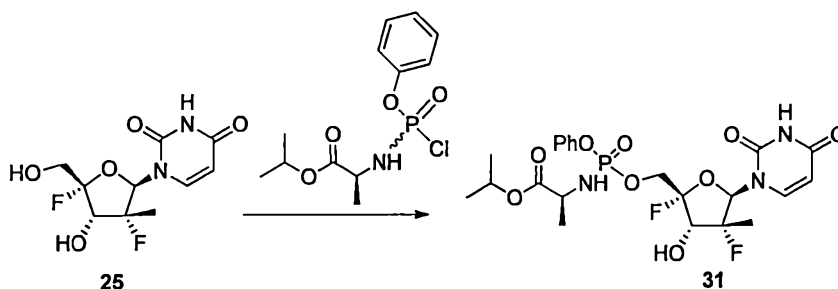
BzCl(92 mg, 0.55 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時，且反應物用水淬滅。在低壓下濃縮混合物，且殘餘物藉由矽膠管柱(20% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**25-5**(397 mg, 81%)。

在室溫下向**25-5**(1.05 g, 2.13 mmol)於DCM(12 mL)中之溶液中添加TFA(0.5 mL)及Bu₄NOH(1 mL)之混合物，接著添加*m*-CPBA(1.3 g, 6 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時。混合物用Na₂SO₃飽和溶液及NaHCO₃水溶液洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(30% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**25-6**(450 mg, 63%)。

將化合物**25-6**(250 mg, 0.65 mmol)溶解於NH₃/MeOH(5 mL)中。在室溫下攪拌混合物5小時，且接著在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(5% MeOH/DCM)純化，得到呈白色粉末狀之化合物**25**(120 mg, 66%)。ESI-MS: *m/z* 279.0 [M+H]⁺。

實例13

化合物31

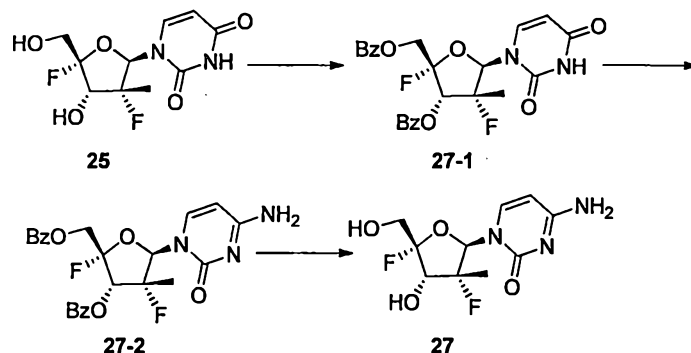


在0℃(乾冰/丙酮浴)下向經攪拌之化合物**25**(100 mg, 0.36 mmol)於無水THF(3.0 mL)中之溶液中依序添加N-甲基咪唑(236 μL, 2.87 mmol)以及磷醯氯(329 mg, 1.08 mmol, 溶解於2 mL THF中)之溶液。在0℃下攪拌溶液1小時，在接下來1小時期間使反應溫度升高至10℃，且接下來4小時使溶液在10℃下靜置。將混合物冷卻至0℃至5℃，用EA稀釋，且添加水(15 mL)。溶液用H₂O、50%檸檬酸水溶液及鹽水洗滌。分離有機層，經無水MgSO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮

濾液，得到殘餘物，將該殘餘物溶解於25% CH₃CN/H₂O中。在逆相 HPLC(C18)上使用乙腈及水純化殘餘物，接著凍乾，得到化合物**31**之兩種異構體之混合物(17.5 mg)。MS: m/z 546.05 [M-H]⁻。

實例14

化合物27



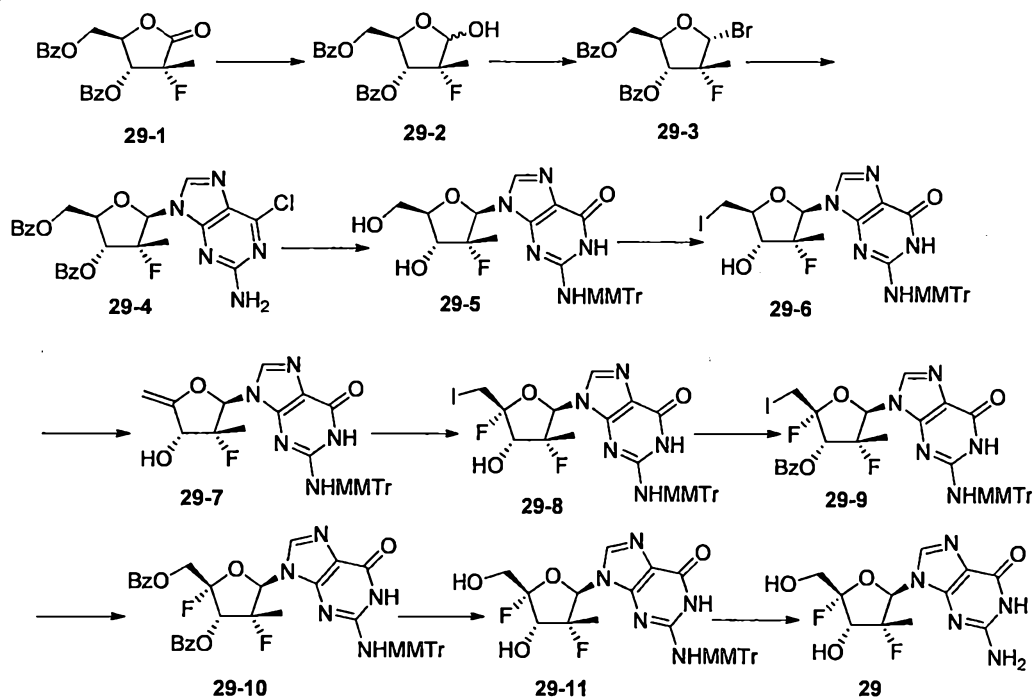
在0℃下向化合物**25**(139 mg, 0.5 mmol)於吡啶(5 mL)中之溶液中添加BzCl(92 mg, 0.55 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時，用EtOAc稀釋且用1 N HCl溶液洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(20% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**27-1**(274 mg, 79%)。

在0℃下向**27-1**(490 mg, 1 mmol)、DMAP(244 mg, 2 mmol)及TEA(205 mg, 2.1 mmol)於MeCN(10 mL)中之溶液中添加TPSCl(604 mg, 2 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，且接著在室溫下添加NH₄OH水溶液。攪拌混合物0.5小時，用EtOAc稀釋且用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(30% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**27-2**(250 mg, 41%)。

將化合物**27-2**(250 mg, 0.51 mmol)溶解於NH₃/MeOH(15 mL)中。將混合物在室溫下攪拌5小時且接著在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(5% DCM/DCM)純化，得到呈白色粉末狀之化合物**27**(95 mg, 66%)。ESI-MS: m/z 278.1 [M+H]⁺。

實例15

化合物29



在 -78°C 下在 N_2 下向化合物**29-1**(30 g, 0.08 mol)於無水THF(300 mL)中之溶液中逐滴添加三第三丁氧基氫化鋁鋰(120 mL, 0.12 mol)。在 -20°C 下攪拌混合物1小時。反應物用 NH_4Cl 飽和水溶液淬滅且接著過濾。濾液用EA(3×300 mL)萃取。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(10% EA/PE)純化，得到呈無色油狀物之**29-2**(26 g, 86%)。

在 N_2 下在 -20°C 下向經攪拌之 PPh_3 (37.7 g, 0.144 mol)於DCM(100 mL)中之溶液中添加化合物**29-2**(27 g, 0.072 mol)。在室溫下攪拌混合物15分鐘後，在 N_2 下添加 CBr_4 (42 g, 0.129 mol)，同時將反應溫度維持在 -25°C 與 -20°C 之間。接著在 -17°C 以下攪拌混合物20分鐘。將矽膠添加至溶液中，且接著藉由急驟矽膠管柱分離而純化，得到粗油狀產物。粗產物藉由矽膠管柱(EA/2%至20% PE)純化，得到呈無色油狀物之**29-3**(α -異構體, 17 g, 55%)。

在 35°C 下將6-Cl-鳥嘌呤(11.6 g, 68.8 mmol)及 $t\text{-BuOK}$ (8.2 g, 73

mmol)於t-BuOH(200 mL)及MeCN(150 mL)中之混合物攪拌30分鐘，且接著在室溫下添加含**29-3**(10 g, 22.9 mmol)之MeCN (100 mL)。在50°C下加熱混合物隔夜。反應物用NH₄Cl(5 g)於水(40 mL)中之溶液淬滅，且過濾混合物。在低壓下蒸發濾液。殘餘物藉由矽膠管柱(20% EA/PE)純化，得到呈黃色固體狀之**29-4**(6 g, 42%)。

向**29-4**(12.5 g, 23.8 mol)於DCM(50 mL)中之溶液中添加AgNO₃(8.1 g, 47.6 mmol)、三甲基吡啶(5.77 g, 47.6 mmol)及MMTrCl(11 g, 35.7 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應物用MeOH(5 mL)淬滅，過濾且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(5% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之中間物(16 g, 86%)。在0°C下向HOCH₂CH₂CN(4.7 g, 66 mmol)於THF(200 mL)中之溶液中添加NaH(3.7 g, 92 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘。添加中間物(10.5 g, 13 mmol)於THF(50 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌反應混合物12小時。反應物用MeOH(2 mL)淬滅，用EA(100 mL)稀釋，且用鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(5% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之**29-5**(5.8 g, 77%)。

向PPh₃(7.0 g, 26.6 mmol)於無水吡啶(100 mL)中之溶液中添加I₂(6.3 g, 24.9 mmol)，且在室溫下攪拌30分鐘。用**29-5**(9.5 g, 16.6 mmol)於吡啶(40 mL)中之溶液處理混合物。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應物用Na₂S₂O₃飽和溶液淬滅，且混合物用EA萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(30% EA/PE)純化，得到呈黃色固體狀之**29-6**(7 g, 66%)。

向**29-6**(7.5 g, 11 mmol)於無水THF(50 mL)中之溶液中添加DBU(5.4 g, 33 mmol)，且將混合物加熱至回流後持續4小時。混合物用EA(3×100 mL)稀釋，且用鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，

且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(30% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**29-7**(4.0 g，67%)。

在室溫下向經冰冷卻之**29-7**(3.0 g，5.4 mmol)於無水MeCN(20 mL)中之溶液中添加TEA·3HF(0.65 g，4.1 mmol)及NIS(1.53 g，6.78 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物2小時。混合物用EA(50 mL)稀釋，且用Na₂S₂O₃飽和溶液及NaHCO₃水溶液洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮至乾燥。殘餘物藉由製備型HPLC(0.1% HCOOH/水及MeCN)純化以分離兩種異構體(約1:1)。NOE展示極性者為呈白色固體狀之**29-8**(0.6 g，16%)。

在0℃下向**29-8**(0.7 g，1 mmol)於無水吡啶(10 mL)中之溶液中添加BzCl(147 mg，1.05 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時。混合物接著用EA稀釋，且用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱(20% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**29-9**(0.65 g，81%)。

向**29-9**(0.65 g，0.8 mmol)於無水DMF(40 mL)中之溶液中添加NaOBz(1.15 g，8 mmol)及15-冠-5(1.77 g，8 mmol)。在100℃下攪拌混合物48小時。在低壓下蒸發溶劑，且將殘餘物溶解於EA(30 mL)中，且用水及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(20% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**29-10**(500 mg，78%)。

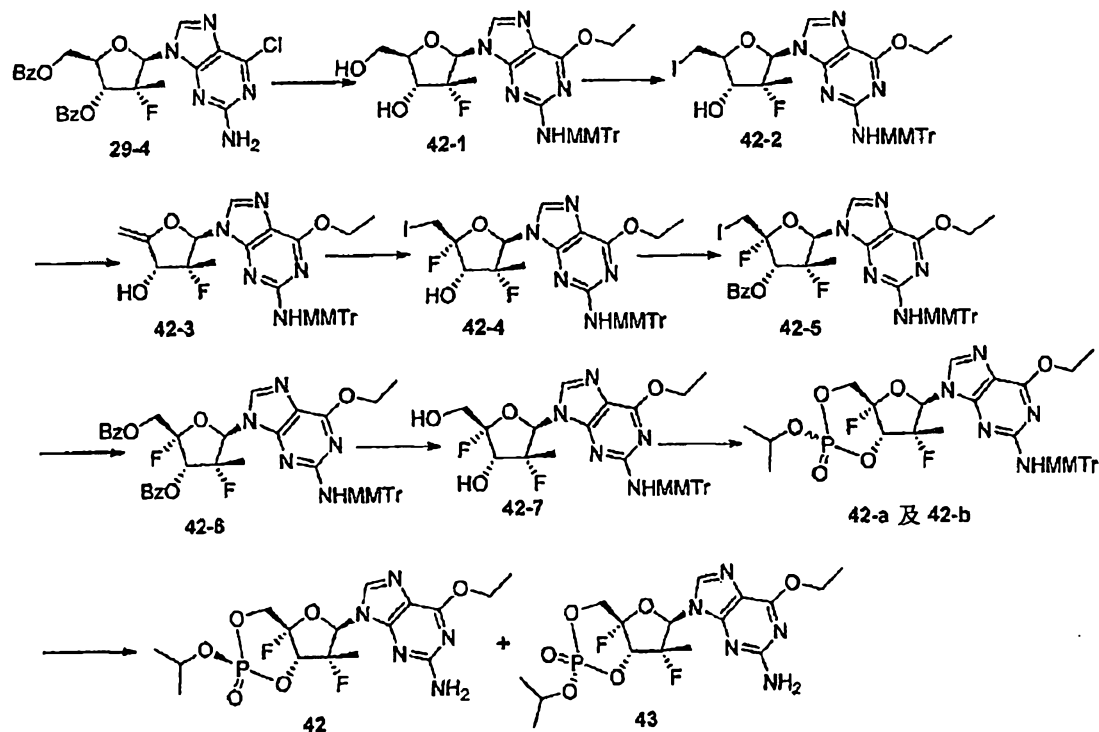
在室溫下攪拌含化合物**29-10**(400 mg，0.5 mmol)之NH₃/MeOH(7 N，100 mL)18小時。在低壓下濃縮混合物，且殘餘物藉由矽膠管柱(5% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**29-11**(220 mg，63%)。ESI-MS: m/z 590.3 [M+H]⁺。

將化合物**29-11**(59 mg，0.1 mmol)溶解於含50% TFA之甲醇(10 mL)中，且將混合物在室溫下保持2小時。溶劑經蒸發且與甲醇/甲苯

混合物共蒸發以移除痕量酸。將殘餘物懸浮於CH₃CN(1 mL)中且離心。沈澱用CH₃CN(1 mL)洗滌且乾燥。獲得呈無色固體狀之化合物**29**(21 mg, 65%)。MS: m/z 316.2 [M-1]⁻。

實例16

化合物42及43



在0°C下將新鮮製備之含EtONa之無水EtOH(2 N, 150 mL)添加至**29-4**(13.67 g, 17.15 mmol)於EtOH(50 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物1小時，且接著在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(5% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之**42-1**(10 g, 98%)。

在室溫下向PPh₃(2.73 g, 10.4 mmol)於無水吡啶(60 mL)中之溶液中添加I₂(2.48 g, 9.76 mmol)，且在室溫下攪拌反應混合物30分鐘。添加**42-1**(3.9 g, 6.51 mmol)於吡啶(10 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應物用Na₂S₂O₃飽和溶液及NaHCO₃水溶液淬滅，且接著用EA(100 mL)萃取。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱(2% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之**42-2**(3.0 g, 75%)。

向 **42-2** 於無水 THF(300 mL) 中之溶液中添加 DBU(14.0 g, 91.8 mmol), 且將混合物加熱至回流後持續 3 小時。在低壓下濃縮混合物。將殘餘物溶解於 EA(100 mL) 中, 且用鹽水洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥, 且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱(20% EA/PE) 純化, 得到呈白色固體狀之 **42-3**(0.6 g, 37.5%)。

在 0°C 下向經冰冷卻之 **42-3**(2.0 g, 3.44 mmol) 於無水 MeCN(20 mL) 中之溶液中添加 NIS(0.975 g, 4.3 mmol) 及 TEA·3HF(0.82 g, 5.16 mmol)。在室溫下攪拌混合物 2 小時。反應物用飽和 Na_2SO_3 及 NaHCO_3 水溶液淬滅, 且接著在低壓下濃縮。將殘餘物溶解於 EA(50 mL) 中, 用鹽水洗滌, 經無水 Na_2SO_4 乾燥, 且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱(20% EA/PE) 純化, 得到呈白色固體狀之 **42-4**(1.5 g, 60%)。

在 0°C 下向 **42-4**(1 g, 1.37 mmol) 於無水吡啶(100 mL) 中之溶液中添加 BzCl(0.23 g, 1.65 mmol)。攪拌反應物 30 分鐘且利用 LCMS 檢查。在低壓下濃縮混合物, 且將殘餘物溶解於 EA(50 mL) 中。用鹽水洗滌溶液。有機層經 MgSO_4 乾燥, 且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(10% EA/PE) 純化, 得到呈白色固體狀之 **42-5**(0.9 g, 78%)。

向 **42-5**(2 g, 2.4 mmol) 於無水 DMF(40 mL) 中之溶液中添加 NaOBz(3.46 g, 24 mmol) 及 15-冠-5(4.5 mL)。在 95°C 下攪拌混合物 72 小時。混合物接著用 EA(100 mL) 稀釋, 且用水及鹽水洗滌。有機相經 MgSO_4 乾燥, 且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(15% EA/PE) 純化, 得到呈白色固體狀之 **42-6**(1.5 g, 75%)。

在室溫下攪拌含化合物 **42-6**(1.35 g, 1.64 mmol) 之 NH_3/MeOH (150 mL) 18 小時。在低壓下濃縮混合物, 且殘餘物藉由矽膠管柱(5% MeOH/DCM) 純化, 得到呈白色固體狀之 **42-7**(0.9 g, 90%)。ESI-MS: m/z 618.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在室溫下向 **42-7**(99 mg, 0.16 mmol) 於 DCM(1.0 mL) 中之溶液中

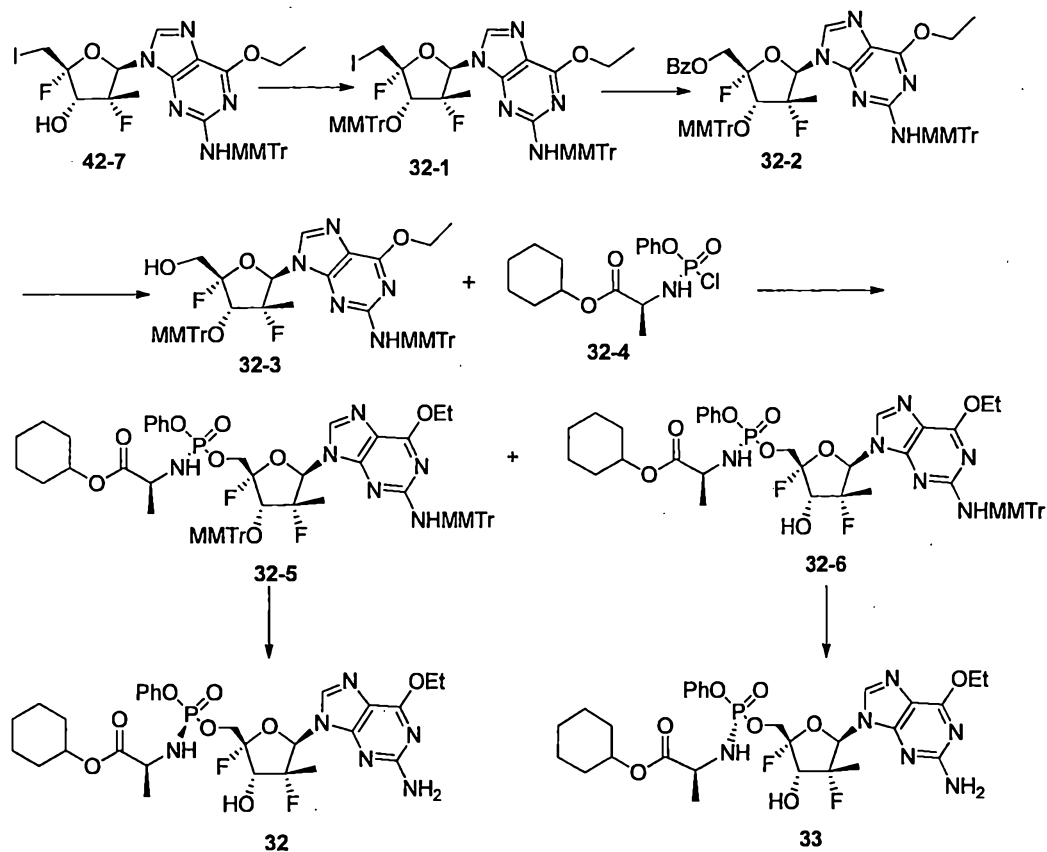
添加三乙胺(92.7 μL , 0.64 mmol)。將混合物冷卻至0°C至5°C(冰/水浴)，且將經新鮮製備且蒸餾之二氯磷酸異丙酯(36.6 μL , 0.2 mmol，根據Reddy等人*J. Org. Chem.* **2011**, 76 (10) 3782-3790之程序製備)添加至混合物中。將混合物在0°C至5°C(冰/水浴)下攪拌15分鐘，接著添加N-甲基咪唑(26.3 μL , 0.32 mmol)。接著在0°C至5°C下攪拌混合物1小時。TLC展示不存在**42-7**。依序添加EA(100 mL)及水。有機層用 H_2O 、 NH_4Cl 飽和水溶液及鹽水洗滌。分離有機層，經無水 MgSO_4 乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得到殘餘物，該殘餘物在矽膠上用0%至10% iPrOH/DCM純化，得到**42-a**及**42-b**之混合物(61.5 mg)。

將**42-a**及**42-b**之混合物(61.5 mg, 0.085 mmol)溶解於無水 CH_3CN (0.5 mL)中，且在0°C至5°C(冰/水浴)下添加含4 N HCl之二噁烷(64 μL)。在室溫下攪拌混合物40分鐘，且添加無水EtOH(200 μL)。溶劑在室溫下蒸發且與甲苯共蒸發3次。將殘餘物溶解於50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 中，在逆相HPLC(C18)上使用乙腈及水純化，接著凍乾，得到化合物**42**(1.8 mg)及化合物**43**(14.5 mg)。

化合物**42**: ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz) δ 8.0 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 5.9-5.6 (br s, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.68-4.52 (m, 3H), 1.49-1.3 (m, 12H); ^{19}F NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ -122.8 (s), -160.06 (s); ^{31}P NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ -7.97 (s)。ESI-LCMS: $m/z = 450.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; 化合物**43**: ^1H NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$, 400 MHz) δ 7.96 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 6.28-6.1 (br s, 1H), 4.81-4.5 (m, 4H), 1.45-1.39 (m, 12H); ^{31}P NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ -5.84 (s)。ESI-LCMS: $m/z = 450.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例17

化合物32及33



在 0°C 下向**42-7**(0.47 g, 0.65 mmol)於DCM(3 mL)中之溶液中添加 AgNO_3 (0.22 g, 1.29 mmol)、三甲基吡啶(0.15 g, 1.29 mmol)及 MMTrCl (0.3 g, 0.974 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾混合物，且用 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水洗滌過濾器。分離有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之**32-1**(0.55, 85%)。

向**32-1**(0.5 g, 0.5 mmol)於無水DMF(10 mL)中之溶液中添加 NaOBz (0.72 g, 5 mmol)及15-冠-5(0.9 mL)。在 95°C 下攪拌混合物72小時。混合物用EA稀釋，且用水及鹽水洗滌。有機相經 MgSO_4 乾燥且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(10% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**32-2**(0.3 g, 60%)。

在室溫下攪拌含化合物**32-2**(0.3 g, 0.3 mmol)之 NH_3/MeOH (30 mL)18小時。在低壓下濃縮混合物，且殘餘物藉由矽膠管柱(20% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**32-3**(145 mg, 56%)。ESI-LCMS:

m/z 890.5 $[M+H]^+$ 。

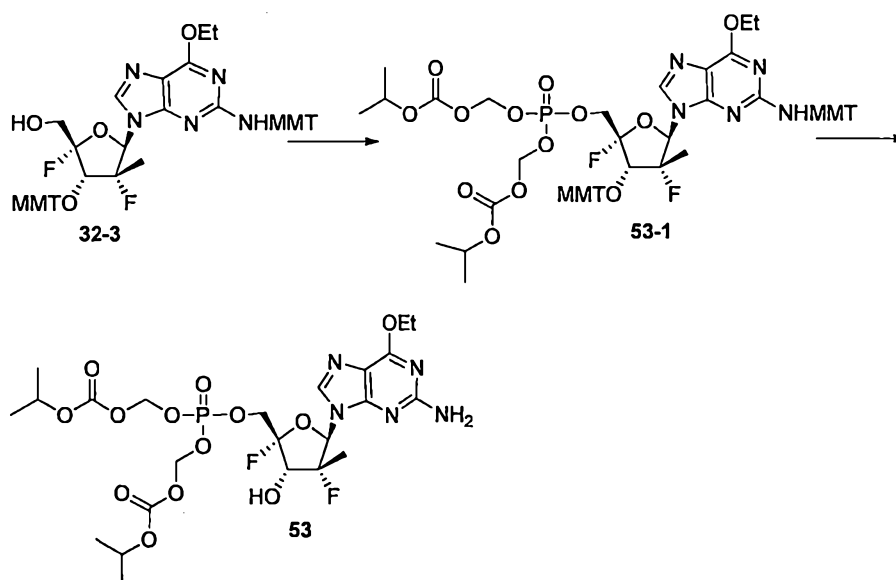
在0℃至5℃(冰/水浴)下向經攪拌之**32-3**(161 mg, 0.16 mmol)於無水CH₃CN(2.0 mL)中之溶液中依序添加N-甲基咪唑(118 μL, 2.87 mmol)以及**32-4**(186 mg, 0.54 mmol, 溶解於2 mL CH₃CN中)之溶液。在0℃至5℃下攪拌溶液4小時。用EA稀釋混合物, 且添加水(15 mL)。溶液用H₂O、50%檸檬酸水溶液及鹽水洗滌。分離有機層, 經無水MgSO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液, 得到殘餘物, 該殘餘物在矽膠上用0%至40% EA/己烷純化, 得到**32-5**(82.6 mg)作為較快溶離異構體及**32-6**(106 mg)作為較慢溶離異構體。

將化合物**32-5**(82.6 mg, 0.07 mmol)溶解於無水CH₃CN(0.5 mL)中, 且在0℃至5℃下添加含4 N HCl之二噁烷(35 μL)。在室溫下攪拌混合物1小時, 且添加無水EtOH(100 μL)。溶劑在室溫下蒸發且與甲苯共蒸發3次。將殘餘物溶解於50% CH₃CN/H₂O中, 且在逆相HPLC(C18)上使用乙腈及水純化, 接著凍乾, 得到化合物**32**(19.4 mg)。¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz) δ 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); ³¹P NMR (CD₃OD-d₄) δ 4.06 (s); ESI-LCMS: m/z = 655.2 $[M+H]^+$, 653.15 $[M-H]^-$ 。

將化合物**32-6**(100 mg, 0.083 mmol)溶解於無水CH₃CN(0.5 mL)中, 且在0℃至5℃下添加含4 N HCl之二噁烷(50 μL)。根據獲得化合物**32**之程序, 獲得化合物**33**(31.8 mg)。¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz) δ 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); ³¹P NMR (CD₃OD-d₄) δ 3.91 (s); ESI-LCMS: m/z = 655.2 $[M+H]^+$, 653.1 $[M-H]^-$ 。

實例18

化合物53

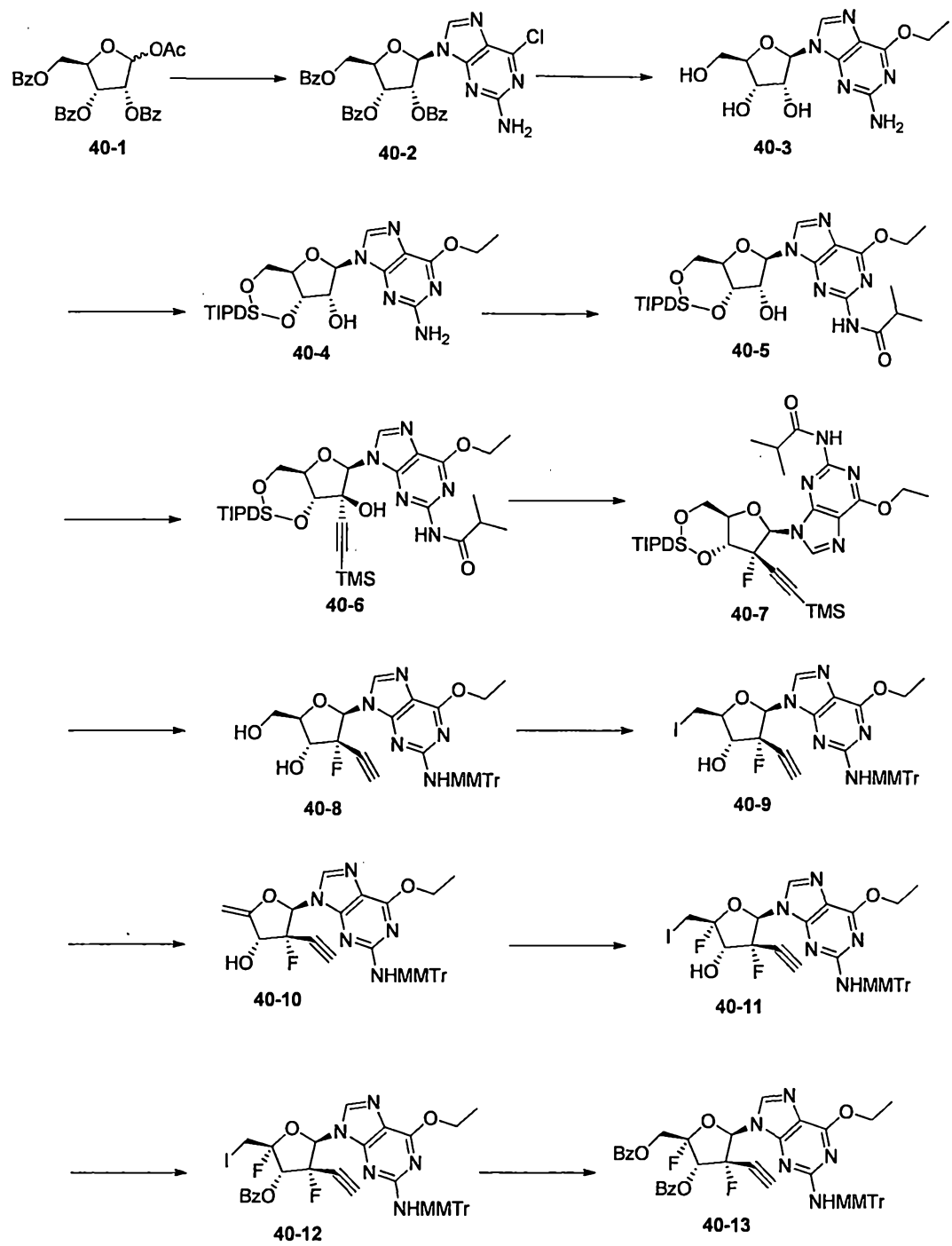


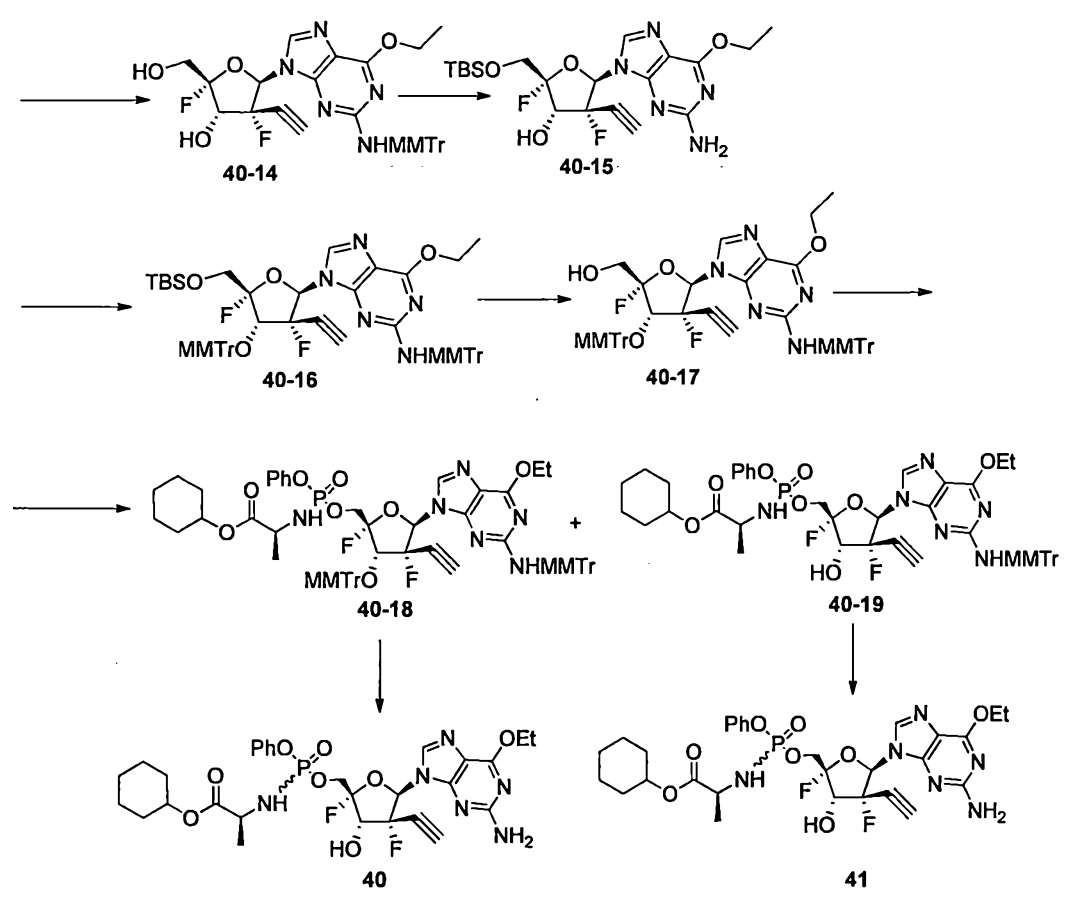
根據針對化合物51-2所述之方法，由**32-3**(90 mg ; 0.1 mmol)及雙(異丙氧基羰氧基甲基)磷酸三乙銨(0.2 mmol)用DIPEA(87 μ L)、含BopCl(44 mg)及3-硝基-1,2,4-三唑(29 mg)之THF(2 mL)製備化合物**53-1**(70 mg, 58%)。用己烷/EtOAc溶劑系統(20-80%梯度)進行純化。

根據針對化合物51所述之方法，由含**53-1**(70 mg)之乙腈(0.6 mL)及4 N HCl/二噁烷(50 μ L)製備化合物**53**(25 mg, 64%)。MS: $m/z = 658$ $[M+1]^+$ 。

實例19

化合物40及41





在0℃下向預矽烷化之6-Cl-鳥嘌呤(使用HMDS及(NH₄)₂SO₄)(25.2 g, 150 mmol)於DCE(300 mL)中之混合物中添加**40-1**(50 g, 100 mmol)及TMSOTf(33.3 g, 150 mmol)。在70℃下攪拌混合物16小時，且接著在低壓下濃縮。將殘餘物再溶解於EA中，且用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物在矽膠管柱(PE/EA = 2/1)上純化，得到呈白色固體狀之純的**40-2**(45 g, 73%)。

向**40-2**(45 g, 73.4 mmol)於EtOH(73 mL)中之溶液中添加EtONa(1 N於EtOH中, 360 mL)。在室溫下攪拌混合物16小時。接著濃縮混合物，得到殘餘物，該殘餘物藉由矽膠管柱(DCM/MeOH = 10/1)純化，得到呈白色固體狀之純的**40-3**(19 g, 83%)。

在0℃下向**40-3**(19 g, 61.1 mmol)於吡啶(120 mL)中之溶液中逐滴添加TIPDSCl₂(19.2 g, 61 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時，且接著在低壓下濃縮。將殘餘物再溶解於EA中，且用NaHCO₃飽和水溶

液洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱($\text{DCM}/\text{MeOH} = 20/1$)純化，得到呈白色固體狀之純的**40-4**(22 g, 65%)。

在 0°C 下向**40-4**(22 g, 39.8 mmol)於DMF/吡啶(5/1, 100 mL)中之溶液中逐滴添加 TMSCl (12.9 g, 119 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時，且接著用異丁醯氯(5.4 g, 50 mmol)處理。將混合物在室溫下攪拌3小時且接著利用 NH_4OH 淬滅。在低壓下濃縮混合物。將殘餘物溶解於EA(200 mL)中。用 NaHCO_3 飽和水溶液洗滌溶液，且接著乾燥有機層且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱($\text{DCM}/\text{MeOH} = 50/1$)純化，得到呈白色固體狀之純的**40-5**(15 g, 60%)。

在 0°C 下向**40-5**(15 g, 24.1 mmol)於DCM(100 mL)中之溶液中添加PDC(13.5 g, 26 mmol)及 Ac_2O (9.8 g, 96 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時。反應物利用 NaHCO_3 飽和水溶液淬滅，且接著用EA萃取。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在低壓下濃縮。將殘餘物溶解於無水THF(100 mL)中。在 -78°C 下向 TMSCCH (12 g, 112 mmol)於THF(200 mL)中之溶液中添加 $n\text{-BuLi}$ (2.5 N, 44 mL)。將混合物在 -78°C 下攪拌15分鐘且在 0°C 下攪拌15分鐘。混合物在 -78°C 下用粗酮於THF中之溶液處理且在 -30°C 下攪拌2小時。反應物利用 NH_4Cl 飽和水溶液淬滅，且接著利用EA萃取。合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱($\text{PE}/\text{EA} = 10/1$)純化，得到呈白色固體狀之純的**40-6**(3.1 g, 18%)。

在 -78°C 下向**40-6**(7 g, 7.5 mmol)及吡啶(1.4 g, 17 mmol)於DCM(35 mL)中之溶液中添加DAST(5.6 g, 35 mmol)。在 -78°C 下攪拌混合物3小時。反應物利用 NaHCO_3 飽和水溶液淬滅，且接著用EA萃取。合併之有機層經無水乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱($\text{PE}/\text{EA} = 10/1$)純化，得到呈白色固體狀之純的**40-7**(3.1 g, 18%)。

在室溫下攪拌含化合物 **40-7** (4.1 g, 5.7 mmol) 之飽和 NH_3/MeOH (100 mL) 16 小時，且在低壓下濃縮。將殘餘物再溶解於無水 DCM (300 mL) 中，且在 N_2 下用呈小份形式之 AgNO_3 (27.0 g, 160 mmol)、三甲基吡啶 (22 mL) 及 MMTrCl (23.0 g, 75.9 mmol) 處理。在室溫下攪拌混合物 16 小時。過濾混合物，且用 NaHCO_3 飽和溶液及鹽水洗滌濾液。分離有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱 ($\text{PE}/\text{EA} = 10/1$) 純化，得到純的中間物。將中間物溶解於 TBAF/THF 溶液 (1 N, 20 mL) 中。在室溫下攪拌混合物 2 小時且接著在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱 ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 50/1$) 純化，得到呈白色固體狀之純的 **40-8** (3.0 g, 86%)。

在 0°C 下向 **40-8** (3.0 g, 4.9 mmol) 於 THF (50 mL) 中之溶液中添加咪唑 (840 mg, 12 mmol)、 PPh_3 (3.2 g, 12 mmol) 及 I_2 (2.4 g, 9.2 mmol)。在室溫下攪拌混合物 16 小時。反應物利用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和水溶液淬滅，且接著用 EA 萃取。合併之有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱 ($\text{PE}/\text{EA} = 2/1$) 純化，得到呈白色固體狀之粗 **40-9** (4.2 g, >100%，含有 TPPO)。

向粗 **40-9** 於無水 THF (30 mL) 中之溶液中添加 DBU (2.7 g, 18 mmol)，且加熱至 80°C 。攪拌混合物 1 小時且利用 LCMS 檢查。混合物利用水淬滅，且用 EA 萃取。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥且過濾，且在低壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱 ($\text{PE}/\text{EA} = 2/1$) 純化，得到呈白色固體狀之 **40-10** (2.0 g, 69%)。

在 0°C 下向經冰冷卻之 **40-10** (2.0 g, 3.38 mmol) 於無水 MeCN (15 mL) 中之溶液中添加 NIS (777 mg, 3.5 mmol) 及 $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ (536 g, 3.3 mmol)。在室溫下攪拌混合物 16 小時且利用 LCMS 檢查。完成後，混合物利用飽和 Na_2SO_3 及 NaHCO_3 飽和溶液淬滅且用 EA 萃取。分離有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析

(PE/EA = 10/1 至 3/1) 純化，得到呈白色固體狀之 **40-11** (2.1 g, 84.0%)。

在 0°C 下向粗 **40-11** (2.1 g, 2.85 mmol) 於無水 DCM (100 mL) 中之溶液中添加 DMAP (490 mg, 4 mmol) 及 BzCl (580 mg, 4 mmol)。攪拌混合物隔夜且利用 LCMS 檢查。反應物用 NaHCO₃ 飽和溶液洗滌。有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析 (PE/EA = 8/1 至 3/1) 純化，得到呈白色固體狀之 **40-12** (2.0 g, 83.4%)。

向 **40-12** (2.0 g, 2.4 mmol) 於無水 DMF (60 mL) 中之溶液中添加 NaOBz (3.3 g, 23.0 mmol) 及 15-冠-5 (5.11 g, 23 mmol)。在 110°C 下攪拌混合物 36 小時。反應物利用水淬滅，且混合物用 EA 萃取。有機層經無水 Na₂SO₄ 乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱 (PE/EA = 5/1 至 3/1) 純化，得到呈白色固體狀之 **40-13** (830 mg, 42.0%)。ESI-MS: *m/z* 836.11 [M+H]⁺。

在 N₂ 氛圍下在室溫下攪拌 **40-13** (831 mg, 1.0 mmol) 於無水正丁胺 (4 mL) 中之溶液 3 小時。反應由 TLC 監測。在真空中蒸發溶劑，且殘餘物藉由矽膠管柱 (MeOH/0% 至 10% DCM) 純化，得到粗產物，該粗產物使用矽膠管柱再純化，得到呈淡粉色固體狀之 **40-14** (563 mg)。

在 0°C 至 5°C 下向 **40-14** (560 mg, 0.89 mmol) 於無水吡啶 (5 mL) 中之溶液中添加咪唑 (78.6 mg, 1.16 mmol) 及 TBSCl (202 mg, 1.34 mmol)。在室溫下攪拌混合物 15 小時。反應物藉由添加無水 EtOH (0.3 mL) 來淬滅。溶液在減壓下濃縮至乾燥，且與甲苯共蒸發 3 次。將殘餘物溶解於 EA (150 mL) 中，且用水、飽和 NaHCO₃ 及鹽水洗滌。合併之有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱 (0-20% EA/己烷) 純化，得到呈白色固體狀之 **40-15** (303 mg)。

在 N₂ 下向 **40-15** (303 mg, 0.41 mmol)、AgNO₃ (208 mg, 1.23 mmol) 及三甲基吡啶 (0.55 mL, 4.51 mmol) 於無水 DCM (4 mL) 中之溶

液中添加MMTrCl(378 mg, 1.3 mmol)。在N₂下在室溫下攪拌混合物隔夜，且利用TLC監測。混合物經由預填充之矽藻土過濾器過濾，且用水及50%檸檬酸水溶液及鹽水洗滌濾液。分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(EA/0%至30%己烷)純化，得到**40-16**(374 mg, 90%)。

在0°C至5°C下向**40-16**(374 mg, 0.37 mmol)於無水THF(4 mL)中之溶液中添加1.0 M TBAF溶液(0.74 mL, 0.74 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。混合物用矽膠淬滅，且過濾。蒸發溶劑，得到粗產物，該粗產物藉由矽膠管柱(EA/0%至50%己烷)純化，得到**40-17**(265 mg)。

在0-5°C(冰/水浴)下向經攪拌之**40-17**(187.5 mg, 0.16 mmol)於無水CH₃CN(2.5 mL)中之溶液中依序添加N-甲基咪唑(136 µL, 1.66 mmol)以及苯基(環己氧基-L-丙胺鹽基)磷鹽氯(214 mg, 0.62 mmol, 溶解於0.5 mL CH₃CN中)之溶液。在室溫下攪拌溶液3小時，且接著用EA稀釋，接著添加水(15 mL)。溶液用H₂O、50%檸檬酸水溶液及鹽水洗滌。分離有機層，經無水MgSO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得到殘餘物，該殘餘物在矽膠上用0%至40% EA/己烷純化，得到**40-18**(單一異構體)(108 mg)。溶離後面的溶離份，得到呈玻璃狀固體狀之**40-19**(單一異構體)(120 mg)。

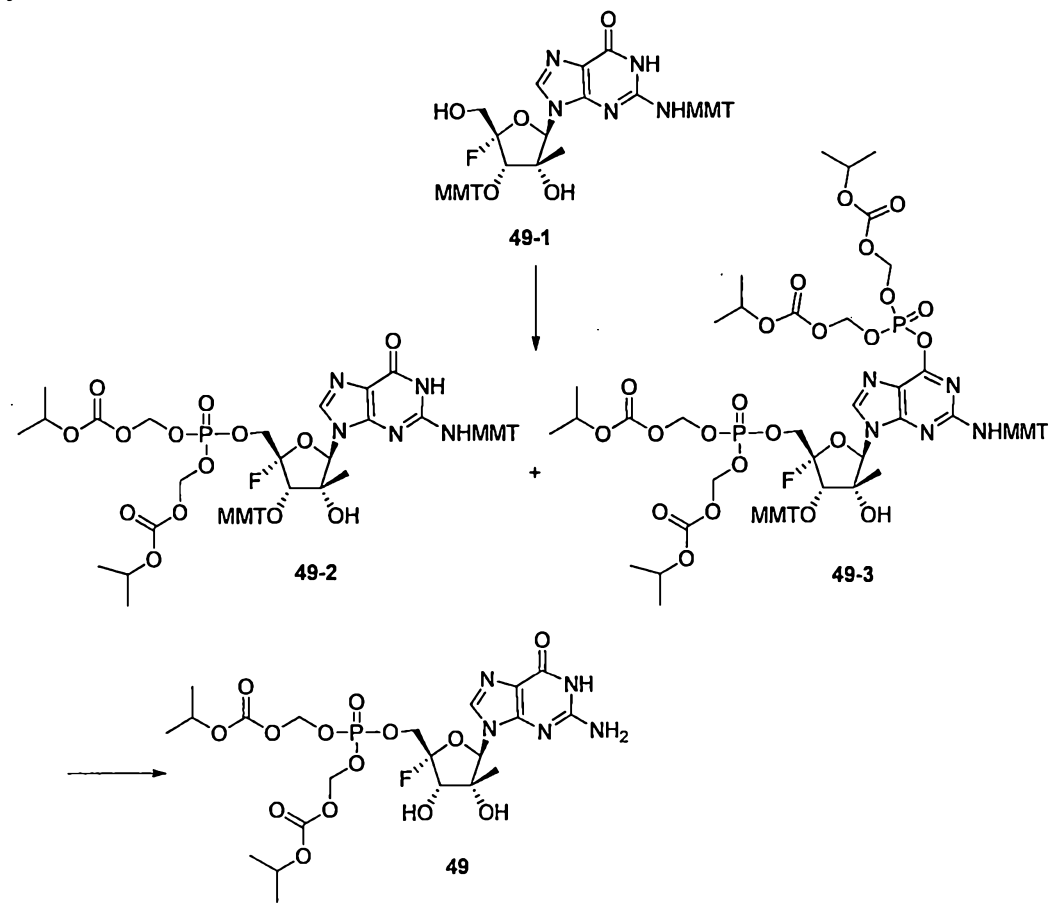
將化合物**40-18**(108 mg, 0.089 mmol)溶解於無水CH₃CN(0.5 mL)中，且在0°C至5°C(冰/水浴)下添加含4 N HCl之二噁烷(67 µL)。在室溫下攪拌混合物40分鐘，且添加無水EtOH(200 µL)。溶劑在室溫下蒸發且與甲苯共蒸發3次。將殘餘物溶解於50% CH₃CN/H₂O中，在逆相HPLC(C18)上使用乙腈及水純化，接著凍乾，得到呈白色泡沫狀之化合物**40**(26.6 mg)。¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz) δ 7.89 (s, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.20-7.13 (m, 3H), 7.17 (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) ; ³¹P NMR (CD₃OD-d₄) δ 4.04 (s) ; ESI-LCMS: *m/z* = 665.2 [M+H]⁺ 。

根據針對化合物 **40** 所述之程序使用 **40-19** 獲得化合物 **41**(44.4 mg , 單一異構體) 。 ¹H NMR (CD₃OD-d₄, 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) ; ¹⁹F NMR (CD₃OD-d₄) δ -122.95 (s), -155.84-155.99 (m) ; ³¹P NMR (CD₃OD-d₄) δ 3.94 (s) ; ESI-LCMS: *m/z* = 665.15 [M+H]⁺ 。

實例20

化合物49



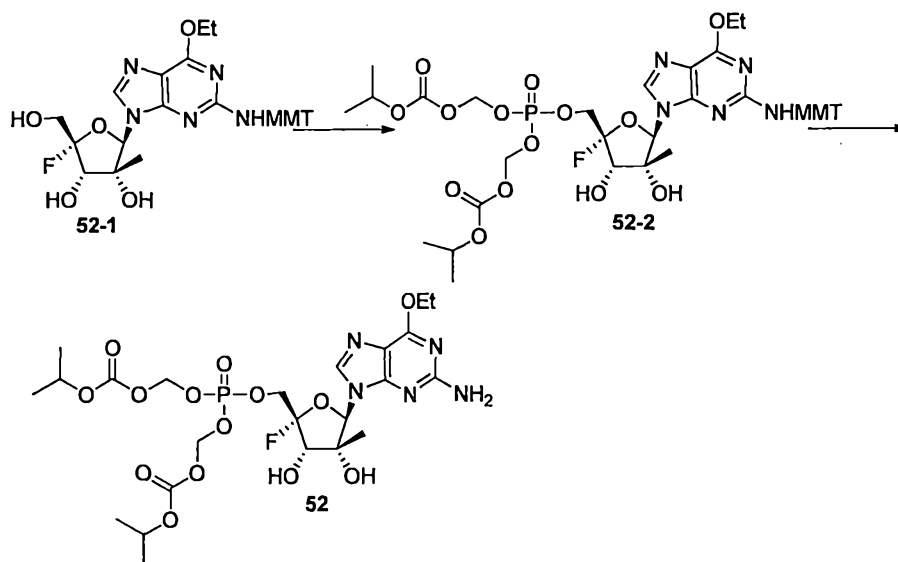
向雙(異丙氧基羰氧基甲基)磷酸三乙銨(0.33 mmol , 由110 mg雙(POC)磷酸酯及46 μL Et₃N製備)於THF中之溶液中添加**49-1**(91 mg ,

0.11 mmol)。蒸發混合物，且利用依序與吡啶及甲苯共蒸發而變得無水。將殘餘物溶解於無水THF(1.5 mL)中且在冰浴中冷卻。依序添加二異丙基乙基胺(0.19 mL, 10當量)以及BOP-Cl(0.14 g, 5當量)及3-硝基-1,2,4-三唑(63 mg, 5當量)。在0°C下攪拌混合物90分鐘，用EtOAc(30 mL)稀釋，用NaHCO₃飽和水溶液、鹽水洗滌，且乾燥(Na₂SO₄)。殘餘物在二氧化矽(10 g管柱)上用CH₂Cl₂/i-PrOH溶劑系統(2-10%梯度)純化，獲得**49-2**(13 mg, 10%)及**49-3**(95 mg, 58%)。

在室溫下攪拌**49-2**及**49-3**(分別為13 mg及95 mg)於80% HCOOH水溶液(3 mL)中之溶液3小時，接著蒸發且與甲苯共蒸發。殘餘物在二氧化矽(10 g管柱)上用CH₂Cl₂/MeOH(4-10%梯度)純化，獲得產量為(42 mg, 94%)之化合物**49**。MS: m/z=628 [M+1]⁺。

實例21

化合物52



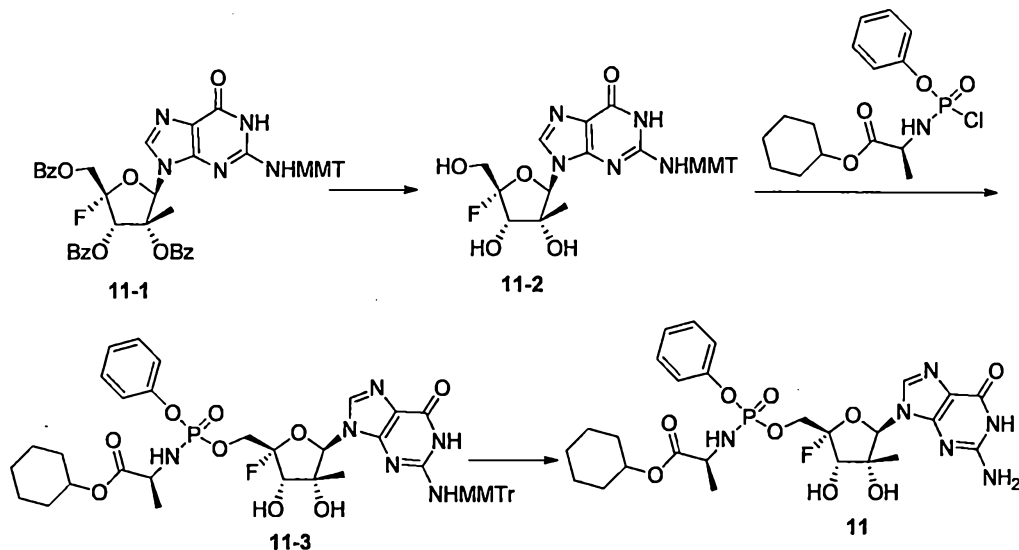
化合物**52-2**(158 mg, 50%)係來自**52-1**(0.21 g; 0.35 mmol)及雙(異丙氧基羰氧基甲基)磷酸三乙銨(0.54 mmol)與DIPEA(0.18 mL)、含BopCl(178 mg)及3-硝基-1,2,4-三唑(80 mg)之THF(4 mL)。

在室溫下攪拌**52-2**(158 mg)於乙腈(1 mL)及HCl(4 N/二噁烷; 85 μL)中之溶液30分鐘。反應物用MeOH淬滅且濃縮。殘餘物在矽膠(10

g管柱)上用CH₂Cl₂/i-PrOH(3-10%梯度)純化，得到化合物**52**(85 mg，76%)。MS: m/z = 656 [M+1]⁺。

實例22

化合物11



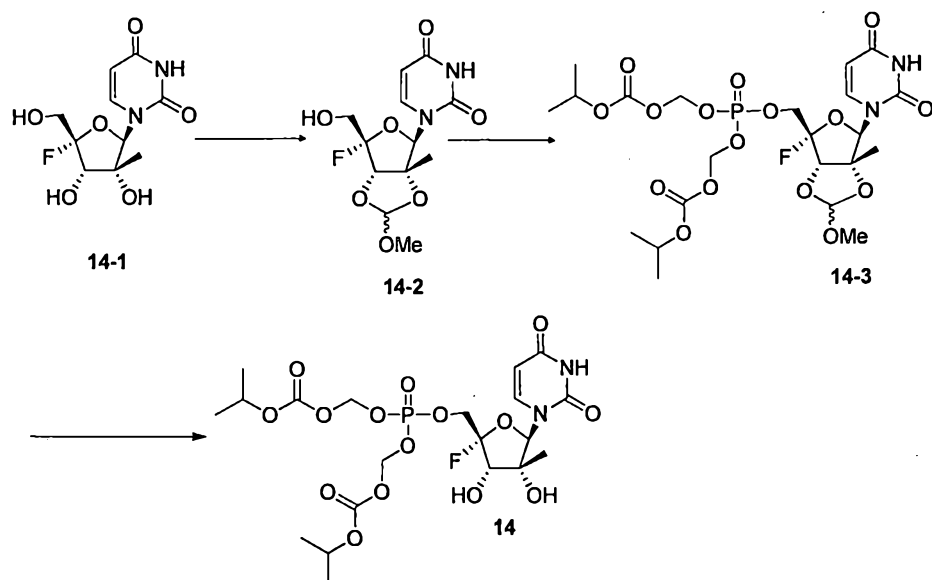
在室溫下攪拌**11-1**(170 mg，0.19 mmol)及甲醇氨(7 N；3 mL)之混合物8小時，濃縮且在矽膠(10 g管柱)上用CH₂Cl₂/MeOH(4-11%梯度)純化，得到**11-2**(100 mg，90%)。

化合物**11-2**藉由依序與吡啶及甲苯共蒸發而變得無水。向**11-2**(24 mg，0.04 mmol)及N-甲基咪唑(17 μL，5當量)於乙腈(1 mL)中之溶液中以2份形式以6小時之時間間隔添加磷醯氯(50 mg，3.5當量)。在室溫下攪拌混合物1天且蒸發。在二氧化矽(10 g管柱)上用CH₂Cl₂/MeOH(4-12%梯度)純化，得到**11-3**(10 mg，28%)。

在室溫下攪拌**11-3**(9 mg，0.01 mmol)於80%甲酸中之溶液3小時。蒸發混合物，且在二氧化矽(10 g管柱)上用CH₂Cl₂/MeOH(5-15%梯度)純化，得到化合物**11**(3 mg，50%)。MS: m/z = 624 [M-1]⁻。

實例23

化合物14



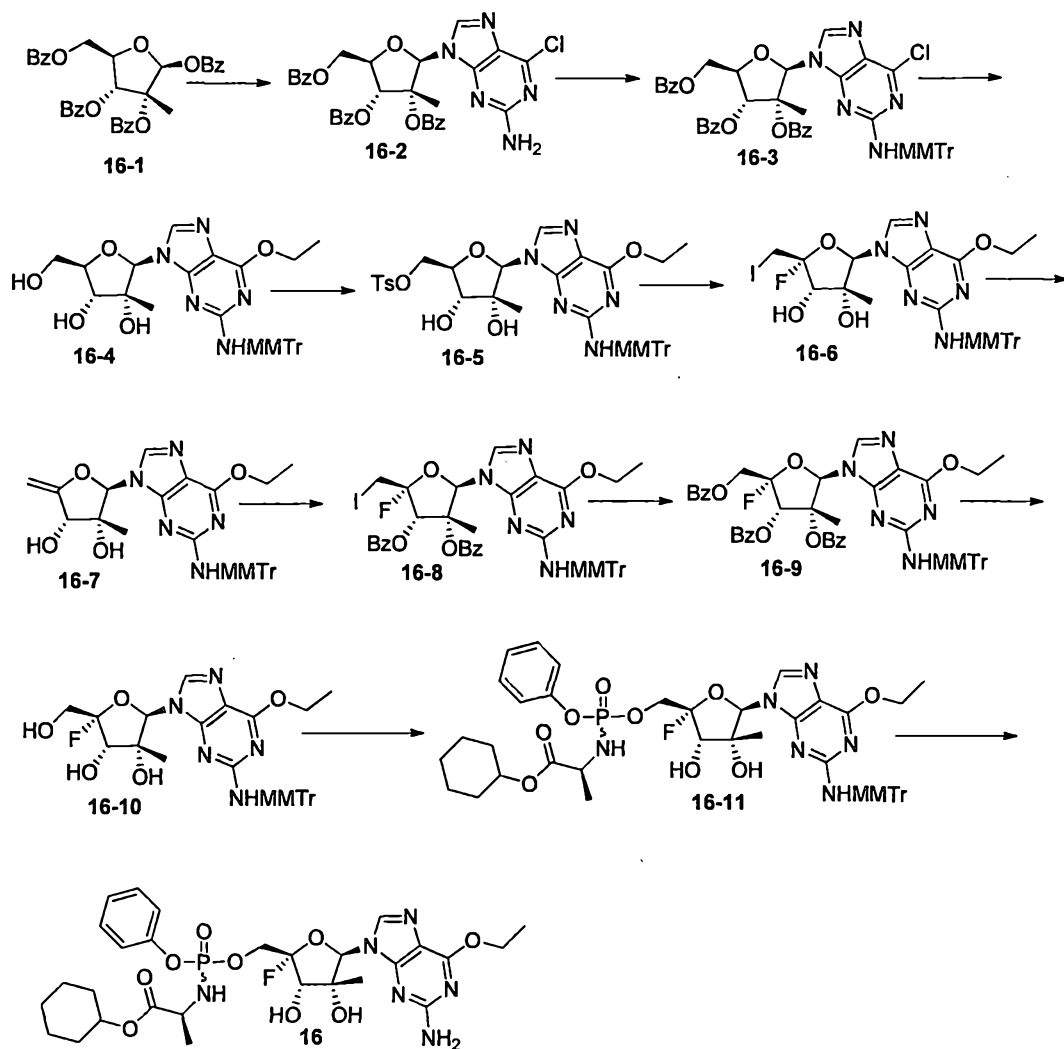
在室溫下攪拌**14-1**(1.2 g, 4.3 mmol)、PTSA單水合物(0.82 g, 1 當量)及原甲酸三甲酯(14 mL, 30當量)於二噁烷(30 mL)中之混合物隔夜。反應物用7 N NH_3/MeOH 中和，且藉由過濾來移除白色固體。將殘餘物溶解於THF(10 mL)中且用80% AcOH水溶液(5 mL)處理。將混合物在室溫下保持45分鐘且接著蒸發。殘餘物在矽膠(25 g管柱)上用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4-10%梯度)純化，得到**14-2**(1.18 g, 87%)。

化合物**14-3**(137 mg, 75%)由**14-2**(93 mg, 0.29 mmol)及雙(異丙氧基羰氧基甲基)磷酸三乙銨(0.44 mmol)與DIPEA(0.2 mL)、含BopCl(147 mg)及3-硝基-1,2,4-三唑(66 mg)之THF(3 mL)製備。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{-PrOH}$ 溶劑系統(3-10%梯度)進行純化。

在室溫下攪拌**14-3**(137 mg)於80% HCOOH 水溶液中之溶液2小時，且接著濃縮。殘餘物依序與甲苯及含少量的 Et_3N (2滴)之 MeOH 共蒸發。在二氧化矽(25 g管柱)上用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4-10%梯度)純化，得到化合物**14**(100 mg, 77%)。MS: $m/z = 1175 [2\text{M}-1]^+$ 。

實例24

化合物16



將化合物 **16-1** (50 g, 86.0 mmol) 及 6-Cl-鳥嘌呤 (16.1 g, 98.2 mmol) 與無水甲苯共蒸發 3 次。在 0℃ 下向 **10-1** 於 MeCN (200 mL) 中之溶液中添加 DBU (39.5 g, 258.0 mmol)。在 0℃ 下攪拌混合物 30 分鐘，且接著在 0℃ 下逐滴添加 TMSOTf (95.5 g, 430.0 mmol)。在 0℃ 下攪拌混合物 30 分鐘。將混合物加熱至 70℃，且攪拌隔夜。將溶液冷卻至室溫且用 EA (100 mL) 稀釋。溶液用 NaHCO₃ 飽和溶液及鹽水洗滌。有機層經 Na₂SO₄ 乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱 (EA/10% 至 40% PE) 純化，得到呈黃色泡沫狀之 **16-2** (48.0 g, 產率：88.7%)。ESI-MS: m/z 628 [M+H]⁺。

在 N₂ 下向 **16-2** (48.0 g, 76.4 mol)、AgNO₃ (50.0 g, 294.1 mmol) 及三甲基吡啶 (40 mL) 於無水 DCM (200 mL) 中之溶液中以小份形式添加 MMTTrCl (46.0 g, 149.2 mmol)。在 N₂ 下在室溫下攪拌混合物 3 小時。

反應由TLC監測。過濾混合物，且用NaHCO₃飽和溶液及鹽水洗滌過濾器。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(EA/5%至50% PE)純化，得到粗**16-3**(68 g, 98%)。ESI-MS: m/z 900.1 [M+H]⁺。

在0℃下將鈉(8.7 g, 378.0 mmol)溶解於無水EtOH(100 mL)中，且緩慢溫至室溫。化合物**16-3**(68.0 g, 75.6 mmol)用新鮮製備之NaOEt溶液處理，且在室溫下攪拌隔夜。反應利用TLC監測，且在低壓下濃縮混合物。混合物用H₂O(100 mL)稀釋，且用EA(3×100 mL)萃取。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(MeOH/1%至5% DCM)純化，得到呈黃色固體狀之**16-4**(34.0 g, 75.2%)。ESI-MS: m/z 598 [M+H]⁺。

化合物**16-4**(32.0 g, 53.5 mmol)與無水吡啶共蒸發3次。在0℃下向經冰冷卻之**16-4**於無水吡啶(100 mL)中之溶液中逐滴添加含TsCl(11.2 g, 58.9 mmol)之吡啶(50 mL)。在0℃下攪拌混合物18小時。反應利用LCMS檢查(約70%為所需產物)。反應物用H₂O淬滅，且在低壓下濃縮溶液。將殘餘物溶解於EA(100 mL)中，且用NaHCO₃飽和溶液洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(MeOH/1%至5% DCM)純化，得到呈黃色固體狀之粗**16-5**(25.0 g, 62.2%)。ESI-MS: m/z 752 [M+H]⁺。

向**16-5**(23.0 g, 30.6 mmol)於丙酮(150 mL)中之溶液中添加NaI(45.9 g, 306.0 mmol)及TBAI(2.0 g)，且回流隔夜。反應由LCMS監測。反應完成後，在低壓下濃縮混合物。將殘餘物溶解於EA(100 mL)中，用鹽水洗滌，且經無水Na₂SO₄乾燥。在低壓下蒸發有機溶液。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 100:1至20:1)純化，得到粗產物。向粗產物於無水THF(200 mL)中之溶液中添加DBU(14.0 g, 91.8 mmol)，且加熱至60℃。攪拌混合物隔夜，且利用LCMS檢查。

反應物用飽和 NaHCO_3 淬滅，且溶液用EA(100 mL)萃取。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(MeOH/1%至5% DCM)純化，得到呈黃色固體狀之**16-6**(12.0 g，67.4%)。ESI-MS: m/z 580 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在 0°C 下向經冰冷卻之**16-6**(8.0 g，13.8 mmol)於無水MeCN(100 mL)中之溶液中添加NIS(3.9 g，17.2 mmol)及TEA·3HF(3.3 g，20.7 mmol)。在室溫下攪拌混合物18小時且利用LCMS檢查。反應完成後，反應物用飽和 Na_2SO_3 及 NaHCO_3 飽和溶液淬滅。用EA萃取溶液。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(EA/10%至50% PE)純化，得到呈固體狀之**16-7**(7.2 g，72.0%)。ESI-MS: m/z 726 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在 0°C 下向粗**16-7**(7.2 g，9.9 mmol)於無水DCM(100 mL)中之溶液中添加DMAP(3.6 g，29.8 mmol)及BzCl(2.8 g，19.8 mmol)。攪拌混合物隔夜，且利用LCMS檢查。混合物用 NaHCO_3 飽和溶液洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(EA/10%至30% PE)純化，得到呈固體狀之**16-8**(8.0 g，86.4%)。ESI-MS: m/z 934 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

向**16-8**(7.5 g，8.0 mmol)於無水DMF(100 mL)中之溶液中添加NaOBz(11.5 g，80.0 mmol)及15-冠-5(15.6 mL)。在 90°C 下攪拌混合物36小時。混合物用 H_2O (100 mL)稀釋，且用EA(3×150 mL)萃取。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(EA/10%至30% PE)純化，得到呈固體狀之粗**16-9**(6.0 g，80.0%)。ESI-MS: m/z 928 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物**16-9**(4.0 g，4.3 mmol)與無水甲苯共蒸發3次，且在室溫下用 NH_3/MeOH (50 mL，4 N)處理。在室溫下攪拌混合物18小時。反應利用LCMS監測，且在低壓下濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析

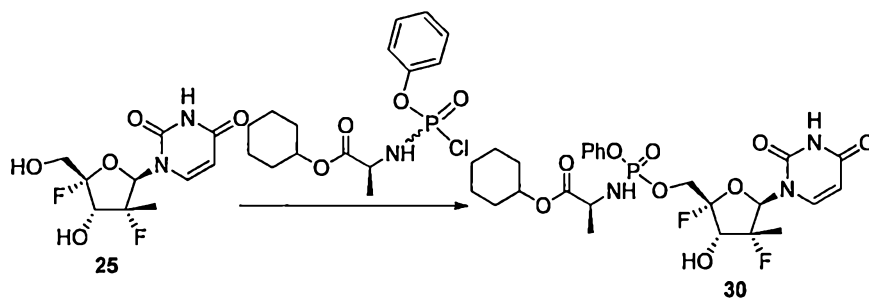
(EA/30%至50% PE)純化，得到呈固體狀之**16-10**(1.9 g，71.7%)。ESI-MS: m/z 616 $[M+H]^+$ 。

化合物**16-10**(300.0 mg，0.49 mmol)與無水甲苯共蒸發3次，且溶解於MeCN(2 mL)中。在0℃下用含NMI(120.5 mg，1.47 mmol)及磷醯氯試劑(338.1 mg，0.98 mmol)之MeCN(1 mL)處理混合物。在室溫下攪拌混合物18小時。反應由LCMS監測。混合物用10% NaHCO₃溶液稀釋，且用EA萃取。殘餘物藉由矽膠管柱層析(EA/30%至50% PE)純化，得到呈固體狀之**16-11**(240 mg，53.3%)。ESI-MS: m/z 925 $[M+H]^+$ 。

用80% AcOH(10 mL)處理化合物**16-11**(240.0 mg，0.26 mmol)，且在室溫下攪拌混合物18小時。反應由LCMS監測。在低壓下濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析(MeOH/1%至3% DCM)純化，得到呈固體狀之**16**(87.6 mg，51.7%)。ESI-MS: m/z 653 $[M+H]^+$ 。

實例25

化合物30

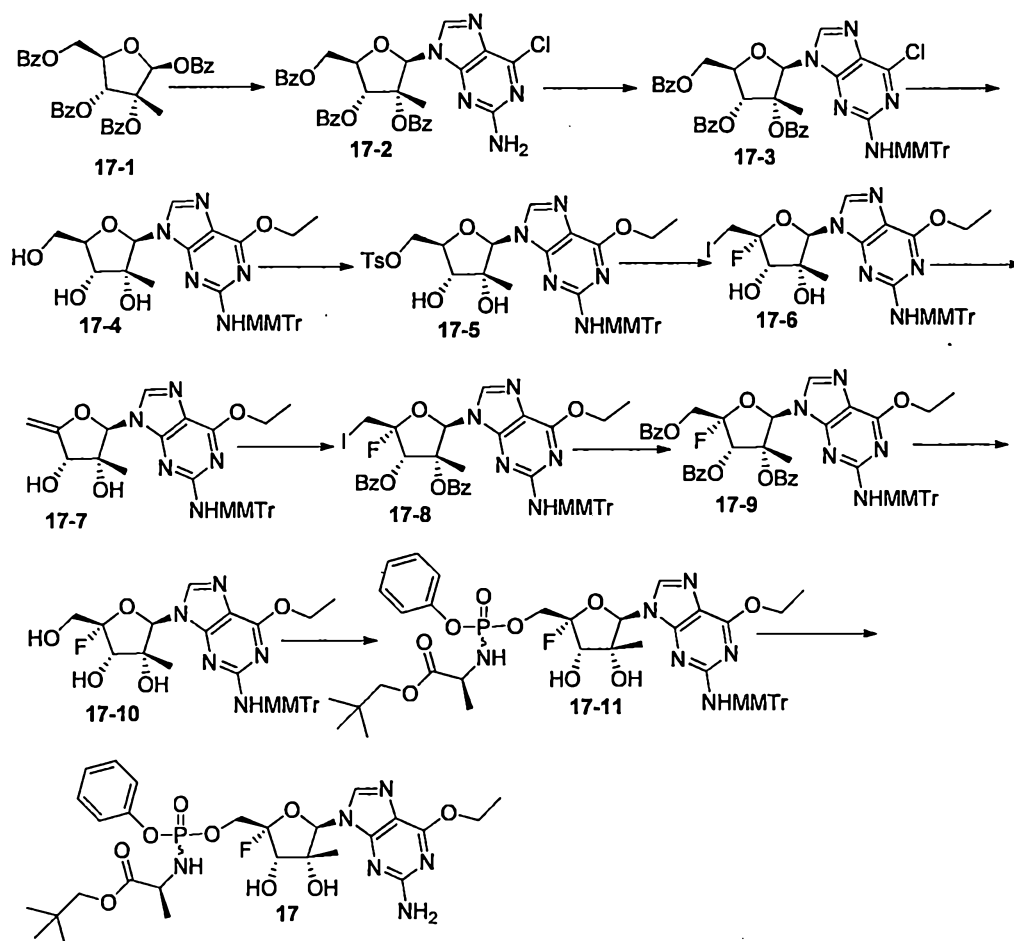


在0℃(乾冰/丙酮浴)下向經攪拌之化合物**25**(60 mg，0.22 mmol)於無水THF(2.0 mL)中之溶液中依序添加N-甲基咪唑(0.142 mL，1.73 mmol)以及苯基(環己氧基-L-丙胺醯基)磷醯氯(235 mg，0.68 mmol，溶解於THF(2 mL)中)之溶液。在0℃下攪拌所得溶液1小時，且經接下來1小時使溫度升高至10℃。使反應物在10℃下靜置3小時。將混合物冷卻至0℃至5℃，用EA稀釋，且添加水(5 mL)。溶液用H₂O及鹽水洗滌。分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得

到殘餘物，將該殘餘物溶解於25% CH₃CN/H₂O中。化合物在逆相HPLC(C18)上使用乙腈及水純化，接著凍乾，得到白色泡沫。將產物再溶解於EtOAc中，用50%檸檬酸水溶液洗滌，經無水MgSO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，且凍乾，得到化合物**30**之兩種異構體(*Rp/Sp*)(6.3 mg)。MS: *m/z* 586.05 [M-H]⁻。

實例26

化合物17



將化合物**17-1**(50 g, 86.0 mmol)及6-Cl-鳥嘌呤(16.1 g, 98.2 mmol)與無水甲苯共蒸發3次。在0℃下向**17-1**(50 g, 86.0 mmol)及6-Cl-鳥嘌呤(16.1 g, 98.2 mmol)於MeCN(200 mL)中之溶液中添加DBU(39.5 g, 258.0 mmol)。在0℃下攪拌混合物30分鐘，且在0℃下逐滴添加TMSOTf(95.5 g, 430.0 mmol)。在0℃下攪拌混合物30分鐘直至觀察到澄清溶液為止。將混合物加熱至70℃，且攪拌隔夜。將溶

液冷卻至室溫且用EA(100 mL)稀釋。溶液用NaHCO₃飽和溶液及鹽水洗滌。有機層經Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(EA/10%至40% PE)純化，得到呈黃色泡沫狀之**17-2**(48.0 g，88.7%)。ESI-MS: m/z 628 [M+H]⁺。

在N₂下向**17-2**(48.0 g，76.4 mmol)、AgNO₃(50.0 g，294.1 mmol)及三甲基吡啶(40 mL)於無水DCM(200 mL)中之溶液中以小份形式添加MMTrCl(46.0 g，149.2 mmol)。在N₂下在室溫下攪拌混合物3小時。藉由TLC測定反應完成。過濾後，用NaHCO₃飽和溶液及鹽水洗滌濾液。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(EA/5%至50% PE)純化，得到粗**17-3**(68 g，98%)。ESI-MS: m/z 900.1 [M+H]⁺。

在0℃下將鈉(8.7 g，378.0 mmol)溶解於無水EtOH(100 mL)中，且緩慢溫至室溫。化合物**17-3**(68.0 g，75.6 mmol)用新鮮製備之NaOEt溶液處理，且在室溫下攪拌隔夜。反應之完成利用TLC及LCMS測定。混合物在低壓下濃縮，用H₂O(100 mL)稀釋，且用EA(3×100 mL)萃取。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(MeOH/1%至5% DCM)純化，得到呈黃色固體狀之**17-4**(34.0 g，75.2%)。ESI-MS: m/z 598 [M+H]⁺。

化合物**17-4**(32.0 g，53.5 mmol)與無水吡啶共蒸發3次。在0℃下向經冰冷卻之**17-4**(32.0 g，53.5 mmol)於無水吡啶(100 mL)中之溶液中逐滴添加TsCl(11.2 g，58.9 mmol)於吡啶(50 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物18小時。反應利用LCMS監測，且用H₂O淬滅。在低壓下濃縮溶液，且將殘餘物溶解於EA(100 mL)中，且用NaHCO₃飽和溶液洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(MeOH/1%至5% DCM)純化，得到呈黃色固體狀之粗**17-5**(25.0 g，62.2%)。ESI-MS: m/z 752 [M+H]⁺。

向 **17-5** (23.0 g, 30.6 mmol) 於丙酮 (150 mL) 中之溶液中添加 NaI (45.9 g, 306.0 mmol) 及 TBAI (2.0 g), 且將混合物回流隔夜。反應之完成利用 LCMS 測定。在低壓下濃縮混合物, 且將殘餘物溶解於 EA (100 mL) 中。溶液用鹽水洗滌, 且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在低壓下蒸發有機溶液, 且殘餘物藉由矽膠管柱層析 (DCM:MeOH = 100:1 至 20:1) 純化, 得到粗產物。向粗產物於無水 THF (200 mL) 中之溶液中添加 DBU (14.0 g, 91.8 mmol), 且將混合物加熱至 60°C 且攪拌隔夜。反應由 LCMS 監測。反應物用 NaHCO_3 飽和溶液淬滅, 且溶液用 EA (100 mL) 萃取。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥, 且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析 (MeOH/1% 至 5% DCM) 純化, 得到呈黃色固體狀之 **17-6** (12.0 g, 67.4%)。ESI-MS: m/z 580 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在 0°C 下向經冰冷卻之 **17-6** (8.0 g, 13.8 mmol) 於無水 MeCN (100 mL) 中之溶液中添加 NIS (3.9 g, 17.2 mmol) 及 TEA·3HF (3.3 g, 20.7 mmol)。在室溫下攪拌混合物 18 小時, 且反應利用 LCMS 檢查。反應完成後, 反應物用 Na_2SO_3 飽和溶液及 NaHCO_3 飽和溶液淬滅。溶液用 EA (3×100 mL) 萃取。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥, 且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析 (EA/10% 至 50% PE) 純化, 得到呈固體狀之 **17-7** (7.2 g, 72.0%)。ESI-MS: m/z 726 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

在 0°C 下向 **17-7** (7.2 g, 9.9 mmol) 於無水 DCM (100 mL) 中之溶液中添加 DMAP (3.6 g, 29.8 mmol) 及 BzCl (2.8 g, 19.8 mmol)。攪拌混合物隔夜, 且利用 LCMS 檢查。混合物用 NaHCO_3 飽和溶液洗滌。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥, 且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析 (EA/10% 至 30% PE) 純化, 得到呈固體狀之 **17-8** (8.0 g, 86.4%)。ESI-MS: m/z 934 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

向 **17-8** (7.5 g, 8.0 mmol) 於無水 DMF (100 mL) 中之溶液中添加 NaOBz (11.5 g, 80.0 mmol) 及 15-冠-5 (15.6 mL)。在 90°C 下攪拌混合物

36小時。混合物用H₂O(100 mL)稀釋，且用EA(3×150 mL)萃取。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(EA/10%至30% PE)純化，得到呈固體狀之粗**17-9**(6.0 g，80.0%)。ESI-MS: m/z 928 [M+H]⁺。

化合物**17-9**(4.0 g，4.3 mmol)與無水甲苯共蒸發3次，且在室溫下用NH₃/MeOH(50 mL，4 N)處理。在室溫下攪拌混合物18小時。反應之完成利用LCMS測定。在低壓下濃縮混合物，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(EA/30%至50% PE)純化，得到呈固體狀之產物**17-10**(1.9 g，71.7%)。ESI-MS: m/z 616 [M+H]⁺。

化合物**17-10**(300.0 mg，0.49 mmol)與無水甲苯共蒸發3次，且溶解於MeCN(2 mL)中。在0℃下用含NMI(120.5 mg，1.47 mmol)及磷醯氯試劑(326.3 mg，0.98 mmol)之MeCN(1 mL)處理混合物。在室溫下攪拌混合物18小時且利用LCMS監測。混合物用10% NaHCO₃溶液稀釋，且用EA(3×30 mL)萃取。殘餘物藉由矽膠管柱層析(EA/30%至50% PE)純化，得到呈固體狀之**17-11**(210 mg，47.5%)。ESI-MS: m/z 913.0 [M+H]⁺。

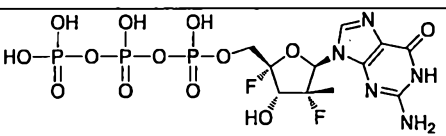
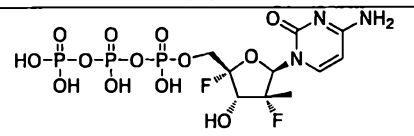
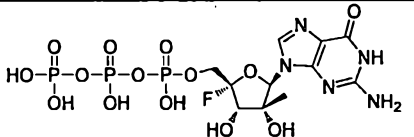
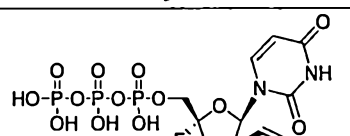
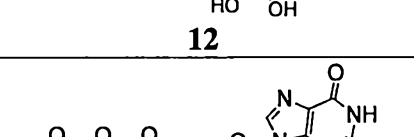
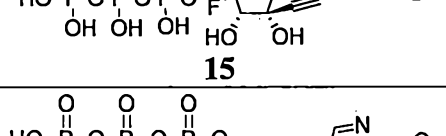
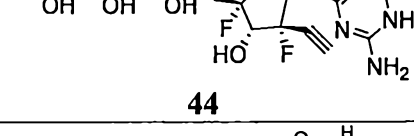
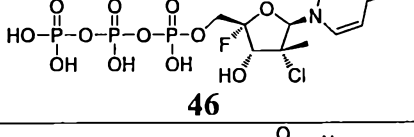
用80% AcOH(15 mL)處理化合物**17-11**(210 mg，0.26 mmol)，且在室溫下攪拌混合物18小時。反應之完成利用LCMS測定。在低壓下濃縮混合物，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(MeOH/1%至3% DCM)純化，得到呈固體狀之化合物**17**(71.8 mg，48.7%)。ESI-MS: m/z 641.3 [M+H]⁺。

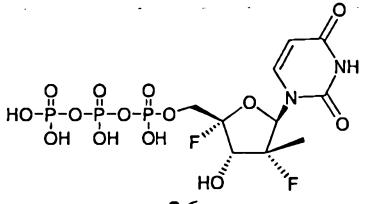
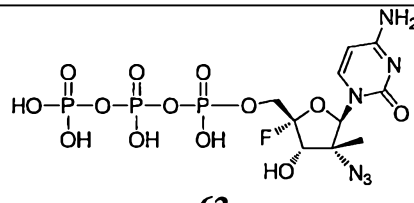
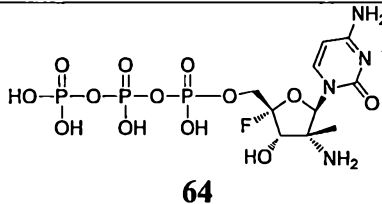
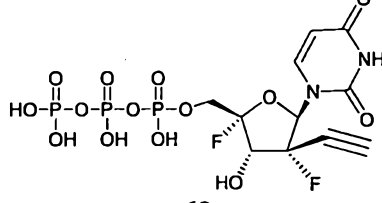
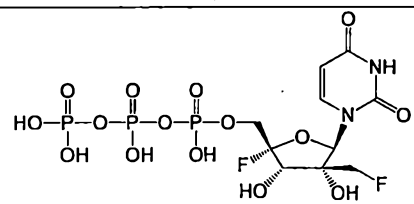
實例27

化合物**9**、**12**、**15**、**26**、**28**、**38**、**44**、**46**、**50**、**63**、**64**、**69**及**76**

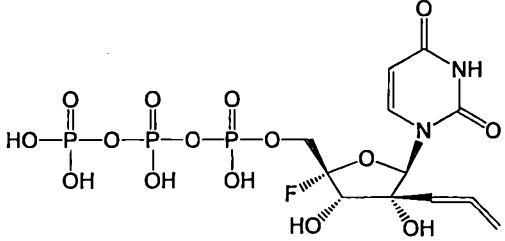
化合物**9**、**12**、**15**、**26**、**28**、**38**、**44**、**46**、**50**、**63**、**64**、**69**及**76**以類似於製備化合物**6**之方法的方式製備。添加POCl₃後，將混合物在室溫下保持20-40分鐘。反應利用LCMS控制，且利用相應核苷5'-單磷

酸酯之出現來監測。反應完成後，依序添加焦磷酸四丁銨鹽(150 mg)及DMF(0.5 mL)以獲得均相溶液。在環境溫度下1.5小時後，反應物用水稀釋(10 mL)。如針對化合物**6**所述獲得三磷酸酯(在75-80% B下分離)。

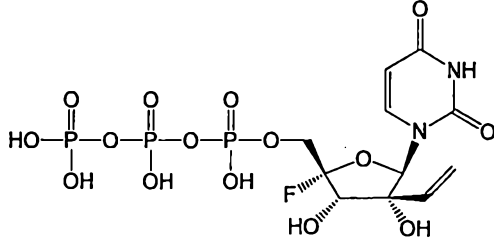
結構	MS [M-1] ⁻	³¹ P NMR		
		P(α)	P(β)	P(γ)
 28	556.2	-10.92 -11.03(d)	-23.18(t)	-11.86 -11.98(d)
 38	516.1	-7.49 -7.61(d)	-22.42(t)	-12.17 -12.30(d)
 9	554.0	-10.94 -11.06(d)	-23.25(t)	-11.85 -11.97(d)
 12	525.2	-8.53(bs)	-22.61 (bs)	-12.17 -12.29(d)
 15	564.4	-11.05 (bs)	-23.25 (bs)	-11.96 -12.08(d)
 44	566.0	-10.92 -11.04(d)	-23.18(t)	-11.93 -1(d)
 46	533.3	-10.89 -11.01(d)	-23.31(t)	-12.49 -1(d)
 50	513.8	-8.66(bs)	-22.80(t)	-12.17 -12.29(d)

結構	MS [M-1] ⁻	³¹ P NMR		
		P(α)	P(β)	P(γ)
 26	517.7	-13.73 -13.60(d)	-25.98(t)	-15.18 -15.06(d)
 63	539.5	-7.42 (br.s)	-22.57(t)	-12.23 -12.34(d)
 64	513.1	-6.36 -6.49(d)	-22.49(t)	-12.20 -12.33(d)
 69	526.8	-10.96 -11.08(d)	-23.33(t)	-12.41 -12.53(d)
 76	533.4	-10.78 (br.s)	-23.22(t)	-12.24 -12.36(d)

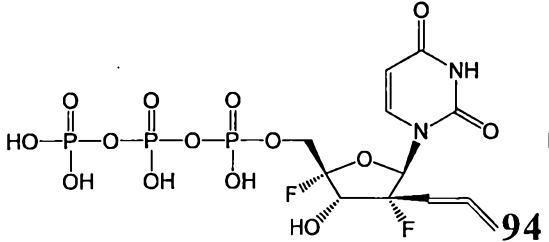
以下化合物亦可使用與實例27中所述之方法類似的方法製備：



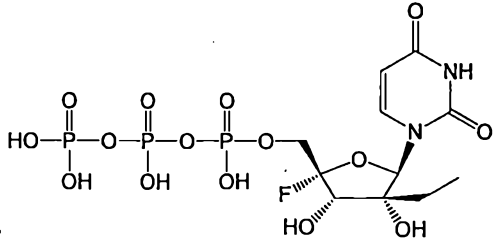
92



93



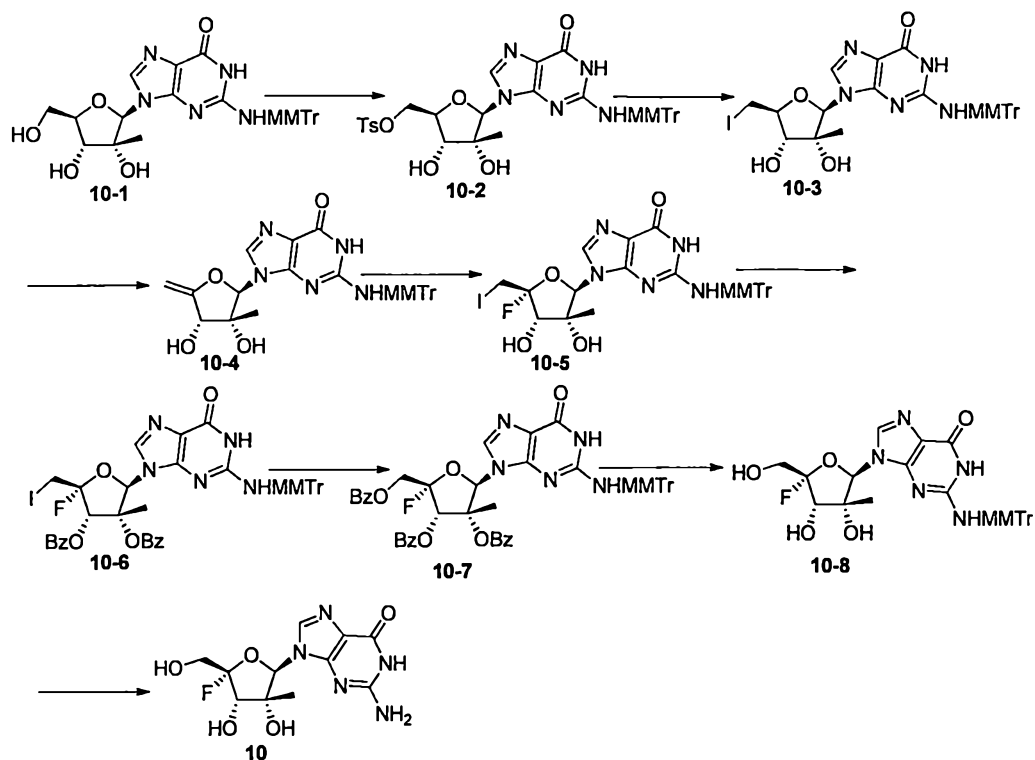
94



95

實例28

化合物10



化合物**10-1**(5 g, 8.79 mmol)與無水吡啶共蒸發。向經冰冷卻之**10-1**於無水吡啶(15 mL)中之溶液中添加TsCl(3.43 g, 17.58 mmol)，且在0℃下攪拌1小時。反應利用LCMS及TLC檢查。反應物用H₂O淬滅且用EA萃取。有機相經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下蒸發。化合物**10-2**(6.35 g, 100%)被直接用於下一步驟。

向**10-2**(31.77g, 43.94 mmol)於丙酮(300 mL)中之溶液中添加NaI(65.86 g, 439.4 mmol)，且加熱至回流隔夜。反應利用LCMS檢查。反應物用Na₂S₂O₃飽和溶液淬滅，且用EA萃取。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(MeOH/1%至6% DCM)純化，得到呈白色固體狀之**10-3**(11.5g, 38%)。

向**10-3**(11.5 g, 16.94 mmol)於無水THF(120 mL)中之溶液中添加DBU(12.87 g, 84.68 mmol)，且加熱至60℃。將反應物攪拌隔夜且利用LCMS檢查。反應物用NaHCO₃飽和溶液淬滅，且用EA萃取。有機相經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析

(MeOH/1% 至 5% DCM)純化，得到呈白色固體狀之**10-4**(5.5 g，54%)。

向經冰冷卻之**10-4**(500 mg，0.90 mmol)於無水DCM(20 ml)中之溶液中添加AgF(618 mg，4.9 mmol)以及I₂(500 mg，1.97 mmol)於無水DCM(20 mL)中之溶液。攪拌反應物3小時，且利用LCMS檢查。反應物用Na₂S₂O₃飽和溶液及NaHCO₃飽和溶液淬滅，且混合物用DCM萃取。有機層利用無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下蒸發，得到粗**10-5**(420 mg，66%)。

向粗**10-5**(250 mg，0.36 mmol)於無水DCM(8 mL)中之溶液中添加DMAP(0.28 g，2.33 mmol)、TEA(145 mg，1.44 mmol)及BzCl(230 mg，1.62 mmol)之DCM溶液(2 mL)。將反應物攪拌隔夜利用LCMS檢查。混合物用NaHCO₃飽和溶液及鹽水洗滌。在低壓下蒸發有機層。殘餘物藉由製備型TLC純化，得到粗**10-6**(150 mg，46%)。

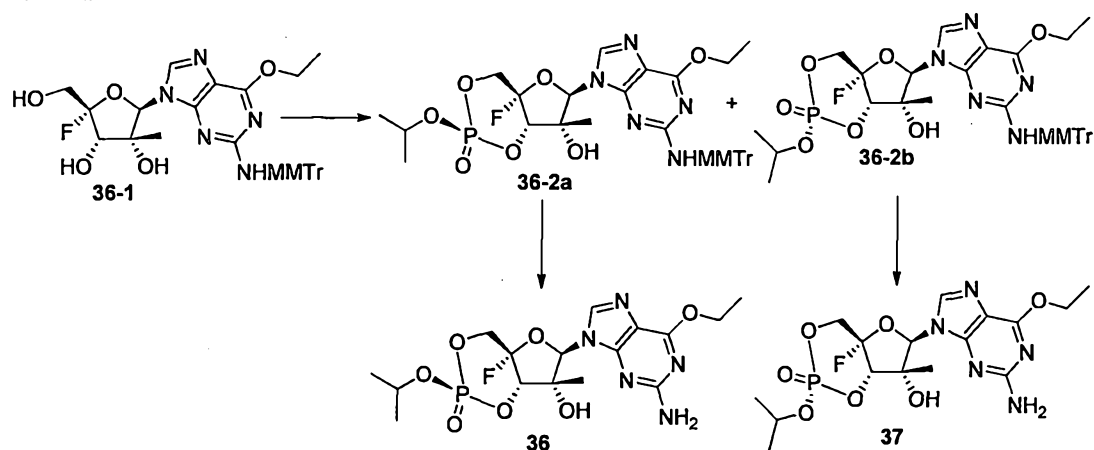
向粗**10-6**(650 mg，0.72 mmol)於無水HMPA(20 mL)中之溶液中添加NaOBz(1.03 g，7.2 mmol)及15-冠-5(1.59 g，7.2 mmol)。在60℃下攪拌反應物2天。混合物用H₂O稀釋，且用EA萃取。在低壓下蒸發有機層。殘餘物藉由製備型TLC純化，得到**10-7**(210 mg，32.4%)。ESI-MS: m/z: 900.4 [M+H]⁺。

在室溫下攪拌**10-7**(25 mg)及BuNH₂(0.8 mL)之混合物隔夜。蒸發混合物，且在矽膠(10 g管柱)上用CH₂Cl₂/MeOH(4-15%梯度)純化，得到**10-8**(15 mg，91%)。

在室溫下攪拌**10-8**(15 mg，0.02 mmol)於ACN(0.25 mL)中之混合物及4 N HCl/二噁烷(19 μL)45分鐘。混合物用MeOH稀釋且蒸發。粗殘餘物用MeCN處理，且過濾固體，得到化合物**10**(7 mg)。MS: m/z = 314 [M-1]⁻。

實例29

化合物36及37



在室溫下向**36-1**(150 mg, 0.24 mmol)於DCM(2.0 mL)中之溶液中添加三乙胺(141 μ L, 2.0 mmol)。將混合物冷卻至0°C至5°C(冰/水浴)，且添加經新鮮製備且蒸餾之二氯磷酸異丙酯(45 μ L, 0.26 mmol，根據Reddy等人*J. Org. Chem.* **2011**, 76 (10) 3782-3790之程序製備)。在0°C至5°C(冰/水浴)下攪拌混合物15分鐘，接著N-甲基咪唑(40 μ L, 0.49 mmol)。在0°C至5°C下攪拌混合物1小時。TLC展示不存在起始物質**36-1**。依序添加EA(100 mL)及水。有機層用H₂O、NH₄Cl飽和水溶液及鹽水洗滌。分離有機層，經無水MgSO₄乾燥且過濾。在真空中濃縮濾液，得到殘餘物，該殘餘物在矽膠上用0%至10% iPrOH/DCM純化，得到**36-2a**(16.9 mg，較快溶離異構體)及**36-2b**(72.7 mg，較慢溶離異構體)。

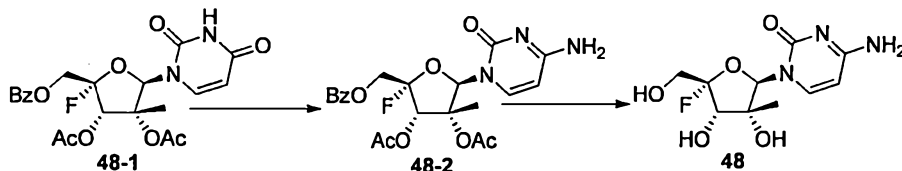
使用本文所述之程序脫除化合物**36-2a**及**36-2b**之保護基。獲得化合物**36**(7.3 mg，來自**36-2a**之單一異構體(16.5 mg, 0.0235 mmol))及化合物**37**(29.0 mg，來自**36-2b**之單一異構體(72.7 mg, 0.1 mmol))。

化合物**36**：¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.00-5.9 (br s, 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)；¹⁹F NMR (CD₃OD-d₄) δ -120.3 (s)；³¹P NMR (CD₃OD-d₄) δ -5.19 (s)；ESI-LCMS: m/z = 448.05 [M+H]⁺。化合物**37**：¹H NMR (CD₃OD-d₄, 400 MHz) δ 7.98 (s, 1H),

6.34 (s, 1H), 5.78-5.64 (br s, 1H), 4.95-4.48 (m, 2H), 4.62-4.52 (m, 3H), 1.48-1.42 (s, 9H), 1.1 (s, 3H); ^{19}F NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ -121.3 (s); ^{31}P NMR ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ -7.38 (s); ESI-LCMS: $m/z = 448.05$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例30

化合物48

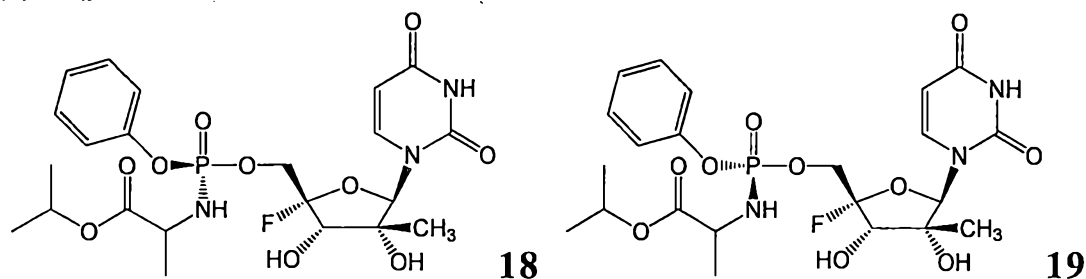


向**48-1**(600 mg, 1.29 mmol)於無水 CH_3CN (4 mL)中之溶液中添加DMAP(315 mg, 2.59 mmol)、TEA(391 mg, 3.87 mmol)及TPSCl(782 mg, 2.58 mmol)。在 N_2 下攪拌混合物3小時。添加 NH_3 於THF(2 mL)中之溶液，且攪拌1小時。反應物用 NH_4Cl 飽和溶液淬滅，且用EA萃取。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在低壓下濃縮至乾燥。殘餘物藉由管柱層析純化，得到呈白色發泡固體狀之**48-2**(370 mg, 62%)。

在室溫下攪拌含化合物**48-2**(370 mg, 1.48 mmol)之甲醇鉍4小時。濃縮溶液至乾燥，得到呈白色固體狀之化合物**48**(200 mg, 91%)。ESI-MS: m/z 275.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例31

化合物18及19

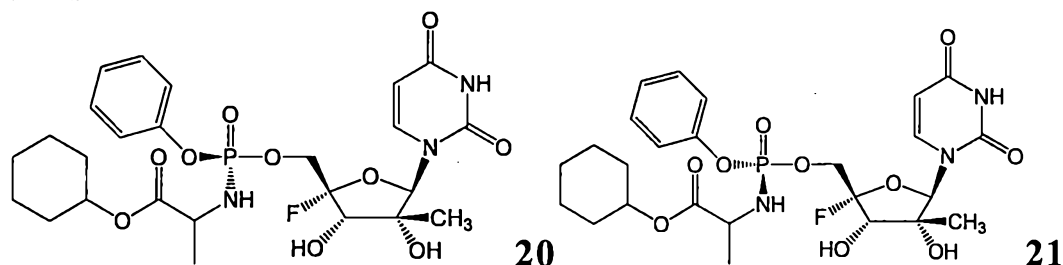


化合物**2**之非對映異構體利用RP-HPLC分離。10-43% ACN/ H_2O 之梯度經26分鐘在Synergi Hydro RP 30×250 m 4 μ 粒子管柱(Phenomenex PN 00G-4375-U0-AX)上溶離化合物**19**(29.5分鐘)及化合物**18**(30.1分

鐘)。凍乾純的溶離份以得到白色粉末。化合物**19**： ^{31}P -NMR (DMSO- d_6) 3.448 ppm；MS: m/z : 544 $[\text{M}-1]^-$ ；化合物**18**： ^{31}P -NMR (DMSO- d_6) 3.538 ppm；MS: m/z : 544 $[\text{M}-1]^-$ 。

實例32

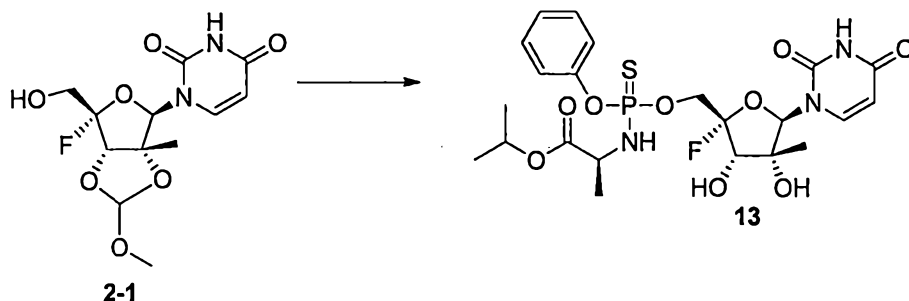
化合物**20**及**21**



化合物**3**之非對映異構體利用RP-HPLC分離。25-52% ACN/ H_2O 之梯度經26分鐘在Synergi Hydro RP 30×250 m 4 μ 粒子管柱(Phenomenex PN 00G-4375-U0-AX)上溶離化合物**21**(24.8分鐘)及化合物**20**(25.3分鐘)。凍乾純的溶離份以得到白色粉末。化合物**21**： ^{31}P -NMR (DMSO- d_6) 3.492 ppm；MS: m/z : 584 $[\text{M}-1]^-$ 。化合物**20**： ^{31}P -NMR (DMSO- d_6) 3.528 ppm；MS: m/z : 584 $[\text{M}-1]^-$ 。

實例33

化合物**13**

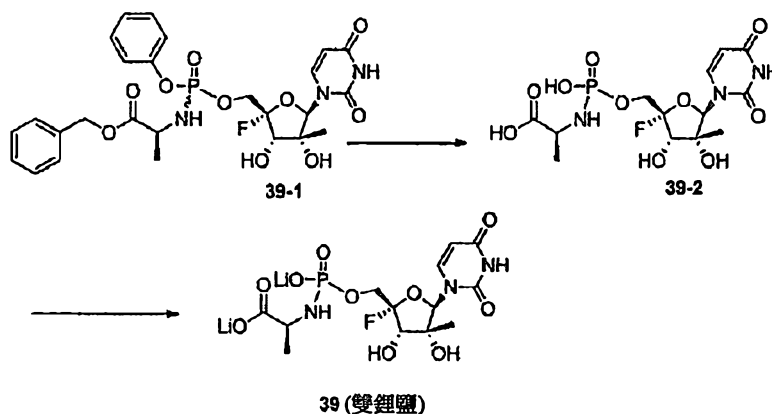


將化合物**2-1**(32 mg, 0.1 mmol)溶解於無水THF(3 mL)中，且在0℃下添加2 M溴化異丙基鎂於THF(0.1 mL)中之溶液。使反應物在室溫下靜置1小時，且添加苯基(異丙基-L-丙胺鹽基)硫代磷醯氯(0.3 mmol)。混合物在室溫下靜置隔夜。LSMS分析展示約20%之未反應之起始物質。添加相同量之格林納試劑及硫代磷醯氯，且在37℃下加熱

混合物4小時。反應物用 NH_4Cl 淬滅。產物用EA萃取，用鹽水洗滌，經 Na_2SO_4 乾燥且蒸發。將所得油狀物溶解於80%甲酸(4 mL)中且在1小時中蒸發。化合物**13**藉由RP HPLC以甲醇/30%至95%水之梯度在Synergy 4 μ Hydro-RP管柱(Phenominex)上純化，得到無色固體。化合物**13**(7 mg，產率12.5%)。MS: m/z: 560.0 $[\text{M}-1]^-$ 。

實例34

化合物39，雙鋰鹽

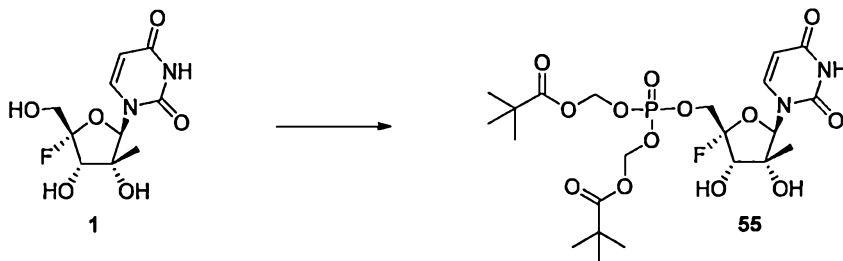


化合物**39-1**使用丙胺酸苯甲酯鹽酸鹽使用類似製備化合物**2**之程序合成。LCMS: m/z 592 $[\text{M}-1]^-$ 。

向**39-1**(1.1 g，1.85 mmol)於二噁烷(15 mL)及水(3 mL)中之溶液中依序添加乙酸三乙銨水溶液(2 M，2 mL，4 mmol)及Pd-C(10%，100 mg)。將混合物氫化(氣球)2小時，且利用HPLC監測。濾出催化劑，且濃縮濾液至乾燥。將殘餘物懸浮於3%過氯酸鋰於丙酮(25 mL)中之溶液中。固體藉由過濾來分離，用丙酮沖洗且在真空下乾燥，得到化合物**39**(雙鋰鹽)(731 mg，90%)。LCMS: m/z 426 $[\text{M}-1]^-$ 。

實例35

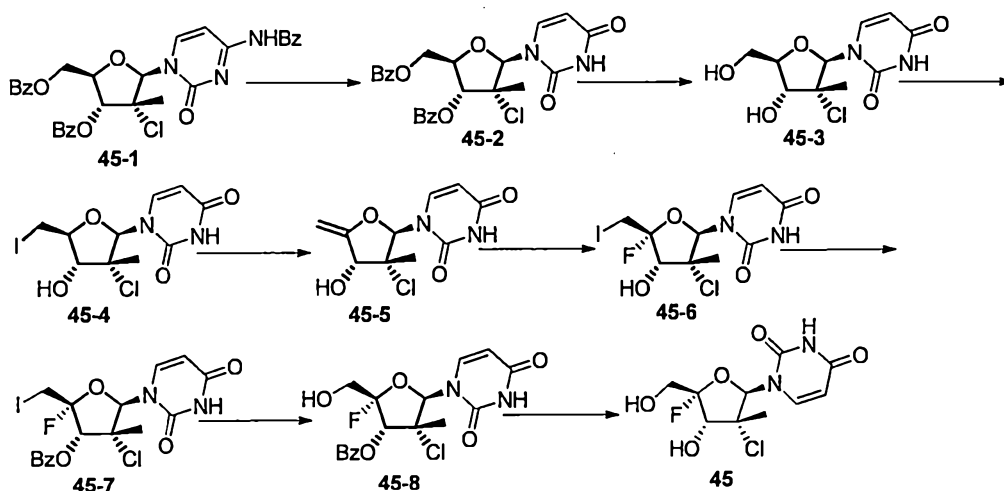
化合物55



化合物**1**(40 mg, 0.14 mmol)及雙(特戊醯氧甲基)磷酸三乙銨(0.21 mmol, 由80 mg雙(特戊醯氧甲基)磷酸酯及30 μ L Et_3N 製備)藉由依序與吡啶及甲苯共蒸發而變得無水。將經蒸發之殘留物溶解於無水THF(2 mL)中且在冰浴中冷卻。添加二異丙基乙基胺(73 μ L, 3當量)、BopCl(71 mg, 2當量)及3-硝基-1,2,4-三唑(32 mg, 2當量)。在0°C下攪拌混合物90分鐘。混合物接著用EtOAc稀釋, 用 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水洗滌且乾燥(Na_2SO_4)。在矽膠管柱上用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{i-PrOH}$ 溶劑系統(4-10%梯度)進行純化, 接著進行RP-HPLC(A: 水, B: MeCN), 得到化合物**55**(13 mg, 16%)。MS: $m/z = 1167$ [2M-1]。

實例36

化合物45



在室溫下用90% HOAc(150 mL)處理化合物**45-1**(15.0 g, 25.55 mmol)。將混合物在110°C下攪拌12小時, 且接著在低壓下濃縮。將殘餘物溶解於DCM中, 且用鹽水洗滌溶液。有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥, 且接著在低壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析(5% MeOH/DCM)純

化，得到呈白色固體狀之**45-2**(11.0 g，88.9%)。

在室溫下用含 NH_3 之 MeOH (200 mL，7 M)處理化合物**45-2**(12.0 g，24.79 mmol)。將溶液在室溫下攪拌12小時，且接著在低壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析(10% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**45-3**(6.5 g，95.0%)。

在 0°C 下向經攪拌之**45-3**(4.3 g，15.58 mmol)、 PPh_3 (8.16 g，31.15 mmol)、咪唑(2.11 g，31.15 mmol)及吡啶(15 mL)於無水 THF (45 mL)中之懸浮液中逐滴添加 I_2 (7.91 g，31.15 mmol)於 THF (100 mL)中之溶液。將混合物緩慢溫至室溫且攪拌隔夜。混合物用 MeOH (100 mL)淬滅。在低壓下移除溶劑，且將殘餘物再溶解於 EA 及 THF 之混合物(0.2 L，10:1)中。有機相用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和水溶液(2 $\times$)洗滌。水相用 EA 及 THF 之混合物(0.2 L，10:1，2 $\times$)萃取。濃縮之有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥。殘餘物在矽膠管柱(0-10% MeOH/DCM)上純化，得到呈白色固體狀之**45-4**(5.1 g，85.0%)。

在室溫下在 N_2 下將化合物**45-4**(800 mg，2.07 mmol)溶解於 DBU (4 mL)及 THF (4 mL)之混合物中。在室溫下攪拌溶液1小時。混合物用 HOAc 中和，且用 EA 及 THF 之混合物(10:1，40 mL)萃取。有機相用鹽水洗滌，且經無水 Na_2SO_4 乾燥。濃縮之有機相藉由管柱層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**45-5**(240 mg，44.9%)。

在 N_2 下向經冰冷卻之**45-5**(1.20 g，4.65 mmol)於無水 MeCN (12 mL)中之溶液中添加 NIS (1.57 g，6.97 mmol)及 $\text{TEA}\cdot 3\text{HF}$ (1.12 g，6.97 mmol)。在室溫下攪拌混合物5小時。反應物用 NaHCO_3 飽和溶液淬滅，且用 EA (3 $\times$ 100 mL)萃取。有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在低壓下蒸發至乾燥。殘餘物在矽膠管柱(0-5% MeOH/DCM)上純化，得到呈白色固體狀之**45-6**(0.91 g，48.6%)。

在室溫下向經攪拌之**45-6**(1.2 g，2.97 mmol)於無水 DCM (12 mL)

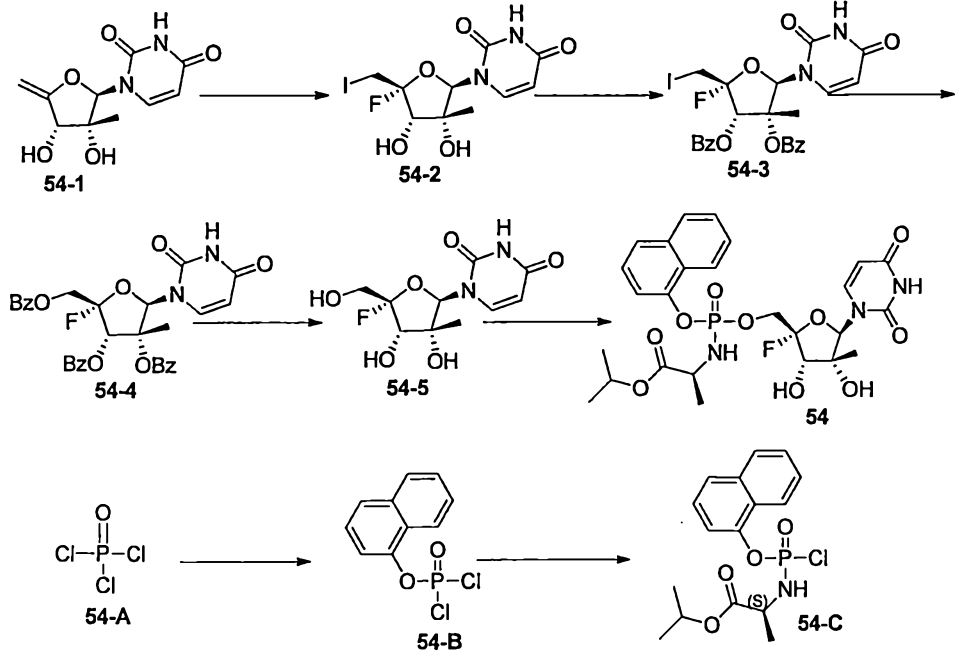
中之溶液中連續地添加BzCl(0.83 g, 5.94 mmol)、TEA(0.6 g, 5.94 mmol)及DMAP(0.72 g, 5.94 mmol)。在室溫下攪拌混合物12小時。反應物用水淬滅，且用EA(3×60 mL)萃取。在低壓下濃縮有機相。殘餘物藉由管柱層析(0-5% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**45-7**(1.2 g, 66.2%)。

氫氧化四丁基銨(25.78 mL, 51.78 mmol)用TFA(4.3 mL)中和至pH = 4，且將該溶液添加至**45-7**(1.09 g, 2.14 mmol)於DCM(30 mL)中之溶液中。在劇烈攪拌下逐份添加*m*-CPBA(1.85 g, 10.74 mmol)，且攪拌混合物12小時。混合物用EA(100 mL)稀釋，且用飽和碳酸氫鈉洗滌。在低壓下濃縮有機相。殘餘物藉由管柱層析(50% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**45-8**(350 mg, 41.1%)。

在室溫下用含NH₃之MeOH(10 mL, 7 M)處理化合物**45-8**(280 mg, 0.704 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時。在低壓下濃縮混合物。殘餘物藉由管柱層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之化合物**45**(110 mg, 53.1%)。ESI-LCMS: m/z 295.1 [M+H]⁺。

實例37

化合物54



向經冰冷卻之**54-1**(10 g, 42 mmol)於無水MeCN(200 mL)中之溶液中添加TEA·3HF(10 g, 62.5 mmol)及NIS(28 g, 126 mmol)。在室溫下攪拌混合物1.5小時，且利用LCMS監測。反應完成後，在低壓下濃縮混合物。殘餘物藉由矽膠管柱層析(15% MeCN/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之**54-2**(12 g, 74%)。

向**54-2**(22 g, 57 mmol)於無水DCM(200 mL)中之溶液中添加DMAP(21 g, 171 mmol)及BzCl(17.6 g, 125 mol)。在室溫下攪拌混合物5小時，且利用LCMS監測。溶液用NaHCO₃飽和溶液、鹽水洗滌，且用EA萃取。有機相經無水Na₂SO₄乾燥且過濾。在低壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析(20% EA/PE)純化，得到呈白色泡沫狀之**54-3**(30 g, 88%)。

向**54-3**(6.5 g, 11 mmol)於無水DMF(270 mL)中之溶液中添加NaOBz(15.8 g, 110 mmol)及15-冠-5(29 g, 132 mmol)。在95°C下攪拌混合物48小時。沈澱藉由過濾來移除，且在低壓下移除有機溶劑。將殘餘物溶解於EA(200 mL)中，且用NaHCO₃飽和溶液及鹽水洗滌溶液。經無水Na₂SO₄乾燥有機層且過濾。在低壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱層析(20% EA/PE)純化，得到呈油狀物之**54-4**(3 g粗產物，46.1%)。

用含NH₃之MeOH(120 mL, 7 M)處理化合物**54-4**(3 g, 粗產物)。將混合物攪拌3小時且利用TLC監測。在低壓下濃縮溶液。殘餘物藉由矽膠管柱層析(10%異丙醇/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**54-5**(1.0 g, 67%)。¹H-NMR (CD₃OD, 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)。

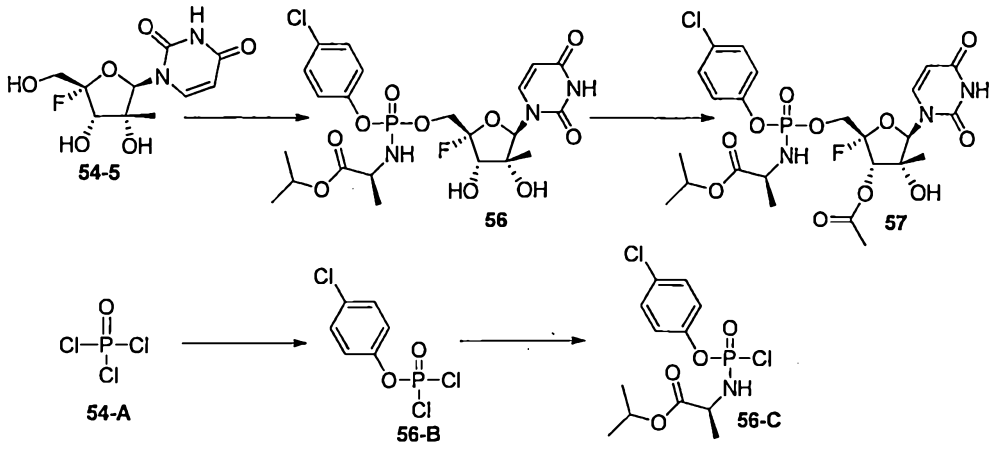
化合物**54-5**(100 mg, 0.36 mmol)與甲苯共蒸發3次。在0°C下向經攪拌之**54-5**(100 mg, 0.36 mmol)於MeCN(1.0 mL)及NMI(295 mg, 3.6

mmol)之混合物中之溶液中添加**54-C**(255.6 mg, 0.72 mmol, 如下所述製備)於MeCN(0.5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應物用水淬滅，且用EA(20 mL)稀釋。用水及鹽水洗滌有機層。有機層經無水Na₂SO₄乾燥。在低壓下濃縮有機相。殘餘物在矽膠管柱上(5% *i*-PrOH/DCM)純化，得到粗產物。產物藉由製備型HPLC(0.1% HCOOH/水及MeCN)純化，得到呈白色固體狀之化合物**54**(46.7 mg, 23.3%)。ESI-LCMS: *m/z* 618 [M+Na]⁺。

在-78℃下向經攪拌之**54-A**(2.0 g, 13.16 mmol)及萘-1-醇(1.89 g, 13.16 mmol)於無水DCM(100 mL)中之溶液中逐滴添加TEA(1.33 g, 13.16 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液。添加後，將混合物逐漸溫至室溫，且攪拌2小時。將溶液冷卻至-78℃，且添加含(S)-2-胺基丙酸異丙酯鹽酸鹽(2.20 g, 13.16 mmol)之DCM(20 mL)，接著逐滴添加含TEA(2.66 g, 26.29 mmol)之DCM(20 mL)。將混合物逐漸溫至室溫，且攪拌2小時。在低壓下移除有機溶劑。將殘餘物溶解於甲基-丁基醚中。過濾沈澱，且在低壓下濃縮濾液。殘餘物在矽膠管柱(無水DCM)上純化，得到呈無色油狀物之**54-C**(1.0 g, 24.8%)。

實例38

化合物**56**及**57**



在0℃下向**54-5**(300 mg, 1.08 mmol)及NMI(892 mg, 10 mmol)於無水MeCN(4 mL)中之溶液中逐滴添加**57-C**(736 mg, 2.17 mmol, 如

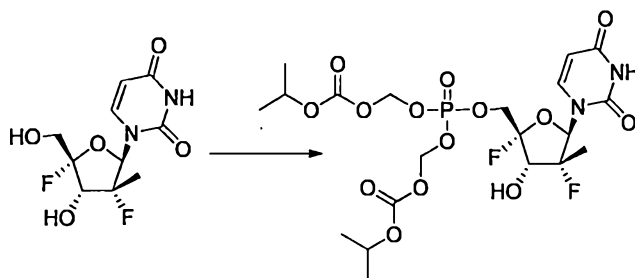
下所述製備)於無水MeCN(1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應物用水淬滅，且用EA(30 mL)稀釋。用水及鹽水洗滌有機層。有機相經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(*i*PrOH/1%至5% DCM)純化，得到粗化合物**56**(276 mg，粗產物)。粗化合物**56**(96 mg)藉由製備型HPLC(0.1% HCOOH/水及MeCN)純化，得到呈白色固體狀之純的化合物**56**(46 mg，47.9%)。ESI-LCMS: m/z 560 [M - F]⁺。

在0℃下向化合物**56**(180 mg，0.31 mmol)於無水吡啶(6 mL)中之溶液中逐滴添加乙酸酐(158 mg，1.54 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜。溶液用水淬滅且在低壓下濃縮。將殘餘物溶解於EA(10 mL)中，且用鹽水洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥。在低壓下濃縮有機相。殘餘物藉由矽膠管柱(*i*-PrOH/1%至3% DCM)純化，得到粗化合物**57**(172 mg)。粗化合物**57**藉由製備型HPLC(0.1% HCOOH/水及MeCN)純化，得到呈白色固體狀之純的化合物**57**(46 mg，23.8%)。ESI-LCMS: m/z 602.3 [M-F]⁺。

使用**54-A**(2.00 g，13.16 mmol)及4-氯苯酚(1.68 g，13.16 mmol)使用與製備**54-C**類似之程序製備化合物**56-C**(1.02 g，23%，無色油狀物)。

實例39

化合物61

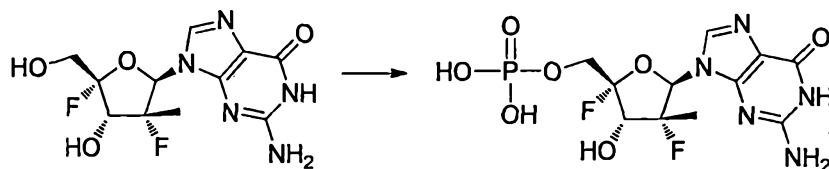


化合物**25**(109 mg，0.39 mmol)及雙(異丙氧基羰氧基甲基)磷酸三乙銨(0.6 mmol，由195 mg雙(異丙氧基羰氧基甲基)磷酸酯及85 μL

Et₃N製備)藉由依序與吡啶及甲苯共蒸發而變得無水。將殘餘物溶解於無水THF(3 mL)中且在冰浴中冷卻。添加二異丙基乙基胺(0.2 mL, 3當量)、BopCl(190 mg, 2當量)及3-硝基-1,2,4-三唑(81 mg, 2當量), 且在0°C下攪拌混合物90分鐘。混合物用EtOAc稀釋, 用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌且乾燥(Na₂SO₄)。在矽膠管柱上用CH₂Cl₂/i-PrOH(4-10%梯度)進行純化, 接著進行RP-HPLC(A: 0.1% HCOOH/水, B: 0.1% HCOOH/MeCN), 得到化合物**61**(28 mg, 12%)。¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.24 (d, 1H), 6.6 (br, 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)。

實例40

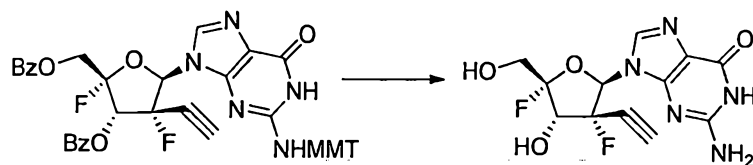
化合物74



將無水核苷(0.05 mmol)溶解於PO(OMe)₃(0.7 mL)及吡啶(0.3 mL)之混合物中。將混合物在真空中在42°C下蒸發15分鐘, 接著冷卻至室溫。依序添加N-甲基咪唑(0.009 mL, 0.11 mmol)及POCl₃(0.009 mL, 0.11 mmol)。將混合物在室溫下保持20-40分鐘且利用LCMS針對化合物**74**之形成進行監測。反應物用水淬滅且利用RP HPLC在Synergy 4微米Hydro-RP管柱(Phenomenex)上分離。使用含0%至30%甲醇之50 mM乙酸三乙胺緩衝液(pH 7.5)的線性梯度進行溶離。合併相應溶離份, 濃縮且凍乾3次以移除過量緩衝液。MS: m/z 396.5 [M-1]⁻。

實例41

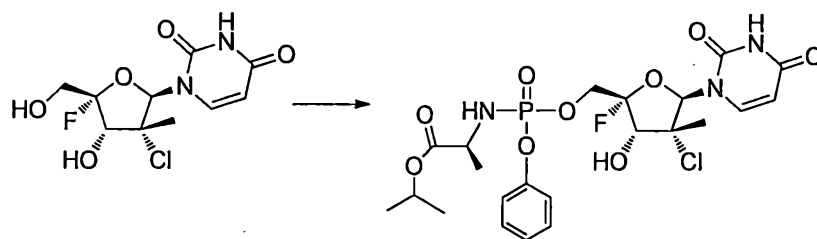
化合物68



將核苷(140 mg, 0.42 mmol)溶解於正丁胺(0.5 mL)中。將混合物在室溫下保持2小時，且接著蒸發胺。將殘餘物溶解於EtOAc中，且有機層用10%檸檬酸洗滌兩次，經Na₂SO₄乾燥且蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析以甲醇/0%至12%DCM之線性梯度經10個管柱體積純化。濃縮含有產物之溶離份，且在室溫下用80% HCOOH處理1小時。將混合物蒸發至乾燥，且懸浮於CH₃CN中。分離沈澱，用CH₃CN(1 mL)洗滌且乾燥，得到化合物**68**(27 mg, 50%)。MS: m/z 326.5 [M-1]⁻。

實例42

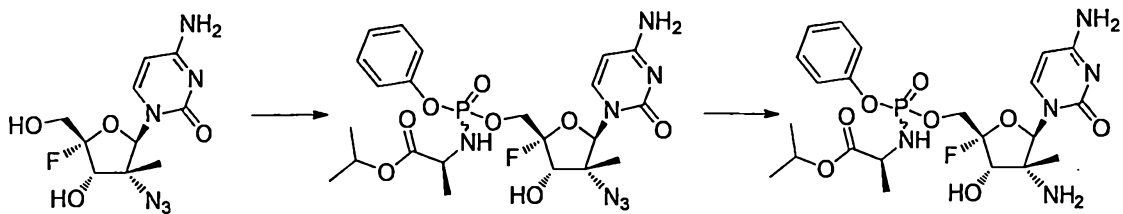
化合物62



將化合物**45**(30 mg, 0.1 mmol)溶解於CH₃CN(2 mL)及N-甲基咪唑(200 μL)之混合物中。添加磷醯氯(100 mg, 0.3 mmol)，及將混合物在室溫下保持5天。將混合物分佈於水與EA之間。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥且蒸發。胺基磷酸酯藉由矽膠層析以甲醇/3%至10% DCM之梯度分離。濃縮相應溶離份，且藉由RP HPLC在Synergy 4微米Hydro-RP管柱(Phenomenex)上再純化。含有0.1%甲酸之甲醇/3%至95% DCM之線性梯度用於溶離。獲得化合物**62**作為混合物Rp及Rs異構體(9 mg, 16%)。MS: m/z 562.1 [M-1]⁻。

實例43

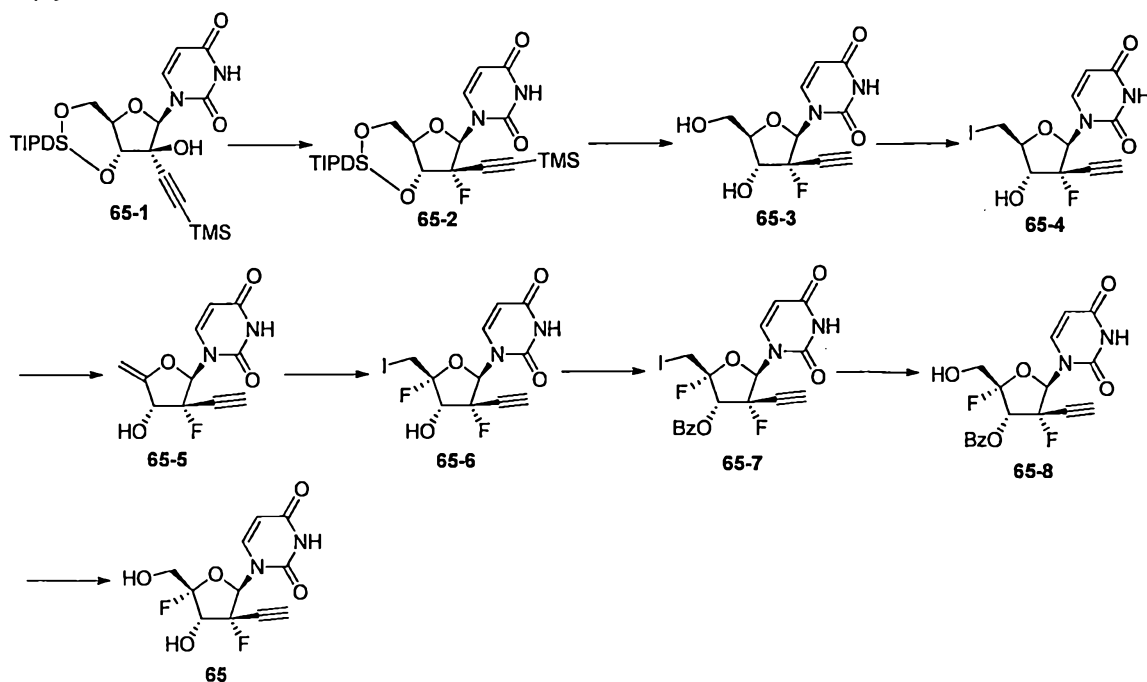
化合物72



將化合物**47**(30 mg, 0.1 mmol)溶解於CH₃CN(2 mL)及N-甲基咪唑(200 μ L)之混合物中。添加磷醯氯(100 mg, 0.3 mmol)，且在40℃下保持混合物隔夜。使溫度升高至65℃且加熱1小時。將混合物分佈於水與EA之間。分離有機層，用鹽水洗滌，乾燥且蒸發。疊氮基-胺基磷酸酯藉由RP HPLC在Synergy 4微米Hydro-RP管柱(phenomineX)上純化。30%至100%甲醇/50 mM乙酸三乙胺緩衝液(pH 7.5)之線性梯度用於溶離。將疊氮基-胺基磷酸酯(8 mg)溶解於吡啶/Et₃N(3 mL, 8:1 v/v)中且冷卻至0℃。H₂S氣體經由溶液鼓泡10分鐘，且將反應物在室溫下保持1小時。蒸發溶劑，且殘餘物藉由RP HPLC分離。合併相應溶離份，濃縮且凍乾3次以移除過量緩衝液，得到化合物**72**(1.2 mg)作為混合物RP及Rs異構體。MS: m/z 544.1 [M+1]⁺。

實例44

化合物65



在-78℃下向**65-1**(23.0 g, 39.5 mmol)於無水甲苯(200 mL)中之溶

液中逐滴添加DAST(31.9 g, 198 mmol), 且在-78℃下攪拌溶液3小時。混合物用飽和NaHCO₃淬滅, 用EA(2×200 mL)萃取且經無水Na₂SO₄乾燥。在低壓下濃縮溶液至乾燥。殘餘物在矽膠管柱(50% EA/PE)上純化, 得到呈黃色泡沫狀之**65-2**(16.5 g, 71%)。

在70℃下攪拌**65-2**(16.0 g, 27.4 mmol)及NH₄F(3.0 g, 82.2 mmol)於甲醇(100 mL)中之混合物12小時。使反應物冷卻, 且藉由過濾來移除鹽。在低壓下濃縮濾液至乾燥。殘餘物在矽膠管柱(3% MeOH/DCM)上純化, 得到呈白色泡沫狀之**65-3**(5.1 g, 69.0%)。

在0℃下向經攪拌之**65-3**(4.1 g, 15.2 mmol)、PPh₃(8.0 g, 30.4 mmol)、咪唑(2.1 g, 30.4 mmol)及吡啶(18.2 mL)於無水THF(40 mL)中之懸浮液中逐滴添加I₂(5.8 g, 22.8 mmol)於THF(20 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物12小時。反應物用MeOH(100 mL)淬滅, 且在減壓下移除溶劑。殘餘物在矽膠管柱(4% MeOH/DCM)上純化, 得到呈白色固體狀之純的**65-4**(4.4 g, 77%)。ESI-MS: m/z 381.1 [M+1]⁺。

在室溫下向經攪拌之**65-4**(2.5 g, 0.7 mmol)於無水THF(3 mL)中之溶液中添加DBU(2.1 g, 14 mmol), 且在室溫下攪拌混合物1小時。反應物用HOAc淬滅, 且用2-Me-四氫呋喃稀釋。溶液用鹽水洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥且在低壓下濃縮至乾燥。殘餘物在矽膠管柱(5% MeOH/DCM)上純化, 得到呈白色泡沫狀之**65-5**(1.1 g, 68.9%)。

在0℃下向經攪拌之**65-5**(800 mg, 3.17 mmol)於無水CH₃CN(10 mL)中之溶液中添加TEA·3HF(510 mg 3.17 mmol)及NIS(785 mg, 3.49 mmol)。將混合物攪拌30分鐘, 逐漸溫至室溫, 且攪拌1小時。混合物用NaHCO₃飽和溶液及Na₂S₂O₃溶液淬滅, 且用EA(2×20 mL)萃取。有機層經無水Na₂SO₄乾燥, 且在低壓下濃縮至乾燥。殘餘物在矽膠管柱上純化, 得到呈黃色固體狀之純的**65-6**(695 mg, 57.9%)。

在0℃下向經攪拌之**65-6**(650 mg, 1.63 mmol)於吡啶(3 mL)中之

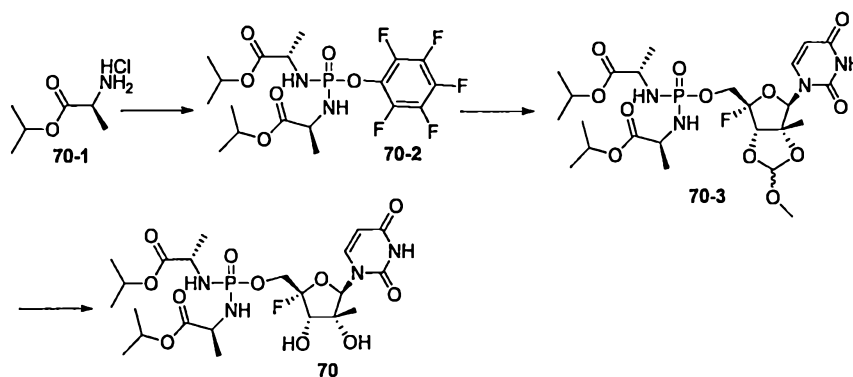
溶液中添加BzCl(507 mg, 3.59 mmol)，且在室溫下攪拌12小時。混合物用水淬滅，且在減壓下濃縮至乾燥。殘餘物在矽膠管柱(50% EA/PE)上純化，得到呈白色泡沫狀之**65-7**(550 mg, 67%)。

氫氧化四丁銨(9 mL作為54-56%水溶液，72 mmol)用TFA中和至約4之pH值(1.5 mL)，且將混合物添加至**65-7**(375 mg, 0.75 mmol)於DCM(9 mL)中之溶液中。在劇烈攪拌下逐份添加間氯過苯甲酸(924 mg, 60-70%, 3.75 mmol)，且攪拌混合物隔夜。混合物用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析(50% EA/PE)純化，得到呈白色泡沫狀之**65-8**(230 mg, 78.8%)。ESI-MS: m/z 393.1 $[M+1]^+$ 。

化合物**65-8**(120 mg, 0.24 mmol)用7 N $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (20 mL)處理，且攪拌5小時。在低壓下濃縮混合物至乾燥。殘餘物在矽膠管柱(15% 丙-2-醇/DCM)上純化，得到呈白色固體狀之化合物**65**(53 mg, 60.2%)。ESI-MS: m/z 288.8 $[M+1]^+$ 。

實例45

化合物70



在0℃下向**70-1**(3.0 g, 18.0 mmol)及 POCl_3 (1.35 g, 9.0 mmol)於DCM(80 mL)中之溶液中逐滴添加含TEA(3.6 g, 36.0 mmol)之DCM(20 mL)。在0℃下攪拌混合物2小時。在0℃下逐滴添加五氟苯酚(1.65 g, 9.0 mmol)及TEA(0.9 g, 9.0 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液，且在0℃下攪拌混合物15小時。反應完成後，在減壓下濃縮混合物。殘餘物利

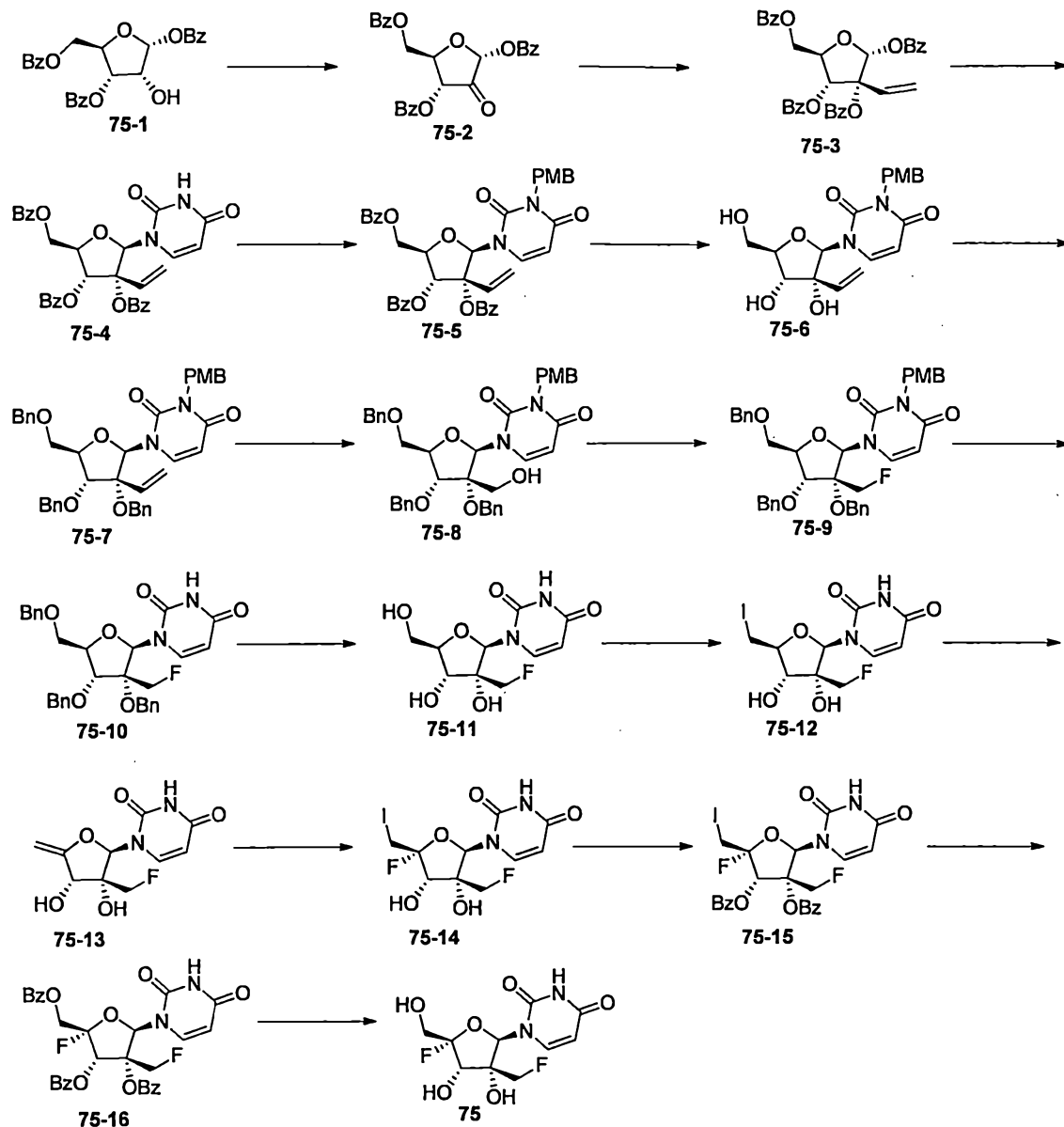
用TBME洗滌且過濾。在減壓下濃縮濾液，且殘餘物藉由矽膠層析(20% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**70-2**(2.7 g, 62.7%)。ESI-MS: m/z 491.1 $[M+1]^+$ 。

在0°C下向經攪拌之1-((3aR,4R,6S,6aS)-6-氟-6-(羥甲基)-2-甲氧基-3a-甲基四氫呋喃并[3,4-d][1,3]間二氧雜環戊烯-4-基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(150 mg, 0.47 mmol)於無水THF(2 mL)中之溶液中逐滴添加t-BuMgCl(0.46 mL, 1 M於THF中)之溶液。將混合物在室溫下攪拌40分鐘，且再冷卻至0°C。添加**70-2**(462 mg, 0.94 mmol)之溶液，且在室溫下攪拌混合物4小時。混合物用H₂O淬滅，且用EA萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物在矽膠管柱(50% EA/PE)上純化，得到呈白色泡沫狀之**70-3**(230 mg, 78%)。

將化合物**70-3**(230 mg, 0.37 mmol)溶解於80% HCOOH水溶液(20 mL)中，且在室溫下攪拌混合物24小時。在低壓下移除溶劑。殘餘物在矽膠管柱上純化，得到粗產物，該粗產物藉由RP HPLC(HCOOH系統)純化，得到化合物**70**作為兩種P-異構體之混合物(75 mg, 33%)。ESI-TOF-MS: m/z 583.0 $[M+H]^+$ 。

實例46

化合物75



向**75-1**(120 g, 0.26 mol)於CH₃CN(2.0 L)中之溶液中添加IBX(109 g, 0.39 mol), 且回流12小時。利用TLC及LCMS監測反應。冷卻至室溫後, 過濾混合物, 且在低壓下濃縮濾液。將粗產物直接用於下一步驟。

化合物**75-2**(130 g, 0.26 mol)與無水甲苯共蒸發三次以移除H₂O。在-78℃下經30分鐘向**75-2**於THF(300 mL)中之溶液中逐滴添加溴化乙烯基鎂(700 mL, 0.78 mol, 1 N於THF中)。在室溫下攪拌混合物約1小時。起始物質消耗後, 將混合物傾入NH₄Cl飽和溶液中。有機層用鹽水洗滌, 用無水Na₂SO₄乾燥且過濾。在低壓下濃縮溶液以獲得粗產物。向此粗產物(170 g, 0.346 mol)於無水CH₂Cl₂中之溶液中添

加TEA(105 g, 1.04 mol)及DMAP(84 g, 0.69 mol)。在室溫下緩慢添加苯甲醯氯(146 g, 1.04 mol)12小時。混合物用CH₂Cl₂稀釋，且接著用NaHCO₃飽和水溶液洗滌。合併之水相用DCM(100 mL)萃取，且合併之有機相經Na₂SO₄乾燥。過濾後在減壓下蒸發溶液至乾燥，且殘餘物藉由管柱層析純化，得到**75-3**(107 g, 52%)。

將尿嘧啶(44.8 g, 0.4 mol)(與甲苯共蒸發兩次)及NOBSA(81.4 g, 0.4 mol)溶解於CH₃CN(500 mL)中。將混合物回流1.5小時且接著緩慢冷卻至室溫。混合物用**75-3**(59 g, 0.1 mol)及TMSOTf(155 g, 0.7 mol)處理，且接著溫至60-70°C後持續12小時。混合物用NaHCO₃飽和溶液中和，且用EA(3×1000 mL)萃取。溶液經無水MgSO₄乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物使用矽膠管柱純化，得到呈白色固體狀之純的**75-4**(40 g, 69%)。

在0°C下向**75-4**(50 g, 0.086 mol)於DMF中之溶液中添加PMBCl(16 g, 0.1 mol)及K₂CO₃(17.8 g, 0.13 mol)，且在室溫下攪拌混合物12小時。混合物用水(100 mL)淬滅，且用EA(3×200 mL)萃取。在低壓下濃縮有機相，得到粗產物**75-5**(65 g)，該粗產物未經進一步純化即用於下一步驟。

向粗產物**75-5**(65 g, 0.086 mol)於MeOH/DCM(4/1)(200 mL)中之溶液中添加NaOMe(16.8 g, 0.3 mol)，且在室溫下攪拌混合物2.5小時。反應物用乾冰淬滅，且接著在低壓下濃縮。將殘餘物溶解於EA(200 mL)中，且用鹽水洗滌。在低壓下濃縮有機層，且殘餘物使用矽膠管柱使用1% MeOH/CH₂Cl₂純化，得到呈黃色泡沫狀之**75-6**(25 g, 75%)。

在0°C下向**75-6**(25.5 g, 0.065 mol)於DMF中之溶液中緩慢添加NaH(10.5 g, 0.26 mol)，且攪拌混合物30分鐘。添加BnBr(36.3 g, 0.21 mol)，且在室溫下攪拌混合物12小時。反應物用飽和NH₄Cl(水溶

液)淬滅，且接著用EA(3×100 mL)萃取。溶液經無水MgSO₄乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱使用10% EA/PE純化，得到呈白色固體狀之**75-7**(20 g，46%)。

在室溫下向**75-7**(20 g，0.03 mol)及NMMO(7 g，0.06 mol)於THF:H₂O(5:1)(100 mL)中之溶液中添加OsO₄(2.6 g，0.01 mol)，且在室溫下攪拌混合物24小時。混合物用Na₂S₂O₃飽和溶液淬滅，且用EA(3×100 mL)萃取。有機層用鹽水洗滌，且經無水MgSO₄乾燥。在低壓下蒸發溶液，得到粗化合物，該粗化合物未經進一步純化即用於下一步驟。

向粗二醇(0.03 mol)於MeOH:H₂O:THF(170 mL:30 mL:50 mL)中之溶液中添加NaIO₄(9.6 g，0.045 mol)，且在室溫下攪拌混合物2小時。過濾後，將濾液直接用於下一步驟。在0℃下用NaBH₄(1.8 g，0.048 mol)處理此溶液，且在室溫下攪拌混合物30分鐘。混合物用MeOH淬滅，且在低壓下蒸發。將殘餘物溶解於EA(100 mL)中，且用鹽水洗滌。在低壓下蒸發溶液，且殘餘物藉由矽膠管柱使用20% EA/EA純化，得到**75-8**(12 g，61%經三個步驟)。

在0℃下向**75-8**(14 g，21 mmol)及DMAP(5.1 g，42 mmol)於DCM(100 mL)中之溶液中添加MsCl(3.1 g，27 mmol)，且在室溫下攪拌混合物40分鐘。反應物用飽和NaHCO₃(水溶液)淬滅，且用HCl(0.2 N)溶液洗滌。有機相經無水MgSO₄乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱使用5% EA/PE純化，得到mysolate產物(14 g，90%)。用TBAF(1 N於THF中，500 mL)處理MsO產物(41 g，55 mmol)，且在70-80℃下攪拌混合物3天。在低壓下濃縮混合物，且將殘餘物溶解於EA(200 mL)中。溶液用鹽水洗滌，經無水MgSO₄乾燥且在低壓下蒸發。殘餘物藉由層析使用10% EA/PE純化，得到**75-9**(9.9 g，27%)。

向**75-9**(6.3 g，9.45 mmol)於CH₃CN:H₂O(3:1，36 mL:12 mL)中之

溶液中添加CAN(15.5 g, 28.3 mmol), 且在室溫下攪拌混合物隔夜。混合物用EA(3×50 mL)萃取。溶液經無水MgSO₄乾燥, 且在低壓下蒸發。殘餘物藉由層析使用20% EA/PE純化, 得到呈白色固體狀之**75-10**(3.6 g, 71%)。

在-70°C下向**75-10**(2.4 g, 4.4 mmol)於無水DCM(10 mL)中之溶液中緩慢添加BCl₃(1 N, 30 mL CH₂Cl₂), 且在-70°C下攪拌混合物2小時。在-70°C以緩慢添加MeOH來淬滅混合物, 且在低壓下濃縮混合物。殘餘物藉由層析使用50% EA/PE純化, 得到呈白色固體狀之**75-11**(1.2 g, 86%)。ESI-MS: m/z 277.1 [M+H]⁺。

在0°C下向PPh₃(3.37 g, 12.8 mmol)於吡啶(15 mL)中之溶液中添加I₂(3.06 g, 12 mmol), 且在室溫下攪拌混合物30-40分鐘。將混合物冷卻至0°C, 且接著用含**75-11**(2.2 g, 8 mmol)之Py(5 mL)處理。在室溫下在N₂下攪拌混合物12小時。混合物用飽和Na₂S₂O₃(水溶液)淬滅且用CH₂Cl₂(3×50 mL)萃取。有機相經無水MgSO₄乾燥, 且接著在低壓下濃縮。殘餘物藉由層析使用1-2% MeOH/CH₂Cl₂純化, 得到呈白色固體狀之**75-12**(1.8 g, 58%)。

向**75-12**(1.35 g, 3.5 mmol)於THF:CH₃CN(10 mL:5 mL)中之溶液中添加DBU(1.06 g, 7 mmol), 且在60-70°C下攪拌混合物2小時。在低壓下濃縮混合物, 且將殘餘物溶解於EA(20 mL)中。溶液用10% HCl溶液及鹽水洗滌。有機相經無水MgSO₄乾燥且在低壓下濃縮。殘餘物藉由層析使用30% EA/PE純化, 得到**75-13**(0.5 g, 55%)。

在0°C下向**75-13**(670 mg, 2.6 mmol)於CH₃CN(6 mL)中之溶液中添加NIS(730 mg, 3.25 mmol)及3HF·TEA(335 mg, 2.1 mmol), 且在室溫下攪拌混合物2小時。混合物用飽和NaHCO₃(水溶液)及Na₂S₂O₃(水性)溶液淬滅。混合物用EA(3×20 mL)萃取, 經無水MgSO₄乾燥且在低壓下濃縮。殘餘物藉由層析使用1-2% MeOH/CH₂Cl₂純

化，得到**75-14**(1.2 g，80%)。

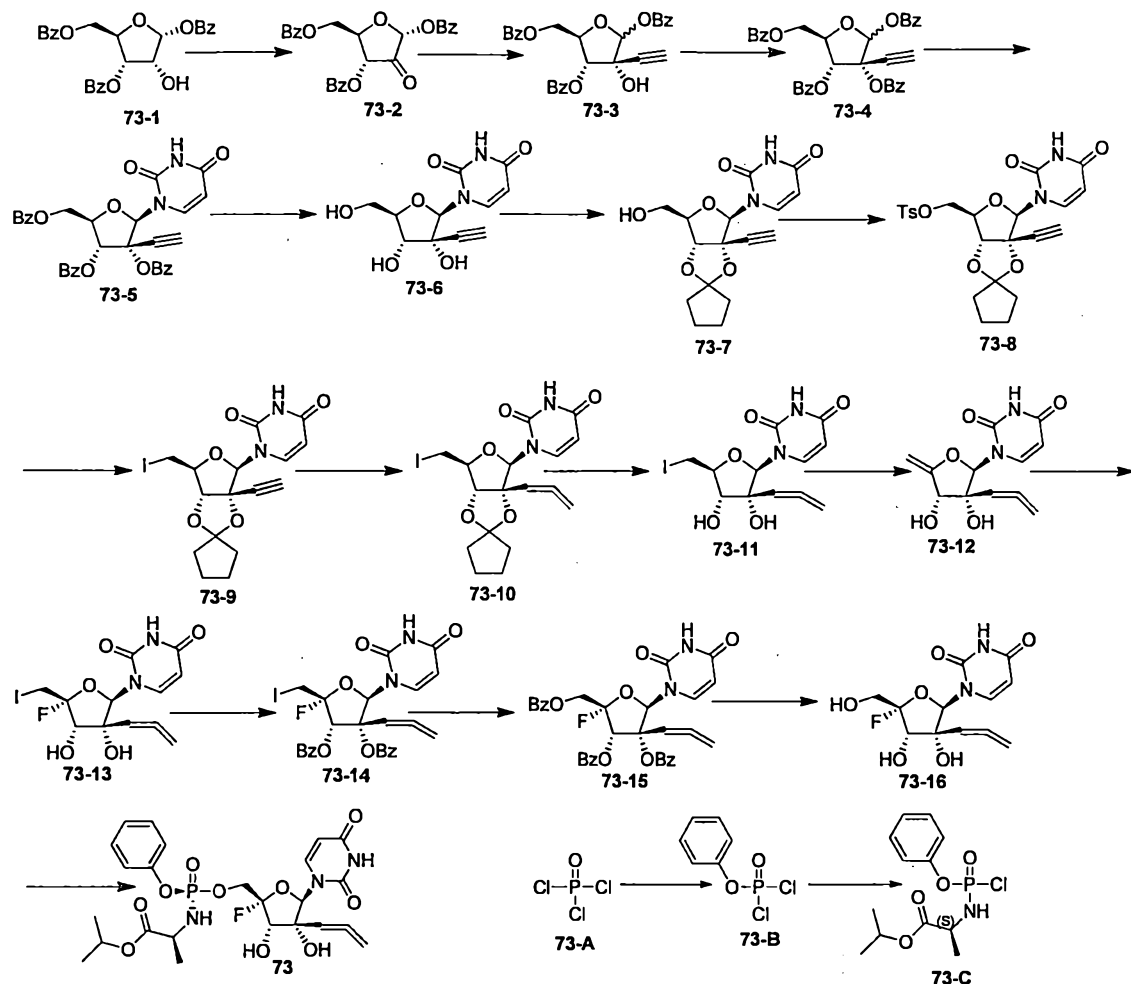
在0℃下向**75-14**(1.0 g，2.47 mmol)、DMAP(0.75 g，6.2 mmol)及TEA(0.75 g，7.42 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加含BzCl(1.15 g，8.16 mmol)之DCM(1 mL)，且在室溫下攪拌混合物12小時。混合物用CH₂Cl₂(10 mL)稀釋，且接著用HCl(0.1 N，20 mL)溶液及鹽水洗滌。有機相經無水MgSO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由層析使用20% EA/PE純化，得到**75-15**(850 mg，純度約80%)。

向**75-15**(600 mg，1 mmol)於DMF(25 mL)中之溶液中添加BzONa(1.45 g，10 mmol)、15-冠-5(2.2 g，10 mmol)，且在90-100℃下攪拌混合物24小時。在低壓下濃縮混合物，且將殘餘物溶解於EA(20 mL)中，且用鹽水洗滌。有機相經無水MgSO₄乾燥，且接著在低壓下濃縮。殘餘物藉由層析使用15% EA/PE純化，得到呈淡黃色泡沫狀之**75-16**(275 mg，37%)。

化合物**75-16**(250 mg，0.41 mmol)用NH₃·MeOH(7 N，5 mL)處理，且在室溫下攪拌混合物15小時。在低壓下濃縮混合物，且殘餘物藉由製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之化合物**75**(33 mg，25%)。ESI-MS: m/z 295.1 [M+H]⁺。

實例47

化合物73



在室溫下向IBX(133.33 g, 476 mmol)於無水CH₃CN(2 L)中之溶液中添加**73-1**(100.0 g, 216 mol)。將混合物回流且攪拌12小時。過濾混合物，且在低壓下濃縮濾液，得到呈黃色油狀物之**73-2**(90.0 g, 90.4%)。

化合物**73-2**(50.0 g, 108.70 mmol)與無水甲苯共蒸發兩次以移除H₂O。在-78℃下經20分鐘將乙炔基溴化鎂(800 mL, 400.0 mmol)逐滴添加至**73-2**於THF(500 mL)中之溶液中。在-78℃下攪拌混合物約10分鐘。當起始物質消耗時，移除冰-丙酮冷卻浴。混合物在攪拌下用NH₄Cl飽和溶液淬滅，且接著溫至室溫。混合物用EA萃取，經由矽藻土過濾且用鹽水洗滌。合併之有機相經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在低壓下濃縮，得到呈深黃色油狀物之粗**73-3**(48.0g, 產率：90.8%)。

將化合物**73-3**(200.0 g, 411.52 mmol)溶解於無水CH₂Cl₂(2000

mL) 中，且接著在室溫下添加 DMAP(100.41 g, 823.05 mmol) 及 Et_3N (124.94 g, 1.23 mol)。在 0°C 下用苯甲醯氯(173.46 g, 1.23 mol) 處理混合物。在室溫下攪拌 12 小時後，反應物用 H_2O 淬滅。用 DCM 萃取合併之水相。合併之有機相經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下蒸發至乾燥，得到黑色油狀物。油狀物藉由管柱層析使用 7%-20% EA/PE 作為溶離劑純化，得到黃色油狀物。殘餘物用 CH_3OH 濕磨且過濾。在真空中濃縮濾餅，得到呈白色固體狀之 **73-4**(30.0 g, 36.4%)。

尿嘧啶(34.17 g, 305.08 mmol) 與無水甲苯共蒸發兩次以移除 H_2O 。在室溫下向經攪拌之尿嘧啶於無水 MeCN(150 mL) 中之懸浮液中添加 N,O-BSA(123.86 g, 610.17 mmol)。將混合物回流 1.5 小時，且接著冷卻至室溫。添加化合物 **73-4**(90 g, 152.54 mmol，其與無水甲苯共蒸發兩次以移除 H_2O)。接著在室溫下添加 TMSOTf(237.05 g, 1.07 mol)。將混合物加熱至 70°C ，且接著攪拌隔夜，且接著利用 LCMS 監測。將混合物冷卻至室溫，且用 NaHCO_3 飽和溶液淬滅。用 EA 萃取溶液。有機層經 Na_2SO_4 乾燥，且接著在低壓下濃縮。殘餘物使用矽膠管柱純化以 10%-50% EA/PE 溶離，得到呈白色固體狀之 **73-5**(45 g, 50.9%)。

在室溫下用含 NH_3 之 MeOH(1 L) 處理化合物 **73-5**(50 g, 86.21 mmol)，且接著攪拌 48 小時。在低壓下濃縮混合物，且殘餘物藉由管柱層析(10% MeOH/DCM) 純化，得到呈白色固體狀之 **73-6**(12.6, 54.55%)。

向環戊酮(100 g, 1.189 mmol) 及原甲酸三甲酯(150 mL) 於 MeOH(600 mL) 中之溶液中添加 $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.13 g, 5.9 mmol)，且在室溫下攪拌混合物 30 分鐘。反應物用 NaOMe(0.32 g, 5.9 mmol) 及 H_2O 淬滅，且溶液利用正己烷萃取。有機層經無水 Na_2SO_4 乾燥，且接著在低壓下濃縮。將環戊基二甲氧基縮醛及 **73-6**(20 g, 74.63 mmol) 溶解

於DCE(200 mL)中，且接著用TsOH·H₂O(0.71 g，3.73 mmol)處理。將混合物在50℃下攪拌12小時，且接著在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(1-10% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**73-7**(15.4 g，61.8%)。

化合物**73-7**(20.0 g，0.06 mol)與無水吡啶共蒸發三次以移除H₂O。在0℃下向冰冷的**73-7**於無水吡啶(100 mL)中之溶液中添加TsCl(22.8 g，0.12 mol)，且將混合物攪拌隔夜且利用LCMS及TLC監測。反應物用H₂O淬滅且用EA萃取。有機相經無水NaSO₄乾燥且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 100:1至15:1)純化，得到呈白色固體狀之**78-8**(20.0 g，69.0%)。

向**73-8**(20.0 g，0.04mol)於丙酮(200 mL)中之溶液中添加NaI(31.0 g，0.2 mol)，且加熱至回流隔夜且利用LCMS監測。混合物用Na₂S₂O₃飽和溶液淬滅，且用EA萃取。有機相經無水Na₂SO₄乾燥且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 100:1至15:1)純化，得到呈白色固體狀之**73-9**(15.0 g，83.3%)。

在N₂下向密封管中含**73-9**(30.0 g，0.068 mol)之二噁烷(60 mL)中添加CuBr(4.9 g，0.034 mol)、*i*-Pr₂NH(13.6 g，0.135 mol)及(CH₂O)_n(5.1 g，0.17 mol)。在回流下加熱混合物16小時。混合物用EtOAc稀釋，且用NH₄Cl飽和溶液及鹽水洗滌。溶液經無水MgSO₄乾燥，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析(DCM:MeOH = 100:1至15:1)純化，得到呈白色固體狀之**73-10**(10.0 g，32.3%)。

在室溫下用含HCOOH(80%)之H₂O處理化合物**73-10**(10 g，21.83 mmol)。在60℃下攪拌溶液2小時，且接著在低壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析(1%-10% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**73-11**(5.1 g，58.55%)。

將化合物**73-11**(5 g，12.79 mmol)溶解於無水MeOH(100 mL)中且

在室溫下用NaOMe(4.83 g, 89.5 mmol)處理。在60°C下攪拌溶液36小時。混合物用CO₂淬滅且接著在低壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到呈黃色固體狀之**73-12**(2.3 g, 68.05%)。¹H-NMR (CDCl₃, 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)。

在N₂下向冰冷的**73-12**(1.5 g, 5.68 mmol)於無水MeCN(15 mL)中之溶液中添加NIS(1.66 g, 7.39 mmol)及TEA·3HF(0.73 g, 4.55 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。反應物用飽和NaHCO₃及Na₂SO₃飽和溶液淬滅，且用EA(3×100 mL)萃取。有機相經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下蒸發至乾燥。殘餘物在矽膠管柱(0-5% MeOH/DCM)上純化，得到呈黃色固體狀之**73-13**(1.08 g, 46.2%)。

在室溫下向經攪拌之**73-13**(1 g, 2.44 mmol)於無水DCM(10 mL)中之溶液中添加DMAP(0.60 g, 4.88 mmol)及Et₃N(0.74 g, 7.32 mmol)。在0°C下用苯甲醯氯(0.79 g, 5.61 mmol)處理混合物，且接著在室溫下攪拌3小時。反應物用水淬滅，且用EA(3×60 mL)萃取。在低壓下濃縮有機相，且殘餘物藉由管柱層析(0-10% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**73-14**(0.9 g, 59.6%)。

Bu₄NOH(55%於H₂O中, 13.74 mL)用TFA處理(以調節pH = 3-4)。將混合物冷卻至室溫。在室溫下向**73-14**(0.9 g, 1.46 mmol)於DCM(9 mL)中之溶液中添加m-CPBA(80%, 1.57 g, 7.28 mmol)。在25°C下攪拌混合物48小時。混合物用NaHCO₃飽和水溶液洗滌。使有機層通過無水Al₂O₃管柱，且在低壓下濃縮溶液。殘餘物藉由矽膠管柱(30% EA/PE)純化，得到呈黃色固體狀之**73-15**(0.26 g, 35.1%)。

將化合物**73-15**(0.25 g, 0.49 mmol)溶解於NH₃/MeOH(5 mL, 7 M)中，且在N₂下在室溫下攪拌混合物24小時。在室溫下在低壓下濃

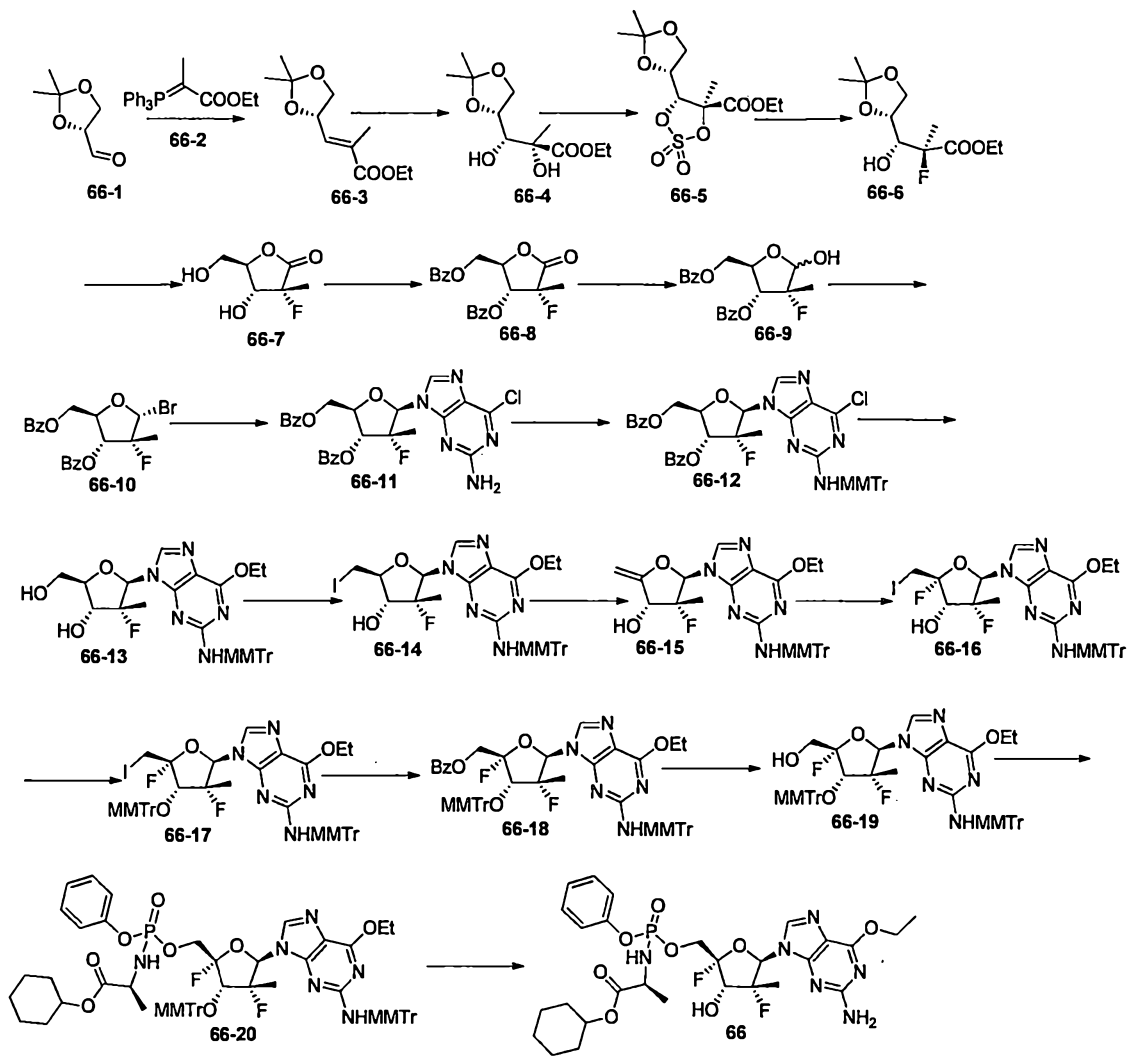
縮混合物，且殘餘物藉由矽膠管柱(5% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**73-16**(100 g，67.75%)。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ = 7.83 (d, J = 8 Hz 1H), 6.29 (s, 1H), 5.67 (d, J = 6.0 Hz 1H), 5.12 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.99-5.01 (m, 1H), 4.38 (d, J = 19.6 Hz 1H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.35 (s, 1H)。

化合物**73-16**(100 mg，0.33 mmol)與甲苯共蒸發三次以移除H₂O。在0℃下向經攪拌之**73-16**(100 mg，0.33 mmol)於MeCN(1.0 mL)及NMI(271 mg，3.3 mmol)之混合物中之溶液中添加**73-C**(216.5 mg，0.66 mmol)於MeCN(0.5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜，且接著反應物用水淬滅。混合物用EA(20 mL)稀釋，且有機層用水及鹽水洗滌，且經無水Na₂SO₄乾燥。在低壓下濃縮有機相，且殘餘物在矽膠管柱(5% *i*-PrOH/DCM)上純化，得到粗產物。粗產物藉由製備型HPLC(0.1% HCOOH/水及MeCN)純化，得到呈白色固體狀之化合物**73**(35.6 mg，19.0%)。ESI-LCMS: m/z 592 [M+Na]⁺。

在-78℃下向經攪拌之**73-A**(2.0 g，13.16 mmol)及苯酚(1.22 g，13.16 mmol)於無水DCM(100 mL)中之溶液中逐滴添加TEA(1.33 g，13.16 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液。將混合物逐漸溫至室溫，且接著攪拌2小時。將溶液再冷卻至-78℃，且添加含(S)-2-胺基丙酸異丙酯鹽酸鹽(2.20 g，13.16 mmol)之DCM(20 mL)，接著逐滴添加含TEA(2.66 g，26.29 mmol)之DCM(20 mL)。將混合物逐漸溫至室溫，且接著攪拌2小時。在低壓下移除有機溶劑，且將殘餘物溶解於甲基-丁基醚中。過濾沈澱，且在低壓下濃縮濾液。殘餘物在矽膠管柱(無水DCM)上純化，得到呈無色油狀物之**73-C**(0.9 g，22.3%)。

實例48

化合物66



將化合物**66-2**(2648 g, 7.3 mol)溶解於無水二氯甲烷(10 L)中，且在攪拌下在 N_2 下將溶液冷卻至 -40°C 。將化合物**66-1**(1 kg, 7.69 mol)溶解於無水 CH_2Cl_2 (3 L)中且經30分鐘在 -40°C 下添加至**66-2**之溶液中。使經攪拌之混合物溫至室溫後隔夜。在減壓下濃縮混合物至乾燥，且將殘餘物懸浮於TMBE(6 L)中。過濾懸浮液以移除 Ph_3PO ，且在減壓下濃縮濾液，得到粗**66-3**(1230 g, 78.6%)。 ^1H NMR (400 Hz) (CDCl_3): δ 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)。

在 $0-5^\circ\text{C}$ 下將粗**66-3**(1230 g, 5.74 mol)溶解於丙酮(30 L)中。一次性添加 KMnO_4 (1107 g, 5.17 mol)。在 $0-5^\circ\text{C}$ 下攪拌5小時後，反應物用亞硫酸鈉飽和水溶液(20 L)淬滅。30分鐘後，形成無色懸浮液。固體

藉由過濾來移除且用EA(6 L)洗滌。濾液用EA(3×2 L)萃取。合併之萃取物經Na₂SO₄乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到白色固體殘餘物。將殘餘物溶解於EA中，且添加PE，得到沈澱。固體藉由過濾來收集且再結晶3次，得到呈白色固體狀之**66-4**(770 g, 53.6%)。

在0°C下向經攪拌之**66-4**(770 g, 3.1 mol)於無水DCM(5 L)及三乙胺(1.1 L, 8.05 mol)中之溶液中緩慢添加硫醯氯(300 mL, 3.6 mmol)。在室溫下攪拌混合物2小時，用DCM(3 L)稀釋，且用NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌。有機相經無水Na₂SO₄乾燥，過濾，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱使用PE:EA = 1:0至10:1作為溶離劑來純化，得到呈油狀物之**66-5**(490 g, 50.6%)。

將水合氟化四乙銨(650 g, 3.7 mol)添加至**66-5**(490 g, 1.6 mol)於無水二噁烷(3 L)中之溶液中，且將混合物加熱至120°C後持續16小時。接著冷卻混合物至環境溫度。依序添加2,2-二甲氧基丙烷(3 L)及濃鹽酸水溶液(200 mL)。在環境溫度下，將混合物攪拌3 h。將溶劑濃縮至 $\frac{1}{3}$ 原始體積，且接著用EA(3 L)稀釋。混合物用冷碳酸氫鈉飽和水溶液及鹽水洗滌。合併之水層用EA(1 L)反萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且在低壓下濃縮，得到粗**66-6**(220 g, 70.8%)。

將粗**66-6**(220 g, 0.89 mol)溶解於乙醇(2 L)及濃HCl水溶液(60 mL)中。將溶液在環境溫度下攪拌48小時，且接著在減壓下濃縮，隨後與甲苯共蒸發3次，得到呈淺黃色固體狀之**66-7**(110 g)。

將化合物**66-7**(110 g)溶解於無水吡啶(1 L)中。在0-5°C下緩慢添加苯甲醯氯(200 mL, 1.67 mol)。在環境溫度下攪拌混合物45分鐘。反應物用冰及MeOH淬滅以形成沈澱。過濾後，濾液用MeOH洗滌，得到呈白色固體狀之**66-8**(200 g, 61.2%)。

在-78°C下在N₂下向**66-8**(100 g, 269 mmol)於無水THF(1000 mL)中之溶液中逐滴添加三第三丁氧基氫化鋁鋰(400 mL, 1 M, 0.4 mol)

之溶液持續30分鐘。在-20℃下攪拌溶液1小時，且TLC(PE:EA = 3:1)展示反應完成。混合物用飽和NH₄Cl淬滅，且用EA稀釋。過濾後，濾液用EA萃取。合併之層經Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由二氧化矽管柱凝膠(PE:EA = 20:1)純化，得到呈無色油狀物之**66-9**(100 g, 100%)。

在-20℃下在N₂下向經攪拌之PPh₃(140 g, 382 mol)於CH₂Cl₂(1000 ml)中之溶液中添加**66-9**(100 g, 269 mmol)。攪拌15分鐘後，在N₂下逐滴添加CBr₄(177 g, 382 mol)，同時將溫度維持在-25℃與-20℃之間。在-17℃以下攪拌混合物20分鐘。將矽膠添加至混合物中。混合物經由冷二氧化矽管柱凝膠過濾且用PE:EA(50:1至4:1)洗滌。在室溫下在減壓下濃縮合併之濾液，得到粗油狀產物。殘餘物再次藉由二氧化矽管柱凝膠(PE:EA = 50:1至4:1)純化，得到呈無色油狀物之**66-10**(α -異構體，64 g，產率：55%)。

將6-氯-鳥嘌呤(55.8 g, 316.5 mol)及t-BuOK(39.5 g, 352.7 mmol)於t-BuOH(500 mL)及MeCN(280 mL)中之混合物攪拌30分鐘。在室溫下添加化合物**66-10**(48 g, 105.5 mmol)，且將混合物加熱至50℃且攪拌隔夜。反應利用TLC(PE:EA = 2:1)監測。混合物用固體NH₄Cl淬滅。攪拌1小時後，過濾混合物且用MeCN洗滌。在低壓下蒸發濾液，且殘餘物藉由矽膠管柱純化，得到**66-11**(33 g, 57%)。

在N₂下在0℃下向**66-11**(49 g, 93.1 mol)於CH₂Cl₂(200 mL)中之溶液中以小份形式添加AgNO₃(31.7 g, 186 mmol)、三甲基吡啶(22.5 g, 186 mmol)及MMTrCl(43 g, 140 mmol)。在室溫下攪拌混合物，且利用TLC(PE:EA = 4:1)監測。過濾後，用NaHCO₃水溶液及鹽水洗滌有機相。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(PE:ME = 20:1至1:1)純化，得到**66-12**(70 g, 94.2%)。

在70℃下將鈉(10.1 g, 439 mmol)溶解於無水EtOH(600 mL)中且

接著冷卻至0℃。在0℃下向**66-12**(70 g, 87.7 mmol)之溶液中逐份添加新鮮製備之NaOEt溶液，且在室溫下攪拌混合物1小時。TLC及LCMS展示反應完成後，反應物用二氧化碳淬滅。在低壓下蒸發混合物，且殘餘物使用矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 100:1至20:1)純化，得到呈黃色固體狀之**66-13**(50 g, 產率5%)。

將PPh₃(35 g, 133.5 mol)及I₂(31.75 g, 125 mmol)於無水吡啶(600 mL)中之混合物攪拌30分鐘，且接著在0℃下添加**66-13**(50 g, 83.3 mmol)於吡啶(100 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜，且利用TLC(DCM:MeOH = 50:1)監測。反應物用NaHCO₃飽和溶液淬滅，且用DCM(3×50 mL)萃取。有機相經無水MgSO₄乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物使用矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 200:1至50:1)純化，得到**66-14**(50 g, 84.7%)。

向**66-14**(37 g, 52.1 mmol)於無水THF(400 mL)中之溶液中添加DBU(16 g, 105 mmol)。將混合物加熱至回流且攪拌3小時。反應由LCMS監測。反應物用NaHCO₃飽和溶液淬滅，且用EA萃取。合併之有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物使用矽膠管柱層析(PE:EA = 10:1至5:1)純化，得到呈白色固體狀之**66-15**(25 g, 61.1%)。

在0℃下向冰冷的**66-15**(26 g, 44.6 mmol)於無水MeCN(300 mL)中之溶液中添加NIS(12.68 g, 56 mmol)及NEt₃·3HF(10.6 g, 67 mmol)。在室溫下攪拌反應物2小時且利用LCMS監測。反應完成後，反應物用飽和Na₂SO₃及NaHCO₃飽和溶液淬滅，且用EA萃取。分離有機層，經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物使用矽膠管柱層析(PE:EA = 8:1至1:1)純化，得到呈白色固體狀之**66-16**(21 g, 64.4%)。

在N₂下在0℃下向**66-16**(21 g, 28.8 mol)於CH₂Cl₂(150 mL)中之溶

液中以小份形式添加 AgNO_3 (9.8 g, 59.6 mmol)及三甲基吡啶 (7 g, 59.8 mmol)及 MMTrCl (13.1 g, 42.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物，且利用TLC(PE:EA = 2:1)監測反應。過濾後，用 NaHCO_3 飽和水溶液及鹽水洗滌溶液。分離有機層，經無水 Na_2SO_4 乾燥且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱純化，得到**66-17** (25 g, 產率86.5%)。

向**66-17** (22 g, 22 mmol)於無水DMF (500 mL)中之溶液中添加 NaOBz (31.9 g, 220 mmol)及15-冠-5 (48.4 g, 220 mmol)，且在95°C下攪拌混合物72小時。混合物用EA稀釋，用水及鹽水洗滌，且經 MgSO_4 乾燥。在低壓下蒸發有機層，且殘餘物使用矽膠管柱層析純化，得到呈白色固體狀之**66-18** (15 g, 68.8%)。

化合物**66-18** (15.2 g, 15.3 mmol)與無水甲苯共蒸發3次以移除 H_2O 。在室溫下用含 NH_3 之 MeOH (7 N, 200 mL)處理化合物。在室溫下攪拌混合物18小時，且利用LCMS監測反應。殘餘物在低壓下濃縮，且使用矽膠管柱層析純化，得到呈白色固體狀之**66-19** (11 g, 81%)。

在0°C至5°C (冰/水浴)下向經攪拌之**66-20** (14 g, 15.73 mmol)於無水 CH_3CN (150 mL)中之溶液中依序添加N-甲基咪唑 (23.5 g, 283.9 mmol)以及苯基(環己氧基-L-丙胺鹽基)磷鹽氯 (16.33 g, 47.2 mmol, 溶解於50 mL CH_3CN 中)之溶液。在0°C至5°C下攪拌溶液12小時且接著用EA稀釋。用50%檸檬酸水溶液及鹽水洗滌溶液。分離有機層，經無水 MgSO_4 乾燥且過濾。在低壓下濃縮濾液，且殘餘物在矽膠上用PE:EA = 5:1作為溶離劑純化，得到呈白色固體狀之**66-20** (17.62 g, 93.4%)。

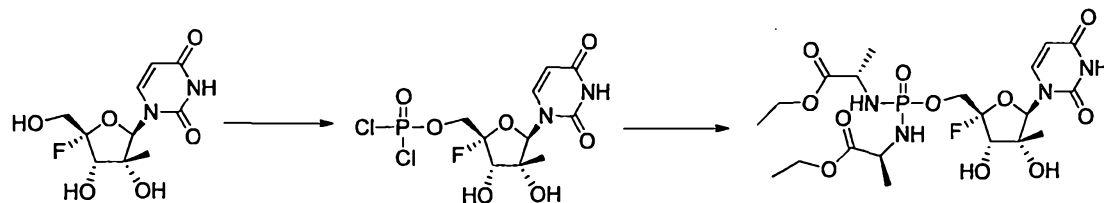
將化合物**66-20** (17.62 g, 14.7 mmol)溶解於80% AcOH (200 mL)中，且在室溫下攪拌混合物隔夜。移除溶劑後，殘餘物在矽膠上使用PE:EA = 2:1為溶離劑純化，得到粗產物，該粗產物經由逆相HPLC使

用乙腈及水純化，得到呈白色固體狀之化合物**66**(5.25 g，產率66%)。

ESI-LCMS: m/z 655 $[M+H]^+$ 。

實例49

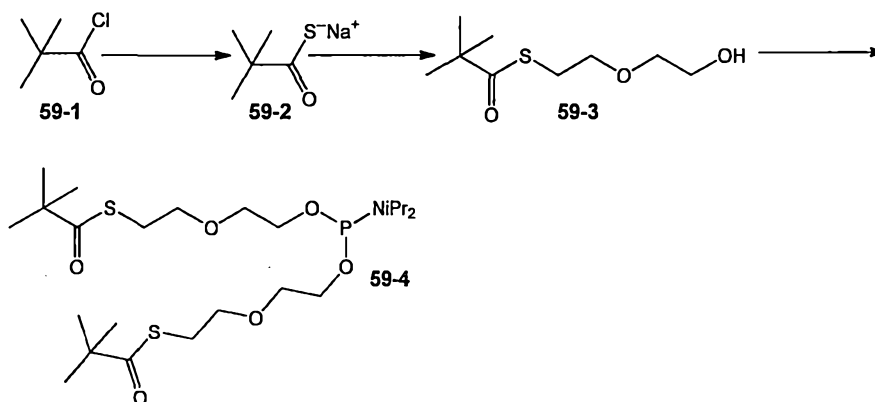
化合物67

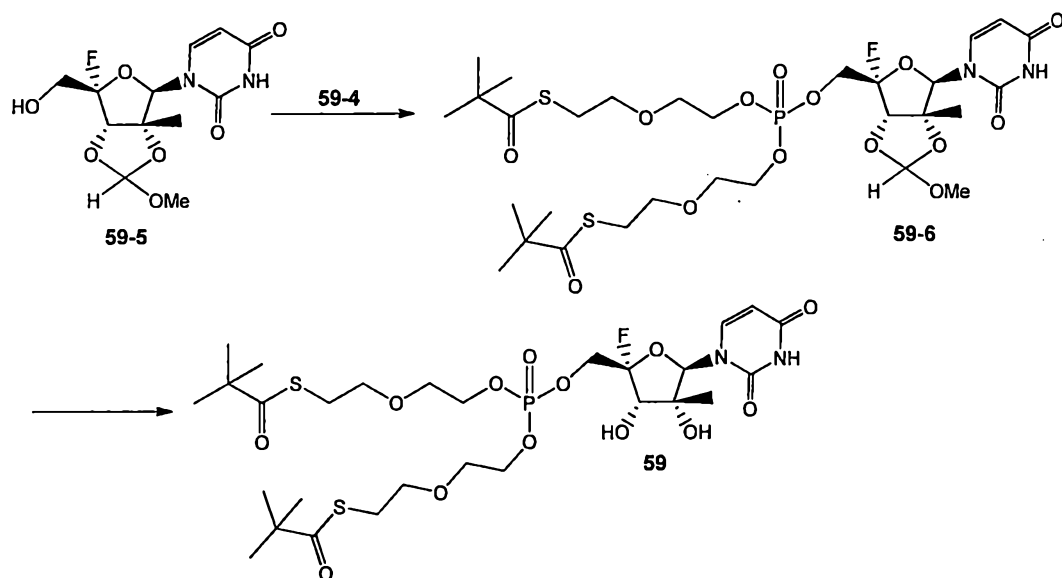


在0℃下在N₂下向核苷(300 mg，1.09 mmol)及質子海綿(467 mg，2.18 mmol)於無水CH₃CN(5 mL)中之溶液中逐滴添加磷醯氯(330 mg，2.18 mmol)於無水CH₃CN(1 mL)中之溶液。在0℃下攪拌混合物30分鐘，且在0℃下添加(S)-2-胺基丙酸乙酯之氯化氫鹽(998 mg，6.52 mmol)及三乙胺(1.5 mL，10.87 mmol)。在30℃下攪拌混合物隔夜。反應物用水淬滅，且用EA(3×20 mL)萃取。在低壓下濃縮有機層，且殘餘物藉由逆相HPLC純化，得到呈白色固體狀之化合物**67**(20 mg，3%)。ESI-LCMS: m/z 535 $[M-F]^+$ 。

實例50

化合物59





在0℃下向硫化氫鈉(4.26 g, 76.0 mmol)於EtOH(100 mL)中之溶液中逐滴添加第三丁醯氯(76.2 mmol; 9.35 mL), 且在室溫下攪拌混合物1小時。添加2-(2-氯乙氧基)乙醇(57 mmol; 6.0 mL)及TEA(21 mL, 120 mmol)之溶液, 且將混合物在回流下加熱60小時。過濾混合物, 且接著濃縮至較小體積。將殘餘物溶解於EA中, 且接著用水、NaHCO₃飽和水溶液及鹽水洗滌。有機相經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空中濃縮。分離粗產物(10.0 g), 且5公克藉由矽膠急驟管柱層析使用0%至100% EA/己烷之梯度純化, 得到呈清澈無色油狀物之**59-3**(4.5 g, 22 mmol)。¹H-NMR (CDCl₃): 3.70-3.74 (m, 2H), 3.5-3.65 (m, 4H), 3.1 (t, 2H), 1.25 (s, 9H)。

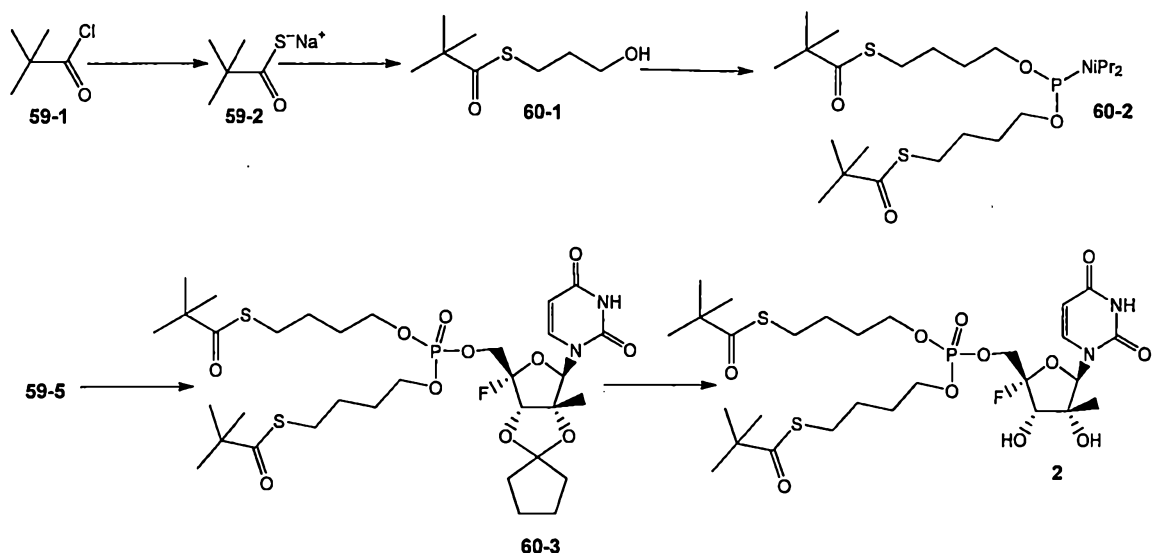
在氫氣下在-78℃下經1小時將**59-3**(4.5 g; 21.8 mmol)及三乙胺(6.7 mL, 87.2 mmol)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液逐滴添加至經攪拌之N,N-二異丙基磷醯二氯(2.0 mL, 10.9 mmol)於THF(50 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物2小時, 且接著用EA(200 mL)稀釋。混合物用NaCl飽和水溶液洗滌且經Na₂SO₄乾燥。過濾後, 在減壓下蒸發濾液, 得到淺黃色油狀物。藉由急驟管柱層析使用含有5%三乙胺之EA(0-5%)/己烷之梯度進行純化, 得到呈清澈無色油狀物之**59-4**(2.5 g, 4.25 mmol)。¹H-NMR (CDCl₃): 3.70-3.82 (m, 4H), 3.57-3.65 (m,

10H), 3.1 (t, 4H), 1.25 (s, 18H), 1.17 (t, 12H); ^{31}P -NMR (CDCl_3): 148.0 ppm。

化合物**59-5**(285 mg, 0.9毫莫耳)及DCI(175 mg, 1.5 mmol)與ACN共蒸發兩次且接著溶解於ACN(5 mL)中。添加含化合物**59-4**(790 mg, 1.35 mmol)之ACN(4 mL), 且利用TLC監測反應。15分鐘後, 添加第三丁基過氧化氫(0.5 mL 5.5 M癸烷溶液), 且將混合物攪拌10分鐘。混合物用EA(25 mL)稀釋, 用 NaHCO_3 飽和水溶液及 NaCl 飽和水溶液洗滌, 經 Na_2SO_4 乾燥, 過濾且濃縮。藉由急驟管柱層析使用EA(0-100%)/己烷之梯度進行純化, 得到呈白色固體狀之**59-6**(0.17 g, 0.22毫莫耳)。將化合物**59-6**溶解於80% HCOOH 水溶液(5 mL)中。在室溫下30分鐘後, 溶劑經移除且與甲苯共蒸發兩次。將殘餘物溶解於甲醇(10 mL)中, 且添加TEA(0.2 mL)。在室溫下2分鐘後, 在真空中移除溶劑。藉由急驟管柱層析使用甲醇(0-15%)/DCM之梯度進行純化, 得到化合物**59**(90 mg)。 ^1H -NMR (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}P -NMR (CDCl_3): -1.55 ppm。

實例51

化合物60



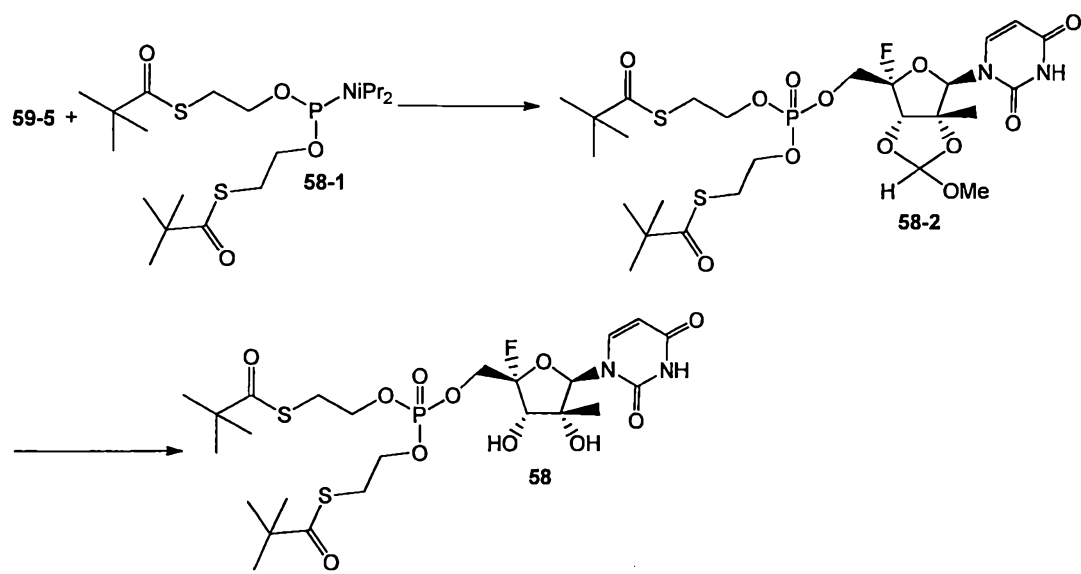
使用4-氯丁醇使用與用於製備**59-3**之程序類似的程序製備化合物**60-1**(6.0 g, 31.6 mmol)。獲得呈清澈無色油狀物之化合物**60-1**。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.67 (s, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.25 (s, 9H)。

使用與用於製備**59-4**之程序類似的程序製備化合物**60-2**(2.14 g, 4.0 mmol)。獲得呈清澈無色油狀物之化合物**60-2**。 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 3.67 (m, 6H), 2.86 (t, 4H), 1.65 (m, 8H), 1.25 (s, 18H), 1.17 (t, 12H)。 $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): 143.7 ppm。

使用**59-5**及**60-2**使用與用於製備**59-6**之程序類似的程序製備化合物**60-3**(0.23 g, 0.22 mmol)。獲得呈白色固體狀之化合物**60-3**。使用與用於製備化合物**59**之程序類似的程序，將**60-3**用於製備化合物**60**(170 mg)。 $^1\text{H-NMR}$ (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)。 $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3): -1.56 ppm。

實例52

化合物58

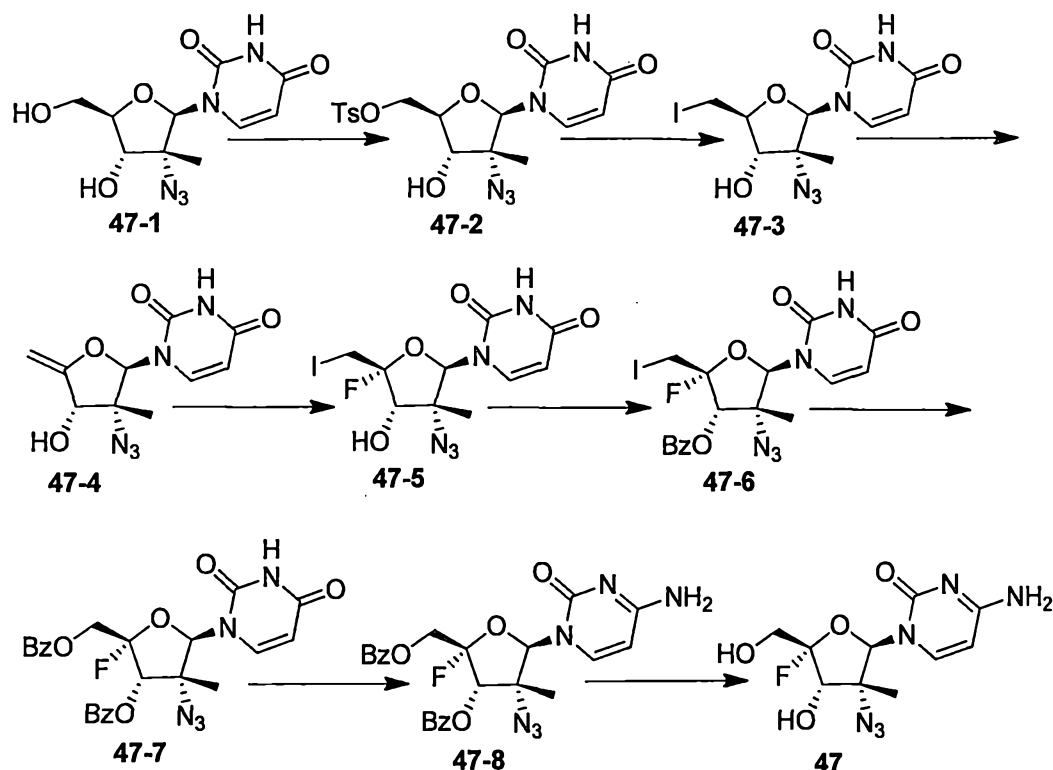


根據Lefebvre等人J. Med. Chem. (1995) 38:3941-3950中所述之程序製備化合物**58-1**，該文獻出於其對製備**58-1**之說明之有限目的以引用的方式併入本文中。

使用**59-5**及**58-1**使用與用於製備**59-6**之程序類似的程序製備化合物**58-2**(0.33 g，0.5 mmol)。獲得呈白色固體狀之化合物**58-2**。使用與用於製備化合物**59**之程序類似的程序，將**58-2**用於製備化合物**58**(130 mg)。¹H-NMR (CDCl₃): 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)；³¹P-NMR (CDCl₃): -2.4 ppm。

實例53

化合物47



化合物 **47-1** (1.0 g, 3.53 mmol) 與無水吡啶共蒸發 3 次以移除 H_2O 。在 0°C 下向冰冷的 **47-1** 於無水吡啶 (9 mL) 中之溶液中逐滴添加含 TsCl (808 mg, 4.24 mmol) 之吡啶 (3 mL)，且在 0°C 下攪拌混合物 18 小時。反應利用 LCMS 監測，且接著用 H_2O 淬滅。在低壓下濃縮後，將殘餘物溶解於 EA (50 mL) 中。溶液用 NaHCO_3 飽和溶液及鹽水洗滌。經無水 Na_2SO_4 乾燥有機層且過濾。在低壓下蒸發濾液，且殘餘物藉由矽膠管柱層析 (1% MeOH/DCM) 純化，得到呈白色固體狀之 **47-2** (980 mg, 63%)。

向 **47-2** (980 mg, 2.24 mmol) 於丙酮 (10 mL) 中之溶液中添加 NaI (1.01 g, 6.73 mmol)，且將混合物加熱至回流後隔夜。反應由 LCMS 監測。反應完成後，在低壓下濃縮混合物。將殘餘物溶解於 EA (50 mL) 中。溶液用鹽水洗滌，且經無水 Na_2SO_4 乾燥。在低壓下蒸發溶液，且殘餘物藉由矽膠管柱層析 (1% MeOH/DCM) 純化，得到呈固體狀之 **47-3** (700 mg, 79%)。

向 **47-3** (700 mg, 1.78 mmol) 於無水 THF (9 mL) 中之溶液中添加

DBU(817 mg, 5.34 mmol), 且將混合物加熱至60℃。攪拌混合物隔夜, 且利用LCMS監測。反應物用飽和NaHCO₃淬滅且用EA(3×50 mL)萃取。有機相經無水Na₂SO₄乾燥且過濾。在低壓下蒸發濾液, 且殘餘物藉由矽膠管柱層析(1% MeOH/DCM)純化, 得到呈白色固體狀之**47-4**(250 mg, 53%)。

向冰冷的**47-4**(250 mg, 0.94 mmol)於無水MeCN(5mL)中之溶液中添加NEt₃·3HF(151 mg, 0.94 mmol)及NIS(255 mg, 1.13 mmol)。在室溫下攪拌混合物3小時, 且利用LCMS檢查。反應物用飽和Na₂S₂O₃及NaHCO₃飽和溶液淬滅, 且用EA(3×50 mL)萃取。分離有機層, 經無水Na₂SO₄乾燥, 且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(2%丙酮/DCM)純化, 得到**47-5**(170 mg, 44%)。

向**47-5**(270 mg, 0.65 mmol)於無水DCM(4 mL)中之溶液中添加DMAP(158.6 mg, 1.3 mmol)及BzCl(137 mg, 0.98 mmol)。在室溫下攪拌混合物4-5小時, 且利用LCMS檢查。混合物用CH₂Cl₂稀釋, 且用NaHCO₃飽和溶液及鹽水洗滌。在低壓下蒸發有機層, 且殘餘物藉由矽膠管柱層析(20% EA/PE)純化, 得到呈固體狀之**47-6**(290 mg, 86%)。

向**47-6**(900 mg, 1.74 mmol)於無水DMF(45 mL)中之溶液中添加NaOBz(2.5 g, 17.4 mmol)及15-冠-5(4.5 g, 20.9 mmol)。在90-100℃下攪拌混合物48小時。混合物用EA(100 mL)稀釋, 且用鹽水洗滌。在低壓下蒸發有機層, 且殘餘物藉由矽膠管柱層析(20% EA/PE)純化, 得到呈固體狀之**47-7**(500 mg, 56%)。

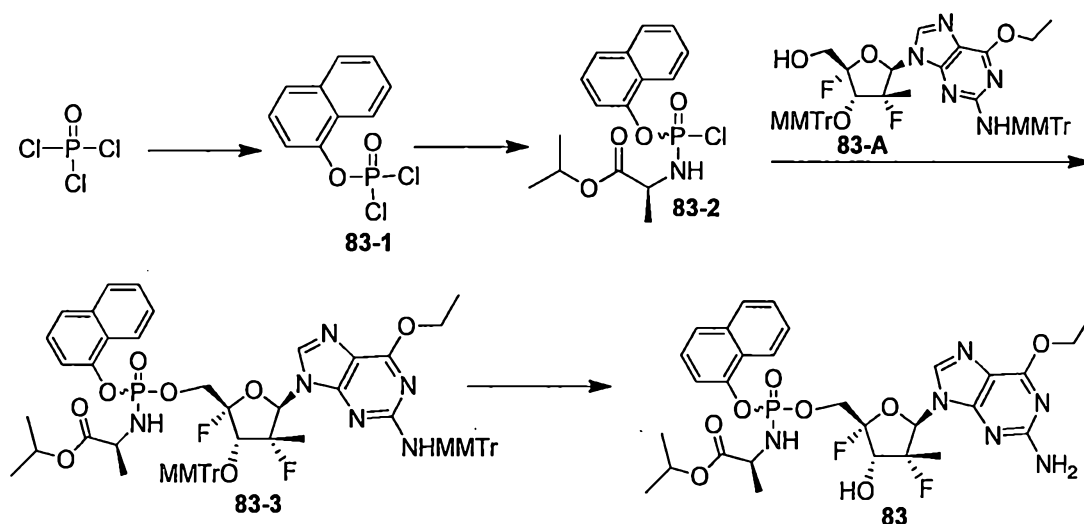
在室溫下向**47-7**(500 mg, 0.98 mmol)於無水CH₃CN(5 mL)中之溶液中添加TPSCl(741 mg, 2.45 mmol)、DMAP(299.6 mg, 2.45 mmol)及NEt₃(248 mg, 2.45 mmol), 且攪拌混合物隔夜。接著用含NH₃之THF(5 mL)處理混合物, 且接著再攪拌30分鐘。混合物用EA(100 mL)

稀釋。溶液用0.5% AcOH溶液洗滌。有機溶劑經無水MgSO₄乾燥，且在低壓下濃縮。粗產物藉由矽膠管柱層析(2%丙酮/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**47-8**(257 mg, 51.6%)。ESI-MS: m/z 509 [M+H]⁺。

將化合物**47-8**(80 mg, 0.16 mmol)溶解於正丁胺(3 mL)中。將混合物在室溫下保持隔夜且蒸發。殘餘物自甲醇中結晶，得到化合物**47**(30 mg)。母液藉由RP HPLC在Synergy 4微米Hydro-RP管柱(Phenomenex)上純化。使用含0%至30%甲醇之50 mM乙酸三乙銨緩衝液(pH 7.5)的線性梯度進行溶離。合併相應溶離份，濃縮且凍乾3次以移除過量緩衝液，得到額外的化合物**47**(13 mg)。化合物**47**(總產量43 mg, 73%)。MS: m/z 299.7 [M-1]⁻。

實例54

化合物83



在-70℃下向經攪拌之POCl₃(2.0 g, 13 mmol)於無水DCM(10 mL)中之溶液中添加1-萘酚(1.88 g, 13 mmol)，且在-70℃下逐滴添加含TEA(1.31 g, 13 mmol)之DCM(3 mL)。將混合物逐漸溫至室溫，且攪拌1小時。獲得粗**83-1**。

在-70℃下向經攪拌之(S)-2-氨基丙酸異丙酯鹽酸鹽(2.17 g, 13 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加粗**83-1**。在-70℃下將TEA(2.63 g, 26 mmol)逐滴添加至經攪拌之溶液中。將混合物逐漸溫至室溫，

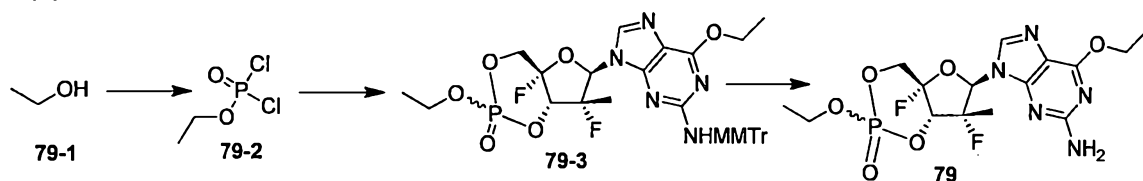
且攪拌2小時。反應利用LCMS監測且用正丙胺淬滅。在低壓下濃縮混合物，且殘餘物藉由矽膠管柱(PE:MTBE = 5:1至1:1)純化，得到純的**83-2**(1.6 g, 35%)。

在0°C下向**83-(A)**(300 mg, 0.337 mmol)及NMI(276 mg, 3.37 mmol)於無水CH₃CN(4 mL)中之溶液中添加**83-2**(240 mg, 0.674 mol, 於DCM(5 mL)中)。在室溫下攪拌混合物10小時。反應由LCMS監測。反應物用水淬滅，且用CH₂Cl₂(3×20 mL)萃取。有機相經無水MgSO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由sil-gel(PE:EA = 5:1至2:1)純化，得到**83-3**(380 mg, 93%)。

將化合物**83-3**(380 mg, 0.314 mmol)溶解於CH₃COOH(80%, 8 mL)中，且在40-50°C下攪拌2.5小時。反應由LCMS監測。在低壓下濃縮混合物，且殘餘物藉由層析(PE:EA = 1:1至EA)純化，得到粗化合物**83**。粗產物藉由製備型HPLC(中性系統, NH₄HCO₃)純化，得到呈白色固體狀之純的化合物**83**(70 mg, 80%)。ESI-MS: m/z 665.1 [M+H]⁺。

實例55

化合物79



在-78°C下經25分鐘將**79-1**(16.70 g, 0.363 mol)及TEA(36.66 g, 0.363 mol)於CH₂Cl₂(150 mL)中之溶液逐滴添加至經攪拌之POCl₃(55.65 g, 0.363 mol)於DCM(100 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物2小時後，過濾鹽酸三乙胺鹽，且用CH₂Cl₂(100 mL)洗滌。在低壓下濃縮濾液，且在高真空(約10 mm Hg)下用牛頭溶離份收集器蒸餾殘餘物。在45°C(蒸餾頭溫度)之間收集呈無色液體狀之產物(30.5

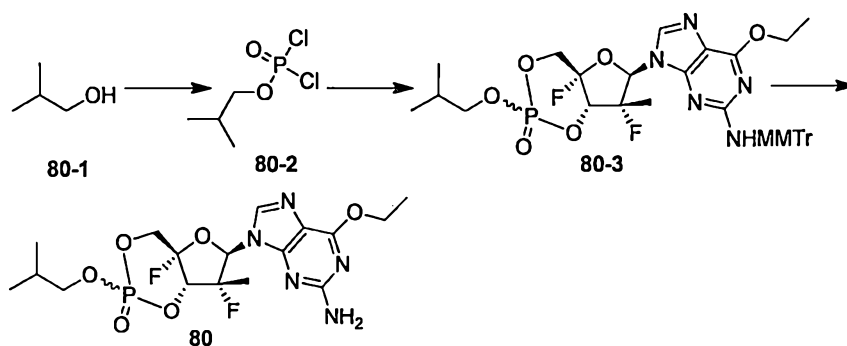
g，50%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.44 (dq, *J*=10.85, 7.17 Hz, 2 H), 1.44 - 1.57 (m, 3 H)；³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃) δ = 6.75 (br. s., 1 P)。

在室溫下向經攪拌之**83-A**(93 mg，0.15 mmol)於CH₂Cl₂(1 mL)中之懸浮液中添加TEA(61 mg，0.15 mmol)。將混合物冷卻至-20℃，且接著經10分鐘之時間用**79-2**(35 mg，0.21 mmol)溶液逐滴處理。在此溫度下攪拌混合物15分鐘，且接著用NMI(27 mg，0.33 mmol)處理。在-20℃下攪拌混合物，且接著緩慢溫至室溫。將混合物攪拌隔夜。將混合物懸浮於EA(15 mL)中，用鹽水(10 mL)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。在低壓下濃縮溶液，且殘餘物藉由層析(DCM:MeOH = 100:1)純化，得到呈固體狀之**79-3**(60 mg，產率：56%)。

在室溫下攪拌**79-3**(60 mg，0.085 mmol)於80% AcOH水溶液(2 mL)中之溶液2小時。在減壓下濃縮混合物，且殘餘物藉由矽膠管柱以DCM/MeOH = 50/1溶離以及製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之化合物**79**(23 mg，62%)。ESI-MS: *m/z* 436.3 [M+H]⁺。

實例56

化合物80



使用異丁醇(23.9 g，322.98 mmol)及POCl₃(49.5 g，322.98 mmol)之溶液，使用與用於製備**79-2**類似的程序製備化合物**80-2**。獲得呈無色液體狀之化合物**80-2**(26 g，42%產率)。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.10 (dd, *J*=9.04, 6.39 Hz, 2 H), 2.09 (dq, *J*=13.24, 6.67, 6.67, 6.67,

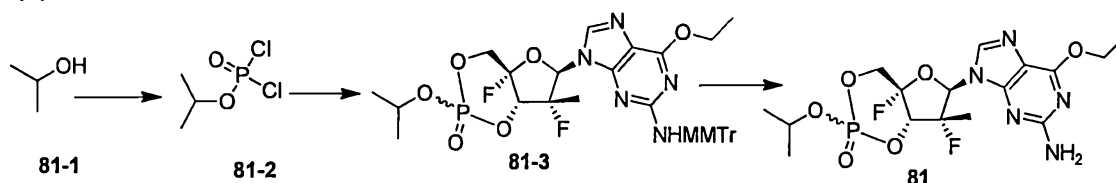
6.67 Hz, 1 H), 1.01 (d, $J=6.62$ Hz, 6 H); ^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.06$ (br. s., 1 P)。

在室溫下向經攪拌之**83-A**(310 mg, 0.5 mmol)於 CH_2Cl_2 (3 mL)中之懸浮液中添加TEA(202 mg, 2 mmol)。將混合物冷卻至 -20°C ，且接著用**80-2**(134 mg, 0.7 mmol)處理。在此溫度下攪拌混合物15分鐘，且接著用NMI(90 mg, 1.1 mmol)處理。在 -20°C 下攪拌混合物1小時，且接著緩慢溫至室溫後隔夜。將混合物懸浮於EA(15 mL)中，用鹽水(10 mL)洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。在低壓下濃縮有機相，且殘餘物藉由二氧化矽管柱凝膠(DCM:MeOH = 100:1)純化，得到呈固體狀之**80-3**(310 mg, 產率：84%)。

在室溫下攪拌**80-3**(310 mg, 0.43 mmol)於80% AcOH水溶液(4 mL)中之溶液2小時。在低壓下濃縮混合物，且殘餘物藉由矽膠管柱以DCM/MeOH = 50/1溶離以及製備型HPLC純化，得到呈白色固體狀之化合物**80**(79 mg, 50%)。ESI-MS: m/z 464.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例57

化合物81



使用異丙醇(21 g, 350 mmol)及 POCl_3 (53.6 g, 350 mmol)之溶液，使用與用於製備**79-2**類似的程序製備化合物**81-2**。獲得呈無色液體狀之化合物**81-2**(40.5 g, 65%產率)。 ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4.94 - 5.10$ (m, 1 H), 1.48 (d, $J=6.17$ Hz, 6 H); ^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.58$ (br. s., 1 P)。

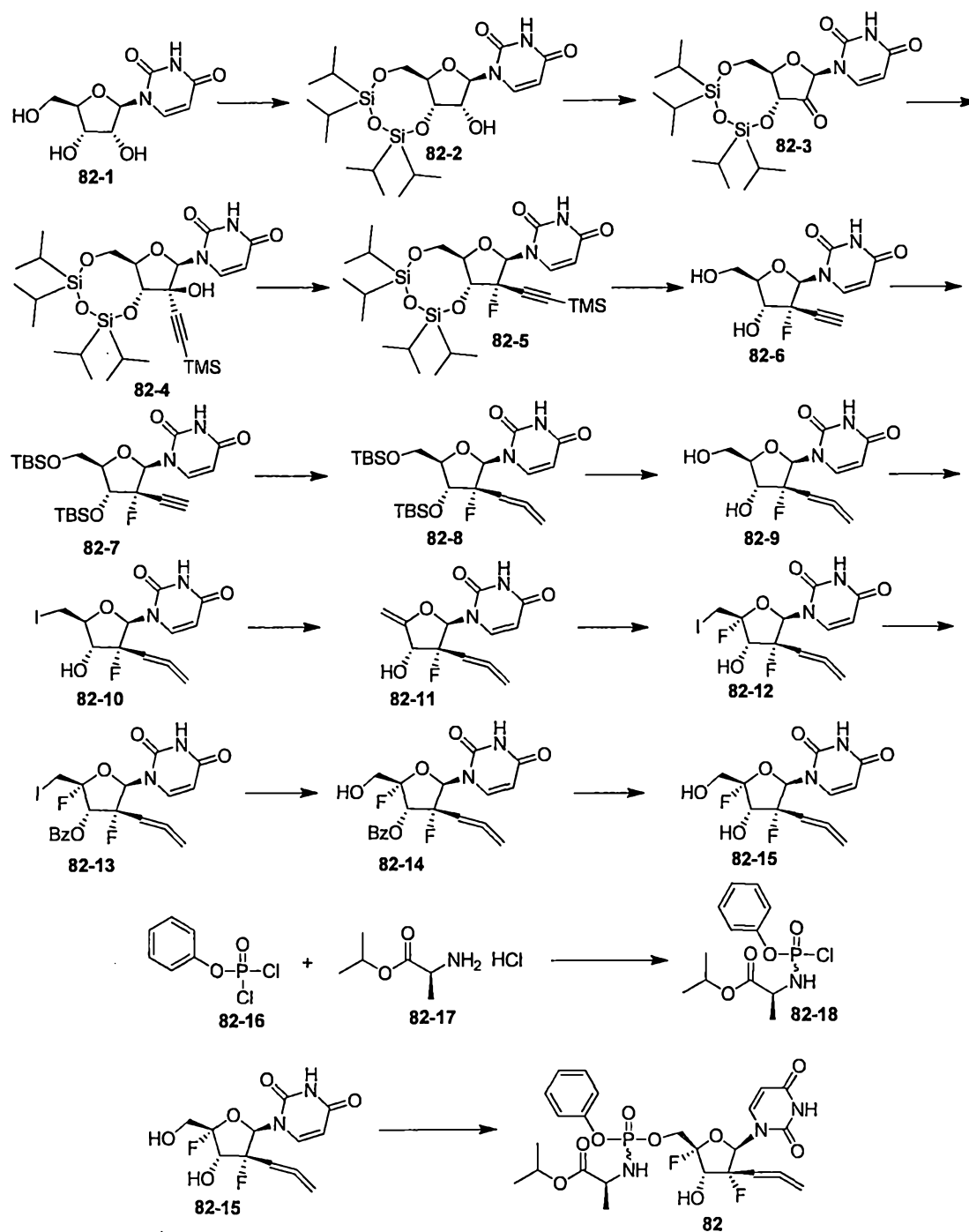
使用**81-2**(124 mg, 0.7 mmol)及**83-A**(310 mg, 0.5 mmol)，使用與用於製備**80-3**類似的程序製備化合物**81-3**。獲得呈固體狀之化合物

81-3(300 mg, 83%)。

使用含**81-3**(300 mg, 0.41 mmol)之80% AcOH水溶液(4 mL), 使用與用於製備化合物**80**類似的程序製備化合物**81**。獲得呈白色固體狀之化合物**81**(80 mg, 43%)。ESI-MS: m/z 450.0 $[M+H]^+$ 。

實例58

化合物82



向冰冷卻之**82-1**(50 g, 204.9 mmol)於無水Py(400 mL)中之溶液

中逐滴添加TIPDSCl(70.78 g, 225.4 mmol)。在室溫下攪拌混合物16小時，且接著在低壓下濃縮。殘餘物藉由層析使用20% EA/PE純化，得到呈白色固體狀之**82-2**(111.5 g, 100%)。

在室溫下向**82-2**(50 g, 103 mmol)於無水CH₃CN(400 mL)中之溶液中添加IBX(43 g, 153 mmol)。將混合物回流隔夜且利用TLC(PE:EA = 1:1)監測。濾出沈澱，且濃縮濾液，得到呈白色固體狀之粗**82-3**(50 g, 99%)。

在-78°C下向三甲基矽烷基乙炔(20 g, 200 mmol)於無水THF(400 mL)中之溶液中逐滴添加*n*-BuLi(80 mL, 200 mmol)。在-78°C下攪拌混合物30分鐘，且接著溫至室溫後持續10分鐘。在-78°C下將含化合物**82-3**(30 g, 60 mmol)之THF(100 mL)逐滴添加至混合物中。將混合物在-78°C下攪拌1小時且接著緩慢溫至室溫。攪拌混合物20分鐘，且反應物接著在-78°C下用NH₄Cl飽和溶液淬滅。混合物用EA稀釋。有機相用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(15% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**82-4**(14 g, 50%)。

在N₂下將化合物**82-4**(14 g, 24 mmol)溶解於無水甲苯(100 mL)中且冷卻至-78°C。在-78°C下逐滴添加DAST(19 g, 120 mmol)且繼續攪拌1.5小時。混合物用EA稀釋且傾入NaHCO₃飽和溶液中。有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(20% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**82-5**(12 g, 81%)。

將**82-5**(12 g, 20 mmol)及NH₄F(11 g, 30 mmol)於MeOH(150 mL)中之混合物回流2小時。冷卻至室溫後，在低壓下濃縮混合物，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(5% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**82-6**(3.1 g, 58%)。

向**82-6**(3.1 g, 11.6 mmol)於無水Py(50 mL)中之溶液中添加咪唑

(3.1 g, 46.4 mmol)及TBSCl(5.2 g, 34.8 mmol)。在50-60°C下攪拌混合物3小時。在低壓下濃縮混合物，且將殘餘物溶解於EA(100 mL)中。溶液用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠層析(20% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**82-7**(5 g, 86%)。

向**82-7**(4.5 g, 9 mmol)於1,4-二噁烷(45 mL)中之溶液中添加CuBr(643 mg, 4.5 mmol)、二環己胺(3.3 g, 18 mmol)及多聚甲醛(675 mg, 22.5 mmol)。將混合物回流24小時，且接著冷卻至室溫。反應物用NH₄Cl飽和溶液淬滅。混合物用EA(3×100 mL)萃取。有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(15% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**82-8**(2.0 g, 43%)。

將**82-8**(2 g, 4 mmol)及NH₄F(2.2 g, 60 mmol)於MeOH(20 mL)中之混合物回流隔夜。冷卻至室溫後，在低壓下濃縮混合物，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(5% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**82-9**(946 mg, 83%)。

在0°C下向經攪拌之**82-9**(946 mg, 3.33 mmol)、PPh₃(1.3 g, 5 mmol)、咪唑(453 mg, 6.66 mmol)及吡啶(3 mL)於無水THF(12 mL)中之懸浮液中逐滴添加I₂(1 g, 4.33 mmol)於THF(4 mL)中之溶液。將混合物溫至室溫，且攪拌16小時。反應物用Na₂S₂O₃飽和水溶液淬滅且用EA(3×60 mL)萃取。有機層經Na₂SO₄乾燥且在低壓下濃縮。殘餘物在矽膠管柱(2% MeOH/DCM至5% MeOH/DCM)上純化，得到呈白色固體狀之**82-10**(2.1 g, 粗產物)。

向**82-10**(2.1 g, 5.3 mmol)於THF(15 mL)中之溶液中添加DBU(15 g, 100 mmol)且攪拌混合物30分鐘。混合物用EA稀釋且用乙酸中和。溶液用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(1.5% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**82-**

11(800 mg, 90%)。

向經冰冷卻之**82-11**(800 mg, 3 mmol)於無水MeCN(1.5 mL)中之溶液中添加NEt₃·3HF(484 mg, 3 mmol)及NIS(1.68 g, 7.5 mmol)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，且利用LCMS監測反應。反應物用飽和Na₂S₂O₃及NaHCO₃飽和溶液淬滅，且用EA(3×50 mL)萃取。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(25% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**82-12**(850 mg, 68%)。

向**82-12**(850 mg, 2 mmol)於無水DCM(10 mL)中之溶液中添加DMAP(488 mg, 4 mmol)及BzCl(422 mg, 3 mol)。在室溫下攪拌混合物4-5小時，且利用LCMS監測反應。混合物用CH₂Cl₂(40 mL)稀釋，且用NaHCO₃飽和溶液洗滌。有機層經無水Na₂SO₄乾燥且過濾。在低壓下蒸發濾液，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(20% EA/PE)純化，得到呈白色泡沫狀之**82-13**(900 mg, 87%)。

氫氧化四丁銨(21 mL作為54-56%水溶液，約42 mmol, 24當量)用TFA調節至約4之pH值(約3.5 mL)，且溶液用**82-13**(900 mg, 1.7 mmol)於DCM(21 mL)中之溶液處理。在劇烈攪拌下逐份添加間氯過苯甲酸(2.1 g, 60-70%，約8.75 mmol, 約5當量)，且攪拌混合物隔夜。混合物用CH₂Cl₂(30 mL)稀釋，且用NaHCO₃飽和溶液洗滌。有機層用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析以(40-70% EA/PE)純化，得到呈油狀物之**82-14**。殘餘物藉由TLC(50% EA/PE)純化，得到純的**82-14**(350 mg, 50%)。

用含7 N NH₃之MeOH(15 mL)處理化合物**82-14**(350 mg, 0.86 mg)。將混合物攪拌2-3小時且利用TLC監測。在低壓下濃縮混合物，且殘餘物藉由矽膠管柱層析(5%異丙醇/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**82-15**(250 mg, 96%)。¹H NMR (CD₃OD, 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

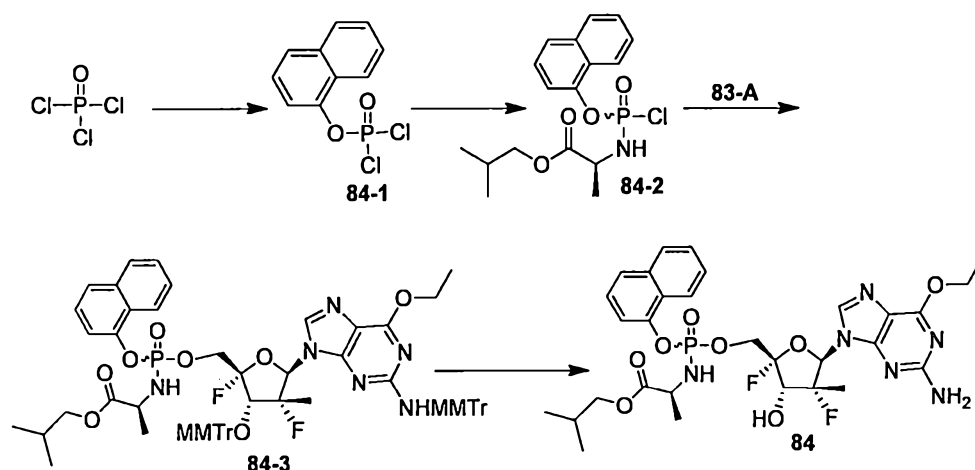
(m, 1H), 5.17-5.06 (m, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.59-4.29 (m, 1H), 3.87-3.70 (m, 2H)。

在-78℃下向經攪拌之**82-16**(3.79 g, 18 mmol)及**82-17**(3 g, 18 mmol)於無水DCM(60 mL)中之溶液中逐滴添加TEA(4 g, 39 mmol)於DCM(40 mL)中之溶液，且攪拌混合物2小時。在低壓下濃縮混合物，且將殘餘物溶解於甲基-丁基醚中。沈澱藉由過濾來移除，且濃縮濾液，得到粗產物。殘餘物藉由乾式管柱層析(無水DCM)純化，得到呈無色油狀物之純的**82-18**(3 g, 54%)。

化合物**82-15**(200 mg, 0.66 mmol)與甲苯共蒸發3次以移除H₂O。化合物**82-15**用MeCN(1.5 mL)及NMI(541 mg, 6.6 mmol)處理。在室溫下攪拌混合物，且接著添加含**82-18**(403 mg, 1.32 mmol)之MeCN(0.5 mL)。殘餘物藉由矽膠管柱(5% iPrOH/DCM)純化，得到粗產物，該粗產物藉由HPLC(0.1% HCOOH/水及MeCN)純化，得到化合物**82**(33 mg, 9%)。ESI-LCMS: m/z 594 [M+Na]⁺。

實例59

化合物84



在-70℃下向經攪拌之POCl₃(2.0 g, 13 mmol)於無水DCM(10 mL)中之溶液中添加1-萘酚(1.88 g, 13 mmol)，且在-70℃下逐滴添加含TEA(1.31 g, 13 mmol)之DCM(3 mL)。將混合物逐漸溫至室溫，且攪

拌1小時。獲得**84-1**之粗溶液。

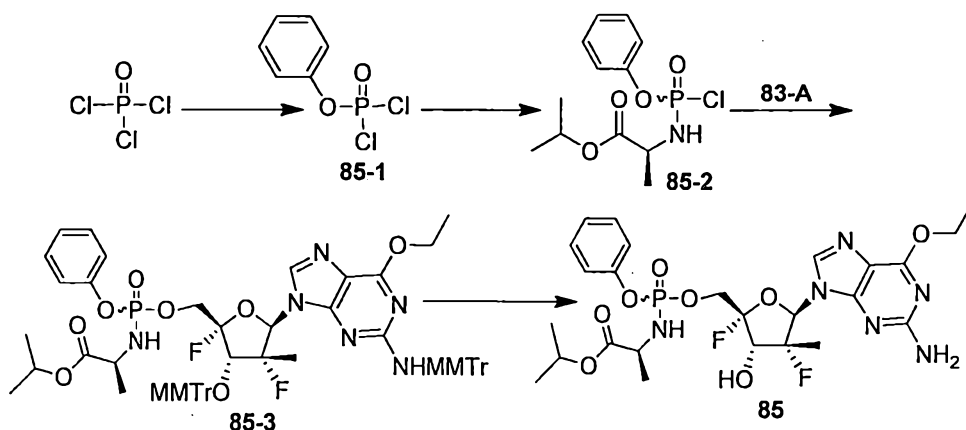
在-70℃下向經攪拌之(S)-2-胺基丙酸異丁酯鹽酸鹽(2.35 g, 13 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液中添加TEA(2.63 g, 26 mmol)以及**84-1**之粗溶液。將混合物逐漸溫至室溫，且攪拌2小時。反應利用LCMS監測且用正丙胺淬滅。在低壓下蒸發溶劑，且殘餘物藉由層析(PE:MTBE = 5:1至1:1)純化，得到純的**84-2**(1.8 g, 37%)。

在0℃下向**83-A**(300 mg, 0.337 mmol)及NMI(276 mg, 3.37 mmol)於無水CH₃CN(4 mL)中之溶液中添加**84-2**(249 mg, 0.674 mol, 於DCM(5 mL)中)。在室溫下攪拌混合物10小時。反應利用LCMS監測，且接著用H₂O淬滅。混合物用CH₂Cl₂(3×20 mL)萃取。有機相經無水MgSO₄乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由層析使用PE:EA = 5:1至2:1作為溶離劑純化，得到**84-3**(360 mg, 87%)。

將化合物**84-3**(360 mg, 0.294 mmol)溶解於CH₃COOH(80%, 8 mL)中，且在40-50℃下攪拌2.5小時。反應利用LCMS監測且接著用MeOH淬滅。在低壓下濃縮混合物，且殘餘物藉由層析使用PE:EA = 1:1作為溶離劑純化，產生粗化合物**84**。產物藉由製備型HPLC(中性系統，NH₄HCO₃)純化，得到呈白色固體狀之化合物**84**(70 mg, 75%)。ESI-MS: m/z 679.2 [M+H]⁺。

實例60

化合物85

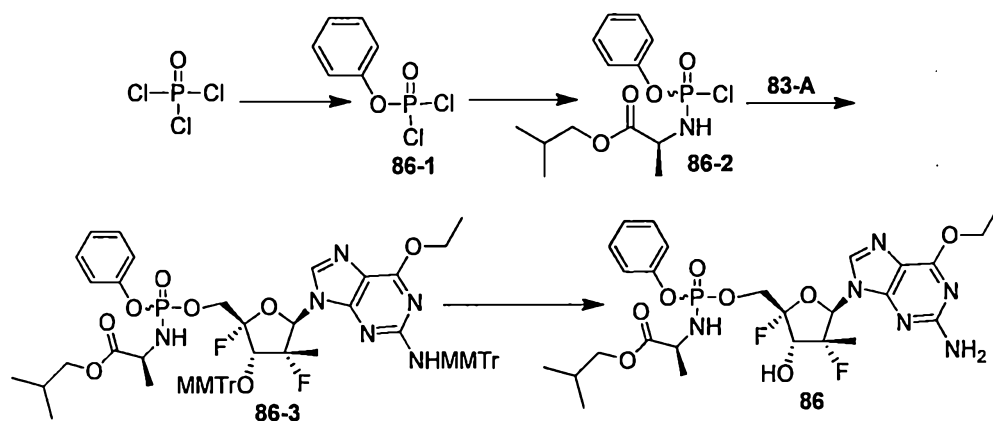


在-70℃下向經攪拌之POCl₃(2.0 g, 13 mmol)於無水DCM(10 mL)中之溶液中添加苯酚(1.22 g, 13 mmol)，且在-70℃下逐滴添加含TEA(1.31 g, 13 mmol)之DCM(3 mL)。將混合物逐漸溫至室溫，且攪拌1小時。獲得**85-1**之粗溶液。

使用**85-2**(205 mg, 0.674 mmol，於DCM(5 mL)中，獲自(S)-2-胺基丙酸異丙酯鹽酸鹽及**85-1**)及**83-A**(300 mg, 0.337 mmol)，使用與用於製備化合物**84**類似的程序製備化合物**85**。獲得呈白色固體狀之化合物**85**(50 mg, 74%)。ESI-MS: m/z 615.2 [M+H]⁺。

實例61

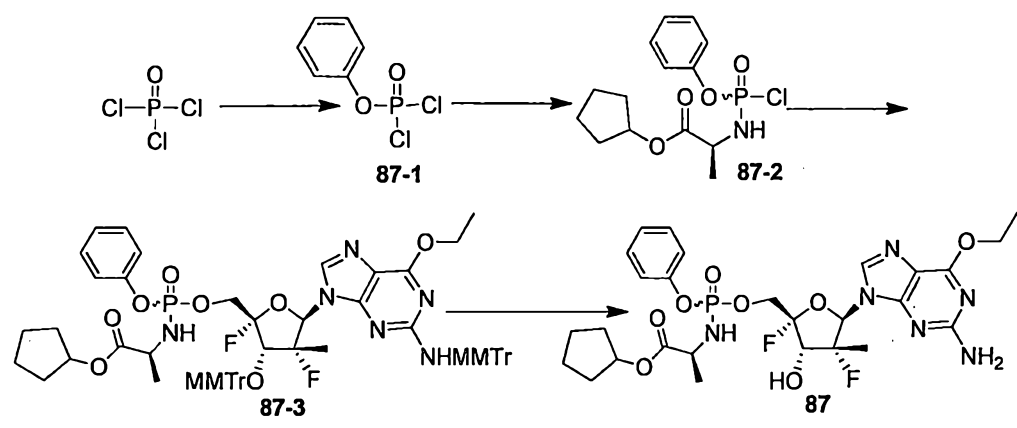
化合物86



使用**86-2**(214 mg, 0.674 mmol，於DCM(5 mL)中，獲自(S)-2-胺基丙酸異丁酯鹽酸鹽及**86-1**)及**83-A**(300 mg, 0.337 mmol)，使用與用於製備化合物**84**類似的程序製備化合物**86**。獲得呈白色固體狀之化合物**86**(70 mg, 87%)。ESI-MS: m/z 629.2 [M+H]⁺。

實例62

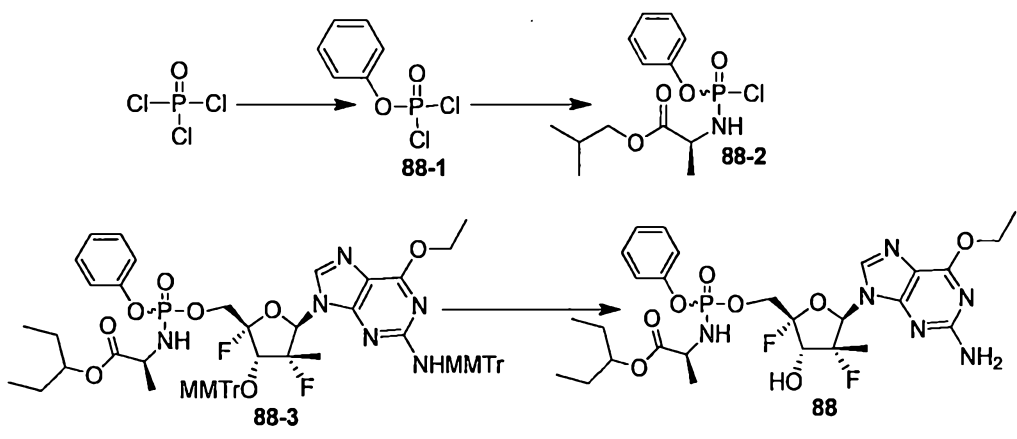
化合物87



使用**87-2**(223 mg，0.674 mol，DCM(5 mL)，獲自(S)-2-胺基丙酸環戊酯鹽酸鹽及**87-1**)及**83-A**(300 mg，0.337 mmol)，使用與用於製備化合物**84**類似的程序製備化合物**87**。獲得呈白色固體狀之化合物**87**(62 mg，71%)。ESI-MS: m/z 641.2 [M+H]⁺。

實例63

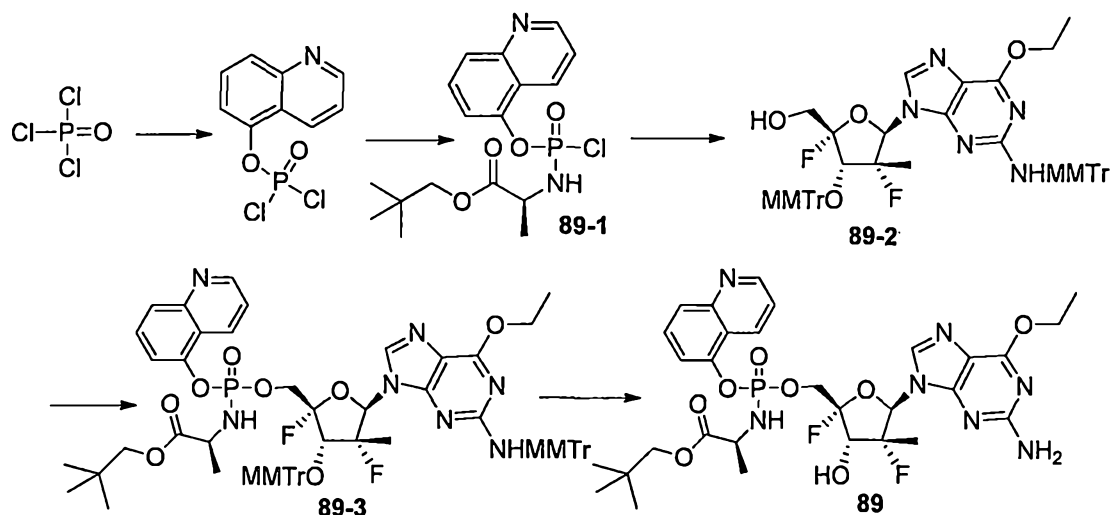
化合物88



使用**88-2**(223 mg，0.674 mol，DCM(5 mL)，獲自(S)-2-胺基丙酸3-戊酯鹽酸鹽及**88-1**)及**83-A**(300 mg，0.337 mmol)，使用與用於製備化合物**84**類似的程序製備化合物**88**。獲得呈白色固體狀之化合物**88**(42 mg，60%)。ESI-MS: m/z 643.2 [M+H]⁺。

實例64

化合物89



在 -78°C 下用TEA(665 mg, 6.58 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液處理經攪拌之三氯氧磷(1.00 g, 6.58 mmol)及5-喹啉(955 mg, 6.58 mmol)於無水DCM(50 mL)中之溶液。將混合物逐漸溫至室溫，且攪拌2小時。將溶液冷卻至 -78°C ，且接著用(*S*)-2-氨基丙酸新戊酯鹽酸鹽(1.28 g, 6.58 mmol)處理。在 -78°C 下逐滴添加TEA(1.33 g, 13.16 mmol)。將混合物逐漸溫至室溫，且攪拌2小時。在低壓下濃縮混合物，且將殘餘物溶解於甲基-丁基醚中。濾出沈澱，且在低壓下濃縮濾液。殘餘物藉由矽膠管柱(純的AcOEt)純化，得到呈無色油狀物之**89-1**(500 mg, 20%)。

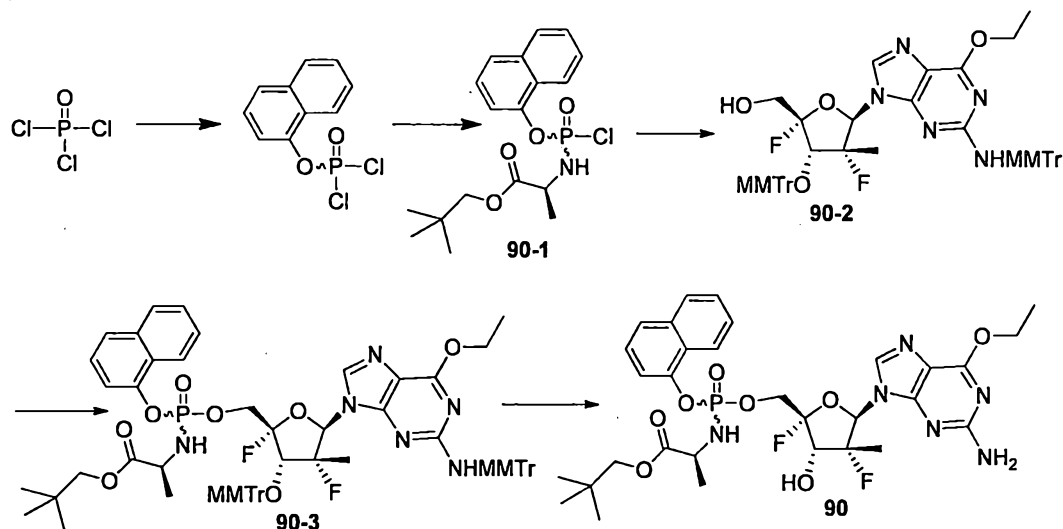
在 0°C 下向**89-2**(300 mg, 0.337 mmol)及NMI(276.6 mg, 3.37 mmol)於無水 CH_3CN (0.9 mL)中之溶液中逐滴添加含**89-1**(388 mg, 1.011 mmol)之 CH_3CN (0.3 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應物用水淬滅，且用AcOEt萃取。有機相用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(33% EA/PE)純化，得到呈黃色粉末狀之**89-3**(300 mg, 71.9%)。

將化合物**89-3**(300 mg, 0.243 mmol)溶解於80% CH_3COOH (3 mL)中，且在 60°C 下攪拌混合物2.5小時。將混合物分配於AcOEt與水之間。有機層相用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(50% EA/PE)純化，得到呈黃色粉末狀之化合物**89**(81

mg，粗產物)。粗產物(81 mg)藉由RP HPLC純化，得到呈白色固體狀之化合物**89**(28.7 mg，17.1%)。ESI-LCMS: m/z 694.1 $[M+H]^+$ 。

實例65

化合物**90**



使用三氯氧磷(2.00 g，13.16 mmol)、1-萘酚(1.882 g，13.16 mmol)及(S)-2-氨基丙酸新戊酯鹽酸鹽(2.549 g，13.16 mmol)，使用與用於製備化合物**89-1**類似的程序製備化合物**90-1**。獲得呈無色油狀物之化合物**90-1**(600 mg，12%)。

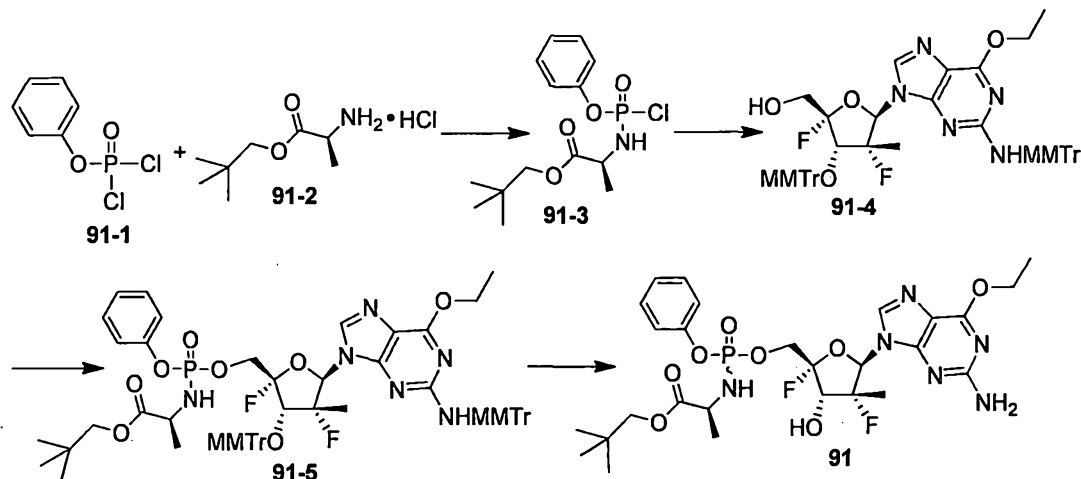
在室溫下用**90-1**(300 mg，0.78 mmol)於無水 CH_3CN (0.5 mL)中之溶液處理**90-2**(230 mg，0.26 mmol)及NMI(212 mg，2.60 mmol)於無水 CH_3CN (1 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜。反應物用水淬滅，且用EA(3×20 mL)萃取。有機層用鹽水洗滌，利用無水硫酸鈉乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(CH_3OH /1%至5% CH_2Cl_2)純化，得到呈白色固體狀之**90-3**(300 mg，93%)。

將化合物**90-3**(300 mg，0.24 mmol)溶解於 CH_3COOH (80%，5 mL)中。在60℃下攪拌混合物2.5小時。混合物用EA(30 mL)稀釋且用鹽水洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱(CH_3OH /1%至5% CH_2Cl_2)純化，得到粗化合物**90**(105 mg)。粗產

物藉由HPLC(0.1% NH_4HCO_3 /水及 CH_3CN)純化，得到呈白色固體狀之化合物**90**(45 mg, 26%)。ESI-LCMS: m/z 693.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

實例66

化合物**91**



在 -78°C 下用TEA(3.11 g, 30.8 mmol)於DCM(20 mL)中之溶液逐滴處理經攪拌之**91-1**(2.00 g, 13.99 mmol)及**91-2**(2.00 g, 13.99 mmol)於無水DCM(8 mL)中之溶液。將混合物在 -78°C 下攪拌2小時且接著逐漸溫至室溫。在低壓下移除有機溶劑，且將殘餘物溶解於甲基-丁基醚中。濾出沈澱，且在低壓下濃縮濾液。殘餘物在矽膠管柱(無水DCM)上純化，得到呈無色油狀物之**91-3**(1 g, 20.96%)。

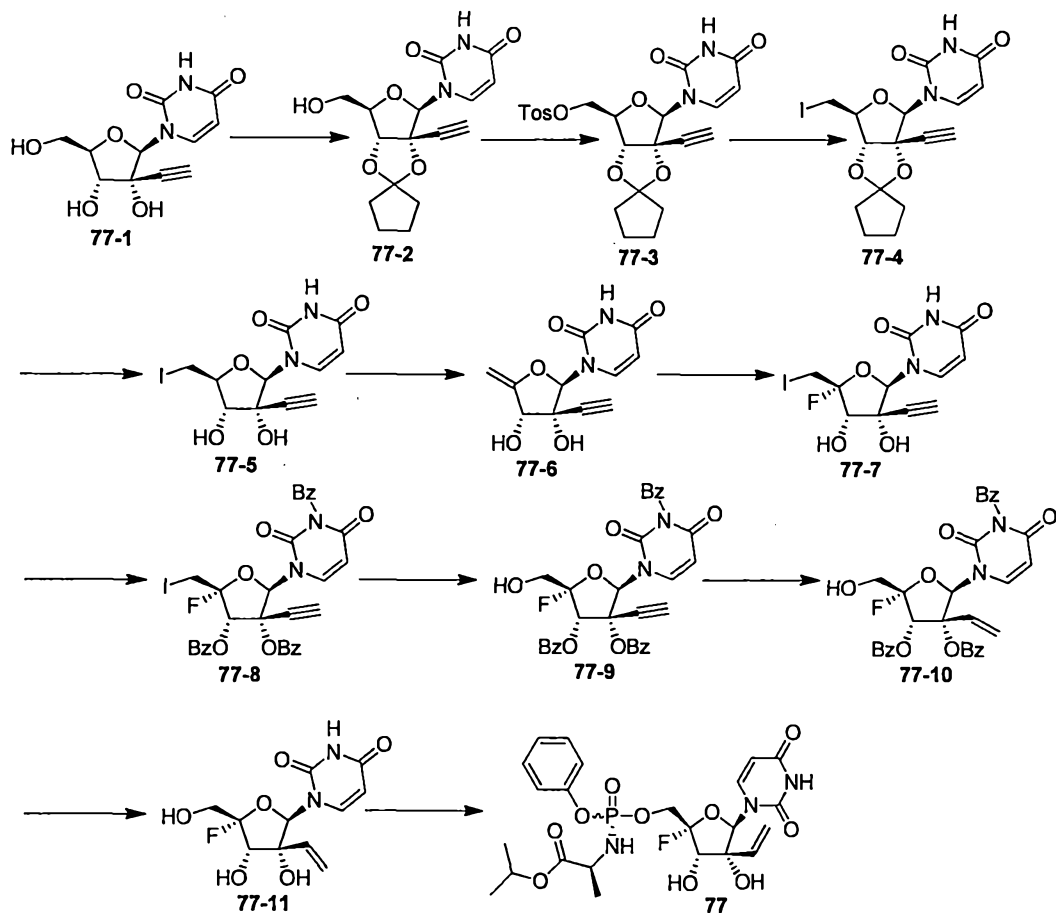
化合物**91-4**(260 mg, 0.29 mmol)與甲苯共蒸發3次以移除 H_2O 。用MeCN(0.8 mL)及NMI(240 mg, 2.9 mmol)處理乾燥之**91-4**，且接著攪拌10分鐘。混合物用**91-3**(291 mg, 0.87 mmol)於MeCN(0.4 mL)中之溶液處理，且接著在低壓下濃縮。殘餘物在矽膠管柱(75% EA/PE)上純化，得到呈白色固體狀之**91-5**(300 mg, 86%)。

用 CH_3COOH (5 mL, 80%)處理化合物**91-5**(300 mg, 0.25 mmol)，且在 50°C 下攪拌3小時。混合物用EA稀釋。溶液用鹽水洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(67% EA/PE)純化，得到粗化合物**91**，該粗化合物藉由HPLC純化。產物藉

由凍乾來乾燥，得到呈白色固體狀之化合物**91**(30 mg, 18.5%)。ESI-LCMS: m/z 643 $[M+H]^+$ 。

實例67

化合物77



向1,1-二甲氧基環戊烷(19.3 g, 148.52 mmol)及**77-1**(10.0 g, 37.13 mmol)於DCE(100 mL)中之溶液中添加TsOH·H₂O(0.7 g, 3.71 mmol)。在50℃下攪拌混合物12小時。混合物用Et₃N中和，且在低壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析(1-10% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**77-2**(8.7 g, 70.1%)。

化合物**77-2**(20.0 g, 0.06 mol)與無水吡啶共蒸發3次以移除H₂O。在0℃下向冰冷的**77-2**於無水吡啶(100 mL)中之溶液中添加TsCl(22.8 g, 0.12 mol)，且將混合物攪拌隔夜。反應利用LCMS及TLC監測。反應物用H₂O淬滅，且混合物用EA(3×200 mL)萃取。溶液經無水Na₂SO₄

乾燥且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 100:1至15:1)純化，得到呈白色固體狀之**77-3**(20.0 g，69.0%)。

向**77-3**(20.0 g，0.04 mol)於丙酮(200 mL)中之溶液中添加NaI(31.0 g，0.2 mol)，且將混合物加熱至回流後隔夜。反應由LCMS監測。反應物用Na₂S₂O₃飽和溶液淬滅。溶液用EA(3×200 mL)萃取。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下蒸發。殘餘物藉由矽膠管柱層析(DCM:MeOH = 100:1至15:1)純化，得到呈白色固體狀之**77-4**(15.0 g，83.3%)。

在室溫下用含HCOOH(80%)之H₂O處理化合物**77-4**(13.4 g，30.16 mmol)。在60℃下攪拌溶液2小時。在低壓下濃縮混合物。殘餘物藉由管柱層析(1%-10% MeOH/DCM)純化，得到呈白色固體狀之**77-5**(9.1 g，80.0%)。

在室溫下向**77-5**(5.0 g，13.22 mmol)於無水CH₃CN/THF(50 mL，1:1，v:v)中之溶液中添加DBU(6.0 g，39.66 mmol)。在50℃下攪拌溶液1.5小時。反應物在0℃下用HCOOH淬滅，且接著在低壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析(50%-70% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**77-6**(3.3 g，48.1%)。

在N₂下向冰冷的**77-6**(2.1 g，8.39 mmol)於無水MeCN(21 mL)中之溶液中添加NIS(2.4 g，10.49 mmol)及TEA·3HF(1.0 g，6.29 mmol)。在室溫下攪拌混合物1小時。反應物用飽和NaHCO₃及飽和Na₂SO₃溶液淬滅，且用EA(3×100 mL)萃取。有機相經無水Na₂SO₄乾燥，且在低壓下蒸發至乾燥。殘餘物在矽膠管柱(30-50% EA/PE)上純化，得到呈淡黃色固體狀之**77-7**(1.3 g，39.3%)。

在室溫下向經攪拌之**77-7**(3.2 g，8.08 mmol)於無水DCM(32 mL)中之溶液中添加DMAP(2.5 g，20.20 mmol)及Et₃N(2.5 g，24.24 mmol)。混合物在0℃下用BzCl(3.7 g，26.66 mmol)處理且接著在室溫

下攪拌隔夜。反應物用水淬滅，且用EA(3×60 mL)萃取。在低壓下濃縮有機相，且殘餘物藉由管柱層析(20%-30% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**77-8**(1.8 g, 31.6%)。

用TFA將Bu₄NOH(8.0 g, 13.74 mL, 55%於H₂O中)調節至pH = 3-4，且接著冷卻至室溫。在室溫下向**77-8**(600 mg, 0.85 mmol)於DCM(10 mL)中之溶液中添加Bu₄NOH溶液及*m*-CPBA(917 mg, 4.25 mmol, 80%)。將混合物在25℃下攪拌48小時且接著用NaHCO₃飽和溶液洗滌。使有機層直接通過鹼性Al₂O₃管柱，且在低壓下濃縮溶劑。殘餘物藉由矽膠管柱(20%-30% EA/PE)純化，得到呈白色固體狀之**77-9**(123 mg, 24.3%)。

在N₂下向**77-9**(300 mg, 0.50 mmol)於EA/己烷(20 mL, 1:1, v:v)中之溶液中添加林德拉催化劑(Lindlar catalyst; 200 mg)。在H₂(40 Psi)下在2℃下攪拌混合物1.5小時。過濾懸浮液，且濾液在N₂下用林德拉催化劑(200 mg)處理，且在H₂(40 Psi)下在25℃下攪拌1.5小時。過濾混合物，且在低壓下濃縮濾液，得到呈白色固體狀之粗**77-10**(287 mg)。

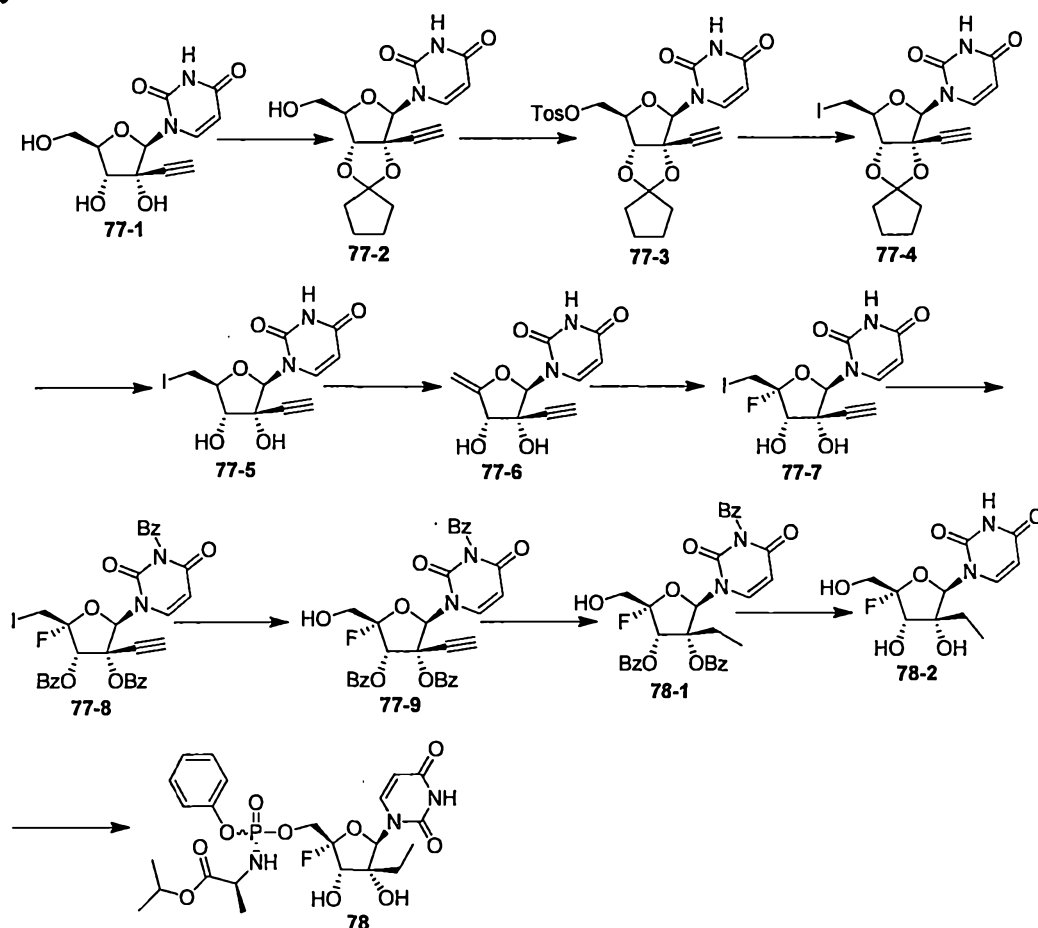
將化合物**77-10**(287 mg, 0.48 mmol)溶解於NH₃/MeOH(30 mL, 7 M)中。將混合物在室溫下在N₂下攪拌24小時，且接著在低壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC(0.1% HCOOH/水及MeCN)純化，得到呈白色固體狀之**77-11**(50 mg, 34.7%經兩個步驟)。¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ = 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz 1H), 6.26 (s, 1H), 5.62-5.86 (m, 1H), 5.49 (d, *J* = 17.1 Hz, 1 H), 5.30 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 19.3 Hz, 1 H), 3.71-3.86 (m, 1H)。

化合物**77-11**(113 mg, 0.39 mmol)與甲苯共蒸發3次以移除H₂O。在0℃下向經攪拌之**77-11**(113 mg, 0.39 mmol)於MeCN(0.5 mL)及NMI(320 mg, 3.90 mmol)之混合物中之溶液中添加**73-C**(256 mg,

0.66 mmol)於MeCN(0.5 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌隔夜且接著在低壓下濃縮。殘餘物在矽膠管柱(5% MeOH/DCM)上純化，得到粗化合物**77**，該粗化合物藉由製備型HPLC(0.1% HCOOH/水及MeCN)純化，得到呈白色固體狀之化合物**77**(45 mg, 20.1%)。ESI-MS: m/z 538.2 $[M-F]^+$ ESI-MS: m/z 580.2 $[M+Na]^+$ 。

實例68

化合物78



在 N_2 下向**77-9**(300 mg, 0.50 mmol)於MeOH(30 mL)中之溶液中添加濕式Pd/C(300 mg, 10%)。在25°C下在 H_2 (1 atm)下攪拌混合物1.5小時。過濾懸浮液，且接著在低壓下濃縮，得到呈白色固體狀之粗**78-1**(307 mg)。

將化合物**78-1**(307 mg, 0.48 mmol)溶解於 NH_3 /MeOH(30 mL, 7 M)中。將混合物在 N_2 下在室溫下攪拌24小時，接著在低壓下濃縮。

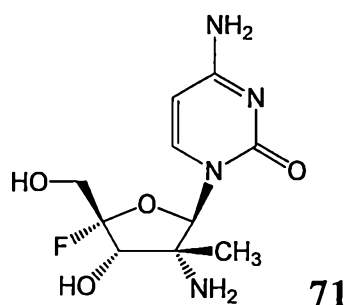
殘餘物藉由製備型HPLC(0.1% HCOOH/水及MeCN)純化，得到呈白色固體狀之**78-2**(30 mg，21%經兩個步驟)。

化合物**78-2**(91 mg，0.31 mmol)與甲苯共蒸發3次以移除H₂O。在0°C下向經攪拌之**78-2**(91 mg，0.31 mmol)於MeCN(0.5 mL)及NMI(254 mg，3.90 mmol)之混合物中之溶液中添加**73-C**(203 mg，0.66 mmol)於MeCN(0.5 mL)中之溶液。將混合物在室溫下攪拌隔夜且接著在低壓下濃縮。殘餘物在矽膠管柱(5% MeOH/DCM)上純化，得到粗化合物**78**，該粗化合物藉由製備型HPLC(0.1% HCOOH/水及MeCN)純化，得到呈白色固體狀之化合物**78**(30 mg，17%)。ESI-MS: m/z 540.1 [M-F]⁺。

實例69

式(I)之其他化合物

前述合成為例示性的且可用作起點以製備許多其他化合物。以下提供可以各種方式(包括本文展示及描述之合成流程)製備之式(I)化合物之實例。熟習此項技術者將能基於本文之揭示內容識別對所揭示之合成的修改且設想出替代途徑；所有該等修改及替代途徑處於申請專利範圍之範疇內。



實例70

HCV複製子分析

細胞

在含有2 mM L-麩醯胺酸且補充有10%熱不活化胎牛血清(FBS)、1%青黴素-鏈黴素、1%非必需胺基酸及0.5 mg/ml G418之杜氏改良伊

格氏培養基(Dulbecco's modified Eagle's medium ; DMEM)中培養含有具穩定螢光素酶(LUC)報導基因之自複製次基因組HCV複製子的Huh-7細胞。

測定抗HCV活性

藉由以下程序測定化合物對HCV複製子細胞之50%抑制濃度(EC₅₀)。在第一天，將每孔5,000個HCV複製子細胞接種於96孔盤中。在第二天，將測試化合物溶解於100% DMSO中達100×所需最終測試濃度。接著將各化合物連續稀釋(1:3)至9個不同濃度。藉由在細胞培養基中1:10稀釋而將含化合物之100% DMSO降低至10% DMSO。用細胞培養基將化合物稀釋至10% DMSO，將其用於對96孔形式中之HCV複製子細胞進行給藥。DMSO最終濃度為1%。將HCV複製子細胞在37℃下培育72小時。在72小時，在細胞仍然亞匯合時處理細胞。藉由Bright-Glo螢光素酶分析(Promega, Madison, WI)確定降低LUC信號之化合物。相對於對照細胞(未經處理之HCV複製子)確定在各化合物濃度下之抑制%以計算EC₅₀。

式(I)化合物在複製子分析中具有活性。例示性化合物之抗病毒活性展示於表2中，其中『A』指示EC₅₀<1 μM，『B』指示EC₅₀≥1 μM且<10 μM，且『C』指示EC₅₀≥10 μM且<100 μM。

表2

化合物編號	EC ₅₀	化合物編號	EC ₅₀	化合物編號	EC ₅₀
2	A	22	A	40	B
3	A	27	C	41	B
5	A	28	A	42	A
11	A	29	C	43	A
13	B	30	A	49	A
14	A	31	A	51	B
16	A	32	A	52	A
17	A	33	A	53	A
18	A	34	A	54	A
19	A	35	A	55	A
20	A	36	A	56	A
21	A	37	A	57	A

化合物編號	EC ₅₀
58	A
59	C
60	C
61	A
62	A
66	A
67	B
70	B

化合物編號	EC ₅₀
73	B
77	B
79	A
80	B
81	A
83	A
84	A
85	A

化合物編號	EC ₅₀
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A

實例71

NS5B抑制分析

將NS5B570-Con1 (δ21)之酶活性量測為酸不可溶性RNA產物中氘化NMP之併入量。使用互補IRES(cIRES)RNA序列作為模板，其對應於來自Con-1病毒株之HCV(-)股RNA之3'端的377個核苷酸，其鹼基含量為21% Ade、23% Ura、28% Cyt及28% Gua。使用T7轉錄套組(Ambion, Inc.)活體外轉錄cIRES RNA且使用Qiagen RNeasy maxi套組進行純化。HCV聚合酶反應物含有50 nM NS5B570-Con1、50 nM cIRES RNA、約0.5 μCi氘化NTP、1 μM競爭性冷NTP、20 mM NaCl、40 mM Tris-HCl(pH 8.0)、4 mM二硫蘇糖醇及4 mM MgCl₂。在37℃下將標準反應物在遞增濃度之抑制劑存在下培育2小時。在反應結束時，用10% TCA使RNA沈澱，且經尺寸排阻96孔盤過濾酸不可溶性RNA產物。在洗滌盤後，添加閃爍液且根據標準程序用Trilux Topcount閃爍計數器偵測放射性標記之RNA產物。藉由將數據進行非線性回歸(S型曲線)擬合來計算酶催化速率降低50%時之化合物濃度(IC₅₀)。由多次獨立實驗之平均值獲得IC₅₀值且展示於表3中。式(I)化合物在此分析中展示活性。下表中『A』之值指示IC₅₀<1 μM，『B』之值指示IC₅₀≥1 μM且<10 μM，且『C』之值指示IC₅₀值≥10 μM且<100 μM。

表3

化合物編號	IC ₅₀
6	A

化合物編號	IC ₅₀
7a	A

化合物編號	IC ₅₀
7b	B

化合物編號	IC ₅₀
9	A
12	A
15	A
26	A
28	A

化合物編號	IC ₅₀
38	A
44	A
46	A
50	A
63	A

化合物編號	IC ₅₀
64	A
69	A
76	A

實例72

評估粒線體功能之抑制

咸信粒線體之藥物相關功能障礙在用抗病毒核苷/核苷酸治療之患者中發生之各種不良症狀的病源學中起一定的作用。為此，適於評估化合物抑制粒線體功能之可能性。為了評估核苷酸/核苷類似物干擾正常粒線體功能且顯示出粒線體毒性之可能性，量測以下各者：(1)核苷酸在活體外利用人類粒線體RNA聚合酶併入之能力；及(2)相對於HepG2細胞中核DNA(nDNA)編碼之粒線體蛋白琥珀酸脫氫酶次單元A(SDH-A)，粒線體DNA(mtDNA)編碼之蛋白細胞色素c氧化酶(COX-I)之合成的細胞抑制。在此等分析中研究對照化合物及式(I)化合物。

生物化學分析

Arnold 等人「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，其以全文引用之方式併入本文中。

評估核苷酸利用人類粒線體RNA聚合酶(HMRP)之併入

使用人類粒線體RNA聚合酶之DdRp分析

使用人類粒線體RNA聚合酶之DdRp分析在酶濃度超過引子/模板之單一轉換條件下進行。³³P-RNA/DNA引子/模板以100 nM之濃度與320 nM酶一起使用。標準10 μL反應在30°C下使用100 μM各核苷酸5'-三磷酸酯(NTP)、10 mM MgCl₂、50 mM NaCl、40 mM Tris(pH 7.5)及

1 mM DTT進行1分鐘。反應藉由添加含有50 mM EDTA之20 μ L甲醯胺加載染料來終止。RNA產物藉由在22.5% TBE Urea聚丙稀醯胺定序凝膠上之電泳來解析，該等凝膠使用TYPHOON PhosphorImager掃描。

結果

如圖10及11兩者中所示，適當天然核苷酸展示為各模板中利用HMRP併入之良好受質。圖10中之模板被設計為量測UTP類似物之併入。引子/模板：(SEQ ID NO: 1)UUUUGCCGCGCC及(SEQ ID NO: 2)GGGAATGCTAGGCGCGGC。在不添加核苷酸之對照水泳道中，如由產物條帶缺乏所指示，未觀察到併入。如圖10中所示，如由顯著產物條帶所指示，UTP及3'-去氧-UTP為併入之有效受質。使用對照核苷酸CTP評估錯摻之可能性。如圖10中所提供，CTP相對於UTP以較小程度併入。與UTP及3'-去氧-UTP對比，如由產物條帶缺乏所展示，式(I)化合物及2'-Me-2'-F-UTP並非利用HMRP併入之有效受質。

圖11中展示之模板股被設計為量測GTP類似物之併入。引子/模板：(SEQ ID NO: 3)UUUUGCCGCGCC 及 (SEQ ID NO: 4)GGGAATGCACGGCGCGGC。在對照水泳道中，如由產物條帶缺乏所指示，未觀察到併入。如由顯著產物條帶所展示，發現GTP及3'-去氧-GTP為併入之有效受質。使用對照核苷酸ATP評估錯摻之可能性。如由圖11中缺乏產物條帶所展示，對照ATP為併入之不良受質。測試核苷酸類似物2'-Me-GTP(單磷酸酯前藥INX-0189/BMS-986094之核苷酸代謝物)，且如由產物條帶所指示，發現其為利用HMRP併入之良好受質。測試核苷酸類似物2'-Me-2'-F-GTP(單磷酸酯前藥GS-938之核苷酸代謝物)，且亦發現其利用HMRP併入。相比之下，如由圖11中缺乏產物條帶所指示，式(I)化合物非利用HMRP併入模板股之有效受質。

評估粒線體蛋白合成之抑制-基於細胞之分析

分析原則

MitoBiogenesis™ 細胞內 ELISA 套組 (目錄號 MS643) 係獲自 Mitosciences, OR, USA。MitoBiogenesis™ 細胞內 ELISA 套組為雙工 96 孔分析，其求出 mtDNA 及 nDNA 編碼之粒線體蛋白兩者的比值。將細胞接種於 96 微盤中，且在曝露於化合物持續若干次細胞倍增之後，同時量測各孔中之兩種粒線體蛋白之含量。所分析之兩種蛋白為不同氧化磷酸化酶複合物之各次單元，一種蛋白為 mtDNA 編碼之複合物 IV (細胞色素 c 氧化酶；COX I) 之次單元 I，且另一種為 nDNA 編碼之複合物 II (琥珀酸脫氫酶次單元 A；SDH A) 之 70 kDa 次單元。複合物 IV 包括由 mtDNA 編碼之若干蛋白質，而複合物 II 之蛋白質完全由 nDNA 編碼。為了控制培養期結束時存在之細胞的密度，藉由使用傑納斯綠 (Janus Green) 染色來評估細胞之數目，且將 COX I/SDH A 之含量歸一化為最終細胞密度。

用於 HepG2 細胞之 96 孔盤分析形式

在第一天，在 96 孔盤中每孔接種 1000 個 HepG2 細胞。在第二天，將待測試之化合物溶解於 100% DMSO 中達至 100× 所需最終測試濃度。將各化合物連續稀釋 (1:3) 至 9 個不同濃度。含化合物之 100% DMSO 藉由在細胞培養基中 1:10 稀釋而減少至 10%(v/v) DMSO。將使用細胞培養基稀釋至 10%(v/v) DMSO 之化合物之 10 µL 等分試樣用於一式兩份地給予細胞。最終 DMSO 濃度為 1%(v/v)。未經處理之細胞及不含細胞之孔包括在盤上以充當對照。細胞接著在 37°C 及 5% CO₂ 下與化合物一起培育並觀察 8 天。如下文分析程序中所述處理盤。

用於 HepG2 細胞之批式分析形式

替代性細胞培養程序用於測試與 96 孔盤形式中可達成的相比在較高濃度下介導粒線體毒性之可能性。使 HepG2 細胞在分別在 5×10^6 個細胞/毫升及 5×10^4 個細胞/毫升之初始細胞接種密度下之 15 cm² 培養皿或 6 孔盤中在單獨培養基/DMSO 中或在一系列化合物濃度中生長。

細胞接著在37°C及5% CO₂下培育且觀察8天。8天後，細胞藉由胰蛋白酶處理來收集，計數且以25,000個細胞/孔之密度接種於96孔盤中之16個重複孔中。使細胞附著隔夜，且接著如下文分析程序中所述處理盤。

分析程序

根據製造商說明書來進行分析。簡言之，在培養期結束之後，自盤之各孔中輕輕吸出細胞培養基且用100 µL之含4%(v/v)多聚甲醛溶液之磷酸鹽緩衝鹽水(PBS, Electron Microscopy Sciences目錄號15713)置換。在室溫下培育20分鐘後，移除溶液，且用300 µL PBS洗滌孔3×。最終洗滌後，移除PBS且用100 µL PBS覆蓋孔。接著密封盤且在4°C下儲存直至使用為止。為了進行分析，藉由在紙巾上吸去來移除PBS覆蓋層，且向各孔中添加100 µL 0.5%(v/v)乙酸以阻斷內源性鹼性磷酸酶活性。在室溫下培育5分鐘後，移除乙酸溶液，且用200 µL PBS洗滌細胞一次。接著，向各孔中添加100 µL透化緩衝液(0.1% (v/v) Triton X 100)。在室溫下培育30分鐘後，移除透化緩衝液，且在室溫下用200 µL 2×阻斷溶液阻斷各孔2小時。接著移除2×阻斷溶液，且向各孔中添加含有抗COX I及抗SDH A抗體之於1×阻斷溶液中之100 µL初級抗體溶液。接著密封盤且在4°C下培育隔夜。移除初級抗體/阻斷溶液，且用250 µL含0.05% (v/v) Tween 20之PBS洗滌盤3×。接著，添加100 µL含有經鹼性磷酸酶(AP)標記之抗SDH A抗體及經辣根過氧化物酶(HRP)標記之抗COX I抗體的二級抗體溶液且在室溫下培育1小時。接著用250 µL含0.05% (v/v) Tween 20之PBS洗滌盤4×。將盤吸乾後，向各孔中添加100 µL AP偵測試劑，且在室溫下在黑暗中培育盤30分鐘。接著在405 nm下量測各孔之光密度。接著移除AP偵測試劑且用100 µL HRP偵測試劑置換，且將盤在室溫下在黑暗中再培育30分鐘。接著在600 nm下量測各孔之光密度。接著移除HRP偵測試劑，且

各孔接著用50 μ L 1 $\times$ 傑納斯綠染色劑在室溫下染色5分鐘。移除染料後，在超純水中洗滌盤5 $\times$ 以移除任何殘餘染料。接著藉由添加100 μ L 0.5 M HCl來溶解傑納斯綠染色劑且培育10分鐘。接著在595 nm下量測各孔之光密度。

資料分析

計算來自各實驗條件之所有重複背景量測值之平均值且將其自相同條件之實驗值中減去。接著以比率(COX I/SDH A)形式將SDH A及COX I信號作圖，且歸一化至傑納斯綠染色劑強度以校正細胞密度之差異。

結果

測試對照化合物d4T，且如圖12A-D中所示，發現其在至多100 μ M之濃度下並不抑制粒線體蛋白質合成。測試對照化合物ddC，且發現其強烈抑制粒線體蛋白質合成。參見圖12A-D。如圖12A中所展示，在分析中測試核苷單磷酸酯前藥INX-08189/BMS-986094(其遞送2'-Me-GTP)，且發現其強烈抑制粒線體蛋白質合成。相比之下，測試式(I)化合物，且如圖12B-D中所示，發現其在至多100 μ M之濃度下並不抑制粒線體蛋白質合成。

實例73

化合物組合

組合測試

使用Huh7細胞中所具有之帶有穩定螢光素酶(LUC)報導基因之HCV基因型1b HCV複製子測試彼此組合之兩種或兩種以上測試化合物。在標準條件下，於含有10%熱不活化胎牛血清(FBS；Mediatech Inc, Herndon, VA)、2 mM L-麩醯胺酸及非必需胺基酸(JRH Biosciences)之杜氏改良伊格氏培養基(DMEM；Mediatech Inc, Herndon, VA)中培養細胞。將HCV複製子細胞以每孔 10^4 個細胞之密度

於含10% FBS之DMEM中接種於96孔盤中。在第二天，用不含化合物之DMEM(作為對照)、含有在2% FBS及0.5% DMSO存在下連續稀釋之測試化合物的DMEM，或含有在2% FBS及0.5% DMSO存在下連續稀釋之化合物18與一或多種測試化合物之組合的DMEM替換培養基。將細胞在無化合物下(作為對照)、在測試化合物存在下，或在化合物組合存在下培育72小時。如由Bright-Glo螢光素酶分析(Promega, Madison, WI)所測定，使用基於螢光素酶(LUC)之報導基因研究測試化合物組合之直接作用。測定個別化合物及固定比率之兩種或兩種以上測試化合物之組合的劑量-反應曲線。

用於評估組合作用之方法使用稱為MacSynergy II之程式。MacSynergy II軟體由M. Prichard博士(University of Michigan)友情提供。普里查德模型(Prichard Model)允許對藥物相互作用進行三維研究且計算由使用兩種或兩種以上抑制劑之棋盤式組合進行複製子分析所產生的協同容量(單位： $\mu\text{M}^2\%$)。協同容量(正向容量)或拮抗容量(負向容量)表示兩種藥物之濃度每次變化時協同作用或拮抗作用之相對數量。協同容量及拮抗容量係基於布利斯獨立模型(Bliss independence model)定義。在此模型中，協同容量小於-25則指示拮抗相互作用，容量處於-25至25範圍內則指示累加作用，容量處於25至100範圍內則指示協同作用且容量>100則指示強協同作用。測定化合物組合之活體外累加作用、協同作用及強協同作用可用於預測對感染患者活體內投與化合物組合之治療益處。

組合之協同容量結果提供於表4中。

表4

組合化合物	協同容量($\mu\text{M}^2\%$)	判定
ANA-598 (3002)	29.46	協同
HCV-796 (3004)	81.72	協同

組合化合物	協同容量($\mu\text{M}^2\%$)	判定
病毒唑 (5012)	6.77	累加
Filibuvir (3007)	23.51	累加
VX-222 (3003)	32.35	協同
BMS-790052 (4001)	38.01	協同
VX-950 (1001)	32.28	協同
TMC-435 (1013)	97.17	協同

儘管已出於清楚及瞭解之目的以說明及實例方式較詳細地描述了上文，但熟習此項技術者應瞭解可進行多種及各種修改而不背離本發明之精神。因此，應清楚地瞭解，本文所揭示之形式僅具說明性且不意欲限制本發明之範疇，而且亦涵蓋在本發明之真實範疇及精神下出現之所有修改及替代物。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

序 列 表

<110> 美商艾洛斯生物製藥公司 里歐尼德 貝奇曼 王剛奇 大衛 柏娜德 史密斯	
<120> 經取代之核苷、核苷酸及其類似物	
<130> ALIOS.065TW	
<140> Unassigned	
<141> 2013-12-19	
<150> US 61/745466	
<151> 2012-12-21	
<150> US 61/890125	
<151> 2013-10-11	
<160> 4	
<170> FastSEQ for windows Version 4.0	
<210> 1	
<211> 12	
<212> RNA	
<213> 合成聚核苷酸	
<400> 1 uuuugccgcg cc	12
<210> 2	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 合成聚核苷酸	
<400> 2 gggaatgcta ggcgcggc	18
<210> 3	
<211> 12	
<212> RNA	
<213> 合成聚核苷酸	
<400> 3 uuuugccgcg cc	12
<210> 4	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> 合成聚核苷酸	
<400> 4 gggaatgcac ggcgcggc	18

【發明名稱】

經取代之核苷、核苷酸及其類似物

SUBSTITUTED NUCLEOSIDES, NUCLEOTIDES AND ANALOGS
THEREOF

【中文】

本發明揭示核苷酸類似物，合成核苷酸類似物之方法，及用一或多種核苷酸類似物治療諸如HCV感染之疾病及/或病況的方法。

【英文】

Disclosed herein are nucleotide analogs, methods of synthesizing nucleotide analogs and methods of treating diseases and/or conditions such as a HCV infection with one or more nucleotide analogs.

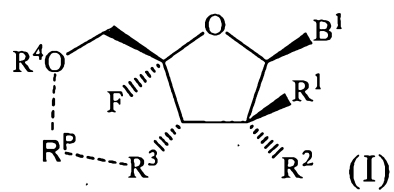
【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（9）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

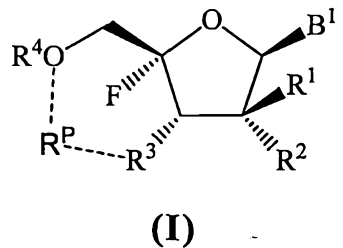
無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



申請專利範圍

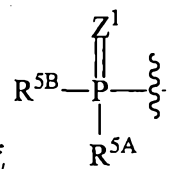
1. 一種式(I)化合物，或其醫藥學上可接受之鹽，其具有結構：



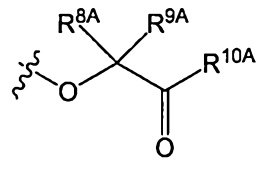
其中：

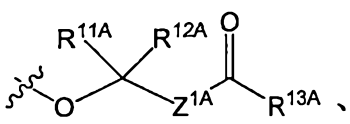
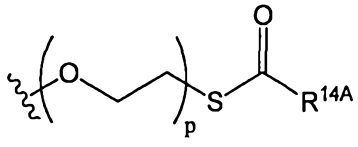
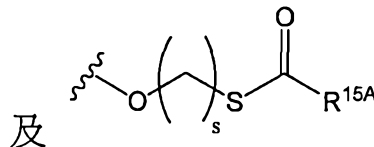
(i) R^1 係選自由以下組成之群：視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基；

R^2 為 N_3 或 $-OR^{7A}$ ；
 R^3 為 $-OH$ 或 $-OC(=O)R^8$ ；

R^4 為氫或 ；及

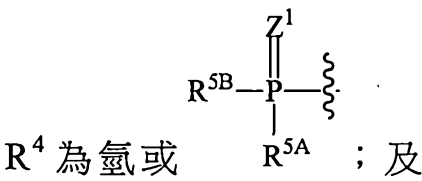
R^{5A} 係選自由以下組成之群： O^- 、 OH 、視情況經取代之 N-連接

之胺基酸、視情況經取代之 N-連接之胺基酸酯、

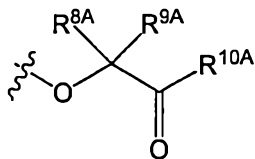
,  及 ；或

(ii) R^1 係選自由以下組成之群：視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基；

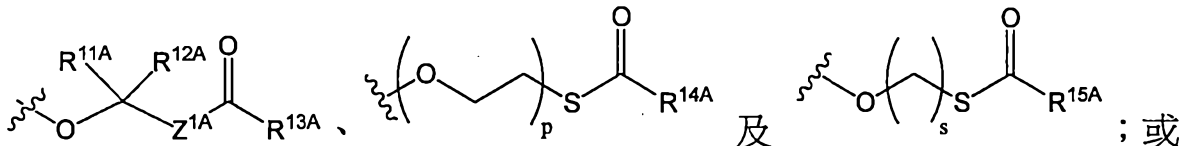
R^2 為 N_3 或 $-OR^{7A}$ ；
 R^3 為 $-OC(=O)R^8$ ；



R^{5A} 係選自由以下組成之群：O⁻、OH、視情況經取代之 N-連接



之胺基酸、視情況經取代之 N-連接之胺基酸酯、

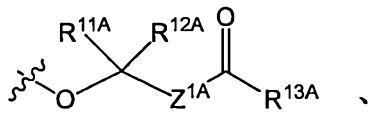
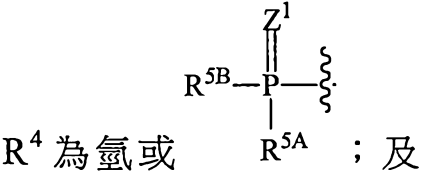


(iii) R¹ 係選自由以下組成之群：視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之 C₂₋₆ 烯基、視情況經取代之 C₂₋₆ 炔基及視情況經取代之 C₃₋₆ 環烷基；

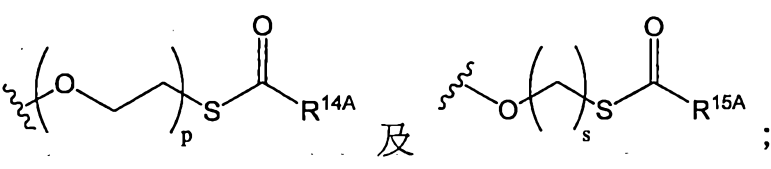
R² 為 N₃ 或-OR^{7A}；
R³ 為-OH 或-OC(=O)R⁸；及
R⁴ 為氫；或

(iv) R¹ 係選自由以下組成之群：視情況經取代之 C₁₋₆ 烷基、視情況經取代之 C₂₋₆ 烯基、視情況經取代之 C₂₋₆ 炔基及視情況經取代之 C₃₋₆ 環烷基；

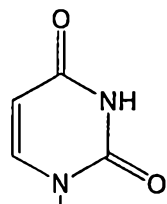
R² 為 N₃ 或-OR^{7A}；
R³ 為-OH 或-OC(=O)R⁸；



R^{5A} 係選自由以下組成之群：



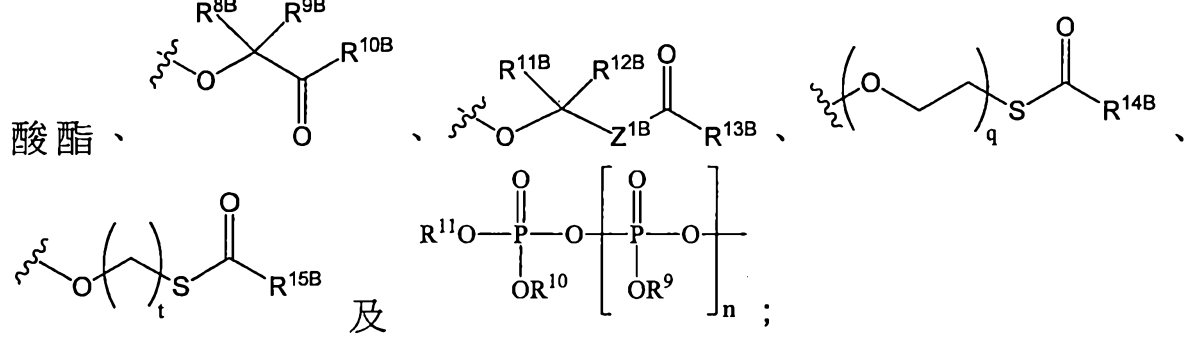
且其中：



B¹係視情況經取代之  ；

各-----不存在，且R^p不存在；

R^{5B}係選自由以下組成之群：O⁻、OH、-O-視情況經取代之芳基、-O-視情況經取代之雜芳基、-O-視情況經取代之雜環基、視情況經取代之N-連接之胺基酸、視情況經取代之N-連接之胺基



R^{7A}為氫或-C(=O)R¹²；

R⁸及R¹²獨立地為視情況經取代之C₁₋₆烷基或視情況經取代之C₃₋₆環烷基；

R⁹、R¹⁰及R¹¹獨立地不存在或為氫；

R^{8A}、R^{9A}、R^{11A}、R^{12A}、R^{8B}、R^{9B}、R^{11B}及R^{12B}獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基及視情況經取代之芳基；

R^{10A}、R^{10B}、R^{13A}及R^{13B}獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之-O-C₁₋₂₄烷基、視情況經取代之-O-芳基、視情況經取代之-O-雜

芳基及視情況經取代之-O-單環雜環基；

R^{14A} 、 R^{14B} 、 R^{15A} 及 R^{15B} 獨立地選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之 C_{1-24} 烷基及視情況經取代之芳基；

n 為0或1；

p 及 q 獨立地為1或2；

s 及 t 獨立地為3、4或5；

Z^1 、 Z^{1A} 及 Z^{1B} 獨立地為O或S；且

其限制條件為當 R^4 為

$$R^{11}O-P(=O)(OR^{10})-O-\left[P(=O)(OR^9)-O \right]_n$$

、視情況經取代之N-連接之胺基酸或視情況經取代之N-連接之胺基酸酯。

2. 如請求項1之化合物，其中 R^2 為 $-OR^{7A}$ 。

3. 如請求項2之化合物，其中 R^{7A} 為氫。

4. 如請求項1之化合物，其中 R^2 為 N_3 。

5. 如請求項1之化合物，其中 R^1 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基。

6. 如請求項1之化合物，其中 R^1 為視情況經取代之甲基。

7. 如請求項1之化合物，其中 R^1 為獨立地選自由以下組成之群：視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基及視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

8. 如請求項1之化合物，其中 R^3 為 $-OH$ 。

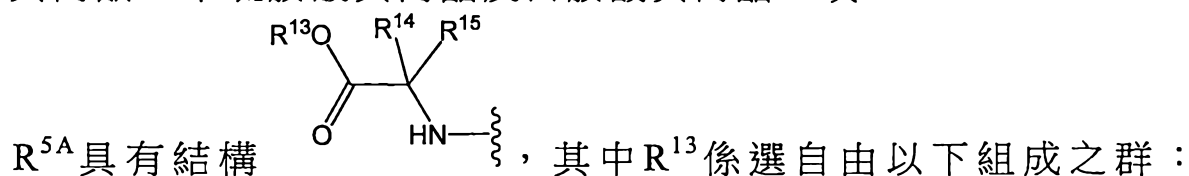
9. 如請求項1之化合物，其中 R^3 為 $-OC(=O)R^8$ 。

10. 如請求項1之化合物，其中 R^4 為氫。

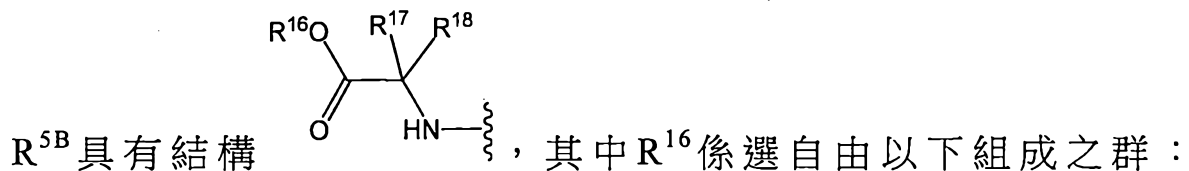
11. 如請求項1之化合物，其中 R^4 為

$$R^{5B}-P(=Z^1)(R^{5A})-$$

12. 如請求項11之化合物，其中 R^{5A} 為視情況經取代之N-連接之胺基酸或視情況經取代之N-連接之胺基酸酯；且 R^{5B} 為視情況經取代之N-連接之胺基酸或視情況經取代之N-連接之胺基酸酯；或 R^{5A} 係選自由以下組成之群：丙胺酸異丙酯、丙胺酸環己酯、丙胺酸新戊酯、纈胺酸異丙酯、異白胺酸異丙酯、甲硫胺酸異丙酯及白胺酸異丙酯；且 R^{5B} 係選自由以下組成之群：丙胺酸異丙酯、丙胺酸環己酯、丙胺酸新戊酯、纈胺酸異丙酯、異白胺酸異丙酯、甲硫胺酸異丙酯及白胺酸異丙酯；或



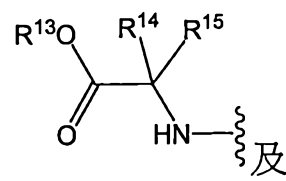
氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之鹵烷基； R^{14} 係選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{15} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基；或 R^{14} 及 R^{15} 連在一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基；且

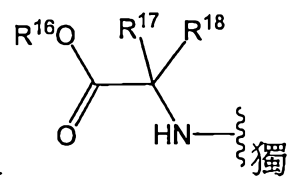


氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之鹵烷基； R^{17} 係選自由以下組成之群：氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_6 芳基、視情況經取代之 C_{10} 芳基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；且 R^{18} 為氫或視情況經取代之 C_{1-4} 烷基

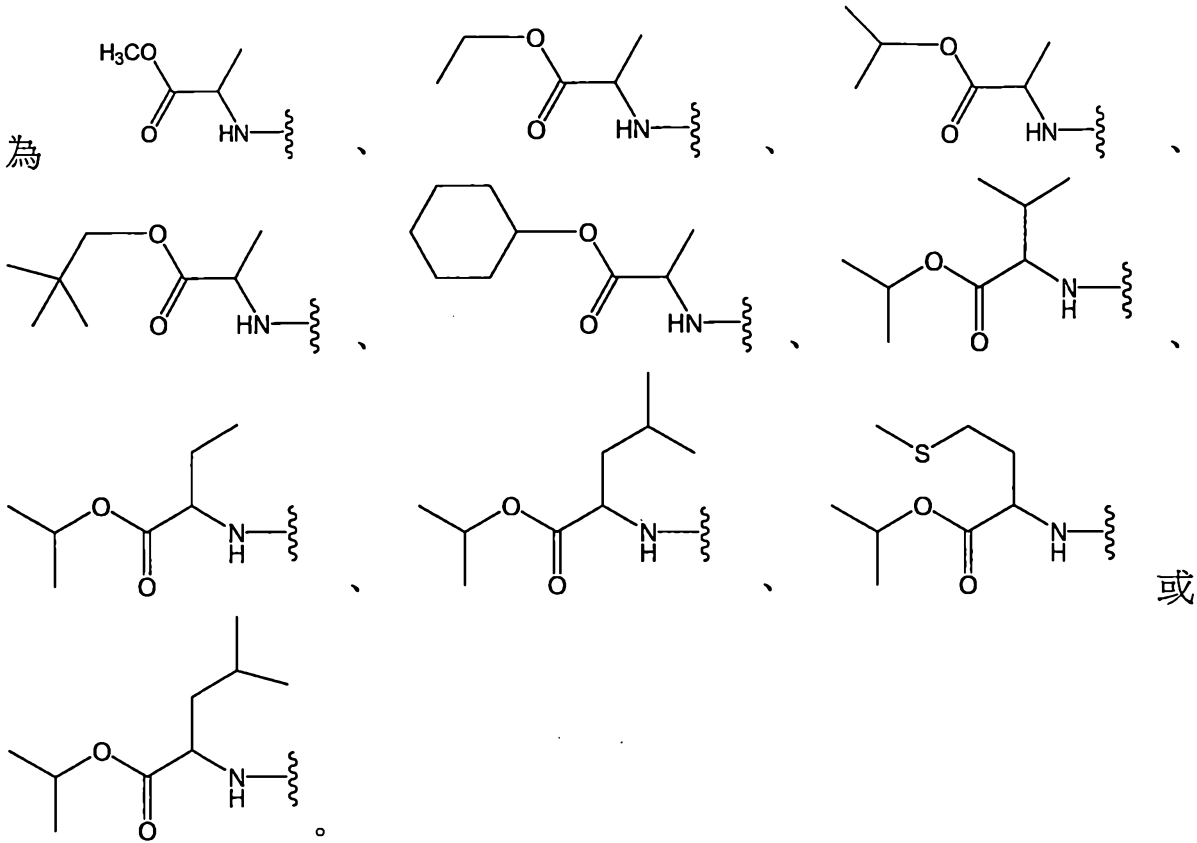
基；或 R^{17} 及 R^{18} 連在一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基；較佳地 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{17} 及 R^{18} 各自獨立為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；較佳地 R^{13} 為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基。

13. 如請求項12之化合物，其中

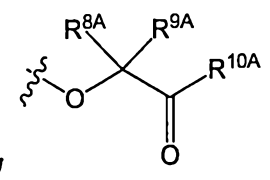
 $R^{13}O$
 R^{14}
 R^{15}

 $R^{16}O$
 R^{17}
 R^{18}

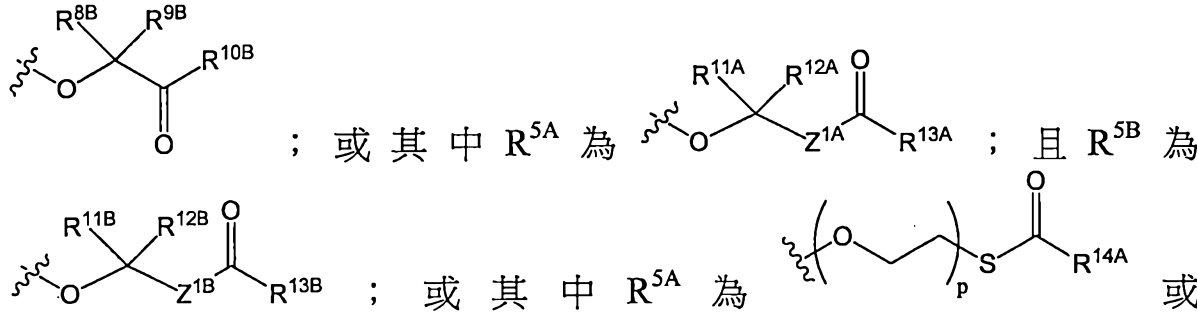
獨立地



14. 如請求項11項之化合物，其中 R^{5A} 為

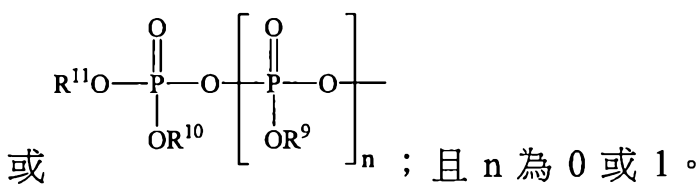
 R^{8A}
 R^{9A}
 R^{10A}

；且 R^{5B} 為

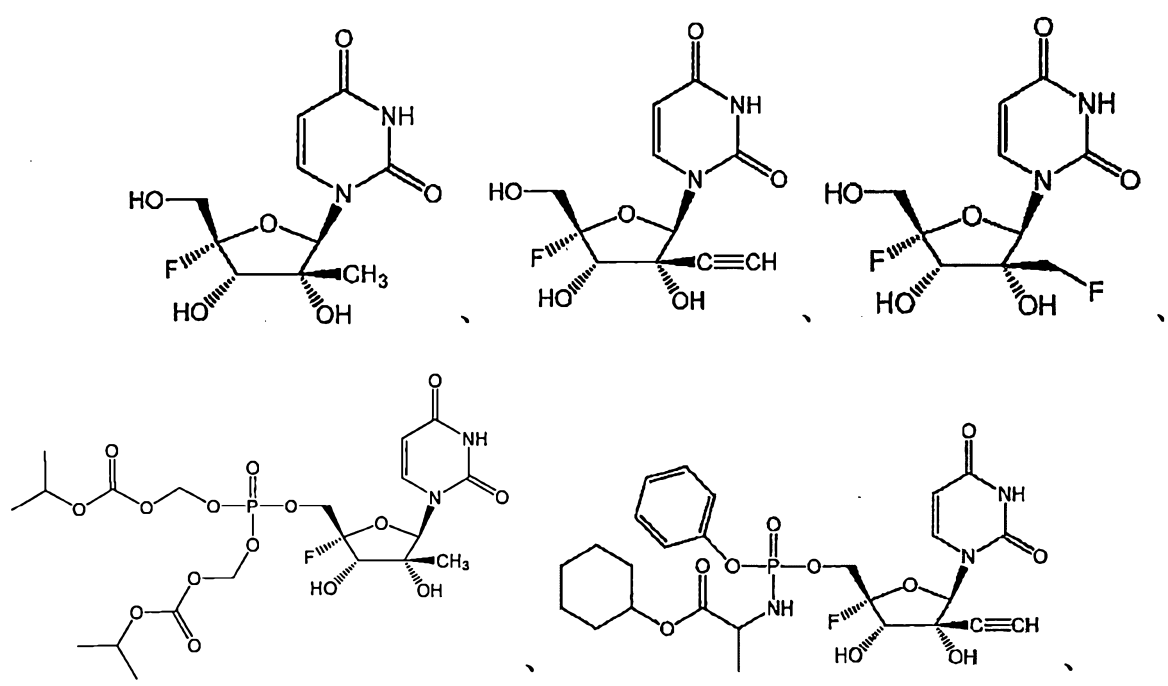


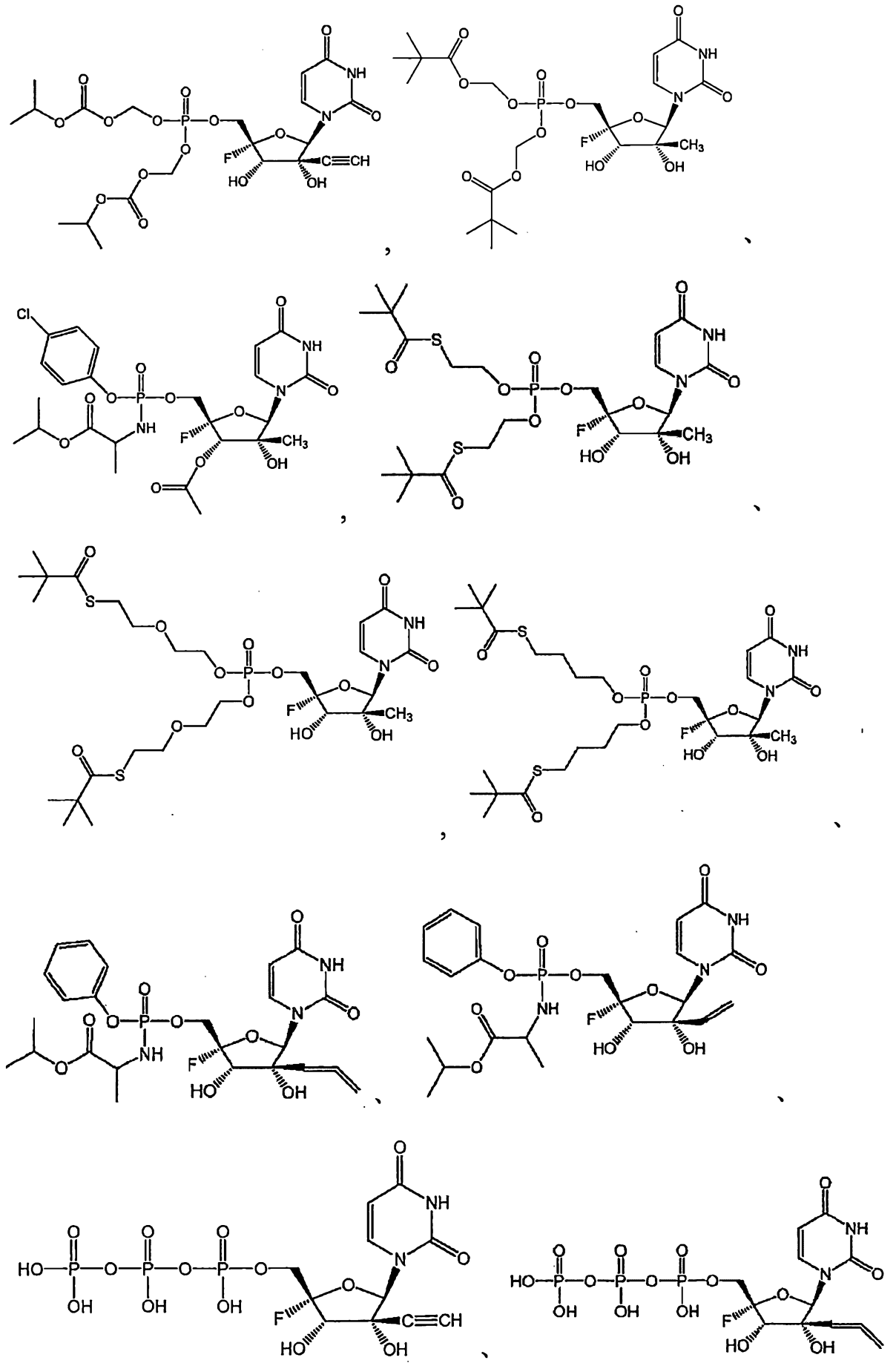


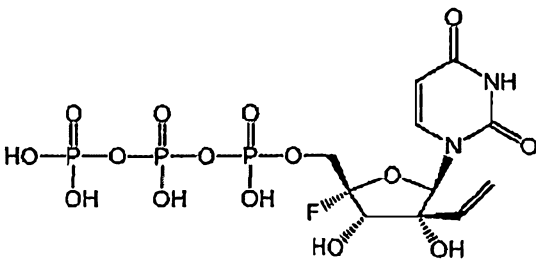
15. 如請求項 11 項之化合物，其中 R^{5A} 為視情況經取代之 N-連接之胺基酸酯；且 R^{5B} 係選自由以下組成之群：-O-視情況經取代之芳基、-O-視情況經取代之雜芳基及-O-視情況經取代之雜環基。
16. 如請求項 11 項之化合物，其中 R^{5A} 為 O-或 OH；R^{5B} 為 O-、OH



17. 如請求項 1 項之化合物，其中 Z¹ 為 O。
18. 如請求項 1 項之化合物，其中 Z¹ 為 S。
19. 如請求項 1 之化合物，其選自由以下組成之群：

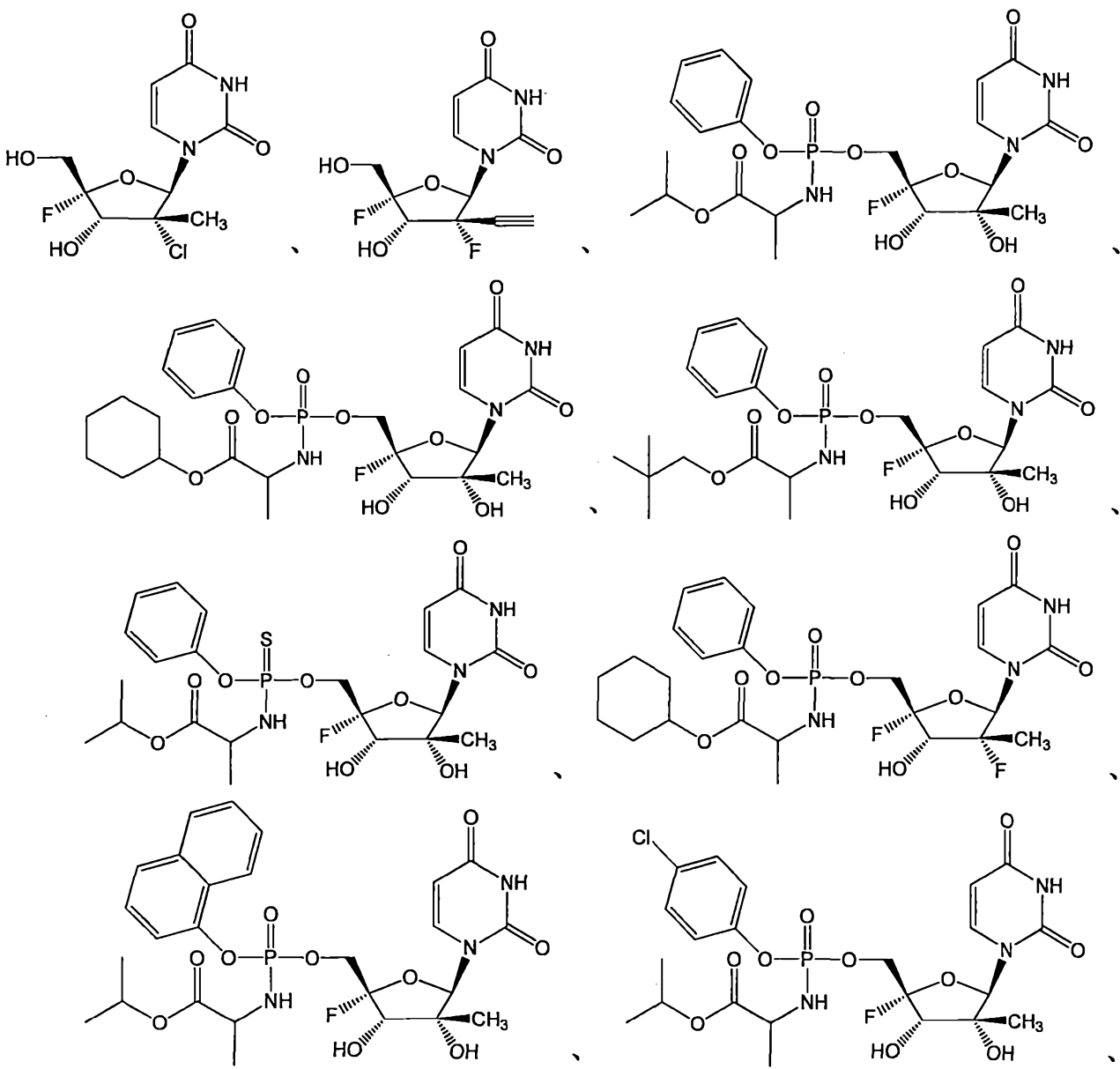


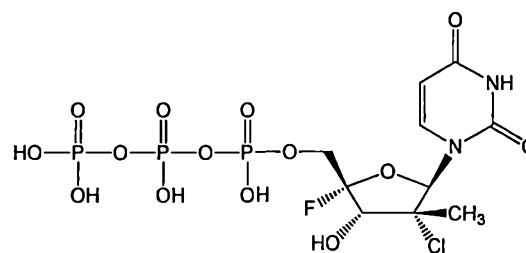
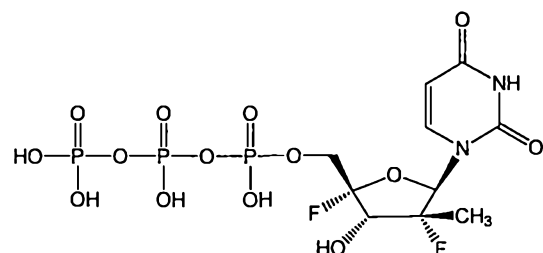
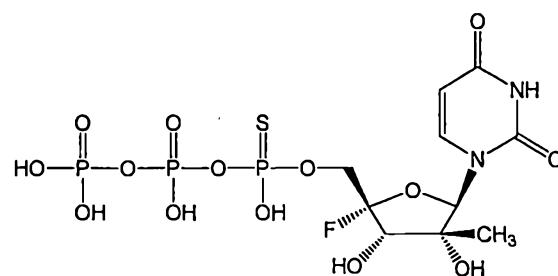
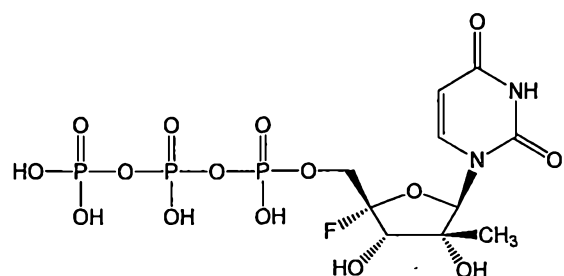
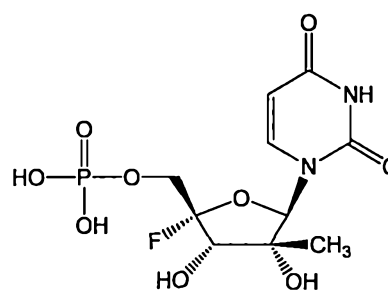
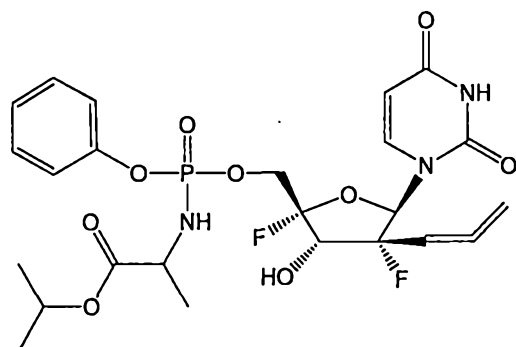
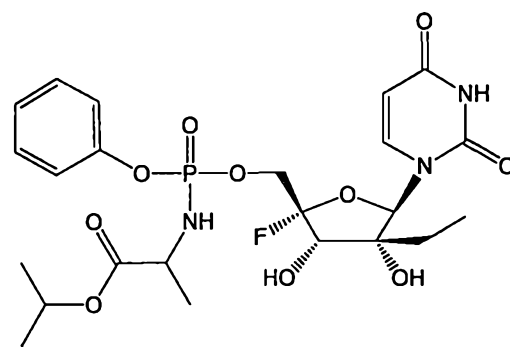
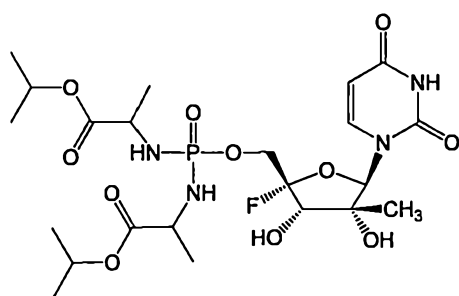
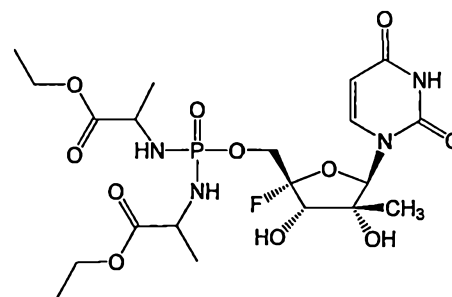
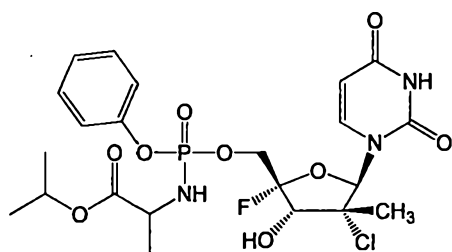
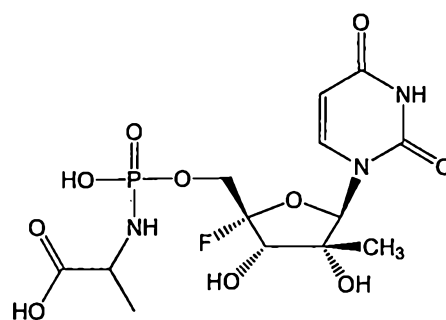


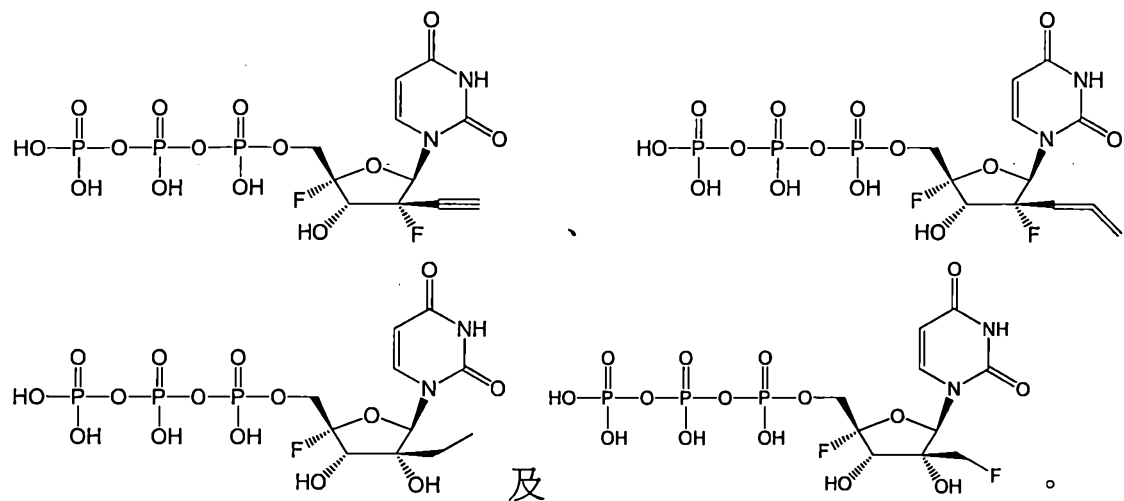


，或前述各者之醫藥學上可接受之鹽。

20. 一種化合物或其醫藥學上可接受之鹽，選自由以下組成之群：



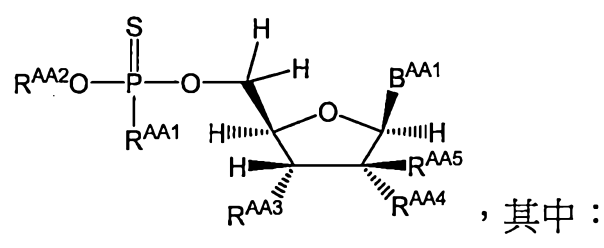




21. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑、賦形劑或其組合。
22. 一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽或如請求項21之醫藥組合物的用途，其用於製備供改善或治療HCV感染用之藥物。
23. 一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備供抑制C型肝炎病毒之NS5B聚合酶活性用之藥物。
24. 一種如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其用於製備供抑制C型肝炎病毒複製用之藥物。
25. 一種如請求項1之化合物之用途，其用於製備供改善或治療HCV感染用之藥物，其中該藥物經製造用於與一或多種選自由以下組成之群的藥劑組合使用：干擾素、病毒唑、HCV蛋白酶抑制劑、HCV聚合酶抑制劑、NS5A抑制劑、抗病毒化合物、式(AA)化合物、式(BB)化合物及式(CC)化合物或上述化合物中之任一者的醫藥學上可接受之鹽，

其中：

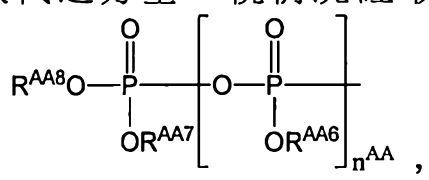
式(AA)化合物具有下列結構：



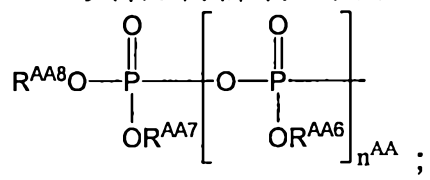
B^{AA1}為視情況經取代之雜環鹼基或具有經保護之胺基的視情況經取代之雜環鹼基；

R^{AA1}係選自O⁻、OH、視情況經取代之N-連接之胺基酸及視情況經取代之N-連接之胺基酸酯；

R^{AA2}為不存在或選自氫、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基及其中R^{AA6}、R^{AA7}及R^{AA8}係獨立地不存在或為氫，且n^{AA}為0或1；



其限制條件為當R^{AA1}為O⁻或OH時，則R^{AA2}不存在、為氫或

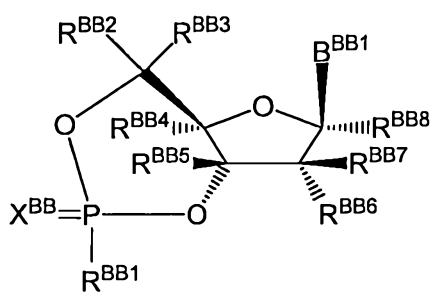


R^{AA3}選自氫、鹵素、-OR^{AA9}及-OC(=O)R^{AA10}；
R^{AA4}選自鹵素、-OR^{AA11}及-OC(=O)R^{AA12}；或R^{AA3}及R^{AA4}可均為由羰基連接在一起之氧原子；

R^{AA5}選自視情況經取代之C₂₋₆烷基、視情況經取代之C₂₋₆烯基、視情況經取代之C₂₋₆炔基及視情況經取代之C₃₋₆環烷基；或R^{AA4}及R^{AA5}共同形成-(C₁₋₆烷基)-O-或-O-(C₁₋₆烷基)-；

R^{AA9}及R^{AA11}獨立地為氫或視情況經取代之C₁₋₆烷基；且R^{AA10}及R^{AA12}獨立地為視情況經取代之C₁₋₆烷基或視情況經取代之C₃₋₆環烷基；

式(BB)化合物具有下列結構：



，其中：

B^{BB1} 為視情況經取代之雜環鹼基或具有經保護之胺基的視情況經取代之雜環鹼基；

X^{BB} 為O(氧)或S(硫)；

R^{BB1} 選自 $-Z^{BB}-R^{BB9}$ 、視情況經取代之N-連接之胺基酸及視情況經取代之N-連接之胺基酸酯；

Z^{BB} 選自O(氧)、S(硫)及N(R^{BB10})；

R^{BB2} 及 R^{BB3} 獨立地選自氫、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基及視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)；或 R^{BB2} 及 R^{BB3} 連在一起形成選自以下之基團：視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基、視情況經取代之 C_{3-6} 環烯基、視情況經取代之 C_{3-6} 芳基及視情況經取代之 C_{3-6} 雜芳基；

R^{BB4} 選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基及視情況經取代之丙二烯基；

R^{BB5} 為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；

R^{BB6} 選自氫、鹵素、疊氮基、胺基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{BB11}$ 及 $-OC(=O)R^{BB12}$ ；

R^{BB7} 選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{BB13}$ 及 $-OC(=O)R^{BB14}$ ；

R^{BB8} 選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{BB15}$ 及 $-OC(=O)R^{BB16}$ ；

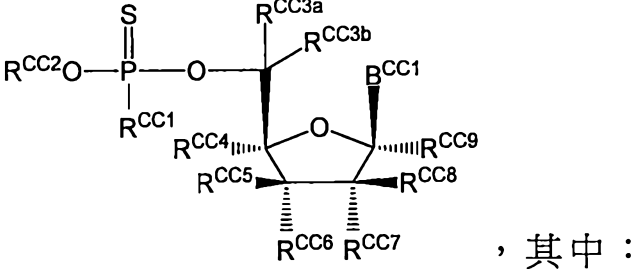
R^{BB9} 選自視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)；

R^{BB10} 選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烯基、視情況經取代之炔基、視情況經取代之環烷基、視情況經取代之環烯基、視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之雜環基、視情況經取代之芳基(C_{1-6} 烷基)、視情況經取代之雜芳基(C_{1-6} 烷基)及視情況經取代之雜環基(C_{1-6} 烷基)；

R^{BB11} 、 R^{BB13} 及 R^{BB15} 獨立地為氫或視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；且

R^{BB12} 、 R^{BB14} 及 R^{BB16} 獨立地為視情況經取代之 C_{1-6} 烷基或視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基；且

式(CC)化合物具有下列結構：



B^{CC1} 為視情況經取代之雜環鹼基或具有經保護之胺基的視情況經取代之雜環鹼基；

R^{CC1} 選自 O^- 、 OH 、視情況經取代之 N -連接之胺基酸及視情況經取代之 N -連接之胺基酸酯；

R^{CC2} 選自視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜芳基、視

情況經取代之雜環基、
$$\text{R}^{\text{CC}21}\text{O}-\text{P}\left(\text{O}\right)\left(\text{OR}^{\text{CC}20}\right)-\left[\text{O}-\text{P}\left(\text{O}\right)\left(\text{OR}^{\text{CC}19}\right)\right]_{\text{n}^{\text{CC}}}$$
，其中 $\text{R}^{\text{CC}19}$ 、 $\text{R}^{\text{CC}20}$

及 $\text{R}^{\text{CC}21}$ 獨立地不存在或為氫，且 n^{CC} 為0或1；其限制條件為當

$\text{R}^{\text{CC}1}$ 為 O^- 或 OH 時，則 $\text{R}^{\text{CC}2}$ 為
$$\text{R}^{\text{CC}21}\text{O}-\text{P}\left(\text{O}\right)\left(\text{OR}^{\text{CC}20}\right)-\left[\text{O}-\text{P}\left(\text{O}\right)\left(\text{OR}^{\text{CC}19}\right)\right]_{\text{n}^{\text{CC}}}$$
；

$\text{R}^{\text{CC}3\text{a}}$ 及 $\text{R}^{\text{CC}3\text{b}}$ 獨立地選自氫、氖、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基、視情況經取代之 C_{2-6} 炔基、視情況經取代之 C_{1-6} 鹵烷基及芳基(C_{1-6} 烷基)；或 $\text{R}^{\text{CC}3\text{a}}$ 及 $\text{R}^{\text{CC}3\text{b}}$ 連在一起形成視情況經取代之 C_{3-6} 環烷基；

$\text{R}^{\text{CC}4}$ 選自氫、疊氮基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、視情況經取代之 C_{2-6} 烯基及視情況經取代之 C_{2-6} 炔基；

$\text{R}^{\text{CC}5}$ 選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OR}^{\text{CC}10}$ 及 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{CC}11}$ ；

$\text{R}^{\text{CC}6}$ 可選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OR}^{\text{CC}12}$ 及 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{CC}13}$ ；

$\text{R}^{\text{CC}7}$ 選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OR}^{\text{CC}14}$ 及 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{CC}15}$ ；或 $\text{R}^{\text{CC}6}$ 及 $\text{R}^{\text{CC}7}$ 皆為氧原子且由羰基連接於一起；

$\text{R}^{\text{CC}8}$ 選自氫、鹵素、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OR}^{\text{CC}16}$ 及 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{CC}17}$ ；

$\text{R}^{\text{CC}9}$ 選自氫、疊氮基、氰基、視情況經取代之 C_{1-6} 烷基及 $-\text{OR}^{\text{CC}18}$ ；

$\text{R}^{\text{CC}10}$ 、 $\text{R}^{\text{CC}12}$ 、 $\text{R}^{\text{CC}14}$ 、 $\text{R}^{\text{CC}16}$ 及 $\text{R}^{\text{CC}18}$ 獨立地選自氫及視情況經取代之 C_{1-6} 烷基；且

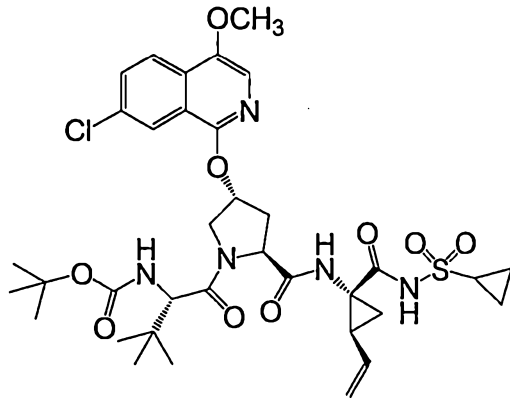
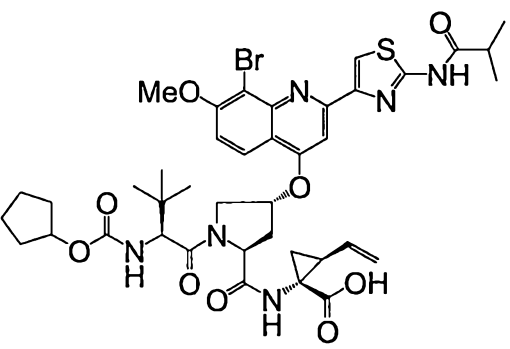
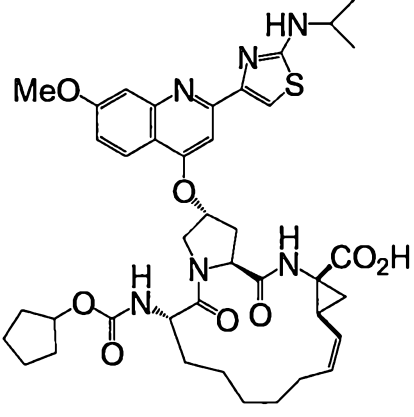
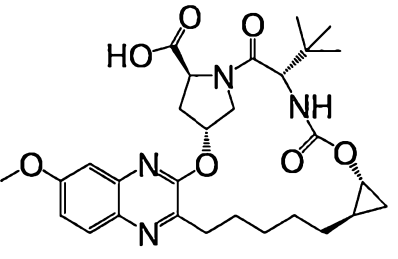
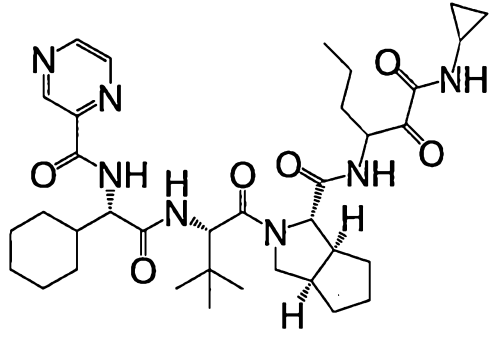
$\text{R}^{\text{CC}11}$ 、 $\text{R}^{\text{CC}13}$ 、 $\text{R}^{\text{CC}15}$ 及 $\text{R}^{\text{CC}17}$ 獨立地選自視情況經取代之 C_{1-6}

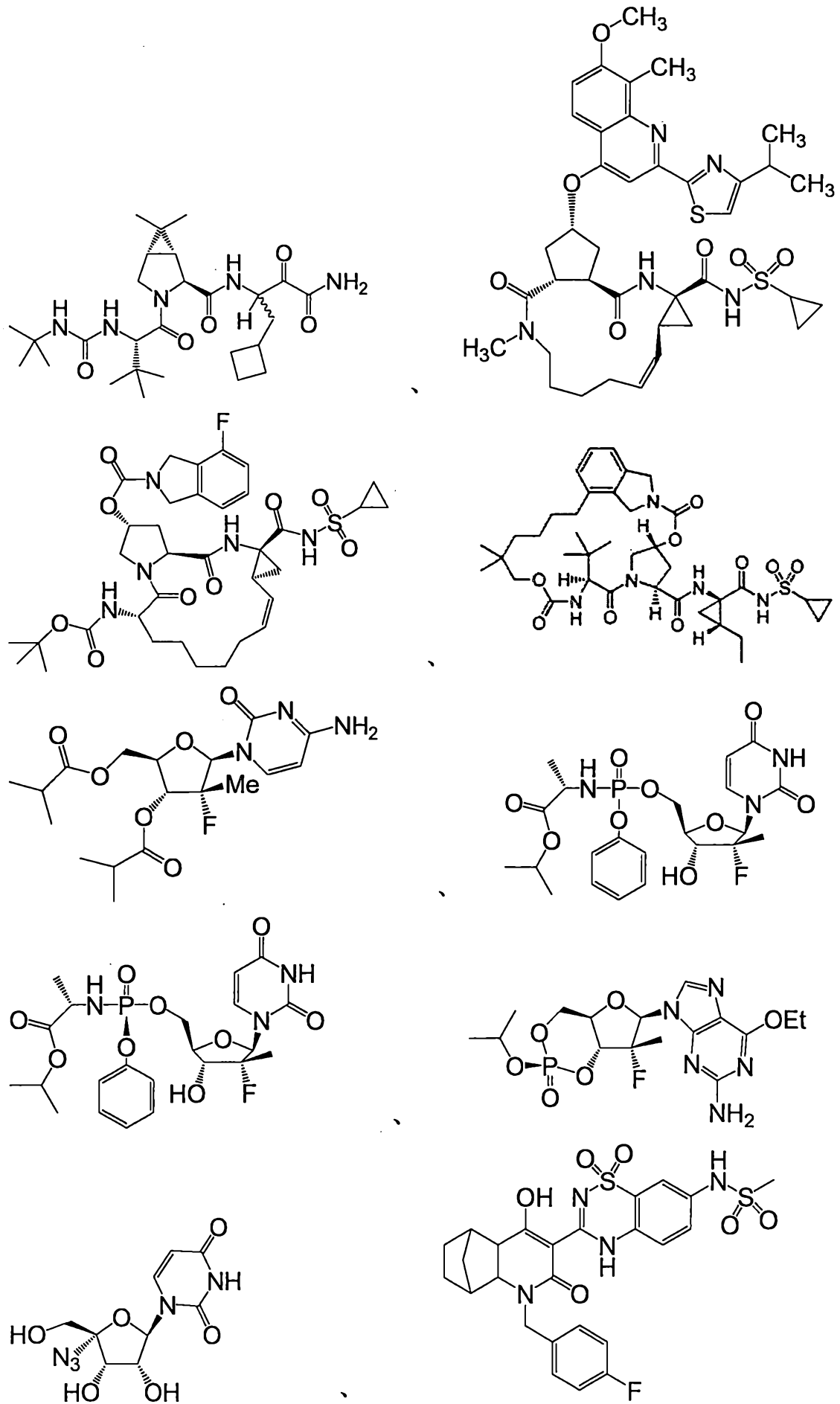
烷基及視情況經取代之C₃₋₆環烷基。

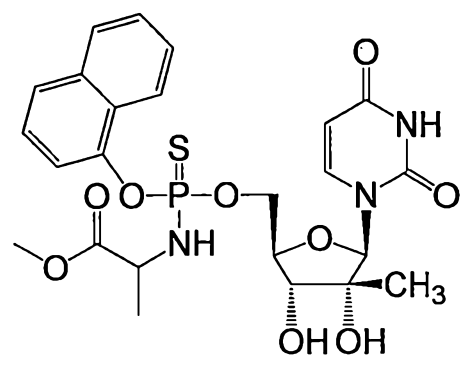
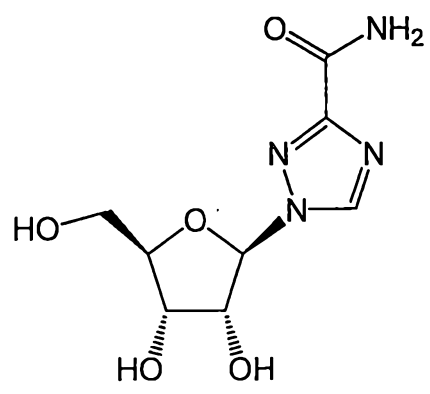
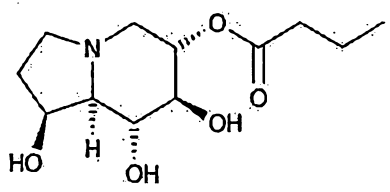
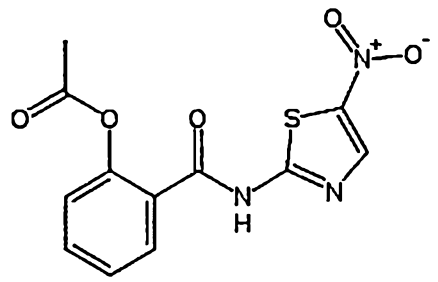
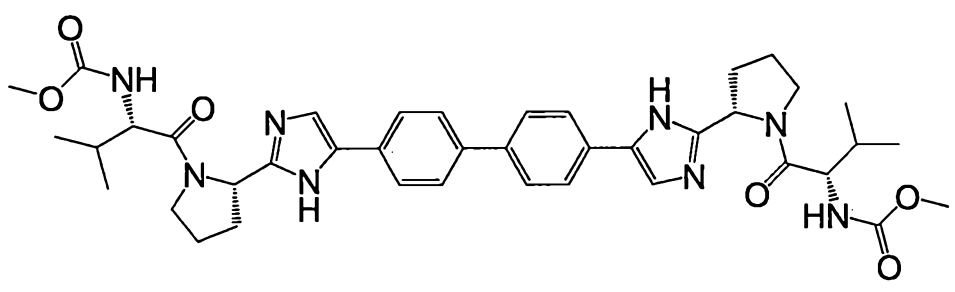
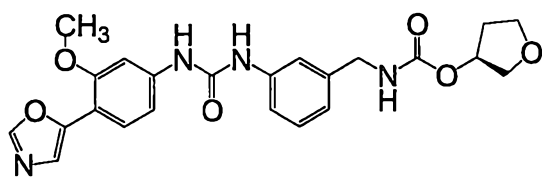
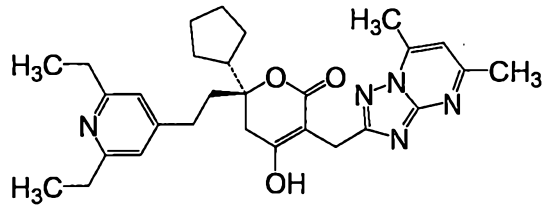
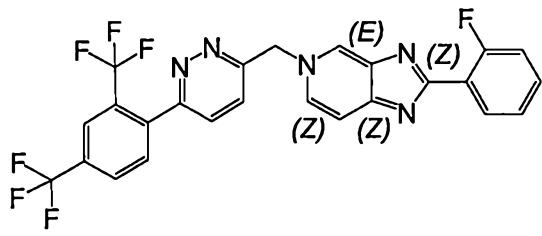
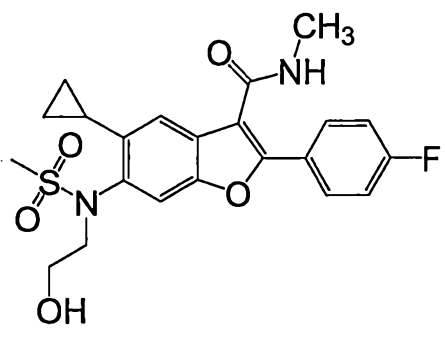
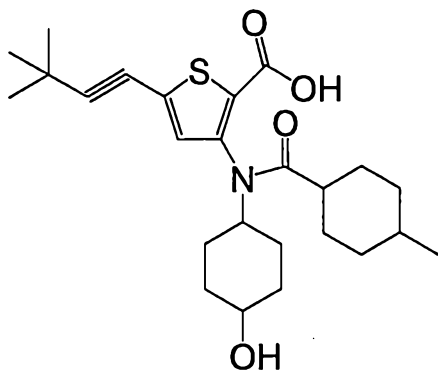
26. 如請求項25之用途，其中該一或多種藥劑係選自由以下組成之群：

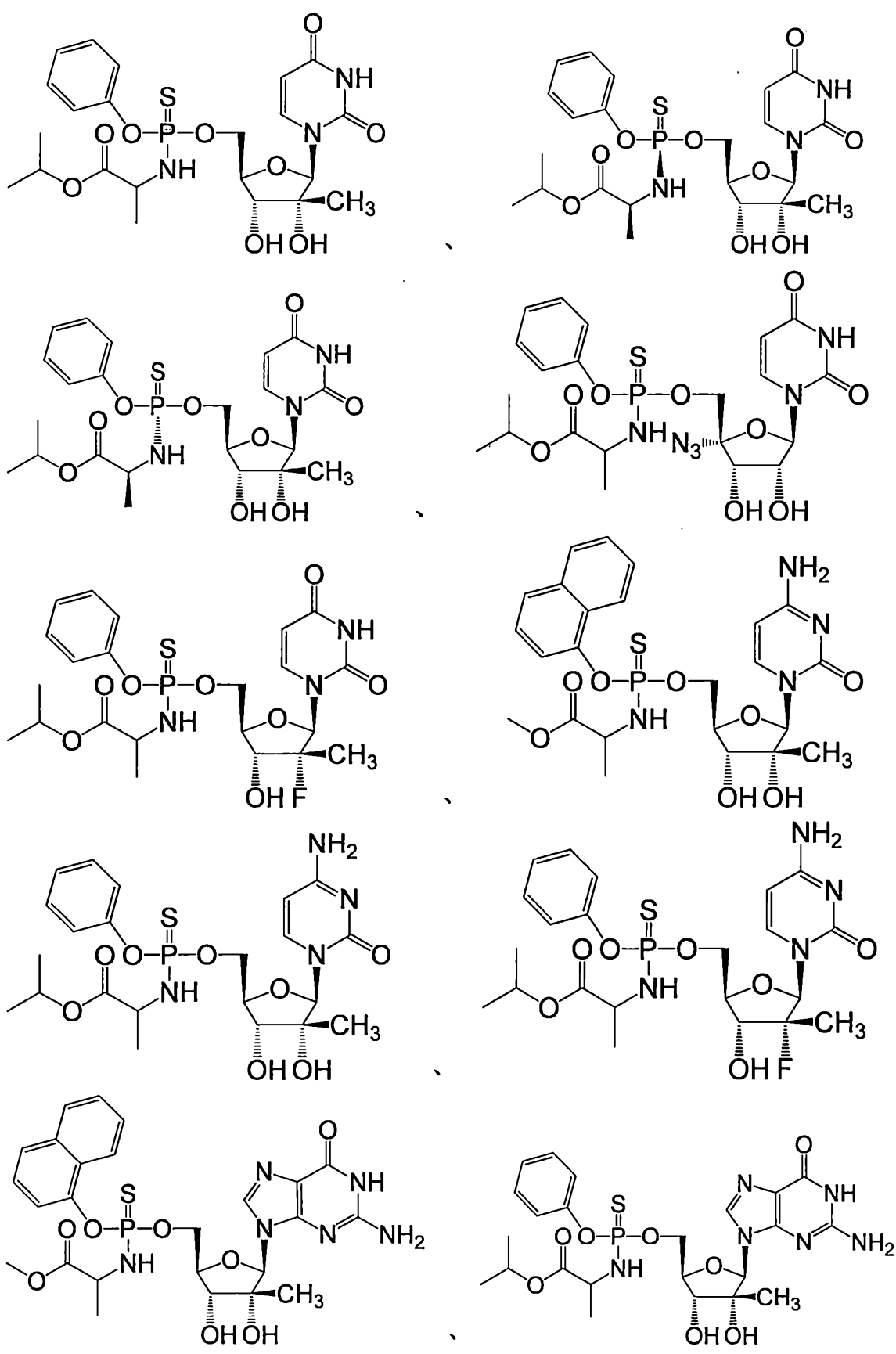
ABT-450、GS-9256、GS-9451、IDX-320、ACH-1625、ACH-2684、PHX1766、PSI-661、GS-6620、TMC649128、NM283、BCX5191、IDX19368、IDX19370、ABT-333、BI-207127、ABT-072、MK-3281、TMC647055、BMS-791325、PPI-383、GS9669、PPI-461、ACH-2928、GS-5885、BMS-824393、ABT 267、ACH-3102、AZD-7295、IDX719、PPI-668、MK8742、GSK805、阿拉泊韋(alisporivir)、MIR-122、克立咪唑(clemizole)、ITX 5061、BIT225、NIM811、SCY-635 米拉維森

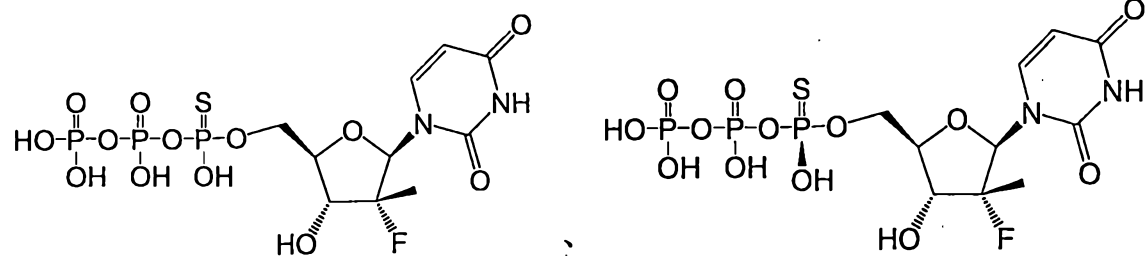
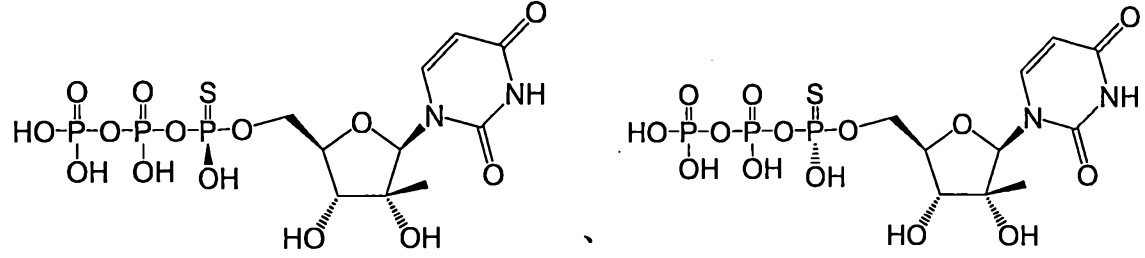
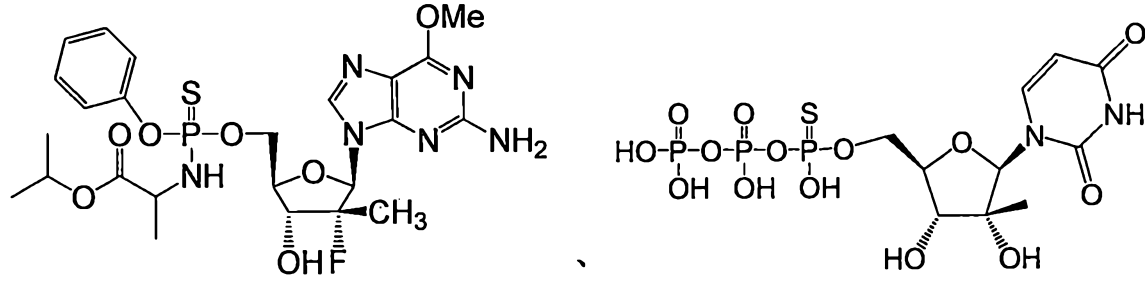
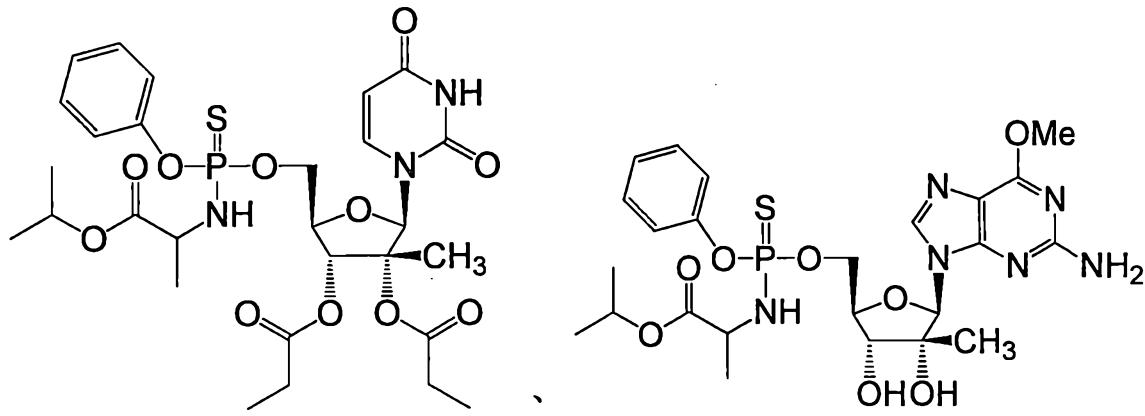
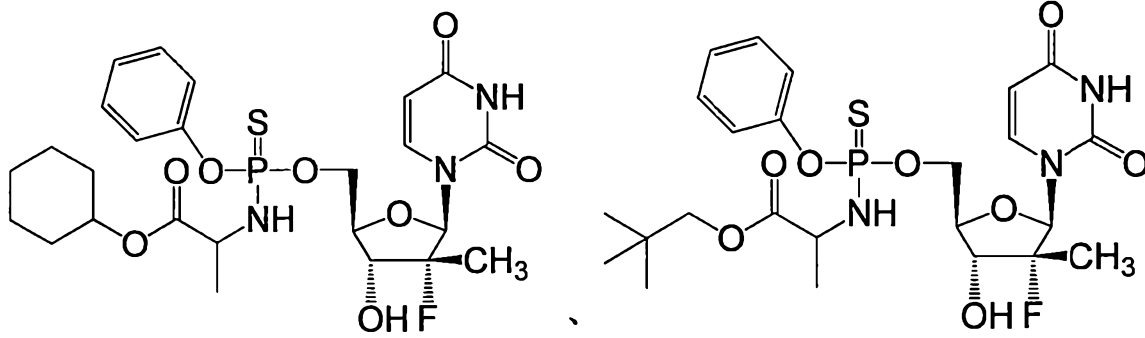
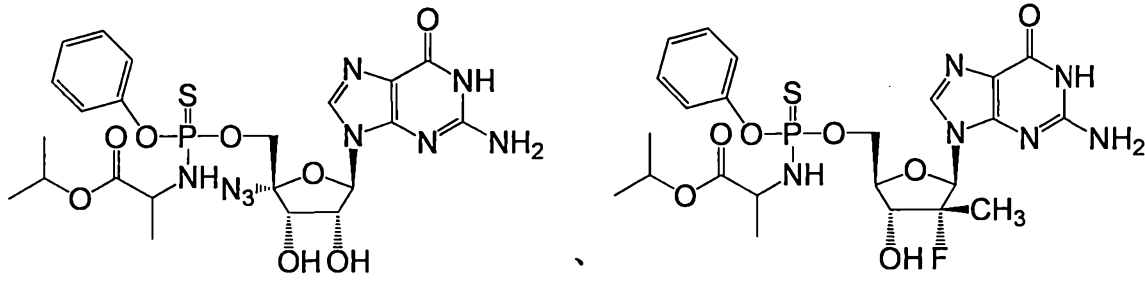
(miravirsen) 、 GS9620 、

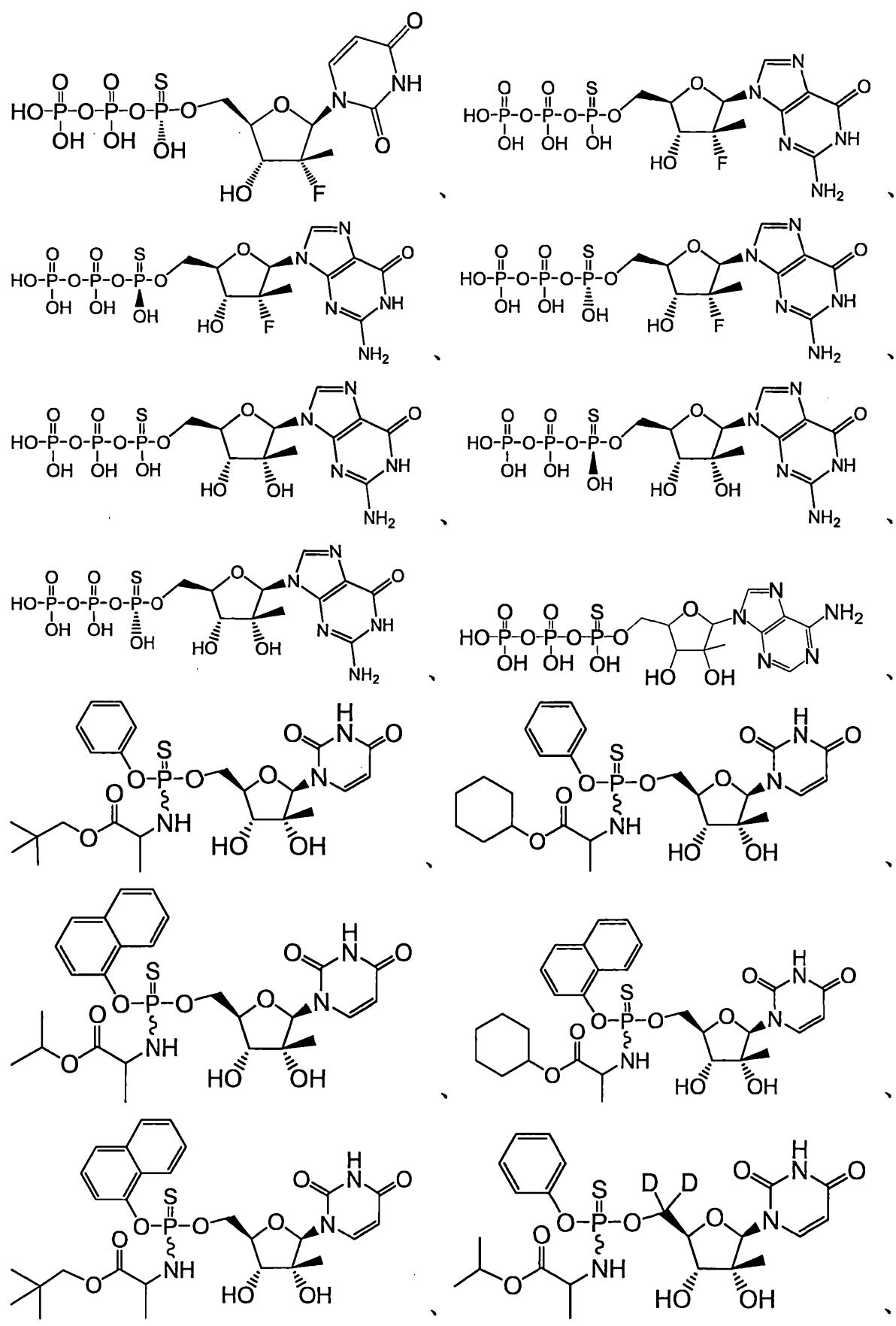


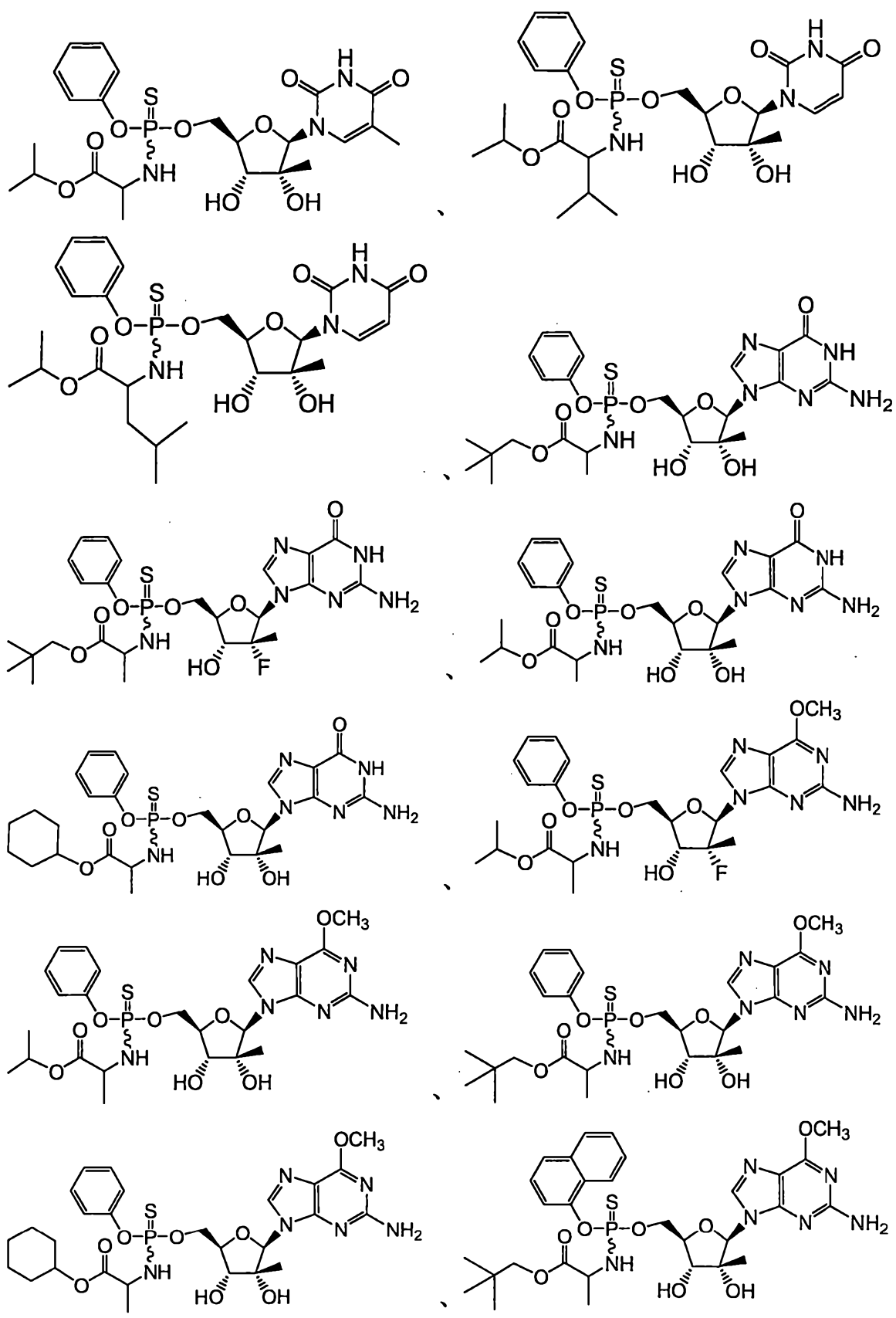


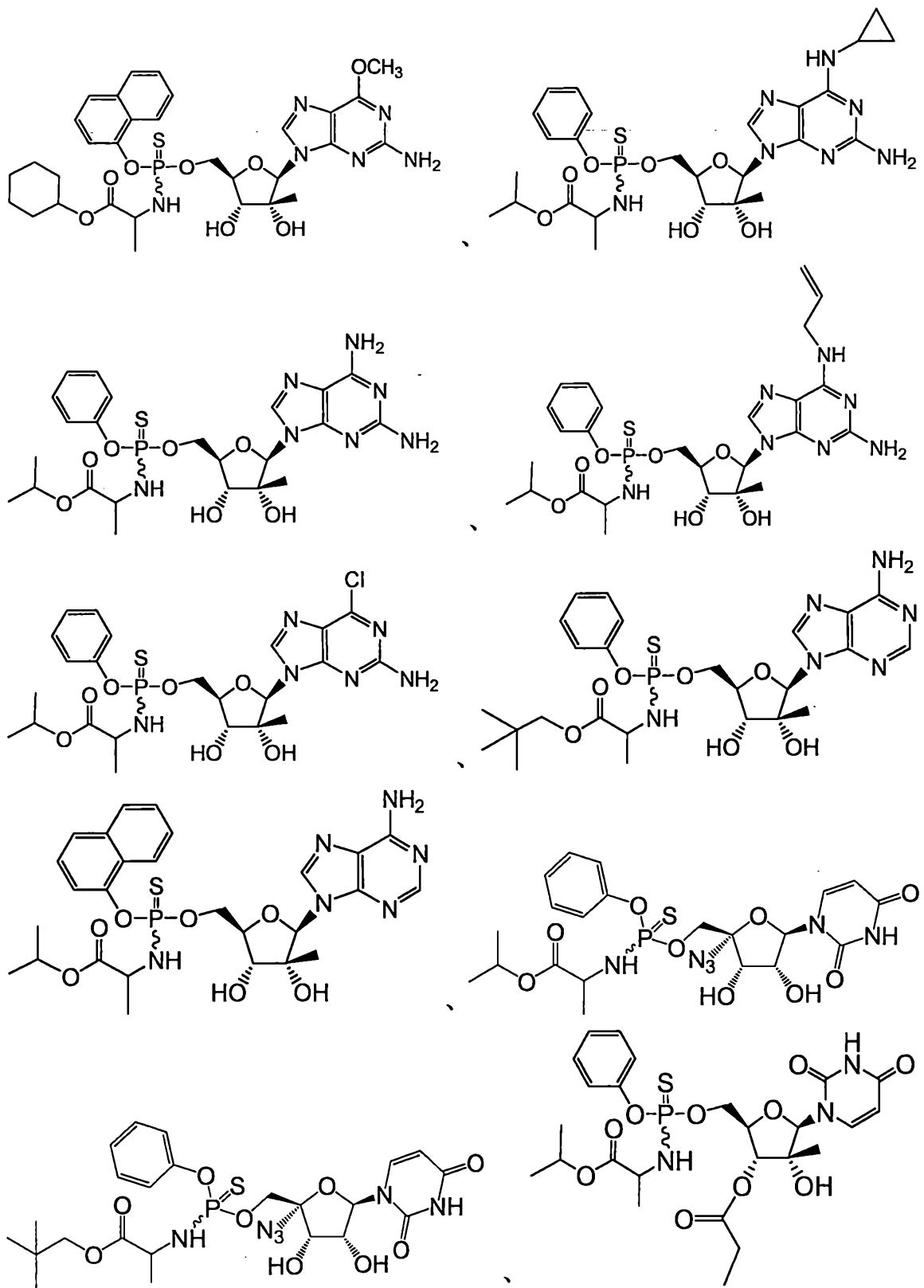


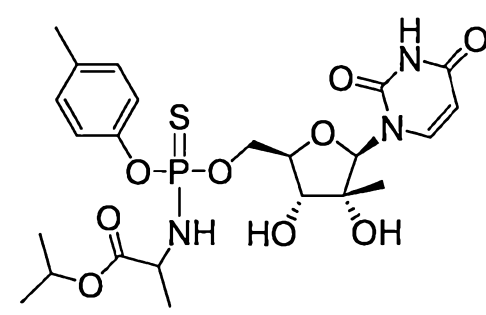
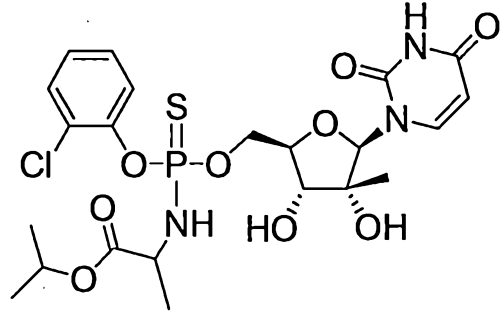
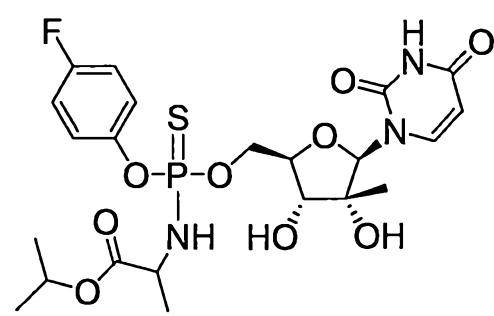
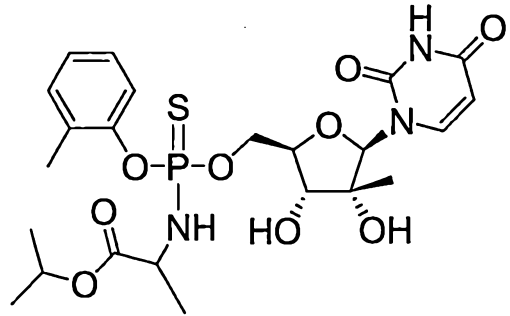
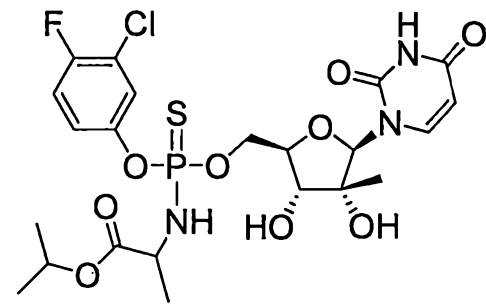
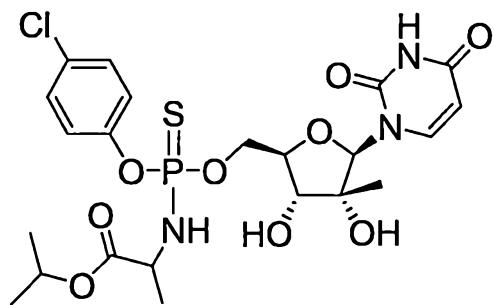
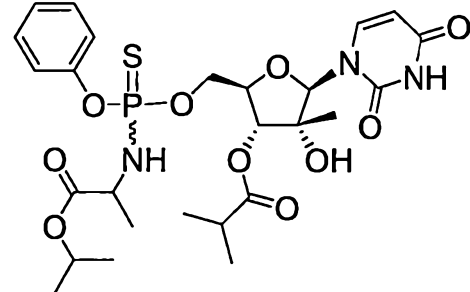
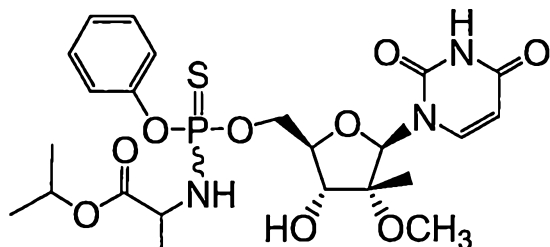
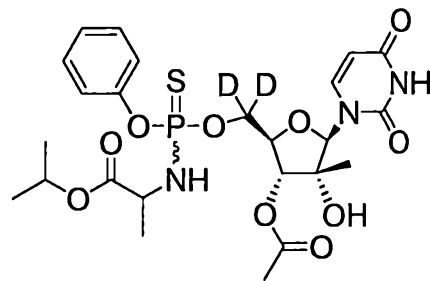
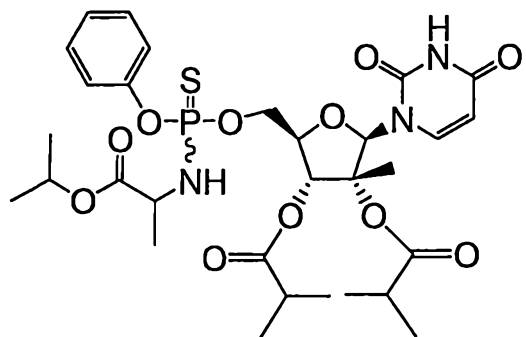


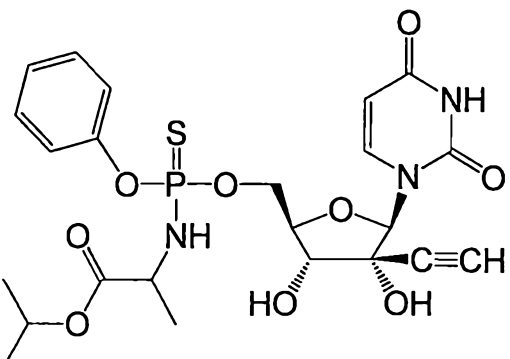
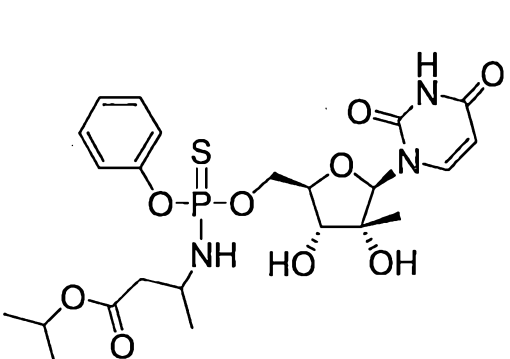
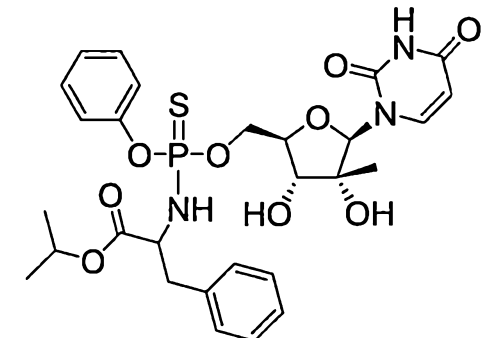
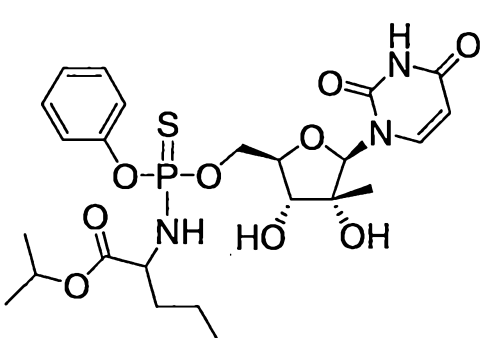
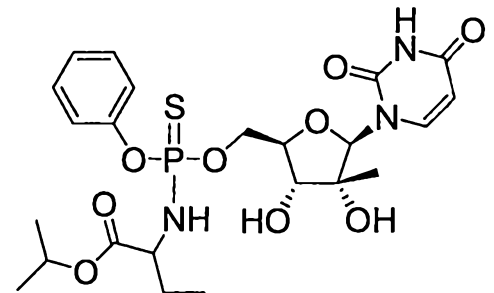
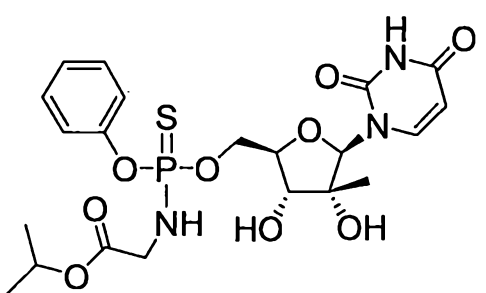
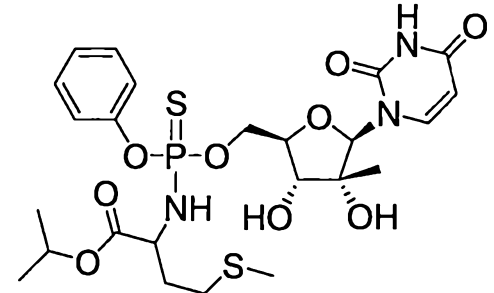
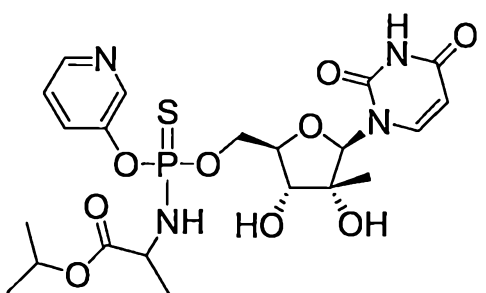
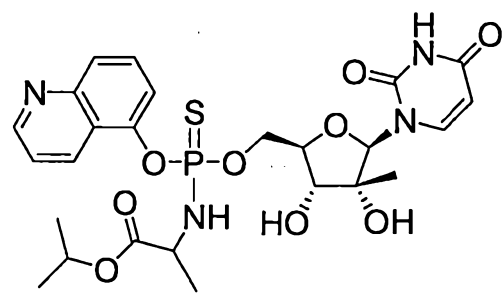
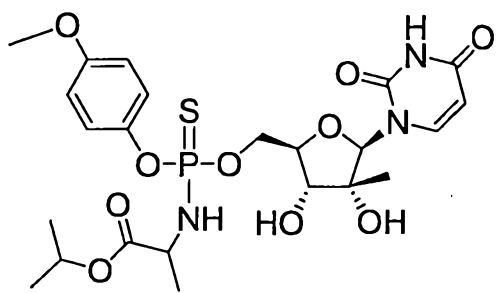


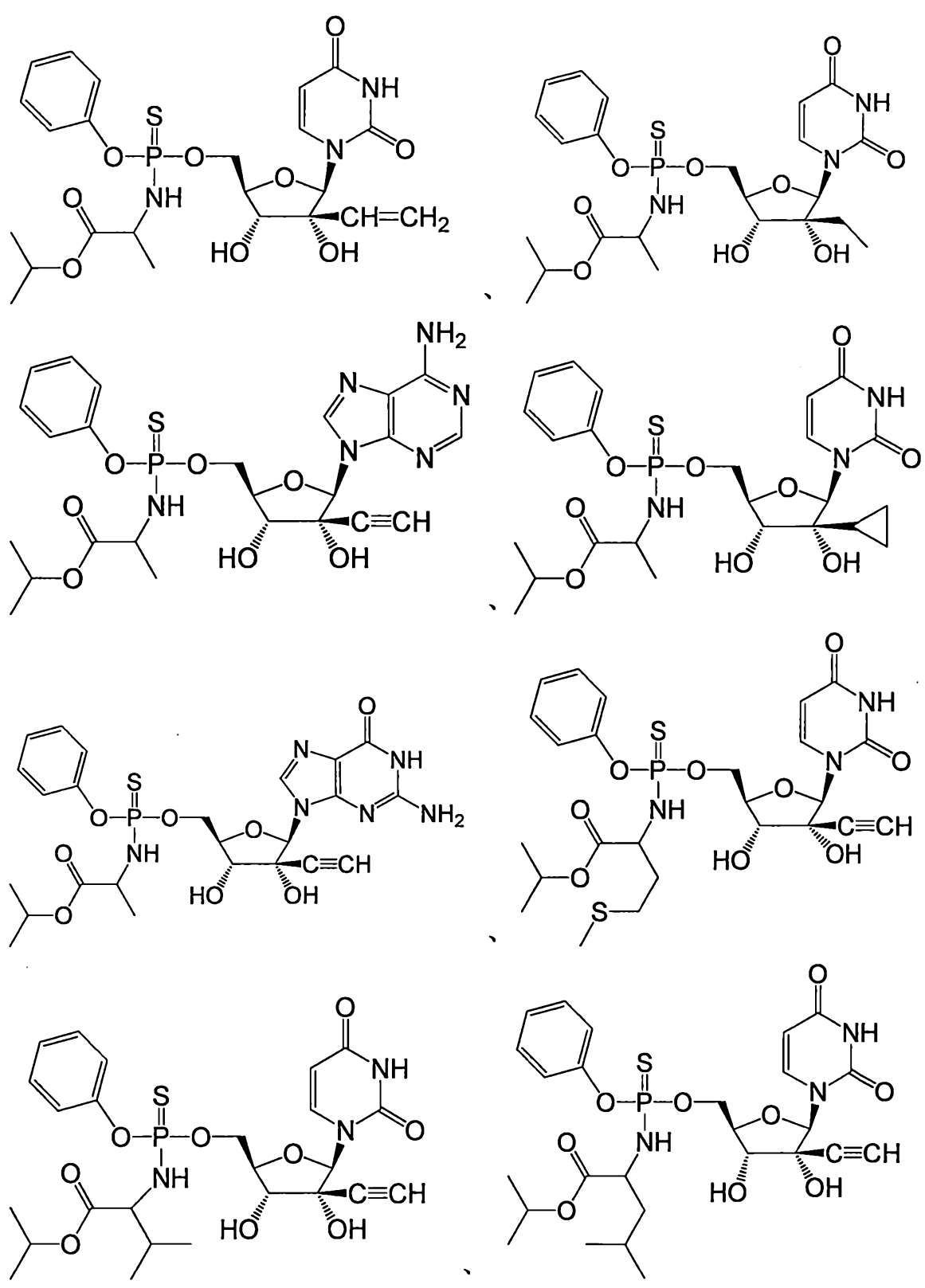


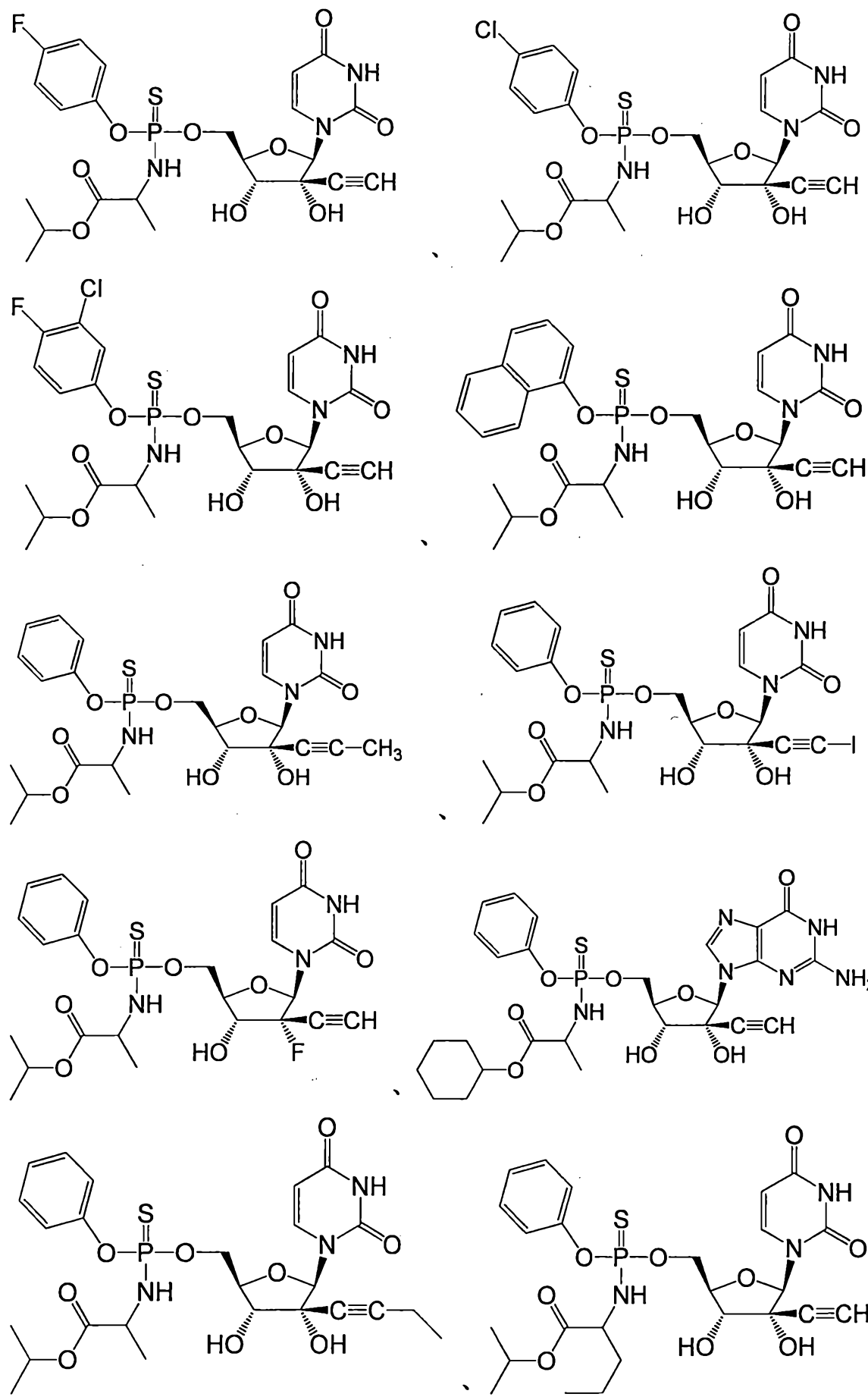


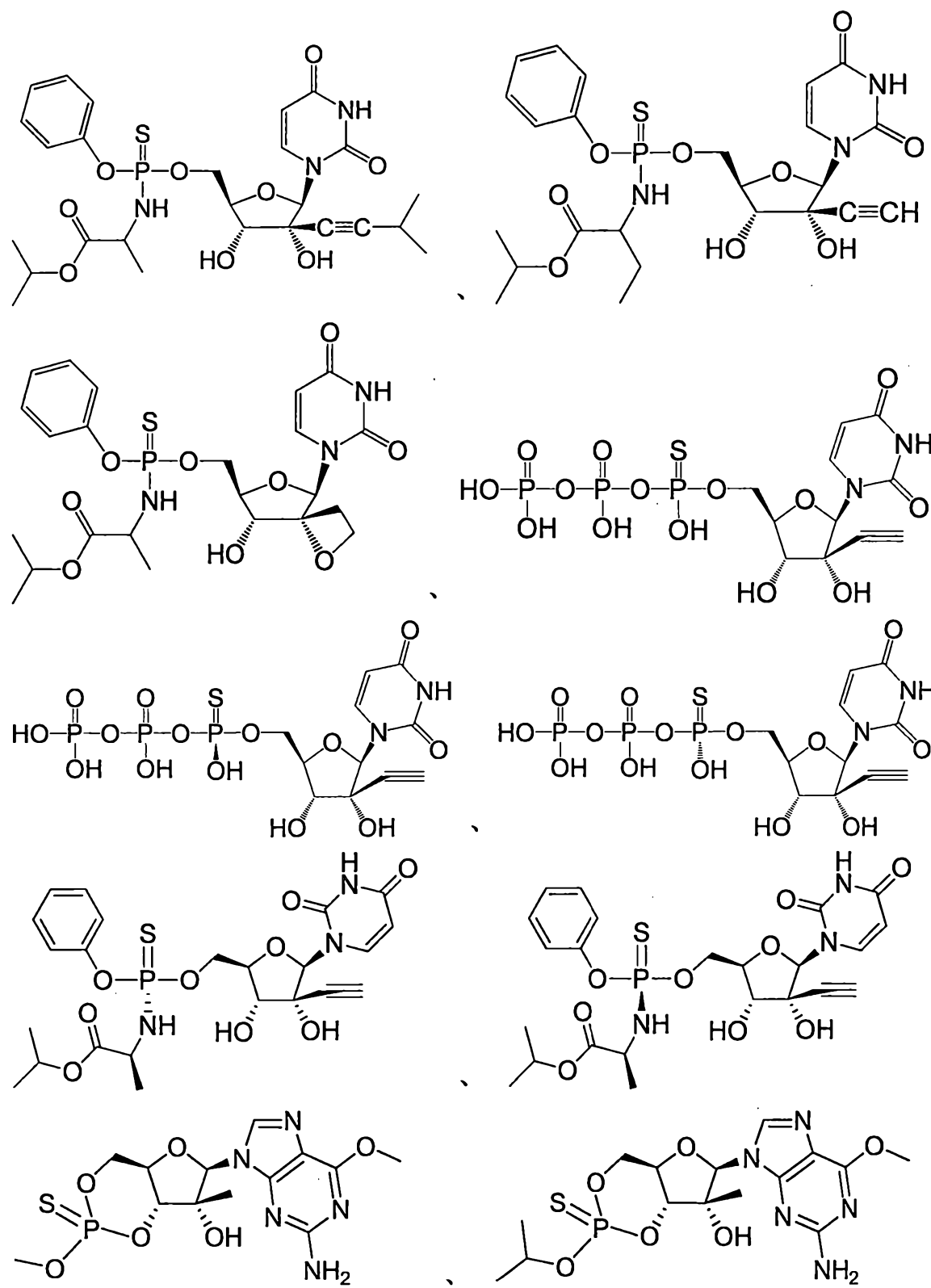


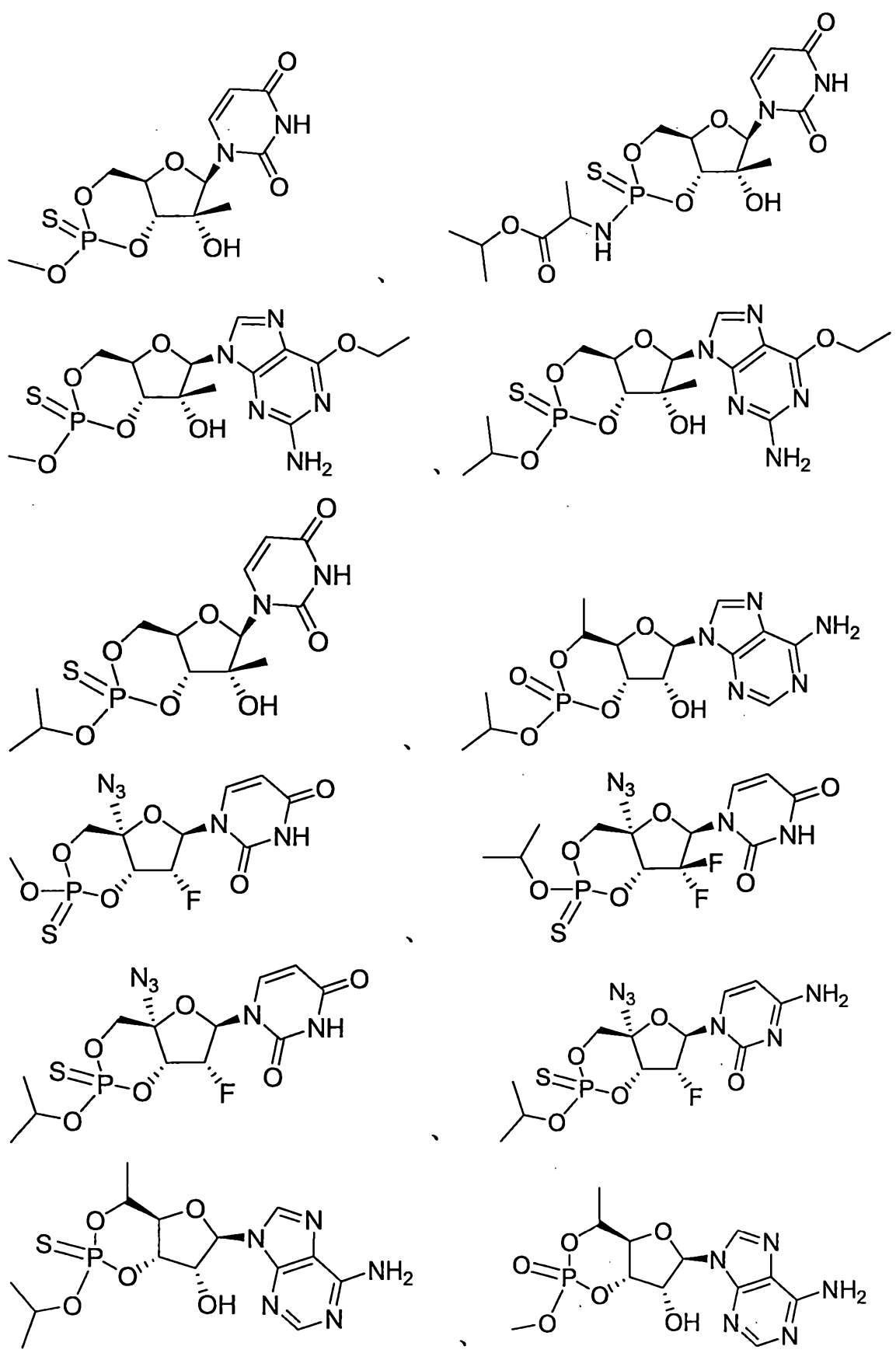


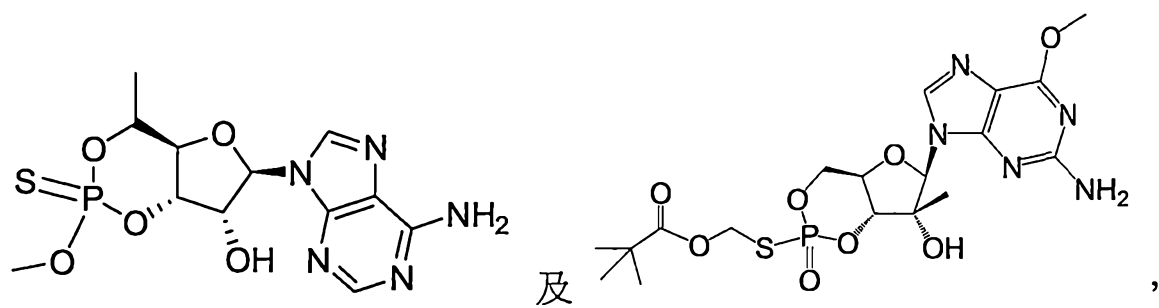












或上述化合物中之任一者的醫藥學上可接受之鹽。

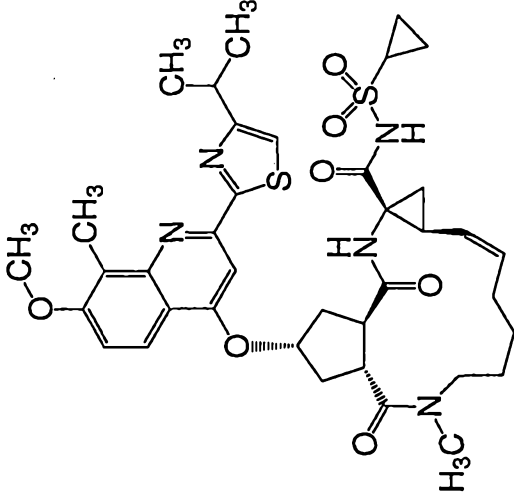
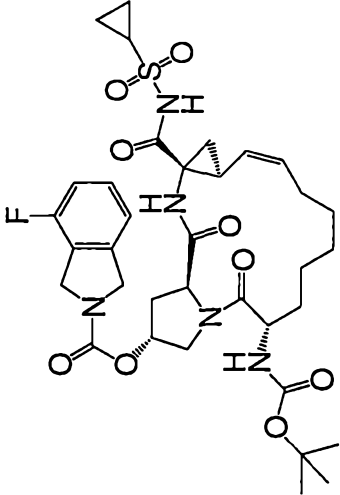
圖式

HCV蛋白酶抑制劑

#	名稱	結構
1001	特拉匹韋 VX-950	
1002	MK-5172	
1003	ABT-450	
1004	BILN-2061	
1005	BI-201335 BI335	

圖1

HCV蛋白酶抑制剂

#	名稱	結構
1013	TMC-435 TMC-435350	
1014	丹諾普韋 ITMN-191 RG7227 RO5190591	

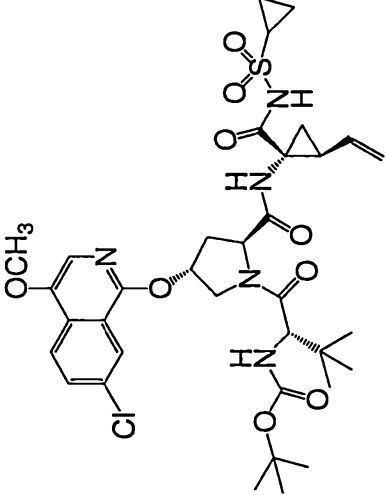
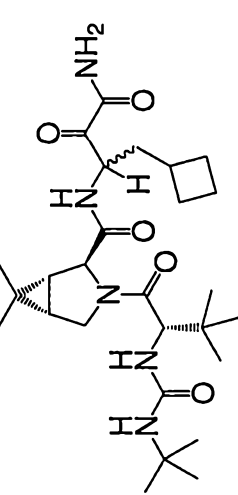
#	名稱	結構
1006	BMS-650032 BM032 阿蘇那普韋	
1007	博賽普韋 SCH 503034	
1008	GS-9256	
1009	GS-9451	
1010	IDX-320	
1011	ACH-1625	
1012	ACH-2684	

圖1(續)

HCV 蛋白酶抑制剂

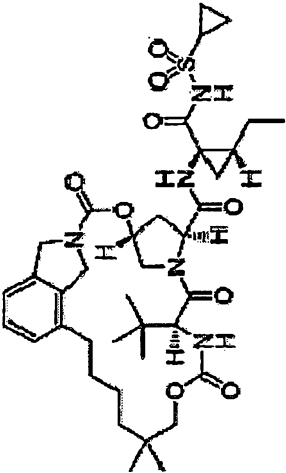
#	名稱	結構
1015	MK-7009 萬尼普韋	
1016	PHX1766	

圖1(續)

HCV聚合酶抑制劑-核苷、核苷酸及其類似物

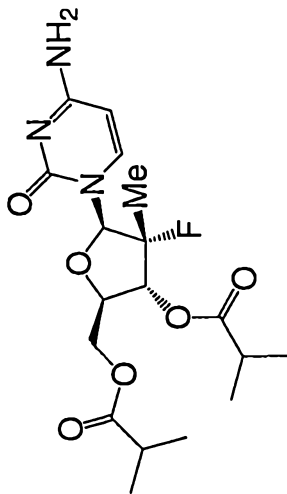
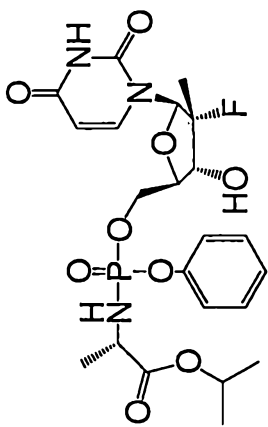
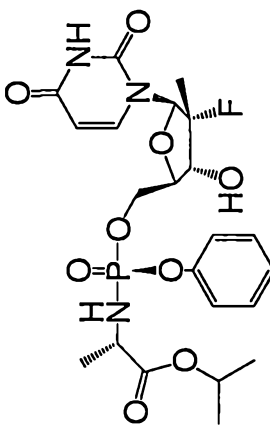
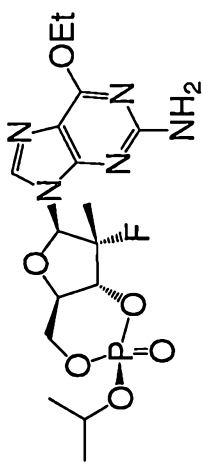
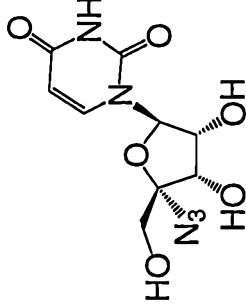
#	名稱	結構
2001	RG7128 美瑞西他濱	
2002	PSI-7851	
2003	PSI-7977 GS-7977, 蘇夫布韋	
2004	PSI-352938 GS-938	
2005	4'-疊氮基尿 苷及其前藥	
2006	PSI-661	
2007	GS-6620	
2008	TMC649128	

圖2

HCV聚合酶抑制劑-核苷、核苷酸及其類似物

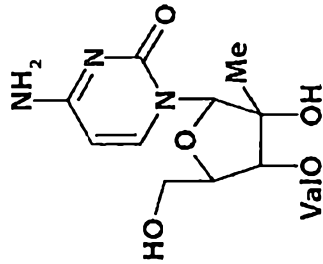
#	名稱	結構
2009	NM283	
2010	BCX5191	
2011	IDX19368	
2012	IDX19370	

圖2(續)

HCV聚合酶抑制劑-非核苷

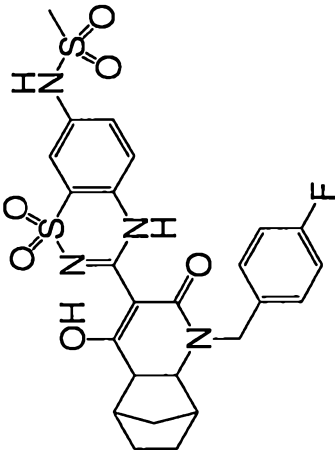
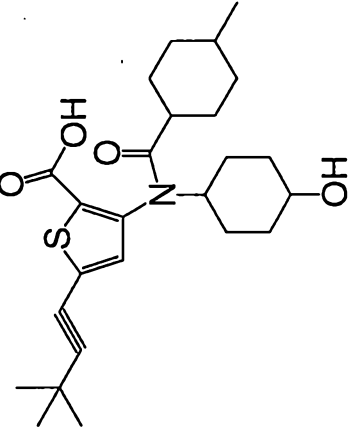
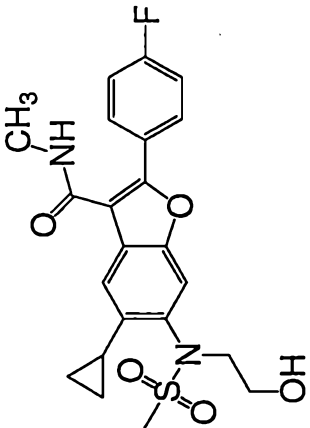
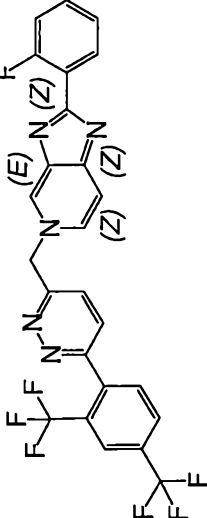
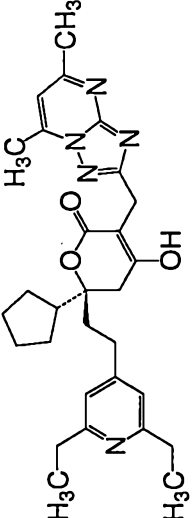
#	名稱	結構
3001	ABT-333	
3002	ANA-598 塞托布韋	
3003	VX-222 S1480 VCH-222	
3004	HCV-796	
3005	BI-207127	
3006	GS-9190	
3007	非力布韋 PF-00868554	

圖3

HCV聚合酶抑制劑-非核苷

#	名稱	結構
3011	TMC647055	
3012	BMS-791325	
3013	PPI-383	
3014	GS9669	

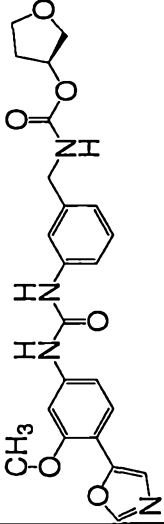
#	名稱	結構
3008	VX-497	
3009	ABT-072	
3010	MK-3281	

圖3(續)

NS5A抑制劑

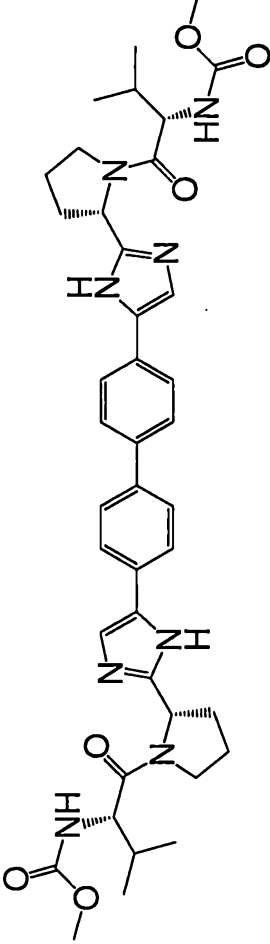
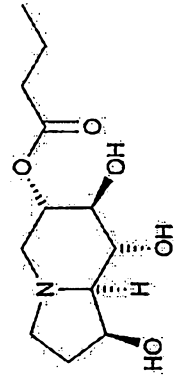
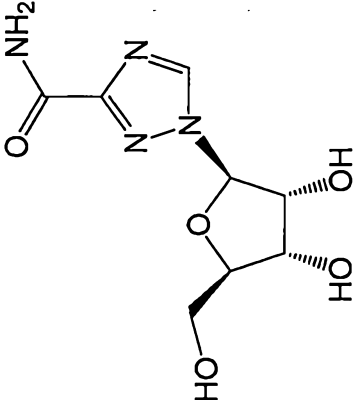
#	名稱	結構
4001	BMS-790052 BMS052 S1482 達拉他韋	
4002	PPI-461	
4003	ACH-2928	
4004	GS-5885	
4005	BMS-824393	
4006	ABT 267	
4007	ACH-3102	
4008	AZD-7295	
4009	IDX719	
4010	PPI-668	
4011	MK8742	
4012	GSK805	

圖4

其他抗病毒劑及病毒唑

#	名稱	結構
5010	西戈斯韋	
5011	GS9620	
5012	病毒唑	

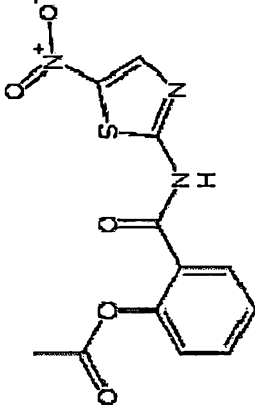
#	名稱	結構
5001	Debio-025 阿拉泊韋	
5002	MIR-122	
5003	克立咪唑	
5004	ITX 5061	
5005	BIT225	
5006	NIM811	
5007	SCY-635	
5008	硝唑尼特	
5009	米拉維森	

圖5

式(CC)化合物及其α-硫代三磷酸酯

#	結構
6000	
6001	
6002	
6003	
6004	

圖6

式(CC)化合物及其 α -硫代三磷酸酯

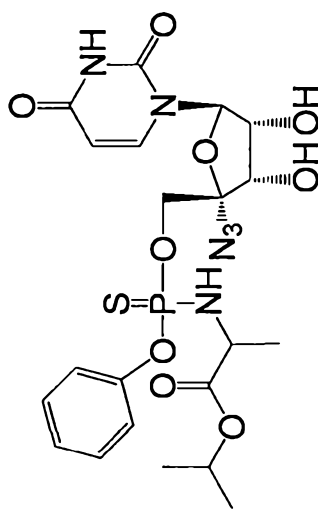
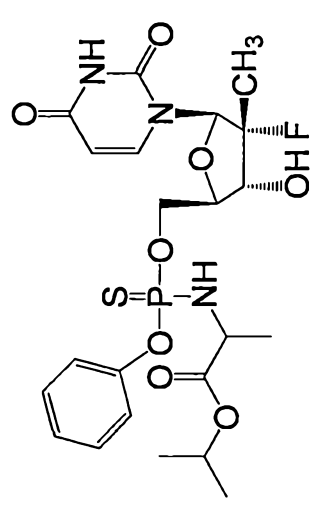
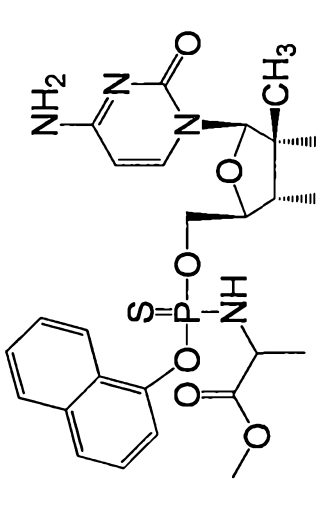
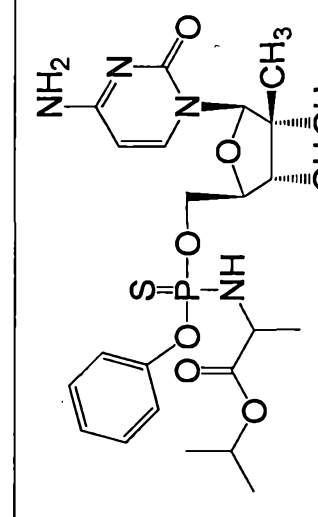
#	結構
6005	
6006	
6007	
6008	

圖6(續)

式(CC)化合物及其α-硫代三磷酸酯

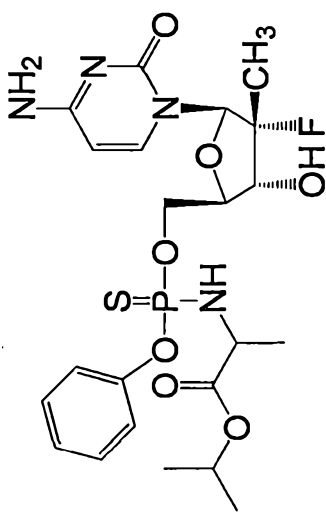
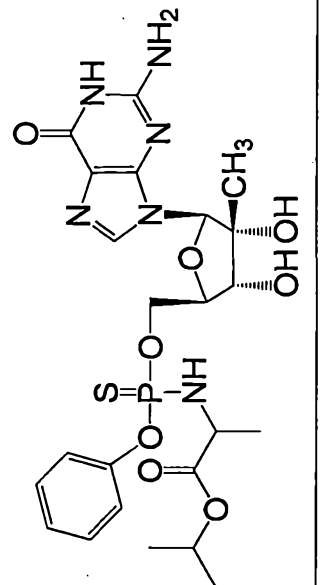
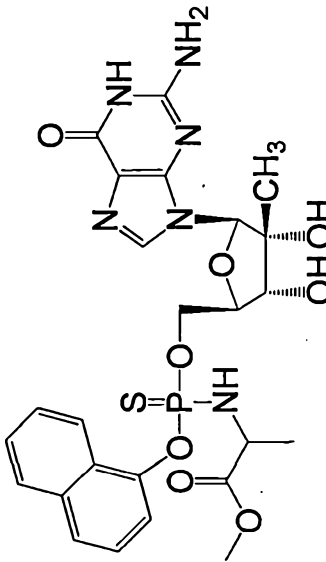
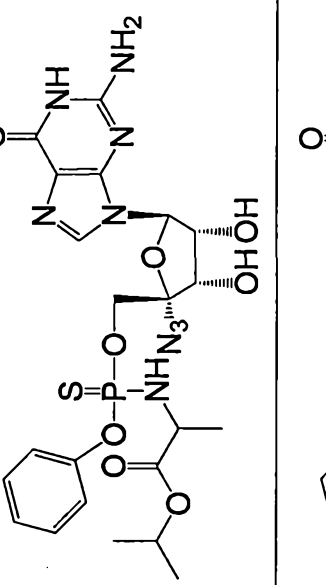
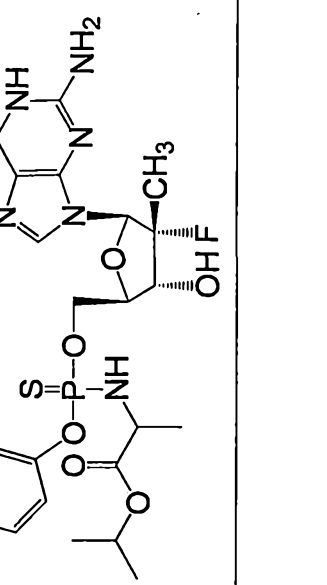
#	結構	#	結構
6009		6011	
6010		6012	
		6013	

圖6(續)

式(CC)化合物及其 α -硫代三磷酸酯

#	結構
6014	
6015	
6016	
6017	

圖6(續)

式(CC)化合物及其α-硫代三磷酸酯

#	結構
6018	
6019	
6020	
6021	
6022	
6023	

圖6(續)

式(CC)化合物及其α-硫代三磷酸酯

#	結構	#	結構
6027		6028	
6029		6030	
6024		6025	
6026			

圖6(續)

式(CC)化合物及其 α -硫代三磷酸酯

#	結構
6031	
6032	
6033	
6034	
6035	
6036	

圖6(續)

式(CC)化合物及其α-硫代三磷酸酯

#	結構	#	結構
6037		6040	
6038		6041	
6039		6042	

圖6(續)

式(CC)化合物及其 α -硫代三磷酸酯

#	結構	#	結構
6043		6046	
6044		6047	
6045		6048	

圖6(續)

式(CC)化合物及其 α -硫代三磷酸酯

#	結構	#	結構
6049		6051	
6050		6052	

圖6(續)

式(CC)化合物及其α-硫代三磷酸酯

#	結構	#	結構
6053		6055	
6054		6056	
		6057	

圖6(續)

式(CC)化合物及其α-硫代三磷酸酯

#	結構
6060	
6061	
6062	

#	結構
6058	
6059	

圖6(續)

式(CC)化合物及其 α -硫代三磷酸酯

#	結構	#	結構
6066		6067	
6068		6063	
6064		6065	

圖6(續)

式(CC)化合物及其 α -硫代三磷酸酯

#	結構	#	結構
6072		6073	
6069		6074	
6070			
6071			

圖6(續)

式(CC)化合物及其α-硫代三磷酸酯

#	結構	#	結構
6075		6077	
6076		6078	

圖6(續)

式(AA)化合物

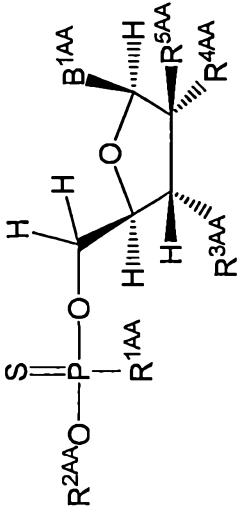
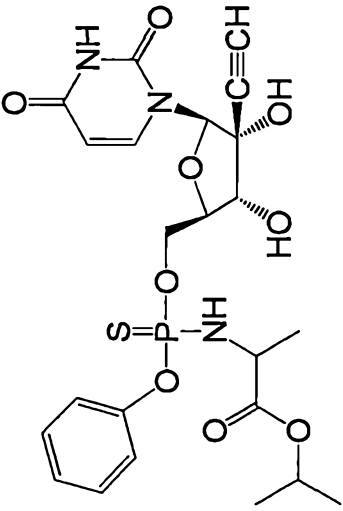
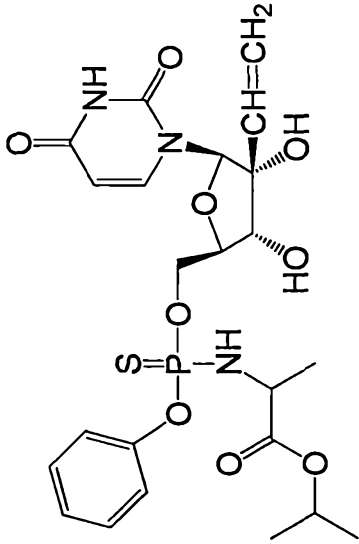
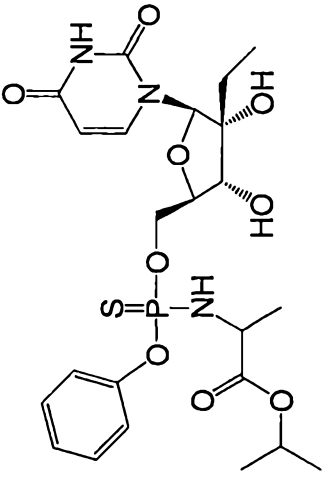
#	結構
7000	
7001	
7002	
7003	

圖7

式(AA)化合物

#	結構
7004	
7005	
7006	
7007	

圖7(續)

式(AA)化合物

#	結構
7010	
7011	

#	結構
7008	
7009	

圖7(續)

式(AA)化合物

#	結構
7014	
7015	

#	結構
7012	
7013	

圖7(續)

式(AA)化合物

#	結構
7018	
7019	

#	結構
7016	
7017	

圖7(續)

式(AA)化合物

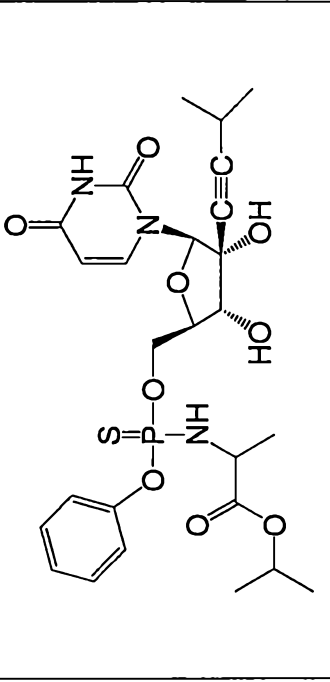
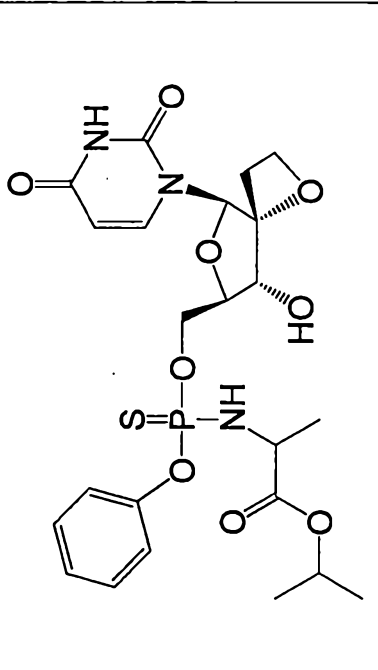
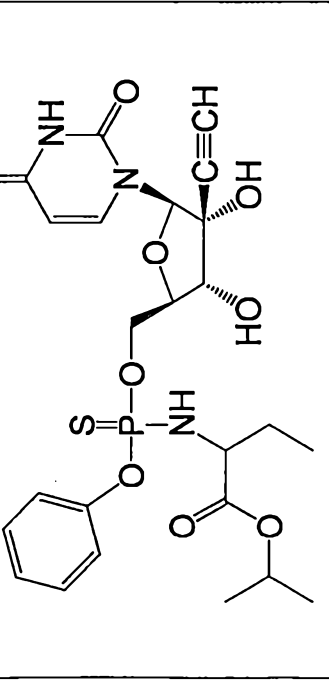
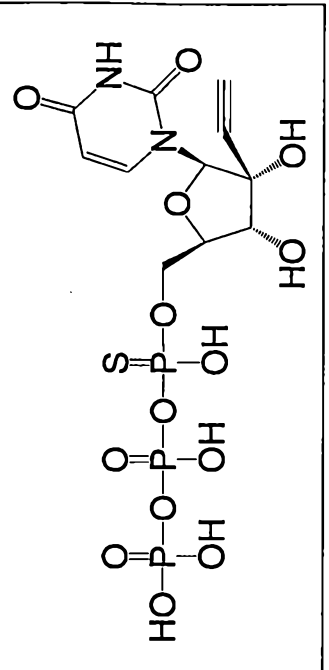
#	結構	#	結構
7020		7022	
7021		7023	

圖7(續)

式(AA)化合物

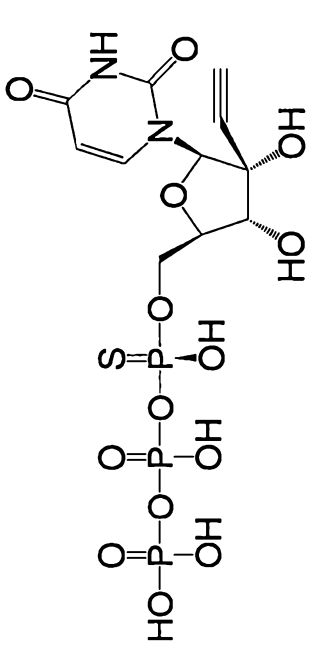
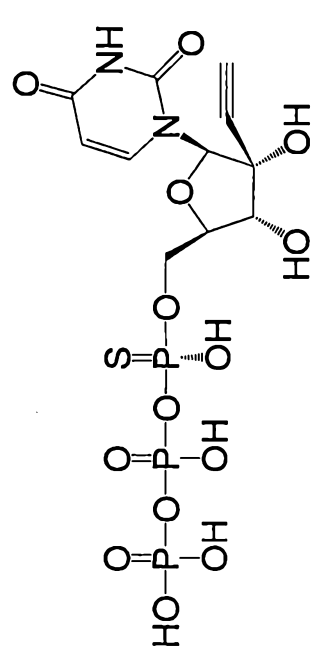
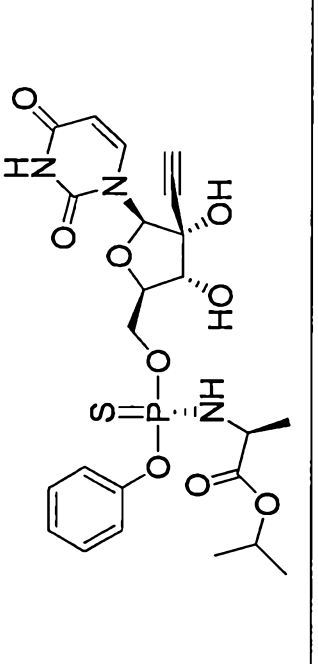
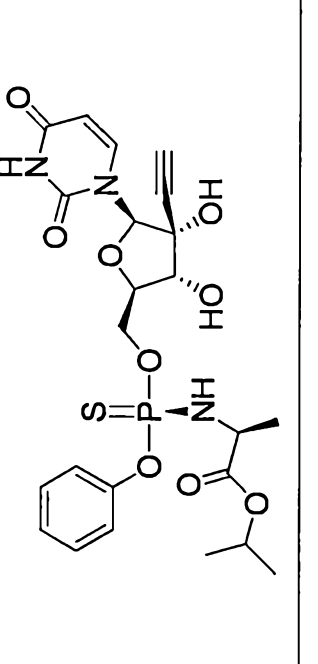
#	結構
7024	
7025	
7026	
7027	

圖7(續)

式(BB)化合物

#	結構
8003	
8004	
8005	

#	結構
8000	
8001	
8002	

圖8

式(BB)化合物

#	結構
8009	
80010	
8011	

#	結構
8006	
8007	
8008	

圖8(續)

式(BB)化合物

#	結構
8015	
8016	

#	結構
8012	
8013	
8014	

圖8(續)

式(1)化合物

#	結構	#	結構
9000		9004	
9001		9005	
9002		9006	
9003			

圖9

式(I)化合物

#	結構	#	結構
9007		9009	
9008		9010	

圖9(續)

式(I)化合物

#	結構	#	結構
9011		9014	
9012		9015	
9013		9016	

圖9(續)

式(D)化合物

#	結構	#	結構
9019		9020	
9021		9017	
		9018	

圖9(續)

式(I)化合物

#	結構	#	結構
9022		9024	
9023		9025	

圖9(續)

式(I)化合物

#	結構	#	結構
9026		9028	
9027		9029	

圖9(續)

式(I)化合物

#	結構
9030	
9031	
9032	
9033	
9034	

圖9(續)

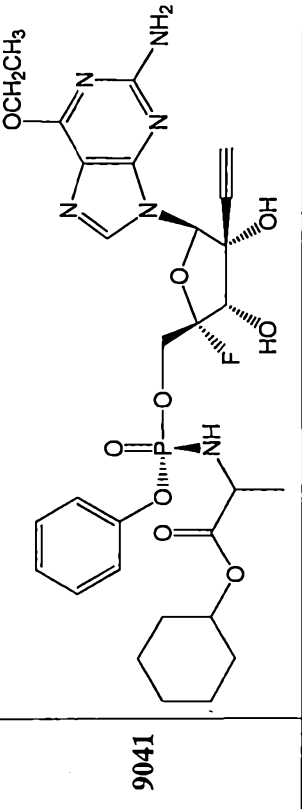
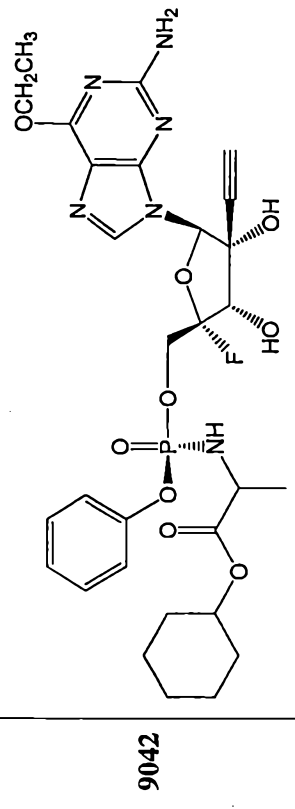
式(I)化合物

#	結構
9038	
9039	
9040	

#	結構
9035	
9036	
9037	

圖9(續)

式(D)化合物

#	結構
9041	
9042	

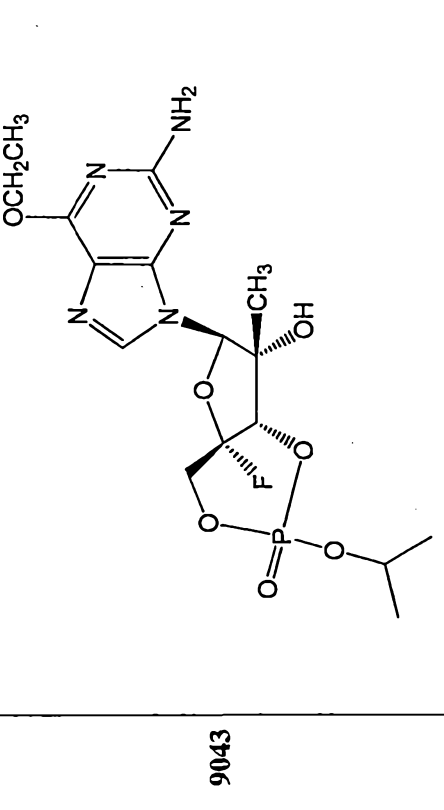
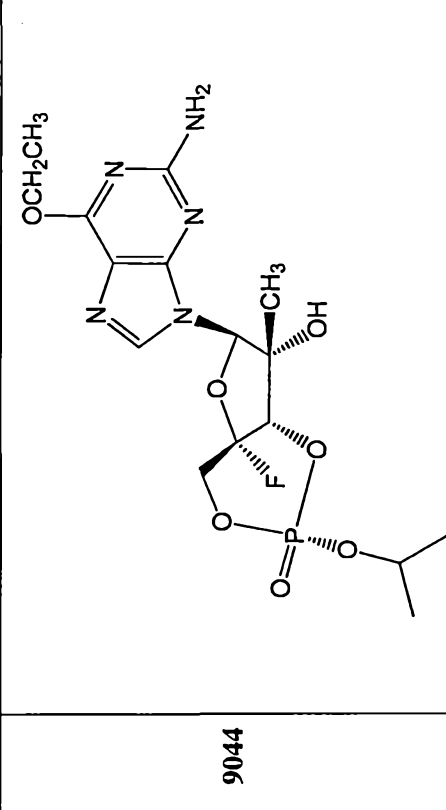
#	結構
9043	
9044	

圖9(續)

式(I)化合物

#	結構
9045	
9046	
9047	
9048	
9049	

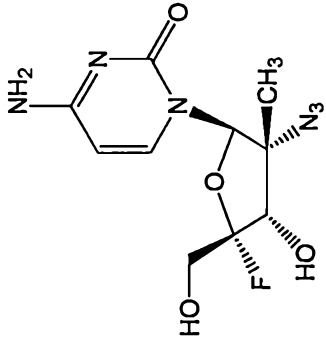
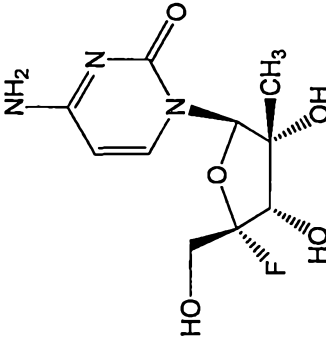
圖9(續)

式(I)化合物

#	結構
9050	
9051	
9052	
9053	

圖9(續)

式(I)化合物

#	結構
9057	
9058	

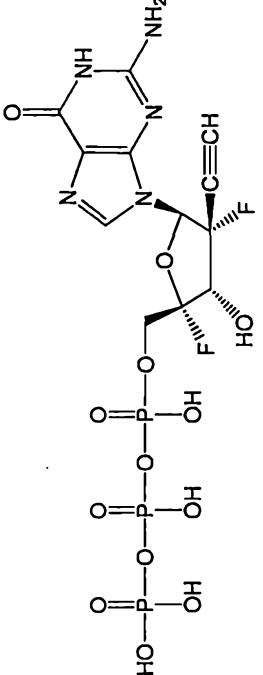
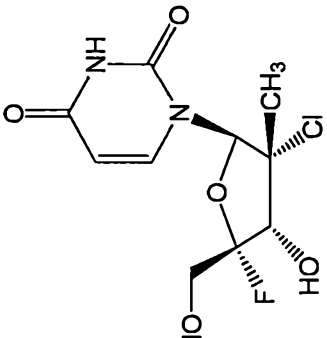
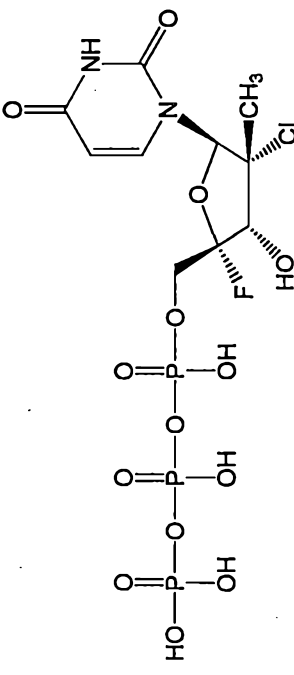
#	結構
9054	
9055	
9056	

圖9(續)

式(D)化合物

#	結構
9061	
9062	

#	結構
9059	
9060	

圖9(續)

式(I)化合物

#	結構	#	結構
9063		9065	
9064		9066	

圖9(續)

式(D)化合物

#	結構
9069	
9070	

#	結構
9067	
9068	

圖9(續)

式(1)化合物

#	結構	#	結構
9073		9074	
9075			

圖9(續)

式(I)化合物

#	結構
9079	
9080	
9081	
9076	
9077	
9078	

圖 6 (續)

式(I)化合物

#	結構
9085	
9086	

#	結構
9082	
9083	
9084	

圖9(續)

式(1)化合物

#	結構	#	結構
9089		9090	
9087		9088	

圖9(續)

式(I)化合物

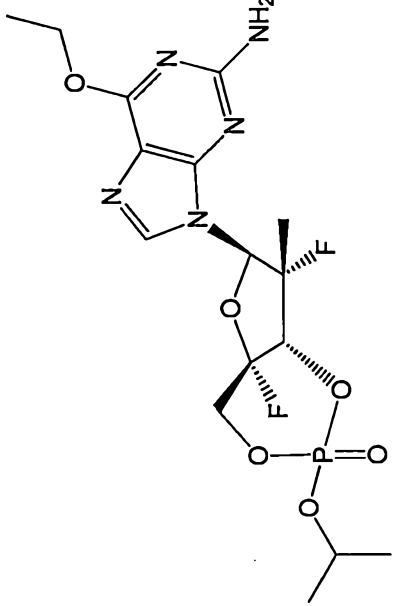
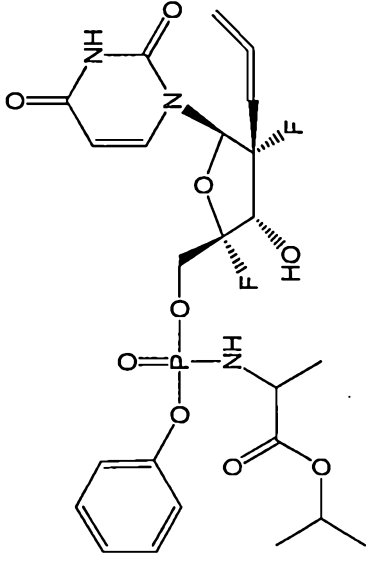
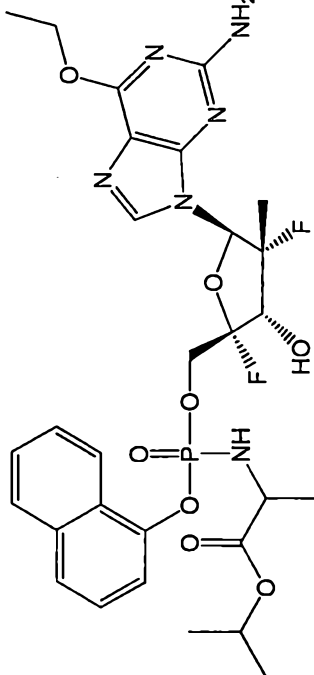
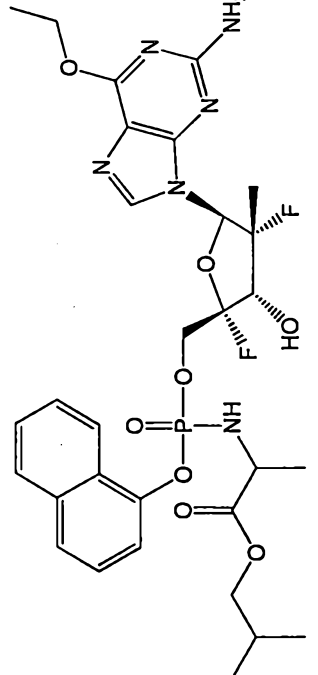
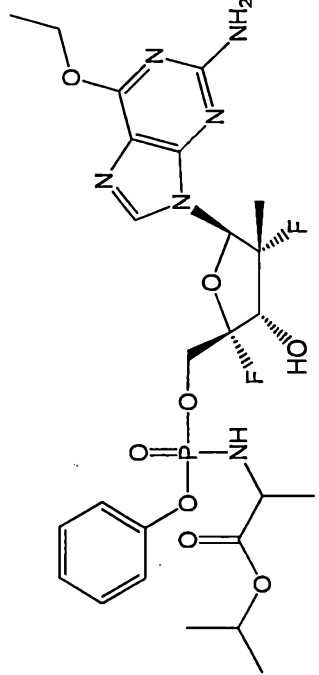
#	結構
9091	
9092	
9093	
9094	
9095	

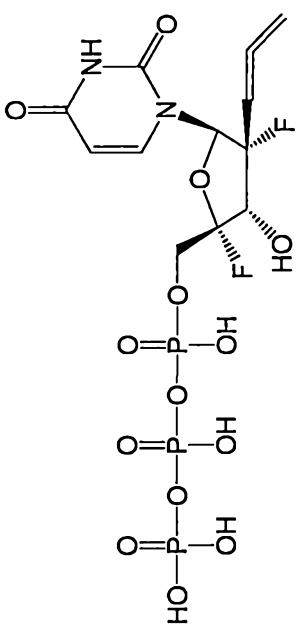
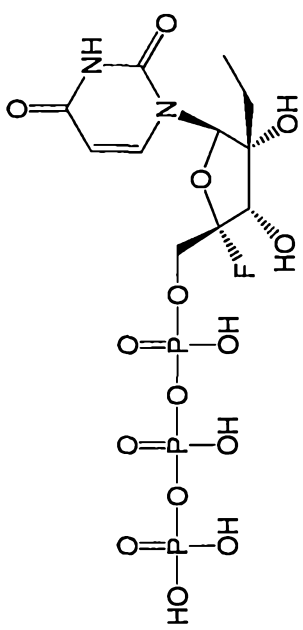
圖9(續)

式(D)化合物

#	結構	#	結構
9099		9096	
9100		9097	
9101		9098	

圖9(續)

式(I)化合物

#	結構
9104	
9105	

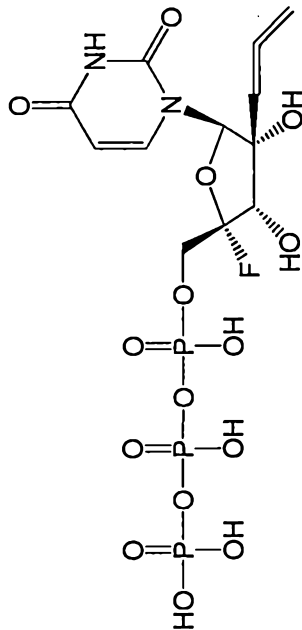
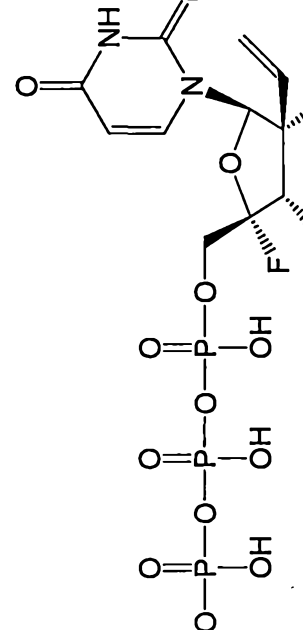
#	結構
9102	
9103	

圖9(續)

Two autoradiographs of thin-layer chromatography (TLC) plates. The left plate shows lanes for CTP, 12 (labeled '化合物 12'), 26 (labeled '化合物 26'), UTP, and water (水). The right plate shows lanes for 3'-dUTP, CTP, 6 (labeled '化合物 6'), 2'-Me-2'-F-UTP, UTP, and water (水). Both plates have a '12-' label on the left side, indicating the position of the starting material or a specific lane.

CTP=胞苷-5'-三磷酸

10

