



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **320801**

(13) **B1**

(51) Int Cl.

C07J 3/00 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20014588	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.03.23 PCT/US00/07883
(22)	Inng.dag	2001.09.21	(85)	Videreføringsdag	2001.09.21
(24)	Løpedag	2000.03.23	(30)	Prioritet	1999.03.23, US, 126056 1999.06.16, US, 140028 1999.10.08, US, 414905 1999.11.08, US, 164048
(41)	Alm.tilgj	2001.11.21			
(45)	Meddelt	2006.01.30			
(73)	Innehaver	Hollis-Eden Pharmaceuticals Inc, Suite 200, 9333 Genesee Avenue, CA92121 SAN DIEGO, US			
(72)	Oppfinner	Clarence Nathaniel Ahlem, 8960 Montrose Way, CA92122 SAN DIEGO, US James Martin Frincke, San Diego, CA, US Luis Daniel dos Anjos De Carvalho, Seixal, PT William Rua Heggie, Palmela, PT Patrick T Prendergast, Straffan, County Kildare, IE Christopher L Reading, San Diego, CA, US Paul Krupakar Thadikonda, Gaithersburg, MD, US Russel Neil Vernon, Oak Hills, CA, US			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Immunomodulerende steroider, fremgangsmåte for fremstilling og anvendelse derav, samt farmasøytisk formulering.			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen tilveiebringer preparater som omfatter steroider med formel 1, f.eks. 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on-hemihydrat og én eller flere eksipienter, typisk hvor preparatet omfatter mindre enn omtrent 3% vann. Preparatene er nyttige til å fremstille forbedrede farmasøytiske formuleringer. Oppfinnelsen tilveiebringer også fremgangsmåter for intermitterende dosering av steroid-forbindelser så som analoger av 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on og preparater nyttige ved slike doseringsregimer. Oppfinnelsen tilveiebringer ytterligere preparater og fremgangsmåter for å inhibere patogen (viral) replikasjon, lindre symptomer forbundet med immun-feilregulering og for å modulere immunresponser hos et individ ved anvendelse av visse steroider og steroid-analoger. Oppfinnelsen tilveiebringer også fremgangsmåter for å fremstille og anvende disse immunomodulerende preparater og formuleringer.

Foreliggende oppfinnelse vedrører immunomodulerende steroider, fremgangsmåte for fremstilling og anvendelse derav, samt farmasøytisk formulering.

5

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Oppfinnelsen vedrører følgelig fremgangsmåter for å fremstille og anvende steroider, så som 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on (16 α -brom-epiandrosteron eller heretter "BrEA") og nye analoger derav. Steroidene er nyttige
10 for mange terapeutiske og ikke-terapeutiske anvendelser, innbefattende deres anvendelse som immunmodulatorer.

BrEA og dets fremstilling fra steroid-forbindelsen 3 β -hydroksyandrost-5-en-17-on (dehydroepiandrosteron eller "DHEA") er blitt beskrevet (se f.eks. J. Org. Chem. 1962 27:2937-2938). Fremgangsmåter for fremstilling av DHEA og andre
15 steroider og deres biologiske egenskaper er blitt beskrevet, se f.eks. US-patenter nr. 2833793, 2911418, 3148198, 3471480, 3976691, 4268441, 4427649, 4542129, 4666898, 4956355, 5001119, 5043165, 5077284, 5028631, 5110810, 5157031, 5162198, 5175154, 5277907, 5292730, 5296481, 5372996, 5387583, 5407684, 5424463, 5461042, 5478566, 5506223, 5518725, 5527788, 5527789,
20 5532230, 5559107, 5562910, 5583126, 5585371, 5587369, 5591736, 5593981, 5610150, 5635496, 5641766, 5641768, 5656621, 5660835, 5686438, 5696106, 5700793, 5707983, 5709878, 5710143, 5714481, 5728688, 5736537, 5744462, 5753237, 5756482, 5776921, 5776923, 5780460, 5795880, 5798347, 5798348, 5804576, 5807848, 5807849, 5811418, 5824313, 5824668, 5824671, 5827841,
25 5837269, 5837700, 5843932, 5846963, 5859000, 5872114 og 5872147; tyske patenter nr. 2035738 og 2705917; PCT-publ.nr. WO 95/21617, WO 97/48367, WO 98/05338, WO 98/50040, WO 98/50041, WO 98/58650; europeisk publ.nr. 0020029; Ben-David, et al.: Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 1967 125:1136-1140, Coleman et al.: Diabetes 1982 31:830, Oertel, et al.: J. Steroid Biochem. 1972
30 3:493-496, Pashko, et al.: Carcinogenesis 1981 2:717-721, Schwartz et al.: Nutr. Cancer 1981 3:46-53; Dyner et al.: J. Acquired Immune Deficiency Syndromes 1993 6:459-465; A.A. Afanasii og Y.A. Titov: Total Steroid Synthesis, Plenum Press, New York, 1970, se f.eks. s. 1-304.

Å benytte DHEA og andre steroider på forskjellige anvendelsesområder, f.eks. ved modulering av immunresponser, er blitt beskrevet, f.eks. US-patenter nr. 5869090, 5863910, 5856340, 5824668, 5804576, 5753237, 5714481, 5709878, 5407684, 5206008, 5077284, 4978532, 4898694, 4542129, 3711606 og 3710795. US-patent 4956355 og PCT-publ.nr. WO 97/48367 har beskrevet anvendelsen av BrEA og visse steroid-forbindelser til å behandle visse virus- eller bakterieinfeksjoner, så som humant immunosviktvirus- ("HIV") infeksjon.

Forskjellige biologiske effekter og/eller metabolske omdannelser av steroid-forbindelser er blitt beskrevet, f.eks. Batta et al.: J. Biol. Chem. 1986 25:127-133, Belli et al.: Liver 1991 11:162-169, Bhattacharjee et al.: Anal. Biochem. 1992 201:233-236, Blake et al.: Int. J. Peptide Protein Res. 1982 20:97-101, 1986 25:127-133, Bonaventura: Am. J. Obstet. Gynecol. 1978 131:403-409, Bucala et al.: J. Steroid Biochem. 1986 25:127-133, Carey et al.: Biochem. 1981 20:3637-3648, Chen et al.: Carcinogenesis 1999 20:249-254, Chen et al.: Carcinogenesis 1998 19:2187-2193, Chow et al.: Antisense Res. Dev. 1994 4:81-86, Citro et al.: Dis. Colon Rectum 1994 37(2 Suppl):S127-S132, Cleary, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1991 196:8-16, Cleary, Int. J. Biochem. 1990 22:205-210, Crawford et al.: Lab. Invest. 1994 71:42-51, Danenberg et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 1992 36:2275-2279, Dotzlaw et al.: Cancer Res. 1999 59:529-532, Falany et al.: J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1994 48:369-375, Faredin et al.: J. Investigative Dermatol. 1969 52:357-361, Galigniana et al.: Mol. Pharmacol. 1999 55:317-323, Goto et al.: J. Chromatogr. 1983 276:289-300, Grenot: Biochem. 1992 31:7609-7621, Hofbauer et al.: Life Sci. 1999 64:671-679, Huijghebaert et al.: J. Lipid Res. 1986 27:742-752, Hurd et al.: Oncogene 1999 18:1067-1072, Iida et al.: J. Lipid Res. 1995 36:628-638, Jellinck et al.: Steroider 1967 10:329-346, Jonsson et al.: J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1995 20:394-402, Kalimi et al.: Mol. Cell. Biochem. 1994 131:99-108, Kramer et al.: J. Biol. Chem. 1994 269:10621-10627, LaRoche et al.: Steroids 1984 43: 209-217, Liao et al.: Carcinogenesis 1998 19:2173-2180, Lillienau et al.: J. Clin. Invest. 1992 89:420-431, Loria, Psychoneuroendocrinology 1997 22:S103-S108, Luscher et al.: Mol. Immunol. 1983 20:1099-1105, Manna et al.: J. Biol. Chem. 1999 274:5909-5918, Marshall et al.: J. Biol. Chem. 1989 264:12989-12993, Medh et al.: Cancer Res. 1998 58:3684-3693, Mohan et al.: Steroids 1992 57:244-247, Munoz de Toro et al.: J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1998 67:333-339, Padgett et al.: J. Neuroimmunol.

- 1998 84:61, Padgett et al.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1995 774:323, Padgett et al.: J. Immunol. 1994 153:1544-1552, Pashko et al.: Carcinogenesis 1984 5:463-466, Pashko et al.: Carcinogenesis 1981 2:717, Petrylak et al.: J. Clin. Oncology 1999 17:958-967, Podesta et al.: Steroids 1996 61:622-626, Regelson et al.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1994 719:564, Schmassmann et al.: Gastroenterology 1993 104:1171-1181, Schmassmann et al.: Hepatology 1990 11:989-996, Schreiber et al.: Lancet 353:459-461, Schreiber, Neth. J. Med. 1998 53:S24-31, Schwartz et al.: Cancer Res. 1988 48:4817, Shahidi et al.: Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999 254:559-565, Steer et al.: Ann. Rheum. Dis. 1998 57:732-737, Suzuki et al.: Steroids 1998 63:672-677, Suzuki et al.: Steroids 1996 61:296-301, Swaan et al.: Bioconjugate Chem. 1997 8:520-525, Tang et al, Anticancer Drug Res. 1998 13:815-824, Thomas et al.: J. Steroid Biochem. 1986 25:103-108, Utsumi et al.: Cancer Res. 1999 59:377-381, Vanden Heuvel, J. Nutr. 1999 129(2S Suppl.):575S-580S, Wang et al.: Endocrinology 1998 139:3903-3912, Wong et al.: J. Biol. Chem. 1999 274:5443-5453, Xie et al.: Endocrinology 1999 140:219-227, Yen et al.: Lipids 1977 12:409-413, Zackheim et al.: Arch. Dermatology 1998 134:949-954, Zhang et al.: Biochim. Biophys. Acta 1991 1096:179-186, Zhu et al.: Carcinogenesis 1988 19:2101-2106.

Preparater inneholdende BrEA som ble benyttet til å levere forbindelsen til celler eller celle-ekstrakter innbefattet vanligvis en betydelig mengde vann. Slike preparater inneholdt løsningsmidler så som dioksan eller dimetylsulfoksid ("DMSO"), som inneholdt vann, eller en vandig cyclodekstrin-løsning, for å lette levering av forbindelse til celler, se f.eks. J. Pharmacol Exp. Ther. 1998, 285:876-83, Cancer Res. 1986 46:3389-95, Carcinogenesis 1985 6:333-35, Carcinogenesis 1981 2:717-721, Carcinogenesis 1981 2:683-86. Slike preparater blir typisk gitt til dyr ved injeksjon eller til celler i vevskultur ved tilsetning til cellekulturmedium. Europeisk publ.nr. EP 429 187 beskriver formuleringer som inneholder DHEA eller BrEA og polyvinylpyrrolidon og tværbundet polyvinylpyrrolidon. Noen av disse preparatene kan ha uønskede eller sub-optimale egenskaper. F.eks. er løsningsmidler så som dioksan, DMSO eller kloroform generelt ikke foretrukket eller egnede parenterale eksipienter, spesielt for bruk til mennesker. Formuleringer som inneholder BrEA eller beslektede steroider og som har forbedrede egenskaper, f.eks. lavere toksisitet, forbedret kjemisk stabilitet eller ønskelige karakteristikk for syntese i stor skala, er det behov for.

Pattedyrs immunresponser på infeksjoner eller andre tilstander er ofte karakterisert ved responser mediert av forskjellige effektor-celle-populasjoner. I noen situasjoner letter hjelper-T-celler betegnet Th1 i murin-systemet, immun-effektor-funksjoner som typisk er dominert av celle-medierte responser. I andre
 5 tilfeller letter hjelper-T-celler betegnet Th2-celler immun-effektor-funksjoner som typisk er dominert av humorale responser. En kraftig Th1-respons er vanligvis nødvendig for å fjerne infeksjoner eller å forsinke progresjonen av en infeksjon. Når et individs immunrespons tenderer mot, eller domineres av, en Th2-type-respons, har cytokinene forbundet med Th2-responsen en tendens til å under-
 10 trykke immunsystemets kapasitet til å samle en kraftig Th1-respons samtidig. Det motsatte er også generelt tilfelle. Når pattedyrs immunresponser begynner å resultere i en økende Th2-respons, tenderer Th1-responsen på den samme tilstanden til å svekkes. Svake Th1-responser kan være forbundet med progresjon av noen infeksjoner eller andre tilstander, se f.eks. M. Clerici og G.M. Shearer,
 15 Immunol. Today 14:107-111, 1993; M. Clerici og G.M. Shearer, Immunol. Today 15:575-581, 1994. Oppfinnelsen tilveiebringer forbindelser og preparater som er nyttige til å forsterke Th1-immunresponser.

FORMÅL MED OPPFINNELSEN.

20 Oppfinnelsens preparater, formuleringer eller fremgangsmåter fullfører ett eller flere av følgende formål.

Et formål for oppfinnelsen er å tilveiebringe nye steroid-forbindelser eller analoger som er egnet for terapeutiske og andre anvendelser, så som immun-modulatorer. Formålene for oppfinnelsen innbefatter videre å tilveiebringe BrEA-
 25 hemihydrat ($\text{BrEA}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$), preparater som omfatter BrEA-hemihydrat og fremgangsmåter for å fremstille og anvende det. Et formål er å tilveiebringe preparater man kan benytte som mellomprodukter for å fremstille farmasøytiske formuleringer for mennesker og veterinær-formuleringer inneholdende en forbindelse(r) ifølge krav 1.

30

KORT BESKRIVELSE AV FIGURENE.

Fig. 1 er et FTIR- (Fourier transform infrarødt) spektrum oppnådd ved USP-metode <197> av BrEA-hemihydrat som ble fremstilt ved utfelling av BrEA fra etanol og vann.

Fig. 2 er et FTIR-spektrum oppnådd ved USP-metode <197> av vannfritt BrEA som ble fremstilt ved utfelling av BrEA fra vannfri metanol.

Fig. 3 viser en DSC endoterm av BrEA-hemihydrat som ble fremstilt ved utfelling av BrEA fra etanol og vann.

5 Fig. 4 viser en DSC endoterm av vannfritt BrEA som ble fremstilt ved utfelling av BrEA fra vannfri metanol.

Fig. 5 er et XRD- (pulver-røntgen-diffraksjon) spektrum av BrEA-hemihydrat som ble fremstilt ved utfelling av BrEA fra etanol og vann.

Fig. 6 er et FTIR-spektrum oppnådd ved USP-metode <197> av BrEA-hemihydrat
10 som ble fremstilt ved utfelling av BrEA fra aceton og vann.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN.

I overensstemmelse med formålene tilveiebringer oppfinnelsen en forbindelse kjennetegnet ved at den er 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-
15 on hemihydrat.

Beslektede utførelsesformer innbefatter BrEA-hemihydrat og én eller flere eksipienter egnet for farmasøytisk bruk for mennesker eller for veterinær-bruk. En annen beslektet utførelsesform er en fremgangsmåte for å fremstille BrEA-hemihydrat som omfatter å utfelle BrEA fra en løsning som omfatter etanol og vann.

20 Utførelsesformer ifølge oppfinnelsen innbefatter 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on hemihydrat ifølge krav 1, kjennetegnet ved en eller flere av (1) en absorpsjon endoterm begynnelse som målt ved differensiel scanning kalorimetrisk analyse av ca. 100°C +/- 2°C, (2) to karbonyl absorpsjonsbånd ved omtrent 1741 cm⁻¹ og 1750 cm⁻¹ som målt ved Fourier transform infrarød absorpsjons-
25 spektroskopi, (3) et vanninnhold på ca. 2,4 % vekt/vekt til omtrent 2,6 % vekt/vekt som målt ved Karl Fisher titrering og (4) 1, 2, 3 eller flere XRD topper ved Theta verdier på ca. 17.8° +/- 0.2°, 23.8 +/- 0.2°, 24.2° +/- 0.2, 26.9° - 27.2, 28,6° +/- 0.2°, 30.1 +/- 0.2° og 32.2° +/- Theta hvori XRD toppene blir bestemt ved anvendelse av Cu-Ka stråling.

30 I andre utførelsesformer tilveiebringer oppfinnelsen 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on hemihydrat ifølge krav 1, kjennetegnet ved at det blir malt til en gjennomsnittelig partikkelstørrelse på 0,01 – 200 μ m.

Utførelsesformer ifølge oppfinnelsen innbefatter også 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on hemihydrat ifølge krav 1, kjennetegnet ved det blir malt til en gjennomsnittelig partikkelstørrelse på 0,1 - 10 μ m.

Andre utførelsesformer innbefatter en farmasøytisk formulering, kjennetegnet ved at den omfatter 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on hemihydrat og en eller flere eksipienter egnede for human farmasøytisk anvendelse.

Utførelsesformer innbefatter farmasøytisk formulering som hver er i form av en enhetsdosering som omfatter 3 til 1000 mg 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on.

En annen utførelsesform er en farmasøytisk formulering i form av en tablett, kapsel, pastill, løsning, suspensjon, gel eller koloid.

En ytterligere utførelsesform er en farmasøytisk formulering i form av en tablett, kapsel, pastill, løsning, suspensjon, gel eller koloid, hvori enhetsdoseringen er egnet for oral, ventral, topisk, bukal eller sublingual administrering til et individ.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN.

Definisjoner. Som benyttet her og med mindre annet er angitt eller implisert i sammenhengen, har de følgende betegnelser betydningene definert her.

En "formulering ifølge oppfinnelsen" eller "formulering" betyr et preparat ifølge oppfinnelsen som man kan administrere parenteralt til et menneske eller dyr uten ytterligere manipuleringer som endrer ingrediensene eller ingrediens-proporsjonene som er til stede. Formuleringer er egnet for bruk for mennesker eller veterinærbruk.

Et "preparat ifølge oppfinnelsen" er et preparat som er et mellomprodukt man kan benytte til å fremstille formuleringer ifølge oppfinnelsen, dvs. en endring(er) i en ingrediens(er) eller dens mengde(r) er nødvendig for å fremstille formuleringen. Således innbefatter preparater ifølge oppfinnelsen preparater hvor ytterligere bearbeiding kreves før det er en formulering, for eksempel blanding eller tilsetning av en ønsket mengde av en ingrediens.

En "eksipient" betyr en bestanddel eller en ingrediens som er akseptabel i den forstand at den er forlikelig med de andre ingrediensene i preparatene eller

formuleringene ifølge oppfinnelsen og ikke altfor skadelig for pasienten eller dyret som formuleringen skal administreres til. Slik det benyttes her, innbefatter "eksipienter" væsker, så som benzylbenzoat, bomullsfrøolje, N,N-dimetylacetamid, en C₂₋₁₂-alkohol (f.eks. etanol), glycerol, peanøttolje, en polyetylenglykol ("PEG"), vitamin E, valmuefrøolje, propylenglykol, saflorolje, sesamolje, soyabønneolje og vegetabilsk olje. Eksipienter, som benyttet her, vil eventuelt ekskludere kloroform, dioksan, vegetabilsk olje, DMSO eller enhver kombinasjon av disse. Eksipienter omfatter én eller flere bestanddeler som typisk benyttes på fagområdet farmasøytiske formuleringer, f.eks. fyllstoffer, bindemidler, sprengningsmidler og smøremidler.

Et "individ" betyr et menneske eller dyr. Vanligvis er dyret et virveldyr så som en primat, gnager, et husdyr eller et villdyr. Primater innbefatter sjimpanser, "cynomologous" aper, edderkopp-aper, og makaker, f.eks. *Rhesus*. Gnagere innbefatter mus, rotter, skogmurmeldyr, ildere, kaniner og hamstere. Husdyr og ville dyr innbefatter kyr, hester, griser, dyr av hjortefamilien, bison, bøffel, dyr av katteslekten, f.eks. huskatt, dyr av hundeslekten, f.eks. hunder, fjørfe, f.eks. kylling, emu, struts, og fisk, f.eks. ørret, steinbit og laks. Individ innbefatter hvilken som helst av hver enkelt av foregående, f.eks. alle ovenstående, men utelukker én eller flere grupper eller arter så som mennesker, primater eller gnagere.

"Alkyl", som benyttet her, betyr koblede normale, sekundære, tertiære eller cykliske karbonatomer, dvs. lineære, forgrenede eller cykliske. Antallet karbonatomer i en alkylgruppe eller -del er 1 til omtrent 20, med mindre annet er spesifisert, f.eks. betyr C₁₋₈-alkyl en alkyl-del inneholdende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 karbonatomer. Eksempler innbefatter metyl, etyl, 1-propyl (*n*-propyl), 2-propyl (*i*-propyl, -CH(CH₃)₂), 1-butyl (*n*-butyl), 2-metyl-1-propyl (*i*-butyl, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butyl (*s*-butyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metyl-2-propyl (*t*-butyl, -C(CH₃)₃), 1-pentyl (*n*-pentyl), 2-pentyl (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentyl (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metyl-2-butyl (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metyl-2-butyl (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metyl-1-butyl (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metyl-1-butyl (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-heksyl, 2-heksyl (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-heksyl (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metyl-2-pentyl (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metyl-2-pentyl (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metyl-2-pentyl (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metyl-3-pentyl (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metyl-3-pentyl (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetyl-2-butyl (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂),

3,3-dimetyl-2-butyl ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl og cycloheksyl.

“Alkenyl” betyr koblede normale, sekundære, tertiære eller cykliske karbonatomer hvor én eller flere dobbeltbindinger (f.eks. $-\text{CH}=\text{CH}-$) er til stede, typisk 1, 2 eller 3, vanligvis 1 eller 2. Antallet karbonatomer i en alkenylgruppe eller -del er 2 til omtrent 20, med mindre annet er spesifisert, f.eks. betyr C_{1-8} -alkenyl en alkenyl-del inneholdende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 karbonatomer.

“Alkynyl” betyr koblede normale, sekundære, tertiære eller cykliske karbonatomer hvor én eller flere trippelbindinger ($-\text{C}\equiv\text{C}-$) er til stede, typisk 1, 2 eller 3, vanligvis 1. Antallet karbonatomer i en alkynylgruppe eller -del er 2 til omtrent 20, med mindre annet er spesifisert, f.eks. betyr C_{1-8} -alkynyl en alkynyl-del inneholdende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 karbonatomer.

“Substituert alkyl”, “substituert alkenyl” og “substituert alkynyl” betyr en alkyl-, alkenyl- eller alkynyl-gruppe som har en substituent(er) koblet til et karbonatom eller substituent(er) som avbryter en karbonatom-kjede.

Substituenten innbefatter etere ($-\text{O}-$), ketoner ($-\text{C}(\text{O})-$), $-\text{OR}^{\text{PR}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{PR}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{\text{PR}}$, $-\text{C}(\text{S})\text{O}-$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NR}^{\text{PR}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{PR}})_2$, $-\text{NHR}^{\text{PR}}$, $-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-\text{NR}^{\text{PR}}$, $-\text{CH}_2-\text{NHR}^{\text{PR}}$, $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\text{PR}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{PR}}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}^{\text{PR}}$, $-\text{NR}^{\text{PR}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{PR}}$, $-\text{NR}^{\text{PR}}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{\text{PR}}$, $-\text{NR}^{\text{PR}}\text{CH}_2-$, $-\text{NR}^{\text{PR}}\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{S}-$, $-\text{SR}^{\text{PR}}$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})\text{OR}^{\text{PR}}$, $-\text{S}(\text{O})\text{H}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, halogen, og kombinasjoner av disse grupper, hvor R^{PR} uavhengig er hydrogen, en beskyttelsesgruppe eller begge R^{PR} sammen er en beskyttelsesgruppe. Substituenten er uavhengig valgt når mer enn én er til stede. Alkenyl- og alkynylgrupper som omfatter en substituent(er), blir typisk substituert ved et karbon som er én eller flere metylen-deler fjernet fra dobbeltbindingen, f.eks. adskilt med minst én, to eller flere $-\text{CH}_2$ -deler.

“Beskyttelsesgruppe” betyr en gruppe som forhindrer atomet som den er bundet til, i å ta del i uønskede reaksjoner. F.eks. for $-\text{OR}^{\text{PR}}$ kan R^{PR} være hydrogen eller en beskyttelsesgruppe for oksygenatomet i et hydroksyl, mens for $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{\text{PR}}$ kan R^{PR} være hydrogen eller en karboksyl-beskyttelsesgruppe, for

-SR^{PR} kan R^{PR} være hydrogen eller en beskyttelsesgruppe for svovel i tioler for eksempel, og for -NHR^{PR} eller -N(R^{PR})₂ kan R^{PR} være hydrogen eller en nitrogenatom-beskyttelsesgruppe for primære eller sekundære aminer. Hydroksyl, amin og andre reaktive grupper finnes i forbindelser med formel 1 ved f.eks. R¹ eller R². Disse grupper kan kreve beskyttelse mot reaksjoner som finner sted andre steder i molekylet. Beskyttelsesgruppene for oksygen, svovel eller nitrogenatomer benyttes vanligvis til å forhindre uønskede reaksjoner med elektrofile forbindelser, så som acylering benyttet f.eks. in steroidkjemi.

"Ester" betyr en gruppe som omfatter en -C(O)-O-struktur. Typisk omfatter estere, som benyttet her, en organisk gruppe inneholdende omtrent 1-50 karbonatomer (f.eks. omtrent 2-20 karbonatomer) og 0 til omtrent 10 uavhengig utvalgte heteroatomer (f.eks. O, S, N, P, Si), hvor den organiske gruppen er bundet til en steroid-kjerne med formel 1 ved f.eks. R¹ eller R² via -C(O)-O-strukturen, f.eks. organisk gruppe-C(O)-O-steroid eller organisk gruppe-O-C(O)-steroid. Den organiske gruppe omfatter vanligvis én eller flere av hvilken som helst av de organiske grupper beskrevet ovenfor, f.eks. C₁₋₂₀-alkylgrupper, C₂₋₂₀-alkenylgrupper, C₂₋₂₀-alkynylgrupper, arylgrupper, C₂₋₉-heterocykluser eller substituerte derivater av hvilke som helst av disse, som f.eks. omfatter 1, 2, 3, 4 eller flere substituent, hvor hver substituent er uavhengig valgt. Typiske substisusjoner for hydrogen eller karbonatomer i disse organiske grupper innbefatter 1, 2, 3, 4 eller flere, vanligvis 1, 2, eller 3 -O-, -S-, -NR^{PR}- (innbefattende -NH-), -C(O)-, =O, =S, -N(R^{PR})₂ (innbefattende -NH₂), -C(O)OR^{PR} (innbefattende -C(O)OH), -OC(O)R^{PR} (innbefattende -O-C(O)-H), -OR^{PR} (innbefattende -OH), -SR^{PR} (innbefattende -SH), -NO₂, -CN, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -OC(O)-, -C(O)O-, -O-A8, -S-A8, -C(O)-A8, -OC(O)-A8, -C(O)O-A8, =N-, -N=, =N-OH, -OPO₃(R^{PR})₂, -OSO₃H₂ eller halogengrupper eller atomer, hvor hver R^{PR} er -H, en uavhengig valgt beskyttelsesgruppe eller begge R^{PR} sammen utgjør en beskyttelsesgruppe, og A8 er C₁₋₈-alkyl, C₂₋₈-alkenyl, C₂₋₈-alkynyl, C₁₋₄-alkyl-aryl (f.eks. benzyl), aryl (f.eks. fenyl) eller C₀₋₄-alkyl-C₂₋₉-heterocyklus. Substitusjoner er uavhengig valgt. Den organiske gruppe innbefatter forbindelser definert av R₄-variabelen. De organiske grupper utelukker åpenbart ustabile grupper, f.eks. -O-O-, unntatt der hvor slike ustabile grupper er flyktige typer som man kan benytte til å fremstille en forbindelse med tilstrekkelig kjemisk stabilitet for én eller flere av anvendelsene beskrevet heri. Substitusjonene listet opp ovenfor er typisk

substituenten som man kan benytte til å erstatte ett eller flere karbonatomer, f.eks. -O- eller -C(O)-, eller ett eller flere hydrogenatomer, f.eks. halogen, -NH₂ eller -OH.

“Tioester” betyr en gruppe som omfatter en-C(S)-O-struktur. Typisk
 5 omfatter tioestere som benyttet her, en organisk gruppe inneholdende omtrent 1-50 karbonatomer (f.eks. omtrent 2-20 karbonatomer) og 0 til omtrent 10 heteroatomer (f.eks. O, S, N, P, Si), hvor den organiske gruppe er bundet til en steroid-kjerne med formel 1 ved R² via -C(S)-O-strukturen, f.eks. organisk gruppe-C(S)-O-steroid eller organisk gruppe-O-C(S)-steroid. Den organiske gruppe er som
 10 beskrevet ovenfor for estere.

“Fosfoester” eller “fosfatester” betyr en gruppe som omfatter en
 -O-P(OR^{PR})(O)-O-struktur, hvor R^{PR} er hydrogen (-H), en beskyttelsesgruppe eller en organisk gruppe som beskrevet for estere. Typisk omfatter fosfoestere som
 15 benyttet her, et hydrogenatom, en beskyttelsesgruppe eller en organisk gruppe inneholdende omtrent 1-50 karbonatomer og 0 til omtrent 10 heteroatomer (f.eks. O, S, N, P, Si) koblet til en steroid-kjerne med formel 1 ved R¹-R⁶, R¹⁰, R¹⁵, R¹⁷ eller R¹⁸ via -O-P(O)(O)-O-strukturen, f.eks. organisk gruppe-O-P(O)(OH)-O-steroid. Den organiske gruppe er som beskrevet ovenfor for estere.

“Fosfotioester” betyr en gruppe som omfatter en-O-P(SR^{PR})(O)-O-struktur
 20 hvor R^{PR} er -H, en beskyttelsesgruppe eller en organisk gruppe som beskrevet for estere. Typisk omfatter fosfotioestere som benyttet her et hydrogenatom, en beskyttelsesgruppe eller en organisk gruppe inneholdende omtrent 1-50 karbonatomer og 0 til omtrent 10 heteroatomer (f.eks. O, S, N, P, Si) koblet til en steroid-kjerne med formel 1 ved R¹-R⁶, R¹⁰, R¹⁵, R¹⁷ eller R¹⁸ via -O-P(O)(O)-O-strukturen, f.eks. organisk gruppe-O-P(O)(SH)-O-steroid. Den organiske gruppe
 25 er som beskrevet ovenfor for estere.

“Fosfonoester” betyr en gruppe som omfatter en -P(OR^{PR})(O)-O-struktur
 hvor R^{PR} er -H, en beskyttelsesgruppe eller en organisk gruppe som beskrevet for estere. Typisk omfatter fosfonoestere som benyttet her, et hydrogenatom, en
 30 beskyttelsesgruppe eller en organisk gruppe inneholdende omtrent 1-50 karbonatomer og 0 til omtrent 10 heteroatomer (f.eks. O, S, N, P, Si) koblet til en steroid-kjerne med formel 1 ved R¹-R⁶, R¹⁰, R¹⁵, R¹⁷ eller R¹⁸ via -P(OR^{PR})(O)-O-struktur, dvs. organisk gruppe-P(OR^{PR})(O)-O-steroid eller steroid-P(OR^{PR})(O)-O-organisk gruppe. Den organiske gruppe er som beskrevet ovenfor for estere.

“Fosfiniester” betyr en gruppe som omfatter en- $P(OR^{PR})$ -O-struktur hvor R^{PR} er -H, en beskyttelsesgruppe eller en organisk gruppe som beskrevet for estere. Typisk omfatter fosfiniester som benyttet her, et hydrogenatom, en beskyttelsesgruppe eller en organisk gruppe inneholdende omtrent 1-50

- 5 karbonatomer og 0 til omtrent 10 heteroatomer (f.eks. O, S, N, P, Si) koblet til en steroid-kjerne med formel 1 ved R^1 - R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} eller R^{18} via $-P(OR^{PR})$ -O-strukturen, dvs. organisk gruppe- $P(OR^{PR})$ -O-steroid eller steroid- $P(OR^{PR})$ -O-organisk gruppe. Den organiske gruppe er som beskrevet ovenfor for estere.

“Sulfatester” betyr en gruppe som omfatter en -O-S(O)(O)-O-struktur.

- 10 Typisk omfatter sulfatester som benyttet her, et hydrogenatom, en beskyttelsesgruppe eller en organisk gruppe inneholdende omtrent 1-50 karbonatomer og 0 til omtrent 10 heteroatomer (f.eks. O, S, N, P, Si) koblet til en steroid-kjerne med formel 1 ved R^1 - R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} eller R^{18} via -O-S(O)(O)-O-strukturen, f.eks. organisk gruppe-O-S(O)(O)-O-steroid. Den organiske gruppe er som beskrevet
- 15 ovenfor for estere.

- “Sulfittester” betyr en gruppe som omfatter en-O-S(O)-O-struktur. Typisk omfatter sulfittester som benyttet her, en organisk gruppe inneholdende omtrent 1-50 karbonatomer og 0 til omtrent 10 heteroatomer (f.eks. O, S, N, P, Si) koblet til en steroid-kjerne med formel 1 ved R^1 - R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} eller R^{18} via -O-S(O)-O-
- 20 strukturen, f.eks. organisk gruppe-O-S(O)-O-steroid. Den organiske gruppe er som beskrevet ovenfor for estere.

- “Tioacetal” betyr en gruppe som omfatter en-S-C(O)-struktur. Typisk omfatter tioacetal grupper som benyttet her, en organisk gruppe inneholdende omtrent 1-50 karbonatomer og 0 til omtrent 10 heteroatomer (f.eks. O, S, N, P, Si)
- 25 koblet til en steroid-kjerne med formel 1 ved R^1 - R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} eller R^{18} via -S-C(O)-strukturen, f.eks. organisk gruppe-S-C(O)-steroid eller steroid-S-C(O)-organisk gruppe. Den organiske gruppe er som beskrevet ovenfor for estere.

- “Amid” betyr en organisk gruppe som beskrevet for ester, som omfatter 1, 2, 3, 4 eller flere -C(O)- NR^{PR} -grupper, vanligvis 1 eller 2, hvor R^{PR} er -H eller en beskyttelsesgruppe, R^{PR} er vanligvis H. I noen utførelsesformer er -C(O) NR^{PR} -
- 30 gruppen koblet til steroid-kjernen ved R^1 - R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} eller R^{18} , dvs. organisk gruppe-C(O) NR^{PR} -steroid eller steroid-C(O) NR^{PR} -organisk gruppe.

“Eter” betyr en organisk gruppe som beskrevet for ester, som omfatter 1, 2, 3, 4 eller flere -O-grupper, vanligvis 1 eller 2. I noen utførelsesformer er -O-

gruppen koblet til steroid-kjernen ved R^1 - R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} eller R^{18} , f.eks. organisk gruppe-O-steroid.

"Tioeter" betyr en organisk gruppe som beskrevet for ester, som omfatter 1, 2, 3, 4 eller flere -S-grupper, vanligvis 1 eller 2. I noen utførelsesformer, er -S-gruppen koblet til steroid-kjernen ved R^1 - R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} eller R^{18} , f.eks. organisk gruppe-S-steroid.

"Acylgruppe" betyr en organisk gruppe som beskrevet for ester, som omfatter 1, 2, 3, 4 eller flere -C(O)-grupper. I noen utførelsesformer er -C(O)-gruppen koblet til steroid-kjernen ved R^1 - R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} eller R^{18} , f.eks. organisk gruppe-C(O)-steroid.

"Karbonat" betyr en organisk gruppe som beskrevet for ester, som omfatter 1, 2, 3, 4 eller flere -O-C(O)-O-strukturer. Typisk omfatter karbonatgrupper som benyttet her, en organisk gruppe inneholdende omtrent 1-50 karbonatomer og 0 til omtrent 10 heteroatomer (f.eks. O, S, N, P, Si) koblet til en steroid-kjerne med formel 1 ved R^1 - R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} eller R^{18} via -O-C(O)-O-struktur, f.eks. organisk gruppe-O-C(O)-O-steroid.

"Karbamat" betyr en organisk gruppe som beskrevet for ester, som omfatter 1, 2, 3, 4 eller flere -O-C(O)NR^{PR}-strukturer hvor R^{PR} er -H, en beskyttelsesgruppe eller en organisk gruppe som beskrevet for ester. Typisk omfatter karbamat-grupper som benyttet her, en organisk gruppe inneholdende omtrent 1-50 karbonatomer og 0 til omtrent 10 heteroatomer (f.eks. O, S, N, P, Si) koblet til en steroid-kjerne med formel 1 ved R^1 - R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} eller R^{18} via -O-C(O)-NR^{PR}-strukturen, f.eks. organisk gruppe-O-C(O)-NR^{PR}-steroid eller steroid-O-C(O)-NR^{PR}-organisk gruppe.

Som benyttet her, betyr "monosakkarid" et polyhydroksyaldehyd eller keton med den empiriske formel (CH₂O)_n, hvor n er 3, 4, 5, 6 eller 7. Monosakkarid innbefatter former med åpen kjede og lukket kjede, men vil vanligvis være i lukket kjede-former. Monosakkarid innbefatter heksofuranose- og pentofuranose-sukkerarter så som 2'-deoksyribose, ribose, arabinose, xylose, deres 2'-deoksy- og 3'-deoksy-derivater og deres 2',3'-dideoksy-derivater. Monosakkarid innbefatter også 2',3' dideoksydidehydro-derivatet av ribose. Monosakkarider innbefatter D-, L- og DL-isomerene av glukose, fruktose, mannose, idose, galaktose, allose, gulose, altrose, talose, fucose, erythrose, treose, lyxose,

erytrulose, ribulose, xylulose, ribose, arabinose, xylose, psicose, sorbose, tagatose, glyceraldehyd, dihydroksyacetone og deres monodeoksyderivater så som rhamnose. Monosakkarider er eventuelt beskyttet eller delvis beskyttet.

Eventuelt substituert alkylgruppe, eventuelt substituert alkenylgruppe, eventuelt substituert alkynylgruppe, eventuelt substituert arylgruppe og eventuelt substituert heterocyklus, betyr substitusjoner som innbefatter C₁₋₂₀-alkyl-grupper, C₂₋₂₀-alkenylgrupper, C₂₋₂₀ alkynylgrupper, arylgrupper, C₂₋₈-heterocykluser eller substituerte derivater av hvilke som helst av disse. Typiske substitusjoner for disse organiske grupper innbefatter 1, 2, 3, 4 eller flere, vanligvis 1 eller 2, -O-, -S-, -NR^{PR}-, -C(O)-, -N(R^{PR})₂, -C(O)OR^{PR}, -OC(O)R^{PR}, -OR^{PR}, -SR^{PR}, -NO₂, -CN, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -OC(O)-, -C(O)O-, -O-A8, -S-A8, -C(O)-A8, -OC(O)-A8, -C(O)O-A8, =N-, -N=, -OPO₂R^{PR}, -OSO₃H eller halogengrupper eller atomer, hvor R^{PR} uavhengig er -H, en beskyttelsesgruppe eller begge R^{PR} sammen er en beskyttelsesgruppe og A8 er C₁₋₈-alkyl, C₁₋₈-alkenyl, C₁₋₈-alkynyl, C₁₋₄-alkyl-aryl (f.eks. benzyl), aryl (f.eks. fenyl) eller C₁₋₄-alkyl-C₁₋₅-heterocyklus. Substitusjoner er uavhengig valgt. De organiske grupper som beskrevet her, og for andre hvilke som helst andre grupper beskrevet her, utelukker åpenbart ustabile grupper, f.eks. -O-O-, unntatt hvor slike ustabile grupper er flyktige typer som man kan benytte til å fremstille en forbindelse med tilstrekkelig kjemisk stabilitet for én eller flere av anvendelsesområdene beskrevet heri.

Eventuelt substituert "monosakkarid" omfatter enhver C3-C7-sukkerart, D-, L- eller DL-konfigurasjoner, f.eks. erytrose, glycerol, ribose, deoksyribose, arabinose, glukose, mannose, galaktose, fucose, mannose, glucosamin, N-acetylneuraminsyre, N-acetylglucosamin, N-acetylgalactosamin som eventuelt er substituert ved én eller flere hydroksylgrupper. Egnede substitusjoner innbefatter hydrogen, beskyttet hydroksyl, karboksyl, azido, cyano, -O-C₁₋₆-alkyl, -S-C₁₋₆-alkyl, -O-C₂₋₆-alkenyl, -S-C₂₋₆-alkenyl, eventuelt beskyttet amin, eventuelt beskyttet karboksyl, halogen, tiol eller beskyttet tiol. Koblingen mellom monosakkaridet og steroidet er α eller β .

Eventuelt substituert "oligosakkarid" omfatter to, tre, fire eller flere av en hvilken som helst C3-C7-sukkerart som er kovalent koblet til hverandre. De koblede sukkerarter kan ha D-, L- eller DL-konfigurasjoner. Egnede sukkerarter og substitusjoner er som beskrevet for monosakkarider. Koblingen mellom

oligosakkaridet og steroidet er α eller β , slik som koblingen mellom monosakkaridene som omfatter oligosakkaridet.

Nukleosid innbefatter 3TC, AZT, D4T, ddI, ddC, G, A, U, C, T, dG, dA, dT og dC.

- 5 Polymer innbefatter bioforlikelige organiske polymerer, f.eks. PEG'er og polyhydroksyalkylpolymerer.

PEG betyr en etylenglykolpolymer som inneholder omtrent 20 til omtrent 2000000 koblete monomerer, typisk omtrent 50-1000 koblete monomerer, vanligvis omtrent 100-300. Polyetylenglykoler innbefatter PEG'er inneholdende
10 forskjellig antall koblete monomerer, f.eks. PEG20, PEG30, PEG40, PEG60, PEG80, PEG100, PEG115, PEG 200, PEG 300, PEG400, PEG500, PEG600, PEG 1000, PEG1500, PEG2000, PEG 3350, PEG4000, PEG4600, PEG5000, PEG6000, PEG8000, PEG11000, PEG12000, PEG2000000 og hvilken som helst blanding derav.

- 15 Aminosyre. "Aminosyre " betyr en aminosyregruppe som omfatter enhver naturlig forekommende eller syntetisk aminosyrerest, dvs. en hvilken som helst gruppe som omfatter minst ett karboksyl og minst én aminorest direkte koblet med én, to, tre eller flere karbonatomer, typisk ett (α)karbonatom. Naturen og identiteten til den inngripende struktur lokalisert mellom karboksylet og amino-
20 gruppene kan ha mange forskjellige strukturer, innbefattende dem beskrevet heri. Typisk har aminosyrer koblet til steroidet via amingruppen tilstrekkelig tilpassing og lengde til å være i stand til autokatalytisk hydrolyse av aminosyrestteroid-bindingen og frigjøring av steroidet. Dette kan inntreffe når det frie karboksyl frembringes *in vivo* ved de-forestring, de-amidering eller peptidolytisk spaltning av
25 forløperen inneholdende en kobling mellom aminosyrens aminogruppe og steroidet. Hydrolyse av bindingen mellom en aminosyres karboksyl eller aminogruppe og steroidet kan også inntreffe ved kjemisk eller enzymatisk aktivitet, f.eks. esterase-spaltning eller ikke-enzymatisk hydrolyse.

- Generelt er aminosyrene som tilsvare restene som anvendes i
30 forbindelsene ifølge oppfinnelsen naturlig forekommende, og har ingen betydelig farmakologisk aktivitet i seg selv. Imidlertid kan optimal farmakokinetisk aktivitet, (i det vesentlig fullstendig hydrolyse ved hydrolyse av den distale amid- eller ester-binding) bli oppnådd ved anvendelse av ikke naturlig forekommende aminosyre-

rester. Den inngripende struktur kan være så enkel som metylen når aminosyre-resten er glycyli, eller substituert metylen for andre α -aminosyrer. Strukturen inneholder vanligvis opp til omtrent 5 karbon- eller heteroatomer i den direkte koblingen mellom aminosyrens karboksylkarbon og aminnitrogenet. Således kan aminosyrer omfatte inngripende etylen-, propylen-, butylen-, eller pentylengrupper eller deres substituerte analoger, så som f.eks., oksyestere eller etere hvor oksygen erstatter karbon og, om nødvendig, hydrogen. Et eksempel på en slik inngripende struktur ville være $-\text{CH}-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})-$, hvor R^{22} og R^{23} er uavhengig valgt hydrogen eller organiske grupper som beskrevet ovenfor for estere. I noen utførelsesformer er én R^{22} og R^{23} hydrogen og den andre er en C2-20 organisk gruppe. Typisk inneholder de organiske grupper omtrent 1-20 karbonatomer og 0, 1, 2, 3, 4 eller 5 uavhengig valgte heteroatomer, som typisk velges fra oksygen, nitrogen, svovel og fosfor. Generelt benyttes færre inngripende atomer når raskere hydrolyse er ønskelig, selv om større strukturer er egnet hvis de for eksempel er i besittelse av tilstrekkelig fleksibilitet eller har tilpasninger som tillater posisjonering av karboksylgruppen nær aminosyre-steroid-bindingen.

Generelt har aminosyre-resten strukturen vist i formlene nedenfor.

Vanligvis, er n 1 eller 2, R^{22} er -H og R^{23} er en gruppe inneholdende én eller flere av følgende grupper: amino, karboksyl, amid, karboksylester, hydroksyl, C6-C7-aryl, eter (-O-), tioeter (-S-), n-, s- eller t-alkyl (C1 - C6), guanidinyli, imidazolyl, indolyl, sulfhydryli, sulfoksid og fosforyli. R^{22} - og R^{23} -substituentene kan ha mange forskjellige strukturer, innbefattende dem beskrevet heri, f.eks. estere, etere eller karbonater.

Når aminosyre-restene inneholder ett eller flere chirale sentere, kan en hvilken som helst av D-, L-, meso-, treo- eller erytro- (etter som det passer) racemater eller blandinger derav, falle innenfor rammen av denne oppfinnelse. Generelt, hvis det er ønskelig å stole på ikke-enzymatiske hydrolyse-måter, bør D-isomerer anvendes. På den annen side kan L-isomerer være mer ustadige, siden de kan være tilbøyelige til både ikke-enzymatisk så vel som potensiell målrettet enzymatisk hydrolyse, og blir mer effektivt transportert av aminosyre eller dipeptidyl-transportssystemer i fordøyelseskanalen.

Eksempler på egnede aminosyre-rester innbefatter følgende: Glycyl; aminopolykarboksylsyrer, f.eks. asparaginsyre, β -hydroksyasparaginsyre,

glutaminsyre, β -hydroksyglutaminsyre, β -metylasparaginsyre, β -metylglutaminsyre, β,β -dimetylasparginsyre, γ -hydroksyglutaminsyre, β,γ -dihydroksyglutaminsyre, β -fenylglutaminsyre, γ -metylenlglutaminsyre, 3-aminoadipinsyre, 2-aminopimelinsyre, 2-aminosuberinsyre og 2-aminosebacinsyre-rester; aminosyreamid-
5 så som glutaminy og asparaginy; polyamino- eller polybasisk-monokarboksy-
syre så som arginin, lysin, β -aminoalanin, γ -aminobutylin, ornitin, citrulin,
homoarginin, homocitrullin, 5-hydroksy-2,6-diaminoheksansyre (vanligvis
hydroksylysin, innbefattende allohydroksylysin) og diaminosmørsyrer; andre
basiske aminosyre-rester så som histidiny; diaminodikarboksylyre så som α,α' -
10 diaminoravsyre, α,α' -diaminoglutarsyre, α,α' -diaminoadipinsyre, α,α' -diamino-
pimelinsyre, α,α' -diamino- β -hydroksypimelinsyre, α,α' -diaminosuberinsyre, α,α' -
diaminoazelainsyre og α,α' -diaminosebacinsyre-rester; iminosyrer så som prolin,
4- eller 3-hydroksy-2-pyrrolidinkarboksylyre (vanligvis hydroksyprolin, innbefatt-
ende allohydroksyprolin), γ -metylprolin, pipekolinsyre, 5-hydroksypipekolinsyre,
15 $-N[(CH_2)_nCOOR^{PR}]_2$, hvori n er 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 og R^{PR} er $-H$ eller en
beskyttelsesgruppe, og azetidin-2-karboksylyre-rester; et mono- eller di-alkyl
(typisk $C_1 - C_8$ -forgrenet eller normal) aminosyre så som alanin, valin, leucin,
allylglycin, butylin, norvalin, norleucin, heptylin, α -metylserin, α -amino- α -metyl- γ -
hydroksyvalerinsyre, α -amino- α -metyl- δ -hydroksyvalerinsyre, α -amino- α -metyl- ϵ -
20 hydroksykapronsyre, isovalin, α -metylglutaminsyre, α -aminoisosmørsyre, α -
aminodietyleddiksyre, α -aminodiisopropyleddiksyre, α -aminodi-n-propyleddiksyre,
 α -aminodiisobutyleddiksyre, α -aminodi-n-butyleddiksyre, α -aminoetylisopropyl-
eddiksyre, α -amino-n-propyleddiksyre, α -aminodiisoamyeddiksyre, α -metyl-
asparaginsyre, α -metylglutaminsyre, 1-aminocyklopropan-1-karboksylyre;
25 isoleucin, alloisoleucin, tert-leucin, β -metyltryptofan og α -amino- β -etyl- β -
fenylpropionsyre-rester; β -fenylseriny; alifatisk α -amino- β -hydroksysyrer så som
serin, β -hydroksyleucin, β -hydroksynorleucin, β -hydroksynorvalin og α -amino- β -
hydroksystearinsyre-rester; α -amino, α -, γ -, δ - eller ϵ -hydroksysyrer så som
homoserin, γ -hydroksynorvalin, δ -hydroksynorvalin og epsilon-hydroksynorleucin-
30 rester; canaviny og canaliny; γ -hydroksyornitiny; 2-heksosaminsyrer så som D-
glucosaminsyre eller D-galaktosaminsyre-rester; α -amino- β -tioler så som
penicillamin, β -tiolnorvalin eller β -tiolbutylin-rester; andre svovelholdige

aminosyre-rester innbefattende cystein; homocystin; β -fenylmetionin; metionin; S-allyl-L-cystein-sulfoksid; 2-tiolhistidin; cystationin; og tioletere av cystein eller homocystein; fenylalanin, tryptofan og ring-substituerte α -aminosyrer så som fenyl- eller cycloheksylaminosyrene α -aminofenyleddiksyre, α -aminocycloheksyl-
 5 eddiksyre og α -amino- β -cycloheksylpropionsyre; fenylalanin-analoger og derivater som omfatter aryl, lavere alkyl, hydroksy, guanidino, oksyalkyleter, nitro, svovel eller halogen-substituert fenyl (f.eks. tyrosin, metyltyrosin og o-klor-, p-klor-, 3,4-diklor, o-, m- eller p-metyl-, 2,4,6-trimetyl-, 2-etoksy-5-nitro, 2-hydroksy-5-nitro og p-nitro-fenylalanin); furyl-, tienyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, purin eller naftylalaniner; og
 10 tryptofan-analoger og derivater innbefattende kynurenin, 3-hydroksykynurenin, 2-hydroksytryptofan og 4-karboksytryptofan-rester; α -amino-substituerte aminosyre-rester innbefattende sarcosin (N-metylglycin), N-benzylglycin, N-metylalanin, N-benzylalanin, N-metylphenylalanin, N-benzylphenylalanin, N-metylvalin og N-benzylvalin; og α -hydroksy og substituerte α -hydroksyaminosyre-rester
 15 innbefattende serin, treonin, allotreonin, fosfoserin og fosfotreonin-rester.

En hvilken som helst av foregående eller andre kjente aminosyrer kan anvendes. Typisk er aminosyrer i stand til autokatalytisk å hydrolysere aminosyre-steroid-bindingen. Således inneholder de typisk, eller når de blir hydrolysert *in vivo*, en fri karboksylgruppe eller amingruppe.

20 Også av interesse er hydrofobe aminosyrer så som mono- eller di-alkyl eller arylaminosyrer, cycloalkylaminosyrer og lignende. Disse rester, sammen med R²⁹-R³⁴ (R³¹-R³⁴ er definert nedenfor) kan bidra til celle-permeabilitet ved modulering av lipofilisiteten til en forbindelse med formel 1 eller formel 2. Typisk inneholder resten ikke en sulfhydryl- eller guanidino-substituent.

25 Peptid. Én, 2, 3 eller flere av R¹-R⁴ kan omfatte et "peptid", dvs. to eller flere aminosyrer som definert ovenfor. Typisk er aminosyrene koblet via normale peptidbindinger, dvs. -CO-NH-, mellom nærliggende aminosyre-rester. Peptider omfatter dipeptider (dimerer), tripeptider (trimerer), korte peptider med 4, 5, 6, 8, 10 eller 15 rester, og lengre peptider eller proteiner med omtrent 100 eller flere
 30 rester. Forbindelser ifølge oppfinnelsen som omfatter et peptid kan anvendes som immunogener, pro-medikamenter eller som syntetiske forløpere for andre steroid-derivater. I én utførelsesform vil peptidet inneholde et peptidolytisk enzym-spaltningssete på peptidbindingen som kobler den første resten og den

neste resten distalt til steroid-resten. Slike spaltningssteder er eventuelt flankert av enzymatiske gjenkjennelses-strukturer, f.eks. spesielle rester gjenkjent av et hydrolytisk enzym, f.eks. en peptidase lokalisert i serum eller i cellene.

Peptidolytiske enzymer er velkjente, og innbefatter spesielt karboksypeptidaser. Karboksypeptidaser nedbryter polypeptider ved å fjerne C-terminale rester, og er spesifikk i mange tilfeller for spesielle C-terminale sekvenser. Slike enzymer og deres substratkrav er velkjente. F.eks. er et dipeptid som har et gitt par av rester og en fri karboksyl-terminus kovalent bundet via dets α -aminogruppe til steroid-kjernen. Det er forventet at peptidet vil bli spaltet av den passende dipeptidase, protease eller ved kjemisk hydrolyse, og overlate til karboksylet på den proksimale aminosyrerest å autokatalytisk spalte amidat-bindingen.

Eksempler på egnede dipeptidylgrupper (betegnet ved sine enkelt-bokstav-symboler) er vist i tabellen nedenfor.

SYMBOL

	1-bokstavs	3-bokstavs	AMINOSYRE
	Y	Tyr	tyrosin
	G	Gly	glycin
	F	Phe	fenylalanin
20	M	Met	metionin
	A	Ala	alanin
	S	Ser	serin
	I	Ile	isoleucin
	L	Leu	leucin
25	T	Thr	treonin
	V	Val	valin
	P	Pro	prolin
	K	Lys	lysin
	H	His	histidin
30	Q	Gln	glutamin
	E	Glu	glutaminsyre
	W	Trp	tryptofan
	R	Arg	arginin
	D	Asp	asparaginsyre
35	N	Asn	asparagin
	C	Cys	cystein

AA, AR, AN, AD, AC, AE, AQ, AG, AH, AI, AL, AK, AM, AF, AP, AS, AT, AW, AY,
 AV, RA, RR, RN, RD, RC, RE, RQ, RG, RH, RI, RL, RK, RM, RF, RP, RS, RT,
 RW, RY, RV, NA, NR, NN, ND, NC, NE, NQ, NG, NH, NI, NL, NK, NM, NF, NP,
 NS, NT, NW, NY, NV, DA, DR, DN, DD, DC, DE, DQ, DG, DH, DI, DL, DK, DM,
 5 DF, DP, DS, DT, DW, DY, DV, CA, CR, CN, CD, CC, CE, CQ, CG, CH, CI, CL,
 CK, CM, CF, CP, CS, CT, CW, CY, CV, EA, ER, EN, ED, EC, EE, EQ, EG, EH,
 EI, EL, EK, EM, EF, EP, ES, ET, EW, EY, EV, QA, QR, QN, QD, QC, QE, QQ,
 QG, QH, QI, QL, QK, QM, QF, QP, QS, QT, QW, QY, QV, GA, GR, GN, GD, GC,
 GE, GQ, GG, GH, GI, GL, GK, GM, GF, GP, GS, GT, GW, GY, GV, HA, HR, HN,
 10 HD, HC, HE, HQ, HG, HH, HI, HL, HK, HM, HF, HP, HS, HT, HW, HY, HV, IA, IR,
 IN, ID, IC, IE, IQ, IG, IH, II, IL, IK, IM, HVIS, IP, IS, IT, IW, IY, IV, LA, LR, LN, LD,
 LC, LE, LQ, LG, LH, LI, LL, LK, LM, LF, LP, LS, LT, LW, LY, LV, KA, KR, KN, KD,
 KC, KE, KQ, KG, KH, KI, KL, KK, KM, KF, KP, KS, KT, KW, KY, KV, MA, MR, MN,
 MD, MC, ME, MQ, MG, MH, MI, ML, MK, MM, MF, MP, MS, MT, MW, MY, MV,
 15 FA, FR, FN, FD, FC, FE, FQ, FG, FH, FI, FL, FK, FM, FF, FP, FS, FT, FW, FY,
 FV, PA, PR, PN, PD, PC, PE, PQ, PG, PH, PI, PL, PK, PM, PF, PP, PS, PT, PW,
 PY, PV, SA, SR, SN, SD, SC, SE, SQ, SG, SH, SI, SL, SK, SM, SF, SP, SS, ST,
 SW, SY, SV, TA, TR, TN, TD, TC, TE, TQ, TG, TH, TI, TL, TK, TM, TF, TP, TS,
 TT, TW, TY, TV, WA, WR, WN, WD, WC, WE, WQ, WG, WH, WI, WL, WK, WM,
 20 WF, WP, WS, WT, WW, WY, WV, YA, YR, YN, YD, YC, YE, YQ, YG, YH, YI, YL,
 YK, YM, YF, YP, YS, YT, YW, YY, YV, VA, VR, VN, VD, VC, VE, VQ, VG, VH, VI,
 VL, VK, VM, VF, VP, VS, VT, VW, VY, VV

25 Slike dipeptider innbefatter typer hvor begge aminosyrer er i L-konfigura-
 sjonen, D-konfigurasjonen eller blandinger av konfigurasjoner.

Tripeptider, dvs. 3 koblede aminosyre-rester, er også nyttige utførelses-
 former. Tripeptider innbefatter slike hvor A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R,
 S, T, V, W eller Y er koblet ved en standard peptidbinding til amino- eller
 karboksyl-terminusen av en hvilken som helst av dipeptidene listet opp ovenfor.
 30 Sekvensen –X1-pro-X2- (hvor X1 er en hvilken som helst aminosyre og X2 er
 hydrogen, en hvilken som helst aminosyre-rest eller en karboksylester av prolin) vil
 bli spaltet ved luminal-karboksyptidase, hvilket gir X1 med et fritt karboksyl, som
 i sin tur autokatalytisk spalter amidat-bindingen. X2 vil vanligvis være en
 benzylester av karboksylgruppen av X2. Andre utførelsesformer innbefatter

tetrapeptider så som slike hvor hvilke som helst to av dipeptidene listet opp ovenfor, som kan være like eller forskjellige dipeptider (f.eks. AA og AA koblet sammen eller f.eks. AA og GI koblet sammen), er koblet til hverandre med en peptidbinding via amino-terminusen eller karboksyl-terminusen. Én, 2 eller flere
5 tetrapeptider kan være bundet til forbindelsen med formel 1 eller formel 2 via tetrapeptidets amino- eller karboksyl-terminus.

Preparatene ifølge oppfinnelsen innbefatter forbindelser i sin ikke-ioniserte, så vel som zwitterioniske form, og kombinasjoner med støkiometriske mengder av vann som i hydrater.

- 10 Stereoisomerer. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen innbefatter anrikede eller oppløste optiske isomerer ved ethvert eller alle asymmetriske atomer, slik det fremgår av bildefremstillingene. Både racemiske og diastereomere blandinger, så vel som de individuelle optiske isomerer, kan bli isolert eller syntetisert slik at de er i det vesentlige fri for sine enantiomere eller diastereomere partnere. Chirale
15 sentre kan finnes i forbindelser ifølge oppfinnelsen i f.eks. R¹, R², R³ og R⁴.

- Én eller flere av følgende fremgangsmåter benyttes for å fremstille den enantiomerisk anrikede eller rene isomerer heri. Fremgangsmåtene er listet opp i tilnærmet den rekkefølge de foretrekkes i, dvs. man bør vanligvis anvende stereospesifikk syntese fra chirale forløpere før kromatografisk oppløsning før
20 spontan krystallisering.

- Stereospesifikk syntese er beskrevet i eksemplene. Fremgangsmåter av denne type benyttes bekvemt når det passende chirale utgangsmateriale er tilgjengelig og reaksjonstrinn som velges ikke resulterer i uønsket racemisering ved chirale seter. Én fordel med stereospesifikk syntese er at den ikke gir
25 uønskede enantiomerer som må fjernes fra sluttproduktet, og derved senker totalt synteseutbytte. Generelt vil fagfolk på området forstå hvilke utgangsmaterialer og reaksjonsbetingelser som bør benyttes for å oppnå de ønskede enantiomerisk anrikede eller rene isomerer ved stereospesifikk syntese.

- Hvis en egnet stereospesifikk syntese ikke kan bli empirisk utformet eller
30 bestemt ved rutinemessig eksperimentering, så ville fagfolk på området gå over til andre fremgangsmåter. Én fremgangsmåte av generell nytte er kromatografisk oppløsning av enantiomerer på chirale kromatografi-harpikser. Disse harpikser pakkes i kolonner, vanligvis kalt Pirkle-kolonner, og er kommersielt tilgjengelige.

Kolonnene inneholder en chiral stasjonær fase. Racematet plasseres i løsning og påføres kolonnen, og fraskilles deretter ved HPLC. Se f.eks. Proceedings Chromatographic Society - International Symposium on Chiral Separations, Sept. 3-4, 1987. Eksempler på chirale kolonner som kunne bli brukt til å søke etter den optimale adskillesteteknikk, ville innbefatte Diacel Chriacel OD, Regis Pirkle Covalent D-phenylglycine, Regis Pirkle Type 1A, Astec Cyclobond II, Astec Cyclobond III, Serva Chiral D-DL=Daltosil 100, Bakerbond DNBLau, Sumipax OA-1000, Merck Cellulose Triacetate column, Astec Cyclobond I-Beta, eller Regis Pirkle Covalent D-Naphtylalanine. Ikke alle disse kolonner trenger å være effektive for hver racemiske blanding. Imidlertid forstår fagfolk på området at en viss mengde av rutinemessig screening kan være nødvendig for å identifisere den mest effektive stasjonære fase. Ved anvendelse av slike kolonner er det ønskelig å benytte utførelsesformer av forbindelsene ifølge denne oppfinnelse, hvor ladningene ikke er nøytralisert, f.eks. hvor sure funksjonaliteter så som karboksyl, ikke er forestret eller amidert.

En annen fremgangsmåte medfører å omdanne enantiomerene i blandingen til diastereomerer med chirale hjelpestoffer og deretter adskille konjugatene ved ordinær ordinary kolonne-kromatografi. Dette er en meget egnet fremgangsmåte, spesielt når utførelsesformen inneholder fritt karboksyl, amino eller hydroksyl som vil danne et salt eller en kovalent binding til et chiralt hjelpestoff. Chiralt rene aminosyrer, organiske syrer eller organosulfonsyrer er alle verdt å undersøke som chirale hjelpestoffer, idet alle er velkjente på fagområdet. Salter med slike hjelpestoffer kan bli fremstilt, eller de kan bli kovalent (men reversibelt) bundet til den funksjonelle gruppe. F.eks. kan rene D- eller L- aminosyrer benyttes til å amidere karboksylgruppen i utførelsesformer ifølge oppfinnelsen, som omfatter en karboksylgruppe og deretter bli adskilt ved kromatografi.

Enzymatisk oppløsning er en annen fremgangsmåte med potensiell verdi. I slike fremgangsmåter fremstiller man kovalente derivater av enantiomerene i den racemiske blanding, generelt lavere alkylestere (f.eks. av karboksyl), og deretter utsette derivatet for enzymatisk spaltning, generelt hydrolyse. For at denne fremgangsmåte skal være vellykket, må det velges et enzym som er i stand til stereospesifikk spaltning, så det er ofte nødvendig å rutinemessig undersøke flere enzymer. Hvis estere skal spaltes, så velger man en gruppe av esteraser,

fosfataser og lipaser og bestemmer deres aktivitet på derivatet. Typiske esteraser er fra lever, bukspyttkjertel eller andre dyreorganer, og innbefatter svineleveresterase.

Hvis den enantiomere blanding adskiller seg fra løsning eller en smelte som et konglomerat, dvs. en blanding av enantiomerisk rene krystaller, så kan krystallene bli mekanisk fraskilt, og derved gi det enantiomerisk anrikede preparat. Denne fremgangsmåte er imidlertid ikke praktisk for fremstillinger i stor skala og er av begrenset verdi for ekte racemiske forbindelser.

Asymmetrisk syntese er en annen teknikk for å oppnå enantiomerisk anriking. F.eks. omsettes en chiral beskyttelsesgruppe med gruppen som skal bli beskyttet og reaksjonsblandingen tillates å komme i likevekt. Hvis reaksjonen er enantiomerisk spesifikk, så vil produktet bli anriket i denne enantiomeren.

Ytterligere retningslinjer for adskillelse av enantiomere blandinger kan bli funnet, som eksempel og ikke begrensning, i "Enantiomers, Racemates, and resolutions", Jean Jacques, Andre Collet og Samuel H. Wilen (Krieger Publishing Company, Malabar, FL, 1991, ISBN 0-89464-618-4): Part 2, Resolution of Enantiomer Mixture, s. 217-435; mer spesielt, avsnitt 4, Resolution by Direct Crystallization, s. 217-251, avsnitt 5, Formation and Separation of Diastereomers, s. 251-369, avsnitt 6, Crystallization-Induced Asymmetric Transformations, s. 369-378, og avsnitt 7, Experimental Aspects and Art of Resolutions, s. 378-435; enda mer spesielt, avsnitt 5.1.4, Resolution of Alcohols, Transformation of Alcohols into Salt-Forming Derivatives, s. 263-266, avsnitt 5.2.3, Covalent Derivatives of Alcohols, Thiols, og Phenols, s. 332-335, avsnitt 5.1.1, Resolution of Acids, s. 257-259, avsnitt 5.1.2, Resolution of Bases, s. 259-260, avsnitt 5.1.3, Resolution of Amino Acids, s. 261-263, avsnitt 5.2.1, Covalent Derivatives of Acids, s. 329, avsnitt 5.2.2, Covalent derivatives of Amines, s. 330-331, avsnitt 5.2.4, Covalent Derivatives of Aldehydes, Ketones, and Sulfoxides, s. 335-339, og avsnitt 5.2.7, Chromatographic Behavior of Covalent Diastereomers, sidene 348-354.

Med mindre annet er angitt eller forutsettes av sammenhengen, betyr uttrykk i form av en prosentandel av en flytende ingrediens, f.eks. en eksipient, i et preparat eller en formulering ifølge oppfinnelsen, ingrediensens prosent i volum (volum%). Således betyr 20% propylenglykol at 20 volum% propylenglykol er til stede i et preparat eller en formulering ifølge oppfinnelsen. Mengden av eksipient antydnet i preparatene ifølge oppfinnelsen, er ikke påvirket av formen som

anvendes, f.eks. løsningsmiddel eller eksipient av NF- eller USP-kvalitet. Således kan et preparat ifølge oppfinnelsen som omfatter omtrent 30% polyetylenglykol 300 NF, i stedet omfatte et USP-motstykk, forutsatt at andre begrensninger, så som mengden av vann til stede, ikke overstiges.

5 Som benyttet her, refererer "medfødt immunitet" til én eller flere bestanddeler som typisk forbindes med ikke-spesifikke immunforsvar-mekanismer hos et individ. Disse bestanddeler innbefatter den alternative komplementveien, f.eks. factor B, factor D og properdin; NK-celler, fagocytter (monocytter, makrofager), nøytrofiler, eosinofiler, dendritt-celler, fibrocytter; anti-mikrobielle
10 kjemiske stoffer, f.eks. defensiner; fysiske barrierer - hud, slimhinne-epitel; og visse interleukiner, kjemokiner og cytokiner. Medfødt immunitet spiller en rolle i motstanden mot intracellulære parasitt-infeksjoner, f.eks. infeksjon i hvite blodceller, en lever-infeksjon, og andre infeksjoner, f.eks. lymfeknute-infeksjoner. Forsterkning av medfødt immunitetsmekanisme med forbindelser med formel 1
15 eller fremgangsmåte beskrevet heri, kan forsterke fagolysosom-fusjon eller bevegelse, som noen patogener, f.eks. intracellulære bakterier så som mycobacterier, eller Listeria, inhiberer.

 Som benyttet her, benyttes det ved henvisning til CD-molekyler, spesifikke immuncellesubenheter, immunresponser og lignende, generelt nomenklatur som
20 gjelder molekyler, celler eller lignende, som finnes hos mennesker. Analogier eller motstykker til slike molekyler, celler eller lignende, kan hos andre arter ha en annen nomenklatur, men er innbefattet i denne oppfinnelse. En beskrivelse av nomenklaturen og funksjonen til forskjellige CD-molekyler og immuncelle-subenheter er som funnet i den vitenskapelige litteratur. Henvisninger til Th0-,
25 Th1- eller Th2-celler og henvisninger til Th1- eller Th2-immunresponser i sammenheng med menneskelige pasienter, viser til de menneskelige mostykkene til Th0-, Th1- eller Th2-immun-celler eller -responser hos musedyr. For oversikt, se f.eks. A.K. Abbas et al.: editors, Cellular and Molecular Immunology, W.B. Saunders Company, 3. utg., 1997, ISBN 0-7216-4024-9, s. 4-469, og I. Kimber og
30 M.K. Selgrade, editors, T Lymphocyte Subpopulations in Immunotoxicology, John Wiley & Sons Ltd., 1998, ISBN 0-471-97194-4, s. 1-53.

 "Immunosuppressivt molekyl" betyr molekyler så som cyclosporin, cycloheksamid, mitomycin C, adriamycin, taxol og amphotericin B. Disse molekyler har en tendens til å ha toksisitet overfor immunsystemet og er direkte

eller indirekte immunosuppressive, dvs. toksiske overfor celler som deler seg eller de kan nedregulere immunitet.

“Steroid-reseptor ” betyr et genprodukt, typisk en protein-monomer eller -dimer som kan binde seg til en ligand, f.eks. et natural steroid eller en analog
 5 derav, så som forbindelser med formel 1. Steroid-reseptorer innbefatter ”orphan”-steroid-reseptorer. ”Orphan”-steroid-reseptorer er proteiner som den naturlige ligand eller biologiske funksjon er minst delvis ukjent for. Som benyttet her, innbefatter steroid-reseptorer homodimerer, f.eks. SXR og $(CAR\beta)_2$, og heterodimerer, f.eks. PXR- $CAR\beta$ eller RXR- $CAR\beta$. Steroid-reseptorer innbefatter
 10 også isoformer, f.eks. PXR.1 og PXR.2 for PXR-reseptoren, og homologer av steroid-reseptorene, f.eks. homologen til $CAR\beta$, kjent som MB67. Isoformer er typisk frembragt ved forskjellige spleisemåter for et kjerne-RNA fra ett gene, mens homologer typisk er en særegen kopi av et steroid-reseptorgen, hvor genkopien koder for kun relativt små forskjeller, sammenlignet med steroid-reseptor-
 15 genproduktet referert til. Slike forskjeller er oftest å finne i andre områder enn dimeriserings-regionen og steroid-bindings-regionen til steroid-reseptorens struktur. Typisk binder isoformer og homologer de samme eller lignende ligander som referanse-genproduktet eller steroid-reseptoren. Steroid-reseptorer kan være av menneske- eller dyre-opprinnelse, f.eks. oppnådd fra celler, vev eller cDNA-
 20 ekspresjons-biblioteker som stammer fra celler eller vev av en hvilken som helst primat-, gnager- (innbefattende musedyr), fjærfe-, saue-, kveg-, heste-, hunde- eller katteart eller en hvilken som helst av artene eller en hvilken som helst art innen en hvilken som helst gruppe (f.eks. familie eller slekt) av arter nevnt andre steder heri eller i en hvilken som helst referanse angitt heri.

25 I konteksten en kombinasjon av molekyler som innbefatter en steroid-reseptor og en forbindelse med formel 1, betyr ”komplekser ifølge oppfinnelsen ” eller ”komplekser”, et kompleks som omfatter en steroid-reseptor og en forbindelse med formel 1 og eventuelt andre molekyler. Disse andre molekyler innbefatter (i) en DNA-gjenkjenneles-sekvens (”DNARS” heretter), dvs. en
 30 sekvens som steroid-reseptoren spesifikt gjenkjenner og binder seg til og (ii) en transkripsjonsfaktor som kan binde seg til steroid-reseptor-forbindelses-komplekset med formel 1. Som benyttet her, kan disse komplekser oppstå i celler *in vitro* eller *in vivo*, eller i cellefrie systemer. Komplekser innbefatter, f.eks.

kombinasjoner av steroid-reseptor-heterodimer og forbindelse med formel 1,
 kombinasjoner av steroid-reseptor-homodimer og forbindelse med formel 1,
 kombinasjoner av steroid-reseptor-monomer og forbindelse med formel 1,
 kombinasjoner av steroid-reseptor-heterodimer og forbindelse med formel 1 og
 5 DNA (eller DNARS), kombinasjoner av steroid-reseptor-homodimer og forbindelse
 med formel 1 og DNA (eller DNARS), kombinasjoner av steroid-reseptor-
 heterodimer og forbindelse med formel 1 og transkripsjonsfaktor, kombinasjoner
 av steroid-reseptor-homodimer og forbindelse med formel 1 og transkripsjons-
 faktor, kombinasjoner av steroid-reseptor-heterodimer og forbindelse med formel
 10 og DNA (eller DNARS) og transkripsjonsfaktor og kombinasjoner av steroid-
 reseptor-homodimer og forbindelse med formel 1 og DNA (eller DNARS) og
 transkripsjonsfaktor.

En "agonist" eller en "antagonist" er en forbindelse eller et preparat som
 henholdsvis enten øker eller nedsetter aktiviteten til en reseptor, som kan føre til
 15 øket eller nedsatt transkripsjon av et regulert gen. Reseptorer (og transkripsjons-
 faktorer) kan modulere transkripsjon av sitt/sine målgen(er) ved å øke
 transkripsjonen eller nedsette den.

Generelle fremgangsmåter. Fremgangsmåter er blitt beskrevet, f.eks. Karl
 20 Fischer (KF) og tap ved tørking (LOD), for å bestemme innholdet av vann eller
 løsningsmidler in forskjellige preparater. LOD måler alle flyktige stoffer i en prøve,
 mens KF typisk anvendes til å måle alt vann. Når vann er det eneste flyktige
 stoffet til stede, er LOD-verdiene like eller lavere enn KF-verdiene for et gitt
 preparat. KF måler vann i hydrater av en forbindelse og LOD bestemmer både
 25 vann og mengden av andre flyktige stoffer som kan være til stede. Preparater og
 formuleringer ifølge oppfinnelsen måles bekvermt med hensyn til vanninnhold ved
 KF-titrering (f.eks. ved anvendelse av et Metrohm 684 KF Coulometer eller
 ekvivalent) i henhold til en publisert fremgangsmåte (U.S. Pharmacopoeia, bind
 23, 1995, kapittel <921>, U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD) og
 30 produsentens Coulometer-instruksjoner. Mengden av materiale benyttet i
 målingen, omtrent 50-100 mg, måles ved anvendelse av en fem-steders analytisk
 balanse (Sartorius, Model RC210D, eller en egnet ekvivalent). Mengdene av vann
 spesifisert i preparater og formuleringern ifølge oppfinnelsen er mengden
 oppnådd ved KF-analyse.

Pulver-røntgendiffraksjons- (XRD) metoder har blitt benyttet til å karakterisere forskjellige krystallinske forbindelser (se f.eks. U.S. Pharmacopoeia, bind 23, 1995, <941>, s.1843-1845, U.S. Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, MD; Stout et al.: X-Ray Structure Determination; A Practical Guide, 5 MacMillan Co., New York, N.Y., 1986). Diffraksjons-mønsteret, eller deler av det, oppnådd fra en krystallinsk forbindelse, er vanligvis diagnostisk for en gitt krystallform, selv om svake eller meget smake diffraksjons-topper ikke alltid vil synes i replikat-diffraksjonsmønstre oppnådd fra påfølgende satser av krystaller. Den relative intensitet til XRD-bånd, spesielt ved lav-vinkel-røntgen- 10 insidensverdier (lav Theta), kan variere på grunn av foretrukket orienterings-effekter som oppstår ved forskjeller i f.eks. krystall-vane, partikkelstørrelse eller andre målings-betingelser. Topper på XRD-spektra er typisk definert ved en gitt Theta-verdi +/- omtrent 0,1 to 0,2. XRD-informasjon fra 1, 2, 3, 4, 5 eller flere hoved-intensitets-XRD-tropper, eventuelt kombinert med én eller flere andre 15 diagnostiske data (smeltepunkt, DSC, IR), er vanligvis egnet til å karakterisere eller beskrive et krystallinsk materiale så som BrEA-hemihydrat fra andre krystallformer som inneholder samme forbindelse.

Andre teknikker som anvendes for å identifisere eller beskrive et krystallinsk materiale så som BrEA-hemihydrat, innbefatter smeltepunkt- (MP), differensial- 20 scanningkalorimetri- (DSC) og infrarød absorpsjons-spektroskopi- (IR) data. DSC måler termal-overgangstemperaturer ved hvilke en krystall absorberer eller frigir varme når dens krystallstruktur endres eller den smelter. MP-data og DSC termal-overgangstemperaturer er typisk reproducerbare innen omtrent 1 eller 2°C ved påfølgende analyser. IR måler absorpsjon av infrarødt lys som er forbundet med 25 nærvær av spesielle kjemiske bindinger som er forbundet med grupper, f.eks. hydroksyl, som vibrerer som respons på spesielle lysbølgelengder.

Oppfinnelsen tilveiebringer BrEA-hemihydrat, som typisk er i det vesentlige fritt for andre former av BrEA, så som amorf BrEA eller vannfritt BrEA. Som benyttet her, refererer BrEA-hemihydrat eller krystallinsk BrEA-hemihydrat til fast 30 BrEA og vann som har et ordnet arrangement av i det vesentlige alle molekyler som utgjør det i et definert tre-dimensjonalt, romlig mønster eller gitter. Krystallinsk BrEA-hemihydrat kan omfatte én eller flere krystall-vaner, f.eks. tabletter, stenger, plater eller nåler. BrEA-hemihydrat som er i det vesentlige fri for andre former av BrEA, betyr et tørt eller i det vesentlige tørt (hvor en væske(r) omfatter mindre enn

omtrent 10 vekt% av den totale vekt) av preparat i fast form, hvor mer enn omtrent 55 vekt% av BrEA i preparatet er til stede som BrEA-hemihydrat. Slike preparater omfatter typisk minst omtrent 60 vekt%, eller minst omtrent 70 vekt%, eller minst omtrent 80 vekt%, vanligvis minst omtrent 90 vekt% eller minst omtrent 95 vekt%, eller minst omtrent 98 vekt% av BrEA-hemihydrat, idet det øvrige BrEA er til stede som andre former av BrEA, så som det amorge eller vannfrie BrEA. Fast BrEA-hemihydrat vil typisk omfatte minst omtrent 90 vekt%, vanligvis minst omtrent 97 eller omtrent 98 vekt% av forbindelsen og mindre enn omtrent 10 vekt%, vanligvis mindre enn omtrent 3% eller 2 vekt% av biprodukter, som kan innbefatte 16β-isomeren av BrEA eller én eller flere biprodukter av BrEA-syntese. Ofte vil mengden av fast BrEA som er til stede i et faststoff eller et flytende medium ikke inneholde påvisbare mengder av andre former av BrEA (ved anvendelse av standard analytiske fremgangsmåter så som, f.eks. FTIR, DSC eller XRD) og hemihydratet vil således omfatte omtrent 99-100 vekt% av den totale mengde av BrEA som er til stede.

Preparater omfatter en vesentlig mengde av BrEA-hemihydrat som er til stede i preparater som omfatter én eller flere andre former av BrEA, f.eks. amorf BrEA eller vannfritt BrEA, og eventuelt én eller flere ytterligere bestanddeler, så som en hvilken som helst eksipient beskrevet heri. Som benyttet her, omfatter "vesentlig mengde" av BrEA-hemihydrat i disse preparater minst omtrent 15-20 vekt% eller minst omtrent 20 vekt% av BrEA-hemihydrat av den totale mengde av BrEA som er til stede, typisk minst omtrent 25 vekt%, mer typisk minst omtrent 30 vekt%, ofte minst omtrent 35 vekt% og vanligvis minst omtrent 45 vekt%. Disse preparater er generelt faststoffer, f.eks. formuleringer eller enhetsdoser, men de innbefatter også suspensjoner, utfellingsprodukter, geler og kolloider som inneholder fast BrEA. Slike suspensjoner eller utfellingsprodukter kan oppstå ved f.eks. utfelling av BrEA-hemihydrat fra en løsning som inneholder vann eller fra tilsetning av fast BrEA til en flytende eksipient(er). Åpenbart kan preparater som omfatter en vesentlig mengde av BrEA være i det vesentlige fri for andre former av fast BrEA, som diskutert ovenfor.

BrEA-hemihydrat kan bekvemt bli identifisert ved referanse til BrEA-hemihydrat karakterisert ved én eller flere av (1) dets smelte- eller nedbrytningspunkt eller -område (eventuelt uttrykt som $\pm 2^{\circ}\text{C}$), (2) én eller flere BrEA-hemihydrat DSC-overgangstemperaturer eller -områder (idet hvilken som helst

eventuelt kan uttrykkes som $\pm 2^\circ\text{C}$), (3) én eller flere karakteristiske BrEA-hemihydrat IR-absorpsjonsbånd, (4) 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller flere av de høyeste intensitets-XRD-topper (hvorav hvilken som helst én eller flere eventuelt er uttrykt som $\pm 0,1^\circ$ Theta eller $\pm 0,2^\circ$ Theta) oppnådd fra et XRD-spektrum av BrEA-hemihydrat ved anvendelse av Cu-K α -stråling (f.eks. oppnådd i det vesentlige i henhold til fremgangsmåten i U.S. Pharmacopoeia, bind 23, 1995, <941>, s.1843-1845), (5) nærværet av mindre enn omtrent 3 eller mindre enn omtrent 2 vekt% av andre forbindelser, (6) et vanninnhold i tørt BrEA-hemihydrat på omtrent 2,5 vekt% (f.eks. 2,3-2,7 vekt%), hvor tørt BrEA-hemihydrat betyr forbindelse tørket ved filtrering, eventuelt vasket én gang med et vannfritt løsningsmiddel så som heksan, filtrert igjen og tørket i vakuum ved omtrent 60°C , inntil ytterligere vekt tap ikke inntreffer i løpet av 24 timer ved omtrent 60°C (f.eks. hvor vanninnholdet i det vesentlige er bestemt av Karl Fisher-metoden eller andre metoder beskrevet i U.S. Pharmacopoeia, bind 23, 1995, s. 1801-1802 eller 1840-1843 fremgangsmåter <731> eller <921>), (7) cellekonstanter og orienterings-matriksen oppnådd fra enkelt-krystall-røntgen-krystallografi av BrEA-hemihydrat (oppnådd f.eks. i det vesentlige som beskrevet i WO 99/04774 i eksempel 13), (8) en beskrivelse av krystallformer som observert ved omtrent 100X forstørrelse til omtrent 150X forstørrelse ved polarisert lys-mikroskopi eller (9) gjennomsnittlig BrEA-hemihydrat-krystallstørrelse og formbeskrivelser.

Således kan f.eks. BrEA-hemihydrat bli karakterisert ved ett eller flere av dets IR-absorpsjonsbånd, f.eks. karbonyl-toppene på 1741 cm^{-1} og 1752 cm^{-1} , og enten dets smelte- eller dets nedbrytningspunkt eller -område og/eller 1, 2, 3, 4, 5, 6 eller flere av XRD-toppene (vanligvis de høyeste intensitets-topper) ved Theta (røntgen-diffraksjonsvinkel) verdier på 17,8, 23,8, 24,2, 26,9-27,2, 28,6, 30,1 og 32,2.

BrEA-hemihydrat er egnet for å fremstille preparater som omfatter en eksipient(er) egnet for farmasøytisk bruk for mennesker eller for veterinær-bruk. Slike preparater benyttes for å fremstille formuleringer og enhetsdoser. Enhetsdoser omfatter typisk tabletter, kapsler, pastiller eller sterile løsninger, innbefattende sterile løsninger for parenteral administrering. Faste enhetsdoser omfatter typisk omtrent 5-1000 mg BrEA-hemihydrat, typisk omtrent 20-400 mg, f.eks. omtrent 25 mg, omtrent 50 mg, omtrent 100 mg, omtrent 150 mg eller omtrent 250 mg pr. enhetsdose.

Oppfinnelsen tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on hemihydrat, kjennetegnet ved at den omfatter minst kontakting av vann med en løsning omfattende 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on. Typisk er C1-C8-alkohol etanol. I noen utførelsesformer

5 benytter fremgangsmåten en løsning som omfatter omtrent 5-25 vekt% vann, omtrent 30-45 vekt% etanol og omtrent 30-45 vekt% av et BrEA-preparat. Typiske BrEA-preparater er faste preparater som omfatter minst omtrent 80 vekt%, vanligvis minst omtrent 90 vekt% eller minst omtrent 95 vekt% av BrEA. Løsningene kan omfatte omtrent 18-22 vekt% vann, omtrent 37-43 vekt% etanol

10 og omtrent 37-43 vekt% av et BrEA-preparat. Ved utførelse av utfellings- eller krystallasjons-metoden, vil løsningen typisk være ved en temperatur på omtrent -20°C til omtrent 45°C, vanligvis på omtrent 0°C til omtrent 20°C. Løsningen holdes i dette temperaturområde i omtrent 30 min. til omtrent 12 timer og løsningen blir eventuelt omrørt ved anvendelse av sakte til moderat omrøring under

15 krystallasjon.

En beslektet utførelsesform omfatter en fremgangsmåte hvor løsningen omfatter 5-25 % vekt/vekt vann, 30-45 % vekt/vekt etanol og 30-45 % vekt/vekt 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre en fremgangsmåte hvor

20 løsningen omfatter 18-22 % vekt/vekt vann, 37-43 % vekt/vekt etanol og 37-43 % av 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on.

Utfelling av BrEA-hemihydrat fra vannholdige løsninger utføres ved kjente fremgangsmåter, f.eks. ved å redusere løsningens temperatur, anvende mettede eller nesten mettede BrEA-løsninger, vakuum-inndamping av mettede eller nesten

25 mettede BrEA-løsninger (som typisk utføres ved en relativt lav temperatur, vanligvis omtrent 15-25°C), kimsetting med mettede eller nesten mettede BrEA-løsninger med BrEA-hemihydrat-krystaller (f.eks. omtrent 10-100 mg pr. 1-10 l løsning), ved å oppvarme en mettet eller nesten mettet BrEA løsning (omtrent 25-35°C i noen få min., fulgt av å la temperaturen falle eller ved aktivt å avkjøle

30 løsningen) og eventuelt kimsette løsningen med BrEA-hemihydratkrystaller eller ved å tilsette en væske, f.eks. ytterligere vann eller etanol, til en mettet eller nesten mettet BrEA-etanol-vannløsning, som forårsaker at løsningen blir supermettet. BrEA kan også bli utfelt fra andre løsningsmidler eller løsningsmiddel-

systemer, innbefattende aceton og aceton-etanol. Slike løsningsmidler er typisk vannblandbare. To-trinns utfelling av BrEA kan også anvendes for å utvinne fast BrEA-hemihydrat, f.eks. innledende utfelling og utvinning av faststoffet, fulgt av enten avkjøling og kimsetting av morvæsken eller ved å la morvæsken stå, f.eks. i omtrent én, to eller flere dager ved omgivelsestemperatur, hvilket gir en andre avling av krystaller. BrEA-hemihydrat-krystaller kan eventuelt også bli omkrystallisert, i det vesentlige som som beskrevet heri, for ytterligere å øke renheten til det endelige faststoff. Fremgangsmåter for krystallisering av organiske forbindelser er blitt beskrevet, f.eks. A.S. Myerson, Handbook of Industrial Crystallization, 1993, Butterworth-Heinemann, Stoneham, MA, p 1-101.

Mens det er mulig å administrere BrEA-hemihydrat som en ren forbindelse til et individ, blir det vanligvis presentert som en fast formulering eller benyttet for å fremstille en flytende formulering. Formuleringer vil typisk bli benyttet for å fremstille enhetsdoser, f.eks. tabletter, kapsler eller pastiller for oral, bukkal eller sublingual administrering, som omfatter omtrent 10-1000 mg eller typisk omtrent 25-400 mg av BrEA-hemihydrat. Alternativt produkt for parenteral (f.eks. subkutan, subdermal, intravenøs, intramuskulær, intraperitoneal) administrering, utført ved fremgangsmåten å kontakte BrEA-hemihydrat og en flytende eksipient, f.eks. en hvilken som helst av én, to, tre eller flere av PEG 100, PEG 200, PEG 300, PEG 400, propylenglykol, benzylbenzoat, benzylalkohol eller etanol, og eventuelt sterilisere løsningen og eventuelt fylle løsningen i små medisinflasker eller ampuller (typisk ravfarget glass), som kan være for éngangsbruk eller flere gangers bruk og eventuelt lagre formuleringen ved redusert temperatur (omtrent 0-12°C, eller omtrent 2-10°C). Slike produkter for parenteral administrering omfatter typisk BrEA i en konsentrasjon på omtrent 10-170 mg/ml, vanligvis ved omtrent 20-110 mg/ml eller omtrent 30-100 mg/ml, og eventuelt én eller flere av et salt, en buffer eller bakteriostat eller et konserveringsmiddel (f.eks. NaCl, BHA, BHT eller EDTA).

Formuleringer fremstilt fra eller inneholdende BrEA-hemihydrat, vil vanligvis bli lagret ved betingelser som begrenser mengden av vann som når formuleringen, f.eks. silikagel i en forseglet beholder som inneholder en formulering. Vanngjennomtrengnings-karakteristikker til beholdere er blitt beskrevet, f.eks. Containers - Permeation, Chapter, USP 23, 1995, U.S. Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, p.1787.

Generelt er forbindelsene angitt ovenfor, som er til stede i preparater og formuleringer ifølge oppfinnelsen, fullstendig oppløst i de ikke-vandige eksipienter. Imidlertid er forbindelsen med formel 1 i noen utførelsesformer, f.eks. flyktige preparater og noen formuleringer, delvis oppløst, mens den gjenværende del er til stede som et faststoff, som kan være en suspensjon eller et kolloid.

Preparater og formuleringer ifølge oppfinnelsen egnet for parenteral frigivelse av forbindelsene angitt ovenfor til mennesker eller dyr, omfatter typisk to, tre eller flere eksipienter. Eksempler på utførelsesformer innbefatter (1) hvilke som helst to, tre eller fire av propylenglykol, PEG200, PEG300, etanol og benzylbenzoat og (2) hvilke som helst to, tre eller fire av propylenglykol, PEG100, PEG200, PEG300, PEG400 og benzylbenzoat.

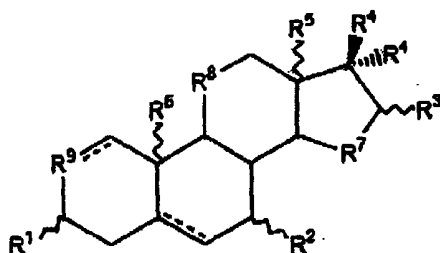
Preparater og formuleringer omfatter generelt omtrent 0,01-10% BrEA, vanligvis omtrent 1-5%, og omtrent 0,01-3% vann, typisk omtrent 0,05-3%, vanligvis omtrent 0,1-1%. Formuleringene ifølge oppfinnelsen blir vanligvis presentert som enhets- eller multi-enhetsdoseringer egnet for parenteral administrering én eller to ganger pr. dag eller én gang pr. 2-3 dager. Enhetsdoser omfatter omtrent 3-1000 mg BrEA pr. enhetsdose, typisk omtrent 5-500 mg, vanligvis omtrent 10-200 mg. For behandling av retrovira så som HIV hos mennesker, omfatter en enhetsdose vanligvis omtrent 10-250 mg BrEA, vanligvis omtrent 100-200 mg, i et volum på omtrent 1-6 ml, vanligvis omtrent 2-4 ml.

Produktet kan fremstilles ved en prosess med å kombinere, blande eller på annen måte kontakte BrEA og én, to eller flere eksipienter. Slike produkter fremstilles ved rutinemessige fremgangsmåter for å bringe ingrediensene i kontakt med hverandre. Slike produkter inneholder eventuelt også et fortynningsmiddel, et sprengningsmiddel og et bindemiddel, eller andre eksipienter beskrevet heri eller i referanser angitt heri.

BrEA i nærvær av betydelige mengder av vann ble funnet å epimerisere ved bromatomet, noe som fører til en blanding av 16 α - og 16 β -BrEA-isomerer. Preparater og formuleringer ifølge oppfinnelsen som omfatter BrEA eller BrEA-hemihydrat vil vanligvis ha et vanninnhold på mindre enn omtrent 3%, typisk mindre enn omtrent 0,3%, vanligvis mindre enn omtrent 0,1%. Disse preparater og formuleringer ble funnet å ha god stabilitet ved lagring ved omgivelsestemperatur (omtrent 5-40°C som benyttet her) i lukkede beholdere, sammenlignet med kontrollpreparater og formuleringer med mer vann. Slike væsker er også

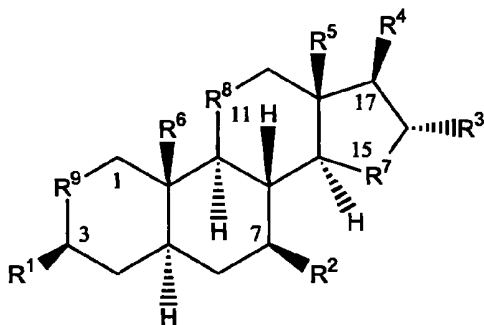
karakterisert ved en uventet reduksjon i utfelling av forbindelsen, som vann synes å indusere.

Eksempler på utførelsesformer av arter og former av forbindelser med formel 1:



er benevnt som beskrevet nedenfor.

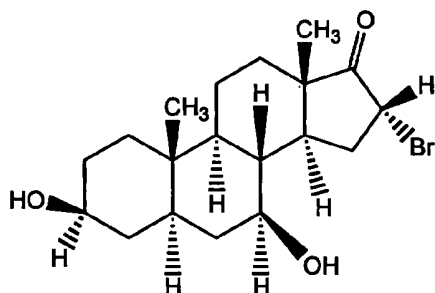
Gruppe 1. Eksempler på utførelsesformer innbefatter forbindelsene med formel 1, benevnt i henhold til betegnelser for forbindelsesstrukturer gitt i tabell A og B nedenfor. Hver forbindelse benevnt i tabell B er vist som en forbindelse med formel B



hvor R^5 og R^6 begge er $-CH_3$, det er ingen dobbeltbinding i 1-2-, 4-5- eller 5-6-posisjonene, én R^4 er hydrogen, R^7 , R^8 og R^9 er alle $-CH_2-$ og R^1 , R^2 , R^3 og R^4 er substituentene angitt i tabell A. Forbindelsene benevnt i henhold til tabell A og B er henvist til som "gruppe 1"-forbindelser.

Forbindelser benevnt i tabell B er benevnt med tall tilegnet R^1 , R^2 , R^3 og R^4 i henhold til følgende konvensjon for benevnelse av forbindelse, $R^1.R^2.R^3.R^4$, basert på de nummererte kjemiske substituentene vist i tabell A. Hvert tabell A-tall spesifiserer en forskjellig struktur for hver av R^1 , R^2 , R^3 og R^4 . Når R^1 , R^2 , R^3 eller R^4 er en toverdig gruppe, f.eks. $=O$, er hydrogenet i den tilsvarende posisjon fraværende. Således er forbindelsen i gruppe 1 benevnt 1.2.1.1, en formel B-

struktur med et β -hydroksyl bundet til karboner i 3- og 7-posisjonene (henholdsvis de variable grupper R^1 og R^2), et α -brom bundet til karbon 16 (den variable gruppe R^3) og dobbeltbundet oksygen (=O) ved karbon 17 (den variable gruppe R^4), dvs. 1.2.1.1 har strukturen vist nedenfor.



1.2.1.1

TABELL A

<u>R^1</u>		<u>R^2</u>	
	1 -OH		1 -H
10	2 =O		2 -OH
	3 -SH		3 =O
	4 =S		4 -CH ₃
	5 -O-CH ₃		5 -OCH ₃
	6 -O-S(O)(O)-O ⁻ Na ⁺		6 -OC ₂ H ₅
15	7 -O-S(O)(O)-OC ₂ H ₅		7 -OCH ₂ CH ₂ CH ₃
	8 -CH ₃		8 -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
	9 -H		9 -Cl
	10 -OC(O)C(CH ₃) ₃		10 -Br
<u>R^3</u>		<u>R^4</u>	
20	1 -Br		1 =O
	2 -Cl		2 -OH
	3 -I		3 -H
	4 -F		4 -F
25	5 -H		5 -Cl
	6 -OH		6 -Br
	7 =O		7 -I
	8 -O-C(O)-CH ₃		8 -O-C(O)-CH ₃
	9 -O-C(O)-CH ₂ CH ₃		9 -O-C(O)-CH ₂ CH ₃
30	10 -O-C(O)-CH ₂ CH ₂ CH ₃		10 -O-C(O)-CH ₂ CH ₂ CH ₃

TABELL B

1.1.1.1, 1.1.1.2, 1.1.1.3, 1.1.1.4, 1.1.1.5, 1.1.1.6, 1.1.1.7, 1.1.1.8, 1.1.1.9,
 1.1.1.10, 1.1.2.1, 1.1.2.2, 1.1.2.3, 1.1.2.4, 1.1.2.5, 1.1.2.6, 1.1.2.7, 1.1.2.8,

1.1.2.9, 1.1.2.10, 1.1.3.1, 1.1.3.2, 1.1.3.3, 1.1.3.4, 1.1.3.5, 1.1.3.6, 1.1.3.7,
 1.1.3.8, 1.1.3.9, 1.1.3.10, 1.1.4.1, 1.1.4.2, 1.1.4.3, 1.1.4.4, 1.1.4.5, 1.1.4.6,
 1.1.4.7, 1.1.4.8, 1.1.4.9, 1.1.4.10, 1.1.5.1, 1.1.5.2, 1.1.5.3, 1.1.5.4, 1.1.5.5,
 1.1.5.6, 1.1.5.7, 1.1.5.8, 1.1.5.9, 1.1.5.10, 1.1.6.1, 1.1.6.2, 1.1.6.3, 1.1.6.4,
 5 1.1.6.5, 1.1.6.6, 1.1.6.7, 1.1.6.8, 1.1.6.9, 1.1.6.10, 1.1.7.1, 1.1.7.2, 1.1.7.3,
 1.1.7.4, 1.1.7.5, 1.1.7.6, 1.1.7.7, 1.1.7.8, 1.1.7.9, 1.1.7.10, 1.1.8.1, 1.1.8.2,
 1.1.8.3, 1.1.8.4, 1.1.8.5, 1.1.8.6, 1.1.8.7, 1.1.8.8, 1.1.8.9, 1.1.8.10, 1.1.9.1,
 1.1.9.2, 1.1.9.3, 1.1.9.4, 1.1.9.5, 1.1.9.6, 1.1.9.7, 1.1.9.8, 1.1.9.9, 1.1.9.10,
 1.1.10.1, 1.1.10.2, 1.1.10.3, 1.1.10.4, 1.1.10.5, 1.1.10.6, 1.1.10.7, 1.1.10.8,
 10 1.1.10.9, 1.1.10.10, 1.2.1.1, 1.2.1.2, 1.2.1.3, 1.2.1.4, 1.2.1.5, 1.2.1.6, 1.2.1.7,
 1.2.1.8, 1.2.1.9, 1.2.1.10, 1.2.2.1, 1.2.2.2, 1.2.2.3, 1.2.2.4, 1.2.2.5, 1.2.2.6,
 1.2.2.7, 1.2.2.8, 1.2.2.9, 1.2.2.10, 1.2.3.1, 1.2.3.2, 1.2.3.3, 1.2.3.4, 1.2.3.5,
 1.2.3.6, 1.2.3.7, 1.2.3.8, 1.2.3.9, 1.2.3.10, 1.2.4.1, 1.2.4.2, 1.2.4.3, 1.2.4.4,
 1.2.4.5, 1.2.4.6, 1.2.4.7, 1.2.4.8, 1.2.4.9, 1.2.4.10, 1.2.5.1, 1.2.5.2, 1.2.5.3,
 15 1.2.5.4, 1.2.5.5, 1.2.5.6, 1.2.5.7, 1.2.5.8, 1.2.5.9, 1.2.5.10, 1.2.6.1, 1.2.6.2,
 1.2.6.3, 1.2.6.4, 1.2.6.5, 1.2.6.6, 1.2.6.7, 1.2.6.8, 1.2.6.9, 1.2.6.10, 1.2.7.1,
 1.2.7.2, 1.2.7.3, 1.2.7.4, 1.2.7.5, 1.2.7.6, 1.2.7.7, 1.2.7.8, 1.2.7.9, 1.2.7.10,
 1.2.8.1, 1.2.8.2, 1.2.8.3, 1.2.8.4, 1.2.8.5, 1.2.8.6, 1.2.8.7, 1.2.8.8, 1.2.8.9,
 1.2.8.10, 1.2.9.1, 1.2.9.2, 1.2.9.3, 1.2.9.4, 1.2.9.5, 1.2.9.6, 1.2.9.7, 1.2.9.8,
 20 1.2.9.9, 1.2.9.10, 1.2.10.1, 1.2.10.2, 1.2.10.3, 1.2.10.4, 1.2.10.5, 1.2.10.6,
 1.2.10.7, 1.2.10.8, 1.2.10.9, 1.2.10.10, 1.3.1.1, 1.3.1.2, 1.3.1.3, 1.3.1.4, 1.3.1.5,
 1.3.1.6, 1.3.1.7, 1.3.1.8, 1.3.1.9, 1.3.1.10, 1.3.2.1, 1.3.2.2, 1.3.2.3, 1.3.2.4,
 1.3.2.5, 1.3.2.6, 1.3.2.7, 1.3.2.8, 1.3.2.9, 1.3.2.10, 1.3.3.1, 1.3.3.2, 1.3.3.3,
 1.3.3.4, 1.3.3.5, 1.3.3.6, 1.3.3.7, 1.3.3.8, 1.3.3.9, 1.3.3.10, 1.3.4.1, 1.3.4.2,
 25 1.3.4.3, 1.3.4.4, 1.3.4.5, 1.3.4.6, 1.3.4.7, 1.3.4.8, 1.3.4.9, 1.3.4.10, 1.3.5.1,
 1.3.5.2, 1.3.5.3, 1.3.5.4, 1.3.5.5, 1.3.5.6, 1.3.5.7, 1.3.5.8, 1.3.5.9, 1.3.5.10,
 1.3.6.1, 1.3.6.2, 1.3.6.3, 1.3.6.4, 1.3.6.5, 1.3.6.6, 1.3.6.7, 1.3.6.8, 1.3.6.9,
 1.3.6.10, 1.3.7.1, 1.3.7.2, 1.3.7.3, 1.3.7.4, 1.3.7.5, 1.3.7.6, 1.3.7.7, 1.3.7.8,
 1.3.7.9, 1.3.7.10, 1.3.8.1, 1.3.8.2, 1.3.8.3, 1.3.8.4, 1.3.8.5, 1.3.8.6, 1.3.8.7,
 30 1.3.8.8, 1.3.8.9, 1.3.8.10, 1.3.9.1, 1.3.9.2, 1.3.9.3, 1.3.9.4, 1.3.9.5, 1.3.9.6,
 1.3.9.7, 1.3.9.8, 1.3.9.9, 1.3.9.10, 1.3.10.1, 1.3.10.2, 1.3.10.3, 1.3.10.4, 1.3.10.5,
 1.3.10.6, 1.3.10.7, 1.3.10.8, 1.3.10.9, 1.3.10.10, 1.4.1.1, 1.4.1.2, 1.4.1.3, 1.4.1.4,
 1.4.1.5, 1.4.1.6, 1.4.1.7, 1.4.1.8, 1.4.1.9, 1.4.1.10, 1.4.2.1, 1.4.2.2, 1.4.2.3,
 1.4.2.4, 1.4.2.5, 1.4.2.6, 1.4.2.7, 1.4.2.8, 1.4.2.9, 1.4.2.10, 1.4.3.1, 1.4.3.2,

1.4.3.3, 1.4.3.4, 1.4.3.5, 1.4.3.6, 1.4.3.7, 1.4.3.8, 1.4.3.9, 1.4.3.10, 1.4.4.1,
1.4.4.2, 1.4.4.3, 1.4.4.4, 1.4.4.5, 1.4.4.6, 1.4.4.7, 1.4.4.8, 1.4.4.9, 1.4.4.10,
1.4.5.1, 1.4.5.2, 1.4.5.3, 1.4.5.4, 1.4.5.5, 1.4.5.6, 1.4.5.7, 1.4.5.8, 1.4.5.9,
1.4.5.10, 1.4.6.1, 1.4.6.2, 1.4.6.3, 1.4.6.4, 1.4.6.5, 1.4.6.6, 1.4.6.7, 1.4.6.8,
5 1.4.6.9, 1.4.6.10, 1.4.7.1, 1.4.7.2, 1.4.7.3, 1.4.7.4, 1.4.7.5, 1.4.7.6, 1.4.7.7,
1.4.7.8, 1.4.7.9, 1.4.7.10, 1.4.8.1, 1.4.8.2, 1.4.8.3, 1.4.8.4, 1.4.8.5, 1.4.8.6,
1.4.8.7, 1.4.8.8, 1.4.8.9, 1.4.8.10, 1.4.9.1, 1.4.9.2, 1.4.9.3, 1.4.9.4, 1.4.9.5,
1.4.9.6, 1.4.9.7, 1.4.9.8, 1.4.9.9, 1.4.9.10, 1.4.10.1, 1.4.10.2, 1.4.10.3, 1.4.10.4,
1.4.10.5, 1.4.10.6, 1.4.10.7, 1.4.10.8, 1.4.10.9, 1.4.10.10, 1.5.1.1, 1.5.1.2, 1.5.1.3,
10 1.5.1.4, 1.5.1.5, 1.5.1.6, 1.5.1.7, 1.5.1.8, 1.5.1.9, 1.5.1.10, 1.5.2.1, 1.5.2.2,
1.5.2.3, 1.5.2.4, 1.5.2.5, 1.5.2.6, 1.5.2.7, 1.5.2.8, 1.5.2.9, 1.5.2.10, 1.5.3.1,
1.5.3.2, 1.5.3.3, 1.5.3.4, 1.5.3.5, 1.5.3.6, 1.5.3.7, 1.5.3.8, 1.5.3.9, 1.5.3.10,
1.5.4.1, 1.5.4.2, 1.5.4.3, 1.5.4.4, 1.5.4.5, 1.5.4.6, 1.5.4.7, 1.5.4.8, 1.5.4.9,
1.5.4.10, 1.5.5.1, 1.5.5.2, 1.5.5.3, 1.5.5.4, 1.5.5.5, 1.5.5.6, 1.5.5.7, 1.5.5.8,
15 1.5.5.9, 1.5.5.10, 1.5.6.1, 1.5.6.2, 1.5.6.3, 1.5.6.4, 1.5.6.5, 1.5.6.6, 1.5.6.7,
1.5.6.8, 1.5.6.9, 1.5.6.10, 1.5.7.1, 1.5.7.2, 1.5.7.3, 1.5.7.4, 1.5.7.5, 1.5.7.6,
1.5.7.7, 1.5.7.8, 1.5.7.9, 1.5.7.10, 1.5.8.1, 1.5.8.2, 1.5.8.3, 1.5.8.4, 1.5.8.5,
1.5.8.6, 1.5.8.7, 1.5.8.8, 1.5.8.9, 1.5.8.10, 1.5.9.1, 1.5.9.2, 1.5.9.3, 1.5.9.4,
1.5.9.5, 1.5.9.6, 1.5.9.7, 1.5.9.8, 1.5.9.9, 1.5.9.10, 1.5.10.1, 1.5.10.2, 1.5.10.3,
20 1.5.10.4, 1.5.10.5, 1.5.10.6, 1.5.10.7, 1.5.10.8, 1.5.10.9, 1.5.10.10, 1.6.1.1,
1.6.1.2, 1.6.1.3, 1.6.1.4, 1.6.1.5, 1.6.1.6, 1.6.1.7, 1.6.1.8, 1.6.1.9, 1.6.1.10,
1.6.2.1, 1.6.2.2, 1.6.2.3, 1.6.2.4, 1.6.2.5, 1.6.2.6, 1.6.2.7, 1.6.2.8, 1.6.2.9,
1.6.2.10, 1.6.3.1, 1.6.3.2, 1.6.3.3, 1.6.3.4, 1.6.3.5, 1.6.3.6, 1.6.3.7, 1.6.3.8,
1.6.3.9, 1.6.3.10, 1.6.4.1, 1.6.4.2, 1.6.4.3, 1.6.4.4, 1.6.4.5, 1.6.4.6, 1.6.4.7,
25 1.6.4.8, 1.6.4.9, 1.6.4.10, 1.6.5.1, 1.6.5.2, 1.6.5.3, 1.6.5.4, 1.6.5.5, 1.6.5.6,
1.6.5.7, 1.6.5.8, 1.6.5.9, 1.6.5.10, 1.6.6.1, 1.6.6.2, 1.6.6.3, 1.6.6.4, 1.6.6.5,
1.6.6.6, 1.6.6.7, 1.6.6.8, 1.6.6.9, 1.6.6.10, 1.6.7.1, 1.6.7.2, 1.6.7.3, 1.6.7.4,
1.6.7.5, 1.6.7.6, 1.6.7.7, 1.6.7.8, 1.6.7.9, 1.6.7.10, 1.6.8.1, 1.6.8.2, 1.6.8.3,
1.6.8.4, 1.6.8.5, 1.6.8.6, 1.6.8.7, 1.6.8.8, 1.6.8.9, 1.6.8.10, 1.6.9.1, 1.6.9.2,
30 1.6.9.3, 1.6.9.4, 1.6.9.5, 1.6.9.6, 1.6.9.7, 1.6.9.8, 1.6.9.9, 1.6.9.10, 1.6.10.1,
1.6.10.2, 1.6.10.3, 1.6.10.4, 1.6.10.5, 1.6.10.6, 1.6.10.7, 1.6.10.8, 1.6.10.9,
1.6.10.10, 1.7.1.1, 1.7.1.2, 1.7.1.3, 1.7.1.4, 1.7.1.5, 1.7.1.6, 1.7.1.7, 1.7.1.8,
1.7.1.9, 1.7.1.10, 1.7.2.1, 1.7.2.2, 1.7.2.3, 1.7.2.4, 1.7.2.5, 1.7.2.6, 1.7.2.7,
1.7.2.8, 1.7.2.9, 1.7.2.10, 1.7.3.1, 1.7.3.2, 1.7.3.3, 1.7.3.4, 1.7.3.5, 1.7.3.6,

1.7.3.7, 1.7.3.8, 1.7.3.9, 1.7.3.10, 1.7.4.1, 1.7.4.2, 1.7.4.3, 1.7.4.4, 1.7.4.5,
 1.7.4.6, 1.7.4.7, 1.7.4.8, 1.7.4.9, 1.7.4.10, 1.7.5.1, 1.7.5.2, 1.7.5.3, 1.7.5.4,
 1.7.5.5, 1.7.5.6, 1.7.5.7, 1.7.5.8, 1.7.5.9, 1.7.5.10, 1.7.6.1, 1.7.6.2, 1.7.6.3,
 1.7.6.4, 1.7.6.5, 1.7.6.6, 1.7.6.7, 1.7.6.8, 1.7.6.9, 1.7.6.10, 1.7.7.1, 1.7.7.2,
 5 1.7.7.3, 1.7.7.4, 1.7.7.5, 1.7.7.6, 1.7.7.7, 1.7.7.8, 1.7.7.9, 1.7.7.10, 1.7.8.1,
 1.7.8.2, 1.7.8.3, 1.7.8.4, 1.7.8.5, 1.7.8.6, 1.7.8.7, 1.7.8.8, 1.7.8.9, 1.7.8.10,
 1.7.9.1, 1.7.9.2, 1.7.9.3, 1.7.9.4, 1.7.9.5, 1.7.9.6, 1.7.9.7, 1.7.9.8, 1.7.9.9,
 1.7.9.10, 1.7.10.1, 1.7.10.2, 1.7.10.3, 1.7.10.4, 1.7.10.5, 1.7.10.6, 1.7.10.7,
 1.7.10.8, 1.7.10.9, 1.7.10.10, 1.8.1.1, 1.8.1.2, 1.8.1.3, 1.8.1.4, 1.8.1.5, 1.8.1.6,
 10 1.8.1.7, 1.8.1.8, 1.8.1.9, 1.8.1.10, 1.8.2.1, 1.8.2.2, 1.8.2.3, 1.8.2.4, 1.8.2.5,
 1.8.2.6, 1.8.2.7, 1.8.2.8, 1.8.2.9, 1.8.2.10, 1.8.3.1, 1.8.3.2, 1.8.3.3, 1.8.3.4,
 1.8.3.5, 1.8.3.6, 1.8.3.7, 1.8.3.8, 1.8.3.9, 1.8.3.10, 1.8.4.1, 1.8.4.2, 1.8.4.3,
 1.8.4.4, 1.8.4.5, 1.8.4.6, 1.8.4.7, 1.8.4.8, 1.8.4.9, 1.8.4.10, 1.8.5.1, 1.8.5.2,
 1.8.5.3, 1.8.5.4, 1.8.5.5, 1.8.5.6, 1.8.5.7, 1.8.5.8, 1.8.5.9, 1.8.5.10, 1.8.6.1,
 15 1.8.6.2, 1.8.6.3, 1.8.6.4, 1.8.6.5, 1.8.6.6, 1.8.6.7, 1.8.6.8, 1.8.6.9, 1.8.6.10,
 1.8.7.1, 1.8.7.2, 1.8.7.3, 1.8.7.4, 1.8.7.5, 1.8.7.6, 1.8.7.7, 1.8.7.8, 1.8.7.9,
 1.8.7.10, 1.8.8.1, 1.8.8.2, 1.8.8.3, 1.8.8.4, 1.8.8.5, 1.8.8.6, 1.8.8.7, 1.8.8.8,
 1.8.8.9, 1.8.8.10, 1.8.9.1, 1.8.9.2, 1.8.9.3, 1.8.9.4, 1.8.9.5, 1.8.9.6, 1.8.9.7,
 1.8.9.8, 1.8.9.9, 1.8.9.10, 1.8.10.1, 1.8.10.2, 1.8.10.3, 1.8.10.4, 1.8.10.5, 1.8.10.6,
 20 1.8.10.7, 1.8.10.8, 1.8.10.9, 1.8.10.10, 1.9.1.1, 1.9.1.2, 1.9.1.3, 1.9.1.4, 1.9.1.5,
 1.9.1.6, 1.9.1.7, 1.9.1.8, 1.9.1.9, 1.9.1.10, 1.9.2.1, 1.9.2.2, 1.9.2.3, 1.9.2.4,
 1.9.2.5, 1.9.2.6, 1.9.2.7, 1.9.2.8, 1.9.2.9, 1.9.2.10, 1.9.3.1, 1.9.3.2, 1.9.3.3,
 1.9.3.4, 1.9.3.5, 1.9.3.6, 1.9.3.7, 1.9.3.8, 1.9.3.9, 1.9.3.10, 1.9.4.1, 1.9.4.2,
 1.9.4.3, 1.9.4.4, 1.9.4.5, 1.9.4.6, 1.9.4.7, 1.9.4.8, 1.9.4.9, 1.9.4.10, 1.9.5.1,
 25 1.9.5.2, 1.9.5.3, 1.9.5.4, 1.9.5.5, 1.9.5.6, 1.9.5.7, 1.9.5.8, 1.9.5.9, 1.9.5.10,
 1.9.6.1, 1.9.6.2, 1.9.6.3, 1.9.6.4, 1.9.6.5, 1.9.6.6, 1.9.6.7, 1.9.6.8, 1.9.6.9,
 1.9.6.10, 1.9.7.1, 1.9.7.2, 1.9.7.3, 1.9.7.4, 1.9.7.5, 1.9.7.6, 1.9.7.7, 1.9.7.8,
 1.9.7.9, 1.9.7.10, 1.9.8.1, 1.9.8.2, 1.9.8.3, 1.9.8.4, 1.9.8.5, 1.9.8.6, 1.9.8.7,
 1.9.8.8, 1.9.8.9, 1.9.8.10, 1.9.9.1, 1.9.9.2, 1.9.9.3, 1.9.9.4, 1.9.9.5, 1.9.9.6,
 30 1.9.9.7, 1.9.9.8, 1.9.9.9, 1.9.9.10, 1.9.10.1, 1.9.10.2, 1.9.10.3, 1.9.10.4, 1.9.10.5,
 1.9.10.6, 1.9.10.7, 1.9.10.8, 1.9.10.9, 1.9.10.10, 1.10.1.1, 1.10.1.2, 1.10.1.3,
 1.10.1.4, 1.10.1.5, 1.10.1.6, 1.10.1.7, 1.10.1.8, 1.10.1.9, 1.10.1.10, 1.10.2.1,
 1.10.2.2, 1.10.2.3, 1.10.2.4, 1.10.2.5, 1.10.2.6, 1.10.2.7, 1.10.2.8, 1.10.2.9,
 1.10.2.10, 1.10.3.1, 1.10.3.2, 1.10.3.3, 1.10.3.4, 1.10.3.5, 1.10.3.6, 1.10.3.7,

1.10.3.8, 1.10.3.9, 1.10.3.10, 1.10.4.1, 1.10.4.2, 1.10.4.3, 1.10.4.4, 1.10.4.5,
 1.10.4.6, 1.10.4.7, 1.10.4.8, 1.10.4.9, 1.10.4.10, 1.10.5.1, 1.10.5.2, 1.10.5.3,
 1.10.5.4, 1.10.5.5, 1.10.5.6, 1.10.5.7, 1.10.5.8, 1.10.5.9, 1.10.5.10, 1.10.6.1,
 1.10.6.2, 1.10.6.3, 1.10.6.4, 1.10.6.5, 1.10.6.6, 1.10.6.7, 1.10.6.8, 1.10.6.9,
 5 1.10.6.10, 1.10.7.1, 1.10.7.2, 1.10.7.3, 1.10.7.4, 1.10.7.5, 1.10.7.6, 1.10.7.7,
 1.10.7.8, 1.10.7.9, 1.10.7.10, 1.10.8.1, 1.10.8.2, 1.10.8.3, 1.10.8.4, 1.10.8.5,
 1.10.8.6, 1.10.8.7, 1.10.8.8, 1.10.8.9, 1.10.8.10, 1.10.9.1, 1.10.9.2, 1.10.9.3,
 1.10.9.4, 1.10.9.5, 1.10.9.6, 1.10.9.7, 1.10.9.8, 1.10.9.9, 1.10.9.10, 1.10.10.1,
 1.10.10.2, 1.10.10.3, 1.10.10.4, 1.10.10.5, 1.10.10.6, 1.10.10.7, 1.10.10.8,
 10 1.10.10.9, 1.10.10.10, 2.1.1.1, 2.1.1.2, 2.1.1.3, 2.1.1.4, 2.1.1.5, 2.1.1.6, 2.1.1.7,
 2.1.1.8, 2.1.1.9, 2.1.1.10, 2.1.2.1, 2.1.2.2, 2.1.2.3, 2.1.2.4, 2.1.2.5, 2.1.2.6,
 2.1.2.7, 2.1.2.8, 2.1.2.9, 2.1.2.10, 2.1.3.1, 2.1.3.2, 2.1.3.3, 2.1.3.4, 2.1.3.5,
 2.1.3.6, 2.1.3.7, 2.1.3.8, 2.1.3.9, 2.1.3.10, 2.1.4.1, 2.1.4.2, 2.1.4.3, 2.1.4.4,
 2.1.4.5, 2.1.4.6, 2.1.4.7, 2.1.4.8, 2.1.4.9, 2.1.4.10, 2.1.5.1, 2.1.5.2, 2.1.5.3,
 15 2.1.5.4, 2.1.5.5, 2.1.5.6, 2.1.5.7, 2.1.5.8, 2.1.5.9, 2.1.5.10, 2.1.6.1, 2.1.6.2,
 2.1.6.3, 2.1.6.4, 2.1.6.5, 2.1.6.6, 2.1.6.7, 2.1.6.8, 2.1.6.9, 2.1.6.10, 2.1.7.1,
 2.1.7.2, 2.1.7.3, 2.1.7.4, 2.1.7.5, 2.1.7.6, 2.1.7.7, 2.1.7.8, 2.1.7.9, 2.1.7.10,
 2.1.8.1, 2.1.8.2, 2.1.8.3, 2.1.8.4, 2.1.8.5, 2.1.8.6, 2.1.8.7, 2.1.8.8, 2.1.8.9,
 2.1.8.10, 2.1.9.1, 2.1.9.2, 2.1.9.3, 2.1.9.4, 2.1.9.5, 2.1.9.6, 2.1.9.7, 2.1.9.8,
 20 2.1.9.9, 2.1.9.10, 2.1.10.1, 2.1.10.2, 2.1.10.3, 2.1.10.4, 2.1.10.5, 2.1.10.6,
 2.1.10.7, 2.1.10.8, 2.1.10.9, 2.1.10.10, 2.2.1.1, 2.2.1.2, 2.2.1.3, 2.2.1.4, 2.2.1.5,
 2.2.1.6, 2.2.1.7, 2.2.1.8, 2.2.1.9, 2.2.1.10, 2.2.2.1, 2.2.2.2, 2.2.2.3, 2.2.2.4,
 2.2.2.5, 2.2.2.6, 2.2.2.7, 2.2.2.8, 2.2.2.9, 2.2.2.10, 2.2.3.1, 2.2.3.2, 2.2.3.3,
 2.2.3.4, 2.2.3.5, 2.2.3.6, 2.2.3.7, 2.2.3.8, 2.2.3.9, 2.2.3.10, 2.2.4.1, 2.2.4.2,
 25 2.2.4.3, 2.2.4.4, 2.2.4.5, 2.2.4.6, 2.2.4.7, 2.2.4.8, 2.2.4.9, 2.2.4.10, 2.2.5.1,
 2.2.5.2, 2.2.5.3, 2.2.5.4, 2.2.5.5, 2.2.5.6, 2.2.5.7, 2.2.5.8, 2.2.5.9, 2.2.5.10,
 2.2.6.1, 2.2.6.2, 2.2.6.3, 2.2.6.4, 2.2.6.5, 2.2.6.6, 2.2.6.7, 2.2.6.8, 2.2.6.9,
 2.2.6.10, 2.2.7.1, 2.2.7.2, 2.2.7.3, 2.2.7.4, 2.2.7.5, 2.2.7.6, 2.2.7.7, 2.2.7.8,
 2.2.7.9, 2.2.7.10, 2.2.8.1, 2.2.8.2, 2.2.8.3, 2.2.8.4, 2.2.8.5, 2.2.8.6, 2.2.8.7,
 30 2.2.8.8, 2.2.8.9, 2.2.8.10, 2.2.9.1, 2.2.9.2, 2.2.9.3, 2.2.9.4, 2.2.9.5, 2.2.9.6,
 2.2.9.7, 2.2.9.8, 2.2.9.9, 2.2.9.10, 2.2.10.1, 2.2.10.2, 2.2.10.3, 2.2.10.4, 2.2.10.5,
 2.2.10.6, 2.2.10.7, 2.2.10.8, 2.2.10.9, 2.2.10.10, 2.3.1.1, 2.3.1.2, 2.3.1.3, 2.3.1.4,
 2.3.1.5, 2.3.1.6, 2.3.1.7, 2.3.1.8, 2.3.1.9, 2.3.1.10, 2.3.2.1, 2.3.2.2, 2.3.2.3,
 2.3.2.4, 2.3.2.5, 2.3.2.6, 2.3.2.7, 2.3.2.8, 2.3.2.9, 2.3.2.10, 2.3.3.1, 2.3.3.2,

2,3.3.3, 2,3.3.4, 2,3.3.5, 2,3.3.6, 2,3.3.7, 2,3.3.8, 2,3.3.9, 2,3.3.10, 2,3.4.1,
 2,3.4.2, 2,3.4.3, 2,3.4.4, 2,3.4.5, 2,3.4.6, 2,3.4.7, 2,3.4.8, 2,3.4.9, 2,3.4.10,
 2,3.5.1, 2,3.5.2, 2,3.5.3, 2,3.5.4, 2,3.5.5, 2,3.5.6, 2,3.5.7, 2,3.5.8, 2,3.5.9,
 2,3.5.10, 2,3.6.1, 2,3.6.2, 2,3.6.3, 2,3.6.4, 2,3.6.5, 2,3.6.6, 2,3.6.7, 2,3.6.8,
 5 2,3.6.9, 2,3.6.10, 2,3.7.1, 2,3.7.2, 2,3.7.3, 2,3.7.4, 2,3.7.5, 2,3.7.6, 2,3.7.7,
 2,3.7.8, 2,3.7.9, 2,3.7.10, 2,3.8.1, 2,3.8.2, 2,3.8.3, 2,3.8.4, 2,3.8.5, 2,3.8.6,
 2,3.8.7, 2,3.8.8, 2,3.8.9, 2,3.8.10, 2,3.9.1, 2,3.9.2, 2,3.9.3, 2,3.9.4, 2,3.9.5,
 2,3.9.6, 2,3.9.7, 2,3.9.8, 2,3.9.9, 2,3.9.10, 2,3.10.1, 2,3.10.2, 2,3.10.3, 2,3.10.4,
 2,3.10.5, 2,3.10.6, 2,3.10.7, 2,3.10.8, 2,3.10.9, 2,3.10.10, 2.4.1.1, 2.4.1.2, 2.4.1.3,
 10 2.4.1.4, 2.4.1.5, 2.4.1.6, 2.4.1.7, 2.4.1.8, 2.4.1.9, 2.4.1.10, 2.4.2.1, 2.4.2.2,
 2.4.2.3, 2.4.2.4, 2.4.2.5, 2.4.2.6, 2.4.2.7, 2.4.2.8, 2.4.2.9, 2.4.2.10, 2.4.3.1,
 2.4.3.2, 2.4.3.3, 2.4.3.4, 2.4.3.5, 2.4.3.6, 2.4.3.7, 2.4.3.8, 2.4.3.9, 2.4.3.10,
 2.4.4.1, 2.4.4.2, 2.4.4.3, 2.4.4.4, 2.4.4.5, 2.4.4.6, 2.4.4.7, 2.4.4.8, 2.4.4.9,
 2.4.4.10, 2.4.5.1, 2.4.5.2, 2.4.5.3, 2.4.5.4, 2.4.5.5, 2.4.5.6, 2.4.5.7, 2.4.5.8,
 15 2.4.5.9, 2.4.5.10, 2.4.6.1, 2.4.6.2, 2.4.6.3, 2.4.6.4, 2.4.6.5, 2.4.6.6, 2.4.6.7,
 2.4.6.8, 2.4.6.9, 2.4.6.10, 2.4.7.1, 2.4.7.2, 2.4.7.3, 2.4.7.4, 2.4.7.5, 2.4.7.6,
 2.4.7.7, 2.4.7.8, 2.4.7.9, 2.4.7.10, 2.4.8.1, 2.4.8.2, 2.4.8.3, 2.4.8.4, 2.4.8.5,
 2.4.8.6, 2.4.8.7, 2.4.8.8, 2.4.8.9, 2.4.8.10, 2.4.9.1, 2.4.9.2, 2.4.9.3, 2.4.9.4,
 2.4.9.5, 2.4.9.6, 2.4.9.7, 2.4.9.8, 2.4.9.9, 2.4.9.10, 2.4.10.1, 2.4.10.2, 2.4.10.3,
 20 2.4.10.4, 2.4.10.5, 2.4.10.6, 2.4.10.7, 2.4.10.8, 2.4.10.9, 2.4.10.10, 2.5.1.1,
 2.5.1.2, 2.5.1.3, 2.5.1.4, 2.5.1.5, 2.5.1.6, 2.5.1.7, 2.5.1.8, 2.5.1.9, 2.5.1.10,
 2.5.2.1, 2.5.2.2, 2.5.2.3, 2.5.2.4, 2.5.2.5, 2.5.2.6, 2.5.2.7, 2.5.2.8, 2.5.2.9,
 2.5.2.10, 2.5.3.1, 2.5.3.2, 2.5.3.3, 2.5.3.4, 2.5.3.5, 2.5.3.6, 2.5.3.7, 2.5.3.8,
 2.5.3.9, 2.5.3.10, 2.5.4.1, 2.5.4.2, 2.5.4.3, 2.5.4.4, 2.5.4.5, 2.5.4.6, 2.5.4.7,
 25 2.5.4.8, 2.5.4.9, 2.5.4.10, 2.5.5.1, 2.5.5.2, 2.5.5.3, 2.5.5.4, 2.5.5.5, 2.5.5.6,
 2.5.5.7, 2.5.5.8, 2.5.5.9, 2.5.5.10, 2.5.6.1, 2.5.6.2, 2.5.6.3, 2.5.6.4, 2.5.6.5,
 2.5.6.6, 2.5.6.7, 2.5.6.8, 2.5.6.9, 2.5.6.10, 2.5.7.1, 2.5.7.2, 2.5.7.3, 2.5.7.4,
 2.5.7.5, 2.5.7.6, 2.5.7.7, 2.5.7.8, 2.5.7.9, 2.5.7.10, 2.5.8.1, 2.5.8.2, 2.5.8.3,
 2.5.8.4, 2.5.8.5, 2.5.8.6, 2.5.8.7, 2.5.8.8, 2.5.8.9, 2.5.8.10, 2.5.9.1, 2.5.9.2,
 30 2.5.9.3, 2.5.9.4, 2.5.9.5, 2.5.9.6, 2.5.9.7, 2.5.9.8, 2.5.9.9, 2.5.9.10, 2.5.10.1,
 2.5.10.2, 2.5.10.3, 2.5.10.4, 2.5.10.5, 2.5.10.6, 2.5.10.7, 2.5.10.8, 2.5.10.9,
 2.5.10.10, 2.6.1.1, 2.6.1.2, 2.6.1.3, 2.6.1.4, 2.6.1.5, 2.6.1.6, 2.6.1.7, 2.6.1.8,
 2.6.1.9, 2.6.1.10, 2.6.2.1, 2.6.2.2, 2.6.2.3, 2.6.2.4, 2.6.2.5, 2.6.2.6, 2.6.2.7,
 2.6.2.8, 2.6.2.9, 2.6.2.10, 2.6.3.1, 2.6.3.2, 2.6.3.3, 2.6.3.4, 2.6.3.5, 2.6.3.6,

2.6.3.7, 2.6.3.8, 2.6.3.9, 2.6.3.10, 2.6.4.1, 2.6.4.2, 2.6.4.3, 2.6.4.4, 2.6.4.5,
 2.6.4.6, 2.6.4.7, 2.6.4.8, 2.6.4.9, 2.6.4.10, 2.6.5.1, 2.6.5.2, 2.6.5.3, 2.6.5.4,
 2.6.5.5, 2.6.5.6, 2.6.5.7, 2.6.5.8, 2.6.5.9, 2.6.5.10, 2.6.6.1, 2.6.6.2, 2.6.6.3,
 2.6.6.4, 2.6.6.5, 2.6.6.6, 2.6.6.7, 2.6.6.8, 2.6.6.9, 2.6.6.10, 2.6.7.1, 2.6.7.2,
 5 2.6.7.3, 2.6.7.4, 2.6.7.5, 2.6.7.6, 2.6.7.7, 2.6.7.8, 2.6.7.9, 2.6.7.10, 2.6.8.1,
 2.6.8.2, 2.6.8.3, 2.6.8.4, 2.6.8.5, 2.6.8.6, 2.6.8.7, 2.6.8.8, 2.6.8.9, 2.6.8.10,
 2.6.9.1, 2.6.9.2, 2.6.9.3, 2.6.9.4, 2.6.9.5, 2.6.9.6, 2.6.9.7, 2.6.9.8, 2.6.9.9,
 2.6.9.10, 2.6.10.1, 2.6.10.2, 2.6.10.3, 2.6.10.4, 2.6.10.5, 2.6.10.6, 2.6.10.7,
 2.6.10.8, 2.6.10.9, 2.6.10.10, 2.7.1.1, 2.7.1.2, 2.7.1.3, 2.7.1.4, 2.7.1.5, 2.7.1.6,
 10 2.7.1.7, 2.7.1.8, 2.7.1.9, 2.7.1.10, 2.7.2.1, 2.7.2.2, 2.7.2.3, 2.7.2.4, 2.7.2.5,
 2.7.2.6, 2.7.2.7, 2.7.2.8, 2.7.2.9, 2.7.2.10, 2.7.3.1, 2.7.3.2, 2.7.3.3, 2.7.3.4,
 2.7.3.5, 2.7.3.6, 2.7.3.7, 2.7.3.8, 2.7.3.9, 2.7.3.10, 2.7.4.1, 2.7.4.2, 2.7.4.3,
 2.7.4.4, 2.7.4.5, 2.7.4.6, 2.7.4.7, 2.7.4.8, 2.7.4.9, 2.7.4.10, 2.7.5.1, 2.7.5.2,
 2.7.5.3, 2.7.5.4, 2.7.5.5, 2.7.5.6, 2.7.5.7, 2.7.5.8, 2.7.5.9, 2.7.5.10, 2.7.6.1,
 15 2.7.6.2, 2.7.6.3, 2.7.6.4, 2.7.6.5, 2.7.6.6, 2.7.6.7, 2.7.6.8, 2.7.6.9, 2.7.6.10,
 2.7.7.1, 2.7.7.2, 2.7.7.3, 2.7.7.4, 2.7.7.5, 2.7.7.6, 2.7.7.7, 2.7.7.8, 2.7.7.9,
 2.7.7.10, 2.7.8.1, 2.7.8.2, 2.7.8.3, 2.7.8.4, 2.7.8.5, 2.7.8.6, 2.7.8.7, 2.7.8.8,
 2.7.8.9, 2.7.8.10, 2.7.9.1, 2.7.9.2, 2.7.9.3, 2.7.9.4, 2.7.9.5, 2.7.9.6, 2.7.9.7,
 2.7.9.8, 2.7.9.9, 2.7.9.10, 2.7.10.1, 2.7.10.2, 2.7.10.3, 2.7.10.4, 2.7.10.5, 2.7.10.6,
 20 2.7.10.7, 2.7.10.8, 2.7.10.9, 2.7.10.10, 2.8.1.1, 2.8.1.2, 2.8.1.3, 2.8.1.4, 2.8.1.5,
 2.8.1.6, 2.8.1.7, 2.8.1.8, 2.8.1.9, 2.8.1.10, 2.8.2.1, 2.8.2.2, 2.8.2.3, 2.8.2.4,
 2.8.2.5, 2.8.2.6, 2.8.2.7, 2.8.2.8, 2.8.2.9, 2.8.2.10, 2.8.3.1, 2.8.3.2, 2.8.3.3,
 2.8.3.4, 2.8.3.5, 2.8.3.6, 2.8.3.7, 2.8.3.8, 2.8.3.9, 2.8.3.10, 2.8.4.1, 2.8.4.2,
 2.8.4.3, 2.8.4.4, 2.8.4.5, 2.8.4.6, 2.8.4.7, 2.8.4.8, 2.8.4.9, 2.8.4.10, 2.8.5.1,
 25 2.8.5.2, 2.8.5.3, 2.8.5.4, 2.8.5.5, 2.8.5.6, 2.8.5.7, 2.8.5.8, 2.8.5.9, 2.8.5.10,
 2.8.6.1, 2.8.6.2, 2.8.6.3, 2.8.6.4, 2.8.6.5, 2.8.6.6, 2.8.6.7, 2.8.6.8, 2.8.6.9,
 2.8.6.10, 2.8.7.1, 2.8.7.2, 2.8.7.3, 2.8.7.4, 2.8.7.5, 2.8.7.6, 2.8.7.7, 2.8.7.8,
 2.8.7.9, 2.8.7.10, 2.8.8.1, 2.8.8.2, 2.8.8.3, 2.8.8.4, 2.8.8.5, 2.8.8.6, 2.8.8.7,
 2.8.8.8, 2.8.8.9, 2.8.8.10, 2.8.9.1, 2.8.9.2, 2.8.9.3, 2.8.9.4, 2.8.9.5, 2.8.9.6,
 30 2.8.9.7, 2.8.9.8, 2.8.9.9, 2.8.9.10, 2.8.10.1, 2.8.10.2, 2.8.10.3, 2.8.10.4, 2.8.10.5,
 2.8.10.6, 2.8.10.7, 2.8.10.8, 2.8.10.9, 2.8.10.10, 2.9.1.1, 2.9.1.2, 2.9.1.3, 2.9.1.4,
 2.9.1.5, 2.9.1.6, 2.9.1.7, 2.9.1.8, 2.9.1.9, 2.9.1.10, 2.9.2.1, 2.9.2.2, 2.9.2.3,
 2.9.2.4, 2.9.2.5, 2.9.2.6, 2.9.2.7, 2.9.2.8, 2.9.2.9, 2.9.2.10, 2.9.3.1, 2.9.3.2,
 2.9.3.3, 2.9.3.4, 2.9.3.5, 2.9.3.6, 2.9.3.7, 2.9.3.8, 2.9.3.9, 2.9.3.10, 2.9.4.1,

2.9.4.2, 2.9.4.3, 2.9.4.4, 2.9.4.5, 2.9.4.6, 2.9.4.7, 2.9.4.8, 2.9.4.9, 2.9.4.10,
 2.9.5.1, 2.9.5.2, 2.9.5.3, 2.9.5.4, 2.9.5.5, 2.9.5.6, 2.9.5.7, 2.9.5.8, 2.9.5.9,
 2.9.5.10, 2.9.6.1, 2.9.6.2, 2.9.6.3, 2.9.6.4, 2.9.6.5, 2.9.6.6, 2.9.6.7, 2.9.6.8,
 2.9.6.9, 2.9.6.10, 2.9.7.1, 2.9.7.2, 2.9.7.3, 2.9.7.4, 2.9.7.5, 2.9.7.6, 2.9.7.7,
 5 2.9.7.8, 2.9.7.9, 2.9.7.10, 2.9.8.1, 2.9.8.2, 2.9.8.3, 2.9.8.4, 2.9.8.5, 2.9.8.6,
 2.9.8.7, 2.9.8.8, 2.9.8.9, 2.9.8.10, 2.9.9.1, 2.9.9.2, 2.9.9.3, 2.9.9.4, 2.9.9.5,
 2.9.9.6, 2.9.9.7, 2.9.9.8, 2.9.9.9, 2.9.9.10, 2.9.10.1, 2.9.10.2, 2.9.10.3, 2.9.10.4,
 2.9.10.5, 2.9.10.6, 2.9.10.7, 2.9.10.8, 2.9.10.9, 2.9.10.10, 2.10.1.1, 2.10.1.2,
 2.10.1.3, 2.10.1.4, 2.10.1.5, 2.10.1.6, 2.10.1.7, 2.10.1.8, 2.10.1.9, 2.10.1.10,
 10 2.10.2.1, 2.10.2.2, 2.10.2.3, 2.10.2.4, 2.10.2.5, 2.10.2.6, 2.10.2.7, 2.10.2.8,
 2.10.2.9, 2.10.2.10, 2.10.3.1, 2.10.3.2, 2.10.3.3, 2.10.3.4, 2.10.3.5, 2.10.3.6,
 2.10.3.7, 2.10.3.8, 2.10.3.9, 2.10.3.10, 2.10.4.1, 2.10.4.2, 2.10.4.3, 2.10.4.4,
 2.10.4.5, 2.10.4.6, 2.10.4.7, 2.10.4.8, 2.10.4.9, 2.10.4.10, 2.10.5.1, 2.10.5.2,
 2.10.5.3, 2.10.5.4, 2.10.5.5, 2.10.5.6, 2.10.5.7, 2.10.5.8, 2.10.5.9, 2.10.5.10,
 15 2.10.6.1, 2.10.6.2, 2.10.6.3, 2.10.6.4, 2.10.6.5, 2.10.6.6, 2.10.6.7, 2.10.6.8,
 2.10.6.9, 2.10.6.10, 2.10.7.1, 2.10.7.2, 2.10.7.3, 2.10.7.4, 2.10.7.5, 2.10.7.6,
 2.10.7.7, 2.10.7.8, 2.10.7.9, 2.10.7.10, 2.10.8.1, 2.10.8.2, 2.10.8.3, 2.10.8.4,
 2.10.8.5, 2.10.8.6, 2.10.8.7, 2.10.8.8, 2.10.8.9, 2.10.8.10, 2.10.9.1, 2.10.9.2,
 2.10.9.3, 2.10.9.4, 2.10.9.5, 2.10.9.6, 2.10.9.7, 2.10.9.8, 2.10.9.9, 2.10.9.10,
 20 2.10.10.1, 2.10.10.2, 2.10.10.3, 2.10.10.4, 2.10.10.5, 2.10.10.6, 2.10.10.7,
 2.10.10.8, 2.10.10.9, 2.10.10.10, 3.1.1.1, 3.1.1.2, 3.1.1.3, 3.1.1.4, 3.1.1.5, 3.1.1.6,
 3.1.1.7, 3.1.1.8, 3.1.1.9, 3.1.1.10, 3.1.2.1, 3.1.2.2, 3.1.2.3, 3.1.2.4, 3.1.2.5,
 3.1.2.6, 3.1.2.7, 3.1.2.8, 3.1.2.9, 3.1.2.10, 3.1.3.1, 3.1.3.2, 3.1.3.3, 3.1.3.4,
 3.1.3.5, 3.1.3.6, 3.1.3.7, 3.1.3.8, 3.1.3.9, 3.1.3.10, 3.1.4.1, 3.1.4.2, 3.1.4.3,
 25 3.1.4.4, 3.1.4.5, 3.1.4.6, 3.1.4.7, 3.1.4.8, 3.1.4.9, 3.1.4.10, 3.1.5.1, 3.1.5.2,
 3.1.5.3, 3.1.5.4, 3.1.5.5, 3.1.5.6, 3.1.5.7, 3.1.5.8, 3.1.5.9, 3.1.5.10, 3.1.6.1,
 3.1.6.2, 3.1.6.3, 3.1.6.4, 3.1.6.5, 3.1.6.6, 3.1.6.7, 3.1.6.8, 3.1.6.9, 3.1.6.10,
 3.1.7.1, 3.1.7.2, 3.1.7.3, 3.1.7.4, 3.1.7.5, 3.1.7.6, 3.1.7.7, 3.1.7.8, 3.1.7.9,
 3.1.7.10, 3.1.8.1, 3.1.8.2, 3.1.8.3, 3.1.8.4, 3.1.8.5, 3.1.8.6, 3.1.8.7, 3.1.8.8,
 30 3.1.8.9, 3.1.8.10, 3.1.9.1, 3.1.9.2, 3.1.9.3, 3.1.9.4, 3.1.9.5, 3.1.9.6, 3.1.9.7,
 3.1.9.8, 3.1.9.9, 3.1.9.10, 3.1.10.1, 3.1.10.2, 3.1.10.3, 3.1.10.4, 3.1.10.5, 3.1.10.6,
 3.1.10.7, 3.1.10.8, 3.1.10.9, 3.1.10.10, 3.2.1.1, 3.2.1.2, 3.2.1.3, 3.2.1.4, 3.2.1.5,
 3.2.1.6, 3.2.1.7, 3.2.1.8, 3.2.1.9, 3.2.1.10, 3.2.2.1, 3.2.2.2, 3.2.2.3, 3.2.2.4,
 3.2.2.5, 3.2.2.6, 3.2.2.7, 3.2.2.8, 3.2.2.9, 3.2.2.10, 3.2.3.1, 3.2.3.2, 3.2.3.3,

3.2.3.4, 3.2.3.5, 3.2.3.6, 3.2.3.7, 3.2.3.8, 3.2.3.9, 3.2.3.10, 3.2.4.1, 3.2.4.2,
 3.2.4.3, 3.2.4.4, 3.2.4.5, 3.2.4.6, 3.2.4.7, 3.2.4.8, 3.2.4.9, 3.2.4.10, 3.2.5.1,
 3.2.5.2, 3.2.5.3, 3.2.5.4, 3.2.5.5, 3.2.5.6, 3.2.5.7, 3.2.5.8, 3.2.5.9, 3.2.5.10,
 3.2.6.1, 3.2.6.2, 3.2.6.3, 3.2.6.4, 3.2.6.5, 3.2.6.6, 3.2.6.7, 3.2.6.8, 3.2.6.9,
 5 3.2.6.10, 3.2.7.1, 3.2.7.2, 3.2.7.3, 3.2.7.4, 3.2.7.5, 3.2.7.6, 3.2.7.7, 3.2.7.8,
 3.2.7.9, 3.2.7.10, 3.2.8.1, 3.2.8.2, 3.2.8.3, 3.2.8.4, 3.2.8.5, 3.2.8.6, 3.2.8.7,
 3.2.8.8, 3.2.8.9, 3.2.8.10, 3.2.9.1, 3.2.9.2, 3.2.9.3, 3.2.9.4, 3.2.9.5, 3.2.9.6,
 3.2.9.7, 3.2.9.8, 3.2.9.9, 3.2.9.10, 3.2.10.1, 3.2.10.2, 3.2.10.3, 3.2.10.4, 3.2.10.5,
 3.2.10.6, 3.2.10.7, 3.2.10.8, 3.2.10.9, 3.2.10.10, 3.3.1.1, 3.3.1.2, 3.3.1.3, 3.3.1.4,
 10 3.3.1.5, 3.3.1.6, 3.3.1.7, 3.3.1.8, 3.3.1.9, 3.3.1.10, 3.3.2.1, 3.3.2.2, 3.3.2.3,
 3.3.2.4, 3.3.2.5, 3.3.2.6, 3.3.2.7, 3.3.2.8, 3.3.2.9, 3.3.2.10, 3.3.3.1, 3.3.3.2,
 3.3.3.3, 3.3.3.4, 3.3.3.5, 3.3.3.6, 3.3.3.7, 3.3.3.8, 3.3.3.9, 3.3.3.10, 3.3.4.1,
 3.3.4.2, 3.3.4.3, 3.3.4.4, 3.3.4.5, 3.3.4.6, 3.3.4.7, 3.3.4.8, 3.3.4.9, 3.3.4.10,
 3.3.5.1, 3.3.5.2, 3.3.5.3, 3.3.5.4, 3.3.5.5, 3.3.5.6, 3.3.5.7, 3.3.5.8, 3.3.5.9,
 15 3.3.5.10, 3.3.6.1, 3.3.6.2, 3.3.6.3, 3.3.6.4, 3.3.6.5, 3.3.6.6, 3.3.6.7, 3.3.6.8,
 3.3.6.9, 3.3.6.10, 3.3.7.1, 3.3.7.2, 3.3.7.3, 3.3.7.4, 3.3.7.5, 3.3.7.6, 3.3.7.7,
 3.3.7.8, 3.3.7.9, 3.3.7.10, 3.3.8.1, 3.3.8.2, 3.3.8.3, 3.3.8.4, 3.3.8.5, 3.3.8.6,
 3.3.8.7, 3.3.8.8, 3.3.8.9, 3.3.8.10, 3.3.9.1, 3.3.9.2, 3.3.9.3, 3.3.9.4, 3.3.9.5,
 3.3.9.6, 3.3.9.7, 3.3.9.8, 3.3.9.9, 3.3.9.10, 3.3.10.1, 3.3.10.2, 3.3.10.3, 3.3.10.4,
 20 3.3.10.5, 3.3.10.6, 3.3.10.7, 3.3.10.8, 3.3.10.9, 3.3.10.10, 3.4.1.1, 3.4.1.2, 3.4.1.3,
 3.4.1.4, 3.4.1.5, 3.4.1.6, 3.4.1.7, 3.4.1.8, 3.4.1.9, 3.4.1.10, 3.4.2.1, 3.4.2.2,
 3.4.2.3, 3.4.2.4, 3.4.2.5, 3.4.2.6, 3.4.2.7, 3.4.2.8, 3.4.2.9, 3.4.2.10, 3.4.3.1,
 3.4.3.2, 3.4.3.3, 3.4.3.4, 3.4.3.5, 3.4.3.6, 3.4.3.7, 3.4.3.8, 3.4.3.9, 3.4.3.10,
 3.4.4.1, 3.4.4.2, 3.4.4.3, 3.4.4.4, 3.4.4.5, 3.4.4.6, 3.4.4.7, 3.4.4.8, 3.4.4.9,
 25 3.4.4.10, 3.4.5.1, 3.4.5.2, 3.4.5.3, 3.4.5.4, 3.4.5.5, 3.4.5.6, 3.4.5.7, 3.4.5.8,
 3.4.5.9, 3.4.5.10, 3.4.6.1, 3.4.6.2, 3.4.6.3, 3.4.6.4, 3.4.6.5, 3.4.6.6, 3.4.6.7,
 3.4.6.8, 3.4.6.9, 3.4.6.10, 3.4.7.1, 3.4.7.2, 3.4.7.3, 3.4.7.4, 3.4.7.5, 3.4.7.6,
 3.4.7.7, 3.4.7.8, 3.4.7.9, 3.4.7.10, 3.4.8.1, 3.4.8.2, 3.4.8.3, 3.4.8.4, 3.4.8.5,
 3.4.8.6, 3.4.8.7, 3.4.8.8, 3.4.8.9, 3.4.8.10, 3.4.9.1, 3.4.9.2, 3.4.9.3, 3.4.9.4,
 30 3.4.9.5, 3.4.9.6, 3.4.9.7, 3.4.9.8, 3.4.9.9, 3.4.9.10, 3.4.10.1, 3.4.10.2, 3.4.10.3,
 3.4.10.4, 3.4.10.5, 3.4.10.6, 3.4.10.7, 3.4.10.8, 3.4.10.9, 3.4.10.10, 3.5.1.1,
 3.5.1.2, 3.5.1.3, 3.5.1.4, 3.5.1.5, 3.5.1.6, 3.5.1.7, 3.5.1.8, 3.5.1.9, 3.5.1.10,
 3.5.2.1, 3.5.2.2, 3.5.2.3, 3.5.2.4, 3.5.2.5, 3.5.2.6, 3.5.2.7, 3.5.2.8, 3.5.2.9,
 3.5.2.10, 3.5.3.1, 3.5.3.2, 3.5.3.3, 3.5.3.4, 3.5.3.5, 3.5.3.6, 3.5.3.7, 3.5.3.8,

3,5.3.9, 3,5.3.10, 3,5.4.1, 3,5.4.2, 3,5.4.3, 3,5.4.4, 3,5.4.5, 3,5.4.6, 3,5.4.7,
 3,5.4.8, 3,5.4.9, 3,5.4.10, 3,5.5.1, 3,5.5.2, 3,5.5.3, 3,5.5.4, 3,5.5.5, 3,5.5.6,
 3,5.5.7, 3,5.5.8, 3,5.5.9, 3,5.5.10, 3,5.6.1, 3,5.6.2, 3,5.6.3, 3,5.6.4, 3,5.6.5,
 3,5.6.6, 3,5.6.7, 3,5.6.8, 3,5.6.9, 3,5.6.10, 3,5.7.1, 3,5.7.2, 3,5.7.3, 3,5.7.4,
 5 3,5.7.5, 3,5.7.6, 3,5.7.7, 3,5.7.8, 3,5.7.9, 3,5.7.10, 3,5.8.1, 3,5.8.2, 3,5.8.3,
 3,5.8.4, 3,5.8.5, 3,5.8.6, 3,5.8.7, 3,5.8.8, 3,5.8.9, 3,5.8.10, 3,5.9.1, 3,5.9.2,
 3,5.9.3, 3,5.9.4, 3,5.9.5, 3,5.9.6, 3,5.9.7, 3,5.9.8, 3,5.9.9, 3,5.9.10, 3,5.10.1,
 3,5.10.2, 3,5.10.3, 3,5.10.4, 3,5.10.5, 3,5.10.6, 3,5.10.7, 3,5.10.8, 3,5.10.9,
 3,5.10.10, 3,6.1.1, 3,6.1.2, 3,6.1.3, 3,6.1.4, 3,6.1.5, 3,6.1.6, 3,6.1.7, 3,6.1.8,
 10 3,6.1.9, 3,6.1.10, 3,6.2.1, 3,6.2.2, 3,6.2.3, 3,6.2.4, 3,6.2.5, 3,6.2.6, 3,6.2.7,
 3,6.2.8, 3,6.2.9, 3,6.2.10, 3,6.3.1, 3,6.3.2, 3,6.3.3, 3,6.3.4, 3,6.3.5, 3,6.3.6,
 3,6.3.7, 3,6.3.8, 3,6.3.9, 3,6.3.10, 3,6.4.1, 3,6.4.2, 3,6.4.3, 3,6.4.4, 3,6.4.5,
 3,6.4.6, 3,6.4.7, 3,6.4.8, 3,6.4.9, 3,6.4.10, 3,6.5.1, 3,6.5.2, 3,6.5.3, 3,6.5.4,
 3,6.5.5, 3,6.5.6, 3,6.5.7, 3,6.5.8, 3,6.5.9, 3,6.5.10, 3,6.6.1, 3,6.6.2, 3,6.6.3,
 15 3,6.6.4, 3,6.6.5, 3,6.6.6, 3,6.6.7, 3,6.6.8, 3,6.6.9, 3,6.6.10, 3,6.7.1, 3,6.7.2,
 3,6.7.3, 3,6.7.4, 3,6.7.5, 3,6.7.6, 3,6.7.7, 3,6.7.8, 3,6.7.9, 3,6.7.10, 3,6.8.1,
 3,6.8.2, 3,6.8.3, 3,6.8.4, 3,6.8.5, 3,6.8.6, 3,6.8.7, 3,6.8.8, 3,6.8.9, 3,6.8.10,
 3,6.9.1, 3,6.9.2, 3,6.9.3, 3,6.9.4, 3,6.9.5, 3,6.9.6, 3,6.9.7, 3,6.9.8, 3,6.9.9,
 3,6.9.10, 3,6.10.1, 3,6.10.2, 3,6.10.3, 3,6.10.4, 3,6.10.5, 3,6.10.6, 3,6.10.7,
 20 3,6.10.8, 3,6.10.9, 3,6.10.10, 3,7.1.1, 3,7.1.2, 3,7.1.3, 3,7.1.4, 3,7.1.5, 3,7.1.6,
 3,7.1.7, 3,7.1.8, 3,7.1.9, 3,7.1.10, 3,7.2.1, 3,7.2.2, 3,7.2.3, 3,7.2.4, 3,7.2.5,
 3,7.2.6, 3,7.2.7, 3,7.2.8, 3,7.2.9, 3,7.2.10, 3,7.3.1, 3,7.3.2, 3,7.3.3, 3,7.3.4,
 3,7.3.5, 3,7.3.6, 3,7.3.7, 3,7.3.8, 3,7.3.9, 3,7.3.10, 3,7.4.1, 3,7.4.2, 3,7.4.3,
 3,7.4.4, 3,7.4.5, 3,7.4.6, 3,7.4.7, 3,7.4.8, 3,7.4.9, 3,7.4.10, 3,7.5.1, 3,7.5.2,
 25 3,7.5.3, 3,7.5.4, 3,7.5.5, 3,7.5.6, 3,7.5.7, 3,7.5.8, 3,7.5.9, 3,7.5.10, 3,7.6.1,
 3,7.6.2, 3,7.6.3, 3,7.6.4, 3,7.6.5, 3,7.6.6, 3,7.6.7, 3,7.6.8, 3,7.6.9, 3,7.6.10,
 3,7.7.1, 3,7.7.2, 3,7.7.3, 3,7.7.4, 3,7.7.5, 3,7.7.6, 3,7.7.7, 3,7.7.8, 3,7.7.9,
 3,7.7.10, 3,7.8.1, 3,7.8.2, 3,7.8.3, 3,7.8.4, 3,7.8.5, 3,7.8.6, 3,7.8.7, 3,7.8.8,
 3,7.8.9, 3,7.8.10, 3,7.9.1, 3,7.9.2, 3,7.9.3, 3,7.9.4, 3,7.9.5, 3,7.9.6, 3,7.9.7,
 30 3,7.9.8, 3,7.9.9, 3,7.9.10, 3,7.10.1, 3,7.10.2, 3,7.10.3, 3,7.10.4, 3,7.10.5, 3,7.10.6,
 3,7.10.7, 3,7.10.8, 3,7.10.9, 3,7.10.10, 3,8.1.1, 3,8.1.2, 3,8.1.3, 3,8.1.4, 3,8.1.5,
 3,8.1.6, 3,8.1.7, 3,8.1.8, 3,8.1.9, 3,8.1.10, 3,8.2.1, 3,8.2.2, 3,8.2.3, 3,8.2.4,
 3,8.2.5, 3,8.2.6, 3,8.2.7, 3,8.2.8, 3,8.2.9, 3,8.2.10, 3,8.3.1, 3,8.3.2, 3,8.3.3,
 3,8.3.4, 3,8.3.5, 3,8.3.6, 3,8.3.7, 3,8.3.8, 3,8.3.9, 3,8.3.10, 3,8.4.1, 3,8.4.2,

3.8.4.3, 3.8.4.4, 3.8.4.5, 3.8.4.6, 3.8.4.7, 3.8.4.8, 3.8.4.9, 3.8.4.10, 3.8.5.1,
 3.8.5.2, 3.8.5.3, 3.8.5.4, 3.8.5.5, 3.8.5.6, 3.8.5.7, 3.8.5.8, 3.8.5.9, 3.8.5.10,
 3.8.6.1, 3.8.6.2, 3.8.6.3, 3.8.6.4, 3.8.6.5, 3.8.6.6, 3.8.6.7, 3.8.6.8, 3.8.6.9,
 3.8.6.10, 3.8.7.1, 3.8.7.2, 3.8.7.3, 3.8.7.4, 3.8.7.5, 3.8.7.6, 3.8.7.7, 3.8.7.8,
 5 3.8.7.9, 3.8.7.10, 3.8.8.1, 3.8.8.2, 3.8.8.3, 3.8.8.4, 3.8.8.5, 3.8.8.6, 3.8.8.7,
 3.8.8.8, 3.8.8.9, 3.8.8.10, 3.8.9.1, 3.8.9.2, 3.8.9.3, 3.8.9.4, 3.8.9.5, 3.8.9.6,
 3.8.9.7, 3.8.9.8, 3.8.9.9, 3.8.9.10, 3.8.10.1, 3.8.10.2, 3.8.10.3, 3.8.10.4, 3.8.10.5,
 3.8.10.6, 3.8.10.7, 3.8.10.8, 3.8.10.9, 3.8.10.10, 3.9.1.1, 3.9.1.2, 3.9.1.3, 3.9.1.4,
 3.9.1.5, 3.9.1.6, 3.9.1.7, 3.9.1.8, 3.9.1.9, 3.9.1.10, 3.9.2.1, 3.9.2.2, 3.9.2.3,
 10 3.9.2.4, 3.9.2.5, 3.9.2.6, 3.9.2.7, 3.9.2.8, 3.9.2.9, 3.9.2.10, 3.9.3.1, 3.9.3.2,
 3.9.3.3, 3.9.3.4, 3.9.3.5, 3.9.3.6, 3.9.3.7, 3.9.3.8, 3.9.3.9, 3.9.3.10, 3.9.4.1,
 3.9.4.2, 3.9.4.3, 3.9.4.4, 3.9.4.5, 3.9.4.6, 3.9.4.7, 3.9.4.8, 3.9.4.9, 3.9.4.10,
 3.9.5.1, 3.9.5.2, 3.9.5.3, 3.9.5.4, 3.9.5.5, 3.9.5.6, 3.9.5.7, 3.9.5.8, 3.9.5.9,
 3.9.5.10, 3.9.6.1, 3.9.6.2, 3.9.6.3, 3.9.6.4, 3.9.6.5, 3.9.6.6, 3.9.6.7, 3.9.6.8,
 15 3.9.6.9, 3.9.6.10, 3.9.7.1, 3.9.7.2, 3.9.7.3, 3.9.7.4, 3.9.7.5, 3.9.7.6, 3.9.7.7,
 3.9.7.8, 3.9.7.9, 3.9.7.10, 3.9.8.1, 3.9.8.2, 3.9.8.3, 3.9.8.4, 3.9.8.5, 3.9.8.6,
 3.9.8.7, 3.9.8.8, 3.9.8.9, 3.9.8.10, 3.9.9.1, 3.9.9.2, 3.9.9.3, 3.9.9.4, 3.9.9.5,
 3.9.9.6, 3.9.9.7, 3.9.9.8, 3.9.9.9, 3.9.9.10, 3.9.10.1, 3.9.10.2, 3.9.10.3, 3.9.10.4,
 3.9.10.5, 3.9.10.6, 3.9.10.7, 3.9.10.8, 3.9.10.9, 3.9.10.10, 3.10.1.1, 3.10.1.2,
 20 3.10.1.3, 3.10.1.4, 3.10.1.5, 3.10.1.6, 3.10.1.7, 3.10.1.8, 3.10.1.9, 3.10.1.10,
 3.10.2.1, 3.10.2.2, 3.10.2.3, 3.10.2.4, 3.10.2.5, 3.10.2.6, 3.10.2.7, 3.10.2.8,
 3.10.2.9, 3.10.2.10, 3.10.3.1, 3.10.3.2, 3.10.3.3, 3.10.3.4, 3.10.3.5, 3.10.3.6,
 3.10.3.7, 3.10.3.8, 3.10.3.9, 3.10.3.10, 3.10.4.1, 3.10.4.2, 3.10.4.3, 3.10.4.4,
 3.10.4.5, 3.10.4.6, 3.10.4.7, 3.10.4.8, 3.10.4.9, 3.10.4.10, 3.10.5.1, 3.10.5.2,
 25 3.10.5.3, 3.10.5.4, 3.10.5.5, 3.10.5.6, 3.10.5.7, 3.10.5.8, 3.10.5.9, 3.10.5.10,
 3.10.6.1, 3.10.6.2, 3.10.6.3, 3.10.6.4, 3.10.6.5, 3.10.6.6, 3.10.6.7, 3.10.6.8,
 3.10.6.9, 3.10.6.10, 3.10.7.1, 3.10.7.2, 3.10.7.3, 3.10.7.4, 3.10.7.5, 3.10.7.6,
 3.10.7.7, 3.10.7.8, 3.10.7.9, 3.10.7.10, 3.10.8.1, 3.10.8.2, 3.10.8.3, 3.10.8.4,
 3.10.8.5, 3.10.8.6, 3.10.8.7, 3.10.8.8, 3.10.8.9, 3.10.8.10, 3.10.9.1, 3.10.9.2,
 30 3.10.9.3, 3.10.9.4, 3.10.9.5, 3.10.9.6, 3.10.9.7, 3.10.9.8, 3.10.9.9, 3.10.9.10,
 3.10.10.1, 3.10.10.2, 3.10.10.3, 3.10.10.4, 3.10.10.5, 3.10.10.6, 3.10.10.7,
 3.10.10.8, 3.10.10.9, 3.10.10.10, 4.1.1.1, 4.1.1.2, 4.1.1.3, 4.1.1.4, 4.1.1.5, 4.1.1.6,
 4.1.1.7, 4.1.1.8, 4.1.1.9, 4.1.1.10, 4.1.2.1, 4.1.2.2, 4.1.2.3, 4.1.2.4, 4.1.2.5,
 4.1.2.6, 4.1.2.7, 4.1.2.8, 4.1.2.9, 4.1.2.10, 4.1.3.1, 4.1.3.2, 4.1.3.3, 4.1.3.4,

4.1.3.5, 4.1.3.6, 4.1.3.7, 4.1.3.8, 4.1.3.9, 4.1.3.10, 4.1.4.1, 4.1.4.2, 4.1.4.3,
 4.1.4.4, 4.1.4.5, 4.1.4.6, 4.1.4.7, 4.1.4.8, 4.1.4.9, 4.1.4.10, 4.1.5.1, 4.1.5.2,
 4.1.5.3, 4.1.5.4, 4.1.5.5, 4.1.5.6, 4.1.5.7, 4.1.5.8, 4.1.5.9, 4.1.5.10, 4.1.6.1,
 4.1.6.2, 4.1.6.3, 4.1.6.4, 4.1.6.5, 4.1.6.6, 4.1.6.7, 4.1.6.8, 4.1.6.9, 4.1.6.10,
 5 4.1.7.1, 4.1.7.2, 4.1.7.3, 4.1.7.4, 4.1.7.5, 4.1.7.6, 4.1.7.7, 4.1.7.8, 4.1.7.9,
 4.1.7.10, 4.1.8.1, 4.1.8.2, 4.1.8.3, 4.1.8.4, 4.1.8.5, 4.1.8.6, 4.1.8.7, 4.1.8.8,
 4.1.8.9, 4.1.8.10, 4.1.9.1, 4.1.9.2, 4.1.9.3, 4.1.9.4, 4.1.9.5, 4.1.9.6, 4.1.9.7,
 4.1.9.8, 4.1.9.9, 4.1.9.10, 4.1.10.1, 4.1.10.2, 4.1.10.3, 4.1.10.4, 4.1.10.5, 4.1.10.6,
 4.1.10.7, 4.1.10.8, 4.1.10.9, 4.1.10.10, 4.2.1.1, 4.2.1.2, 4.2.1.3, 4.2.1.4, 4.2.1.5,
 10 4.2.1.6, 4.2.1.7, 4.2.1.8, 4.2.1.9, 4.2.1.10, 4.2.2.1, 4.2.2.2, 4.2.2.3, 4.2.2.4,
 4.2.2.5, 4.2.2.6, 4.2.2.7, 4.2.2.8, 4.2.2.9, 4.2.2.10, 4.2.3.1, 4.2.3.2, 4.2.3.3,
 4.2.3.4, 4.2.3.5, 4.2.3.6, 4.2.3.7, 4.2.3.8, 4.2.3.9, 4.2.3.10, 4.2.4.1, 4.2.4.2,
 4.2.4.3, 4.2.4.4, 4.2.4.5, 4.2.4.6, 4.2.4.7, 4.2.4.8, 4.2.4.9, 4.2.4.10, 4.2.5.1,
 4.2.5.2, 4.2.5.3, 4.2.5.4, 4.2.5.5, 4.2.5.6, 4.2.5.7, 4.2.5.8, 4.2.5.9, 4.2.5.10,
 15 4.2.6.1, 4.2.6.2, 4.2.6.3, 4.2.6.4, 4.2.6.5, 4.2.6.6, 4.2.6.7, 4.2.6.8, 4.2.6.9,
 4.2.6.10, 4.2.7.1, 4.2.7.2, 4.2.7.3, 4.2.7.4, 4.2.7.5, 4.2.7.6, 4.2.7.7, 4.2.7.8,
 4.2.7.9, 4.2.7.10, 4.2.8.1, 4.2.8.2, 4.2.8.3, 4.2.8.4, 4.2.8.5, 4.2.8.6, 4.2.8.7,
 4.2.8.8, 4.2.8.9, 4.2.8.10, 4.2.9.1, 4.2.9.2, 4.2.9.3, 4.2.9.4, 4.2.9.5, 4.2.9.6,
 4.2.9.7, 4.2.9.8, 4.2.9.9, 4.2.9.10, 4.2.10.1, 4.2.10.2, 4.2.10.3, 4.2.10.4, 4.2.10.5,
 20 4.2.10.6, 4.2.10.7, 4.2.10.8, 4.2.10.9, 4.2.10.10, 4.3.1.1, 4.3.1.2, 4.3.1.3, 4.3.1.4,
 4.3.1.5, 4.3.1.6, 4.3.1.7, 4.3.1.8, 4.3.1.9, 4.3.1.10, 4.3.2.1, 4.3.2.2, 4.3.2.3,
 4.3.2.4, 4.3.2.5, 4.3.2.6, 4.3.2.7, 4.3.2.8, 4.3.2.9, 4.3.2.10, 4.3.3.1, 4.3.3.2,
 4.3.3.3, 4.3.3.4, 4.3.3.5, 4.3.3.6, 4.3.3.7, 4.3.3.8, 4.3.3.9, 4.3.3.10, 4.3.4.1,
 4.3.4.2, 4.3.4.3, 4.3.4.4, 4.3.4.5, 4.3.4.6, 4.3.4.7, 4.3.4.8, 4.3.4.9, 4.3.4.10,
 25 4.3.5.1, 4.3.5.2, 4.3.5.3, 4.3.5.4, 4.3.5.5, 4.3.5.6, 4.3.5.7, 4.3.5.8, 4.3.5.9,
 4.3.5.10, 4.3.6.1, 4.3.6.2, 4.3.6.3, 4.3.6.4, 4.3.6.5, 4.3.6.6, 4.3.6.7, 4.3.6.8,
 4.3.6.9, 4.3.6.10, 4.3.7.1, 4.3.7.2, 4.3.7.3, 4.3.7.4, 4.3.7.5, 4.3.7.6, 4.3.7.7,
 4.3.7.8, 4.3.7.9, 4.3.7.10, 4.3.8.1, 4.3.8.2, 4.3.8.3, 4.3.8.4, 4.3.8.5, 4.3.8.6,
 4.3.8.7, 4.3.8.8, 4.3.8.9, 4.3.8.10, 4.3.9.1, 4.3.9.2, 4.3.9.3, 4.3.9.4, 4.3.9.5,
 30 4.3.9.6, 4.3.9.7, 4.3.9.8, 4.3.9.9, 4.3.9.10, 4.3.10.1, 4.3.10.2, 4.3.10.3, 4.3.10.4,
 4.3.10.5, 4.3.10.6, 4.3.10.7, 4.3.10.8, 4.3.10.9, 4.3.10.10, 4.4.1.1, 4.4.1.2, 4.4.1.3,
 4.4.1.4, 4.4.1.5, 4.4.1.6, 4.4.1.7, 4.4.1.8, 4.4.1.9, 4.4.1.10, 4.4.2.1, 4.4.2.2,
 4.4.2.3, 4.4.2.4, 4.4.2.5, 4.4.2.6, 4.4.2.7, 4.4.2.8, 4.4.2.9, 4.4.2.10, 4.4.3.1,
 4.4.3.2, 4.4.3.3, 4.4.3.4, 4.4.3.5, 4.4.3.6, 4.4.3.7, 4.4.3.8, 4.4.3.9, 4.4.3.10,

4.4.4.1, 4.4.4.2, 4.4.4.3, 4.4.4.4, 4.4.4.5, 4.4.4.6, 4.4.4.7, 4.4.4.8, 4.4.4.9,
 4.4.4.10, 4.4.5.1, 4.4.5.2, 4.4.5.3, 4.4.5.4, 4.4.5.5, 4.4.5.6, 4.4.5.7, 4.4.5.8,
 4.4.5.9, 4.4.5.10, 4.4.6.1, 4.4.6.2, 4.4.6.3, 4.4.6.4, 4.4.6.5, 4.4.6.6, 4.4.6.7,
 4.4.6.8, 4.4.6.9, 4.4.6.10, 4.4.7.1, 4.4.7.2, 4.4.7.3, 4.4.7.4, 4.4.7.5, 4.4.7.6,
 5 4.4.7.7, 4.4.7.8, 4.4.7.9, 4.4.7.10, 4.4.8.1, 4.4.8.2, 4.4.8.3, 4.4.8.4, 4.4.8.5,
 4.4.8.6, 4.4.8.7, 4.4.8.8, 4.4.8.9, 4.4.8.10, 4.4.9.1, 4.4.9.2, 4.4.9.3, 4.4.9.4,
 4.4.9.5, 4.4.9.6, 4.4.9.7, 4.4.9.8, 4.4.9.9, 4.4.9.10, 4.4.10.1, 4.4.10.2, 4.4.10.3,
 4.4.10.4, 4.4.10.5, 4.4.10.6, 4.4.10.7, 4.4.10.8, 4.4.10.9, 4.4.10.10, 4.5.1.1,
 4.5.1.2, 4.5.1.3, 4.5.1.4, 4.5.1.5, 4.5.1.6, 4.5.1.7, 4.5.1.8, 4.5.1.9, 4.5.1.10,
 10 4.5.2.1, 4.5.2.2, 4.5.2.3, 4.5.2.4, 4.5.2.5, 4.5.2.6, 4.5.2.7, 4.5.2.8, 4.5.2.9,
 4.5.2.10, 4.5.3.1, 4.5.3.2, 4.5.3.3, 4.5.3.4, 4.5.3.5, 4.5.3.6, 4.5.3.7, 4.5.3.8,
 4.5.3.9, 4.5.3.10, 4.5.4.1, 4.5.4.2, 4.5.4.3, 4.5.4.4, 4.5.4.5, 4.5.4.6, 4.5.4.7,
 4.5.4.8, 4.5.4.9, 4.5.4.10, 4.5.5.1, 4.5.5.2, 4.5.5.3, 4.5.5.4, 4.5.5.5, 4.5.5.6,
 4.5.5.7, 4.5.5.8, 4.5.5.9, 4.5.5.10, 4.5.6.1, 4.5.6.2, 4.5.6.3, 4.5.6.4, 4.5.6.5,
 15 4.5.6.6, 4.5.6.7, 4.5.6.8, 4.5.6.9, 4.5.6.10, 4.5.7.1, 4.5.7.2, 4.5.7.3, 4.5.7.4,
 4.5.7.5, 4.5.7.6, 4.5.7.7, 4.5.7.8, 4.5.7.9, 4.5.7.10, 4.5.8.1, 4.5.8.2, 4.5.8.3,
 4.5.8.4, 4.5.8.5, 4.5.8.6, 4.5.8.7, 4.5.8.8, 4.5.8.9, 4.5.8.10, 4.5.9.1, 4.5.9.2,
 4.5.9.3, 4.5.9.4, 4.5.9.5, 4.5.9.6, 4.5.9.7, 4.5.9.8, 4.5.9.9, 4.5.9.10, 4.5.10.1,
 4.5.10.2, 4.5.10.3, 4.5.10.4, 4.5.10.5, 4.5.10.6, 4.5.10.7, 4.5.10.8, 4.5.10.9,
 20 4.5.10.10, 4.6.1.1, 4.6.1.2, 4.6.1.3, 4.6.1.4, 4.6.1.5, 4.6.1.6, 4.6.1.7, 4.6.1.8,
 4.6.1.9, 4.6.1.10, 4.6.2.1, 4.6.2.2, 4.6.2.3, 4.6.2.4, 4.6.2.5, 4.6.2.6, 4.6.2.7,
 4.6.2.8, 4.6.2.9, 4.6.2.10, 4.6.3.1, 4.6.3.2, 4.6.3.3, 4.6.3.4, 4.6.3.5, 4.6.3.6,
 4.6.3.7, 4.6.3.8, 4.6.3.9, 4.6.3.10, 4.6.4.1, 4.6.4.2, 4.6.4.3, 4.6.4.4, 4.6.4.5,
 4.6.4.6, 4.6.4.7, 4.6.4.8, 4.6.4.9, 4.6.4.10, 4.6.5.1, 4.6.5.2, 4.6.5.3, 4.6.5.4,
 25 4.6.5.5, 4.6.5.6, 4.6.5.7, 4.6.5.8, 4.6.5.9, 4.6.5.10, 4.6.6.1, 4.6.6.2, 4.6.6.3,
 4.6.6.4, 4.6.6.5, 4.6.6.6, 4.6.6.7, 4.6.6.8, 4.6.6.9, 4.6.6.10, 4.6.7.1, 4.6.7.2,
 4.6.7.3, 4.6.7.4, 4.6.7.5, 4.6.7.6, 4.6.7.7, 4.6.7.8, 4.6.7.9, 4.6.7.10, 4.6.8.1,
 4.6.8.2, 4.6.8.3, 4.6.8.4, 4.6.8.5, 4.6.8.6, 4.6.8.7, 4.6.8.8, 4.6.8.9, 4.6.8.10,
 4.6.9.1, 4.6.9.2, 4.6.9.3, 4.6.9.4, 4.6.9.5, 4.6.9.6, 4.6.9.7, 4.6.9.8, 4.6.9.9,
 30 4.6.9.10, 4.6.10.1, 4.6.10.2, 4.6.10.3, 4.6.10.4, 4.6.10.5, 4.6.10.6, 4.6.10.7,
 4.6.10.8, 4.6.10.9, 4.6.10.10, 4.7.1.1, 4.7.1.2, 4.7.1.3, 4.7.1.4, 4.7.1.5, 4.7.1.6,
 4.7.1.7, 4.7.1.8, 4.7.1.9, 4.7.1.10, 4.7.2.1, 4.7.2.2, 4.7.2.3, 4.7.2.4, 4.7.2.5,
 4.7.2.6, 4.7.2.7, 4.7.2.8, 4.7.2.9, 4.7.2.10, 4.7.3.1, 4.7.3.2, 4.7.3.3, 4.7.3.4,
 4.7.3.5, 4.7.3.6, 4.7.3.7, 4.7.3.8, 4.7.3.9, 4.7.3.10, 4.7.4.1, 4.7.4.2, 4.7.4.3,

4.7.4.4, 4.7.4.5, 4.7.4.6, 4.7.4.7, 4.7.4.8, 4.7.4.9, 4.7.4.10, 4.7.5.1, 4.7.5.2,
 4.7.5.3, 4.7.5.4, 4.7.5.5, 4.7.5.6, 4.7.5.7, 4.7.5.8, 4.7.5.9, 4.7.5.10, 4.7.6.1,
 4.7.6.2, 4.7.6.3, 4.7.6.4, 4.7.6.5, 4.7.6.6, 4.7.6.7, 4.7.6.8, 4.7.6.9, 4.7.6.10,
 4.7.7.1, 4.7.7.2, 4.7.7.3, 4.7.7.4, 4.7.7.5, 4.7.7.6, 4.7.7.7, 4.7.7.8, 4.7.7.9,
 5 4.7.7.10, 4.7.8.1, 4.7.8.2, 4.7.8.3, 4.7.8.4, 4.7.8.5, 4.7.8.6, 4.7.8.7, 4.7.8.8,
 4.7.8.9, 4.7.8.10, 4.7.9.1, 4.7.9.2, 4.7.9.3, 4.7.9.4, 4.7.9.5, 4.7.9.6, 4.7.9.7,
 4.7.9.8, 4.7.9.9, 4.7.9.10, 4.7.10.1, 4.7.10.2, 4.7.10.3, 4.7.10.4, 4.7.10.5, 4.7.10.6,
 4.7.10.7, 4.7.10.8, 4.7.10.9, 4.7.10.10, 4.8.1.1, 4.8.1.2, 4.8.1.3, 4.8.1.4, 4.8.1.5,
 4.8.1.6, 4.8.1.7, 4.8.1.8, 4.8.1.9, 4.8.1.10, 4.8.2.1, 4.8.2.2, 4.8.2.3, 4.8.2.4,
 10 4.8.2.5, 4.8.2.6, 4.8.2.7, 4.8.2.8, 4.8.2.9, 4.8.2.10, 4.8.3.1, 4.8.3.2, 4.8.3.3,
 4.8.3.4, 4.8.3.5, 4.8.3.6, 4.8.3.7, 4.8.3.8, 4.8.3.9, 4.8.3.10, 4.8.4.1, 4.8.4.2,
 4.8.4.3, 4.8.4.4, 4.8.4.5, 4.8.4.6, 4.8.4.7, 4.8.4.8, 4.8.4.9, 4.8.4.10, 4.8.5.1,
 4.8.5.2, 4.8.5.3, 4.8.5.4, 4.8.5.5, 4.8.5.6, 4.8.5.7, 4.8.5.8, 4.8.5.9, 4.8.5.10,
 4.8.6.1, 4.8.6.2, 4.8.6.3, 4.8.6.4, 4.8.6.5, 4.8.6.6, 4.8.6.7, 4.8.6.8, 4.8.6.9,
 15 4.8.6.10, 4.8.7.1, 4.8.7.2, 4.8.7.3, 4.8.7.4, 4.8.7.5, 4.8.7.6, 4.8.7.7, 4.8.7.8,
 4.8.7.9, 4.8.7.10, 4.8.8.1, 4.8.8.2, 4.8.8.3, 4.8.8.4, 4.8.8.5, 4.8.8.6, 4.8.8.7,
 4.8.8.8, 4.8.8.9, 4.8.8.10, 4.8.9.1, 4.8.9.2, 4.8.9.3, 4.8.9.4, 4.8.9.5, 4.8.9.6,
 4.8.9.7, 4.8.9.8, 4.8.9.9, 4.8.9.10, 4.8.10.1, 4.8.10.2, 4.8.10.3, 4.8.10.4, 4.8.10.5,
 4.8.10.6, 4.8.10.7, 4.8.10.8, 4.8.10.9, 4.8.10.10, 4.9.1.1, 4.9.1.2, 4.9.1.3, 4.9.1.4,
 20 4.9.1.5, 4.9.1.6, 4.9.1.7, 4.9.1.8, 4.9.1.9, 4.9.1.10, 4.9.2.1, 4.9.2.2, 4.9.2.3,
 4.9.2.4, 4.9.2.5, 4.9.2.6, 4.9.2.7, 4.9.2.8, 4.9.2.9, 4.9.2.10, 4.9.3.1, 4.9.3.2,
 4.9.3.3, 4.9.3.4, 4.9.3.5, 4.9.3.6, 4.9.3.7, 4.9.3.8, 4.9.3.9, 4.9.3.10, 4.9.4.1,
 4.9.4.2, 4.9.4.3, 4.9.4.4, 4.9.4.5, 4.9.4.6, 4.9.4.7, 4.9.4.8, 4.9.4.9, 4.9.4.10,
 4.9.5.1, 4.9.5.2, 4.9.5.3, 4.9.5.4, 4.9.5.5, 4.9.5.6, 4.9.5.7, 4.9.5.8, 4.9.5.9,
 25 4.9.5.10, 4.9.6.1, 4.9.6.2, 4.9.6.3, 4.9.6.4, 4.9.6.5, 4.9.6.6, 4.9.6.7, 4.9.6.8,
 4.9.6.9, 4.9.6.10, 4.9.7.1, 4.9.7.2, 4.9.7.3, 4.9.7.4, 4.9.7.5, 4.9.7.6, 4.9.7.7,
 4.9.7.8, 4.9.7.9, 4.9.7.10, 4.9.8.1, 4.9.8.2, 4.9.8.3, 4.9.8.4, 4.9.8.5, 4.9.8.6,
 4.9.8.7, 4.9.8.8, 4.9.8.9, 4.9.8.10, 4.9.9.1, 4.9.9.2, 4.9.9.3, 4.9.9.4, 4.9.9.5,
 4.9.9.6, 4.9.9.7, 4.9.9.8, 4.9.9.9, 4.9.9.10, 4.9.10.1, 4.9.10.2, 4.9.10.3, 4.9.10.4,
 30 4.9.10.5, 4.9.10.6, 4.9.10.7, 4.9.10.8, 4.9.10.9, 4.9.10.10, 4.10.1.1, 4.10.1.2,
 4.10.1.3, 4.10.1.4, 4.10.1.5, 4.10.1.6, 4.10.1.7, 4.10.1.8, 4.10.1.9, 4.10.1.10,
 4.10.2.1, 4.10.2.2, 4.10.2.3, 4.10.2.4, 4.10.2.5, 4.10.2.6, 4.10.2.7, 4.10.2.8,
 4.10.2.9, 4.10.2.10, 4.10.3.1, 4.10.3.2, 4.10.3.3, 4.10.3.4, 4.10.3.5, 4.10.3.6,
 4.10.3.7, 4.10.3.8, 4.10.3.9, 4.10.3.10, 4.10.4.1, 4.10.4.2, 4.10.4.3, 4.10.4.4,

4.10.4.5, 4.10.4.6, 4.10.4.7, 4.10.4.8, 4.10.4.9, 4.10.4.10, 4.10.5.1, 4.10.5.2,
4.10.5.3, 4.10.5.4, 4.10.5.5, 4.10.5.6, 4.10.5.7, 4.10.5.8, 4.10.5.9, 4.10.5.10,
4.10.6.1, 4.10.6.2, 4.10.6.3, 4.10.6.4, 4.10.6.5, 4.10.6.6, 4.10.6.7, 4.10.6.8,
4.10.6.9, 4.10.6.10, 4.10.7.1, 4.10.7.2, 4.10.7.3, 4.10.7.4, 4.10.7.5, 4.10.7.6,
5 4.10.7.7, 4.10.7.8, 4.10.7.9, 4.10.7.10, 4.10.8.1, 4.10.8.2, 4.10.8.3, 4.10.8.4,
4.10.8.5, 4.10.8.6, 4.10.8.7, 4.10.8.8, 4.10.8.9, 4.10.8.10, 4.10.9.1, 4.10.9.2,
4.10.9.3, 4.10.9.4, 4.10.9.5, 4.10.9.6, 4.10.9.7, 4.10.9.8, 4.10.9.9, 4.10.9.10,
4.10.10.1, 4.10.10.2, 4.10.10.3, 4.10.10.4, 4.10.10.5, 4.10.10.6, 4.10.10.7,
4.10.10.8, 4.10.10.9, 4.10.10.10, 5.1.1.1, 5.1.1.2, 5.1.1.3, 5.1.1.4, 5.1.1.5, 5.1.1.6,
10 5.1.1.7, 5.1.1.8, 5.1.1.9, 5.1.1.10, 5.1.2.1, 5.1.2.2, 5.1.2.3, 5.1.2.4, 5.1.2.5,
5.1.2.6, 5.1.2.7, 5.1.2.8, 5.1.2.9, 5.1.2.10, 5.1.3.1, 5.1.3.2, 5.1.3.3, 5.1.3.4,
5.1.3.5, 5.1.3.6, 5.1.3.7, 5.1.3.8, 5.1.3.9, 5.1.3.10, 5.1.4.1, 5.1.4.2, 5.1.4.3,
5.1.4.4, 5.1.4.5, 5.1.4.6, 5.1.4.7, 5.1.4.8, 5.1.4.9, 5.1.4.10, 5.1.5.1, 5.1.5.2,
5.1.5.3, 5.1.5.4, 5.1.5.5, 5.1.5.6, 5.1.5.7, 5.1.5.8, 5.1.5.9, 5.1.5.10, 5.1.6.1,
15 5.1.6.2, 5.1.6.3, 5.1.6.4, 5.1.6.5, 5.1.6.6, 5.1.6.7, 5.1.6.8, 5.1.6.9, 5.1.6.10,
5.1.7.1, 5.1.7.2, 5.1.7.3, 5.1.7.4, 5.1.7.5, 5.1.7.6, 5.1.7.7, 5.1.7.8, 5.1.7.9,
5.1.7.10, 5.1.8.1, 5.1.8.2, 5.1.8.3, 5.1.8.4, 5.1.8.5, 5.1.8.6, 5.1.8.7, 5.1.8.8,
5.1.8.9, 5.1.8.10, 5.1.9.1, 5.1.9.2, 5.1.9.3, 5.1.9.4, 5.1.9.5, 5.1.9.6, 5.1.9.7,
5.1.9.8, 5.1.9.9, 5.1.9.10, 5.1.10.1, 5.1.10.2, 5.1.10.3, 5.1.10.4, 5.1.10.5, 5.1.10.6,
20 5.1.10.7, 5.1.10.8, 5.1.10.9, 5.1.10.10, 5.2.1.1, 5.2.1.2, 5.2.1.3, 5.2.1.4, 5.2.1.5,
5.2.1.6, 5.2.1.7, 5.2.1.8, 5.2.1.9, 5.2.1.10, 5.2.2.1, 5.2.2.2, 5.2.2.3, 5.2.2.4,
5.2.2.5, 5.2.2.6, 5.2.2.7, 5.2.2.8, 5.2.2.9, 5.2.2.10, 5.2.3.1, 5.2.3.2, 5.2.3.3,
5.2.3.4, 5.2.3.5, 5.2.3.6, 5.2.3.7, 5.2.3.8, 5.2.3.9, 5.2.3.10, 5.2.4.1, 5.2.4.2,
5.2.4.3, 5.2.4.4, 5.2.4.5, 5.2.4.6, 5.2.4.7, 5.2.4.8, 5.2.4.9, 5.2.4.10, 5.2.5.1,
25 5.2.5.2, 5.2.5.3, 5.2.5.4, 5.2.5.5, 5.2.5.6, 5.2.5.7, 5.2.5.8, 5.2.5.9, 5.2.5.10,
5.2.6.1, 5.2.6.2, 5.2.6.3, 5.2.6.4, 5.2.6.5, 5.2.6.6, 5.2.6.7, 5.2.6.8, 5.2.6.9,
5.2.6.10, 5.2.7.1, 5.2.7.2, 5.2.7.3, 5.2.7.4, 5.2.7.5, 5.2.7.6, 5.2.7.7, 5.2.7.8,
5.2.7.9, 5.2.7.10, 5.2.8.1, 5.2.8.2, 5.2.8.3, 5.2.8.4, 5.2.8.5, 5.2.8.6, 5.2.8.7,
5.2.8.8, 5.2.8.9, 5.2.8.10, 5.2.9.1, 5.2.9.2, 5.2.9.3, 5.2.9.4, 5.2.9.5, 5.2.9.6,
30 5.2.9.7, 5.2.9.8, 5.2.9.9, 5.2.9.10, 5.2.10.1, 5.2.10.2, 5.2.10.3, 5.2.10.4, 5.2.10.5,
5.2.10.6, 5.2.10.7, 5.2.10.8, 5.2.10.9, 5.2.10.10, 5.3.1.1, 5.3.1.2, 5.3.1.3, 5.3.1.4,
5.3.1.5, 5.3.1.6, 5.3.1.7, 5.3.1.8, 5.3.1.9, 5.3.1.10, 5.3.2.1, 5.3.2.2, 5.3.2.3,
5.3.2.4, 5.3.2.5, 5.3.2.6, 5.3.2.7, 5.3.2.8, 5.3.2.9, 5.3.2.10, 5.3.3.1, 5.3.3.2,
5.3.3.3, 5.3.3.4, 5.3.3.5, 5.3.3.6, 5.3.3.7, 5.3.3.8, 5.3.3.9, 5.3.3.10, 5.3.4.1,

5.3.4.2, 5.3.4.3, 5.3.4.4, 5.3.4.5, 5.3.4.6, 5.3.4.7, 5.3.4.8, 5.3.4.9, 5.3.4.10,
 5.3.5.1, 5.3.5.2, 5.3.5.3, 5.3.5.4, 5.3.5.5, 5.3.5.6, 5.3.5.7, 5.3.5.8, 5.3.5.9,
 5.3.5.10, 5.3.6.1, 5.3.6.2, 5.3.6.3, 5.3.6.4, 5.3.6.5, 5.3.6.6, 5.3.6.7, 5.3.6.8,
 5.3.6.9, 5.3.6.10, 5.3.7.1, 5.3.7.2, 5.3.7.3, 5.3.7.4, 5.3.7.5, 5.3.7.6, 5.3.7.7,
 5 5.3.7.8, 5.3.7.9, 5.3.7.10, 5.3.8.1, 5.3.8.2, 5.3.8.3, 5.3.8.4, 5.3.8.5, 5.3.8.6,
 5.3.8.7, 5.3.8.8, 5.3.8.9, 5.3.8.10, 5.3.9.1, 5.3.9.2, 5.3.9.3, 5.3.9.4, 5.3.9.5,
 5.3.9.6, 5.3.9.7, 5.3.9.8, 5.3.9.9, 5.3.9.10, 5.3.10.1, 5.3.10.2, 5.3.10.3, 5.3.10.4,
 5.3.10.5, 5.3.10.6, 5.3.10.7, 5.3.10.8, 5.3.10.9, 5.3.10.10, 5.4.1.1, 5.4.1.2, 5.4.1.3,
 5.4.1.4, 5.4.1.5, 5.4.1.6, 5.4.1.7, 5.4.1.8, 5.4.1.9, 5.4.1.10, 5.4.2.1, 5.4.2.2,
 10 5.4.2.3, 5.4.2.4, 5.4.2.5, 5.4.2.6, 5.4.2.7, 5.4.2.8, 5.4.2.9, 5.4.2.10, 5.4.3.1,
 5.4.3.2, 5.4.3.3, 5.4.3.4, 5.4.3.5, 5.4.3.6, 5.4.3.7, 5.4.3.8, 5.4.3.9, 5.4.3.10,
 5.4.4.1, 5.4.4.2, 5.4.4.3, 5.4.4.4, 5.4.4.5, 5.4.4.6, 5.4.4.7, 5.4.4.8, 5.4.4.9,
 5.4.4.10, 5.4.5.1, 5.4.5.2, 5.4.5.3, 5.4.5.4, 5.4.5.5, 5.4.5.6, 5.4.5.7, 5.4.5.8,
 5.4.5.9, 5.4.5.10, 5.4.6.1, 5.4.6.2, 5.4.6.3, 5.4.6.4, 5.4.6.5, 5.4.6.6, 5.4.6.7,
 15 5.4.6.8, 5.4.6.9, 5.4.6.10, 5.4.7.1, 5.4.7.2, 5.4.7.3, 5.4.7.4, 5.4.7.5, 5.4.7.6,
 5.4.7.7, 5.4.7.8, 5.4.7.9, 5.4.7.10, 5.4.8.1, 5.4.8.2, 5.4.8.3, 5.4.8.4, 5.4.8.5,
 5.4.8.6, 5.4.8.7, 5.4.8.8, 5.4.8.9, 5.4.8.10, 5.4.9.1, 5.4.9.2, 5.4.9.3, 5.4.9.4,
 5.4.9.5, 5.4.9.6, 5.4.9.7, 5.4.9.8, 5.4.9.9, 5.4.9.10, 5.4.10.1, 5.4.10.2, 5.4.10.3,
 5.4.10.4, 5.4.10.5, 5.4.10.6, 5.4.10.7, 5.4.10.8, 5.4.10.9, 5.4.10.10, 5.5.1.1,
 20 5.5.1.2, 5.5.1.3, 5.5.1.4, 5.5.1.5, 5.5.1.6, 5.5.1.7, 5.5.1.8, 5.5.1.9, 5.5.1.10,
 5.5.2.1, 5.5.2.2, 5.5.2.3, 5.5.2.4, 5.5.2.5, 5.5.2.6, 5.5.2.7, 5.5.2.8, 5.5.2.9,
 5.5.2.10, 5.5.3.1, 5.5.3.2, 5.5.3.3, 5.5.3.4, 5.5.3.5, 5.5.3.6, 5.5.3.7, 5.5.3.8,
 5.5.3.9, 5.5.3.10, 5.5.4.1, 5.5.4.2, 5.5.4.3, 5.5.4.4, 5.5.4.5, 5.5.4.6, 5.5.4.7,
 5.5.4.8, 5.5.4.9, 5.5.4.10, 5.5.5.1, 5.5.5.2, 5.5.5.3, 5.5.5.4, 5.5.5.5, 5.5.5.6,
 25 5.5.5.7, 5.5.5.8, 5.5.5.9, 5.5.5.10, 5.5.6.1, 5.5.6.2, 5.5.6.3, 5.5.6.4, 5.5.6.5,
 5.5.6.6, 5.5.6.7, 5.5.6.8, 5.5.6.9, 5.5.6.10, 5.5.7.1, 5.5.7.2, 5.5.7.3, 5.5.7.4,
 5.5.7.5, 5.5.7.6, 5.5.7.7, 5.5.7.8, 5.5.7.9, 5.5.7.10, 5.5.8.1, 5.5.8.2, 5.5.8.3,
 5.5.8.4, 5.5.8.5, 5.5.8.6, 5.5.8.7, 5.5.8.8, 5.5.8.9, 5.5.8.10, 5.5.9.1, 5.5.9.2,
 5.5.9.3, 5.5.9.4, 5.5.9.5, 5.5.9.6, 5.5.9.7, 5.5.9.8, 5.5.9.9, 5.5.9.10, 5.5.10.1,
 30 5.5.10.2, 5.5.10.3, 5.5.10.4, 5.5.10.5, 5.5.10.6, 5.5.10.7, 5.5.10.8, 5.5.10.9,
 5.5.10.10, 5.6.1.1, 5.6.1.2, 5.6.1.3, 5.6.1.4, 5.6.1.5, 5.6.1.6, 5.6.1.7, 5.6.1.8,
 5.6.1.9, 5.6.1.10, 5.6.2.1, 5.6.2.2, 5.6.2.3, 5.6.2.4, 5.6.2.5, 5.6.2.6, 5.6.2.7,
 5.6.2.8, 5.6.2.9, 5.6.2.10, 5.6.3.1, 5.6.3.2, 5.6.3.3, 5.6.3.4, 5.6.3.5, 5.6.3.6,
 5.6.3.7, 5.6.3.8, 5.6.3.9, 5.6.3.10, 5.6.4.1, 5.6.4.2, 5.6.4.3, 5.6.4.4, 5.6.4.5,

5.6.4.6, 5.6.4.7, 5.6.4.8, 5.6.4.9, 5.6.4.10, 5.6.5.1, 5.6.5.2, 5.6.5.3, 5.6.5.4,
 5.6.5.5, 5.6.5.6, 5.6.5.7, 5.6.5.8, 5.6.5.9, 5.6.5.10, 5.6.6.1, 5.6.6.2, 5.6.6.3,
 5.6.6.4, 5.6.6.5, 5.6.6.6, 5.6.6.7, 5.6.6.8, 5.6.6.9, 5.6.6.10, 5.6.7.1, 5.6.7.2,
 5.6.7.3, 5.6.7.4, 5.6.7.5, 5.6.7.6, 5.6.7.7, 5.6.7.8, 5.6.7.9, 5.6.7.10, 5.6.8.1,
 5 5.6.8.2, 5.6.8.3, 5.6.8.4, 5.6.8.5, 5.6.8.6, 5.6.8.7, 5.6.8.8, 5.6.8.9, 5.6.8.10,
 5.6.9.1, 5.6.9.2, 5.6.9.3, 5.6.9.4, 5.6.9.5, 5.6.9.6, 5.6.9.7, 5.6.9.8, 5.6.9.9,
 5.6.9.10, 5.6.10.1, 5.6.10.2, 5.6.10.3, 5.6.10.4, 5.6.10.5, 5.6.10.6, 5.6.10.7,
 5.6.10.8, 5.6.10.9, 5.6.10.10, 5.7.1.1, 5.7.1.2, 5.7.1.3, 5.7.1.4, 5.7.1.5, 5.7.1.6,
 5.7.1.7, 5.7.1.8, 5.7.1.9, 5.7.1.10, 5.7.2.1, 5.7.2.2, 5.7.2.3, 5.7.2.4, 5.7.2.5,
 10 5.7.2.6, 5.7.2.7, 5.7.2.8, 5.7.2.9, 5.7.2.10, 5.7.3.1, 5.7.3.2, 5.7.3.3, 5.7.3.4,
 5.7.3.5, 5.7.3.6, 5.7.3.7, 5.7.3.8, 5.7.3.9, 5.7.3.10, 5.7.4.1, 5.7.4.2, 5.7.4.3,
 5.7.4.4, 5.7.4.5, 5.7.4.6, 5.7.4.7, 5.7.4.8, 5.7.4.9, 5.7.4.10, 5.7.5.1, 5.7.5.2,
 5.7.5.3, 5.7.5.4, 5.7.5.5, 5.7.5.6, 5.7.5.7, 5.7.5.8, 5.7.5.9, 5.7.5.10, 5.7.6.1,
 5.7.6.2, 5.7.6.3, 5.7.6.4, 5.7.6.5, 5.7.6.6, 5.7.6.7, 5.7.6.8, 5.7.6.9, 5.7.6.10,
 15 5.7.7.1, 5.7.7.2, 5.7.7.3, 5.7.7.4, 5.7.7.5, 5.7.7.6, 5.7.7.7, 5.7.7.8, 5.7.7.9,
 5.7.7.10, 5.7.8.1, 5.7.8.2, 5.7.8.3, 5.7.8.4, 5.7.8.5, 5.7.8.6, 5.7.8.7, 5.7.8.8,
 5.7.8.9, 5.7.8.10, 5.7.9.1, 5.7.9.2, 5.7.9.3, 5.7.9.4, 5.7.9.5, 5.7.9.6, 5.7.9.7,
 5.7.9.8, 5.7.9.9, 5.7.9.10, 5.7.10.1, 5.7.10.2, 5.7.10.3, 5.7.10.4, 5.7.10.5, 5.7.10.6,
 5.7.10.7, 5.7.10.8, 5.7.10.9, 5.7.10.10, 5.8.1.1, 5.8.1.2, 5.8.1.3, 5.8.1.4, 5.8.1.5,
 20 5.8.1.6, 5.8.1.7, 5.8.1.8, 5.8.1.9, 5.8.1.10, 5.8.2.1, 5.8.2.2, 5.8.2.3, 5.8.2.4,
 5.8.2.5, 5.8.2.6, 5.8.2.7, 5.8.2.8, 5.8.2.9, 5.8.2.10, 5.8.3.1, 5.8.3.2, 5.8.3.3,
 5.8.3.4, 5.8.3.5, 5.8.3.6, 5.8.3.7, 5.8.3.8, 5.8.3.9, 5.8.3.10, 5.8.4.1, 5.8.4.2,
 5.8.4.3, 5.8.4.4, 5.8.4.5, 5.8.4.6, 5.8.4.7, 5.8.4.8, 5.8.4.9, 5.8.4.10, 5.8.5.1,
 5.8.5.2, 5.8.5.3, 5.8.5.4, 5.8.5.5, 5.8.5.6, 5.8.5.7, 5.8.5.8, 5.8.5.9, 5.8.5.10,
 25 5.8.6.1, 5.8.6.2, 5.8.6.3, 5.8.6.4, 5.8.6.5, 5.8.6.6, 5.8.6.7, 5.8.6.8, 5.8.6.9,
 5.8.6.10, 5.8.7.1, 5.8.7.2, 5.8.7.3, 5.8.7.4, 5.8.7.5, 5.8.7.6, 5.8.7.7, 5.8.7.8,
 5.8.7.9, 5.8.7.10, 5.8.8.1, 5.8.8.2, 5.8.8.3, 5.8.8.4, 5.8.8.5, 5.8.8.6, 5.8.8.7,
 5.8.8.8, 5.8.8.9, 5.8.8.10, 5.8.9.1, 5.8.9.2, 5.8.9.3, 5.8.9.4, 5.8.9.5, 5.8.9.6,
 5.8.9.7, 5.8.9.8, 5.8.9.9, 5.8.9.10, 5.8.10.1, 5.8.10.2, 5.8.10.3, 5.8.10.4, 5.8.10.5,
 30 5.8.10.6, 5.8.10.7, 5.8.10.8, 5.8.10.9, 5.8.10.10, 5.9.1.1, 5.9.1.2, 5.9.1.3, 5.9.1.4,
 5.9.1.5, 5.9.1.6, 5.9.1.7, 5.9.1.8, 5.9.1.9, 5.9.1.10, 5.9.2.1, 5.9.2.2, 5.9.2.3,
 5.9.2.4, 5.9.2.5, 5.9.2.6, 5.9.2.7, 5.9.2.8, 5.9.2.9, 5.9.2.10, 5.9.3.1, 5.9.3.2,
 5.9.3.3, 5.9.3.4, 5.9.3.5, 5.9.3.6, 5.9.3.7, 5.9.3.8, 5.9.3.9, 5.9.3.10, 5.9.4.1,
 5.9.4.2, 5.9.4.3, 5.9.4.4, 5.9.4.5, 5.9.4.6, 5.9.4.7, 5.9.4.8, 5.9.4.9, 5.9.4.10,

5.9.5.1, 5.9.5.2, 5.9.5.3, 5.9.5.4, 5.9.5.5, 5.9.5.6, 5.9.5.7, 5.9.5.8, 5.9.5.9,
5.9.5.10, 5.9.6.1, 5.9.6.2, 5.9.6.3, 5.9.6.4, 5.9.6.5, 5.9.6.6, 5.9.6.7, 5.9.6.8,
5.9.6.9, 5.9.6.10, 5.9.7.1, 5.9.7.2, 5.9.7.3, 5.9.7.4, 5.9.7.5, 5.9.7.6, 5.9.7.7,
5.9.7.8, 5.9.7.9, 5.9.7.10, 5.9.8.1, 5.9.8.2, 5.9.8.3, 5.9.8.4, 5.9.8.5, 5.9.8.6,
5 5.9.8.7, 5.9.8.8, 5.9.8.9, 5.9.8.10, 5.9.9.1, 5.9.9.2, 5.9.9.3, 5.9.9.4, 5.9.9.5,
5.9.9.6, 5.9.9.7, 5.9.9.8, 5.9.9.9, 5.9.9.10, 5.9.10.1, 5.9.10.2, 5.9.10.3, 5.9.10.4,
5.9.10.5, 5.9.10.6, 5.9.10.7, 5.9.10.8, 5.9.10.9, 5.9.10.10, 5.10.1.1, 5.10.1.2,
5.10.1.3, 5.10.1.4, 5.10.1.5, 5.10.1.6, 5.10.1.7, 5.10.1.8, 5.10.1.9, 5.10.1.10,
5.10.2.1, 5.10.2.2, 5.10.2.3, 5.10.2.4, 5.10.2.5, 5.10.2.6, 5.10.2.7, 5.10.2.8,
10 5.10.2.9, 5.10.2.10, 5.10.3.1, 5.10.3.2, 5.10.3.3, 5.10.3.4, 5.10.3.5, 5.10.3.6,
5.10.3.7, 5.10.3.8, 5.10.3.9, 5.10.3.10, 5.10.4.1, 5.10.4.2, 5.10.4.3, 5.10.4.4,
5.10.4.5, 5.10.4.6, 5.10.4.7, 5.10.4.8, 5.10.4.9, 5.10.4.10, 5.10.5.1, 5.10.5.2,
5.10.5.3, 5.10.5.4, 5.10.5.5, 5.10.5.6, 5.10.5.7, 5.10.5.8, 5.10.5.9, 5.10.5.10,
5.10.6.1, 5.10.6.2, 5.10.6.3, 5.10.6.4, 5.10.6.5, 5.10.6.6, 5.10.6.7, 5.10.6.8,
15 5.10.6.9, 5.10.6.10, 5.10.7.1, 5.10.7.2, 5.10.7.3, 5.10.7.4, 5.10.7.5, 5.10.7.6,
5.10.7.7, 5.10.7.8, 5.10.7.9, 5.10.7.10, 5.10.8.1, 5.10.8.2, 5.10.8.3, 5.10.8.4,
5.10.8.5, 5.10.8.6, 5.10.8.7, 5.10.8.8, 5.10.8.9, 5.10.8.10, 5.10.9.1, 5.10.9.2,
5.10.9.3, 5.10.9.4, 5.10.9.5, 5.10.9.6, 5.10.9.7, 5.10.9.8, 5.10.9.9, 5.10.9.10,
5.10.10.1, 5.10.10.2, 5.10.10.3, 5.10.10.4, 5.10.10.5, 5.10.10.6, 5.10.10.7,
20 5.10.10.8, 5.10.10.9, 5.10.10.10, 6.1.1.1, 6.1.1.2, 6.1.1.3, 6.1.1.4, 6.1.1.5, 6.1.1.6,
6.1.1.7, 6.1.1.8, 6.1.1.9, 6.1.1.10, 6.1.2.1, 6.1.2.2, 6.1.2.3, 6.1.2.4, 6.1.2.5,
6.1.2.6, 6.1.2.7, 6.1.2.8, 6.1.2.9, 6.1.2.10, 6.1.3.1, 6.1.3.2, 6.1.3.3, 6.1.3.4,
6.1.3.5, 6.1.3.6, 6.1.3.7, 6.1.3.8, 6.1.3.9, 6.1.3.10, 6.1.4.1, 6.1.4.2, 6.1.4.3,
6.1.4.4, 6.1.4.5, 6.1.4.6, 6.1.4.7, 6.1.4.8, 6.1.4.9, 6.1.4.10, 6.1.5.1, 6.1.5.2,
25 6.1.5.3, 6.1.5.4, 6.1.5.5, 6.1.5.6, 6.1.5.7, 6.1.5.8, 6.1.5.9, 6.1.5.10, 6.1.6.1,
6.1.6.2, 6.1.6.3, 6.1.6.4, 6.1.6.5, 6.1.6.6, 6.1.6.7, 6.1.6.8, 6.1.6.9, 6.1.6.10,
6.1.7.1, 6.1.7.2, 6.1.7.3, 6.1.7.4, 6.1.7.5, 6.1.7.6, 6.1.7.7, 6.1.7.8, 6.1.7.9,
6.1.7.10, 6.1.8.1, 6.1.8.2, 6.1.8.3, 6.1.8.4, 6.1.8.5, 6.1.8.6, 6.1.8.7, 6.1.8.8,
6.1.8.9, 6.1.8.10, 6.1.9.1, 6.1.9.2, 6.1.9.3, 6.1.9.4, 6.1.9.5, 6.1.9.6, 6.1.9.7,
30 6.1.9.8, 6.1.9.9, 6.1.9.10, 6.1.10.1, 6.1.10.2, 6.1.10.3, 6.1.10.4, 6.1.10.5, 6.1.10.6,
6.1.10.7, 6.1.10.8, 6.1.10.9, 6.1.10.10, 6.2.1.1, 6.2.1.2, 6.2.1.3, 6.2.1.4, 6.2.1.5,
6.2.1.6, 6.2.1.7, 6.2.1.8, 6.2.1.9, 6.2.1.10, 6.2.2.1, 6.2.2.2, 6.2.2.3, 6.2.2.4,
6.2.2.5, 6.2.2.6, 6.2.2.7, 6.2.2.8, 6.2.2.9, 6.2.2.10, 6.2.3.1, 6.2.3.2, 6.2.3.3,
6.2.3.4, 6.2.3.5, 6.2.3.6, 6.2.3.7, 6.2.3.8, 6.2.3.9, 6.2.3.10, 6.2.4.1, 6.2.4.2,

6.2.4.3, 6.2.4.4, 6.2.4.5, 6.2.4.6, 6.2.4.7, 6.2.4.8, 6.2.4.9, 6.2.4.10, 6.2.5.1,
 6.2.5.2, 6.2.5.3, 6.2.5.4, 6.2.5.5, 6.2.5.6, 6.2.5.7, 6.2.5.8, 6.2.5.9, 6.2.5.10,
 6.2.6.1, 6.2.6.2, 6.2.6.3, 6.2.6.4, 6.2.6.5, 6.2.6.6, 6.2.6.7, 6.2.6.8, 6.2.6.9,
 6.2.6.10, 6.2.7.1, 6.2.7.2, 6.2.7.3, 6.2.7.4, 6.2.7.5, 6.2.7.6, 6.2.7.7, 6.2.7.8,
 5 6.2.7.9, 6.2.7.10, 6.2.8.1, 6.2.8.2, 6.2.8.3, 6.2.8.4, 6.2.8.5, 6.2.8.6, 6.2.8.7,
 6.2.8.8, 6.2.8.9, 6.2.8.10, 6.2.9.1, 6.2.9.2, 6.2.9.3, 6.2.9.4, 6.2.9.5, 6.2.9.6,
 6.2.9.7, 6.2.9.8, 6.2.9.9, 6.2.9.10, 6.2.10.1, 6.2.10.2, 6.2.10.3, 6.2.10.4, 6.2.10.5,
 6.2.10.6, 6.2.10.7, 6.2.10.8, 6.2.10.9, 6.2.10.10, 6.3.1.1, 6.3.1.2, 6.3.1.3, 6.3.1.4,
 6.3.1.5, 6.3.1.6, 6.3.1.7, 6.3.1.8, 6.3.1.9, 6.3.1.10, 6.3.2.1, 6.3.2.2, 6.3.2.3,
 10 6.3.2.4, 6.3.2.5, 6.3.2.6, 6.3.2.7, 6.3.2.8, 6.3.2.9, 6.3.2.10, 6.3.3.1, 6.3.3.2,
 6.3.3.3, 6.3.3.4, 6.3.3.5, 6.3.3.6, 6.3.3.7, 6.3.3.8, 6.3.3.9, 6.3.3.10, 6.3.4.1,
 6.3.4.2, 6.3.4.3, 6.3.4.4, 6.3.4.5, 6.3.4.6, 6.3.4.7, 6.3.4.8, 6.3.4.9, 6.3.4.10,
 6.3.5.1, 6.3.5.2, 6.3.5.3, 6.3.5.4, 6.3.5.5, 6.3.5.6, 6.3.5.7, 6.3.5.8, 6.3.5.9,
 6.3.5.10, 6.3.6.1, 6.3.6.2, 6.3.6.3, 6.3.6.4, 6.3.6.5, 6.3.6.6, 6.3.6.7, 6.3.6.8,
 15 6.3.6.9, 6.3.6.10, 6.3.7.1, 6.3.7.2, 6.3.7.3, 6.3.7.4, 6.3.7.5, 6.3.7.6, 6.3.7.7,
 6.3.7.8, 6.3.7.9, 6.3.7.10, 6.3.8.1, 6.3.8.2, 6.3.8.3, 6.3.8.4, 6.3.8.5, 6.3.8.6,
 6.3.8.7, 6.3.8.8, 6.3.8.9, 6.3.8.10, 6.3.9.1, 6.3.9.2, 6.3.9.3, 6.3.9.4, 6.3.9.5,
 6.3.9.6, 6.3.9.7, 6.3.9.8, 6.3.9.9, 6.3.9.10, 6.3.10.1, 6.3.10.2, 6.3.10.3, 6.3.10.4,
 6.3.10.5, 6.3.10.6, 6.3.10.7, 6.3.10.8, 6.3.10.9, 6.3.10.10, 6.4.1.1, 6.4.1.2, 6.4.1.3,
 20 6.4.1.4, 6.4.1.5, 6.4.1.6, 6.4.1.7, 6.4.1.8, 6.4.1.9, 6.4.1.10, 6.4.2.1, 6.4.2.2,
 6.4.2.3, 6.4.2.4, 6.4.2.5, 6.4.2.6, 6.4.2.7, 6.4.2.8, 6.4.2.9, 6.4.2.10, 6.4.3.1,
 6.4.3.2, 6.4.3.3, 6.4.3.4, 6.4.3.5, 6.4.3.6, 6.4.3.7, 6.4.3.8, 6.4.3.9, 6.4.3.10,
 6.4.4.1, 6.4.4.2, 6.4.4.3, 6.4.4.4, 6.4.4.5, 6.4.4.6, 6.4.4.7, 6.4.4.8, 6.4.4.9,
 6.4.4.10, 6.4.5.1, 6.4.5.2, 6.4.5.3, 6.4.5.4, 6.4.5.5, 6.4.5.6, 6.4.5.7, 6.4.5.8,
 25 6.4.5.9, 6.4.5.10, 6.4.6.1, 6.4.6.2, 6.4.6.3, 6.4.6.4, 6.4.6.5, 6.4.6.6, 6.4.6.7,
 6.4.6.8, 6.4.6.9, 6.4.6.10, 6.4.7.1, 6.4.7.2, 6.4.7.3, 6.4.7.4, 6.4.7.5, 6.4.7.6,
 6.4.7.7, 6.4.7.8, 6.4.7.9, 6.4.7.10, 6.4.8.1, 6.4.8.2, 6.4.8.3, 6.4.8.4, 6.4.8.5,
 6.4.8.6, 6.4.8.7, 6.4.8.8, 6.4.8.9, 6.4.8.10, 6.4.9.1, 6.4.9.2, 6.4.9.3, 6.4.9.4,
 6.4.9.5, 6.4.9.6, 6.4.9.7, 6.4.9.8, 6.4.9.9, 6.4.9.10, 6.4.10.1, 6.4.10.2, 6.4.10.3,
 30 6.4.10.4, 6.4.10.5, 6.4.10.6, 6.4.10.7, 6.4.10.8, 6.4.10.9, 6.4.10.10, 6.5.1.1,
 6.5.1.2, 6.5.1.3, 6.5.1.4, 6.5.1.5, 6.5.1.6, 6.5.1.7, 6.5.1.8, 6.5.1.9, 6.5.1.10,
 6.5.2.1, 6.5.2.2, 6.5.2.3, 6.5.2.4, 6.5.2.5, 6.5.2.6, 6.5.2.7, 6.5.2.8, 6.5.2.9,
 6.5.2.10, 6.5.3.1, 6.5.3.2, 6.5.3.3, 6.5.3.4, 6.5.3.5, 6.5.3.6, 6.5.3.7, 6.5.3.8,
 6.5.3.9, 6.5.3.10, 6.5.4.1, 6.5.4.2, 6.5.4.3, 6.5.4.4, 6.5.4.5, 6.5.4.6, 6.5.4.7,

6.5.4.8, 6.5.4.9, 6.5.4.10, 6.5.5.1, 6.5.5.2, 6.5.5.3, 6.5.5.4, 6.5.5.5, 6.5.5.6,
6.5.5.7, 6.5.5.8, 6.5.5.9, 6.5.5.10, 6.5.6.1, 6.5.6.2, 6.5.6.3, 6.5.6.4, 6.5.6.5,
6.5.6.6, 6.5.6.7, 6.5.6.8, 6.5.6.9, 6.5.6.10, 6.5.7.1, 6.5.7.2, 6.5.7.3, 6.5.7.4,
6.5.7.5, 6.5.7.6, 6.5.7.7, 6.5.7.8, 6.5.7.9, 6.5.7.10, 6.5.8.1, 6.5.8.2, 6.5.8.3,
5 6.5.8.4, 6.5.8.5, 6.5.8.6, 6.5.8.7, 6.5.8.8, 6.5.8.9, 6.5.8.10, 6.5.9.1, 6.5.9.2,
6.5.9.3, 6.5.9.4, 6.5.9.5, 6.5.9.6, 6.5.9.7, 6.5.9.8, 6.5.9.9, 6.5.9.10, 6.5.10.1,
6.5.10.2, 6.5.10.3, 6.5.10.4, 6.5.10.5, 6.5.10.6, 6.5.10.7, 6.5.10.8, 6.5.10.9,
6.5.10.10, 6.6.1.1, 6.6.1.2, 6.6.1.3, 6.6.1.4, 6.6.1.5, 6.6.1.6, 6.6.1.7, 6.6.1.8,
6.6.1.9, 6.6.1.10, 6.6.2.1, 6.6.2.2, 6.6.2.3, 6.6.2.4, 6.6.2.5, 6.6.2.6, 6.6.2.7,
10 6.6.2.8, 6.6.2.9, 6.6.2.10, 6.6.3.1, 6.6.3.2, 6.6.3.3, 6.6.3.4, 6.6.3.5, 6.6.3.6,
6.6.3.7, 6.6.3.8, 6.6.3.9, 6.6.3.10, 6.6.4.1, 6.6.4.2, 6.6.4.3, 6.6.4.4, 6.6.4.5,
6.6.4.6, 6.6.4.7, 6.6.4.8, 6.6.4.9, 6.6.4.10, 6.6.5.1, 6.6.5.2, 6.6.5.3, 6.6.5.4,
6.6.5.5, 6.6.5.6, 6.6.5.7, 6.6.5.8, 6.6.5.9, 6.6.5.10, 6.6.6.1, 6.6.6.2, 6.6.6.3,
6.6.6.4, 6.6.6.5, 6.6.6.6, 6.6.6.7, 6.6.6.8, 6.6.6.9, 6.6.6.10, 6.6.7.1, 6.6.7.2,
15 6.6.7.3, 6.6.7.4, 6.6.7.5, 6.6.7.6, 6.6.7.7, 6.6.7.8, 6.6.7.9, 6.6.7.10, 6.6.8.1,
6.6.8.2, 6.6.8.3, 6.6.8.4, 6.6.8.5, 6.6.8.6, 6.6.8.7, 6.6.8.8, 6.6.8.9, 6.6.8.10,
6.6.9.1, 6.6.9.2, 6.6.9.3, 6.6.9.4, 6.6.9.5, 6.6.9.6, 6.6.9.7, 6.6.9.8, 6.6.9.9,
6.6.9.10, 6.6.10.1, 6.6.10.2, 6.6.10.3, 6.6.10.4, 6.6.10.5, 6.6.10.6, 6.6.10.7,
6.6.10.8, 6.6.10.9, 6.6.10.10, 6.7.1.1, 6.7.1.2, 6.7.1.3, 6.7.1.4, 6.7.1.5, 6.7.1.6,
20 6.7.1.7, 6.7.1.8, 6.7.1.9, 6.7.1.10, 6.7.2.1, 6.7.2.2, 6.7.2.3, 6.7.2.4, 6.7.2.5,
6.7.2.6, 6.7.2.7, 6.7.2.8, 6.7.2.9, 6.7.2.10, 6.7.3.1, 6.7.3.2, 6.7.3.3, 6.7.3.4,
6.7.3.5, 6.7.3.6, 6.7.3.7, 6.7.3.8, 6.7.3.9, 6.7.3.10, 6.7.4.1, 6.7.4.2, 6.7.4.3,
6.7.4.4, 6.7.4.5, 6.7.4.6, 6.7.4.7, 6.7.4.8, 6.7.4.9, 6.7.4.10, 6.7.5.1, 6.7.5.2,
6.7.5.3, 6.7.5.4, 6.7.5.5, 6.7.5.6, 6.7.5.7, 6.7.5.8, 6.7.5.9, 6.7.5.10, 6.7.6.1,
25 6.7.6.2, 6.7.6.3, 6.7.6.4, 6.7.6.5, 6.7.6.6, 6.7.6.7, 6.7.6.8, 6.7.6.9, 6.7.6.10,
6.7.7.1, 6.7.7.2, 6.7.7.3, 6.7.7.4, 6.7.7.5, 6.7.7.6, 6.7.7.7, 6.7.7.8, 6.7.7.9,
6.7.7.10, 6.7.8.1, 6.7.8.2, 6.7.8.3, 6.7.8.4, 6.7.8.5, 6.7.8.6, 6.7.8.7, 6.7.8.8,
6.7.8.9, 6.7.8.10, 6.7.9.1, 6.7.9.2, 6.7.9.3, 6.7.9.4, 6.7.9.5, 6.7.9.6, 6.7.9.7,
6.7.9.8, 6.7.9.9, 6.7.9.10, 6.7.10.1, 6.7.10.2, 6.7.10.3, 6.7.10.4, 6.7.10.5, 6.7.10.6,
30 6.7.10.7, 6.7.10.8, 6.7.10.9, 6.7.10.10, 6.8.1.1, 6.8.1.2, 6.8.1.3, 6.8.1.4, 6.8.1.5,
6.8.1.6, 6.8.1.7, 6.8.1.8, 6.8.1.9, 6.8.1.10, 6.8.2.1, 6.8.2.2, 6.8.2.3, 6.8.2.4,
6.8.2.5, 6.8.2.6, 6.8.2.7, 6.8.2.8, 6.8.2.9, 6.8.2.10, 6.8.3.1, 6.8.3.2, 6.8.3.3,
6.8.3.4, 6.8.3.5, 6.8.3.6, 6.8.3.7, 6.8.3.8, 6.8.3.9, 6.8.3.10, 6.8.4.1, 6.8.4.2,
6.8.4.3, 6.8.4.4, 6.8.4.5, 6.8.4.6, 6.8.4.7, 6.8.4.8, 6.8.4.9, 6.8.4.10, 6.8.5.1,

6.8.5.2, 6.8.5.3, 6.8.5.4, 6.8.5.5, 6.8.5.6, 6.8.5.7, 6.8.5.8, 6.8.5.9, 6.8.5.10,
 6.8.6.1, 6.8.6.2, 6.8.6.3, 6.8.6.4, 6.8.6.5, 6.8.6.6, 6.8.6.7, 6.8.6.8, 6.8.6.9,
 6.8.6.10, 6.8.7.1, 6.8.7.2, 6.8.7.3, 6.8.7.4, 6.8.7.5, 6.8.7.6, 6.8.7.7, 6.8.7.8,
 6.8.7.9, 6.8.7.10, 6.8.8.1, 6.8.8.2, 6.8.8.3, 6.8.8.4, 6.8.8.5, 6.8.8.6, 6.8.8.7,
 5 6.8.8.8, 6.8.8.9, 6.8.8.10, 6.8.9.1, 6.8.9.2, 6.8.9.3, 6.8.9.4, 6.8.9.5, 6.8.9.6,
 6.8.9.7, 6.8.9.8, 6.8.9.9, 6.8.9.10, 6.8.10.1, 6.8.10.2, 6.8.10.3, 6.8.10.4, 6.8.10.5,
 6.8.10.6, 6.8.10.7, 6.8.10.8, 6.8.10.9, 6.8.10.10, 6.9.1.1, 6.9.1.2, 6.9.1.3, 6.9.1.4,
 6.9.1.5, 6.9.1.6, 6.9.1.7, 6.9.1.8, 6.9.1.9, 6.9.1.10, 6.9.2.1, 6.9.2.2, 6.9.2.3,
 6.9.2.4, 6.9.2.5, 6.9.2.6, 6.9.2.7, 6.9.2.8, 6.9.2.9, 6.9.2.10, 6.9.3.1, 6.9.3.2,
 10 6.9.3.3, 6.9.3.4, 6.9.3.5, 6.9.3.6, 6.9.3.7, 6.9.3.8, 6.9.3.9, 6.9.3.10, 6.9.4.1,
 6.9.4.2, 6.9.4.3, 6.9.4.4, 6.9.4.5, 6.9.4.6, 6.9.4.7, 6.9.4.8, 6.9.4.9, 6.9.4.10,
 6.9.5.1, 6.9.5.2, 6.9.5.3, 6.9.5.4, 6.9.5.5, 6.9.5.6, 6.9.5.7, 6.9.5.8, 6.9.5.9,
 6.9.5.10, 6.9.6.1, 6.9.6.2, 6.9.6.3, 6.9.6.4, 6.9.6.5, 6.9.6.6, 6.9.6.7, 6.9.6.8,
 6.9.6.9, 6.9.6.10, 6.9.7.1, 6.9.7.2, 6.9.7.3, 6.9.7.4, 6.9.7.5, 6.9.7.6, 6.9.7.7,
 15 6.9.7.8, 6.9.7.9, 6.9.7.10, 6.9.8.1, 6.9.8.2, 6.9.8.3, 6.9.8.4, 6.9.8.5, 6.9.8.6,
 6.9.8.7, 6.9.8.8, 6.9.8.9, 6.9.8.10, 6.9.9.1, 6.9.9.2, 6.9.9.3, 6.9.9.4, 6.9.9.5,
 6.9.9.6, 6.9.9.7, 6.9.9.8, 6.9.9.9, 6.9.9.10, 6.9.10.1, 6.9.10.2, 6.9.10.3, 6.9.10.4,
 6.9.10.5, 6.9.10.6, 6.9.10.7, 6.9.10.8, 6.9.10.9, 6.9.10.10, 6.10.1.1, 6.10.1.2,
 6.10.1.3, 6.10.1.4, 6.10.1.5, 6.10.1.6, 6.10.1.7, 6.10.1.8, 6.10.1.9, 6.10.1.10,
 20 6.10.2.1, 6.10.2.2, 6.10.2.3, 6.10.2.4, 6.10.2.5, 6.10.2.6, 6.10.2.7, 6.10.2.8,
 6.10.2.9, 6.10.2.10, 6.10.3.1, 6.10.3.2, 6.10.3.3, 6.10.3.4, 6.10.3.5, 6.10.3.6,
 6.10.3.7, 6.10.3.8, 6.10.3.9, 6.10.3.10, 6.10.4.1, 6.10.4.2, 6.10.4.3, 6.10.4.4,
 6.10.4.5, 6.10.4.6, 6.10.4.7, 6.10.4.8, 6.10.4.9, 6.10.4.10, 6.10.5.1, 6.10.5.2,
 6.10.5.3, 6.10.5.4, 6.10.5.5, 6.10.5.6, 6.10.5.7, 6.10.5.8, 6.10.5.9, 6.10.5.10,
 25 6.10.6.1, 6.10.6.2, 6.10.6.3, 6.10.6.4, 6.10.6.5, 6.10.6.6, 6.10.6.7, 6.10.6.8,
 6.10.6.9, 6.10.6.10, 6.10.7.1, 6.10.7.2, 6.10.7.3, 6.10.7.4, 6.10.7.5, 6.10.7.6,
 6.10.7.7, 6.10.7.8, 6.10.7.9, 6.10.7.10, 6.10.8.1, 6.10.8.2, 6.10.8.3, 6.10.8.4,
 6.10.8.5, 6.10.8.6, 6.10.8.7, 6.10.8.8, 6.10.8.9, 6.10.8.10, 6.10.9.1, 6.10.9.2,
 6.10.9.3, 6.10.9.4, 6.10.9.5, 6.10.9.6, 6.10.9.7, 6.10.9.8, 6.10.9.9, 6.10.9.10,
 30 6.10.10.1, 6.10.10.2, 6.10.10.3, 6.10.10.4, 6.10.10.5, 6.10.10.6, 6.10.10.7,
 6.10.10.8, 6.10.10.9, 6.10.10.10, 7.1.1.1, 7.1.1.2, 7.1.1.3, 7.1.1.4, 7.1.1.5, 7.1.1.6,
 7.1.1.7, 7.1.1.8, 7.1.1.9, 7.1.1.10, 7.1.2.1, 7.1.2.2, 7.1.2.3, 7.1.2.4, 7.1.2.5,
 7.1.2.6, 7.1.2.7, 7.1.2.8, 7.1.2.9, 7.1.2.10, 7.1.3.1, 7.1.3.2, 7.1.3.3, 7.1.3.4,
 7.1.3.5, 7.1.3.6, 7.1.3.7, 7.1.3.8, 7.1.3.9, 7.1.3.10, 7.1.4.1, 7.1.4.2, 7.1.4.3,

7.1.4.4, 7.1.4.5, 7.1.4.6, 7.1.4.7, 7.1.4.8, 7.1.4.9, 7.1.4.10, 7.1.5.1, 7.1.5.2,
 7.1.5.3, 7.1.5.4, 7.1.5.5, 7.1.5.6, 7.1.5.7, 7.1.5.8, 7.1.5.9, 7.1.5.10, 7.1.6.1,
 7.1.6.2, 7.1.6.3, 7.1.6.4, 7.1.6.5, 7.1.6.6, 7.1.6.7, 7.1.6.8, 7.1.6.9, 7.1.6.10,
 7.1.7.1, 7.1.7.2, 7.1.7.3, 7.1.7.4, 7.1.7.5, 7.1.7.6, 7.1.7.7, 7.1.7.8, 7.1.7.9,
 5 7.1.7.10, 7.1.8.1, 7.1.8.2, 7.1.8.3, 7.1.8.4, 7.1.8.5, 7.1.8.6, 7.1.8.7, 7.1.8.8,
 7.1.8.9, 7.1.8.10, 7.1.9.1, 7.1.9.2, 7.1.9.3, 7.1.9.4, 7.1.9.5, 7.1.9.6, 7.1.9.7,
 7.1.9.8, 7.1.9.9, 7.1.9.10, 7.1.10.1, 7.1.10.2, 7.1.10.3, 7.1.10.4, 7.1.10.5, 7.1.10.6,
 7.1.10.7, 7.1.10.8, 7.1.10.9, 7.1.10.10, 7.2.1.1, 7.2.1.2, 7.2.1.3, 7.2.1.4, 7.2.1.5,
 7.2.1.6, 7.2.1.7, 7.2.1.8, 7.2.1.9, 7.2.1.10, 7.2.2.1, 7.2.2.2, 7.2.2.3, 7.2.2.4,
 10 7.2.2.5, 7.2.2.6, 7.2.2.7, 7.2.2.8, 7.2.2.9, 7.2.2.10, 7.2.3.1, 7.2.3.2, 7.2.3.3,
 7.2.3.4, 7.2.3.5, 7.2.3.6, 7.2.3.7, 7.2.3.8, 7.2.3.9, 7.2.3.10, 7.2.4.1, 7.2.4.2,
 7.2.4.3, 7.2.4.4, 7.2.4.5, 7.2.4.6, 7.2.4.7, 7.2.4.8, 7.2.4.9, 7.2.4.10, 7.2.5.1,
 7.2.5.2, 7.2.5.3, 7.2.5.4, 7.2.5.5, 7.2.5.6, 7.2.5.7, 7.2.5.8, 7.2.5.9, 7.2.5.10,
 7.2.6.1, 7.2.6.2, 7.2.6.3, 7.2.6.4, 7.2.6.5, 7.2.6.6, 7.2.6.7, 7.2.6.8, 7.2.6.9,
 15 7.2.6.10, 7.2.7.1, 7.2.7.2, 7.2.7.3, 7.2.7.4, 7.2.7.5, 7.2.7.6, 7.2.7.7, 7.2.7.8,
 7.2.7.9, 7.2.7.10, 7.2.8.1, 7.2.8.2, 7.2.8.3, 7.2.8.4, 7.2.8.5, 7.2.8.6, 7.2.8.7,
 7.2.8.8, 7.2.8.9, 7.2.8.10, 7.2.9.1, 7.2.9.2, 7.2.9.3, 7.2.9.4, 7.2.9.5, 7.2.9.6,
 7.2.9.7, 7.2.9.8, 7.2.9.9, 7.2.9.10, 7.2.10.1, 7.2.10.2, 7.2.10.3, 7.2.10.4, 7.2.10.5,
 7.2.10.6, 7.2.10.7, 7.2.10.8, 7.2.10.9, 7.2.10.10, 7.3.1.1, 7.3.1.2, 7.3.1.3, 7.3.1.4,
 20 7.3.1.5, 7.3.1.6, 7.3.1.7, 7.3.1.8, 7.3.1.9, 7.3.1.10, 7.3.2.1, 7.3.2.2, 7.3.2.3,
 7.3.2.4, 7.3.2.5, 7.3.2.6, 7.3.2.7, 7.3.2.8, 7.3.2.9, 7.3.2.10, 7.3.3.1, 7.3.3.2,
 7.3.3.3, 7.3.3.4, 7.3.3.5, 7.3.3.6, 7.3.3.7, 7.3.3.8, 7.3.3.9, 7.3.3.10, 7.3.4.1,
 7.3.4.2, 7.3.4.3, 7.3.4.4, 7.3.4.5, 7.3.4.6, 7.3.4.7, 7.3.4.8, 7.3.4.9, 7.3.4.10,
 7.3.5.1, 7.3.5.2, 7.3.5.3, 7.3.5.4, 7.3.5.5, 7.3.5.6, 7.3.5.7, 7.3.5.8, 7.3.5.9,
 25 7.3.5.10, 7.3.6.1, 7.3.6.2, 7.3.6.3, 7.3.6.4, 7.3.6.5, 7.3.6.6, 7.3.6.7, 7.3.6.8,
 7.3.6.9, 7.3.6.10, 7.3.7.1, 7.3.7.2, 7.3.7.3, 7.3.7.4, 7.3.7.5, 7.3.7.6, 7.3.7.7,
 7.3.7.8, 7.3.7.9, 7.3.7.10, 7.3.8.1, 7.3.8.2, 7.3.8.3, 7.3.8.4, 7.3.8.5, 7.3.8.6,
 7.3.8.7, 7.3.8.8, 7.3.8.9, 7.3.8.10, 7.3.9.1, 7.3.9.2, 7.3.9.3, 7.3.9.4, 7.3.9.5,
 7.3.9.6, 7.3.9.7, 7.3.9.8, 7.3.9.9, 7.3.9.10, 7.3.10.1, 7.3.10.2, 7.3.10.3, 7.3.10.4,
 30 7.3.10.5, 7.3.10.6, 7.3.10.7, 7.3.10.8, 7.3.10.9, 7.3.10.10, 7.4.1.1, 7.4.1.2, 7.4.1.3,
 7.4.1.4, 7.4.1.5, 7.4.1.6, 7.4.1.7, 7.4.1.8, 7.4.1.9, 7.4.1.10, 7.4.2.1, 7.4.2.2,
 7.4.2.3, 7.4.2.4, 7.4.2.5, 7.4.2.6, 7.4.2.7, 7.4.2.8, 7.4.2.9, 7.4.2.10, 7.4.3.1,
 7.4.3.2, 7.4.3.3, 7.4.3.4, 7.4.3.5, 7.4.3.6, 7.4.3.7, 7.4.3.8, 7.4.3.9, 7.4.3.10,
 7.4.4.1, 7.4.4.2, 7.4.4.3, 7.4.4.4, 7.4.4.5, 7.4.4.6, 7.4.4.7, 7.4.4.8, 7.4.4.9,

7.4.4.10, 7.4.5.1, 7.4.5.2, 7.4.5.3, 7.4.5.4, 7.4.5.5, 7.4.5.6, 7.4.5.7, 7.4.5.8,
7.4.5.9, 7.4.5.10, 7.4.6.1, 7.4.6.2, 7.4.6.3, 7.4.6.4, 7.4.6.5, 7.4.6.6, 7.4.6.7,
7.4.6.8, 7.4.6.9, 7.4.6.10, 7.4.7.1, 7.4.7.2, 7.4.7.3, 7.4.7.4, 7.4.7.5, 7.4.7.6,
7.4.7.7, 7.4.7.8, 7.4.7.9, 7.4.7.10, 7.4.8.1, 7.4.8.2, 7.4.8.3, 7.4.8.4, 7.4.8.5,
5 7.4.8.6, 7.4.8.7, 7.4.8.8, 7.4.8.9, 7.4.8.10, 7.4.9.1, 7.4.9.2, 7.4.9.3, 7.4.9.4,
7.4.9.5, 7.4.9.6, 7.4.9.7, 7.4.9.8, 7.4.9.9, 7.4.9.10, 7.4.10.1, 7.4.10.2, 7.4.10.3,
7.4.10.4, 7.4.10.5, 7.4.10.6, 7.4.10.7, 7.4.10.8, 7.4.10.9, 7.4.10.10, 7.5.1.1,
7.5.1.2, 7.5.1.3, 7.5.1.4, 7.5.1.5, 7.5.1.6, 7.5.1.7, 7.5.1.8, 7.5.1.9, 7.5.1.10,
7.5.2.1, 7.5.2.2, 7.5.2.3, 7.5.2.4, 7.5.2.5, 7.5.2.6, 7.5.2.7, 7.5.2.8, 7.5.2.9,
10 7.5.2.10, 7.5.3.1, 7.5.3.2, 7.5.3.3, 7.5.3.4, 7.5.3.5, 7.5.3.6, 7.5.3.7, 7.5.3.8,
7.5.3.9, 7.5.3.10, 7.5.4.1, 7.5.4.2, 7.5.4.3, 7.5.4.4, 7.5.4.5, 7.5.4.6, 7.5.4.7,
7.5.4.8, 7.5.4.9, 7.5.4.10, 7.5.5.1, 7.5.5.2, 7.5.5.3, 7.5.5.4, 7.5.5.5, 7.5.5.6,
7.5.5.7, 7.5.5.8, 7.5.5.9, 7.5.5.10, 7.5.6.1, 7.5.6.2, 7.5.6.3, 7.5.6.4, 7.5.6.5,
7.5.6.6, 7.5.6.7, 7.5.6.8, 7.5.6.9, 7.5.6.10, 7.5.7.1, 7.5.7.2, 7.5.7.3, 7.5.7.4,
15 7.5.7.5, 7.5.7.6, 7.5.7.7, 7.5.7.8, 7.5.7.9, 7.5.7.10, 7.5.8.1, 7.5.8.2, 7.5.8.3,
7.5.8.4, 7.5.8.5, 7.5.8.6, 7.5.8.7, 7.5.8.8, 7.5.8.9, 7.5.8.10, 7.5.9.1, 7.5.9.2,
7.5.9.3, 7.5.9.4, 7.5.9.5, 7.5.9.6, 7.5.9.7, 7.5.9.8, 7.5.9.9, 7.5.9.10, 7.5.10.1,
7.5.10.2, 7.5.10.3, 7.5.10.4, 7.5.10.5, 7.5.10.6, 7.5.10.7, 7.5.10.8, 7.5.10.9,
7.5.10.10, 7.6.1.1, 7.6.1.2, 7.6.1.3, 7.6.1.4, 7.6.1.5, 7.6.1.6, 7.6.1.7, 7.6.1.8,
20 7.6.1.9, 7.6.1.10, 7.6.2.1, 7.6.2.2, 7.6.2.3, 7.6.2.4, 7.6.2.5, 7.6.2.6, 7.6.2.7,
7.6.2.8, 7.6.2.9, 7.6.2.10, 7.6.3.1, 7.6.3.2, 7.6.3.3, 7.6.3.4, 7.6.3.5, 7.6.3.6,
7.6.3.7, 7.6.3.8, 7.6.3.9, 7.6.3.10, 7.6.4.1, 7.6.4.2, 7.6.4.3, 7.6.4.4, 7.6.4.5,
7.6.4.6, 7.6.4.7, 7.6.4.8, 7.6.4.9, 7.6.4.10, 7.6.5.1, 7.6.5.2, 7.6.5.3, 7.6.5.4,
7.6.5.5, 7.6.5.6, 7.6.5.7, 7.6.5.8, 7.6.5.9, 7.6.5.10, 7.6.6.1, 7.6.6.2, 7.6.6.3,
25 7.6.6.4, 7.6.6.5, 7.6.6.6, 7.6.6.7, 7.6.6.8, 7.6.6.9, 7.6.6.10, 7.6.7.1, 7.6.7.2,
7.6.7.3, 7.6.7.4, 7.6.7.5, 7.6.7.6, 7.6.7.7, 7.6.7.8, 7.6.7.9, 7.6.7.10, 7.6.8.1,
7.6.8.2, 7.6.8.3, 7.6.8.4, 7.6.8.5, 7.6.8.6, 7.6.8.7, 7.6.8.8, 7.6.8.9, 7.6.8.10,
7.6.9.1, 7.6.9.2, 7.6.9.3, 7.6.9.4, 7.6.9.5, 7.6.9.6, 7.6.9.7, 7.6.9.8, 7.6.9.9,
7.6.9.10, 7.6.10.1, 7.6.10.2, 7.6.10.3, 7.6.10.4, 7.6.10.5, 7.6.10.6, 7.6.10.7,
30 7.6.10.8, 7.6.10.9, 7.6.10.10, 7.7.1.1, 7.7.1.2, 7.7.1.3, 7.7.1.4, 7.7.1.5, 7.7.1.6,
7.7.1.7, 7.7.1.8, 7.7.1.9, 7.7.1.10, 7.7.2.1, 7.7.2.2, 7.7.2.3, 7.7.2.4, 7.7.2.5,
7.7.2.6, 7.7.2.7, 7.7.2.8, 7.7.2.9, 7.7.2.10, 7.7.3.1, 7.7.3.2, 7.7.3.3, 7.7.3.4,
7.7.3.5, 7.7.3.6, 7.7.3.7, 7.7.3.8, 7.7.3.9, 7.7.3.10, 7.7.4.1, 7.7.4.2, 7.7.4.3,
7.7.4.4, 7.7.4.5, 7.7.4.6, 7.7.4.7, 7.7.4.8, 7.7.4.9, 7.7.4.10, 7.7.5.1, 7.7.5.2,

7.7.5.3, 7.7.5.4, 7.7.5.5, 7.7.5.6, 7.7.5.7, 7.7.5.8, 7.7.5.9, 7.7.5.10, 7.7.6.1,
 7.7.6.2, 7.7.6.3, 7.7.6.4, 7.7.6.5, 7.7.6.6, 7.7.6.7, 7.7.6.8, 7.7.6.9, 7.7.6.10,
 7.7.7.1, 7.7.7.2, 7.7.7.3, 7.7.7.4, 7.7.7.5, 7.7.7.6, 7.7.7.7, 7.7.7.8, 7.7.7.9,
 7.7.7.10, 7.7.8.1, 7.7.8.2, 7.7.8.3, 7.7.8.4, 7.7.8.5, 7.7.8.6, 7.7.8.7, 7.7.8.8,
 5 7.7.8.9, 7.7.8.10, 7.7.9.1, 7.7.9.2, 7.7.9.3, 7.7.9.4, 7.7.9.5, 7.7.9.6, 7.7.9.7,
 7.7.9.8, 7.7.9.9, 7.7.9.10, 7.7.10.1, 7.7.10.2, 7.7.10.3, 7.7.10.4, 7.7.10.5, 7.7.10.6,
 7.7.10.7, 7.7.10.8, 7.7.10.9, 7.7.10.10, 7.8.1.1, 7.8.1.2, 7.8.1.3, 7.8.1.4, 7.8.1.5,
 7.8.1.6, 7.8.1.7, 7.8.1.8, 7.8.1.9, 7.8.1.10, 7.8.2.1, 7.8.2.2, 7.8.2.3, 7.8.2.4,
 7.8.2.5, 7.8.2.6, 7.8.2.7, 7.8.2.8, 7.8.2.9, 7.8.2.10, 7.8.3.1, 7.8.3.2, 7.8.3.3,
 10 7.8.3.4, 7.8.3.5, 7.8.3.6, 7.8.3.7, 7.8.3.8, 7.8.3.9, 7.8.3.10, 7.8.4.1, 7.8.4.2,
 7.8.4.3, 7.8.4.4, 7.8.4.5, 7.8.4.6, 7.8.4.7, 7.8.4.8, 7.8.4.9, 7.8.4.10, 7.8.5.1,
 7.8.5.2, 7.8.5.3, 7.8.5.4, 7.8.5.5, 7.8.5.6, 7.8.5.7, 7.8.5.8, 7.8.5.9, 7.8.5.10,
 7.8.6.1, 7.8.6.2, 7.8.6.3, 7.8.6.4, 7.8.6.5, 7.8.6.6, 7.8.6.7, 7.8.6.8, 7.8.6.9,
 7.8.6.10, 7.8.7.1, 7.8.7.2, 7.8.7.3, 7.8.7.4, 7.8.7.5, 7.8.7.6, 7.8.7.7, 7.8.7.8,
 15 7.8.7.9, 7.8.7.10, 7.8.8.1, 7.8.8.2, 7.8.8.3, 7.8.8.4, 7.8.8.5, 7.8.8.6, 7.8.8.7,
 7.8.8.8, 7.8.8.9, 7.8.8.10, 7.8.9.1, 7.8.9.2, 7.8.9.3, 7.8.9.4, 7.8.9.5, 7.8.9.6,
 7.8.9.7, 7.8.9.8, 7.8.9.9, 7.8.9.10, 7.8.10.1, 7.8.10.2, 7.8.10.3, 7.8.10.4, 7.8.10.5,
 7.8.10.6, 7.8.10.7, 7.8.10.8, 7.8.10.9, 7.8.10.10, 7.9.1.1, 7.9.1.2, 7.9.1.3, 7.9.1.4,
 7.9.1.5, 7.9.1.6, 7.9.1.7, 7.9.1.8, 7.9.1.9, 7.9.1.10, 7.9.2.1, 7.9.2.2, 7.9.2.3,
 20 7.9.2.4, 7.9.2.5, 7.9.2.6, 7.9.2.7, 7.9.2.8, 7.9.2.9, 7.9.2.10, 7.9.3.1, 7.9.3.2,
 7.9.3.3, 7.9.3.4, 7.9.3.5, 7.9.3.6, 7.9.3.7, 7.9.3.8, 7.9.3.9, 7.9.3.10, 7.9.4.1,
 7.9.4.2, 7.9.4.3, 7.9.4.4, 7.9.4.5, 7.9.4.6, 7.9.4.7, 7.9.4.8, 7.9.4.9, 7.9.4.10,
 7.9.5.1, 7.9.5.2, 7.9.5.3, 7.9.5.4, 7.9.5.5, 7.9.5.6, 7.9.5.7, 7.9.5.8, 7.9.5.9,
 7.9.5.10, 7.9.6.1, 7.9.6.2, 7.9.6.3, 7.9.6.4, 7.9.6.5, 7.9.6.6, 7.9.6.7, 7.9.6.8,
 25 7.9.6.9, 7.9.6.10, 7.9.7.1, 7.9.7.2, 7.9.7.3, 7.9.7.4, 7.9.7.5, 7.9.7.6, 7.9.7.7,
 7.9.7.8, 7.9.7.9, 7.9.7.10, 7.9.8.1, 7.9.8.2, 7.9.8.3, 7.9.8.4, 7.9.8.5, 7.9.8.6,
 7.9.8.7, 7.9.8.8, 7.9.8.9, 7.9.8.10, 7.9.9.1, 7.9.9.2, 7.9.9.3, 7.9.9.4, 7.9.9.5,
 7.9.9.6, 7.9.9.7, 7.9.9.8, 7.9.9.9, 7.9.9.10, 7.9.10.1, 7.9.10.2, 7.9.10.3, 7.9.10.4,
 7.9.10.5, 7.9.10.6, 7.9.10.7, 7.9.10.8, 7.9.10.9, 7.9.10.10, 7.10.1.1, 7.10.1.2,
 30 7.10.1.3, 7.10.1.4, 7.10.1.5, 7.10.1.6, 7.10.1.7, 7.10.1.8, 7.10.1.9, 7.10.1.10,
 7.10.2.1, 7.10.2.2, 7.10.2.3, 7.10.2.4, 7.10.2.5, 7.10.2.6, 7.10.2.7, 7.10.2.8,
 7.10.2.9, 7.10.2.10, 7.10.3.1, 7.10.3.2, 7.10.3.3, 7.10.3.4, 7.10.3.5, 7.10.3.6,
 7.10.3.7, 7.10.3.8, 7.10.3.9, 7.10.3.10, 7.10.4.1, 7.10.4.2, 7.10.4.3, 7.10.4.4,
 7.10.4.5, 7.10.4.6, 7.10.4.7, 7.10.4.8, 7.10.4.9, 7.10.4.10, 7.10.5.1, 7.10.5.2,

7.10.5.3, 7.10.5.4, 7.10.5.5, 7.10.5.6, 7.10.5.7, 7.10.5.8, 7.10.5.9, 7.10.5.10,
 7.10.6.1, 7.10.6.2, 7.10.6.3, 7.10.6.4, 7.10.6.5, 7.10.6.6, 7.10.6.7, 7.10.6.8,
 7.10.6.9, 7.10.6.10, 7.10.7.1, 7.10.7.2, 7.10.7.3, 7.10.7.4, 7.10.7.5, 7.10.7.6,
 7.10.7.7, 7.10.7.8, 7.10.7.9, 7.10.7.10, 7.10.8.1, 7.10.8.2, 7.10.8.3, 7.10.8.4,
 5 7.10.8.5, 7.10.8.6, 7.10.8.7, 7.10.8.8, 7.10.8.9, 7.10.8.10, 7.10.9.1, 7.10.9.2,
 7.10.9.3, 7.10.9.4, 7.10.9.5, 7.10.9.6, 7.10.9.7, 7.10.9.8, 7.10.9.9, 7.10.9.10,
 7.10.10.1, 7.10.10.2, 7.10.10.3, 7.10.10.4, 7.10.10.5, 7.10.10.6, 7.10.10.7,
 7.10.10.8, 7.10.10.9, 7.10.10.10, 8.1.1.1, 8.1.1.2, 8.1.1.3, 8.1.1.4, 8.1.1.5, 8.1.1.6,
 8.1.1.7, 8.1.1.8, 8.1.1.9, 8.1.1.10, 8.1.2.1, 8.1.2.2, 8.1.2.3, 8.1.2.4, 8.1.2.5,
 10 8.1.2.6, 8.1.2.7, 8.1.2.8, 8.1.2.9, 8.1.2.10, 8.1.3.1, 8.1.3.2, 8.1.3.3, 8.1.3.4,
 8.1.3.5, 8.1.3.6, 8.1.3.7, 8.1.3.8, 8.1.3.9, 8.1.3.10, 8.1.4.1, 8.1.4.2, 8.1.4.3,
 8.1.4.4, 8.1.4.5, 8.1.4.6, 8.1.4.7, 8.1.4.8, 8.1.4.9, 8.1.4.10, 8.1.5.1, 8.1.5.2,
 8.1.5.3, 8.1.5.4, 8.1.5.5, 8.1.5.6, 8.1.5.7, 8.1.5.8, 8.1.5.9, 8.1.5.10, 8.1.6.1,
 8.1.6.2, 8.1.6.3, 8.1.6.4, 8.1.6.5, 8.1.6.6, 8.1.6.7, 8.1.6.8, 8.1.6.9, 8.1.6.10,
 15 8.1.7.1, 8.1.7.2, 8.1.7.3, 8.1.7.4, 8.1.7.5, 8.1.7.6, 8.1.7.7, 8.1.7.8, 8.1.7.9,
 8.1.7.10, 8.1.8.1, 8.1.8.2, 8.1.8.3, 8.1.8.4, 8.1.8.5, 8.1.8.6, 8.1.8.7, 8.1.8.8,
 8.1.8.9, 8.1.8.10, 8.1.9.1, 8.1.9.2, 8.1.9.3, 8.1.9.4, 8.1.9.5, 8.1.9.6, 8.1.9.7,
 8.1.9.8, 8.1.9.9, 8.1.9.10, 8.1.10.1, 8.1.10.2, 8.1.10.3, 8.1.10.4, 8.1.10.5, 8.1.10.6,
 8.1.10.7, 8.1.10.8, 8.1.10.9, 8.1.10.10, 8.2.1.1, 8.2.1.2, 8.2.1.3, 8.2.1.4, 8.2.1.5,
 20 8.2.1.6, 8.2.1.7, 8.2.1.8, 8.2.1.9, 8.2.1.10, 8.2.2.1, 8.2.2.2, 8.2.2.3, 8.2.2.4,
 8.2.2.5, 8.2.2.6, 8.2.2.7, 8.2.2.8, 8.2.2.9, 8.2.2.10, 8.2.3.1, 8.2.3.2, 8.2.3.3,
 8.2.3.4, 8.2.3.5, 8.2.3.6, 8.2.3.7, 8.2.3.8, 8.2.3.9, 8.2.3.10, 8.2.4.1, 8.2.4.2,
 8.2.4.3, 8.2.4.4, 8.2.4.5, 8.2.4.6, 8.2.4.7, 8.2.4.8, 8.2.4.9, 8.2.4.10, 8.2.5.1,
 8.2.5.2, 8.2.5.3, 8.2.5.4, 8.2.5.5, 8.2.5.6, 8.2.5.7, 8.2.5.8, 8.2.5.9, 8.2.5.10,
 25 8.2.6.1, 8.2.6.2, 8.2.6.3, 8.2.6.4, 8.2.6.5, 8.2.6.6, 8.2.6.7, 8.2.6.8, 8.2.6.9,
 8.2.6.10, 8.2.7.1, 8.2.7.2, 8.2.7.3, 8.2.7.4, 8.2.7.5, 8.2.7.6, 8.2.7.7, 8.2.7.8,
 8.2.7.9, 8.2.7.10, 8.2.8.1, 8.2.8.2, 8.2.8.3, 8.2.8.4, 8.2.8.5, 8.2.8.6, 8.2.8.7,
 8.2.8.8, 8.2.8.9, 8.2.8.10, 8.2.9.1, 8.2.9.2, 8.2.9.3, 8.2.9.4, 8.2.9.5, 8.2.9.6,
 8.2.9.7, 8.2.9.8, 8.2.9.9, 8.2.9.10, 8.2.10.1, 8.2.10.2, 8.2.10.3, 8.2.10.4, 8.2.10.5,
 30 8.2.10.6, 8.2.10.7, 8.2.10.8, 8.2.10.9, 8.2.10.10, 8.3.1.1, 8.3.1.2, 8.3.1.3, 8.3.1.4,
 8.3.1.5, 8.3.1.6, 8.3.1.7, 8.3.1.8, 8.3.1.9, 8.3.1.10, 8.3.2.1, 8.3.2.2, 8.3.2.3,
 8.3.2.4, 8.3.2.5, 8.3.2.6, 8.3.2.7, 8.3.2.8, 8.3.2.9, 8.3.2.10, 8.3.3.1, 8.3.3.2,
 8.3.3.3, 8.3.3.4, 8.3.3.5, 8.3.3.6, 8.3.3.7, 8.3.3.8, 8.3.3.9, 8.3.3.10, 8.3.4.1,
 8.3.4.2, 8.3.4.3, 8.3.4.4, 8.3.4.5, 8.3.4.6, 8.3.4.7, 8.3.4.8, 8.3.4.9, 8.3.4.10,

8.3.5.1, 8.3.5.2, 8.3.5.3, 8.3.5.4, 8.3.5.5, 8.3.5.6, 8.3.5.7, 8.3.5.8, 8.3.5.9,
 8.3.5.10, 8.3.6.1, 8.3.6.2, 8.3.6.3, 8.3.6.4, 8.3.6.5, 8.3.6.6, 8.3.6.7, 8.3.6.8,
 8.3.6.9, 8.3.6.10, 8.3.7.1, 8.3.7.2, 8.3.7.3, 8.3.7.4, 8.3.7.5, 8.3.7.6, 8.3.7.7,
 8.3.7.8, 8.3.7.9, 8.3.7.10, 8.3.8.1, 8.3.8.2, 8.3.8.3, 8.3.8.4, 8.3.8.5, 8.3.8.6,
 5 8.3.8.7, 8.3.8.8, 8.3.8.9, 8.3.8.10, 8.3.9.1, 8.3.9.2, 8.3.9.3, 8.3.9.4, 8.3.9.5,
 8.3.9.6, 8.3.9.7, 8.3.9.8, 8.3.9.9, 8.3.9.10, 8.3.10.1, 8.3.10.2, 8.3.10.3, 8.3.10.4,
 8.3.10.5, 8.3.10.6, 8.3.10.7, 8.3.10.8, 8.3.10.9, 8.3.10.10, 8.4.1.1, 8.4.1.2, 8.4.1.3,
 8.4.1.4, 8.4.1.5, 8.4.1.6, 8.4.1.7, 8.4.1.8, 8.4.1.9, 8.4.1.10, 8.4.2.1, 8.4.2.2,
 8.4.2.3, 8.4.2.4, 8.4.2.5, 8.4.2.6, 8.4.2.7, 8.4.2.8, 8.4.2.9, 8.4.2.10, 8.4.3.1,
 10 8.4.3.2, 8.4.3.3, 8.4.3.4, 8.4.3.5, 8.4.3.6, 8.4.3.7, 8.4.3.8, 8.4.3.9, 8.4.3.10,
 8.4.4.1, 8.4.4.2, 8.4.4.3, 8.4.4.4, 8.4.4.5, 8.4.4.6, 8.4.4.7, 8.4.4.8, 8.4.4.9,
 8.4.4.10, 8.4.5.1, 8.4.5.2, 8.4.5.3, 8.4.5.4, 8.4.5.5, 8.4.5.6, 8.4.5.7, 8.4.5.8,
 8.4.5.9, 8.4.5.10, 8.4.6.1, 8.4.6.2, 8.4.6.3, 8.4.6.4, 8.4.6.5, 8.4.6.6, 8.4.6.7,
 8.4.6.8, 8.4.6.9, 8.4.6.10, 8.4.7.1, 8.4.7.2, 8.4.7.3, 8.4.7.4, 8.4.7.5, 8.4.7.6,
 15 8.4.7.7, 8.4.7.8, 8.4.7.9, 8.4.7.10, 8.4.8.1, 8.4.8.2, 8.4.8.3, 8.4.8.4, 8.4.8.5,
 8.4.8.6, 8.4.8.7, 8.4.8.8, 8.4.8.9, 8.4.8.10, 8.4.9.1, 8.4.9.2, 8.4.9.3, 8.4.9.4,
 8.4.9.5, 8.4.9.6, 8.4.9.7, 8.4.9.8, 8.4.9.9, 8.4.9.10, 8.4.10.1, 8.4.10.2, 8.4.10.3,
 8.4.10.4, 8.4.10.5, 8.4.10.6, 8.4.10.7, 8.4.10.8, 8.4.10.9, 8.4.10.10, 8.5.1.1,
 8.5.1.2, 8.5.1.3, 8.5.1.4, 8.5.1.5, 8.5.1.6, 8.5.1.7, 8.5.1.8, 8.5.1.9, 8.5.1.10,
 20 8.5.2.1, 8.5.2.2, 8.5.2.3, 8.5.2.4, 8.5.2.5, 8.5.2.6, 8.5.2.7, 8.5.2.8, 8.5.2.9,
 8.5.2.10, 8.5.3.1, 8.5.3.2, 8.5.3.3, 8.5.3.4, 8.5.3.5, 8.5.3.6, 8.5.3.7, 8.5.3.8,
 8.5.3.9, 8.5.3.10, 8.5.4.1, 8.5.4.2, 8.5.4.3, 8.5.4.4, 8.5.4.5, 8.5.4.6, 8.5.4.7,
 8.5.4.8, 8.5.4.9, 8.5.4.10, 8.5.5.1, 8.5.5.2, 8.5.5.3, 8.5.5.4, 8.5.5.5, 8.5.5.6,
 8.5.5.7, 8.5.5.8, 8.5.5.9, 8.5.5.10, 8.5.6.1, 8.5.6.2, 8.5.6.3, 8.5.6.4, 8.5.6.5,
 25 8.5.6.6, 8.5.6.7, 8.5.6.8, 8.5.6.9, 8.5.6.10, 8.5.7.1, 8.5.7.2, 8.5.7.3, 8.5.7.4,
 8.5.7.5, 8.5.7.6, 8.5.7.7, 8.5.7.8, 8.5.7.9, 8.5.7.10, 8.5.8.1, 8.5.8.2, 8.5.8.3,
 8.5.8.4, 8.5.8.5, 8.5.8.6, 8.5.8.7, 8.5.8.8, 8.5.8.9, 8.5.8.10, 8.5.9.1, 8.5.9.2,
 8.5.9.3, 8.5.9.4, 8.5.9.5, 8.5.9.6, 8.5.9.7, 8.5.9.8, 8.5.9.9, 8.5.9.10, 8.5.10.1,
 8.5.10.2, 8.5.10.3, 8.5.10.4, 8.5.10.5, 8.5.10.6, 8.5.10.7, 8.5.10.8, 8.5.10.9,
 30 8.5.10.10, 8.6.1.1, 8.6.1.2, 8.6.1.3, 8.6.1.4, 8.6.1.5, 8.6.1.6, 8.6.1.7, 8.6.1.8,
 8.6.1.9, 8.6.1.10, 8.6.2.1, 8.6.2.2, 8.6.2.3, 8.6.2.4, 8.6.2.5, 8.6.2.6, 8.6.2.7,
 8.6.2.8, 8.6.2.9, 8.6.2.10, 8.6.3.1, 8.6.3.2, 8.6.3.3, 8.6.3.4, 8.6.3.5, 8.6.3.6,
 8.6.3.7, 8.6.3.8, 8.6.3.9, 8.6.3.10, 8.6.4.1, 8.6.4.2, 8.6.4.3, 8.6.4.4, 8.6.4.5,
 8.6.4.6, 8.6.4.7, 8.6.4.8, 8.6.4.9, 8.6.4.10, 8.6.5.1, 8.6.5.2, 8.6.5.3, 8.6.5.4,

8.6.5.5, 8.6.5.6, 8.6.5.7, 8.6.5.8, 8.6.5.9, 8.6.5.10, 8.6.6.1, 8.6.6.2, 8.6.6.3,
8.6.6.4, 8.6.6.5, 8.6.6.6, 8.6.6.7, 8.6.6.8, 8.6.6.9, 8.6.6.10, 8.6.7.1, 8.6.7.2,
8.6.7.3, 8.6.7.4, 8.6.7.5, 8.6.7.6, 8.6.7.7, 8.6.7.8, 8.6.7.9, 8.6.7.10, 8.6.8.1,
8.6.8.2, 8.6.8.3, 8.6.8.4, 8.6.8.5, 8.6.8.6, 8.6.8.7, 8.6.8.8, 8.6.8.9, 8.6.8.10,
5 8.6.9.1, 8.6.9.2, 8.6.9.3, 8.6.9.4, 8.6.9.5, 8.6.9.6, 8.6.9.7, 8.6.9.8, 8.6.9.9,
8.6.9.10, 8.6.10.1, 8.6.10.2, 8.6.10.3, 8.6.10.4, 8.6.10.5, 8.6.10.6, 8.6.10.7,
8.6.10.8, 8.6.10.9, 8.6.10.10, 8.7.1.1, 8.7.1.2, 8.7.1.3, 8.7.1.4, 8.7.1.5, 8.7.1.6,
8.7.1.7, 8.7.1.8, 8.7.1.9, 8.7.1.10, 8.7.2.1, 8.7.2.2, 8.7.2.3, 8.7.2.4, 8.7.2.5,
8.7.2.6, 8.7.2.7, 8.7.2.8, 8.7.2.9, 8.7.2.10, 8.7.3.1, 8.7.3.2, 8.7.3.3, 8.7.3.4,
10 8.7.3.5, 8.7.3.6, 8.7.3.7, 8.7.3.8, 8.7.3.9, 8.7.3.10, 8.7.4.1, 8.7.4.2, 8.7.4.3,
8.7.4.4, 8.7.4.5, 8.7.4.6, 8.7.4.7, 8.7.4.8, 8.7.4.9, 8.7.4.10, 8.7.5.1, 8.7.5.2,
8.7.5.3, 8.7.5.4, 8.7.5.5, 8.7.5.6, 8.7.5.7, 8.7.5.8, 8.7.5.9, 8.7.5.10, 8.7.6.1,
8.7.6.2, 8.7.6.3, 8.7.6.4, 8.7.6.5, 8.7.6.6, 8.7.6.7, 8.7.6.8, 8.7.6.9, 8.7.6.10,
8.7.7.1, 8.7.7.2, 8.7.7.3, 8.7.7.4, 8.7.7.5, 8.7.7.6, 8.7.7.7, 8.7.7.8, 8.7.7.9,
15 8.7.7.10, 8.7.8.1, 8.7.8.2, 8.7.8.3, 8.7.8.4, 8.7.8.5, 8.7.8.6, 8.7.8.7, 8.7.8.8,
8.7.8.9, 8.7.8.10, 8.7.9.1, 8.7.9.2, 8.7.9.3, 8.7.9.4, 8.7.9.5, 8.7.9.6, 8.7.9.7,
8.7.9.8, 8.7.9.9, 8.7.9.10, 8.7.10.1, 8.7.10.2, 8.7.10.3, 8.7.10.4, 8.7.10.5, 8.7.10.6,
8.7.10.7, 8.7.10.8, 8.7.10.9, 8.7.10.10, 8.8.1.1, 8.8.1.2, 8.8.1.3, 8.8.1.4, 8.8.1.5,
8.8.1.6, 8.8.1.7, 8.8.1.8, 8.8.1.9, 8.8.1.10, 8.8.2.1, 8.8.2.2, 8.8.2.3, 8.8.2.4,
20 8.8.2.5, 8.8.2.6, 8.8.2.7, 8.8.2.8, 8.8.2.9, 8.8.2.10, 8.8.3.1, 8.8.3.2, 8.8.3.3,
8.8.3.4, 8.8.3.5, 8.8.3.6, 8.8.3.7, 8.8.3.8, 8.8.3.9, 8.8.3.10, 8.8.4.1, 8.8.4.2,
8.8.4.3, 8.8.4.4, 8.8.4.5, 8.8.4.6, 8.8.4.7, 8.8.4.8, 8.8.4.9, 8.8.4.10, 8.8.5.1,
8.8.5.2, 8.8.5.3, 8.8.5.4, 8.8.5.5, 8.8.5.6, 8.8.5.7, 8.8.5.8, 8.8.5.9, 8.8.5.10,
8.8.6.1, 8.8.6.2, 8.8.6.3, 8.8.6.4, 8.8.6.5, 8.8.6.6, 8.8.6.7, 8.8.6.8, 8.8.6.9,
25 8.8.6.10, 8.8.7.1, 8.8.7.2, 8.8.7.3, 8.8.7.4, 8.8.7.5, 8.8.7.6, 8.8.7.7, 8.8.7.8,
8.8.7.9, 8.8.7.10, 8.8.8.1, 8.8.8.2, 8.8.8.3, 8.8.8.4, 8.8.8.5, 8.8.8.6, 8.8.8.7,
8.8.8.8, 8.8.8.9, 8.8.8.10, 8.8.9.1, 8.8.9.2, 8.8.9.3, 8.8.9.4, 8.8.9.5, 8.8.9.6,
8.8.9.7, 8.8.9.8, 8.8.9.9, 8.8.9.10, 8.8.10.1, 8.8.10.2, 8.8.10.3, 8.8.10.4, 8.8.10.5,
8.8.10.6, 8.8.10.7, 8.8.10.8, 8.8.10.9, 8.8.10.10, 8.9.1.1, 8.9.1.2, 8.9.1.3, 8.9.1.4,
30 8.9.1.5, 8.9.1.6, 8.9.1.7, 8.9.1.8, 8.9.1.9, 8.9.1.10, 8.9.2.1, 8.9.2.2, 8.9.2.3,
8.9.2.4, 8.9.2.5, 8.9.2.6, 8.9.2.7, 8.9.2.8, 8.9.2.9, 8.9.2.10, 8.9.3.1, 8.9.3.2,
8.9.3.3, 8.9.3.4, 8.9.3.5, 8.9.3.6, 8.9.3.7, 8.9.3.8, 8.9.3.9, 8.9.3.10, 8.9.4.1,
8.9.4.2, 8.9.4.3, 8.9.4.4, 8.9.4.5, 8.9.4.6, 8.9.4.7, 8.9.4.8, 8.9.4.9, 8.9.4.10,
8.9.5.1, 8.9.5.2, 8.9.5.3, 8.9.5.4, 8.9.5.5, 8.9.5.6, 8.9.5.7, 8.9.5.8, 8.9.5.9,

8.9.5.10, 8.9.6.1, 8.9.6.2, 8.9.6.3, 8.9.6.4, 8.9.6.5, 8.9.6.6, 8.9.6.7, 8.9.6.8,
 8.9.6.9, 8.9.6.10, 8.9.7.1, 8.9.7.2, 8.9.7.3, 8.9.7.4, 8.9.7.5, 8.9.7.6, 8.9.7.7,
 8.9.7.8, 8.9.7.9, 8.9.7.10, 8.9.8.1, 8.9.8.2, 8.9.8.3, 8.9.8.4, 8.9.8.5, 8.9.8.6,
 8.9.8.7, 8.9.8.8, 8.9.8.9, 8.9.8.10, 8.9.9.1, 8.9.9.2, 8.9.9.3, 8.9.9.4, 8.9.9.5,
 5 8.9.9.6, 8.9.9.7, 8.9.9.8, 8.9.9.9, 8.9.9.10, 8.9.10.1, 8.9.10.2, 8.9.10.3, 8.9.10.4,
 8.9.10.5, 8.9.10.6, 8.9.10.7, 8.9.10.8, 8.9.10.9, 8.9.10.10, 8.10.1.1, 8.10.1.2,
 8.10.1.3, 8.10.1.4, 8.10.1.5, 8.10.1.6, 8.10.1.7, 8.10.1.8, 8.10.1.9, 8.10.1.10,
 8.10.2.1, 8.10.2.2, 8.10.2.3, 8.10.2.4, 8.10.2.5, 8.10.2.6, 8.10.2.7, 8.10.2.8,
 8.10.2.9, 8.10.2.10, 8.10.3.1, 8.10.3.2, 8.10.3.3, 8.10.3.4, 8.10.3.5, 8.10.3.6,
 10 8.10.3.7, 8.10.3.8, 8.10.3.9, 8.10.3.10, 8.10.4.1, 8.10.4.2, 8.10.4.3, 8.10.4.4,
 8.10.4.5, 8.10.4.6, 8.10.4.7, 8.10.4.8, 8.10.4.9, 8.10.4.10, 8.10.5.1, 8.10.5.2,
 8.10.5.3, 8.10.5.4, 8.10.5.5, 8.10.5.6, 8.10.5.7, 8.10.5.8, 8.10.5.9, 8.10.5.10,
 8.10.6.1, 8.10.6.2, 8.10.6.3, 8.10.6.4, 8.10.6.5, 8.10.6.6, 8.10.6.7, 8.10.6.8,
 8.10.6.9, 8.10.6.10, 8.10.7.1, 8.10.7.2, 8.10.7.3, 8.10.7.4, 8.10.7.5, 8.10.7.6,
 15 8.10.7.7, 8.10.7.8, 8.10.7.9, 8.10.7.10, 8.10.8.1, 8.10.8.2, 8.10.8.3, 8.10.8.4,
 8.10.8.5, 8.10.8.6, 8.10.8.7, 8.10.8.8, 8.10.8.9, 8.10.8.10, 8.10.9.1, 8.10.9.2,
 8.10.9.3, 8.10.9.4, 8.10.9.5, 8.10.9.6, 8.10.9.7, 8.10.9.8, 8.10.9.9, 8.10.9.10,
 8.10.10.1, 8.10.10.2, 8.10.10.3, 8.10.10.4, 8.10.10.5, 8.10.10.6, 8.10.10.7,
 8.10.10.8, 8.10.10.9, 8.10.10.10, 9.1.1.1, 9.1.1.2, 9.1.1.3, 9.1.1.4, 9.1.1.5, 9.1.1.6,
 20 9.1.1.7, 9.1.1.8, 9.1.1.9, 9.1.1.10, 9.1.2.1, 9.1.2.2, 9.1.2.3, 9.1.2.4, 9.1.2.5,
 9.1.2.6, 9.1.2.7, 9.1.2.8, 9.1.2.9, 9.1.2.10, 9.1.3.1, 9.1.3.2, 9.1.3.3, 9.1.3.4,
 9.1.3.5, 9.1.3.6, 9.1.3.7, 9.1.3.8, 9.1.3.9, 9.1.3.10, 9.1.4.1, 9.1.4.2, 9.1.4.3,
 9.1.4.4, 9.1.4.5, 9.1.4.6, 9.1.4.7, 9.1.4.8, 9.1.4.9, 9.1.4.10, 9.1.5.1, 9.1.5.2,
 9.1.5.3, 9.1.5.4, 9.1.5.5, 9.1.5.6, 9.1.5.7, 9.1.5.8, 9.1.5.9, 9.1.5.10, 9.1.6.1,
 25 9.1.6.2, 9.1.6.3, 9.1.6.4, 9.1.6.5, 9.1.6.6, 9.1.6.7, 9.1.6.8, 9.1.6.9, 9.1.6.10,
 9.1.7.1, 9.1.7.2, 9.1.7.3, 9.1.7.4, 9.1.7.5, 9.1.7.6, 9.1.7.7, 9.1.7.8, 9.1.7.9,
 9.1.7.10, 9.1.8.1, 9.1.8.2, 9.1.8.3, 9.1.8.4, 9.1.8.5, 9.1.8.6, 9.1.8.7, 9.1.8.8,
 9.1.8.9, 9.1.8.10, 9.1.9.1, 9.1.9.2, 9.1.9.3, 9.1.9.4, 9.1.9.5, 9.1.9.6, 9.1.9.7,
 9.1.9.8, 9.1.9.9, 9.1.9.10, 9.1.10.1, 9.1.10.2, 9.1.10.3, 9.1.10.4, 9.1.10.5, 9.1.10.6,
 30 9.1.10.7, 9.1.10.8, 9.1.10.9, 9.1.10.10, 9.2.1.1, 9.2.1.2, 9.2.1.3, 9.2.1.4, 9.2.1.5,
 9.2.1.6, 9.2.1.7, 9.2.1.8, 9.2.1.9, 9.2.1.10, 9.2.2.1, 9.2.2.2, 9.2.2.3, 9.2.2.4,
 9.2.2.5, 9.2.2.6, 9.2.2.7, 9.2.2.8, 9.2.2.9, 9.2.2.10, 9.2.3.1, 9.2.3.2, 9.2.3.3,
 9.2.3.4, 9.2.3.5, 9.2.3.6, 9.2.3.7, 9.2.3.8, 9.2.3.9, 9.2.3.10, 9.2.4.1, 9.2.4.2,
 9.2.4.3, 9.2.4.4, 9.2.4.5, 9.2.4.6, 9.2.4.7, 9.2.4.8, 9.2.4.9, 9.2.4.10, 9.2.5.1,

9.2.5.2, 9.2.5.3, 9.2.5.4, 9.2.5.5, 9.2.5.6, 9.2.5.7, 9.2.5.8, 9.2.5.9, 9.2.5.10,
 9.2.6.1, 9.2.6.2, 9.2.6.3, 9.2.6.4, 9.2.6.5, 9.2.6.6, 9.2.6.7, 9.2.6.8, 9.2.6.9,
 9.2.6.10, 9.2.7.1, 9.2.7.2, 9.2.7.3, 9.2.7.4, 9.2.7.5, 9.2.7.6, 9.2.7.7, 9.2.7.8,
 9.2.7.9, 9.2.7.10, 9.2.8.1, 9.2.8.2, 9.2.8.3, 9.2.8.4, 9.2.8.5, 9.2.8.6, 9.2.8.7,
 5 9.2.8.8, 9.2.8.9, 9.2.8.10, 9.2.9.1, 9.2.9.2, 9.2.9.3, 9.2.9.4, 9.2.9.5, 9.2.9.6,
 9.2.9.7, 9.2.9.8, 9.2.9.9, 9.2.9.10, 9.2.10.1, 9.2.10.2, 9.2.10.3, 9.2.10.4, 9.2.10.5,
 9.2.10.6, 9.2.10.7, 9.2.10.8, 9.2.10.9, 9.2.10.10, 9.3.1.1, 9.3.1.2, 9.3.1.3, 9.3.1.4,
 9.3.1.5, 9.3.1.6, 9.3.1.7, 9.3.1.8, 9.3.1.9, 9.3.1.10, 9.3.2.1, 9.3.2.2, 9.3.2.3,
 9.3.2.4, 9.3.2.5, 9.3.2.6, 9.3.2.7, 9.3.2.8, 9.3.2.9, 9.3.2.10, 9.3.3.1, 9.3.3.2,
 10 9.3.3.3, 9.3.3.4, 9.3.3.5, 9.3.3.6, 9.3.3.7, 9.3.3.8, 9.3.3.9, 9.3.3.10, 9.3.4.1,
 9.3.4.2, 9.3.4.3, 9.3.4.4, 9.3.4.5, 9.3.4.6, 9.3.4.7, 9.3.4.8, 9.3.4.9, 9.3.4.10,
 9.3.5.1, 9.3.5.2, 9.3.5.3, 9.3.5.4, 9.3.5.5, 9.3.5.6, 9.3.5.7, 9.3.5.8, 9.3.5.9,
 9.3.5.10, 9.3.6.1, 9.3.6.2, 9.3.6.3, 9.3.6.4, 9.3.6.5, 9.3.6.6, 9.3.6.7, 9.3.6.8,
 9.3.6.9, 9.3.6.10, 9.3.7.1, 9.3.7.2, 9.3.7.3, 9.3.7.4, 9.3.7.5, 9.3.7.6, 9.3.7.7,
 15 9.3.7.8, 9.3.7.9, 9.3.7.10, 9.3.8.1, 9.3.8.2, 9.3.8.3, 9.3.8.4, 9.3.8.5, 9.3.8.6,
 9.3.8.7, 9.3.8.8, 9.3.8.9, 9.3.8.10, 9.3.9.1, 9.3.9.2, 9.3.9.3, 9.3.9.4, 9.3.9.5,
 9.3.9.6, 9.3.9.7, 9.3.9.8, 9.3.9.9, 9.3.9.10, 9.3.10.1, 9.3.10.2, 9.3.10.3, 9.3.10.4,
 9.3.10.5, 9.3.10.6, 9.3.10.7, 9.3.10.8, 9.3.10.9, 9.3.10.10, 9.4.1.1, 9.4.1.2, 9.4.1.3,
 9.4.1.4, 9.4.1.5, 9.4.1.6, 9.4.1.7, 9.4.1.8, 9.4.1.9, 9.4.1.10, 9.4.2.1, 9.4.2.2,
 20 9.4.2.3, 9.4.2.4, 9.4.2.5, 9.4.2.6, 9.4.2.7, 9.4.2.8, 9.4.2.9, 9.4.2.10, 9.4.3.1,
 9.4.3.2, 9.4.3.3, 9.4.3.4, 9.4.3.5, 9.4.3.6, 9.4.3.7, 9.4.3.8, 9.4.3.9, 9.4.3.10,
 9.4.4.1, 9.4.4.2, 9.4.4.3, 9.4.4.4, 9.4.4.5, 9.4.4.6, 9.4.4.7, 9.4.4.8, 9.4.4.9,
 9.4.4.10, 9.4.5.1, 9.4.5.2, 9.4.5.3, 9.4.5.4, 9.4.5.5, 9.4.5.6, 9.4.5.7, 9.4.5.8,
 9.4.5.9, 9.4.5.10, 9.4.6.1, 9.4.6.2, 9.4.6.3, 9.4.6.4, 9.4.6.5, 9.4.6.6, 9.4.6.7,
 25 9.4.6.8, 9.4.6.9, 9.4.6.10, 9.4.7.1, 9.4.7.2, 9.4.7.3, 9.4.7.4, 9.4.7.5, 9.4.7.6,
 9.4.7.7, 9.4.7.8, 9.4.7.9, 9.4.7.10, 9.4.8.1, 9.4.8.2, 9.4.8.3, 9.4.8.4, 9.4.8.5,
 9.4.8.6, 9.4.8.7, 9.4.8.8, 9.4.8.9, 9.4.8.10, 9.4.9.1, 9.4.9.2, 9.4.9.3, 9.4.9.4,
 9.4.9.5, 9.4.9.6, 9.4.9.7, 9.4.9.8, 9.4.9.9, 9.4.9.10, 9.4.10.1, 9.4.10.2, 9.4.10.3,
 9.4.10.4, 9.4.10.5, 9.4.10.6, 9.4.10.7, 9.4.10.8, 9.4.10.9, 9.4.10.10, 9.5.1.1,
 30 9.5.1.2, 9.5.1.3, 9.5.1.4, 9.5.1.5, 9.5.1.6, 9.5.1.7, 9.5.1.8, 9.5.1.9, 9.5.1.10,
 9.5.2.1, 9.5.2.2, 9.5.2.3, 9.5.2.4, 9.5.2.5, 9.5.2.6, 9.5.2.7, 9.5.2.8, 9.5.2.9,
 9.5.2.10, 9.5.3.1, 9.5.3.2, 9.5.3.3, 9.5.3.4, 9.5.3.5, 9.5.3.6, 9.5.3.7, 9.5.3.8,
 9.5.3.9, 9.5.3.10, 9.5.4.1, 9.5.4.2, 9.5.4.3, 9.5.4.4, 9.5.4.5, 9.5.4.6, 9.5.4.7,
 9.5.4.8, 9.5.4.9, 9.5.4.10, 9.5.5.1, 9.5.5.2, 9.5.5.3, 9.5.5.4, 9.5.5.5, 9.5.5.6,

9.5.5.7, 9.5.5.8, 9.5.5.9, 9.5.5.10, 9.5.6.1, 9.5.6.2, 9.5.6.3, 9.5.6.4, 9.5.6.5,
 9.5.6.6, 9.5.6.7, 9.5.6.8, 9.5.6.9, 9.5.6.10, 9.5.7.1, 9.5.7.2, 9.5.7.3, 9.5.7.4,
 9.5.7.5, 9.5.7.6, 9.5.7.7, 9.5.7.8, 9.5.7.9, 9.5.7.10, 9.5.8.1, 9.5.8.2, 9.5.8.3,
 9.5.8.4, 9.5.8.5, 9.5.8.6, 9.5.8.7, 9.5.8.8, 9.5.8.9, 9.5.8.10, 9.5.9.1, 9.5.9.2,
 5 9.5.9.3, 9.5.9.4, 9.5.9.5, 9.5.9.6, 9.5.9.7, 9.5.9.8, 9.5.9.9, 9.5.9.10, 9.5.10.1,
 9.5.10.2, 9.5.10.3, 9.5.10.4, 9.5.10.5, 9.5.10.6, 9.5.10.7, 9.5.10.8, 9.5.10.9,
 9.5.10.10, 9.6.1.1, 9.6.1.2, 9.6.1.3, 9.6.1.4, 9.6.1.5, 9.6.1.6, 9.6.1.7, 9.6.1.8,
 9.6.1.9, 9.6.1.10, 9.6.2.1, 9.6.2.2, 9.6.2.3, 9.6.2.4, 9.6.2.5, 9.6.2.6, 9.6.2.7,
 9.6.2.8, 9.6.2.9, 9.6.2.10, 9.6.3.1, 9.6.3.2, 9.6.3.3, 9.6.3.4, 9.6.3.5, 9.6.3.6,
 10 9.6.3.7, 9.6.3.8, 9.6.3.9, 9.6.3.10, 9.6.4.1, 9.6.4.2, 9.6.4.3, 9.6.4.4, 9.6.4.5,
 9.6.4.6, 9.6.4.7, 9.6.4.8, 9.6.4.9, 9.6.4.10, 9.6.5.1, 9.6.5.2, 9.6.5.3, 9.6.5.4,
 9.6.5.5, 9.6.5.6, 9.6.5.7, 9.6.5.8, 9.6.5.9, 9.6.5.10, 9.6.6.1, 9.6.6.2, 9.6.6.3,
 9.6.6.4, 9.6.6.5, 9.6.6.6, 9.6.6.7, 9.6.6.8, 9.6.6.9, 9.6.6.10, 9.6.7.1, 9.6.7.2,
 9.6.7.3, 9.6.7.4, 9.6.7.5, 9.6.7.6, 9.6.7.7, 9.6.7.8, 9.6.7.9, 9.6.7.10, 9.6.8.1,
 15 9.6.8.2, 9.6.8.3, 9.6.8.4, 9.6.8.5, 9.6.8.6, 9.6.8.7, 9.6.8.8, 9.6.8.9, 9.6.8.10,
 9.6.9.1, 9.6.9.2, 9.6.9.3, 9.6.9.4, 9.6.9.5, 9.6.9.6, 9.6.9.7, 9.6.9.8, 9.6.9.9,
 9.6.9.10, 9.6.10.1, 9.6.10.2, 9.6.10.3, 9.6.10.4, 9.6.10.5, 9.6.10.6, 9.6.10.7,
 9.6.10.8, 9.6.10.9, 9.6.10.10, 9.7.1.1, 9.7.1.2, 9.7.1.3, 9.7.1.4, 9.7.1.5, 9.7.1.6,
 9.7.1.7, 9.7.1.8, 9.7.1.9, 9.7.1.10, 9.7.2.1, 9.7.2.2, 9.7.2.3, 9.7.2.4, 9.7.2.5,
 20 9.7.2.6, 9.7.2.7, 9.7.2.8, 9.7.2.9, 9.7.2.10, 9.7.3.1, 9.7.3.2, 9.7.3.3, 9.7.3.4,
 9.7.3.5, 9.7.3.6, 9.7.3.7, 9.7.3.8, 9.7.3.9, 9.7.3.10, 9.7.4.1, 9.7.4.2, 9.7.4.3,
 9.7.4.4, 9.7.4.5, 9.7.4.6, 9.7.4.7, 9.7.4.8, 9.7.4.9, 9.7.4.10, 9.7.5.1, 9.7.5.2,
 9.7.5.3, 9.7.5.4, 9.7.5.5, 9.7.5.6, 9.7.5.7, 9.7.5.8, 9.7.5.9, 9.7.5.10, 9.7.6.1,
 9.7.6.2, 9.7.6.3, 9.7.6.4, 9.7.6.5, 9.7.6.6, 9.7.6.7, 9.7.6.8, 9.7.6.9, 9.7.6.10,
 25 9.7.7.1, 9.7.7.2, 9.7.7.3, 9.7.7.4, 9.7.7.5, 9.7.7.6, 9.7.7.7, 9.7.7.8, 9.7.7.9,
 9.7.7.10, 9.7.8.1, 9.7.8.2, 9.7.8.3, 9.7.8.4, 9.7.8.5, 9.7.8.6, 9.7.8.7, 9.7.8.8,
 9.7.8.9, 9.7.8.10, 9.7.9.1, 9.7.9.2, 9.7.9.3, 9.7.9.4, 9.7.9.5, 9.7.9.6, 9.7.9.7,
 9.7.9.8, 9.7.9.9, 9.7.9.10, 9.7.10.1, 9.7.10.2, 9.7.10.3, 9.7.10.4, 9.7.10.5, 9.7.10.6,
 9.7.10.7, 9.7.10.8, 9.7.10.9, 9.7.10.10, 9.8.1.1, 9.8.1.2, 9.8.1.3, 9.8.1.4, 9.8.1.5,
 30 9.8.1.6, 9.8.1.7, 9.8.1.8, 9.8.1.9, 9.8.1.10, 9.8.2.1, 9.8.2.2, 9.8.2.3, 9.8.2.4,
 9.8.2.5, 9.8.2.6, 9.8.2.7, 9.8.2.8, 9.8.2.9, 9.8.2.10, 9.8.3.1, 9.8.3.2, 9.8.3.3,
 9.8.3.4, 9.8.3.5, 9.8.3.6, 9.8.3.7, 9.8.3.8, 9.8.3.9, 9.8.3.10, 9.8.4.1, 9.8.4.2,
 9.8.4.3, 9.8.4.4, 9.8.4.5, 9.8.4.6, 9.8.4.7, 9.8.4.8, 9.8.4.9, 9.8.4.10, 9.8.5.1,
 9.8.5.2, 9.8.5.3, 9.8.5.4, 9.8.5.5, 9.8.5.6, 9.8.5.7, 9.8.5.8, 9.8.5.9, 9.8.5.10,

9.8.6.1, 9.8.6.2, 9.8.6.3, 9.8.6.4, 9.8.6.5, 9.8.6.6, 9.8.6.7, 9.8.6.8, 9.8.6.9,
 9.8.6.10, 9.8.7.1, 9.8.7.2, 9.8.7.3, 9.8.7.4, 9.8.7.5, 9.8.7.6, 9.8.7.7, 9.8.7.8,
 9.8.7.9, 9.8.7.10, 9.8.8.1, 9.8.8.2, 9.8.8.3, 9.8.8.4, 9.8.8.5, 9.8.8.6, 9.8.8.7,
 9.8.8.8, 9.8.8.9, 9.8.8.10, 9.8.9.1, 9.8.9.2, 9.8.9.3, 9.8.9.4, 9.8.9.5, 9.8.9.6,
 5 9.8.9.7, 9.8.9.8, 9.8.9.9, 9.8.9.10, 9.8.10.1, 9.8.10.2, 9.8.10.3, 9.8.10.4, 9.8.10.5,
 9.8.10.6, 9.8.10.7, 9.8.10.8, 9.8.10.9, 9.8.10.10, 9.9.1.1, 9.9.1.2, 9.9.1.3, 9.9.1.4,
 9.9.1.5, 9.9.1.6, 9.9.1.7, 9.9.1.8, 9.9.1.9, 9.9.1.10, 9.9.2.1, 9.9.2.2, 9.9.2.3,
 9.9.2.4, 9.9.2.5, 9.9.2.6, 9.9.2.7, 9.9.2.8, 9.9.2.9, 9.9.2.10, 9.9.3.1, 9.9.3.2,
 9.9.3.3, 9.9.3.4, 9.9.3.5, 9.9.3.6, 9.9.3.7, 9.9.3.8, 9.9.3.9, 9.9.3.10, 9.9.4.1,
 10 9.9.4.2, 9.9.4.3, 9.9.4.4, 9.9.4.5, 9.9.4.6, 9.9.4.7, 9.9.4.8, 9.9.4.9, 9.9.4.10,
 9.9.5.1, 9.9.5.2, 9.9.5.3, 9.9.5.4, 9.9.5.5, 9.9.5.6, 9.9.5.7, 9.9.5.8, 9.9.5.9,
 9.9.5.10, 9.9.6.1, 9.9.6.2, 9.9.6.3, 9.9.6.4, 9.9.6.5, 9.9.6.6, 9.9.6.7, 9.9.6.8,
 9.9.6.9, 9.9.6.10, 9.9.7.1, 9.9.7.2, 9.9.7.3, 9.9.7.4, 9.9.7.5, 9.9.7.6, 9.9.7.7,
 9.9.7.8, 9.9.7.9, 9.9.7.10, 9.9.8.1, 9.9.8.2, 9.9.8.3, 9.9.8.4, 9.9.8.5, 9.9.8.6,
 15 9.9.8.7, 9.9.8.8, 9.9.8.9, 9.9.8.10, 9.9.9.1, 9.9.9.2, 9.9.9.3, 9.9.9.4, 9.9.9.5,
 9.9.9.6, 9.9.9.7, 9.9.9.8, 9.9.9.9, 9.9.9.10, 9.9.10.1, 9.9.10.2, 9.9.10.3, 9.9.10.4,
 9.9.10.5, 9.9.10.6, 9.9.10.7, 9.9.10.8, 9.9.10.9, 9.9.10.10, 9.10.1.1, 9.10.1.2,
 9.10.1.3, 9.10.1.4, 9.10.1.5, 9.10.1.6, 9.10.1.7, 9.10.1.8, 9.10.1.9, 9.10.1.10,
 9.10.2.1, 9.10.2.2, 9.10.2.3, 9.10.2.4, 9.10.2.5, 9.10.2.6, 9.10.2.7, 9.10.2.8,
 20 9.10.2.9, 9.10.2.10, 9.10.3.1, 9.10.3.2, 9.10.3.3, 9.10.3.4, 9.10.3.5, 9.10.3.6,
 9.10.3.7, 9.10.3.8, 9.10.3.9, 9.10.3.10, 9.10.4.1, 9.10.4.2, 9.10.4.3, 9.10.4.4,
 9.10.4.5, 9.10.4.6, 9.10.4.7, 9.10.4.8, 9.10.4.9, 9.10.4.10, 9.10.5.1, 9.10.5.2,
 9.10.5.3, 9.10.5.4, 9.10.5.5, 9.10.5.6, 9.10.5.7, 9.10.5.8, 9.10.5.9, 9.10.5.10,
 9.10.6.1, 9.10.6.2, 9.10.6.3, 9.10.6.4, 9.10.6.5, 9.10.6.6, 9.10.6.7, 9.10.6.8,
 25 9.10.6.9, 9.10.6.10, 9.10.7.1, 9.10.7.2, 9.10.7.3, 9.10.7.4, 9.10.7.5, 9.10.7.6,
 9.10.7.7, 9.10.7.8, 9.10.7.9, 9.10.7.10, 9.10.8.1, 9.10.8.2, 9.10.8.3, 9.10.8.4,
 9.10.8.5, 9.10.8.6, 9.10.8.7, 9.10.8.8, 9.10.8.9, 9.10.8.10, 9.10.9.1, 9.10.9.2,
 9.10.9.3, 9.10.9.4, 9.10.9.5, 9.10.9.6, 9.10.9.7, 9.10.9.8, 9.10.9.9, 9.10.9.10,
 9.10.10.1, 9.10.10.2, 9.10.10.3, 9.10.10.4, 9.10.10.5, 9.10.10.6, 9.10.10.7,
 30 9.10.10.8, 9.10.10.9, 9.10.10.10, 10.1.1.1, 10.1.1.2, 10.1.1.3, 10.1.1.4, 10.1.1.5,
 10.1.1.6, 10.1.1.7, 10.1.1.8, 10.1.1.9, 10.1.1.10, 10.1.2.1, 10.1.2.2, 10.1.2.3,
 10.1.2.4, 10.1.2.5, 10.1.2.6, 10.1.2.7, 10.1.2.8, 10.1.2.9, 10.1.2.10, 10.1.3.1,
 10.1.3.2, 10.1.3.3, 10.1.3.4, 10.1.3.5, 10.1.3.6, 10.1.3.7, 10.1.3.8, 10.1.3.9,
 10.1.3.10, 10.1.4.1, 10.1.4.2, 10.1.4.3, 10.1.4.4, 10.1.4.5, 10.1.4.6, 10.1.4.7,

10,1.4.8, 10,1.4.9, 10,1.4.10, 10,1.5.1, 10,1.5.2, 10,1.5.3, 10,1.5.4, 10,1.5.5,
 10,1.5.6, 10,1.5.7, 10,1.5.8, 10,1.5.9, 10,1.5.10, 10,1.6.1, 10,1.6.2, 10,1.6.3,
 10,1.6.4, 10,1.6.5, 10,1.6.6, 10,1.6.7, 10,1.6.8, 10,1.6.9, 10,1.6.10, 10,1.7.1,
 10,1.7.2, 10,1.7.3, 10,1.7.4, 10,1.7.5, 10,1.7.6, 10,1.7.7, 10,1.7.8, 10,1.7.9,
 5 10,1.7.10, 10,1.8.1, 10,1.8.2, 10,1.8.3, 10,1.8.4, 10,1.8.5, 10,1.8.6, 10,1.8.7,
 10,1.8.8, 10,1.8.9, 10,1.8.10, 10,1.9.1, 10,1.9.2, 10,1.9.3, 10,1.9.4, 10,1.9.5,
 10,1.9.6, 10,1.9.7, 10,1.9.8, 10,1.9.9, 10,1.9.10, 10,1.10.1, 10,1.10.2, 10,1.10.3,
 10,1.10.4, 10,1.10.5, 10,1.10.6, 10,1.10.7, 10,1.10.8, 10,1.10.9, 10,1.10.10,
 10,2.1.1, 10,2.1.2, 10,2.1.3, 10,2.1.4, 10,2.1.5, 10,2.1.6, 10,2.1.7, 10,2.1.8,
 10 10,2.1.9, 10,2.1.10, 10,2.2.1, 10,2.2.2, 10,2.2.3, 10,2.2.4, 10,2.2.5, 10,2.2.6,
 10,2.2.7, 10,2.2.8, 10,2.2.9, 10,2.2.10, 10,2.3.1, 10,2.3.2, 10,2.3.3, 10,2.3.4,
 10,2.3.5, 10,2.3.6, 10,2.3.7, 10,2.3.8, 10,2.3.9, 10,2.3.10, 10,2.4.1, 10,2.4.2,
 10,2.4.3, 10,2.4.4, 10,2.4.5, 10,2.4.6, 10,2.4.7, 10,2.4.8, 10,2.4.9, 10,2.4.10,
 10,2.5.1, 10,2.5.2, 10,2.5.3, 10,2.5.4, 10,2.5.5, 10,2.5.6, 10,2.5.7, 10,2.5.8,
 15 10,2.5.9, 10,2.5.10, 10,2.6.1, 10,2.6.2, 10,2.6.3, 10,2.6.4, 10,2.6.5, 10,2.6.6,
 10,2.6.7, 10,2.6.8, 10,2.6.9, 10,2.6.10, 10,2.7.1, 10,2.7.2, 10,2.7.3, 10,2.7.4,
 10,2.7.5, 10,2.7.6, 10,2.7.7, 10,2.7.8, 10,2.7.9, 10,2.7.10, 10,2.8.1, 10,2.8.2,
 10,2.8.3, 10,2.8.4, 10,2.8.5, 10,2.8.6, 10,2.8.7, 10,2.8.8, 10,2.8.9, 10,2.8.10,
 10,2.9.1, 10,2.9.2, 10,2.9.3, 10,2.9.4, 10,2.9.5, 10,2.9.6, 10,2.9.7, 10,2.9.8,
 20 10,2.9.9, 10,2.9.10, 10,2.10.1, 10,2.10.2, 10,2.10.3, 10,2.10.4, 10,2.10.5,
 10,2.10.6, 10,2.10.7, 10,2.10.8, 10,2.10.9, 10,2.10.10, 10,3.1.1, 10,3.1.2,
 10,3.1.3, 10,3.1.4, 10,3.1.5, 10,3.1.6, 10,3.1.7, 10,3.1.8, 10,3.1.9, 10,3.1.10,
 10,3.2.1, 10,3.2.2, 10,3.2.3, 10,3.2.4, 10,3.2.5, 10,3.2.6, 10,3.2.7, 10,3.2.8,
 10,3.2.9, 10,3.2.10, 10,3.3.1, 10,3.3.2, 10,3.3.3, 10,3.3.4, 10,3.3.5, 10,3.3.6,
 25 10,3.3.7, 10,3.3.8, 10,3.3.9, 10,3.3.10, 10,3.4.1, 10,3.4.2, 10,3.4.3, 10,3.4.4,
 10,3.4.5, 10,3.4.6, 10,3.4.7, 10,3.4.8, 10,3.4.9, 10,3.4.10, 10,3.5.1, 10,3.5.2,
 10,3.5.3, 10,3.5.4, 10,3.5.5, 10,3.5.6, 10,3.5.7, 10,3.5.8, 10,3.5.9, 10,3.5.10,
 10,3.6.1, 10,3.6.2, 10,3.6.3, 10,3.6.4, 10,3.6.5, 10,3.6.6, 10,3.6.7, 10,3.6.8,
 10,3.6.9, 10,3.6.10, 10,3.7.1, 10,3.7.2, 10,3.7.3, 10,3.7.4, 10,3.7.5, 10,3.7.6,
 30 10,3.7.7, 10,3.7.8, 10,3.7.9, 10,3.7.10, 10,3.8.1, 10,3.8.2, 10,3.8.3, 10,3.8.4,
 10,3.8.5, 10,3.8.6, 10,3.8.7, 10,3.8.8, 10,3.8.9, 10,3.8.10, 10,3.9.1, 10,3.9.2,
 10,3.9.3, 10,3.9.4, 10,3.9.5, 10,3.9.6, 10,3.9.7, 10,3.9.8, 10,3.9.9, 10,3.9.10,
 10,3.10.1, 10,3.10.2, 10,3.10.3, 10,3.10.4, 10,3.10.5, 10,3.10.6, 10,3.10.7,
 10,3.10.8, 10,3.10.9, 10,3.10.10, 10,4.1.1, 10,4.1.2, 10,4.1.3, 10,4.1.4, 10,4.1.5,

10.4.1.6, 10.4.1.7, 10.4.1.8, 10.4.1.9, 10.4.1.10, 10.4.2.1, 10.4.2.2, 10.4.2.3,
 10.4.2.4, 10.4.2.5, 10.4.2.6, 10.4.2.7, 10.4.2.8, 10.4.2.9, 10.4.2.10, 10.4.3.1,
 10.4.3.2, 10.4.3.3, 10.4.3.4, 10.4.3.5, 10.4.3.6, 10.4.3.7, 10.4.3.8, 10.4.3.9,
 10.4.3.10, 10.4.4.1, 10.4.4.2, 10.4.4.3, 10.4.4.4, 10.4.4.5, 10.4.4.6, 10.4.4.7,
 5 10.4.4.8, 10.4.4.9, 10.4.4.10, 10.4.5.1, 10.4.5.2, 10.4.5.3, 10.4.5.4, 10.4.5.5,
 10.4.5.6, 10.4.5.7, 10.4.5.8, 10.4.5.9, 10.4.5.10, 10.4.6.1, 10.4.6.2, 10.4.6.3,
 10.4.6.4, 10.4.6.5, 10.4.6.6, 10.4.6.7, 10.4.6.8, 10.4.6.9, 10.4.6.10, 10.4.7.1,
 10.4.7.2, 10.4.7.3, 10.4.7.4, 10.4.7.5, 10.4.7.6, 10.4.7.7, 10.4.7.8, 10.4.7.9,
 10.4.7.10, 10.4.8.1, 10.4.8.2, 10.4.8.3, 10.4.8.4, 10.4.8.5, 10.4.8.6, 10.4.8.7,
 10 10.4.8.8, 10.4.8.9, 10.4.8.10, 10.4.9.1, 10.4.9.2, 10.4.9.3, 10.4.9.4, 10.4.9.5,
 10.4.9.6, 10.4.9.7, 10.4.9.8, 10.4.9.9, 10.4.9.10, 10.4.10.1, 10.4.10.2, 10.4.10.3,
 10.4.10.4, 10.4.10.5, 10.4.10.6, 10.4.10.7, 10.4.10.8, 10.4.10.9, 10.4.10.10,
 10.5.1.1, 10.5.1.2, 10.5.1.3, 10.5.1.4, 10.5.1.5, 10.5.1.6, 10.5.1.7, 10.5.1.8,
 10.5.1.9, 10.5.1.10, 10.5.2.1, 10.5.2.2, 10.5.2.3, 10.5.2.4, 10.5.2.5, 10.5.2.6,
 15 10.5.2.7, 10.5.2.8, 10.5.2.9, 10.5.2.10, 10.5.3.1, 10.5.3.2, 10.5.3.3, 10.5.3.4,
 10.5.3.5, 10.5.3.6, 10.5.3.7, 10.5.3.8, 10.5.3.9, 10.5.3.10, 10.5.4.1, 10.5.4.2,
 10.5.4.3, 10.5.4.4, 10.5.4.5, 10.5.4.6, 10.5.4.7, 10.5.4.8, 10.5.4.9, 10.5.4.10,
 10.5.5.1, 10.5.5.2, 10.5.5.3, 10.5.5.4, 10.5.5.5, 10.5.5.6, 10.5.5.7, 10.5.5.8,
 10.5.5.9, 10.5.5.10, 10.5.6.1, 10.5.6.2, 10.5.6.3, 10.5.6.4, 10.5.6.5, 10.5.6.6,
 20 10.5.6.7, 10.5.6.8, 10.5.6.9, 10.5.6.10, 10.5.7.1, 10.5.7.2, 10.5.7.3, 10.5.7.4,
 10.5.7.5, 10.5.7.6, 10.5.7.7, 10.5.7.8, 10.5.7.9, 10.5.7.10, 10.5.8.1, 10.5.8.2,
 10.5.8.3, 10.5.8.4, 10.5.8.5, 10.5.8.6, 10.5.8.7, 10.5.8.8, 10.5.8.9, 10.5.8.10,
 10.5.9.1, 10.5.9.2, 10.5.9.3, 10.5.9.4, 10.5.9.5, 10.5.9.6, 10.5.9.7, 10.5.9.8,
 10.5.9.9, 10.5.9.10, 10.5.10.1, 10.5.10.2, 10.5.10.3, 10.5.10.4, 10.5.10.5,
 25 10.5.10.6, 10.5.10.7, 10.5.10.8, 10.5.10.9, 10.5.10.10, 10.6.1.1, 10.6.1.2,
 10.6.1.3, 10.6.1.4, 10.6.1.5, 10.6.1.6, 10.6.1.7, 10.6.1.8, 10.6.1.9, 10.6.1.10,
 10.6.2.1, 10.6.2.2, 10.6.2.3, 10.6.2.4, 10.6.2.5, 10.6.2.6, 10.6.2.7, 10.6.2.8,
 10.6.2.9, 10.6.2.10, 10.6.3.1, 10.6.3.2, 10.6.3.3, 10.6.3.4, 10.6.3.5, 10.6.3.6,
 10.6.3.7, 10.6.3.8, 10.6.3.9, 10.6.3.10, 10.6.4.1, 10.6.4.2, 10.6.4.3, 10.6.4.4,
 30 10.6.4.5, 10.6.4.6, 10.6.4.7, 10.6.4.8, 10.6.4.9, 10.6.4.10, 10.6.5.1, 10.6.5.2,
 10.6.5.3, 10.6.5.4, 10.6.5.5, 10.6.5.6, 10.6.5.7, 10.6.5.8, 10.6.5.9, 10.6.5.10,
 10.6.6.1, 10.6.6.2, 10.6.6.3, 10.6.6.4, 10.6.6.5, 10.6.6.6, 10.6.6.7, 10.6.6.8,
 10.6.6.9, 10.6.6.10, 10.6.7.1, 10.6.7.2, 10.6.7.3, 10.6.7.4, 10.6.7.5, 10.6.7.6,
 10.6.7.7, 10.6.7.8, 10.6.7.9, 10.6.7.10, 10.6.8.1, 10.6.8.2, 10.6.8.3, 10.6.8.4,

10.6.8.5, 10.6.8.6, 10.6.8.7, 10.6.8.8, 10.6.8.9, 10.6.8.10, 10.6.9.1, 10.6.9.2,
 10.6.9.3, 10.6.9.4, 10.6.9.5, 10.6.9.6, 10.6.9.7, 10.6.9.8, 10.6.9.9, 10.6.9.10,
 10.6.10.1, 10.6.10.2, 10.6.10.3, 10.6.10.4, 10.6.10.5, 10.6.10.6, 10.6.10.7,
 10.6.10.8, 10.6.10.9, 10.6.10.10, 10.7.1.1, 10.7.1.2, 10.7.1.3, 10.7.1.4, 10.7.1.5,
 5 10.7.1.6, 10.7.1.7, 10.7.1.8, 10.7.1.9, 10.7.1.10, 10.7.2.1, 10.7.2.2, 10.7.2.3,
 10.7.2.4, 10.7.2.5, 10.7.2.6, 10.7.2.7, 10.7.2.8, 10.7.2.9, 10.7.2.10, 10.7.3.1,
 10.7.3.2, 10.7.3.3, 10.7.3.4, 10.7.3.5, 10.7.3.6, 10.7.3.7, 10.7.3.8, 10.7.3.9,
 10.7.3.10, 10.7.4.1, 10.7.4.2, 10.7.4.3, 10.7.4.4, 10.7.4.5, 10.7.4.6, 10.7.4.7,
 10.7.4.8, 10.7.4.9, 10.7.4.10, 10.7.5.1, 10.7.5.2, 10.7.5.3, 10.7.5.4, 10.7.5.5,
 10 10.7.5.6, 10.7.5.7, 10.7.5.8, 10.7.5.9, 10.7.5.10, 10.7.6.1, 10.7.6.2, 10.7.6.3,
 10.7.6.4, 10.7.6.5, 10.7.6.6, 10.7.6.7, 10.7.6.8, 10.7.6.9, 10.7.6.10, 10.7.7.1,
 10.7.7.2, 10.7.7.3, 10.7.7.4, 10.7.7.5, 10.7.7.6, 10.7.7.7, 10.7.7.8, 10.7.7.9,
 10.7.7.10, 10.7.8.1, 10.7.8.2, 10.7.8.3, 10.7.8.4, 10.7.8.5, 10.7.8.6, 10.7.8.7,
 10.7.8.8, 10.7.8.9, 10.7.8.10, 10.7.9.1, 10.7.9.2, 10.7.9.3, 10.7.9.4, 10.7.9.5,
 15 10.7.9.6, 10.7.9.7, 10.7.9.8, 10.7.9.9, 10.7.9.10, 10.7.10.1, 10.7.10.2, 10.7.10.3,
 10.7.10.4, 10.7.10.5, 10.7.10.6, 10.7.10.7, 10.7.10.8, 10.7.10.9, 10.7.10.10,
 10.8.1.1, 10.8.1.2, 10.8.1.3, 10.8.1.4, 10.8.1.5, 10.8.1.6, 10.8.1.7, 10.8.1.8,
 10.8.1.9, 10.8.1.10, 10.8.2.1, 10.8.2.2, 10.8.2.3, 10.8.2.4, 10.8.2.5, 10.8.2.6,
 10.8.2.7, 10.8.2.8, 10.8.2.9, 10.8.2.10, 10.8.3.1, 10.8.3.2, 10.8.3.3, 10.8.3.4,
 20 10.8.3.5, 10.8.3.6, 10.8.3.7, 10.8.3.8, 10.8.3.9, 10.8.3.10, 10.8.4.1, 10.8.4.2,
 10.8.4.3, 10.8.4.4, 10.8.4.5, 10.8.4.6, 10.8.4.7, 10.8.4.8, 10.8.4.9, 10.8.4.10,
 10.8.5.1, 10.8.5.2, 10.8.5.3, 10.8.5.4, 10.8.5.5, 10.8.5.6, 10.8.5.7, 10.8.5.8,
 10.8.5.9, 10.8.5.10, 10.8.6.1, 10.8.6.2, 10.8.6.3, 10.8.6.4, 10.8.6.5, 10.8.6.6,
 10.8.6.7, 10.8.6.8, 10.8.6.9, 10.8.6.10, 10.8.7.1, 10.8.7.2, 10.8.7.3, 10.8.7.4,
 25 10.8.7.5, 10.8.7.6, 10.8.7.7, 10.8.7.8, 10.8.7.9, 10.8.7.10, 10.8.8.1, 10.8.8.2,
 10.8.8.3, 10.8.8.4, 10.8.8.5, 10.8.8.6, 10.8.8.7, 10.8.8.8, 10.8.8.9, 10.8.8.10,
 10.8.9.1, 10.8.9.2, 10.8.9.3, 10.8.9.4, 10.8.9.5, 10.8.9.6, 10.8.9.7, 10.8.9.8,
 10.8.9.9, 10.8.9.10, 10.8.10.1, 10.8.10.2, 10.8.10.3, 10.8.10.4, 10.8.10.5,
 10.8.10.6, 10.8.10.7, 10.8.10.8, 10.8.10.9, 10.8.10.10, 10.9.1.1, 10.9.1.2,
 30 10.9.1.3, 10.9.1.4, 10.9.1.5, 10.9.1.6, 10.9.1.7, 10.9.1.8, 10.9.1.9, 10.9.1.10,
 10.9.2.1, 10.9.2.2, 10.9.2.3, 10.9.2.4, 10.9.2.5, 10.9.2.6, 10.9.2.7, 10.9.2.8,
 10.9.2.9, 10.9.2.10, 10.9.3.1, 10.9.3.2, 10.9.3.3, 10.9.3.4, 10.9.3.5, 10.9.3.6,
 10.9.3.7, 10.9.3.8, 10.9.3.9, 10.9.3.10, 10.9.4.1, 10.9.4.2, 10.9.4.3, 10.9.4.4,
 10.9.4.5, 10.9.4.6, 10.9.4.7, 10.9.4.8, 10.9.4.9, 10.9.4.10, 10.9.5.1, 10.9.5.2,

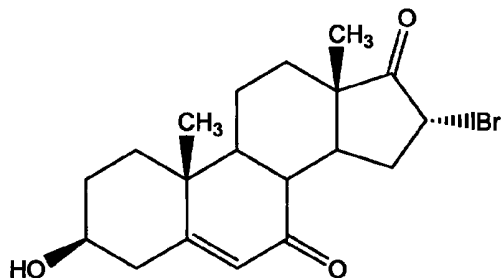
10.9.5.3, 10.9.5.4, 10.9.5.5, 10.9.5.6, 10.9.5.7, 10.9.5.8, 10.9.5.9, 10.9.5.10,
 10.9.6.1, 10.9.6.2, 10.9.6.3, 10.9.6.4, 10.9.6.5, 10.9.6.6, 10.9.6.7, 10.9.6.8,
 10.9.6.9, 10.9.6.10, 10.9.7.1, 10.9.7.2, 10.9.7.3, 10.9.7.4, 10.9.7.5, 10.9.7.6,
 10.9.7.7, 10.9.7.8, 10.9.7.9, 10.9.7.10, 10.9.8.1, 10.9.8.2, 10.9.8.3, 10.9.8.4,
 5 10.9.8.5, 10.9.8.6, 10.9.8.7, 10.9.8.8, 10.9.8.9, 10.9.8.10, 10.9.9.1, 10.9.9.2,
 10.9.9.3, 10.9.9.4, 10.9.9.5, 10.9.9.6, 10.9.9.7, 10.9.9.8, 10.9.9.9, 10.9.9.10,
 10.9.10.1, 10.9.10.2, 10.9.10.3, 10.9.10.4, 10.9.10.5, 10.9.10.6, 10.9.10.7,
 10.9.10.8, 10.9.10.9, 10.9.10.10, 10,10,1.1, 10,10,1.2, 10,10,1.3, 10,10,1.4,
 10,10,1.5, 10,10,1.6, 10,10,1.7, 10,10,1.8, 10,10,1.9, 10,10,1.10, 10,10,2.1,
 10 10,10,2.2, 10,10,2.3, 10,10,2.4, 10,10,2.5, 10,10,2.6, 10,10,2.7, 10,10,2.8,
 10,10,2.9, 10,10,2.10, 10,10,3.1, 10,10,3.2, 10,10,3.3, 10,10,3.4, 10,10,3.5,
 10,10,3.6, 10,10,3.7, 10,10,3.8, 10,10,3.9, 10,10,3.10, 10,10,4.1, 10,10,4.2,
 10,10,4.3, 10,10,4.4, 10,10,4.5, 10,10,4.6, 10,10,4.7, 10,10,4.8, 10,10,4.9,
 10,10,4.10, 10,10,5.1, 10,10,5.2, 10,10,5.3, 10,10,5.4, 10,10,5.5, 10,10,5.6,
 15 10,10,5.7, 10,10,5.8, 10,10,5.9, 10,10,5.10, 10,10,6.1, 10,10,6.2, 10,10,6.3,
 10,10,6.4, 10,10,6.5, 10,10,6.6, 10,10,6.7, 10,10,6.8, 10,10,6.9, 10,10,6.10,
 10,10,7.1, 10,10,7.2, 10,10,7.3, 10,10,7.4, 10,10,7.5, 10,10,7.6, 10,10,7.7,
 10,10,7.8, 10,10,7.9, 10,10,7.10, 10,10,8.1, 10,10,8.2, 10,10,8.3, 10,10,8.4,
 10,10,8.5, 10,10,8.6, 10,10,8.7, 10,10,8.8, 10,10,8.9, 10,10,8.10, 10,10,9.1,
 20 10,10,9.2, 10,10,9.3, 10,10,9.4, 10,10,9.5, 10,10,9.6, 10,10,9.7, 10,10,9.8,
 10,10,9.9, 10,10,9.10, 10,10,10.1, 10,10,10.2, 10,10,10.3, 10,10,10.4,
 10,10,10.5, 10,10,10.6, 10,10,10.7, 10,10,10.8, 10,10,10.9, 10,10,10.10

25 Ytterligere eksempler på forbindelsesgrupper med formel B innbefatter
 følgende forbindelsesgrupper beskrevet nedenfor. Med mindre annet er
 spesifisert, er konfigurasjonene til alle hydrogenatomer og R-grupper for følgende
 forbindelsesgrupper som definert for gruppe 1-forbindelsene med formel B
 ovenfor.

30

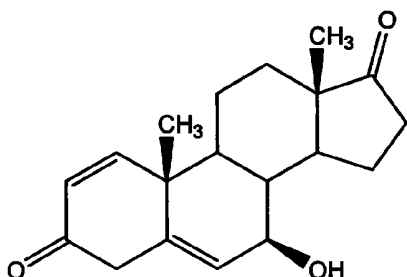
Gruppe 2. Denne gruppe omfatter forbindelser benevnt i tabell B med R¹,
 R², R³ og R⁴-substituenten definert i tabell A, hvori R¹, R², R³ og R⁴-substituentene
 er bundet til steroid-kjernen beskrevet for gruppe 1-forbindelser, unntatt at en

dobbelbinding i 5-6-posisjonen er til stede. Således har gruppe 2-forbindelse 1.3.1.1 strukturen



1.3.1.1.

- 5 Gruppe 3. Denne gruppe omfatter forbindelser benevnt i tabell B, med R^1 -, R^2 -, R^3 - og R^4 -substituentene definert i tabell A, hvori R^1 -, R^2 -, R^3 - og R^4 -substituentene er bundet til steroid-kjernen som beskrevet for gruppe 1-forbindelser, med unntak av at dobbeltbindinger i 1-2- og 5-6-posisjonene er til stede. Således har gruppe 3-forbindelse 2.2.5.1 strukturen

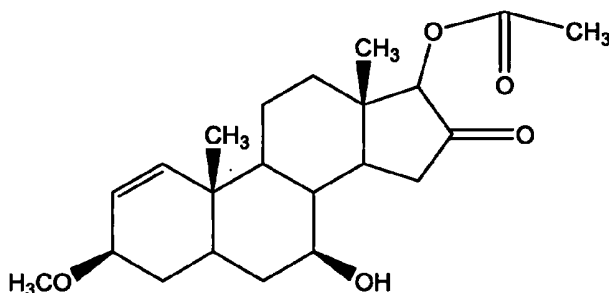


2.2.5.1.

10

- Gruppe 4. Denne gruppe omfatter forbindelser benevnt i tabell B med R^1 -, R^2 -, R^3 - og R^4 -substituentene definert i tabell A, hvori R^1 -, R^2 -, R^3 - og R^4 -substituentene er bundet til steroid-kjernen beskrevet for gruppe 1-forbindelser, med unntak av at en dobbeltbinding i 1-2-posisjonen er til stede. Således har en gruppe 4-forbindelse 5.2.7.8 strukturen

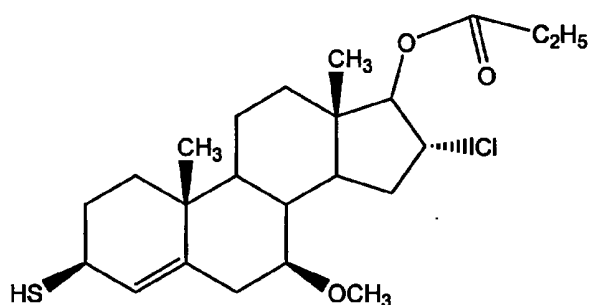
15



5.2.7.8.

Gruppe 5. Denne gruppe omfatter forbindelser benevnt i tabell B med R^1 -, R^2 -, R^3 - og R^4 -substituentene definert i tabell A, hvori R^1 -, R^2 -, R^3 - og R^4 -substituentene er bundet til steroid-kjernen beskrevet for gruppe 1-forbindelser, med unntak av at en dobbeltbinding i 4-5 posisjonen er til stede. Således har

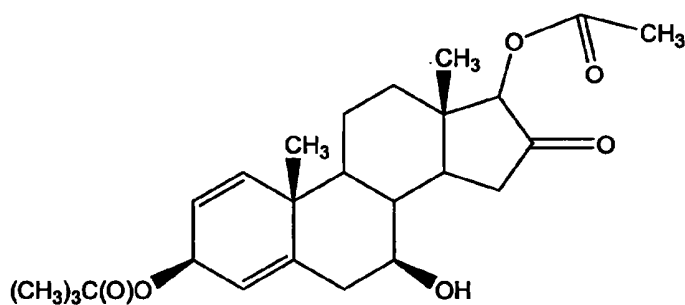
5 gruppe 5-forbindelsen 3,5.2.9 strukturen



3,5.2.9.

Gruppe 6. Denne gruppe omfatter forbindelser benevnt i tabell B med R^1 -, R^2 -, R^3 - og R^4 -substituentene definert i tabell A, hvori R^1 -, R^2 -, R^3 - og R^4 -substituentene er bundet til steroid-kjernen beskrevet for gruppe 1-forbindelser, med unntak av at dobbeltbindinger i både 1-2- og 4-5-posisjonene er til stede. Således har gruppe 6-forbindelsen benevnt 10,2.7.8 strukturen

10

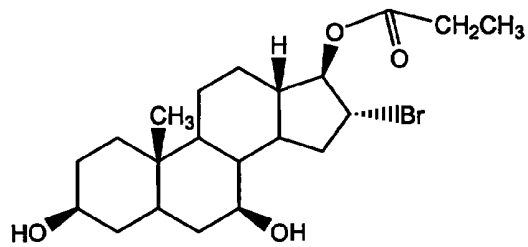


10,2.7.8.

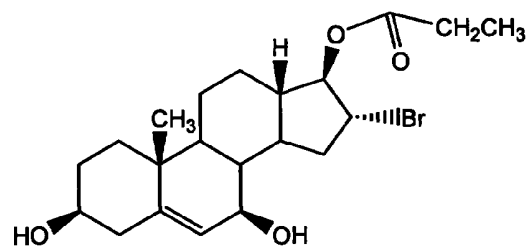
Grupper 7-1 til 7-6. Disse grupper omfatter de 6 forbindelsesgruppene beskrevet ovenfor, med unntak av at R^5 er hydrogen istedenfor metyl. Således har gruppe 7-1 den samme steroid-kjerne som gruppe 1 ovenfor, dvs. at ingen dobbeltbinding er til stede, men R^5 er -H. Gruppe 7-2 omfatter den samme steroid-kjerne som gruppe 2 ovenfor, dvs. en dobbeltbinding er til stede i 5-6-posisjonen, men R^5 er -H. Forbindelsesgrupper 7-3 til 7-6 er tilegnet en steroid-kjerne på samme måte. Således har gruppe 7-1- til gruppe 7-6- forbindelsene benevnt

20

1.2.1.9 strukturene

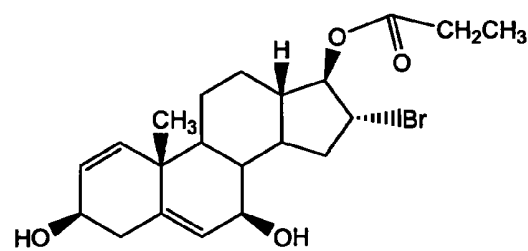


gruppe 7-1-forbindelse 1.2.1.9,

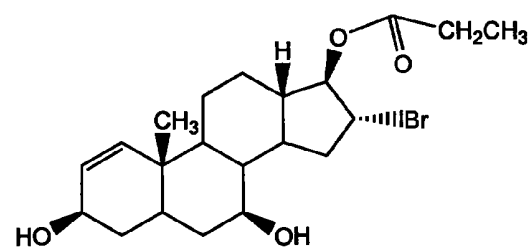


gruppe 7-2-forbindelse 1.2.1.9,

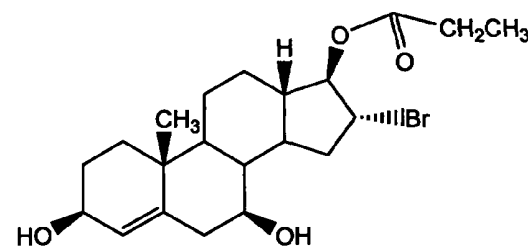
5



gruppe 7-3-forbindelse 1.2.1.9,

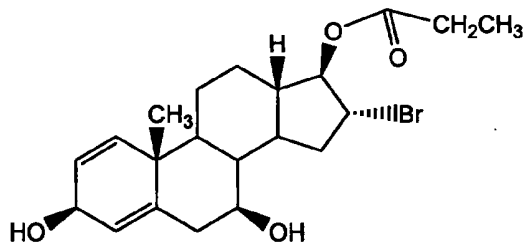


gruppe 7-4-forbindelse 1.2.1.9,



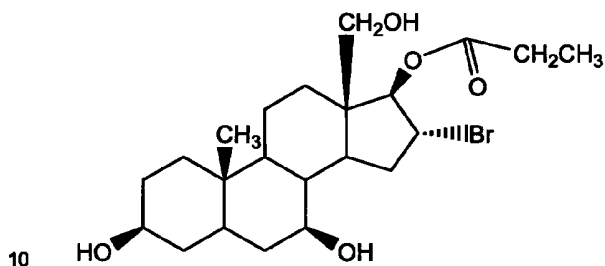
10

gruppe 7-5-forbindelse 1.2.1.9, og

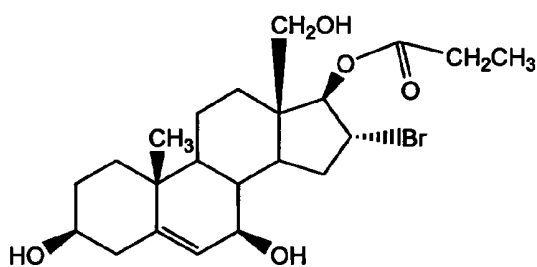


gruppe 7-6-forbindelse 1.2.1.9.

- Grupper 8-1 til 8-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i grupper 1-6, med unntak av at R^5 i formel B er $-\text{CH}_2\text{OH}$ istedenfor metyl. Gruppe 8-1- til gruppe 8-6-forbindelsene har strukturer som er benevnt på samme måte som gruppe 1-6-forbindelser, med unntak av at $-\text{CH}_2\text{OH}$ istedenfor metyl er til stede ved R^5 . Disse grupper er benevnt på samme måte som grupper 7-1 til 7-6. Således har gruppe 8-1- og gruppe 8-2-forbindelser benevnt 1.2.1.9 strukturene

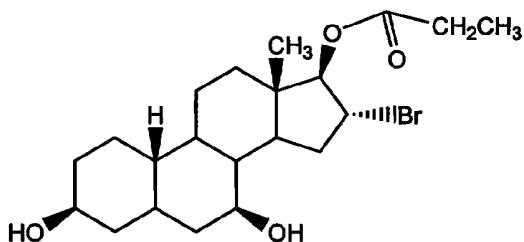


gruppe 8-1-forbindelse 1.2.1.9, og

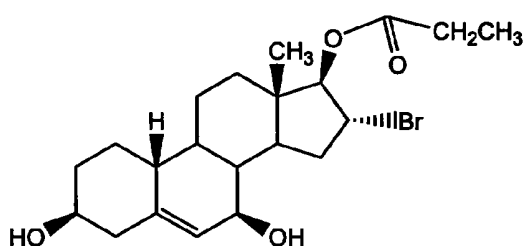


gruppe 8-2-forbindelse 1.2.1.9.

- Grupper 9-1 til 9-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1-6, med unntak av at R^6 i formel B er hydrogen istedenfor metyl. Gruppe 9-1- til gruppe 9-6-forbindelsene har strukturer som er benevnt på samme måte som gruppe 7-1- til 7-6-forbindelser, med unntak av at $-\text{H}$ istedenfor metyl er til stede ved R^6 . Således har gruppe 9-1- og gruppe 9-2-forbindelser benevnt 1.2.1.9 strukturene

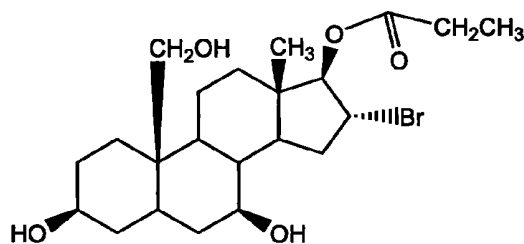


gruppe 9-1-forbindelse 1.2.1.9, og

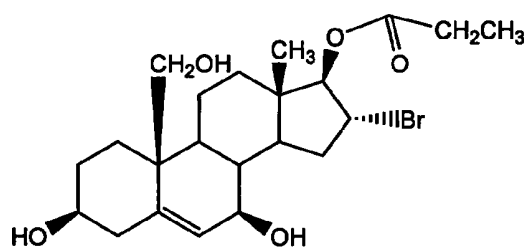


gruppe 9-2-forbindelse 1.2.1.9.

- 5 Grupper 10-1 til 10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1-6, hvor R^6 i formel 1 er $-\text{CH}_2\text{OH}$ istedenfor metyl. Gruppe 10-1- til gruppe 10-6 forbindelsene har strukturer som er benevnt på samme måte som gruppe 7-1- til 7-6-forbindelser, med unntak av at $-\text{CH}_2\text{OH}$ istedenfor metyl er til stede ved R^6 . Således har gruppe 10-1- og gruppe 10-2-forbindelsene benevnt
- 10 1.2.1.9 strukturene



gruppe 10-1-forbindelse 1.2.1.9, og

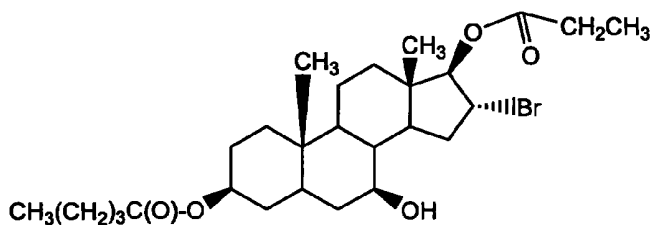


gruppe 10-2-forbindelse 1.2.1.9.

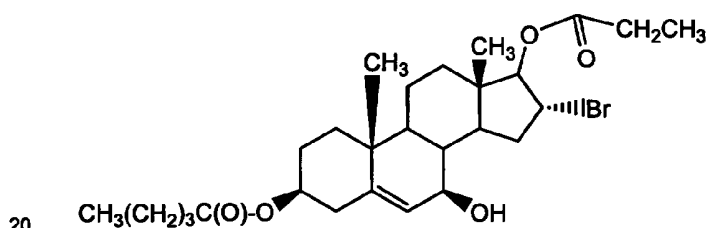
- 15 Grupper 11-1 til 11-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1 til 10-6, hvor R^1 -substituenten 1-10, listet opp i tabell A, er erstattet med følgende substituenten:

- 1 -O-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH₃ (-O-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH₃ erstatter -OH,
som er R¹-substituent 1 i tabell A)
- 2 -O-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃
- 3 -O-C(O)-CH₂CH₂OCH₂CH₃
- 5 4 -O-C(O)-CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₃
- 5 -O-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₃
- 6 -O-C(O)-CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₂CH₃
- 7 -O-C₆H₄Cl
- 8 -O-C₆H₃F₂
- 10 9 -O-C₆H₄-O(CH₂)₂-O-CH₂CH₃
- 10 -O-C₆H₄-C(O)O(CH₂)₀₋₉CH₃

Gruppe 11-1- til gruppe 11-6-forbindelsene har strukturer som er benevnt på samme måte som gruppe 7-1- til 7-6-forbindelser, med unntak av at substituentene 1-10 i tabell A er erstattet med substituentene 1-10 ved R¹ listet opp ovenfor. Således har gruppe 11-1- og 11-2-forbindelser benevnt 1.2.1.9 strukturene

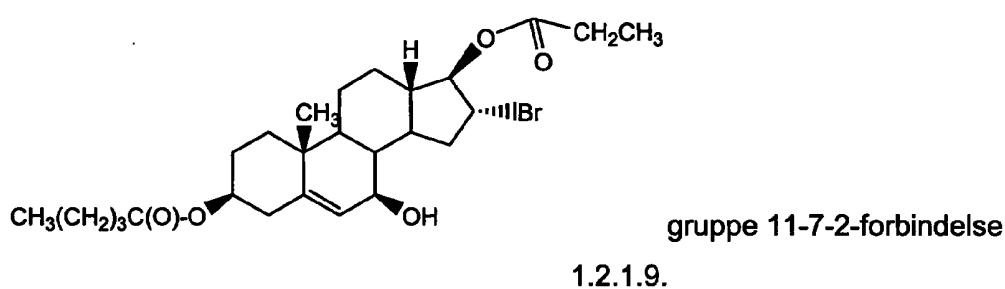
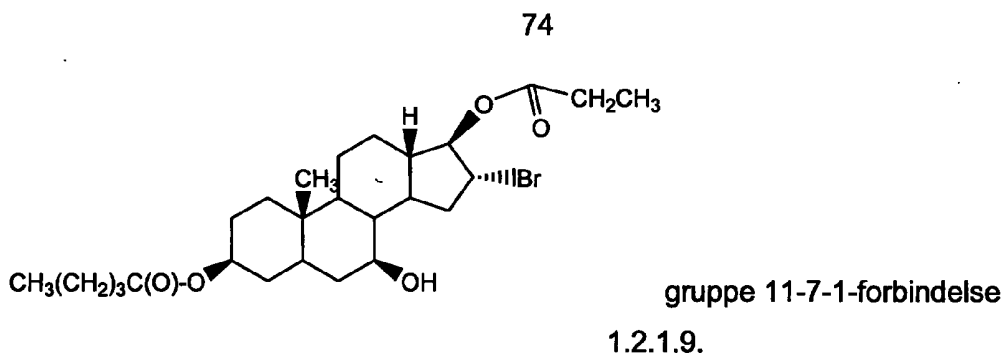


gruppe 11-1-forbindelse 1.2.1.9

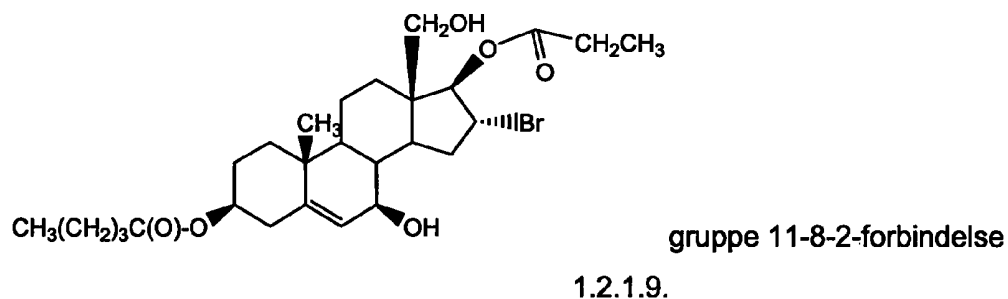
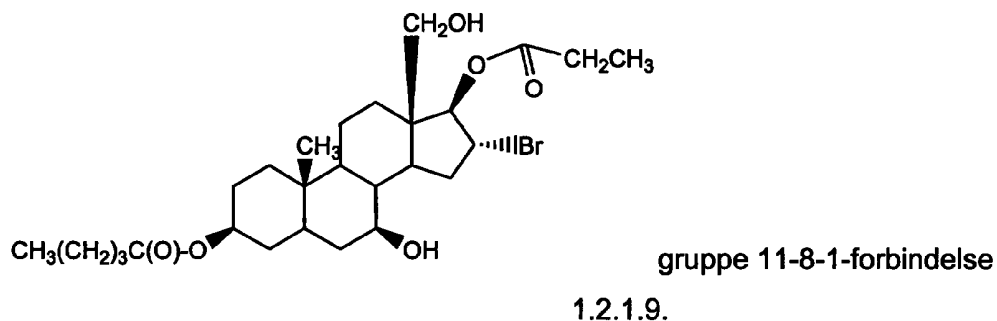


gruppe 11-2-forbindelse 1.2.1.9.

Gruppe 11-7-1- og 11-7-2-forbindelser benevnt 1.2.1.9 har strukturene



Gruppe 11-8-1- og 11-8-2-forbindelser benevnt 1.2.1.9 har strukturene



Grupper 12-1 til 12-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i grupper 1 til 10-6, hvor R¹-substituenten 1-10, listet opp i tabell A er erstattet med følgende grupper:

- 1 -O-P(O)(O)-OCH₂CH(CH₃)CH₃ (-O-P(O)(O)-OCH₂CH(CH₃)CH₃ erstatter -OH, som er R¹-substituent 1 i tabell A)
- 2 -O-P(O)(O)-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃
- 3 -O-P(O)(O)-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃
- 5 4 -O-P(O)(O)-OCH₂CH₂CH(CH₂CH₂)CH₃
- 5 -O-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃
- 6 -O-C₂H₅
- 7 -O-CH₂CH₂CH₃
- 8 -O-CH₂CH₂CH₂CH₃
- 10 9 -O-CH(CH₃)CHCH₃
- 10 -O-C(CH₃)₃

Grupper 13-1 til 13-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i grupper 1 til 10-6, hvor R¹-substituenten 1-10, listet opp i tabell A, er erstattet med følgende grupper:

- 1 -O-(CH₂)₄CH₃ (-O-(CH₂)₄CH₃ erstatter -OH, som er R¹-substituent 1 i tabell A)
- 2 -O-C(O)-NH₂
- 3 -O-C(O)-NHCH₃
- 4 -O-C(O)-NHC₂H₅
- 20 5 -O-C(O)-NHCH₂CH₂CH₃
- 6 -O-C(O)-NHCH₂CH₂OCH₂CH₃
- 7 -O-C(O)-CH₃
- 8 -O-C(O)-C₂H₅
- 9 -O-C(O)-CH₂CH₂CH₃
- 25 10 -O-C(O)-CH₂CH₂CH₂CH₃

Grupper 14-1 til 14-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i grupper 1 til 10-6, hvor R¹-substituenten 1-10, listet opp i tabell A, er erstattet med følgende grupper:

- 30 1 -O-CH₂C₆H₅
- 2 -O-CH₂C₆H₅
- 3 -O-CH₂C₆H₄OCH₃
- 4 -O-CH₂C₆H₄OCH₃
- 5 -O-CH₂C₆H₄F

- 6 -O-CH₂C₆H₄F
 7 -O-CH₂C₆H₃(OCH₃)₂
 8 -O-CH₂C₆H₃(OCH₃)₂
 9 -O-CH₂C₆H₄OCH₂CH₃
 5 10 -O-CH₂C₆H₄OCH₂CH₃

Grupper 15-1 til 15-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i grupper 1 til 10-6, hvor R¹-substituenten 1-10, listet opp i tabell A, er erstattet med følgende grupper:

- 10 1 -O-C(O)-CH₂CH₂NH₂ (-O-C(O)-CH₂CH₂NH₂ erstatter -OH, som er R¹-substituent 1 i tabell A)
 2 -O-C(O)-CH₂CH₂CH₂NH₂
 3 -O-C(O)-CH₂OH
 4 -O-C(O)-CH₂CH₂OH
 15 5 -O-C(O)-CH₂CH₂CH₂OH
 6 -O-C(O)-CH₂SH
 7 -O-C(O)-CH₂CH₂SH
 8 -O-C(O)-CH₂CH₂CH₂SH
 9 -O-S(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₂H₅
 20 10 -O-P(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₂H₅

Grupper 16-1 til 16-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i grupper 1 til 10-6, hvor R¹-substituenten 1-10, listet opp i tabell A, er erstattet med følgende grupper:

- 25 1 -O-C(O)-A₄-NH₂, hvor A₄-NH₂ er en 4-karbonalkylgruppe substituert med -NH₂ (-O-C(O)-A₄-NH₂ erstatter -OH, som er R¹-substituent 1 i tabell A)
 2 -O-C(O)-A₆-NH₂, hvor A₆-NH₂ er en 6-karbonalkylgruppe substituert med -NH₂
 3 -O-C(O)-A₈-NH₂, hvor A₈-NH₂ er en 8-karbonalkylgruppe substituert med
 30 -NH₂
 4 -O-C(O)-A₄-OH, hvor A₄-OH er en 4-karbonalkylgruppe substituert med -OH eller -O-
 5 -O-C(O)-A₆-OH, hvor A₆-OH er en 6-karbonalkylgruppe substituert med -OH eller -O-

6 -O-C(O)-A8-OH, hvor A8-OH er en 8-karbonalkylgruppe substituert med -OH eller -O-

7 -O-S(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₃H₇

8 -O-P(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₃H₇

5 9 -O-S(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₄H₉

10 -O-P(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₄H₉

Grupper 17-1 til 17-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1 til 10-6, hvor R¹-substituenten 1-10, listet opp i tabell A, er erstattet med følgende grupper:

10 1 -O-S(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₆H₁₃

2 -O-P(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₆H₁₃

3 -O-S(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₈H₁₇

4 -O-P(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-C₈H₁₇

15 5 -O-S(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-CH₂C₅H₁₀OH

6 -O-P(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-CH₂C₅H₁₀OH

7 -O-S(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-CH₂C₃H₆OH

8 -O-P(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-CH₂C₃H₆OH

9 -O-S(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-CH₂C₇H₁₄OH

20 10 -O-P(O)(O)-O-CH₂-CH(O-C(O)-OH)-CH₂-O-C(O)-CH₂C₇H₁₄OH

Grupper 18-1 til 18-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i grupper 1 til 10-6, hvor R⁴-substituenten 1-10, listet opp i tabell A, er erstattet med følgende grupper:

25 1 -O-C(O)CH₂NH₂

2 -O-C(O)C(CH₃)H-NH₂

3 -O-C(O)C(CH₂C₆H₅)H-NH₂

4 -O-C(O)-O-NHC(CH₃)H-CO₂H

5 -O-C(O)-O-NHCH₂-CO₂H

30 6 -O-C(O)-O-NH(CH₂C₆H₅)H-CO₂H

7 -O-C(O)-CF₃

8 -O-C(O)-CH₂CF₃

9 -O-C(O)-(CH₂)₃CF₃

10 -O-C(O)-(CH₂)₅CH₃

Grupper 19-1 til 19-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1 til 10-6, hvor R⁴-substituenten 1-10, listet opp i tabell A, er erstattet med følgende grupper:

- 5 1 -O-C(O)-O-CH₃
- 2 -O-C(O)-O-CH₂CH₃
- 3 -O-C(O)-O-C₃H₇
- 4 -O-C(O)-O-C₄H₉
- 5 -O-C(O)-O-C₆H₁₃
- 10 6 -O-C(O)-O-C₆H₅
- 7 -O-C(O)-O-C₆H₄OH
- 8 -O-C(O)-O-C₆H₄OCH₃
- 9 -O-C(O)-O-C₆H₄OCH₂CH₃
- 10 -O-C(O)-O-C₆H₄F

15

Grupper 20-1 til 20-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i grupper 1 til 10-6, hvor R⁴-substituenten 1-10, listet opp i tabell A, er erstattet med følgende grupper:

- 1 -O-C(O)-S-CH₃
- 20 2 -O-C(O)-S-CH₂CH₃
- 3 -O-C(O)-S-C₃H₇
- 4 -O-C(O)-S-C₄H₉
- 5 -O-C(O)-S-C₆H₁₃
- 6 -O-C(O)-S-C₆H₅
- 25 7 -O-C(O)-S-C₆H₄OH
- 8 -O-C(O)-S-C₆H₄OCH₃
- 9 -O-C(O)-S-C₆H₄OCH₂CH₃
- 10 -O-C(O)-S-C₆H₄F

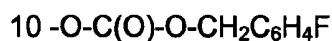
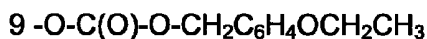
30

Grupper 21-1 til 21-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1 til 10-6, hvor R⁴-substituenten 1-10, listet opp i tabell A, er erstattet med følgende grupper:

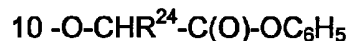
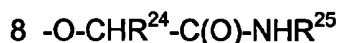
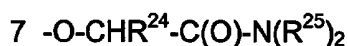
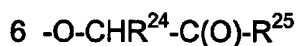
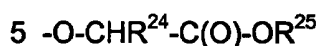
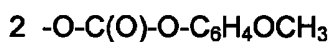
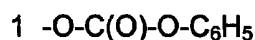
- 1 -O-C(S)-O-CH₃
- 2 -O-C(S)-O-CH₂CH₃

- 3 -SH
 4 =S
 5 -O-C(S)-O-C₆H₁₃
 6 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₅
 5 7 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄OH
 8 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄OCH₃
 9 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄OCH₂CH₃
 10 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄F
- 10 Grupper 22-1 til 22-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1 til 10-6, hvor R²-substituenten 1-10, listet opp i tabell A, er erstattet med følgende grupper:
- 1 -O-C(S)-O-CH₃
 2 -O-C(S)-O-CH₂CH₃
 15 3 -O-C(S)-O-C₃H₇
 4 -O-C(S)-O-C₄H₉
 5 -O-C(S)-O-C₆H₁₃
 6 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₅
 7 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄OH
 20 8 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄OCH₃
 9 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄OCH₂CH₃
 10 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄F

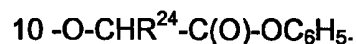
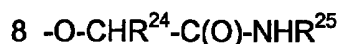
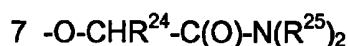
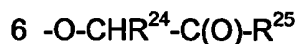
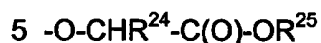
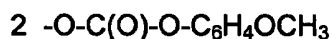
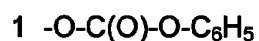
- Grupper 23-1 til 23-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1 til 10-6, hvor R³-substituenten 1-10, listet opp i tabell A, er erstattet med følgende grupper:
- 1 -O-C(S)-O-CH₃
 2 -O-C(S)-O-CH₂CH₃
 3 -O-C(S)-O-C₃H₇
 30 4 -O-C(S)-O-C₄H₉
 5 -O-C(S)-O-C₆H₁₃
 6 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₅
 7 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄OH
 8 -O-C(O)-O-CH₂C₆H₄OCH₃



Grupper 24-1 til 24-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i
5 forbindelsesgrupper 1 til 10-6, hvor R^2 -substituenten 1-10, listet opp i tabell A, er
erstattet med følgende grupper:

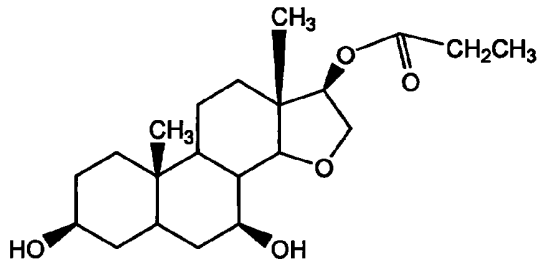


Grupper 25-1 til 25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i
forbindelsesgrupper 1 til 10-6, hvor R^3 -substituenten 1-10, listet opp i tabell A, er
20 erstattet med følgende grupper:

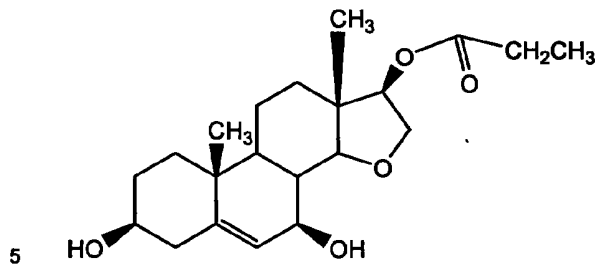


Grupper 26-1 til 26-25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse
benevnt i forbindelsesgrupper 1 til 25-10-6, hvori R^7 i formel B er -O- istedenfor

-CH₂-. Således har 26-1- og 26-2-forbindelsene benevnt 1.2.5.9 strukturene

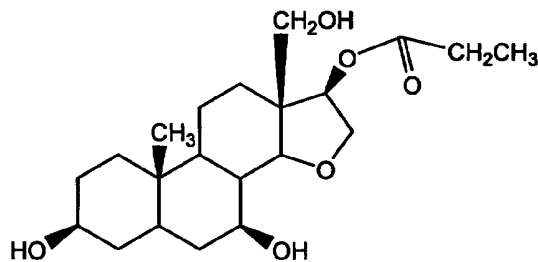


gruppe 26-1-forbindelse 1.2.5.9, og



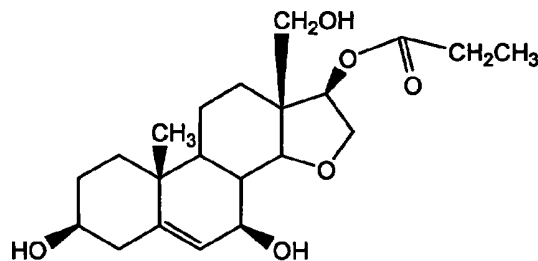
gruppe 26-2-forbindelse 1.2.5.9.

Forbindelsesgruppen 26-8-1 og forbindelsesgruppe 26-8-2-forbindelser benevnt 1.2.5.9 har strukturene



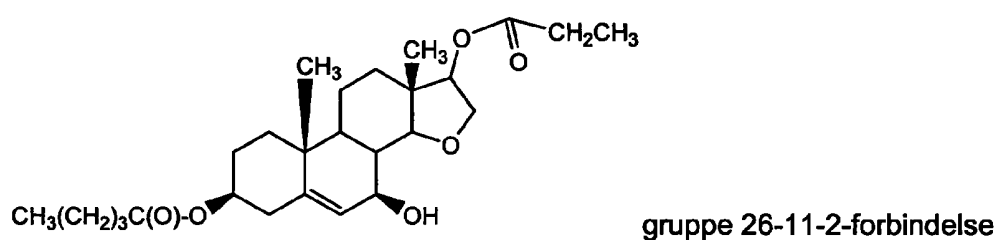
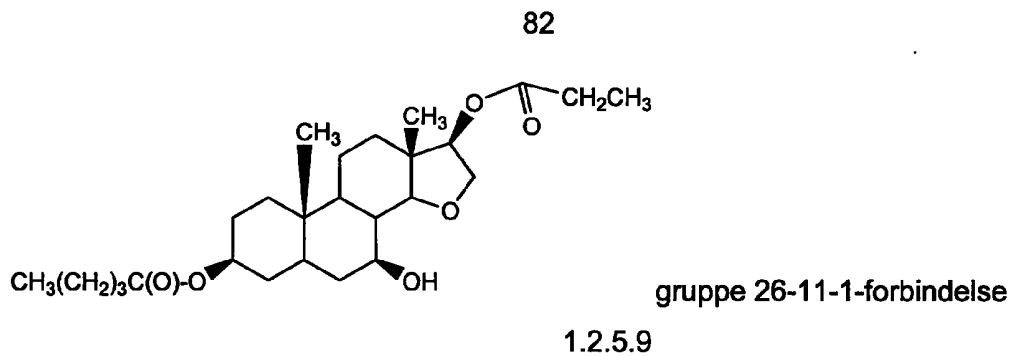
gruppe 26-8-1-forbindelse 1.2.5.9, og

10



gruppe 26-8-2-forbindelse 1.2.5.9.

Gruppe 26-11-1- og 26-11-2-forbindelsene benevnt 1.2.5.9 har strukturene

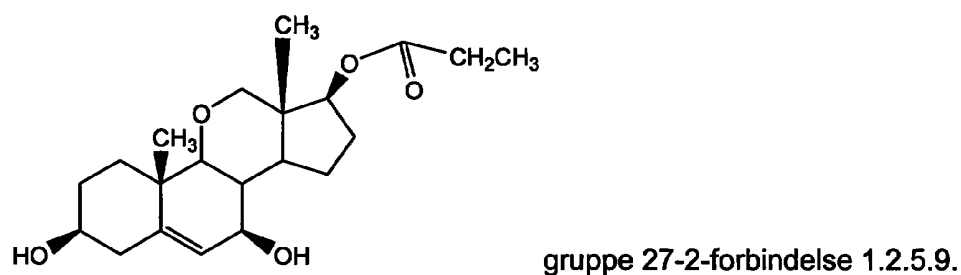
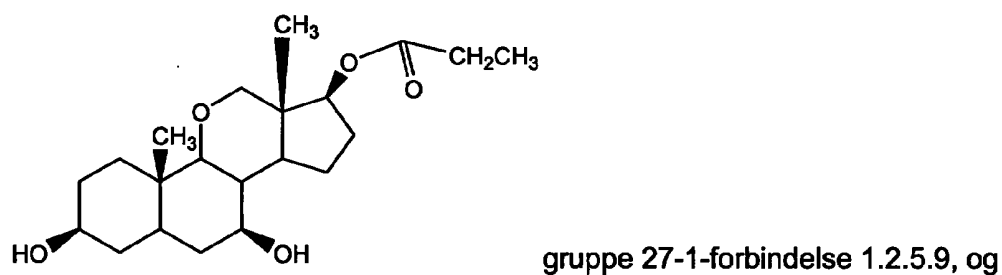


5

1.2.5.9.

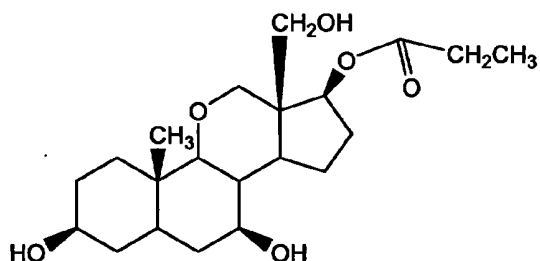
Grupper 27-1 til 27-25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1 til 25-10-6, hvori R⁸ i formel B er -O- istedenfor -CH₂-. Således har 27-1- og 27-2-forbindelsene benevnt 1.2.5.9 strukturene

10

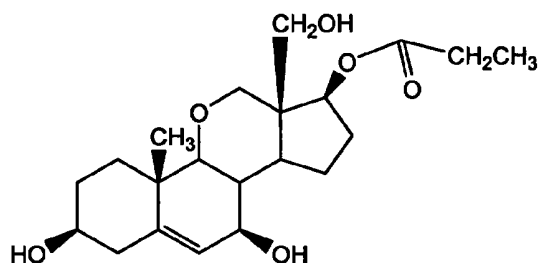


15

Gruppe 27-8-1- og gruppe 27-8-2-forbindelsene benevnt 1.2.5.9 har strukturene



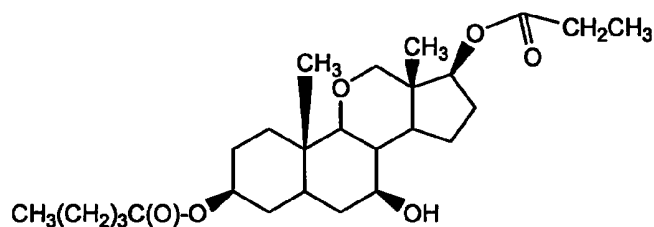
gruppe 27-8-1-forbindelse 1.2.5.9, og



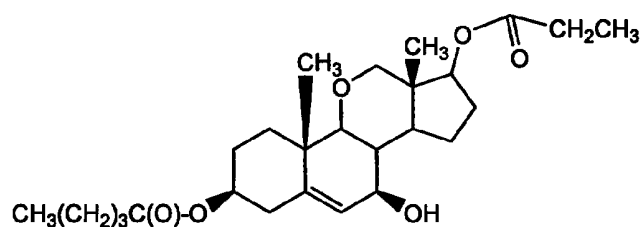
gruppe 27-8-2-forbindelse 1.2.5.9.

5

Gruppe 27-11-1- og 27-11-2-forbindelsene benevnt 1.2.5.9 har strukturene

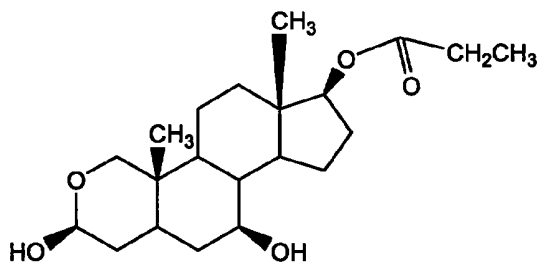
gruppe 27-11-1-forbindelse
1.2.5.9

10

gruppe 27-11-2-forbindelse
1.2.5.9.

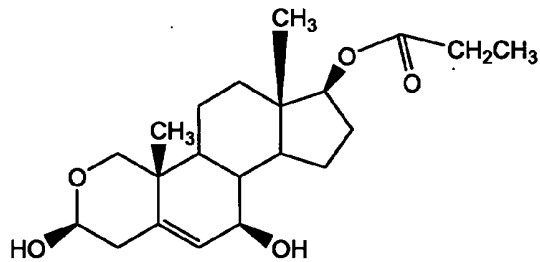
- Grupper 28-1 til 28-25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1 til 25-10-6, hvori R^9 i formel B er -O- istedenfor -CH₂-, og ingen dobbeltbinding er til stede i 1-2-posisjonen. Således er det f.eks. ingen gruppe 28-3, 28-4, 28-6, 28-8-3, 28-8-4 eller 28-8-6, siden en 1-2-

dobbeltbinding er til stede i disse forbindelser og et ringoksygen i 2-posisjonen ville bli ladet. 28-1-, 28-2- og 28-5-forbindelsene benevnt 1.2.5.9 har strukturene

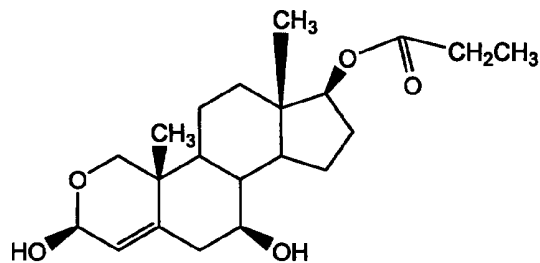


gruppe 28-1-forbindelse 1.2.5.9, og

5



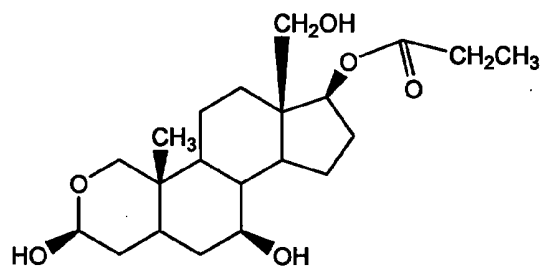
gruppe 28-2-forbindelse 1.2.5.9



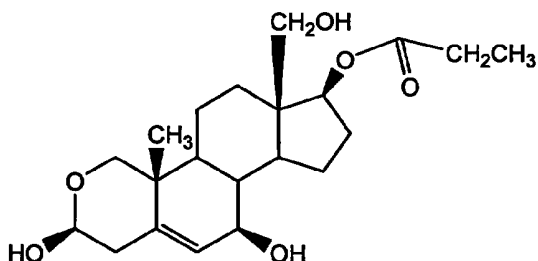
gruppe 28-5-forbindelse 1.2.5.9.

Gruppe 28-8-1- og gruppe 28-8-2-forbindelsene benevnt 1.2.5.9 har strukturene

10

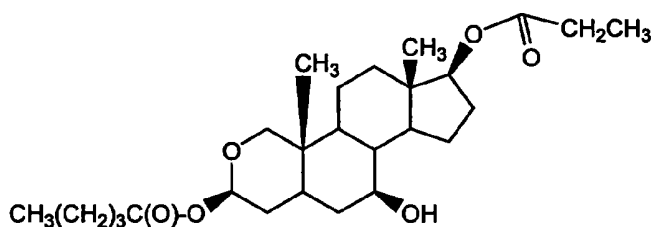


gruppe 28-8-1-forbindelse 1.2.5.9, og



gruppe 28-8-2-forbindelse 1.2.5.9.

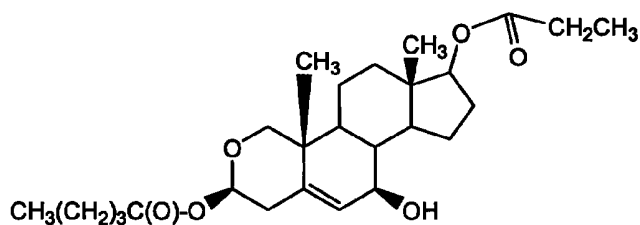
Gruppe 28-11-1- og 28-11-2-forbindelsene benevnt 1.2.5.9 har strukturene



gruppe 28-11-1-forbindelse

1.2.5.9

5



gruppe 28-11-2-forbindelse

1.2.5.9.

10 Grupper 29-1 til 29-25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1 til 25-10-6, hvori R^7 er -NH- istedenfor -CH₂-. Forbindelsene er benevnt som beskrevet for forbindelsesgrupper 26-1 til 26-25-10-6.

15 Grupper 30-1 til 30-25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1 til 25-10-6, hvori R^8 er -NH- istedenfor -CH₂-. Forbindelsene er benevnt som beskrevet for forbindelsesgrupper 26-1 til 26-25-10-6.

20 Grupper 31-1 til 31-25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1 til 25-10-6, hvori R^9 er -NH- istedenfor -CH₂-. og ingen dobbeltbinding er til stede i 1-2-posisjonen. Således er det f.eks. ingen

gruppe 31-3, 31-4, 31-6, 31-8-3, 31-8-4 eller 31-8-6. Forbindelsene er benevnt som beskrevet for forbindelsesgrupper 26-1 til 26-25-10-6.

Grupper 32-1 til 32-25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1 til 25-10-6, hvori to av R^7 R^8 og R^9 uavhengig er
5 -NH-, -O- eller -S- istedenfor -CH₂-. Forbindelsene er benevnt som beskrevet for forbindelsesgrupper 26-1 til 26-25-10-6.

Grupper 33-1 til 33-25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1 til 25-10-6, hvori hver av R^7 R^8 og R^9 uavhengig er

10 -NH-, -O- eller -S- istedenfor -CH₂-. Forbindelsene er benevnt som beskrevet for forbindelsesgrupper 26-1 til 26-25-10-6.

Grupper 34-1 til 34-25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1 til 25-10-6, hvori R^7 er -S- istedenfor -CH₂-. Forbindelsene er benevnt som beskrevet for forbindelsesgrupper 26-1 til 26-25-
15 10-6.

Grupper 35-1 til 35-25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1 til 25-10-6, hvori R^8 er -S- istedenfor -CH₂-. Forbindelsene er benevnt som beskrevet for forbindelsesgrupper 26-1 til 26-25-
20 10-6.

Grupper 36-1 til 36-25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i forbindelsesgrupper 1 til 25-10-6, hvori R^9 er -S- istedenfor -CH₂- og ingen dobbeltbinding er til stede i 1-2-posisjonen. Det er f.eks. ingen gruppe 36-3, 36-4, 36-6, 36-8-3, 36-8-4 eller 36-8-6. Forbindelsene er benevnt som beskrevet for forbindelsesgrupper 26-1 til 26-25-10-6.

25 Grupper 37-1 til 37-25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i alle forbindelses-forbindelsesgruppene 1 til 36-25-10-6 beskrevet ovenfor, hvori R^1 ikke er toverdig, f.eks. er ikke =O, og den er i α -konfigurasjonen istedenfor β -konfigurasjonen som vist i formel B.

Grupper 38-1 til 38-25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse
30 benevnt i alle forbindelsesgruppene 1 til 36-25-10-6 beskrevet ovenfor, hvori R^2 ikke er toverdig, f.eks. er ikke =O, og den er i α -konfigurasjonen istedenfor β -konfigurasjonen som vist i formel B.

Grupper 39-1 til 39-25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i alle forbindelsesgruppene 1 til 36-25-10-6 beskrevet ovenfor, hvori R^3 ikke er toverdig, f.eks. er ikke =O, og den er i β -konfigurasjonen istedenfor α -konfigurasjonen som vist i formel B.

5 Grupper 40-1 til 40-25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i alle forbindelsesgruppene 1 til 36-25-10-6 beskrevet ovenfor, hvori R^4 ikke er toverdig, f.eks. er ikke =O, og den er i α -konfigurasjonen istedenfor β -konfigurasjonen som vist i formel B.

10 Grupper 41-1 til 41-25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i alle forbindelsesgruppene 1 til 36-25-10-6 beskrevet ovenfor, hvori R^2 og R^4 ikke er toverdig, f.eks. de er ikke =O, og de er begge i α -konfigurasjonen istedenfor β -konfigurasjonen som vist i formel B.

15 Grupper 42-1 til 42-25-10-6. Disse grupper omfatter hver forbindelse benevnt i alle forbindelsesgruppene 1 til 36-25-10-6 beskrevet ovenfor, hvori, når hydrogen er til stede i 5-posisjonen, den er i β -konfigurasjonen istedenfor α -konfigurasjonen som vist i formel B.

En hvilken som helst av forbindelsene eller forbindelsene generelt som er benevnt i forbindelsesgruppene 1 til 42-25-10-6, er egnet for anvendelse i fremgangsmåtene beskrevet heri.

20 I noen utførelsesformer har én eller flere av R^1 - R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} og R^{18} uavhengig strukturen(e) og/eller omfatter uavhengig de benevnte forbindelser, -H, -OH, =O, -SH, =S, -NH₂, -CN, -N₃, halogen, =CH₂, =NOH, =NOC(O)CH₃, -C(O)-CH₃, -C(O)-(CH₂)₁₋₄-CH₃, -CCH, -CCCH₃, -CH=CH₂, -CH=CH₂CH₃, -O-C(O)-(CH₂)_m-(CF₂)_n-CH₃, -O-C(O)-(CH₂)_m-(CF₂)_n-CF₃, -O-C(O)-(CH₂)_m-(CF₂)_n-CH₂F, -O-C(O)-O-(CH₂)_m-(CF₂)_n-CH₃, -O-C(O)-O-(CH₂)_m-(CF₂)_n-CF₃, -O-C(O)-O-(CH₂)_m-(CF₂)_n-CH₂F, -O-C(O)-NH-(CH₂)_m-(CF₂)_n-CH₃, -O-C(O)-NH-(CH₂)_m-(CF₂)_n-CF₃, -O-C(O)-NH-(CH₂)_m-(CF₂)_n-CH₂F (hvor m er 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10, n er 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10, vanligvis er n 0), -CH(CH₃)-(CH₂)₂-C(O)NH-CH₂COOH, -CH(CH₃)-(CH₂)₂-C(O)NH-CH₂SO₃H, -OSi(CH₃)₂C(CH₃)₃, -C(OH)=CHCH₃, =CH(CH₂)₀₋₁₅CH₃, -(CH₂)₀₋₁₄CH₂F, -(CH₂)₀₋₁₄CH₂Cl, -(CH₂)₀₋₁₄CH₂Br, -(CH₂)₀₋₁₄CH₂I, -(CH₂)₂₋₁₀-O-(CH₂)₀₋₄CH₃, -(CH₂)₂₋₁₀-S-(CH₂)₀₋₄CH₃, -(CH₂)₂₋₁₀-NH-(CH₂)₀₋₄CH₃, -O-(CH₂)₀₋₁₄CH₂F, -O-(CH₂)₀₋₁₄CH₂Cl, -O-(CH₂)₀₋₁₄CH₂Br, -O-(CH₂)₀₋₁₄CH₂I, -O-(CH₂)₂₋₁₀-O-(CH₂)₀₋₄CH₃, -O-(CH₂)₂₋₁₀-S-

25

30

$(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}_3$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{2-10}\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-14}\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-14}\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-14}\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-14}\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{2-10}\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{2-10}\text{S}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{2-10}\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-(\text{CH}_2)_{0-14}\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-(\text{CH}_2)_{0-14}\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-(\text{CH}_2)_{0-14}\text{CH}_2\text{Br}$,
 5 $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-(\text{CH}_2)_{0-14}\text{CH}_2\text{I}$, $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-(\text{CH}_2)_{2-10}\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-(\text{CH}_2)_{2-10}\text{S}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{C}(\text{S})-(\text{CH}_2)_{2-10}\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-16}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-15}\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-15}\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_{0-15}\text{CH}=\text{CH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-15}\text{NHCH}(\text{O})$, $-(\text{CH}_2)_{0-16}\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-15}\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-15}\text{CCH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-15}\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-15}\text{OCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-15}\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-15}\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-15}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-15}\text{CH}_3$, $-(\text{CH}_2)_{0-15}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-15}\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-16}\text{NH}_2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-15}\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-15}\text{CN}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-15}\text{CH}=\text{CH}_2$,
 10 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-15}\text{NHCH}(\text{O})$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-16}\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-15}\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-15}\text{CCH}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-15}\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-15}\text{OCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-15}\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-15}\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-15}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-15}\text{CH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-15}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-15}\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-16}\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-15}\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-15}\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-15}\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-15}\text{NHCH}(\text{O})$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-16}\text{NH}-(\text{CH}_2)_{1-15}\text{CH}_3$,
 15 $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-15}\text{CCH}$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-15}\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-15}\text{OCH}(\text{OH})\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-15}\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-15}\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-15}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-15}\text{CH}_3$, $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1-15}\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-15}\text{CH}_2\text{OH}$, fosfoenolpyruvat, D-glucosamin, glykolsyre, glukuronsyre, pantotensyre, pyrodruesyre, glukose,
 20 fruktose, mannose, sukrose, laktose, fucose, rhamnose, galaktose, ribose, 2'-deoksyribose, 3'-deoksyribose, glycerol, 3-fosfoglycerat, et PEG (PEG 20, PEG 100, PEG 200, PEG 10000), en polyoksyalkylenpolymer, glycin, alanin, feny alanin, treonin, prolin, 4-hydroksyprolin eller et oligonukleotid eller analog som omfatter omtrent 4 til omtrent 21 monomerer.

25 Når en substituent er et oligonukleotid eller en polymer, er vanligvis bare én av disse bundet til forbindelsen med formel 1. Typisk, når $\text{R}^1\text{-R}^2$ og $\text{R}^4\text{-R}^6$ omfatter én eller flere av disse substituenten (eller andre beskrevet heri), er substituenten til stede i β -konfigurasjonen, mens R^3 typisk omfatter en substituent i β -konfigurasjonen. I noen utførelsesformer er R^2 er i α -konfigurasjonen.

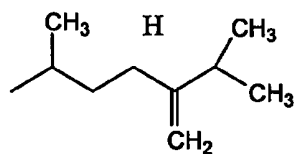
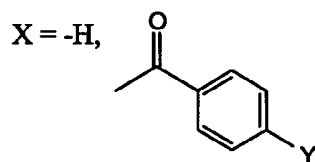
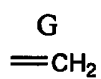
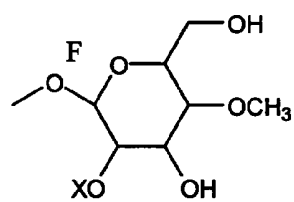
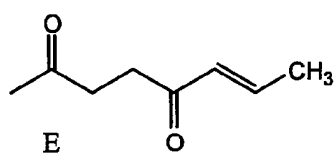
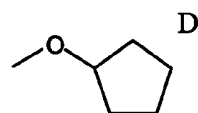
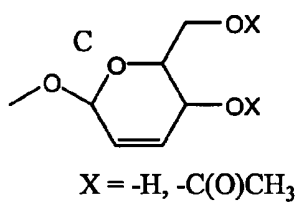
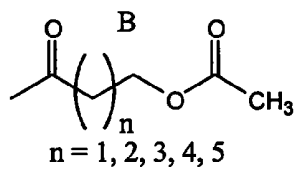
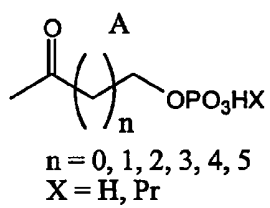
30 I noen utførelsesformer omfatter én eller flere av $\text{R}^1\text{-R}^6$, R^{10} , R^{15} , R^{17} og R^{18} uavhengig et nukleosid, et nukleotid, et oligonukleotid eller en analog av hvilke som helst av disse grupper. Typisk er slike grupper koblet til steroid-kjernen via et terminalt hydroksyl, tiol, acylgruppe eller amin i 5'-, 3'- eller 2'-posisjonene, når et

hydroksyl, tiol, acylgruppe eller amin er til stede i denne posisjon. For oligonukleotider og oligonukleotid-analoger, er koblingen til steroidet en gang imellom via et sukker-hydroksyl i en intern 2'-posisjon.

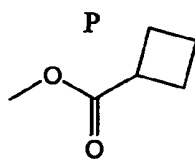
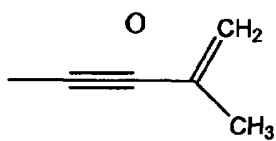
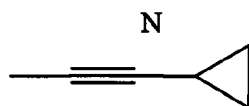
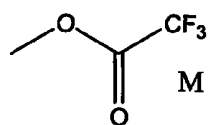
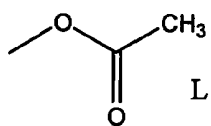
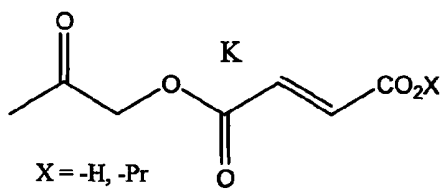
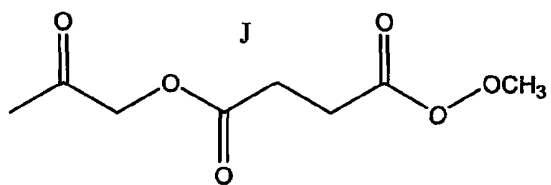
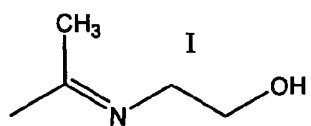
Analoger av fosfodiester-koblinger innbefatter fosfortioat-koblinger og
 5 andre, som beskrevet i de angitte referanser. Oligonukleotid-koblingsgrupper betyr en hvilken som helst gruppe egnet for frembringelse av en fosfodiester-kobling eller fosfodiesteranalog-kobling mellom nærliggende nukleotider eller deres analoger. Egnede oligonukleotid-koblingsgrupper innbefatter -OH, H-fosfonate, alkylfosfonamiditter eller fosforamiditter så som β -cyanoetyl-
 10 fosforamiditt, N, N-diisopropylamino- β -cyanoetoksyfosfin og andre som beskrevet i de angitte referanser. Egnede purin- og pyrimidin-baser innbefatter adenin, guanin, cytosin, tymin, uracil og andre som beskrevet i de angitte referanser. Egnede nukleosider, nukleotider, oligonukleotider og deres analoger er blitt beskrevet, se f.eks. US-patenter 4725677, 4973679, 4997927, 4415732,
 15 4458066, 5047524, 4959463, 5212295, 5386023, 5489677, 5594121, 5614622, 5624621; og PCT-publ. nr. WO 92/07864, WO 96/29337, WO 97/14706, WO 97/14709, WO 97/31009, WO 98/04585 og WO 98/04575, som alle er innlemmet heri ved referanse. Forbindelsene med formel 1, f.eks. slike benevnt i en hvilken som helst av forbindelsesgruppene 1 til 42-25-10-6, er egnet for kobling til
 20 oligonukleotider modulere lipofilisiteten til oligonukleotider eller transport eller gjennomtrengning av et oligonukleotid inn i celler. Slike koblinger kan være biologisk labile for å lette frigjøring av steroidet fra oligonukleotidet så snart konjugatet har kommet inn i cellen.

Tabell 2 viser disse og andre eksempler på grupper som én eller flere av
 25 R^1 - R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} og R^{18} uavhengig kan omfatte. Pr betyr en beskyttelsesgruppe. Disse grupper er ofte bundet til én eller flere av R^1 -, R^2 - og R^4 -posisjonene, vanligvis til én eller to av disse posisjonene. For strukturer med mer enn én av en gitt variabel, f.eks. X i struktur A3 eller A5, er hver uavhengig valgt.

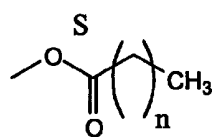
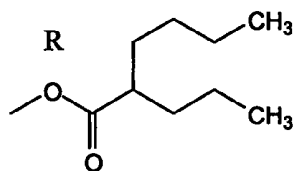
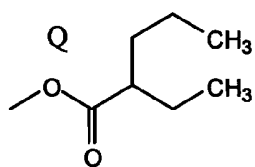
TABELL 2



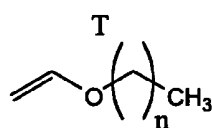
91



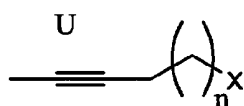
92



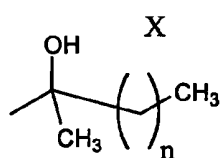
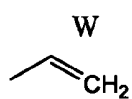
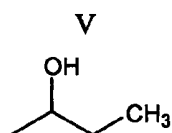
$n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$



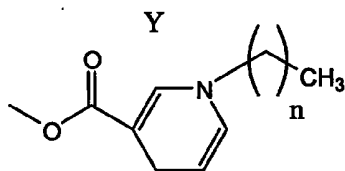
$n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$



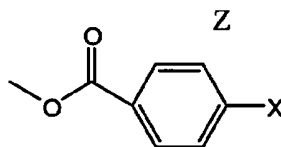
$n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6$
 $X = \text{CH}_3, \text{Cl}$



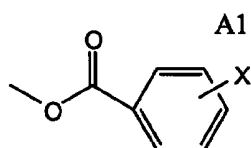
$n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6$



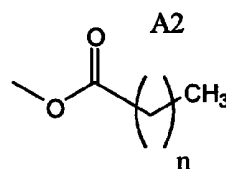
$n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6$



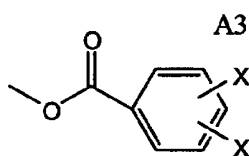
$X = \text{F, Cl, Br, NO}_2, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{CN}$



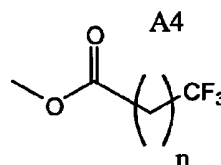
$X = \text{H, F, Cl, Br, NO}_2, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{CN}$



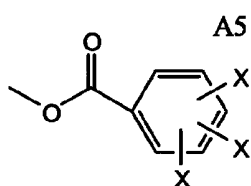
$n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$



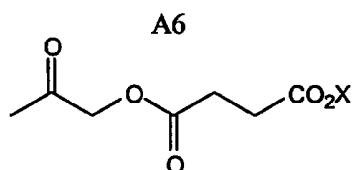
$X = \text{H, F, Cl, Br, NO}_2, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{CN}$



$n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6$



$X = \text{H, F, Cl, Br, NO}_2, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{CN}$



$X = \text{H, Pr}$

-
- Typiske beholdere for lagring av preparatene og formuleringene ifølge
- 5 oppfinnelsen vil begrense mengden av vann som når materialene som inneholdes i dem. Typisk pakkes formuleringer i hermetiske eller induksjonsforseglede beholdere. Beholderne er vanligvis induksjonsforseglet. Vanngjennomtrengnings-
- 10 karakteristikker til beholdere er blitt beskrevet, f.eks. Containers--Permeation, chapter., USP 23 <671>, United States Pharmacopeial Convention, Inc., 12601 Twinbrook Parkway, Rockville, MD 20852, pp.: 1787 et seq. (1995).

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre anvendelse av 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on hemihydrat for fremstilling av et medikament for behandling av et individ som har eller er mottagelig for en immunsuppresjon tilstand eller en uønsket immunrespons, hvor den ene eller begge er assosiert med (1) en patogen infeksjon valgt fra en viral infeksjon, en intracellulær bakteriell infeksjon, en ekstracellulær bakteriell infeksjon, en soppinfeksjon, en gjærinfeksjon, en ekstracellulær parasittinfeksjon, en intracellulær parasittinfeksjon, en protozoan infeksjon og en multicellulær parasittinfeksjon, (2) en autoimmun sykdom, (3) en malignhet eller en precancer, (4) en kjemoterapi, en bestrålingsterapi, en immunsuppressiv terapi, en anti-infektiv middelterapi, et sår, et brannså, tilstedeværelse av et immunspressivt molekyl, mage/tarm irritasjon eller inflammasjon, eller (5) en hvilken som helst kombinasjon av de foregående.

Ovennevnte immunsuppresjonstilstand eller den uønskede immunresponsen er assosiert med malignhet eller en precancer. Malignheten eller precanceren er ovariecancer, brystcancer, prostatacancer, benign prostatisk hyperplasi, et gliom, et lymfom, en leukemi, tarmcancer, et sarkom, ikke-småcelle lunge cancer, bronkogen karsinom, nyrecellecancer, nyrecellekarsinom, melanom, pankreatisk eller gastrisk adenokarsinom, human papilloma virus-assosiert cervikal intraepitelial neoplasi, cervikal karsinom, hepatom, kutan T-cellelymfom eller en cancer eller precancer som oppstår i hals, spiserør, mage, tarm, tynntarm, ovarie, lunge, bryst eller sentralnervesystem.

Anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter videre hvori immunsuppresjonstilstanden eller den uønskede immunresponsen er assosiert med den virale infeksjon, en intracellulær bakterieinfeksjon, en ekstracellulær bakteriell infeksjon, en soppinfeksjon, en gjærinfeksjon, en ekstracellulær parasittinfeksjon, en intracellulær parasittinfeksjon, en protozoan parasittinfeksjon og en multicellulær parasittinfeksjon.

Anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter videre hvori viral infeksjon, intracellulær bakteriell infeksjon, ekstracellulær bakteriell infeksjon, soppinfeksjon, gjærinfeksjon, en ekstracellulær parasitt infeksjon, intracellulær parasitt infeksjon, protozoan parasitt infeksjon eller multicellulær parasittinfeksjon er en infeksjon forårsaket av en gruppe, art eller slekt valgt fra et retrovirus, et Togavirus, et Flavivirus, et Hepadnavirus, et Herpesvirus, et Papillomavirus, HIV-

1, HIV-2, HHV-6, HHV-8, hepatitt B virus, hepatitt C virus, HSV-1, HSV-2, CMV, Escherichia, Haemophilus, Legionella pneumonia, Listeria, Mykoplasma, Neisseria, Pseudomonas, Rickettsia, Salmonella, Shigella, Streptococcus, Pneumocystis, Trypanosoma, Leishmania, Plasmodium, et gastrointestinal
 5 helmint, en Mikrosporidium parasitt eller en isosporium parasitt.

Anvendelsen angitt ovenfor omfatter videre at et medikament omfattende et antiviralt middel, et antibakterielt middel, et antisoppmiddel eller et antiparasittisk middel blir eventuelt administrert sammen med medikamentet i krav 14.

Det antivirale middelet, det antibakterielle middelet eller antisoppmiddelet er
 10 en revers transkriptase inhibitor, en protase inhibitor, et antibiotika, en fusjonsinhibitor, γ -interferon, amantadin, rimantadin, ribavarin, klorokin eller en klorokin analog.

Det antivirale middelet er fortrinnsvis valgt fra AZT, 3TC, D4T, ddI, ddC, adfovir dipivoxil, 9-(2-(R)-[[bis[[[(isopropoksykarbonyl)oksy]metoksy]fosfinoyl]-
 15 metoksy]propyl]adenin,(R)-9-[2-(fosfonometoksy)propyl]adenin, adefovi, indinavir, nelfinavir, ritonavir, crivivan, sequanvir og hydroksyurea.

Det antibakterielle middelet eller antisoppmiddelet er fortrinnsvis valgt fra amfotericin B, flukonasol, klotrimasol, isoniazid, dapson, riampin cykloserin, erytromycin, et tetracyklinantibiotika, vankomycin, etambutol, pyrazinamid, et
 20 fluorkinolon eventuelt valgt fra ciprofloksasin og norfloksasin, et cefalospor antibiotika, et β -laktam antibiotika eller et aminoglykosid antibiotika eventuelt valgt fra streptomycin, kanamycin og tobramycin.

Ifølge oppfinnelsen er immunsuppresjonstilstanden eller den uønskede immunresponsen assosiert med inflammasjon.

25 Forliggende oppfinnelse vedrører videre anvendelse hvori inflammasjonen er allergisk bronkopulmonær aspergillose i cystisk fibrose pasienter, atopisk astma, allergisk respiratorisk sykdom, allergisk rhinitt, atopisk dermatitt, subepitelal fibrose i luftvei hyperresponsivitet, kronisk sinusitt, perennial allergisk rhinitt, Crohns sykdom, ulcerativ kolitt, inflammatorisk tarmsykdom eller
 30 fibroserende alveolitt.

Ovennevnte immunsuppresjonstilstand eller den uønskede immunresponsen er fortrinnsvis assosiert med en autoimmun sykdom. Den autoimmune sykdommen er system lupus erytematosus, osteoporose, multipl sklerose, myasenia gravis, Graves sykdom, reumatoid artritt eller osteoartritt.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre anvendelse hvori medikamentet blir administrert til individet ved anvendelse av en uregelmessig doseringsprotokoll og hvor individet er et pattedyr.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre anvendelse av 16α -brom- 3β -
 5 hydroksy- 5α -androstan-17-on hemihydrat for å fremstille et medikament for modulering av et cytokin eller interleukin som letter Th1 immun eller Th2 immun responser i et individ hvori cytokinet eller interleukinet er IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, γ IFN eller $TNF\alpha$. Cytokinet eller interleukinet er fortrinnsvis IL-12, IL-1, IL-6, IL-10 eller $TNF\alpha$.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre anvendelse av 16α -brom- 3β -
 10 hydroksy- 5α -androstan-17-on hemihydrat for å fremstille et medikament for å øke $Lin^{-}HLA^{-}DR^{+}CD123^{+}$ dendritiske celler, $Lin^{-}HLA^{-}DR^{+}CD11c^{+}$ dendritiske celler, $CD8^{+}CD16^{+}CD38^{+}$ lymfokinaktiverte drepeceller, $CD8^{-}CD16^{+}CD38^{+}$ lymfokinaktiverte drepeceller, $CD8^{-}CD16^{+}$ naturlige drepeceller, $CD8^{+}CD16^{+}$
 15 naturlige drepeceller, $CD8^{-}CD16^{+}$ celler som medierer antistoff-avhengig cellemediert cytotoxiskitet, $CD8^{+}CD16^{+}$ celler som medierer antistoff-avhengig cellemediert cytotoxiskitet i et individ, $CD45RA^{+}$ T-celler eller $CD45^{+}RO^{+}$ T-celler i et individ.

Videre omfatter oppfinnelsen hvori individet har en immunsuppresjons-
 20 tilstand eller en uønsket immunrespons, idet én eller begge av disse er assosiert med (1) en patogen infeksjon valgt fra en viral infeksjon, en intracellulær bakteriell infeksjon, en ekstracellulær bakteriell, en soppinfeksjon, en gjærinfeksjon, en ekstracellulær parasittinfeksjon, en intracellulær parasittinfeksjon, en protozooparasittinfeksjon eller en multicellulær parasittinfeksjon, (2) en autoimmunsykdom,
 25 (3) en malignhet eller en precancer, (4) en kjemoterapi, en bestrålingsterapi, en immunsuppresiv terapi, en anti-infektiv middelterapi, et sår, et brannså, tilstedeværelse av et immunsuppresivt molekyl, mage-tarm-irritasjon eller betennelse, eller (5) en hvilken som helst kombinasjon av det ovennevnte.

Ovennevnte immunsuppresjonstilstand eller den uønskede immun-
 30 responsen er fortrinnsvis assosiert med malignhet eller en precancerform. Ovennevnte malignhet eller precancerform er fortrinnsvis ovariecancer, brystcancer, prostatacancer, benignprostatisk hyperplasi, et gliom, et lymfom, en leukemi, tarmcancer, et sarkom, ikke-småcellelungecancer, bronkogen karsinom,

nyrecellecancer, nyrecellekarsinom, melanom, pankreatisk eller gastrisk adenokarsinom, human papillomavirus-assosiert cervikal intraepitelial neoplasi, cervikal karsinom, hepatom, cutan T-cellelymfom eller en cancer eller precancerform som oppstår i hals, spiserør, mage, tarm, tynntarm, ovarie, lunge, 5 bryst eller sentralnervesystem.

Immunsuppresjonstilstanden eller den uønskede immunresponsen er fortrinnsvis assosiert med en viral infeksjon, en intracellulær bakteriell infeksjon, en ekstracellulær bakteriell infeksjon, en soppinfeksjon eller en gjærinfeksjon, hvori den virale infeksjonen, intracellulære bakterielle infeksjonen, ekstracellulære 10 bakterielle infeksjonen, soppinfeksjonen eller gjærinfeksjonen er en infeksjon forårsaket av en gruppe, art eller slekt valgt fra et retrovirus, et flavivirus, et papillomavirus, HIV-1, HIV-2, HHV-6, HHV-8, hepatitt B-virus, hepatitt C-virus, HSV-1, HSV-2, CMV, *Escherichia*, *Legionella pneumonia*, *Listeria*, *Mycoplasma*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Rickettsia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Streptococcus*, 15 *Staphylococcus*, *Yersinia*, *Trichomonas*, *Chlamidya*, *Pneumocystis*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma* og *Pneumocystis*.

Immunsuppresjonstilstanden eller den uønskede immunresponsen er assosiert med inflammasjon, hvori inflammasjonen er allergisk bronkopulmonær aspergillosis i cystisk fibrosepasienter, atopisk astma, allergisk respiratorisk 20 sykdom, allergisk rinitt, atopisk dermatitt, subepitelial fibrose i luftveishyperresponsivitet, kronisk sinusitt, perennial allergisk rinitt, Crohn's sykdom, ulcerativ kolitt, inflammatorisk tarmsykdom eller fibroserende alveolitt.

Anvendelse ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører videre hvor immunsuppresjonstilstanden eller den uønskede immunresponsen er assosiert med en 25 autoimmun sykdom, hvori den autoimmune sykdommen er systemisk lupus erytematosus, osteoporose, multippel sklerose, myastenia gravis, Grave's sykdom, reumatoid artritt eller osteoartritt.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre anvendelse av 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstano-17-on-heimhydrat for å fremstille et medikament for 30 modulering av et individs iboende immunitet eller økning av et individs Th1-immunresponser, idet individet har en iboende immunitetssuppresjonstilstand eller en undertrykt Th1-immunrespons.

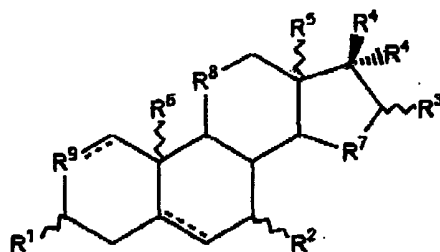
Foreliggende oppfinnelse vedrører videre anvendelse av 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on-heimhydrat for å fremstille et medikament for å øke antallet neutrofiler, dendritiske celler, monocytter, makrofager eller NK-celler i blodet til et individ, hvori individet har en iboende immunitetssuppresjonstilstand eller en undertrykket Th1-immunrespons.

Det er videre beskrevet anvendelse hvori den iboende immunitetssuppresjonstilstanden eller den undertrykte Th-1-immunresponsen er assosiert med en viral infeksjon, en intracellulær bakteriell infeksjon, en ekstracellulær bakteriell infeksjon, en soppinfeksjon, en gjærinfeksjon, en ekstracellulær parasittinfeksjon, en intracellulær parasittinfeksjon, en protosoparasitt, en multicellulær parasitt, en autoimmun sykdom, en cancer, en precancer, en kjemoterapi, en bestrålingsterapi, en immunsuppresiv terapi, en anti-infektiv middelterapi, et sår, et brannså, tilstedeværelse av et immunsuppresivt molekyl eller en hvilken som helst kombinasjon av de ovennevnte, hvor individet har eller er utsatt for utvikling av en iboende immunitetssuppresjonstilstand eller en undertrykt Th-1-immunrespons som er assosiert med en kjemoterapi, en bestrålingsterapi, en immunsuppresiv terapi eller en anti-infektiv middelterapi, idet den iboende immunitetssuppresjonstilstanden eller den undertrykte Th-1-immunresponsen er assosiert med en kjemoterapi, en bestrålingsterapi eller en immunsuppresiv terapi, hvori terapien er eventuelt valgt fra adriamycinbehandling, cisplatinbehandling, mitomycin C-behandling, amfotericin B-behandling, γ -bestrålingsterapi, nukleosid analog behandling for viral infeksjon eller cancer, cyklosporinbehandling og kortikosteroidbehandling.

De dendritiske cellene er fortrinnsvis Lin⁻HLA⁻DR⁺CD123⁺ dendritiske celler eller Lin⁻HLA⁻DR⁺CD11c⁺ dendritiske celler.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre 16 α -Brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on-hemihydrat for anvendelse som et medikament.

Det er videre beskrevet anvendelse av en forbindelse for fremstilling av et medikament for å øke antallet eller aktiviteten til neutrofiler eller dendritiske celler i et menneske eller en primat som har eller er utsatt for utvikling av en iboende immunitetssuppresjonstilstand hvori forbindelsen har formelen



hvor de stiplede linjene er eventuelle dobbeltbindinger,

5 R^1 er -H, -OH, -OR^{PR}, -SH, -SR^{PR}, =S, -N₃, -NH₂, -N(R^{PR})₂, -O-Si-(R¹³)₃,
-NO₂, =NOH, =NOC(O)CH₃, en ester, en tioester, fosfat, en fosfoester, en
fosfotioester, en sulfatester, en aminosyre, et peptid, en eter, en tioeter, et
karbonat, et karbamat, et eventuelt substituert monosakkarid, et eventuelt
substituert oligosakkarid, en polyetylglykol eller en polymer;

10 R^2 og R^3 er uavhengig -H, -OH, -OR^{PR}, =O, -SH, -SR^{PR}, =S, =CH₂,
-N₃, -NH₂, -N(R^{PR})₂, -CN, -NO₂, =NOH, =NOC(O)CH₃, -F, -Cl, -Br, -I, en ester, en
tioester, fosfat, et amid, en aminosyre, et peptid, en eter, en tioeter, en
acylgruppe, en tioacylgruppe, et karbonat, et karbamat, en tioacetal, eventuelt
substituert alkyl, eventuelt substituert alkenyl, eventuelt substituert alkynyl, et
15 eventuelt substituert monosakkarid, et eventuelt substituert oligosakkardi, et
oligonukleotid, en polyetylglykol eller en polymer;

R^4 i β -konfigurasjonen er -OH, -OR^{PR}, -SH, -SR^{PR}, -N(R^{PR})₂, -NO₂, en ester,
en tioester, fosfat, en fosfoester, en fosfotioester, en fosfonoester, en fosfinester,
en sulfittester, en sulfatester, en aminosyre, et peptid, en eter, en tioeter, et
20 karbonat, et karbamat,

R^4 i α -konfigurasjonen er -H, eventuelt substituert alkyl, eventuelt
substituert alkenyl, eventuelt substituert alkynyl, eventuelt substituert aryl,
eventuelt substituert heteroaryl, eventuelt substituert monosakkarid, eventuelt
substituert oligosakkarid, en polyetylglykol eller en polymer, eller begge R^4 er
25 sammen =O, =S, =NOH eller =NOC(O)CH₃;

R^5 og R^6 er uavhengig -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, en ester, en tioester,
eventuelt substituert alkyl, eventuelt substituert alkenyl eller eventuelt substituert
alkynyl;

R^7 er $-\text{CHR}^{10}$ -, $-\text{CHR}^{10}-\text{CHR}^{10}$ -, $-\text{CHR}^{10}-\text{CHR}^{10}-\text{CHR}^{10}$ -, $-\text{CHR}^{10}-\text{O}-\text{CHR}^{10}$ -, $-\text{CHR}^{10}-\text{S}-\text{CHR}^{10}$ -, $-\text{CHR}^{10}-\text{NR}^{\text{PR}}-\text{CHR}^{10}$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{O}-\text{CHR}^{10}$ -, $-\text{S}$ -, $-\text{S}-\text{CHR}^{10}$ -, $-\text{NR}^{\text{PR}}$ - eller $-\text{NR}^{\text{PR}}-\text{CHR}^{10}$ -;

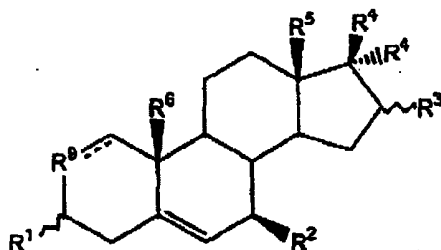
R^8 og R^9 er uavhengig $-\text{CHR}^{10}$ -, $-\text{CHR}^{10}-\text{CHR}^{10}$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{O}-\text{CHR}^{10}$ -, $-\text{S}$ -, $-\text{S}-\text{CHR}^{10}$ -, $-\text{NR}^{\text{PR}}$ - eller $-\text{NR}^{\text{PR}}-\text{CHR}^{10}$ -; eller R^8 eller R^9 er uavhengig fraværende, som etterlater en 5-leddet ring;

R^{10} er uavhengig $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $-\text{SH}$, $=\text{S}$, $=\text{NOH}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{PR}})_2$, halogen, eventuelt substituert alkyl, eventuelt substituert alkenyl eller eventuelt substituert alkynyl;

R^{13} er uavhengig C_{1-6} alkyl; og

R^{PR} er uavhengig $-\text{H}$ eller en beskyttelsesgruppe, hvori den iboende immunitet suppresjonstilstanden er assosiert med et sår, et brannså, en kjemoterpi, bestrålingseksponering eller aldring.

Det er videre beskrevet anvendelse hvori forbindelsen er androst-5-en- $3\beta, 17\beta$ -diol, androst-5-en- $3\alpha, 17\beta$ -diol, 17α -metylandrost-5-en- $3\beta, 17\beta$ -diol, 17α -etynylandrost-5-en- $3\beta, 17\beta$ -diol, 17α -etynylandrost-5-en- $3\alpha, 17\beta$ -diol, androst-5-en- $3\beta, 7\beta, 17\beta$ -triol, androst-5-en- $3\alpha, 7\beta, 17\beta$ -triol, 17α -metylandrost-5-en- $3\beta, 7\beta, 17\beta$ -triol, 17α -metylandrost-5-en- $3\alpha, 7\beta, 17\beta$ -triol, 17α -triol, 17α -etynyl-androst-5-en- $3\beta, 7\beta, 17\beta$ -triol, 17α -etynylandrost-5-en- $3\alpha, 7\beta, 17\beta$ -triol eller en analog av hvilke som helst av disse forbindelsene hvor (1) 16-posisjonen er substituert med et halogen, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{PR}})_2$, $=\text{NOH}$ eller et karbamat og/eller (2) 2-posisjonen er $-\text{CH}=\text{}$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{halogen})-$, $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$ eller $-\text{N}=\text{}$, idet forbindelsen har strukturen



25

hvor R^1 er $-\text{H}$, $-\text{OH}$, fosfat, et karbamat eller en ester, R^2 er $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $=\text{O}$ eller eventuelt substituert alkyl, R^3 er $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $=\text{NOH}$, halogen, et karbamat eller $-\text{NH}_2$, R^4 i β -konfigurasjonen er $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, et karbamat eller $-\text{N}(\text{R}^{\text{PR}})_2$, R^4 i α -konfigurasjonen er $-\text{H}$, eventuelt substituert alkyl, eventuelt substituert alkenyl

eller eventuelt substituert alkynyl, R^5 er $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$ eller $-\text{CH}_2\text{OH}$, R^6 er $-\text{H}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$ eller $-\text{CH}_2\text{OH}$, og R^9 er $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ eller $-\text{CHR}^{10}-$, hvor R^{10} er $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, halogen, eventuelt alkyl, eventuelt substituert alkenyl eller eventuelt substituert alkynyl.

5

Intermitterende doseringsmetoder. Man kan med mellomrom administrere forbindelsen(e) med formel 1, f.eks. BrEA eller en BrEA-ester, til et individ uten noen av de uønskede aspekter som normalt forbindes med ikke-kontinuerlig dosering. Slike uønskede aspekter innbefatter utvikling av resistens hos et

10 patogen (virus så som HIV eller en parasitt så som en *Plasmodium*-parasitt) mot det terapeutiske midlet eller svikt hos pasienten eller individet i å holde seg til et doseregime. Intermitterende doseringsprotokoller innbefatter administrering av en forbindelse med formel 1, f.eks. oralt, topisk eller parenteralt som følger: (1) dosing i omtrent 3 til omtrent 20 dager, (2) ingen dosering av forbindelsen med

15 formel 1 i omtrent 4 til omtrent 20 dager, (3) dosering i omtrent 4 til omtrent 20 dager og (4) eventuelt gjentakelse av doseringsprotokollen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20, 30 eller flere ganger. Ofte vil dosering av trinnene (1) og (3) bli opprettholdt i omtrent 3-15 dager, vanligvis omtrent 3-5 dager. Generelt vil trinnene (1)-(3) av doseringsprotokollen angitt ovenfor, bli gjentatt minst én gang, typisk minst 2, 3, 4,

20 5 eller 6 ganger. For infeksjoner som har en tendens til å være kroniske, f.eks. HIV, HCV eller andre kroniske virus- eller parasittinfeksjoner, opprettholdes den intermitterende doseringsprotokoll typisk over en relativt lang tidsperiode, f.eks. i minst omtrent 6 måneder til omtrent 5 år.

I disse intermitterende doseringsprotokollene kan forbindelsen(e) med

25 formel 1 bli administrert på en hvilken som helst egnet måte, f.eks. intramuskulært (i.m. eller I.M.), subkutan (s.c. eller S.C.), intravenøst (i.v. eller I.V.), intradermalt, annen parenteral måte, aerosol ved anvendelse av omtrent 0,1 til omtrent 10 mg/kg/dag, vanligvis omtrent 0,2-4 mg/kg/dag. Alternativt kan man administrere forbindelsen(e) med formel 1 oralt ved anvendelse av omtrent 4 til omtrent 40

30 mg/kg/dag, vanligvis omtrent 6-20 mg/kg/dag. I noen utførelsesformer utelukker de intermitterende doseringsmetoder doseringsprotokoller som er vanlig benyttet for å avgi befruktningshindrende steroider til f.eks. mennesker av hunkjønn, så som daglig dosering i 21 dager, fulgt av ingen dosering i 7 dager. Generelt blir de ikke-vandige formuleringer beskrevet heri, som inneholder forbindelse(r) med

formel 1, administrert i.m. eller s.c., mens vandige formuleringer som inneholder forbindelse(r) med formel 1 blir administrert i.v., i.m., s.c. eller på andre parenterale måter. De daglige doser kan bli administrert som en enkeltdose, spesielt doser gitt parenteralt, eller dosen kan bli delt i to, tre eller fire mindre
 5 doser, vanligvis to, spesielt doser gitt oralt.

Eksempler på utførelsesformer er (a) administrering av en forbindelse(r) med formel 1, f.eks. BrEA eller en ester eller karbonat av BrEA, én gang annenhver dag i 20 dager, fulgt av (b) ingen dosering i 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 eller flere dager, og deretter (c) administrering av
 10 forbindelsen(e) med formel 1 minst én gang til én dag, f.eks. administrering av forbindelsen(e) med formel 1 én gang annenhver dag i 20 dager og (d) eventuelt gjenta (a), (b) og (c) 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 ganger eller mer. En annen form for disse utførelsesformer er (a) administrering av en forbindelse(r) med formel 1, f.eks. BrEA eller en ester eller karbonat av BrEA, én gang annenhver dag i 20 dager,
 15 fulgt av (b) ingen dosering i omtrent 10-40 dager og deretter (c) administrering av forbindelsen(e) med formel 1 minst én gang mer på én dag, f.eks. administrering av forbindelsen(e) med formel 1 én gang annenhver dag i 20 dager og (d) eventuelt gjenta (a), (b) og (c) 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 ganger eller mer. I en hvilken som helst av disse utførelsesformer kan man administrere forbindelsen(e) med
 20 formel 1 i 2 eller 3 mindre enkeltdoser pr. dag.

Andre utførelsesformer er (a) administrering av en forbindelse(r) med formel 1, f.eks. BrEA eller en ester eller karbonat av BrEA, én gang hver dag i omtrent 8-12 dager, fulgt av (b) ingen dosering i 1, 2, 3, 4, 5, 6, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 eller flere dager og deretter (c) administrering av
 25 forbindelsen(e) med formel 1 minst én gang til på én dag, f.eks. administrering av forbindelsen(e) med formel 1 én gang pr. dag i omtrent 8-12 dager og (d) eventuelt gjenta (a), (b) og (c) 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 ganger eller mer. En annen form for disse utførelsesformer er (a) administrering av en forbindelse(r) med formel 1, f.eks. BrEA eller en ester eller karbonat av BrEA, én gang hver dag i omtrent 10
 30 dager, fulgt av (b) ingen dosering i omtrent 10-40 dager og deretter (c) administrering av forbindelsen(e) med formel 1 minst én gang til på én dag, f.eks. administrering av forbindelsen(e) med formel 1 én gang pr. dag i omtrent 10 dager og (d) eventuelt gjenta (a), (b) og (c) 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 ganger eller mer. I en

hvilken som helst av disse utførelsesformer kan man administrere forbindelsen(e) med formel 1 i 2 eller 3 mindre enkeltdoser pr. dag.

Ett aspekt ved intermitterende dosering er overvåking av individets respons på dosering. F.eks. ved dosering til et individ som har en viral infeksjon (f.eks. HCV, HIV, SIV, SHIV), kan man måle individets eller patogenets respons, f.eks. lindring av ett eller flere symptomer eller en endring i infeksjøs partikler eller viralt RNA i serum. Så snart en respons er observert, kan doseringen fortsette i én, to eller tre ytterligere dager, fulgt av avbrytning av doseringen i minst én dag (minst 24 timer), vanligvis i minst 2 eller 3 dager. Så snart individets respons viser tegn på å gå tilbake (f.eks. viralt serum-RNA begynner å øke), kan dosering bli gjenopptatt av en annen årsak. Ett aspekt ved individets respons på forbindelse(r) med formel 1, er at individet kan vise en målbar respons innen kort tid, vanligvis omtrent 5-10 dager, som tillater direkte/enkel sporing av individets respons, f.eks. ved overvåking av viral titer i perifere hvite blodceller ("PBMC") eller ved å måle virale nukleinsyrenivåer i blodet. Man kan overvåke én eller flere immuncelle-subenheter, f.eks. NK, LAK, dendrittceller eller celler som medierer ADCC immunrespons, under og etter intermitterende dosering, for å overvåke individets respons og for å bestemme når ytterligere administrering av forbindelsen med formel 1 er indisert. Disse cellesubenheterne overvåkes som beskrevet heri, f.eks. ved strømningscytometri.

For en hvilken som helst av behandlingene eller fremgangsmåtene beskrevet heri, kan langvarige fordelaktige virkninger eller en vedvarende immunrespons hos et individ, være et resultat av en enkelt administrering eller noen få daglige administreringer av forbindelsen med formel 1 eller fra intermitterende behandling med forbindelsen med formel 1. En enkelt administrering betyr at en forbindelse med formel 1 blir administrert til individet i én, to, tre eller flere doser innen en 24 timers periode og at ingen ytterligere administrering av noen som helst forbindelse med formel 1 til individet inntreffer i minst omtrent 45 dager til omtrent 2 måneder, f.eks. for 3, 4, 5, 6 eller flere måneder. Langvarige fordelaktige virkninger eller immunrespons kan også vedvare etter at et kort behandlingsforløp er blitt fullført (f.eks. daglig dosering i 2, 3, 4, 5 eller 6 dager) og individet ikke lenger mottar noen som helst forbindelse med formel 1, eller, i noen tilfeller, noen som helst annen terapeutisk behandling

for å behandle den primære årsak til individets patologiske tilstand. Slike fordelaktige virkninger kan vedvare i mer enn omtrent 5-30 dager.

I noen tilfeller har fordelaktige virkninger av behandling blitt observert i mer enn 3 måneder (4 eller 5 eller flere måneder) etter et kort behandlingsforløp av et individ med en forbindelse med formel 1. Således tilveiebringer administrering av en forbindelse med formel 1 en metode for effektivt å beskytte et individ mot progresjon av en infeksjon eller mot ugunstige konsekvenser av uønskede immunreaksjoner (f.eks. inflammasjon) eller mot immunosuppresjon (fra infeksjon, kjemoterapi etc), uten noen som helst dosering av forbindelsen i minst 3 måneder etter en innledende doseringsprotokoll, som kunne være en intermitterende eller en kontinuerlig doseringsprotokoll over f.eks. 1 dag til omtrent 4 måneder (1-15 dager, omtrent 1 måned, omtrent 2 måneder, etc).

Syntesemetoder. Reagenser og reaksjonsbetingelser som man kan benytte for fremstilling av forbindelsene med formel 1 er blitt beskrevet, se f.eks. de angitte referanser ovenfor, US-patenter nr. 5874598, 5874597, 5874594, 5840900; PCT-publ.nr. WO 9901579. Generelle kjemiske, syntetiske fremgangsmåter for å koble mange forskjellige organiske grupper til forskjellige reaktive grupper er blitt beskrevet. F.eks. i G. T. Hermanson, Bioconjugate Techniques, Academic Press, 1996, er funksjonelle mål så som aminosyrer, peptider og karbohydrater beskrevet på sidene 3-136, mens kjemien til reaktive grupper i de funksjonelle mål, f.eks. amin, tiol, karboksyl, hydroksyl, aldehyd, keton og reaktive hydrogenatomer (f.eks. -H koblet til en elektron-avgivende gruppe så som en heteroarylgruppe) er beskrevet på sidene 137-166. Denne referanse beskriver også reagenser som er nyttige til å danne derivatene, f.eks. nulllengdetverrbindingsmidler, heterobifunksjonelle tverrbindingsmidler, homobifunksjonelle tverrbindingsmidler, merkelapper, prober og polymerer er beskrevet på sidene 169-416 og 605-638. Denne referanse beskriver også syntetiske fremgangsmåter for å modifisere oligonukleotider på sidene 639-671.

I ett aspekt er aminosyrer eller peptider koblet til steroidet via amingruppen ved anvendelse av et koblingsreagens så som fosgen (Cl-CO-Cl) eller Cl-CS-Cl og hensiktsmessig beskyttede aminosyrer eller peptider og steroider, som er beskyttet etter behov. Slike koblinger frembringer en intervenserende

-CO-O- eller en -CS-O-gruppe mellom aminosyren eller peptidet og steroid-kjernen.

Eksempler på synteseskjemaer. Som en eksemplifisering benyttes

- 5 følgende fremgangsmåter for å fremstille én eller flere av forbindelsens beskrevet heri. Utgangsmaterialer og likefremme variasjoner av skjemaene finnes f.eks. i følgende referanser, som herved er innlemmet ved referanse: A. P. Davis, et al.: Tetrahedron Lett., 33: 5111-5112, 1992; I. Takashi, et al., Chem. Pharm. Bull., 34: 1929-1933, 1986; I. Weisz, et al.: Arch. Pharm., 319: 952-953, 1986; T. Watabe, et al.: J. Med. Chem., 13: 311-312, 1970; M. Davis, et al.: J. Chem. Soc. C., (11): 1045-1052, 1967; R. C. Cambie, et al.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (20): 2250-2257, 1977; L. Minale, et al.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (20): 2380-2384, 1974; C. K. Lai, et al.: Steroids, 42: 707-711, 1983; S. Irie, et al.: Synthesis, (9): 1135-1138, 1996; E. J. Corey, J. Am. Chem. Soc., 118: 8765-8766, 1996; M.
- 15 E. Annunziato, et al.: Bioconjugate Chem., 4: 212-218, 1993; N. J. Cussans, et al.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (8): 1650-1653, 1980; D. H. R. Barton, et al.: J. Chem. Soc., Chem. Commun., (9): 393-394, 1978; H. Loibner, et al.: Helv. Chim. Acta, 59: 2100-2113, 1976; T. R. Kasturi, et al.: Proc. Indian Acad. Sci., [Ser.]: Chem. Sci., 90: 281-290, 1981; T. Back, J. Org. Chem., 46: 1442-1446, 1981; A.
- 20 Kanovas, et al.: Helv. Chim. Acta, 63: 486-487, 1980; R. J. Chorvat, et al.: J. Org. Chem., 43: 966-972, 1978; M. Gumulka, et al.: Can. J. Chem., 63: 766-772, 1985; H. Sugimoto, et al.: J. Org. Chem., 55: 2170-2176, 1990; C. R. Engel, et al.: Can. Heterocycles, 28: 905-922, 1989; H. Sugimoto, et al.: Bull. Chem. Soc. Jpn., 62: 193-197, 1989; V. S. Salvi, et al.: Can. Steroids, 48: 47-53, 1986; C. R. Engel, et al.: Can. Steroids, 47: 381-399, 1986; H. Sugimoto, et al.: Chem. Lett., (5): 783-786, 1987; T. Iwadare, et al.: J. Chem. Soc., Chem. Commun., (11): 705-706, 1985; H. Nagano, et al.: J. Chem. Soc., Chem. Commun., (10): 656-657, 1985; V. S. Salvi, et al.: Steroids, 27: 717-725, 1976; C. H. Engel, et al., Steroids, 25: 781-790, 1975; M. Gobbini, et al.: Steroids, 61: 572-582, 1996; A. G. Gonzalez, et al.: Tetrahedron, 46: 1923-1930, 1990; S. C. Bobzin, et al.: J. Org. Chem., 54: 3902-3907, 1989; B. Solaja, et al.: Croat. Chem. Acta, 59: 1-17, 1986; Y. Kashman, et al.: Tetrahedron, 27: 3437-3445, 1971; K. Yoshida, et al.: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 15: 1966-1978, 1967; P.B. Sollman, et al.: Chem. Commun. (11): 552-554, 1967; H. Sugimoto, et al.: J. Org. Chem., 55: 2170-2176, 1990; H.
- 25
30

Suginome, et al.: Journal Chem. Lett., (5): 783-786, 1987; G. A. Tolstikov, et al.: Zh. Org. Khim., 22: 121-132, 1986; T. Terasawa, et al.: J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, (4): 990-1003, 1979; Z. Zhuang, et al.: Yougi Huaxue (4): 281-285, 1986; W. T. Smith, et al.: Trans. Ky. Acad. Sci., 45: 76-77, 1984; A. K. Batta, et al.: Steroids, 64: 780-784, 1999; B. Ruan, et al.: Steroids, 65: 29-39, 2000; L. Garrido, et al.: Steroids, 65: 85-88, 2000; P. Ramesh, et al.: Steroids, 64: 785-789, 1999; M. Numazawa, et al.: Steroids, 64: 187-196, 1999; P. N. Rao, et al.: Steroids, 64: 205-212, 1999; M. Numazawa, et al.: Steroids, 64: 320-327, 1999; US-patenter 3281431, 3301872, 3325535, 3325536, 3952018, 4602008, 5571795, 5627270, 5681964, 5744453; int. publ. nr. WO 9408588, WO 9508558, WO 9508559, WO 9638466, WO 9809450; UK-patent nr. GB 1168227, GB 813529, GB 802618; Fransk patent nr. 824529; Japans patent nr. JP 45010134; europeiske patentsøknader EP 232788, EP 430078; og tysk patent nr. DE 19631189.

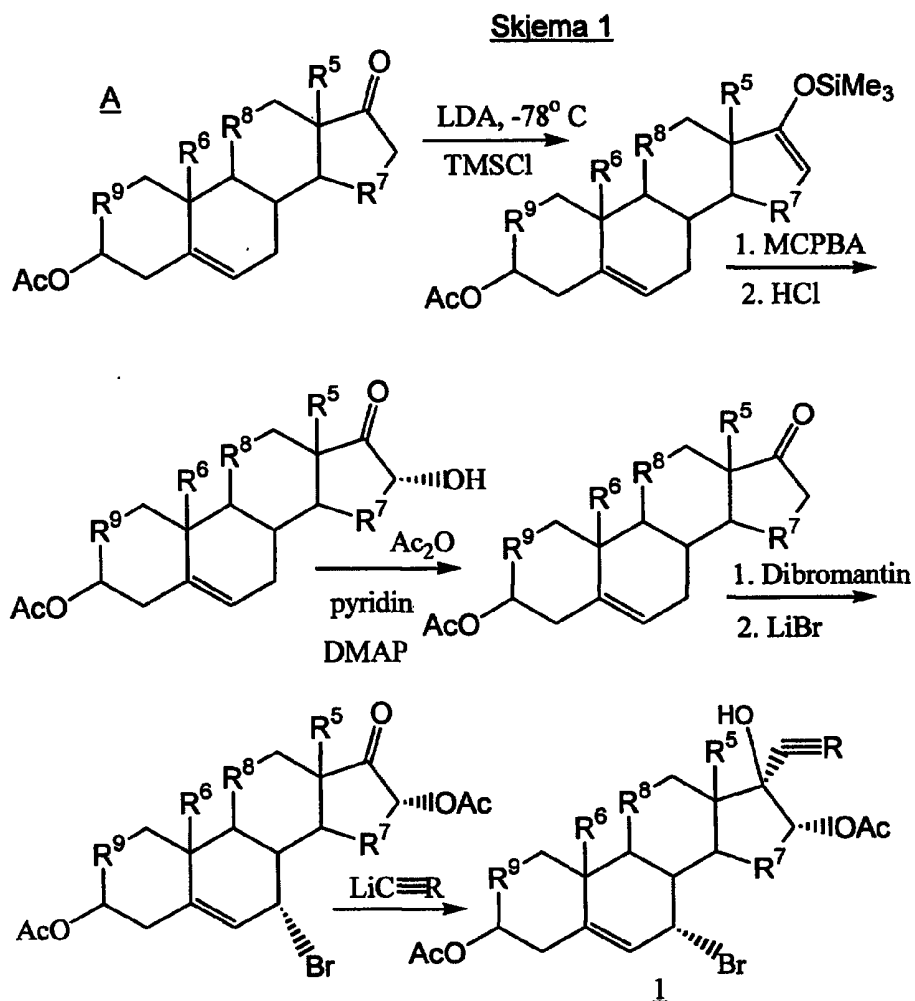
15

Skjema 1. For strukturene vist i skjema 1 er R^5 - R^9 som definert for forbindelser med formel 1. Således, når R^5 og R^6 begge er $-CH_3$ i β -konfigurasjon, er R^7 , R^8 og R^9 alle $-CH_2$ -, H i 9- og 14-posisjonene er i α -konfigurasjonen, acetat i 3-posisjonen er i β -konfigurasjon, og H i 8-posisjonen er i β -konfigurasjonen, den første forbindelse i skjema 1 er DHEA-acetat. Acetatgruppene i 3-, 7-, 16-, 17- eller andre posisjoner i dette skjema og i andre skjemaer beskrevet heri kan, uavhengig, være andre estergrupper som beskrevet heri, f.eks. C_{2-50} -estere, innbefattende $-C(O)-(CH_2)_{0-4}-(CF_2)_{0-4}-CF_3$, innbefattende $-C(O)-CF_3$, $-C(O)-C_{2-29}$ -eventuelt substituert alkyl, $-C(O)-CH_2-C_{2-28}$ -eventuelt substituert alkenyl, $-C(O)-CH_2-C_{2-28}$ -eventuelt substituert alkynyl, $-C(O)-(CH_2)_{0-6}$ -eventuelt substituert fenyl, eller $-C(O)-(CH_2)_{0-6}$ -eventuelt substituert heterocyklus eller andre organiske grupper som beskrevet heri eller i de angitte referanser.

Typiske substituenten for disse organiske gruppene er som beskrevet heri, innbefattende én, to, tre eller flere uavhengig valgte $-O$ -, $=O$, eventuelt beskyttet hydroksyl, $-S$ -, eventuelt beskyttet tiol, $-NH$ -, eventuelt beskyttet $-NH_2$, eventuelt beskyttet $-C(O)OH$, $-C(O)-NH$ -, $-C(O)-NH_2$, $-NH_2-C(O)-H$, $-NH_2-C(O)-C_{0-4}H_{1-9}$,

30

-NH₂-C(O)-O-C₀₋₄H₁₋₉, -CN, -NO₂, -N₃ eller halogen. Reaktive grupper er beskyttet etter behov, f.eks. ville =O vanligvis bli beskyttet i LiCR-reaksjonen som anvendes til å frembringe forbindelse 1 i skjema 1 nedenfor.



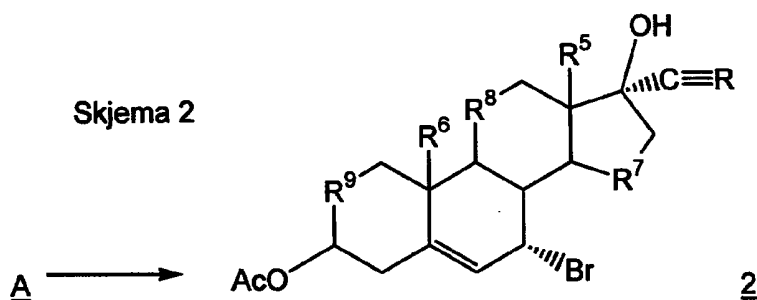
5

Forkortelser:

LDA = litium-diisopropylamid; MCPBA = m-klorperbenzoesyre; TMSCl = trimetyklorsilan; DMAP = 4-dimetylaminopyridin; Dibromantin = 1,3-dibrom-4,4-dimetylhydantoin.

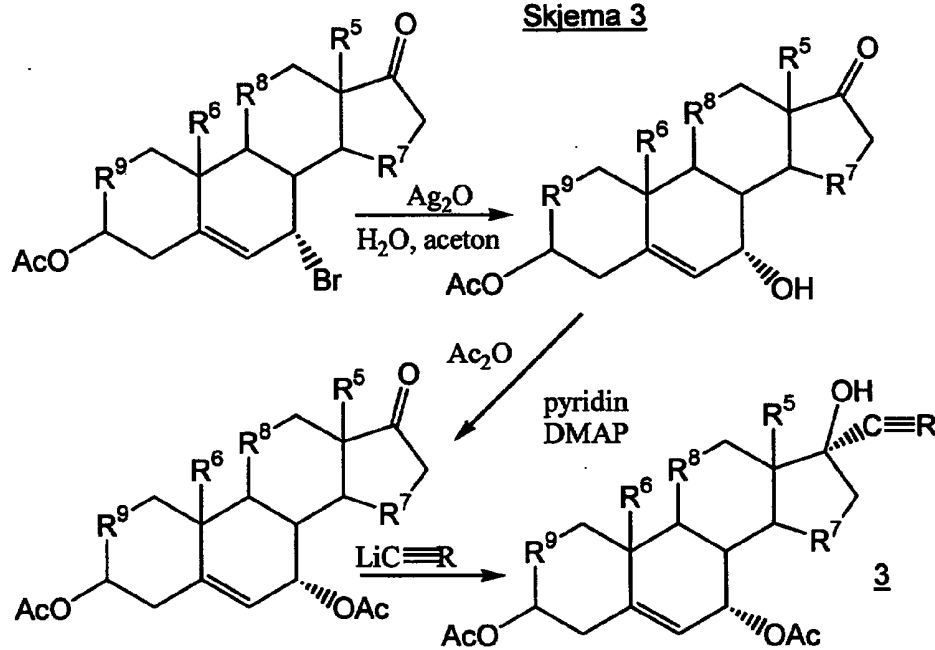
- 10 R = CR^A; R^A = -H eller en C₁-C₅₀-organisk gruppe som beskrevet heri, f.eks. -H, -C₁₋₂₀-eventuelt substituert alkyl, -C₁₋₂₀-eventuelt substituert alkenyl, -C₁₋₂₀-eventuelt substituert alkynyl, -(CH₂)₀₋₆-eventuelt substituert fenyl eller -(CH₂)₀₋₆-eventuelt substituert heterocyklus.

- Skjema 2.** Forbindelser med formel 2 blir fremstilt av forbindelser med struktur A vist i skjema 1, ved anvendelse av de to siste trinn i skjema 1: (1) dibromantin, (2) LiBr, (3) Li-C-R, hvor R er CR^A og R^A er -H eller -C₁₋₁₂-eventuelt substituert alkyl. Når R⁷, R⁸ og R⁹ alle er -CH₂-, er H i 9- og 14-posisjonene i α-konfigurasjonen og H i 8-posisjonen er i β-konfigurasjonen, idet den første forbindelse i skjema 1 er DHEA-acetat. Typiske substituenten for R^A-alkylgruppen innbefatter én, to eller flere uavhengig valgte -O-, eventuelt beskyttet =O, eventuelt beskyttet hydroksyl, -S-, eventuelt beskyttet tiol, -NH-, eventuelt beskyttet
- 10 -NH₂, eventuelt beskyttet -C(O)OH, -C(O)-NH-, -C(O)-NH₂, -NH₂-C(O)-H, -NH₂-C(O)-C₀₋₄H₁₋₉, -NH₂-C(O)-O-C₀₋₄H₁₋₉, -CN, -NO₂, -N₃ eller halogen.

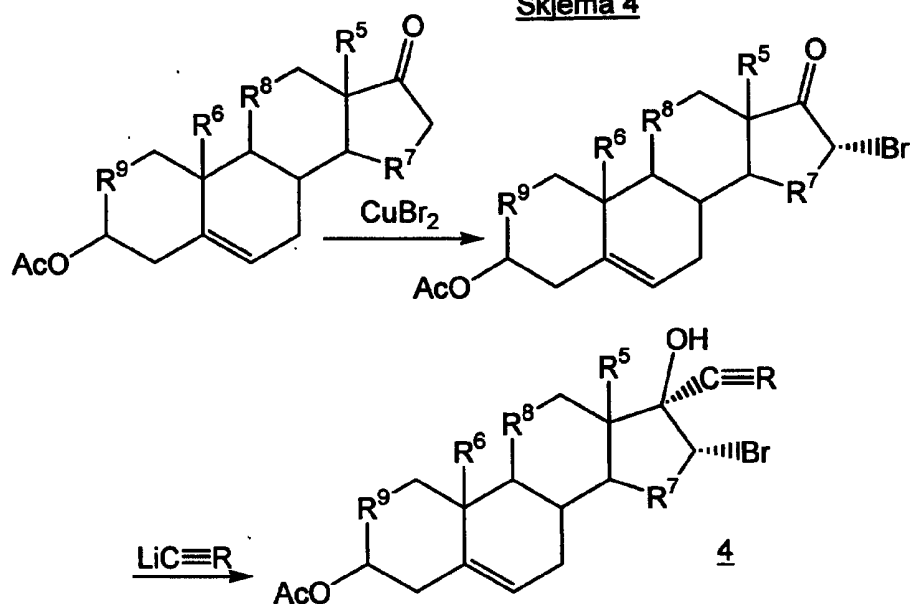


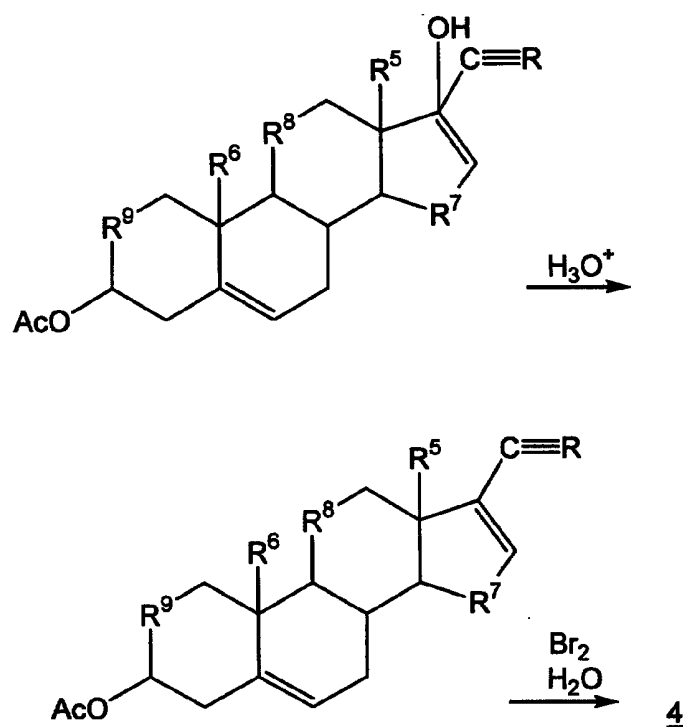
15

Skjema 3. Allylbromeringen ved C-7 utføres som i skjema 1. R og R^A er som definert i skjemaer 1 og 2.

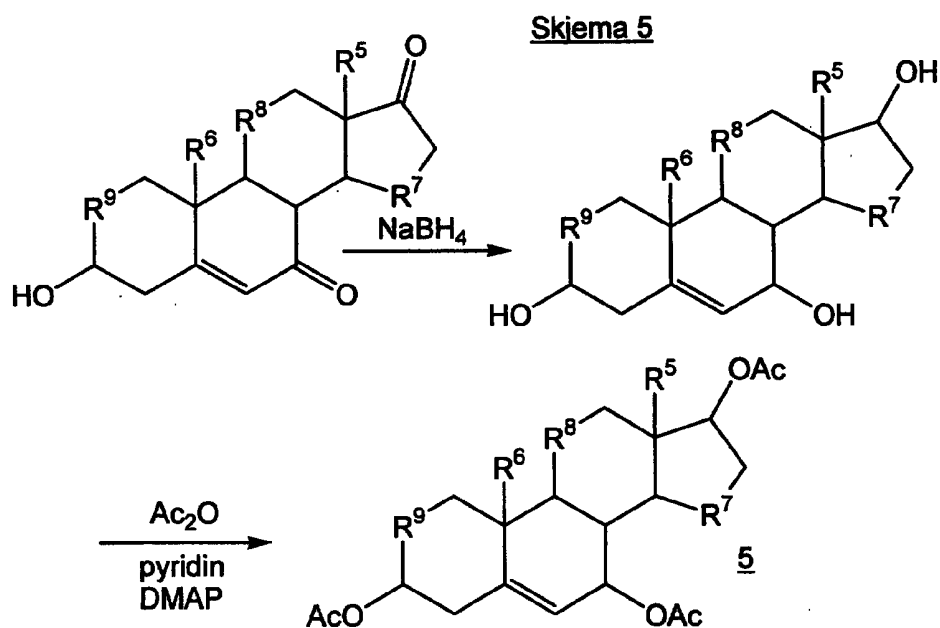
Skjema 3

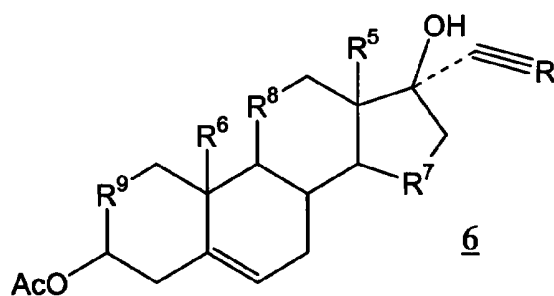
Skjema 4. Tilsetningen av litiumreagens (litiumacetylid når R er -CH) til 17-
 posisjonen $>\text{C}=\text{O}$ i nærvær av bromidet ved C-16 resulterer i epoksid-dannelse
 5 eller i en pinacol-omleiring. Alternativt kan forbindelser uten struktur 3 bli dehydret
 ved mild syrekatalyse for å danne forbindelser med formel 4 ved å behandle
 alkenet med Br_2 , H_2O . R og R^A er som definert i skjemaer 1 og 2.

Skjema 4



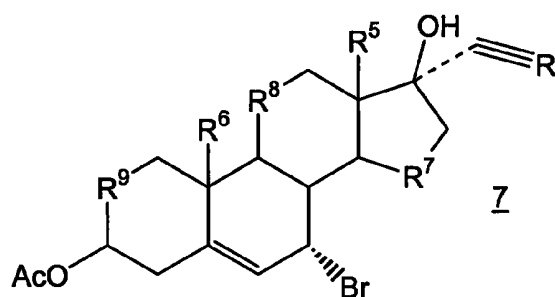
- Skjema 5. Natriumborhydrid gir en blanding av epimerer ved C-7, som kan bli fraskilt ved standard fremgangsmåter, f.eks. HPLC-, TLC- eller kolonnekromatografi. For å oppnå den rene 7α -OH-forbindelse, utføres allyl-bromering, fulgt av hydrolyse, som beskrevet i skjemaer 1 og 3.



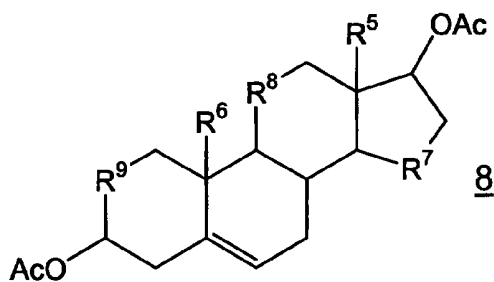
Skjema 6

- 5 Skjema 6. Forbindelser med formel 6 blir fremstilt ved å behandle acetatet med litiumacetylid som i skjemaer 1, 2, 3 eller 4. R og R^A er som definert i skjemaer 1 og 2.

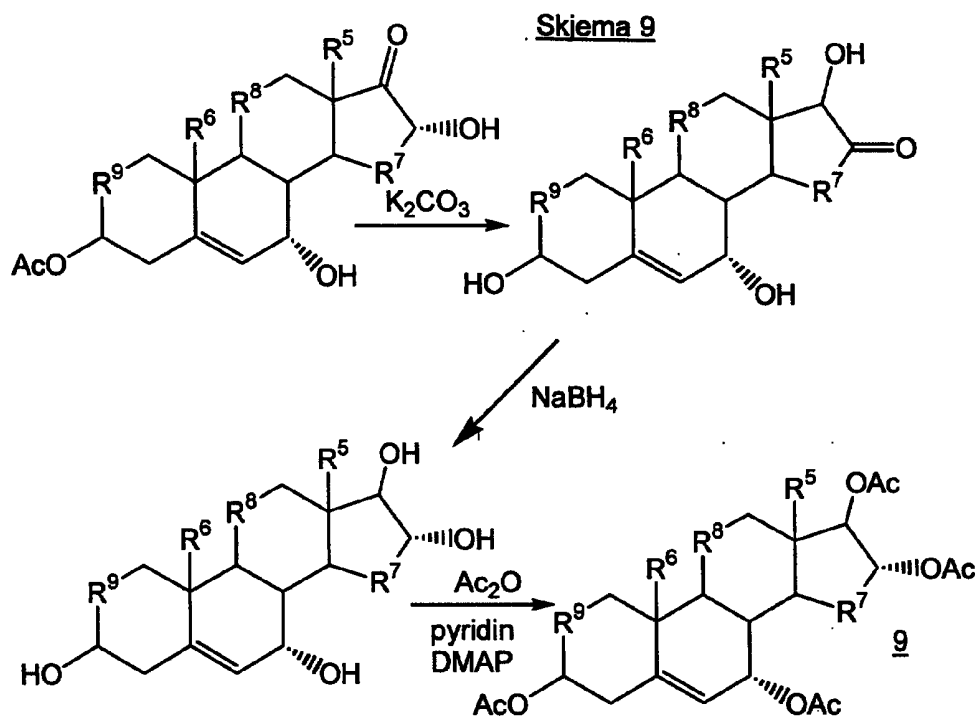
- 10 Skjema 7. Forbindelser med formel 7 blir fremstilt av 3-acetatet med reagenser beskrevet i skjemaer 1 og 4. R og R^A er som definert i skjemaer 1 og 2.



- 15 Skjema 8. Forbindelser med formel 8 blir fremstilt av forbindelsene med formel A ved natriumborhydrid-reduksjon ved C-17, fulgt av acetylering



Skjema 9. Utgangsmaterialet fremstilles ved anvendelse av reaksjoner beskrevet i skjemaer 1 og 3.

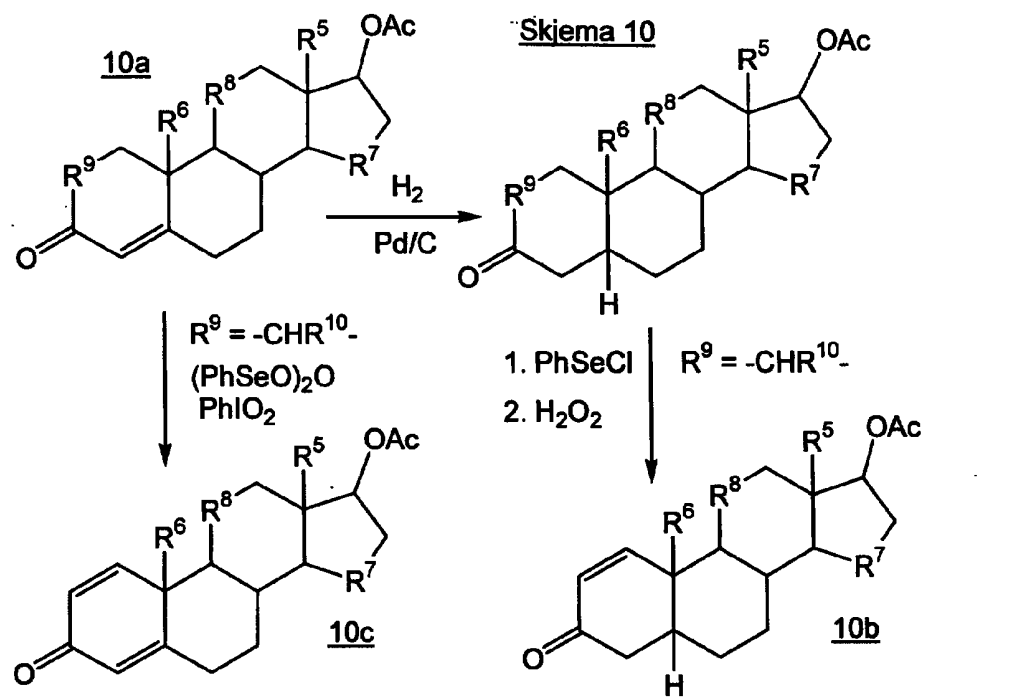


5

Skjema 10. Reduksjon og acetylering ved C-3 og hydrolyse og oksidering ved C-17 vil tillate forbindelser med formel 10a og 10b å gjennomgå funksjonalisering som vist i skjemaer 1-9 ved C-3, C-16 og C-17. 7-oksoacetatet kan substituere forbindelsen 3-acetat med formel A og funksjonalisering ved C-3, C-16 og C-17 oppnås likeledes for 7-okso-forbindelser ved anvendelse av reaksjonene vist i skjemaer 1-9.

Behandling av 10a med LDA, fulgt av alkylering av enolatet, tillater innføring av sidekjerder så som R^{10} , som kan være f.eks. C1-C20-alkyl (metyl, etyl), C1-C20-alkenyl ($\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_{0-6}$), benzyl, $-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{CH}_3$.

15



- Skjemaer 1-9 viser innføringen av hydroksylfunksjonen i posisjonene vist. Fremgangsmåter for å omdanne hydroksyl til andre funksjonelle grupper utføres i det vesentlige som beskrevet, f.eks. i referansene angitt heri. F.eks. blir estere av forbindelser med formel 1 - 10c, så som $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{\text{B}}$, hvor R^{B} er en C_{1-50} -organisk gruppe, fremstilt av steroid-alkoholen ved å behandle med med det passende syreanhydrid eller syreklorid ($\text{R}^{\text{B}}-\text{C}(\text{O})-\text{Cl}$), for å danne en hvilken som helst ønsket ester. Etere, så som $-\text{O}-\text{R}^{\text{B}}$, blir fremstilt av alkoholer, ved å danne alkalimetallalkoksidet (Na^+ eller K^+), fulgt av behandling med et primært eller sekundær jodid ($\text{R}^{\text{B}}-\text{I}$). Tionoestere, $\text{R}^{\text{B}}-\text{C}(\text{S})-\text{O}-$, fremstilles ved å behandle $\text{R}^{\text{B}}-\text{C}(\text{O})-\text{O}$ -esteren med Lawesson's reagens.

- Sulfater, $\text{NaO}-\text{S}(\text{O})(\text{O})-\text{O}-$, $\text{R}^{\text{B}}-\text{O}-\text{S}(\text{O})(\text{O})-\text{O}-$, f.eks. $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{0-18}-\text{S}(\text{O})(\text{O})-\text{O}-$, fremstilles ved å behandle alkoholer med klorsulfonsyre, fulgt av NaOH eller alternativt ved å oksidere sulfitter ved anvendelse av KMnO_4 . Hvis alkyl- (f.eks. metyl) esteren er ønsket, kan alkylklor-sulfonat (metylklor-sulfonate) anvendes. Sulfitter $\text{HO}-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$ og ammoniumsalter $\text{NH}_4 \text{O}-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$, eller $\text{R}^{\text{B}} \text{O}-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$ estere (f.eks. $\text{CH}_3 \text{O}-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$) fremstilles ved standard fremgangsmåter. Ammoniumsaltene fremstilles ved å behandle alkoholer med ammoniakk og svoveldioksid. Esterene så som alkyl-, alkenyl- og alkynylestere (f.eks.

metylester), oppnås når alkoholer blir behandlet med alkylklorsulfitt (f.eks. metylklorsulfitt), alkenylklorsulfitt eller alkynylklorsulfitt i nærvær av en egnet base så som trietylamin. Fosfoestere, $R^B O-P(OR^{PR})(O)-O-$, fremstilles ved å behandle alkoholen med dietylklorfosfat i nærvær av Na_2CO_3 . Alternativt, hvis alkoholen

5 behandles med fosforsyre-diestere i nærvær av trifenyfosfin (PPh_3) og dietylazodikarboksylat (DEAD), dannes de tilsvarende triestere med inversjon (Mitsunobu-reaksjon).

Fosfotioestere, $R^B O-P(SR^{PR})(O)-O-$, frembringes ved å behandle alkoholer med monotio-analogen av dietylklorfosfat, som beskrevet for fosfoestere, hvilket

10 gir fosfotioesterene. Karbonater, $R^B O-C(O)-O-$, frembringes av den tilsvarende steroid-alkohol ved anvendelse av klorformatet ($R^B-C(O)-Cl$), f.eks. C_{1-20} -alkyl, alkenyl eller alkynylklorformater (f.eks. $CH_3(CH_2)_{0-5}-C(O)Cl$). Karbamater, $R^B-NH-C(O)-O-$, fremstilles av steroid-alkoholer ved å behandle med isocyanater ($R^B N=C=O$) eller $NaOCN$ i nærvær av trifluorediksyre. Aminosyreestere, $ZNX-$

15 $CHY-C(O)-O-$, fremstilles ved å koble steroid-alkoholen med syrekloridet av den N-beskyttede aminosyre.

Oksidering av hydroksylgrupper som er koblet til steroid-kjernen anvendes for å oppnå ketoner og beslektede funksjonaliteter. F.eks. kan omdannelse av alkoholer til ketoner bli oppnådd ved anvendelse av mange forskjellige

20 oksidasjonsmidler, så som CrO_3 i $AcOH$, eller pyridiniumklorkromat, pyridinium-dikromat eller oksalyklorid med trietylamin (Swern-oksidasjon). Tioketoner ($=S$) fremstilles ved å behandle ketoner med Lawesson's reagens (2,4-bis(4-metoksyfenyl)-1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-disulfid; kommersielt tilgjengelig fra Aldrich). Tioacetaler, $-C(SR^B)(SR^B)-$, blir fremstilt av ketoner ($-C(O)-$) ved å

25 behandle med R^B-SH -tioler under sure katalyse-betingelser (f.eks. HCl). Fosfonoestere, $RO-P(OR^{PR})(O)-$, fremstilles ved å tilsette fosforsyre-diesteren til ketoner i nærvær av KF , hvilket gir hydroksyfosfonoestere. Man kan eventuelt fjerne hydroksygruppen ved anvendelse av en dehydrerings- og hydrogenerings-sekvens.

30 Substituering av hydroksylgrupper anvendes for å frembringe et antall funksjonaliteter. F.eks. blir tioler, $-SH$, fremstilt av alkoholer ved å omdanne alkoholen med inversjon til bromidet ved anvendelse av PBr_3 . Behandling av bromidet med tiourinstoff, fulgt av $NaOH$, gir tiolen. Tioetere, R^B-S- , blir fremstilt av tioler ved å behandle med $NaOH$ og det nødvendige halogenid, f.eks.

alkylhalogenid. Alternativt kan alkoholderivater som tosylater eller mesylater, bli fortrent av tiolat-anioner, R^B-S^- , hvilket gir tioeteren. Tioestere, $R-C(O)-S-$, blir fremstilt ved å behandle tosylation (mesylation) av alkoholen med natriumsaltet av tiosyren.

5 Substituering av hydroksylgrupper kan bli benyttet til å frembringe både estere, $R^B-O-C(O)-$, og amider, $NHR^B-C(O)-$, koblet til steroidet ved karbonatomer. For amider og aminer, er R^B-H , en beskyttelsesgruppe eller en C_{1-50} -organisk gruppe. Disse blir syntetisert fra steroidbromidet med inversjon ved fortrenning med NaCN. Cyanidgruppen kan bli hydrolysert til amidet amid eller syren. Syren
10 blir forestret eller behandlet ved standard peptid-koblingsreaksjoner med en O-beskyttet aminosyre i nærvær av egnede karboksyl-aktiverende midler så som dicykloheksylkarbodiimid (DCC) for å danne steroid $-C(O)-NH-CHY-C(O)-OR$, hvor Y er sidekjeden av en aminosyre eller en C_1-C_{10} -organisk gruppe og R er en beskyttelsesgruppe (eller hydrogen når avbeskyttet).

15 Aminer og derivater av aminer, f.eks. R^B-NH- , $R^B-C(O)NH-$, $R^B-OC(O)-NH-$ eller $R^B-O-C(O)-CHR^B-NH-$ koblet til steroid-karbonatomer, fremstilles typisk ved standard fremgangsmåter. F.eks. blir aminer (NH_2 -steroid) generelt fremstilt ved anvendelse av Hoffmann-omleiringen (Br_2 , NaOH) fra amidet ($NH_2-C(O)$ -steroid) eller Curtius-omleiringen (NaN_3) fra syrekloridet av steroidet. R^B -substituenten kan
20 deretter bli innført ved alkylering. Steroid-alkoholer kan anvendes som utgangsmaterialer under standard Mitsunobu-betingelser (PPh_3 , DEAD), hvilket gir N-Boc-sulfonamider ved anvendelse av N-(t-butoksykarbonyl)-p-toluensulfonamid. Man kan selektivt fjerne hvilken som helst beskyttelsesgruppe. Behandling med trifluoreddiksyre gir sulfonamidet ($R^B-S(O)(O)-NH$ -steroid). Alternativt avbeskytter
25 natriumnaftalenid, hvilket gir N-Boc-forbindelsen. Aminer (NH_2 -steroid) kan bli omdannet til amider ($R^B-NH-C(O)$ -steroid) ved anvendelse av acylklorider ($R^B-C(O)-Cl$). Behandling med etylklorformat gir N-karbamatet ($R^B-O-C(O)-NH$ -steroid). Aminet (NH_2 -steroid) kan bli alkylert med en α -bromoester ($R^B-C(O)-CHY-NH_2$), hvilket gir det aminosyre-substituerte steroid ($R^B-O-C(O)-CHY-NH$ -steroid).

30 Hvor reaksjoner så som substitusjoner gir en produktblanding, blir det ønskede mellomprodukt eventuelt adskilt fra andre produkter eller minst delvis anrikt (f.eks. anrikt minst omtrent 10 ganger, vanligvis minst omtrent 50-100 ganger) av andre produkter, før påfølgende reaksjoner utføres. Substituering ved steroid-karbonatomer vil generelt foregå med størst effektivitet i 3-posisjonen, som

er relativt sterisk uhindret og C-17 er generelt noe mindre tilgjengelig enn C-3-posisjonen. De relative reaktiviteter til C-3-, C-7-, C-17- og C-16-posisjonene tillater at man benytter deres reaktiviteter til å kontrollere den sekvensielle innføring av forskjellige funksjonelle grupper i det samme steroid-molekyl. Også

5 grupper så som hydroksyl i mer reaktive posisjoner, C-3 eller C-17, kan bli sekvensielt beskyttet eller avbeskyttet for å tillate innføring av funksjonelle grupper i andre posisjoner, så som C-7 eller C-16.

Polymerer så som PEG er koblet til forbindelsene i det vesentlige som beskrevet ovenfor. F.eks. er PEG200 eller PEG300 koblet til steroidet i 3-, 7-, 16-,

10 17- eller andre posisjoner med en eterkobling (PEG-O-steroid) ved anvendelse av et PEG-alkoksid (PEG-ONa), for å fortrenge steroid-bromidet. Alternativt kan PEG-Br bli behandlet med steroid-alkoksidet. Polyetylen glykolestere så som dem beskrevet i US-patent 5681964 kan også bli fremstilt ved anvendelse av en egnet forbindelse med formel 1 og fremgangsmåtene beskrevet deri. Monosakkarider

15 eller polysakkarider og oligonukleotider er koblet til steroid-hydroksylgrupper ved anvendelse av kjente fremgangsmåter, se f.eks. US-patent 5627270.

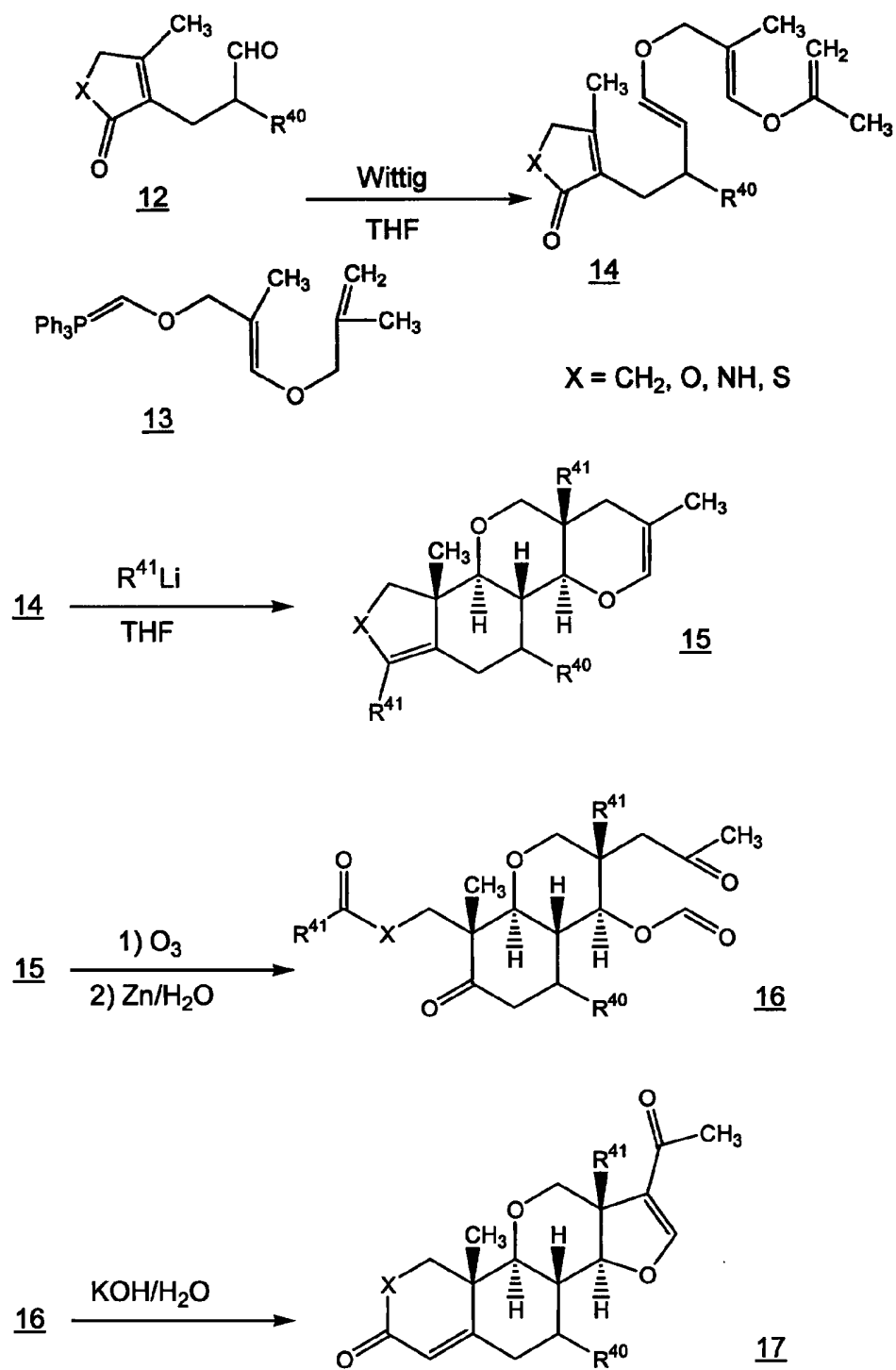
Steroid-analoger med formel 1 som omfatter én eller flere ring-heteroatomer, blir syntetisert i henhold til følgende fremgangsmåter.

20 Skjema 11. Forbindelser med formel 1 som omfatter to eller tre ring-heteroatomer blir fremstilt som vist i skjemaene. I skjemaet er X $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, eller $-\text{S}-$; R^{40} er $-\text{H}$ eller $-\text{Br}$; R^{41} er en organisk gruppe med omtrent 12 karbonatomer eller mindre, typisk C1 – C8-eventuelt substituert alkyl (f.eks. metyl, hydroksymetyl, etyl, propyl) eller C2 – C8-eventuelt substituert alkenyl med én

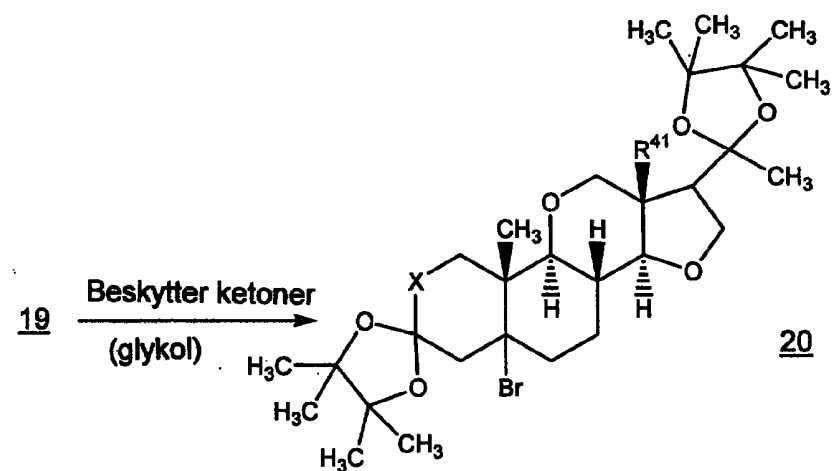
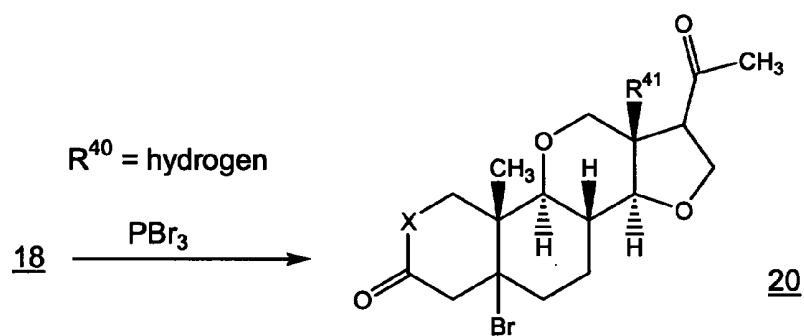
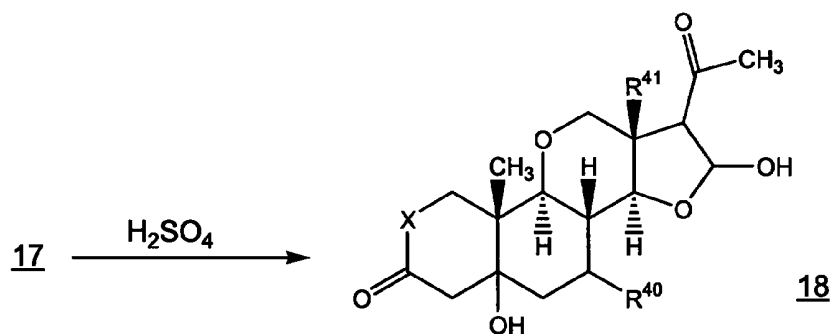
25 enkelt dobbeltbinding (f.eks. vinyl) med 1, 2, 3 eller flere uavhengig valgte substituenten (f.eks. $-\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{O}-$) og med hvilke som helst substituenten som omfatter en funksjonell gruppe som generelt blir beskyttet. Fremstilling av forbindelse 20 fra 19 utføres ved anvendelse av en glykol så som $\text{HOC}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ i syre (H^+) (B.H. Lipshutz et al.: Synth. Commun. 12: 267,

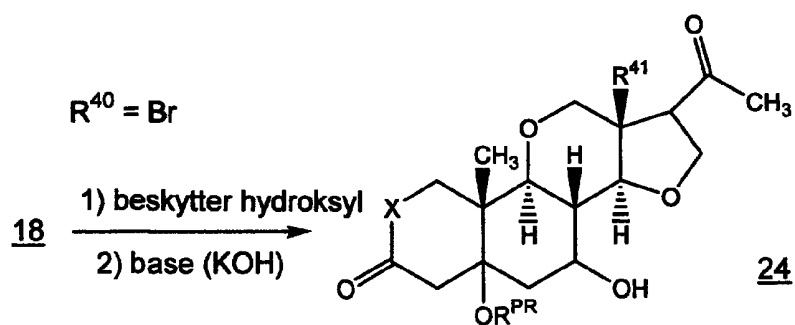
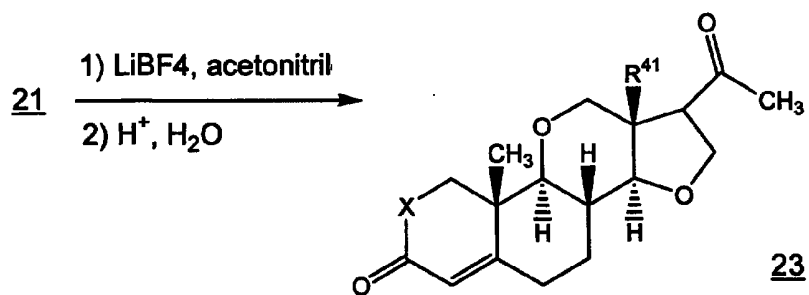
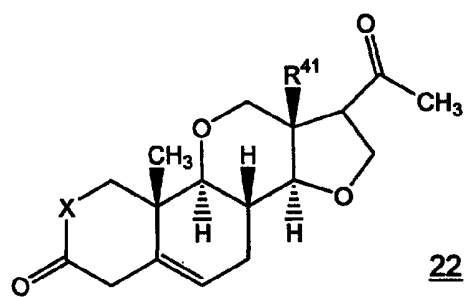
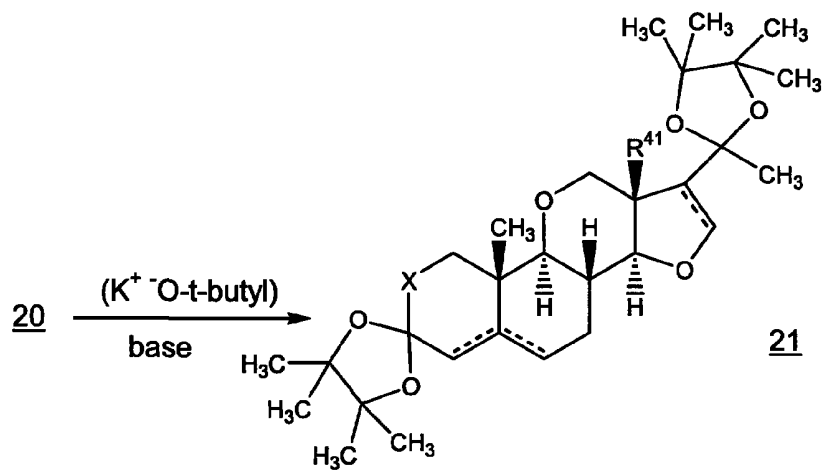
30 1982). Anvendelsen av en stor beskyttelsesgruppe letter dannelsen av en dobbeltbinding i 5-6-posisjonen fremfor 4-5-posisjonen.

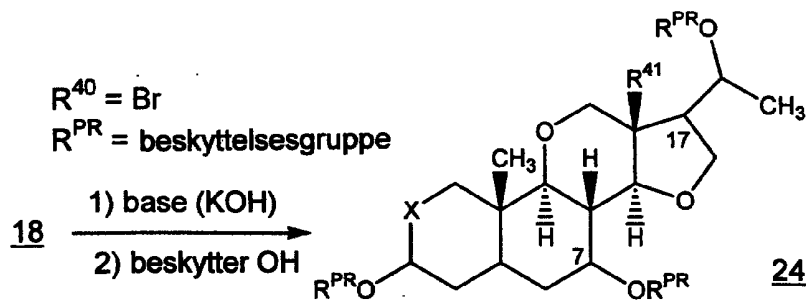
117

Skiema 11

118

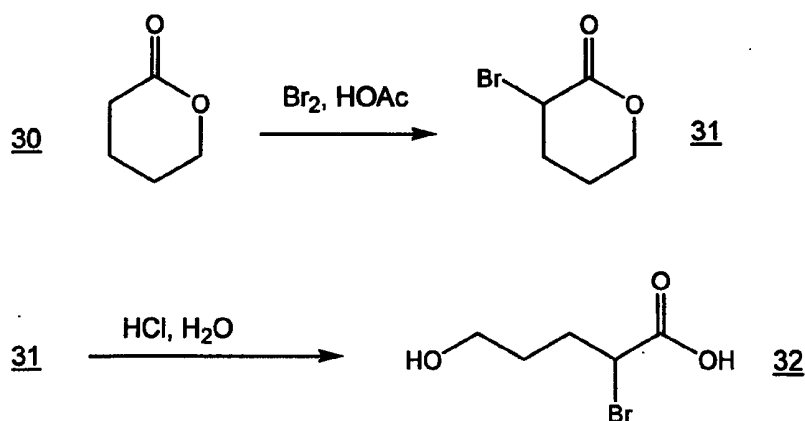


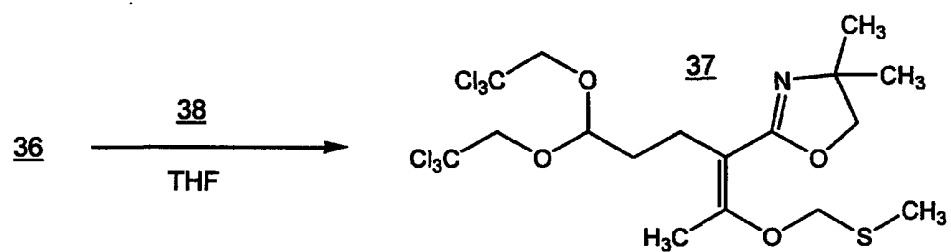
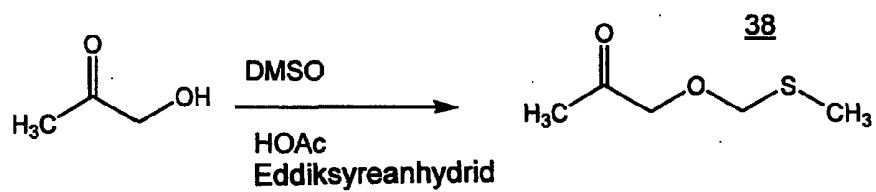
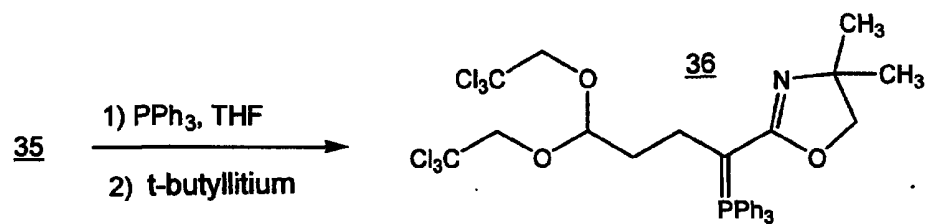
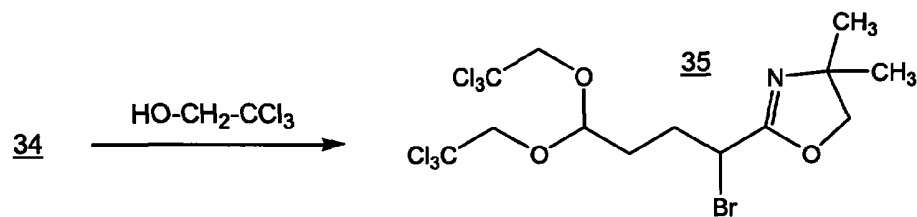
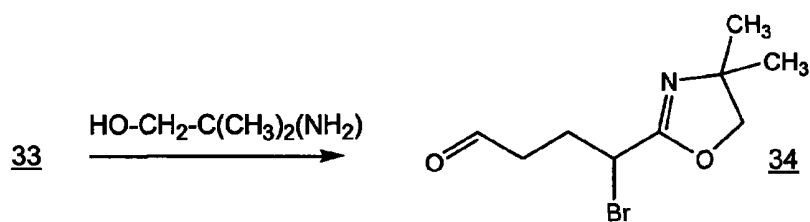
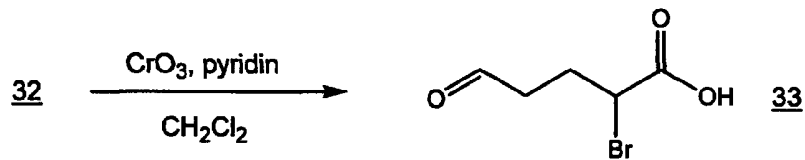


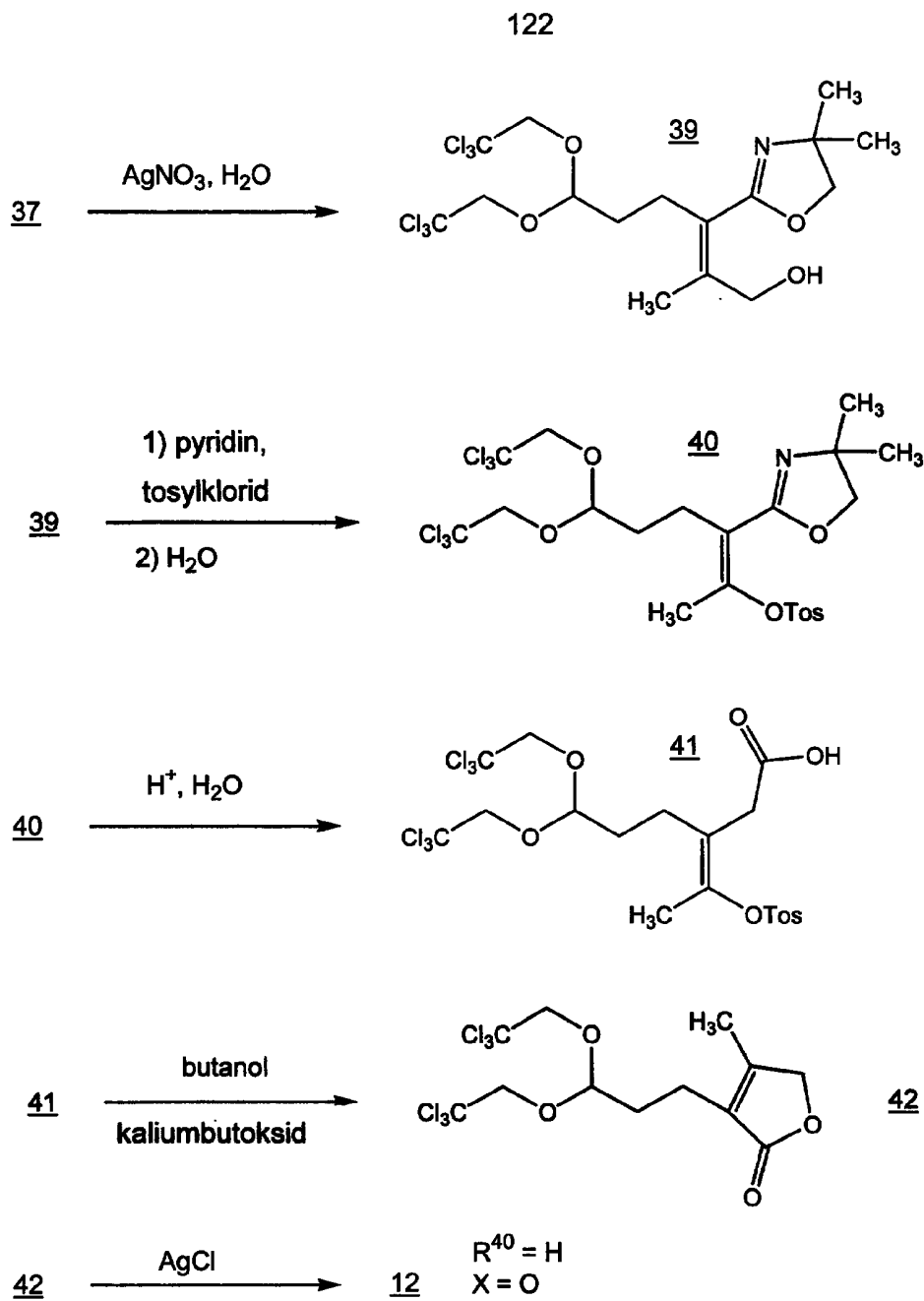


- Skjemaer 12A-12D. Forbindelser med struktur 12 blir frembragt som vist i skjemaene nedenfor. De fleste av reaksjonene utføres i det vesentlige som
- 5 beskrevet. Se f.eks. W.D. Langley, Org. Syn. I, 122, 1932 (forbindelse 30); R. Ratcliffe et al.: J. Org. Chem. 35: 4000, 1970 (forbindelse 32); A.I. Meyers et al.: J. Org. Chem. 39: 2787, 1974 (forbindelse 33, 41); J.L. Isidor et al.: J. Org. Chem. 38: 544, 1973 (forbindelse 35); G. Wittig et al.: Chem. Ber. 87: 1318, 1954 (forbindelse 36); P.M. Pojer et al.: Tet. Lett. 3067, 1976 (forbindelse 38); A.
- 10 Maercker, Org. React. 14: 270, 1965 (forbindelse 37); E.J. Corey et al.: Tet. Lett. 3269 1975 (forbindelse 37); R.S. Tipson, J. Org. Chem. 9: 235, 1944 (forbindelse 39); G.W. Kabalka, J. Org. Chem. 51: 2386, 1986; B.B. Carson et al.: Org. Synth. 1: 179, 1941 (forbindelse 43); H.J. Bestman et al.: Justus Liebigs Ann. Chem. 693: 132 1966 (forbindelse 39); M. Miyano et al.: J. Org. Chem. 37: 268, 1972
- 15 (forbindelse 51); W.H. Glaze et al.: J. Org. Chem. 33: 1987, 1968 (forbindelse 52).

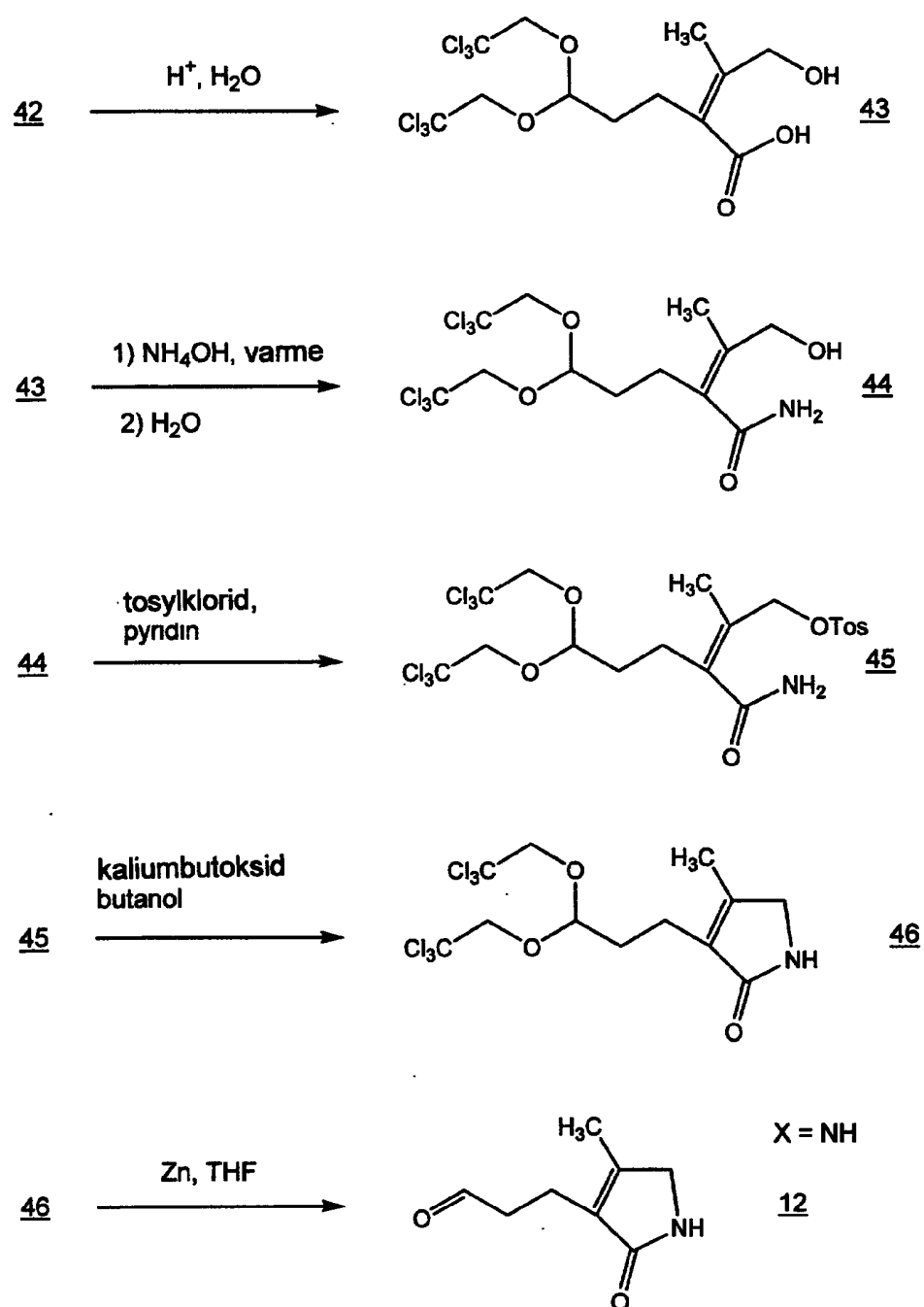
Skjema 12A

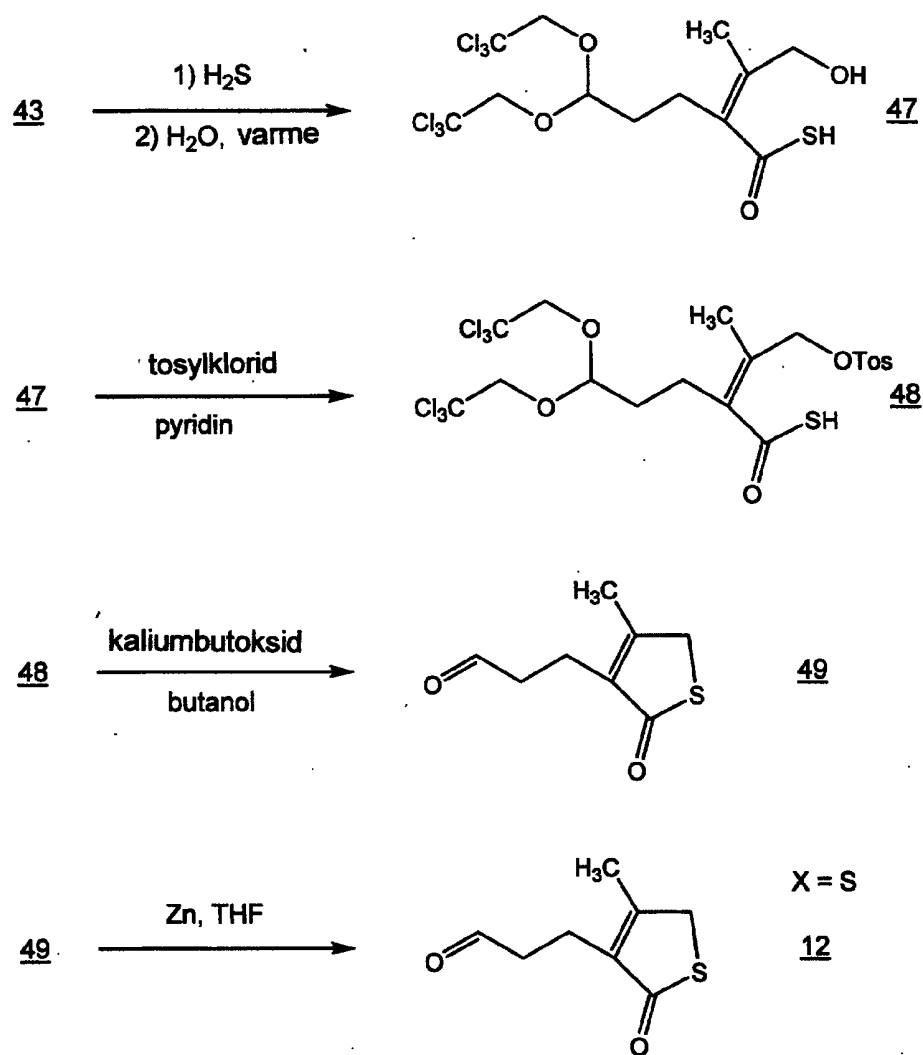
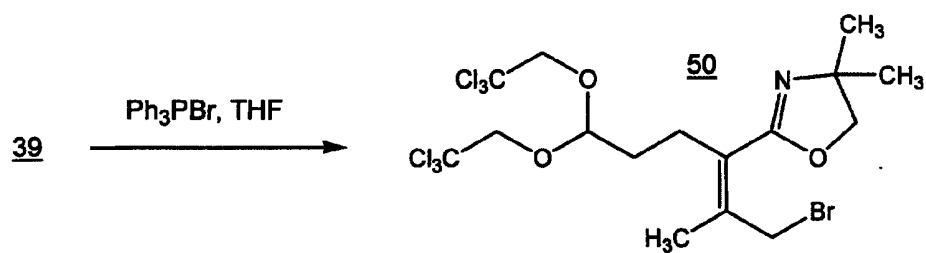


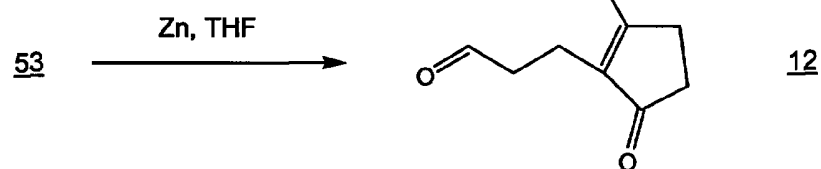
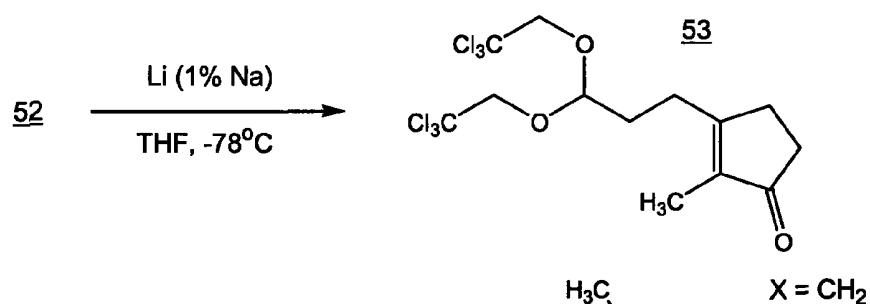
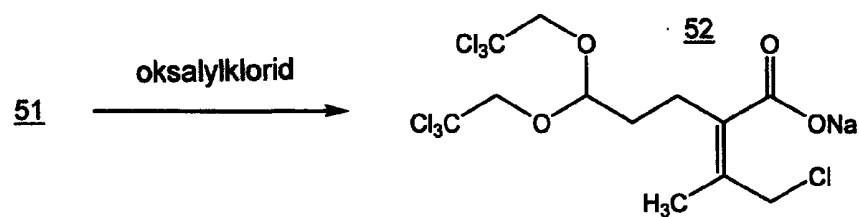
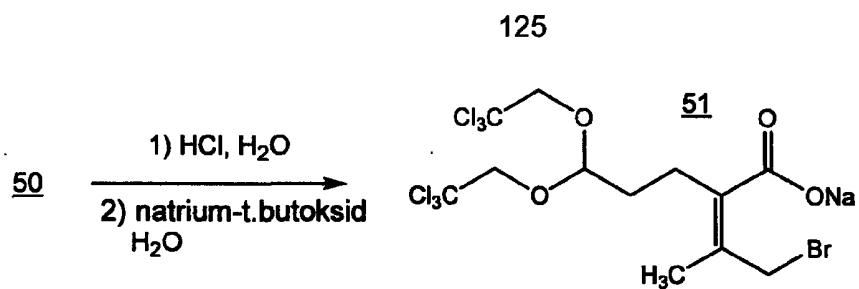




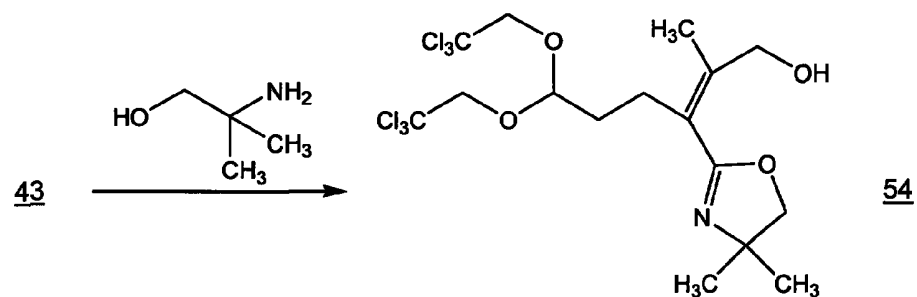
10 Forbindelser med struktur 12, hvor X er NH, S og CH₂, blir fremstilt som vist i henholdsvis skjemaer 12B, 12C og 12D.

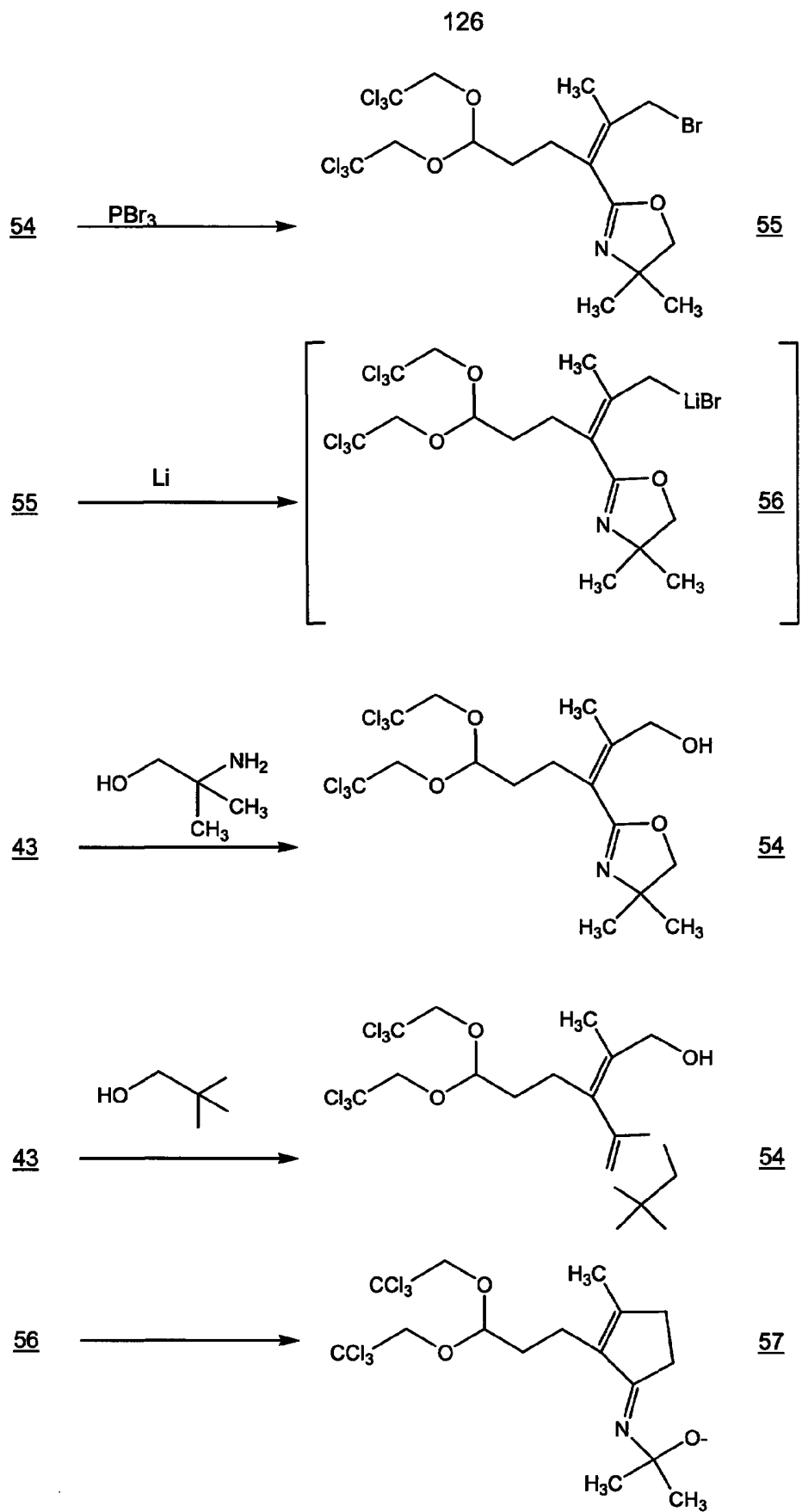
Skjema 12B

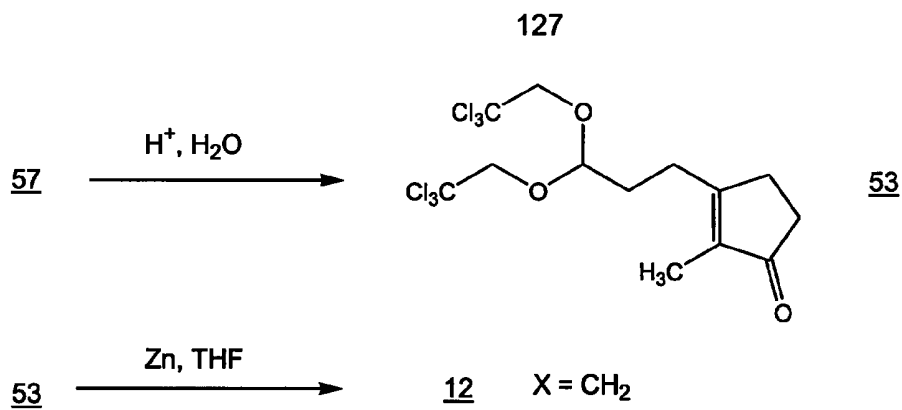
Skjema 12CSkjema 12D



5

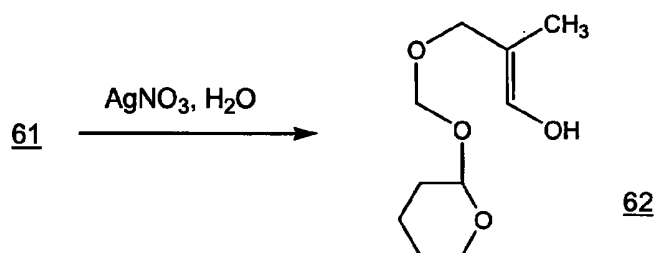
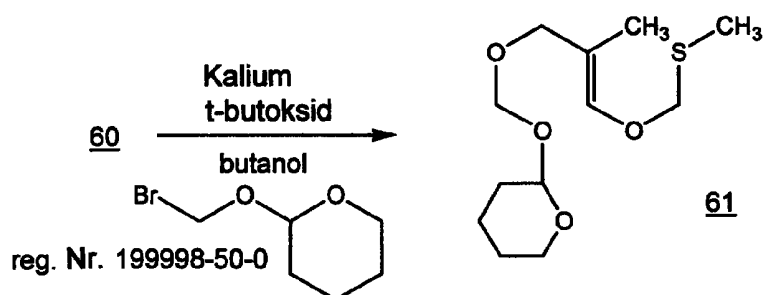
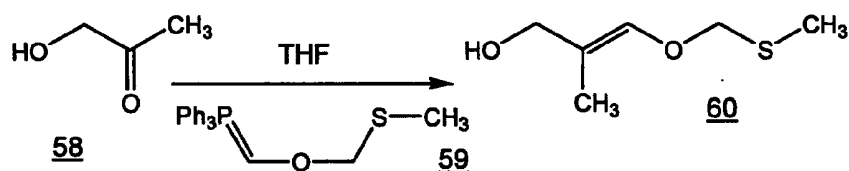


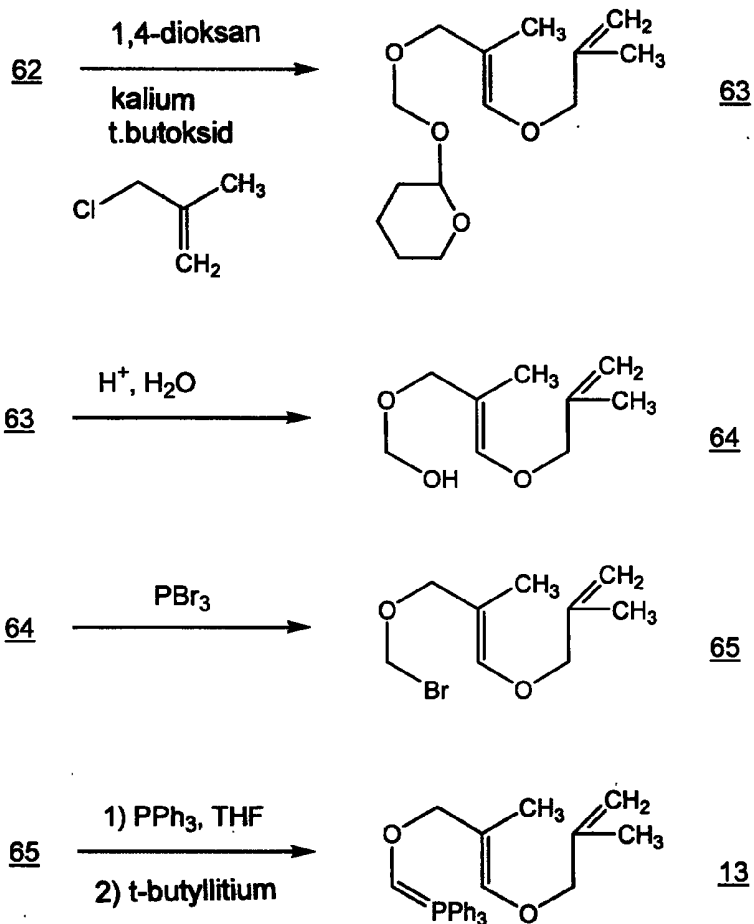




- Skjema 13.** Skjemaet og reaksjonene vist nedenfor benyttes for å fremstille
- 5 forbindelsen med struktur 13 og beslektede forbindelser som anvendes for å innføre oksygen, karbon, nitrogen eller svovel i R⁷- og R⁸-posisjonene til forbindelser med formel 1. Reaktanten i fremstillingen av forbindelse 63, 3-klor-2-metylpropen (reg. nr. 563-47-3), er kommersielt tilgjengelig (f.eks. Aldrich, Fluka).

Skjema 13

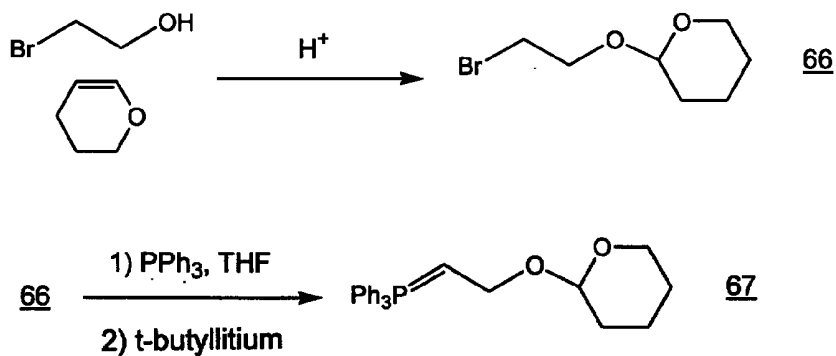




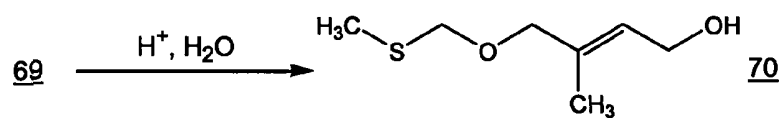
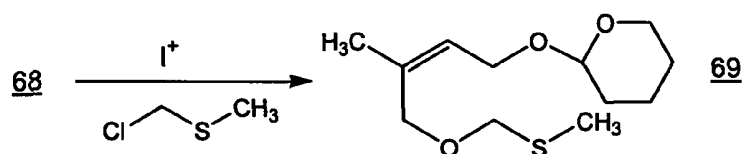
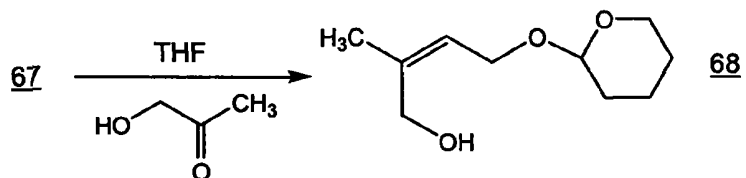
5

Forbindelse 59 og analoger av forbindelse 59, hvor CH₂, S eller NH CH₂ erstatter oksygen, blir fremstilt som vist i f\u00f8lgende reaksjoner. Betingelser egnet for omdannelse av forbindelse 106 til 107 er blitt beskrevet (T. Hamada et al.: Heterocycles 12: 647, 1979; T. Hamada et al.: J. Am. Chem. Soc. 108: 140, 1986).

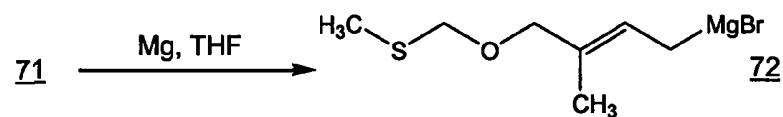
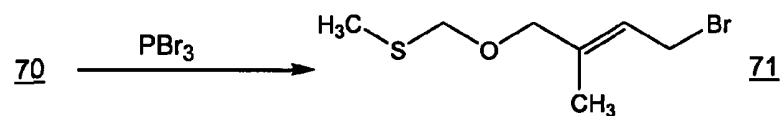
15



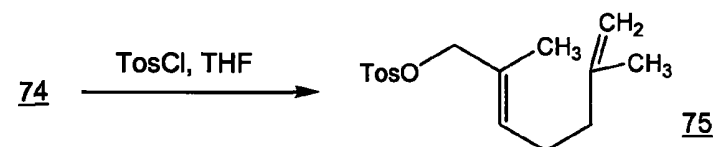
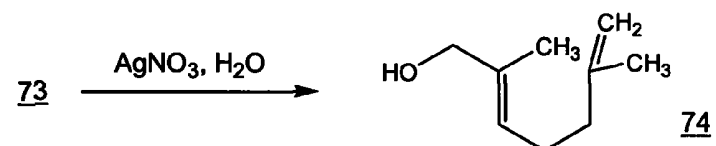
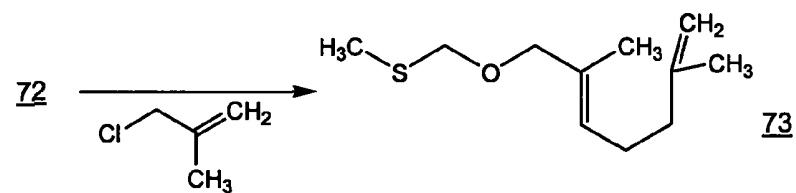
129



5

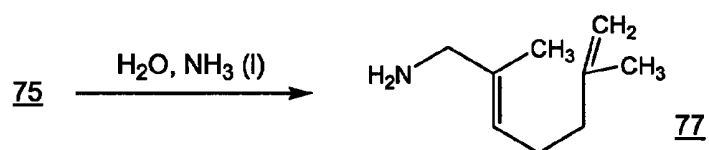
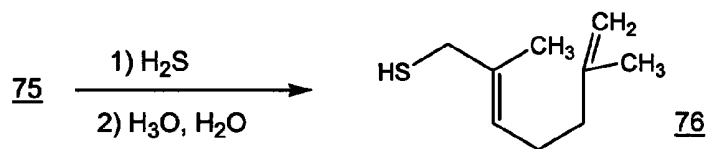


10

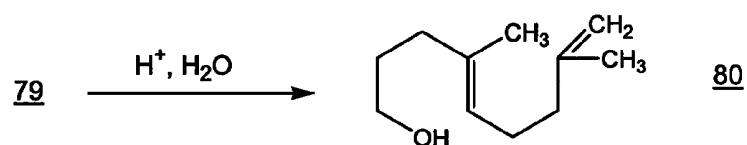
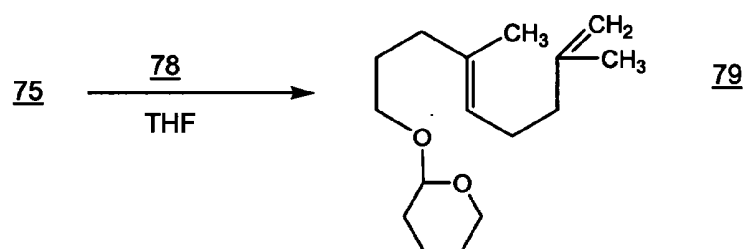
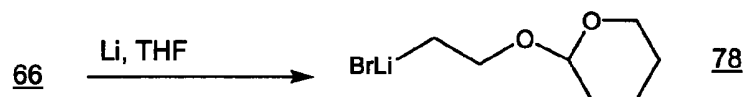


15

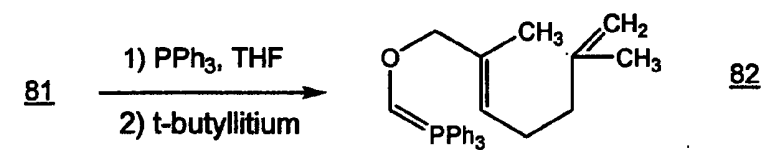
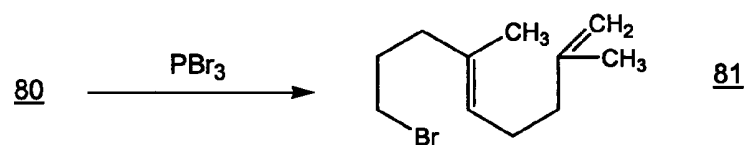
130



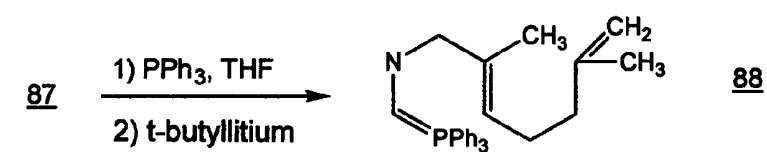
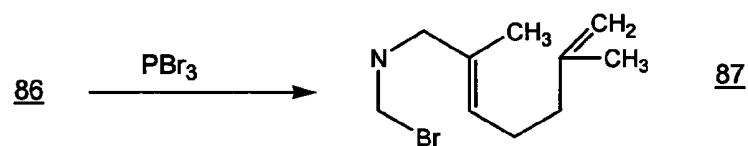
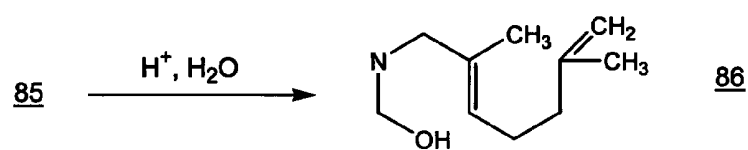
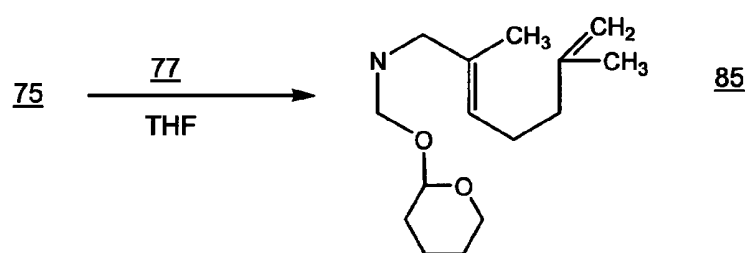
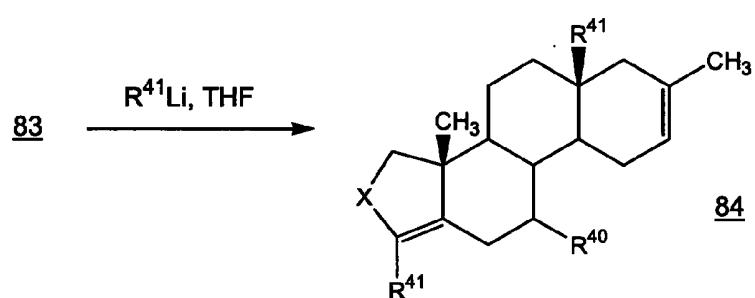
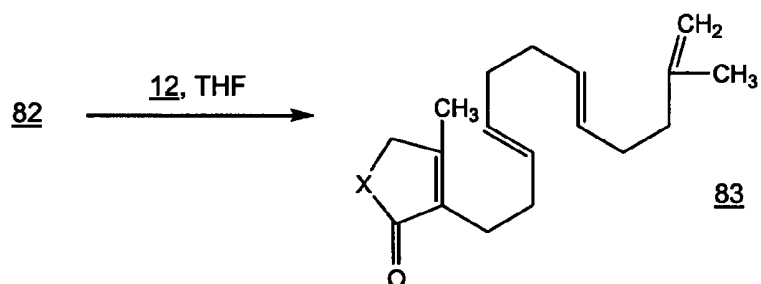
5



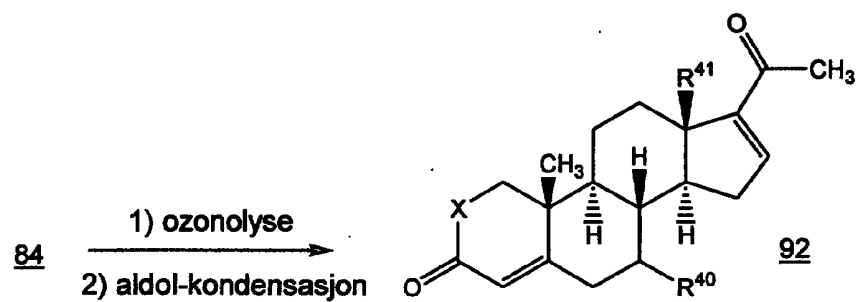
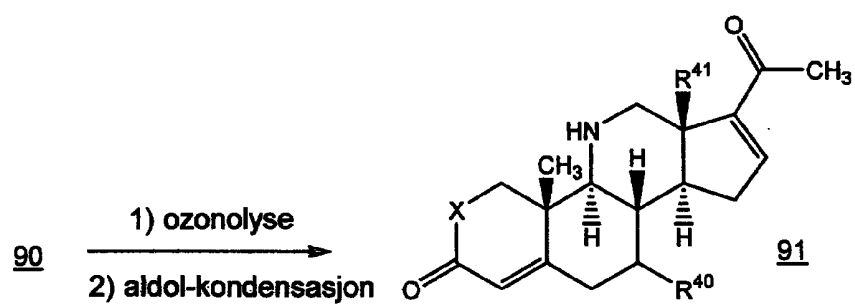
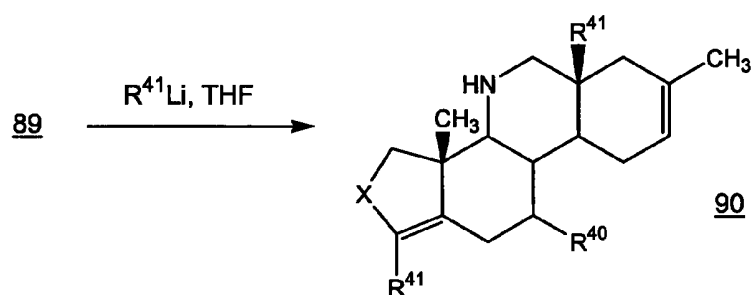
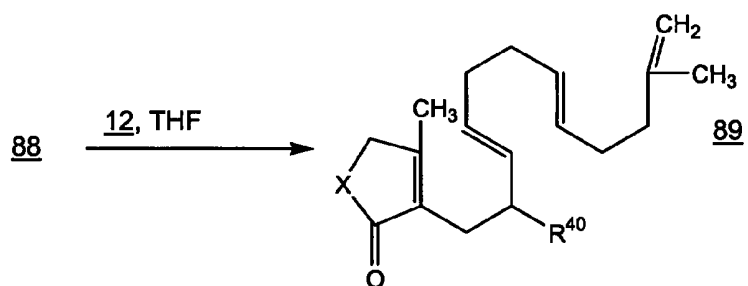
10



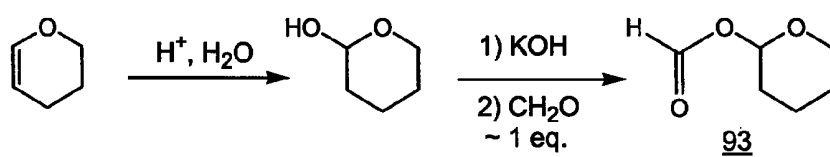
131

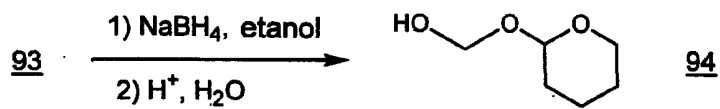


132

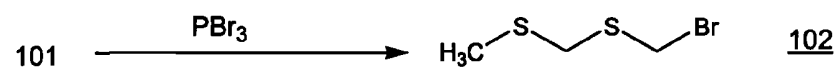
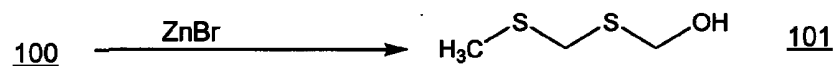
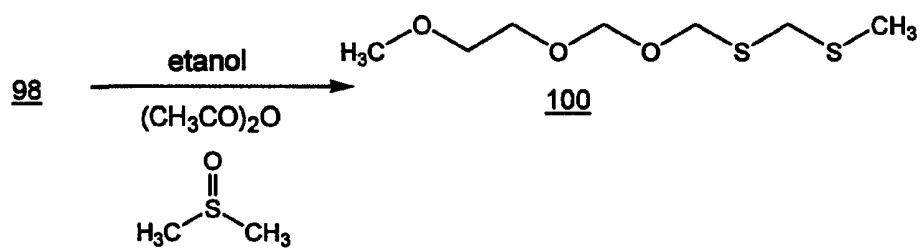
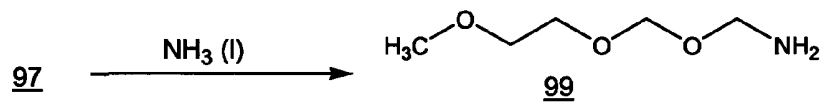
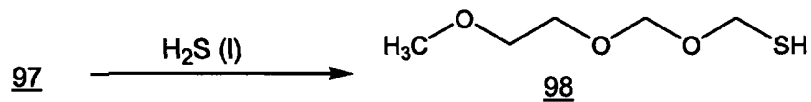
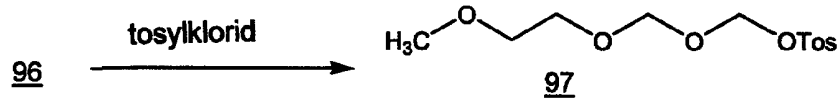
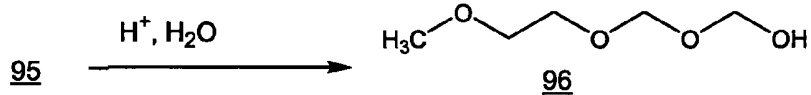
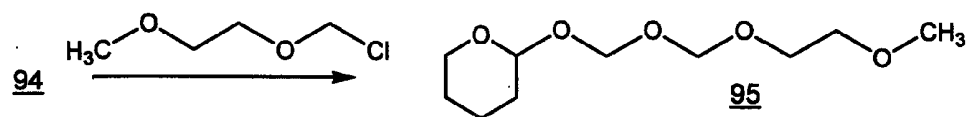


5

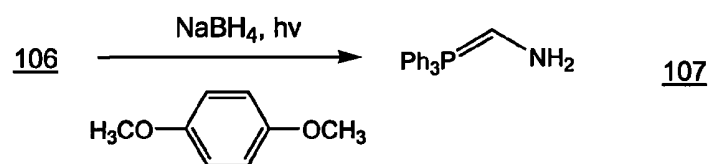
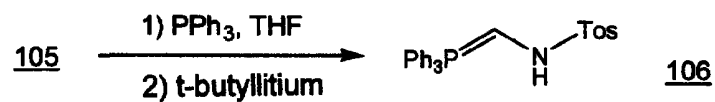
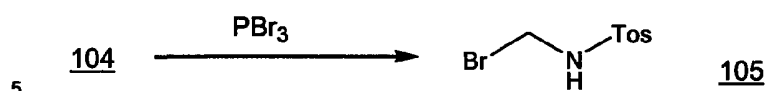
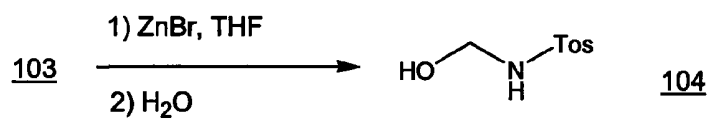




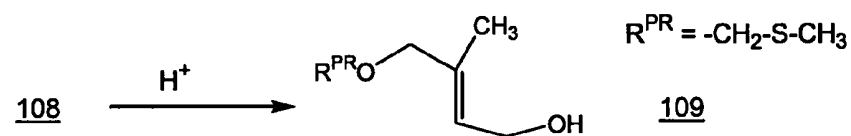
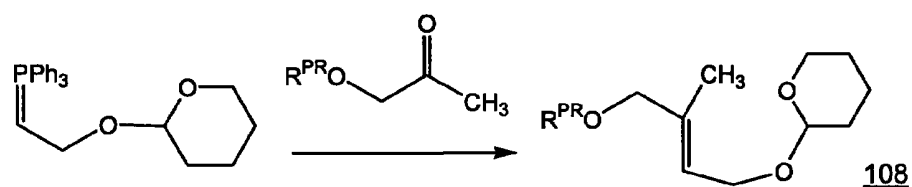
β -metoksyetoksymetylklorid (MEM-Cl)



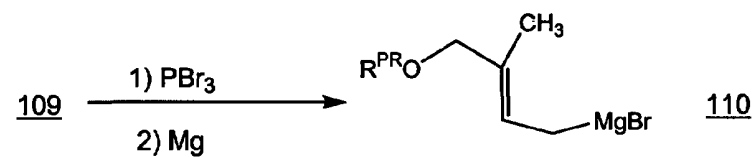
134



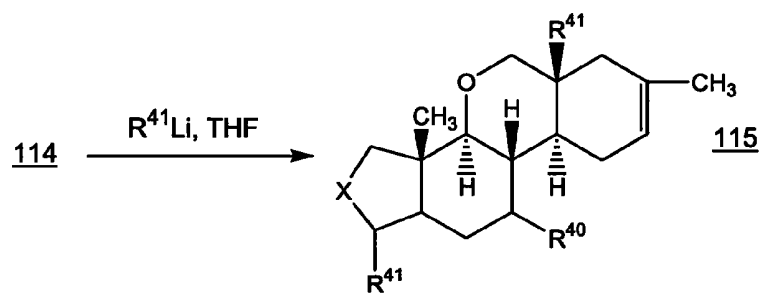
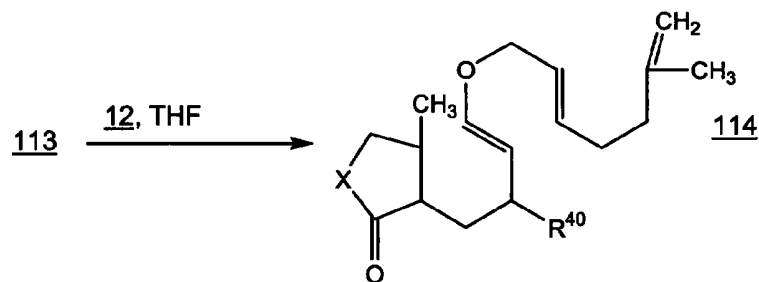
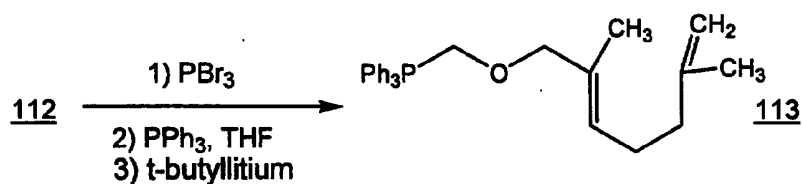
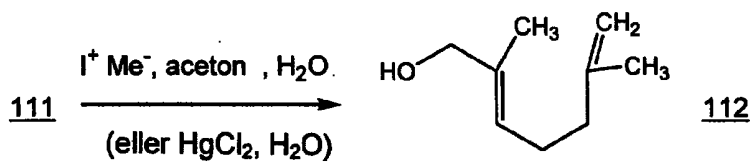
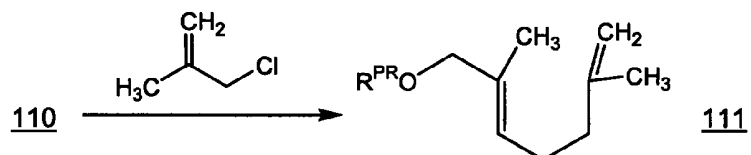
10



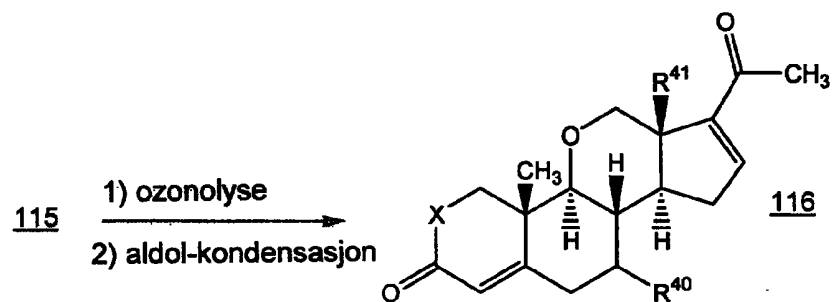
15

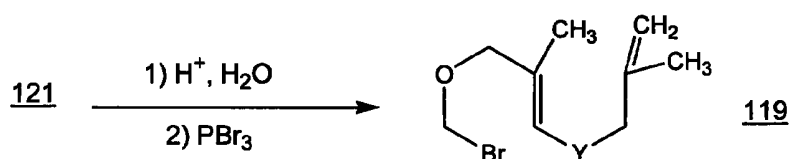
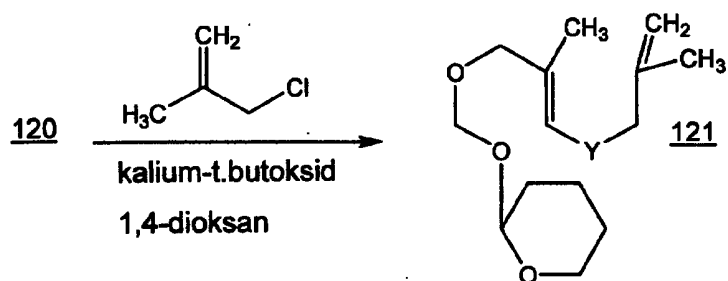
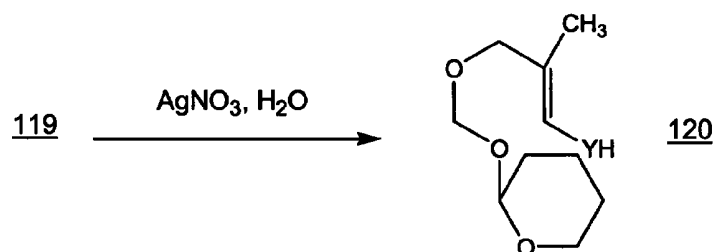
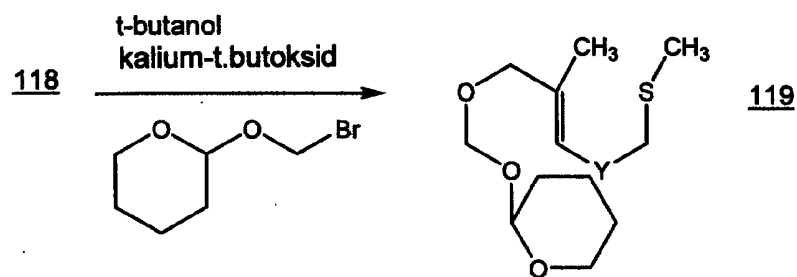
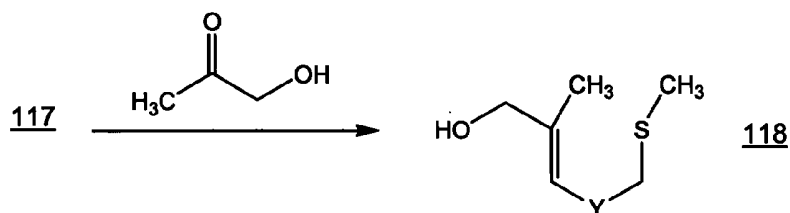
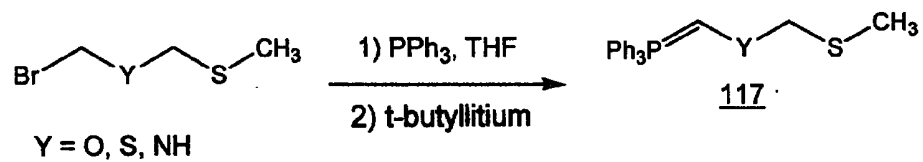


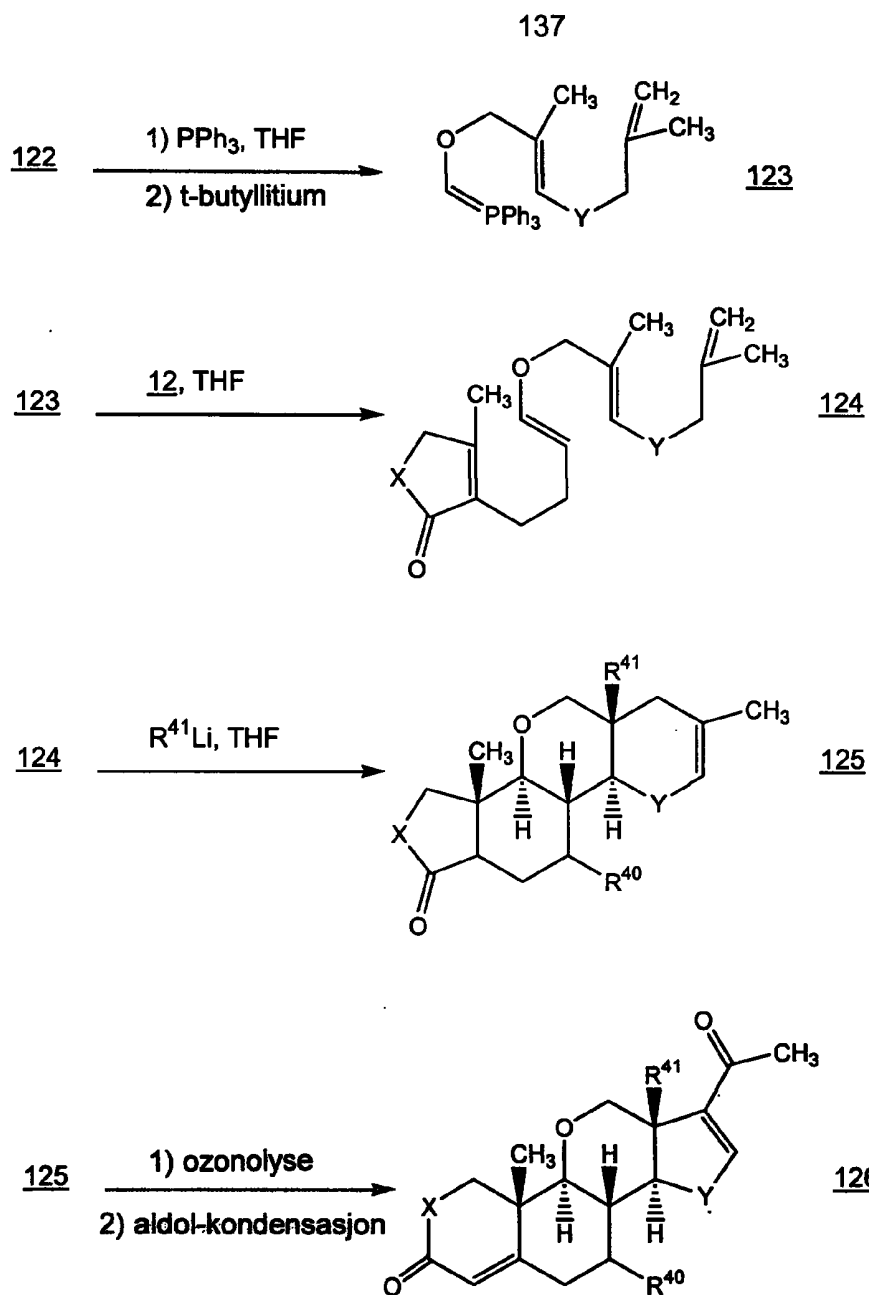
135



5

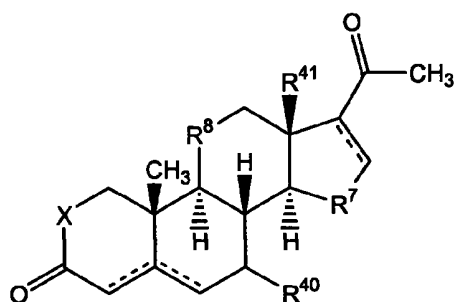






5

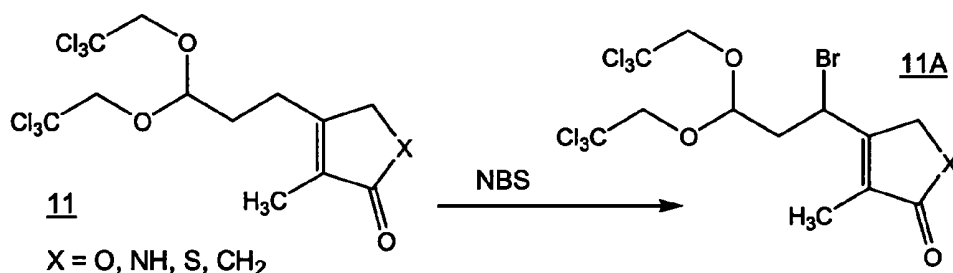
10 Omdannelse av metylketon- (-C(O)-CH₃) gruppen i forbindelser med
strukturen



(R-C(O)-CH₃) til andre funksjonaliteter utføres som følger. Metylketonet blir spaltet, hvilket gir en karboksylgruppe, ved anvendelse av f.eks. Br₂ eller I₂ i base, fulgt av behandling med syre (H₃O⁺) i det vesentlige som beskrevet (S.J. Chakrabarty Oxidations in Organic Chemistry Part C, W. Trahnousy, editor, Academic Press, NY, 1987, kap. 5; L.J. Smith et al.: Org. Synth. III 302, 1953),

5 hvilket gir R-C(O)-OH. Karboksylsyren blir redusert til alkoholen ved anvendelse av LiAlH₄. Omdannelse av karboksylsyren til bromidet utføres ved anvendelse av f.eks. Br₂ i vann, i det vesentlige som beskrevet (J.S. Meck et al.: Org. Synth. V, 126, 1973; A. Mckillop et al.: J. Org. Chem. 34: 1172, 1969).

10 Forbindelser med struktur 11 blir bromert ved anvendelse av N-bromsuksinimid, hvilket gir steroider og analoger med brom i 7-posisjonen.



11A-forbindelsene blir avbeskyttet, hvilket gir aldehyd-forbindelsene 12. Som vist i

15 skjema 11, blir bromatomet til slutt funnet i 7-posisjonen. Brom kan bli omdannet til et hydroksyl ved omsetning av steroidet med base (f.eks. vandig KOH), og hydroksylet kan i sin tur bli beskyttet ved anvendelse av kjente fremgangsmåter, f.eks. ved anvendelse av C₆H₅-CH₂-Br og base (KOH). Alkoholen blir beskyttet og avbeskyttet i det vesentlige ved anvendelse av beskrevne fremgangsmåter, se

20 f.eks. W.H. Hartung et al.: Org. React. 7: 263, 1953; E.J. Rerst et al.: J. Org. Chem. 29: 3725, 1968; A.M. Felix et al.: J. Org. Chem. 43: 4194, 1978; D.A. Evans et al.: J. Am. Chem. Soc. 101: 6789, 1979; int. publ.nr. WO 98/02450. Lignende reaksjoner anvendes for å omdanne et brom i andre posisjoner til et hydroksyl. Andre substituenten blir koblet til steroidene som beskrevet i skjemaer

25 1-10.

Alternative måter å innføre en funksjonell gruppe i 7-posisjonen på er også egnet. F.eks. blir forbindelser med formel 1 som har en dobbeltbinding i 5-6-posisjonen og er usubstituert i 7-posisjonen eventuelt beskyttet, f.eks. blir hydroksylgrupper beskyttet med acetat, og et keton blir innført i 7-posisjonen ved

okside-ring med kromsyre i det vesentlige som beskrevet (US-patent 2170124). Karbonylet (=O) ved 7 blir redusert til et hydroksyl ved anvendelse av milde betingelser, f.eks. $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$, for å unngå reduksjon av 5-6-dobbelbindingen. Anvendelsen av sterkere reduksjonsbetingelser, f.eks. reduksjon med LiBH_4 i THF, fører til omdannelse av 7-karbonylet til hydroksyl og til reduksjon av 5-6-dobbelbindingen og andre dobbelbindinger som kan være til stede i molekylet.

Selektiv hydrogenering av en dobbelbinding i 16-17-posisjonen uten reduksjon av en dobbelbinding ved 5-6, utføres ved anvendelse av H_2 og Pd. Generelt kan ketoner (=O) bli beskyttet ved anvendelse av en glykol, f.eks. reaksjon med etylenglykol i p-toluenesulfonsyre og benzen, før påfølgende oksidasjons- eller reduksjonsreaksjoner blir utført.

Forskjellige grupper som kan omfatte forbindelsene med formel 1 beskrevet heri, f.eks. hydroksylgrupper eller ketoner bundet til steroid-kjernen, eller substituerte alkylgrupper, substituerte heterocykluser, aminosyrer og peptider, kan inneholde én eller flere reaktive grupper så som hydroksyl, karboksyl, amino eller tiol. Mellomprodukter som anvendes for å fremstille forbindelser med formel 1 kan bli beskyttet slik det er vanlig på fagområdet. Ikke-cykliske og cycliske beskyttelsesgrupper og tilsvarende spaltningsreaksjoner er beskrevet i "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) (heretter "Greene") og vil ikke bli beskrevet i detalj her. I konteksten til foreliggende oppfinnelse, er disse beskyttelsesgrupper grupper som kan bli fjernet fra molekylet ifølge oppfinnelsen, uten irreversibelt å endre den kovalente bindingsstruktur eller oksidasjons/reduksjons-tilstanden til resten av molekylet. F.eks. kan beskyttelsesgruppen, $-\text{R}^{\text{PR}}$, som er bundet to en -O- eller -NH-gruppe, bli fjernet for å danne henholdsvis -OH eller - NH_2 , uten å påvirke andre kovalente bindinger i molekylet. Til tider, når det er ønskelig, kan mer enn én beskyttelsesgruppe bli fjernet samtidig, eller de kan bli fjernet sekvensielt. I forbindelser ifølge oppfinnelsen inneholdende mer enn én beskyttelsesgruppe, er beskyttelsesgruppene like eller forskjellige.

Beskyttelsesgrupper fjernes ved kjente fremgangsmåter, selv om det vil forstås at de beskyttede mellomprodukter faller innenfor rammen for denne oppfinnelse. Fjerningen av beskyttelsesgruppen kan være vanskelig eller enkel, avhengig av økonomien og naturen til omdannelsene involvert. Generelt vil man benytte en beskyttelsesgruppe med eksocykliske aminer eller med karboksyl-

grupper under syntese av en forbindelse med formel 1. For de fleste terapeutiske anvendelser bør amingrupper bli avbeskyttet. Beskyttelsesgrupper anvendes vanligvis for å beskytte mot kovalent modifisering av en sensitiv gruppe i reaksjoner så som alkylering eller acylering. Vanligvis blir beskyttelsesgrupper fjernet ved f.eks. hydrolyse, eliminering eller aminolyse. Således vil enkle funksjonelle betraktninger være tilstrekkelig til å hjelpe ved valget av en reversibel eller en irreversibel beskyttelsesgruppe ved et gitt lokus på forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Egnede beskyttelsesgrupper og kriterier for deres utvelgelse er beskrevet i T.W. Greene og P.G.M. Wuts, Eds. "Protective Groups in Organic Synthesis" 2. utg., Wiley Press, på s. 10-142, 143-174, 175-223, 224-276, 277-308, 309-405 og 406-454.

Bestemmelse av hvorvidt en gruppe er en beskyttelsesgruppe gjøres på konvensjonell måte, f.eks. som illustrert av Kocienski, Philip J.; "Protecting Groups" (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994) (heretter "Kocienski"), Section 1.1, side 2, og Greene Chapter 1, sidene 1-9. Spesielt er en gruppe en beskyttelsesgruppe når, basert på molforhold, 90% av denne beskyttelsesgruppe er blitt fjernet ved en avbeskyttelsesreaksjon, ikke mer enn 50%, typisk 25%, mer typisk 10%, av de avbeskyttede produktmolekyler har gjennomgått endringer av deres kovalente bindingsstruktur eller oksidasjon/reduksjonstilstand forskjellig fra dem som inntreffer ved fjerningen av den beskyttende gruppe. Når multiple beskyttende grupper av den samme type er til stede i molekylet, blir molforholdene bestemt når alle gruppene av den typen er fjernet. Når multiple beskyttende grupper av forskjellige typer er til stede i molekylet, blir hver type av beskyttelsesgruppe behandlet (og molforholdene bestemt) uavhengig av eller sammen med andre, avhengig av hvorvidt avbeskyttelses-reaksjonsbetingelsene som vedrører én type også vedrører de andre typene som er til stede. I én utførelsesform er en gruppe en beskyttelsesgruppe hvis, basert på molforhold bestemt ved konvensjonelle teknikker, 90% av denne beskyttelsesgruppe er blitt fjernet ved en konvensjonell avbeskyttelsesreaksjon, ikke mer enn 50%, typisk 25%, mer typisk 10%, av de avbeskyttede produktmolekyler har gjennomgått irreversible endringer i deres kovalente bindingsstruktur eller oksidasjon/-reduksjonstilstand forskjellig fra dem som opptrer ved fjerningen av beskyttelsesgruppen. Irreversible endringer krever kjemiske reaksjoner (utover dem som er et resultat av vandig hydrolyse, syre/base-nøytralisering eller konvensjonell

adskillelse, isolasjon eller rensing) for å gjenopprette den kovalente bindingsstruktur eller oksidasjon/reduksjonstilstanden til det avbeskyttede molekyl.

Beskyttelsesgrupper er også beskrevet i detail sammen med generelle konsepter og spesifikke strategier for deres anvendelse i Kocienski, Philip J.;
 5 "Protecting Groups" (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), som er innlemmet ved referanse i sin helhet heri. Spesielt Chapter 1, Protecting Groups: An Overview, sidene 1-20, Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, sidene 21-94, Chapter 3, Diol Protecting Groups, sidene 95-117, Chapter 4, Carboxyl Protecting Groups, sidene 118-154, Chapter 5, Carbonyl Protecting Groups, sidene 155-184,
 10 Chapter 6, Amino Protecting Groups, sidene 185-243, Chapter 7, Epilog, sidene 244-252, og Index, sidene 253-260, er innlemmet spesifikt i konteksten av deres innhold. Mer spesielt, Sections 2,3 Silyl Ethers, 2.4 Alkyl Ethers, 2,5 Alkoxyalkyl Ethers (Acetaler), 2.6 Reviews (hydroksy og tiolbeskyttelsesgrupper), 3.2 Acetals, 3.3 Silylene Derivatives, 3.4 1,1,3,3-Tetraisopropyldisiloxanylidene Derivatives, 3,5
 15 Reviews (diolbeskyttelsesgrupper), 4.2 Esters, 4.3 2,6,7-Trioxabicyclo[2.2.2]-octanes [OBO] and Other Ortho Esters, 4.4 Oxazolines, 4,5 Reviews (karboksylbeskyttelsesgrupper), 5.2 O,O-Acetals, 5.3 S,S-Acetals, 5.4 O,S-Acetals, 5.5 Reviews (karbonylbeskyttelsesgrupper) 6.2 N-Acyl Derivatives, 6.3 N-Sulfonyl Derivatives, 6.4 N-Sulphenyl Derivatives, 6.5 N-Alkyl Derivatives, 6.6 N-Silyl
 20 Derivatives, 6.7 Imine Derivatives, og 6.8 Reviews (aminobeskyttelsesgrupper), er hver innlemmet spesifikt, hvor beskyttelse/avbeskyttelse av de nødvendige funksjonaliteter er omtalt. Og ytterligere, tabellene "Index to the Principal Protecting Groups" som er å finne på innsiden av omslaget og forsiden, "Abbreviations" på side xiv, og "reagents and solvents" på side xv er hver
 25 innlemmet i sin helhet heri på dette sted.

Typiske hydroksybeskyttelsesgrupper er beskrevet i Greene på sidene 14-118 og innbefatter etere (metyl); substituerte metyletere (metoksymetyl, metyltio-
 metyl, t-butyliometyl, (fenyldimetylsilyl)metoksymetyl, benzyloksymetyl, p-met-
 oksybenzyloksymetyl, (4-metoksyfenoksy)metyl, guaiacolmetyl, t-butoksymetyl, 4-
 30 pentenyloksymetyl, siloksymetyl, 2-metoksyetoksymetyl, 2,2,2-trikloretoksymetyl, bis(2-kloretoksy)metyl, 2-(trimetylsilyl)etoksymetyl, tetrahydropyranyl, 3-bromtetra-
 hydropyranyl, tetrahydroptiopyranyl, 1-metoksycycloheksyl, 4-metoksytetrahydro-
 pyranyl, 4-metoksytetrahydroptiopyranyl, 4-metoksytetrahydroptiopyranyl S,S-di-
 oksido, 1-[(2-klor-4-metyl)fenyl]-4-metoksypiperidin-4-yl, 1,4-dioksan-2-yl,

tetrahydrofuranyl, tetrahydrotiofuranyl, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-oktahydro-7,8,8-trimetyl-4,7-metanobenzofuran-2-yl); substituerte etyletere (1-etoksyetyl, 1-(2-kloretoksy)etyl, 1-metyl-1-metoksyetyl, 1-metyl-1-benzyltoksyetyl, 1-metyl-1-benzyltoksy-2-fluoretyl, 2,2,2-trikloretyl, 2-trimetylsilyletyl, 2-(fenylselenyl)etyl, t-butyl, allyl, p-klorfenyl, p-metoksyfenyl, 2,4-dinitrofenyl, benzyl); substituerte benzyletere (p-metoksybenzyl, 3,4-dimetoksybenzyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, p-halobenzy, 2,6-diklorbenzyl, p-cyanobenzy, p-fenylbenzyl, 2- og 4-picolyl, 3-metyl-2-picolyl-N-oksid, difenylmetyl, p,p'-dinitrobenzhydryl, 5-dibenzosuberyl, trifenylmetyl, alfa-naftylidifenylmetyl, p-metoksyfenyldifenylmetyl, di(p-metoksyfenyl)fenylmetyl, tri(p-metoksyfenyl)metyl, 4-(4'-bromfenacyloksy)fenyldifenylmetyl, 4,4', 4"-tris(4,5-diklorftalimidofenyl)metyl, 4,4', 4"-tris(levulinoyloksyfenyl)metyl, 4,4', 4"-tris(benzoyloksyfenyl)metyl, 3-(imidazol-1-ylmetyl)bis(4', 4"-dimetoksyfenyl)metyl, 1,1-bis(4-metoksyfenyl)-1'-pyrenylmetyl, 9-antryl, 9-(9-fenyl)xantenyl, 9-(9-fenyl-10-okso)antryl, 1,3-benzoditiolan-2-yl, benzisotiazolyl, S,S-dioksid); silyletere (trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dimetylisopropylsilyl, dietylisopropylsilyl, dimetyltheksylsilyl, t-butylidimetylsilyl, t-butylidifenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-p-xylylsilyl, trifenylsilyl, difenylmetylsilyl, t-butylmetoksyfenylsilyl); estere (format, benzoylformat, acetat, choroacetat, dikloracetat, trikloracetat, trifluoroacetat, metoksyacetat, trifenyl-metoksyacetat, fenoksyacetat, p-klorfenoksyacetat, p-poly-fenylacetat, 3-fenylpropionat, 4-okso-pentanoat (Levulinate), 4,4-(etylenditio)-pentanoat, pivaloat, adamantoat, krotonat, 4-metoksykrotonat, benzoat, p-fenylbenzoat, 2,4,6-trimetylbenzoat (mesitoat); karbonater (metyl, 9-fluorenylmetyl, etyl, 2,2,2-trikloretyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, 2-(fenylsulfonyl)etyl, 2-(trifenylfosfonio)-etyl, isobutyl, vinyl, allyl, p-nitrofenyl, benzyl, p-metoksybenzyl, 3,4-dimetoksybenzyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, S-benzyltiokarbonat, 4-etoksy-1-naftyl, metylditiokarbonat); grupper med assistert spaltning (2-jodbenzoat, 4-azidobutytrat, 4-nitro-4-metylpentanoat, o-(dibrommetyl)benzoat, 2-formylbenzensulfonat, 2-(metyltiometoksy)etylkarbonat, 4-(metyltiometoksy)butytrat, 2-(metyltiometoksy-metyl)benzoat); forskjellige estere (2,6-diklor-4-metylfenoksyacetat, 2,6-diklor-4-(1,1,3,3-tetrametyl-butyl)fenoksyacetat, 2,4-bis(1,1-dimetylpropyl)fenoksyacetat, klordifenylacetat, isobutytrat, monosuksinoat, (E)-2-metyl-2-butenooat (tigloat), o-(metoksykarbonyl)benzoat, p-poly-benzoat, α -naftooat, nitrat, alkyl-N,N,N',N'-tetrametylfosforodiamidat, N-fenylkarbammat, borat, dimetylfosfinotioyl, 2,4-dinitro-

fenylsulfenat); og sulfonater (sulfat, metansulfonat (mesylat), benzylsulfonat, tosylate (Tos)).

Mer typisk innbefatter hydroksybeskyttelsesgrupper substituterte metyletere, substituerte benzyletere, silyletere, og estere innbefattende sulfonsyreestere, enda mer typisk, trialkylsilyletere, tosylater og acetater.

Typiske 1,2- og 1,3-diolbeskyttelsesgrupper er beskrevet i Greene på sidene 118-142 og innbefatter cykliske acetal og ketal (metylen, etyliden, 1-t-butyletyliden, 1-fenyletyliden, (4-metoksyfenyl)etyliden, 2,2,2-trikloretyliden, acetonid (isopropyliden), cyclopentyliden, cycloheksyliden, cycloheptyliden, benzyliden, p-metoksybenzyliden, 2,4-dimetoksybenzyliden, 3,4-dimetoksybenzyliden, 2-nitrobenzyliden); cykliske ortoestere (metoksymetylen, etoksymetylen, dimetoksymetylen, 1-metoksyetyliden, 1-etoksyetyliden, 1,2-dimetoksyetyliden, alfa-metoksybenzyliden, 1-(N,N-dimetyl-amino)etyliden-derivat, alfa-(N,N-dimetyl-amino)benzyliden-derivat, 2-oksacyclopentyliden); og silylderivater (di-t-butylsilylen-gruppe, 1,3-(1,1,3,3-tetraiso-propyl-disiloksanyliden)-derivat, tetra-t-butoksydisiloksan-1,3-diyliden-derivat, cykliske karbonater, cykliske boronater, etylboronat, fenylboronat).

Mer typisk innbefatter 1,2- og 1,3-diol-beskyttelsesgrupper epoksider og acetonider.

Typiske amino-beskyttelsesgrupper er beskrevet i Greene på sidene 315-385 og innbefatter karbamater (metyl og etyl, 9-fluorenylmetyl, 9(2-sulfo)fluorenylmetyl, 9-(2,7-dibrom)fluorenylmetyl, 2,7-di-t-butyl-[9-(10,10-diokso-10,10,10,10-tetrahydrotioksantyl)]metyl, 4-metoksy-fenacyl); substituert etyl (2,2,2-trichloroetyl, 2-trimetylsilyletyl, 2-fenyletyl, 1-(1-adamantyl)-1-metyletyl, 1,1-dimetyl-2-haloetyl, 1,1-dimetyl-2,2-dibrometyl, 1,1-dimetyl-2,2,2-trikloretyl, 1-metyl-1-(4-bifenylyl)etyl, 1-(3,5-di-t-butylfenyl)-1-metyletyl, 2-(2'- og 4'-pyridyl)etyl, 2-(N,N-dicycloheksylkarboksamido)etyl, t-butyl, 1-adamantyl, vinyl, allyl, 1-isopropylallyl, cinnamyl, 4-nitrocinnamyl, 8-kinolyl, N-hydroksypiperidinyll, alkyliditio, benzyl, p-metoksybenzyl, p-nitrobenzyl, p-brombenzyl, p-chlorbenzyl, 2,4-diklorbenzyl, 4-metylsulfinylbenzyl, 9-antrylmetyl, difenylmetyl); grupper med assistert spaltning (2-metyltioetyl, 2-metylsulfonyletyl, 2-(p-toluensulfonyl)etyl, [2-(1,3-ditiani)]metyl, 4-metyltiofenyl, 2,4-dimetyltiofenyl, 2-fosfonioetyl, 2-trifenylfosfonioisopropyl, 1,1-dimetyl-2-cyanoetyl, m-chloro-p-acyloksybenzyl, p-(dihydroksyboryl)benzyl, 5-benzisoksazolylmetyl, 2-(trifluormetyl)-6-kromonylmetyl); grupper i stand til fotolytisk spaltning

(m-nitrofenyl, 3,5-dimetoksybenzyl, o-nitrobenzyl, 3,4-dimetoksy-6-nitrobenzyl, fenyl(o-nitrofenyl)metyl); urinstoff-type-derivater (fenotiazinyl-(10)-karbonyl-derivat, N'-p-toluensulfonylaminokarbonyl, N'-fenylaminotiokarbonyl); forskjellige karbamater (t-amyl, S-benzyltiokarbamat, p-cyanobenzyl, cyclobutyl, cycloheksyl, cyclopentyl, cyclopropylmetyl, p-decyloksybenzyl, diisopropylmetyl, 2,2-dimetoksykarbonylvinyl, o-(N,N-dimetyl-karboksamido)benzyl, 1,1-dimetyl-3-(N,N-dimetyl-karboksamido)propyl, 1,1-dimetylpropynyl, di(2-pyridyl)metyl, 2-furanylmetyl, 2-jodetyl, isobornyl, isobutyl, isonikotinyl, p-(p'-metoksyfenylazo)benzyl, 1-metyl-cyclobutyl, 1-metylcycloheksyl, 1-metyl-1-cyclopropylmetyl, 1-metyl-1-(3,5-dimetoksyfenyl)etyl, 1-metyl-1-(p-fenylazofenyl)etyl, 1-metyl-1-fenyletyl, 1-metyl-1-(4-pyridyl)etyl, fenyl, p-(fenylazo)benzyl, 2,4,6-tri-t-butylfenyl, 4-(trimetylammonium)-benzyl, 2,4,6-trimetylbenzyl); amider (N-formyl, N-acetyl, N-choroacetyl, N-trichoroacetyl, N-trifluoracetyl, N-fenylacetyl, N-3-fenylpropionyl, N-pikolinoyl, N-3-pyridylkarboksamid, N-benzoylfenylalanyl-derivat, N-benzoyl, N-p-fenylbenzoyl); amider med assistert spaltning (N-o-nitrofenylacetyl, N-o-nitrofenoksyacetyl, N-acetoacetyl, (N'-ditiobenzylloksykarbonylamino)acetyl, N-3-(p-hydroksyfenyl)-propionyl, N-3-(o-nitrofenyl)propionyl, N-2-metyl-2-(o-nitrofenoksy)propionyl, N-2-metyl-2-(o-fenylazofenoksy)propionyl, N-4-klorbutyryl, N-3-metyl-3-nitrobutyryl, N-o-nitrocinnamoyl, N-acetylmetionin-derivat, N-o-nitrobenzoyl, N-o-(benzoyloksymetyl)benzoyl, 4,5-difenyl-3-oksazolin-2-on); cykliske imid-derivater (N-ftalimid, N-ditiasuksinoyl, N-2,3-difenylmaleoyl, N-2,5-dimetylpyrrolyl, N-1,1,4,4-tetrametyldisilylazacyklopentan-addukt, 5-substituert 1,3-dimetyl-1,3,5-triazacykloheksan-2-on, 5-substituert 1,3-dibenzyl-1,3,5-triazacykloheksan-2-on, 1-substituert 3,5-dinitro-4-pyridonyl); N-alkyl og N-arylaminer (N-metyl, N-allyl, N-[2-(trimetylsilyl)etoksy]metyl, N-3-acetoksypropyl, N-(1-isopropyl-4-nitro-2-okso-3-pyrrolin-3-yl), kvaternære ammoniumsalter, N-benzyl, N-di(4-metoksyfenyl)metyl, N-5-dibenzo-suberyl, N-trifenylmetyl, N-(4-metoksyfenyl)difenylmetyl, N-9-fenylfluorenyl, N-2,7-diklor-9-fluorenylmetylen, N-ferrocenylmetyl, N-2-pikolylamin-N'-oksid); imin-derivater (N-1,1-dimetylitiometylen, N-benzyliden, N-p-metoksybenzyliden, N-difenylmetylen, N-[(2-pyridyl)mesityl]metylen, N,(N',N'-dimetylaminometylen, N,N'-isopropyliden, N-p-nitrobenzyliden, N-salicyliden, N-5-klor-salicyliden, N-(5-klor-2-hydroksyfenyl)fenylmetylen, N-cykloheksyliden); enamin-derivat (N-(5,5-dimetyl-3-okso-1-cykloheksenyl)); N-metall-derivater (N-boran-derivater, N-difenylborinsyre-derivat, N-[fenyl(pentakarbonylkromium- eller -tungsten)]karbenyl, N-kopper- eller

N-sinkchelater; N-N-derivater (N-nitro, N-nitroso, N-oksider); N-P-derivater (N-difenylfosfinyl, N-dimetyltiofosfinyl, N-difenyltiofosfinyl, N-dialkylfosforil, N-dibenzylfosforil, N-difenylfosforil); N-Si-derivater; N-S-derivater; N-sulfenyl-derivater (N-benzensulfenyl, N-o-nitrobenzensulfenyl, N-2,4-dinitrobenzensulfenyl, N-penta-
 5 klorbenzensulfenyl, N-2-nitro-4-metoksybenzensulfenyl, N-trifenylnetylsulfenyl, N-3-nitropyridinsulfenyl); og N-sulfonyl-derivater (N-p-toluensulfonyl, N-benzensulfonyl, N-2,3,6-trimetyl-4-metoksybenzensulfonyl, N-2,4,6-trimetoksybenzensulfonyl, N-2,6-dimetyl-4-metoksybenzensulfonyl, N-pentametylbenzensulfonyl, N-2,3,5,6-tetrametyl-4-metoksybenzensulfonyl, N-4-metoksybenzensulfonyl, N-
 10 2,4,6-trimetylbenzensulfonyl, N-2,6-dimetoksy-4-metylbenzensulfonyl, N-2,2,5,7,8-pentametylkroman-6-sulfonyl, N-metansulfonyl, N-.beta.-trimetylsilyetansulfonyl, N-9-antracensulfonyl, N-4-(4',8'-dimetoksynaftylnetyl)benzensulfonyl, N-benzylsulfonyl, N-trifluormetylsulfonyl, N-fenacylsulfonyl).

Mer typisk, innbefatter amino-beskyttelsesgrupper karbamater og amider,
 15 enda mer typisk, N-acetylgrupper.

Grupper som er i stand til biologisk spaltning innbefatter typisk promedikamenter. Et stort antall av slike grupper er beskrevet i "Design of Prodrugs", Hans Bundgaard (Elsevier, N.Y., 1985, ISBN 0-444-80675-X) (Bundgaard) og vil ikke bli beskrevet i detalj her. Spesielt beskriver Bundgaard, på
 20 sidene 1-92, promedikamenter og deres biologiske spaltningsreaksjoner for et antall funksjonelle gruppe-typer. Promedikamenter for karboksyl- og hydroksylgrupper er beskrevet i detalj i Bundgaard på sidene 3 til 10, for amider, imider og andre NH-sure forbindelser på sidene 10 til 27, aminer på sidene 27 til 43, og cycliske promedikamenter på sidene 62 til 70. Disse grupper blir eventuelt bundet
 25 til steroidet ved én, to eller flere av R^1 - R^6 , R^{10} , R^{15} , R^{17} og R^{18} .

Formuleringer og preparater for fremstilling av formuleringer. Mens det er mulig for de aktive ingrediens(er) å bli administrert alene, er det vanlig å presentere dem som farmasøytiske formuleringer. Formuleringene ifølge
 30 oppfinnelsen, både for veterinær-bruk og for bruk til mennesker, omfatter minst én aktiv ingrediens, dvs. en forbindelse med formel 1, sammen med én eller flere akseptable eksipienter for dem og eventuelt andre terapeutiske ingredienser.

Et annet aspekt ved oppfinnelsen vedrører preparater som omfatter én eller flere farmasøytisk akseptable eksipienter eller bærere. Én eller flere forbindelse(r)

med formel 1 (også vist til som de "aktive ingrediens(er)") blir administrert på en hvilken som helst måte passende for tilstanden som skal behandles. Egnede måter for de ikke-vandige flytende formuleringer og andre forbindelsesformuleringer med formel 1 innbefatter oral, rektal, nasal, topisk (innbefattende bukkal og sublingual), vaginal og parenteral (innbefattende subkutan, intramuskulær, intravenøs, intradermal, intratekal og epidural). Generelt frigjøres de ikke-vandige, flytende formuleringer på en parenteral måte. I andre utførelsesformer, så som intermitterende doseringsmetoder ifølge oppfinnelsen, kan forbindelsen(e) med formel 1 være til stede som en ikke-vandig, flytende formulering, en tørr faststoff-formulering som er en oral, topisk, parenteral formulering, eller som en vandig, flytende formulering som anvendes parenteralt, oralt eller topisk. Det vil forstås at den foretrukne måte kan variere med f.eks., individets patologiske tilstand eller vekt eller individets respons på terapi med en forbindelse med formel 1 eller annen terapi passende for omstendighetene.

Formuleringene innbefatter slike som er egnet for foregående administreringsmåter. Formuleringene kan bekvemt bli presentert i enhetsdoseform og kan bli fremstilt på en hvilken som helst av fremgangsmåtene velkjent på fagområdet farmasi. Teknikker, eksipienter og formuleringer er generelt å finne i f.eks. Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA 1985, 17th edition, Nema et al.: PDA J. Pharm. Sci. Tech. 1997 51:166-171. Fremgangsmåter for å fremstille formuleringer ifølge oppfinnelsen innbefatter det trinn å bringe sammen en aktiv ingrediens(er) med eksipienten(e). Generelt blir formuleringene fremstilt ved uniformt og nært å bringe sammen den aktive ingrediens med flytende eksipienter eller finfordelte faststoff-eksipienter eller begge, og deretter, hvis passende, forme produktet.

Formuleringer ifølge oppfinnelsen, egnet for oral administrering, blir fremstilt som enkelt-enheter så som kapsler, pastiller eller tabletter, hver inneholdende en forhåndsbestemt mengde av den aktive ingrediens; som et pulver eller granuler; som løsning eller en suspensjon i en vandig væske eller en ikke-vandig væske; eller som en olje-i-vann, flytende emulsjon eller en vann-i-olje, flytende emulsjon. De(n) aktive ingrediens(er) kan også presenteres som en bolus, avføringsmiddel ("electuary") eller pasta.

En tablett lages ved komprimering eller støping, eventuelt med én eller flere tilleggs-ingredienser. Komprimerte tabletter kan bli fremstilt ved å komprimere i en

egnet maskin de(n) aktive ingrediens(er) i en fritt-strømmende form så som et pulver eller granuler, eventuelt blandet med et bindemiddel, smøremiddel, inert fortynningsmiddel, konserveringsmiddel, overflateaktivt eller dispergeringsmiddel. Støpte tabletter kan lages ved å støpe i en egnet maskin en blanding av de

5 pulverformige, aktive ingrediens(er) fuktet med et inert, flytende fortynningsmiddel. Tablettene kan eventuelt bli belagt eller laget hakk i og er eventuelt formulert slik at de gir sakte eller kontrollert frigivelse av de(n) ingrediens(er).

For infeksjoner i øyet eller andre eksterne vev, f.eks. munn og hud, blir formuleringene typisk påført som en topisk salve eller krem inneholdende de(n)

10 aktive ingrediens(er) i en mengde på f.eks. 0,075 til 20 vekt% (innbefattende aktive ingrediens(er) i et område mellom 0,1% og 20% i økninger på 0,1 vekt% så som 0,6 vekt%, 0,7 vekt%, etc.), ofte 0,2 til 15 vekt% og oftest 0,5 til 10 vekt%. Når formulert i en salve, kan den aktive ingrediens bli anvendt sammen med enten en paraffinisk eller en vannblandbar salve-base. Alternativt kan de aktive

15 ingredienser bli formulert i en krem med en olje-i-vann-krembase.

Om ønskelig kan den vandige fase av krembasen innbefatte for eksempel minst 30 vekt% av en flerverdig alkohol, dvs. en alkohol med to eller flere hydroksylgrupper så som propylenglykol, butan-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glycerol og polyetylglykol (innbefattende PEG 400) og blandinger derav. De

20 topiske formuleringer kan ønskelig innbefatte en forbindelse som forsterker absorpsjon eller inntrengning av de(n) aktive ingrediens(er) via hud eller andre affekterte områder. Eksempler på slike dermale inntrengningsforsterkere innbefatter dimetylsulfoksid og beslektede analoger.

Den oljeaktive fase av emulsjonene kan utgjøres av kjente eksipienter på

25 en kjent måte. Mens fasen kan omfatte kun et emulgeringsmiddel (ellers kjent som en emulgator ("emulgent")), omfatter den ønskelig en blanding av minst ett emulgeringsmiddel med et fett eller en olje eller med både et fett og en olje. Et hydrofilt emulgeringsmiddel kan bli innbefattet sammen med et lipofilt emulgeringsmiddel, som tjener som et stabiliseringsmiddel. Noen utførelsesformer

30 innbefatter både en olje og et fett. Sammen utgjør emulgeringsmidlet/emulgeringsmidlene med eller uten stabiliseringsmiddel/stabiliseringsmidler den såkalte emulgeringsvoks, og voksen sammen med oljen og fettene utgjør den såkalte emulgerings-salvebase som danner den oljeaktige, dispergerte fase av krem-formuleringene.

Emulgatorer og emulsjons-stabiliseringsmidler egnet for anvendelse i formuleringen ifølge oppfinnelsen innbefatter Tween60TM, Span80TM, cetostearyl-alkohol, benzylalkohol, myristylalkohol, glyceryl-mono-stearat og natriumlauryl-sulfat.

5 Valget av egnede oljer eller fett for formuleringen er basert på å oppnå de ønskede kosmetiske egenskaper. Kremer er generelt ikke-fettete produkter som ikke setter flekker og som kan vaskes av, med egnet konsistens, for å unngå lekkasje fra tuber eller andre beholdere. Rettkjedede eller forgrenede, mono- eller dibasiske alkylestere så som di-isoadipat, isocetylstearat, propylenglykoldiester av
10 kokosnøtt-fettsyrer, isopropylmyristat, decyloleat, isopropylpalmitat, butylstearat, 2-etylheksylpalmitat eller en blanding av forgrenede estere kjent som Crodamol CAP kan anvendes. Disse kan bli benyttet alene eller i kombinasjon, avhengig av egenskapene som kreves. Alternativt anvendes lipider med høyt smeltepunkt så som hvit, myk paraffin og/eller flytende paraffin eller andre mineraloljer.

15 Formuleringer egnet for topisk administrering på øyet innbefatter også øyedråper, hvori de(n) aktive ingrediens(er) blir oppløst eller oppslemmet i en egnet eksipient(er), spesielt et vandig løsningsmiddel for aktive ingrediens(er) som omfatter én eller flere satser ved pH-verdier nær nøytralitet, f.eks. omtrent pH 6-8. De(n) aktive ingrediens(er) er typisk til stede i slike formuleringer i en
20 konsentrasjon på omtrent 0,5-20 vekt%, typisk omtrent 1-10 vekt%, ofte omtrent 2-5 vekt%.

Formuleringer egnet for topisk administrering i munnen innbefatter pastiller som omfatter den aktive ingrediens i en smakssatt basis, vanligvis sukrose og acacia eller tragtantgummi; pastiller som omfatter de(n) aktive ingrediens(er) i en
25 inert base så som gelatin og glycerin, eller sukrose og acacia; og munnvan som omfatter den aktive ingrediens i en egnet flytende eksipient(er).

Formuleringer for rektal administrering kan bli presentert som en stikkpille med en egnet base som omfatter f.eks. kakaosmør eller et salicylat.

Formuleringer egnet for intrapulmonær eller nasal administrering har en
30 partikkelstørrelse f.eks. i området 0,01 til 500 mikron (innbefattende gjennomsnittlig partikkelstørrelses i et område mellom 0,01 og 500 mikron i økninger på 0,1 mikron eller andre økninger, f.eks. 0,05, 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 25, 30, 35, 50, 75, 100, etc. mikron), som blir administrert ved rask inhalasjon via nasal passasje eller ved inhalasjon via

munnen, for å nå alveole-sekkene. Egnede mikroniserte formuleringer innbefatter vandige eller oljeaktige løsninger eller suspensjoner av de(n) aktive ingrediens(er). Formuleringer egnet for aerosol-, tørt pulver- eller tablett-administrering kan bli fremstilt i henhold til konvensjonelle fremgangsmåter og kan bli gitt med andre

5 terapeutiske midler så som forbindelser hittil anvendt ved behandling eller profylakse av virale eller andre infeksjoner som beskrevet heri. Slike formuleringer kan bli administrert f.eks. oralt, parenteralt (i.v., i.m., s.c.), topisk eller på bukkal måte.

Formuleringer egnet for vaginal administrering kan bli presentert som

10 pessarer, tamponger, kremer, geler, pastaer, skum eller spray-formuleringer inneholdende i tillegg til de(n) aktive ingrediens(er) slike eksipienter som er kjent på fagområdet for å være passende.

Formuleringer egnet for parenteral administrering innbefatter vandige og ikke-vandige, sterile injeksjonsløsninger som kan inneholde antioksidanter,

15 buffere, bakteriostater og oppløsninger som gjør formuleringen isotonisk med blodet til den som er ment å være mottager; og vandige og ikke-vandige, sterile suspensjoner som kan innbefatte oppslemmingsmidler og fortykningsmidler.

Formuleringene presenteres i enhetsdose- eller multi-dose-beholdere, f.eks. forseglede ampuller og medisinflaske, og kan lagres i frysetørket (lyofilisert)

20 tilstand som kun krever tilsetning av den sterile, flytende eksipient, f.eks. vann for injeksjon, umiddelbart før bruk. Ekstemporete injeksjonsløsninger og suspensjoner blir fremstilt av sterile pulvere, granuler og tabletter av typen tidligere beskrevet. Enhetsdose-formuleringer er slike som inneholder en daglig dose eller en mindre dose for daglig bruk, som angitt heri, eller en passende fraksjon derav,

25 av de(n) aktive ingrediens(er).

Det skal forstås at i tillegg til ingrediensene spesielt nevnt ovenfor, kan formuleringene ifølge denne oppfinnelse innbefatte andre midler eller eksipienter vanlige på fagområdet, som angår den aktuelle type formuleringer, f.eks. kan de egnet for oral administrering innbefatte smakssettende midler.

30 Formuleringer ifølge oppfinnelsen innbefatter farmasøytiske formuleringer med kontrollert frigjøring inneholdende en aktiv(e) ingrediens(er) ("formuleringer med kontrollert frigjøring") hvor frigjøringen av de(n) aktive ingrediens(er) er kontrollert og regulert for å tillate doseringer gjentatt med lengre mellomrom eller å

forbedre den farmakokinetiske eller toksisitetsprofilen til en gitt aktiv ingrediens(er).

En effektiv dose av aktiv ingrediens(er) avhenger minst av naturen til tilstanden som behandles, toksisitet, hvovidt forbindelsen(e) anvendes profylaktisk (lavere doser) eller mot en aktiv infeksjon eller tilstand, administreringsmåten og den farmasøytiske formulering, og vil bli bestemt av legen ved anvendelse av vanlige doseforhøyesstudier. Det kan forventes å være fra omtrent 0,05 til omtrent 30 mg/kg kroppsvekt pr. dag. F.eks. vil, for topisk påføring, den daglige kandidat-dose for et voksent menneske på tilnærmet 70 kg kroppsvekt ligge i området fra omtrent 1 mg til omtrent 500 mg, generelt mellom omtrent 5 mg og omtrent 40 mg, og kan ta form av enkle eller multiple doser eller administreringssteder.

Terapeutiske anvendelser. Forbindelsene med formel 1, eller de biologisk aktive stoffer produsert av disse forbindelser ved hydrolyse eller metabolisme *in vivo*, har flere kliniske og ikke-kliniske anvendelsesområder. Forbindelsene er generelt nyttige for å forsterke Th1-immunresponser eller for å redusere Th2-immunresponser. Som benyttet her, betyr referanser til Th1- eller Th2-immunresponser slike responser som observert i pattedyr generelt og ikke som observert i systemet hos musedyr, hvorfra Th1- og Th2 terminologien stammer. Således oppviser, hos mennesker, Th1-celler fortrinnsvis kjemokin-reseptorer CXCR3 og CCR5, mens Th2-celler fortrinnsvis uttrykker CCR4-molekylet og en mindre mengde av CCR3-molekylet.

Aspekter ifølge oppfinnelsen innbefatter preparater som omfatter en mengde av minst én forbindelse med formel 1 som er effektiv for å forsterke den relative andel av en ønsket immun-celle-subenhet, f.eks. CD4⁺ T-cells, NK-celler eller dendritt-celler, eller for å modulere én eller flere funksjoner til immun-celle-subenhetene og en farmasøytisk akseptabel bærer. Typiske immun-modulerings-sentre ved modulering av ekspresjon av gen(er) som forsterker Th1-immunresponser eller reduserer Th2-immunresponser. Funksjoner som forbindelsene med formel 1 påvirket innbefatter ekspresjon av CD-molekyler eller endring av andelen av celle-subenheter, f.eks. CD4⁺ eller CD8⁺ T-celler, eller deres relative antall i et individs blod eller vev. CD-molekyler tar del i funksjonen til forskjellige immun-celle-subenheter og kan være nyttige som markører for immun-funksjon *in*

vivo. I noen aspekter aktiverer forbindelsene med formel 1 immun-celler som generelt endrer (øker eller nedsetter) ekspresjonen av, eller endrer antallet celler som uttrykker kombinasjoner av, CD4, CD6, CD8, CD25, CD27, CD28, CD30, CD38, CD39, CD43, CD45RA, CD45RO, CD62L, CD69, CD71, CD90 eller HLA-DR-molekyler. Ofte er antallet celler som uttrykker disse molekyler økt, f.eks. CD25, CD16 eller CD69. Typisk er slike økninger observert som en økt andel av sirkulerende hvite blodceller som uttrykker ett eller flere av disse molekyler. I noen tilfeller er antallet slike molekyler pr. celle påvisbart endret.

Ekspresjon av ett eller flere adhesjonsmolekyler CD2, CD5, CD8, CD11a, CD11b, CD11c, CD18, CD29, CD31, CD44, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD50, CD54, CD58, CD103 eller CD104 er også påvisbart påvirket etter administrering av forbindelsene med formel 1 til et individ. Ofte er antallet celler som uttrykker disse molekyler økt, f.eks. CD5 eller CD56.

Adhesjonsmolekylene fungerer i forskjellige aspekter av immunresponser, så som binding til klasse I MHC-molekyler, transdusering av signaler mellom celler eller binding til molekyler i den ekstracellulære matris forbundet med endotelceller eller andre celletyper. Administrering av forbindelsene med formel 1 til et individ påvirker også antallet av visse immun-celle-subenheter, f.eks. NK-celler (f.eks. CD8⁻, CD56⁺ eller CD8⁺, CD56⁺) eller lymfokin-aktiverede dreperceller (LAK). Økt sirkulasjon av NK- eller LAK-celler er typisk observert, som blir reflektert i økt antall celler som uttrykker én eller flere av CD16, CD38, CD56, CD57 eller CD94. Økt antall av sirkulerende dendrittcelle-forløpere er også observert, som vist ved økning i celler som uttrykker én eller flere av CD11c, CD80, CD83, CD106 eller CD123. Selv om man kan observere en økt andel av sirkulerende hvite blodceller som uttrykker ett eller flere av disse molekyler, er i noen tilfeller antallet slike molekyler pr. celle påvisbart endret. Både celleantallet og the densiteten til CD-molekyl pr. celle kan også bli påvisbart modulert. Modulering av immun-celle-subenheter inntreffer typisk ved intermitterende dosering av en forbindelse med formel 1.

Ekspresjon av én eller flere "homing"-reseptorer så som CD62L, kan også påvisbart påvirkes etter administrering av forbindelsene med formel 1 til et individ. Ofte er antallet celler som uttrykker disse molekyler økt, f.eks. CD62L.

Andre CD-molekyler som blir modulert ved nærvær av forbindelsene med formel 1 hos et individ, innbefatter cytokinreseptor-molekyler så som CD115,

CDW116, CD117, CD118, CDW119, CD120a, CD120b, CD121a, CD121b, CD122, CD123, CD124, CD125 CD126, CDW127, CDW128 eller CDW130. Ofte vil antallet reseptor-molekyler pr. celle bli modulert. F.eks. vil reseptorer for cytokiner som medierer Th1-immunresponser (f.eks. IL-2, γ IFN) typisk øke i eller på celler som medierer Th1-immunresponser. Modulering av disse molekyler kan skje ved direkte vekselvirkning med en reseptor(er) i cellen som uttrykker cytokin-reseptoren eller indirekte ved modulering av cytokinsyntese i de angjeldende celler eller i andre celler, typisk immun-celler, som kan vekselvirke med cellene hvis reseptor-syntese blir modulert.

Behandling av et individ med en forbindelse med formel 1 kan resultere i en endring på minst 25-50% over eller under (f.eks. minst 30% eller minst 40% over eller under) kontroll- eller basis-nivået til noen immun-celle-subenheter. F.eks. opptrer økninger på mer enn omtrent 30% i det totale antall aktiverte CD8⁺ T-celler, f.eks. CD8⁺, CD69⁺, CD25⁺ T-celler, CD8⁺, CD69⁺, CD25⁻ T-celler eller CD8⁺, CD69⁻, CD25⁺ T-celler, vanligvis 7 dager etter en enkelt dose av en forbindelse med formel 1 til et individ. Slike økninger kan være større enn 50%, 60% eller 100% i det totale antall aktiverte CD8⁺ T-celler eller "subsets" av aktiverte CD8⁺ T-celler hos enkelt-individer. Typisk er slike økninger i omtrent det totale antall aktiverte CD8⁺ T-celler eller "subsets" av aktiverte CD8⁺ T-celler gjennomsnittlig omtrent 30-40%, idet enkeltindivider erfarer økninger over 100% i antallet aktiverte CD8⁺ T-celler pr. enhet blodvolum, sammenlignet med basis-nivået.

Administrering av forbindelsene med formel 1 kan påvirke andre immun-celle-subenheter. F.eks. øker konsentrasjonen av sirkulerende CD4⁺, CD69⁺, CD25⁻ (Th1-hjelperceller) og CD8⁺, CD16⁺, CD38⁺ LAK-celler eller CD8⁻, CD16⁺, CD38⁺ LAK-celler typisk under eller etter doseringsforløpet til et individ med en forbindelse med formel 1. CD8⁻, CD16⁺, CD38⁺ og CD8⁺, CD16⁺, CD38⁺ (ADCC effektor-celler) og "low side scatter"-Lin⁻, DR⁺, CD123⁺ (dendritt-forløpere) eller "low side scatter"-Lin⁻, DR⁺, CD11c⁺ (dendrittceller eller forløpere) kan vise beskjedne til betydelige økninger.

Hos individer som er immunosupprimert, f.eks. av infeksjon (f.eks. viral (HIV, HCV), bakteriell infeksjon eller parasitt-infeksjon) eller av kjemoterapi (f.eks. en antiviral-terapi, en cancer-kjemoterapi eller en strålingsterapi), resulterer administrering av forbindelsene med formel 1 til individet i en fordelaktig

forandring i balansen til Th1- eller Th2-responser individet kan stille opp med tross immunosuppresjon. Når Th1-responser er sub-optimale eller utilstrekkelige, resulterer behandling med en forbindelse med formel 1 i forsterkede Th1-responser eller en reduksjon i Th2-responser. Omvendt, når Th2-responser er

5 sub-optimale eller utilstrekkelige, resulterer behandling med en forbindelse med formel 1 i forsterkede Th2-responser eller en reduksjon i Th1-responser. Forbindelsene med formel 1 kan således benyttes til å endre naturen til et individs immunrespons til å resultere i en mer balansert immunrespons fra immuno-

10 suppresjon. Alternativt kan forbindelsene selektivt undertrykke upassende eller uønskede immunresponser. Forsterkede Th1-responser synes minst delvis å skyldes én eller flere av (i) en reduksjon i biologiske hemninger, f.eks. høye nivåer av IL-4 eller IL-10, på Th1-funksjoner med på forhånd eksisterende forhåndsbehandlede "primed" Th1-effektor-celler, (ii) forsterket differensiering av

15 forsterket funksjon av aksessorisk cellefunksjon, f.eks. antigen-presentasjon av dendritt-forløperceller eller av makrofager, (iv) forsterket proliferasjon og differensiering av Th1-forløper eller progenitor-celler, (v) forsterket IL-12-ekspressjon i dendrittceller eller deres forløpere, som resulterer i forsterket differensiering av Th1-celler fra Th0-forløpere, (vi) forsterket ekspressjon eller

20 aktivitet hos faktorer forbundet med Th1-funksjoner, for eksempel IL-2, gamma-interferon (γ IFN) eller lymfotoksin.

Ett aspekt ved fremgangsmåtene ifølge oppfinnelsen, er en endring i ekspressjonen av IL-4 eller IL-10 som opptrer etter administrering av en forbindelse med formel 1, for eksempel BrEA, til et individ. En konsekvent observasjon er at

25 ekstracellulære IL-14- eller IL-10-nivåer raskt nedsettes til nivåer som ikke er påvisbare med ELISA. Intracellulære IL-10-nivåer blir redusert til nivåer som er nær eller under grensene for påvisning ved strømnings-cytometri. Administrering av en forbindelse med formel 1 til et individ tilveiebringer således et middel til å inhibere en eller begge av disse interleukiner. Slik inhibering kan være forbundet

30 med forsterkning av Th1-immunresponser relativt til Th2- eller Th0-responser, for eksempel i individer hvor Th1-responser er undertrykket (for eksempel av viral, bakteriell eller parasitt-infeksjon (HIV, HCV, etc.) eller kjemoterapi) eller er på andre måter sub-optimale. Hos mange individer er nivåer av enten IL-4 eller IL-10, vanligvis IL-10, før dosering med en forbindelse med formel 1, lav eller ikke

påvisbar. I disse individer resulterer dosering med forbindelsen med formel 1 i et raskt fall i interleukin som er påvisbart, vanligvis IL-4.

- I noen utførelsesformer administreres forbindelsen(e) med formel 1 til et individ som har en patogen infeksjon, så som en viral, bakteriell eller parasitt-
- 5 infeksjon. Forbindelsene med formel 1 kan tas i betraktning for anvendelse ved et bredt utvalg av infeksjoner (se for eksempel J.B. Peter, editor, *Use and Interpretation of Laboratory Tests in Infectious Disease*, 5th edition, Specialty Laboratories, Santa Monica, CA 90404, 1998, sidene 1-271), siden forbindelsene generelt forsterker Th1-immunresponsen og/eller reduserer Th2-immunresponsen.
- 10 Vanskeligheter ved behandling av noen infeksjoner, for eksempel progressiv toksoplasmisk encefalitt, malaria, tuberkulose, leishmaniasis og schistosomiasis, synes ofte å være forbundet med uønskede Th2-immunresponsen. Typisk forbindes uønskede Th2-immunresponsen med, eller forårsakes av, økt ekspresjon av ett eller flere cytokiner eller interleukiner så som IL-4 og IL-10.
- 15 Administrering av en forbindelse med formel 1, eller andre forbindelser beskrevet her, vil generelt redusere ekspresjonen av ett eller flere av de Th2-assosierte cytokiner eller interleukiner. På samme tid forsterker forbindelsene ekspresjonen av ett eller flere cytokiner eller interleukiner forbundet med Th1-immunresponsen. På grunn av deres kapasitet til å modulere Th1- og Th2-immunresponsen, er
- 20 forbindelsene nyttige for mange forskjellige kliniske tilstander, for eksempel infeksjon, immunosuppresjon eller cancer, hvor en forsterket Th1-immunrespons er ønsket. For eksempel i disseminert eller diffus tuberkulose ville en redusert Th2-respons være ønskelig for å tillate en pasient å nedsette progresjonen av sykdommen eller for å fjerne infiserte celler mer effektivt.
- 25 Liposomformuleringer kan bli benyttet for å forsterke frigivelse av forbindelsen(e) med formel 1 til visse celletyper så som tumorceller (for eksempel US-patent 5714163) eller til celler i det reticuloendoteliale system ("RES"). RES innbefatter makrofager, mononukleære fagocytter, celler som kler sinusoidene i milten, lymfeknuter og benmarg, og de fibroblastiske retikulære celler i
- 30 hematopoietiske vev. Generelt er RES-celler fagocytiske og de er mål for målrettet frigivelse av en forbindelse(r) med formel 1 *in vitro* eller *in vivo* ved anvendelse av liposomer, eller andre preparater eller formuleringer. Således kan man frigi forbindelse med formel 1 til et neoplasma som stammer fra reticuloendotelialt vev (reticuloendotelium). Liposomene kan også eventuelt omfatte et

peptid fra et infeksiosøst middel så som en malaria-parasitt. Peptidene kan lette frembringelsen av en MHC klasse II og B-celle-respons.

Vaksine-hjelpestoffer. Forbindelsene beskrevet heri kan også anvendes
5 som vaksine-hjelpestoffer med immunogener eller bestanddeler av immunogene preparater for å fremstille antistoffer som er i stand til å binde seg spesifikt til forbindelsene med formel 1, deres metabolske produkter som har immunologisk gjenkjente epitoper (seter for antistoff-binding) eller til standard antigener som anvendes for vaksinerings mot for eksempel infeksiose agenser eller maligne
10 celler. De immunogene preparater for dette er nyttige som mellomprodukter i fremstillingen av antistoffer som binder seg til forbindelser med formel 1 for anvendelse ved for eksempel diagnostiske, kvalitetskontroll-, eller lignende, metoder, eller i målinger for forbindelsene eller deres nye metabolske produkter. I tillegg er forbindelsene nyttige for å vende antistoffer mot ellers ikke-immunogene
15 polypeptider, ved det at forbindelsene kan tjene som haptene seter som stimulerer en immunrespons.

Hydrolyseprodukter av interesse innbefatter produkter av hydrolysen av de beskyttede sure og basiske grupper omtalt ovenfor. I noen utførelsesformer er de sure eller basiske amider som omfatter immunogene polypeptider så som
20 albumin, "keyhole limpet hemocyanin" og andre beskrevet nedenfor, nyttige som immunogener. De metabolske produktene beskrevet ovenfor kan ha en vesentlig grad av immunologisk kryss-reaktivitet med forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Således vil antistoffene ifølge denne oppfinnelse være i stand til å binde seg til de ubeskyttede forbindelsene ifølge oppfinnelsen, uten å binde seg til de beskyttede
25 forbindelsene; alternativt vil de metabolske produktene være i stand til å binde seg til de beskyttede forbindelsene og/eller de metabolske produktene uten å binde seg til de beskyttede forbindelsene ifølge oppfinnelsen, eller vil være i stand til å binde seg spesifikt til en hvilket som helst av alle tre. Antistoffene vil ønskelig ikke i vesentlig grad kryssreagere med naturlig forekommende materialer. Vesentlig
30 kryssreaktivitet er reaktivitet under spesifikke målingsbetingelser for spesifikke analytter tilstrekkelig til å forstyrre målingsresultatene.

Typisk er polypeptidet konjugert til et sete på forbindelsen ifølge oppfinnelsen fjernt fra epitopen som skal gjenkjennes.

Konjugatene fremstilles på vanlig måte. For eksempel er tverrbindingsmidlene N-hydroksysuksinimid, ravsyre-anhydrid eller C₂₋₈-alkyl-N=C=N-C₂₋₈-alkyl nyttige ved fremstilling av konjugatene ifølge denne oppfinnelse. Konjugatene omfatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen tilknyttet med en binding eller en

5 koblingsgruppe på 1-100, typisk 1-25, mer typisk ca. 1-10 karbonatomer, til den immunogene substans. Konjugatene blir skilt fra utgangsmaterialer og biprodukter under anvendelse av kromatografi eller lignende, og blir deretter sterilt filtrert og hatt på en liten medisinflaske for lagring. Syntetiske fremgangsmåter for fremstilling av haptens-bærer-immunogener er blitt beskrevet, se for eksempel G.

10 T. Hermanson, Bioconjugate Techniques Academic Press, 1996, sidene 419-493.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelse kan bli tverrbundet for eksempel via hvilken som helst av en eller flere av følgende grupper: en hydroksylgruppe, en karboksylgruppe, et karbonatom eller en amingruppe. Inkludert i slike forbindelser er amider av polypeptider, hvor polypeptidet tjener som en ovenfor beskrevet

15 beskyttelsesgruppe.

Dyr blir typisk immunisert mot de immunogene konjugater eller derivater og antisera eller monoklonale antistoffer fremstilt på vanlig måte.

I utførelsesformer hvor forbindelsene med formel 1 benyttes som hjelpestoffer for å forsterke et individs immunrespons mot antigener så som proteiner, peptider eller virus eller cellepreparater, blir forbindelsen med formel 1

20 administrert på omtrent samme tid som antigenet gis til individet, for eksempel innen omtrent 7 dager etter administrering av antigenet til individet. I noen utførelsesformer administreres forbindelsen med formel 1 1, 2, 3 eller 4 dager før antigenet administreres til individet. I andre utførelsesformer blir forbindelsen med

25 formel 1 administrert til individet samme dag som antigenet blir administrert til individet. I ytterligere utførelsesformer blir forbindelsen med formel 1 administrert 1, 2 eller 3 dager etter at antigenet ble administrert. Forbindelsen med formel 1 kan bli administrert til individet ved anvendelse av en hvilken som helst av formuleringene eller utleveringsmetoder beskrevet heri eller i referansene angitt

30 heri. Aspekter ved oppfinnelsen innbefatter preparater eller formuleringer som omfatter en forbindelse med formel 1, en eller flere eksipienter og et antigen eller et antigen-preparat så som sprengte celler eller vira eller så som svekkede vira eller en DNA-vaksine.

Beslektede utførelsesformer innbefatter en fremgangsmåte som omfatter å administrere til et individ (for eksempel et pattedyr så som et menneske eller en primat) eller frigi til individets vev, en effektiv mengde av en forbindelse med formel 1 og et spesifikt antigen. Disse fremgangsmåter er nyttige til å forsterke

5 individets immunrespons til antigenet. Immunresponsen som er forsterket innbefatter en immunrespons i en slimhinne til et antigen så som et protein, peptid, polysakkarid, en mikroorganisme, tumorcelle-ekstrakt eller dødelig bestrålt tumor eller patogene celler (for eksempel antigener eller celler fra melanom, nyrecelle-carcinom, brystcancer, prostatacancer, godartet prostata-hyperplasi,

10 virus eller bakterier, eller annen tumor eller patogen som beskrevet heri). Aspekter ved disse utførelsesformer innbefatter å forsterke individets immunrespons når et antigen eller immunogen administreres intranasalt eller oralt. I disse aspekter blir forbindelsen med formel 1 administrert omtrent samtidig med antigenet eller innen omtrent 3-72 timer etter antigen-administrering.

15 Anvendelsen av immun-moduleringsmidler for å forsterke immunresponsen til en vaksine er blitt beskrevet, for eksempel US-patent 5518725.

Andre anvendelser for forbindelsen(e) med formel 1 innbefatter å administrere forbindelsen(e) til et individ som lider av en patologisk tilstand(er). Behandlingen kan behandle eller lindre kilden til tilstanden(e) og/eller symptomer

20 forbundet med den patologiske tilstanden(e), så som infeksjon med et patogen(er) (vira, bakterier, sopp), en ondartet tilstand, uønsket immunrespons, dvs. en immunrespons som forårsaker patologi og/eller symptomer, for eksempel autoimmun-tilstander eller allergi eller tilstander så som hypo-proliferasjonstilstander, for eksempel normal eller svekket vekst av vev, eller

25 sårheling eller brannsårheling, eller en immunosuppresjons-tilstand, for eksempel tilstander kjennetegnet ved fravær av en ønsket respons og/eller eller upassende grad av ønsket respons.

Mange cancertyper eller ondartede tilstander forbindes med en uønsket Th2-immunrespons eller en utilstrekkelig Th1-respons. En utilstrekkelig Th1-

30 immunrespons kan spille en rolle i kapasiteten som ondartede celler har til å unnsnippe immun-overvåking. Disse tilstander innbefatter ikke-småcellet lungecancer, bronkogen carcinom, nyrecellecancer eller carcinom, lymfom, gliom, melanom, pankreatisk eller gastrisk adenocarcinom, humant papillomavirus-

assosiert cervikal intraepitelial neoplasi, cervicalt carcinom, hepatom og kutant T-celle-lymfom (mycosis fungoides, Sezary-syndrom).

I noen av disse utførelsesformer kan individets hyperproliferasjon eller ondartede tilstand være forbundet med ett eller flere patogener. For eksempel

5 hepatocellulært carcinom forbundet med HCV eller HBV, Kaposi sarkom forbundet med HIV-1 eller HIV-2, T-celle-leukemi forbundet med HTLV I, Burkitts lymfom forbundet med Epstein-Barr-virus eller papillomer eller carcinomer forbundet med papillom-vira (HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 45) eller gastrisk adenocarcinom eller gastrisk MALT-lymfom forbundet med

10 *Helicobacter pylori*-infeksjon. I andre utførelsesformer administreres forbindelsen(e) med formel 1 til et individ som har en hyperproliferasjons-tilstand som ikke synes å være forbundet med et patogen, for eksempel melanom, eller cancer eller precancer som oppstår i halsen, spiserøret, magen, tarmen, tykktarmen, eggstokken, lungene, brystet eller sentralnervesystemet.

15 I et eksempel på en utførelsesform blir menneskelige pasienter som lider av melanom eller melanom-forløperlesjoner behandlet med en topisk krem-formulering inneholdende 2-20 vekt% BrEA. Kremen påføres primære nevi (dysplastiske nevi eller vanlige ervervede nevi), primære hudmelanomer, sekundære hudmelanomer og huden rundt neviene eller melanomene. Områdene som skal

20 behandles blir vasket med såpe eller penslet med en alkohol (for eksempel etanol eller isopropanol) før administrering av kremen, når dette er praktisk. Omtrent 0,1-0,4 g krem, avhengig av størrelsen av det behandlede område, påføres en eller to ganger pr. dag pr. behandlet område eller lesjon i omtrent 10-20 dager. Kremen etterlates uforstyrret på administreringsstedet i omtrent 15-30 min. før

25 pasienten gjenopptar normal aktivitet. Progresjon av nevi og melanomer blir forsinket hos flertallet av pasientene og betydelig tilbakegang observeres for noen lesjoner. Etter innledende behandling blir formuleringen administrert annenhver dag i minst 1-4 måneder ved anvendelse av den samme dosering beskrevet for den innledende runde med behandling. For disse pasientene blir standard terapi

30 for å behandle forløperlesjoner eller melanom, for eksempel dimetyl-triazenoimidazol-karboksamid eller nitrosourinstoffer (for eksempel BCNU, CCNU) eventuelt startet eller fortsatt i henhold til anbefalingene fra pasientens doktor og med pasientens informerte samtykke. I tilfeller hvor en tumor eller en forløperlesjon blir fjernet kirurgisk og stedet ikke er tilstrekkelig helet, fortsetter

pasienten eventuelt å anvende den topiske formulering på stedet og det nærliggende omgivende område annenhver dag i minst 1 til 4 måneder. I noen av disse utførelsesformer administreres en forbindelse(r) med formel 1 daglig kontinuerlig som et oralt preparat eller formulering, for eksempel for en

5 forbindelse(r) med formel 1 som er en ny forbindelse i og for seg. BrEA blir eventuelt også administrert ved systemisk å anvende for eksempel en formulering beskrevet i eksemplene nedenfor, for å gi 1-5 mg/kg/dag annenhver dag i omtrent 1 uke til omtrent 4 måneder, for eksempel i tilfelle av malignt melanom.

Utilstrekkelige Th1-immunresponser forbindes ofte med viral infeksjon.

10 Virale infeksjoner kan stamme fra DNA- eller RNA-vira, for eksempel herpesvira, hepadnavira, adenovira, retrovira, togavira, alfavira, arbovira, flavivira, rhinovira, papillomavira og/eller pensivira. Eksempler på vira er blitt beskrevet. Se f.eks. B. N. Fields, et al.: editors, Fundamental Virology, 3rd edition, 1996, Lippencott-Raven Publishers, se kapittel 2 på sidene 23-57, innbefattende tabell 4 på sidene

15 26-27, tabell 5 på sidene 28-29, kapittel 17 på sidene 523-539, kapittel 26-27 på sidene 763-916, kapittel 32 på sidene 1043-1108 og kapittel 35 på sidene 1199-1233. Som benyttet her, omfatter retrovira menneske- og dyre-vira, f.eks. HIV-1, HIV-2, LAV, humant T-celle-leukemivirus I ("HTLV I"), HTLV II, HTLV III, SIV, SHIV, FIV, FeLV. Ytterligere vira, innbefattende deres genogrupper, "clades",

20 isolater, stammer og så videre, som kan etablere en virusinfeksjon, innbefatter humant hepatitt C-virus ("HCV"), humant hepatitt B-virus ("HBV"), humant hepatitt A-virus ("HAV"), ande-hepatittvirus, "woodchuck"-hepatittvirus, menneske- ("HPV", f.eks. HPV 6, HPV 11, HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 45) eller dyre-papillomavira, Poliovirus, Herpes simplex virus 1 ("HSV-1"), Herpes simplex virus 2 ("HSV-

25 2"), humant Herpesvirus 6 ("HHV-6"), humant Herpesvirus 8 ("HHV-8"), Denguevirus (typer 1-4), "Western Equine"-encefalitt-virus, Japansk encefalittvirus, Gulfeber-virus og "Bovine Viral"-diarré-virus.

Andre tilstander hvor en immun-ubalanse eller en overdreven Th2-immunrespons er involvert, innbefatter autoimmunsykdommer så som SLE

30 (systemisk lupus erytematosus), osteoporose, multipel sklerose, myastenia gravis, Graves sykdom, midd-forbundet ulcerøs dermatitt, reumatoid artritt og osteoartritt. Overdrevne Th2-immunresponser er også forbundet med et uønsket symptom eller patologi, for eksempel utmattelse, smerte, feber eller økte infeksjonstilfeller, som er forbundet med aldring, allergi og inflammasjonstilstander

så som allergisk bronkopulmonær aspergillose hos pasienter med cystisk fibrose, atopisk astma, allergisk sykdom i åndedretsorganene, allergisk rhinitt, atopisk dermatitt, subepitelial fibrose ved hyperreaktivitet i luftveiene, kronisk sinusitt, sesongbetont ("perennial") allergisk rhinitt, Crohns sykdom (regional enteritt),
5 ulcerøs colitt, inflammatorisk tarmsykdom, fibroserende alveolitt (lungefibrose).

Andre kliniske indikasjoner som har blitt forbundet med eller har et symptom(er) som er i overensstemmelse med overdrevet Th2-immunrespons, for eksempel utmattelse, smerte, feber eller økte infeksjonstilfeller, er schizofreni, akutt myelitt, sarcoidose, brannskader, traume (for eksempel benbrudd, blødning,
10 kirurgi) og immunresponser til xenotransplantasjon. Denne vanlige, underliggende immun-komponent i minst noe av patologien ved alle disse tilstander, tillater at ett enkelt middel effektivt kan benyttes for å behandle tilstanden eller for å behandle ett eller flere symptomer som er forbundet med utilstrekkelig Th1-responser eller med overdrevne Th2-responser. I alle tilstandene hvor en utilstrekkelig Th1-
15 respons eller en uønsket Th2-respons er til stede, skjer lindring av ett eller flere symptomer forbundet med tilstanden, ved å administrere en effektiv mengde av en forbindelse med formel 1 i henhold til fremgangsmåtene beskrevet her. Således kan man periodisk administrere en forbindelse med formel 1 ved anvendelse av en formulering og en administreringsmåte som beskrevet her.

20 I noen anvendelser kan forbindelsen(e) med formel 1 direkte og/eller indirekte gripe forstyrrende inn i replikasjon, utvikling eller celle-til celle-overføring av et patogen så som et virus eller en parasitt (malaria). Forbedring av et individs kliniske tilstand kan skje på grunnlag av en direkte virkning på et infeksiosøst agens eller på en malign celle. Inngripen i cellulær replikasjon kan skyldes inhibering av
25 ett eller flere enzymer som en parasitt eller en infisert celle benytter for normal replikasjon eller metabolisme, for eksempel glukose-6-fosfat-dehydrogenase, som påvirker cellulær dannelse av NADPH (se for eksempel Raineri et al., Biochemistry 1970 9: 2233-2243). Denne virkning kan bidra til cytostatiske effekter som noen forbindelser med formel 1 kan ha. Modulering av cellulær
30 enzymerkspresjon eller aktivitet kan også gripe inn i replikasjon eller utvikling av et patogen, for eksempel HIV eller malaria-parasitter eller i replikasjon eller utvikling av neoplastiske celler, for eksempel inhibering av angiogenese. Klinisk forbedring vil også generelt være et resultat av en forsterket Th1-immunrespons.

I andre anvendelser er utførelsesformer en metode som omfatter å kontakte en forbindelse(r) med formel 1 med en celle(r), hvorved forbindelsen(e) med formel 1 danner et kompleks med en steroid-hormonreseptor eller resulterer i moduleringen av en biologisk aktivitet. Steroid-hormonreseptoren kan være en

5 "orphan"-nukleær hormonreseptor som oppviser en moderat eller høy bindingsaffinitet til en forbindelse(r) med formel 1. I noen utførelsesformer er steroid-reseptoren en kjent steroid-reseptor. Biologiske effekter fra vekselvirkning mellom en forbindelse med formel 1 og en reseptor, kan føre til forstyrrende inngripen i replikasjonen eller utviklingen av et patogen eller selve

10 cellen(e). For eksempel kan ekspresjon av HIV-transkripter i HIV-infiserte celler bli endret. Komplekset reseptoren-forbindelsen med formel 1 kan direkte gripe forstyrrende inn i LTR-avhengig transkripsjon av HIV-gener, noe som fører til redusert viral replikasjon.

Forbindelsene med formel 1 vekselvirker typisk med én eller flere

15 biologiske ligander for å bevirke en biologisk respons. For å lette identifiseringen av kandidat-bindingspartnere for forbindelsene med formel 1, kan man benytte en radiomerket forbindelse med formel 1 som er koblet til en bærer, vanligvis en fast bærer, som et hjelpemiddel til å utvinne kandidat-bindingspartnerne. Forbindelsen med formel 1 kan være koblet til bæreren via for eksempel 3-, 7-, 16- eller 17-

20 posisjonen til steroid-kjernen. Koblingsmidler er kjent for slike anvendelser og innbefatter homobifunksjonelle og heterobifunksjonelle midler, hvorav mange er kommersielt tilgjengelige. Koblingsmidlet man benytter vil typisk omfatte omtrent 2-20 koblede atomer. De koblede atomer omfatter vanligvis for det meste karbon, med ett, to eller tre oksygen-, svovel- eller nitrogenatomer som erstatter ett eller

25 flere karbonatomer. Man kan benytte et cDNA-ekspresjons-bibliotek som man har laget av egnede celler eller vev som en kilde for kandidat-bindingspartnere. Cellene eller vevene kan oppnås fra et pattedyr eller en virveldyr-vert, for eksempel menneske, mus, fugl, primat, eller fra andre kilder, for eksempel insekter (for eksempel *Drosophila*), andre virvelløse dyr (for eksempel gjær,

30 bakterier, *Mycoplasma* sp., *Plasmodium* sp., *Tetrahymena* sp., *C. elegans*) eller andre organismegrupper eller arter listet opp heri eller i det angitte referanser. Egnede vev innbefatter hud, levervev eller -celler, innbefattende hepatocytter og Kupfer-celler, fibrocytter, monocytter, dendrittceller, nyreceller og -vev, hjerne- eller andre sentralnervesystem-celler eller -vev, innbefattende nevroner,

astrocytter og gliaceller, vev fra det perifere nervesystem, lunge, tarm, morkake, bryst, ovariet, testikler, muskler, innbefattende hjerte- eller myocyttvev eller – celler, hvite blodceller, innbefattende T-celler, B-celler, benmargsceller og –vev, lymfevev eller -væsker og kondrocytter.

5 Typisk vil en kandidat-bindingspartner som man isolerer fra en ikke-menneskelig kilde ha en human homolog som har lignende bindingsegenskaper for forbindelsen med formel 1. Ikke-humane kandidat-bindingspartnere kan således benyttes for å lette utvinning av de humane homologer, for eksempel ved å fremstille antiserum for utfelling av den humane homolog fra en løsning som
10 omfatter den humane homolog eller ved å sammenligne sekvensen i den ikke-humane kandidat-bindingspartneren med kjente gensekvenser fra menneske. Så snart en slik kilde for kandidat-bindingspartneren er oppnådd, kan den bringes i kontakt med merket forbindelse med formel 1, vanligvis radiomerket med for eksempel ^{14}C eller ^3H , og komplekser som omfatter den merkede forbindelse med
15 formel 1 og kandidat-bindingspartneren blir utvunnet ved anvendelse av for eksempel affinitets-kromatografi eller antistoff-utfellingsmetoder. Utvinningen av komplekset tilveiebringer en kilde for minst delvis renset, kandidat-bindingspartner, dvs. kandidat-bindingspartneren blir anriket, for eksempel minst 10 ganger anriket, eller minst 100 ganger anriket, eller minst 500 ganger anriket,
20 sammenlignet med dens overskudd i det opprinnelige, kandidat-bindingspartner-kildemateriale.

Forbindelsen med formel 1 vil i noen tilfeller modulere (øke eller nedsette) transkripsjon av ett eller flere gener i cellene. I andre tilfeller vil forbindelsen med formel 1 forsterke lysosom-bevegelse i en eller flere av individets NK-celler,
25 fagocytter, monocytter, makrofager, nøytrofiler, eosinofiler, dendrittceller, synoviocytter, mikroglia-celler eller fibrocytter. Slike effekter vil typisk bli mediert direkte eller indirekte via steroid-reseptorer som tjener til å modulere gen-transkripsjon, for eksempel forårsake forsterket proteinkinase C- (PKC) aktivitet i cellene benyttet i målingen, for eksempel $\text{PKC}\alpha$, $\text{PKC}\beta$, $\text{PKC}\gamma$ eller $\text{PKC}\zeta$.

30 I noen anvendelser synes forbindelsen(e) med formel 1 å forårsake en forbedring av ett eller flere av symptomene forbundet med en infeksjon eller en tilstand. For eksempel viser behandling av individer som er immunsupprimert, for eksempel av en retrovirus-infeksjon, cancer-kjemoterapi eller annen årsak, generelt forbedring av ett eller flere assosierte symptomer, så som vekttap, feber,

anemi, utmattelse eller reduserte infeksjonssymptomer som er forbundet med en sekundær infeksjon(er), for eksempel HSV-1, HSV-2, papillom, humant cytomegalovirus ("CMV"), Pneumocystis (for eksempel *P. carinii*) eller Candida- (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis*) infeksjoner. Forbindelsene med formel 1 er

5 også nyttige for å lette restitusjonen av immunsystemet i autologe benmargs-transplantasjons- eller stamcelle-transplantasjons-situasjoner. I noen utførelsesformer blir forbindelsen(e) med formel 1 administrert som en ikke-vandig, flytende formulering som beskrevet her, eller forbindelsen(e) med formel 1 blir administrert i henhold til hvilken som helst av de intermitterende doserings-

10 protokoller beskrevet her, ved anvendelse av faste eller flytende formulering(er). I tilfelle av et individ som har en retroviral infeksjon med symptomer som innbefatter én eller flere, av en relativt lav CD4-telling (for eksempel omtrent 10-200, vanligvis omtrent 20-100), én eller flere ytterligere patogen-infeksjoner (HSV-1, HSV-2, HHV-6, HHV-8, CMV, HCV, en HPV-, *P. carinii*- eller Candida-infeksjon) og én

15 eller flere av anemi, utmattelse, Kaposis sarkom, feber eller ufrivillig vekttap (minst omtrent 5% av kroppsvekten), resulterer administrering av omtrent 0,1 til omtrent 10 mg/kg/dag (vanligvis omtrent 0,4 til omtrent 5 mg/kg/dag) av en forbindelse(r) med formel 1 til individet, typisk i påfallende forbedring av ett eller flere av symptomene innen omtrent 1-4 uker. I andre utførelsesformer blir forbindelsen(e)

20 med formel 1 administrert til et individ som har en tilstand som synes å være forbundet med en viral infeksjon, for eksempel pneumoni eller retinitt forbundet med CMV, nasofaryngealt carcinom eller oral hårete leukoplakia forbundet med Epstein-Barr-virus, progressiv pancefalitt eller diabetes forbundet med Rubella-virus eller aplastisk krise ved hemolytisk anemi forbundet med Parvovirus 19.

25 I et eksempel på en utførelsesform blir menneske-pasienter infisert med HCV dosert med en vandig, isotonisk α -cyklodekstrin- eller β -cyklodekstrin-formulering som inneholder omtrent 20 mg/ml BrEA. Formuleringen gis intravenøst i én enkelt daglig dose eller to mindre doser pr. dag. Pasientene blir dosert med 1 til 10 mg/kg/dag i 4 til 10 dager, fulgt av ingen dosering i 5 til 30

30 dager, fulgt av dosering igjen med cyklodekstrin-formuleringen i 4 til 10 dager. Doserings-regimet gjentas én, to eller flere ganger. Kliniske markører for HCV-infeksjon følges under behandling, for eksempel viral nukleinsyre i blodet eller plasma, leverenzym-nivåer i blodet eller plasma (for eksempel AST/SGOT, ALT/SGPT, alkalisk fosfatase). For disse pasienter blir en standard anti-HCV-

behandling(er), for eksempel interferon og/eller ribavirin, eventuelt startet eller fortsatt i henhold til anbefalingene fra pasientens doktor og med pasientens informerte samtykke. I noen av disse utførelsesformer administreres en forbindelse(r) med formel 1 daglig kontinuerlig, som en bestanddel i et oralt eller
 5 parenteralt preparat eller en formulering, for eksempel for en forbindelse(r) med formel 1 som er en ny forbindelse i og for seg. BrEA administreres også eventuelt systemisk ved anvendelse av for eksempel formuleringen i eksempel 1, for å gi 1-5 mg/kg/dag annenhver dag i omtrent 1 til 4 måneder, eller en oral formulering for å gi omtrent 5-40 mg/kg/dag annenhver dag i omtrent 1 til 4 måneder.

10 I hvilken som helst av utførelsesformene beskrevet her, kan man eventuelt administrere en ytterligere terapeutisk behandling i forbindelse med, dvs. før, under eller etter, administrering av en forbindelse(r) med formel 1 til et individ(er). For eksempel til individer som har en viral eller parasitt-infeksjon og er i forløpet av administrering av en forbindelse med formel 1, kan andre behandlinger også
 15 administreres til individet, for eksempel nukleosid-analoger for virale infeksjoner eller chloroquine for malaria. Slike ytterligere behandlinger vil typisk innbefatte standard-terapi for individets patologiske tilstand(er), men de kan også innbefatte eksperimentelle eller andre behandlinger. For eksempel kan man ko-administrere vitaminer (multivitamin, individuelle vitaminer), antioksidanter eller
 20 andre midler (vitamin E, allopurinol), ernæringsmessige supplementer (flytende protein eller karbohydrat-preparater) eller andre terapi som pasientens medisinske tilstand berettiger og pasientens doktor anbefaler. Hvilke som helst av disse ytterligere behandlinger kan kobles med administreringen av en hvilken som helst av forbindelsene med formel 1, for eksempel BrEA, en ester, karbamat,
 25 karbonat eller aminosyre eller peptid-konjugat derav, i hvilken som helst av utførelsesformene beskrevet her.

Slike ytterligere behandlinger er åpenbare for fagfolk på området. Slike behandlinger er utvalgt basert på tilstanden(e) som skal behandles, kryss-reaktiviteter til ingrediensene og farmako-egenskaper ved kombinasjonen. For eksempel
 30 under behandling av retrovirale infeksjoner hos et menneske eller annet individ, kombineres forbindelsene med formel 1 med én eller flere revers-transkriptase-inhibitorer, protease-inhibitorer, antibiotika eller analgetika. Egnede forbindelser med formel 1 innbefatter dem beskrevet for eksempel i forbindelses-grupper 1 til 42-25-20-6 og ellers heri. Eksempler på revers-transkriptase-inhibitorer er AZT,

3TC, D4T, ddI, ddC, adefovir dipivoxil, 9-[2-(*R*)-[[bis[[[(isopropoksykarbonyl)oksy]-metoksy]fosfinoyl]metoksy]propyl]adenin, (*R*)-9-[2-(fosfonometoksy)propyl]adenin og adefovir. Eksempler på protease-inhibitorer er indinavir, nelfinavir, ritonavir, crixivan og sequanavir. Fusjons-inhibitorer kan også bli anvendt, f.eks. HIV-

5 fusjons-inhibitorer. Ved behandling av virale infeksjoner i åndedretts-systemet eller andre systemer, for eksempel hepatitt C-virus- ("HCV") eller influenza-virus-infeksjon (f.eks. influenza A eller B), blir preparatene ifølge oppfinnelsen eventuelt benyttet sammen med antivirale midler (så som γ -interferon, amantidine, rimantadine, ribavirin eller forbindelser beskrevet i US-patenter 5763483 (spesielt

10 forbindelser angitt i krav 1 og 2) og 5866601), mucolytika, ekspektorerende midler, bronkodilatorer, antibiotika, antipyretika, eller analgetika.

I noen utførelsesformer blir forbindelse(r) med formel 1 administrert til individer som har en parasitt- eller bakterie-infeksjon, for å nedsette progresjonen av infeksjon, forstyrre replikasjon eller utvikling av den infeksjøs agens eller for å

15 lindre ett eller flere av de medfølgende symptomer, for eksempel vekttap, anemi eller sekundære infeksjoner. Parasitter er malaria-parasitter, sovesyke-parasitter og parasitter forbundet med gastrointestinale infeksjoner. Parasitter og bakterier innbefatter arter, grupper, genotyper, stammer eller isolater av gastrointestinale helminter, microsporidia, isospora, cryptosporidia (*Cryptosporidium parvum*),

20 *Mycobacterium* (*M. avium*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. tuberculosis*, *M. pneumoniae*, *M. penetrans*), *Mycoplasma* (*M. fermentans*, *M. penetrans*, *M. pneumoniae*), *Trypanosoma* (*T. brucei*, *T. gambiense*, *T. cruzi*, *T. evansi*), *Leishmania* (*L. donovani*, *L. major*, *L. braziliensis*), *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. knowlesi*, *P. vivax*, *P. berghei*), *Ehrlichia* (*E. kanis*, *E. chaffeensis*, *E. phagocytophila*, *E. equi*,

25 *E. sennetsu*), *Babesia microti*, *Haemophilus* (*H. somnus*, *H. influenzae*), *Brucella* (*B. militensis*, *B. abortus*), *Bartonella* (*B. henselae*), *Bordetella* (*B. bronchiseptica*, *B. pertussis*), *Escherichia* (*E. coli*), *Salmonella* (*S. typhimurium*), *Shigella* (*S. flexneri*), *Pseudomonas* (*P. aeruginosa*), *Neisseria* (*N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*), *Streptococcus*, *Staphylococcus* (*S. aureus*), *Rickettsia* (*R. rickettsii*),

30 *Yersinia* (*Y. enterocolitica*), *Legionella pneumonia* og *Listeria* (*L. monocytogenes*).

En eller flere av protokollene for intermitterende dosering i henhold til oppfinnelsen eller én eller flere av de flytende, ikke-vandige formuleringer beskrevet her, kan benyttes ved rutinemessig eksperimentering for hvilke som

helst av anvendelsene eller applikasjonene beskrevet her. For en forbindelse(r) med formel 1 som er en ny forbindelse i og for seg, kan forbindelsen(e) administreres til et individ i henhold til protokollen(e) for intermitterende dosering ifølge oppfinnelsen eller i henhold til andre protokoller, for eksempel kontinuerlig
 5 daglig dosering av én enkelt dose eller to eller flere mindre doser pr. dag. I tillegg kan enhver av forbindelsene med formel 1, for eksempel én eller flere av forbindelsene med formel 1 som er nye i og for seg, være til stede i en hvilken som helst fast eller flytende formulering beskrevet her. Disse formuleringer og doseringsprotokoller kan benyttes ved rutinemessig eksperimentering i hvilken
 10 som helst av anvendelsene eller applikasjonene beskrevet her.

Eksempler. Følgende eksempler illustrerer ytterligere oppfinnelsen.

Eksempel 1. BrEA-formulering. To partier av en ikke-vandig BrEA-
 15 formulering ble fremstilt med en BrEA-konsentrasjon på 50 mg/ml in 25% polyetylenglykol 300, 12,5% dehydratisert etylalkohol, 5% benzylbenzoat, og 57,5% propylenglykol som følger. BrEA kom fra Procyte, Inc. De øvrige eksipienter er vist nedenfor.

<u>Eksipient</u>	<u>Spesifikasjon</u>	<u>Leverandørens parti nr.</u>	<u>Sluttprodukt-konsentrasjon</u>
Propylenglykol	USP	Arco Chemical HOC-61220-01104	57,5% (v:v)
Polyetylenglykol 300	NF	Union Carbide 695752	25% (v:v)
Dehydratisert alkohol	USP	McCormick Distilling 97K10	12,5% (v:v)
Benzylbenzoat	USP	Spektrum Pharmaceuticals MG025	5% (v:v)

Formuleringen ble fremstilt ved å oppslemme BrEA i polyetylenglykol 300, og etter tur å tilsette propylenglykol, benzylbenzoat og dehydratisert etylalkohol for

å danne en løsning, som ble fortynnet til det endelige, ønskede volum med ytterligere propylenglykol. Fremgangsmåten er beskrevet nedenfor.

- Den beregnede mengde av polyetylenglykol 300 ble tilsatt til et blandekar. Deretter ble, under blanding, den beregnede mengde BrEA tilsatt til karet og
- 5 blandet i minst 5 min., hvilket ga en glatt blanding, propylenglykol ble tilsatt til karet og blandet i minimum 5 min., hvilket ga en jevn suspensjon. Den beregnede mengde av benzybenzoat tilsettes til karet og blandes i tilnærmet 5 min., hvilket gir en gjennomskinnelig, flytende suspensjon. Dehydratisert alkohol ble tilsatt til karet og blandet i tilnærmet 5 min., hvilket gir en klar, farveløs løsning.
- 10 Propylenglykol ble deretter tilsatt, hvilket ga den ønskede, endelige formulering, og blandet i tilnærmet 5 min. Medikament-løsningen ble overført til en volum-utleveringsinnretning satt til å utlevere 1,2 ml pr. medisinflaske. Under nitrogentrykk ble løsningen filtrert gjennom to 0,2 µm polyvinylidenfluorid-filtre i serie i 2 ml ravfargede medisinflasker i glass. Medisinflaskene ble korket med
- 15 Teflon-belagte, butylgummi-korker og krympe-forseglet. Materialer benyttet i medisinflaskene for produktet er listet opp nedenfor.

<u>Materiale</u>	<u>Kilde</u>	<u>Produkt-kode</u>	<u>Beskrivelse</u>
Medisin-flaske	Wheaton	2702-B51BA	Rørformet medisinflaske, 2 ml/13 mm, glass, type 1 ravfarget
Kork	Omniflex	V9239 FM257/2	13 mm, Teflon-belagt, butylgummi-kork
Forsegling	West	4107	Flipp-forsegling, 13 mm, tåkegrå flipp.

- Produktspesifikasjoner ble undersøkt med én eller flere av følgende
- 20 målinger.

Test	Spesifikasjon	Fremgangs- måte
Fysisk undersøkelse	Klar, farveløs løsning med lett alkoholisk lukt	
Volum-utvinning	NLT* 1,0 ml	USP23<1>
Spesifikk vekt	TBD	USP23<841>
Måling for aktiv bestanddel	90-110% av etikett	HPLC
Sterilitet	Steril	USP23<71>
Endotoksin	<0,1 EU/mg	USP23<85>
Partikkelformig materiale	≥10 µm NMT** 6000/cnt ≥25 µm NMT 600/cnt	USP23<788>

* NLT – ikke mindre enn

**NMT – ikke mer enn

5

Parti-analyse.

Test	Spesifikasjon	Parti 1	Parti 2
Fysisk undersøkelse	Klar, farveløs løsning Med lett alkoholisk lukt	Positiv	Positiv
Volum-utvinning	NLT 1,0 ml	1.15 ml	--
Spesifikk vekt	TBD	1,0411	--
Måling for aktiv bestanddel	90-110% av etikett	103,10 %	104,25%
Sterilitet	Steril	Steril	--
Endotoksin	<0,1 EU/mg	0,024 EU/mg	--
Partikkelformig materiale	≥10 µm NMT 6000/cnt ≥25 µm NMT 600/cnt	26 15	--

Eksempel 2. BrEA medikament-substans og BrEA formuleringsstabilitet.

En fremskyndet stabilitetsstudie av 6 måneders varighet utføres ved anvendelse av BrEA og formuleringene fra eksempel 1. Prøver blir tatt ved tidspunktene 1, 2, 3, 4, 5, og 6 måneder og sammenlignet med spesifikasjonene listet opp i

5 eksempel 1. Reell tids-stabilitet (25°C, 60% relativ fuktighet) utføres ved anvendelse av BrEA-formulering partier 1 og 2, med tidspunkt for uttak av prøver ved 3, 6, 9, 12, 18, 24 og 36 måneder. Etter 3 måneders lagring ved 40°C og 75% relativ fuktighet, er potensialet til BrEA i målingen minst 95% av verdien ifølge etiketten. Resultatene fra stabilitetstesting antyder at BrEA er stabil i

10 minst 3 måneder ved forhøyet temperatur og fuktighet i formuleringene fra parti 1 og 2.

Eksempel 3. Intermitterende doseringsprotokoll for primat. "Pig-tail"

makak-aper infisert med SHIV₂₂₉ retrovirus ble behandlet med en BrEA-

15 formulering som beskrevet i eksempel 1. SHIV₂₂₉ er et rekombinant retrovirus inneholdende HIV- og SIV-sekvenser. J. Thompson et al.: abstract #75, 16th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS, 7.-10. oktober 1998, Atlanta, GA, M. Agy et al.: abstract #67, 16th Annual Symposium on Nonhuman Primate Models for AIDS, 7.-10. oktober 1998, Atlanta, GA. Hos aper etablerer det

20 en aggressiv infeksjon som fører til alvorlige symptomer på sykdom i sluttstadiet i infiserte, ubehandlede dyr omtrent 180-210 dager etter infeksjon. Fire "pig-tail" makak-aper (2/gruppe) fikk subkutane injeksjoner av formuleringen i en mengde av 1 eller 2 mg/kg kroppsvekt i 10 påfølgende dager (protokoll 1). I uke 8 ble 3 av de 4 apene behandlet igjen og 2 behandlings-"naïve" aper ble behandlet med 5

25 mg/kg av formuleringen på en annenhver-dag-basis i en periode på 20 dager (protokoll 2). I uke 19 begynte alle primater som fikk behandling et 3 forløps behandlingsregime med 3 mg/kg av BrEA-formulering én gang daglig i 10 påfølgende dager, gjentatt hver fjerde uke for totalt 3 behandlingsforløp (protokoll 3).

30 Dyrene ble infisert med 1-100 TCID₅₀-enheter administrert intravenøst eller intrarektalt. Virale titre i den første gruppe av dyr varierte fra 10⁶ til 10⁸ før dosering begynte. Alle dyr viste en innledende stigning av viralt SHIV-RNA i plasma. Etter en periode på 2 til 3 uker begynte titre å gå ned, og 3 av de 4 dyrene viste en respons på terapi med gjennomsnittlige virale titre på 0,76 log

under basislinjen i uker 4 til 5 etter igangsetting av behandling. Innen uke 8 hadde titre i alle dyr returnert til basislinje-verdier. Blodglukose-nivåer sank betydelig, alkalisk fosfatase-nivåer ble forhøyet og SGOT/SGT-verdier hadde en tendens til å gå mot den høye enden av normalt. Ingen andre betydelige endringer ble

5 observert i en hvilken som helst av parametrene som ble overvåket. CD4-nivåene i alle apene forble mindre enn 100 celler/mm^3 ved slutten av første protokoll.

Tre av de fem apene i det andre regime (protokoll 2) responderte på BrEA-terapien med en større dybde og varighet av response enn observert ved de lavere dosenivåer. I de responderende dyr var den gjennomsnittlige nedgang

10 under basislinje 1,47 log. De ikke-responderende dyr fra protokoll 1 responderte når de fikk administrert BrEA-formuleringen i protokoll 2. To dyr responderte ikke, ett hver fra gruppen som fikk behandling og den behandlings-"naïve"-gruppen. Det tredje regime (protokoll 3) pågår og dyr blir overvåket.

Apene i denne studien ble reddet fra en infeksjons-studie og den første

15 kohort på fire aper i studien (protokoll 1) var forventet å leve bare noen få uker etter igangsettingen av disse forsøk, siden de begynte å svekkes av sykdomsrelaterte årsaker. Ett dyr døde på dag 356 av en toksisk reaksjon på anestesimidlet benyttet under uttak av en blodprøve for analyse. På tidspunktet for denne søknaden, får de øvrige aper multiple runder av terapi og synes å være

20 ved god klinisk helse. Deres overlevelse var lenger enn 380 dager fra tidspunktet for infeksjon. Behandling med intermitterende dosering av BrEA-formuleringen ble benyttet. Tre kontroll-aper ble infisert med $1-10.000 \text{ SHIV}_{229} \text{ TCID}_{50}$ -enheter og fikk ikke behandling. Disse dyr anses som ikke-behandlings-armen av en overlevelsesstudie. Gjennomsnittlig tid til død for "pig-tailed" makak-aper infisert

25 med SHIV_{229} var 193 dager. Aper som fikk terapi forble ved god klinisk helse i over 350 dager med CD4-nivåer lavere enn 20 celler/mm^3 og uten opportunistiske infeksjoner eller sykdoms-beslektede symptomer, annet enn en mild anemi hos ett dyr.

Disse resultatene viser fullstendig uventede terapeutiske responser hos

30 primatene infisert med SHIV-retroviruset, som er ganske virulent. Resultatene viser at flertallet av individer i disse behandlings-protokoller ikke bare hadde betydelig forlenget overlevelse sammenlignet med ubehandlede kontroller, men også de kliniske symptomer forbundet med retroviral infeksjon forbedret seg dramatisk, til tross for det faktum at CD4-tellinger forble lave, dvs. mindre enn

omtrent 100 CD4-celler/mm³ innledningsvis og mindre enn omtrent 20 CD4-celler/mm³ senere i behandlingsprotokollene. Til dags dato har resultater som disse, dvs. (1) god klinisk helse hos et flertall av individer med lave CD4-nivåer (mindre enn omtrent 150 celler/mm³, spesielt mindre enn omtrent 75 celler/mm³) og (2) ingen kliniske tegn på viral resistens overfor behandling til tross for intermitterende dosering over en forlenget tidsperiode, ikke forekommet før hos primater, mennesker eller et hvilket som helst annet dyr. SHIV₂₂₉-modellen er ekstremt patogen hos "pig-tailed" makak-aper. Begivenheter som opptrer i denne modellen over flere uker ville typisk ta flere år hos mennesker infisert med HIV.

Behandling av aper infisert med dette virus og behandlet med vanlig benyttede anti-retrovirale midler, f.eks. AZT, 3TC eller en protease-inhibitor, er ikke forventet å betydelig påvirke forløpet av sykdomsprogresjonen. Den kliniske tilstanden til dyrene fortsetter å forbedre seg, f.eks. er vektøkning omtrent 8-15% pr. dyr. Disse resultater viser at behandlingen med anvendelse av den intermitterende doseringsprotokollen meget effektiv, til tross for den åpenbare svekkelse av individets spesifikke immunitet, som vist ved de lave CD4-tellinger. Økte CD4-tellinger kan oppnås ved anvendelse av immun-stimulerende midler så som IL2, eller de kan øke spontant hos noen individer så som mennesker, avhengig av behandlings-protokollen, varigheten av dosering eller individets innledende medisinske tilstand. De antivirale effekter vist her, synes å fungere minst delvis ved å forsterke individets immunresponser, f.eks. forsterket immunrespons av fagocyt-celler (NK-celler, monocytter og/eller makrofager), og/eller forsterkning av hvilke som helst av resterende spesifikke immunresponser, om noen, som individet kan være i stand til å mønstre.

25

Eksempel 4. Protokoll for behandling av menneske. Et klinisk forsøk med gradvis stigende dose utføres ved anvendelse av en ikke-vandig formulering inneholdende BrEA eller en annen forbindelse(r) med formel 1, som blir fremstilt i det vesentlige som beskrevet i eksempel 1. Pasientene er behandlings-"naïve" eller har fått behandling og omtrent 3-10 pasienter blir undersøkt ved hvert dose-nivå. Den innledende dose er 25 mg BrEA eller en annen forbindelse(r) med formel 1 som blir administrert parenteralt, f.eks. s.c. eller i.m. Dosen blir administrert én gang eller én gang eller to ganger pr. dag i 1-12 dager, fulgt av ingen dosering i minst 7 dager (f.eks. 7 til 90 dager). Påfølgende doser blir

30

administrert én gang eller én gang pr. dag i 1-12 dager, fulgt av ingen dosering i minst 7 dager (f.eks. 7 til 90 dager). Andre dose-nivåer testet er 20 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg og 300 mg, med hver dose administrert én gang pr. dag som én enkelt dose eller som to, tre eller flere mindre, oppdelte

5 doser. Et forsøk med hensyn til virkningen av en dosering utføres ved anvendelse av samme doseringsprotokoll som i forsøket med gradvis stigende dose, eller den kan alternativt omfatte å dosere en eller to ganger annenhver dag i 3-17 dager, fulgt av ingen dosering i 7-90 dager og deretter gjentakelse av dosen én gang eller to ganger annenhver dag i 3-17 dager. Denne protokoll blir gjentatt uten slutt

10 (f.eks. minst omtrent 3-18 måneder) ved anvendelse av den optimale dose(r) oppnådd fra forsøket med gradvis stigende dose, f.eks. omtrent 10-200 mg/dag av en forbindelse med formel 1.

Eksempel 5. Farmakologiske studier i dyr. Ikke-kliniske studier ble utført

15 ved anvendelse av en oral og en subkutan formulering av BrEA. Rotter fikk oralt administrert ^{14}C BrEA solubilisert i forskjellige eksipienter for å bestemme nivåene av medikament i blod og forskjellige vev. Resultatene av disse foreløpige farmakokinetiske studier antydte at absorpsjonen av BrEA ved oral administrering er omtrent 0,1 to 15%, med minst omtrent 80% utskilt i avføringen.

20 Den ikke-vandige BrEA-formulering ifølge eksempel 1 ble administrert som en enkelt subkutan dose til kaniner. Mer enn 90% av medikamentet forlot injeksjonsstedet innen innen 24 timer etter administrering, og nådde en maksimal konsentrasjon i plasma på omtrent 1,2 % av den injiserte dose åtte til tolv timer etter administrering. Den sirkulerende halveringstid til medikamentet i plasma var

25 omtrent tolv timer. Medikamentet akkumulerte ikke i noen betydelig grad i noe viktig organ og ble primært utskilt i urinen.

BrEA ble administrert subkutan til rotter ved anvendelse av formuleringen ifølge eksempel 1. Tilnærmet 90% av medikamentet forlot injeksjonsstedet innen 24 timer etter administrering, og nådde en maksimal konsentrasjon i plasma på

30 omtrent 0,2 % av den injiserte dose én time etter administrering. Eliminering fra plasma var to-fasisk, med halveringstider på henholdsvis omtrent 12 og 72 timer. BrEA akkumulerte ikke i noen betydelig grad i noe som helst viktig organ, og ble utskilt primært i avføringen. En studie er også utført i Rhesus-aper med formuleringen fra eksempel 1, for å bestemme plasma-farmakokinetikker.

En farmakokinetisk analyse av ^{14}C BrEA i plasma ble utført i to Rhesus-
 aper av hunkjønn. Spormerket forbindelse (16α -brom-3-beta-hydroksy- 5α -[4- ^{14}C]-
 androstan-17-on [50 mCi/mmol]) ble benyttet i en dose på 1 mg/kg som en
 subkutan injeksjon i scapula-området ved anvendelse av et injeksjonsvolum på 1
 5 ml/kg. BrEA ble formulert i 25% polyetylglykol 300, 12,5% absolutt etanol, 5%
 benzylbenzoat, og qs med propylenglykol. 40 μCi ble injisert pr. dyr. Blodprøver
 ble tatt ved 0, 0,5, 1, 2, 4, 8, og 24 timer for bestemmelse av ^{14}C -aktivitet.
 Radioaktiviteten i plasma steg til nesten topp-konsentrasjon i løpet av 8 timer og
 forble på tilnærmet samme nivå til slutten av studien etter 24 timer.

En farmakokinetisk analyse av ^{14}C BrEA ble utført i New Zealand White-
 kaniner. Tyve μCi av ^{14}C 16α -brom-3-beta-hydroksy- 5α -[4- ^{14}C]-androstan-17-on
 (50 mCi/mmol) pluss 1 mg/kg umerket BrEA ble administrert til hver av tre New
 Zealand White-kaniner som en subkutan injeksjon i scapula-området ved
 anvendelse av et injeksjonsvolum på 1 ml/kg. Medikamentet ble formulert i 25%
 15 polyetylglykol 300, 12,5% absolutt etanol, 5% benzylbenzoat, og qs med
 propylenglykol. Blodprøver ble tatt ved 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24 timer for alle tre dyr,
 og ved 48 timer for to av dyrene. Tjuefire og 48 timer etter administrering ble
 henholdsvis ett og to dyr drept, og følgende organer/vev ble innsamlet: hjerne,
 hjerte, nyrer, lever, lunger, skjelettmuskel, milt, og muskel og hud fra
 20 injeksjonsstedet. I tillegg til organene og vevet ble urin og avføring innsamlet, så
 vel som vaskevannet fra buret. BrEA akkumulerte ikke i noen betydelig grad i
 noen av organene listet opp ovenfor. Av organene ble den største masse av
 medikament observert i leveren, som inneholdt tilnærmet 0,8% og 0,12% av den
 injiserte dose ved henholdsvis 24 og 48 timer (gjennomsnitt 0,13%).

25

Prosentandel medikament i organer (kaniner).

Organ eller vev	Dyr 201 24 timer	Dyr 301 48 timer	Dyr 302 48 timer
Hjerne	0,005	0,002	0
Hjerte	0,008	0,003	0,002
Nyrer	0,155	0,055	0,050
Lever	0,76	0,145	0,125

Lunger	0,029	0,019	0,011
Milt	0,002	0	0
Skjelettmuskel (prøvevekt i gram)	0,002 (3,8 g)	0 (6 g)	0 (5 g)
Hud (prøvevekt i gram)	0,008 (8 g)	0,002 (6 g)	0,004 (9 g)

De gjennomsnittlige prosentandeler av den administrerte dose i helblod ble beregnet ved å multiplisere konsentrasjonen av medikament i helblod med det antatte blodvolum i dyrene, 200 ml. Mengden av medikament i blodet når et maksimum ved rundt 8 timer, og en liten mengde var fremdeles til stede ved 48 timer. Mengden av BrEA i helblod var gjennomført lavere enn i plasma, noe som antyder at medikamentet ikke er tatt opp i en merkbar grad av røde blodceller.

In vivo forsøk ble utført for å bestemme biotilgjengeligheten til BrEA via oral administrering ved anvendelse av forskjellige formuleringer. BrEA ble (1) solubilisert i soyaolje, vitamin E-olje, en blanding av vitamin E og cremophore eller (2) BrEA ble mikronisert og kombinert med eller uten et overflateaktivt middel. Disse formuleringer er beskrevet nedenfor. Formuleringene ble administrert oralt til rotter og BrEA-nivåer ble bestemt i blodet, lever, milt, nyre og lymfeknutene. I studiene ved anvendelse av mikronisert BrEA, ble hjernen vurdert for medikamentopptak. Tjuefire-timers urin og avføring ble innsamlet når BrEA ble solubilisert i vitamin E og soyaoljer og vitamin E blandet med Cremophore. Dataene fra disse studier indikerer at BrEA går inn i det lymfatiske system, men blir raskt eliminert fra de andre vevene. Mengden av ^{14}C -radioaktivitet funnet i avføringen 24 timer etter administrering, var 78 til 83%. En kort oppsummering av hvert forsøk er gitt nedenfor og resultatene er gitt i tabell 6.

BrEA (5 mg in 1,0 ml soyaolje eller vitamin E-olje) supplert med ^{14}C -merket BrEA, ble administrert intragastrisk til rotter. Solubilisering av BrEA i vitamin E- eller soyaoljen ble gjort lettere med 50 μL etanol. Dyr (3/tidspunkt) ble målt ved 1,5, 3, 5,5, og 24 timer etter administrering og ^{14}C -radioaktiviteten ble målt i blodet, lever, milt, nyre, lymfeknuter og 24-timers avføring og urin. Resultatene indikerer at, på basis av ^{14}C -radioaktivitet, noe av BrEA tas inn i det lymfatiske

system. Opptaket er større med soyaolje enn vitamin E-olje i blodet, lever, og lymfeknuter.

BrEA (5 mg in 1,0 ml av et vitamin E og cremophore) supplert med ^{14}C -merket BrEA, ble administrert intragastrisk til rotter. Solubilisering av BrEA i vitamin E-cremophore-blandingen ble gjort lettere ved å tilsette 60 μL etanol. Dyr (4/tidspunkt) ble drept ved 2, 3, 5,5 og 24 timer og ^{14}C -radioaktivitet ble målt i blodet, lever, milt, nyre, lymfeknuter og 24-timers avføring og urin. Resultatene indikerer at en liten del av medikamentet tas opp av det lymfatiske system. Å dømme ut fra verdiene i plasma, lever og lymfeknuter, synes det som om medikament-opptaket går saktere sammenlignet med soyaolje eller vitamin E, og dets nærvær i vevet er mer vedvarende.

Rotter, i grupper på tre av hankjønn, fikk oralt administrert 1,0 ml 0,9% NaCl inneholdende 10 eller 32 mg BrEA mikronisert med et overflateaktivt middel, Synperonic PE/F 127 (2,5 vekt%). Rotter ble undersøkt 1,5, 5 og 24 timer etter administrering. Blod, lever, milt, nyre, lymfeknuter og hjernen ble målt med hensyn til ^{14}C -radioaktivitet. Nivåene av BrEA i blodet, sammenlignet med forsøkene med BrEA i vitamin E-olje og soya, var høyere, 0,3% ved 1,5 timer, og økte etter 5 timer til 0,8% og 0,9% av henholdsvis 10 og 32 mg dose. I tillegg var verdiene i lymfeknutene lik dem målt ved 1,5 timer og nivåene ble opprettholdt ved 5 timer (5,3 og 5,0%) og 24 timer (3,7 og 3,1%) for henholdsvis 10 og 32 mg dose (se tabell 6).

I et gjentatt dose-forsøk fikk rotter intragastrisk administrert 1,0 ml 0,9% NaCl inneholdende 2 mg BrEA mikronisert med Synperonic PE/F 127 (2,5 vekt%) hver 6. til 16. timer. Rotter (3/tidspunkt) ble avlivet 40, 72, 84, 90 og 96 timer etter første administrering. Blod, lever, milt, nyre og lymfeknuter ble målt med hensyn til ^{14}C -radioaktivitet. Høyere nivåer i blodet, lever, nyrer og lymfeknuter ble notert i dette forsøk i forhold til tidligere studier.

Rotter, i grupper på tre av hankjønn, fikk oralt administrert 1,0 ml 0,9% NaCl inneholdende 2, 4 eller 10 mg BrEA mikronisert uten et overflateaktivt middel. Rotter ble avlivet 1,5, 5 og 24 timer etter administrering og blod, lever, milt, nyre, lymfeknuter og hjerne ble målt med hensyn til ^{14}C -radioaktivitet. Konsentrasjonen av BrEA mikronisert uten et overflateaktivt middel i de observerte vev var lavere enn BrEA pluss et overflateaktivt middel.

Eksempel 6. Inhibering av parasitter *in vitro*. For *in vitro* antimalaria-testing ble det benyttet mikrotiter-plater. Konsentrasjonen av medikamenter ble fremstilt som pMol/brønn i henhold til WHO's standard-prosedyrer (WHO, 1990).

Testforbindelsen ble oppløst i 15% DMSO i sterilt RPMI-1640. Både Klorokin-følsomme (f.eks. WS/97) og -resistente (f.eks. MN/97) isolater av Plasmodium-arter blir benyttet.

En schizon-inhiberingsmåling ble utført som følger. Mikrotiter-platene ble forhåndsdosert med forskjellige konsentrasjoner av testforbindelsen. 50 µl erytrocytt-suspensjon med parasitter i RPMI-1640 (0,2 ml erytrocytt + 0,3 ml serum + 4-5 ml RPMI-1640) ble oppslemmet i mikrotiter-brønner som inneholdt forskjellige konsentrasjoner av medikament. Tredoble avlesninger ble gjort for hver konsentrasjon.

En ³H-hypoxanthine-innlemmelses-måling ble utført som følger. Testingen ble utført i henhold til fremgangsmåten i Desjardins et al. 1979. Etter 30 timers dyrkning ved 37 grader C, ble samme mikrotiter-plater fra schizon-inhiberingsmåling med andre triplikat-brønner pulset med ³H-hypoxanthine over natten. Celle-suspensjonene ble vasket to ganger på millipore glassfiberfilter med Millipore filter-apparat. Filterskivene ble tellet med hensyn til DPM med et Beckman LS6000 β-scintillasjons-telleapparat. Aktiviteten til medikamentet ble målt ved å plote DPM mot konsentrasjon av medikament.

Aktivitet hos forbindelser mot Klorokin-følsom T996/86 *P. falciparum in vitro*

Konsentra- sjon (µM)	DHEA*	BrEA*	Etien-syre- metylester*	Etian- syre- metyl- ester*
30	65,6	98	60	61,5
15	44	60,1	45,7	47,4
7,5	38,3	50	40,9	45,3
3,25	37,2	43,7	46	41,4
1,875	23,2	40,9	41	43,4
0,938	37,2	31,8	43,3	47,1
IC ₅₀	19,0 µM	7, 5 µM	19,5 µM	17,5 µM

* - % inhibering

Konsentrasjon (nM) Klorokin	% Inhibering Klorokin
200	95,9
100	94,6
50	97,3
25	94,5
12,5	86,8
6,25	27,2
IC ₅₀	9,0 nM

Aktiviteten til 16 α -klorepiandrosteron og 16 α -bromdehydro-epiandrosteron mot Klorokin-følsom T996.86 og Klorokin-resistent KI *P. falciparum in vitro* er vist

5 nedenfor.

		<u>T996.86</u>	<u>KI</u>
16-klorepiandrosteron	IC ₅₀	-9,25 pg/ml	~9,25 μ g/ml
DHEA-Br	IC ₅₀	-25,0 pg/ml	~25,0 μ g/ml

Andre forbindelser med formel 1, f.eks. en hvilken som helst forbindelse i forbindelsesgruppe 1 til 25-6, benyttes på lignende måte for å inhibere Plasmodium-parasitter.

Eksempel 7. Fire-dagers *in vivo*-protokoll for inhibering av Plasmodium berghei. 4-dagers suppressiv-testen er mye brukt og den kan utføres innen en 1-ukes periode. Testen består i inokulering av erytrocytter med parasitter på første dag av forsøket (D₀), fulgt av en injeksjon av testforbindelsen, som også blir administrert på 2., 3. og 4. dag av protokollen. På den 5. dagen blir det tatt

15 blodfilmer og antimalaria-aktivitet vurderes, enten ved beregning av parasitemi, eller ved å avmerke parasittantall på en forhåndsbestemt skala (dvs. 1-5). Peters (Ann. Trop. Med. Parasitol. 64: 25-40, 1970) beskrev en grunnleggende fremgangsmåte ved anvendelse av denne 4-dagers-testen.

Protokollen oppsummeres som følger. Fem TO-mus av hunkjønn ble

25 benyttet pr. testgruppe. *P. berghei* HP15 ANKA-parasitter ble innsamlet ved hjertepunktur ved anvendelse av en heparinisert sprøyte fra en donor-mus med en 30+% parasitemi. Blodet ble fortynnet med fortynningsmiddel (50% HIFCS+50%

- steril PBS) til en endelig konsentrasjon på 1% parasitemi eller 1×10^7 infiserte erytrocytter pr. 0,2 ml av den infiserende suspensjon. Hver mus ble inokulert intravenøst, som ga en mer jevn infeksjonsrate enn intraperitoneal administrering av 0,2 ml av den infiserende suspensjon. Testforbindelser ble fremstilt i doser på
- 5 100 mg/kg i (16,7% DMSO + 83,3% Celacol). Steroid-formuleringene ble administrert intraperitonealt 2 timer etter parasitt-inokulering. Forbindelsene ble administrert én gang om dagen, idet det ble startet på D_0 , og fortsatt de følgende tre dager. Blodfilmer ble laget av haleblod dagen etter den siste dosering av forbindelse og blodet ble fiksert med 100% metanol og farget med 10% Giemsa.
- 10 Parasitemier fikk poeng på en skala på 0-5, hvor 5 er lik kontrollen.
- Et inokulum av 1% parasitemi 1×10^7 erytrocytter/ml, 0,2 ml pr. mus (hunkjønn rase TO-mus), ble gitt ved intravenøs injeksjon. Medikament-administrering begynte 2 timer etter inokulering på dag 1 og fortsatte i 3 dager. Resultatene er vist nedenfor fra blodfilmer fra alle 20 mus på dag 5, da
- 15 parasitemier ble vurdert.

	Forbindelse	Behandling	Parasitemi-poeng (0 - 5)
	BrEA	100mg/kg x 4 dager i.p.*	1
	Etiensyre	100mg/kg x 4 dager i.p.	2
20	DHEA	100mg/kg x 4 dager i.p.	1
	Klorokin	3 mg/kg x 4 dager i.p.	1
	Kontroll	N/A	5

* i.p. = intraperitoneal injeksjon

- 25 I en lignende protokoll blir mus inokulert med en løsning inneholdende 1×10^7 erytrocytter/ml ved I.V.-injeksjon. To timer senere blir medikamentet som gis gitt ved I.V.-injeksjon. BrEA eller en annen forbindelse med formel 1 blir gitt (0,2 ml I.V. eller S.C.) én gang om dagen i 4 dager. Snitt i halen benyttes til å ta blod etter studien. Mus infisert med P. berghei ble benyttet for å få infiserte celler.
- 30 Parasitter blir høstet fra blod fra hjertet hos mus og uinfiserte mus blir infisert ved anvendelse av 0,2 ml blod med 14% parasitemi pr. mus I.V. To timer senere blir den første dosen av BrEA (100 mg/kg I.V. eller S.C.) gitt til de infiserte dyrene. BrEA-formuleringen var en steril løsning inneholdende 15 mg/ml BrEA i 45% hydroksypropyl- β -cyclodekstrin og 0,9% saltoppløsning. 1, 2, 3 og 4 dager etter

infeksjonen av dyrene ble BrEA (100 mg/kg I.V. eller S.C.) gitt til de infiserte dyrene. Ingen dødsfall inntraff i gruppen som fikk I.V. BrEA på dag 30, men alle kontrolldyr var døde på dag 10. Alle dyr behandlet med BrEA gitt S.C. var døde på dag 11.

5

Eksempel 8. *In vitro* og *in vivo* studie på rotte. I *in vitro*-protokollen ble parasitt- (*Plasmodium falciparum*, Klorokin-følsom stamme WT og Klorokin-resistent stamme Dd2) nivået justert til 1% og hemokrit justert til 7% med medium. Ved anvendelse av en 96-brønners plate, ble 50 µl parasitt og 100 µl medikament blandet med media tilsatt til hver brønn og fremgangsmåten utføres in triplo. Platen plasseres i et kammer inneholdende en fysiologisk gassblanding og inkuberes ved 37°C. Medie/medikamentblandingen blir endret ved 24, 48 og 72 timer. På dag 5 (96 timer) lages det preparatglass av hver brønn, farget med Gensia og 500 røde blodceller telles for hvert preparatglass. Det regnes et gjennomsnitt av triplikatene og data blir angitt i prosent inhibering.

I *in vivo*-protokollen ble Lewis-rotter som veide 80-85 gram gitt en standardisert IP-injeksjon av parasitter (*Plasmodium berghei*). Rotter ble deretter intravenøst injisert 2 timer senere med én av behandlingene beskrevet i tabellen nedenfor, returnert til burene sine, matet med standard lab-mat og fikk fri tilgang til vann. Dyrene ble veiet og behandlet igjen 24, 48, og 72 timer etter den første behandlingen og igjen returnert til burene sine og de fikk fri tilgang til mat og vann. Dyrene ble veiet igjen og deretter årelatt ved anvendelse av en 26-gauge-nål på dag 5, 11 og 28 etter inokulasjon. Hemokrit ble målt og blodutstrykningspreparatet blir fremstilt for hver rotte. Blodutstrykningene ble deretter farget ved anvendelse av Gensia og parasitemi-nivået (definert som prosentandelen av røde celler med parasitter) ble bestemt. Dyr ble igjen returnert til sine bur og observert to ganger daglig for tegn på sykdom i utvikling, definert som sløvhet og eller uheldig medikament-reaksjon, som er definert som et tap på 20% av opprinnelig kroppsvekt, i totalt 28 dager. Hvis enten utvikling av sykdom eller medikament-reaksjon blir notert, blir dyrene drept.

BrEA-formuleringen var en steril løsning inneholdende 15 mg/ml BrEA i 45% hydroksypropyl-β-cyklodekstrin og 0,9% saltoppløsning.

Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Kontroll 0,9% Saltoppløsning	Klorokin-kontroll 40 mg/kg	BrEA lav dose 30 mg/kg	BrEA høy dose 60 mg/kg

- De intravenøse injeksjonene ble gitt på dag 0, 1, 2 og 3 og resultatene er vist nedenfor. Resultatene viste at behandling *in vivo* med en formulering som omfatter BrEA, reduserte parasitemi til et nivå sammenlignbart med det sett med
- 5 Klorokin- ("Clq") kontrollen. Resultatene er oppsummert nedenfor.

% RBC parasitemi

Dag 4

	saltoppløsning kontroll	16%
10	Klorokin-kontroll	10%
	lav dose BrEA	9%
	høy dose BrEA	7%

% RBC parasitemi

15 Dag 11

	saltoppløsning kontroll	36%
	Klorokin-kontroll	16%
	lav dose BrEA	12%
	høy dose BrEA	11%

20

- Eksempel 9. Klinisk studie av menneske – parasitt-infeksjon. Respons på medikament-behandling ble gradert i henhold til Verdens Helseorganisasjons kriterier (WHO 1973) i infiserte pasienter. Evaluering av terapeutisk respons ble
- 25 bestemt ved anvendelse av clearance-tid for parasitter og feber. Parasitt-clearance ble uttrykt som tre indikatorer; tiden for parasitt-tellingen til å falle med 50% av før-behandlings- (basislinje) verdien (PC_{50}), (ii) tiden for parasitt-tellingen til å falle med 90 % av basislinje-verdien (PC_{90}) og (iii) tiden for parasitt-tellingen til å falle under nivået for mikroskopisk påvisning (parasitt-clearance-tid PCT) (N.J.

White and S. Krishna: Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 83: 767-777, 1989; White et al.: J. Infect. Dis. 165: 599-600, 1992; White et al.: J. Infect. Dis. 166: 1195-1196, 1992). Clearance-tid for feber ble definert som tiden fra medikament-administrering til den orale eller rektale temperatur falt til eller under 37,2°C og
5 forble slik i minst 48 timer.

Venøst blod (5 ml) ble tatt fra to pasienter før behandling og 4, 6, 8, 12, 18, 20, 24, 30 og 36 timer etter behandling eller ved 4- eller 6-timers intervaller etter behandling, inntil det var fullstendig clearance av perifer parasitemi. Blod ble innsamlet aseptisk og overført til 10 ml sprøyter inneholdende 2 ml sur citrat-
10 dekstrose (ACD) for *in vitro*-dyrking. Før inkubering ble plasma skilt fra de røde blodcellene og de røde blodcellene ble vasket to ganger. Parasitter ble dyrket ved modifisering av standard *in vitro*-dyrkingsteknikker (W. Trager and J.B. Jensen, Science 193:673-675, 1976; A.M. Oduola et al.: J. Protozool. 39: 605-608, 1992). Prøver ble hatt i sterile sentrifuge-kuber innen 10 min. etter innsamling og slynget
15 ned. Supernatant-plasma ble lagret mens de pakkede celler ble vasket to ganger med dyrkningsmedium (vaskemedium, RPMI-1640-medium, inneholdende 25 mM HEPES buffer og 25 mmol/l NaOH). Buffy coat ble fjernet ved vakuum-oppsugning. En 1:10 gangers fortynning ble utført for hver blodprøve med fullstendig vaskemedium [CMP (vaskemedium supplert med 10 % menneske-plasma)]. Én
20 milliliter av hver av prøvene ble overført til 2 brønner i en 24-brønners mikrodyrknings-plate. Kulturene ble inkubert ved 37 grader C i en atmosfære med 5% CO₂, 5% O₂ og 90% N₂ forhåndsblandet gass. Dyrkningsmediet ble endret daglig og tynne blodutstrykninger ble gjort istand for mikroskopi 24 og 48 timer etter at kulturen var blitt satt igang. Dyrkningsprøvene ble fortynnet med vaskede
25 type A Rh-positive røde blodceller uten parasitter, hvis andelen av røde blodceller med parasitter var mer enn 2%.

Mikroskopi. Under *in vivo*-studien ble tynne og tykke blodfilmer fiksert med henholdsvis dehydratisert metanol (100%) og varme, ble farget med 10% Giemsa
30 i 20 min. Parasitemi ble kvantifisert i tynne filmer ved å telle 2000 røde blodceller i klare tilstøtende felter og finne andelen som var parasittbefengt. I tykke filmer ble parasitemi kvantifisert ved å telle parasitter mot leukocytter. En film ble erklært negativ hvis ingen parasitter ble funnet etter undersøkelse av 200 mikroskop-felter av en tykk utstrykning. Under *in vitro* og *ex vivo*-studie ble tynne og tykke

utstrykninger før behandling gradert med hensyn til ring-stadier ved hjelp av metoden til Jiang, som modifisert av Li et al. (J.B. Jiang et al, Lancet 2(8293): 285-288, 1982; K. Silamut og N.J. White Trans. R. Soc. Trop.Med. Hyg. 87: 436-443, 1993; X.L. Li et al, Chi. J. Parasitol. Dis. 12: 296, 1994). Tilnærmet 5000

- 5 erytrocytter ble tellet i klare nærliggende felter 24 og 48 timer etter inkubering av blod tatt på hvert tidspunkt og gradert med hensyn til modenhet i uanselige ringer, små ringer, store ringer, pigmenterte trofozoitter og schizonte. Funksjonell levedyktighet ble anslått som prosentandelen av aseksuelle ringformer i stand til å modnes til pigmenterte trofozoitter eller schizonte etter 24-48 timers dyrkning *in vitro* (W.M. Watkins et al.: Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 87: 75-78, 1993).

- Beregning av parametre. Pasientene fikk akutt symptomatisk, alvorlig, ikke-cerebral ren *P. falciparum*-malaria. De hadde intoleranse overfor oral væske, kroppstemperatur høyere enn 39°C, mer enn 5000 parasitter pr. mikroliter blod, aseksuell parasitemi og de hadde negativ urintest for antimalaria-medikamenter.
- 15 De fikk administrert 25 ml intravenøst hver fjerde time med BrEA oppslemmet i steril 45% β -cyclodekstrin i saltoppløsning i en konsentrasjon på 25 mg/ml. Dette regime ble fortsatt i fire dager. Parasitemi-kvantifisering og klinisk undersøkelse ble gjort én gang hver 6. time i de første 72 timer, fulgt av daglig vurdering av parametrene frem til dag 7 (168 timer) og deretter på dag 14.

- 20 Blodfilmer ble Giemsa-farget og parasitemi-kvantifisering ble gjort i tykke filmer ved å telle 2000 parasitter mot leukocytter, og de tynne filmene ved å finne andelen av infiserte røde blodceller. Respons på medikament-behandling ble gradert i henhold til WHO-kriterier. Evaluering av terapeutisk respons ble gjort ved anvendelse av parasitt- og feber-clearance-tider. Parasitt-clearance ble uttrykt
- 25 som tre indikatorer: Tiden for parasitt-tellingen til å falle med 50% av før-behandlings- (basislinje) verdien (PC_{50}); til å falle med 90% av basislinje-verdien (PC_{90}); og til å falle under nivået for mikroskopisk påvisning (parasitt-clearance-tid) PCT.

- Feber-clearance-tiden ble definert som tiden fra medikament-administrering
- 30 til oral/rektal temperatur falt til under 37,2 grader C og forble slik i mer enn 48 timer. Parasitt-clearance-rate på dag 14 var 100%. Den kliniske respons innbefatter således en effekt på parasitemi i begge pasienter og lindring av ett eller flere symptomer på infeksjon.

Malaria-pasientforsøk med intravenøs BrEA

	Pasient A	Pasient B
Feber- clearance-tid	12 timer	18 timer

5

Parasitt-clearance-tider

Tid til 50% clearance	18 timer	24 timer
Tid til 90% clearance	24 timer	48 timer
<u>Tid til 100% clearance</u>	<u>48 timer</u>	<u>64 timer</u>

10

Eksempel 10. Cellulære studier *in vitro*. Effekten av BrEA på pentosefosfat-shunt- (PPS) aktivitet i normale RBC fra menneske ble undersøkt ved anvendelse av hele celler. Siden glukose-6-fosfat-dehydrogenase ("G6PD") er det begrensende enzym for PPS, anses PPS-utstrømningsmåling å bedre reflektere G6PD-aktivitet i hele cellen, sammenlignet med G6PD-aktivitetsmåling i et cellelysatsat. G6PD-aktivitetsmåling i et cellelysatsat er typisk omtrent 1100 ganger høyere enn PPS-utstrømning i hel, hvilende, ustimulert RBC (G6PD-aktivitet i cellelysatsat: 165; PPS-utstrømning 0,142 mikromol/time/ml RBC). PPS-utstrømning og G6PD-aktivitet i hele RBC avhenger av mange faktorer (konsentrasjonen av NADPH, NAD og ATP og intracellulær pH), som holdes konstant hvis målingen utføres i lysatsat og kan variere i hele RBC. Nivåer av G6PD-aktivitet i celler er betraktelig over normale basisbehov og inhibering av total G6PD-aktivitet kan ha ingen eller liten konsekvens for PPS-utstrømning i hele cellen. F.eks. har RBC med

20 Mediterranean G6PD-mutanten med omtrent 1-3 prosent rest-aktivitet,

25 sammenlignet med normale individer, ingen svekkelse i basal PPS-utstrømning,

men viser svekket utstrømning når utstrømning gjennom PPS blir stimulert ved tilsetning av metylen-blå. En serie av eksperimenter ble utført ved anvendelse av varierende mengder av BrEA og PPS-utstrømning ble målt i ustimulert basal RBC og i metylen-blå (MB)-stimulert RBC.

30

Dataene nedenfor viser PPS-utstrømning (mikromol/time/ml RBC) i basal ustimulert og MB-stimulert normal RBC. Forskjellige konsentrasjoner av BrEA (0,3, 3,5 og 7 mikromol, endelig) ble supplert til suspensjoner av vasket RBC oppslemmet i RPMI, pH 7,4 ved 10% hematokrit, hvorved PPS-utstrømning ble

øyeblikkelig målt uten ytterligere inkubering og uten ytterligere vaskinger. En mindre inhibering av MB-stimulert PPS-utstrømning ble observert med BrEA ved 7 μ M.

	PPS-utstrømning
5 kontroll, ustimulert RBC	230
DMSO kontroll, ustimulert RBC	270
DMSO kontroll, MB-stimulert RBC	5090
0,3 μ M BrEA, ustimulert	250
0,3 μ M BrEA, MB stimulert	5000
10 3,5 μ M BrEA, ustimulert	270
3,5 μ M BrEA, MB stimulert	4950
7 μ M BrEA, ustimulert	295
7 μ M BrEA, MB stimulert	4660

- 15 Dataene nedenfor viser gjennomsnittlige verdier for 3 forsøk, hvor basal, ustimulert og MB-stimulert PPS-utstrømning (mikromol/time/ml RBC) ble målt i normal RBC. I disse forsøk ble forskjellige konsentrasjoner av BrEA ~0,8, 8 og 80 mikromolar, endelig) supplert til suspensjoner av vasket RBC oppslemmet i RPMI, pH 7,4 ved 10% hematokrit. Etter en 90 min. inkubering ved 37°C med og uten
- 20 BrEA, ble PPS-utstrømning målt. Resultatene viste en dose-avhengig inhibering av MB-stimulert PPS-utstrømning. Inhibering var 10% ved 8 mikromolar ($p=0,006$ vs kontroll+DMSO) og 25% ved 80 mikromolar ($p=0,002$ vs kontroll+DMSO).

	PPS-utstrømning
25 kontroll, ustimulert RBC	430
kontroll, MB-stimulert RBC	5410
DMSO kontroll, ustimulert RBC	480
DMSO kontroll, MB-stimulert RBC	4890
0,8 μ M BrEA, ustimulert	410
30 0,8 μ M BrEA, MB-stimulert	4930
8 μ M BrEA, ustimulert	450
8 μ M BrEA, MB-stimulert	4430
80 μ M BrEA, ustimulert	450
80 μ M BrEA, MB-stimulert	3660

Eksempel 11. Inhibering av parasitt-vekst. Effekten av Epi (16 α -brom-epiandrosteron) på parasitt- (*Plasmodium falciparum*) vekst ble vist. EPI var aktiv i en konsentrasjon på 1 μ M.

5

		<u>Parasitemi etter behandling</u>			
		Tid 0	24 timer	48 timer	72 timer
	kontroll + DMSO	5%	5,40%	3,10%	5,20%
	Epi 1 μ M	5%	5,70%	5,50%	1,60%
10	Epi 10 μ M	5%	5,60%	0,90%	0
	Epi 100 μ M	5%	0	0	0
	Epi 500 μ M	5%	0	0	0
	kontroll + DMSO	2%	8,80%	11%	8%
15	Epi 50 nM	2%	9,90%	9,20%	8,30%
	Epi 1 μ M	2%	5,80%	6,10%	2,10%
	Epi 2,5 μ M	2%	7,30%	5,80%	3,20%
	Epi 5 μ M	2%	5,40%	6%	1,80%
	Epi 10 μ M	2%	4,20%	3%	0
20	Epi 50 μ M	2%	0	0	0

Parasitemier ble bestemt ved standard fremgangsmåter (mikroskopisk undersøkelse av minst 500 celler, farget med Diff-QuickTM (Baxter). Parasitter ble dyrket under standard betingelser i RPMI-1640 supplert med Hepes/Glucose (10 mM), glutamin (0,3 g/liter) og 10% menneske-plasma. Hematokrit var 1%.

25

Eksempel 12. Stimulering av fagocytose. Kapasiteten til BrEA til å innvirke på fagocytose av *Plasmodium*-parasitt-infisert RBC blir undersøkt ved anvendelse av klebrige monocyttter fra menneske. Parasitemi-nivået er omtrent 8-10% og monocyttter fra menneske fås fra buffy coats fra blod som følger. Mononukleære celler i perifert blod blir adskilt fra friskt innsamlede, blodplate-fattige buffy coats kassert fra blodprøver fra friske, voksne donorer av begge kjønn. Fraskilte celler blir vasket én gang med lunken PBS supplert med 10 mM glukose (PBS-G) og gjenoppslemmet ved 5×10^6 celler/ml i iskaldt RPMI 1640-medium supplert med

30

23 mM NaHCO₃ og 25 mM Hepes, pH 7,4 (RMBH). Dynabeads M450 Pan B og Pan T (Dyna) blir tilsatt til celler i et 4:1-forhold i 20 min. ved 4°C. B-lymfocytter og T-lymfocytter blir fjernet som spesifisert av produsenten. De gjenværende monocyttar blir vasket 2 ganger i RMBH, gjenoppslemmet i AIM V cellekultur-medium (Gibco) ved 1 x 10⁶ cell/ml. Monocytlaget blir oppsamlet, vasket med PBS-G ved 37°C og gjenoppslemmet i AIM V medium ved 1 x 10⁶ celler/ml. Rensede celler er >90% monocyttar, som anslått ved CD14-ekspressjon.

Fagocytose av opsonisert, parasitt-infisert RBC (PE) blir bestemt som følger. Fagocytose av opsonisert PE fra friskt serum blir igangsatt ved å blande 10 PE/monocyt. Suspensjoner blir raskt sentrifugert (150 x g i 5 sek. ved romtemperatur) for å forbedre kontakt mellom PE og monocyttar. For å unngå klebing av monocyttar etter sentrifugering og i løpet av hele inkubasjonsperioden, ble celler holdt i suspensjon ved 5 x 10⁶ celler/5 ml AIM V-medium i 6 cm diameter skåler med teflon-bunn (Heraeus) i en fuktet inkubator (95% luft, 5% CO₂) ved 37°C. I gjennomsnitt fagocytterer minst 90% av monocytene PE, som anslått ved mikroskopisk inspeksjon. Kontrollceller holdes under lignende betingelser uten fagocytose. Kvantitativt anslag av fagocytose utføres ved hjelp av en tidligere beskrevet bioluminescens-metode (E. Schwarzer, et al.: Br. J. Haematol. 1994 88: 740-745).

Erytrocytt-behandlingar og parasitt-kulturar er som følger. Friskt blod (Rh+) anvendes for å isolere erytrocyttar (RBC). Vasket RBC blir infisert med schizont/-trophozoitt-parasitt-trinn (Palo Alto-stamme, mycoplasma-fri). Trinn-spesifikke parasittar blir isolert ved Percoll-mannitol-metoden. Kort sagt blir normal, schizont-stadium-parasitt-infisert RBC (SPE) adskilt på Percoll-mannitol-gradient (Parasitemi > 95% SPE) blandet med RBC oppslemmet i vekstmedium (RPMI 1640 medium inneholdende 25 mmol/l Hepes, 20 mmol/l glukose, 2 mmol/l glutamin, 24 mmol/l NaHCO₃, 32 mg/l gentamicin og 10% AB- eller A-serum fra menneske, pH 7,30) for å starte synkrone kulturar ved utvalgte hematokrit-verdier. Inokulert parasitemi blir justert til 20% normal SPE for isolering av ring-parasitt-infisert RBC (RPE) og til 5% normal SPE for isolering av trophozoitt-stadium-parasitt-infisert RBC (TPE). 14-18 timer etter er inokulerte parasittar på ring-stadiet i den første syklusen; ved 34-33 timer er parasittar på trophozoitt-stadiet i den første syklusen; og 40-44 timer etter inokulering er parasittar på schizont-stadiet i den første syklusen. RPE, TPE og SPE blir adskilt på Percoll-

mannitol-gradienten. Parasitemien er vanligvis 8-10% RPE, og >95% TPE. Ikke-parasitt-infisert og parasitt-infisert RBC telles elektronisk. For å anslå total parasitemi og relativt bidrag av RPE, TPE og SPE, blir det fremstilt preparatglass av kulturer ved indikerte tidspunkter, farget med Diff-Quik™ parasitt-farge og omtrent 400-1000 celler blir undersøkt mikroskopisk.

Effekten av en forbindelse med formel 1 så som BrEA i parasitt-infisert RBC blir undersøkt ved anvendelse av forskjellige konsentrasjoner av forbindelsen, f.eks. BrEA, f.eks. 0,5 µM, 1 µM, 10 µM, 25 µM og 50 µM. Trophozoitt-parasitt-infisert RBC, schizont-parasitt-infisert RBC eller ring-parasitt-infisert RBC blir undersøkt som beskrevet.

Eksempel 13. Klinisk forsøk med malaria i menneske. Protokollen for klinisk forsøk som innlemmer omtrent 15-20 pasienter blir etablert. For et fase I-, I/II- eller II-forsøk blir pasientene mildt infisert med én eller flere Plasmodium-parasitter og de er mildt symptomatiske (mindre enn omtrent 8-10% parasitemi i RBC). Før behandling blir pasientene eventuelt testet for infeksjon av HIV, HCV, TB og Cryptosporidium. Pasienter med én eller flere samtidige infeksjoner blir gitt standard behandling for den samtidige infeksjonen. Pasientene blir lagt inn på sykehus for behandling i én uke. To eller flere dose-grupper, f.eks. 25, 50 eller 100 mg/dag av BrEA administrert parenteralt, f.eks. ved intramuskulær, subkutan eller intravenøs injeksjon, 3, 4 eller 5 dager i uken når pasienter blir dosert. Dosering er på påfølgende dager eller etter en intermitterende plan, f.eks. 2, 3 eller 4 doser med én dose administrert annenhver dag.

Formuleringen inneholdende BrEA er som beskrevet heri, f.eks. formuleringen ifølge eksempel 1 eller en formulering som omfatter 100 mg/ml BrEA, PEG300 ~30 volum%, propylenglykol 30 volum%, benzylbenzoat 30 volum% og benzylalkohol 2 volum%. På dag 5-7, hvis mindre enn omtrent 50% reduksjon i parasitemi er observert, blir pasientene gitt standard behandling for malaria (mefloquine). I løpet av uken med behandling og i 1, 2, 3 eller flere uker deretter, blir det tatt blodprøver periodisk for evaluering av parasitemi, farmakokinetikk, plasmacytokiner (f.eks. IL-2, IL-4, IL-10, IGF1, γIFN, GM-CSF), og intracellulære cytokiner (f.eks. IL-2, IL-4, IL-10, IGF1, γIFN, GM-CSF). Pasientene blir eventuelt behandlet igjen omtrent 2 til 12 uker etter den

innledende dosering, ved anvendelse av den samme eller en lignende protokoll som den benyttet i den innledende doseringsprotokoll.

Et eksempel på en "open-label"-studie av en BrEA-formulering administrert intramuskulært til halv-immune pasienter med ukomplisert malaria blir utført.

- 5 Formuleringen omfatter 100 mg/ml BrEA, PEG300 ~30 volum%, propylenglykol 30 volum%, benzylbenzoat 30 volum% og benzylalkohol 2%. Pasienter vil være på sykehuset som innlagte pasienter de første 7 dager av studien. Pasienter vil få én daglig intramuskulær administrering av 50 mg eller 100 mg BrEA i 5 påfølgende dager. Daglig evaluering de første 7 dager, og frem til studiedag 14, kan
- 10 innbefatte parasitemi-evaluering (to ganger daglig), kjemi, hematologi og medikament-nivåer (farmakokinetisk evaluering). Hvis, etter studiedag 7, parasitemi-nivåene synker fra screening-verdien og pasienten er klinisk stabil, kan pasienten bli fulgt på en daglig basis for parasitemi (to ganger daglig) i opptil ytterligere 7 dager som innlagt pasient på sykehuset. Hvis en pasient blir klinisk
- 15 ustabil på et hvilket som helst tidspunkt under studien, vil pasienten blir utelukket og kan få tilbudt standard-behandlingen for malaria. Pasienter med utilstrekkelig glukose-6-fosfat-dehydrogenase-enzym kan bli utelukket, siden BrEA inhiberer enzymet. Andre vurderinger som kan føre til eksklusjon av pasienter fra forsøket innbefatter pasienter diagnostisert med en hvilken som helst av følgende: alvorlig
- 20 anemi (hematokrit < 21% eller hemoglobin < 7 g/dl); nyre- eller lever-svikt i forhistorien og/eller laboratorieresultater, åndedrettsbesvær som viser seg ved dyspné eller respirasjonsrate ≥ 30 pr. minutt; hypotensjon (systolisk blodtrykk < 90 mm Hg); takykardi (hjerterate > 130 slag/minutt); gravide eller ammende kvinner; betydelig aktiv ko-morbid sykdom (akutt medisinsk diagnose som krever spesifikk
- 25 terapi; pasienter med parasitemi >10% ved perifert utstrykningspreparat.

Blodprøver kan innsamles fra hver pasient for fremtidig klinisk evaluering, så som bestemmelsen av aktiverings-markører eller immunologiske analyser (f.eks. måling med hensyn til intracellulære eller ekstracellulære interleukiner IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 og IL-12, γ IFN og TNF α).

30

Eksempel 14. Liposom-formulering. Liposomer egnet for parenteral administrering blir fremstilt som følger. 400 mg fosfatidylcholin og 80 mg BrEA blir oppløst i kloroform og metanol (2:1 v/v) og løsningen blir tørket ved

rotasjonsfordampning under redusert trykk. Den resulterende film blir rehydratisert ved å tilsette 8,0 ml av en 0,9 vekt/volum% NaCl-løsning og omrøring av løsningen. Størrelsene på liposomene blir eventuelt målt, f.eks. ved foton-korrelasjons-spektroskopi (Malvern Zetasizer 3000 eller ekvivalent). Liposomene
5 blir eventuelt størrelsessortert ved f.eks. ultralydbehandling for å redusere den gjennomsnittlige størrelse under 400 nm, eller ved filtrering ved anvendelse av egnede filtere. Lignende fremgangsmåter benyttes for å fremstille liposom-preparater som inneholder en forbindelse med formel 1 ved omtrent 15-100 mg/ml. Formuleringen anvendes for å gi forbindelsen oralt eller parenteralt (I.M.,
10 S.C., I.V.).

Eksempel 15. Cyklodekstrin-formulering. En cyklodekstrin-formulering inneholdende BrEA blir fremstilt som følger. 45 g hydroksypropyl- β -cyclodekstrin blir tilsatt til 1 l steril fysiologisk saltoppløsning og blandingen blir omrørt i omtrent
15 4-24 timer, inntil en klar løsning blir oppnådd. Ikke-mikronisert BrEA blir tilsatt, hvilket gir en konsentrasjon på 20 mg/ml og blandingen blir omrørt inntil en klar løsning blir oppnådd. Løsningen blir sterilisert ved filtrering ved anvendelse av et filter med porestørrelse 0,2 μ m og fylt i sterile beholdere. Lignende fremgangsmåter benyttes for å fremstille cyklodekstrin-formuleringer som
20 inneholder en forbindelse med formel 1 ved omtrent 15-100 mg/ml. Formuleringen benyttes for å gi forbindelsen oralt, parenteralt (I.M., S.C., I.V.) eller på bukkal eller sublingual måte.

Eksempel 16. Stikkpille-formulering. En stikkpille-formulering inneholdende
25 en forbindelse med formel 1 så som BrEA, blir fremstilt som følger. Tilstrekkelig ikke-mikronisert BrEA måles for å oppnå et ønsket antall enheter som omfatter 500 mg hver av BrEA. BrEA blir blandet med en stikkpille-basis, f.eks. triglycerid fra spiselig vegetabilsk olje, hvilket gir ønskede karakteristika, f.eks. et innhold av fri fettsyre på omtrent 0,1 vekt%, en forsåpningsverdi på omtrent 242, en jod-verdi
30 på omtrent 3, fuktighet på omtrent 0,1 vekt% og et lukket-kapillær-smeltepunkt på omtrent 35°C.

Eksempel 17. Klinisk forsøk med HCV i menneske. En pasient av hunkjønn infisert med HIV og HCV ble dosert i.v. med BrEA i 3 påfølgende dager ved anvendelse av en formulering som inneholdt 20 mg/ml BrEA i 45 vekt/volum% hydroksypropyl- β -cyclodekstrin og saltoppløsning. Fire ml av formuleringen (80 mg
5 BrEA) ble administrert til pasienten hver 4. time i løpet av den 3-dagers behandlingsperioden. Pasientens HCV-nivå før dosering var 6,5 Log₁₀, målt ved PCR og HCV-nivået var 6,2 Log₁₀ på første dag av dosering, 5,5 Log₁₀ på 3. dag av dosering og 4,9 Log₁₀ tre dager etter at siste dose ble administrert. HIV RNA-nivåer, målt ved PCR, var 5,2 Log₁₀ (før dosering), 5,8 Log₁₀ (første dag), 5,9
10 Log₁₀ (tredje dag) og 5,4 Log₁₀ (dag 6). NK-celletellinger (celler/mm³) var 28, 41 og 38 før dosering, dag 0 og dag 3.

Eksempel 18. Formulering. En formulering som omfatter 100 mg/ml BrEA, ~30 volum% PEG300, 30 volum% propylenglykol, 30 volum% benzylbenzoat og 2
15 volum% benzylalkohol, ble fremstilt ved å oppslemme BrEA i polyetylenglykol 300, og sekvensiell tilsetning av propylenglykol og benzylbenzoat, hvilket ga en løsning som ble fortynnet til det endelige, ønskede volum med ytterligere propylenglykol. Fremgangsmåten er beskrevet nedenfor.

Den beregnede mengde av polyetylenglykol 300 ble tilsatt til et blandekar.
20 Deretter, under blanding, ble den beregnede mengde av BrEA tilsatt til karet, og blandet i minst 5 min. for å få en glatt blanding, kremaktig flytende propylenglykol ble tilsatt til karet, og blandet i minst 5 min. for å få en jevn suspensjon. Den beregnede mengde av benzylbenzoat blir tilsatt til karet og blandet i tilnærmet 5 min., hvilket gir en gjennomskinnelig, flytende suspensjon. Propylenglykol ble
25 deretter tilsatt for å få den ønskede, endelige formulering, og blandet i tilnærmet 5 minutter. Medikament-løsningen ble overført til en volum-utleveringsanordning satt til å levere 1,2 ml pr. medisinflaske. Under nitrogentrykk ble løsningen filtrert gjennom to 0,2 μ m polyvinylidenfluorid-filtre i serier i 2 ml ravfargede medisinflasker i glass. Medisinflaskene ble korket med Teflon-belagte butyl-
30 gummi-korker og krympeforseglet.

Eksempel 19. Klinisk protokoll for opportunistisk infeksjon. En dobbeltblind, randomisert, placebo-kontrollert studie av 100 mg BrEA administrert intramuskulært til HIV-infiserte pasienter på et sent stadium med risiko for opportunistiske

infeksjoner (OIs). HIV-1 seropositive pasienter med en CD4-celletelling ≤ 100 celler/mm³, HIV RNA på 1×10^6 kopier/ml og et Karnofsky-tall på minst 60, blir identifisert for potensiell innlemmelse i protokollen. Pasienter i alle kliniske protokoller må forstå og underskrive et skriftlig, informert samtykke før screening-
5 evalueringer.

BrEA i formuleringen ifølge eksempel 16 anvendes. Administrering av medikament eller vehikkel vil skje i 3 til 5 påfølgende dager, fulgt av omtrent 35-90 dager med observasjon, f.eks. 37 dager med observasjon. Et eksempel på et regime omfatter 5 dager med behandling, fulgt av 37 dager med observasjon, som
10 gjentas i totalt 7 forløp over 42 uker. Forekomst-raten av OIs så vel som tiden til tilbakegang eller kontroll av OIs vil bli overvåket og sammenlignet med en placebo-kontrollgruppe. Pasientene kan bli overvåket månedlig i 2 eller 3 måneder etter fullføring av studien for oppfølging. Forekomsten av OIs eller tilstander forbundet med AIDS blir overvåket, f.eks. tuberkulose (TB), Candidiasis,
15 Pneumocystis pneumonia (PCP), diarré eller Kaposi sarkom, kan bli evaluert som protokoll-sluttpunkter. Hvis en pasient blir diagnostisert med én eller flere av opportunistiske infeksjoner spesifisert i protokollen, vil behandling for OI ifølge protokoll-regimet bli igangsatt, f.eks. Fluconazole ved Candidiasis eller ved PCP, trimethoprim og sulfametoksazol eller Dapson. En lignende protokoll anvendes
20 med andre forbindelser med formel 1.

Eksempel 20. Klinisk protokoll for HIV hos menneske. Pasienter infisert med HIV blir dosert med en i.m. injeksjon av 25-200 mg BrEA ved anvendelse av en formulering inneholdende 100 mg/ml BrEA, PEG300 ~30 volum%, propylen-
25 glykol 30 volum%, benzy/benzoat 30 volum% og benzylalkohol 2 volum%. Pasientene blir dosert én gang pr. dag i 5 påfølgende dager, fulgt av en periode på omtrent 28 dager eller lenger uten BrEA-behandling. Pasientene var dem som fikk ett forløp mer på 5 påfølgende dager med dosering med BrEA, fulgt av en periode uten dosering på minst omtrent 28 dager. Opptil 5 runder av 5-dagers
30 behandling, fulgt av minst 28 dager uten dosering ble gitt. Immunologiske responser ble deretter målt ved anvendelse av blod- eller plasma-prøver fra pasientene ved strømnings-cytometri og andre kjente analytiske fremgangsmåter. Immun-celle-subenheter eller andre målte markører ble målt innen 24 timer etter å ha tatt prøven fra hver patient. Merkede antistoffer, f.eks. anti-CD-antigen-

antistoffer konjugert med fluorescerende farvestoffer (FITC, phycoerythrin, allophycocyanin eller PerCP), ble fremstilt og benyttet i det vesentlige i henhold til standard protokoller ved anvendelse av kommersielt tilgjengelige reagenser, se f.eks. PharMingen, 1998 Research Products Catalog, technical protocols på sidene 732-774, human cell surface molecules på sidene 182-295 og mouse, rat and hamster cell surface molecules på sidene 2-173 og cytokine and chemokine reagents på sidene 344-489.

Den kliniske protokoll er en fase I/II, "open-label", randomisert studie av 3 dose-nivåer av BrEA administrert intramuskulært to HIV-infiserte pasienter som er behandlings-"naïve". Det vil være 3 behandlingsgrupper og hver gruppe vil bestå av 2 deler (Deler A og B). Pasienter vil få den samme dosering av BrEA gjennom hele Deler A og B av studien. Hvis en pasient opplever en antiviral respons (en HIV RNA-titer minst 0,5 log under gjennomsnittet av screening- og basislinje-verdiene) eller har fordel av (eventuell nedgang i HIV RNA-titere under gjennomsnittet for screening- og basislinje-verdiene) av behandlingen mottatt under Deler A og B av studien, kan pasienten fortsette å få 5-dagers behandlingsforløp med BrEA-formuleringen ifølge eksempel 2, med dosen mottatt innledningsvis. Dette behandlingsforløp kan bli gjentatt opptil seks ganger.

Alle pasienter kan bli overvåket for nivåer av HIV RNA (Chiron Quantiplex™ forgrenet kjede DNA-måling), T-celle-subenheter [CD4/CD8], proviralt HIV DNA (PBMC), interleukiner [IL-2, 4, 6, 8, 10, og 12] (serum), γ IFN (serum), insulin-lignende vekstfaktor [IGF-1] (serum) og tumornekrosefaktor [TNF] (serum) gjennom hele studien. PBMC kvantitativ ko-dyrkning (celler) kan bli utført på en subenhet av pasientprøver. Målinger for ytterligere aktiverings-markører kan bli utført. Analyse av kjemi og hematologi-paneler og urinalyse er planlagt. I tillegg kan pasienter samtidig infisert med hepatitt B- og/eller C-vira, malaria eller tuberkulose bli overvåket regelmessig for virale titre eller mikrobiologiske kulturer. Serier av blod- og urinprøver vil bli tatt fra noen pasienter for farmakokinetisk bestemmelse av den første dose i Del A og den siste dose i Del B.

Behandling kan bestå av mer enn én intramuskulær injeksjon. Intramuskulære injeksjoner kan bli administrert på forskjellig steder (dvs. venstre eller høyre overarm eller lår eller nates) og én enkelt 100 mg eller 200 mg dose av

BrEA kan bli gitt til pasienter i to eller flere mindre doser på mindre enn 100 mg (f.eks. 50 mg).

Det er to segmenter i denne studie, Segment 1 og 2. Begge segmenter består av to deler, Del A og Del B. De første 12 pasienter innrullert i studien vil bli tilegnet den utførelse som er beskrevet i Segment 1. De øvrige 24 pasienter vil bli tilegnet Segment 2 av studien. Utførelsen av hvert segment er angitt nedenfor.

Del A vil bestå av én enkelt intramuskulær injeksjon av en BrEA-formulering. Den dagen pasienten får injeksjonen vil være studiedag 1. Pasienter som tar del i den farmakokinetiske undergruppe vil få tatt serier av blod- og urinprøver, som begynner på studiedag 1. Del B av studien begynner på studiedag 8 (Segment 1) eller studiedag 15 (Segment 2).

Segment 1, Del B, består av 5 påfølgende, daglige, intramuskulære injeksjoner av formuleringen ifølge eksempel 1 i den samme dose som mottatt i Del A av studien. Den dag pasienten mottar den første dose vil være på omtrent studiedag 8-12. Det 5-dagers behandlingsforløpet blir fulgt av en tilnærmet 28-dagers observasjonsperiode (eller tilnærmet 32 dager from en første dose på dag 8 til innledningen av et andre behandlingsforløp på dag 40). Under observasjonsperioden vil pasienter bli bedt om å returnere til klinikken på en ukentlig basis for forskjellige tester. Pasienter som tar del i den farmakokinetiske undergruppe vil få tatt serier av blod- og urinprøver, som begynner omtrent på studiedag 12-17.

Segment 2, Del B, består av 5 påfølgende, daglige, intramuskulære injeksjoner av formuleringen ifølge eksempel 2 i den samme dose som pasienten fikk under Del A av studien. Den dag pasienten får den første dose vil være omtrent på studiedag 15. Det 5-dagers behandlingsforløpet blir fulgt av en tilnærmet 45-dagers observasjonsperiode (eller tilnærmet 49 dager fra den første dose på studiedag 15 til innledningen av neste behandlingsforløp på studiedag 64). Under observasjonsperioden vil pasienter bli bedt om å returnere til klinikken på en ukentlig basis for forskjellige tester. Pasienter som tar del i den farmakokinetiske undergruppe vil få tatt serier av blod- og urinprøver, som begynner på tilnærmet studiedag 19.

Randomisering i denne studie med gradvis stigende doser er som følger. Når 4 av de 12 pasientene pr. behandlingsgruppe har fullført 5 dager med daglig dosering i Del B og ikke har erfart en alvorlig, medikament-relatert, ufordelaktig

hendelse, vil innrulling i det neste, høyere dosenivå skje, etter konsultasjonen mellom sponsoren og forskere.

De første fire pasienter innrullert vil bli tilegnet til 50 mg-dosegruppen. Hvis ingen alvorlige medikament-relaterte, ufordelaktige hendelser erfares, vil de neste
5 8 individene bli randomisert til enten 50 mg- eller 100 mg-dosenivået i et forhold på 1:1. Hvis ingen alvorlige, medikament-relaterte, ufordelaktige hendelser inntreffer hos pasienter som får 100 mg, så vil de neste 24 pasienter bli randomisert til enten 50, 100, eller 200 mg-dosegruppen i et forhold på 1:2:3.

Hvis 4 av de 12 pasientene i en dosegruppe erfarer en alvorlig,
10 medikamentrelatert hendelse (Grad III eller IV), vil ytterligere 2 pasienter bli innrullert i det samme dosenivå. I tillegg vil pasient-innrulling til det neste dosenivå, hvis innrulling skjer, være midlertidig på hold inntil sikkerhet er vurdert. Hvis én av de 2 ytterligere pasienter erfarer en alvorlig, medikament-relatert hendelse, vil dosering på dette dosenivå bli avsluttet. Etter konsultasjon med
15 sponsoren og forskerne, kan ytterligere pasienter bli innrullert til en dose mellom den dose-begrensende gruppe og den neste, lavere dose-gruppe, for å bestemme maksimal tolerert dose (MTD). Innrulling av ytterligere pasienter til et spesifikt dosenivå vil bli bestemt i en protokoll-endring.

Resultatene indikerte at én enkelt 50 mg eller 100 mg dose av BrEA økte
20 antallet aktiverte CD8⁺ og CD4⁺ T-celler (f.eks. CD8⁺, CD69⁺, CD25⁺ celler) som sirkulerte i pasientens blod. Også det sirkulerende antall av dendritt-forløperceller, NK-celler, LAK-celler og celler som medierer ADCC- (antistoff-avhengig celle-mediert cytotoksitet mediert av CD8⁺, CD16⁺ immun-celle-subenheten) funksjoner ble økt. Ytterligere økninger ble vanligvis observert ved dosering i 5
25 påfølgende dager.

Noen av resultatene er oppsummert nedenfor. Forløp 1, 2 og 3 viser til hvert 5 påfølgende dager-behandlings-regime med én daglig injeksjon av BrEA (50 eller 100 mg BrEA pr. injeksjon). I diagrammene nedenfor viser HE2000 til formuleringen inneholdende 100 mg/ml BrEA, PEG300 ~30 volum%, propylen-
30 glykol 30 volum%, benzylbenzoat 30 volum% og benzylalkohol 2 volum%. Dataene vist nedenfor ble oppnådd fra pasient-blodprøver ved basislinje (på den dagen da dosering ble innledet) og til forskjellige tider etter at pasientene fikk minst én dose av BrEA. Resultatene viste betydelige økninger i immun-celle-populasjoner og cytokin-ekspresjons-profiler forbundet med Th1-responser.

Pasientene i denne protokollen hadde innledningsvis CD4-tellinger på minst 200 pr. mm³ og en serum HIV RNA-mengde på 5,000 to 1 x 10⁶ RNA-kopier/ml. Etter dosering med ett forløp av BrEA (5 påfølgende daglige i.m. injeksjoner), viste alle pasienter økninger i nivåer av immun-celler, innbefattende aktiverte CD8 T-celler (f.eks. CD8⁺, CD69⁺, CD25⁺), LAK-celler (f.eks. CD8⁺, CD16⁺, CD38⁺), NK-celler (f.eks. CD8⁺, CD16⁺), ADCC-celler (f.eks. CD8⁺, CD16⁺) og dendritt-celler (Lin⁻, HLA-DR⁺, CD11c⁺ eller Lin⁻, HLA-DR⁺, CD123⁺). Gjennomsnittlig CD4 IL-10-produksjon falt fra et gjennomsnitt på 66% til 4% av cellene, mens CD4 IFN γ gikk fra et gjennomsnitt på 8% til 63%, som førte til en Th2- til Th1-skiftreaksjon i cytokin-produksjon.

I diagrammene nedenfor er basislinjedata indikert med "BL" eller med "pre".

Økte immunofenotyper etter BrEA-terapi

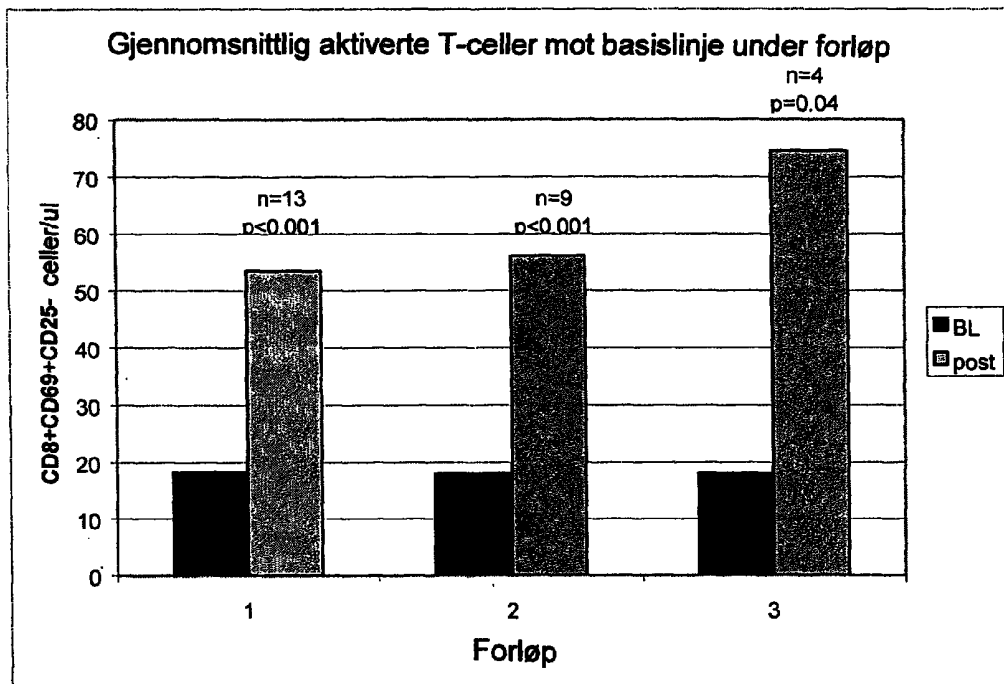
	Fenotype	Basislinje ^a	Forløp 1	Forløp 2	Forløp 3
5	CD8+CD69+CD25-	18	54	56	75
	n=	(13)	(13)	(9)	(4)
	^b p=		<0,001	<0,001	0,04
10	CD8+CD16+CD38+	8	27	28	25
	n=	(10)	(10)	(4)	(4)
	p=		<0,001	0,047	0,02
15	CD8-CD16+	53	253	288	249
	n=	(12)	(12)	(4)	(2)
	p=		<0,001	0,02	0,04
20	Lin- HLA-DR+				
	CD11c+/CD123+	3,2	17,7	11,4 ^c	14,7 ^c
	n=	(10)	(10)	(5)	(4)
25	p=		<0,001	0,02	0,04
	IL2+CD4 ^d	3,14 ^e	29,25	31,42	13,59
	n=	13	13	3	4
30	p=		<0,001	0,09	0,04
	IL10+CD4 ^d	66	20,9	8,9	15,3
	n=	13	13	5	3
30	p=		0,005	0,005	0,03
	Th 1-respons ^d	17	66	64	53
	n=	(13)	(13)	(5)	(5)
	p=		0,001	0,033	0,025

^aMidlere verdier for celler/ μ l^bparet-verdi t-test

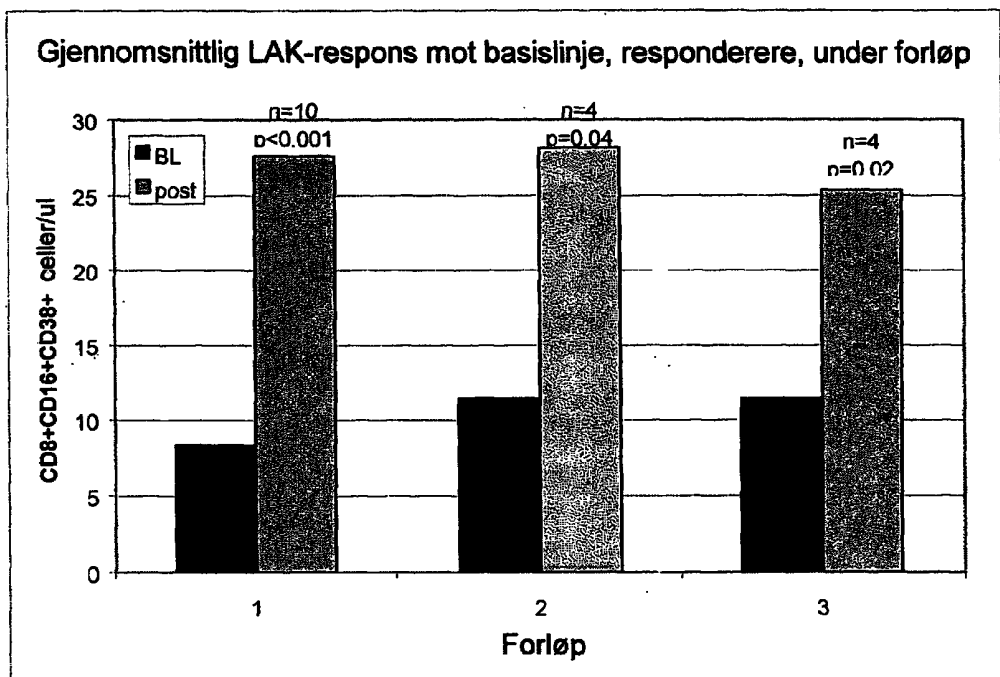
^cTest ikke tilgjengelig ved basislinje for pasienter som mottar andre og tredje forløp, basislinje-verdi fra innledning av 2. forløp = 6,4

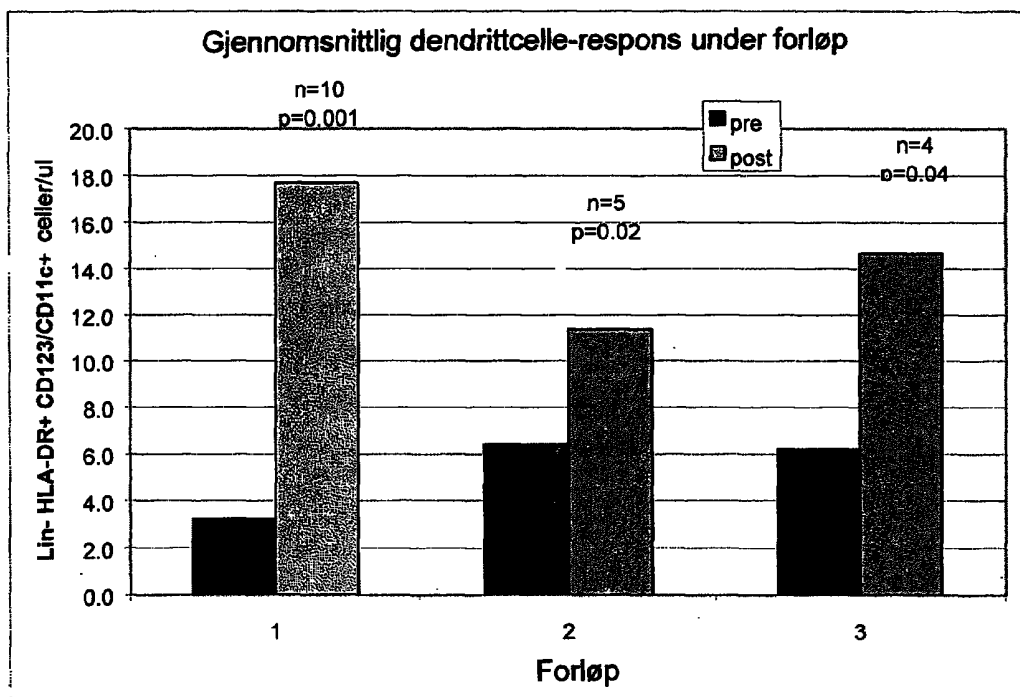
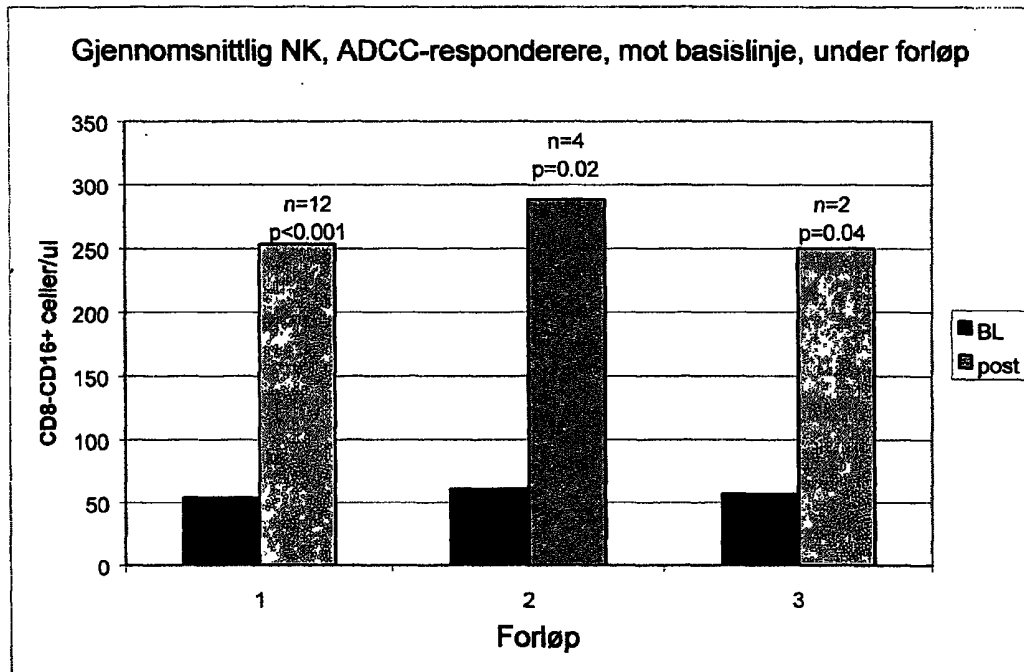
^d% av CD4

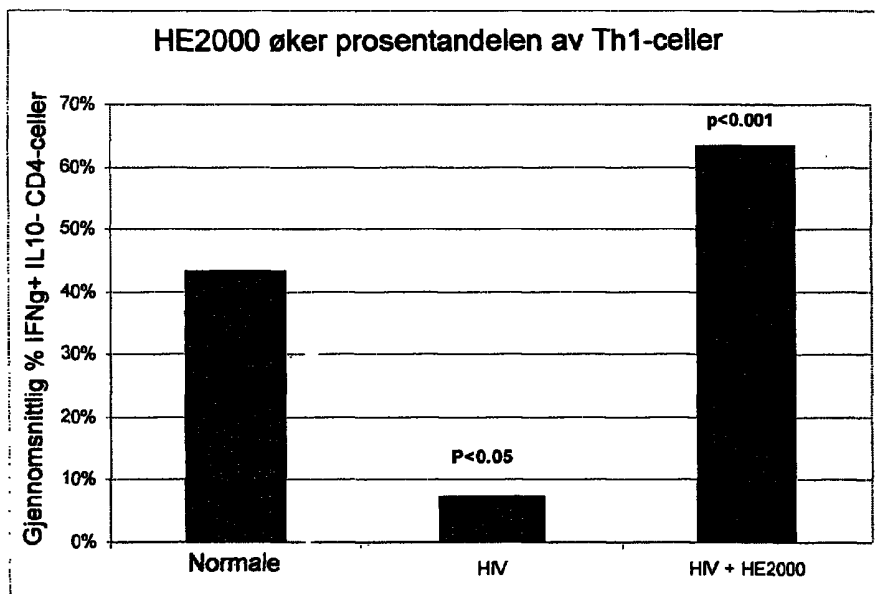
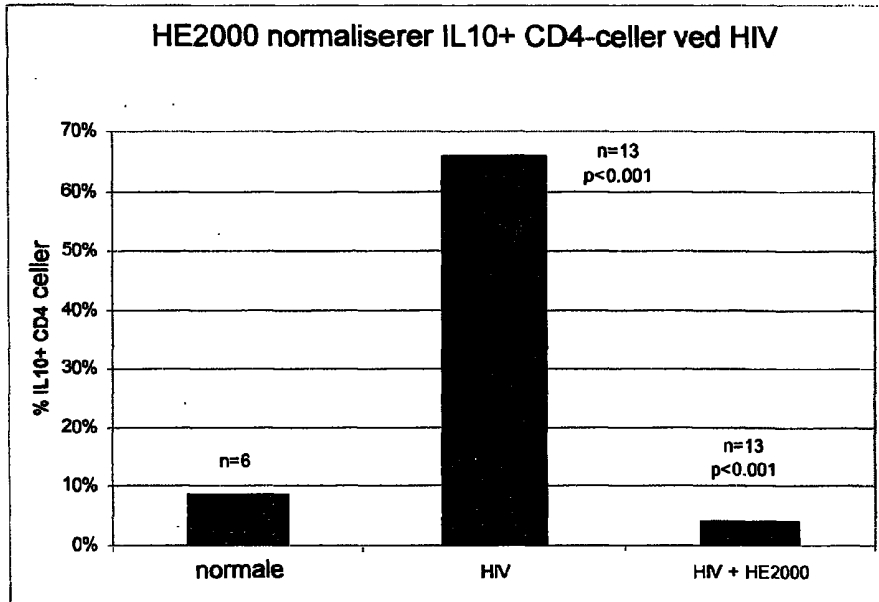
^eBasislinje-verdier fra dag 8 (forut for den første fem-dagers behandling)

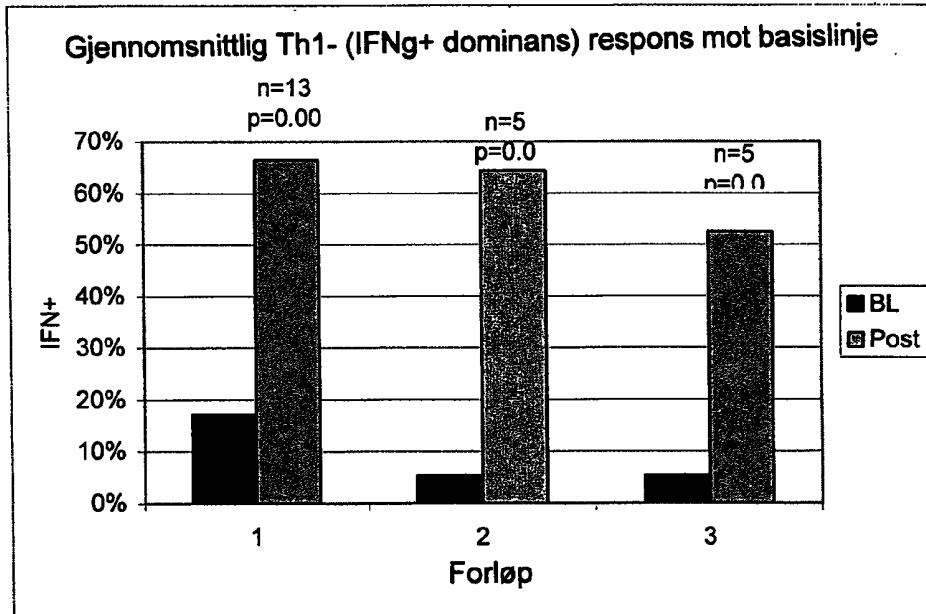


5









Eksempel 21. Behandling av symptomer på HIV-infeksjon. To HIV-infiserte pasienter med kronisk diarré ble dosert med BrEA som følger. En BrEA-formulering (40 mg/ml BrEA i 25 volum% PEG 300, 12,5 volum% etanol, 5 volum% benzylbenzoat, ~57,5 volum% propylenglykol) ble gitt subkutan. Pasientene fikk 60 mg BrEA i 1,5 ml daglig i 10 dager. I løpet av doseringsperioden avtok diarréen. Etter at den 10-dagers doseringsperioden var over, kom diarréen tilbake. Hos andre pasienter som fikk oral BrEA, gikk også diarréen tilbake.

Eksempel 22. Subkutan formulering. En BrEA-formulering ble fremstilt i det vesentlige som beskrevet heri. Formuleringen inneholdt 50 mg/ml BrEA, 40 volum% PEG 200, 2 volum% benzylalkohol, 2 volum% benzylbenzoat og ~ 66 volum% propylenglykol (qs). Formuleringen er spesielt egnet for subkutan administrering av forbindelsen.

Eksempel 23. Fremstilling av BrEA-hemihydrat - fremgangsmåte 1. Rått BrEA ble fremstilt ved bromering av epiandrosteron, fulgt av krystallisering fra metanol. Hemihydratet ble fremstilt ved å oppløse 25 g rått BrEA i 75 ml av tilbakeløpende etanol med moderat omrøring. Til BrEA-løsningen ble 12,5 ml

vann sakte tilsatt mens løsningen ble holdt i tilbakeløp med omrøring. Omrøring av løsningen ble opprettholdt og løsningen fikk deretter avkjøles til omtrent 20-25°C og holdt på omtrent 20-25°C i omtrent 15 min., hvilket ga en suspensjon av BrEA-hemihydrat-krystaller. Krystallene ble utvunnet ved filtrering, vasket med en
5 løsning av 25 ml vann:etanol (5:1 v/v) ved omtrent 20-25°C og deretter vakuumtørket i omtrent 13 timer ved 50-60°C, inntil produkt-vekten var konstant. Krystallene var primært stav- og nålformet, med mindre mengder av andre former så som tabletter.

 Fremgangsmåten ga 22,5 g BrEA-hemihydrat (utbytte 90%) med et
10 vanninnhold på 2,6 vekt% ved KF-analyse, en renhet på 100% ved HPLC-områdeanalyse, et FTIR-spektrum med karbonyltopper på 1741 cm⁻¹ og 1752 cm⁻¹. FTIR-scanningen av vannfritt BrEA viser én enkelt karbonyltopp på 1749 cm⁻¹. DSC-scanningen viste tre endotermer. Én hadde en bred, grunn topp som startet ved omtrent 109-110°C og sluttet ved omtrent 150°C. Denne brede DSC-topp er i
15 overensstemmelse med tapet av vann fra hemihydrat-krystallene etter hvert som temperaturen i prøven økte. Den andre endoterm ved omtrent 83-100°C er i overensstemmelse med tapet av den lille mengde av rest-etanol fra prøven. En DSC-scanning av vannfritt BrEA har ikke den brede endoterm som blir observert med hemihydratet. Også i overensstemmelse med tapet av vann fra hemihydratet
20 i løpet av 100-150°C-området, er en skarp tredje endoterm topp i hemihydrat-DSC-scanningen ved omtrent 163-164°C, som er smeltepunktet for vannfritt BrEA. FTIR ble oppnådd ved anvendelse av USP-metode <197>, hvor BrEA-hemihydrat-prøven ble fremstilt i KBr. DSC-termogrammet ble oppnådd ved scanning fra 25°C til 250°C med en oppvarmings-rate på 10°C/minutt.

25

Eksempel 24. Fremstilling av BrEA-hemihydrat - fremgangsmåte 2.

Hemihydratet ble fremstilt ved å oppløse 10 g rått BrEA i 40 ml tilbakeløpende aceton med moderat omrøring. Til BrEA-løsningen ble 4,0 ml vann sakte tilsatt mens løsningen ble holdt ved tilbakeløp med omrøring. Omrøring av løsningen ble
30 opprettholdt og løsningen fikk deretter avkjøles til omtrent 20-25°C og holdt ved omtrent 20-25°C i omtrent 15 min., hvilket ga en suspensjon av BrEA-hemihydrat-krystaller. Krystallene ble utvunnet ved filtrering, vasket med en løsning av 6,0 ml vann:aceton (10:1 v/v) ved omtrent 20-25°C og deretter vakuumtørket over natten (omtrent 13-15 timer) ved 50-60°C, inntil produktvekten var konstant.

Fremgangsmåten ga 7,0 g BrEA-hemihydrat (utbytte 70%) med et vanninnhold på 2,6 vekt% ved KF-analyse og et FTIR-spektrum med karbonyltopper på 1741 cm^{-1} og 1752 cm^{-1} .

- 5 Eksempel 25. Analyse av BrEA-hemihydrat-partikkelstørrelse. BrEA-hemihydrat-krystaller ble fremstilt i det vesentlige som beskrevet heri og størrelsessortert ved anvendelse av et partikkelsorterer-apparat (Malvern instruments). Analyse-modellen benyttet var for en polydispers prøve og en volum-fordelingstype. Analysen viste et område av krystalldiameter-størrelser på
- 10 fra omtrent $0,5\text{ }\mu\text{m}$ til omtrent $880\text{ }\mu\text{m}$. Omtrent 90% av krystallene hadde en diameter på omtrent $20\text{ }\mu\text{m}$ til omtrent $220\text{ }\mu\text{m}$ og hoveddelen av krystallene hadde en diameter på omtrent $30\text{-}200\text{ }\mu\text{m}$. Den midlere krystall-diameter var omtrent $93\text{ }\mu\text{m}$. Det spesifikke overflateområde av krystallene var omtrent $0,25\text{ m}^2/\text{g}$.

PATENTKRAV

1. Forbindelse, karakterisert ved at den er 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on hemihydrat.
2. 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on hemihydrat ifølge krav 1,
5 karakterisert ved en eller flere av (1) en absorpsjon endoterm
begynnelse som målt ved differensiel scanning kalorimetrisk analyse av ca. 100°C
+/- 2°C, (2) to karbonyl absorpsjonsbånd ved omtrent 1741 cm⁻¹ og 1750 cm⁻¹
som målt ved Fourier transform infrarød absorpsjonsspektroskopi, (3) et
vanninnhold på ca. 2,4 % vekt/vekt til omtrent 2,6 % vekt/vekt som målt ved Karl
10 Fisher titrering og (4) 1, 2, 3 eller flere XRD topper ved Theta verdier på ca. 17.8°
+/- 0.2°, 23.8 +/-0.2°, 24.2° +/-0.2, 26.9° - 27.2, 28,6° +/- 0.2°, 30.1 +/- 0.2° og
32.2° +/- Theta hvori XRD toppene blir bestemt ved anvendelse av Cu-Ka stråling.
3. 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on hemihydrat ifølge krav 1,
15 karakterisert ved at det blir malt til en gjennomsnittelig
partikkelstørrelse på 0,01 – 200 μ m.
4. 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on hemihydrat ifølge krav 1,
karakterisert ved at det blir malt til en gjennomsnittelig
20 partikkelstørrelse på 0,1 - 10 μ m.
5. Farmasøytisk formulering, karakterisert ved at den omfatter
16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on hemihydrat og en eller flere
eksipienter egnede for human farmasøytisk anvendelse.
25
6. Farmasøytisk formulering ifølge krav 5, karakterisert ved at hver
i form av en enhetsdosering som omfatter 3 til 1000 mg 16 α -brom-3 β -hydroksy-
5 α -androstan-17-on.
- 30 7. Farmasøytisk formulering ifølge krav 5 eller 6, karakterisert ved
at den er i form av en tablett, kapsel, pastill, løsning, suspensjon, gel eller koloid.

8. Farmasøytisk formulering ifølge krav 5 eller 6, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den er i form av en tablett, kapsel, pastill, løsning, suspensjon, gel eller koloid hvori enhetsdoseringsen er egnet for oral, ventral, topisk, bukal eller sublingual administrering til et individ.
9. Fremgangsmåte for fremstilling av 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on hemihydrat, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den omfatter minst kontakting av vann med en løsning omfattende 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on.
10. Fremgangsmåte ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d a t C1-C8 alkoholen er etanol.
11. Fremgangsmåte ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d a t løsningen omfatter 5-25 % vekt/vekt vann, 30-45 % vekt/vekt etanol og 30-45 % vekt/vekt 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on.
12. Fremgangsmåte ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d a t løsningen omfatter 18-22 % vekt/vekt vann, 37-43 % vekt/vekt etanol og 37-43 % av 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on.
13. Fremgangsmåte ifølge krav 12, k a r a k t e r i s e r t v e d a t løsningen er i en temperatur på ca. 20 °C til 45 °C.
14. Anvendelse av 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on hemihydrat for fremstilling av et medikament for behandling av et individ som har eller er mottagelig for en immunsuppresjon tilstand eller en uønsket immunrespons, hvor den ene eller begge er assosiert med (1) en patogen infeksjon valgt fra en viral infeksjon, en intracellulær bakteriell infeksjon, en ekstracellulær bakteriell infeksjon, en soppinfeksjon, en gjærinfeksjon, en ekstracellulær parasittinfeksjon, en intracellulær parasittinfeksjon, en protozoan infeksjon og en multicellulær parasittinfeksjon, (2) en autoimmun sykdom, (3) en malignhet eller en precancer, (4) en kjemoterapi, en bestrålingsterapi, en immunsuppressiv terapi, en anti-infektiv

middelterapi, et sår, et brannså, tilstedeværelse av et immunspressivt molekyl, mage/tarm irritasjon eller inflammasjon, eller (5) en hvilken som helst kombinasjon av de foregående.

- 5 15. Anvendelse ifølge krav 14, hvori immunsuppresjonstilstanden eller den uønskede immunresponsen er assosiert med malignhet eller en precancer.

16. Anvendelse ifølge krav 15, hvori malignheten eller precanceren er ovariecancer, brystcancer, prostatacancer, benign prostatisk hyperplasi, et gliom,
10 et lymfom, en leukemi, tarmcancer, et sarkom, ikke-småcelle lunge cancer, bronkogen karsinom, nyrecellecancer, nyrecellekarsinom, melanom, pankreatisk eller gastrisk adenokarsinom, human papilloma virus-assosiert cervical intraepitelial neoplasi, cervical karsinom, hepatom, kutan T-cellelymfom eller en cancer eller precancer som oppstår i hals, spiserør, mage, tarm, tynntarm, ovarie,
15 lunge, bryst eller sentralnervesystem.

17. Anvendelse ifølge krav 14, hvori immunsuppresjonstilstanden eller den uønskede immunresponsen er assosiert med den virale infeksjon, en intracellulær bakterieinfeksjon, en ekstracellulær bakteriell infeksjon, en soppinfeksjon, en
20 gjærinfeksjon, en ekstracellulær parasittinfeksjon, en intracellulær parasittinfeksjon, en protozoan parasittinfeksjon og en multicellulær parasittinfeksjon.

18. Anvendelse ifølge krav 17, hvori viral infeksjon, intracellulær bakteriell infeksjon, ekstracellulær bakteriell infeksjon, soppinfeksjon, gjærinfeksjon, en
25 ekstracellulær parasitt infeksjon, intracellulær parasitt infeksjon, protozoan parasitt infeksjon eller multicellulær parasittinfeksjon er en infeksjon forårsaket av en gruppe, art eller slekt valgt fra et retrovirus, et Togavirus, et Flavivirus, et Hepadnavirus, et Herpesvirus, et Papillomavirus, HIV-1, HIV-2, HHV-6, HHV-8, hepatitt B virus, hepatitt C virus, HSV-1, HSV-2, CMV, Escherichia, Haemophilus,
30 Legionella pneumonia, Listeria, Mykoplasma, Neisseria, Pseudomonas, Rickettsia, Salmonella, Shigella, Streptococcus, Pneumocystis, Trypanosoma, Leishmania, Plasmodium, et gastrointestinal helminth, en Mikrosporidium parasitt eller en isosporium parasitt.

19. Anvendelse ifølge krav 18, hvori et medikament omfattende et antiviralt middel, et antibakterielt middel, et antisoppmiddel eller et antiparasittisk middel blir eventuelt administrert sammen med medikamentet i krav 14.
- 5 20. Anvendelse ifølge krav 19, hvori det antivirale middelet, det antibakterielle middelet eller antisoppmiddelet er en revers transkriptase inhibitor, en protase inhibitor, et antibiotika, en fusjonsinhibitor, γ -interferon, amantadin, rimantadin, ribavarin, klorokin eller en klorokin analog.
- 10 21. Anvendelse ifølge krav 19 eller 20, hvori det antivirale middelet er valgt fra AZT, 3TC, D4T, ddl, ddC, adfovir dipivoxil, 9-(2-(R)-[[bis[[[(isopropoksykarbonyl)-oksy]metoksy]fosfinoyl]metoksy]propyl]adenin,(R)-9-[2-(fosfonometoksy)propyl]-adenin, adefovi, indinavir, nelfinavir, ritonavir, crixivan, sequanvir og hydroksyurea.
- 15 22. Anvendelse ifølge krav 21, hvori det antibakterielle middelet eller antisoppmiddelet er valgt fra amfotericin B, flukonasol, klotrimasol, isoniazid, dapson, riampin cykloserin, erytromycin, et tetracyklinantibiotika, vankomycin, etambutol, pyrazinamid, et fluorkinolon eventuelt valgt fra ciprofloksasin og norfloksasin, et cefalospor antibiotika, et β -laktam antibiotika eller et aminoglykosid antibiotika
- 20 eventuelt valgt fra streptomycin, kanamycin og tobramycin.
23. Anvendelse ifølge krav 14, hvori immunsuppresjonstilstanden eller den uønskede immunresponsen er assosiert med inflammasjon.
- 25 24. Anvendelse ifølge krav 23, hvori inflammasjonen er allergisk bronko-pulmonær aspergillosis i cystisk fibrose pasienter, atopisk astma, allergisk respiratorisk sykdom, allergisk rhinitt, atopisk dermatitt, subepitelal fibrose i luftvei hyperresponsivitet, kronisk sinusitt, perennial allergisk rhinitt, Crohns sykdom, ulcerativ kolitt, inflammatorisk tarmsykdom eller fibroserende alveolitt.
- 30 25. Anvendelse ifølge krav 14, hvori den immunsuppresjonstilstanden eller den uønskede immunresponsen er assosiert med en autoimmun sykdom.

26. Anvendelse ifølge krav 25, hvori den autoimmune sykdommen er system lupus erytematosus, osteoporose, multippel sklerose, myasenia gravis, Graves sykdom, reumatoid artritt eller osteoartritt.
- 5 27. Anvendelse ifølge krav 14-26, hvori medikamentet blir administrert til individet ved en anvendelse av en uregelmessig doseringsprotokoll.
28. Anvendelse ifølge krav 27, hvori individet er et pattedyr.
- 10 29. Anvendelse av 16α -brom- 3β -hydroksy- 5α -androstan-17-on hemihydrat for å fremstille et medikament for modulering av et cytokin eller interleukin som letter Th1 immun eller Th2 immun responser i et individ.
- 15 30. Anvendelse ifølge krav 29, hvori cytokinet eller interleukinet er IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, γ IFN eller $TNF\alpha$.
31. Anvendelse ifølge krav 30, hvori cytokinet eller interleukinet er IL-12.
32. Anvendelse ifølge krav 30, hvori cytokinet eller interleukinet er IL-1.
- 20 33. Anvendelse ifølge krav 30, hvori cytokinet eller interleukinet er IL-6.
34. Anvendelse ifølge krav 30, hvori cytokinet eller interleukinet er IL-10.
- 25 35. Anvendelse ifølge krav 30, hvori cytokinet eller interleukinet er $TNF\alpha$.
36. Anvendelse ifølge krav 29-35, hvori medikamentet administreres til individet ved anvendelse av en uregelmessig doseringsprotokoll og individet er et pattedyr.
- 30 37. Anvendelse av 16α -brom- 3β -hydroksy- 5α -androstan-17-on hemihydrat for å fremstille et medikament for å øke $Lin^-HLA^-DR^+CD123^+$ dendritiske celler, $Lin^-HLA^-DR^+CD11c^+$ dendritiske celler, $CD8^+CD16^+CD38^+$ lymfokinaktiverede drepeceller, $CD8^-CD16^+CD38^+$ lymfokinaktiverede drepeceller, $CD8^-CD16^+$ naturlige

drepeceller, CD8⁺CD16⁺ naturlige drepeceller, CD8⁺CD16⁺ celler som medierer antistoff-avhengig celle-mediert cytotoxiskitet, CD8⁺CD16⁺ celler som medierer antistoff-avhengig celle-mediert cytotoxiskitet i et individ, CD45RA⁺ T-celler eller CD45⁺RO⁺ T-celler i et individ.

5

38. Anvendelse ifølge krav 37, hvori individet har en immunsuppresjonstilstand eller en uønsket immunrespons, idet én eller begge av disse er assosiert med (1) en patogen infeksjon valgt fra en viral infeksjon, en intracellulær bakteriell infeksjon, en ekstracellulær bakteriell, en soppinfeksjon, en gjærinfeksjon, en ekstracellulær parasittinfeksjon, en intracellulær parasittinfeksjon, en protozo-parasittinfeksjon eller en multicellulær parasittinfeksjon, (2) en autoimmunsykdom, (3) en malignhet eller en precancer, (4) en kjemoterapi, en bestrålingsterapi, en immunsuppresiv terapi, en anti-infektiv middelterapi, et sår, et brannså, tilstedeværelse av et immunsuppresivt molekyl, mage-tarm-irritasjon eller betennelse, eller (5) en hvilken som helst kombinasjon av det ovennevnte.

15

39. Anvendelse ifølge krav 37 eller 38, hvori medikamentet blir administrert til individet ved anvendelse av en uregelmessig doseringsprotokoll, og individet er et pattedyr.

20

40. Anvendelse ifølge krav 37 eller 38, hvori immunsuppresjonstilstanden eller den uønskede immunresponsen er assosiert med malignhet eller en precancerform.

25

41. Anvendelse ifølge krav 40, hvori malignheten eller precancerformen er ovariecancer, brystcancer, prostatacancer, benignprostatisk hyperplasi, et gliom, et lymfom, en leukemi, tarmcancer, et sarkom, ikke-småcellelungcancer, bronkogen karsinom, nyrecellecancer, nyrecellekarsinom, melanom, pankreatisk eller gastrisk adenokarsinom, human papillomavirus-assosiert cervical intraepitelial neoplasi, cervical karsinom, hepatom, cutan T-cellelymfom eller en cancer eller precancerform som oppstår i hals, spiserør, mage, tarm, tyntarm, ovarie, lunge, bryst eller sentralnervesystem.

30

42. Anvendelse ifølge krav 37 eller 38, hvori immunsuppresjonstilstanden eller den uønskede immunresponsen er assosiert med en viral infeksjon, en intracellulær bakteriell infeksjon, en ekstracellulær bakteriell infeksjon, en soppinfeksjon eller en gjærinfeksjon.

5

43. Anvendelse ifølge krav 42, hvori den virale infeksjonen, intracellulære bakterielle infeksjonen, ekstracellulære bakterielle infeksjonen, soppinfeksjonen eller gjærinfeksjonen er en infeksjon forårsaket av en gruppe, art eller slekt valgt fra et retrovirus, et flavivirus, et papillomavirus, HIV-1, HIV-2, HHV-6, HHV-8, hepatitt B-virus, hepatitt C-virus, HSV-1, HSV-2, CMV, *Escherichia*, *Legionella pneumonia*, *Listeria*, *mycoplasma*, *Neisseria*, *Pseudomonas*, *Rickettsia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Yersinia*, *Trichomonas*, *Chlamydia*, *Pneumocystis*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, *Cryptosporidium*, *Toxoplasma* og *Pneumocystis*.

15

44. Anvendelse ifølge krav 37 eller 38, hvori immunsuppresjonstilstanden eller den uønskede immunresponsen er assosiert med inflammasjon.

45. Anvendelse ifølge krav 44, hvori inflammasjonen er allergisk bronko-pulmonær aspergillosis i cystisk fibrosepasienter, atopisk astma, allergisk respiratorisk sykdom, allergisk rinitt, atopisk dermatitt, subepitelial fibrose i luft-veishyperresponsivitet, kronisk sinusitt, perennial allergisk rinitt, Crohn's sykdom, ulcerativ kolitt, inflammatorisk tarmsykdom eller fibroserende alveolitt.

25 46. Anvendelse ifølge krav 37 eller 38, hvori immunsuppresjonstilstanden eller den uønskede immunresponsen er assosiert med en autoimmun sykdom.

47. Anvendelse ifølge krav 46, hvori den autoimmune sykdommen er systemisk lupus erytematosus, osteoporose, multippel sklerose, myastenia gravis, Grave's sykdom, reumatoid artritt eller osteoartritt.

30

48. Anvendelse av 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on-heimhydrat for å fremstille et medikament for modulering av et individs iboende immunitet eller økning av et individs Th1-immunresponser.
- 5 49. Anvendelse ifølge krav 48, hvori individet har en iboende immunitetssuppresjonstilstand eller en undertrykt Th1-immunrespons.
50. Anvendelse av 16 α -brom-3 β -hydroksy-5 α -androstan-17-on-heimhydrat for å fremstille et medikament for å øke antallet neutrofiler, dendritiske celler,
10 monocytt, makrofager eller NK-celler i blodet til et individ.
51. Anvendelse ifølge krav 50, hvori individet har en iboende immunitetssuppresjonstilstand eller en undertrykt Th1-immunrespons.
- 15 52. Anvendelse ifølge krav 51, hvori den iboende immunitetssuppresjonstilstanden eller den undertrykte Th-1-immunresponsen er assosiert med en viral infeksjon, en intracellulær bakteriell infeksjon, en ekstracellulær bakteriell infeksjon, en soppinfeksjon, en gjærinfeksjon, en ekstracellulær parasittinfeksjon, en intracellulær parasittinfeksjon, en protosoparasitt, en multicellulær parasitt, en
20 autoimmun sykdom, en cancer, en precancer, en kjemoterapi, en bestrålingsterapi, en immunsuppresiv terapi, en anti-infektiv middelterapi, et sår, et brannså, tilstedeværelse av et immunsuppresivt molekyl eller en hvilken som helst kombinasjon av de ovennevnte.
- 25 53. Anvendelse ifølge krav 52, hvor individet har eller er utsatt for utvikling av en iboende immunitetssuppresjonstilstand eller en undertrykt Th-1-immunrespons som er assosiert med en kjemoterapi, en bestrålingsterapi, en immunsuppresiv terapi eller en anti-infektiv middelterapi.
- 30 54. Anvendelse ifølge krav 53, hvori den iboende immunitetssuppresjonstilstanden eller den undertrykte Th-1-immunresponsen er assosiert med en kjemoterapi, en bestrålingsterapi eller en immunsuppresiv terapi, hvori terapien er eventuelt valgt fra adriamycinbehandling, cisplatinbehandling, mitomycin C-

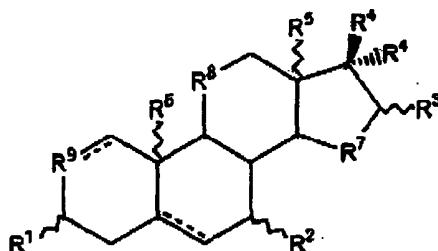
behandling, amfotericin B-behandling, γ -bestrålingsterapi, nukleosid analog
behandling for viral infeksjon eller cancer, cyklosporinbehandling og kortiko-
steroidbehandling.

- 5 55. Anvendelse ifølge krav 50, 51 eller 52, hvori de dendritiske cellene er Lin^-
 $\text{HLA}^-\text{DR}^+\text{CD123}^+$ dendritiske celler eller $\text{Lin}^- \text{HLA}^-\text{DR}^+\text{CD11c}^+$ dendritiske celler.

56. 16α -Brom- 3β -hydroksy- 5α -androstan-17-on-hemihydrat for anvendelse
som et medikament.

10

57. Anvendelse av en forbindelse for fremstilling av et medikament for å øke
antallet eller aktiviteten til neutrofiler eller dendritiske celler i et menneske eller en
primat som har eller er utsatt for utvikling av en iboende immunitetssuppresjons-
tilstand hvori forbindelsen har formelen



15

hvor de stiplede linjene er eventuelle dobbeltbindinger,

R^1 er -H, -OH, $-\text{OR}^{\text{PR}}$, -SH, $-\text{SR}^{\text{PR}}$, =S, $-\text{N}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{PR}})_2$, $-\text{O}-\text{Si}-(\text{R}^{13})_3$,

- 20 $-\text{NO}_2$, $=\text{NOH}$, $=\text{NOC}(\text{O})\text{CH}_3$, en ester, en tioester, fosfat, en fosfoester, en
fosfotioester, en sulfat, en aminosyre, et peptid, en eter, en tioeter, et
karbonat, et karbamat, et eventuelt substituert monosakkarid, et eventuelt
substituert oligosakkarid, en polyetylen glykol eller en polymer;

R^2 og R^3 er uavhengig -H, -OH, $-\text{OR}^{\text{PR}}$, =O, -SH, $-\text{SR}^{\text{PR}}$, =S, $=\text{CH}_2$,

- 25 $-\text{N}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{PR}})_2$, -CN, $-\text{NO}_2$, $=\text{NOH}$, $=\text{NOC}(\text{O})\text{CH}_3$, -F, -Cl, -Br, -I, en ester, en
tioester, fosfat, et amid, en aminosyre, et peptid, en eter, en tioeter, en
acylgruppe, en tioacylgruppe, et karbonat, et karbamat, en tioacetal, eventuelt
substituert alkyl, eventuelt substituert alkenyl, eventuelt substituert alkynyl, et

eventuelt substituert monosakkarid, et eventuelt substituert oligosakkardi, et oligonukleotid, en polyetylenglykol eller en polymer;

R^4 i β -konfigurasjonen er -OH, -OR^{PR}, -SH, -SR^{PR}, -N(R^{PR})₂, -NO₂, en ester, en tioester, fosfat, en fosfoester, en fosfotioester, en fosfonoester, en fosfinester, en sulfittester, en sulfatester, en aminosyre, et peptid, en eter, en tioeter, et karbonat, et karbamat,

R^4 i α -konfigurasjonen er -H, eventuelt substituert alkyl, eventuelt substituert alkenyl, eventuelt substituert alkynyl, eventuelt substituert aryl, eventuelt substituert heteroaryl, eventuelt substituert monosakkarid, eventuelt substituert oligosakkarid, en polyetylenglykol eller en polymer, eller begge R^4 er sammen =O, =S, =NOH eller =NOC(O)CH₃;

R^5 og R^6 er uavhengig -H, -OH, -F, -Cl, -Br, -I, en ester, en tioester, eventuelt substituert alkyl, eventuelt substituert alkenyl eller eventuelt substituert alkynyl;

R^7 er -CHR¹⁰-, -CHR¹⁰-CHR¹⁰-, -CHR¹⁰-CHR¹⁰-CHR¹⁰-, -CHR¹⁰-O-CHR¹⁰-, -CHR¹⁰-S-CHR¹⁰-, -CHR¹⁰-NR^{PR}-CHR¹⁰-, -O-, -O-CHR¹⁰-, -S-, -S-CHR¹⁰-, -NR^{PR}- eller -NR^{PR}-CHR¹⁰-;

R^8 og R^9 er uavhengig -CHR¹⁰-, -CHR¹⁰-CHR¹⁰-, -O-, -O-CHR¹⁰-, -S-, -S-CHR¹⁰-, -NR^{PR}- eller -NR^{PR}-CHR¹⁰-; eller R^8 eller R^9 er uavhengig fraværende, som etterlater en 5-leddet ring;

R^{10} er uavhengig -H, -OH, =O, -SH, =S, =NOH, -N(R^{PR})₂, halogen, eventuelt substituert alkyl, eventuelt substituert alkenyl eller eventuelt substituert alkynyl;

R^{13} er uavhengig C₁₋₆alkyl; og

R^{PR} er uavhengig -H eller en beskyttelsesgruppe.

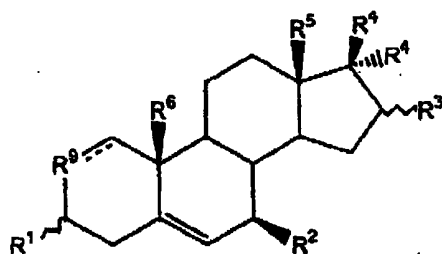
25

58. Anvendelse ifølge krav 57, hvori den iboende immunitet suppresjonstilstanden er assosiert med et sår, et brannså, en kjemoterapi, bestrålningseksponering eller aldring.

59. Anvendelse ifølge krav 57 eller 58, hvori forbindelsen er androst-5-en-3 β ,17 β -diol, androst-5-en-3 α , 17 β -diol, 17 α -metylandrost-5-en-3 β , 17 β -diol, 17 α -etynylandrost-5-en-3 β -17 β -diol, 17 α -etynylandrost-5-en-3 α , 17 β -diol, androst-5-en-3 β ,7 β ,17 β -triol, androst-5-en-3 α ,7 β ,17 β -triol, 17 α -metylandrost-5-en-

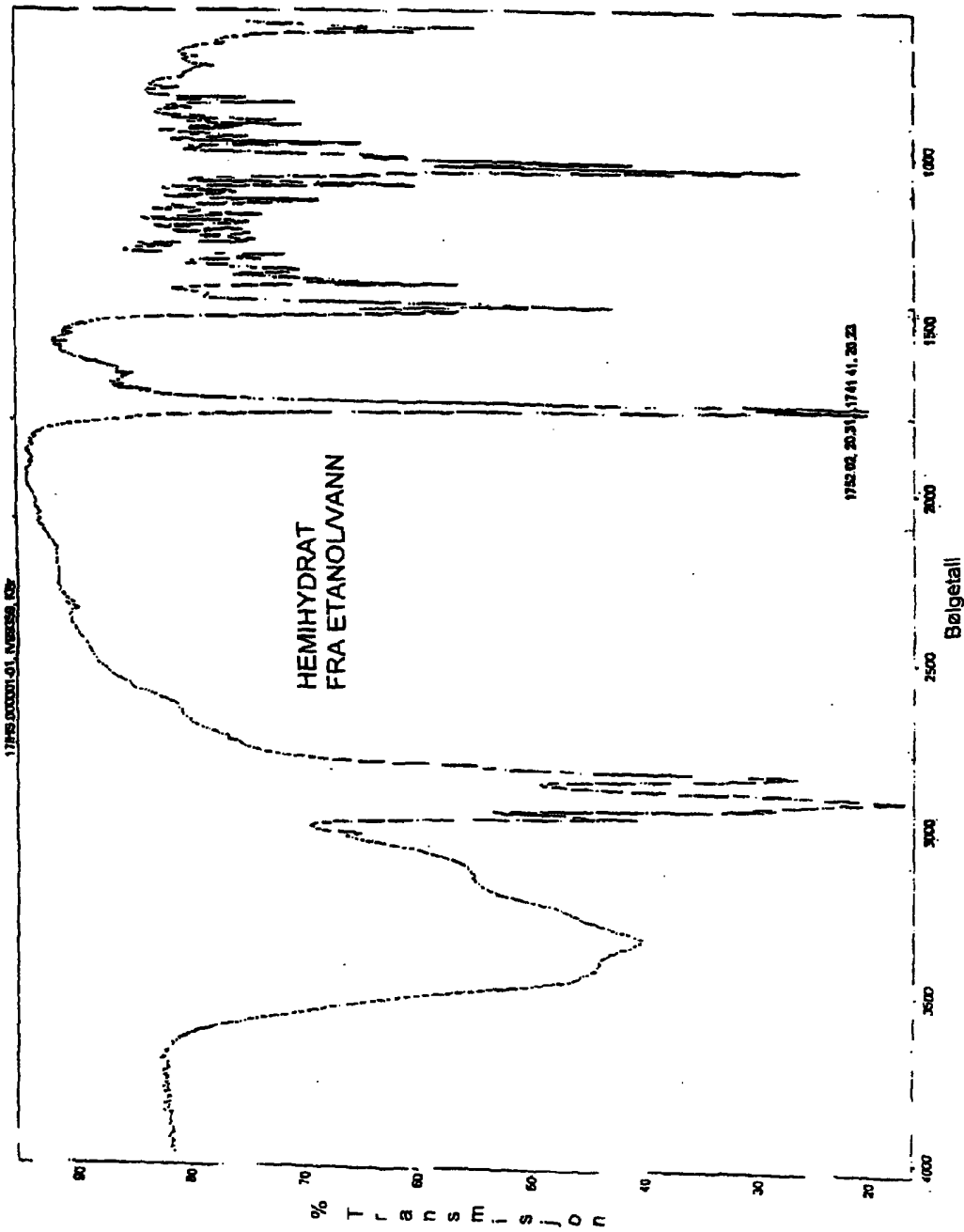
- 3 β ,7 β ,17 β -triol, 17 α -metylandrost-5-en-3 α ,7 β ,17 β -triol, 17 α -triol, 17 α -etynylandrost-5-en-3 β ,7 β ,17 β -triol, 17 α -etynylandrost-5-en-3 α ,7 β ,17 β -triol eller en analog av hvilke som helst av disse forbindelsene hvor (1) 16-posisjonen er substituert med et halogen, -OH, -SH, -N(R^{PR})₂, =NOH eller et karbamat og/eller
- 5 (2) 2-posisjonen er -CH=, -CH(OH)-, -CH(O)-, -CH(halogen)-, -O-, -NH- eller -N=.

60. Anvendelse ifølge krav 57 eller 58, hvori forbindelsen har strukturen

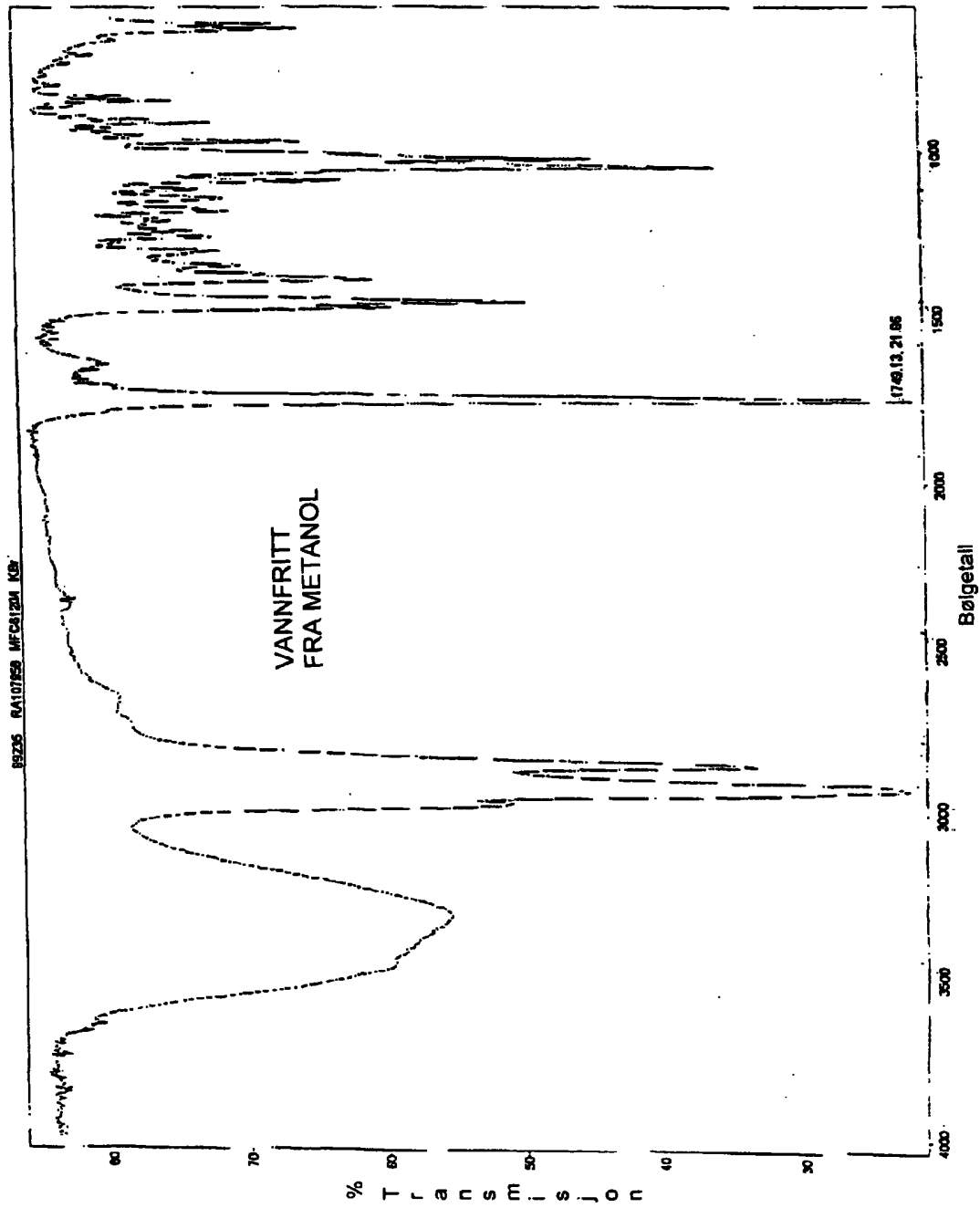


10

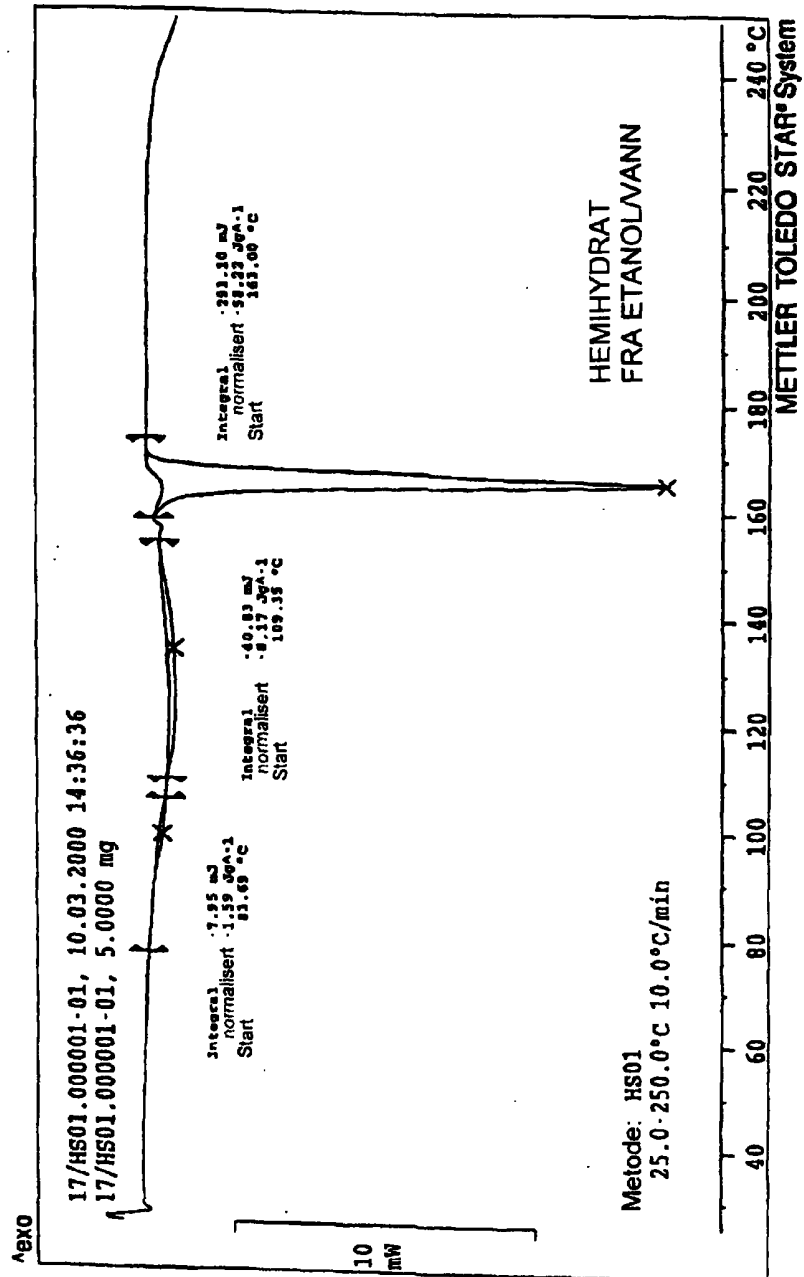
- hvor R¹ er -H, -OH, fosfat, et karbamat eller en ester, R² er -H, -OH, =O eller eventuelt substituert alkyl, R³ er -H, -OH, =O, =NOH, halogen, et karbamat eller -NH₂, R⁴ i β -konfigurasjonen er -OH, -SH, et karbamat eller -N(R^{PR})₂, R⁴ i α -konfigurasjonen er -H, eventuelt substituert alkyl, eventuelt substituert alkenyl eller eventuelt substituert alkynyl, R⁵ er -CH₃, -C₂H₅ eller -CH₂OH, R⁶ er -H, -CH₃, -C₂H₅ eller -CH₂OH, og R⁹ er -O-, -S- eller -CHR¹⁰-, hvor R¹⁰ er -H, -OH, -SH, =O, =S, halogen, eventuelt alkyl, eventuelt substituert alkenyl eller eventuelt substituert alkynyl.
- 15



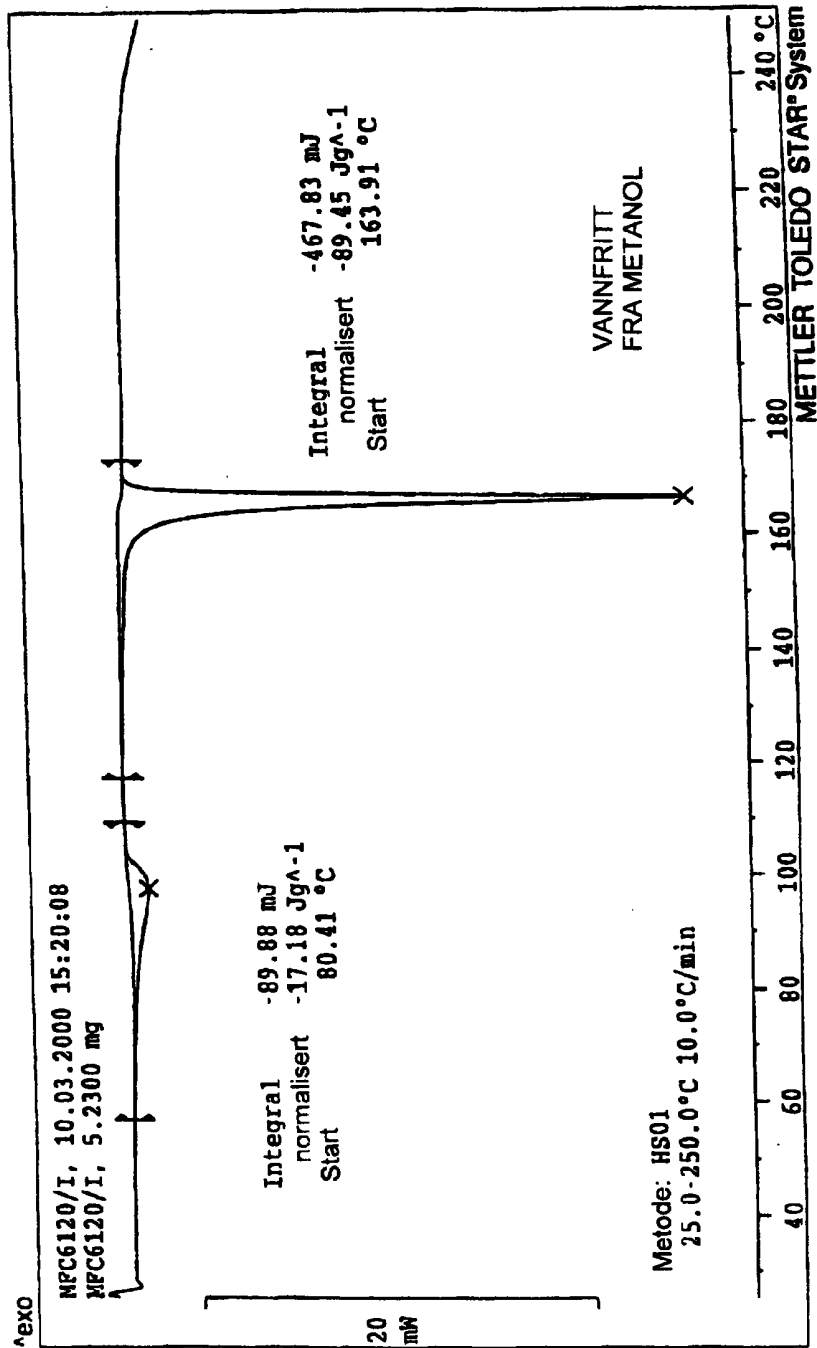
FIGUR 1



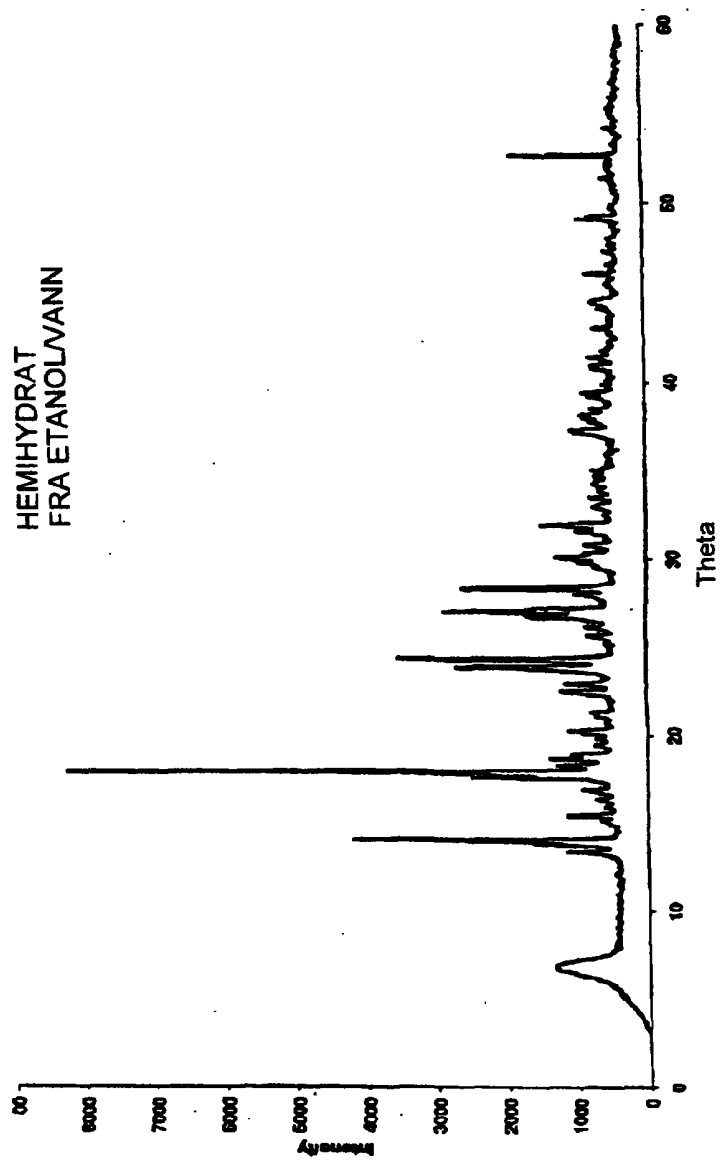
FIGUR 2



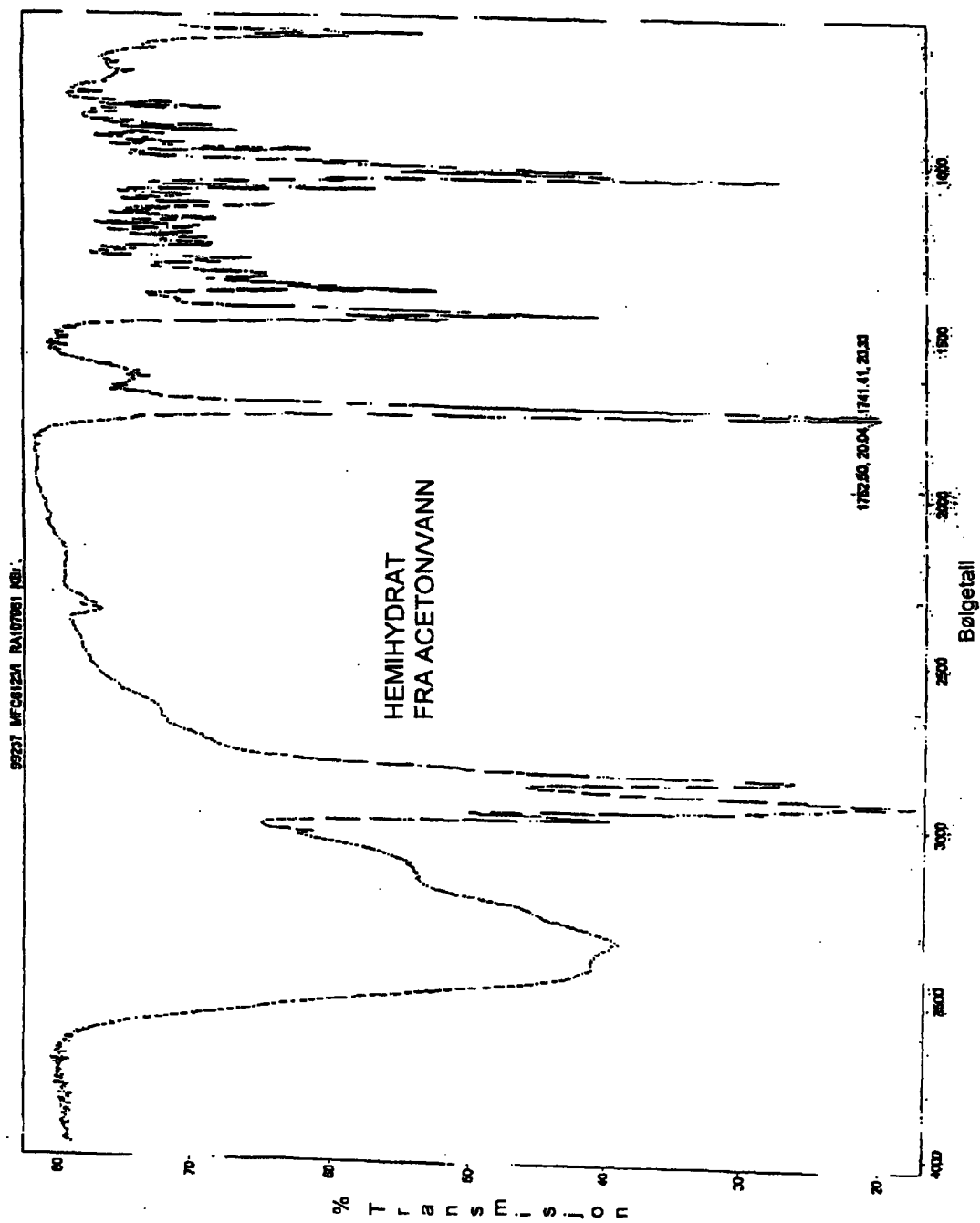
FIGUR 3



FIGUR 4



FIGUR 5



FIGUR 6