



(19) **UA** (11) **56 128** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 309/28, A 61K 31/55**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 97094796, 26.02.1996
(24) Дата начала действия патента: 15.05.2003
(30) Приоритет: 27.02.1995 US 08/395,245
06.06.1995 US 08/476,946
29.12.1995 US 08/580,567
(46) Дата публикации: 15.05.2003
(86) Заявка PCT:
PCT/US96/02882, 19960226

(72) Изобретатель:
Бишофбергер Норберт В., АТ,
Ким Чонг У., US,
Лу Уиллард, US,
Лиу Хонгтао, CN,
Уильямс Метью А., US
(73) Патентовладелец:
ГИЛИАД САЙЕНСИЗ, ИНК, US

(54) КОМПОЗИЦИЯ, СОДЕРЖАЩАЯ СЕЛЕКТИВНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ВИРУСНЫХ ИЛИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ НЕЙРАМИНИДАЗ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Главным предметом изобретения является ингибирование вирусов, в частности, вирусов гриппа. В частности, предметом изобретения является ингибирование гликолитических ферментов таких, как нейраминидаза, в частности, селективное ингибирование вирусных или бактериальных нейраминидаз.

Дополнительным предметом изобретения является создание ингибиторов нейраминидазы, которые имеют замедленную скорость вывода с мочой, которые попадают в носовую или легочный секреты из большого круга кровообращения, которые имеют достаточную оральную биологическую активность, чтобы обеспечить терапевтический эффект, которые имеют повышенную эффективность, которые демонстрируют допустимые клинические равные токсичности и имеют другие желательные фармакологические свойства.

Другой предмет изобретения - усовершенствованные и менее дорогие методы

синтеза ингибиторов нейраминидазы.

Еще одним дополнительным предметом является обеспечение усовершенствованными методами введения известных и новых ингибиторов нейраминидазы.

Дополнительным предметом является обеспечение композициями, которые являются полезными при изготовлении полимеров, поверхностно-активных веществ или иммуногенов и для использования в других промышленных процессах и изделиях.

Эти и другие объекты изобретения будет легко увидеть во время рассмотрения изобретения в целом.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2003, N 5, 15.05.2003. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **56 128** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 309/28, A 61K 31/55**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 97094796, 26.02.1996

(24) Effective date for property rights: 15.05.2003

(30) Priority: 27.02.1995 US 08/395,245
06.06.1995 US 08/476,946
29.12.1995 US 08/580,567

(46) Publication date: 15.05.2003

(86) PCT application:
PCT/US96/02882, 19960226

(72) Inventor:

BISCHOFBERGER Norbert W., AT,
Kim Choung U., US,
LEW Williard, US,
Liu Hongtao, CN,
Williams Matthew A., US

(73) Proprietor:

GILEAD SCIENCES, INC., US

(54) **A COMPOSITION CONTAINING SELECTIVE INHIBITORS OF VIRAL OR BACTERIAL neuraminidases AND METHODS OF TREATMENT**

(57) Abstract:

Novel compounds are described. The compounds generally comprise an acidic group, a basic group, a substituted amino or N-acyl and a group having an optionally hydroxylated alkane moiety. Pharmaceutical compositions comprising the inhibitors of the invention are also described. Methods of inhibiting neuraminidase in samples suspected of containing neuraminidase are also described. Antigenic materials, polymers,

antibodies, conjugates of the compounds of the invention with labels, and assay methods for detecting neuraminidase activity are also described.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2003, N 5, 15.05.2003. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **56 128** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 309/28, A 61K 31/55**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
97094796, 26.02.1996

(24) Дата набуття чинності: 15.05.2003

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 27.02.1995 US 08/395,245
06.06.1995 US 08/476,946
29.12.1995 US 08/580,567

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.05.2003

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
РСТ/US96/02882, 19960226

(72) Винахідник(и):
Бішофбергер Норберт В. , АТ,
Кім Чонг У. , US,
Лу Уїллард , US,
Ліу Хонгтао , CN,
Уільямс Метью А. , US

(73) Власник(и):
ГІЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК, US

(54) КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ СЕЛЕКТИВНІ ІНГІБІТОРИ ВІРУСНИХ АБО БАКТЕРІАЛЬНИХ
НЕЙРОМІНІДАЗ ТА СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ

(57) Реферат:

Головним предметом винаходу є інгібування вірусів, особливо, вірусів грипу. Зокрема, предметом винаходу є інгібування гліколітичних ферментів таких, як нейрамідіаза, особливо, селективне інгібування вірусних або бактеріальних нейрамідіаз.

Додатковим предметом винаходу є створення інгібіторів нейрамідіази, що мають уповільнену швидкість виведення з сечею, які потрапляють в носовий або легеневий секрет із великого кола кровообігу, які мають достатню оральну біологічну активність, щоб забезпечити терапевтичний ефект, які мають підвищену ефективність, які демонструють припустимі клінічні рівні

токсичності та мають інші бажані фармакологічні властивості.

Інший предмет винаходу - вдосконалені і менш дорогі методи синтезу інгібіторів нейрамідіази.

Ще одним додатковим предметом є забезпечення вдосконаленими методами введення відомих та нових інгібіторів нейрамідіази.

Додатковим предметом є забезпечення композиціями, які є корисними при виготовленні полімерів, поверхнево-активних речовин або імуногенів і для використання в інших промислових процесах і виробках.

Ці та інші об'єкти винаходу буде легко побачити під час розгляду винаходу в цілому.

UA 56 128 C2

Опис винаходу

Нейромінідаза (відома також як сіалідаза, ацилнейрамнілова гідролаза та ЕС 3.2.1.18) є ферментом, спільним для тварин і ряду мікроорганізмів. Вона становить глікогідролазу, що відщеплює зв'язану через альфа-кетосидичну групу кінцеву сіалову кислоту від глікопротеїнів, гліколіпідів та олігосахаридів. Багато з мікроорганізмів, які містять нейромінідазу, є патогенними для людини й інших тварин, як то: свійської птиці, коней, свиней та тюленів. До цих патогенних організмів належить вірус грипу.

Зроблено висновок про причетність нейромінідази до патогенності вірусів грипу. Вона, як гадають, допомагає елююванню щойно синтезованих віронів з інфікованих клітин і сприяє проходженню вірусу (завдяки активності його гідролази) крізь слизову оболонку дихальних шляхів.

Короткий опис літературних джерел

Itzstein, M. NOn та інші; "Nature" (Природа), 363(6428): 418-423 (1993), показує раціональну модель отримання на основі сіалідази інгібітору реплікації (розмноження) вірусу грипу.

Colman, P.M. та інші.; International Patent Publication No. WO 92/06691 (Int. App. No. PCT/ AU90 / 00501, дата публікації 30 квітня 1992), Itzstein, M. NOn та інші; European Patent Publication No. 0 539 204 A1 (EP App. No. 92309684.6, дата публікації 28 квітня 1993), Itzstein, M. NOn та інші; International Publication No. WO 91/16320 (Int. App. No. PCT/ AU91 / 00161, дата публікації 31 жовтня 1991), розглядають сполуки, які зв'язують нейромінідазу і, як доведено, демонструють антивірусну активність *in vivo*.

Головним предметом винаходу є інгібування вірусів, особливо, вірусів грипу. Зокрема, предметом винаходу є інгібування гліколітичних ферментів таких, як нейромінідаза, особливо, селективне інгібування вірусних або бактеріальних нейромінідаз.

Додатковим предметом винаходу є створення інгібіторів нейромінідази, що мають уповільнену швидкість виведення з сечею, які потрапляють в носовий або легеневий секрет з великого кола кровообігу, які мають достатню оральну біологічну активність, щоб забезпечити терапевтичний ефект, які мають підвищену ефективність, які демонструють припустимі клінічні рівні токсичності та мають інші бажані фармакологічні властивості.

Іншим предметом є дати вдосконалені і менш дорогі методи синтезу інгібіторів нейромінідази.

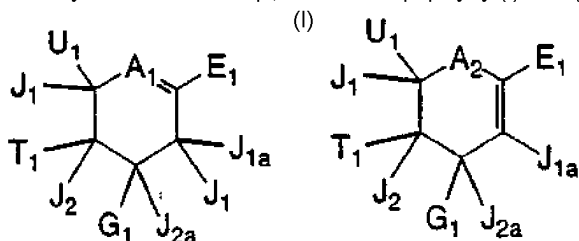
Ще одним додатковим предметом є забезпечення вдосконаленими методами введення відомих та нових інгібіторів нейромінідази.

Додатковим предметом є забезпечення композиціями, які є корисними при виготовленні полімерів, поверхнево-активних речовин або імуногенів і для використання в інших промислових процесах і виробках.

Ці та інші об'єкти винаходу буде легко побачити під час розгляду винаходу в цілому.

Опис винаходу

Сполуки або композиції, які мають формулу (I) або (II), наведені нижче:



де

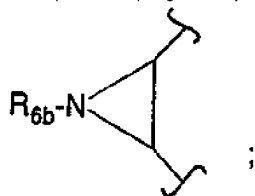
$A_1 \in -C(J_1)=$, або $-N=$;

$A_2 \in -C(J_1)_2-$, $-N(J_1)-$, $N(O)(J_1)-$, $-N(O)=$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ або $-O-$;

$E_1 \in -(CR_1R_1)m1W_1$;

$G_1 \in N_3$, $-CN$, $-OH$, OR_{6a} , $-NO_2$ або $-(CR_1R_1)m1W_2$;

$T_1 \in -NR_1W_3$, гетероцикл, або взятий разом з U_1 або G_1 для того, щоб утворити групу, що має таку структуру



$U_1 \in H$ або $-X_1W_6$;

J_1 та $J_{1a} \in$ незалежно R_1 , Br , Cl , F , I , CN , NO_2 або N_3 ;

J_1 та $J_{1a} \in$ незалежно H або R_1 ;

$R_1 \in$ незалежно H або алкілом, що має від 1 до 12 атомів вуглецю;

$R_2 \in$ незалежно R_3 або R_4 , де кожна R_4 може бути заміщеною від 0 до 3 групами R_3 ;

$R_3 \in$ незалежно F , Cl , Br , I , $-CN$, N_3 , $-NO_2$, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$,

$-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)OR_1$, $-S(O)OR_{6a}$,

$-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2OR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)OR_{6a}$, $-C(O)OR_{6b}$, $-OC(O)R_1$,

$-N(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_{6b})(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_1)(C(O)OR_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$,

-C(O)NR₁)₂, -C(O)N(R_{6b})(R₁), -C(O)N(R_{6b})₂, -C(NR₁)(N(R₁)₂),
 -C(N(R_{6b})(N(R₁)₂)-C(N(R₁)(N(R_{6b}))), -C(N(R_{6b})(N(R₁)(R_{6b}))),
 -C(N(R₁)(N(R_{6b})₂), -C(N(R_{6b})(N(R_{6b})₂), -N(R₁))(N(R₁)₂),
 -N(R₁)C(N(R₁))(N(R₁)(R_{6b})), -N(R₁)C(N(R_{6b}))(N(R₁)₂),
 -N(R_{6b})C(N(R₁))(N(R₁)₂), -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R₁)₂),
 -N(R_{6b})C(N(R₁))(N(R₁)(R_{6b})), -N(R₁)C(N(R_{6b}))(NR₁)(R_{6b})),
 -N(R₁)C(N(R₁))(N(R_{6b})₂), -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R₁)(R_{6b}))_l
 -N(R_{6b})C(N(R₁))(N(R_{6b})₂), -N(R₁)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})₂),
 -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})₂), =O, =S, N(R₁) або =N(R_{6b});

R₄ є незалежно алкіл, що має від 1 до 12 атомів вуглецю, алкеніл, що має від 2 до 12 атомів вуглецю або алкініл, що має від 2 до 12 атомів вуглецю;

R₅ є незалежно R₄, де кожний R₄, заміщений від 0 до 3 групами R₃;

R_{5a} є незалежно алкіллен, що має від 1 до 12 атомів вуглецю, алкенілен, що має від 2 до 12 атомів вуглецю або алкінілен, що має від 2 до 12 атомів вуглецю, будь який з котрих алкіллен, алкенілен або алкінілен є заміщений від 0 до 3 групами R₃;

R_{6a} є незалежно H або група, що утворює простий або складний ефір;

R_{6b} є незалежно H, або група для блокування аміногрупи або залишку карбоксил місткої сполуки;

R_{6c} є незалежно H або залишок аміністкої сполуки;

W₁ - це група, яка містить кислотний водень, блокована кислотна група або амід R_{6c} групи, до складу якої входить кислотний водень;

W₂ - це група, до складу якої входить основний гетероатом або блокований основний гетероатом або амід R_{6b} основного гетероатому;

W₃ є W₄ або W₅;

W₄ є W₅ або -C(O)R₅, -C(O)W₅, -SO₂R₅ або -SO₂W₅;

W₅ - це карбоцикл або гетероцикл, в яких W₅ є незалежно заміщеним від 0 до 3 групами R₂;

W₆ є -R₅, W₅, -R_{5a}W₅, -C(O)OR_{6a}, -C(O)R_{6c}, -C(O)N(R_{6b})₂,

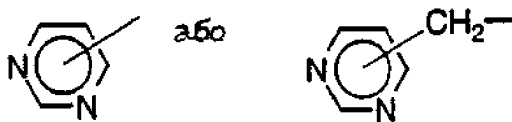
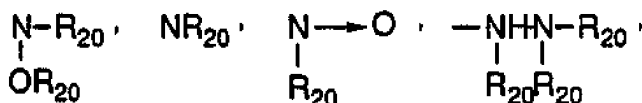
-C(NR_{6b})(N(R_{6b})₂), -C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b})), -C(N(H)(N(R_{6b})₂), -C(S)(N(R_{6b})₂ або -C(O)R₂;

X₁ - це зв'язок, -O-, -N(H)-, -N(W₆)-, -N(OH)-, -N(OW₆)-, -N(NH₂)-, -N(N(H)(W₆))-, -N(N(W₆)₂)-, -N(H)N(W₆)-, -S-, -SO- або -SO₂-; і кожний m1 є незалежно цілим числом від 0 до 2; однак, за умов, що є виключними, сполуки, в яких:

(a) A₁ є -CH= або -N= і A₂ є -CH₂-;

(b) E₁ є COOH, P(O)(OH)₂, SOOH, SO₃H або тетразол;

(c) G₁ є CN, N(H)R₂₀, N₃, SR₂₀, OR₂₀, гуанідіно, -N(H)CN



(d) T₁ є -NHR₂₀;

(e) R₂₀ є H; ацилова група, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю; лінійна або циклічна алкільна група, яка має від 1 до 6 атомів вуглецю, або галоген заміщений аналог вище наведеної групи; алільну групу або незаміщену арильну групу або арил, заміщений галогеном, OH група, NO₂ група, NH₂ група або COOH група;

(f) J1 є H, а J1a є H, F, Cl, Br або CN;

(g) J2 є H, а J2a є H, CN або N₃;

(h) U₁ є CH₂YR_{20a}, CHYR_{20a}CH₂YR₂₀ або CHYR_{20a}CH₂YR_{20a}CH₂YR_{20a};

(i) R₂₀ є H або ацил, який має від 1 до 4 атомів вуглецю;

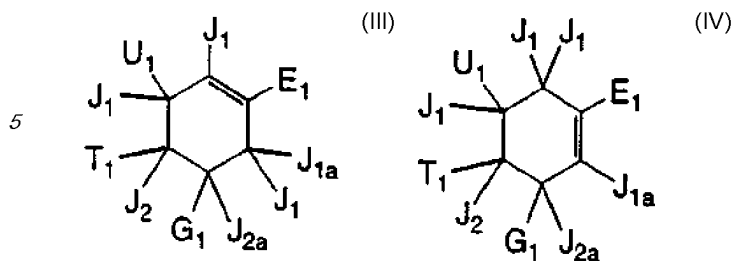
(j) Y є O, S, H або NH;

(k) від 0 до 2 YR₂₀ є H, і

(l) послідовні частки Y в групі U, є такі ж самі або відмінні, а коли Y є H, тоді R_{20a} становить ковалентний зв'язок, і за умови, що якщо G₁ є N₃, тоді U, не є -CH₂OCH₂Ph, та додатні, з точки зору фармацевтики, солі й сольвати вищезазначених сполук;

і солі, сольвати, розчинені енантіомери й очищені діастереомери вищезазначених сполук.

Інший варіант реалізації винаходу стосується сполук, що мають таку формулу:

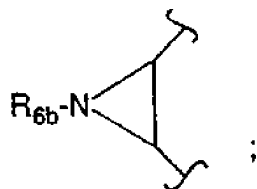


де

$E_1 \in -(CR_1R_1)m1W_1$;

$G_1 \in N_3, -CN, -OH, OR_{6a}, -NO_2$ або $-(CR_1R_1)m1W_2$;

$T_1 \in -NR_1W_3$, гетероцикл або взятий разом з U_1 або G_1 для того, щоб утворити групу, що має таку структуру



$U_1 \in H$ або $-X_1W_6$ і якщо $-X_1W_5$, тоді U_1 є розгалуженим ланцюгом;

J_1 та J_{1a} можуть бути $R_1, Br, Cl, F, I, CN, NO_2$ або N_3 ;

J_2 та J_{2a} можуть бути H або R_1 ;

R_1 є незалежно H або алкіл, що має від 1 до 12 атомів вуглецю;

R_2 є незалежно R_3 або R_4 , де кожний R_4 є незалежно заміщений від 0 до 3 групами R_3 ;

R_3 є незалежно $F, Cl, Br, I, -CN, N_3, -NO_2, -OR_{6a}, -OR_1 -N(R_1)_2, -N(R_1)(R_{6d}), -N(R_{6d})_2, -SR_1, -SR_{6a}, -S(O)R_1, -S(O)_2R_1, -S(O)OR_1, -S(O)OR_{6a},$

$-S(O)_2OR_1, -S(O)_2OR_{6a}, -C(O)OR_1, -C(O)R_{6c}, -C(O)OR_{6a}, -OC(O)R_1,$

$-N(R_1)(C(O)R_1), -N(R_{6b})(C(O)R_1), -N(R_1)(C(O)OR_1), -N(R_{6b})(C(O)OR_1),$

$-C(O)N(R_1)_2, -C(O)N(R_{6b})(R_1), -C(O)N(R_{6b})_2, -C(NR_1)(N(R_1)_2),$

$-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2), -C(N(R_1)(R_{6b})), -C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b})),$

$-C(N(R_1)(N(R_{6b})_2), -C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2), -N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2),$

$-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b})), -N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2),$

$-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b})), -N(R_1)C(N(R_{6b}))(NR_1)(R_{6b})),$

$-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2), -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b})),$

$-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2), -N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2),$

$-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2), =O, =S, N(R_1)$ або $=N(R_{6b})$;

R_4 є незалежно алкіл, що має від 1 до 12 атомів вуглецю, алкеніл, що має від 2 до 12 атомів вуглецю або алкініл, що має від 2 до 12 атомів вуглецю;

R_5 є незалежно R_4 , де кожний R_4 , заміщений від 0 до 3 групами R_3 ;

R_{5a} є незалежно алкілен, що має від 1 до 12 атомів вуглецю, алкенілен, що має від 2 до 12 атомів вуглецю або алкінілен, що має від 2 до 12 атомів вуглецю, і який заміщений від 0 до 3 групами R_3 ;

R_{6a} є незалежно H або група, що утворює простий або складний ефір;

R_{6b} є незалежно H або група для блокування аміногрупи або залишку карбоксилмісткої сполуки;

R_{6c} є незалежно H або залишок амінмісткої сполуки;

W_1 - це група, яка містить кислотний водень, блокована кислотна група або амід R_{6c} групи, до складу якої входить кислотний водень;

W_2 - це група, до складу якої входить основний гетероатом або блокований основний гетероатом, або амід R_{6b} основного гетероатому;

$W_3 \in W_4$ або W_5 ;

$W_4 \in W_5$ або $-C(O)R_5, -C(O)W_{5>}, -SO_2R_5$ або $-SO_2W_5$;

W_5 - це карбоцикл або гетероцикл, в яких W_5 є незалежно заміщеним від 0 до 3 групами R_2 ;

$W_6 \in -R_5, W_{5>} -R_{5a}W_5, -C(O)OR_{6a}, -C(O)R_{6c}, -C(O)N(R_{6b})_2,$

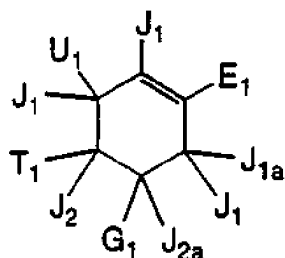
$-C(NR_{6b})(N(R_{6b})_2), -C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b})), -C(N(H)(N(R_{6b})_2), -C(S)N(R_{6b})_2$ або $-C(O)R_2$;

X_1 - це зв'язок, $-O-, -N(H)-, -N(W_6)-, -N(OH)-, -N(OW_6)-, -N(NH_2)-, -N(N(H)(W_6))-, -N(N(W_6)_2)-, -N(H)N(W_6)-, -S-, -SO-$ або $-SO_2-$; і

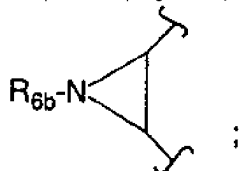
кожний m_1 є незалежно цілим числом від 0 до 2; і солі, сольвати, розчинені енантіомери й очищені діастереомери.

Інший варіант реалізації винаходу стосується сполук, що мають таку формулу:

(III)



де

 $E_1 \in -(CR_1R_1)m1W_1$; $G_1 \in N_3, -CN, -OH, OR_{6a}, -NO_2$ або $-(CR_1R_1)m1W_2$; $T_1 \in -NR_1W_3$, гетероцикл або взятий разом з U_1 або G_1 для того, щоб утворити групу, що має таку структуру: $U_1 \in H$ або $-X_1W_6$; J_1 та J_{1a} можуть бути $R_1, Br, Cl, F, I, CN, NO_2$ або N_3 ; J_2 та J_{2a} можуть бути H або R_1 ; R_1 є незалежно H або алкіл, що має від 1 до 12 атомів вуглецю; R_2 є незалежно R_3 або R_4 , де кожний R_4 є незалежно заміщений від 0 до 3 групами R_3 ;

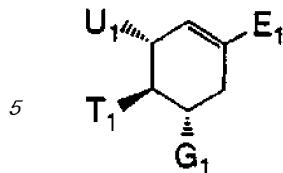
R_3 є незалежно $F, Cl, Br, I, rCN, N_3, -NO_2, -OR_{6a}, -OR_1, -N(R_1)_2, -N(R_1)(R_{6d}), -N(R_{6d})_2, -SR,, -SR_{6a}, -S(O)R_1, -S(O)_2R_1, -S(O)OR_1, -S(O)OR_{6a}, -S(O)_2OR_1, -S(O)_2OR_{6a}, -C(O)OR_1, -C(O)R_{6c}, -C(O)OR_{6a}, -OC(O)R_1, -N(R_1)(C(O)R_1), -N(R_{6b})(C(O)R_1), -N(R_1)(C(O)OR_1), -N(R_{6b})(C(O)OR_1), -C(O)N(R_1)_2, -C(O)N(R_{6b})(R_1), -C(O)N(R_{6b})_2, -C(NR_1)(N(R_1)_2), -C(N(R_{6b})(N(R_1)_2), -C(N(R_1)(N(R_1)(R_{6b})), -C(N(R_{6b})(N(R_1)(R_{6b})), -C(N(R_1)(NR_{6b})_2), -C(N(R_{6b})(N(R_{6b})_2), -NN(R_1)C(N(R_1))(NR_1)_2), -N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b})), -N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2), -N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2), -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2), -N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b})) -N(R_1)C(N(R_{6b}))(NR_1)(R_{6b})), -N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2), -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b})), -N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2), -N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2), -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2), =O, =S, $N(R_1)$ або $=N(R_{6b})$;$

 R_4 є незалежно алкіл, що має від 1 до 12 атомів вуглецю, алкеніл, що має від 2 до 12 атомів вуглецю або алкініл, що має від 2 до 12 атомів вуглецю; R_5 є незалежно R_4 , де кожний R_4 , заміщений від 0 до 3 групами R_3 ; R_{5a} є незалежно алкілен, що має від 1 до 12 атомів вуглецю, алкенілен, що має від 2 до 12 атомів вуглецю або алкінілен, що має від 2 до 12 атомів вуглецю, який заміщений від 0 до 3 групами R_3 ; R_{6a} є незалежно H або група, що утворює простий або складний ефір; R_{6b} є незалежно H або група для блокування аміногрупи або залишку карбоксилмісткої сполуки; R_{6c} є незалежно H або залишок амінмісткої сполуки; W_1 - це група, яка містить кислотний водень, блокована кислотна група або амід R_{6o} група, до складу якої входить кислотний водень; W_2 - це група, до складу якої входить основний гетероатом або блокований основний гетероатом, або амід R_{6b} основного гетероатому; $W_3 \in W_4$ або W_5 ; $W_4 \in W_5$ або $-C(O)R_5, -C(O)W_5, -SO_2R_5$ або $-SO_2W_5$; W_5 - це карбоцикл або гетероцикл, в яких W_5 є незалежно заміщеним від 0 до 3 групами R_2 ; $W_6 \in -R_5, W_5, -R_{5a}W_5, -C(O)OR_{6a}, -C(O)R_{6c}, -C(O)N(R_{6b})_2, -C(NR_{6b})(N(R_{6b})_2), -C(S)N(R_{6b})_2$ або $-C(O)R_2$;

X , є зв'язок, $-O-$, $-N(H)-$, $-N(W_6)-$, $-N(OH)-$, $-N(OW_6)-$, $-N(NH_2)-$, $-N(N(H)(W_6))-$, $-N(N(W_6)_2)-$, $-N(H)N(W_6)-$, $-S-$, $-SO-$ або $-SO_2-$; i

кожний $m1$ є незалежно цілим числом від 0 до 2; i солі, сольвати, розчинені енантіомери й очищені діастереомери вищезазначеного.

Інший варіант реалізації винаходу стосується сполук, що мають таку формулу:



де

$E_1 \in -(\text{CO}_2\text{R}_1)$;

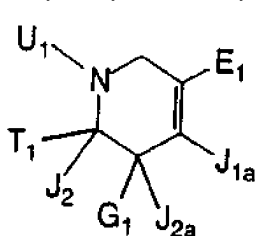
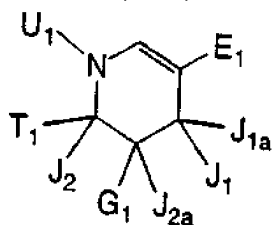
$G_1 \in -\text{NH}_2, -\text{N}(\text{H})(\text{R}_5) \text{ або } -\text{N}(\text{H})(\text{C}(\text{N}(\text{H}))(\text{NH}_2))$;

$T_1 \in -\text{N}(\text{H})(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)$;

$U_1 \in -\text{OR}_{60}$;

$R_1 \in \text{H}$ або алкіл з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 атомів вуглецю; а R_{60} є розгалуженим алкілом з 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 атомів вуглецю; і солі, сольвати, розчинені енантіомери й очищені діастереомери вищезазначеного.

Інший варіант реалізації винаходу стосується сполук, що мають такі формули (IV) або (VIII):



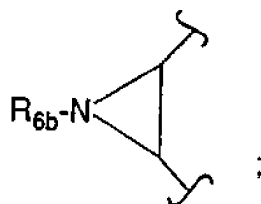
де

$E_1 \in -(\text{CR}^{\wedge}\text{mIW},;$

$G_1 \in \text{N}_3, -\text{CN}, -\text{OH}, \text{OR}_{6a}, -\text{NO}_2 \text{ або } -(\text{CPД'іплШ},;$

$T_1 \in -\text{NR}^{\wedge}\text{s}$, гетероцикл або взятий разом з

U_1 або G_1 для того, щоб утворити групу, що має таку структуру:



$U_1 \in \text{H}$ або $-\text{X}_1\text{W}_6$;

J_1 та J_{1a} є незалежно R_1 , Br , Cl , F , I , CN , NO_2 або N_3 ; J_2 та J_{2a} можуть бути H або R_1 ;

R_1 є незалежно H або алкіл, що має від 1 до 12 атомів вуглецю;

R_2 є незалежно R_3 або R_4 , де кожний R_4 є незалежно заміщений від 0 до 3 групами R_3 ;

R_3 є незалежно F , Cl , Br , I , $-\text{CN}$, N_3 , $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}_{6a}$, $-\text{OR}_1$, $-\text{N}(\text{R}_1)_2$,

$-\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_{6d})$, $-\text{N}(\text{R}_{6d})_2$, $-\text{SR}_1$, $-\text{SR}_{6a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}_1$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{1,1}$, $-\text{S}(\text{O})\text{OR}_1$, $-\text{S}(\text{O})\text{OR}_{6a}$,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_1$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}_{6a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_1$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{6c}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{6a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_1$,

$-\text{N}(\text{R}_1)(\text{C}(\text{O})\text{R}_1)$, $-\text{N}(\text{R}_{6b})(\text{C}(\text{O})\text{R}_1)$, $-\text{N}(\text{R}_1)(\text{C}(\text{O})\text{OR}_1)$, $-\text{N}(\text{R}_{6b})(\text{C}(\text{O})\text{OR}_1)$,

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_1)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{6b})(\text{R}_1)$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{6b})_2$, $-\text{C}(\text{NR}_1)(\text{N}(\text{R}_1)_2)$,

$-\text{C}(\text{N}(\text{R}_{6b})(\text{N}(\text{R}_1)_2)$, $-\text{C}(\text{N}(\text{R}_1)(\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_{6b}))$, $-\text{C}(\text{N}(\text{R}_{6b})(\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_{6b}))$,

$-\text{C}(\text{N}(\text{R}_1)\text{N}(\text{R}_{6b})_2)$, $-\text{C}(\text{N}(\text{R}_{6b})(\text{N}(\text{R}_{6b})_2)$, $-\text{N}(\text{R}_1)\text{C}(\text{N}(\text{R}_1))(\text{N}(\text{R}_1)_2)$,

$-\text{N}(\text{R}_1)\text{C}(\text{N}(\text{R}_1))(\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_{6b}))$, $-\text{N}(\text{R}_1)\text{C}(\text{N}(\text{R}_{6b}))(\text{N}(\text{R}_1)_2)$,

$-\text{N}(\text{R}_{6b})\text{C}(\text{N}(\text{R}_1))(\text{N}(\text{R}_1)_2)$, $-\text{N}(\text{R}_{6b})\text{C}(\text{N}(\text{R}_{6b}))(\text{N}(\text{R}_1)_2)$,

$-\text{N}(\text{R}_{6b})\text{C}(\text{N}(\text{R}_1))(\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_{6b}))$, $-\text{N}(\text{R}_1)\text{C}(\text{N}(\text{R}_{6b}))(\text{NR}_1)(\text{R}_{6b})_1$

$-\text{N}(\text{R}_1)\text{C}(\text{N}(\text{R}_1))(\text{N}(\text{R}_{6b})_2)$, $-\text{N}(\text{R}_{6b})\text{C}(\text{N}(\text{R}_{6b}))(\text{N}(\text{R}_1)(\text{R}_{6b}))_1$

$-\text{N}(\text{R}_{6b})\text{C}(\text{N}(\text{R}_1))(\text{N}(\text{R}_{6b})_2)$, $-\text{N}(\text{R}_1)\text{C}(\text{N}(\text{R}_{6b}))(\text{N}(\text{R}_{6b})_2)$,

$-\text{N}(\text{R}_{6b})\text{C}(\text{N}(\text{R}_{6b}))(\text{N}(\text{R}_{6b})_2)$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $\text{N}(\text{R}_1)$ або $=\text{N}(\text{R}_{6b})$;

R_4 є незалежно алкіл, що має від 1 до 12 атомів вуглецю, алкеніл, що має від 2 до 12 атомів вуглецю або алкініл, що має від 2 до 12 атомів вуглецю;

R_5 є незалежно R_4 , де кожний R_4 заміщений від 0 до 3 групами R_3 ;

R_{5a} є незалежно алкілен, що має від 1 до 12 атомів вуглецю, алкенілен, що має від 2 до 12 атомів вуглецю або алкінілен, що має від 2 до 12 атомів вуглецю, який заміщений від 0 до 3 групами R_3 ;

R_{6a} є незалежно H або група, що утворює простий або складний ефір;

R_{6b} є незалежно H або група для блокування аміногрупи або залишку карбоксил місткої сполуки;

R_{6c} є незалежно H або залишок амінмісткої сполуки;

W_1 - це група, яка містить кислотний водень, блокована кислотна група або амід R_{6c} група, до складу якої входить кислотний водень;

W_2 - це група, до складу якої входить основний гетероатом або блокований основний гетероатом, або

амід R_{6b} основного гетероатому;

$W_3 \in W_4$ або W_5 ;

$W_4 \in W_5$ або $-C(O)R_5$, $-C(O)W_5$, $-SO_2R_5$ або $-SO_2W_5$;

W_5 є карбоцикл або гетероцикл, в яких W_5 є незалежно заміщеним від 0 до 3 групами R_2 ;

$W_6 \in -R_5$, W_6 , $-R_{5a}W_5$, $-C(O)OR_{6a}$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)N(R_{6b})_2$,

$-C(NR_{6b})(N(R_{6b})_2)$, $-C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b}))$, $-C(N(H)(N(R_{6b})_2))$, $-C(S)N(R_{6b})_2$ або $-C(O)R_2$;

X_1 є зв'язок, $-O-$, $-N(H)-$, $-N(W_6)-$, $-N(OH)-$, $-N(OW_6)-$, $-N(NH_2)-$, $-N(N(H)(W_6))-$, $-N(N(W_6)_2)-$, $-N(H)N(W_6)-$, $-S-$, $-SO-$ або $-SO_2-$; і

кожний $m1$ є незалежно цілим числом від 0 до 2;

однак, за умов, що є виключними, сполуки, в яких $U_1 \in H$ або $-CH_2CH(OH)CH_2(OH)$; і солі, сольвати, розчинені енантіомери й очищені діастереомери вищезазначеного.

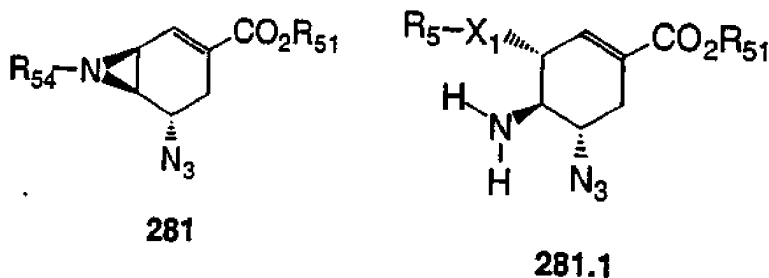
В іншому варіанті реалізації винаходу забезпечується сполука або композиція винаходу, яка в подальшому містить в собі придатний, з точки зору фармацевтики, носій.

При іншому варіанті реалізації винаходу активність нейромінідази інгібується за методом, який включає стадію обробки зразка, що викликає підозру стосовно вмісту нейромінідази, сполукою або композицією, що становить предмет винаходу.

Інший варіант реалізації винаходу забезпечує метод інгібування активності нейромінідази, який включає стадію контактування зразка, що викликає підозру стосовно вмісту нейромінідази, з композицією, що становить предмет винаходу.

Іншим варіантом реалізації цього винаходу є метод лікування або профілактики вірусів, зокрема, вірусної інфекції грипу у носія, який полягає у введенні до носія шляхом, відмінним від звичайного введення в дихальні шляхи, ефективною, з точки зору лікування, дози антивірусної активної сполуки, опис якої подано в WO 91 / 16320, WO 92 / 06691 або патент США (US) 5,360,817.

При інших варіантах реалізації забезпечуються нові методи синтезу сполук цього винаходу. При одному з таких варіантів реалізації, подається метод для використання сполуки формули 281, при якому метод полягає в обробці сполуки 281 сполукою формули R_5-X_1 з метою утворення сполуки 281.1



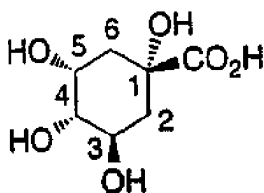
Де

X_1 та R_5 є такими, як описано вище;

R_{51} - це кислотна стійка група, яка блокує карбонову кислоту; і

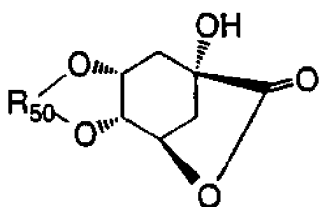
R_{54} - це азиридинова активуюча група.

При іншій реалізації, подається метод використання сполуки такої формули:



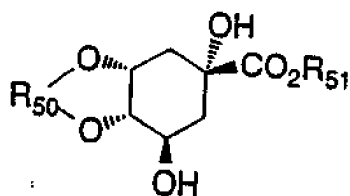
Хінна кислота

де метод полягає в обробці Хінної кислоти гемінальним диалкоксиалканом або гемінальними циклоалканом (нафтенем) та кислотою для того, щоб утворити сполуку такої формули:



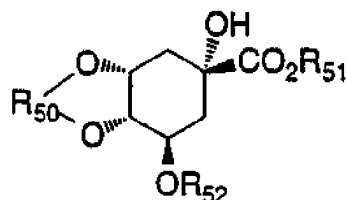
274

в обробці сполуки 274 алкогодятам металу й алканолом (спиртом) з метою утворити сполуку формули:



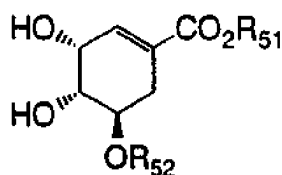
275

в обробці сполуки 275 галогенідом сульфоновної кислоти й аміном для того, щоб утворити сполуку такої формули:



276

в обробці сполуки 276 агентом для зневоднення з наступною обробкою кислотою й алканолом для того, щоб утворити сполуку такої формули:



272

де:

R₅₀ - це група, яка блокує 1,2 діол;

R₅₁ - це кислотна стійка група, яка блокує карбонову кислоту; і

R₅₂ - це група для активації гідроксильної групи.

Короткий опис фігур

На Фігурах 1 і 2 зображено рівні артеріального кисневого насичення (SaO₂) інфікованих грипом-А мишей, лікування яких проводили, змінюючи і.р. дози GG167 (4-гуанідино-2,4-дидеоокси-2,3-дегідро-М-ацетилнейроамінова кислота), відомої противірусної сполуки (Фіг.1) та сполуки 203 цього винаходу (Фіг.2): 50,10, 2 та 0.5 мрк (мг/кг/день). Тест сполук і контрольного фізіологічного розчину зображено, відповідно, квадратами, затушованими кругами, трикутниками, ромбами й незатушованими кругами. На всіх Фігурах *P<0.05, **P<0.01 наведені порівняно з контрольним фізіологічним розчином.

Фігури 3-5 порівнюють рівні SaO₂, досягнуті у інфікованих грипом-А мишей, яких лікували дозами р.о, рибавіріну (трикутники), сполукою 203 (квадрати) та GG167 (затушовані круги); фізіологічний розчин - це незатушовані круги: Фіг.3: 150 мрк кожної із сполук 203 і GG167, 100 мрк рибавіріну; Фіг.4: 50 мрк кожної із сполук 203 і GG167, 32 мрк рибавіріну; Фіг.5: 10 мрк кожної із сполук 203 і GG167, 10 мрк рибавіріну.

На Фігурах 6-8 зображено рівні SaO₂ при грипі-А інфікованих мишей, яких лікували низькими дозами р.о. сполук 262 (круги) і 260 (затушовані квадрати) та GG167 (трикутники); фізіологічний розчин - це незатушовані круги, а неінфікованим групам відповідають незатушовані квадрати: Фіг.6: 150 мрк кожної із сполук, що випробуються; Фіг.7: 1 мрк кожної із сполук, що випробуються; Фіг.8: 0.1 мрк кожної із сполук, що випробуються.

Детальний опис Композиції винаходу

До сполук винаходу не належать раніш відомі сполуки. Однак, як буде видно далі в інших варіантах реалізації в межах винаходу, для того, щоб використати як противірусні, відомі сполуки, які до цього часу тільки вироблялись й використовувались як проміжні продукти у виробництві противірусних сполук. Стосовно Сполучених Штатів, сполуки або композиції в цьому документі виключають сполуки, які знаходяться у відповідності до 35 USC §102 або вочевидь 35 USC §103. Зокрема, формула винаходу в цьому документі буде інтерпретуватись як така, що виключає сполуки, які є заявленими (використаними) в або не містять новизни відносно WO 91 / 16320, WO 92 / 06691, патент США (US) 5,360,817 або Chandler, M; та інших; J.Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1995, 1189-1197.

Незважаючи на вищезгадане, при реалізації винаходу останній ідентифікує сполуки, які можуть потрапляти в

загальні межі WO 91 / 16320, WO 92 / 06691 або патенту США (US) 5,360,817, але які мають (а) формулу Ia заявки '320, (b) вуглець для групи "A" в заявці '320 і (c) R^5 в заявках '320 та '691 є $-\text{CH}_2\text{YR}^6$, $-\text{CHYR}^6\text{CH}_2\text{YR}^6$ або $-\text{CHYR}^6\text{CHYR}^6\text{CH}_2\text{YR}^6$, де R^6 не може бути а ні OH, а ні блокованою OH, в якій група, що блокує, здатна до гідролізу з утворенням вільної OH в умовах шлунково-кишкового тракту людини, тобто сполуки є стійкими до гідролізу в шлунково-кишковому тракті. Таким чином, звичайно вилученими з цього застосування є сполуки заявок '320 або '691, в яких R^5 - це ацетил або карбоксил, що має 1-4 атомів вуглецю.

Засоби й методи для визначення стійкості сполук в імітаторі шлунково-кишкових секретій відомі. В цьому винаході сполуки визначаються як стійкі в шлунково-кишковому тракті, де приблизно менш ніж 50 молярних відсотків блокованих груп є деблокованими в імітаторі кишкового або шлункового соку при інкубації протягом 1 години при 37°C. Такі сполуки є придатними для використання при такому варіанті реалізації винаходу. Зазначимо, що просто через те, що сполуки є стійкими в шлунково-кишковому тракті, не має значення, що вони не можуть бути гідролізованими *in vivo*. Передлікарські речовини, повинні бути стійкими в травній системі, але в значній мірі гідролізуються у вихідну лікарську речовину в травній порожнині, печінці або в іншому органі, в якому відбувається обмін речовин, або взагалі всередині клітин.

Однак, слід розуміти, що інші варіанти реалізації цього винаходу, більш докладний опис яких подається нижче, передбачає використання сполук, що насправді специфічно показані в WO 91 / 16320, WO 92 / 06691, патент США (US) 5,360,817, включаючи сполуки, в яких YR^6 - це вільний гідроксил, блокований групою, що здатна легко гідролізуватись, такою, як ацетил. В цьому випадку, однак, сполуки доставляються завдяки новим шляхам введення.

В іншій реалізації, перелік сполук цього винаходу виключає такі, в яких

(а) E_1 є $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, тетразоліл, $-\text{CH}_2\text{CHO}$, $-\text{CHO}$ або $-\text{CH}(\text{CHO})_2$;

(b) G_1 є CN, N_3 , NHR_{20} , NR_{20} , OR_{20} , гуанідино, SR_{20} , $\text{N}(\text{R}_{20}) \rightarrow \text{O}$, $\text{N}(\text{R}_{20})(\text{OR}_{20})$, $-\text{N}(\text{H})(\text{NR}_{20})\text{N}(\text{R}_{20})_2$, незаміщений піримідиніл або незаміщений (піримідиніл)метил;

(c) T_1 є $-\text{NHR}_{20}$, $-\text{NO}_2$; R_{20} є H; ацилова група, яка має від 1 до 4 атомів вуглецю; лінійна або циклічна алкільна група, яка має від 1 до 6 атомів вуглецю, або заміщений галогеном аналог вищезазначеного; алільна група або незаміщена арильна група або арил, заміщений галогеном, OH група, NO_2 група, NH_2 група або COOH група;

(d) кожна J_1 є H; а

(e) X_1 є зв'язок, $-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$;

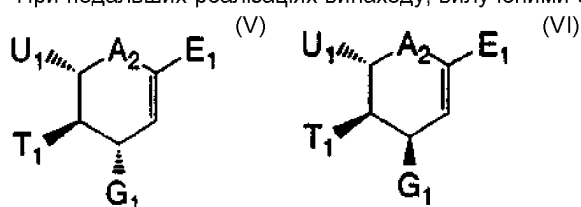
і в цьому випадку W_6 не є H, W_7 або $-\text{CH}_2\text{W}_7$, де W_7 є H, $-\text{OR}_{6a}$, OR_{6b} , $-\text{N}(\text{R}_{1})_2$, $-\text{N}(\text{R}_{1})(\text{R}_{6b})$, $-\text{N}(\text{R}_{6b})_2$, $-\text{SR}$, або $-\text{SR}_{6a}$.

При подальшій реалізації, сполуки цього винаходу є сполуками, в яких U_1 не є $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{Ac}$ або $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$.

При подальшій реалізації до сполук цього винаходу належать сполуки, в яких E_1 не є $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OTMS}$ або $-\text{CHO}$.

При подальшій реалізації винаходу до сполук цього винаходу належать сполуки, в яких e_1 не є зв'язаний безпосередньо з ядерним кільцем вуглецевим атомом або U_1 не є заміщеним гідроксилем або складним ефіром оксикислоти, зокрема, U_1 не є полігідроксиалканом, особливо $-\text{CH}(\text{CO})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$. В подальшій реалізації U_1 - це група R_5 , яка має розгалужений ланцюг, опис якої подається нижче, або карбоцикл, який заміщений, принаймні, однією групою R_5 .

При подальших реалізаціях винаходу, вилученими є сполуки, що мають формулу:



де:

1. У формулі (V):

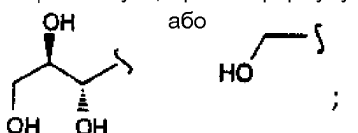
A_2 є $-\text{O}-$ або CH_2- ;

E_1 є $-\text{CO}_2\text{H}$;

G_1 є $-\text{N}(\text{H})(\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2))$;

T_1 є $-\text{N}(\text{H})(\text{Ac})$; та

U_1 є сполука, що має формулу:



2. У формулі (V):

A_2 є $-\text{O}-$ або CH_2- ;

E_1 є $-\text{CO}_2\text{H}$;

G_1 є $-\text{NH}_2$;

$T_1 \in -N(H)(Ac)$; та

$U_1 \in -CH_2OH$;

3. У формулі (V):

$A_2 \in -CH_2-$;

$E_1 \in -CO_2OH$ або $-CH_2OTMS$;

$G_1 \in -N_3$;

$T_1 \in -N(H)(Ac)$; та

$U_1 \in -CH_2OCH_2Ph$;

4. У формулі (V):

$A_2 \in -CH_2-$;

$E_1 \in -CO_2H$ або $-CH_2CH_3$;

$G_1 \in -N_3$;

$T_1 \in -N(H)(Ac)$; та

$U_1 \in -CH_2OH$;

5. У формулі (V):

$A_2 \in -CH_2-$;

$E_1 \in -CO_2H$, $-CHO$ або $-CH_2OH$;

$G_1 \in -N_3$; $T_1 \in -N(H)(Ac)$; та

$U_1 \in -CH_2OCH_2Ph$;

6. У формулі (VI):

$A_2 \in -CH_2-$;

$E_1 \in -CO_2H$;

$G_1 \in -OCH_3$;

$T_1 \in -MH_2$; та

$U_1 \in -CH_2OH$; та

7. У формулі (VI):

$A_2 \in -CH_2-$;

$E_1 \in -CO_2H$;

$G_1 \in -OCH_3$;

$T_1 \in -N(H)(Ac)$; та

$U_1 \in -CH_2OAc$.

Кожного разу коли сполука, опис якої поданий в цьому документі, заміщається більше ніж однією однаково побудованою групою, тобто, " R_1 " або " R_{6a} ", тоді зрозуміло, що групи можуть бути однаковими або різними, тобто кожна група є незалежно обраною.

"Гетероцикл", який використовується в цьому винаході, включає, як приклад, гетероцикли, але не вичерпується ними, які описані в Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (Основи сучасної хімії гетероциклів)" (W.A. Benjamin, New York, 1968), зокрема глави 1,3,4,6,7 і 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs (Хімія гетероциклічних сполук, серія монографій)" (John Wiley & Sons, New York, с 1950 дотепер, зокрема 13, 14, 16 та 28 томи; і "J.Am.Chem.Soc.", 82:5566 (1960).

Прикладом гетероциклів, але який не виключає інші, є піридил, тіазоліл, тетрагідротіофеніл, окислений сіркою тетрагідротіофеніл, піримідиніл, фураніл, тіеніл, піроліл, пірозоліл, імідазоліл, тетразоліл, бензофураніл, тіанафталеніл, індоліл, індоленіл, кінолініл, ізокінолініл, бензімідазоліл, піперидиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, 2-піролідоніл, піролініл, тетрагідрофураніл, октагідрокінолініл, тетрагідроізокінолініл, декагідрокінолініл, октагідроізокінолініл, азоциніл, тіазиніл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, 6H-1,2,5-дитіаазиніл, тіеніл, тіантреніл, піраніл, ізобензофураніл, хроменіл, ксантеніл, феноксантеніл, 2H-піроліл, ізотіазоліл, піразиніл, піридазиніл, індолізініл, 3H-індоліл, 1H-індазоліл, пуриніл, 4H-кінолізініл, фталазиніл, нафтиридиніл, кінوکсалініл, кіназолінілцинолініл, цїнолініл, птеридиніл, 4aH-карбазоліл, карбазоліл, В-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, піримідиніл, фенантролініл, феназиніл, фенотіазиніл, фуразаніл, феноксазиніл, ізохроманіл, хроманіл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піперазиніл, індолініл, ізоіндолініл, кіфнуклідініл, морофолініл, оксазолідиніл, бензотриазоліл, оксиндоліл, бензоксазолініл і ізатиноїл.

Прикладом зв'язаних вуглецем гетероциклів, але який не виключає інші, є зв'язані в піридині в положенні 2, 3, 4, 5 або 6, в піридазині в положенні 3, 4, 5 або 6, в піримідині в положенні 2, 4, 5 або 6, в піразині в положенні 2, 3, 5 або 6, в фурані, в тетрагідрофурані, тіофурані, тіофені, піролі або тетрагідропіролі в положенні 2, 3, 4 або 5, в оксазолі, імідазолі, або тіазолі в положенні 2, 4 або 5, в ізоксазолі, піразолі або ізотіазолі в положенні 3, 4 або 5, в азиридині в положенні 2, 3 або 4, в кіноліні в положенні 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 або в ізокіноліні в положенні 1, 3, 4, 5, 6, 7 або 8. Ще частіше (типово), вуглець-зв'язані гетероцикли включають 2-піриділ, 3-піридил, 4-піридил, 5-піридил, 6-піридил, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл, 5-піридазиніл, 6-піридазиніл, 2-піразиніл, 3-піразиніл, 4-піразиніл, 5-піразиніл, 6-піразиніл, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, або 5-тіазоліл.

Прикладом зв'язаних азотом гетероциклів, але який не виключає інші випадки, є зв'язки в азиридині, азетидині, піролі, піролідині, 2-піроліні, 3-піроліні, імідазолі, імідазолідині, 2-імідазолоні, 3-імідазолоні, піразолі, піразолоні, 2-піразолоні, 3-піразолоні, піперидині, піперазині, індолі, індолоні, 1H-індазолі в положенні 1, в ізоіндолі або ізоіндолоні в положенні 2, в морфоліні в положенні 4 і в карбазолі або в В-карболоні в положенні 9. Ще частіше (типово), вуглець-зв'язані гетероцикли включають 1-азиридил,

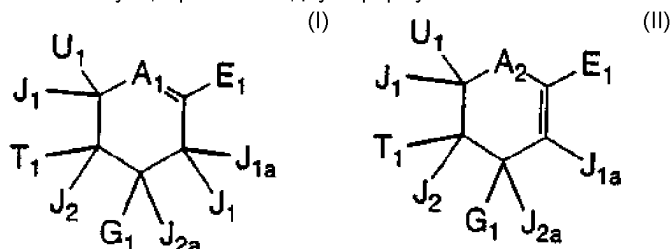
1-азетидил, 1-піроліл, 1-імідазоліл, 1-піразоліл та 1-піперидиніл.

"Алкіл", що використовується в цьому документі, доти, поки не стверджується зворотно, є вуглеводнем C_1 - C_{12} , який містить нормальні (в основному стані), вторинні, третинні або циклічні атоми вуглецю.

Прикладами є метил (Me, $-CH_3$), етил (Et, $-CH_2CH_3$),

1-пропіл(n-Pr, n-пропіл, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-пропіл(i-Pr, i-пропіл, $-CH(CH_3)_2$), 1-бутил(n-Bu, n-бутил, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-1-пропіл (i-BU, i-бутил, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-бутил (s-Bu, s-бутил, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-метил-2-пропіл (t-BU, t-бутил, $-C(CH_3)_3$), 1-пентил (n-пентил, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-пентил($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-2-бутил($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-бутил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 3-метил-1-бутил($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-метил-1-бутил($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-гексил($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-гексил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-гексил ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-метил-2-пентил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-пентил($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-метил-2-пентил($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-метил-3-пентил($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-3-пентил($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$).

Приклади алкільних груп наведені в Таблиці 2 як групи 2-5, 7, 9 та 100-399. До композицій винаходу належать сполуки, що мають одну з формул:



При звичайній реалізації винаходу обираються сполуки Формули 1.

J , і J_{1a} можуть бути R_1 , Br, Cl, F, I, CN, NO_2 або N_3 , частіше R_1 або F, найчастіше H або F, ще найчастіше H.

J_2 і J_{2a} можуть бути H або R_1 , частіше H.

A_1 є $-C(J_1)=$, або $-N=$, частіше $-C(J_1)=$, найчастіше $-CH=$.

A_2 є $-C(J_1)_2-$, $-N(J_1)-$, $-N(O)(J_1)-$, $-N(O)=$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ або $-O-$, частіше $-C(J_1)_2-$, $-N(J_1)-$, $-S-$, або $-O-$, найчастіше $-C(J_1)_2-$ або $-O-$, ще найчастіше $-CH_2-$.

E_1 є $-(CR_1R_1)m1W_1$

Звичайно R_1 є H або алкіл, що має від 1 до 12 атомів вуглецю, звичайно H або алкіл, що має від 1 до 4 або від 5 до 10 атомів вуглецю, ще більш типово, коли H або алкіл складається з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 1 або дванадцяти атомів, ще найтипівіше, H або алкіл містить від 1 до 3 атомів вуглецю, відмінних від метилу, етилу, n-пропілу й i-пропілу. Більш типово, якщо R_1 є H.

$m1$ - ціле від 0 до 2, типово - 0 або 1, більш типово - 0.

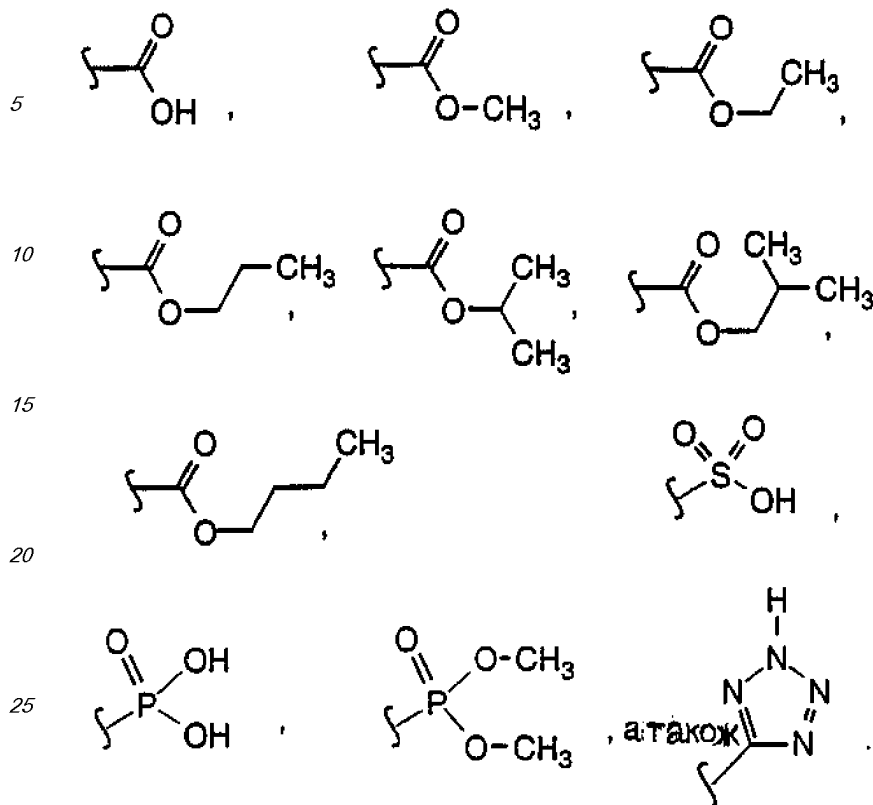
$m2$ - ціле від 0 до 1.

$m3$ - ціле від 1 до 3.

W_1 - це група, до складу якої входить кислотний водень, блокована кислотна група або імід R_{6c} групи, до складу якої входить кислотний водень, який, в контексті винаходу, означає групу, що має атом водню, який може бути відщеплений лугом з утворенням при цьому аніону або його відповідної солі або сольвату. Основні принципи кислотності й основності органічних матеріалів добре зрозумілі та повинні бути зрозумілими при визначенні W_1 . В цьому документі вони не будуть розглянуті детально. Однак їх опис подається в Steintweiser, A. і Heathcock, C.H.; "Introduction to Organic Chemistry, Second Edition (Введення в органічну хімію, Видання друге)" (Macmillan, New York, 1981), сторінки 60-64. Головним чином, кислотні групи винаходу мають значення pK менш, ніж pK води, звичайно менш, ніж $pK=10$, типово - менш, ніж $pK=8$ і часто менш, ніж $pK=6$. До цих груп належать тетразоли й кислоти вуглецю, сірки, фосфору та азоту. Звичайно це карбонова, сірчана, сульфенова, сульфінена, фосфорна та фосфенова кислоти разом з амідами R_{6cb} і ефірами R_{6b} цих кислот (R_{6a} і R_{6c} є такими, як визначено нижче). Типовою групою W_1 є $-CO_2H$, $-CO_2R_{6a}$, $-OSO_3H$, $-SJ_3H$, $-SO_2H$, $-OPO_3H_2$, $-CO_2(R_{6a})_2$, $-PO_3H_2$, $-PO_3(H)(R_{6a})$ і $-OPO_3(R_{6a})_2$. W_1 типово є E_1 , а E_1 типово є $-CO_2H$, $-CO_2R_{6a}$, $-CO_2R_4$ або $-CO_2R_1$ а більш типово є $-CO_2R_{14}$, в якій R_{14} є нормальний або кінцевий вторинний алкіл C_1 - C_6 .

W_1 може бути також блокованою кислотною групою, яка, в контексті винаходу, означає кислотну групу, що звичайно використовується як частина таких груп, і опис якої подано нижче під R_{6a} . Більш типово - блокована W_1 є $-CO_2R_1$, $-SO_3R_1$, $-S(O)O_3R_1$, $P(O)(OR_1)_2$, $-C(O)NH$ SO_2R_4 або $-SO_2NHC(O)-R_4$, в яких R_1 є групою, визначеною вище.

Найбільш типово - E_1 є відщепленою від $-C(O)O(CH_2)_bCH((CH_2)_cCH_3)_2$, де b = від 0 до 4, $a + b + c$ = від 1 до 4 або від групи

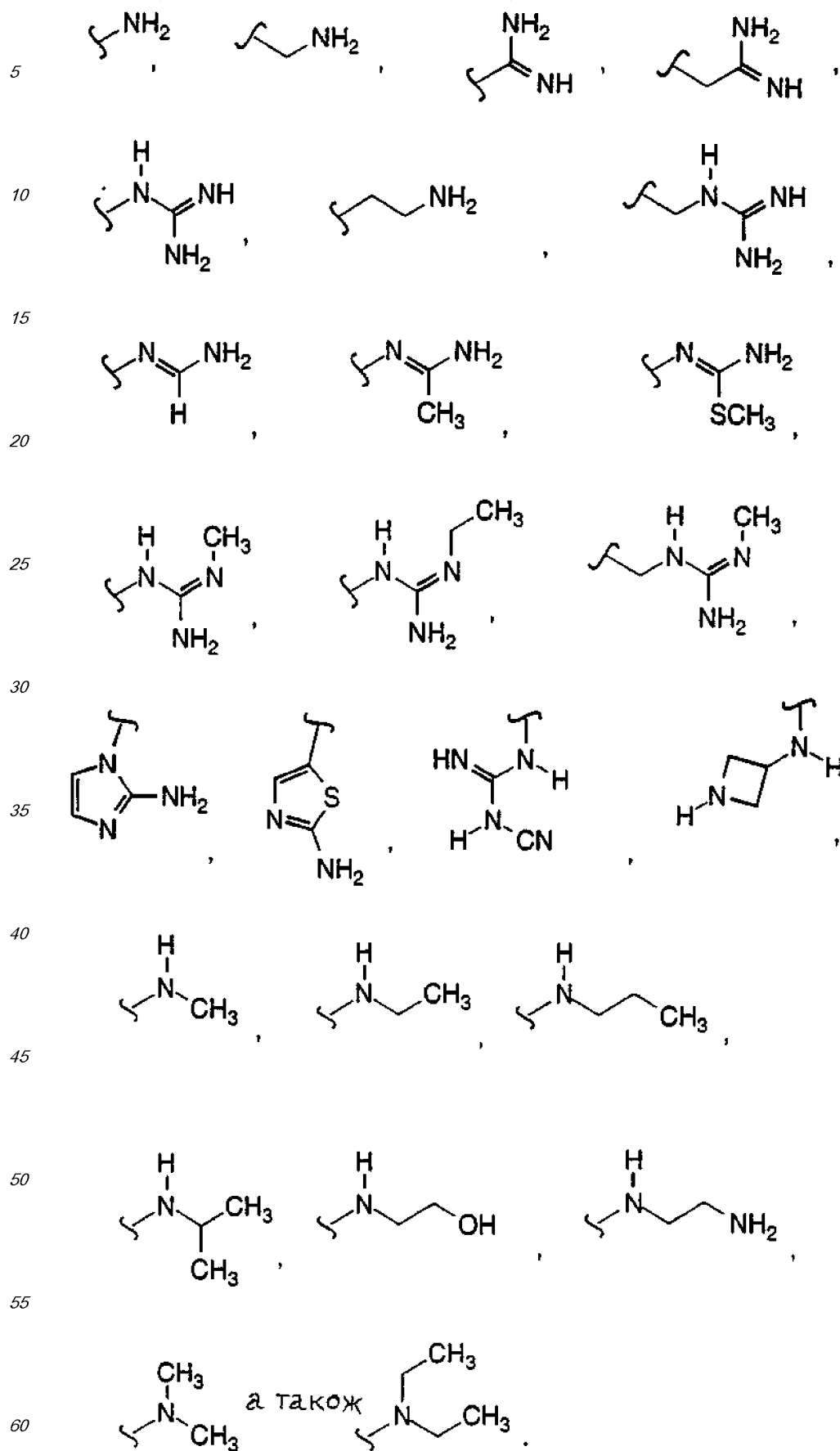


$G_1 \in N_3, -CN, -OH, OR_{6a}, -NO_2$ або $-(CR_1R_1)m_1W_2$, в яких R_1 і m_1 є визначеними вище. Звичайно $G_1 \in -(CR_1R_1)m_1W_2$.

W_2 - це група, до складу якої входить основний гетероатом або блокований основний гетероатом або амід R_{6b} основного гетероатому. До складу W_2 , як правило, входить основний гетероатом, який, в контексті винаходу, означає атом, відмінний від вуглецю і здатний до протонування звичайно завдяки дії кислотного водню, що має кислотність в діапазоні, що наведений вище для W_1 . Головне правило основності наводиться в в Steintweiser, A. і Heathcock (op.cit.) і дає виначення терміна основного атому, яке буде зрозумілим звичайному кваліфікованому спеціалісту. Головним чином основні гетероатоми, які використовуються в сполуках винаходу, мають значення pK для відповідної протонованої форми, які знаходяться в діапазоні значень, який наводився вище для W_1 . До основних гетероатомів належать гетероатоми, загальні для органічних сполук і мають неподілену, незв'язану, n -типу або подібну, електронну пару. Як приклад, а не обмеження, до звичайних основних атомів належать атоми кисню, азоту й сірки таких груп, як спиртових, змінних, амідних, гуанідинних, сульфідних і подібних, частіше змінних, амідних і гуанідинних. Звичайно, W_2 - це аміно або аміно алкільна (головним чином низькомолекулярне алкільна) група, така як амінометил, аміноетил або амінопропіл; амідинільна або амідноалкільна група така, як аміднометил, амідноетил аміднопропіл, або гуанідинозлкільна група така, як гіаніднометил, гуанідиноетил збо гуанідинопропіл (в кожному випадку, в якому алкільна група служить для зв'язування основного змішувача карбоциклічного кільця). Більш типово, коли W_2 - це зміно, змідино, гуанідино група, гетероцикл, який заміщений 1 або 2 аміно- або гуанідиногрупою (звичайно 1), або алкілом з 2 або 3 атомів, заміщених аміно- або гуанідиногрупою, або такий, що заміщений аміногрупою, а друга група відщеплена від групи, що складається з гідрокси- й аміногрупи. До гетероциклів, що використовуються як W_2 , типово належать N або S , які містять 5-ти або 6-тичленні кільця, в яких кільце містить 1 або 2 гетероатоми. Такі гетероцикли головним чином є заміщеними при вуглецевих атомах кільця. Вони можуть бути насиченими або ненасиченими, та можуть бути зв'язані з циклогексеновим ядром низькомолекулярним алкілом ($m_1=1$ або 2) або $-NR_1$. Ще більш типово, коли $W_2 \in -NHR_1, -C(NH)(NH_2), -NR_1-C(NR_1)(NR_1R_3), -NH-C(NR_1)(NHR_3), -NH-C(NH)(NHR_1), -NH-C(NH)(NH_2), -CH(CH_2NHR_1)(CH_2OH), -CH(CH_2NHR_1)(CH_2NHR_1), -CH(NHR_1)-(CR_1R_1)m_2-CH(NHR_1)R_1, -CH(OH)-(CR_1R_1)m_2-CH(NHR_1)R_1, або -CH(NHR_1)-(CR_1R_1)m_2-CH(OH)R_1, -(CR_1R_1)m_2-S-C(NH)NH_2, -N=C(NHR_1)(R_3), -N=C(SR_1)N(R_1)_2, -N(R_1)C(CN)N(R_1)C=N, або -N=C(NHR_1)(R_1)$, в яких m_2 - це звичайно є 0, а R_1 звичайно є H , а $R_3 -C(O)N(R_1)_2$.

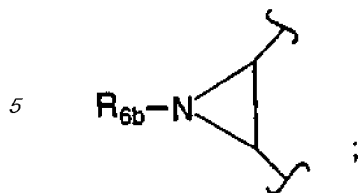
При бажанні W_2 може бути блокованим основним гетероатомом, який, в контексті винаходу, означає основний гетероатом, як було описано вище, що був блокований такою R_{6b} , яка є одною з загальноприйнятих груп. Детальний опис таких груп дається Greene (op.cit.), який наведений нижче. До таких груп належать, як приклад, а не обмеження, амідні, карбамати (ефіри карбамінової кислоти), аміноацеталі, іміни, енаміни, N -алкіл або N -арил силіли, прості ефіри тіокислоти, складні ефіри тіокислоти, дисульфідні, сульфеніли та подібні. При деяких використаннях група R_{6b} , що блокує, буде здатна розщеплюватись за фізіологічних умов, типово вона буде здатна розщеплюватись *in vivo*, де, наприклад, основний гетероатом утворює амід з органічною кислотою або амінокислотою, такою, як природна амінокислота або поліпептид, як описано нижче для групи R_{6a} .

Звичайно G_1 вибирають з групи, яка складається з:

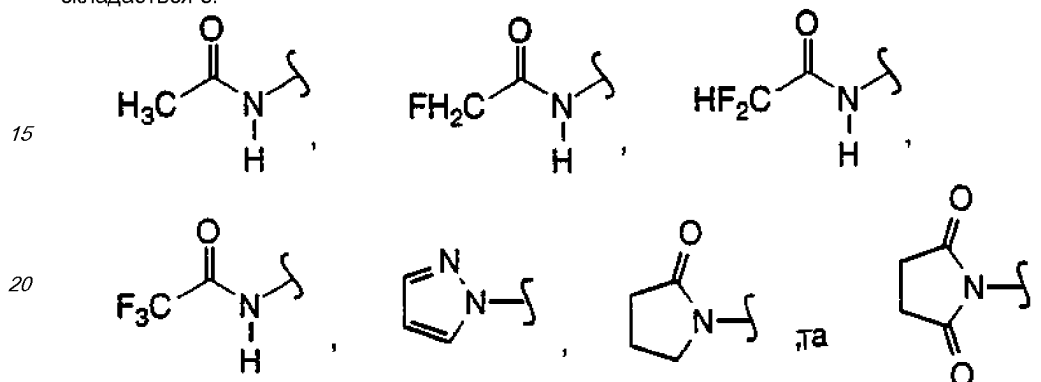


Наступні типові групи G_1 перелічені в Таблиці 4.

T_1 - це $-NFR_1W_3$, гетероцикл або взятий разом з U_1 або G_1 для того, щоб утворити групу, що має таку структуру



10 де R_{6b} визначається нижче, а R_1 і W_3 визначені вище. T_1 відщеплюється головним чином від групи, що складається з:



25 Перелік типових груп T_1 подається в Таблиці 5.

W_3 є W_4 або W_5 , в яких W_4 є R_1 або $-C(O)R_5$, $-C(O)W_5$, $-SO_2R_5$ або $-SO_2W_5$. Типово W_3 є $-C(O)R_5$ або W_5 .

R_2 є незалежно R_3 або R_4 , як визначено нижче, із застереженням, що кожна R_4 є незалежно заміщеною від 0 до 3 групами R_3 ;

30 R_3 є незалежно F, Cl, Br, I, $-CN$, N_3 , $-NO_2$, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$,
 $-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)OR_1$, $-S(O)OR_{6a}$,
 $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2OR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$,
 $-N(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$, $-N(R_1)(C(O)OR_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$,
 $-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$,
 $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_1)(N(R_1)(R_{6b})))$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
 $-C(N(R_1)(N(R_{6b})_2))$, $-C(N(R_{6b})(N(R_{6b})_2))$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$,
 $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(NR_{6b})(N(R_1)_2)$,
 $-N(R_{6b})C(N(R_1))(R_1)_2$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$,
 $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(NR_1)(R_{6b})$,
 $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
 $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$,
 $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $=O$, $=S$, $N(R_1)$ або $=N(R_{6b})$.

40 Типово R_3 є незалежно F, Cl,

$-CN$, N_3 , $-NO_2$, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$, $-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$,
 $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$, $-NR_1C(O)R_1$, $-N(R_{6b})C(O)R_1$,
 $-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, або $=O$.

45 Більш типово - до груп R які містять R_{6b} , належать $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(S)N(R_{6b})_2$ або $-C(S)N(R_{6b})(R_1)$. Ще більш типово - R_3 є F, Cl, $-CN$, N_3 , $-OR_1$, $-N(R_1)_2$, $-SR_1$, $-C(O)OR_1$, $-OC(O)R_1$ або $=O$.
Найтипівіше R_3 є F, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$, або $=O$.

50 В контексті цієї заявки, $"=O"$ означає подвійно зв'язаний атом кисню (охо), а $"=S"$, $"N(R_{6b})"$ і (R_1) означають аналоги сірки та азоту.

R_4 є алкіл, що має від 1 до 12 атомів вуглецю й алкеніл або алкініл, що має від 2 до 12 атомів вуглецю. Алкілі R_4 типово складаються з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 атомів вуглецю; а алкенілі й алкінілі R_4 типово складаються з 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 атомів вуглецю. Звичайно R_4 є алкілом (як визначено вище). Коли R_4 є алкінілом, то це звичайно є етеніл ($-CH=CH_2$), 1-проп-1-етил ($-CH=CHCH_3$),

55 1-проп-2-етил ($-CH_2CH=CH_2$), 2-проп-1-етил ($-C(=CH_2)(CH_3)$,
1-бут-3-еніл ($-CH_2CH_2CH=CH_3$), 2-метил-1-проп-1-етил ($-CH=C(CH_3)_2$,
2-метил-1-проп-2-етил ($-CH_2C(=CH_2)(CH_3)$), 2-бут-1-етил ($-C(=CH_2)CH_2CH_3$,
2-бут-2-еніл ($-C(CH_3)=CHCH_3$), 2-бут-3-еніл ($-CH(CH_3)CH=CH_2$,
60 1-пент-3-еніл ($-CHCH_2CH=CHCH_3$), 1-пент-4-еніл ($-CHCH_2CH_2CH=CH_2$,
2-пент-1-еніл ($-C(=CH_2)CH_2CH_2CH_3$), 2-пент-2-еніл ($-C(CH_3)=CH_2CH_2CH_3$,
2-пент-3-еніл ($-CH(CH_3)CH=CHCH_3$), 2-пент-4-еніл ($-CH(CH_3)CH_2CH=CH_2$) або
3-метил-1-бут-2-еніл ($-CH_2CH=C(CH_3)_2$.

Більш типово, якщо алкенілові групи R_4 є групами, що складаються з 2, 3 або 4 атомів вуглецю. Коли R_4 є алкінілом, то, звичайно, це етиніл ($-CCH$), 1-проп-1-ініл ($-CCCH_3$), 1-проп-2-ініл ($-CH_2CCH$), 1-бут-1-ініл ($-CCCH_2CH_3$), 1-бут-2-ініл ($-CH_2CCCH_3$), 1-бут-3-ініл ($-CH_2CH_2CCH$), 2-бут-3-ініл ($-CH(CH_3)CCH$),

1-пентнчніл(-CCCH₂CH₂CH₃), 1-пент-2-ініл (-CH₂CCCH₂CH₃), 1-пент-3-ініл (-CH₂CH₂CCCH₃), 1-пент-4-ініл (-CH₂CH₂CH₂CCH).

Більш типово, якщо алкінільні групи R₄ є групами, що складаються з 2, 3 або 4 атомів вуглецю.

R₅, як визначено вище, є R₄ або R₄, заміщена від 0 до 3 атомів фтору. Звичайно R₅ - це алкіл, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, заміщених від 0 до 3 атомів фтору.

R_{5a} є алкілен, що містить з 1 до 12 атомів вуглецю, алкенілен - від 2 до 12 атомів вуглецю, які заміщені від 0 до 3 групами R₃. Як було визначено вище для R₄, R_{5a} складається з 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 атомів вуглецю у випадку алкілену, й з 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 атомів вуглецю у випадку алкнілену. Кожна з типових груп R₄ є типовою групою R_{5a} із застереженням, що один з атомів водню описаної групи R₄ відщеплюється для того, щоб утворити вільну валентність в атомі вуглецю, завдяки якій буде реалізований другий зв'язок з групою R_{5a}.

R₁₀ є алкіл, алкеніл, алкініл, що містять від одного до 12 атомів вуглецю, заміщених від 0 до 3 групами R₂.

R₁₁ є незалежно H або R₁₀.

R₁₂ є циклоалкіл, що містить від 3 до 10 атомів вуглецю, або циклоалкеніл, який містить від 4 до 10 атомів вуглецю.

R₁₄ є нормальним або кінцевим вторинним алкілом C₇C₆.

W₅ є карбоцикл або гетероцикл, із застереженням, що кожний W₅ є незалежно заміщений від 0 до 3 групами R₂. W₅ карбоцикли і T₁ та W₅ гетероцикли становлять собою стійкі хімічні структури. Такі структури здатні виділятися в такій кількості й такої чистоти, що можуть буди виміряні, з реакційних сумішей при температурах від 78°C до 200°C. Кожний цикл W₅ є незалежно заміщеним від 0 до 3 групами R₂.

Типово, якщо T₁ і W₅ є насиченими, ненасиченими або ароматичним кільцем, до складу якого входить моно- або біциклічний карбоцикл або гетероцикл. Більш типово, якщо T₁ або W₅ мають в кільці від 3 до 10 атомів, ще більш типово - від 3 до 7 атомів в кільці й звичайно від 3 до 6 атомів в кільці. Кільця T₁ та W₅ є насиченими, якщо кільце містить 3 атоми, насиченими або мононенасиченими, якщо кільце містить 4 атоми, насиченими, моно- або диненасиченими, якщо кільце містить 5 атомів, насиченими, моно- або диненасиченими або ароматичними, якщо кільце містить 6 атомів.

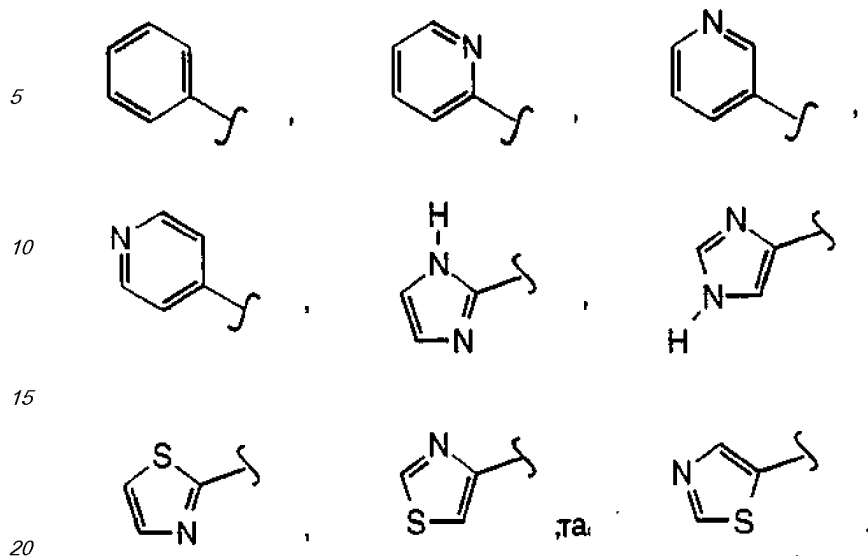
В разі коли W₅ є карбоцикл, то це звичайно вуглецевий моноцикл або біцикл, що мають, відповідно, від 3 до 7 та від 7 до 12 атомів. Більш типово, коли моноциклічні карбоцикли W₅ мають від 3 до 6 атомів в кільці, ще більш типово - від 5 до 6 атомів в кільці. Біциклічні карбоцикли W₅ мають від 7 до 12 атомів в кільці, які розташовані в послідовності як біциклічні [4,5], [5,5], [5,6] або [6,6] системи, ще більш типово - 9 або 10 атомів в кільці, які розташовані в послідовності як біциклічні [5,6] або [6,6] системи. Прикладом можуть служити циклопропіл, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-еніл, 1-циклопент-2-еніл, 1-циклопент-3-еніл, циклогексил, 1-циклогекс-1-еніл, 1-циклогекс-2-еніл, 1-циклогекс-3-еніл, феніл, спіріл і нафтил.

Гетероцикли T₁ та W₅ типово є моноциклами, що мають від 3 до 7 членів в кільці (від 2 до 6 атомів вуглецю й від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O, P і S) або біцикл, що має від 7 до 10 членів в кільці (від 4 до 9 атомів вуглецю й від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O, P і S). Більш типово, коли гетероциклічні моноцикли T₁ та W₅ мають від 3 до 6 атомів в кільці (від 2 до 5 атомів вуглецю й від 1 до 2 гетероатомів, вибраних з N, O і S), ще більш типово - від 5 до 6 атомів в кільці (від 3 до 5 атомів вуглецю й від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N і S). Гетероциклічні біцикли T₁ і W₅ мають від 7 до 10 атомів в кільці (від 6 до 9 атомів вуглецю й від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O і S), які розташовані в послідовності як біциклічні [4,5], [5,5], [5,6] або [6,6] системи, ще більш типово - 9 або 10 атомів в кільці (від 8 до 9 атомів вуглецю й від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N і S), які розташовані в послідовності як біциклічні [5,6] або [6,6] системи.

Звичайно T₁ і W₅ гетероцикли обираються серед піридилу, піридазинілу, піримідинілу, піразинілу, s-тріазинілу, оксазолілу, імідазолілу, тіазолілу, ізоксазолілу, піразолілу, ізотіазолілу, фуранілу, тіофуранілу, тієнілу та піронілу.

Більш типово, якщо гетероцикли T₁ і W₅ зв'язані за допомогою атома вуглецю або атома азоту. Ще більш типово, якщо гетероцикли T₁ приєднані за допомогою стійкого ковалентного зв'язку через атом азоту до циклогексанового кільця композиції винаходу. Як було описано вище, стійкі ковалентні зв'язки є хімічно стабільними структурами.

За бажанням, W₅ вибирається з груп, які складаються з:



U_1 є Н або $-X_1W_6$, але типово останнє.

X_1 є зв'язком $-CR_5R_5$, $-(CR_5R_5)_2$, $-O-$, $-N(H)-$, $-N(W_6)-$, $-N(OH)-$, $-N(OW_6)-$, $-N(NH_2)-$, $-N(N(H)(W_6))-$, $-N(N(W_6)_2)-$, $-N(H)N(W_6)-$, $-S-$, $-SO-$ або

$-SO_2-$; типово X_1 , - це зв'язок $-CR_5R_5$, $-(CR_5R_5)_2$, $-O-$, $-N(H)-$, $N(R_5)-$, $-N(OH)-$, $-N(OR_5)-$, $-N(NH_2)-$, $-N(N(H)(R_5))-$, $-N(N(R_5)_2)-$, $-N(H)N(R_5)-$, $-S-$, $-SO-$ або $-SO_2-$, більш типово, якщо X_1 - це зв'язок $-CR_1R_1$, $-(CR_1R_1)_2$, $-O-$, $-NR_1$, $-N(OR_1)-$, $-N(NR_1R_1)-$, $-S-$, $-SO-$ або $-SO_2-$. Звичайно, X_1 - це $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-SO-$ або $-SO_2-$.

W_6 є $-R_5$, W_5 , $-R_{5a}W_5$, $-C(O)OR_{6a}$, $-C(O)R_{6a}$, $-C(O)N(R_{6b})_2$,

$-C(NR_{6b})(N(R_{6b})_2)$, $-C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b}))$, $-C(N(H)(N(R_{6b})_2))$, $-C(S)N(R_{6b})_2$ або

$-C(O)R_2$, типовим є $-R_5$, W_5 або $-R_{5a}W_5$; у деяких випадках W_6 є R_1 ,

$-C(O)-R_1$, $-CHR_1W_7$, $-CH(R_1)_aW_7$, $-CH(W_7)_2$, (де а 0 або 1, але 0, коли W_7 є двовалентним (двозарядним іоном) або $-C(O)W_7$. У деяких випадках W_6 є $-CHR_1W_7$ або

$-C(O)W_7$, або W_6 є $-(CH_2)m_1CH((CH_2)m_3R_3)_2$; $-(CH_2)m_1C((CH_2)m_3R_3)_3$;

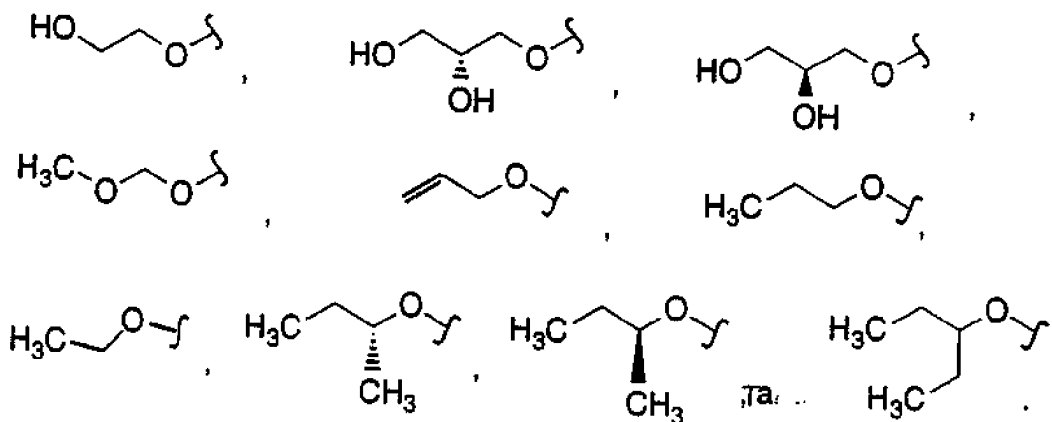
$-C(CH_2)m_1CH((CH_2)m_3R_{5a}W_5)_2$; $-(CH_2)m_1CH((CH_2)m_3R_3)((CH_2)m_3R_{5a}W_5)$;

$-(CH_2)m_1C((CH_2)m_3R_3)_2(CH_2)m_3R_{5a}W_5$; $-(CH_2)m_1C((CH_2)m_3R_{5a}W_5)$ або

$-(CH_2)m_1C((CH_2)m_3R_3)((CH_2)m_3R_{5a}W_5)_2$; в яких m_3 є ціле від 1 до 3.

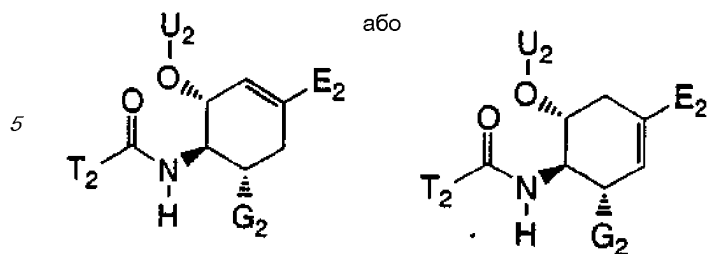
W_7 є R_3 або R_5 , але типово - це алкіл, який має від 1 до 12 атомів вуглецю, заміщених від 0 до 3 групами R_3 , остання звичайно обирається з груп, що складаються з

$-NR_1(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-OR_{6a}$ або $-SR_{6a}$. Більш типово, якщо W_7 є $-OR_1$ або алкіл, який має від 3 до 12 атомів вуглецю, заміщених OR_1 . Взагалі, U_1 є R_1O- , $OCHR_1W_7$,

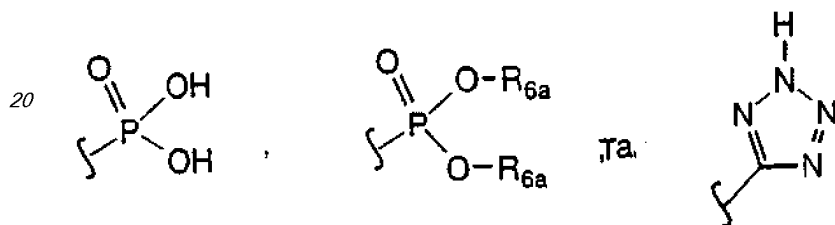
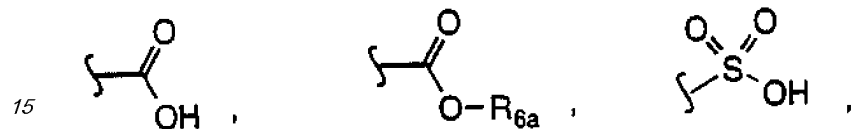


Перелік типових груп U_1 наведено в Таблиці 2.

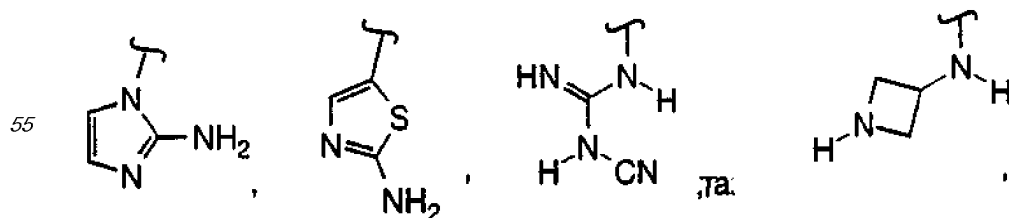
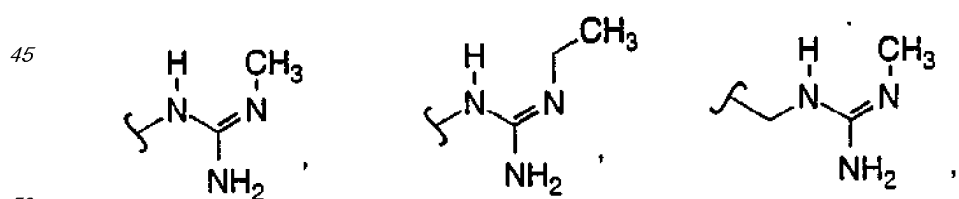
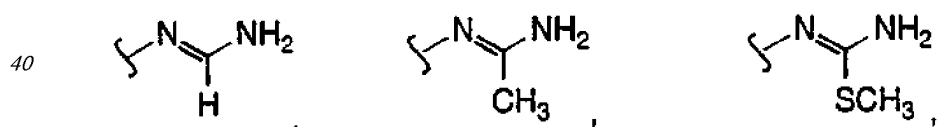
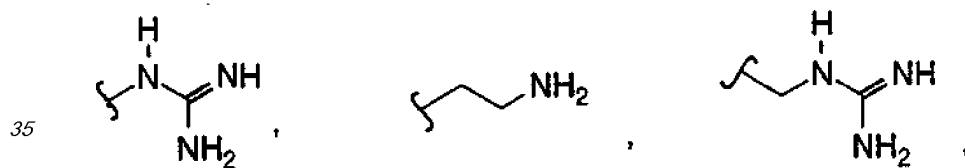
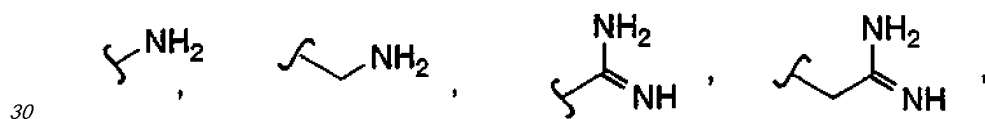
Варіант реалізації винаходу включає сполуку такої формули:



10 в якій $E_2 \in E_1$ звичайно, або вибирається з групи, що складається з:

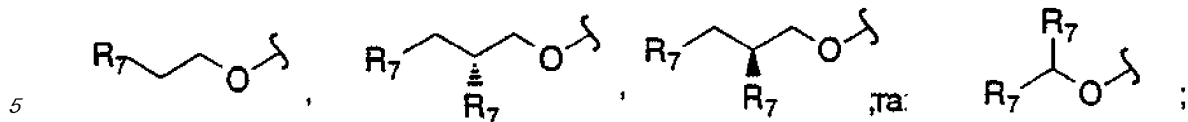


25 в якій $G_2 \in G_1$ звичайно, або вибирається з групи, що складається з:



60 і де $T_2 \in R_4$ або R_5 . $T_{2>}$ звичайно, є алкілом, який має від 1 до 2 атомів вуглецю, заміщених від 0 до 3 атомів фтору. U_2 є однією з:

65

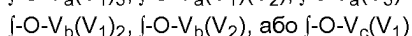
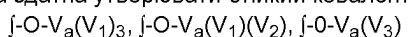


в яких $R_7 \in H, -CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2CH_2CH_3, -OCH_3, -OAc (-O-C(O)CH_3), -OH, -NH_2$ або SH , типово $-H, -CH_3$ або $-CH_2CH_3$.

10 Групи R_{6a} і R_{6b} є групами з критичною функціональністю й можуть варіюватись в широкому інтервалі. Якщо вони не H , то їхня функція полягає в тому, щоб служити проміжним продуктом вихідної лікарської речовини. Це не означає, що вони є біологічно неактивними. Навпаки, головною функцією цих груп є перетворювати вихідну лікарську речовину в передлікарську речовину, завдяки чому вихідна лікарська речовина вивільнюється під час перетворення передлікарської речовини *in vivo*. Через те що активні передлікарські речовини абсорбуються

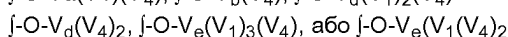
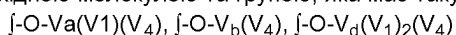
15 більш ефективно, ніж вихідна лікарська речовина, вони насправді часто мають більшу ефективність *in vivo*, ніж вихідна лікарська речовина. R_{6a} і R_{6b} відщеплюються або *in vitro*, у випадку хімічних проміжних продуктів, або *in vivo*, у випадку передлікарських речовин. У випадку хімічних проміжних продуктів, не є практично важливим, що передфункціональні продукти, тобто спирти, є придатними з фізіологічної точки зору, хоча звичайно більш бажаним є, якщо продукти будуть нешкідливими з фармакологічної точки зору.

20 R_{6a} є H або групою, що утворює простий або складний ефір. "Група, що утворює простий ефір" означає групу, яка здатна утворювати стійкий ковалентний зв'язок між вихідною молекулою та групою, яка має таку формулу:



25 в якій V_a - це чотиривалентний атом, звичайно обраний поміж C і Si ; V_b - це тривалентний атом, обраний поміж B, Al, N та P , частіше N або P ; V_c - це двовалентний атом, звичайно обраний поміж O, S і Se , частіше S ; V_1 є групою, що зв'язана з V_a або V_b або V_c стійким ковалентним зв'язком, звичайно V , є групами W_6 , найчастіше V_1 , - це H, R_2, W_5 або $-R_{5a}W_5$, ще найчастіше H або R_2 ; V_2 - це група, яка зв'язана з V_a і V_b стійким двоковалентним зв'язком, за умови, що V_2 не є $=O, =S$ або $=N-$, звичайно V_2 - це $=C(V_1)_2$, де V_1 являє собою групи, які були зазначені вище.

30 "Група, що утворює складний ефір" означає групу, яка здатна утворювати стійкий ковалентний зв'язок між вихідною молекулою та групою, яка має таку формулу:



35 де V_a або V_b та V_c є такими, як зазначено вище. V_d - це п'ятивалентний атом, звичайно обраний поміж P або N ; V_e - це шестивалентний атом, звичайно S ; а V_4 є групою, що зв'язана з V_a або V_b або V_d або V_e стійким ковалентним зв'язком, за умови, що принаймні одна V_4 є $=O, =S$ або $=N-V_1$; звичайно V_4 коли є відмінною від $=O, =S$ або $=N-V_1$, являє собою $=C(V_1)_2$, де V_1 є такою, як було зазначено вище.

Групи, які блокують функції $-OH$ (чи то функції гідрокси, кислотні або інші) представляють варіанти реалізації "груп, що утворюють простий або складний ефіри".

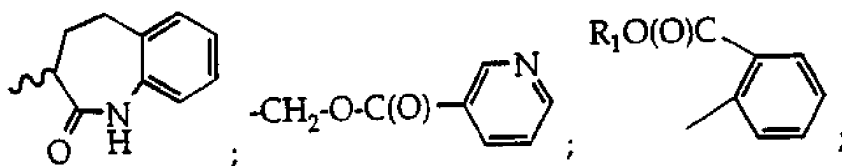
40 Особливо цікавими є групи, що утворюють простий або складний ефір, які здатні функціонувати, як групи блокування в синтетичних схемах, запропонованих в цьому винаході. Однак, деякі групи для блокування гідроксильних і тіо-груп є групами, що не утворюють ані простий, ані складний ефір, що повинно бути зрозумілим для фахівців, й до них належать амідні, опис яких подається нижче під R_{6c} . R_{6c} здатні до блокування гідроксильних або тіо-груп таких, які гідролізуються з вихідної молекули з утворенням гідроксильної або тіо-групи.

45 В ролі утворювача складно-ефірної групи група R_{6a} звичайно є зв'язаною з будь якою кислотною групою такою, як, наприклад, але не вичерпується тільки нею, $-CO_2H$ або $-C(S)OH$ група, тим самим утворюючи $-CO_2R_{6a}$. Як приклад, R_{6a} виведена з ефірних груп, наведених в WO 95/07920.

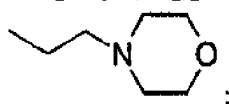
Прикладом R_{6a} є

50 гетероцикл C_3-C_{12} (описані вище) або арил. За бажанням ці атомні групи можуть бути поліциклічними або моноциклічними. Прикладом є феніл, спірил, 2- та 3-піроліл, 2- та 3-тієніл, 2- та 4-імідазоліл, 2-, 4- та 5-оксазоліл, 3- та 4-ізоксазоліл, 2-, 4- та 5-тіазоліл, 3-, 4- та 5-ізотіазоліл, 3- та 4-піразоліл, 1-, 2-, 3- та 4-піридиніл і 1-, 2-, 4- та 5-піримідиніл, гетероцикл C_3-C_{12} або арил, заміщений гало, алкіленом R_1 або $R_1-O-C_1-C_{12}$, алкокси C_1-C_{12} , CN, NO_2, OH , карбоксигрупою, карбоксиефіром, тіолом, тіоефіром, галоалкілом C_1-C_{12} (1-6 атомів галогену), алкінілом C_2-C_{12} або алкінілом C_2-C_{12} . До таких груп належать 2-, 3- та 4-алкоксифенільна (C_1-C_{12}), 2-, 3- та 4-метоксифенільна, 2-, 3- та 4-етоксифенільна, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- та 3,5-діетоксифенільна й 3-сартетоксифенільна, 2- та 3-етокси-4-гідроксифенільна, 2- та 3-етокси-5-гідроксифенільна, 2- та 3-етокси-6-гідроксифенільна, 2-, 3- та 4-О-ацетилфенільна, 2-, 3- та 4-диметиламінофенільна, 2-, 3- та 4-диметиламінофенільна, (2-, 3- та 4-фторфенільна і 2-, 3- та 4-хлорфенільна включно), 2-, 3- та 4-галофенільна (2-, 3- та 4-фторфенільна і 2-, 3- та 4-хлорфенільна включно), 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- та 3,5-діметилфенільна, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- та 3,5-бісметилфенільна, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- та 3,5-диметоксифенільна, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- та 3,5-дигалофенільна (2-, 4-дифторфенільна і 3,4-дифторфенільна включно), 2-, 3- та 4-галоалкілфенільна (від 1 до 5 атомів галогену, алкіл C_1-C_{12} , 4-трифторметилфенільна включно), 2-, 3- та 4-ціанофенільна й 2-, 3- та 4-галоалкілбензильна (від 1 до 5 атомів галогену, алкіл C_1-C_{12} , 4-трифторметилбензильна та, 2-, 3- та 4-трифторметилфенільна включно та 2-, 3- та 4-трихлорметилфенільна

включно), 4-М-метилпіперидинільна, 3-N-метилпіперидинільна, 1-етилпіперазинільна, бензильна, алкілсалицилфенільна (алкіл C₁-C₄, 2-, 3- та 4-етилсалицилфенільна включно), 2-, 3- та 4-ацетилфенільна, 1,8-дигідроксифенільна(-C₁₀H₆-OH) і арилоксиетил [арил C₆-C₉ (феноксиетил включно)], 2,2'-дигідроксифенільна, 2-, 3- та 4-N,N-діалкіламінофенольна, -C₆H₄-CH₂-N(CH₃)₂, триметоксибензильна, 2-алкілпіридинільна (алкіл C₁₋₄);



складні ефіри арил C₄-C₈ 2-карбоксифенілу; і C₁-C₄ алкілен - C₃-C₆ арил (бензил, -CH₂-піроліл, -CH₂-тієніл, -CH₂-імідазоліл, -CH₂-оксазоліл, -CH₂-ізоксазоліл, -CH₂-тіазоліл, -CH₂-ізотіазоліл, -CH₂-піразоліл, -CH₂-піридиніл та -CH₂-піримідиніл включно), заміщені в арильній частині від 3 до 5 атомами галогену або від 1 до 2 атомами або групами, які вибирають з такого ряду: галоген, C₁-C₁₂ галоалкіл, (від 1 до 6 атомів галогену; -CH₂-CCl₃ включно), C₂-C₁₂ алкеніл або C₂-C₁₂ алкініл; алкоксиетил [C₁-C₆ алкіл, -CH₂-CH₂-O-CH₃ (метоксиетил) включно]; алкіл, заміщений будь якою групою, що була вище запропонована для арилу, зокрема OH або від 1 до 3 атомами (-CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₃-CH₃, -(CH₂)₄-CH₃, -(CH₂)₅-CH₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CH₂Cl, -CH₂CF₃ і -CH₂CCl₃);



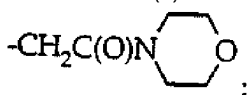
-N-2-пропілморфоліно, 2,3-дигідро-6-гідроксиінден, сезамол, монофір ортодиоксибензолу (катехолу), -CH₂-C(O)-N(R¹)₂, -CH₂-S(O)(R¹), -CH₂-S(O)₂(R¹), -CH₂-CH(OC(O)CH₂R¹)-CH₂(OC(O)CH₂R¹), холестерил, енолпіруват (HOOC-C(=CH₂)-), гліцерин; моносахарид, що містить 5 або 6 атомів вуглецю, дисахарид або олігосахарид (залишки моносахариду, що містять від 3 до 9 атомів вуглецю);

Тригліцериди такі, як А-В-дигліцериди (в яких жирні кислоти, які входять до складу гліцеридових ліпідів, в основному являють собою насичені або ненасичені C₆₋₂₆ C₆₋₁₈ або C₆₋₁₀ жирні кислоти природного походження такі, як лінолева, лауринова, міристинова, пальмітова, стеаринова, олеїнова, пальмітолеїнова, ліноленова й подібні жирні кислоти), які зв'язані з ацилом вихідних сполук, які розглядаються в цьому винаході, завдяки кисню, гліцерилу, тригліцериду;

фосфоліпіди, що зв'язані з карбоксильною групою через фосфат фосфоліпіду;

фталідил (показаний на Фіг.1 в статті Clayton та інш., Antimicrob. Agents Chemo. 5(6):670-671 [1974]);

циклічні карбонати такі, як (5-R_d-оксо-1,3-діоксолан-4-іл) метилові складні ефіри (Sakamoto та інші, Chem. Pharm. Bull. 32(6)2241-2248 [1984], де R_d є R₁, R₄ або арил; і

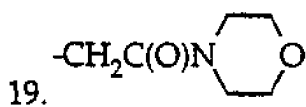


Гідроксильні групи сполук цього винаходу, за бажанням, можуть бути замінені однією з груп III, IV або V, які показані в WO 94/21604, або ізопропілом.

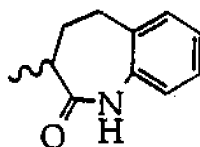
Як додаткові варіанти реалізації, в Таблиці А перелічені приклади складнофірних частин R_{6a}, які, наприклад, можуть бути зв'язані через кисень з -C(O)O- та -P(O)(O-) ₂ групами. Також наведено декілька амідів R_{6c}, які зв'язані безпосередньо з -C(O)- або -P(O) ₂. Складні ефіри, які мають структури 1-5, 8-10, та 16, 17, 19-22, синтезуються внаслідок взаємодії сполук, що розглядаються і які мають вільні гідроксили з відповідним галоїдом (хлоридом або акриловим хлоридом та подібними) в ДМФА (або іншому розчиннику, такому як ацетонітрил або N-піролідон). Коли W₁ - це фосфат, тоді складні ефіри структури 5-7, 11, 12, 21 та 23-26 синтезуються завдяки реакції спирту або солі алкоксиду (або у випадку таких сполук, як 13, 4 та 15, відповідних амінів) з монохлорфосфонатом або дихлорфосфонатом (або іншим активним фосфонатом).

Таблиця А	
1. -CH ₂ -C(O)-N(R ₁) ₂ *	1. -CH ₂ -O-C(O)-C-(CH ₃)
2. -CH ₂ -S(O)(R ₁)	2. -CH ₂ -CCl ₃
3. -CH ₂ -S(O) ₂ (R ₁)	3. -C ₆ H ₅
4. -CH ₂ -O-C(O)-CH ₂ -C ₆ H ₅	4. -NH-CH ₂ -O-C(O)-CH ₂ CH ₃
5. 3-холестерил	5. -N(CH ₃)-CH ₂ -O-C(O)-CH ₂ CH ₃
6. 3-піриділ	6. NHR ¹
7. N-етилморфоліно	7. -CH ₂ -O-C(O)-C ₁₀ H ₁₅
8. -CH ₂ -O-C(O)-C ₆ H ₅	8. -CH ₂ -O-C(O)-CH(CH ₃) ₂

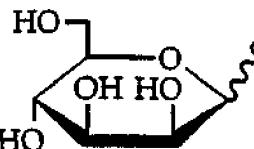
5



20.

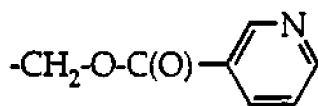


21.

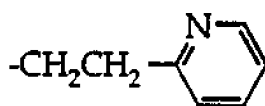


10

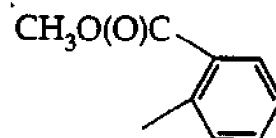
22.



23.



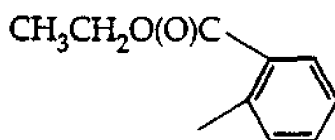
24.



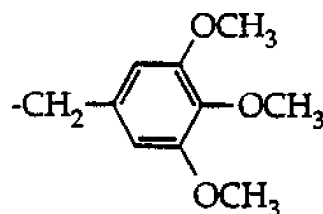
15

20

25.



26.

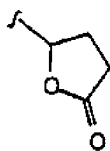


25

- хіральним центром є (R), (S) або рацемат.

Інші складні ефіри, що придатні для використання в цьому винаході, описано в EP 632,048. До R_{6a} також належать "подвійні складні ефіри", які утворюють передфункціональні групи, такі як:

30



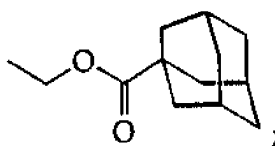
35

$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{SCOCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$ або алкіл - або арил-ацилоксиалкіл групи, які мають структуру $-\text{CH}(\text{R}_1 \text{ або } \text{W}_5)\text{O}((\text{CO})\text{R}_{37})$ або $-\text{CH}(\text{R}_1 \text{ або } \text{W}_5)((\text{CO})\text{OR}_{38})$ (зв'язані з киснем кислотної групи), де R_{37} і R_{38} - це алкільна, арильна або алкіларильна група (дивись патент США 4,968,788). Часто R_{37} і R_{38} являють собою об'ємні групи, такі як розгалужений алкіл, орто-заміщений арил, мета-заміщений арил або комбінації цих груп, включаючи нормальні, вторинні, ізо- та третинні алкіли, що складаються з 1-6 атомів вуглецю. Прикладом є півалоілоксиметильна група. Ці групи, зокрема, використовуються з передлікарськими препаратами для орального прийому. Прикладами таких корисних R_{6a} груп є групи алкілацилоксиметильні ефіри та їх похідні,

40

$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$;

45



50

$-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{10}\text{H}_{15}$; $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$;
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$; $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$;
 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_{11}$; $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$;
 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{10}\text{H}_{15}$; $-\text{CH}_2\text{OSSCH}_2\text{CH}_3$; $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;
 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ та $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ включно.

55

При отриманні передлікарських речовин, складний ефір, який звичайно вибирають, являє собою ефір, що до цього використовували для антибіотичних перелікарських речовин.

60

Як було зазначено, за бажанням групи R_{6a} , R_{6c} і R_{6b} використовуються з метою запобігання побічних реакцій з заблокованою групою під час синтезу; таким чином, вони функціонують як групи для блокування (БЛК) в процесі синтезу. Переважно, рішення стосовно того, які групи блокувати, коли це робити, а також стосовно природи БЛК, будуть залежати від хімізму реакції, яку потрібно блокувати (тобто кислотні, основні, окислювальні або інші умови) та від запланованого напрямку синтезу. БЛК групи необов'язково є однаковими і, головним чином, не є однаковими, якщо у сполучі декілька груп заміщені БЛК. Головним чином, БЛК будуть використовуватись для блокування карбоксильних, гідроксильних та аміногруп. Порядок деблокування з метою отримання вільних груп залежить від запланованого напрямку синтезу й з врахуванням умов проведення реакції, та може проводитись в будь-якому порядку, який визначається синтетиком.

65

Опис дуже великої кількості груп R_{6a} , які блокують гідрокси, й груп R_{6c} , які утворюють амід, та відповідних хімічних реакцій відщеплення наведено в "Protective Groups in Organic Chemistry (Захисні групи в органічній

хімії)", Theodora W. Greene(John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Дивіться також Kocienski, Philip J.; "Protective Groups (Захисні групи)" (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), які занесені до списку посилань в цьому документі повністю. Зокрема Глава 1, Protecting Groups (Захисні групи або групи для блокування): Огляд, сторінки 1-20, Глава 2, Hydroxyl Protecting Groups, (Гідроксильні захисні групи), сторінки 21-49, Глава 3, Diol Protecting Groups, (Діолові захисні групи), сторінки 95-117, Глава 4, Carboxyl Protecting Groups, (Карбоксильні захисні групи), сторінки 118-154, Глава 5, Carbonyl Protecting Groups, (Карбонільні захисні групи), сторінки 155-184. Для карбонової кислоти R_{6a} , фосфонової кислоти, фосфонату сульфонової кислоти та інших груп для блокування кислот W_1 дивіться Greene, як наведено нижче. Прикладом таких груп, але що не виключає інші, є складно-ефірні, амідні, гідразидні й подібні їм групи.

В деяких варіантах реалізації блокувана кислотна група R_{6a} - це складний ефір кислотної групи й R_{6a} - це залишок функціональності, що містить гідроксил. В інших варіантах реалізації аміносполука R_{6c} використовується з метою блокування кислотної функціональної групи. Залишки відповідних функціональностей (функціональних груп), які містять гідроксил або амін, наведено вище або описано в WO 95/07920. Особливо цікавими є залишки амінокислот, ефірів амінокислот, поліпептидів або спиртів. Опис типових залишків амінокислоти, поліпептиду й карбоксил-етерифікованої амінокислоти подається на сторінках 11-18 і у відповідному тексті WO 95/07920, групи L1 і L2. У WO 95/07920 точно вказується на амідати фосфонових кислот, але слід розуміти, що такі амідати утворюються будь-якою кислотною групою з наведених в цьому документі й залишків амінокислот, які наведено у WO 95/07920.

Типові складні ефіри для блокування кислотної функціональності W_1 також описано в WO 95/07920, й знову слід розуміти, що такі самі ефіри можуть бути утворені кислотними групами, які наведені тут, як і у випадку фосфонату в публікації '920. Типові ефірні групи визначені принаймні на сторінках 89-93 в WO 95/07920 (при R^{31} і R^{35}), в таблиці на сторінці 105 та на сторінках 21-23 (як R). Особливо цікавими є ефіри незаміщеного арилу, такі як феніл або арилалкіл, бензил або гідрокси-, гало-, алкокси-, карбокси- та/або алкілефіркарбокси-заміщений арил або алкіларил, особливо феніл, орто-етоксифеніл або C_1 - C_4 алкілефіркарбоксифеніл (алкілефіри C_1 - C_4 саліцилату (ефір саліцилової кислоти)).

Блокувані кислотні групи W_1 , особливо при використанні складних ефірів або амідів, які наведено в WO 95/07920, є корисними як передлікарські речовини для орального введення. Однак, необов'язково, щоб кислотна група W_1 була заблокованою для того, щоб сполуки цього винаходу були ефективні при прийомі оральним шляхом. Коли сполуки винаходу, які мають заблоковані групи, зокрема амідати амінокислоти або заміщені або незаміщені ефіри арилу, приймаються системно або орально, вони здатні до гідролітичного відщеплення in vivo з утворенням вільної кислоти.

Один або більше кислотних гідроксилів є заблокованими. Коли заблокованим є більш, ніж один кислотний гідроксил, тоді застосовується така сама або відмінна група, що блокує, тобто ефіри можуть бути різними або однаковими, або може бути використана суміш амідату й ефіру.

До типових груп R_{6a} , які блокують гідрокси і опис яких подається в Greene (сторінки 14-118), належать Ефіри (Метилкові); Заміщені Метилкові Ефіри (Метоксиметилковий, Метилтіометилковий, t-Бутилтіометилковий, (Фенілдиметилсиліл)метоксиметилковий, Бензилоксиметилковий, p-Метокси-бензилоксиметилковий, (4-Метоксифенокси)метилковий, Гваяколметилковий, t-Бутоксиметилковий, 4-Пентенілоксиметилковий, Силоксиметилковий, 2-Метоксиетоксиметилковий, 2,2,2-Трихлоретоксиметилковий, Біс (2 - хлоретокси) метилковий, 2-(Триметилсиліл) етоксиметилковий, Тетрагідропіраніловий, 3-Бромтетрагідропіраніловий, Тетрагідропіраніловий, 1-Метокси- циклогексилковий, 4-Метокситетрагідропіраніловий, S,S-Диоксид, 1-[(2-Хлор-4-метил)феніл]-4-метоксипіперидин-4-іловий, 35,1,4-Діоксан-2-іловий, Тетра- гідрофураніловий, Тетрагідротіофураніловий, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-Октагідро-7,8,8-триметил-4,7-метанобензофуран-2-іловий));

Заміщені Етилові Ефіри (1-Етоксидетилковий, 1-(2-Хлоретоксидетилковий, Метил-1-метоксиетилковий, 1-Метил-1-бензилоксидетилковий, 1-Метил-1-бензилокси-2-фторетилковий, 2,2,2-Трихлоретилковий, 2-Триметилсилілетилковий, 2-(Фенілселеніл)етилковий, t-Бутиловий, Аліловий, p-Хлорфеніловий, p-Метоксифеніловий, 2,4-Динітрофеніловий, Бензиловий); Заміщені Бензилові Ефіри (p-Метоксибензиловий, 3,4-Диметоксибензиловий, o-Нітробензиловий, p-Нітробензиловий, p-Гало- бензиловий, 2,6-Дихлорбензиловий, p-Ціанбензиловий, p-Фенілбензиловий, 2- та 4-Піколіловий, 3-Метил-2-піколіл N-Оксид, Дифенілметилковий, P,P'-Динітробензгідріловий, 5-Дибензосуберіловий, Трифенілметилковий, A-Нафтилдифенілметилковий, p-метоксифенілдифенілметилковий, Ди(p-метоксифеніл)фенілметилковий, Три(p-метоксифеніл)метилковий, 4-(4'-Бромфенацилокси)фенілдифенілметилковий, 4,4',4"-Трис(4,5-дихлорфталімідо-феніл)метилковий,

4,4',4"-Трис(левуліноілфеніл)метилковий, 4,4',4"-Трис (бензоілоксифеніл)метилковий, 3-(Імідазол-1-ілметил)біс(4',4"-диметоксифеніл) метилковий, 1,1-Біс(4-метоксифеніл)-Г-піренілметилковий, 9-Антриловий, 9-(9-Феніл)ксантеніловий, 9-(9-Феніл-10-оксо)антриловий, 1,3-Бензодитіолан-2-іловий, Бензоізотіазоліловий, 5,5-Диоксид); Силілові Ефіри (Триметилсиліловий, Триетилсиліловий, Триізопропілсиліловий, Диметилізопропілсиліловий, Диетилізопропілсиліловий, Диметилтексілсиліловий, І-Бутилдиметилсиліловий, t-Бутилдифенілсиліловий, Трибензілсиліловий, Три-p-ксилілсиліловий, Трифенілсиліловий, Дифенілметилсиліловий, t-Бутилметоксифенілсиліловий); Ефіри (Форміат - Сіль мурашиної кислоти, Бензоілформіат, Ацетат, Хлорацетат, Дихлорацетат, Трихлорацетат, Трифторацетат, Метоксіяцетат, Трифенілметоксіяцетат, Феноксіяцетат, p-Хлорфеноксіяцетат, p-полі-Фенілацетат, 3-Фенілпропіонат, 4-Оксопентаноат (Левулінат), 4,4-(Етиленедитіо)пентаноат, Півалоат, Адамантоат, Кротонат, 4-Метоксикротонат, Бензоат, p-Фенілбензоат, 2,4,6-Триметилбензоат (Мезіотат)); Карбонати, (Метилковий, 9-Флуоренілметилковий, Етиловий, 2,2,2-Трихлоретилковий, 2-(Триметилсиліл)етилковий,

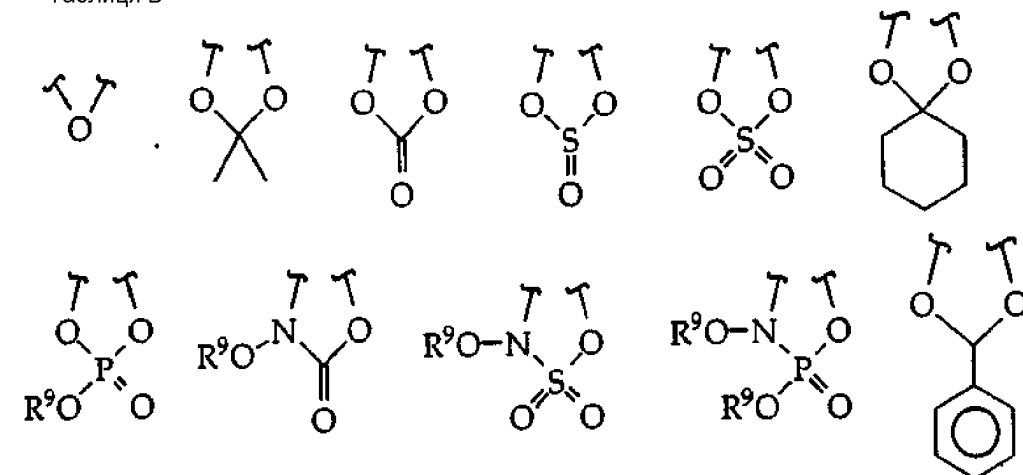
2-(Фенілсульфоніл)етилловий, 2-(Трифеніл- фосфоніо)етилловий, Ізобутиловий, Вініловий, Аліловий, р-Нітрофеніловий, Бензиловий, р-Метоксибензиловий, 3,4-Диметоксибензиловий, о-Нітро-бензиловий, р-Нітробензиловий, S-Бензил Тіокарбонат, 4-Етоксид-1-нафтіловий, Метил Дитіокарбонат; Групи з підсиленням розривом (2-Йодбензоат, 4-Азидобутират, 4-Нітро-4-метилпентаноат, о-(Дибромметил)бензоат, 2-Формилбензенсульфонат, 2-(Ме-тилтіометокси)етил Карбонат, 4-(Метилтіометокси)бутират, 2-(Метил-тіометокиметил)бензоат); Різноманітні Ефіри (2,6-Дихлор-4-метилфенксиац, 2,6-Дихлор-4-(1,1,3,3-тетраметилбутил)феноксиацетат, 2,4-Біс(1,1 -диметил пропіл) феноксиацетат, Хлоридфеніл-ацетат, Ізобутират, Моносулфонат, (Е)-2-Метил-2-бутеноат (Тиглоат), о-(Метоксикарбоніл)бензоат, р-полі-Бензоат, А-Нафтоат, Нітрат, Алкіл N,N',N'-Тетраметилфосфордіамідат, N-Фенілкарбамат, Борат, Диметилфосфінотіол, 2,4-Динітрофенілсульфенат); і Сульфонати (Сульфат, Метансульфонат (Мезилат), Бензилсульфонат, Тосульфат).

Більш типово, коли до блокувальних гідрокси груп R_{6a} належать заміщені метилові ефіри, заміщені бензилові ефіри, силілові ефіри та ефіри, до яких належать ефіри сулфонові кислоти, найбільш типово - триалкілсилілові ефіри, тозилати й ацетати.

Опис типових блокувальних 1,2-діол груп (головним чином, таких, де дві ОН групи беруться разом з блокувальною властивістю R_{6a}) подано в Greene на сторінках 118-142. До таких груп належать циклічні ацеталі й кеталі (Метилен, Етиліден, 1-т-Бутилетиліден, 1-Фенілетиліден, (4-Метоксифеніл)етиліден, 2,2,2-Трихлоретиліден, Ацетонід (Ізопропіліден), Циклопентиліден, Циклогексиліден, Бензиліден, р-Метоксибензиліден, 2,4-Диметоксибензиліден, 3,4 -Диметоксибензиліден, 2-Нітробензиліден); Циклічні Орто Ефіри (Метоксиметилен, Етоксиметилен, Диметоксиметилен, 1-Метоксиетиліден, 1-Етоксиетиліден, 1,2-Диметоксиетиліден, А-Метоксибензиліден, похідна 1-N,N-Диметиламін)етилідену, похідна А-N,N-Диметиламін)бензилідену, 2-Оксациклопентиліден); Похідні Силілу (Ди-т-бутилсиліленова група, 1,3-(1,1,3,3-Тетраізопропілдиоксаніліден) і Тетра-т-бутоксидисилоксан-1,3-діліден), Циклічні Карбонати, Циклічні Борати, Етил Борат і Феніл Борат.

До більш типових блокувальних 1,2-діол груп належать групи, наведені в Таблиці В, до найбільш типових належать епоксидні, ацетонідні, циклічні кеталі й арил ацеталі.

Таблиця В



в яких R^9 є алкілом C_1-C_6 .

R_{6b} - це Н, група для блокування аміногрупи або залишку сполуки, яка містить карбоксил, зокрема Н, -C(O) R_4 , амінокислота, поліпептид або група, яка не блокує -C(O) R_4 , амінокислоту або поліпептид. Групи R_{6b} , які утворюють амід, закладаються, наприклад, в групи G_1 . Коли R_{6b} являє собою амінокислоту або поліпептид, тоді вона має структуру $R_{15}NHCH(R_{16})C(O)-$, де R_{15} - це Н, амінокислота або залишок поліпептиду або R_5 і R_6 визначаються нижче.

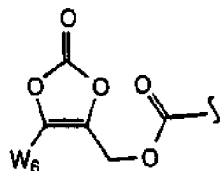
R_{16} - це низькомолекулярний алкіл або низькомолекулярний алкіл (C_1-C_6), заміщений аміногрупою, карбоксилем, амідною групою, ефіром карбонової кислоти, гідроксидом, арилом C_6-C_7 , гуанідинілом, імідазолілом, індолілом, сульфідрилом, сульфоксидом, та/або алкіл фосфатом. R_{10} також береться разом з амінокислотою А Н з метою утворення залишку проліну ($R_{10} = -(CH_2)_3-$). Однак, R_{10} , як правило, представляє собою бічну групу існуючих природних амінокислот таких, як Н, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CHCH₃-CH₂-CH₃, -CH₂C₆H₅, -CH₂CH₂-S-CH₃, -CH₂OH, CH(OH)-CH₃, -CH₂-SH, -CH₂C₆H₄OH, -CH₂CO-NH₂, -CH₂CH₂-CO-NH₂, -CH₂COOH, -CH₂CH₂-COOH, -(CH₂)₄-NH₂ і -(CH₂)₃-NH-C(NH₂)-NH₂.

R_{10} включає також 1-гуанідинпроп-3-іл, бензил, 4-гідроксибензил, імідазол-4-іл, індол-3-іл, метоксифеніл і етоксифеніл.

Групи R_{6b} являють собою переважно залишки карбонових кислот, але підходить й будь-яка з типових блокувальних груп, опис яких подано в Greene на сторінках 315-385. До таких груп належать Карбомати (метил і етил, 9-флуоренілметил, 9(2-сульфо)флуоренілметил, 9(2,7-дибром)флуоренілметил, 2,7-ди-і-бутил-[9-(10,10-диоксо-10,10,10-тетрагідротіоксантил)]метил, 4-метоксифенацил); Замищені Етили (2,2,2-трихлоретил, 2-триметилсилілетил, 2-фенілетил, 1-(1-адамантил)-1-метилетил, 1,1-диметил-2-галоетил, 1,1-диметил-2,2-дигалоетил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлоретил, 1-метил-1-(4-біфеніл)етил, 1-(3,5-ди-бутилфеніл)-1-метилетил, 2-(2'- та 4'-піридил)етил, 2-(N,N-дициклогексилкарбоксаамід)етил,

t-адамантил, вініл, аліл, 1-ізопропілаліл, цинаміл, 4-нітроцінаміл, 8-хіноліл, N-гідроксипіперидиніл, алкідітіо, бензил, (p-метоксибензил, p-нітробензил, p-бромбензил, p-хлорбензил, 2,4-дихлорбензил, 4-метилсульфінілбензил, 9-антриметил, дифеніл метил); Групи з додатковим зв'язком (Assisted Cleavage) (2-метилтіоетил, 2-метилсульфонілетил, 2-(толуолсульфоніл)етил, [2-(1,3-дитіаніл)]метил, 4-метилтіофеніл, 2,4-диметилтіофеніл, 2-фосфоніоетил, 2-трифенілфосфоніоізопропіл, 1,1-диметил-2-ціанетил, m-хоро-p-ацилоксибензил, p-(дигідроксиборил)бензил, 5-бензиоксазолілметил, 2-(трифторметил)-6-хромонілметил); Групи, які здатні до фоторозщеплення, (m-нітрофеніл, 3,5-диметоксибензил, o-нітробензил, 3,4-диметокси-6-нітробензил, феніл(o-нітрофеніл)метил); Похідні груп типу сечовинних (фенотіазиніл-(10)-карбоніл, N'-p-толуолсульфоніламінокарбоніл, N'-феніламініотіокарбоніл); Різноманітні карбонати (t-аміл, S-бензил тіокарбамат, p-ціанбензил, циклобутил, циклогексил, циклопентил, циклопропіл метил, p-децилоксибензил, діізопропілметил, 2,2-диметоксикарбоніл вініл, o-(N,N-диметилкарбоксамід)бензил, 1,1-диметил-3-(N,N-диметилкарбоксамід)пропіл, 1,1-диметилпропіл, ди(2-піридил)метил, 2-фуранілметил, 2-йодетил, ізобутил, ізонікотиніл, p-(-p'метоксифенілазо)бензил, 1-метил циклобутил, 1-метил циклогексил, l-метил-1-циклопропілметил, 1-метил-1-(3,5-диметоксифеніл)етил, 1-метил-1-(p-фенілазофеніл)етил, 1-метил-1-фенілетил, 1-метил-1-(4-піриділ)етил, феніл, p-(фенілазо)бензил, 2,4,6-три-t-бутилфеніл, 4-(триетиламоній)бензил, 2,4,6-триметилбензил); Аміді (N-форміл, N-ацетил, N-хороацетил, N-трихороацетил, N-трифторацетил, N-фенілацетил, 3-фенілпропіоніл, N-піколіноіл, N-3-піридилкарбоксамід, N-бензоіл фенілаланін, N-бензоіл, N-p-фенілбензоіл); Аміді з додатковим зв'язком (Assisted Cleavage) (N-o-нітрофенілацетил, N-o-нітрофеноксиацетил, N-ацетіоацетил, N-дитіобензилоксикарбоніламін)ацетил, N-3-(p-гідроксифеніл)пропіоніл, N-3-(o-гідроксифеніл)пропіоніл, N-2-метил-2-(o-фенілазофенокси)пропіоніл, N-4-хлорбутирил, N-3-метил-3-нітробутирил, N-o-нітроцінамоіл, N-ацетилметіонін, N-o-нітробензоіл, N-o-(бензоїлоксиметил)бензоїл, 4,5-дифеніл-3-оксазолін-2-он); Похідні циклічного іміду (N-фталімід, N-дитіасукціоніл, 2,3, N-дифенілмалеоіл, N-2,5-диметилпіроліл, N-1,1,4,4-тетраметилдисилілпазациклопентан аддукт, 5-заміщений 1,3-диметил-1,3,5-триазаціклогексан-2-он, 5-заміщений 1,3-добензил-1,3,5-триазаціклогексан-2-он, 1-заміщений 3,5-динітро-4-піридоніл); Аміни N-Алкілу і N-Арилу N-метил, N-аліл, N-[2-(триметилсиліл)етокси]метил, N-3-ацетоксипропіл, N-(1-ізопропіл-4-нітро-2-оксо-3-піролін-3-іл, Солі четвертичного аммонію, -бензил, N-ди(4метоксифеніл)метил, N-5-добензосуберидл, N-трифенілметил, N-(4-метоксифеніл)дифенілметил, N-9-фенілфлуреніл, N-2,7-дихлор-9-флуренілметил, N-ферроценіл метил, N-2-пісоліламін N-оксид), Похідні Іміну (N-1,1-диметилтіометил, - бензиліден, N-p-метоксифеніліден, N-дифенілметил, N-[(2-піридил)меситил]метил, N,N-ізопропіліден, N-p-нітробензиліден, N-саліцилліден, N-(5-хлор-2-гідроксифеніл)фенілметил, N-циклогексиліден); Похідні Енаміну (N-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексеніл)); Похідні N-Металу (похідні N-борану, похідні N-дифенілборанової кислоти, N-[феніл(пентакарбонілхроміум- або -тангстен)]карбеніл, хелати N-міді або N-цинку); Похідні N-N (N-нітро, N-нітрозо, N-оксид); Похідні N-P(дифенілфосфініл, N-дифенілтісфосфініл, N-дифенілтіофосфініл, N-диалкіл фосфорил, N-добензил фосфорил, N-дифеніл фосфорил); Похідні N-Si; Похідні N-S; Похідні N-Сульфенілу (N-бензенсульфеніл, N-o-нітробензенсульфеніл, N-2,4-динітробензенсульфеніл, N-пентахлорбензенсульфеніл, N-2-нітро-4-метоксибензенсульфеніл, N-трифенілметилсульфеніл, N-3-нітропіридинсульфеніл); і Похідні N-сульфонілу (N-p-толуолсульфоніл, N-бензенсульфоніл, N-2,3,6-триметил-4-метоксибензенсульфоніл, N-2,4,6-триметоксибензенсульфоніл, N-2,6-диметил-4-метоксибензенсульфоніл, пентаметилбензенсульфоніл, N-2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензен-сульфоніл, N-4-метоксибензенсульфоніл, 2,4,6-триметилбензенсульфоніл, N-2,4,6-диметокси-4-метилбензенсульфоніл, N-2,2,5,7,8-пентаметилхромаан-6-сульфоніл, N-метансульфоніл, N-B-триметилсилітансульфоніл, N-9антраценсульфоніл, N-4(4,8-диметоксинафтилметил) бензенсульфоніл, N-бензилсульфоніл, N-трифторметилсульфоніл, N-фенацилсульфоніл).

До більш типових блокованих аміногруп належать карбамати й аміді, до найбільш типових: $-NHC(O)R_1$ або $-N=C R_1 N(R_1)_2$ - Іншою блокувальною групою, яка також корисна, як передлікарська речовина в G положенні, зокрема для аміногрупи або $NH(R_5)$, є:



Наприклад, дивіться Alrxander, J.; та інші.; J. Med. Chem. 1996, 39, 480-486. R_{6c} є H або залишком аміномісткої сполуки, зокрема амінокислоти, поліпептиду, блокувальної групи, $-NH_2SO_2R_4$, $NHC(O)R_4$, $-N(R_4)$, NH_2 або $-NH(R_4)H$, завдяки чому, наприклад, групи карбонової або фосфонові кислоти реагують з аміном для того, щоб утворити амід, як в $-C(O)R_{6c}$, $-P(O)(R_{6c})_2$ або $-P(J)(OH)(R_{6c})$. Взагалі, R_{6c} має структуру $R_{17}C(O)CH(R_{16})NH-$, де R_{17} - це OH, OR_{6a} , OR_5 , амінокислота або залишок поліпептиду. Амінокислоти являють собою сполуки з низькою молекулярною масою, на порядок меншою ніж, приблизно MB1000, які містять, принаймні, хоч одну зміню- або іміню групу й, принаймні, одну карбоксильну групу. Звичайно, амінокислоти повинні знаходитись в природі, тобто можуть бути знайдені в біологічних матеріалах, таких як бактерії або інші мікроби, рослини, тварини або люди. Придатними, звичайно, є альфа амінокислоти, тобто сполуки, які характеризуються одним атомом азоту аміно- або імінюгрупи, відокремленим від атому вуглецю однієї карбоксильної групи єдиним заміщенням або незаміщенням альфа атомом вуглецю. Особливо цікавими є

гідробонні залишки, такі як амінокислоти моно- або ди-алкіли або арили, циклоалкіламінокислоти та їм подібні. Ці залишки роблять внесок у проникність клітини, збільшуючи коефіцієнт поділу вихідних лікарських речовин. Звичайно, залишок не містить сульфідрил або гуанідіно замісник. Залишки амінокислот природного походження - це залишки кислот, які можна легко виділити з рослин, тварин або мікробів, особливо в складі протеїнів. Найчастіше такі, природного походження, залишки будуть складатися, головним чином, з поліпептидів. Таким амінокислотами є аланін, валін, лейцин, ізолейцин, серин, треонін, цистеїн, метіонін, гістидин, фенілаланін, тирозин, триптофан, пролін, аспаргін, глутамін і гідроксипролін. Коли R_{6b} і R_{6c} являють собою прості залишки амінокислот або поліпептидів, то вони звичайно є заміщеними в R_3 , W_6 , W_1 та /або W_2 , але частіше тільки в W_1 та W_2 . Ці кон'югати утворюються завдяки формуванню амідного зв'язку між карбоксильною групою амінокислоти (або С-кінцевої амінокислоти поліпептиду, наприклад) і W_1 . Таким самим чином кон'югати утворюються між W_1 і аміногрупою амінокислоти або поліпептиду. Звичайно, тільки одне з положень групи у вихідній молекулі є амідованим амінокислотою, як описано в цьому документі, хоча в рамках цього винаходу, є можливість ввести амінокислоти в більше, ніж одне дозволене положення. Звичайно, карбоксильна група W_1 амідується амінокислотою. Головним чином, з вихідними функціональностями зв'язані А-аміно- або А-карбоксильна група амінокислоти або кінцева аміно- або карбоксильна група поліпептиду, тобто карбоксильні або аміногрупи в бічному ланцюгу амінокислоти звичайно не використовуються для того, щоб утворити амідний зв'язок з вихідною сполукою (хоча ці групи можуть бути потрібними для блокування в процесі синтезу кон'югатів, як буде описано нижче).

Що стосується бічних карбоксилмістких ланцюгів амінокислот або поліпептидів, то слід розуміти, що, за бажанням, карбоксильні групи буде заблоковано, наприклад R_{6a} , етерифікованою R_5 або амідованою R_{6c} . Так само аміно-бічні ланцюги R_{16} , за бажанням, будуть блокованими R_{6b} або заміщеними R_5 .

Такі складно-ефірні або амідні зв'язки з аміно- або карбоксильними групами бічного ланцюга, подібно до зв'язків ефірів або амідів з вихідною молекулою, за бажанням, можуть бути здатними гідролізуватись *in vivo* або *in vitro* за умов, певної кислотності ($\text{pH} < 3$) або основності ($\text{pH} > 10$). У протилежному випадку вони є переважно стійкими (стабільними) в шлунково-кишковому тракті людини, але гідролізуються під дією ферментів в крові або у внутрішньоклітинному середовищі. Амідати ефірів, амінокислот або поліпептидів також є корисними як проміжні хімічні сполуки для приготування вихідної молекули, що містить вільні зміню- або карбоксильні групи. Наприклад, вільна кислота або основа вихідної сполуки легко утворюється з складних ефірів або амінокислоти, збо кон'югатів поліпептиду цього винаходу завдяки звичайним процедурам гідролізу.

Коли залишок змінює кислотності містить один або більше хіральних центрів, то може бути використано будь-що з D, L, мезо-, трео- або еритро (як належить) рацематів, скалематів або сумішей з них. Взагалі, якщо проміжні хімічні речовини не є утвореними внаслідок дії ферментів (як було б у випадку, де зміди використовуються як хімічні проміжні речовини для вільних кислот збо вільних змідів), то корисними є D ізомери. З іншого боку, L ізомери є більш універсальними через те, що можуть бути здатними гідролізуватися як внаслідок дії ферментів, так і під дією ферментів, і більш ефективно транспортуються змінює кислотними збо дипептидними транспортними системами в шлунково-кишковому тракті.

Прикладами відповідних амінокислот, залишки яких представлені R_{6b} і R_{6c} , є такі амінокислоти:

Гліцин;

Амінополікарбонові кислоти, тобто аспарагінова кислота, В-гідроксiasпарагінова кислота, глутамінова кислота, В-гідроксиглутамінова кислота, В-метиласпарагінова кислота, В-метилглутамінова кислота, В,В-диметиласпарагінова кислота, γ -гідроксиглутамінова кислота, В, γ -дигідроксиглутамінова кислота, В-фенілглутамінова кислота, γ -метиленглутамінова кислота, 3-аміноадипінова кислота, 2-аміноадипінова кислота, 2-амінокоркова кислота і 2-аміносебацінова кислота;

Аміди амінокислот, такі як глутамін і аспарагін;

Поліаміно- або поліосновні-монокарбонові кислоти такі, як, аргінін, лізин, В-аміноаланін, γ -амінобутирин, орнітин, цитрулін, гомоаргінін, гомоцитрулін, гідроксилізин, алогідроксилізин і діаміномасляна кислота;

Інші залишки основних амінокислот такі, як А,А' діамінянтарна кислота, А,А' діаміноглутарова кислота, А,А-діамінадіпінова кислота, А,А' діамінопімелінова кислота, А,А'-діамін-В-гідроксипімелінова кислота, А,А'-діамінокоркова (пробкова) кислота, А,А -діаміназелаїнова кислота і А,А'-діаміносебацінова кислота;

Імінокислоти, такі як пролін, гідроксипролін, алогідроксипролін, γ -метилпролін, піпеколова кислота, 5-гідроксипіпеколова кислота і азетидин -2-карбонова кислота;

Моно- або ди-алкіл (звичайно розгалужений C₁-C₈ або нормальний) амінокислоти, такі як аланін, валін, лейцин, алілгліцин, бутирин, норвалін, норлейцин, гептилін, А-метилсерин, А-амін-А-метил-γ-гідроксивалеріанова кислота, А-амін-А-метил-δ-гідроксивалеріанова кислота, А-амін-А-метил-ε-гідроксикапронова кислота, А-ізовалін, А-метилглутамінова кислота, А-амінізомасляна кислота, А-амінодиетилоцтова кислота, А-амінодіізопропілоцтова кислота, А-аміноди-п-пропілоцтова кислота, А-амінодіізобутилоцтова кислота, А-аміноди-п-бутилоцтова кислота, А-аміноетилізопропілоцтова кислота, А-аміно-п-пропілоцтова кислота, А-амінодіізоаміоцтова кислота, А-метиласпарагінова кислота, А-метилглутамінова кислота, 1-аміноциклопропан-1-карбонова кислота, ізолейцин, алоізолейцин, трет-лейцин, В-метилтриптофан і α-аміно-р-феніл пропіонова кислота;

В-фенілсериніл;

Аліфатичні А-аміно-В-гідрокси кислоти такі, як серин, В-гідроксилейцин, В-гідроксинорлейцин, В-гідроксинорвалін і А-аміно-В-гідроксистеаринова кислота;

A-Аміно, A-, γ -, δ - або ε -гідрокси кислоти, такі як гомосерин, Γ -гідроксинорвалін, Δ -гідроксинорвалін, і

залишки Е-гідроксинорлейцину; канавін і каналін; ε-гідроксиорнітин;

2-гексосамінові кислоти, такі як D-глюкосамінова кислота або D-галактосамінова кислота;

А-Аміно-В-тіолі, такі як пеніциламін, В-тіолнорвалін або В-тіолбутирин;

Інші залишки амінокислот, які містять сірку, цистеїн, гомоцестеїн, В-фенілметіонін, метіонін, S-аліл-L-цистеїн сульфоксид, 2-тіолгістидин, цистатіонін і тіол ефіри цистеїну або тіол ефіри гомоцестеїну, включно;

Фенілаланін, триптофан і А-амінокислоти із заміщеним кільцем, такі як феніл-або циклогексиламінокислоти, А-амінофенілоцтова кислота, ос-аміноциклогексилоцтова кислота та А-аміно-В-циклогексилпропіонова кислота; аналоги й похідні фенілаланіну, які містять арил, низькомолекулярний алкіл, гідрокси, гуанідино, оксиакілефір, нітро, сірку або гало-заміщений феніл (наприклад, тирозин, метилтирозин і о-хлор-р-хлор, 3,4-хлор, о-, m- або р-метил-, 2,4,6-триметил-, 2-етокси-бнітро-, 2-гідрокси-5-нітро- й р-нітрофенілаланін), фурил-, тієніл-, піриділ-, піримідиніл-, пуриніл- або нафтілаланіни; і аналоги й похідні триптофану - кінуренін, 3-гідроксикінуренін, 2-гідрокситриптофан і 4-карбокситриптофан, включно;

А-Аміно заміщені амінокислоти - саркозин (N-метилглїцин), N-бензилглїцин, N-метилаланін, N-бензилаланін, N-метилфенілаланін, N-бензилфенілаланін, N-метилвалін і N-фенілаланін, включно; і А-Гідрокси й заміщені А-гідрокси амінокислоти - серин, треонін, алотреонін, фосфосерин і фосфотреонін.

Поліпептиди являють собою полімери амінокислот, в яких карбоксильна група одного мономера амінокислоти зв'язана амідним зв'язком з зміню- або іміногрупою наступного мономера амінокислоти. До поліпептидів належать дипептиди, поліпептиди низької молекулярної маси (приблизно МВ 1500-5000) та протеїни. Протеїни можуть містити 3, 5, 10, 50, 75, 100 або більше залишків і, відповідно представляють собою, значною мірою, гомологічну послідовність протеїнів людей, тварин, рослин й мікробів. До них належать ферменти (наприклад, пероксидаза водню), а також імуногени, такі як КЛН, антитіла або протеїни будь-якого типу, імунний відгук проти якого ви бажаєте підвищити. Природа та ідентичність поліпептидів можуть широко варіюватись.

Амідати поліпептидів є корисними як імуногени при вирощуванні антитіл або проти поліпептидів (якщо він не є імуногеним в тварині, в яку він вводиться), або проти епітопів на залишках сполуки цього винаходу.

Антитіла, які здатні зв'язуватись з вихідною непептидною сполукою, використовують для виділення вихідної сполуки з сумішей, наприклад, при діагностиці або виробництві вихідної сполуки. Кон'югати вихідної сполуки й поліпептиду взагалі є більш імуногенними, ніж поліпептиди в близьких гомологічних тваринах, й через це роблять поліпептиди більш імуногенними для допоміжного зростання антитіл. Таким чином, поліпептиди або протеїни необов'язково можуть бути імуногенними в тварині, яка звичайно використовується для вирощування антитіл, наприклад, кролик, миша, кінь або щур, але кінцевий продукт кон'югату мусить бути імуногеним принаймні в одній з таких тварин. Поліпептиди є місцем розщеплення пептододітичного ферменту в пептидному зв'язку між першим та другим залишками, суміжними з кислотним гетероатомом. Такі місця розщеплення фланкировані ферментними структурами розпізнавання, наприклад, певний послідовний ряд залишків, розпізнаних пептододітичним ферментом.

Пептододітичні ферменти для розщеплення кон'югатів поліпептиду цього винаходу добре відомі, і, зокрема, до них належать карбоксипептидази. Карбоксипептидази розщеплюють поліпептиди завдяки видаленню С-кінцевих залишків і в багатьох випадках є специфічними для конкретних С-кінцевих послідовностей. Такі ферменти та їх субстрати взагалі добре відомі. Наприклад, дипептид (маючи певну пару залишків і вільний кінцевий карбоксил), зв'язаний ковалентним зв'язком через його аміногрупу з атомом фосфору або вуглецю сполуки, що наводиться в цьому документі. В варіанті реалізації, в якому W₁ представляє собою фосфонат, очікується, що цей пептид буде розщепленим відповідним пептододітичним ферментом, залишаючи карбоксил залишок проксимальної амінокислоти для автокаталітичного розщеплення фосфоноамідного зв'язку.

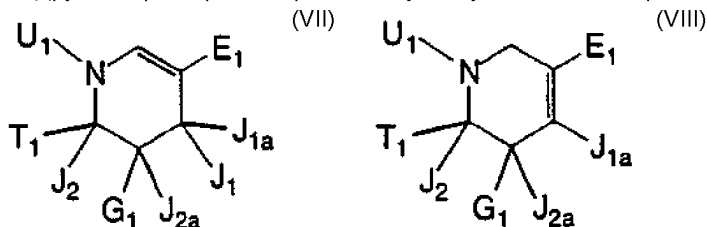
Придатними дипептидними групами (позначені окремим літерним кодом) є:

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, 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, GG, GH, GI, GL, GK, GM, GF, GP, GS, GT, GW, GY, GV, HA, HR, HN, 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, IM, IF, 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, 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, WF, WP, WS, WT, WW, WY, WV, YA, YR, YN, YD, TC, YE, YQ, YG, YH, YI, YL, YK, YM, YF, YP, YS, YT, YW, YV, VA, VR, VN, VD, VC, VE, VQ, VG, VH, VI, VL, VK, VM, VF, VP, VS, VT, VW, VY та W.

Залишки трипептиду так само є корисними, як R_{6b} або R_{6c}. Коли \N, представляє собою фосфонат, послідовність -X4-про-X5- (де X4 - це будь-який залишок амінокислоти, а X5 - залишок амінокислоти, карбоксил складного ефіру проліну або водень) буде розщеплюватись під дією люміналу карбоксипептидази з утворенням X4 з вільним карбоксилем, який, в свою чергу, як очікується, автокаталізує розщеплення фосфоноамідного зв'язку. Карбоксильна група X5, за бажанням, етерифікується бензилом.

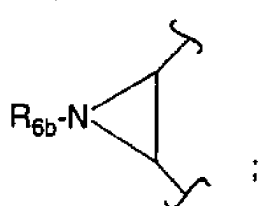
Зразки дипептиду або трипептиду можуть бути вибраними на основі відомих транспортних властивостей та/або на основі сприйнятливості до пептидаз, що може впливати на перенос до кишкової слизової оболонки або до інших типів клітин. Дипептиди та трипептиди, які не містять А-аміногрупу, є транспортним субстратом для пептидного транспортера, який знайдено в ворсистій області мембран клітин слизової оболонки кишечника (Baі, J.P.F., "Pharm Res."9:969-978 (1992)). Таким чином, транспортний компонент пептидів може бути використано для покращання біологічної активності амідатних сполук. Ди- або трипептиди, маючи одну або більше амінокислот в D конфігурації, є також сумісними з пептидним транспортом й можуть бути застосовані в амідатних сполуках цього винаходу. Амінокислоти в D конфігурації можуть бути використані для зменшення рівня сприйнятливості ди- або трипептидів до гідролізу завдяки протеазам, які властиві щітковій області, таким, як амінопептидаза М(ЕС3.4.11.2). До того ж, ди- або трипептиди, навпаки, вибираються на основі їх відносного опору гідролізу під дією протеаз, знайдених в просвіті кишечника. Наприклад, трипептиди або поліпептиди, які не містять асп та /або глу, є поганими субстратами для амінопептидази А (ЕС3.4.11,7), ди- або трипептиди, які не мають залишків амінокислоти (леу, тир, фе, вал, трп), є поганими субстратами для ендопептидази 24.11 (ЕС 3.4.24.11), і пептиди, які не мають залишку про в напівкінцевому положенні у вільних кінцевих гідроксилах. Подібні міркування можна провести стосовно вибору пептидів, вони базуються або на опорі, або на сприйнятливості до гідролізу під дією цитохолу, реналу, печінкової, сивороткової або іншої пептидази. Такі погано розщеплені амідати поліпептиду є імуногенами, або є корисними для зв'язування з протеїнами для того, щоб приготувати імуногени.

Другий варіант реалізації винаходу стосується композицій, які мають такі формули (VII) або (VIII):



в яких E_1 , G_1 , T_1 , U_1 , J_1 , J_{1a} , J_2 та J_{2a} є такими, як визначено вище, за виключенням:

T_1 , що являє собою $-NR_1W_3$, гетероцикл або є взятим разом з G_1 з метою утворення групи, що має структуру



X_1 - це зв'язок, $-O-$, $-N(H)-$, $N(R_5)-$, $-S-$, $-SO-$ або SO_2- та за умов, однак, що виключено сполуки, в яких U_1 є Н або $-CH_2CH(OH)CH_2(OH)$;

І солі, сольвати, розчинені енантіомери й очищені діастереомери цього.

Кожна з формула (I) -(VI) типового або звичайного (нормального) варіанту реалізації, детальний розгляд яких наведено вище, є також типовим варіантом реалізації формул (VII) або (VIII).

Синтез ряду сполук, що мають формулу (VII) або (VIII), в яких U_1 є Н, $-CH_2CH(OH)CH_2(OH)$, подається в роботі Nishimura.Y.; та інші; Antibiotics, 1993, 46(2), 300; 46(12), 1983; і Nat. Prod- Leil. 1992, 1(1), 39.

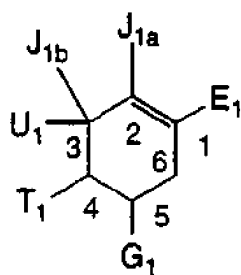
Приєднання груп U_1 цього винаходу відбувається так, як описано в цьому документі.

Стереізомери

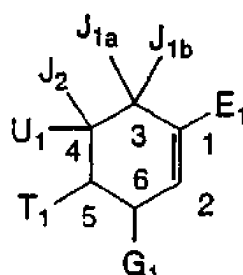
Сполуки винаходу являють собою збагачені або розчинені оптичні ізомери з деякими або всіма асиметричними атомами. Наприклад, хіральні центри, які видно на малюнках, це - хіральні ізомери або рацемічні суміші. Як рацемічні, так і діастереомерні суміші, а також індивідуальні оптичні ізомери, які виділяються або синтезуються, значною мірою, вільними від їх енантіомерних або діастереомерних партнерів, всі знаходяться в межах винаходу. Рацемічні суміші розділяються на індивідуальні, значною мірою чисті з оптичної точки зору ізомери, за допомогою добре відомих методів, таких, наприклад, як розділення діастереомерних солей, сформованих оптичними активними допоміжними домішками, наприклад, кислотами або лугами, з наступним зворотним перетворенням в активну оптичну речовину. В більшості випадків бажаний оптичний ізомер синтезують за допомогою стереоспецифічних реакцій, починаючи з відповідного стереоізомеру бажаного початкового матеріалу.

Ілюстрація стереохімії сполук цього винаходу наводиться нижче в Таблиці С.

Таблиця С.



(I)



(II)

Формула (I)

E ₁	J _{1a}	J _{1b}	U ₁	T ₁	G ₁
-	-	α	β	α	α
-	-	β	α	α	α
-	-	α	β	β	α
-	-	α	β	α	β
		β	α	β	α
		β	α	α	β
		α	β	β	β
		β	α	β	β

Формула (I')

E ₁	J _{1a}	J _{1b}	J ₂	U ₁	T ₁	G ₁
-	α	β	α	β	α	α
-	β	α	α	β	α	α
-	α	β	β	α	α	α
-	α	β	α	β	β	α
-	α	β	α	β	α	β
-	β	α	β	α	α	α
-	β	α	α	β	β	α
-	β	α	α	β	α	β
-	α	β	β	α	β	α
-	α	β	β	α	α	β
-	α	β	α	β	β	β
-	β	α	β	α	β	α
-	β	α	β	β	α	β
-	β	α	α	β	β	β
-	α	β	β	α	β	β
-	β	α	β	α	β	β

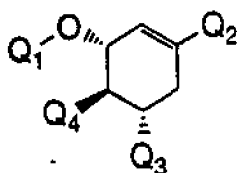
Сполуки винаходу можуть існувати також, в певному випадку, як таутомерні ізомери. Наприклад, ене-амінові таутомери можуть існувати в системах імідазолу, гуанідину, амідину й тетразолу, і всі можливі їх таутомерні форми знаходяться в межах винаходу.

Ілюстрації перелічених сполук.

Як приклад, який не виключає інше, сполуки варіанту реалізації названі нижче в табличному форматі (Таблиця 6). Взагалі, кожна сполука зображена як заміщене ядро, в якому цикл позначений великими літерами, а кожний замісник позначений послідовно маленькими літерами або цифрами. Таблиці 1 або 2 описують ядро, яке принципово відрізняється положенням ненасиченості кільця й природою замісників кільця. Кожному ядру призначається, в алфавітній послідовності, позначення з Таблиць 1 і 2, і це позначення стоїть першим в імені кожної сполуки. В такий же спосіб, в Таблицях 2a-av, 3a-b, 4a-c і 5a-d наведено перелік вибраних замісників Q₁, Q₂, Q₃ і Q₄ з позначенням літерами або цифрами. Таким чином, кожна поименована сполука буде зображена великою літерою, яка вказує на ядро в Таблиці 1a-б, з наступним цифрою, яка вказує замісник Q^Λ маленькою літерою, що вказує замісник Q₂, цифрою, що вказує замісник Q₃, і маленькою літерою, що вказує замісник Q₄. Таким чином структура 8, схема 1, репрезентується, як A.49.a.4.i. Слід розуміти, що Q₁ - Q₄ не репрезентують групи або атоми, а просто являють собою зв'язність позначень.

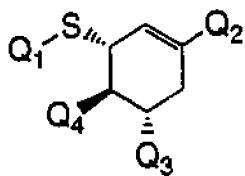
Таблиця 1а

5

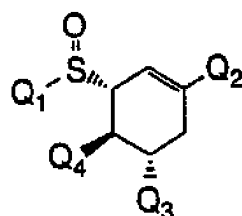


10

A

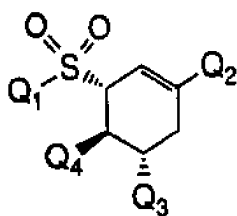


B

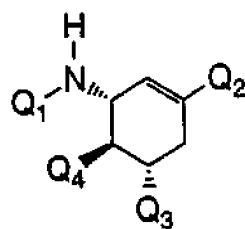


C

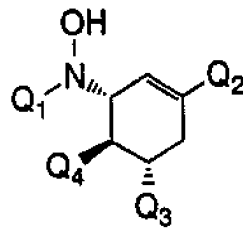
15



D



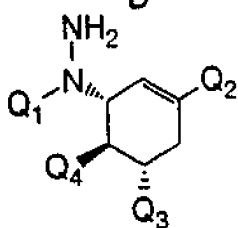
E



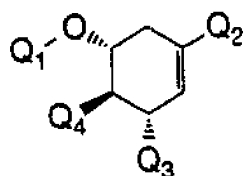
F

20

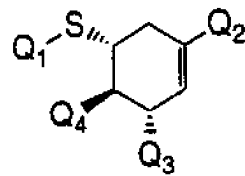
25



G



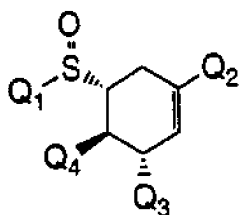
H



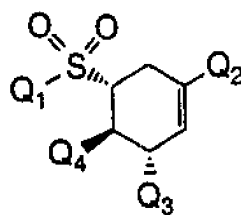
I

30

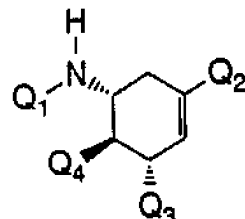
35



J



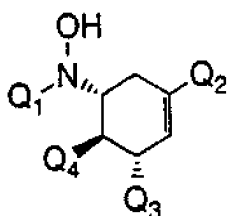
K



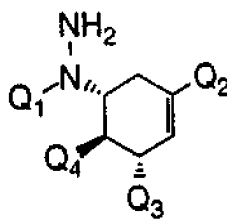
L

40

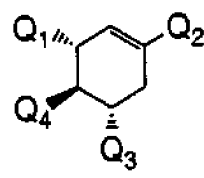
45



M



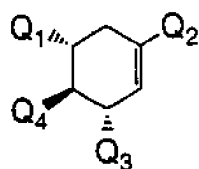
N



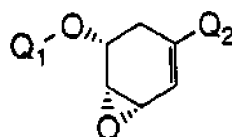
O

50

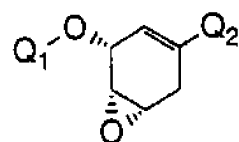
55



P



Q



R

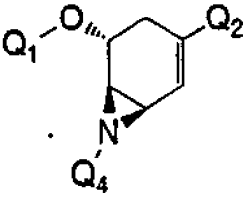
60

65

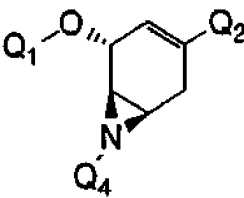
U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблиця 1b

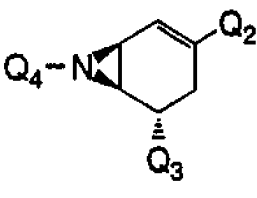
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



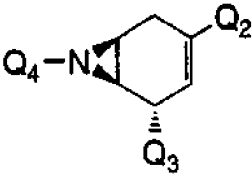
S



T



U

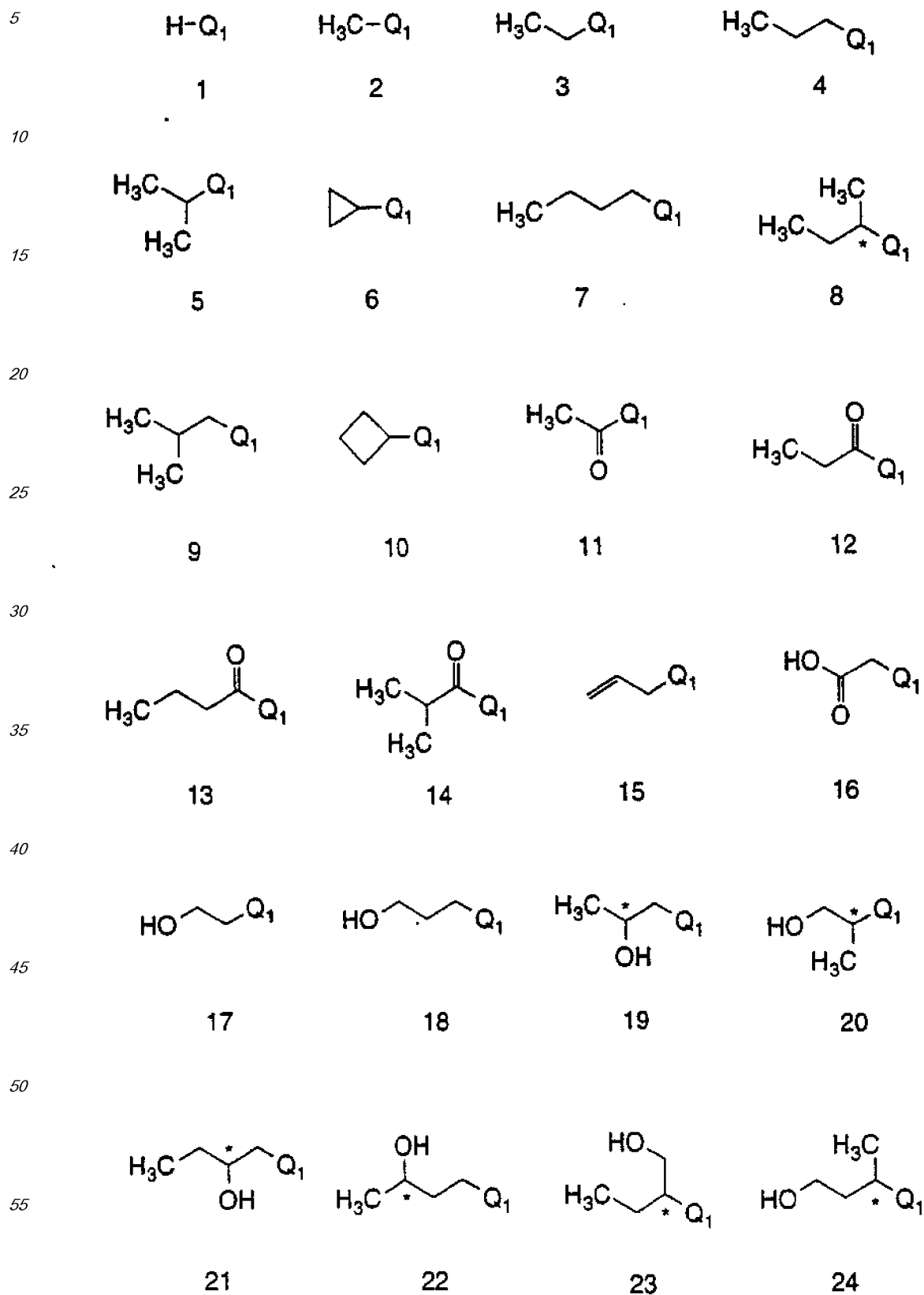


V

U A 5 6 1 2 8 C 2

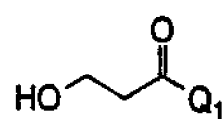
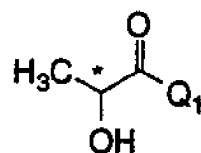
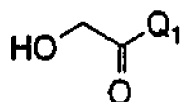
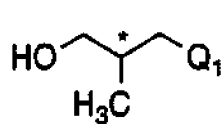
U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 2а



U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 2b

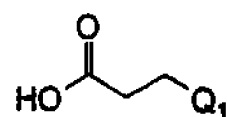
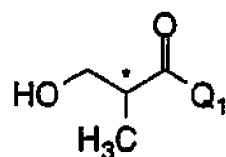
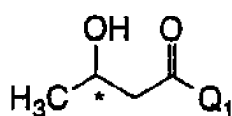
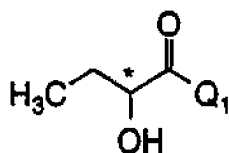


25*

26

27

28

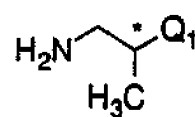
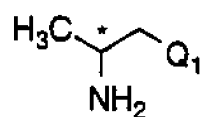
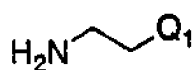


29

30

31

32

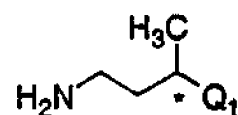
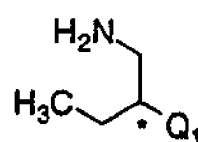
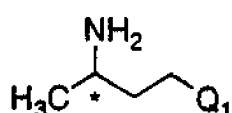
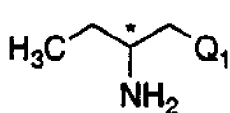


33

34

35

36

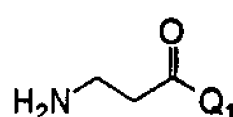
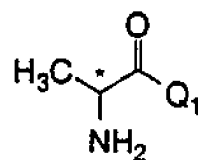
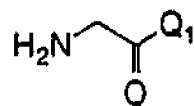
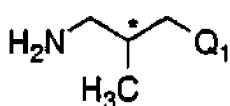


37

38

39

40

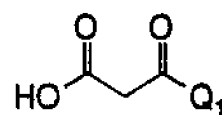
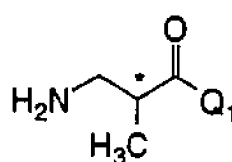
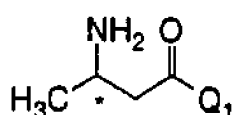
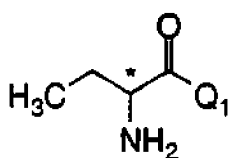


41

42

43

44



45

46

47

48

U A

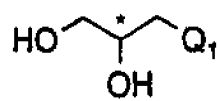
5 6 1 2 9

C 2

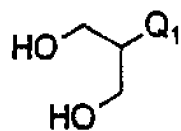
U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 2с

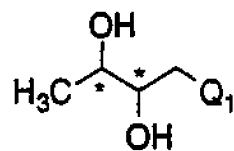
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



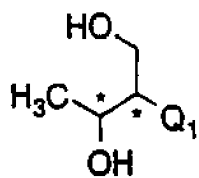
49



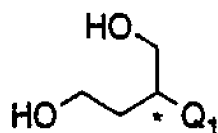
50



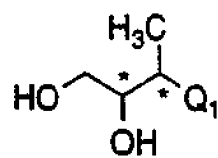
51



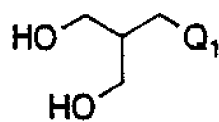
52



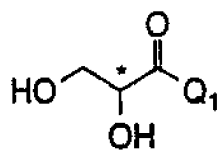
53



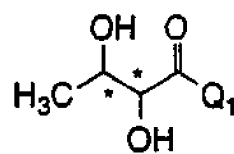
54



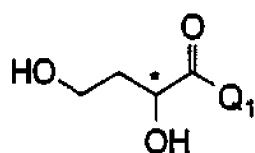
55



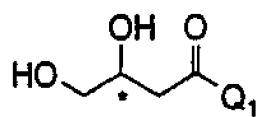
56



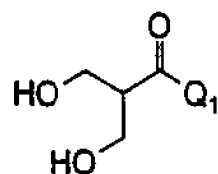
57



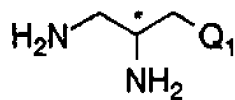
58



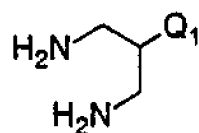
59



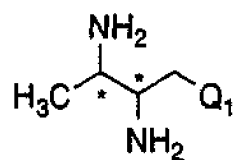
60



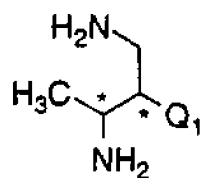
61



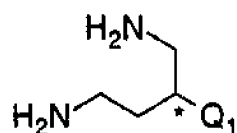
62



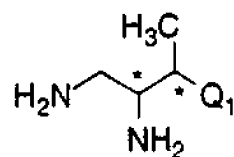
63



64



65



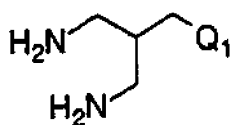
66

U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

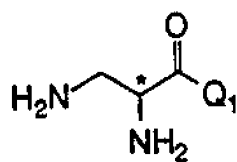
Таблица 2d

5

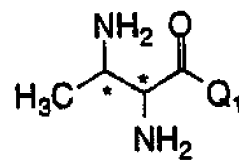


67

10

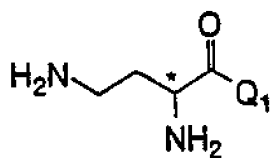


68



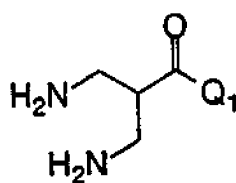
69

15

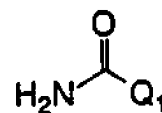


70

20

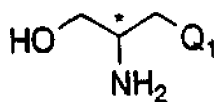


71



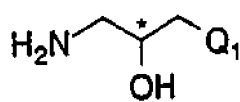
72

25

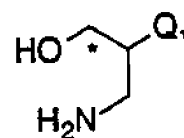


73

30

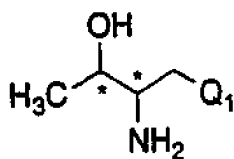


74



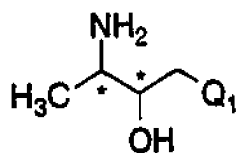
75

35

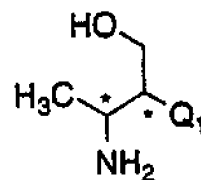


76

40

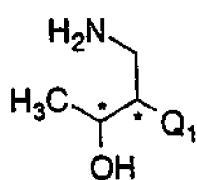


77



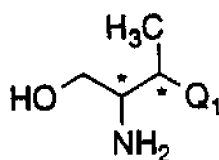
78

45

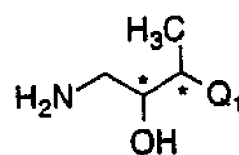


79

50

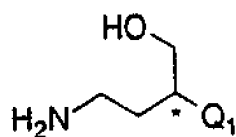


80



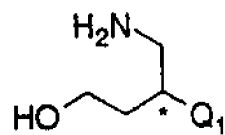
81

55

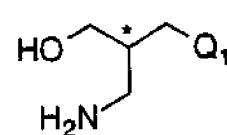


82

60



83



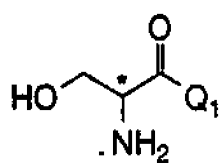
84

65

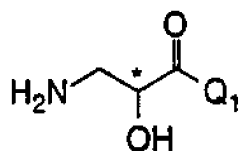
U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

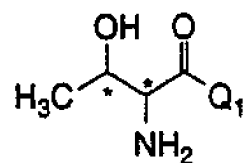
Таблиця 2е



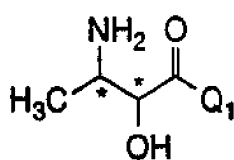
85



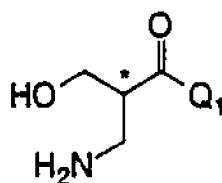
86



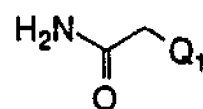
87



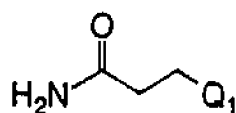
88



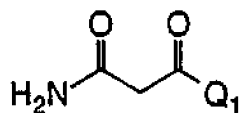
89



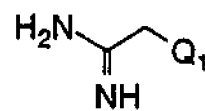
90



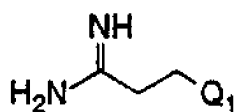
91



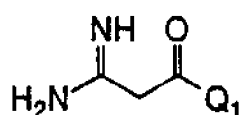
92



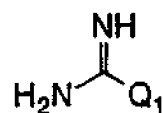
93



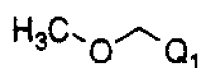
94



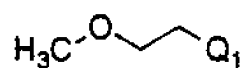
95



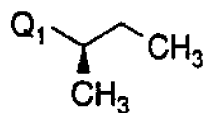
96



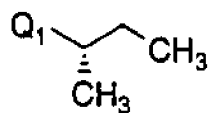
97



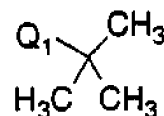
98



100



101

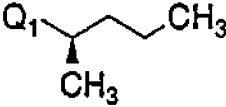
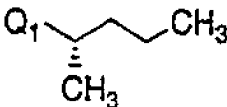
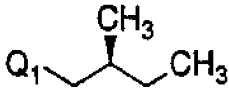
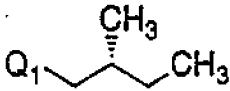
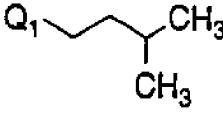
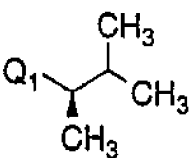
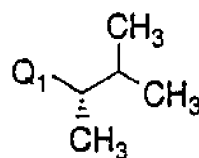
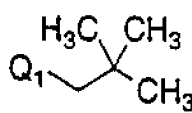
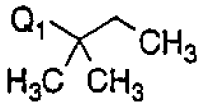
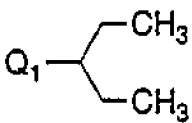
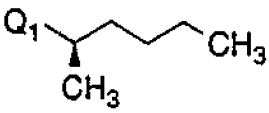
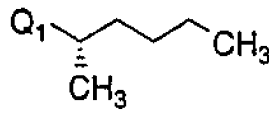
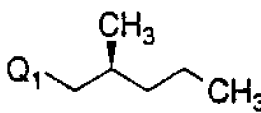
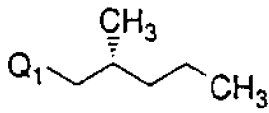
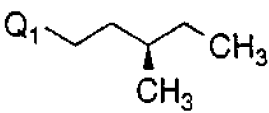
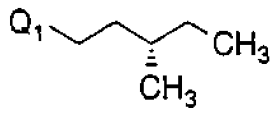


102

U A 5 6 1 2 8 C 2

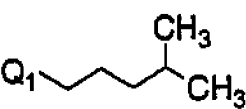
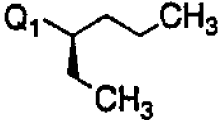
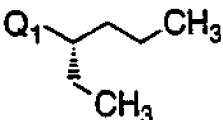
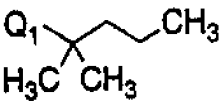
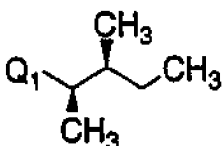
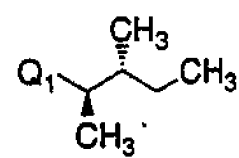
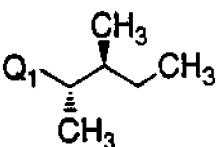
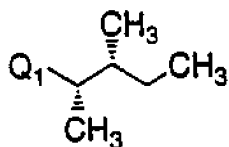
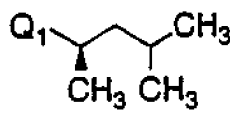
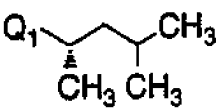
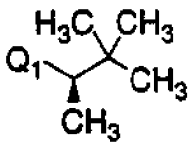
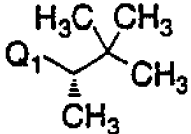
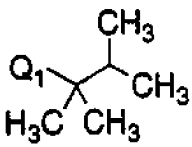
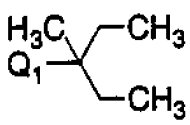
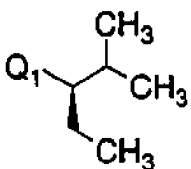
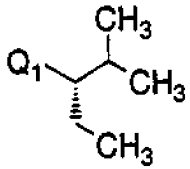
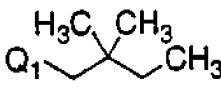
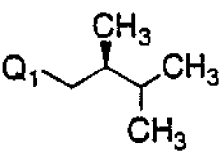
U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 2f

5			
10	103	104	105
15			
20	106	107	108
25			
30	109	110	111
35			
40	112	113	114
45			
50	115	116	117
55			
60	118	119	120
65			

U A 5 6 1 2 8 C 2

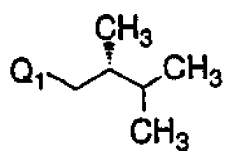
Таблица 2g

5			
10	121	122	123
15			
20	124	125	126
25			
30	127	128	129
35			
40	130	131	132
45			
50	133	134	135
55			
60	136	137	138
65			

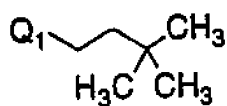
U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 2h

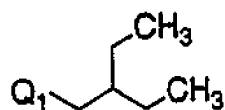
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



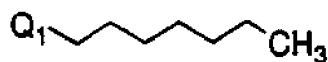
139



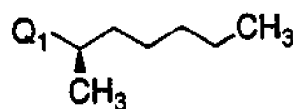
140



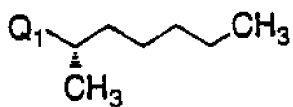
141



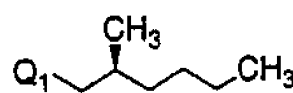
142



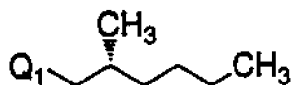
143



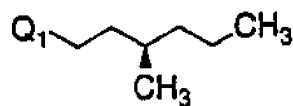
144



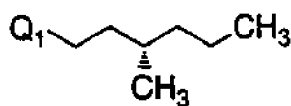
145



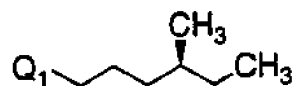
146



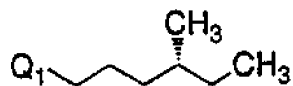
147



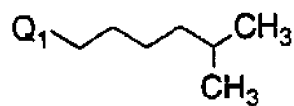
148



149



150

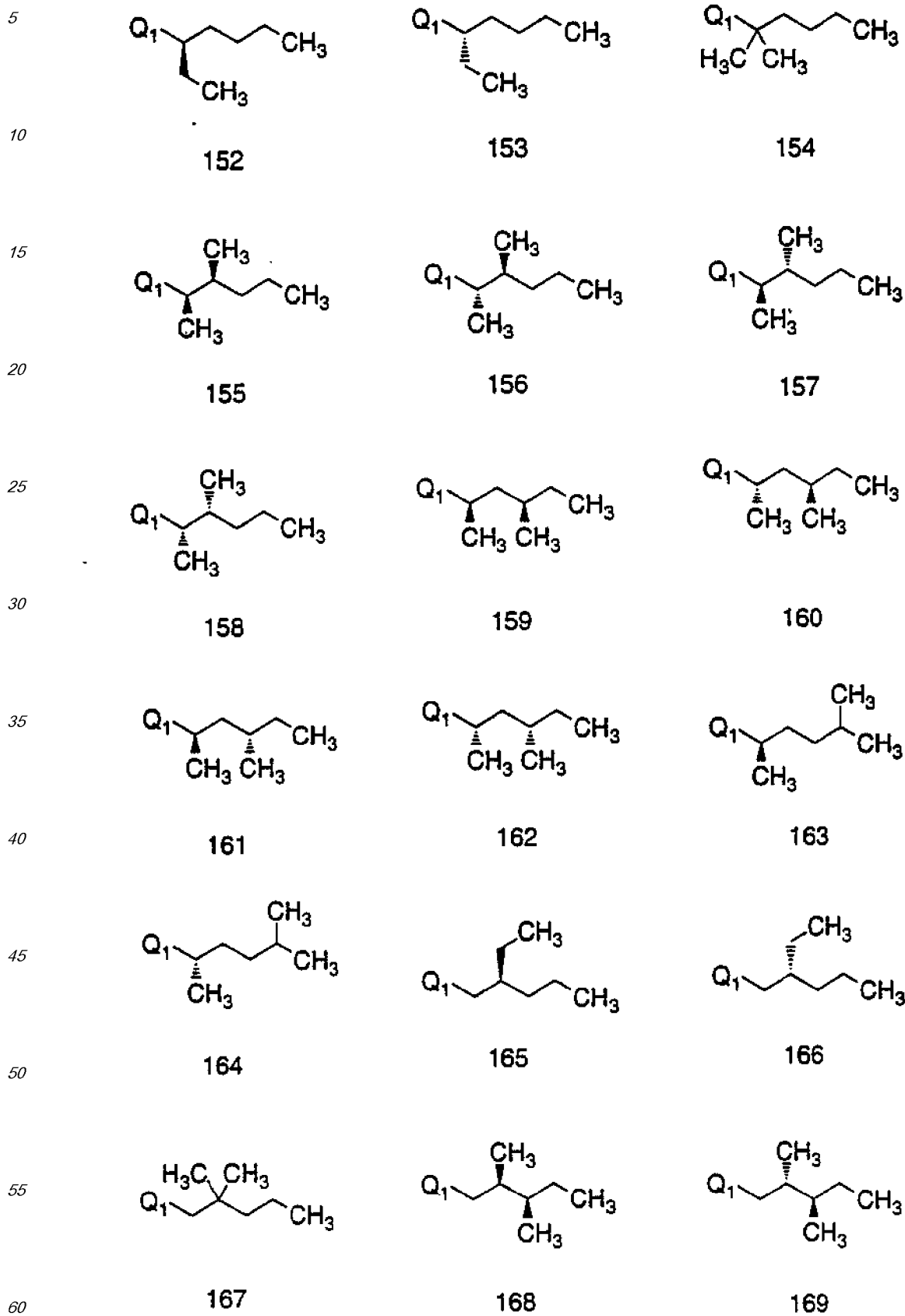


151

U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

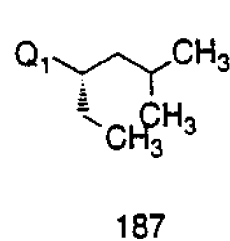
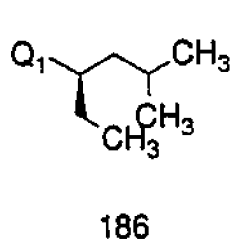
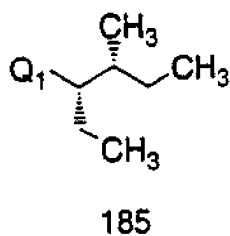
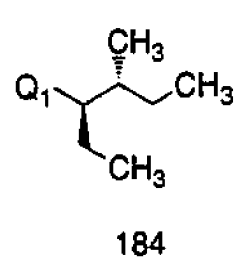
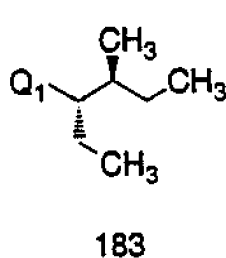
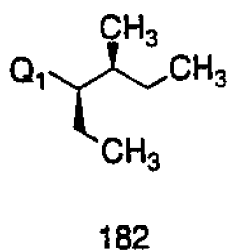
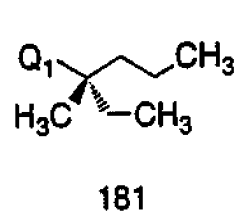
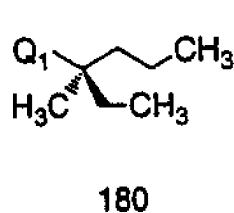
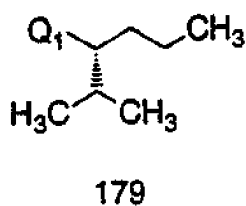
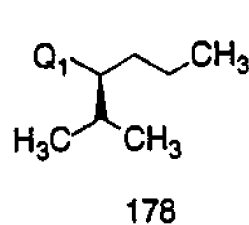
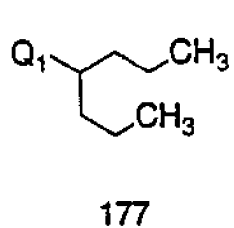
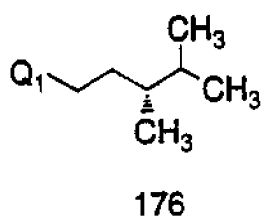
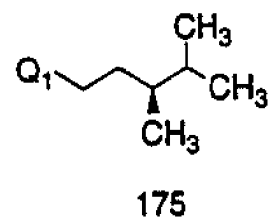
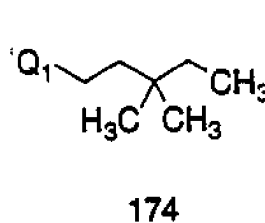
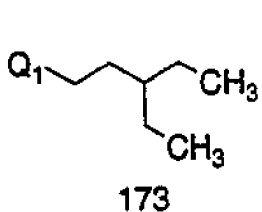
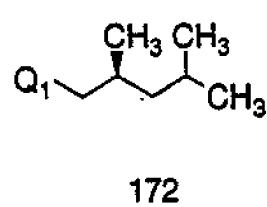
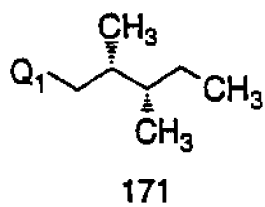
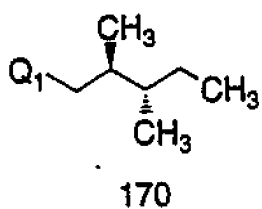
Таблица 2і



U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 2j

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 2к

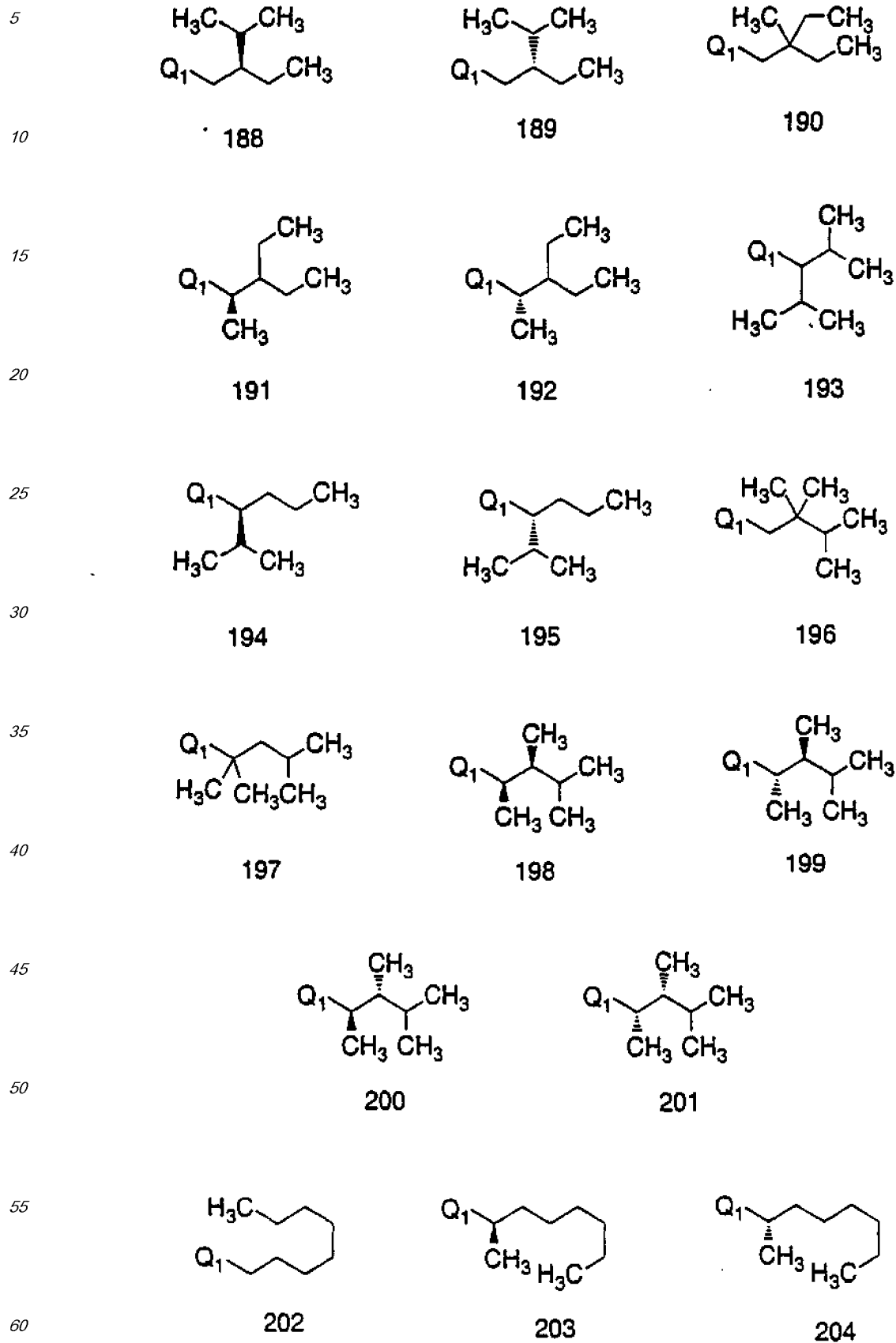
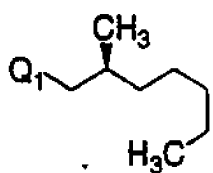
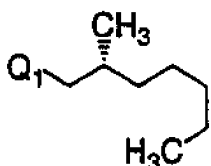


Таблица 2I

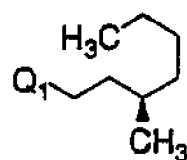
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



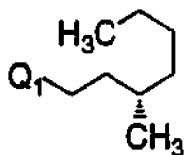
205



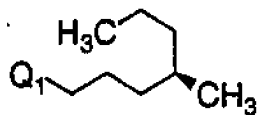
206



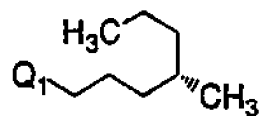
207



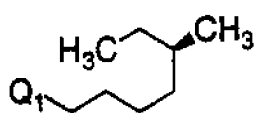
208



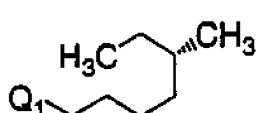
209



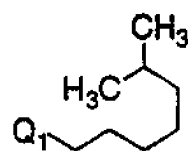
210



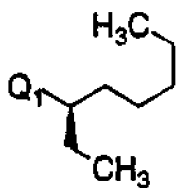
211



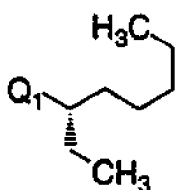
212



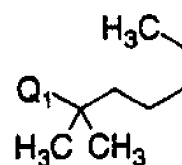
213



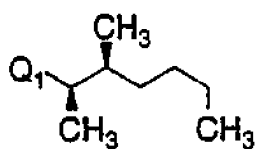
214



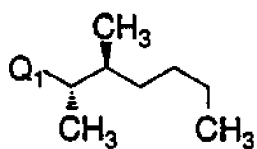
215



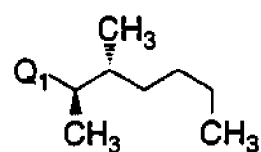
216



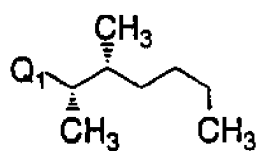
217



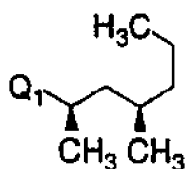
218



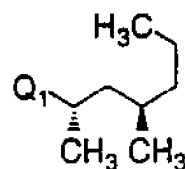
219



220



221



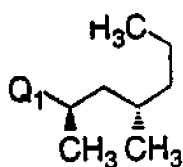
222

U A
5 6 1 2 8
C 2

U A
5 6 1 2 8
C 2

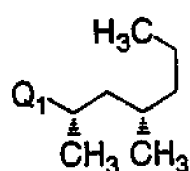
Таблица 2m

5

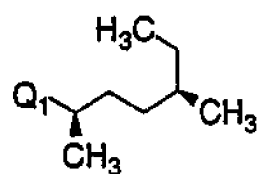


223

10

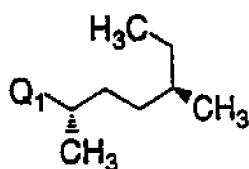


224



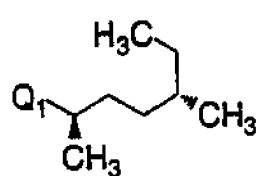
225

15

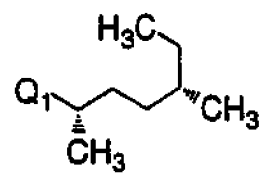


226

20

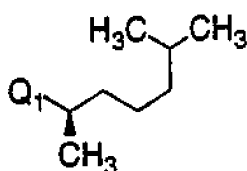


227



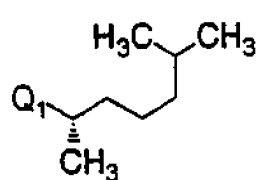
228

25

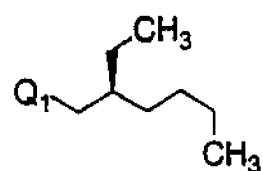


229

30

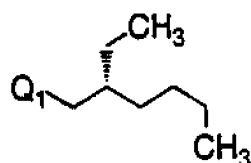


230



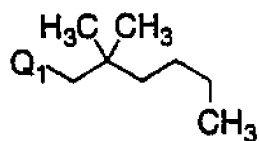
231

35

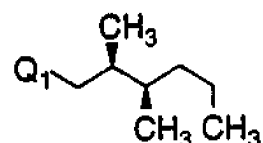


232

40

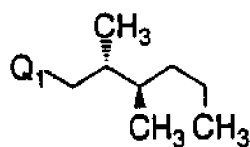


233



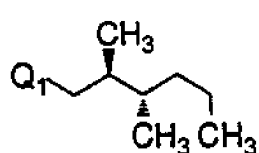
234

45

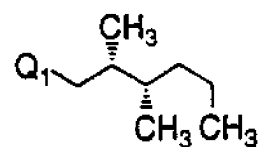


235

50

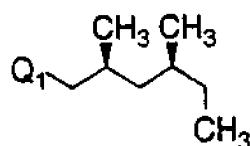


236



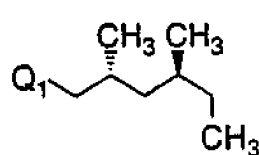
237

55

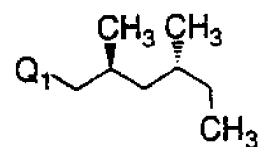


238

60



239



240

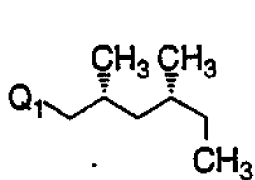
65

U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

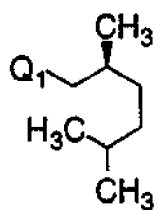
Таблица 2п

5

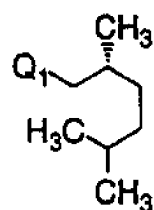


241

10

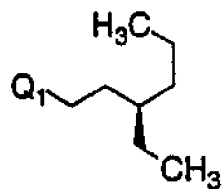


242



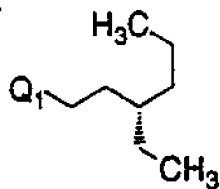
243

15

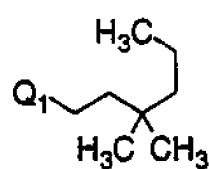


244

20

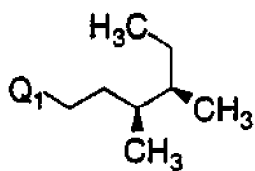


245



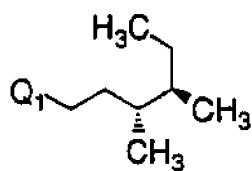
246

25

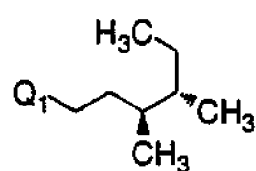


247

30

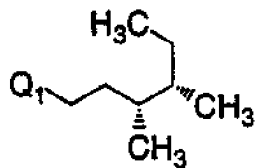


248



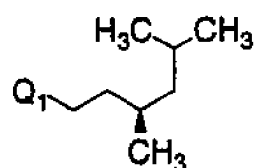
249

35

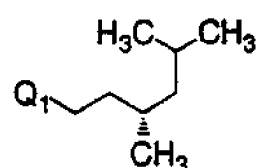


250

40

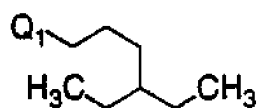


251



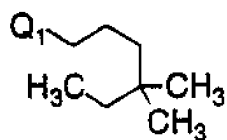
252

45

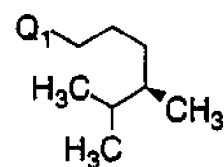


253

50

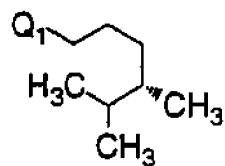


254



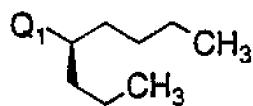
255

55

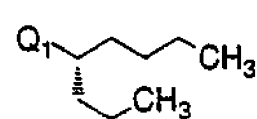


256

60



257



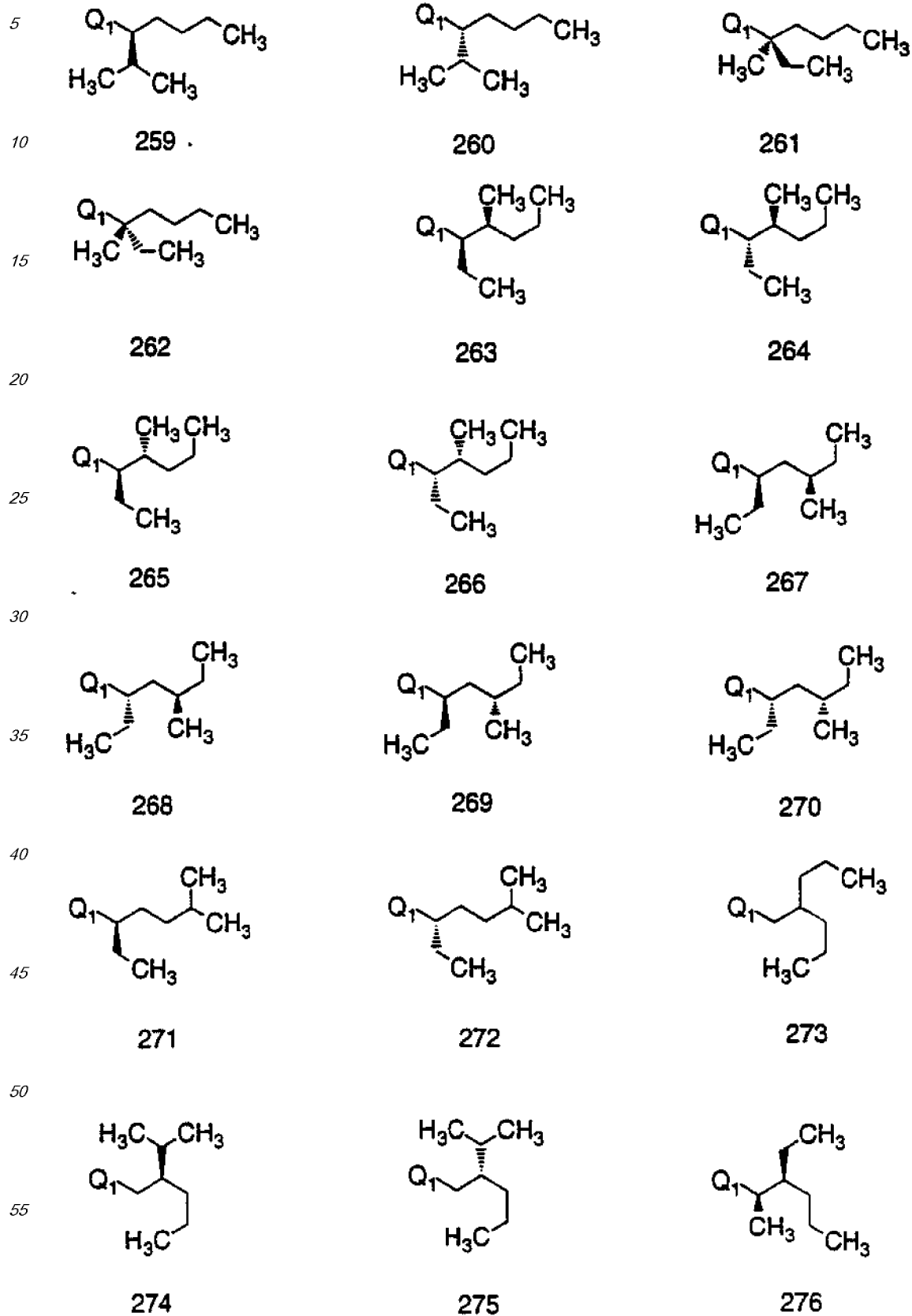
258

65

U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

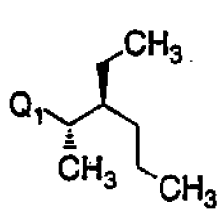
Таблица 20



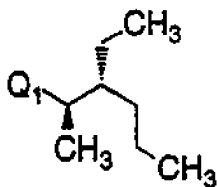
U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 2р

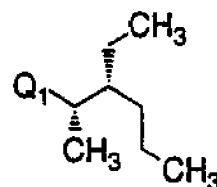
5



277

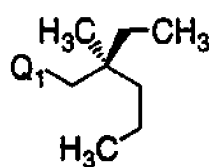


278

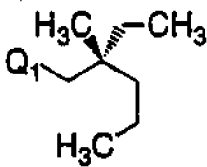


279

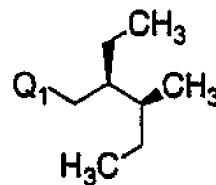
10



280



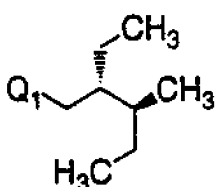
281



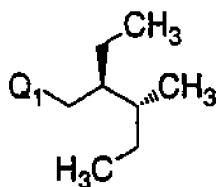
282

15

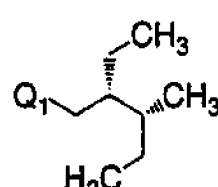
20



283



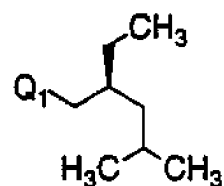
284



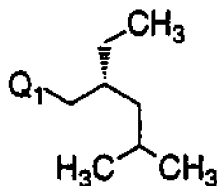
285

25

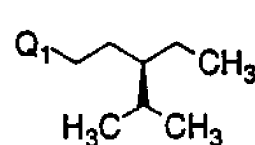
30



286



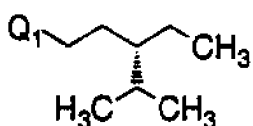
287



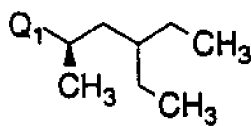
288

35

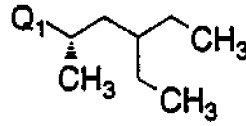
40



289



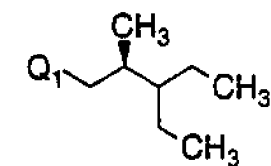
290



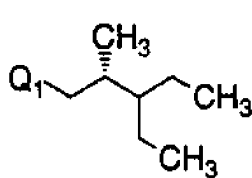
291

45

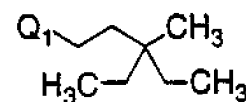
50



292



293



294

55

60

65

U A 5 6 1 2 8 C 2

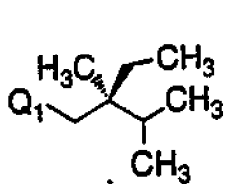
U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 2q

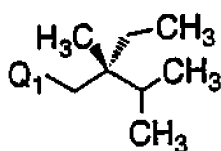
U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

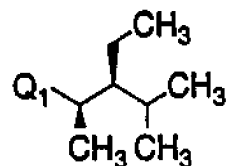
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



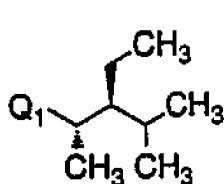
295



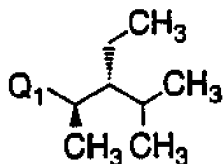
296



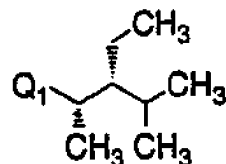
297



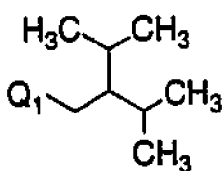
298



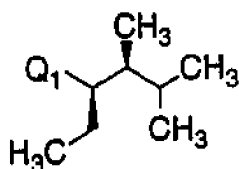
299



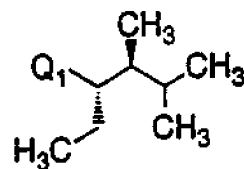
300



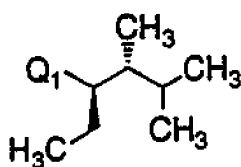
301



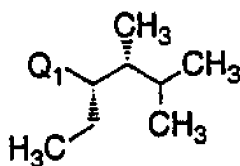
302



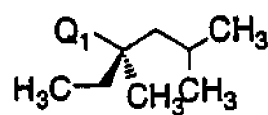
303



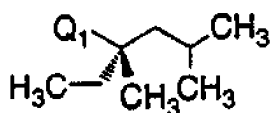
304



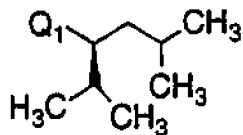
305



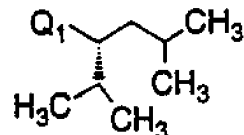
306



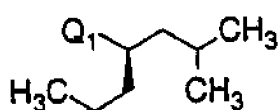
307



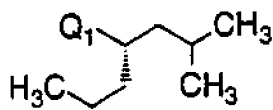
308



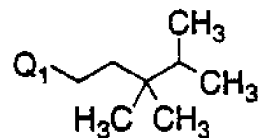
309



310



311

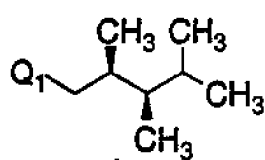


312

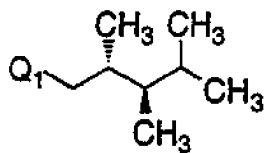
Таблица 2г

U A 5 6 1 2 8 C 2

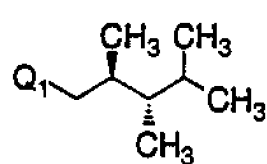
U A 5 6 1 2 8 C 2



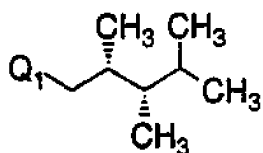
313



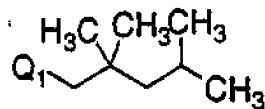
314



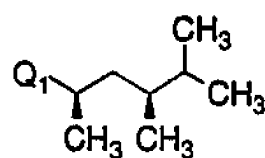
315



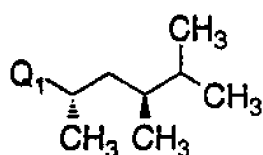
316



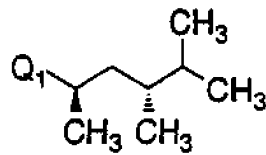
317



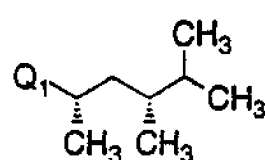
318



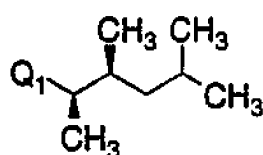
319



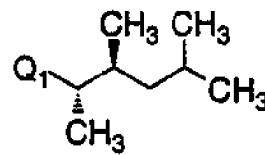
320



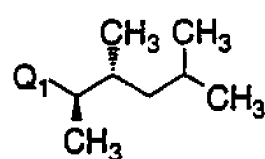
321



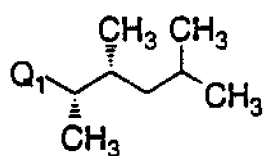
322



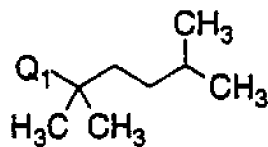
323



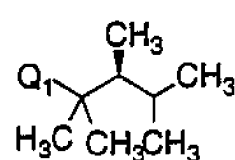
324



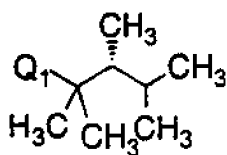
325



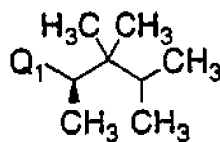
326



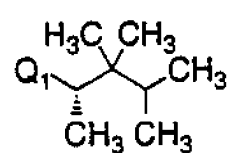
327



328



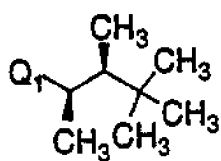
329



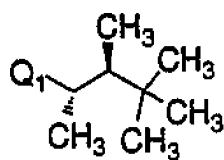
330

Таблица 2s

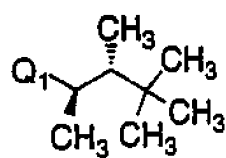
5



331

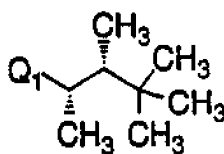


332

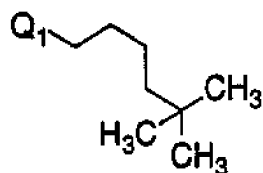


333

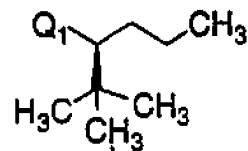
10



334

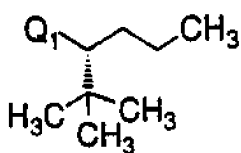


335

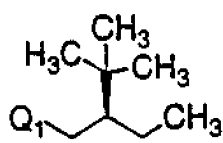


336

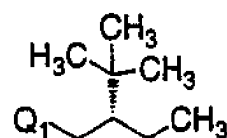
20



337

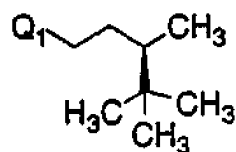


338

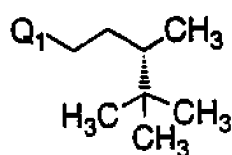


339

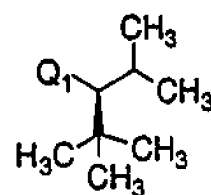
25



340

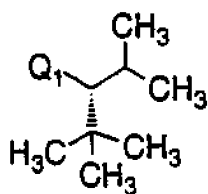


341

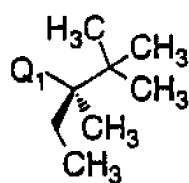


342

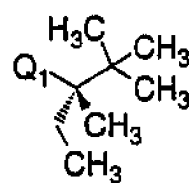
35



343

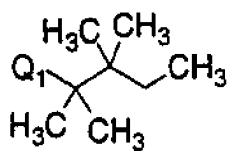


344

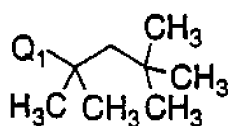


345

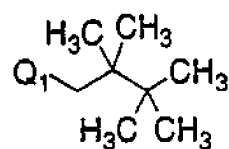
45



346



347



348

60

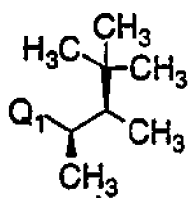
65

U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

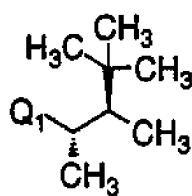
Таблица 2t

5

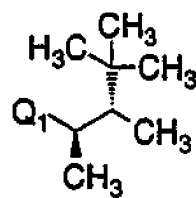


10

349

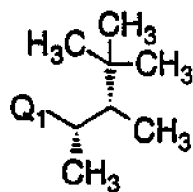


350



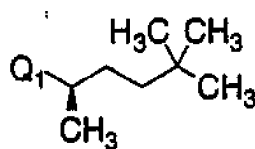
351

15

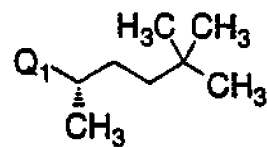


352

20

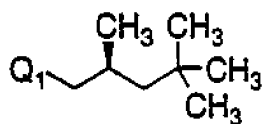


353



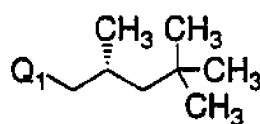
354

25

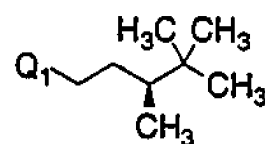


355

30

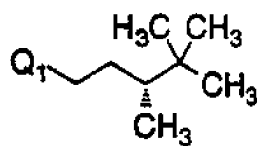


356

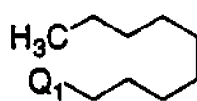


357

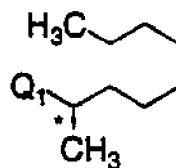
35



358

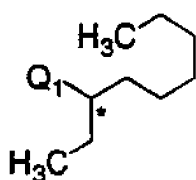


359



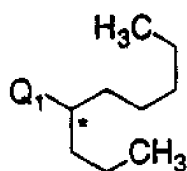
360

40

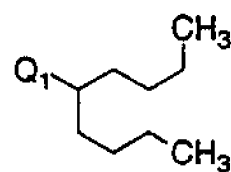


361

45

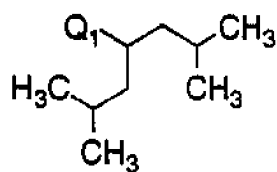


362



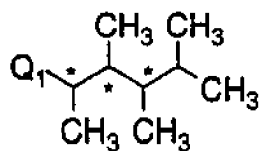
363

50

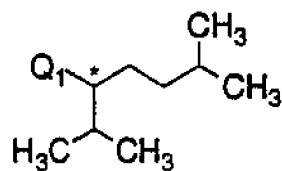


364

55



365



366

60

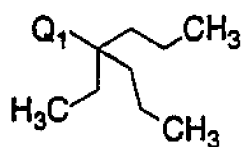
65

U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

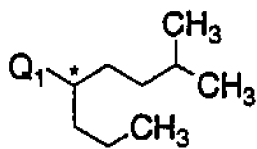
Таблица 2и

5

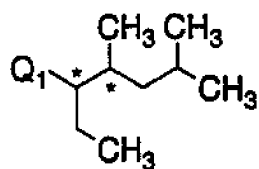


367

10

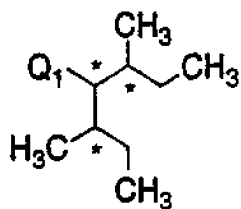


368



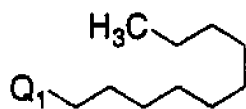
369

15

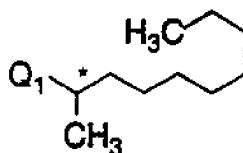


370

20

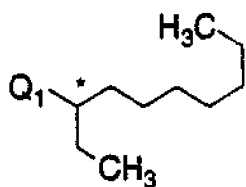


371



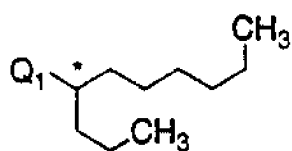
372

25

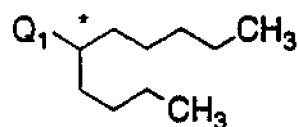


373

30

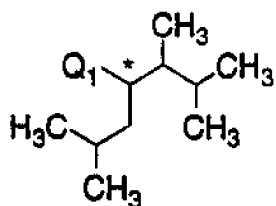


374



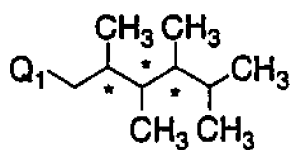
375

35

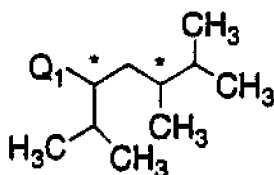


376

40

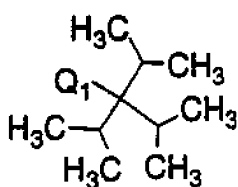


377



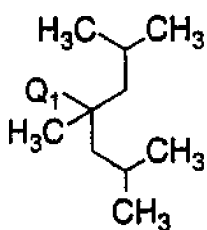
378

45

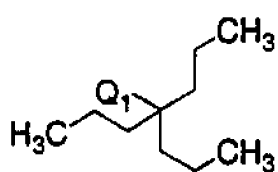


379

50

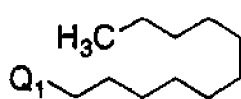


380



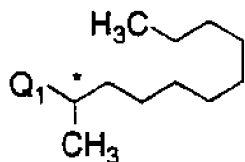
381

55

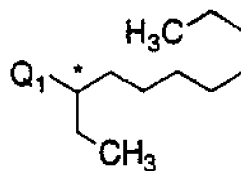


382

60



383

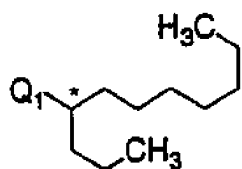


384

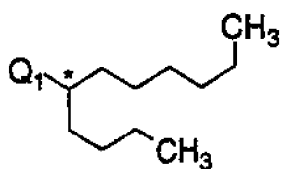
65

Таблица 2v

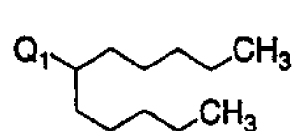
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



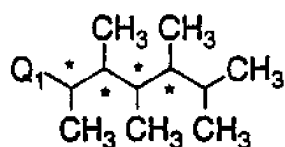
385



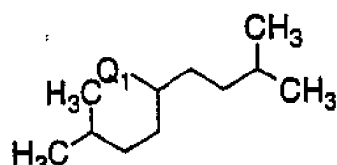
386



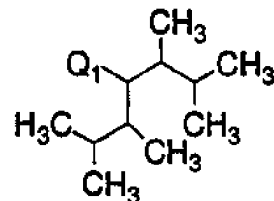
387



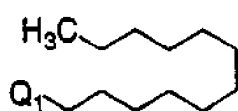
388



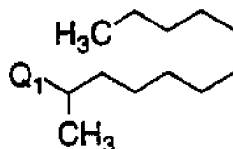
389



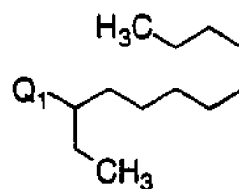
390



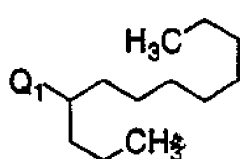
391



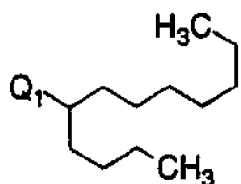
392



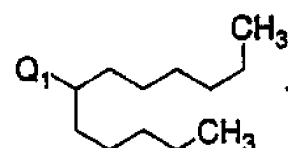
393



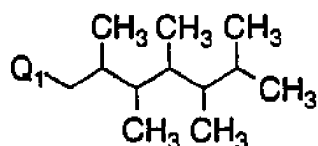
394



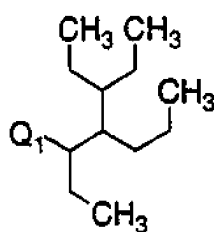
395



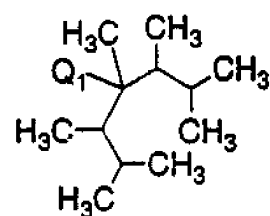
396



397



398



399

U A 5 6 1 2 8 C 2

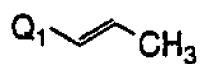
Таблица 2w

U A
5 6 1 2 8
C 2

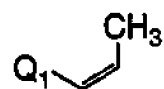
U A
5 6 1 2 8
C 2



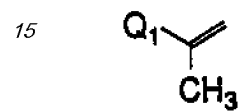
10 400



401



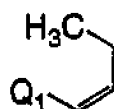
402



20 403



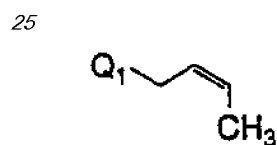
404



405



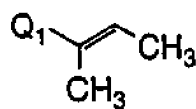
406



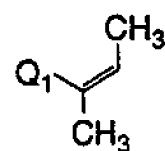
30 407



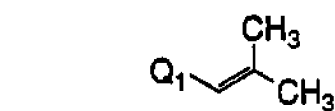
408



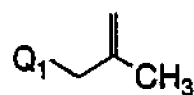
409



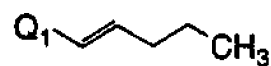
410



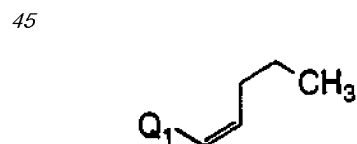
40 411



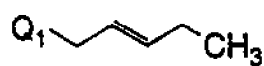
412



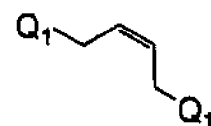
413



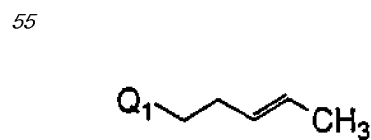
50 414



415



416



60 417



418



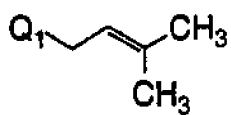
419

65

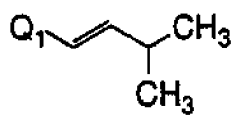
Таблица 2х

U A
5 6 1 2 8
C 2

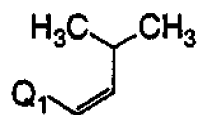
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



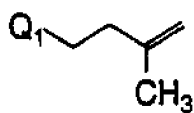
420



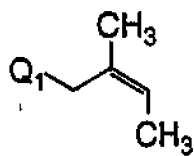
421



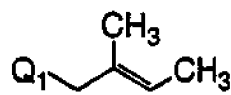
422



423



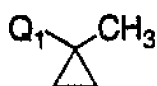
424



425



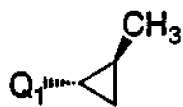
426



427



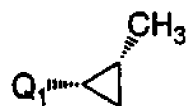
428



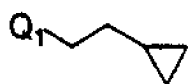
429



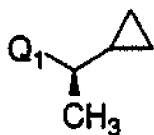
430



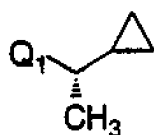
431



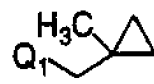
432



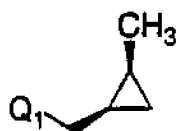
433



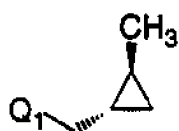
434



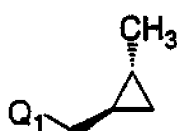
435



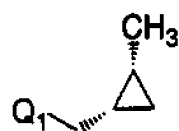
436



437



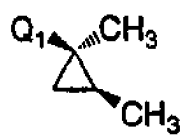
438



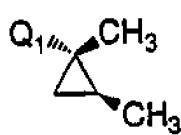
439

U A
5 6 1 2 8
C 2

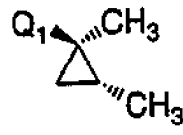
Таблица 2у



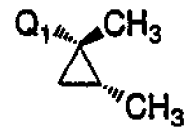
440



441



442



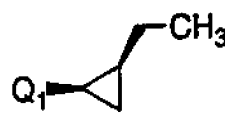
443



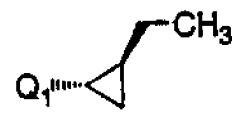
444



445



446



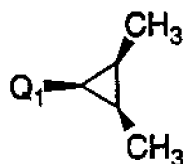
447



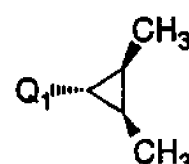
448



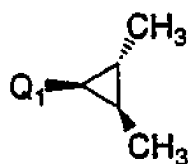
449



450



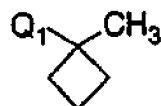
451



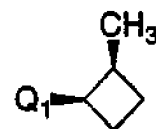
452



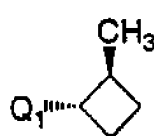
453



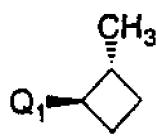
454



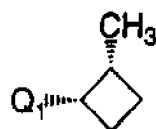
455



456



457



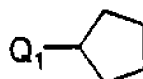
458



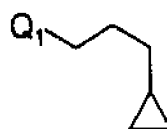
459



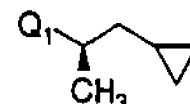
460



461



462



666

U A

5 6 1 2 8

C 2

C 2

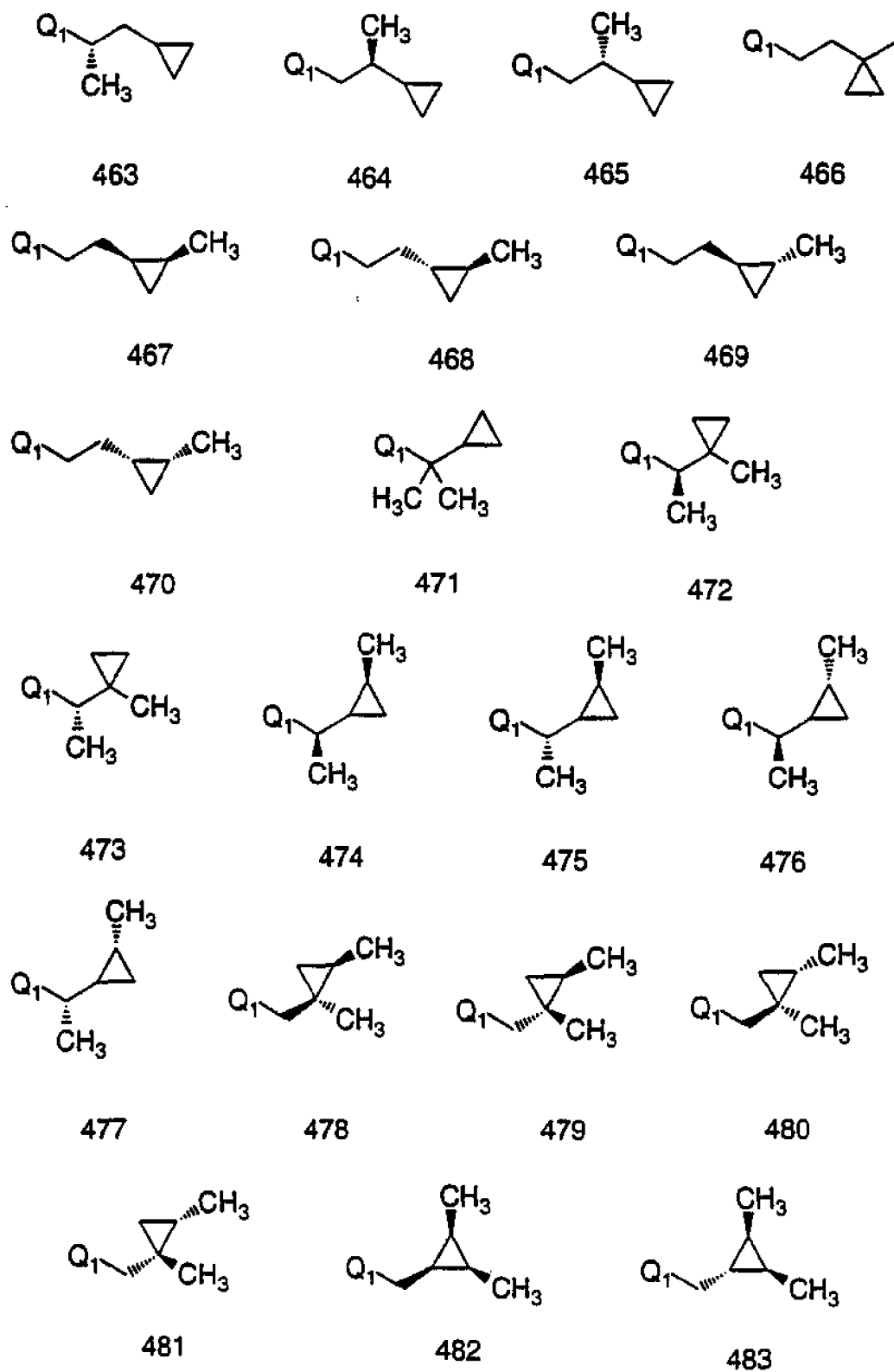
8

2

5

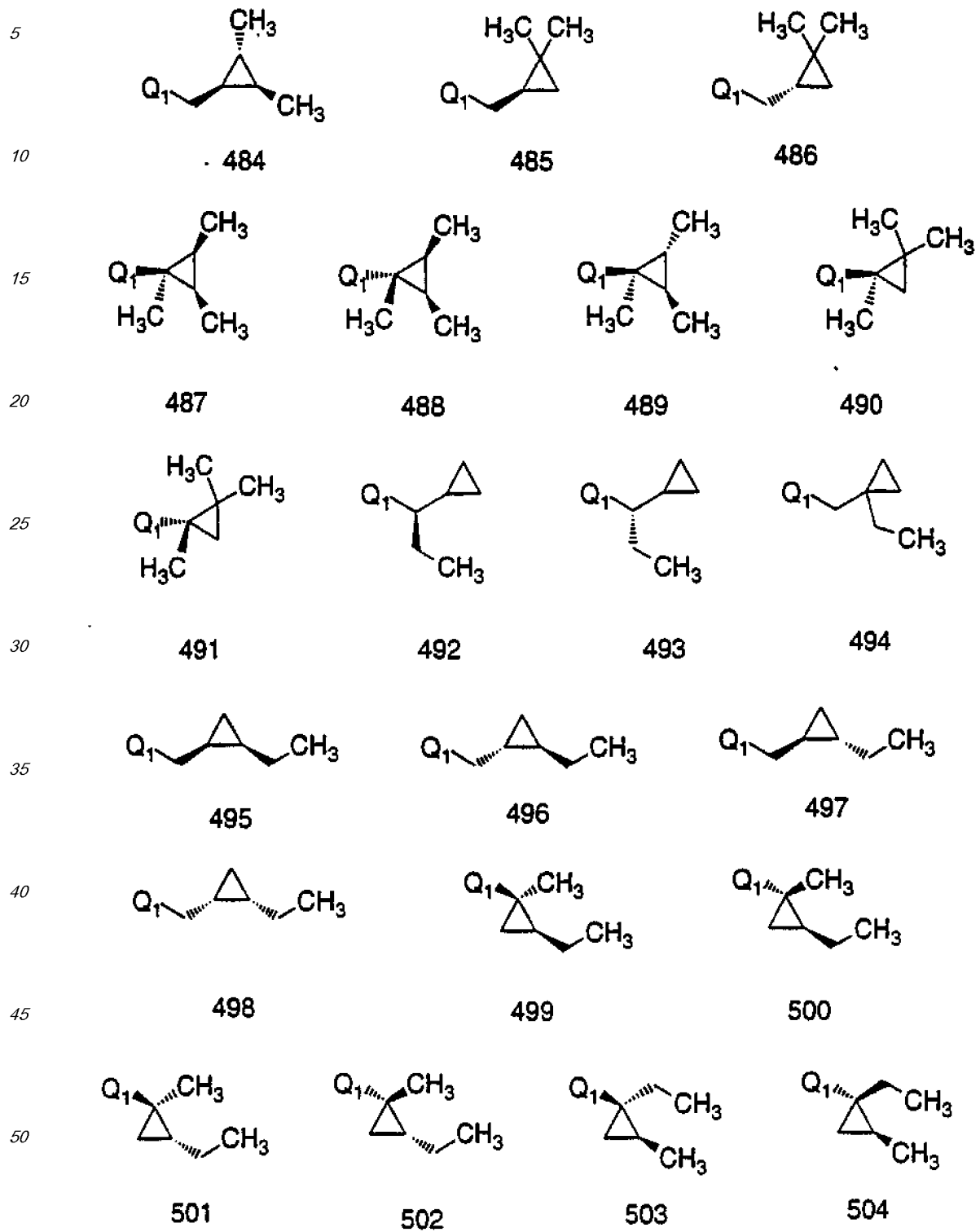
U A

Таблица 2z



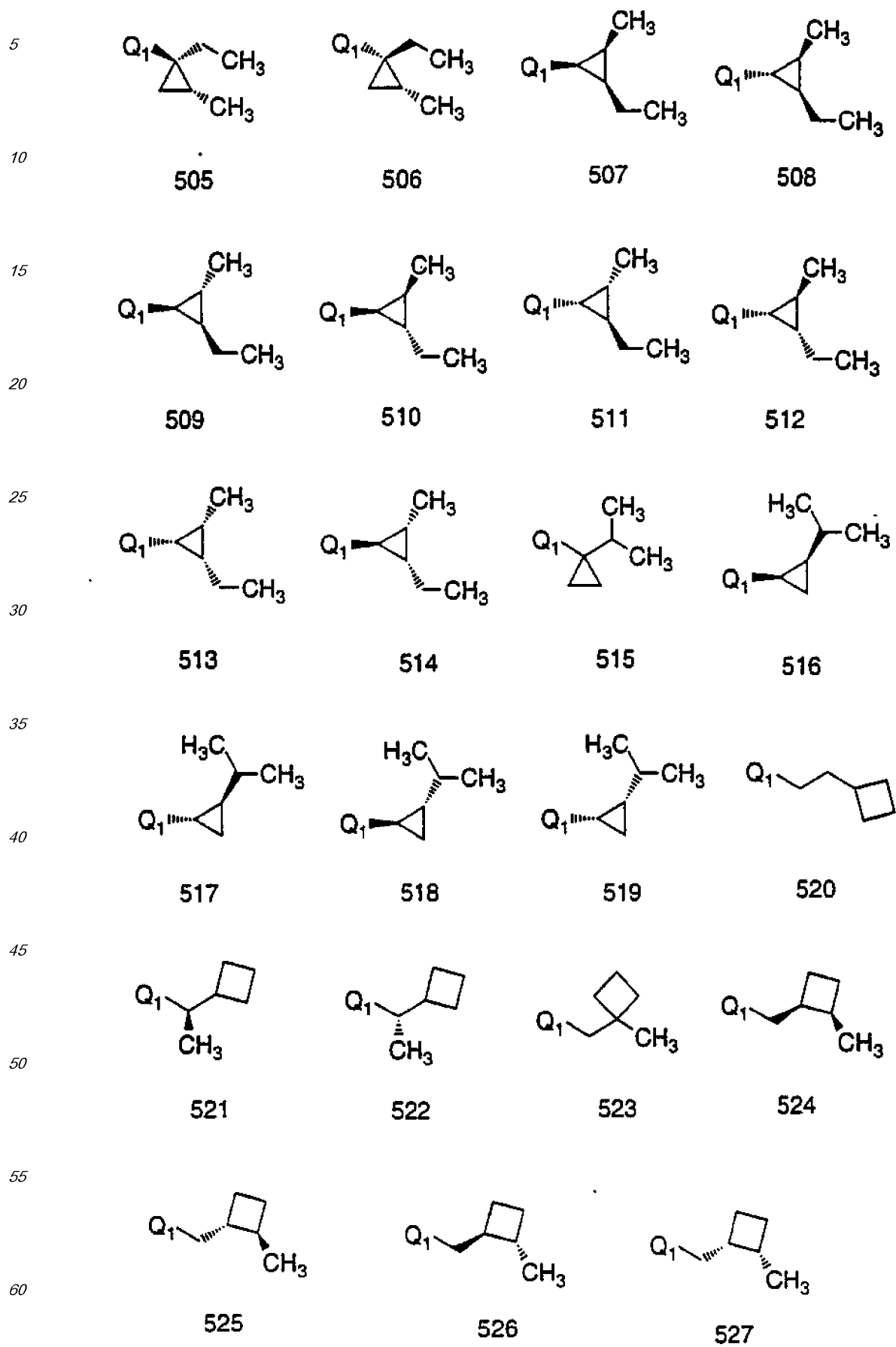
U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 2аа



U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 2ab



U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 2ас

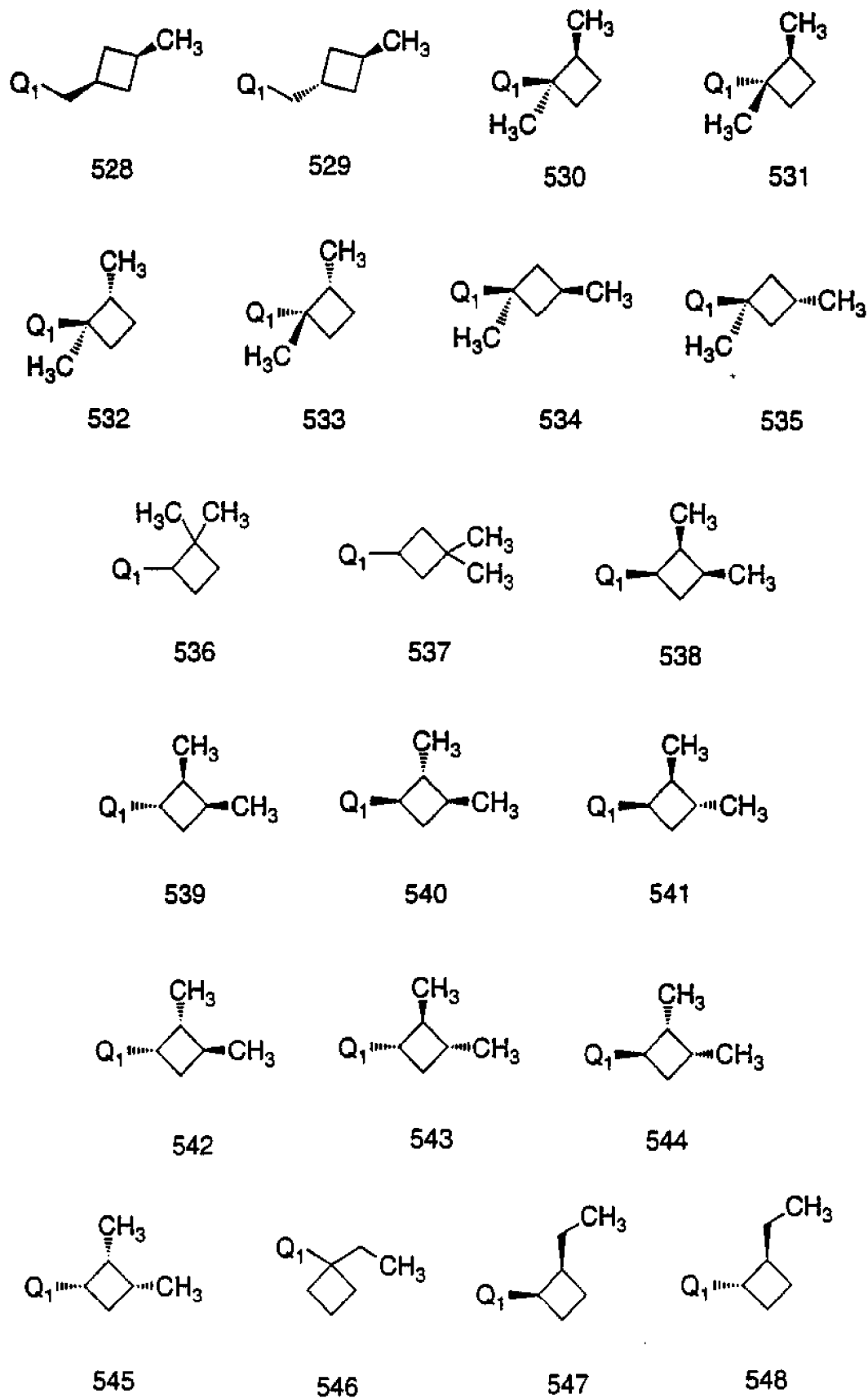
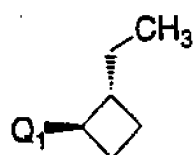
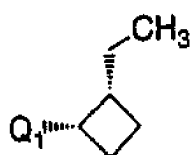


Таблица 2ad

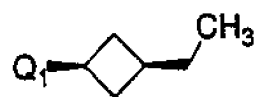
5



549



550

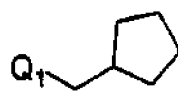


551

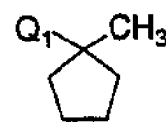
10



552

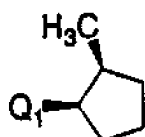


553

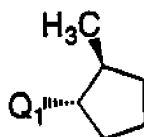


554

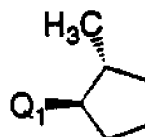
15



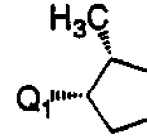
555



556

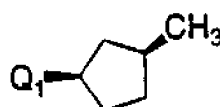


557

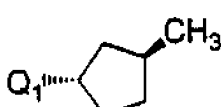


558

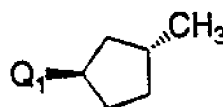
20



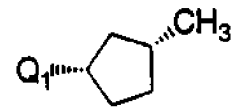
559



560

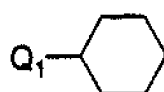


561

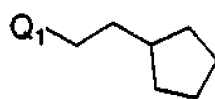


562

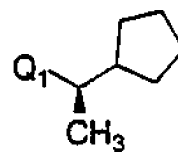
30



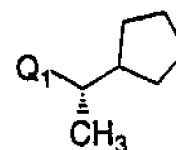
563



564

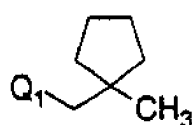


565

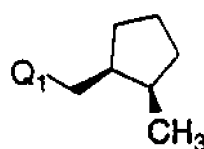


566

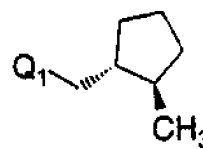
35



567



568



569

40

45

50

55

60

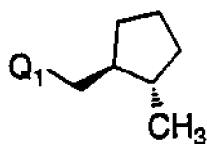
65

U A 5 6 1 2 8 C 2

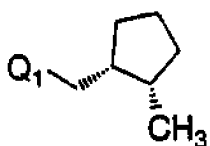
U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 2ае

5



570



571

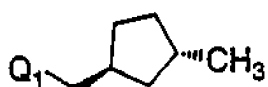


572

10



573



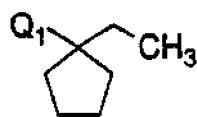
574



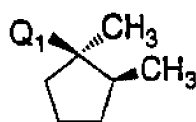
575

15

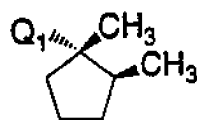
20



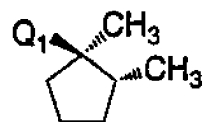
576



577



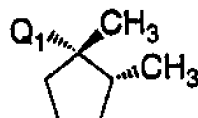
578



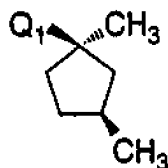
579

25

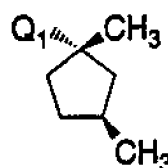
30



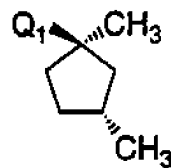
580



581



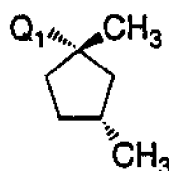
582



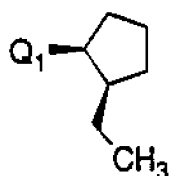
583

35

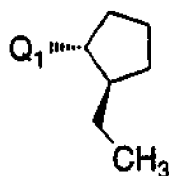
40



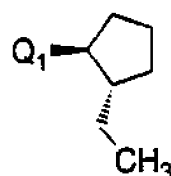
584



585



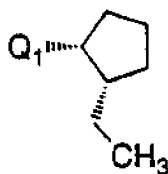
586



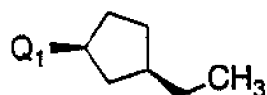
587

45

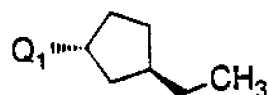
50



588



589



590

55

60

65

U A 5 6 1 2 8 C 2

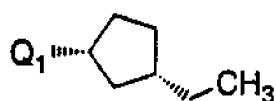
U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 2af

5

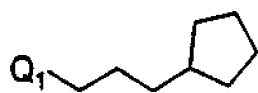


591

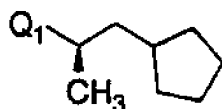


592

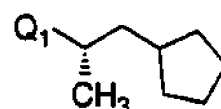
10



593

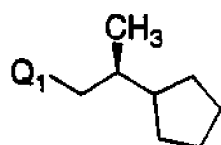


594

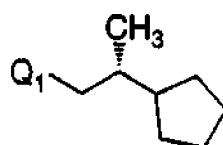


595

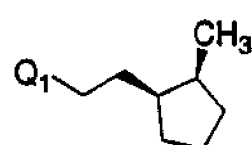
20



596

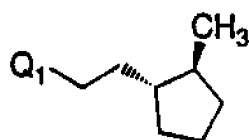


597

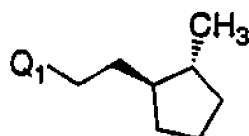


598

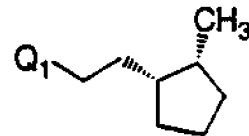
25



599

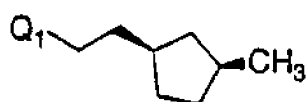


600



601

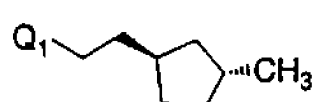
30



602

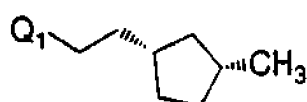


603

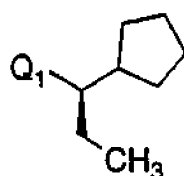


604

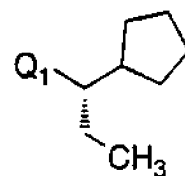
40



605



606



607

45

50

55

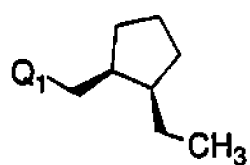
60

65

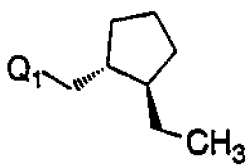
U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

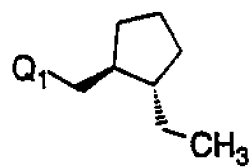
Таблица 2аg



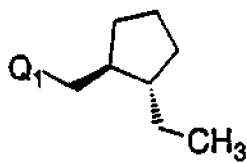
608



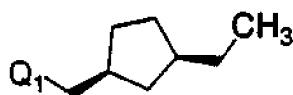
609



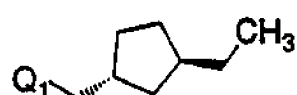
610



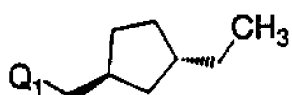
611



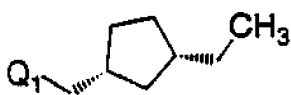
612



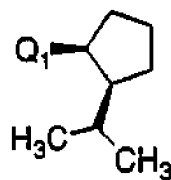
613



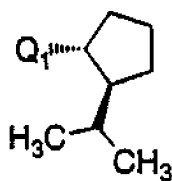
614



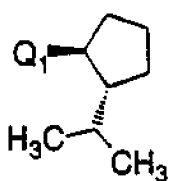
615



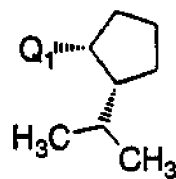
616



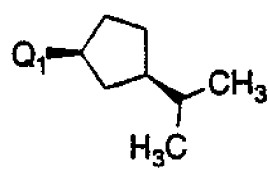
617



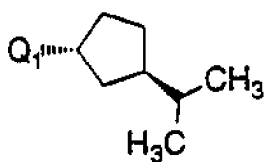
618



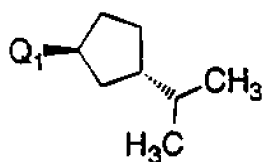
619



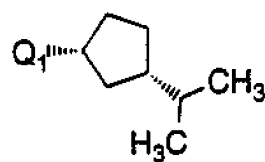
620



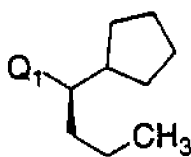
621



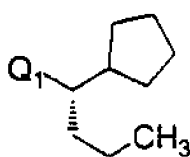
622



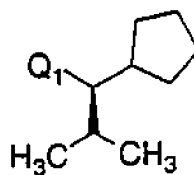
623



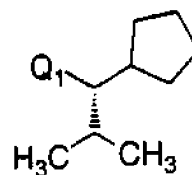
624



625



626



627

U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 2аh

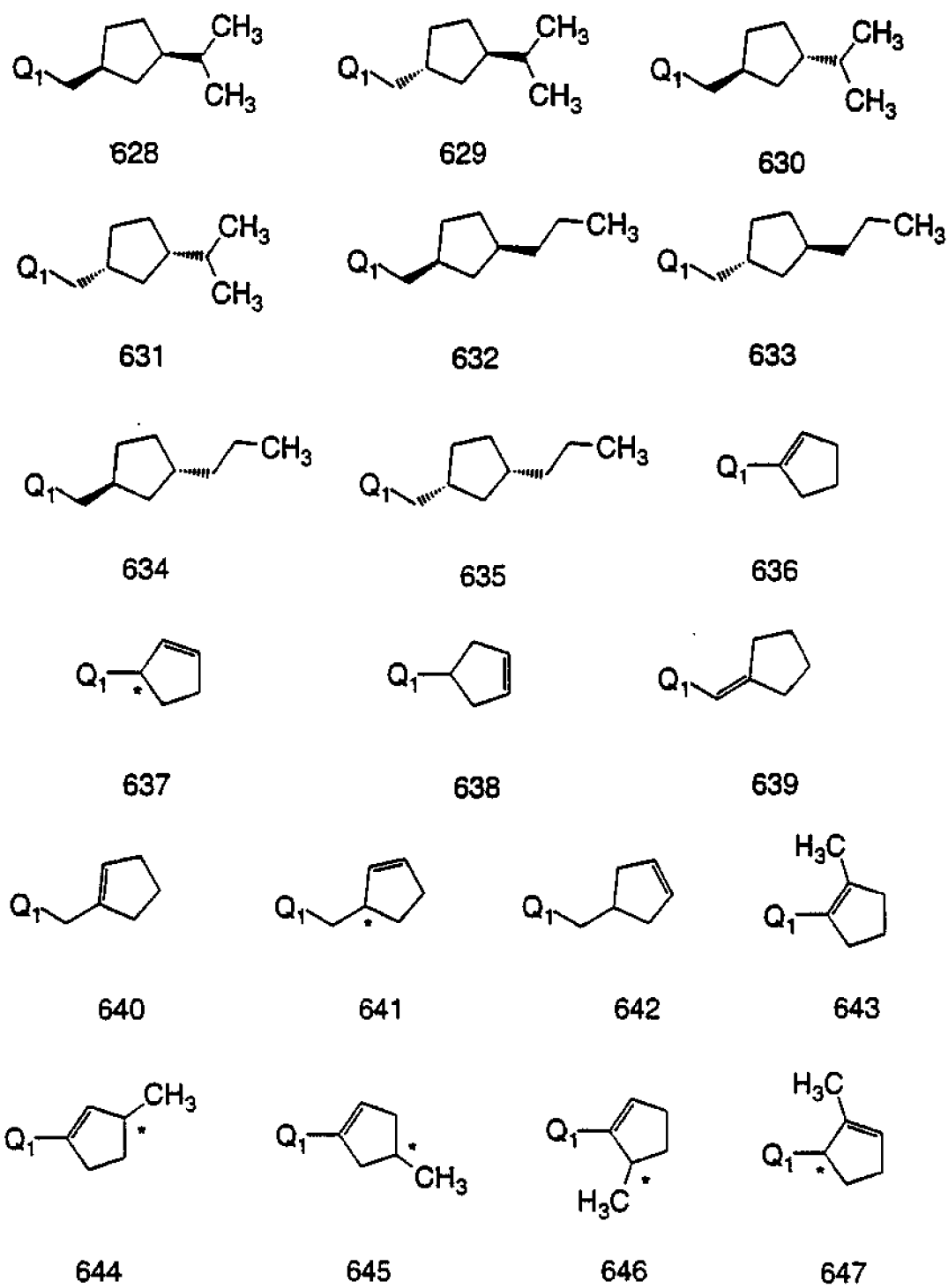
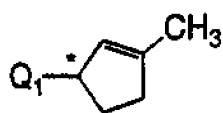
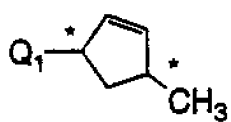


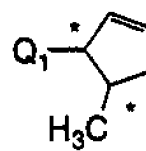
Таблица 2a1



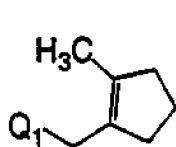
648



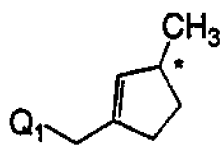
649



650



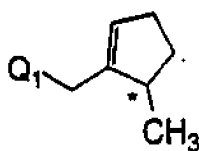
651



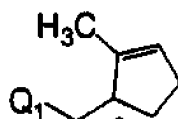
652



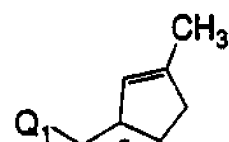
653



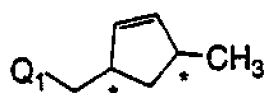
654



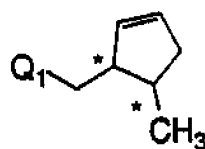
655



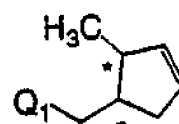
656



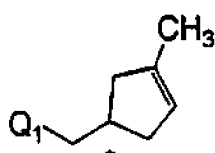
657



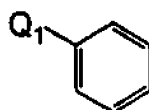
658



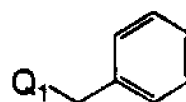
659



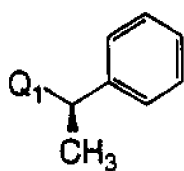
660



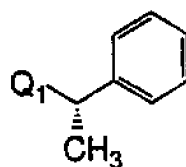
661



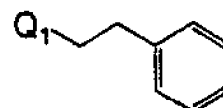
662



663



664



665

U A

5 6 1 2 8

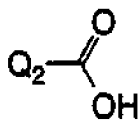
C 2

C 2

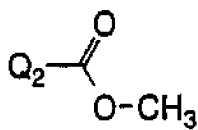
U A 5 6 1 2 8

Таблица 3а

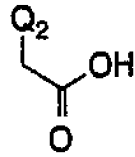
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



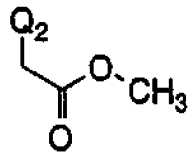
a



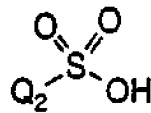
b



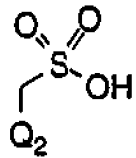
c



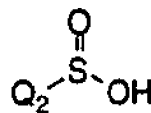
d



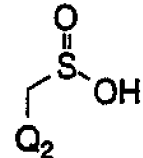
e



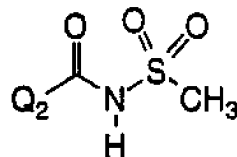
f



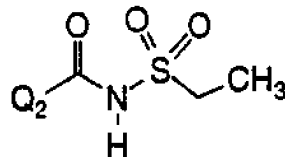
g



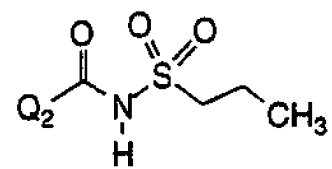
h



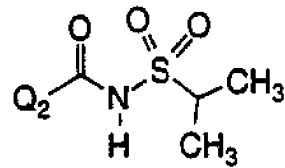
i



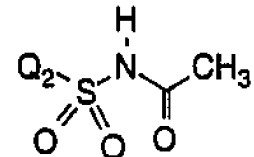
j



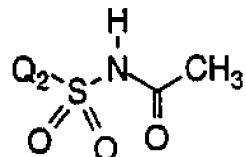
k



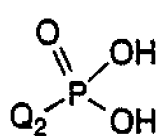
l



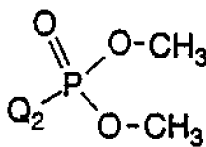
m



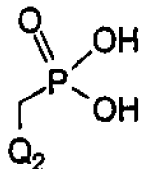
n



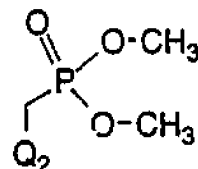
o



p



q

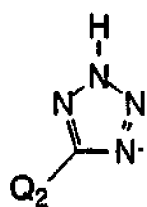


r

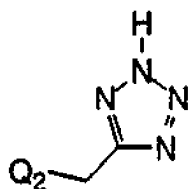
U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 3б

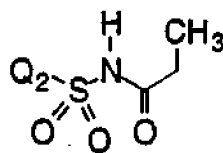
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



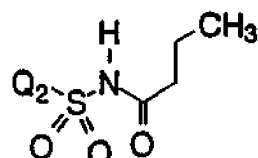
s



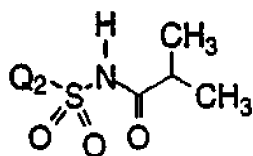
t



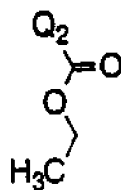
u



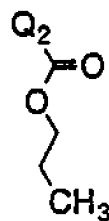
v



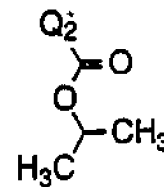
w



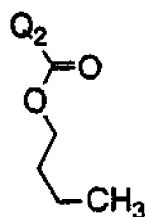
x



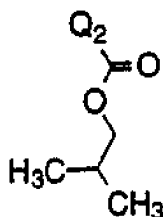
y



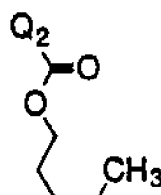
z



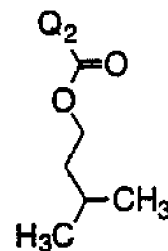
A



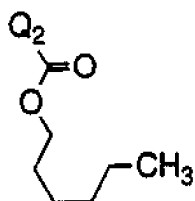
B



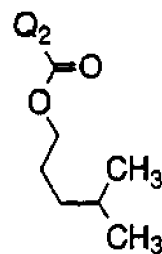
C



D



E

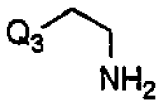
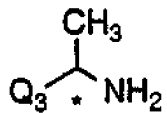
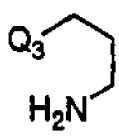
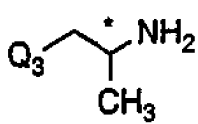
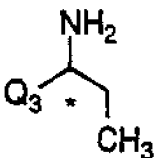
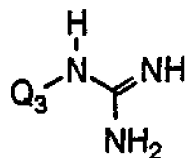
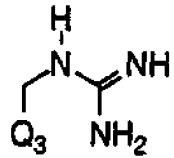
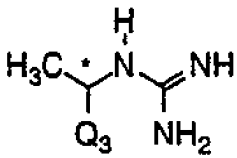
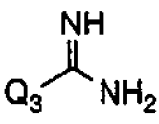
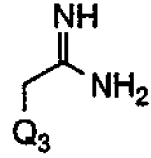
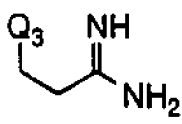
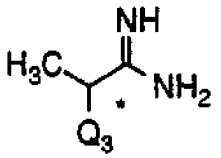
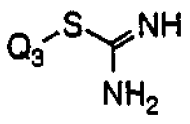
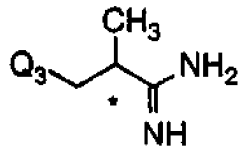
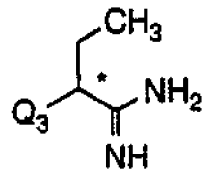
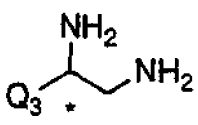
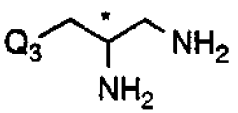
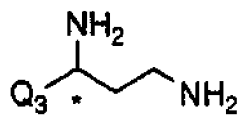
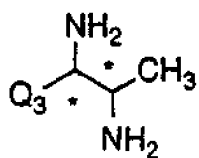


F

U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблиця 4а

Q_3-OH	Q_3-N_3	Q_3-NO_2	Q_3-NH_2
1	2	3	4
			
5	6	7	8
			
9	10	11	12
			
13	14	15	16
			
17	18	19	20
			
21	22	23	24

C 2

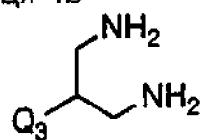
8

2

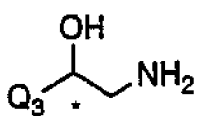
5

A

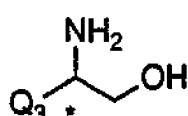
Таблиця 4b



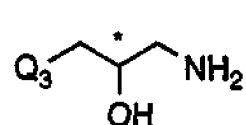
25



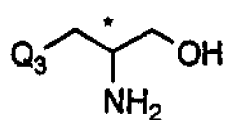
26



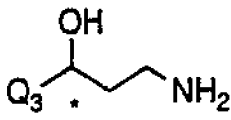
27



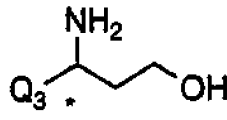
28



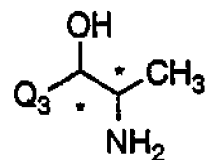
29



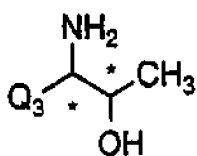
30



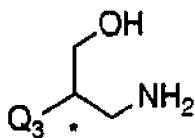
31



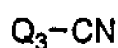
32



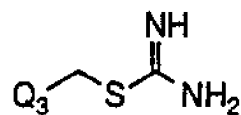
33



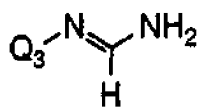
34



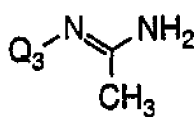
35



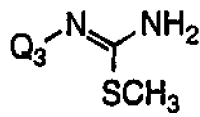
36



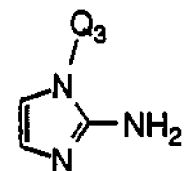
37



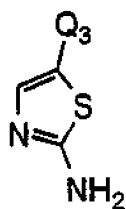
38



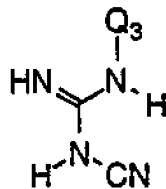
39



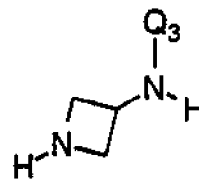
40



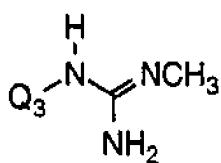
41



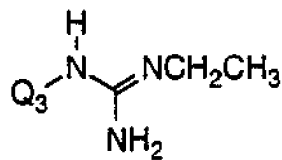
42



43



44



45

C 2

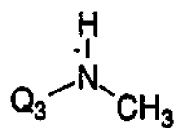
5 6 1 2 8

U A

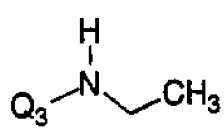
Таблица 4с

5

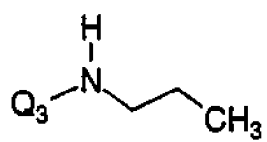
10



46



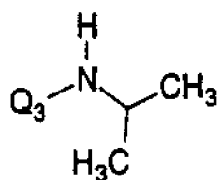
47



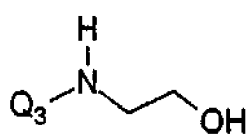
48

15

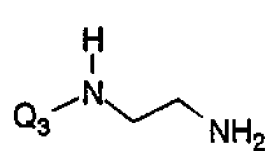
20



49



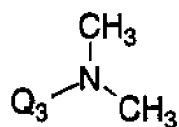
50



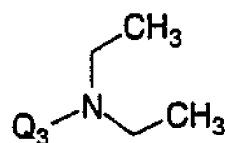
51

25

30



52



53

35

40

45

50

55

60

65

U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

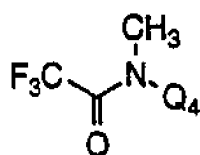
Таблица 5а

5	$\text{H}-\text{Q}_4$	$\text{H}_3\text{C}-\text{Q}_4$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{Q}_4$	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{Q}_4$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{Q}_4$
10	a	b	c	d	e
15	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{Q}_4$	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{Q}_4$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{Q}_4$	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{Q}_4$	
20	f	g	h	i	
25	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{Q}_4$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{Q}_4$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{Q}_4$	$\text{FH}_2\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{Q}_4$	
30	j	k	l	m	
35					
40	$\text{F}_2\text{HC}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{Q}_4$	$\text{F}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{Q}_4$	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{Q}_4$	$\text{CH}_3-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{Q}_4$	
45	n	o	p	q	
50					
55	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{H})-\text{Q}_4$	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{Q}_4$	$\text{FH}_2\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{Q}_4$	$\text{F}_2\text{HC}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{Q}_4$	
60	r	s	t	u	
65					

U A 5 6 1 2 8 C 2

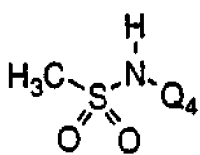
Таблица 5b

5

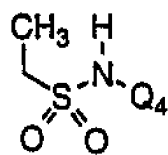


v

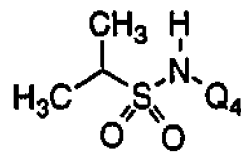
10



w

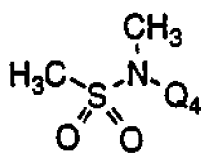


x

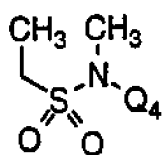


y

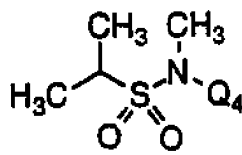
15



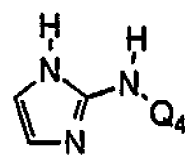
z



aa



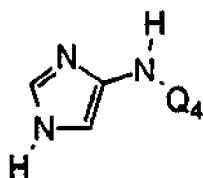
ab



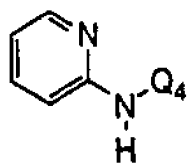
ac

20

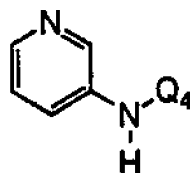
25



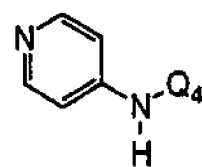
ad



ae



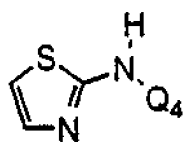
af



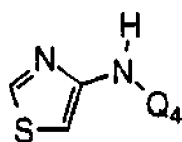
ag

35

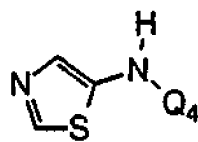
40



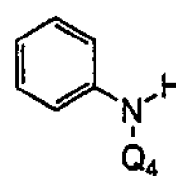
ah



ai



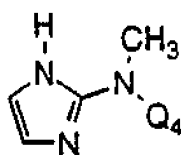
aj



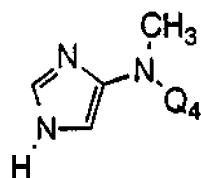
ak

45

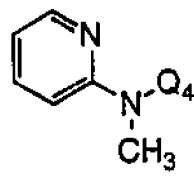
50



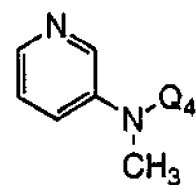
al



am



an



ao

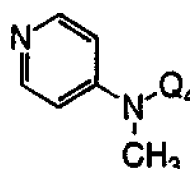
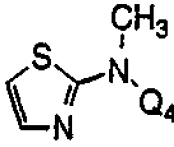
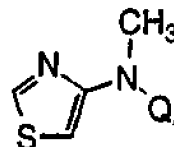
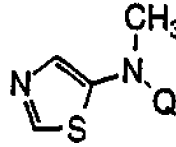
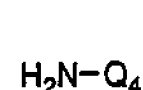
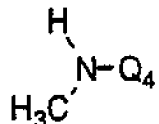
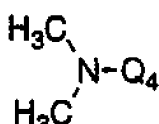
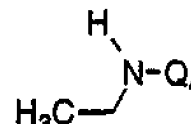
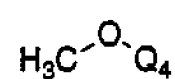
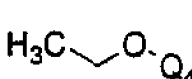
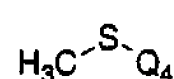
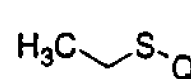
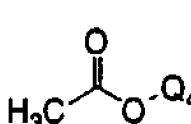
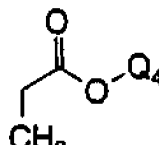
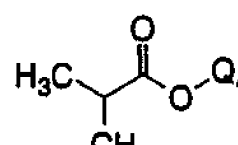
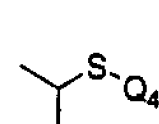
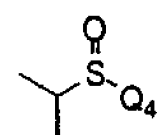
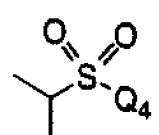
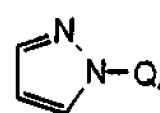
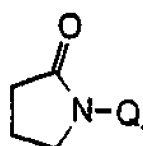
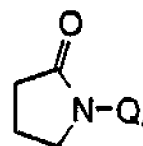
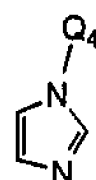
60

65

U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 5с

5				
10	ap	aq	ar	as
15				
20	at	au	av	aw
25				
30	ax	ay	az	ba
35				
40	bb	bc	bd	be
45				
50	bf	bg	bh	
55				
60	bi	bj	bk	
65				

U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

Таблица 6

Наведені приклади сполук

A.17.a.4.i; A.17.a.4.v; A.17.a.6.i; A.17.a.6.v; A.17.a.11.i; A.17.a.11.v; A.17.a.14.i; A.17.a.14.v; A.17.a.15.i; A.17.a.15.v; A.17.a.18.i; A.17.a.18.v; A.17.a.25.i; A.17.a.25.v; A.17.e.4.i; A.17.e.4.v; A.17.e.6.i; A.17.e.6.v; A.17.e.11.i; A.17.e.11.v; A.17.e.14.i; A.17.e.14.v; A.17.e.15.i; A.17.e.15.v; A.17.e.18.i; A.17.e.18.v; A.17.e.25.i; A.17.e.25.v; A.17.g.4.i; A.17.g.4.v; A.17.g.6.i; A.17.g.6.v; A.17.g.11.i; A.17.g.11.v; A.17.g.14.i; A.17.g.14.v; A.17.g.15.i; A.17.g.15.v; A.17.g.18.i; A.17.g.18.v; A.17.g.25.i; A.17.g.25.v; A.17.l.4.i; A.17.l.4.v; A.17.l.6.i; A.17.l.6.v; A.17.l.11.i; A.17.l.11.v; A.17.l.14.i; A.17.l.14.v; A.17.l.15.i; A.17.l.15.v; A.17.l.18.i; A.17.l.18.v; A.17.l.25.i; A.17.l.25.v; A.17.m.4.i; A.17.m.4.v; A.17.m.6.i; A.17.m.6.v; A.17.m.11.i; A.17.m.11.v; A.17.m.14.i; A.17.m.14.v; A.17.m.15.i; A.17.m.15.v; A.17.m.18.i; A.17.m.18.v; A.17.m.25.i; A.17.m.25.v; A.17.o.4.i; A.17.o.4.v; A.17.o.6.i; A.17.o.6.v; A.17.o.11.i; A.17.o.11.v; A.17.o.14.i; A.17.o.14.v; A.17.o.15.i; A.17.o.15.v; A.17.o.18.i; A.17.o.18.v; A.17.o.25.i; A.17.o.25.v; A.33.a.4.i; A.33.a.4.v; A.33.a.6.i; A.33.a.6.v; A.33.a.11.i; A.33.a.11.v; A.33.a.14.i; A.33.a.14.v; A.33.a.15.i; A.33.a.15.v; A.33.a.18.i; A.33.a.18.v; A.33.a.25.i; A.33.a.25.v; A.33.e.4.i; A.33.e.4.v; A.33.e.6.i; A.33.e.6.v; A.33.e.11.i; A.33.e.11.v; A.33.e.14.i; A.33.e.14.v; A.33.e.15.i; A.33.e.15.v; A.33.e.18.i; A.33.e.18.v; A.33.e.25.i; A.33.e.25.v; A.33.g.4.i; A.33.g.4.v; A.33.g.6.i; A.33.g.6.v; A.33.g.11.i; A.33.g.11.v; A.33.g.14.i; A.33.g.14.v; A.33.g.15.i; A.33.g.15.v; A.33.g.18.i; A.33.g.18.v; A.33.g.25.i; A.33.g.25.v; A.33.l.4.i; A.33.l.4.v; A.33.l.6.i; A.33.l.6.v; A.33.l.11.i; A.33.l.11.v; A.33.l.14.i; A.33.l.14.v; A.33.l.15.i; A.33.l.15.v; A.33.l.18.i; A.33.l.18.v; A.33.l.25.i; A.33.l.25.v; A.33.m.4.i; A.33.m.4.v; A.33.m.6.i; A.33.m.6.v; A.33.m.11.i; A.33.m.11.v; A.33.m.14.i; A.33.m.14.v; A.33.m.15.i; A.33.m.15.v; A.33.m.18.i; A.33.m.18.v; A.33.m.25.i; A.33.m.25.v; A.33.o.4.i; A.33.o.4.v; A.33.o.6.i; A.33.o.6.v; A.33.o.11.i; A.33.o.11.v; A.33.o.14.i; A.33.o.14.v; A.33.o.15.i; A.33.o.15.v; A.33.o.18.i; A.33.o.18.v; A.33.o.25.i; A.33.o.25.v; A.49.a.4.i; A.49.a.4.v; A.49.a.6.i; A.49.a.6.v; A.49.a.11.i; A.49.a.11.v; A.49.a.14.i; A.49.a.14.v; A.49.a.15.i; A.49.a.15.v; A.49.a.18.i; A.49.a.18.v; A.49.a.25.i; A.49.a.25.v; A.49.e.4.i; A.49.e.4.v; A.49.e.6.i; A.49.e.6.v; A.49.e.11.i; A.49.e.11.v; A.49.e.14.i; A.49.e.14.v; A.49.e.15.i; A.49.e.15.v; A.49.e.18.i; A.49.e.18.v; A.49.e.25.i; A.49.e.25.v; A.49.g.4.i; A.49.g.4.v; A.49.g.6.i; A.49.g.6.v; A.49.g.11.i; A.49.g.11.v; A.49.g.14.i; A.49.g.14.v; A.49.g.15.i; A.49.g.15.v; A.49.g.18.i; A.49.g.18.v; A.49.g.25.i; A.49.g.25.v; A.49.l.4.i; A.49.l.4.v; A.49.l.6.i; A.49.l.6.v; A.49.l.11.i; A.49.l.11.v; A.49.l.14.i; A.49.l.14.v; A.49.l.15.i; A.49.l.15.v; A.49.l.18.i; A.49.l.18.v; A.49.l.25.i; A.49.l.25.v; A.49.m.4.i; A.49.m.4.v; A.49.m.6.i; A.49.m.6.v; A.49.m.11.i; A.49.m.11.v; A.49.m.14.i; A.49.m.14.v; A.49.m.15.i; A.49.m.15.v; A.49.m.18.i; A.49.m.18.v; A.49.m.25.i; A.49.m.25.v; A.49.o.4.i; A.49.o.4.v; A.49.o.6.i; A.49.o.6.v; A.49.o.11.i; A.49.o.11.v; A.49.o.14.i; A.49.o.14.v; A.49.o.15.i; A.49.o.15.v; A.49.o.18.i; A.49.o.18.v; A.49.o.25.i; A.49.o.25.v; B.17.a.4.i; B.17.a.4.v; B.17.a.6.i; B.17.a.6.v; B.17.a.11.i; B.17.a.11.v; B.17.a.14.i; B.17.a.14.v; B.17.a.15.i; B.17.a.15.v; B.17.a.18.i; B.17.a.18.v; B.17.a.25.i; B.17.a.25.v; B.17.e.4.i; B.17.e.4.v; B.17.e.6.i; B.17.e.6.v; B.17.e.11.i; B.17.e.11.v; B.17.e.14.i; B.17.e.14.v; B.17.e.15.i; B.17.e.15.v; B.17.e.18.i; B.17.e.18.v; B.17.e.25.i; B.17.e.25.v; B.17.g.4.i; B.17.g.4.v; B.17.g.6.i; B.17.g.6.v; B.17.g.11.i; B.17.g.11.v;

-75-

B.17.g.14.i; B.17.g.14.v; B.17.g.15.i; B.17.g.15.v; B.17.g.18.i; B.17.g.18.v; B.17.g.25.i;
 B.17.g.25.v; B.17.l.4.i; B.17.l.4.v; B.17.l.6.i; B.17.l.6.v; B.17.l.11.i; B.17.l.11.v;
 B.17.l.14.i; B.17.l.14.v; B.17.l.15.i; B.17.l.15.v; B.17.l.18.i; B.17.l.18.v; B.17.l.25.i;
 B.17.l.25.v; B.17.m.4.i; B.17.m.4.v; B.17.m.6.i; B.17.m.6.v; B.17.m.11.i;
 B.17.m.11.v; B.17.m.14.i; B.17.m.14.v; B.17.m.15.i; B.17.m.15.v; B.17.m.18.i;
 B.17.m.18.v; B.17.m.25.i; B.17.m.25.v; B.17.o.4.i; B.17.o.4.v; B.17.o.6.i; B.17.o.6.v;
 B.17.o.11.i; B.17.o.11.v; B.17.o.14.i; B.17.o.14.v; B.17.o.15.i; B.17.o.15.v;
 B.17.o.18.i; B.17.o.18.v; B.17.o.25.i; B.17.o.25.v; B.33.a.4.i; B.33.a.4.v; B.33.a.6.i;
 B.33.a.6.v; B.33.a.11.i; B.33.a.11.v; B.33.a.14.i; B.33.a.14.v; B.33.a.15.i; B.33.a.15.v;
 B.33.a.18.i; B.33.a.18.v; B.33.a.25.i; B.33.a.25.v; B.33.e.4.i; B.33.e.4.v; B.33.e.6.i;
 B.33.e.6.v; B.33.e.11.i; B.33.e.11.v; B.33.e.14.i; B.33.e.14.v; B.33.e.15.i; B.33.e.15.v;
 B.33.e.18.i; B.33.e.18.v; B.33.e.25.i; B.33.e.25.v; B.33.g.4.i; B.33.g.4.v; B.33.g.6.i;
 B.33.g.6.v; B.33.g.11.i; B.33.g.11.v; B.33.g.14.i; B.33.g.14.v; B.33.g.15.i; B.33.g.15.v;
 B.33.g.18.i; B.33.g.18.v; B.33.g.25.i; B.33.g.25.v; B.33.l.4.i; B.33.l.4.v; B.33.l.6.i;
 B.33.l.6.v; B.33.l.11.i; B.33.l.11.v; B.33.l.14.i; B.33.l.14.v; B.33.l.15.i; B.33.l.15.v;
 B.33.l.18.i; B.33.l.18.v; B.33.l.25.i; B.33.l.25.v; B.33.m.4.i; B.33.m.4.v; B.33.m.6.i;
 B.33.m.6.v; B.33.m.11.i; B.33.m.11.v; B.33.m.14.i; B.33.m.14.v; B.33.m.15.i;
 B.33.m.15.v; B.33.m.18.i; B.33.m.18.v; B.33.m.25.i; B.33.m.25.v; B.33.o.4.i;
 B.33.o.4.v; B.33.o.6.i; B.33.o.6.v; B.33.o.11.i; B.33.o.11.v; B.33.o.14.i; B.33.o.14.v;
 B.33.o.15.i; B.33.o.15.v; B.33.o.18.i; B.33.o.18.v; B.33.o.25.i; B.33.o.25.v; B.49.a.4.i;
 B.49.a.4.v; B.49.a.6.i; B.49.a.6.v; B.49.a.11.i; B.49.a.11.v; B.49.a.14.i; B.49.a.14.v;
 B.49.a.15.i; B.49.a.15.v; B.49.a.18.i; B.49.a.18.v; B.49.a.25.i; B.49.a.25.v; B.49.e.4.i;
 B.49.e.4.v; B.49.e.6.i; B.49.e.6.v; B.49.e.11.i; B.49.e.11.v; B.49.e.14.i; B.49.e.14.v;
 B.49.e.15.i; B.49.e.15.v; B.49.e.18.i; B.49.e.18.v; B.49.e.25.i; B.49.e.25.v; B.49.g.4.i;
 B.49.g.4.v; B.49.g.6.i; B.49.g.6.v; B.49.g.11.i; B.49.g.11.v; B.49.g.14.i; B.49.g.14.v;
 B.49.g.15.i; B.49.g.15.v; B.49.g.18.i; B.49.g.18.v; B.49.g.25.i; B.49.g.25.v; B.49.l.4.i;
 B.49.l.4.v; B.49.l.6.i; B.49.l.6.v; B.49.l.11.i; B.49.l.11.v; B.49.l.14.i; B.49.l.14.v;
 B.49.l.15.i; B.49.l.15.v; B.49.l.18.i; B.49.l.18.v; B.49.l.25.i; B.49.l.25.v; B.49.m.4.i;
 B.49.m.4.v; B.49.m.6.i; B.49.m.6.v; B.49.m.11.i; B.49.m.11.v; B.49.m.14.i;
 B.49.m.14.v; B.49.m.15.i; B.49.m.15.v; B.49.m.18.i; B.49.m.18.v; B.49.m.25.i;
 B.49.m.25.v; B.49.o.4.i; B.49.o.4.v; B.49.o.6.i; B.49.o.6.v; B.49.o.11.i; B.49.o.11.v;
 B.49.o.14.i; B.49.o.14.v; B.49.o.15.i; B.49.o.15.v; B.49.o.18.i; B.49.o.18.v;
 B.49.o.25.i; B.49.o.25.v; E.17.a.4.i; E.17.a.4.v; E.17.a.6.i; E.17.a.6.v; E.17.a.11.i;
 E.17.a.11.v; E.17.a.14.i; E.17.a.14.v; E.17.a.15.i; E.17.a.15.v; E.17.a.18.i; E.17.a.18.v;
 E.17.a.25.i; E.17.a.25.v; E.17.e.4.i; E.17.e.4.v; E.17.e.6.i; E.17.e.6.v; E.17.e.11.i;
 E.17.e.11.v; E.17.e.14.i; E.17.e.14.v; E.17.e.15.i; E.17.e.15.v; E.17.e.18.i; E.17.e.18.v;
 E.17.e.25.i; E.17.e.25.v; E.17.g.4.i; E.17.g.4.v; E.17.g.6.i; E.17.g.6.v; E.17.g.11.i;
 E.17.g.11.v; E.17.g.14.i; E.17.g.14.v; E.17.g.15.i; E.17.g.15.v; E.17.g.18.i; E.17.g.18.v;
 E.17.g.25.i; E.17.g.25.v; E.17.l.4.i; E.17.l.4.v; E.17.l.6.i; E.17.l.6.v; E.17.l.11.i;
 E.17.l.11.v; E.17.l.14.i; E.17.l.14.v; E.17.l.15.i; E.17.l.15.v; E.17.l.18.i; E.17.l.18.v;
 E.17.l.25.i; E.17.l.25.v; E.17.m.4.i; E.17.m.4.v; E.17.m.6.i; E.17.m.6.v; E.17.m.11.i;
 E.17.m.11.v; E.17.m.14.i; E.17.m.14.v; E.17.m.15.i; E.17.m.15.v; E.17.m.18.i;
 E.17.m.18.v; E.17.m.25.i; E.17.m.25.v; E.17.o.4.i; E.17.o.4.v; E.17.o.6.i; E.17.o.6.v;
 E.17.o.11.i; E.17.o.11.v; E.17.o.14.i; E.17.o.14.v; E.17.o.15.i; E.17.o.15.v; E.17.o.18.i;
 E.17.o.18.v; E.17.o.25.i; E.17.o.25.v; E.33.a.4.i; E.33.a.4.v; E.33.a.6.i; E.33.a.6.v;
 E.33.a.11.i; E.33.a.11.v; E.33.a.14.i; E.33.a.14.v; E.33.a.15.i; E.33.a.15.v; E.33.a.18.i;
 E.33.a.18.v; E.33.a.25.i; E.33.a.25.v; E.33.e.4.i; E.33.e.4.v; E.33.e.6.i; E.33.e.6.v;

E.33.e.11.i; E.33.e.11.v; E.33.e.14.i; E.33.e.14.v; E.33.e.15.i; E.33.e.15.v; E.33.e.18.i;
 E.33.e.18.v; E.33.e.25.i; E.33.e.25.v; E.33.g.4.i; E.33.g.4.v; E.33.g.6.i; E.33.g.6.v;
 5 E.33.g.11.i; E.33.g.11.v; E.33.g.14.i; E.33.g.14.v; E.33.g.15.i; E.33.g.15.v; E.33.g.18.i;
 E.33.g.18.v; E.33.g.25.i; E.33.g.25.v; E.33.l.4.i; E.33.l.4.v; E.33.l.6.i; E.33.l.6.v;
 E.33.l.11.i; E.33.l.11.v; E.33.l.14.i; E.33.l.14.v; E.33.l.15.i; E.33.l.15.v; E.33.l.18.i;
 E.33.l.18.v; E.33.l.25.i; E.33.l.25.v; E.33.m.4.i; E.33.m.4.v; E.33.m.6.i; E.33.m.6.v;
 10 E.33.m.11.i; E.33.m.11.v; E.33.m.14.i; E.33.m.14.v; E.33.m.15.i; E.33.m.15.v;
 E.33.m.18.i; E.33.m.18.v; E.33.m.25.i; E.33.m.25.v; E.33.o.4.i; E.33.o.4.v; E.33.o.6.i;
 E.33.o.6.v; E.33.o.11.i; E.33.o.11.v; E.33.o.14.i; E.33.o.14.v; E.33.o.15.i; E.33.o.15.v;
 E.33.o.18.i; E.33.o.18.v; E.33.o.25.i; E.33.o.25.v; E.49.a.4.i; E.49.a.4.v; E.49.a.6.i;
 15 E.49.a.6.v; E.49.a.11.i; E.49.a.11.v; E.49.a.14.i; E.49.a.14.v; E.49.a.15.i; E.49.a.15.v;
 E.49.a.18.i; E.49.a.18.v; E.49.a.25.i; E.49.a.25.v; E.49.e.4.i; E.49.e.4.v; E.49.e.6.i;
 E.49.e.6.v; E.49.e.11.i; E.49.e.11.v; E.49.e.14.i; E.49.e.14.v; E.49.e.15.i; E.49.e.15.v;
 E.49.e.18.i; E.49.e.18.v; E.49.e.25.i; E.49.e.25.v; E.49.g.4.i; E.49.g.4.v; E.49.g.6.i;
 20 E.49.g.6.v; E.49.g.11.i; E.49.g.11.v; E.49.g.14.i; E.49.g.14.v; E.49.g.15.i; E.49.g.15.v;
 E.49.g.18.i; E.49.g.18.v; E.49.g.25.i; E.49.g.25.v; E.49.l.4.i; E.49.l.4.v; E.49.l.6.i;
 E.49.l.6.v; E.49.l.11.i; E.49.l.11.v; E.49.l.14.i; E.49.l.14.v; E.49.l.15.i; E.49.l.15.v;
 E.49.l.18.i; E.49.l.18.v; E.49.l.25.i; E.49.l.25.v; E.49.m.4.i; E.49.m.4.v; E.49.m.6.i;
 25 E.49.m.6.v; E.49.m.11.i; E.49.m.11.v; E.49.m.14.i; E.49.m.14.v; E.49.m.15.i;
 E.49.m.15.v; E.49.m.18.i; E.49.m.18.v; E.49.m.25.i; E.49.m.25.v; E.49.o.4.i;
 E.49.o.4.v; E.49.o.6.i; E.49.o.6.v; E.49.o.11.i; E.49.o.11.v; E.49.o.14.i; E.49.o.14.v;
 E.49.o.15.i; E.49.o.15.v; E.49.o.18.i; E.49.o.18.v; E.49.o.25.i; E.49.o.25.v; H.17.a.4.i;
 30 H.17.a.4.v; H.17.a.6.i; H.17.a.6.v; H.17.a.11.i; H.17.a.11.v; H.17.a.14.i; H.17.a.14.v;
 H.17.a.15.i; H.17.a.15.v; H.17.a.18.i; H.17.a.18.v; H.17.a.25.i; H.17.a.25.v;
 H.17.e.4.i; H.17.e.4.v; H.17.e.6.i; H.17.e.6.v; H.17.e.11.i; H.17.e.11.v; H.17.e.14.i;
 35 H.17.e.14.v; H.17.e.15.i; H.17.e.15.v; H.17.e.18.i; H.17.e.18.v; H.17.e.25.i;
 H.17.e.25.v; H.17.g.4.i; H.17.g.4.v; H.17.g.6.i; H.17.g.6.v; H.17.g.11.i; H.17.g.11.v;
 H.17.g.14.i; H.17.g.14.v; H.17.g.15.i; H.17.g.15.v; H.17.g.18.i; H.17.g.18.v;
 H.17.g.25.i; H.17.g.25.v; H.17.l.4.i; H.17.l.4.v; H.17.l.6.i; H.17.l.6.v; H.17.l.11.i;
 40 H.17.l.11.v; H.17.l.14.i; H.17.l.14.v; H.17.l.15.i; H.17.l.15.v; H.17.l.18.i; H.17.l.18.v;
 H.17.l.25.i; H.17.l.25.v; H.17.m.4.i; H.17.m.4.v; H.17.m.6.i; H.17.m.6.v;
 H.17.m.11.i; H.17.m.11.v; H.17.m.14.i; H.17.m.14.v; H.17.m.15.i; H.17.m.15.v;
 H.17.m.18.i; H.17.m.18.v; H.17.m.25.i; H.17.m.25.v; H.17.o.4.i; H.17.o.4.v;
 45 H.17.o.6.i; H.17.o.6.v; H.17.o.11.i; H.17.o.11.v; H.17.o.14.i; H.17.o.14.v;
 H.17.o.15.i; H.17.o.15.v; H.17.o.18.i; H.17.o.18.v; H.17.o.25.i; H.17.o.25.v;
 H.33.a.4.i; H.33.a.4.v; H.33.a.6.i; H.33.a.6.v; H.33.a.11.i; H.33.a.11.v; H.33.a.14.i;
 H.33.a.14.v; H.33.a.15.i; H.33.a.15.v; H.33.a.18.i; H.33.a.18.v; H.33.a.25.i;
 50 H.33.a.25.v; H.33.e.4.i; H.33.e.4.v; H.33.e.6.i; H.33.e.6.v; H.33.e.11.i; H.33.e.11.v;
 H.33.e.14.i; H.33.e.14.v; H.33.e.15.i; H.33.e.15.v; H.33.e.18.i; H.33.e.18.v;
 H.33.e.25.i; H.33.e.25.v; H.33.g.4.i; H.33.g.4.v; H.33.g.6.i; H.33.g.6.v; H.33.g.11.i;
 H.33.g.11.v; H.33.g.14.i; H.33.g.14.v; H.33.g.15.i; H.33.g.15.v; H.33.g.18.i;
 55 H.33.g.18.v; H.33.g.25.i; H.33.g.25.v; H.33.l.4.i; H.33.l.4.v; H.33.l.6.i; H.33.l.6.v;
 H.33.l.11.i; H.33.l.11.v; H.33.l.14.i; H.33.l.14.v; H.33.l.15.i; H.33.l.15.v; H.33.l.18.i;
 H.33.l.18.v; H.33.l.25.i; H.33.l.25.v; H.33.m.4.i; H.33.m.4.v; H.33.m.6.i;
 H.33.m.6.v; H.33.m.11.i; H.33.m.11.v; H.33.m.14.i; H.33.m.14.v; H.33.m.15.i;
 60 H.33.m.15.v; H.33.m.18.i; H.33.m.18.v; H.33.m.25.i; H.33.m.25.v; H.33.o.4.i;
 H.33.o.4.v; H.33.o.6.i; H.33.o.6.v; H.33.o.11.i; H.33.o.11.v; H.33.o.14.i;

H.33.o.14.v; H.33.o.15.i; H.33.o.15.v; H.33.o.18.i; H.33.o.18.v; H.33.o.25.i;
H.33.o.25.v; H.49.a.4.i; H.49.a.4.v; H.49.a.6.i; H.49.a.6.v; H.49.a.11.i; H.49.a.11.v;
5 H.49.a.14.i; H.49.a.14.v; H.49.a.15.i; H.49.a.15.v; H.49.a.18.i; H.49.a.18.v;
H.49.a.25.i; H.49.a.25.v; H.49.e.4.i; H.49.e.4.v; H.49.e.6.i; H.49.e.6.v; H.49.e.11.i;
H.49.e.11.v; H.49.e.14.i; H.49.e.14.v; H.49.e.15.i; H.49.e.15.v; H.49.e.18.i;
H.49.e.18.v; H.49.e.25.i; H.49.e.25.v; H.49.g.4.i; H.49.g.4.v; H.49.g.6.i; H.49.g.6.v;
10 H.49.g.11.i; H.49.g.11.v; H.49.g.14.i; H.49.g.14.v; H.49.g.15.i; H.49.g.15.v;
H.49.g.18.i; H.49.g.18.v; H.49.g.25.i; H.49.g.25.v; H.49.l.4.i; H.49.l.4.v; H.49.l.6.i;
H.49.l.6.v; H.49.l.11.i; H.49.l.11.v; H.49.l.14.i; H.49.l.14.v; H.49.l.15.i; H.49.l.15.v;
H.49.l.18.i; H.49.l.18.v; H.49.l.25.i; H.49.l.25.v; H.49.m.4.i; H.49.m.4.v;
15 H.49.m.6.i; H.49.m.6.v; H.49.m.11.i; H.49.m.11.v; H.49.m.14.i; H.49.m.14.v;
H.49.m.15.i; H.49.m.15.v; H.49.m.18.i; H.49.m.18.v; H.49.m.25.i; H.49.m.25.v;
H.49.o.4.i; H.49.o.4.v; H.49.o.6.i; H.49.o.6.v; H.49.o.11.i; H.49.o.11.v; H.49.o.14.i;
H.49.o.14.v; H.49.o.15.i; H.49.o.15.v; H.49.o.18.i; H.49.o.18.v; H.49.o.25.i;
20 H.49.o.25.v; I.17.a.4.i; I.17.a.4.v; I.17.a.6.i; I.17.a.6.v; I.17.a.11.i; I.17.a.11.v;
I.17.a.14.i; I.17.a.14.v; I.17.a.15.i; I.17.a.15.v; I.17.a.18.i; I.17.a.18.v; I.17.a.25.i;
I.17.a.25.v; I.17.e.4.i; I.17.e.4.v; I.17.e.6.i; I.17.e.6.v; I.17.e.11.i; I.17.e.11.v;
25 I.17.e.14.i; I.17.e.14.v; I.17.e.15.i; I.17.e.15.v; I.17.e.18.i; I.17.e.18.v; I.17.e.25.i;
I.17.e.25.v; I.17.g.4.i; I.17.g.4.v; I.17.g.6.i; I.17.g.6.v; I.17.g.11.i; I.17.g.11.v;
I.17.g.14.i; I.17.g.14.v; I.17.g.15.i; I.17.g.15.v; I.17.g.18.i; I.17.g.18.v; I.17.g.25.i;
I.17.g.25.v; I.17.l.4.i; I.17.l.4.v; I.17.l.6.i; I.17.l.6.v; I.17.l.11.i; I.17.l.11.v; I.17.l.14.i;
30 I.17.l.14.v; I.17.l.15.i; I.17.l.15.v; I.17.l.18.i; I.17.l.18.v; I.17.l.25.i; I.17.l.25.v;
I.17.m.4.i; I.17.m.4.v; I.17.m.6.i; I.17.m.6.v; I.17.m.11.i; I.17.m.11.v; I.17.m.14.i;
I.17.m.14.v; I.17.m.15.i; I.17.m.15.v; I.17.m.18.i; I.17.m.18.v; I.17.m.25.i;
I.17.m.25.v; I.17.o.4.i; I.17.o.4.v; I.17.o.6.i; I.17.o.6.v; I.17.o.11.i; I.17.o.11.v;
35 I.17.o.14.i; I.17.o.14.v; I.17.o.15.i; I.17.o.15.v; I.17.o.18.i; I.17.o.18.v; I.17.o.25.i;
I.17.o.25.v; I.33.a.4.i; I.33.a.4.v; I.33.a.6.i; I.33.a.6.v; I.33.a.11.i; I.33.a.11.v;
I.33.a.14.i; I.33.a.14.v; I.33.a.15.i; I.33.a.15.v; I.33.a.18.i; I.33.a.18.v; I.33.a.25.i;
I.33.a.25.v; I.33.e.4.i; I.33.e.4.v; I.33.e.6.i; I.33.e.6.v; I.33.e.11.i; I.33.e.11.v;
40 I.33.e.14.i; I.33.e.14.v; I.33.e.15.i; I.33.e.15.v; I.33.e.18.i; I.33.e.18.v; I.33.e.25.i;
I.33.e.25.v; I.33.g.4.i; I.33.g.4.v; I.33.g.6.i; I.33.g.6.v; I.33.g.11.i; I.33.g.11.v;
I.33.g.14.i; I.33.g.14.v; I.33.g.15.i; I.33.g.15.v; I.33.g.18.i; I.33.g.18.v; I.33.g.25.i;
I.33.g.25.v; I.33.l.4.i; I.33.l.4.v; I.33.l.6.i; I.33.l.6.v; I.33.l.11.i; I.33.l.11.v; I.33.l.14.i;
45 I.33.l.14.v; I.33.l.15.i; I.33.l.15.v; I.33.l.18.i; I.33.l.18.v; I.33.l.25.i; I.33.l.25.v;
I.33.m.4.i; I.33.m.4.v; I.33.m.6.i; I.33.m.6.v; I.33.m.11.i; I.33.m.11.v; I.33.m.14.i;
I.33.m.14.v; I.33.m.15.i; I.33.m.15.v; I.33.m.18.i; I.33.m.18.v; I.33.m.25.i;
I.33.m.25.v; I.33.o.4.i; I.33.o.4.v; I.33.o.6.i; I.33.o.6.v; I.33.o.11.i; I.33.o.11.v;
50 I.33.o.14.i; I.33.o.14.v; I.33.o.15.i; I.33.o.15.v; I.33.o.18.i; I.33.o.18.v; I.33.o.25.i;
I.33.o.25.v; I.49.a.4.i; I.49.a.4.v; I.49.a.6.i; I.49.a.6.v; I.49.a.11.i; I.49.a.11.v;
I.49.a.14.i; I.49.a.14.v; I.49.a.15.i; I.49.a.15.v; I.49.a.18.i; I.49.a.18.v; I.49.a.25.i;
I.49.a.25.v; I.49.e.4.i; I.49.e.4.v; I.49.e.6.i; I.49.e.6.v; I.49.e.11.i; I.49.e.11.v;
55 I.49.e.14.i; I.49.e.14.v; I.49.e.15.i; I.49.e.15.v; I.49.e.18.i; I.49.e.18.v; I.49.e.25.i;
I.49.e.25.v; I.49.g.4.i; I.49.g.4.v; I.49.g.6.i; I.49.g.6.v; I.49.g.11.i; I.49.g.11.v;
I.49.g.14.i; I.49.g.14.v; I.49.g.15.i; I.49.g.15.v; I.49.g.18.i; I.49.g.18.v; I.49.g.25.i;
I.49.g.25.v; I.49.l.4.i; I.49.l.4.v; I.49.l.6.i; I.49.l.6.v; I.49.l.11.i; I.49.l.11.v; I.49.l.14.i;
60 I.49.l.14.v; I.49.l.15.i; I.49.l.15.v; I.49.l.18.i; I.49.l.18.v; I.49.l.25.i; I.49.l.25.v;
I.49.m.4.i; I.49.m.4.v; I.49.m.6.i; I.49.m.6.v; I.49.m.11.i; I.49.m.11.v; I.49.m.14.i;

149.m.14.v; 149.m.15.i; 149.m.15.v; 149.m.18.i; 149.m.18.v; 149.m.25.i;
 149.m.25.v; 149.o.4.i; 149.o.4.v; 149.o.6.i; 149.o.6.v; 149.o.11.i; 149.o.11.v;
 5 149.o.14.i; 149.o.14.v; 149.o.15.i; 149.o.15.v; 149.o.18.i; 149.o.18.v; 149.o.25.i;
 149.o.25.v; L.17.a.4.i; L.17.a.4.v; L.17.a.6.i; L.17.a.6.v; L.17.a.11.i; L.17.a.11.v;
 L.17.a.14.i; L.17.a.14.v; L.17.a.15.i; L.17.a.15.v; L.17.a.18.i; L.17.a.18.v; L.17.a.25.i;
 L.17.a.25.v; L.17.e.4.i; L.17.e.4.v; L.17.e.6.i; L.17.e.6.v; L.17.e.11.i; L.17.e.11.v;
 10 L.17.e.14.i; L.17.e.14.v; L.17.e.15.i; L.17.e.15.v; L.17.e.18.i; L.17.e.18.v; L.17.e.25.i;
 L.17.e.25.v; L.17.g.4.i; L.17.g.4.v; L.17.g.6.i; L.17.g.6.v; L.17.g.11.i; L.17.g.11.v;
 L.17.g.14.i; L.17.g.14.v; L.17.g.15.i; L.17.g.15.v; L.17.g.18.i; L.17.g.18.v; L.17.g.25.i;
 L.17.g.25.v; L.17.l.4.i; L.17.l.4.v; L.17.l.6.i; L.17.l.6.v; L.17.l.11.i; L.17.l.11.v;
 15 L.17.l.14.i; L.17.l.14.v; L.17.l.15.i; L.17.l.15.v; L.17.l.18.i; L.17.l.18.v; L.17.l.25.i;
 L.17.l.25.v; L.17.m.4.i; L.17.m.4.v; L.17.m.6.i; L.17.m.6.v; L.17.m.11.i;
 L.17.m.11.v; L.17.m.14.i; L.17.m.14.v; L.17.m.15.i; L.17.m.15.v; L.17.m.18.i;
 L.17.m.18.v; L.17.m.25.i; L.17.m.25.v; L.17.o.4.i; L.17.o.4.v; L.17.o.6.i; L.17.o.6.v;
 20 L.17.o.11.i; L.17.o.11.v; L.17.o.14.i; L.17.o.14.v; L.17.o.15.i; L.17.o.15.v; L.17.o.18.i;
 L.17.o.18.v; L.17.o.25.i; L.17.o.25.v; L.33.a.4.i; L.33.a.4.v; L.33.a.6.i; L.33.a.6.v;
 L.33.a.11.i; L.33.a.11.v; L.33.a.14.i; L.33.a.14.v; L.33.a.15.i; L.33.a.15.v; L.33.a.18.i;
 L.33.a.18.v; L.33.a.25.i; L.33.a.25.v; L.33.e.4.i; L.33.e.4.v; L.33.e.6.i; L.33.e.6.v;
 25 L.33.e.11.i; L.33.e.11.v; L.33.e.14.i; L.33.e.14.v; L.33.e.15.i; L.33.e.15.v; L.33.e.18.i;
 L.33.e.18.v; L.33.e.25.i; L.33.e.25.v; L.33.g.4.i; L.33.g.4.v; L.33.g.6.i; L.33.g.6.v;
 L.33.g.11.i; L.33.g.11.v; L.33.g.14.i; L.33.g.14.v; L.33.g.15.i; L.33.g.15.v; L.33.g.18.i;
 L.33.g.18.v; L.33.g.25.i; L.33.g.25.v; L.33.l.4.i; L.33.l.4.v; L.33.l.6.i; L.33.l.6.v;
 30 L.33.l.11.i; L.33.l.11.v; L.33.l.14.i; L.33.l.14.v; L.33.l.15.i; L.33.l.15.v; L.33.l.18.i;
 L.33.l.18.v; L.33.l.25.i; L.33.l.25.v; L.33.m.4.i; L.33.m.4.v; L.33.m.6.i; L.33.m.6.v;
 L.33.m.11.i; L.33.m.11.v; L.33.m.14.i; L.33.m.14.v; L.33.m.15.i; L.33.m.15.v;
 L.33.m.18.i; L.33.m.18.v; L.33.m.25.i; L.33.m.25.v; L.33.o.4.i; L.33.o.4.v; L.33.o.6.i;
 35 L.33.o.6.v; L.33.o.11.i; L.33.o.11.v; L.33.o.14.i; L.33.o.14.v; L.33.o.15.i; L.33.o.15.v;
 L.33.o.18.i; L.33.o.18.v; L.33.o.25.i; L.33.o.25.v; L.49.a.4.i; L.49.a.4.v; L.49.a.6.i;
 L.49.a.6.v; L.49.a.11.i; L.49.a.11.v; L.49.a.14.i; L.49.a.14.v; L.49.a.15.i; L.49.a.15.v;
 40 L.49.a.18.i; L.49.a.18.v; L.49.a.25.i; L.49.a.25.v; L.49.e.4.i; L.49.e.4.v; L.49.e.6.i;
 L.49.e.6.v; L.49.e.11.i; L.49.e.11.v; L.49.e.14.i; L.49.e.14.v; L.49.e.15.i; L.49.e.15.v;
 L.49.e.18.i; L.49.e.18.v; L.49.e.25.i; L.49.e.25.v; L.49.g.4.i; L.49.g.4.v; L.49.g.6.i;
 L.49.g.6.v; L.49.g.11.i; L.49.g.11.v; L.49.g.14.i; L.49.g.14.v; L.49.g.15.i; L.49.g.15.v;
 45 L.49.g.18.i; L.49.g.18.v; L.49.g.25.i; L.49.g.25.v; L.49.l.4.i; L.49.l.4.v; L.49.l.6.i;
 L.49.l.6.v; L.49.l.11.i; L.49.l.11.v; L.49.l.14.i; L.49.l.14.v; L.49.l.15.i; L.49.l.15.v;
 L.49.l.18.i; L.49.l.18.v; L.49.l.25.i; L.49.l.25.v; L.49.m.4.i; L.49.m.4.v; L.49.m.6.i;
 L.49.m.6.v; L.49.m.11.i; L.49.m.11.v; L.49.m.14.i; L.49.m.14.v; L.49.m.15.i;
 50 L.49.m.15.v; L.49.m.18.i; L.49.m.18.v; L.49.m.25.i; L.49.m.25.v; L.49.o.4.i;
 L.49.o.4.v; L.49.o.6.i; L.49.o.6.v; L.49.o.11.i; L.49.o.11.v; L.49.o.14.i; L.49.o.14.v;
 L.49.o.15.i; L.49.o.15.v; L.49.o.18.i; L.49.o.18.v; L.49.o.25.i; L.49.o.25.v; B.93.a.4.i;
 B.93.a.4.v; B.93.a.6.i; B.93.a.6.v; B.93.a.11.i; B.93.a.11.v; B.93.a.14.i; B.93.a.14.v;
 55 B.93.a.15.i; B.93.a.15.v; B.93.a.18.i; B.93.a.18.v; B.93.a.25.i; B.93.a.25.v; B.93.e.4.i;
 B.93.e.4.v; B.93.e.6.i; B.93.e.6.v; B.93.e.11.i; B.93.e.11.v; B.93.e.14.i; B.93.e.14.v;
 B.93.e.15.i; B.93.e.15.v; B.93.e.18.i; B.93.e.18.v; B.93.e.25.i; B.93.e.25.v; B.93.g.4.i;
 B.93.g.4.v; B.93.g.6.i; B.93.g.6.v; B.93.g.11.i; B.93.g.11.v; B.93.g.14.i; B.93.g.14.v;
 60 B.93.g.15.i; B.93.g.15.v; B.93.g.18.i; B.93.g.18.v; B.93.g.25.i; B.93.g.25.v; B.93.l.4.i;
 B.93.l.4.v; B.93.l.6.i; B.93.l.6.v; B.93.l.11.i; B.93.l.11.v; B.93.l.14.i; B.93.l.14.v;

B.93.l.15.i; B.93.l.15.v; B.93.l.18.i; B.93.l.18.v; B.93.l.25.i; B.93.l.25.v; B.93.m.4.i;
 B.93.m.4.v; B.93.m.6.i; B.93.m.6.v; B.93.m.11.i; B.93.m.11.v; B.93.m.14.i;
 5 B.93.m.14.v; B.93.m.15.i; B.93.m.15.v; B.93.m.18.i; B.93.m.18.v; B.93.m.25.i;
 B.93.m.25.v; B.93.o.4.i; B.93.o.4.v; B.93.o.6.i; B.93.o.6.v; B.93.o.11.i; B.93.o.11.v;
 B.93.o.14.i; B.93.o.14.v; B.93.o.15.i; B.93.o.15.v; B.93.o.18.i; B.93.o.18.v;
 B.93.o.25.i; B.93.o.25.v; B.94.a.4.i; B.94.a.4.v; B.94.a.6.i; B.94.a.6.v; B.94.a.11.i;
 10 B.94.a.11.v; B.94.a.14.i; B.94.a.14.v; B.94.a.15.i; B.94.a.15.v; B.94.a.18.i; B.94.a.18.v;
 B.94.a.25.i; B.94.a.25.v; B.94.e.4.i; B.94.e.4.v; B.94.e.6.i; B.94.e.6.v; B.94.e.11.i;
 B.94.e.11.v; B.94.e.14.i; B.94.e.14.v; B.94.e.15.i; B.94.e.15.v; B.94.e.18.i; B.94.e.18.v;
 B.94.e.25.i; B.94.e.25.v; B.94.g.4.i; B.94.g.4.v; B.94.g.6.i; B.94.g.6.v; B.94.g.11.i;
 15 B.94.g.11.v; B.94.g.14.i; B.94.g.14.v; B.94.g.15.i; B.94.g.15.v; B.94.g.18.i; B.94.g.18.v;
 B.94.g.25.i; B.94.g.25.v; B.94.l.4.i; B.94.l.4.v; B.94.l.6.i; B.94.l.6.v; B.94.l.11.i;
 B.94.l.11.v; B.94.l.14.i; B.94.l.14.v; B.94.l.15.i; B.94.l.15.v; B.94.l.18.i; B.94.l.18.v;
 B.94.l.25.i; B.94.l.25.v; B.94.m.4.i; B.94.m.4.v; B.94.m.6.i; B.94.m.6.v; B.94.m.11.i;
 20 B.94.m.11.v; B.94.m.14.i; B.94.m.14.v; B.94.m.15.i; B.94.m.15.v; B.94.m.18.i;
 B.94.m.18.v; B.94.m.25.i; B.94.m.25.v; B.94.o.4.i; B.94.o.4.v; B.94.o.6.i; B.94.o.6.v;
 B.94.o.11.i; B.94.o.11.v; B.94.o.14.i; B.94.o.14.v; B.94.o.15.i; B.94.o.15.v;
 B.94.o.18.i; B.94.o.18.v; B.94.o.25.i; B.94.o.25.v; E.93.a.4.i; E.93.a.4.v; E.93.a.6.i;
 25 E.93.a.6.v; E.93.a.11.i; E.93.a.11.v; E.93.a.14.i; E.93.a.14.v; E.93.a.15.i; E.93.a.15.v;
 E.93.a.18.i; E.93.a.18.v; E.93.a.25.i; E.93.a.25.v; E.93.e.4.i; E.93.e.4.v; E.93.e.6.i;
 E.93.e.6.v; E.93.e.11.i; E.93.e.11.v; E.93.e.14.i; E.93.e.14.v; E.93.e.15.i; E.93.e.15.v;
 E.93.e.18.i; E.93.e.18.v; E.93.e.25.i; E.93.e.25.v; E.93.g.4.i; E.93.g.4.v; E.93.g.6.i;
 30 E.93.g.6.v; E.93.g.11.i; E.93.g.11.v; E.93.g.14.i; E.93.g.14.v; E.93.g.15.i; E.93.g.15.v;
 E.93.g.18.i; E.93.g.18.v; E.93.g.25.i; E.93.g.25.v; E.93.l.4.i; E.93.l.4.v; E.93.l.6.i;
 E.93.l.6.v; E.93.l.11.i; E.93.l.11.v; E.93.l.14.i; E.93.l.14.v; E.93.l.15.i; E.93.l.15.v;
 E.93.l.18.i; E.93.l.18.v; E.93.l.25.i; E.93.l.25.v; E.93.m.4.i; E.93.m.4.v; E.93.m.6.i;
 35 E.93.m.6.v; E.93.m.11.i; E.93.m.11.v; E.93.m.14.i; E.93.m.14.v; E.93.m.15.i;
 E.93.m.15.v; E.93.m.18.i; E.93.m.18.v; E.93.m.25.i; E.93.m.25.v; E.93.o.4.i;
 E.93.o.4.v; E.93.o.6.i; E.93.o.6.v; E.93.o.11.i; E.93.o.11.v; E.93.o.14.i; E.93.o.14.v;
 E.93.o.15.i; E.93.o.15.v; E.93.o.18.i; E.93.o.18.v; E.93.o.25.i; E.93.o.25.v; E.94.a.4.i;
 40 E.94.a.4.v; E.94.a.6.i; E.94.a.6.v; E.94.a.11.i; E.94.a.11.v; E.94.a.14.i; E.94.a.14.v;
 E.94.a.15.i; E.94.a.15.v; E.94.a.18.i; E.94.a.18.v; E.94.a.25.i; E.94.a.25.v; E.94.e.4.i;
 E.94.e.4.v; E.94.e.6.i; E.94.e.6.v; E.94.e.11.i; E.94.e.11.v; E.94.e.14.i; E.94.e.14.v;
 E.94.e.15.i; E.94.e.15.v; E.94.e.18.i; E.94.e.18.v; E.94.e.25.i; E.94.e.25.v; E.94.g.4.i;
 45 E.94.g.4.v; E.94.g.6.i; E.94.g.6.v; E.94.g.11.i; E.94.g.11.v; E.94.g.14.i; E.94.g.14.v;
 E.94.g.15.i; E.94.g.15.v; E.94.g.18.i; E.94.g.18.v; E.94.g.25.i; E.94.g.25.v; E.94.l.4.i;
 E.94.l.4.v; E.94.l.6.i; E.94.l.6.v; E.94.l.11.i; E.94.l.11.v; E.94.l.14.i; E.94.l.14.v;
 50 E.94.l.15.i; E.94.l.15.v; E.94.l.18.i; E.94.l.18.v; E.94.l.25.i; E.94.l.25.v; E.94.m.4.i;
 E.94.m.4.v; E.94.m.6.i; E.94.m.6.v; E.94.m.11.i; E.94.m.11.v; E.94.m.14.i;
 E.94.m.14.v; E.94.m.15.i; E.94.m.15.v; E.94.m.18.i; E.94.m.18.v; E.94.m.25.i;
 E.94.m.25.v; E.94.o.4.i; E.94.o.4.v; E.94.o.6.i; E.94.o.6.v; E.94.o.11.i; E.94.o.11.v;
 55 E.94.o.14.i; E.94.o.14.v; E.94.o.15.i; E.94.o.15.v; E.94.o.18.i; E.94.o.18.v; E.94.o.25.i;
 E.94.o.25.v; I.93.a.4.i; I.93.a.4.v; I.93.a.6.i; I.93.a.6.v; I.93.a.11.i; I.93.a.11.v;
 I.93.a.14.i; I.93.a.14.v; I.93.a.15.i; I.93.a.15.v; I.93.a.18.i; I.93.a.18.v; I.93.a.25.i;
 I.93.a.25.v; I.93.e.4.i; I.93.e.4.v; I.93.e.6.i; I.93.e.6.v; I.93.e.11.i; I.93.e.11.v;
 60 I.93.e.14.i; I.93.e.14.v; I.93.e.15.i; I.93.e.15.v; I.93.e.18.i; I.93.e.18.v; I.93.e.25.i;
 I.93.e.25.v; I.93.g.4.i; I.93.g.4.v; I.93.g.6.i; I.93.g.6.v; I.93.g.11.i; I.93.g.11.v;

I.93.g.14.i; I.93.g.14.v; I.93.g.15.i; I.93.g.15.v; I.93.g.18.i; I.93.g.18.v; I.93.g.25.i;
I.93.g.25.v; I.93.l.4.i; I.93.l.4.v; I.93.l.6.i; I.93.l.6.v; I.93.l.11.i; I.93.l.11.v; I.93.l.14.i;
I.93.l.14.v; I.93.l.15.i; I.93.l.15.v; I.93.l.18.i; I.93.l.18.v; I.93.l.25.i; I.93.l.25.v;
I.93.m.4.i; I.93.m.4.v; I.93.m.6.i; I.93.m.6.v; I.93.m.11.i; I.93.m.11.v; I.93.m.14.i;
I.93.m.14.v; I.93.m.15.i; I.93.m.15.v; I.93.m.18.i; I.93.m.18.v; I.93.m.25.i;
I.93.m.25.v; I.93.o.4.i; I.93.o.4.v; I.93.o.6.i; I.93.o.6.v; I.93.o.11.i; I.93.o.11.v;
I.93.o.14.i; I.93.o.14.v; I.93.o.15.i; I.93.o.15.v; I.93.o.18.i; I.93.o.18.v; I.93.o.25.i;
I.93.o.25.v; I.94.a.4.i; I.94.a.4.v; I.94.a.6.i; I.94.a.6.v; I.94.a.11.i; I.94.a.11.v;
I.94.a.14.i; I.94.a.14.v; I.94.a.15.i; I.94.a.15.v; I.94.a.18.i; I.94.a.18.v; I.94.a.25.i;
I.94.a.25.v; I.94.e.4.i; I.94.e.4.v; I.94.e.6.i; I.94.e.6.v; I.94.e.11.i; I.94.e.11.v;
I.94.e.14.i; I.94.e.14.v; I.94.e.15.i; I.94.e.15.v; I.94.e.18.i; I.94.e.18.v; I.94.e.25.i;
I.94.e.25.v; I.94.g.4.i; I.94.g.4.v; I.94.g.6.i; I.94.g.6.v; I.94.g.11.i; I.94.g.11.v;
I.94.g.14.i; I.94.g.14.v; I.94.g.15.i; I.94.g.15.v; I.94.g.18.i; I.94.g.18.v; I.94.g.25.i;
I.94.g.25.v; I.94.l.4.i; I.94.l.4.v; I.94.l.6.i; I.94.l.6.v; I.94.l.11.i; I.94.l.11.v; I.94.l.14.i;
I.94.l.14.v; I.94.l.15.i; I.94.l.15.v; I.94.l.18.i; I.94.l.18.v; I.94.l.25.i; I.94.l.25.v;
I.94.m.4.i; I.94.m.4.v; I.94.m.6.i; I.94.m.6.v; I.94.m.11.i; I.94.m.11.v; I.94.m.14.i;
I.94.m.14.v; I.94.m.15.i; I.94.m.15.v; I.94.m.18.i; I.94.m.18.v; I.94.m.25.i;
I.94.m.25.v; I.94.o.4.i; I.94.o.4.v; I.94.o.6.i; I.94.o.6.v; I.94.o.11.i; I.94.o.11.v;
I.94.o.14.i; I.94.o.14.v; I.94.o.15.i; I.94.o.15.v; I.94.o.18.i; I.94.o.18.v; I.94.o.25.i;
I.94.o.25.v; L.93.a.4.i; L.93.a.4.v; L.93.a.6.i; L.93.a.6.v; L.93.a.11.i; L.93.a.11.v;
L.93.a.14.i; L.93.a.14.v; L.93.a.15.i; L.93.a.15.v; L.93.a.18.i; L.93.a.18.v; L.93.a.25.i;
L.93.a.25.v; L.93.e.4.i; L.93.e.4.v; L.93.e.6.i; L.93.e.6.v; L.93.e.11.i; L.93.e.11.v;
L.93.e.14.i; L.93.e.14.v; L.93.e.15.i; L.93.e.15.v; L.93.e.18.i; L.93.e.18.v; L.93.e.25.i;
L.93.e.25.v; L.93.g.4.i; L.93.g.4.v; L.93.g.6.i; L.93.g.6.v; L.93.g.11.i; L.93.g.11.v;
L.93.g.14.i; L.93.g.14.v; L.93.g.15.i; L.93.g.15.v; L.93.g.18.i; L.93.g.18.v; L.93.g.25.i;
L.93.g.25.v; L.93.l.4.i; L.93.l.4.v; L.93.l.6.i; L.93.l.6.v; L.93.l.11.i; L.93.l.11.v;
L.93.l.14.i; L.93.l.14.v; L.93.l.15.i; L.93.l.15.v; L.93.l.18.i; L.93.l.18.v; L.93.l.25.i;
L.93.l.25.v; L.93.m.4.i; L.93.m.4.v; L.93.m.6.i; L.93.m.6.v; L.93.m.11.i;
L.93.m.11.v; L.93.m.14.i; L.93.m.14.v; L.93.m.15.i; L.93.m.15.v; L.93.m.18.i;
L.93.m.18.v; L.93.m.25.i; L.93.m.25.v; L.93.o.4.i; L.93.o.4.v; L.93.o.6.i; L.93.o.6.v;
L.93.o.11.i; L.93.o.11.v; L.93.o.14.i; L.93.o.14.v; L.93.o.15.i; L.93.o.15.v; L.93.o.18.i;
L.93.o.18.v; L.93.o.25.i; L.93.o.25.v; L.94.a.4.i; L.94.a.4.v; L.94.a.6.i; L.94.a.6.v;
L.94.a.11.i; L.94.a.11.v; L.94.a.14.i; L.94.a.14.v; L.94.a.15.i; L.94.a.15.v; L.94.a.18.i;
L.94.a.18.v; L.94.a.25.i; L.94.a.25.v; L.94.e.4.i; L.94.e.4.v; L.94.e.6.i; L.94.e.6.v;
L.94.e.11.i; L.94.e.11.v; L.94.e.14.i; L.94.e.14.v; L.94.e.15.i; L.94.e.15.v; L.94.e.18.i;
L.94.e.18.v; L.94.e.25.i; L.94.e.25.v; L.94.g.4.i; L.94.g.4.v; L.94.g.6.i; L.94.g.6.v;
L.94.g.11.i; L.94.g.11.v; L.94.g.14.i; L.94.g.14.v; L.94.g.15.i; L.94.g.15.v; L.94.g.18.i;
L.94.g.18.v; L.94.g.25.i; L.94.g.25.v; L.94.l.4.i; L.94.l.4.v; L.94.l.6.i; L.94.l.6.v;
L.94.l.11.i; L.94.l.11.v; L.94.l.14.i; L.94.l.14.v; L.94.l.15.i; L.94.l.15.v; L.94.l.18.i;
L.94.l.18.v; L.94.l.25.i; L.94.l.25.v; L.94.m.4.i; L.94.m.4.v; L.94.m.6.i; L.94.m.6.v;
L.94.m.11.i; L.94.m.11.v; L.94.m.14.i; L.94.m.14.v; L.94.m.15.i; L.94.m.15.v;
L.94.m.18.i; L.94.m.18.v; L.94.m.25.i; L.94.m.25.v; L.94.o.4.i; L.94.o.4.v; L.94.o.6.i;
L.94.o.6.v; L.94.o.11.i; L.94.o.11.v; L.94.o.14.i; L.94.o.14.v; L.94.o.15.i; L.94.o.15.v;
L.94.o.18.i; L.94.o.18.v; L.94.o.25.i; L.94.o.25.v; O.93.a.4.i; O.93.a.4.v; O.93.a.6.i;
O.93.a.6.v; O.93.a.11.i; O.93.a.11.v; O.93.a.14.i; O.93.a.14.v; O.93.a.15.i;
O.93.a.15.v; O.93.a.18.i; O.93.a.18.v; O.93.a.25.i; O.93.a.25.v; O.93.e.4.i; O.93.e.4.v;
O.93.e.6.i; O.93.e.6.v; O.93.e.11.i; O.93.e.11.v; O.93.e.14.i; O.93.e.14.v; O.93.e.15.i;

5 O.93.e.15.v; O.93.e.18.i; O.93.e.18.v; O.93.e.25.i; O.93.e.25.v; O.93.g.4.i; O.93.g.4.v;
 O.93.g.6.i; O.93.g.6.v; O.93.g.11.i; O.93.g.11.v; O.93.g.14.i; O.93.g.14.v; O.93.g.15.i;
 O.93.g.15.v; O.93.g.18.i; O.93.g.18.v; O.93.g.25.i; O.93.g.25.v; O.93.l.4.i; O.93.l.4.v;
 O.93.l.6.i; O.93.l.6.v; O.93.l.11.i; O.93.l.11.v; O.93.l.14.i; O.93.l.14.v; O.93.l.15.i;
 O.93.l.15.v; O.93.l.18.i; O.93.l.18.v; O.93.l.25.i; O.93.l.25.v; O.93.m.4.i; O.93.m.4.v;
 O.93.m.6.i; O.93.m.6.v; O.93.m.11.i; O.93.m.11.v; O.93.m.14.i; O.93.m.14.v;
 10 O.93.m.15.i; O.93.m.15.v; O.93.m.18.i; O.93.m.18.v; O.93.m.25.i; O.93.m.25.v;
 O.93.o.4.i; O.93.o.4.v; O.93.o.6.i; O.93.o.6.v; O.93.o.11.i; O.93.o.11.v; O.93.o.14.i;
 O.93.o.14.v; O.93.o.15.i; O.93.o.15.v; O.93.o.18.i; O.93.o.18.v; O.93.o.25.i;
 O.93.o.25.v; O.94.a.4.i; O.94.a.4.v; O.94.a.6.i; O.94.a.6.v; O.94.a.11.i; O.94.a.11.v;
 15 O.94.a.14.i; O.94.a.14.v; O.94.a.15.i; O.94.a.15.v; O.94.a.18.i; O.94.a.18.v;
 O.94.a.25.i; O.94.a.25.v; O.94.e.4.i; O.94.e.4.v; O.94.e.6.i; O.94.e.6.v; O.94.e.11.i;
 O.94.e.11.v; O.94.e.14.i; O.94.e.14.v; O.94.e.15.i; O.94.e.15.v; O.94.e.18.i;
 O.94.e.18.v; O.94.e.25.i; O.94.e.25.v; O.94.g.4.i; O.94.g.4.v; O.94.g.6.i; O.94.g.6.v;
 20 O.94.g.11.i; O.94.g.11.v; O.94.g.14.i; O.94.g.14.v; O.94.g.15.i; O.94.g.15.v;
 O.94.g.18.i; O.94.g.18.v; O.94.g.25.i; O.94.g.25.v; O.94.l.4.i; O.94.l.4.v; O.94.l.6.i;
 O.94.l.6.v; O.94.l.11.i; O.94.l.11.v; O.94.l.14.i; O.94.l.14.v; O.94.l.15.i; O.94.l.15.v;
 O.94.l.18.i; O.94.l.18.v; O.94.l.25.i; O.94.l.25.v; O.94.m.4.i; O.94.m.4.v; O.94.m.6.i;
 25 O.94.m.6.v; O.94.m.11.i; O.94.m.11.v; O.94.m.14.i; O.94.m.14.v; O.94.m.15.i;
 O.94.m.15.v; O.94.m.18.i; O.94.m.18.v; O.94.m.25.i; O.94.m.25.v; O.94.o.4.i;
 O.94.o.4.v; O.94.o.6.i; O.94.o.6.v; O.94.o.11.i; O.94.o.11.v; O.94.o.14.i; O.94.o.14.v;
 O.94.o.15.i; O.94.o.15.v; O.94.o.18.i; O.94.o.18.v; O.94.o.25.i; O.94.o.25.v;
 30 P.93.a.4.i; P.93.a.4.v; P.93.a.6.i; P.93.a.6.v; P.93.a.11.i; P.93.a.11.v; P.93.a.14.i;
 P.93.a.14.v; P.93.a.15.i; P.93.a.15.v; P.93.a.18.i; P.93.a.18.v; P.93.a.25.i; P.93.a.25.v;
 P.93.e.4.i; P.93.e.4.v; P.93.e.6.i; P.93.e.6.v; P.93.e.11.i; P.93.e.11.v; P.93.e.14.i;
 P.93.e.14.v; P.93.e.15.i; P.93.e.15.v; P.93.e.18.i; P.93.e.18.v; P.93.e.25.i; P.93.e.25.v;
 35 P.93.g.4.i; P.93.g.4.v; P.93.g.6.i; P.93.g.6.v; P.93.g.11.i; P.93.g.11.v; P.93.g.14.i;
 P.93.g.14.v; P.93.g.15.i; P.93.g.15.v; P.93.g.18.i; P.93.g.18.v; P.93.g.25.i; P.93.g.25.v;
 P.93.l.4.i; P.93.l.4.v; P.93.l.6.i; P.93.l.6.v; P.93.l.11.i; P.93.l.11.v; P.93.l.14.i;
 P.93.l.14.v; P.93.l.15.i; P.93.l.15.v; P.93.l.18.i; P.93.l.18.v; P.93.l.25.i; P.93.l.25.v;
 40 P.93.m.4.i; P.93.m.4.v; P.93.m.6.i; P.93.m.6.v; P.93.m.11.i; P.93.m.11.v;
 P.93.m.14.i; P.93.m.14.v; P.93.m.15.i; P.93.m.15.v; P.93.m.18.i; P.93.m.18.v;
 P.93.m.25.i; P.93.m.25.v; P.93.o.4.i; P.93.o.4.v; P.93.o.6.i; P.93.o.6.v; P.93.o.11.i;
 P.93.o.11.v; P.93.o.14.i; P.93.o.14.v; P.93.o.15.i; P.93.o.15.v; P.93.o.18.i; P.93.o.18.v;
 45 P.93.o.25.i; P.93.o.25.v; P.94.a.4.i; P.94.a.4.v; P.94.a.6.i; P.94.a.6.v; P.94.a.11.i;
 P.94.a.11.v; P.94.a.14.i; P.94.a.14.v; P.94.a.15.i; P.94.a.15.v; P.94.a.18.i; P.94.a.18.v;
 P.94.a.25.i; P.94.a.25.v; P.94.e.4.i; P.94.e.4.v; P.94.e.6.i; P.94.e.6.v; P.94.e.11.i;
 P.94.e.11.v; P.94.e.14.i; P.94.e.14.v; P.94.e.15.i; P.94.e.15.v; P.94.e.18.i; P.94.e.18.v;
 50 P.94.e.25.i; P.94.e.25.v; P.94.g.4.i; P.94.g.4.v; P.94.g.6.i; P.94.g.6.v; P.94.g.11.i;
 P.94.g.11.v; P.94.g.14.i; P.94.g.14.v; P.94.g.15.i; P.94.g.15.v; P.94.g.18.i; P.94.g.18.v;
 P.94.g.25.i; P.94.g.25.v; P.94.l.4.i; P.94.l.4.v; P.94.l.6.i; P.94.l.6.v; P.94.l.11.i;
 P.94.l.11.v; P.94.l.14.i; P.94.l.14.v; P.94.l.15.i; P.94.l.15.v; P.94.l.18.i; P.94.l.18.v;
 55 P.94.l.25.i; P.94.l.25.v; P.94.m.4.i; P.94.m.4.v; P.94.m.6.i; P.94.m.6.v; P.94.m.11.i;
 P.94.m.11.v; P.94.m.14.i; P.94.m.14.v; P.94.m.15.i; P.94.m.15.v; P.94.m.18.i;
 P.94.m.18.v; P.94.m.25.i; P.94.m.25.v; P.94.o.4.i; P.94.o.4.v; P.94.o.6.i; P.94.o.6.v;
 60 P.94.o.11.i; P.94.o.11.v; P.94.o.14.i; P.94.o.14.v; P.94.o.15.i; P.94.o.15.v; P.94.o.18.i;
 P.94.o.18.v; P.94.o.25.i; P.94.o.25.v; A.2.a.4.o; A.2.a.4.bh; A.2.a.4.bi; A.2.a.4.bj;

A.2.a.4.bk; A.2.a.11.o; A.2.a.11.bh; A.2.a.11.bi; A.2.a.11.bj; A.2.a.11.bk; A.2.a.15.i;
 A.2.a.15.o; A.2.a.15.bh; A.2.a.15.bi; A.2.a.15.bj; A.2.a.15.bk; A.2.a.37.i; A.2.a.37.o;
 5 A.2.a.37.bh; A.2.a.37.bi; A.2.a.37.bj; A.2.a.37.bk; A.2.a.38.i; A.2.a.38.o; A.2.a.38.bh;
 A.2.a.38.bi; A.2.a.38.bj; A.2.a.38.bk; A.2.a.39.i; A.2.a.39.o; A.2.a.39.bh; A.2.a.39.bi;
 A.2.a.39.bj; A.2.a.39.bk; A.2.a.40.i; A.2.a.40.o; A.2.a.40.bh; A.2.a.40.bi; A.2.a.40.bj;
 A.2.a.40.bk; A.2.a.41.i; A.2.a.41.o; A.2.a.41.bh; A.2.a.41.bi; A.2.a.41.bj; A.2.a.41.bk;
 10 A.2.a.42.i; A.2.a.42.o; A.2.a.42.bh; A.2.a.42.bi; A.2.a.42.bj; A.2.a.42.bk; A.2.a.43.i;
 A.2.a.43.o; A.2.a.43.bh; A.2.a.43.bi; A.2.a.43.bj; A.2.a.43.bk;
 A.3.a.4.o; A.3.a.4.bh; A.3.a.4.bi; A.3.a.4.bj; A.3.a.4.bk; A.3.a.11.o; A.3.a.11.bh;
 A.3.a.11.bi; A.3.a.11.bj; A.3.a.11.bk; A.3.a.15.i; A.3.a.15.o; A.3.a.15.bh; A.3.a.15.bi;
 15 A.3.a.15.bj; A.3.a.15.bk; A.3.a.37.i; A.3.a.37.o; A.3.a.37.bh; A.3.a.37.bi; A.3.a.37.bj;
 A.3.a.37.bk; A.3.a.38.i; A.3.a.38.o; A.3.a.38.bh; A.3.a.38.bi; A.3.a.38.bj; A.3.a.38.bk;
 A.3.a.39.i; A.3.a.39.o; A.3.a.39.bh; A.3.a.39.bi; A.3.a.39.bj; A.3.a.39.bk; A.3.a.40.i;
 A.3.a.40.o; A.3.a.40.bh; A.3.a.40.bi; A.3.a.40.bj; A.3.a.40.bk; A.3.a.41.i; A.3.a.41.o;
 20 A.3.a.41.bh; A.3.a.41.bi; A.3.a.41.bj; A.3.a.41.bk; A.3.a.42.i; A.3.a.42.o; A.3.a.42.bh;
 A.3.a.42.bi; A.3.a.42.bj; A.3.a.42.bk; A.3.a.43.i; A.3.a.43.o; A.3.a.43.bh; A.3.a.43.bi;
 A.3.a.43.bj; A.3.a.43.bk; A.4.a.4.o; A.4.a.4.bh; A.4.a.4.bi; A.4.a.4.bj; A.4.a.4.bk;
 25 A.4.a.11.o; A.4.a.11.bh; A.4.a.11.bi; A.4.a.11.bj; A.4.a.11.bk; A.4.a.15.i; A.4.a.15.o;
 A.4.a.15.bh; A.4.a.15.bi; A.4.a.15.bj; A.4.a.15.bk; A.4.a.37.i; A.4.a.37.o; A.4.a.37.bh;
 A.4.a.37.bi; A.4.a.37.bj; A.4.a.37.bk; A.4.a.38.i; A.4.a.38.o; A.4.a.38.bh; A.4.a.38.bi;
 A.4.a.38.bj; A.4.a.38.bk; A.4.a.39.i; A.4.a.39.o; A.4.a.39.bh; A.4.a.39.bi; A.4.a.39.bj;
 30 A.4.a.39.bk; A.4.a.40.i; A.4.a.40.o; A.4.a.40.bh; A.4.a.40.bi; A.4.a.40.bj; A.4.a.40.bk;
 A.4.a.41.i; A.4.a.41.o; A.4.a.41.bh; A.4.a.41.bi; A.4.a.41.bj; A.4.a.41.bk; A.4.a.42.i;
 A.4.a.42.o; A.4.a.42.bh; A.4.a.42.bi; A.4.a.42.bj; A.4.a.42.bk; A.4.a.43.i; A.4.a.43.o;
 A.4.a.43.bh; A.4.a.43.bi; A.4.a.43.bj; A.4.a.43.bk; A.7.a.4.o; A.7.a.4.bh; A.7.a.4.bi;
 35 A.7.a.4.bj; A.7.a.4.bk; A.7.a.11.o; A.7.a.11.bh; A.7.a.11.bi; A.7.a.11.bj; A.7.a.11.bk;
 A.7.a.15.i; A.7.a.15.o; A.7.a.15.bh; A.7.a.15.bi; A.7.a.15.bj; A.7.a.15.bk; A.7.a.37.i;
 A.7.a.37.o; A.7.a.37.bh; A.7.a.37.bi; A.7.a.37.bj; A.7.a.37.bk; A.7.a.38.i; A.7.a.38.o;
 A.7.a.38.bh; A.7.a.38.bi; A.7.a.38.bj; A.7.a.38.bk; A.7.a.39.i; A.7.a.39.o; A.7.a.39.bh;
 40 A.7.a.39.bi; A.7.a.39.bj; A.7.a.39.bk; A.7.a.40.i; A.7.a.40.o; A.7.a.40.bh; A.7.a.40.bi;
 A.7.a.40.bj; A.7.a.40.bk; A.7.a.41.i; A.7.a.41.o; A.7.a.41.bh; A.7.a.41.bi; A.7.a.41.bj;
 A.7.a.41.bk; A.7.a.42.i; A.7.a.42.o; A.7.a.42.bh; A.7.a.42.bi; A.7.a.42.bj; A.7.a.42.bk;
 A.7.a.43.i; A.7.a.43.o; A.7.a.43.bh; A.7.a.43.bi; A.7.a.43.bj; A.7.a.43.bk;
 45 A.17.a.4.i; A.17.a.4.o; A.17.a.4.bh; A.17.a.4.bi; A.17.a.4.bj; A.17.a.4.bk; A.17.a.11.i;
 A.17.a.11.o; A.17.a.11.bh; A.17.a.11.bi; A.17.a.11.bj; A.17.a.11.bk; A.17.a.15.i;
 A.17.a.15.o; A.17.a.15.bh; A.17.a.15.bi; A.17.a.15.bj; A.17.a.15.bk; A.17.a.37.i;
 A.17.a.37.o; A.17.a.37.bh; A.17.a.37.bi; A.17.a.37.bj; A.17.a.37.bk; A.17.a.38.i;
 50 A.17.a.38.o; A.17.a.38.bh; A.17.a.38.bi; A.17.a.38.bj; A.17.a.38.bk; A.17.a.39.i;
 A.17.a.39.o; A.17.a.39.bh; A.17.a.39.bi; A.17.a.39.bj; A.17.a.39.bk; A.17.a.40.i;
 A.17.a.40.o; A.17.a.40.bh; A.17.a.40.bi; A.17.a.40.bj; A.17.a.40.bk; A.17.a.41.i;
 A.17.a.41.o; A.17.a.41.bh; A.17.a.41.bi; A.17.a.41.bj; A.17.a.41.bk; A.17.a.42.i;
 55 A.17.a.42.o; A.17.a.42.bh; A.17.a.42.bi; A.17.a.42.bj; A.17.a.42.bk; A.17.a.43.i;
 A.17.a.43.o; A.17.a.43.bh; A.17.a.43.bi; A.17.a.43.bj; A.17.a.43.bk; A.18.a.4.i;
 A.18.a.4.o; A.18.a.4.bh; A.18.a.4.bi; A.18.a.4.bj; A.18.a.4.bk; A.18.a.11.i;
 60 A.18.a.11.o; A.18.a.11.bh; A.18.a.11.bi; A.18.a.11.bj; A.18.a.11.bk; A.18.a.15.i;
 A.18.a.15.o; A.18.a.15.bh; A.18.a.15.bi; A.18.a.15.bj; A.18.a.15.bk; A.18.a.37.i;
 A.18.a.37.o; A.18.a.37.bh; A.18.a.37.bi; A.18.a.37.bj; A.18.a.37.bk; A.18.a.38.i;

A.18.a.38.o; A.18.a.38.bh; A.18.a.38.bi; A.18.a.38.bj; A.18.a.38.bk; A.18.a.39.i;
 A.18.a.39.o; A.18.a.39.bh; A.18.a.39.bi; A.18.a.39.bj; A.18.a.39.bk; A.18.a.40.i;
 5 A.18.a.40.o; A.18.a.40.bh; A.18.a.40.bi; A.18.a.40.bj; A.18.a.40.bk; A.18.a.41.i;
 A.18.a.41.o; A.18.a.41.bh; A.18.a.41.bi; A.18.a.41.bj; A.18.a.41.bk; A.18.a.42.i;
 A.18.a.42.o; A.18.a.42.bh; A.18.a.42.bi; A.18.a.42.bj; A.18.a.42.bk; A.18.a.43.i;
 A.18.a.43.o; A.18.a.43.bh; A.18.a.43.bi; A.18.a.43.bj; A.18.a.43.bk; A.19.a.4.i;
 10 A.19.a.4.o; A.19.a.4.bh; A.19.a.4.bi; A.19.a.4.bj; A.19.a.4.bk; A.19.a.11.i;
 A.19.a.11.o; A.19.a.11.bh; A.19.a.11.bi; A.19.a.11.bj; A.19.a.11.bk; A.19.a.15.i;
 A.19.a.15.o; A.19.a.15.bh; A.19.a.15.bi; A.19.a.15.bj; A.19.a.15.bk; A.19.a.37.i;
 A.19.a.37.o; A.19.a.37.bh; A.19.a.37.bi; A.19.a.37.bj; A.19.a.37.bk; A.19.a.38.i;
 15 A.19.a.38.o; A.19.a.38.bh; A.19.a.38.bi; A.19.a.38.bj; A.19.a.38.bk; A.19.a.39.i;
 A.19.a.39.o; A.19.a.39.bh; A.19.a.39.bi; A.19.a.39.bj; A.19.a.39.bk; A.19.a.40.i;
 A.19.a.40.o; A.19.a.40.bh; A.19.a.40.bi; A.19.a.40.bj; A.19.a.40.bk; A.19.a.41.i;
 A.19.a.41.o; A.19.a.41.bh; A.19.a.41.bi; A.19.a.41.bj; A.19.a.41.bk; A.19.a.42.i;
 20 A.19.a.42.o; A.19.a.42.bh; A.19.a.42.bi; A.19.a.42.bj; A.19.a.42.bk; A.19.a.43.i;
 A.19.a.43.o; A.19.a.43.bh; A.19.a.43.bi; A.19.a.43.bj; A.19.a.43.bk; A.97.a.4.i;
 A.97.a.4.o; A.97.a.4.bh; A.97.a.4.bi; A.97.a.4.bj; A.97.a.4.bk; A.97.a.11.i;
 A.97.a.11.o; A.97.a.11.bh; A.97.a.11.bi; A.97.a.11.bj; A.97.a.11.bk; A.97.a.15.i;
 25 A.97.a.15.o; A.97.a.15.bh; A.97.a.15.bi; A.97.a.15.bj; A.97.a.15.bk; A.97.a.37.i;
 A.97.a.37.o; A.97.a.37.bh; A.97.a.37.bi; A.97.a.37.bj; A.97.a.37.bk; A.97.a.38.i;
 A.97.a.38.o; A.97.a.38.bh; A.97.a.38.bi; A.97.a.38.bj; A.97.a.38.bk; A.97.a.39.i;
 A.97.a.39.o; A.97.a.39.bh; A.97.a.39.bi; A.97.a.39.bj; A.97.a.39.bk; A.97.a.40.i;
 30 A.97.a.40.o; A.97.a.40.bh; A.97.a.40.bi; A.97.a.40.bj; A.97.a.40.bk; A.97.a.41.i;
 A.97.a.41.o; A.97.a.41.bh; A.97.a.41.bi; A.97.a.41.bj; A.97.a.41.bk; A.97.a.42.i;
 A.97.a.42.o; A.97.a.42.bh; A.97.a.42.bi; A.97.a.42.bj; A.97.a.42.bk; A.97.a.43.i;
 A.97.a.43.o; A.97.a.43.bh; A.97.a.43.bi; A.97.a.43.bj; A.97.a.43.bk; A.98.a.4.i;
 35 A.98.a.4.o; A.98.a.4.bh; A.98.a.4.bi; A.98.a.4.bj; A.98.a.4.bk; A.98.a.11.i;
 A.98.a.11.o; A.98.a.11.bh; A.98.a.11.bi; A.98.a.11.bj; A.98.a.11.bk; A.98.a.15.i;
 A.98.a.15.o; A.98.a.15.bh; A.98.a.15.bi; A.98.a.15.bj; A.98.a.15.bk; A.98.a.37.i;
 A.98.a.37.o; A.98.a.37.bh; A.98.a.37.bi; A.98.a.37.bj; A.98.a.37.bk; A.98.a.38.i;
 40 A.98.a.38.o; A.98.a.38.bh; A.98.a.38.bi; A.98.a.38.bj; A.98.a.38.bk; A.98.a.39.i;
 A.98.a.39.o; A.98.a.39.bh; A.98.a.39.bi; A.98.a.39.bj; A.98.a.39.bk; A.98.a.40.i;
 A.98.a.40.o; A.98.a.40.bh; A.98.a.40.bi; A.98.a.40.bj; A.98.a.40.bk; A.98.a.41.i;
 A.98.a.41.o; A.98.a.41.bh; A.98.a.41.bi; A.98.a.41.bj; A.98.a.41.bk; A.98.a.42.i;
 45 A.98.a.42.o; A.98.a.42.bh; A.98.a.42.bi; A.98.a.42.bj; A.98.a.42.bk; A.98.a.43.i;
 A.98.a.43.o; A.98.a.43.bh; A.98.a.43.bi; A.98.a.43.bj; A.98.a.43.bk; A.2.a.4.i;
 A.3.a.4.i; A.4.a.4.i; A.5.a.4.i; A.6.a.4.i; A.7.a.4.i; A.9.a.4.i; A.10.a.4.i; A.15.a.4.i;
 50 A.100.a.4.i; A.101.a.4.i; A.102.a.4.i; A.103.a.4.i; A.104.a.4.i; A.105.a.4.i; A.106.a.4.i;
 A.107.a.4.i; A.108.a.4.i; A.109.a.4.i; A.110.a.4.i; A.111.a.4.i; A.112.a.4.i; A.113.a.4.i;
 A.114.a.4.i; A.115.a.4.i; A.116.a.4.i; A.117.a.4.i; A.118.a.4.i; A.119.a.4.i; A.120.a.4.i;
 A.121.a.4.i; A.122.a.4.i; A.123.a.4.i; A.124.a.4.i; A.125.a.4.i; A.126.a.4.i; A.127.a.4.i;
 55 A.128.a.4.i; A.129.a.4.i; A.130.a.4.i; A.131.a.4.i; A.132.a.4.i; A.133.a.4.i; A.134.a.4.i;
 A.135.a.4.i; A.136.a.4.i; A.137.a.4.i; A.138.a.4.i; A.139.a.4.i; A.140.a.4.i; A.141.a.4.i;
 A.142.a.4.i; A.143.a.4.i; A.144.a.4.i; A.145.a.4.i; A.146.a.4.i; A.147.a.4.i; A.148.a.4.i;
 A.149.a.4.i; A.150.a.4.i; A.151.a.4.i; A.152.a.4.i; A.153.a.4.i; A.154.a.4.i; A.155.a.4.i;
 60 A.156.a.4.i; A.157.a.4.i; A.158.a.4.i; A.159.a.4.i; A.160.a.4.i; A.161.a.4.i; A.162.a.4.i;
 A.163.a.4.i; A.164.a.4.i; A.165.a.4.i; A.166.a.4.i; A.167.a.4.i; A.168.a.4.i; A.169.a.4.i;

5 A.500.a.4.i; A.501.a.4.i; A.502.a.4.i; A.503.a.4.i; A.504.a.4.i; A.505.a.4.i; A.506.a.4.i;
 A.507.a.4.i; A.508.a.4.i; A.509.a.4.i; A.510.a.4.i; A.511.a.4.i; A.512.a.4.i; A.512.a.4.i;
 A.513.a.4.i; A.514.a.4.i; A.515.a.4.i; A.516.a.4.i; A.517.a.4.i; A.518.a.4.i; A.519.a.4.i;
 10 A.520.a.4.i; A.521.a.4.i; A.522.a.4.i; A.523.a.4.i; A.524.a.4.i; A.525.a.4.i; A.526.a.4.i;
 A.527.a.4.i; A.528.a.4.i; A.529.a.4.i; A.530.a.4.i; A.531.a.4.i; A.532.a.4.i; A.533.a.4.i;
 A.534.a.4.i; A.535.a.4.i; A.536.a.4.i; A.537.a.4.i; A.538.a.4.i; A.539.a.4.i; A.540.a.4.i;
 15 A.541.a.4.i; A.542.a.4.i; A.543.a.4.i; A.544.a.4.i; A.545.a.4.i; A.546.a.4.i; A.547.a.4.i;
 A.548.a.4.i; A.549.a.4.i; A.550.a.4.i; A.551.a.4.i; A.552.a.4.i; A.553.a.4.i; A.554.a.4.i;
 A.555.a.4.i; A.556.a.4.i; A.557.a.4.i; A.558.a.4.i; A.559.a.4.i; A.560.a.4.i; A.561.a.4.i;
 A.562.a.4.i; A.563.a.4.i; A.564.a.4.i; A.565.a.4.i; A.566.a.4.i; A.567.a.4.i; A.568.a.4.i;
 20 A.569.a.4.i; A.570.a.4.i; A.571.a.4.i; A.572.a.4.i; A.573.a.4.i; A.574.a.4.i; A.575.a.4.i;
 A.576.a.4.i; A.577.a.4.i; A.578.a.4.i; A.579.a.4.i; A.580.a.4.i; A.581.a.4.i; A.582.a.4.i;
 A.583.a.4.i; A.584.a.4.i; A.585.a.4.i; A.586.a.4.i; A.587.a.4.i; A.588.a.4.i; A.589.a.4.i;
 A.590.a.4.i; A.591.a.4.i; A.592.a.4.i; A.593.a.4.i; A.594.a.4.i; A.595.a.4.i; A.596.a.4.i;
 25 A.597.a.4.i; A.598.a.4.i; A.599.a.4.i; A.600.a.4.i; A.601.a.4.i; A.602.a.4.i; A.603.a.4.i;
 A.604.a.4.i; A.605.a.4.i; A.606.a.4.i; A.607.a.4.i; A.608.a.4.i; A.609.a.4.i; A.610.a.4.i;
 A.611.a.4.i; A.612.a.4.i; A.613.a.4.i; A.614.a.4.i; A.615.a.4.i; A.616.a.4.i; A.617.a.4.i;
 A.618.a.4.i; A.619.a.4.i; A.620.a.4.i; A.621.a.4.i; A.622.a.4.i; A.623.a.4.i; A.624.a.4.i;
 30 A.625.a.4.i; A.626.a.4.i; A.627.a.4.i; A.628.a.4.i; A.629.a.4.i; A.630.a.4.i; A.631.a.4.i;
 A.632.a.4.i; A.633.a.4.i; A.634.a.4.i; A.635.a.4.i; A.636.a.4.i; A.637.a.4.i; A.638.a.4.i;
 A.639.a.4.i; A.640.a.4.i; A.641.a.4.i; A.642.a.4.i; A.643.a.4.i; A.644.a.4.i; A.645.a.4.i;
 A.646.a.4.i; A.647.a.4.i; A.648.a.4.i; A.649.a.4.i; A.650.a.4.i; A.651.a.4.i; A.652.a.4.i;
 35 A.653.a.4.i; A.654.a.4.i; A.655.a.4.i; A.656.a.4.i; A.657.a.4.i; A.658.a.4.i; A.659.a.4.i;
 A.660.a.4.i; A.2.a.11.i; A.3.a.11.i; A.4.a.11.i; A.5.a.11.i; A.6.a.11.i; A.7.a.11.i;
 A.9.a.11.i; A.10.a.11.i; A.15.a.11.i; A.100.a.11.i; A.101.a.11.i; A.102.a.11.i;
 A.103.a.11.i; A.104.a.11.i; A.105.a.11.i; A.106.a.11.i; A.107.a.11.i; A.108.a.11.i;
 40 A.109.a.11.i; A.110.a.11.i; A.111.a.11.i; A.112.a.11.i; A.113.a.11.i; A.114.a.11.i;
 A.115.a.11.i; A.116.a.11.i; A.117.a.11.i; A.118.a.11.i; A.119.a.11.i; A.120.a.11.i;
 A.121.a.11.i; A.122.a.11.i; A.123.a.11.i; A.124.a.11.i; A.125.a.11.i; A.126.a.11.i;
 A.127.a.11.i; A.128.a.11.i; A.129.a.11.i; A.130.a.11.i; A.131.a.11.i; A.132.a.11.i;
 45 A.133.a.11.i; A.134.a.11.i; A.135.a.11.i; A.136.a.11.i; A.137.a.11.i; A.138.a.11.i;
 A.139.a.11.i; A.140.a.11.i; A.141.a.11.i; A.142.a.11.i; A.143.a.11.i; A.144.a.11.i;
 A.145.a.11.i; A.146.a.11.i; A.147.a.11.i; A.148.a.11.i; A.149.a.11.i; A.150.a.11.i;
 A.151.a.11.i; A.152.a.11.i; A.153.a.11.i; A.154.a.11.i; A.155.a.11.i; A.156.a.11.i;
 50 A.157.a.11.i; A.158.a.11.i; A.159.a.11.i; A.160.a.11.i; A.161.a.11.i; A.162.a.11.i;
 A.163.a.11.i; A.164.a.11.i; A.165.a.11.i; A.166.a.11.i; A.167.a.11.i; A.168.a.11.i;
 A.169.a.11.i; A.170.a.11.i; A.171.a.11.i; A.172.a.11.i; A.173.a.11.i; A.174.a.11.i;
 A.175.a.11.i; A.176.a.11.i; A.177.a.11.i; A.178.a.11.i; A.179.a.11.i; A.180.a.11.i;
 55 A.181.a.11.i; A.182.a.11.i; A.183.a.11.i; A.184.a.11.i; A.185.a.11.i; A.186.a.11.i;
 A.187.a.11.i; A.188.a.11.i; A.189.a.11.i; A.190.a.11.i; A.191.a.11.i; A.192.a.11.i;
 A.193.a.11.i; A.194.a.11.i; A.195.a.11.i; A.196.a.11.i; A.197.a.11.i; A.198.a.11.i;
 A.199.a.11.i; A.200.a.11.i; A.201.a.11.i; A.202.a.11.i; A.203.a.11.i; A.204.a.11.i;
 60 A.205.a.11.i; A.206.a.11.i; A.207.a.11.i; A.208.a.11.i; A.209.a.11.i; A.210.a.11.i;
 A.211.a.11.i; A.212.a.11.i; A.213.a.11.i; A.214.a.11.i; A.215.a.11.i; A.216.a.11.i;
 A.217.a.11.i; A.218.a.11.i; A.219.a.11.i; A.220.a.11.i; A.221.a.11.i; A.222.a.11.i;
 A.223.a.11.i; A.224.a.11.i; A.225.a.11.i; A.226.a.11.i; A.227.a.11.i; A.228.a.11.i;
 A.229.a.11.i; A.230.a.11.i; A.231.a.11.i; A.232.a.11.i; A.233.a.11.i; A.234.a.11.i;

A.517.a.11.i; A.518.a.11.i; A.519.a.11.i; A.520.a.11.i; A.521.a.11.i; A.522.a.11.i;
 A.523.a.11.i; A.524.a.11.i; A.525.a.11.i; A.526.a.11.i; A.527.a.11.i; A.528.a.11.i;
 5 A.529.a.11.i; A.530.a.11.i; A.531.a.11.i; A.532.a.11.i; A.533.a.11.i; A.534.a.11.i;
 A.535.a.11.i; A.536.a.11.i; A.537.a.11.i; A.538.a.11.i; A.539.a.11.i; A.540.a.11.i;
 A.541.a.11.i; A.542.a.11.i; A.543.a.11.i; A.544.a.11.i; A.545.a.11.i; A.546.a.11.i;
 A.547.a.11.i; A.548.a.11.i; A.549.a.11.i; A.550.a.11.i; A.551.a.11.i; A.552.a.11.i;
 10 A.553.a.11.i; A.554.a.11.i; A.555.a.11.i; A.556.a.11.i; A.557.a.11.i; A.558.a.11.i;
 A.559.a.11.i; A.560.a.11.i; A.561.a.11.i; A.562.a.11.i; A.563.a.11.i; A.564.a.11.i;
 A.565.a.11.i; A.566.a.11.i; A.567.a.11.i; A.568.a.11.i; A.569.a.11.i; A.570.a.11.i;
 A.571.a.11.i; A.572.a.11.i; A.573.a.11.i; A.574.a.11.i; A.575.a.11.i; A.576.a.11.i;
 15 A.577.a.11.i; A.578.a.11.i; A.579.a.11.i; A.580.a.11.i; A.581.a.11.i; A.582.a.11.i;
 A.583.a.11.i; A.584.a.11.i; A.585.a.11.i; A.586.a.11.i; A.587.a.11.i; A.588.a.11.i;
 A.589.a.11.i; A.590.a.11.i; A.591.a.11.i; A.592.a.11.i; A.593.a.11.i; A.594.a.11.i;
 A.595.a.11.i; A.596.a.11.i; A.597.a.11.i; A.598.a.11.i; A.599.a.11.i; A.600.a.11.i;
 20 A.601.a.11.i; A.602.a.11.i; A.603.a.11.i; A.604.a.11.i; A.605.a.11.i; A.606.a.11.i;
 A.607.a.11.i; A.608.a.11.i; A.609.a.11.i; A.610.a.11.i; A.611.a.11.i; A.612.a.11.i;
 A.613.a.11.i; A.614.a.11.i; A.615.a.11.i; A.616.a.11.i; A.617.a.11.i; A.618.a.11.i;
 A.619.a.11.i; A.620.a.11.i; A.621.a.11.i; A.622.a.11.i; A.623.a.11.i; A.624.a.11.i;
 25 A.625.a.11.i; A.626.a.11.i; A.627.a.11.i; A.628.a.11.i; A.629.a.11.i; A.630.a.11.i;
 A.631.a.11.i; A.632.a.11.i; A.633.a.11.i; A.634.a.11.i; A.635.a.11.i; A.636.a.11.i;
 A.637.a.11.i; A.638.a.11.i; A.639.a.11.i; A.640.a.11.i; A.641.a.11.i; A.642.a.11.i;
 A.643.a.11.i; A.644.a.11.i; A.645.a.11.i; A.646.a.11.i; A.647.a.11.i; A.648.a.11.i;
 30 A.649.a.11.i; A.650.a.11.i; A.651.a.11.i; A.652.a.11.i; A.653.a.11.i; A.654.a.11.i;
 A.655.a.11.i; A.656.a.11.i; A.657.a.11.i; A.658.a.11.i; A.659.a.11.i; A.660.a.11.i;
 A.2.b.4.i; A.3.b.4.i; A.4.b.4.i; A.5.b.4.i; A.6.b.4.i; A.7.b.4.i; A.9.b.4.i; A.10.b.4.i;
 A.15.b.4.i; A.100.b.4.i; A.101.b.4.i; A.102.b.4.i; A.103.b.4.i; A.104.b.4.i; A.105.b.4.i;
 35 A.106.b.4.i; A.107.b.4.i; A.108.b.4.i; A.109.b.4.i; A.110.b.4.i; A.111.b.4.i; A.112.b.4.i;
 A.113.b.4.i; A.114.b.4.i; A.115.b.4.i; A.116.b.4.i; A.117.b.4.i; A.118.b.4.i; A.119.b.4.i;
 A.120.b.4.i; A.121.b.4.i; A.122.b.4.i; A.123.b.4.i; A.124.b.4.i; A.125.b.4.i; A.126.b.4.i;
 A.127.b.4.i; A.128.b.4.i; A.129.b.4.i; A.130.b.4.i; A.131.b.4.i; A.132.b.4.i; A.133.b.4.i;
 40 A.134.b.4.i; A.135.b.4.i; A.136.b.4.i; A.137.b.4.i; A.138.b.4.i; A.139.b.4.i; A.140.b.4.i;
 A.141.b.4.i; A.142.b.4.i; A.143.b.4.i; A.144.b.4.i; A.145.b.4.i; A.146.b.4.i; A.147.b.4.i;
 A.148.b.4.i; A.149.b.4.i; A.150.b.4.i; A.151.b.4.i; A.152.b.4.i; A.153.b.4.i; A.154.b.4.i;
 A.155.b.4.i; A.156.b.4.i; A.157.b.4.i; A.158.b.4.i; A.159.b.4.i; A.160.b.4.i; A.161.b.4.i;
 45 A.162.b.4.i; A.163.b.4.i; A.164.b.4.i; A.165.b.4.i; A.166.b.4.i; A.167.b.4.i; A.168.b.4.i;
 A.169.b.4.i; A.170.b.4.i; A.171.b.4.i; A.172.b.4.i; A.173.b.4.i; A.174.b.4.i; A.175.b.4.i;
 A.176.b.4.i; A.177.b.4.i; A.178.b.4.i; A.179.b.4.i; A.180.b.4.i; A.181.b.4.i; A.182.b.4.i;
 A.183.b.4.i; A.184.b.4.i; A.185.b.4.i; A.186.b.4.i; A.187.b.4.i; A.188.b.4.i; A.189.b.4.i;
 50 A.190.b.4.i; A.191.b.4.i; A.192.b.4.i; A.193.b.4.i; A.194.b.4.i; A.195.b.4.i; A.196.b.4.i;
 A.197.b.4.i; A.198.b.4.i; A.199.b.4.i; A.200.b.4.i; A.201.b.4.i; A.202.b.4.i; A.203.b.4.i;
 A.204.b.4.i; A.205.b.4.i; A.206.b.4.i; A.207.b.4.i; A.208.b.4.i; A.209.b.4.i; A.210.b.4.i;
 55 A.211.b.4.i; A.212.b.4.i; A.213.b.4.i; A.214.b.4.i; A.215.b.4.i; A.216.b.4.i; A.217.b.4.i;
 A.218.b.4.i; A.219.b.4.i; A.220.b.4.i; A.221.b.4.i; A.222.b.4.i; A.223.b.4.i; A.224.b.4.i;
 A.225.b.4.i; A.226.b.4.i; A.227.b.4.i; A.228.b.4.i; A.229.b.4.i; A.230.b.4.i; A.231.b.4.i;
 A.232.b.4.i; A.233.b.4.i; A.234.b.4.i; A.235.b.4.i; A.236.b.4.i; A.237.b.4.i; A.238.b.4.i;
 60 A.239.b.4.i; A.240.b.4.i; A.241.b.4.i; A.242.b.4.i; A.243.b.4.i; A.244.b.4.i; A.245.b.4.i;
 A.246.b.4.i; A.247.b.4.i; A.248.b.4.i; A.249.b.4.i; A.250.b.4.i; A.251.b.4.i; A.252.b.4.i;

A.582.b.4.i; A.583.b.4.i; A.584.b.4.i; A.585.b.4.i; A.586.b.4.i; A.587.b.4.i; A.588.b.4.i;
 A.589.b.4.i; A.590.b.4.i; A.591.b.4.i; A.592.b.4.i; A.593.b.4.i; A.594.b.4.i; A.595.b.4.i;
 5 A.596.b.4.i; A.597.b.4.i; A.598.b.4.i; A.599.b.4.i; A.600.b.4.i; A.601.b.4.i; A.602.b.4.i;
 A.603.b.4.i; A.604.b.4.i; A.605.b.4.i; A.606.b.4.i; A.607.b.4.i; A.608.b.4.i; A.609.b.4.i;
 A.610.b.4.i; A.611.b.4.i; A.612.b.4.i; A.613.b.4.i; A.614.b.4.i; A.615.b.4.i; A.616.b.4.i;
 A.617.b.4.i; A.618.b.4.i; A.619.b.4.i; A.620.b.4.i; A.621.b.4.i; A.622.b.4.i; A.623.b.4.i;
 10 A.624.b.4.i; A.625.b.4.i; A.626.b.4.i; A.627.b.4.i; A.628.b.4.i; A.629.b.4.i; A.630.b.4.i;
 A.631.b.4.i; A.632.b.4.i; A.633.b.4.i; A.634.b.4.i; A.635.b.4.i; A.636.b.4.i; A.637.b.4.i;
 A.638.b.4.i; A.639.b.4.i; A.640.b.4.i; A.641.b.4.i; A.642.b.4.i; A.643.b.4.i; A.644.b.4.i;
 A.645.b.4.i; A.646.b.4.i; A.647.b.4.i; A.648.b.4.i; A.649.b.4.i; A.650.b.4.i; A.651.b.4.i;
 15 A.652.b.4.i; A.653.b.4.i; A.654.b.4.i; A.655.b.4.i; A.656.b.4.i; A.657.b.4.i; A.658.b.4.i;
 A.659.b.4.i; A.660.b.4.i; A.2.b.11.i; A.3.b.11.i; A.4.b.11.i; A.5.b.11.i; A.6.b.11.i;
 A.7.b.11.i; A.9.b.11.i; A.10.b.11.i; A.15.b.11.i; A.100.b.11.i; A.101.b.11.i;
 A.102.b.11.i; A.103.b.11.i; A.104.b.11.i; A.105.b.11.i; A.106.b.11.i; A.107.b.11.i;
 20 A.108.b.11.i; A.109.b.11.i; A.110.b.11.i; A.111.b.11.i; A.112.b.11.i; A.113.b.11.i;
 A.114.b.11.i; A.115.b.11.i; A.116.b.11.i; A.117.b.11.i; A.118.b.11.i; A.119.b.11.i;
 A.120.b.11.i; A.121.b.11.i; A.122.b.11.i; A.123.b.11.i; A.124.b.11.i; A.125.b.11.i;
 A.126.b.11.i; A.127.b.11.i; A.128.b.11.i; A.129.b.11.i; A.130.b.11.i; A.131.b.11.i;
 25 A.132.b.11.i; A.133.b.11.i; A.134.b.11.i; A.135.b.11.i; A.136.b.11.i; A.137.b.11.i;
 A.138.b.11.i; A.139.b.11.i; A.140.b.11.i; A.141.b.11.i; A.142.b.11.i; A.143.b.11.i;
 A.144.b.11.i; A.145.b.11.i; A.146.b.11.i; A.147.b.11.i; A.148.b.11.i; A.149.b.11.i;
 A.150.b.11.i; A.151.b.11.i; A.152.b.11.i; A.153.b.11.i; A.154.b.11.i; A.155.b.11.i;
 30 A.156.b.11.i; A.157.b.11.i; A.158.b.11.i; A.159.b.11.i; A.160.b.11.i; A.161.b.11.i;
 A.162.b.11.i; A.163.b.11.i; A.164.b.11.i; A.165.b.11.i; A.166.b.11.i; A.167.b.11.i;
 A.168.b.11.i; A.169.b.11.i; A.170.b.11.i; A.171.b.11.i; A.172.b.11.i; A.173.b.11.i;
 A.174.b.11.i; A.175.b.11.i; A.176.b.11.i; A.177.b.11.i; A.178.b.11.i; A.179.b.11.i;
 35 A.180.b.11.i; A.181.b.11.i; A.182.b.11.i; A.183.b.11.i; A.184.b.11.i; A.185.b.11.i;
 A.186.b.11.i; A.187.b.11.i; A.188.b.11.i; A.189.b.11.i; A.190.b.11.i; A.191.b.11.i;
 A.192.b.11.i; A.193.b.11.i; A.194.b.11.i; A.195.b.11.i; A.196.b.11.i; A.197.b.11.i;
 A.198.b.11.i; A.199.b.11.i; A.200.b.11.i; A.201.b.11.i; A.202.b.11.i; A.203.b.11.i;
 40 A.204.b.11.i; A.205.b.11.i; A.206.b.11.i; A.207.b.11.i; A.208.b.11.i; A.209.b.11.i;
 A.210.b.11.i; A.211.b.11.i; A.212.b.11.i; A.213.b.11.i; A.214.b.11.i; A.215.b.11.i;
 A.216.b.11.i; A.217.b.11.i; A.218.b.11.i; A.219.b.11.i; A.220.b.11.i; A.221.b.11.i;
 A.222.b.11.i; A.223.b.11.i; A.224.b.11.i; A.225.b.11.i; A.226.b.11.i; A.227.b.11.i;
 45 A.228.b.11.i; A.229.b.11.i; A.230.b.11.i; A.231.b.11.i; A.232.b.11.i; A.233.b.11.i;
 A.234.b.11.i; A.235.b.11.i; A.236.b.11.i; A.237.b.11.i; A.238.b.11.i; A.239.b.11.i;
 A.240.b.11.i; A.241.b.11.i; A.242.b.11.i; A.243.b.11.i; A.244.b.11.i; A.245.b.11.i;
 50 A.246.b.11.i; A.247.b.11.i; A.248.b.11.i; A.249.b.11.i; A.250.b.11.i; A.251.b.11.i;
 A.252.b.11.i; A.253.b.11.i; A.254.b.11.i; A.255.b.11.i; A.256.b.11.i; A.257.b.11.i;
 A.258.b.11.i; A.259.b.11.i; A.260.b.11.i; A.261.b.11.i; A.262.b.11.i; A.263.b.11.i;
 A.264.b.11.i; A.265.b.11.i; A.266.b.11.i; A.267.b.11.i; A.268.b.11.i; A.269.b.11.i;
 55 A.270.b.11.i; A.271.b.11.i; A.272.b.11.i; A.273.b.11.i; A.274.b.11.i; A.275.b.11.i;
 A.276.b.11.i; A.277.b.11.i; A.278.b.11.i; A.279.b.11.i; A.280.b.11.i; A.281.b.11.i;
 A.282.b.11.i; A.283.b.11.i; A.284.b.11.i; A.285.b.11.i; A.286.b.11.i; A.287.b.11.i;
 A.288.b.11.i; A.289.b.11.i; A.290.b.11.i; A.291.b.11.i; A.292.b.11.i; A.293.b.11.i;
 60 A.294.b.11.i; A.295.b.11.i; A.296.b.11.i; A.297.b.11.i; A.298.b.11.i; A.299.b.11.i;
 A.300.b.11.i; A.301.b.11.i; A.302.b.11.i; A.303.b.11.i; A.304.b.11.i; A.305.b.11.i;

A.588.b.11.i; A.589.b.11.i; A.590.b.11.i; A.591.b.11.i; A.592.b.11.i; A.593.b.11.i;
 A.594.b.11.i; A.595.b.11.i; A.596.b.11.i; A.597.b.11.i; A.598.b.11.i; A.599.b.11.i;
 5 A.600.b.11.i; A.601.b.11.i; A.602.b.11.i; A.603.b.11.i; A.604.b.11.i; A.605.b.11.i;
 A.606.b.11.i; A.607.b.11.i; A.608.b.11.i; A.609.b.11.i; A.610.b.11.i; A.611.b.11.i;
 A.612.b.11.i; A.613.b.11.i; A.614.b.11.i; A.615.b.11.i; A.616.b.11.i; A.617.b.11.i;
 A.618.b.11.i; A.619.b.11.i; A.620.b.11.i; A.621.b.11.i; A.622.b.11.i; A.623.b.11.i;
 10 A.624.b.11.i; A.625.b.11.i; A.626.b.11.i; A.627.b.11.i; A.628.b.11.i; A.629.b.11.i;
 A.630.b.11.i; A.631.b.11.i; A.632.b.11.i; A.633.b.11.i; A.634.b.11.i; A.635.b.11.i;
 A.636.b.11.i; A.637.b.11.i; A.638.b.11.i; A.639.b.11.i; A.640.b.11.i; A.641.b.11.i;
 A.642.b.11.i; A.643.b.11.i; A.644.b.11.i; A.645.b.11.i; A.646.b.11.i; A.647.b.11.i;
 15 A.648.b.11.i; A.649.b.11.i; A.650.b.11.i; A.651.b.11.i; A.652.b.11.i; A.653.b.11.i;
 A.654.b.11.i; A.655.b.11.i; A.656.b.11.i; A.657.b.11.i; A.658.b.11.i; A.659.b.11.i;
 A.660.b.11.i; A.2.x.4.i; A.3.x.4.i; A.4.x.4.i; A.5.x.4.i; A.6.x.4.i; A.7.x.4.i; A.9.x.4.i;
 A.10.x.4.i; A.15.x.4.i; A.100.x.4.i; A.101.x.4.i; A.102.x.4.i; A.103.x.4.i; A.104.x.4.i;
 20 A.105.x.4.i; A.106.x.4.i; A.107.x.4.i; A.108.x.4.i; A.109.x.4.i; A.110.x.4.i; A.111.x.4.i;
 A.112.x.4.i; A.113.x.4.i; A.114.x.4.i; A.115.x.4.i; A.116.x.4.i; A.117.x.4.i; A.118.x.4.i;
 A.119.x.4.i; A.120.x.4.i; A.121.x.4.i; A.122.x.4.i; A.123.x.4.i; A.124.x.4.i; A.125.x.4.i;
 A.126.x.4.i; A.127.x.4.i; A.128.x.4.i; A.129.x.4.i; A.130.x.4.i; A.131.x.4.i; A.132.x.4.i;
 25 A.133.x.4.i; A.134.x.4.i; A.135.x.4.i; A.136.x.4.i; A.137.x.4.i; A.138.x.4.i; A.139.x.4.i;
 A.140.x.4.i; A.141.x.4.i; A.142.x.4.i; A.143.x.4.i; A.144.x.4.i; A.145.x.4.i; A.146.x.4.i;
 A.147.x.4.i; A.148.x.4.i; A.149.x.4.i; A.150.x.4.i; A.151.x.4.i; A.152.x.4.i; A.153.x.4.i;
 A.154.x.4.i; A.155.x.4.i; A.156.x.4.i; A.157.x.4.i; A.158.x.4.i; A.159.x.4.i; A.160.x.4.i;
 30 A.161.x.4.i; A.162.x.4.i; A.163.x.4.i; A.164.x.4.i; A.165.x.4.i; A.166.x.4.i; A.167.x.4.i;
 A.168.x.4.i; A.169.x.4.i; A.170.x.4.i; A.171.x.4.i; A.172.x.4.i; A.173.x.4.i; A.174.x.4.i;
 A.175.x.4.i; A.176.x.4.i; A.177.x.4.i; A.178.x.4.i; A.179.x.4.i; A.180.x.4.i; A.181.x.4.i;
 A.182.x.4.i; A.183.x.4.i; A.184.x.4.i; A.185.x.4.i; A.186.x.4.i; A.187.x.4.i; A.188.x.4.i;
 35 A.189.x.4.i; A.190.x.4.i; A.191.x.4.i; A.192.x.4.i; A.193.x.4.i; A.194.x.4.i; A.195.x.4.i;
 A.196.x.4.i; A.197.x.4.i; A.198.x.4.i; A.199.x.4.i; A.200.x.4.i; A.201.x.4.i; A.202.x.4.i;
 A.203.x.4.i; A.204.x.4.i; A.205.x.4.i; A.206.x.4.i; A.207.x.4.i; A.208.x.4.i; A.209.x.4.i;
 A.210.x.4.i; A.211.x.4.i; A.212.x.4.i; A.213.x.4.i; A.214.x.4.i; A.215.x.4.i; A.216.x.4.i;
 40 A.217.x.4.i; A.218.x.4.i; A.219.x.4.i; A.220.x.4.i; A.221.x.4.i; A.222.x.4.i; A.223.x.4.i;
 A.224.x.4.i; A.225.x.4.i; A.226.x.4.i; A.227.x.4.i; A.228.x.4.i; A.229.x.4.i; A.230.x.4.i;
 A.231.x.4.i; A.232.x.4.i; A.233.x.4.i; A.234.x.4.i; A.235.x.4.i; A.236.x.4.i; A.237.x.4.i;
 A.238.x.4.i; A.239.x.4.i; A.240.x.4.i; A.241.x.4.i; A.242.x.4.i; A.243.x.4.i; A.244.x.4.i;
 45 A.245.x.4.i; A.246.x.4.i; A.247.x.4.i; A.248.x.4.i; A.249.x.4.i; A.250.x.4.i; A.251.x.4.i;
 A.252.x.4.i; A.253.x.4.i; A.254.x.4.i; A.255.x.4.i; A.256.x.4.i; A.257.x.4.i; A.258.x.4.i;
 A.259.x.4.i; A.260.x.4.i; A.261.x.4.i; A.262.x.4.i; A.263.x.4.i; A.264.x.4.i; A.265.x.4.i;
 A.266.x.4.i; A.267.x.4.i; A.268.x.4.i; A.269.x.4.i; A.270.x.4.i; A.271.x.4.i; A.272.x.4.i;
 50 A.273.x.4.i; A.274.x.4.i; A.275.x.4.i; A.276.x.4.i; A.277.x.4.i; A.278.x.4.i; A.279.x.4.i;
 A.280.x.4.i; A.281.x.4.i; A.282.x.4.i; A.283.x.4.i; A.284.x.4.i; A.285.x.4.i; A.286.x.4.i;
 A.287.x.4.i; A.288.x.4.i; A.289.x.4.i; A.290.x.4.i; A.291.x.4.i; A.292.x.4.i; A.293.x.4.i;
 A.294.x.4.i; A.295.x.4.i; A.296.x.4.i; A.297.x.4.i; A.298.x.4.i; A.299.x.4.i; A.300.x.4.i;
 55 A.301.x.4.i; A.302.x.4.i; A.303.x.4.i; A.304.x.4.i; A.305.x.4.i; A.306.x.4.i; A.307.x.4.i;
 A.308.x.4.i; A.309.x.4.i; A.310.x.4.i; A.311.x.4.i; A.312.x.4.i; A.313.x.4.i; A.314.x.4.i;
 A.315.x.4.i; A.316.x.4.i; A.317.x.4.i; A.318.x.4.i; A.319.x.4.i; A.320.x.4.i; A.321.x.4.i;
 60 A.323.x.4.i; A.324.x.4.i; A.325.x.4.i; A.326.x.4.i; A.327.x.4.i; A.328.x.4.i; A.329.x.4.i;
 A.330.x.4.i; A.331.x.4.i; A.332.x.4.i; A.333.x.4.i; A.334.x.4.i; A.335.x.4.i; A.336.x.4.i;

65

A.337.x.4.i; A.338.x.4.i; A.339.x.4.i; A.340.x.4.i; A.341.x.4.i; A.342.x.4.i; A.343.x.4.i;
 A.344.x.4.i; A.345.x.4.i; A.346.x.4.i; A.347.x.4.i; A.348.x.4.i; A.349.x.4.i; A.350.x.4.i;
 5 A.351.x.4.i; A.352.x.4.i; A.353.x.4.i; A.354.x.4.i; A.355.x.4.i; A.356.x.4.i; A.357.x.4.i;
 A.358.x.4.i; A.359.x.4.i; A.360.x.4.i; A.361.x.4.i; A.362.x.4.i; A.363.x.4.i; A.364.x.4.i;
 A.365.x.4.i; A.366.x.4.i; A.367.x.4.i; A.368.x.4.i; A.369.x.4.i; A.370.x.4.i; A.371.x.4.i;
 A.372.x.4.i; A.373.x.4.i; A.374.x.4.i; A.375.x.4.i; A.376.x.4.i; A.377.x.4.i; A.378.x.4.i;
 10 A.379.x.4.i; A.380.x.4.i; A.381.x.4.i; A.382.x.4.i; A.383.x.4.i; A.384.x.4.i; A.385.x.4.i;
 A.386.x.4.i; A.387.x.4.i; A.388.x.4.i; A.389.x.4.i; A.390.x.4.i; A.391.x.4.i; A.392.x.4.i;
 A.393.x.4.i; A.394.x.4.i; A.395.x.4.i; A.396.x.4.i; A.397.x.4.i; A.398.x.4.i; A.399.x.4.i;
 A.400.x.4.i; A.401.x.4.i; A.402.x.4.i; A.403.x.4.i; A.404.x.4.i; A.405.x.4.i; A.406.x.4.i;
 15 A.407.x.4.i; A.408.x.4.i; A.409.x.4.i; A.410.x.4.i; A.411.x.4.i; A.412.x.4.i; A.413.x.4.i;
 A.414.x.4.i; A.415.x.4.i; A.416.x.4.i; A.417.x.4.i; A.418.x.4.i; A.419.x.4.i; A.420.x.4.i;
 A.421.x.4.i; A.422.x.4.i; A.423.x.4.i; A.424.x.4.i; A.425.x.4.i; A.426.x.4.i; A.427.x.4.i;
 A.428.x.4.i; A.429.x.4.i; A.430.x.4.i; A.431.x.4.i; A.432.x.4.i; A.433.x.4.i; A.434.x.4.i;
 20 A.435.x.4.i; A.436.x.4.i; A.437.x.4.i; A.438.x.4.i; A.439.x.4.i; A.440.x.4.i; A.441.x.4.i;
 A.442.x.4.i; A.443.x.4.i; A.444.x.4.i; A.445.x.4.i; A.446.x.4.i; A.447.x.4.i; A.448.x.4.i;
 A.449.x.4.i; A.450.x.4.i; A.451.x.4.i; A.452.x.4.i; A.453.x.4.i; A.454.x.4.i; A.455.x.4.i;
 A.456.x.4.i; A.457.x.4.i; A.458.x.4.i; A.459.x.4.i; A.460.x.4.i; A.461.x.4.i; A.462.x.4.i;
 25 A.463.x.4.i; A.464.x.4.i; A.465.x.4.i; A.466.x.4.i; A.467.x.4.i; A.468.x.4.i; A.469.x.4.i;
 A.470.x.4.i; A.471.x.4.i; A.472.x.4.i; A.473.x.4.i; A.474.x.4.i; A.475.x.4.i; A.476.x.4.i;
 A.477.x.4.i; A.478.x.4.i; A.479.x.4.i; A.480.x.4.i; A.481.x.4.i; A.482.x.4.i; A.483.x.4.i;
 A.484.x.4.i; A.485.x.4.i; A.486.x.4.i; A.487.x.4.i; A.488.x.4.i; A.489.x.4.i; A.490.x.4.i;
 30 A.491.x.4.i; A.492.x.4.i; A.493.x.4.i; A.494.x.4.i; A.495.x.4.i; A.496.x.4.i; A.497.x.4.i;
 A.498.x.4.i; A.499.x.4.i; A.500.x.4.i; A.501.x.4.i; A.502.x.4.i; A.503.x.4.i; A.504.x.4.i;
 A.505.x.4.i; A.506.x.4.i; A.507.x.4.i; A.508.x.4.i; A.509.x.4.i; A.510.x.4.i; A.511.x.4.i;
 A.512.x.4.i; A.512.x.4.i; A.513.x.4.i; A.514.x.4.i; A.515.x.4.i; A.516.x.4.i; A.517.x.4.i;
 35 A.518.x.4.i; A.519.x.4.i; A.520.x.4.i; A.521.x.4.i; A.522.x.4.i; A.523.x.4.i; A.524.x.4.i;
 A.525.x.4.i; A.526.x.4.i; A.527.x.4.i; A.528.x.4.i; A.529.x.4.i; A.530.x.4.i; A.531.x.4.i;
 A.532.x.4.i; A.533.x.4.i; A.534.x.4.i; A.535.x.4.i; A.536.x.4.i; A.537.x.4.i; A.538.x.4.i;
 40 A.539.x.4.i; A.540.x.4.i; A.541.x.4.i; A.542.x.4.i; A.543.x.4.i; A.544.x.4.i; A.545.x.4.i;
 A.546.x.4.i; A.547.x.4.i; A.548.x.4.i; A.549.x.4.i; A.550.x.4.i; A.551.x.4.i; A.552.x.4.i;
 A.553.x.4.i; A.554.x.4.i; A.555.x.4.i; A.556.x.4.i; A.557.x.4.i; A.558.x.4.i; A.559.x.4.i;
 A.560.x.4.i; A.561.x.4.i; A.562.x.4.i; A.563.x.4.i; A.564.x.4.i; A.565.x.4.i; A.566.x.4.i;
 45 A.567.x.4.i; A.568.x.4.i; A.569.x.4.i; A.570.x.4.i; A.571.x.4.i; A.572.x.4.i; A.573.x.4.i;
 A.574.x.4.i; A.575.x.4.i; A.576.x.4.i; A.577.x.4.i; A.578.x.4.i; A.579.x.4.i; A.580.x.4.i;
 A.581.x.4.i; A.582.x.4.i; A.583.x.4.i; A.584.x.4.i; A.585.x.4.i; A.586.x.4.i; A.587.x.4.i;
 A.588.x.4.i; A.589.x.4.i; A.590.x.4.i; A.591.x.4.i; A.592.x.4.i; A.593.x.4.i; A.594.x.4.i;
 50 A.595.x.4.i; A.596.x.4.i; A.597.x.4.i; A.598.x.4.i; A.599.x.4.i; A.600.x.4.i; A.601.x.4.i;
 A.602.x.4.i; A.603.x.4.i; A.604.x.4.i; A.605.x.4.i; A.606.x.4.i; A.607.x.4.i; A.608.x.4.i;
 A.609.x.4.i; A.610.x.4.i; A.611.x.4.i; A.612.x.4.i; A.613.x.4.i; A.614.x.4.i; A.615.x.4.i;
 A.616.x.4.i; A.617.x.4.i; A.618.x.4.i; A.619.x.4.i; A.620.x.4.i; A.621.x.4.i; A.622.x.4.i;
 55 A.623.x.4.i; A.624.x.4.i; A.625.x.4.i; A.626.x.4.i; A.627.x.4.i; A.628.x.4.i; A.629.x.4.i;
 A.630.x.4.i; A.631.x.4.i; A.632.x.4.i; A.633.x.4.i; A.634.x.4.i; A.635.x.4.i; A.636.x.4.i;
 A.637.x.4.i; A.638.x.4.i; A.639.x.4.i; A.640.x.4.i; A.641.x.4.i; A.642.x.4.i; A.643.x.4.i;
 A.644.x.4.i; A.645.x.4.i; A.646.x.4.i; A.647.x.4.i; A.648.x.4.i; A.649.x.4.i; A.650.x.4.i;
 60 A.651.x.4.i; A.652.x.4.i; A.653.x.4.i; A.654.x.4.i; A.655.x.4.i; A.656.x.4.i; A.657.x.4.i;
 A.658.x.4.i; A.659.x.4.i; A.660.x.4.i; A.2.x.11.i; A.3.x.11.i; A.4.x.11.i; A.5.x.11.i;

A.660.x.11.i; A.2.y.4.i; A.3.y.4.i; A.4.y.4.i; A.5.y.4.i; A.6.y.4.i; A.7.y.4.i; A.9.y.4.i;
A.10.y.4.i; A.15.y.4.i; A.100.y.4.i; A.101.y.4.i; A.102.y.4.i; A.103.y.4.i; A.104.y.4.i;
5 A.105.y.4.i; A.106.y.4.i; A.107.y.4.i; A.108.y.4.i; A.109.y.4.i; A.110.y.4.i; A.111.y.4.i;
A.112.y.4.i; A.113.y.4.i; A.114.y.4.i; A.115.y.4.i; A.116.y.4.i; A.117.y.4.i; A.118.y.4.i;
A.119.y.4.i; A.120.y.4.i; A.121.y.4.i; A.122.y.4.i; A.123.y.4.i; A.124.y.4.i; A.125.y.4.i;
A.126.y.4.i; A.127.y.4.i; A.128.y.4.i; A.129.y.4.i; A.130.y.4.i; A.131.y.4.i; A.132.y.4.i;
10 A.133.y.4.i; A.134.y.4.i; A.135.y.4.i; A.136.y.4.i; A.137.y.4.i; A.138.y.4.i; A.139.y.4.i;
A.140.y.4.i; A.141.y.4.i; A.142.y.4.i; A.143.y.4.i; A.144.y.4.i; A.145.y.4.i; A.146.y.4.i;
A.147.y.4.i; A.148.y.4.i; A.149.y.4.i; A.150.y.4.i; A.151.y.4.i; A.152.y.4.i; A.153.y.4.i;
A.154.y.4.i; A.155.y.4.i; A.156.y.4.i; A.157.y.4.i; A.158.y.4.i; A.159.y.4.i; A.160.y.4.i;
15 A.161.y.4.i; A.162.y.4.i; A.163.y.4.i; A.164.y.4.i; A.165.y.4.i; A.166.y.4.i; A.167.y.4.i;
A.168.y.4.i; A.169.y.4.i; A.170.y.4.i; A.171.y.4.i; A.172.y.4.i; A.173.y.4.i; A.174.y.4.i;
A.175.y.4.i; A.176.y.4.i; A.177.y.4.i; A.178.y.4.i; A.179.y.4.i; A.180.y.4.i; A.181.y.4.i;
A.182.y.4.i; A.183.y.4.i; A.184.y.4.i; A.185.y.4.i; A.186.y.4.i; A.187.y.4.i; A.188.y.4.i;
20 A.189.y.4.i; A.190.y.4.i; A.191.y.4.i; A.192.y.4.i; A.193.y.4.i; A.194.y.4.i; A.195.y.4.i;
A.196.y.4.i; A.197.y.4.i; A.198.y.4.i; A.199.y.4.i; A.200.y.4.i; A.201.y.4.i; A.202.y.4.i;
A.203.y.4.i; A.204.y.4.i; A.205.y.4.i; A.206.y.4.i; A.207.y.4.i; A.208.y.4.i; A.209.y.4.i;
A.210.y.4.i; A.211.y.4.i; A.212.y.4.i; A.213.y.4.i; A.214.y.4.i; A.215.y.4.i; A.216.y.4.i;
25 A.217.y.4.i; A.218.y.4.i; A.219.y.4.i; A.220.y.4.i; A.221.y.4.i; A.222.y.4.i; A.223.y.4.i;
A.224.y.4.i; A.225.y.4.i; A.226.y.4.i; A.227.y.4.i; A.228.y.4.i; A.229.y.4.i; A.230.y.4.i;
A.231.y.4.i; A.232.y.4.i; A.233.y.4.i; A.234.y.4.i; A.235.y.4.i; A.236.y.4.i; A.237.y.4.i;
A.238.y.4.i; A.239.y.4.i; A.240.y.4.i; A.241.y.4.i; A.242.y.4.i; A.243.y.4.i; A.244.y.4.i;
30 A.245.y.4.i; A.246.y.4.i; A.247.y.4.i; A.248.y.4.i; A.249.y.4.i; A.250.y.4.i; A.251.y.4.i;
A.252.y.4.i; A.253.y.4.i; A.254.y.4.i; A.255.y.4.i; A.256.y.4.i; A.257.y.4.i; A.258.y.4.i;
A.259.y.4.i; A.260.y.4.i; A.261.y.4.i; A.262.y.4.i; A.263.y.4.i; A.264.y.4.i; A.265.y.4.i;
A.266.y.4.i; A.267.y.4.i; A.268.y.4.i; A.269.y.4.i; A.270.y.4.i; A.271.y.4.i; A.272.y.4.i;
35 A.273.y.4.i; A.274.y.4.i; A.275.y.4.i; A.276.y.4.i; A.277.y.4.i; A.278.y.4.i; A.279.y.4.i;
A.280.y.4.i; A.281.y.4.i; A.282.y.4.i; A.283.y.4.i; A.284.y.4.i; A.285.y.4.i; A.286.y.4.i;
A.287.y.4.i; A.288.y.4.i; A.289.y.4.i; A.290.y.4.i; A.291.y.4.i; A.292.y.4.i; A.293.y.4.i;
A.294.y.4.i; A.295.y.4.i; A.296.y.4.i; A.297.y.4.i; A.298.y.4.i; A.299.y.4.i; A.300.y.4.i;
40 A.301.y.4.i; A.302.y.4.i; A.303.y.4.i; A.304.y.4.i; A.305.y.4.i; A.306.y.4.i; A.307.y.4.i;
A.308.y.4.i; A.309.y.4.i; A.310.y.4.i; A.311.y.4.i; A.312.y.4.i; A.313.y.4.i; A.314.y.4.i;
A.315.y.4.i; A.316.y.4.i; A.317.y.4.i; A.318.y.4.i; A.319.y.4.i; A.320.y.4.i; A.321.y.4.i;
45 A.323.y.4.i; A.324.y.4.i; A.325.y.4.i; A.326.y.4.i; A.327.y.4.i; A.328.y.4.i; A.329.y.4.i;
A.330.y.4.i; A.331.y.4.i; A.332.y.4.i; A.333.y.4.i; A.334.y.4.i; A.335.y.4.i; A.336.y.4.i;
A.337.y.4.i; A.338.y.4.i; A.339.y.4.i; A.340.y.4.i; A.341.y.4.i; A.342.y.4.i; A.343.y.4.i;
A.344.y.4.i; A.345.y.4.i; A.346.y.4.i; A.347.y.4.i; A.348.y.4.i; A.349.y.4.i; A.350.y.4.i;
50 A.351.y.4.i; A.352.y.4.i; A.353.y.4.i; A.354.y.4.i; A.355.y.4.i; A.356.y.4.i; A.357.y.4.i;
A.358.y.4.i; A.359.y.4.i; A.360.y.4.i; A.361.y.4.i; A.362.y.4.i; A.363.y.4.i; A.364.y.4.i;
A.365.y.4.i; A.366.y.4.i; A.367.y.4.i; A.368.y.4.i; A.369.y.4.i; A.370.y.4.i; A.371.y.4.i;
A.372.y.4.i; A.373.y.4.i; A.374.y.4.i; A.375.y.4.i; A.376.y.4.i; A.377.y.4.i; A.378.y.4.i;
55 A.379.y.4.i; A.380.y.4.i; A.381.y.4.i; A.382.y.4.i; A.383.y.4.i; A.384.y.4.i; A.385.y.4.i;
A.386.y.4.i; A.387.y.4.i; A.388.y.4.i; A.389.y.4.i; A.390.y.4.i; A.391.y.4.i; A.392.y.4.i;
A.393.y.4.i; A.394.y.4.i; A.395.y.4.i; A.396.y.4.i; A.397.y.4.i; A.398.y.4.i; A.399.y.4.i;
A.400.y.4.i; A.401.y.4.i; A.402.y.4.i; A.403.y.4.i; A.404.y.4.i; A.405.y.4.i; A.406.y.4.i;
60 A.407.y.4.i; A.408.y.4.i; A.409.y.4.i; A.410.y.4.i; A.411.y.4.i; A.412.y.4.i; A.413.y.4.i;
A.414.y.4.i; A.415.y.4.i; A.416.y.4.i; A.417.y.4.i; A.418.y.4.i; A.419.y.4.i; A.420.y.4.i;

A.421.y.4.i; A.422.y.4.i; A.423.y.4.i; A.424.y.4.i; A.425.y.4.i; A.426.y.4.i; A.427.y.4.i;
 A.428.y.4.i; A.429.y.4.i; A.430.y.4.i; A.431.y.4.i; A.432.y.4.i; A.433.y.4.i; A.434.y.4.i;
 5 A.435.y.4.i; A.436.y.4.i; A.437.y.4.i; A.438.y.4.i; A.439.y.4.i; A.440.y.4.i; A.441.y.4.i;
 A.442.y.4.i; A.443.y.4.i; A.444.y.4.i; A.445.y.4.i; A.446.y.4.i; A.447.y.4.i; A.448.y.4.i;
 A.449.y.4.i; A.450.y.4.i; A.451.y.4.i; A.452.y.4.i; A.453.y.4.i; A.454.y.4.i; A.455.y.4.i;
 A.456.y.4.i; A.457.y.4.i; A.458.y.4.i; A.459.y.4.i; A.460.y.4.i; A.461.y.4.i; A.462.y.4.i;
 10 A.463.y.4.i; A.464.y.4.i; A.465.y.4.i; A.466.y.4.i; A.467.y.4.i; A.468.y.4.i; A.469.y.4.i;
 A.470.y.4.i; A.471.y.4.i; A.472.y.4.i; A.473.y.4.i; A.474.y.4.i; A.475.y.4.i; A.476.y.4.i;
 A.477.y.4.i; A.478.y.4.i; A.479.y.4.i; A.480.y.4.i; A.481.y.4.i; A.482.y.4.i; A.483.y.4.i;
 A.484.y.4.i; A.485.y.4.i; A.486.y.4.i; A.487.y.4.i; A.488.y.4.i; A.489.y.4.i; A.490.y.4.i;
 15 A.491.y.4.i; A.492.y.4.i; A.493.y.4.i; A.494.y.4.i; A.495.y.4.i; A.496.y.4.i; A.497.y.4.i;
 A.498.y.4.i; A.499.y.4.i; A.500.y.4.i; A.501.y.4.i; A.502.y.4.i; A.503.y.4.i; A.504.y.4.i;
 A.505.y.4.i; A.506.y.4.i; A.507.y.4.i; A.508.y.4.i; A.509.y.4.i; A.510.y.4.i; A.511.y.4.i;
 A.512.y.4.i; A.512.y.4.i; A.513.y.4.i; A.514.y.4.i; A.515.y.4.i; A.516.y.4.i; A.517.y.4.i;
 20 A.518.y.4.i; A.519.y.4.i; A.520.y.4.i; A.521.y.4.i; A.522.y.4.i; A.523.y.4.i; A.524.y.4.i;
 A.525.y.4.i; A.526.y.4.i; A.527.y.4.i; A.528.y.4.i; A.529.y.4.i; A.530.y.4.i; A.531.y.4.i;
 A.532.y.4.i; A.533.y.4.i; A.534.y.4.i; A.535.y.4.i; A.536.y.4.i; A.537.y.4.i; A.538.y.4.i;
 A.539.y.4.i; A.540.y.4.i; A.541.y.4.i; A.542.y.4.i; A.543.y.4.i; A.544.y.4.i; A.545.y.4.i;
 25 A.546.y.4.i; A.547.y.4.i; A.548.y.4.i; A.549.y.4.i; A.550.y.4.i; A.551.y.4.i; A.552.y.4.i;
 A.553.y.4.i; A.554.y.4.i; A.555.y.4.i; A.556.y.4.i; A.557.y.4.i; A.558.y.4.i; A.559.y.4.i;
 A.560.y.4.i; A.561.y.4.i; A.562.y.4.i; A.563.y.4.i; A.564.y.4.i; A.565.y.4.i; A.566.y.4.i;
 A.567.y.4.i; A.568.y.4.i; A.569.y.4.i; A.570.y.4.i; A.571.y.4.i; A.572.y.4.i; A.573.y.4.i;
 30 A.574.y.4.i; A.575.y.4.i; A.576.y.4.i; A.577.y.4.i; A.578.y.4.i; A.579.y.4.i; A.580.y.4.i;
 A.581.y.4.i; A.582.y.4.i; A.583.y.4.i; A.584.y.4.i; A.585.y.4.i; A.586.y.4.i; A.587.y.4.i;
 A.588.y.4.i; A.589.y.4.i; A.590.y.4.i; A.591.y.4.i; A.592.y.4.i; A.593.y.4.i; A.594.y.4.i;
 A.595.y.4.i; A.596.y.4.i; A.597.y.4.i; A.598.y.4.i; A.599.y.4.i; A.600.y.4.i; A.601.y.4.i;
 35 A.602.y.4.i; A.603.y.4.i; A.604.y.4.i; A.605.y.4.i; A.606.y.4.i; A.607.y.4.i; A.608.y.4.i;
 A.609.y.4.i; A.610.y.4.i; A.611.y.4.i; A.612.y.4.i; A.613.y.4.i; A.614.y.4.i; A.615.y.4.i;
 A.616.y.4.i; A.617.y.4.i; A.618.y.4.i; A.619.y.4.i; A.620.y.4.i; A.621.y.4.i; A.622.y.4.i;
 40 A.623.y.4.i; A.624.y.4.i; A.625.y.4.i; A.626.y.4.i; A.627.y.4.i; A.628.y.4.i; A.629.y.4.i;
 A.630.y.4.i; A.631.y.4.i; A.632.y.4.i; A.633.y.4.i; A.634.y.4.i; A.635.y.4.i; A.636.y.4.i;
 A.637.y.4.i; A.638.y.4.i; A.639.y.4.i; A.640.y.4.i; A.641.y.4.i; A.642.y.4.i; A.643.y.4.i;
 A.644.y.4.i; A.645.y.4.i; A.646.y.4.i; A.647.y.4.i; A.648.y.4.i; A.649.y.4.i; A.650.y.4.i;
 45 A.651.y.4.i; A.652.y.4.i; A.653.y.4.i; A.654.y.4.i; A.655.y.4.i; A.656.y.4.i; A.657.y.4.i;
 A.658.y.4.i; A.659.y.4.i; A.660.y.4.i; A.2.y.11.i; A.3.y.11.i; A.4.y.11.i; A.5.y.11.i;
 A.6.y.11.i; A.7.y.11.i; A.9.y.11.i; A.10.y.11.i; A.15.y.11.i; A.100.y.11.i; A.101.y.11.i;
 A.102.y.11.i; A.103.y.11.i; A.104.y.11.i; A.105.y.11.i; A.106.y.11.i; A.107.y.11.i;
 50 A.108.y.11.i; A.109.y.11.i; A.110.y.11.i; A.111.y.11.i; A.112.y.11.i; A.113.y.11.i;
 A.114.y.11.i; A.115.y.11.i; A.116.y.11.i; A.117.y.11.i; A.118.y.11.i; A.119.y.11.i;
 A.120.y.11.i; A.121.y.11.i; A.122.y.11.i; A.123.y.11.i; A.124.y.11.i; A.125.y.11.i;
 A.126.y.11.i; A.127.y.11.i; A.128.y.11.i; A.129.y.11.i; A.130.y.11.i; A.131.y.11.i;
 55 A.132.y.11.i; A.133.y.11.i; A.134.y.11.i; A.135.y.11.i; A.136.y.11.i; A.137.y.11.i;
 A.138.y.11.i; A.139.y.11.i; A.140.y.11.i; A.141.y.11.i; A.142.y.11.i; A.143.y.11.i;
 A.144.y.11.i; A.145.y.11.i; A.146.y.11.i; A.147.y.11.i; A.148.y.11.i; A.149.y.11.i;
 A.150.y.11.i; A.151.y.11.i; A.152.y.11.i; A.153.y.11.i; A.154.y.11.i; A.155.y.11.i;
 60 A.156.y.11.i; A.157.y.11.i; A.158.y.11.i; A.159.y.11.i; A.160.y.11.i; A.161.y.11.i;
 A.162.y.11.i; A.163.y.11.i; A.164.y.11.i; A.165.y.11.i; A.166.y.11.i; A.167.y.11.i;

A.451.y.11.i; A.452.y.11.i; A.453.y.11.i; A.454.y.11.i; A.455.y.11.i; A.456.y.11.i;
 A.457.y.11.i; A.458.y.11.i; A.459.y.11.i; A.460.y.11.i; A.461.y.11.i; A.462.y.11.i;
 5 A.463.y.11.i; A.464.y.11.i; A.465.y.11.i; A.466.y.11.i; A.467.y.11.i; A.468.y.11.i;
 A.469.y.11.i; A.470.y.11.i; A.471.y.11.i; A.472.y.11.i; A.473.y.11.i; A.474.y.11.i;
 A.475.y.11.i; A.476.y.11.i; A.477.y.11.i; A.478.y.11.i; A.479.y.11.i; A.480.y.11.i;
 A.481.y.11.i; A.482.y.11.i; A.483.y.11.i; A.484.y.11.i; A.485.y.11.i; A.486.y.11.i;
 10 A.487.y.11.i; A.488.y.11.i; A.489.y.11.i; A.490.y.11.i; A.491.y.11.i; A.492.y.11.i;
 A.493.y.11.i; A.494.y.11.i; A.495.y.11.i; A.496.y.11.i; A.497.y.11.i; A.498.y.11.i;
 A.499.y.11.i; A.500.y.11.i; A.501.y.11.i; A.502.y.11.i; A.503.y.11.i; A.504.y.11.i;
 A.505.y.11.i; A.506.y.11.i; A.507.y.11.i; A.508.y.11.i; A.509.y.11.i; A.510.y.11.i;
 15 A.511.y.11.i; A.512.y.11.i; A.512.y.11.i; A.513.y.11.i; A.514.y.11.i; A.515.y.11.i;
 A.516.y.11.i; A.517.y.11.i; A.518.y.11.i; A.519.y.11.i; A.520.y.11.i; A.521.y.11.i;
 A.522.y.11.i; A.523.y.11.i; A.524.y.11.i; A.525.y.11.i; A.526.y.11.i; A.527.y.11.i;
 A.528.y.11.i; A.529.y.11.i; A.530.y.11.i; A.531.y.11.i; A.532.y.11.i; A.533.y.11.i;
 20 A.534.y.11.i; A.535.y.11.i; A.536.y.11.i; A.537.y.11.i; A.538.y.11.i; A.539.y.11.i;
 A.540.y.11.i; A.541.y.11.i; A.542.y.11.i; A.543.y.11.i; A.544.y.11.i; A.545.y.11.i;
 A.546.y.11.i; A.547.y.11.i; A.548.y.11.i; A.549.y.11.i; A.550.y.11.i; A.551.y.11.i;
 A.552.y.11.i; A.553.y.11.i; A.554.y.11.i; A.555.y.11.i; A.556.y.11.i; A.557.y.11.i;
 25 A.558.y.11.i; A.559.y.11.i; A.560.y.11.i; A.561.y.11.i; A.562.y.11.i; A.563.y.11.i;
 A.564.y.11.i; A.565.y.11.i; A.566.y.11.i; A.567.y.11.i; A.568.y.11.i; A.569.y.11.i;
 A.570.y.11.i; A.571.y.11.i; A.572.y.11.i; A.573.y.11.i; A.574.y.11.i; A.575.y.11.i;
 A.576.y.11.i; A.577.y.11.i; A.578.y.11.i; A.579.y.11.i; A.580.y.11.i; A.581.y.11.i;
 30 A.582.y.11.i; A.583.y.11.i; A.584.y.11.i; A.585.y.11.i; A.586.y.11.i; A.587.y.11.i;
 A.588.y.11.i; A.589.y.11.i; A.590.y.11.i; A.591.y.11.i; A.592.y.11.i; A.593.y.11.i;
 A.594.y.11.i; A.595.y.11.i; A.596.y.11.i; A.597.y.11.i; A.598.y.11.i; A.599.y.11.i;
 A.600.y.11.i; A.601.y.11.i; A.602.y.11.i; A.603.y.11.i; A.604.y.11.i; A.605.y.11.i;
 35 A.606.y.11.i; A.607.y.11.i; A.608.y.11.i; A.609.y.11.i; A.610.y.11.i; A.611.y.11.i;
 A.612.y.11.i; A.613.y.11.i; A.614.y.11.i; A.615.y.11.i; A.616.y.11.i; A.617.y.11.i;
 A.618.y.11.i; A.619.y.11.i; A.620.y.11.i; A.621.y.11.i; A.622.y.11.i; A.623.y.11.i;
 A.624.y.11.i; A.625.y.11.i; A.626.y.11.i; A.627.y.11.i; A.628.y.11.i; A.629.y.11.i;
 40 A.630.y.11.i; A.631.y.11.i; A.632.y.11.i; A.633.y.11.i; A.634.y.11.i; A.635.y.11.i;
 A.636.y.11.i; A.637.y.11.i; A.638.y.11.i; A.639.y.11.i; A.640.y.11.i; A.641.y.11.i;
 A.642.y.11.i; A.643.y.11.i; A.644.y.11.i; A.645.y.11.i; A.646.y.11.i; A.647.y.11.i;
 A.648.y.11.i; A.649.y.11.i; A.650.y.11.i; A.651.y.11.i; A.652.y.11.i; A.653.y.11.i;
 45 A.654.y.11.i; A.655.y.11.i; A.656.y.11.i; A.657.y.11.i; A.658.y.11.i; A.659.y.11.i;
 A.660.y.11.i; A.2.z.4.i; A.3.z.4.i; A.4.z.4.i; A.5.z.4.i; A.6.z.4.i; A.7.z.4.i; A.9.z.4.i;
 A.10.z.4.i; A.15.z.4.i; A.100.z.4.i; A.101.z.4.i; A.102.z.4.i; A.103.z.4.i; A.104.z.4.i;
 50 A.105.z.4.i; A.106.z.4.i; A.107.z.4.i; A.108.z.4.i; A.109.z.4.i; A.110.z.4.i; A.111.z.4.i;
 A.112.z.4.i; A.113.z.4.i; A.114.z.4.i; A.115.z.4.i; A.116.z.4.i; A.117.z.4.i; A.118.z.4.i;
 A.119.z.4.i; A.120.z.4.i; A.121.z.4.i; A.122.z.4.i; A.123.z.4.i; A.124.z.4.i; A.125.z.4.i;
 A.126.z.4.i; A.127.z.4.i; A.128.z.4.i; A.129.z.4.i; A.130.z.4.i; A.131.z.4.i; A.132.z.4.i;
 55 A.133.z.4.i; A.134.z.4.i; A.135.z.4.i; A.136.z.4.i; A.137.z.4.i; A.138.z.4.i; A.139.z.4.i;
 A.140.z.4.i; A.141.z.4.i; A.142.z.4.i; A.143.z.4.i; A.144.z.4.i; A.145.z.4.i; A.146.z.4.i;
 A.147.z.4.i; A.148.z.4.i; A.149.z.4.i; A.150.z.4.i; A.151.z.4.i; A.152.z.4.i; A.153.z.4.i;
 A.154.z.4.i; A.155.z.4.i; A.156.z.4.i; A.157.z.4.i; A.158.z.4.i; A.159.z.4.i; A.160.z.4.i;
 60 A.161.z.4.i; A.162.z.4.i; A.163.z.4.i; A.164.z.4.i; A.165.z.4.i; A.166.z.4.i; A.167.z.4.i;
 A.168.z.4.i; A.169.z.4.i; A.170.z.4.i; A.171.z.4.i; A.172.z.4.i; A.173.z.4.i; A.174.z.4.i;

A.505.z.4.i; A.506.z.4.i; A.507.z.4.i; A.508.z.4.i; A.509.z.4.i; A.510.z.4.i; A.511.z.4.i;
 A.512.z.4.i; A.512.z.4.i; A.513.z.4.i; A.514.z.4.i; A.515.z.4.i; A.516.z.4.i; A.517.z.4.i;
 5 A.518.z.4.i; A.519.z.4.i; A.520.z.4.i; A.521.z.4.i; A.522.z.4.i; A.523.z.4.i; A.524.z.4.i;
 A.525.z.4.i; A.526.z.4.i; A.527.z.4.i; A.528.z.4.i; A.529.z.4.i; A.530.z.4.i; A.531.z.4.i;
 A.532.z.4.i; A.533.z.4.i; A.534.z.4.i; A.535.z.4.i; A.536.z.4.i; A.537.z.4.i; A.538.z.4.i;
 A.539.z.4.i; A.540.z.4.i; A.541.z.4.i; A.542.z.4.i; A.543.z.4.i; A.544.z.4.i; A.545.z.4.i;
 10 A.546.z.4.i; A.547.z.4.i; A.548.z.4.i; A.549.z.4.i; A.550.z.4.i; A.551.z.4.i; A.552.z.4.i;
 A.553.z.4.i; A.554.z.4.i; A.555.z.4.i; A.556.z.4.i; A.557.z.4.i; A.558.z.4.i; A.559.z.4.i;
 A.560.z.4.i; A.561.z.4.i; A.562.z.4.i; A.563.z.4.i; A.564.z.4.i; A.565.z.4.i; A.566.z.4.i;
 A.567.z.4.i; A.568.z.4.i; A.569.z.4.i; A.570.z.4.i; A.571.z.4.i; A.572.z.4.i; A.573.z.4.i;
 15 A.574.z.4.i; A.575.z.4.i; A.576.z.4.i; A.577.z.4.i; A.578.z.4.i; A.579.z.4.i; A.580.z.4.i;
 A.581.z.4.i; A.582.z.4.i; A.583.z.4.i; A.584.z.4.i; A.585.z.4.i; A.586.z.4.i; A.587.z.4.i;
 A.588.z.4.i; A.589.z.4.i; A.590.z.4.i; A.591.z.4.i; A.592.z.4.i; A.593.z.4.i; A.594.z.4.i;
 A.595.z.4.i; A.596.z.4.i; A.597.z.4.i; A.598.z.4.i; A.599.z.4.i; A.600.z.4.i; A.601.z.4.i;
 20 A.602.z.4.i; A.603.z.4.i; A.604.z.4.i; A.605.z.4.i; A.606.z.4.i; A.607.z.4.i; A.608.z.4.i;
 A.609.z.4.i; A.610.z.4.i; A.611.z.4.i; A.612.z.4.i; A.613.z.4.i; A.614.z.4.i; A.615.z.4.i;
 A.616.z.4.i; A.617.z.4.i; A.618.z.4.i; A.619.z.4.i; A.620.z.4.i; A.621.z.4.i; A.622.z.4.i;
 A.623.z.4.i; A.624.z.4.i; A.625.z.4.i; A.626.z.4.i; A.627.z.4.i; A.628.z.4.i; A.629.z.4.i;
 25 A.630.z.4.i; A.631.z.4.i; A.632.z.4.i; A.633.z.4.i; A.634.z.4.i; A.635.z.4.i; A.636.z.4.i;
 A.637.z.4.i; A.638.z.4.i; A.639.z.4.i; A.640.z.4.i; A.641.z.4.i; A.642.z.4.i; A.643.z.4.i;
 A.644.z.4.i; A.645.z.4.i; A.646.z.4.i; A.647.z.4.i; A.648.z.4.i; A.649.z.4.i; A.650.z.4.i;
 A.651.z.4.i; A.652.z.4.i; A.653.z.4.i; A.654.z.4.i; A.655.z.4.i; A.656.z.4.i; A.657.z.4.i;
 30 A.658.z.4.i; A.659.z.4.i; A.660.z.4.i; A.2.z.11.i; A.3.z.11.i; A.4.z.11.i; A.5.z.11.i;
 A.6.z.11.i; A.7.z.11.i; A.9.z.11.i; A.10.z.11.i; A.15.z.11.i; A.100.z.11.i; A.101.z.11.i;
 A.102.z.11.i; A.103.z.11.i; A.104.z.11.i; A.105.z.11.i; A.106.z.11.i; A.107.z.11.i;
 A.108.z.11.i; A.109.z.11.i; A.110.z.11.i; A.111.z.11.i; A.112.z.11.i; A.113.z.11.i;
 35 A.114.z.11.i; A.115.z.11.i; A.116.z.11.i; A.117.z.11.i; A.118.z.11.i; A.119.z.11.i;
 A.120.z.11.i; A.121.z.11.i; A.122.z.11.i; A.123.z.11.i; A.124.z.11.i; A.125.z.11.i;
 A.126.z.11.i; A.127.z.11.i; A.128.z.11.i; A.129.z.11.i; A.130.z.11.i; A.131.z.11.i;
 40 A.132.z.11.i; A.133.z.11.i; A.134.z.11.i; A.135.z.11.i; A.136.z.11.i; A.137.z.11.i;
 A.138.z.11.i; A.139.z.11.i; A.140.z.11.i; A.141.z.11.i; A.142.z.11.i; A.143.z.11.i;
 A.144.z.11.i; A.145.z.11.i; A.146.z.11.i; A.147.z.11.i; A.148.z.11.i; A.149.z.11.i;
 A.150.z.11.i; A.151.z.11.i; A.152.z.11.i; A.153.z.11.i; A.154.z.11.i; A.155.z.11.i;
 45 A.156.z.11.i; A.157.z.11.i; A.158.z.11.i; A.159.z.11.i; A.160.z.11.i; A.161.z.11.i;
 A.162.z.11.i; A.163.z.11.i; A.164.z.11.i; A.165.z.11.i; A.166.z.11.i; A.167.z.11.i;
 A.168.z.11.i; A.169.z.11.i; A.170.z.11.i; A.171.z.11.i; A.172.z.11.i; A.173.z.11.i;
 A.174.z.11.i; A.175.z.11.i; A.176.z.11.i; A.177.z.11.i; A.178.z.11.i; A.179.z.11.i;
 50 A.180.z.11.i; A.181.z.11.i; A.182.z.11.i; A.183.z.11.i; A.184.z.11.i; A.185.z.11.i;
 A.186.z.11.i; A.187.z.11.i; A.188.z.11.i; A.189.z.11.i; A.190.z.11.i; A.191.z.11.i;
 A.192.z.11.i; A.193.z.11.i; A.194.z.11.i; A.195.z.11.i; A.196.z.11.i; A.197.z.11.i;
 A.198.z.11.i; A.199.z.11.i; A.200.z.11.i; A.201.z.11.i; A.202.z.11.i; A.203.z.11.i;
 55 A.204.z.11.i; A.205.z.11.i; A.206.z.11.i; A.207.z.11.i; A.208.z.11.i; A.209.z.11.i;
 A.210.z.11.i; A.211.z.11.i; A.212.z.11.i; A.213.z.11.i; A.214.z.11.i; A.215.z.11.i;
 A.216.z.11.i; A.217.z.11.i; A.218.z.11.i; A.219.z.11.i; A.220.z.11.i; A.221.z.11.i;
 A.222.z.11.i; A.223.z.11.i; A.224.z.11.i; A.225.z.11.i; A.226.z.11.i; A.227.z.11.i;
 60 A.228.z.11.i; A.229.z.11.i; A.230.z.11.i; A.231.z.11.i; A.232.z.11.i; A.233.z.11.i;
 A.234.z.11.i; A.235.z.11.i; A.236.z.11.i; A.237.z.11.i; A.238.z.11.i; A.239.z.11.i;

5 A.522.z.11.i; A.523.z.11.i; A.524.z.11.i; A.525.z.11.i; A.526.z.11.i; A.527.z.11.i;
 A.528.z.11.i; A.529.z.11.i; A.530.z.11.i; A.531.z.11.i; A.532.z.11.i; A.533.z.11.i;
 A.534.z.11.i; A.535.z.11.i; A.536.z.11.i; A.537.z.11.i; A.538.z.11.i; A.539.z.11.i;
 10 A.540.z.11.i; A.541.z.11.i; A.542.z.11.i; A.543.z.11.i; A.544.z.11.i; A.545.z.11.i;
 A.546.z.11.i; A.547.z.11.i; A.548.z.11.i; A.549.z.11.i; A.550.z.11.i; A.551.z.11.i;
 A.552.z.11.i; A.553.z.11.i; A.554.z.11.i; A.555.z.11.i; A.556.z.11.i; A.557.z.11.i;
 A.558.z.11.i; A.559.z.11.i; A.560.z.11.i; A.561.z.11.i; A.562.z.11.i; A.563.z.11.i;
 A.564.z.11.i; A.565.z.11.i; A.566.z.11.i; A.567.z.11.i; A.568.z.11.i; A.569.z.11.i;
 15 A.570.z.11.i; A.571.z.11.i; A.572.z.11.i; A.573.z.11.i; A.574.z.11.i; A.575.z.11.i;
 A.576.z.11.i; A.577.z.11.i; A.578.z.11.i; A.579.z.11.i; A.580.z.11.i; A.581.z.11.i;
 A.582.z.11.i; A.583.z.11.i; A.584.z.11.i; A.585.z.11.i; A.586.z.11.i; A.587.z.11.i;
 A.588.z.11.i; A.589.z.11.i; A.590.z.11.i; A.591.z.11.i; A.592.z.11.i; A.593.z.11.i;
 A.594.z.11.i; A.595.z.11.i; A.596.z.11.i; A.597.z.11.i; A.598.z.11.i; A.599.z.11.i;
 20 A.600.z.11.i; A.601.z.11.i; A.602.z.11.i; A.603.z.11.i; A.604.z.11.i; A.605.z.11.i;
 A.606.z.11.i; A.607.z.11.i; A.608.z.11.i; A.609.z.11.i; A.610.z.11.i; A.611.z.11.i;
 A.612.z.11.i; A.613.z.11.i; A.614.z.11.i; A.615.z.11.i; A.616.z.11.i; A.617.z.11.i;
 A.618.z.11.i; A.619.z.11.i; A.620.z.11.i; A.621.z.11.i; A.622.z.11.i; A.623.z.11.i;
 25 A.624.z.11.i; A.625.z.11.i; A.626.z.11.i; A.627.z.11.i; A.628.z.11.i; A.629.z.11.i;
 A.630.z.11.i; A.631.z.11.i; A.632.z.11.i; A.633.z.11.i; A.634.z.11.i; A.635.z.11.i;
 A.636.z.11.i; A.637.z.11.i; A.638.z.11.i; A.639.z.11.i; A.640.z.11.i; A.641.z.11.i;
 A.642.z.11.i; A.643.z.11.i; A.644.z.11.i; A.645.z.11.i; A.646.z.11.i; A.647.z.11.i;
 30 A.648.z.11.i; A.649.z.11.i; A.650.z.11.i; A.651.z.11.i; A.652.z.11.i; A.653.z.11.i;
 A.654.z.11.i; A.655.z.11.i; A.656.z.11.i; A.657.z.11.i; A.658.z.11.i; A.659.z.11.i;
 A.660.z.11.i; A.2.A.4.i; A.3.A.4.i; A.4.A.4.i; A.5.A.4.i; A.6.A.4.i; A.7.A.4.i;
 A.9.A.4.i; A.10.A.4.i; A.15.A.4.i; A.100.A.4.i; A.101.A.4.i; A.102.A.4.i;
 35 A.103.A.4.i; A.104.A.4.i; A.105.A.4.i; A.106.A.4.i; A.107.A.4.i; A.108.A.4.i;
 A.109.A.4.i; A.110.A.4.i; A.111.A.4.i; A.112.A.4.i; A.113.A.4.i; A.114.A.4.i;
 A.115.A.4.i; A.116.A.4.i; A.117.A.4.i; A.118.A.4.i; A.119.A.4.i; A.120.A.4.i;
 A.121.A.4.i; A.122.A.4.i; A.123.A.4.i; A.124.A.4.i; A.125.A.4.i; A.126.A.4.i;
 40 A.127.A.4.i; A.128.A.4.i; A.129.A.4.i; A.130.A.4.i; A.131.A.4.i; A.132.A.4.i;
 A.133.A.4.i; A.134.A.4.i; A.135.A.4.i; A.136.A.4.i; A.137.A.4.i; A.138.A.4.i;
 A.139.A.4.i; A.140.A.4.i; A.141.A.4.i; A.142.A.4.i; A.143.A.4.i; A.144.A.4.i;
 A.145.A.4.i; A.146.A.4.i; A.147.A.4.i; A.148.A.4.i; A.149.A.4.i; A.150.A.4.i;
 45 A.151.A.4.i; A.152.A.4.i; A.153.A.4.i; A.154.A.4.i; A.155.A.4.i; A.156.A.4.i;
 A.157.A.4.i; A.158.A.4.i; A.159.A.4.i; A.160.A.4.i; A.161.A.4.i; A.162.A.4.i;
 A.163.A.4.i; A.164.A.4.i; A.165.A.4.i; A.166.A.4.i; A.167.A.4.i; A.168.A.4.i;
 A.169.A.4.i; A.170.A.4.i; A.171.A.4.i; A.172.A.4.i; A.173.A.4.i; A.174.A.4.i;
 50 A.175.A.4.i; A.176.A.4.i; A.177.A.4.i; A.178.A.4.i; A.179.A.4.i; A.180.A.4.i;
 A.181.A.4.i; A.182.A.4.i; A.183.A.4.i; A.184.A.4.i; A.185.A.4.i; A.186.A.4.i;
 A.187.A.4.i; A.188.A.4.i; A.189.A.4.i; A.190.A.4.i; A.191.A.4.i; A.192.A.4.i;
 A.193.A.4.i; A.194.A.4.i; A.195.A.4.i; A.196.A.4.i; A.197.A.4.i; A.198.A.4.i;
 55 A.199.A.4.i; A.200.A.4.i; A.201.A.4.i; A.202.A.4.i; A.203.A.4.i; A.204.A.4.i;
 A.205.A.4.i; A.206.A.4.i; A.207.A.4.i; A.208.A.4.i; A.209.A.4.i; A.210.A.4.i;
 A.211.A.4.i; A.212.A.4.i; A.213.A.4.i; A.214.A.4.i; A.215.A.4.i; A.216.A.4.i;
 A.217.A.4.i; A.218.A.4.i; A.219.A.4.i; A.220.A.4.i; A.221.A.4.i; A.222.A.4.i;
 60 A.223.A.4.i; A.224.A.4.i; A.225.A.4.i; A.226.A.4.i; A.227.A.4.i; A.228.A.4.i;
 A.229.A.4.i; A.230.A.4.i; A.231.A.4.i; A.232.A.4.i; A.233.A.4.i; A.234.A.4.i;

5 A.235.A.4.i; A.236.A.4.i; A.237.A.4.i; A.238.A.4.i; A.239.A.4.i; A.240.A.4.i;
 A.241.A.4.i; A.242.A.4.i; A.243.A.4.i; A.244.A.4.i; A.245.A.4.i; A.246.A.4.i;
 A.247.A.4.i; A.248.A.4.i; A.249.A.4.i; A.250.A.4.i; A.251.A.4.i; A.252.A.4.i;
 10 A.253.A.4.i; A.254.A.4.i; A.255.A.4.i; A.256.A.4.i; A.257.A.4.i; A.258.A.4.i;
 A.259.A.4.i; A.260.A.4.i; A.261.A.4.i; A.262.A.4.i; A.263.A.4.i; A.264.A.4.i;
 A.265.A.4.i; A.266.A.4.i; A.267.A.4.i; A.268.A.4.i; A.269.A.4.i; A.270.A.4.i;
 A.271.A.4.i; A.272.A.4.i; A.273.A.4.i; A.274.A.4.i; A.275.A.4.i; A.276.A.4.i;
 15 A.277.A.4.i; A.278.A.4.i; A.279.A.4.i; A.280.A.4.i; A.281.A.4.i; A.282.A.4.i;
 A.283.A.4.i; A.284.A.4.i; A.285.A.4.i; A.286.A.4.i; A.287.A.4.i; A.288.A.4.i;
 A.289.A.4.i; A.290.A.4.i; A.291.A.4.i; A.292.A.4.i; A.293.A.4.i; A.294.A.4.i;
 A.295.A.4.i; A.296.A.4.i; A.297.A.4.i; A.298.A.4.i; A.299.A.4.i; A.300.A.4.i;
 A.301.A.4.i; A.302.A.4.i; A.303.A.4.i; A.304.A.4.i; A.305.A.4.i; A.306.A.4.i;
 A.307.A.4.i; A.308.A.4.i; A.309.A.4.i; A.310.A.4.i; A.311.A.4.i; A.312.A.4.i;
 20 A.313.A.4.i; A.314.A.4.i; A.315.A.4.i; A.316.A.4.i; A.317.A.4.i; A.318.A.4.i;
 A.319.A.4.i; A.320.A.4.i; A.321.A.4.i; A.323.A.4.i; A.324.A.4.i; A.325.A.4.i;
 A.326.A.4.i; A.327.A.4.i; A.328.A.4.i; A.329.A.4.i; A.330.A.4.i; A.331.A.4.i;
 A.332.A.4.i; A.333.A.4.i; A.334.A.4.i; A.335.A.4.i; A.336.A.4.i; A.337.A.4.i;
 A.338.A.4.i; A.339.A.4.i; A.340.A.4.i; A.341.A.4.i; A.342.A.4.i; A.343.A.4.i;
 25 A.344.A.4.i; A.345.A.4.i; A.346.A.4.i; A.347.A.4.i; A.348.A.4.i; A.349.A.4.i;
 A.350.A.4.i; A.351.A.4.i; A.352.A.4.i; A.353.A.4.i; A.354.A.4.i; A.355.A.4.i;
 A.356.A.4.i; A.357.A.4.i; A.358.A.4.i; A.359.A.4.i; A.360.A.4.i; A.361.A.4.i;
 A.362.A.4.i; A.363.A.4.i; A.364.A.4.i; A.365.A.4.i; A.366.A.4.i; A.367.A.4.i;
 30 A.368.A.4.i; A.369.A.4.i; A.370.A.4.i; A.371.A.4.i; A.372.A.4.i; A.373.A.4.i;
 A.374.A.4.i; A.375.A.4.i; A.376.A.4.i; A.377.A.4.i; A.378.A.4.i; A.379.A.4.i;
 A.380.A.4.i; A.381.A.4.i; A.382.A.4.i; A.383.A.4.i; A.384.A.4.i; A.385.A.4.i;
 A.386.A.4.i; A.387.A.4.i; A.388.A.4.i; A.389.A.4.i; A.390.A.4.i; A.391.A.4.i;
 35 A.392.A.4.i; A.393.A.4.i; A.394.A.4.i; A.395.A.4.i; A.396.A.4.i; A.397.A.4.i;
 A.398.A.4.i; A.399.A.4.i; A.400.A.4.i; A.401.A.4.i; A.402.A.4.i; A.403.A.4.i;
 A.404.A.4.i; A.405.A.4.i; A.406.A.4.i; A.407.A.4.i; A.408.A.4.i; A.409.A.4.i;
 A.410.A.4.i; A.411.A.4.i; A.412.A.4.i; A.413.A.4.i; A.414.A.4.i; A.415.A.4.i;
 40 A.416.A.4.i; A.417.A.4.i; A.418.A.4.i; A.419.A.4.i; A.420.A.4.i; A.421.A.4.i;
 A.422.A.4.i; A.423.A.4.i; A.424.A.4.i; A.425.A.4.i; A.426.A.4.i; A.427.A.4.i;
 A.428.A.4.i; A.429.A.4.i; A.430.A.4.i; A.431.A.4.i; A.432.A.4.i; A.433.A.4.i;
 A.434.A.4.i; A.435.A.4.i; A.436.A.4.i; A.437.A.4.i; A.438.A.4.i; A.439.A.4.i;
 45 A.440.A.4.i; A.441.A.4.i; A.442.A.4.i; A.443.A.4.i; A.444.A.4.i; A.445.A.4.i;
 A.446.A.4.i; A.447.A.4.i; A.448.A.4.i; A.449.A.4.i; A.450.A.4.i; A.451.A.4.i;
 A.452.A.4.i; A.453.A.4.i; A.454.A.4.i; A.455.A.4.i; A.456.A.4.i; A.457.A.4.i;
 A.458.A.4.i; A.459.A.4.i; A.460.A.4.i; A.461.A.4.i; A.462.A.4.i; A.463.A.4.i;
 50 A.464.A.4.i; A.465.A.4.i; A.466.A.4.i; A.467.A.4.i; A.468.A.4.i; A.469.A.4.i;
 A.470.A.4.i; A.471.A.4.i; A.472.A.4.i; A.473.A.4.i; A.474.A.4.i; A.475.A.4.i;
 A.476.A.4.i; A.477.A.4.i; A.478.A.4.i; A.479.A.4.i; A.480.A.4.i; A.481.A.4.i;
 A.482.A.4.i; A.483.A.4.i; A.484.A.4.i; A.485.A.4.i; A.486.A.4.i; A.487.A.4.i;
 55 A.488.A.4.i; A.489.A.4.i; A.490.A.4.i; A.491.A.4.i; A.492.A.4.i; A.493.A.4.i;
 A.494.A.4.i; A.495.A.4.i; A.496.A.4.i; A.497.A.4.i; A.498.A.4.i; A.499.A.4.i;
 A.500.A.4.i; A.501.A.4.i; A.502.A.4.i; A.503.A.4.i; A.504.A.4.i; A.505.A.4.i;
 60 A.506.A.4.i; A.507.A.4.i; A.508.A.4.i; A.509.A.4.i; A.510.A.4.i; A.511.A.4.i;
 A.512.A.4.i; A.512.A.4.i; A.513.A.4.i; A.514.A.4.i; A.515.A.4.i; A.516.A.4.i;

65

A.517.A.4.i; A.518.A.4.i; A.519.A.4.i; A.520.A.4.i; A.521.A.4.i; A.522.A.4.i;
A.523.A.4.i; A.524.A.4.i; A.525.A.4.i; A.526.A.4.i; A.527.A.4.i; A.528.A.4.i;
5 A.529.A.4.i; A.530.A.4.i; A.531.A.4.i; A.532.A.4.i; A.533.A.4.i; A.534.A.4.i;
A.535.A.4.i; A.536.A.4.i; A.537.A.4.i; A.538.A.4.i; A.539.A.4.i; A.540.A.4.i;
A.541.A.4.i; A.542.A.4.i; A.543.A.4.i; A.544.A.4.i; A.545.A.4.i; A.546.A.4.i;
A.547.A.4.i; A.548.A.4.i; A.549.A.4.i; A.550.A.4.i; A.551.A.4.i; A.552.A.4.i;
10 A.553.A.4.i; A.554.A.4.i; A.555.A.4.i; A.556.A.4.i; A.557.A.4.i; A.558.A.4.i;
A.559.A.4.i; A.560.A.4.i; A.561.A.4.i; A.562.A.4.i; A.563.A.4.i; A.564.A.4.i;
A.565.A.4.i; A.566.A.4.i; A.567.A.4.i; A.568.A.4.i; A.569.A.4.i; A.570.A.4.i;
A.571.A.4.i; A.572.A.4.i; A.573.A.4.i; A.574.A.4.i; A.575.A.4.i; A.576.A.4.i;
15 A.577.A.4.i; A.578.A.4.i; A.579.A.4.i; A.580.A.4.i; A.581.A.4.i; A.582.A.4.i;
A.583.A.4.i; A.584.A.4.i; A.585.A.4.i; A.586.A.4.i; A.587.A.4.i; A.588.A.4.i;
A.589.A.4.i; A.590.A.4.i; A.591.A.4.i; A.592.A.4.i; A.593.A.4.i; A.594.A.4.i;
A.595.A.4.i; A.596.A.4.i; A.597.A.4.i; A.598.A.4.i; A.599.A.4.i; A.600.A.4.i;
20 A.601.A.4.i; A.602.A.4.i; A.603.A.4.i; A.604.A.4.i; A.605.A.4.i; A.606.A.4.i;
A.607.A.4.i; A.608.A.4.i; A.609.A.4.i; A.610.A.4.i; A.611.A.4.i; A.612.A.4.i;
A.613.A.4.i; A.614.A.4.i; A.615.A.4.i; A.616.A.4.i; A.617.A.4.i; A.618.A.4.i;
A.619.A.4.i; A.620.A.4.i; A.621.A.4.i; A.622.A.4.i; A.623.A.4.i; A.624.A.4.i;
25 A.625.A.4.i; A.626.A.4.i; A.627.A.4.i; A.628.A.4.i; A.629.A.4.i; A.630.A.4.i;
A.631.A.4.i; A.632.A.4.i; A.633.A.4.i; A.634.A.4.i; A.635.A.4.i; A.636.A.4.i;
A.637.A.4.i; A.638.A.4.i; A.639.A.4.i; A.640.A.4.i; A.641.A.4.i; A.642.A.4.i;
A.643.A.4.i; A.644.A.4.i; A.645.A.4.i; A.646.A.4.i; A.647.A.4.i; A.648.A.4.i;
30 A.649.A.4.i; A.650.A.4.i; A.651.A.4.i; A.652.A.4.i; A.653.A.4.i; A.654.A.4.i;
A.655.A.4.i; A.656.A.4.i; A.657.A.4.i; A.658.A.4.i; A.659.A.4.i; A.660.A.4.i;
A.2.A.11.i; A.3.A.11.i; A.4.A.11.i; A.5.A.11.i; A.6.A.11.i; A.7.A.11.i; A.9.A.11.i;
A.10.A.11.i; A.15.A.11.i; A.100.A.11.i; A.101.A.11.i; A.102.A.11.i; A.103.A.11.i;
35 A.104.A.11.i; A.105.A.11.i; A.106.A.11.i; A.107.A.11.i; A.108.A.11.i; A.109.A.11.i;
A.110.A.11.i; A.111.A.11.i; A.112.A.11.i; A.113.A.11.i; A.114.A.11.i; A.115.A.11.i;
A.116.A.11.i; A.117.A.11.i; A.118.A.11.i; A.119.A.11.i; A.120.A.11.i; A.121.A.11.i;
40 A.122.A.11.i; A.123.A.11.i; A.124.A.11.i; A.125.A.11.i; A.126.A.11.i; A.127.A.11.i;
A.128.A.11.i; A.129.A.11.i; A.130.A.11.i; A.131.A.11.i; A.132.A.11.i; A.133.A.11.i;
A.134.A.11.i; A.135.A.11.i; A.136.A.11.i; A.137.A.11.i; A.138.A.11.i; A.139.A.11.i;
A.140.A.11.i; A.141.A.11.i; A.142.A.11.i; A.143.A.11.i; A.144.A.11.i; A.145.A.11.i;
45 A.146.A.11.i; A.147.A.11.i; A.148.A.11.i; A.149.A.11.i; A.150.A.11.i; A.151.A.11.i;
A.152.A.11.i; A.153.A.11.i; A.154.A.11.i; A.155.A.11.i; A.156.A.11.i; A.157.A.11.i;
A.158.A.11.i; A.159.A.11.i; A.160.A.11.i; A.161.A.11.i; A.162.A.11.i; A.163.A.11.i;
A.164.A.11.i; A.165.A.11.i; A.166.A.11.i; A.167.A.11.i; A.168.A.11.i; A.169.A.11.i;
50 A.170.A.11.i; A.171.A.11.i; A.172.A.11.i; A.173.A.11.i; A.174.A.11.i; A.175.A.11.i;
A.176.A.11.i; A.177.A.11.i; A.178.A.11.i; A.179.A.11.i; A.180.A.11.i; A.181.A.11.i;
A.182.A.11.i; A.183.A.11.i; A.184.A.11.i; A.185.A.11.i; A.186.A.11.i; A.187.A.11.i;
A.188.A.11.i; A.189.A.11.i; A.190.A.11.i; A.191.A.11.i; A.192.A.11.i; A.193.A.11.i;
55 A.194.A.11.i; A.195.A.11.i; A.196.A.11.i; A.197.A.11.i; A.198.A.11.i; A.199.A.11.i;
A.200.A.11.i; A.201.A.11.i; A.202.A.11.i; A.203.A.11.i; A.204.A.11.i; A.205.A.11.i;
A.206.A.11.i; A.207.A.11.i; A.208.A.11.i; A.209.A.11.i; A.210.A.11.i; A.211.A.11.i;
A.212.A.11.i; A.213.A.11.i; A.214.A.11.i; A.215.A.11.i; A.216.A.11.i; A.217.A.11.i;
60 A.218.A.11.i; A.219.A.11.i; A.220.A.11.i; A.221.A.11.i; A.222.A.11.i; A.223.A.11.i;
A.224.A.11.i; A.225.A.11.i; A.226.A.11.i; A.227.A.11.i; A.228.A.11.i; A.229.A.11.i;

A.512.A.11.i; A.513.A.11.i; A.514.A.11.i; A.515.A.11.i; A.516.A.11.i; A.517.A.11.i;
A.518.A.11.i; A.519.A.11.i; A.520.A.11.i; A.521.A.11.i; A.522.A.11.i; A.523.A.11.i;
5 A.524.A.11.i; A.525.A.11.i; A.526.A.11.i; A.527.A.11.i; A.528.A.11.i; A.529.A.11.i;
A.530.A.11.i; A.531.A.11.i; A.532.A.11.i; A.533.A.11.i; A.534.A.11.i; A.535.A.11.i;
A.536.A.11.i; A.537.A.11.i; A.538.A.11.i; A.539.A.11.i; A.540.A.11.i; A.541.A.11.i;
A.542.A.11.i; A.543.A.11.i; A.544.A.11.i; A.545.A.11.i; A.546.A.11.i; A.547.A.11.i;
10 A.548.A.11.i; A.549.A.11.i; A.550.A.11.i; A.551.A.11.i; A.552.A.11.i; A.553.A.11.i;
A.554.A.11.i; A.555.A.11.i; A.556.A.11.i; A.557.A.11.i; A.558.A.11.i; A.559.A.11.i;
A.560.A.11.i; A.561.A.11.i; A.562.A.11.i; A.563.A.11.i; A.564.A.11.i; A.565.A.11.i;
A.566.A.11.i; A.567.A.11.i; A.568.A.11.i; A.569.A.11.i; A.570.A.11.i; A.571.A.11.i;
15 A.572.A.11.i; A.573.A.11.i; A.574.A.11.i; A.575.A.11.i; A.576.A.11.i; A.577.A.11.i;
A.578.A.11.i; A.579.A.11.i; A.580.A.11.i; A.581.A.11.i; A.582.A.11.i; A.583.A.11.i;
A.584.A.11.i; A.585.A.11.i; A.586.A.11.i; A.587.A.11.i; A.588.A.11.i; A.589.A.11.i;
A.590.A.11.i; A.591.A.11.i; A.592.A.11.i; A.593.A.11.i; A.594.A.11.i; A.595.A.11.i;
20 A.596.A.11.i; A.597.A.11.i; A.598.A.11.i; A.599.A.11.i; A.600.A.11.i; A.601.A.11.i;
A.602.A.11.i; A.603.A.11.i; A.604.A.11.i; A.605.A.11.i; A.606.A.11.i; A.607.A.11.i;
A.608.A.11.i; A.609.A.11.i; A.610.A.11.i; A.611.A.11.i; A.612.A.11.i; A.613.A.11.i;
A.614.A.11.i; A.615.A.11.i; A.616.A.11.i; A.617.A.11.i; A.618.A.11.i; A.619.A.11.i;
25 A.620.A.11.i; A.621.A.11.i; A.622.A.11.i; A.623.A.11.i; A.624.A.11.i; A.625.A.11.i;
A.626.A.11.i; A.627.A.11.i; A.628.A.11.i; A.629.A.11.i; A.630.A.11.i; A.631.A.11.i;
A.632.A.11.i; A.633.A.11.i; A.634.A.11.i; A.635.A.11.i; A.636.A.11.i; A.637.A.11.i;
A.638.A.11.i; A.639.A.11.i; A.640.A.11.i; A.641.A.11.i; A.642.A.11.i; A.643.A.11.i;
30 A.644.A.11.i; A.645.A.11.i; A.646.A.11.i; A.647.A.11.i; A.648.A.11.i; A.649.A.11.i;
A.650.A.11.i; A.651.A.11.i; A.652.A.11.i; A.653.A.11.i; A.654.A.11.i; A.655.A.11.i;
A.656.A.11.i; A.657.A.11.i; A.658.A.11.i; A.659.A.11.i; A.660.A.11.i; A.2.B.4.i;
A.3.B.4.i; A.4.B.4.i; A.5.B.4.i; A.6.B.4.i; A.7.B.4.i; A.9.B.4.i; A.10.B.4.i; A.15.B.4.i;
35 A.100.B.4.i; A.101.B.4.i; A.102.B.4.i; A.103.B.4.i; A.104.B.4.i; A.105.B.4.i;
A.106.B.4.i; A.107.B.4.i; A.108.B.4.i; A.109.B.4.i; A.110.B.4.i; A.111.B.4.i;
A.112.B.4.i; A.113.B.4.i; A.114.B.4.i; A.115.B.4.i; A.116.B.4.i; A.117.B.4.i;
A.118.B.4.i; A.119.B.4.i; A.120.B.4.i; A.121.B.4.i; A.122.B.4.i; A.123.B.4.i;
40 A.124.B.4.i; A.125.B.4.i; A.126.B.4.i; A.127.B.4.i; A.128.B.4.i; A.129.B.4.i;
A.130.B.4.i; A.131.B.4.i; A.132.B.4.i; A.133.B.4.i; A.134.B.4.i; A.135.B.4.i;
A.136.B.4.i; A.137.B.4.i; A.138.B.4.i; A.139.B.4.i; A.140.B.4.i; A.141.B.4.i;
A.142.B.4.i; A.143.B.4.i; A.144.B.4.i; A.145.B.4.i; A.146.B.4.i; A.147.B.4.i;
45 A.148.B.4.i; A.149.B.4.i; A.150.B.4.i; A.151.B.4.i; A.152.B.4.i; A.153.B.4.i;
A.154.B.4.i; A.155.B.4.i; A.156.B.4.i; A.157.B.4.i; A.158.B.4.i; A.159.B.4.i;
A.160.B.4.i; A.161.B.4.i; A.162.B.4.i; A.163.B.4.i; A.164.B.4.i; A.165.B.4.i;
A.166.B.4.i; A.167.B.4.i; A.168.B.4.i; A.169.B.4.i; A.170.B.4.i; A.171.B.4.i;
50 A.172.B.4.i; A.173.B.4.i; A.174.B.4.i; A.175.B.4.i; A.176.B.4.i; A.177.B.4.i;
A.178.B.4.i; A.179.B.4.i; A.180.B.4.i; A.181.B.4.i; A.182.B.4.i; A.183.B.4.i;
A.184.B.4.i; A.185.B.4.i; A.186.B.4.i; A.187.B.4.i; A.188.B.4.i; A.189.B.4.i;
55 A.190.B.4.i; A.191.B.4.i; A.192.B.4.i; A.193.B.4.i; A.194.B.4.i; A.195.B.4.i;
A.196.B.4.i; A.197.B.4.i; A.198.B.4.i; A.199.B.4.i; A.200.B.4.i; A.201.B.4.i;
A.202.B.4.i; A.203.B.4.i; A.204.B.4.i; A.205.B.4.i; A.206.B.4.i; A.207.B.4.i;
A.208.B.4.i; A.209.B.4.i; A.210.B.4.i; A.211.B.4.i; A.212.B.4.i; A.213.B.4.i;
60 A.214.B.4.i; A.215.B.4.i; A.216.B.4.i; A.217.B.4.i; A.218.B.4.i; A.219.B.4.i;
A.220.B.4.i; A.221.B.4.i; A.222.B.4.i; A.223.B.4.i; A.224.B.4.i; A.225.B.4.i;

A.226.B.4.i; A.227.B.4.i; A.228.B.4.i; A.229.B.4.i; A.230.B.4.i; A.231.B.4.i;
 A.232.B.4.i; A.233.B.4.i; A.234.B.4.i; A.235.B.4.i; A.236.B.4.i; A.237.B.4.i;
 5 A.238.B.4.i; A.239.B.4.i; A.240.B.4.i; A.241.B.4.i; A.242.B.4.i; A.243.B.4.i;
 A.244.B.4.i; A.245.B.4.i; A.246.B.4.i; A.247.B.4.i; A.248.B.4.i; A.249.B.4.i;
 A.250.B.4.i; A.251.B.4.i; A.252.B.4.i; A.253.B.4.i; A.254.B.4.i; A.255.B.4.i;
 A.256.B.4.i; A.257.B.4.i; A.258.B.4.i; A.259.B.4.i; A.260.B.4.i; A.261.B.4.i;
 10 A.262.B.4.i; A.263.B.4.i; A.264.B.4.i; A.265.B.4.i; A.266.B.4.i; A.267.B.4.i;
 A.268.B.4.i; A.269.B.4.i; A.270.B.4.i; A.271.B.4.i; A.272.B.4.i; A.273.B.4.i;
 A.274.B.4.i; A.275.B.4.i; A.276.B.4.i; A.277.B.4.i; A.278.B.4.i; A.279.B.4.i;
 A.280.B.4.i; A.281.B.4.i; A.282.B.4.i; A.283.B.4.i; A.284.B.4.i; A.285.B.4.i;
 15 A.286.B.4.i; A.287.B.4.i; A.288.B.4.i; A.289.B.4.i; A.290.B.4.i; A.291.B.4.i;
 A.292.B.4.i; A.293.B.4.i; A.294.B.4.i; A.295.B.4.i; A.296.B.4.i; A.297.B.4.i;
 A.298.B.4.i; A.299.B.4.i; A.300.B.4.i; A.301.B.4.i; A.302.B.4.i; A.303.B.4.i;
 A.304.B.4.i; A.305.B.4.i; A.306.B.4.i; A.307.B.4.i; A.308.B.4.i; A.309.B.4.i;
 20 A.310.B.4.i; A.311.B.4.i; A.312.B.4.i; A.313.B.4.i; A.314.B.4.i; A.315.B.4.i;
 A.316.B.4.i; A.317.B.4.i; A.318.B.4.i; A.319.B.4.i; A.320.B.4.i; A.321.B.4.i;
 A.323.B.4.i; A.324.B.4.i; A.325.B.4.i; A.326.B.4.i; A.327.B.4.i; A.328.B.4.i;
 A.329.B.4.i; A.330.B.4.i; A.331.B.4.i; A.332.B.4.i; A.333.B.4.i; A.334.B.4.i;
 25 A.335.B.4.i; A.336.B.4.i; A.337.B.4.i; A.338.B.4.i; A.339.B.4.i; A.340.B.4.i;
 A.341.B.4.i; A.342.B.4.i; A.343.B.4.i; A.344.B.4.i; A.345.B.4.i; A.346.B.4.i;
 A.347.B.4.i; A.348.B.4.i; A.349.B.4.i; A.350.B.4.i; A.351.B.4.i; A.352.B.4.i;
 A.353.B.4.i; A.354.B.4.i; A.355.B.4.i; A.356.B.4.i; A.357.B.4.i; A.358.B.4.i;
 30 A.359.B.4.i; A.360.B.4.i; A.361.B.4.i; A.362.B.4.i; A.363.B.4.i; A.364.B.4.i;
 A.365.B.4.i; A.366.B.4.i; A.367.B.4.i; A.368.B.4.i; A.369.B.4.i; A.370.B.4.i;
 A.371.B.4.i; A.372.B.4.i; A.373.B.4.i; A.374.B.4.i; A.375.B.4.i; A.376.B.4.i;
 A.377.B.4.i; A.378.B.4.i; A.379.B.4.i; A.380.B.4.i; A.381.B.4.i; A.382.B.4.i;
 35 A.383.B.4.i; A.384.B.4.i; A.385.B.4.i; A.386.B.4.i; A.387.B.4.i; A.388.B.4.i;
 A.389.B.4.i; A.390.B.4.i; A.391.B.4.i; A.392.B.4.i; A.393.B.4.i; A.394.B.4.i;
 A.395.B.4.i; A.396.B.4.i; A.397.B.4.i; A.398.B.4.i; A.399.B.4.i; A.400.B.4.i;
 40 A.401.B.4.i; A.402.B.4.i; A.403.B.4.i; A.404.B.4.i; A.405.B.4.i; A.406.B.4.i;
 A.407.B.4.i; A.408.B.4.i; A.409.B.4.i; A.410.B.4.i; A.411.B.4.i; A.412.B.4.i;
 A.413.B.4.i; A.414.B.4.i; A.415.B.4.i; A.416.B.4.i; A.417.B.4.i; A.418.B.4.i;
 A.419.B.4.i; A.420.B.4.i; A.421.B.4.i; A.422.B.4.i; A.423.B.4.i; A.424.B.4.i;
 45 A.425.B.4.i; A.426.B.4.i; A.427.B.4.i; A.428.B.4.i; A.429.B.4.i; A.430.B.4.i;
 A.431.B.4.i; A.432.B.4.i; A.433.B.4.i; A.434.B.4.i; A.435.B.4.i; A.436.B.4.i;
 A.437.B.4.i; A.438.B.4.i; A.439.B.4.i; A.440.B.4.i; A.441.B.4.i; A.442.B.4.i;
 A.443.B.4.i; A.444.B.4.i; A.445.B.4.i; A.446.B.4.i; A.447.B.4.i; A.448.B.4.i;
 50 A.449.B.4.i; A.450.B.4.i; A.451.B.4.i; A.452.B.4.i; A.453.B.4.i; A.454.B.4.i;
 A.455.B.4.i; A.456.B.4.i; A.457.B.4.i; A.458.B.4.i; A.459.B.4.i; A.460.B.4.i;
 A.461.B.4.i; A.462.B.4.i; A.463.B.4.i; A.464.B.4.i; A.465.B.4.i; A.466.B.4.i;
 A.467.B.4.i; A.468.B.4.i; A.469.B.4.i; A.470.B.4.i; A.471.B.4.i; A.472.B.4.i;
 55 A.473.B.4.i; A.474.B.4.i; A.475.B.4.i; A.476.B.4.i; A.477.B.4.i; A.478.B.4.i;
 A.479.B.4.i; A.480.B.4.i; A.481.B.4.i; A.482.B.4.i; A.483.B.4.i; A.484.B.4.i;
 A.485.B.4.i; A.486.B.4.i; A.487.B.4.i; A.488.B.4.i; A.489.B.4.i; A.490.B.4.i;
 A.491.B.4.i; A.492.B.4.i; A.493.B.4.i; A.494.B.4.i; A.495.B.4.i; A.496.B.4.i;
 60 A.497.B.4.i; A.498.B.4.i; A.499.B.4.i; A.500.B.4.i; A.501.B.4.i; A.502.B.4.i;
 A.503.B.4.i; A.504.B.4.i; A.505.B.4.i; A.506.B.4.i; A.507.B.4.i; A.508.B.4.i;

65

5 A.509.B.4.i; A.510.B.4.i; A.511.B.4.i; A.512.B.4.i; A.512.B.4.i; A.513.B.4.i;
 A.514.B.4.i; A.515.B.4.i; A.516.B.4.i; A.517.B.4.i; A.518.B.4.i; A.519.B.4.i;
 A.520.B.4.i; A.521.B.4.i; A.522.B.4.i; A.523.B.4.i; A.524.B.4.i; A.525.B.4.i;
 A.526.B.4.i; A.527.B.4.i; A.528.B.4.i; A.529.B.4.i; A.530.B.4.i; A.531.B.4.i;
 A.532.B.4.i; A.533.B.4.i; A.534.B.4.i; A.535.B.4.i; A.536.B.4.i; A.537.B.4.i;
 A.538.B.4.i; A.539.B.4.i; A.540.B.4.i; A.541.B.4.i; A.542.B.4.i; A.543.B.4.i;
 10 A.544.B.4.i; A.545.B.4.i; A.546.B.4.i; A.547.B.4.i; A.548.B.4.i; A.549.B.4.i;
 A.550.B.4.i; A.551.B.4.i; A.552.B.4.i; A.553.B.4.i; A.554.B.4.i; A.555.B.4.i;
 A.556.B.4.i; A.557.B.4.i; A.558.B.4.i; A.559.B.4.i; A.560.B.4.i; A.561.B.4.i;
 A.562.B.4.i; A.563.B.4.i; A.564.B.4.i; A.565.B.4.i; A.566.B.4.i; A.567.B.4.i;
 15 A.568.B.4.i; A.569.B.4.i; A.570.B.4.i; A.571.B.4.i; A.572.B.4.i; A.573.B.4.i;
 A.574.B.4.i; A.575.B.4.i; A.576.B.4.i; A.577.B.4.i; A.578.B.4.i; A.579.B.4.i;
 A.580.B.4.i; A.581.B.4.i; A.582.B.4.i; A.583.B.4.i; A.584.B.4.i; A.585.B.4.i;
 A.586.B.4.i; A.587.B.4.i; A.588.B.4.i; A.589.B.4.i; A.590.B.4.i; A.591.B.4.i;
 20 A.592.B.4.i; A.593.B.4.i; A.594.B.4.i; A.595.B.4.i; A.596.B.4.i; A.597.B.4.i;
 A.598.B.4.i; A.599.B.4.i; A.600.B.4.i; A.601.B.4.i; A.602.B.4.i; A.603.B.4.i;
 A.604.B.4.i; A.605.B.4.i; A.606.B.4.i; A.607.B.4.i; A.608.B.4.i; A.609.B.4.i;
 A.610.B.4.i; A.611.B.4.i; A.612.B.4.i; A.613.B.4.i; A.614.B.4.i; A.615.B.4.i;
 25 A.616.B.4.i; A.617.B.4.i; A.618.B.4.i; A.619.B.4.i; A.620.B.4.i; A.621.B.4.i;
 A.622.B.4.i; A.623.B.4.i; A.624.B.4.i; A.625.B.4.i; A.626.B.4.i; A.627.B.4.i;
 A.628.B.4.i; A.629.B.4.i; A.630.B.4.i; A.631.B.4.i; A.632.B.4.i; A.633.B.4.i;
 A.634.B.4.i; A.635.B.4.i; A.636.B.4.i; A.637.B.4.i; A.638.B.4.i; A.639.B.4.i;
 30 A.640.B.4.i; A.641.B.4.i; A.642.B.4.i; A.643.B.4.i; A.644.B.4.i; A.645.B.4.i;
 A.646.B.4.i; A.647.B.4.i; A.648.B.4.i; A.649.B.4.i; A.650.B.4.i; A.651.B.4.i;
 A.652.B.4.i; A.653.B.4.i; A.654.B.4.i; A.655.B.4.i; A.656.B.4.i; A.657.B.4.i;
 A.658.B.4.i; A.659.B.4.i; A.660.B.4.i; A.2.B.11.i; A.3.B.11.i; A.4.B.11.i; A.5.B.11.i;
 35 A.6.B.11.i; A.7.B.11.i; A.9.B.11.i; A.10.B.11.i; A.15.B.11.i; A.100.B.11.i;
 A.101.B.11.i; A.102.B.11.i; A.103.B.11.i; A.104.B.11.i; A.105.B.11.i; A.106.B.11.i;
 A.107.B.11.i; A.108.B.11.i; A.109.B.11.i; A.110.B.11.i; A.111.B.11.i; A.112.B.11.i;
 40 A.113.B.11.i; A.114.B.11.i; A.115.B.11.i; A.116.B.11.i; A.117.B.11.i; A.118.B.11.i;
 A.119.B.11.i; A.120.B.11.i; A.121.B.11.i; A.122.B.11.i; A.123.B.11.i; A.124.B.11.i;
 A.125.B.11.i; A.126.B.11.i; A.127.B.11.i; A.128.B.11.i; A.129.B.11.i; A.130.B.11.i;
 A.131.B.11.i; A.132.B.11.i; A.133.B.11.i; A.134.B.11.i; A.135.B.11.i; A.136.B.11.i;
 45 A.137.B.11.i; A.138.B.11.i; A.139.B.11.i; A.140.B.11.i; A.141.B.11.i; A.142.B.11.i;
 A.143.B.11.i; A.144.B.11.i; A.145.B.11.i; A.146.B.11.i; A.147.B.11.i; A.148.B.11.i;
 A.149.B.11.i; A.150.B.11.i; A.151.B.11.i; A.152.B.11.i; A.153.B.11.i; A.154.B.11.i;
 A.155.B.11.i; A.156.B.11.i; A.157.B.11.i; A.158.B.11.i; A.159.B.11.i; A.160.B.11.i;
 50 A.161.B.11.i; A.162.B.11.i; A.163.B.11.i; A.164.B.11.i; A.165.B.11.i; A.166.B.11.i;
 A.167.B.11.i; A.168.B.11.i; A.169.B.11.i; A.170.B.11.i; A.171.B.11.i; A.172.B.11.i;
 A.173.B.11.i; A.174.B.11.i; A.175.B.11.i; A.176.B.11.i; A.177.B.11.i; A.178.B.11.i;
 A.179.B.11.i; A.180.B.11.i; A.181.B.11.i; A.182.B.11.i; A.183.B.11.i; A.184.B.11.i;
 55 A.185.B.11.i; A.186.B.11.i; A.187.B.11.i; A.188.B.11.i; A.189.B.11.i; A.190.B.11.i;
 A.191.B.11.i; A.192.B.11.i; A.193.B.11.i; A.194.B.11.i; A.195.B.11.i; A.196.B.11.i;
 A.197.B.11.i; A.198.B.11.i; A.199.B.11.i; A.200.B.11.i; A.201.B.11.i; A.202.B.11.i;
 A.203.B.11.i; A.204.B.11.i; A.205.B.11.i; A.206.B.11.i; A.207.B.11.i; A.208.B.11.i;
 60 A.209.B.11.i; A.210.B.11.i; A.211.B.11.i; A.212.B.11.i; A.213.B.11.i; A.214.B.11.i;
 A.215.B.11.i; A.216.B.11.i; A.217.B.11.i; A.218.B.11.i; A.219.B.11.i; A.220.B.11.i;

[illegible]

U. 56128 C2

U A 5 6 1 2 8 C 2

A.504.B.11.i; A.505.B.11.i; A.506.B.11.i; A.507.B.11.i; A.508.B.11.i; A.509.B.11.i;
 A.510.B.11.i; A.511.B.11.i; A.512.B.11.i; A.512.B.11.i; A.513.B.11.i; A.514.B.11.i;
 5 A.515.B.11.i; A.516.B.11.i; A.517.B.11.i; A.518.B.11.i; A.519.B.11.i; A.520.B.11.i;
 A.521.B.11.i; A.522.B.11.i; A.523.B.11.i; A.524.B.11.i; A.525.B.11.i; A.526.B.11.i;
 A.527.B.11.i; A.528.B.11.i; A.529.B.11.i; A.530.B.11.i; A.531.B.11.i; A.532.B.11.i;
 A.533.B.11.i; A.534.B.11.i; A.535.B.11.i; A.536.B.11.i; A.537.B.11.i; A.538.B.11.i;
 10 A.539.B.11.i; A.540.B.11.i; A.541.B.11.i; A.542.B.11.i; A.543.B.11.i; A.544.B.11.i;
 A.545.B.11.i; A.546.B.11.i; A.547.B.11.i; A.548.B.11.i; A.549.B.11.i; A.550.B.11.i;
 A.551.B.11.i; A.552.B.11.i; A.553.B.11.i; A.554.B.11.i; A.555.B.11.i; A.556.B.11.i;
 A.557.B.11.i; A.558.B.11.i; A.559.B.11.i; A.560.B.11.i; A.561.B.11.i; A.562.B.11.i;
 15 A.563.B.11.i; A.564.B.11.i; A.565.B.11.i; A.566.B.11.i; A.567.B.11.i; A.568.B.11.i;
 A.569.B.11.i; A.570.B.11.i; A.571.B.11.i; A.572.B.11.i; A.573.B.11.i; A.574.B.11.i;
 A.575.B.11.i; A.576.B.11.i; A.577.B.11.i; A.578.B.11.i; A.579.B.11.i; A.580.B.11.i;
 A.581.B.11.i; A.582.B.11.i; A.583.B.11.i; A.584.B.11.i; A.585.B.11.i; A.586.B.11.i;
 20 A.587.B.11.i; A.588.B.11.i; A.589.B.11.i; A.590.B.11.i; A.591.B.11.i; A.592.B.11.i;
 A.593.B.11.i; A.594.B.11.i; A.595.B.11.i; A.596.B.11.i; A.597.B.11.i; A.598.B.11.i;
 A.599.B.11.i; A.600.B.11.i; A.601.B.11.i; A.602.B.11.i; A.603.B.11.i; A.604.B.11.i;
 A.605.B.11.i; A.606.B.11.i; A.607.B.11.i; A.608.B.11.i; A.609.B.11.i; A.610.B.11.i;
 25 A.611.B.11.i; A.612.B.11.i; A.613.B.11.i; A.614.B.11.i; A.615.B.11.i; A.616.B.11.i;
 A.617.B.11.i; A.618.B.11.i; A.619.B.11.i; A.620.B.11.i; A.621.B.11.i; A.622.B.11.i;
 A.623.B.11.i; A.624.B.11.i; A.625.B.11.i; A.626.B.11.i; A.627.B.11.i; A.628.B.11.i;
 A.629.B.11.i; A.630.B.11.i; A.631.B.11.i; A.632.B.11.i; A.633.B.11.i; A.634.B.11.i;
 30 A.635.B.11.i; A.636.B.11.i; A.637.B.11.i; A.638.B.11.i; A.639.B.11.i; A.640.B.11.i;
 A.641.B.11.i; A.642.B.11.i; A.643.B.11.i; A.644.B.11.i; A.645.B.11.i; A.646.B.11.i;
 A.647.B.11.i; A.648.B.11.i; A.649.B.11.i; A.650.B.11.i; A.651.B.11.i; A.652.B.11.i;
 A.653.B.11.i; A.654.B.11.i; A.655.B.11.i; A.656.B.11.i; A.657.B.11.i; A.658.B.11.i;
 35 A.659.B.11.i; A.660.B.11.i; A.2.C.4.i; A.3.C.4.i; A.4.C.4.i; A.5.C.4.i; A.6.C.4.i;
 A.7.C.4.i; A.9.C.4.i; A.10.C.4.i; A.15.C.4.i; A.100.C.4.i; A.101.C.4.i; A.102.C.4.i;
 A.103.C.4.i; A.104.C.4.i; A.105.C.4.i; A.106.C.4.i; A.107.C.4.i; A.108.C.4.i;
 40 A.109.C.4.i; A.110.C.4.i; A.111.C.4.i; A.112.C.4.i; A.113.C.4.i; A.114.C.4.i;
 A.115.C.4.i; A.116.C.4.i; A.117.C.4.i; A.118.C.4.i; A.119.C.4.i; A.120.C.4.i;
 A.121.C.4.i; A.122.C.4.i; A.123.C.4.i; A.124.C.4.i; A.125.C.4.i; A.126.C.4.i;
 A.127.C.4.i; A.128.C.4.i; A.129.C.4.i; A.130.C.4.i; A.131.C.4.i; A.132.C.4.i;
 45 A.133.C.4.i; A.134.C.4.i; A.135.C.4.i; A.136.C.4.i; A.137.C.4.i; A.138.C.4.i;
 A.139.C.4.i; A.140.C.4.i; A.141.C.4.i; A.142.C.4.i; A.143.C.4.i; A.144.C.4.i;
 A.145.C.4.i; A.146.C.4.i; A.147.C.4.i; A.148.C.4.i; A.149.C.4.i; A.150.C.4.i;
 A.151.C.4.i; A.152.C.4.i; A.153.C.4.i; A.154.C.4.i; A.155.C.4.i; A.156.C.4.i;
 50 A.157.C.4.i; A.158.C.4.i; A.159.C.4.i; A.160.C.4.i; A.161.C.4.i; A.162.C.4.i;
 A.163.C.4.i; A.164.C.4.i; A.165.C.4.i; A.166.C.4.i; A.167.C.4.i; A.168.C.4.i;
 A.169.C.4.i; A.170.C.4.i; A.171.C.4.i; A.172.C.4.i; A.173.C.4.i; A.174.C.4.i;
 A.175.C.4.i; A.176.C.4.i; A.177.C.4.i; A.178.C.4.i; A.179.C.4.i; A.180.C.4.i;
 55 A.181.C.4.i; A.182.C.4.i; A.183.C.4.i; A.184.C.4.i; A.185.C.4.i; A.186.C.4.i;
 A.187.C.4.i; A.188.C.4.i; A.189.C.4.i; A.190.C.4.i; A.191.C.4.i; A.192.C.4.i;
 A.193.C.4.i; A.194.C.4.i; A.195.C.4.i; A.196.C.4.i; A.197.C.4.i; A.198.C.4.i;
 A.199.C.4.i; A.200.C.4.i; A.201.C.4.i; A.202.C.4.i; A.203.C.4.i; A.204.C.4.i;
 60 A.205.C.4.i; A.206.C.4.i; A.207.C.4.i; A.208.C.4.i; A.209.C.4.i; A.210.C.4.i;
 A.211.C.4.i; A.212.C.4.i; A.213.C.4.i; A.214.C.4.i; A.215.C.4.i; A.216.C.4.i;

A.217.C.4.i; A.218.C.4.i; A.219.C.4.i; A.220.C.4.i; A.221.C.4.i; A.222.C.4.i;
 A.223.C.4.i; A.224.C.4.i; A.225.C.4.i; A.226.C.4.i; A.227.C.4.i; A.228.C.4.i;
 5 A.229.C.4.i; A.230.C.4.i; A.231.C.4.i; A.232.C.4.i; A.233.C.4.i; A.234.C.4.i;
 A.235.C.4.i; A.236.C.4.i; A.237.C.4.i; A.238.C.4.i; A.239.C.4.i; A.240.C.4.i;
 A.241.C.4.i; A.242.C.4.i; A.243.C.4.i; A.244.C.4.i; A.245.C.4.i; A.246.C.4.i;
 A.247.C.4.i; A.248.C.4.i; A.249.C.4.i; A.250.C.4.i; A.251.C.4.i; A.252.C.4.i;
 10 A.253.C.4.i; A.254.C.4.i; A.255.C.4.i; A.256.C.4.i; A.257.C.4.i; A.258.C.4.i;
 A.259.C.4.i; A.260.C.4.i; A.261.C.4.i; A.262.C.4.i; A.263.C.4.i; A.264.C.4.i;
 A.265.C.4.i; A.266.C.4.i; A.267.C.4.i; A.268.C.4.i; A.269.C.4.i; A.270.C.4.i;
 A.271.C.4.i; A.272.C.4.i; A.273.C.4.i; A.274.C.4.i; A.275.C.4.i; A.276.C.4.i;
 15 A.277.C.4.i; A.278.C.4.i; A.279.C.4.i; A.280.C.4.i; A.281.C.4.i; A.282.C.4.i;
 A.283.C.4.i; A.284.C.4.i; A.285.C.4.i; A.286.C.4.i; A.287.C.4.i; A.288.C.4.i;
 A.289.C.4.i; A.290.C.4.i; A.291.C.4.i; A.292.C.4.i; A.293.C.4.i; A.294.C.4.i;
 A.295.C.4.i; A.296.C.4.i; A.297.C.4.i; A.298.C.4.i; A.299.C.4.i; A.300.C.4.i;
 20 A.301.C.4.i; A.302.C.4.i; A.303.C.4.i; A.304.C.4.i; A.305.C.4.i; A.306.C.4.i;
 A.307.C.4.i; A.308.C.4.i; A.309.C.4.i; A.310.C.4.i; A.311.C.4.i; A.312.C.4.i;
 A.313.C.4.i; A.314.C.4.i; A.315.C.4.i; A.316.C.4.i; A.317.C.4.i; A.318.C.4.i;
 A.319.C.4.i; A.320.C.4.i; A.321.C.4.i; A.323.C.4.i; A.324.C.4.i; A.325.C.4.i;
 25 A.326.C.4.i; A.327.C.4.i; A.328.C.4.i; A.329.C.4.i; A.330.C.4.i; A.331.C.4.i;
 A.332.C.4.i; A.333.C.4.i; A.334.C.4.i; A.335.C.4.i; A.336.C.4.i; A.337.C.4.i;
 A.338.C.4.i; A.339.C.4.i; A.340.C.4.i; A.341.C.4.i; A.342.C.4.i; A.343.C.4.i;
 A.344.C.4.i; A.345.C.4.i; A.346.C.4.i; A.347.C.4.i; A.348.C.4.i; A.349.C.4.i;
 30 A.350.C.4.i; A.351.C.4.i; A.352.C.4.i; A.353.C.4.i; A.354.C.4.i; A.355.C.4.i;
 A.356.C.4.i; A.357.C.4.i; A.358.C.4.i; A.359.C.4.i; A.360.C.4.i; A.361.C.4.i;
 A.362.C.4.i; A.363.C.4.i; A.364.C.4.i; A.365.C.4.i; A.366.C.4.i; A.367.C.4.i;
 A.368.C.4.i; A.369.C.4.i; A.370.C.4.i; A.371.C.4.i; A.372.C.4.i; A.373.C.4.i;
 35 A.374.C.4.i; A.375.C.4.i; A.376.C.4.i; A.377.C.4.i; A.378.C.4.i; A.379.C.4.i;
 A.380.C.4.i; A.381.C.4.i; A.382.C.4.i; A.383.C.4.i; A.384.C.4.i; A.385.C.4.i;
 A.386.C.4.i; A.387.C.4.i; A.388.C.4.i; A.389.C.4.i; A.390.C.4.i; A.391.C.4.i;
 A.392.C.4.i; A.393.C.4.i; A.394.C.4.i; A.395.C.4.i; A.396.C.4.i; A.397.C.4.i;
 40 A.398.C.4.i; A.399.C.4.i; A.400.C.4.i; A.401.C.4.i; A.402.C.4.i; A.403.C.4.i;
 A.404.C.4.i; A.405.C.4.i; A.406.C.4.i; A.407.C.4.i; A.408.C.4.i; A.409.C.4.i;
 A.410.C.4.i; A.411.C.4.i; A.412.C.4.i; A.413.C.4.i; A.414.C.4.i; A.415.C.4.i;
 45 A.416.C.4.i; A.417.C.4.i; A.418.C.4.i; A.419.C.4.i; A.420.C.4.i; A.421.C.4.i;
 A.422.C.4.i; A.423.C.4.i; A.424.C.4.i; A.425.C.4.i; A.426.C.4.i; A.427.C.4.i;
 A.428.C.4.i; A.429.C.4.i; A.430.C.4.i; A.431.C.4.i; A.432.C.4.i; A.433.C.4.i;
 A.434.C.4.i; A.435.C.4.i; A.436.C.4.i; A.437.C.4.i; A.438.C.4.i; A.439.C.4.i;
 50 A.440.C.4.i; A.441.C.4.i; A.442.C.4.i; A.443.C.4.i; A.444.C.4.i; A.445.C.4.i;
 A.446.C.4.i; A.447.C.4.i; A.448.C.4.i; A.449.C.4.i; A.450.C.4.i; A.451.C.4.i;
 A.452.C.4.i; A.453.C.4.i; A.454.C.4.i; A.455.C.4.i; A.456.C.4.i; A.457.C.4.i;
 A.458.C.4.i; A.459.C.4.i; A.460.C.4.i; A.461.C.4.i; A.462.C.4.i; A.463.C.4.i;
 55 A.464.C.4.i; A.465.C.4.i; A.466.C.4.i; A.467.C.4.i; A.468.C.4.i; A.469.C.4.i;
 A.470.C.4.i; A.471.C.4.i; A.472.C.4.i; A.473.C.4.i; A.474.C.4.i; A.475.C.4.i;
 A.476.C.4.i; A.477.C.4.i; A.478.C.4.i; A.479.C.4.i; A.480.C.4.i; A.481.C.4.i;
 A.482.C.4.i; A.483.C.4.i; A.484.C.4.i; A.485.C.4.i; A.486.C.4.i; A.487.C.4.i;
 60 A.488.C.4.i; A.489.C.4.i; A.490.C.4.i; A.491.C.4.i; A.492.C.4.i; A.493.C.4.i;
 A.494.C.4.i; A.495.C.4.i; A.496.C.4.i; A.497.C.4.i; A.498.C.4.i; A.499.C.4.i;

65

5 A.500.C.4.i; A.501.C.4.i; A.502.C.4.i; A.503.C.4.i; A.504.C.4.i; A.505.C.4.i;
 A.506.C.4.i; A.507.C.4.i; A.508.C.4.i; A.509.C.4.i; A.510.C.4.i; A.511.C.4.i;
 A.512.C.4.i; A.512.C.4.i; A.513.C.4.i; A.514.C.4.i; A.515.C.4.i; A.516.C.4.i;
 A.517.C.4.i; A.518.C.4.i; A.519.C.4.i; A.520.C.4.i; A.521.C.4.i; A.522.C.4.i;
 A.523.C.4.i; A.524.C.4.i; A.525.C.4.i; A.526.C.4.i; A.527.C.4.i; A.528.C.4.i;
 A.529.C.4.i; A.530.C.4.i; A.531.C.4.i; A.532.C.4.i; A.533.C.4.i; A.534.C.4.i;
 10 A.535.C.4.i; A.536.C.4.i; A.537.C.4.i; A.538.C.4.i; A.539.C.4.i; A.540.C.4.i;
 A.541.C.4.i; A.542.C.4.i; A.543.C.4.i; A.544.C.4.i; A.545.C.4.i; A.546.C.4.i;
 A.547.C.4.i; A.548.C.4.i; A.549.C.4.i; A.550.C.4.i; A.551.C.4.i; A.552.C.4.i;
 A.553.C.4.i; A.554.C.4.i; A.555.C.4.i; A.556.C.4.i; A.557.C.4.i; A.558.C.4.i;
 15 A.559.C.4.i; A.560.C.4.i; A.561.C.4.i; A.562.C.4.i; A.563.C.4.i; A.564.C.4.i;
 A.565.C.4.i; A.566.C.4.i; A.567.C.4.i; A.568.C.4.i; A.569.C.4.i; A.570.C.4.i;
 A.571.C.4.i; A.572.C.4.i; A.573.C.4.i; A.574.C.4.i; A.575.C.4.i; A.576.C.4.i;
 A.577.C.4.i; A.578.C.4.i; A.579.C.4.i; A.580.C.4.i; A.581.C.4.i; A.582.C.4.i;
 20 A.583.C.4.i; A.584.C.4.i; A.585.C.4.i; A.586.C.4.i; A.587.C.4.i; A.588.C.4.i;
 A.589.C.4.i; A.590.C.4.i; A.591.C.4.i; A.592.C.4.i; A.593.C.4.i; A.594.C.4.i;
 A.595.C.4.i; A.596.C.4.i; A.597.C.4.i; A.598.C.4.i; A.599.C.4.i; A.600.C.4.i;
 A.601.C.4.i; A.602.C.4.i; A.603.C.4.i; A.604.C.4.i; A.605.C.4.i; A.606.C.4.i;
 25 A.607.C.4.i; A.608.C.4.i; A.609.C.4.i; A.610.C.4.i; A.611.C.4.i; A.612.C.4.i;
 A.613.C.4.i; A.614.C.4.i; A.615.C.4.i; A.616.C.4.i; A.617.C.4.i; A.618.C.4.i;
 A.619.C.4.i; A.620.C.4.i; A.621.C.4.i; A.622.C.4.i; A.623.C.4.i; A.624.C.4.i;
 A.625.C.4.i; A.626.C.4.i; A.627.C.4.i; A.628.C.4.i; A.629.C.4.i; A.630.C.4.i;
 30 A.631.C.4.i; A.632.C.4.i; A.633.C.4.i; A.634.C.4.i; A.635.C.4.i; A.636.C.4.i;
 A.637.C.4.i; A.638.C.4.i; A.639.C.4.i; A.640.C.4.i; A.641.C.4.i; A.642.C.4.i;
 A.643.C.4.i; A.644.C.4.i; A.645.C.4.i; A.646.C.4.i; A.647.C.4.i; A.648.C.4.i;
 A.649.C.4.i; A.650.C.4.i; A.651.C.4.i; A.652.C.4.i; A.653.C.4.i; A.654.C.4.i;
 35 A.655.C.4.i; A.656.C.4.i; A.657.C.4.i; A.658.C.4.i; A.659.C.4.i; A.660.C.4.i;
 A.2.C.11.i; A.3.C.11.i; A.4.C.11.i; A.5.C.11.i; A.6.C.11.i; A.7.C.11.i; A.9.C.11.i;
 A.10.C.11.i; A.15.C.11.i; A.100.C.11.i; A.101.C.11.i; A.102.C.11.i; A.103.C.11.i;
 40 A.104.C.11.i; A.105.C.11.i; A.106.C.11.i; A.107.C.11.i; A.108.C.11.i; A.109.C.11.i;
 A.110.C.11.i; A.111.C.11.i; A.112.C.11.i; A.113.C.11.i; A.114.C.11.i; A.115.C.11.i;
 A.116.C.11.i; A.117.C.11.i; A.118.C.11.i; A.119.C.11.i; A.120.C.11.i; A.121.C.11.i;
 A.122.C.11.i; A.123.C.11.i; A.124.C.11.i; A.125.C.11.i; A.126.C.11.i; A.127.C.11.i;
 45 A.128.C.11.i; A.129.C.11.i; A.130.C.11.i; A.131.C.11.i; A.132.C.11.i; A.133.C.11.i;
 A.134.C.11.i; A.135.C.11.i; A.136.C.11.i; A.137.C.11.i; A.138.C.11.i; A.139.C.11.i;
 A.140.C.11.i; A.141.C.11.i; A.142.C.11.i; A.143.C.11.i; A.144.C.11.i; A.145.C.11.i;
 A.146.C.11.i; A.147.C.11.i; A.148.C.11.i; A.149.C.11.i; A.150.C.11.i; A.151.C.11.i;
 50 A.152.C.11.i; A.153.C.11.i; A.154.C.11.i; A.155.C.11.i; A.156.C.11.i; A.157.C.11.i;
 A.158.C.11.i; A.159.C.11.i; A.160.C.11.i; A.161.C.11.i; A.162.C.11.i; A.163.C.11.i;
 A.164.C.11.i; A.165.C.11.i; A.166.C.11.i; A.167.C.11.i; A.168.C.11.i; A.169.C.11.i;
 A.170.C.11.i; A.171.C.11.i; A.172.C.11.i; A.173.C.11.i; A.174.C.11.i; A.175.C.11.i;
 55 A.176.C.11.i; A.177.C.11.i; A.178.C.11.i; A.179.C.11.i; A.180.C.11.i; A.181.C.11.i;
 A.182.C.11.i; A.183.C.11.i; A.184.C.11.i; A.185.C.11.i; A.186.C.11.i; A.187.C.11.i;
 A.188.C.11.i; A.189.C.11.i; A.190.C.11.i; A.191.C.11.i; A.192.C.11.i; A.193.C.11.i;
 A.194.C.11.i; A.195.C.11.i; A.196.C.11.i; A.197.C.11.i; A.198.C.11.i; A.199.C.11.i;
 60 A.200.C.11.i; A.201.C.11.i; A.202.C.11.i; A.203.C.11.i; A.204.C.11.i; A.205.C.11.i;
 A.206.C.11.i; A.207.C.11.i; A.208.C.11.i; A.209.C.11.i; A.210.C.11.i; A.211.C.11.i;

A.495.C.11.i; A.496.C.11.i; A.497.C.11.i; A.498.C.11.i; A.499.C.11.i; A.500.C.11.i;
 A.501.C.11.i; A.502.C.11.i; A.503.C.11.i; A.504.C.11.i; A.505.C.11.i; A.506.C.11.i;
 5 A.507.C.11.i; A.508.C.11.i; A.509.C.11.i; A.510.C.11.i; A.511.C.11.i; A.512.C.11.i;
 A.512.C.11.i; A.513.C.11.i; A.514.C.11.i; A.515.C.11.i; A.516.C.11.i; A.517.C.11.i;
 A.518.C.11.i; A.519.C.11.i; A.520.C.11.i; A.521.C.11.i; A.522.C.11.i; A.523.C.11.i;
 A.524.C.11.i; A.525.C.11.i; A.526.C.11.i; A.527.C.11.i; A.528.C.11.i; A.529.C.11.i;
 10 A.530.C.11.i; A.531.C.11.i; A.532.C.11.i; A.533.C.11.i; A.534.C.11.i; A.535.C.11.i;
 A.536.C.11.i; A.537.C.11.i; A.538.C.11.i; A.539.C.11.i; A.540.C.11.i; A.541.C.11.i;
 A.542.C.11.i; A.543.C.11.i; A.544.C.11.i; A.545.C.11.i; A.546.C.11.i; A.547.C.11.i;
 A.548.C.11.i; A.549.C.11.i; A.550.C.11.i; A.551.C.11.i; A.552.C.11.i; A.553.C.11.i;
 15 A.554.C.11.i; A.555.C.11.i; A.556.C.11.i; A.557.C.11.i; A.558.C.11.i; A.559.C.11.i;
 A.560.C.11.i; A.561.C.11.i; A.562.C.11.i; A.563.C.11.i; A.564.C.11.i; A.565.C.11.i;
 A.566.C.11.i; A.567.C.11.i; A.568.C.11.i; A.569.C.11.i; A.570.C.11.i; A.571.C.11.i;
 A.572.C.11.i; A.573.C.11.i; A.574.C.11.i; A.575.C.11.i; A.576.C.11.i; A.577.C.11.i;
 20 A.578.C.11.i; A.579.C.11.i; A.580.C.11.i; A.581.C.11.i; A.582.C.11.i; A.583.C.11.i;
 A.584.C.11.i; A.585.C.11.i; A.586.C.11.i; A.587.C.11.i; A.588.C.11.i; A.589.C.11.i;
 A.590.C.11.i; A.591.C.11.i; A.592.C.11.i; A.593.C.11.i; A.594.C.11.i; A.595.C.11.i;
 A.596.C.11.i; A.597.C.11.i; A.598.C.11.i; A.599.C.11.i; A.600.C.11.i; A.601.C.11.i;
 25 A.602.C.11.i; A.603.C.11.i; A.604.C.11.i; A.605.C.11.i; A.606.C.11.i; A.607.C.11.i;
 A.608.C.11.i; A.609.C.11.i; A.610.C.11.i; A.611.C.11.i; A.612.C.11.i; A.613.C.11.i;
 A.614.C.11.i; A.615.C.11.i; A.616.C.11.i; A.617.C.11.i; A.618.C.11.i; A.619.C.11.i;
 A.620.C.11.i; A.621.C.11.i; A.622.C.11.i; A.623.C.11.i; A.624.C.11.i; A.625.C.11.i;
 30 A.626.C.11.i; A.627.C.11.i; A.628.C.11.i; A.629.C.11.i; A.630.C.11.i; A.631.C.11.i;
 A.632.C.11.i; A.633.C.11.i; A.634.C.11.i; A.635.C.11.i; A.636.C.11.i; A.637.C.11.i;
 A.638.C.11.i; A.639.C.11.i; A.640.C.11.i; A.641.C.11.i; A.642.C.11.i; A.643.C.11.i;
 A.644.C.11.i; A.645.C.11.i; A.646.C.11.i; A.647.C.11.i; A.648.C.11.i; A.649.C.11.i;
 35 A.650.C.11.i; A.651.C.11.i; A.652.C.11.i; A.653.C.11.i; A.654.C.11.i; A.655.C.11.i;
 A.656.C.11.i; A.657.C.11.i; A.658.C.11.i; A.659.C.11.i; A.660.C.11.i; A.2.D.4.i;
 A.3.D.4.i; A.4.D.4.i; A.5.D.4.i; A.6.D.4.i; A.7.D.4.i; A.9.D.4.i; A.10.D.4.i; A.15.D.4.i;
 40 A.100.D.4.i; A.101.D.4.i; A.102.D.4.i; A.103.D.4.i; A.104.D.4.i; A.105.D.4.i;
 A.106.D.4.i; A.107.D.4.i; A.108.D.4.i; A.109.D.4.i; A.110.D.4.i; A.111.D.4.i;
 A.112.D.4.i; A.113.D.4.i; A.114.D.4.i; A.115.D.4.i; A.116.D.4.i; A.117.D.4.i;
 A.118.D.4.i; A.119.D.4.i; A.120.D.4.i; A.121.D.4.i; A.122.D.4.i; A.123.D.4.i;
 45 A.124.D.4.i; A.125.D.4.i; A.126.D.4.i; A.127.D.4.i; A.128.D.4.i; A.129.D.4.i;
 A.130.D.4.i; A.131.D.4.i; A.132.D.4.i; A.133.D.4.i; A.134.D.4.i; A.135.D.4.i;
 A.136.D.4.i; A.137.D.4.i; A.138.D.4.i; A.139.D.4.i; A.140.D.4.i; A.141.D.4.i;
 A.142.D.4.i; A.143.D.4.i; A.144.D.4.i; A.145.D.4.i; A.146.D.4.i; A.147.D.4.i;
 50 A.148.D.4.i; A.149.D.4.i; A.150.D.4.i; A.151.D.4.i; A.152.D.4.i; A.153.D.4.i;
 A.154.D.4.i; A.155.D.4.i; A.156.D.4.i; A.157.D.4.i; A.158.D.4.i; A.159.D.4.i;
 A.160.D.4.i; A.161.D.4.i; A.162.D.4.i; A.163.D.4.i; A.164.D.4.i; A.165.D.4.i;
 A.166.D.4.i; A.167.D.4.i; A.168.D.4.i; A.169.D.4.i; A.170.D.4.i; A.171.D.4.i;
 55 A.172.D.4.i; A.173.D.4.i; A.174.D.4.i; A.175.D.4.i; A.176.D.4.i; A.177.D.4.i;
 A.178.D.4.i; A.179.D.4.i; A.180.D.4.i; A.181.D.4.i; A.182.D.4.i; A.183.D.4.i;
 A.184.D.4.i; A.185.D.4.i; A.186.D.4.i; A.187.D.4.i; A.188.D.4.i; A.189.D.4.i;
 A.190.D.4.i; A.191.D.4.i; A.192.D.4.i; A.193.D.4.i; A.194.D.4.i; A.195.D.4.i;
 60 A.196.D.4.i; A.197.D.4.i; A.198.D.4.i; A.199.D.4.i; A.200.D.4.i; A.201.D.4.i;
 A.202.D.4.i; A.203.D.4.i; A.204.D.4.i; A.205.D.4.i; A.206.D.4.i; A.207.D.4.i;

A.208.D.4.i; A.209.D.4.i; A.210.D.4.i; A.211.D.4.i; A.212.D.4.i; A.213.D.4.i;
A.214.D.4.i; A.215.D.4.i; A.216.D.4.i; A.217.D.4.i; A.218.D.4.i; A.219.D.4.i;
5 A.220.D.4.i; A.221.D.4.i; A.222.D.4.i; A.223.D.4.i; A.224.D.4.i; A.225.D.4.i;
A.226.D.4.i; A.227.D.4.i; A.228.D.4.i; A.229.D.4.i; A.230.D.4.i; A.231.D.4.i;
A.232.D.4.i; A.233.D.4.i; A.234.D.4.i; A.235.D.4.i; A.236.D.4.i; A.237.D.4.i;
A.238.D.4.i; A.239.D.4.i; A.240.D.4.i; A.241.D.4.i; A.242.D.4.i; A.243.D.4.i;
10 A.244.D.4.i; A.245.D.4.i; A.246.D.4.i; A.247.D.4.i; A.248.D.4.i; A.249.D.4.i;
A.250.D.4.i; A.251.D.4.i; A.252.D.4.i; A.253.D.4.i; A.254.D.4.i; A.255.D.4.i;
A.256.D.4.i; A.257.D.4.i; A.258.D.4.i; A.259.D.4.i; A.260.D.4.i; A.261.D.4.i;
A.262.D.4.i; A.263.D.4.i; A.264.D.4.i; A.265.D.4.i; A.266.D.4.i; A.267.D.4.i;
15 A.268.D.4.i; A.269.D.4.i; A.270.D.4.i; A.271.D.4.i; A.272.D.4.i; A.273.D.4.i;
A.274.D.4.i; A.275.D.4.i; A.276.D.4.i; A.277.D.4.i; A.278.D.4.i; A.279.D.4.i;
A.280.D.4.i; A.281.D.4.i; A.282.D.4.i; A.283.D.4.i; A.284.D.4.i; A.285.D.4.i;
A.286.D.4.i; A.287.D.4.i; A.288.D.4.i; A.289.D.4.i; A.290.D.4.i; A.291.D.4.i;
20 A.292.D.4.i; A.293.D.4.i; A.294.D.4.i; A.295.D.4.i; A.296.D.4.i; A.297.D.4.i;
A.298.D.4.i; A.299.D.4.i; A.300.D.4.i; A.301.D.4.i; A.302.D.4.i; A.303.D.4.i;
A.304.D.4.i; A.305.D.4.i; A.306.D.4.i; A.307.D.4.i; A.308.D.4.i; A.309.D.4.i;
A.310.D.4.i; A.311.D.4.i; A.312.D.4.i; A.313.D.4.i; A.314.D.4.i; A.315.D.4.i;
25 A.316.D.4.i; A.317.D.4.i; A.318.D.4.i; A.319.D.4.i; A.320.D.4.i; A.321.D.4.i;
A.323.D.4.i; A.324.D.4.i; A.325.D.4.i; A.326.D.4.i; A.327.D.4.i; A.328.D.4.i;
A.329.D.4.i; A.330.D.4.i; A.331.D.4.i; A.332.D.4.i; A.333.D.4.i; A.334.D.4.i;
A.335.D.4.i; A.336.D.4.i; A.337.D.4.i; A.338.D.4.i; A.339.D.4.i; A.340.D.4.i;
30 A.341.D.4.i; A.342.D.4.i; A.343.D.4.i; A.344.D.4.i; A.345.D.4.i; A.346.D.4.i;
A.347.D.4.i; A.348.D.4.i; A.349.D.4.i; A.350.D.4.i; A.351.D.4.i; A.352.D.4.i;
A.353.D.4.i; A.354.D.4.i; A.355.D.4.i; A.356.D.4.i; A.357.D.4.i; A.358.D.4.i;
A.359.D.4.i; A.360.D.4.i; A.361.D.4.i; A.362.D.4.i; A.363.D.4.i; A.364.D.4.i;
35 A.365.D.4.i; A.366.D.4.i; A.367.D.4.i; A.368.D.4.i; A.369.D.4.i; A.370.D.4.i;
A.371.D.4.i; A.372.D.4.i; A.373.D.4.i; A.374.D.4.i; A.375.D.4.i; A.376.D.4.i;
A.377.D.4.i; A.378.D.4.i; A.379.D.4.i; A.380.D.4.i; A.381.D.4.i; A.382.D.4.i;
A.383.D.4.i; A.384.D.4.i; A.385.D.4.i; A.386.D.4.i; A.387.D.4.i; A.388.D.4.i;
40 A.389.D.4.i; A.390.D.4.i; A.391.D.4.i; A.392.D.4.i; A.393.D.4.i; A.394.D.4.i;
A.395.D.4.i; A.396.D.4.i; A.397.D.4.i; A.398.D.4.i; A.399.D.4.i; A.400.D.4.i;
A.401.D.4.i; A.402.D.4.i; A.403.D.4.i; A.404.D.4.i; A.405.D.4.i; A.406.D.4.i;
A.407.D.4.i; A.408.D.4.i; A.409.D.4.i; A.410.D.4.i; A.411.D.4.i; A.412.D.4.i;
45 A.413.D.4.i; A.414.D.4.i; A.415.D.4.i; A.416.D.4.i; A.417.D.4.i; A.418.D.4.i;
A.419.D.4.i; A.420.D.4.i; A.421.D.4.i; A.422.D.4.i; A.423.D.4.i; A.424.D.4.i;
A.425.D.4.i; A.426.D.4.i; A.427.D.4.i; A.428.D.4.i; A.429.D.4.i; A.430.D.4.i;
A.431.D.4.i; A.432.D.4.i; A.433.D.4.i; A.434.D.4.i; A.435.D.4.i; A.436.D.4.i;
50 A.437.D.4.i; A.438.D.4.i; A.439.D.4.i; A.440.D.4.i; A.441.D.4.i; A.442.D.4.i;
A.443.D.4.i; A.444.D.4.i; A.445.D.4.i; A.446.D.4.i; A.447.D.4.i; A.448.D.4.i;
A.449.D.4.i; A.450.D.4.i; A.451.D.4.i; A.452.D.4.i; A.453.D.4.i; A.454.D.4.i;
A.455.D.4.i; A.456.D.4.i; A.457.D.4.i; A.458.D.4.i; A.459.D.4.i; A.460.D.4.i;
55 A.461.D.4.i; A.462.D.4.i; A.463.D.4.i; A.464.D.4.i; A.465.D.4.i; A.466.D.4.i;
A.467.D.4.i; A.468.D.4.i; A.469.D.4.i; A.470.D.4.i; A.471.D.4.i; A.472.D.4.i;
A.473.D.4.i; A.474.D.4.i; A.475.D.4.i; A.476.D.4.i; A.477.D.4.i; A.478.D.4.i;
60 A.479.D.4.i; A.480.D.4.i; A.481.D.4.i; A.482.D.4.i; A.483.D.4.i; A.484.D.4.i;
A.485.D.4.i; A.486.D.4.i; A.487.D.4.i; A.488.D.4.i; A.489.D.4.i; A.490.D.4.i;

A.491.D.4.i; A.492.D.4.i; A.493.D.4.i; A.494.D.4.i; A.495.D.4.i; A.496.D.4.i;
 A.497.D.4.i; A.498.D.4.i; A.499.D.4.i; A.500.D.4.i; A.501.D.4.i; A.502.D.4.i;
 5 A.503.D.4.i; A.504.D.4.i; A.505.D.4.i; A.506.D.4.i; A.507.D.4.i; A.508.D.4.i;
 A.509.D.4.i; A.510.D.4.i; A.511.D.4.i; A.512.D.4.i; A.512.D.4.i; A.513.D.4.i;
 A.514.D.4.i; A.515.D.4.i; A.516.D.4.i; A.517.D.4.i; A.518.D.4.i; A.519.D.4.i;
 A.520.D.4.i; A.521.D.4.i; A.522.D.4.i; A.523.D.4.i; A.524.D.4.i; A.525.D.4.i;
 10 A.526.D.4.i; A.527.D.4.i; A.528.D.4.i; A.529.D.4.i; A.530.D.4.i; A.531.D.4.i;
 A.532.D.4.i; A.533.D.4.i; A.534.D.4.i; A.535.D.4.i; A.536.D.4.i; A.537.D.4.i;
 A.538.D.4.i; A.539.D.4.i; A.540.D.4.i; A.541.D.4.i; A.542.D.4.i; A.543.D.4.i;
 A.544.D.4.i; A.545.D.4.i; A.546.D.4.i; A.547.D.4.i; A.548.D.4.i; A.549.D.4.i;
 15 A.550.D.4.i; A.551.D.4.i; A.552.D.4.i; A.553.D.4.i; A.554.D.4.i; A.555.D.4.i;
 A.556.D.4.i; A.557.D.4.i; A.558.D.4.i; A.559.D.4.i; A.560.D.4.i; A.561.D.4.i;
 A.562.D.4.i; A.563.D.4.i; A.564.D.4.i; A.565.D.4.i; A.566.D.4.i; A.567.D.4.i;
 A.568.D.4.i; A.569.D.4.i; A.570.D.4.i; A.571.D.4.i; A.572.D.4.i; A.573.D.4.i;
 20 A.574.D.4.i; A.575.D.4.i; A.576.D.4.i; A.577.D.4.i; A.578.D.4.i; A.579.D.4.i;
 A.580.D.4.i; A.581.D.4.i; A.582.D.4.i; A.583.D.4.i; A.584.D.4.i; A.585.D.4.i;
 A.586.D.4.i; A.587.D.4.i; A.588.D.4.i; A.589.D.4.i; A.590.D.4.i; A.591.D.4.i;
 A.592.D.4.i; A.593.D.4.i; A.594.D.4.i; A.595.D.4.i; A.596.D.4.i; A.597.D.4.i;
 25 A.598.D.4.i; A.599.D.4.i; A.600.D.4.i; A.601.D.4.i; A.602.D.4.i; A.603.D.4.i;
 A.604.D.4.i; A.605.D.4.i; A.606.D.4.i; A.607.D.4.i; A.608.D.4.i; A.609.D.4.i;
 A.610.D.4.i; A.611.D.4.i; A.612.D.4.i; A.613.D.4.i; A.614.D.4.i; A.615.D.4.i;
 A.616.D.4.i; A.617.D.4.i; A.618.D.4.i; A.619.D.4.i; A.620.D.4.i; A.621.D.4.i;
 30 A.622.D.4.i; A.623.D.4.i; A.624.D.4.i; A.625.D.4.i; A.626.D.4.i; A.627.D.4.i;
 A.628.D.4.i; A.629.D.4.i; A.630.D.4.i; A.631.D.4.i; A.632.D.4.i; A.633.D.4.i;
 A.634.D.4.i; A.635.D.4.i; A.636.D.4.i; A.637.D.4.i; A.638.D.4.i; A.639.D.4.i;
 A.640.D.4.i; A.641.D.4.i; A.642.D.4.i; A.643.D.4.i; A.644.D.4.i; A.645.D.4.i;
 35 A.646.D.4.i; A.647.D.4.i; A.648.D.4.i; A.649.D.4.i; A.650.D.4.i; A.651.D.4.i;
 A.652.D.4.i; A.653.D.4.i; A.654.D.4.i; A.655.D.4.i; A.656.D.4.i; A.657.D.4.i;
 A.658.D.4.i; A.659.D.4.i; A.660.D.4.i; A.2.D.11.i; A.3.D.11.i; A.4.D.11.i; A.5.D.11.i;
 A.6.D.11.i; A.7.D.11.i; A.9.D.11.i; A.10.D.11.i; A.15.D.11.i; A.100.D.11.i;
 40 A.101.D.11.i; A.102.D.11.i; A.103.D.11.i; A.104.D.11.i; A.105.D.11.i; A.106.D.11.i;
 A.107.D.11.i; A.108.D.11.i; A.109.D.11.i; A.110.D.11.i; A.111.D.11.i; A.112.D.11.i;
 A.113.D.11.i; A.114.D.11.i; A.115.D.11.i; A.116.D.11.i; A.117.D.11.i; A.118.D.11.i;
 A.119.D.11.i; A.120.D.11.i; A.121.D.11.i; A.122.D.11.i; A.123.D.11.i; A.124.D.11.i;
 45 A.125.D.11.i; A.126.D.11.i; A.127.D.11.i; A.128.D.11.i; A.129.D.11.i; A.130.D.11.i;
 A.131.D.11.i; A.132.D.11.i; A.133.D.11.i; A.134.D.11.i; A.135.D.11.i; A.136.D.11.i;
 A.137.D.11.i; A.138.D.11.i; A.139.D.11.i; A.140.D.11.i; A.141.D.11.i; A.142.D.11.i;
 A.143.D.11.i; A.144.D.11.i; A.145.D.11.i; A.146.D.11.i; A.147.D.11.i; A.148.D.11.i;
 50 A.149.D.11.i; A.150.D.11.i; A.151.D.11.i; A.152.D.11.i; A.153.D.11.i; A.154.D.11.i;
 A.155.D.11.i; A.156.D.11.i; A.157.D.11.i; A.158.D.11.i; A.159.D.11.i; A.160.D.11.i;
 A.161.D.11.i; A.162.D.11.i; A.163.D.11.i; A.164.D.11.i; A.165.D.11.i; A.166.D.11.i;
 55 A.167.D.11.i; A.168.D.11.i; A.169.D.11.i; A.170.D.11.i; A.171.D.11.i; A.172.D.11.i;
 A.173.D.11.i; A.174.D.11.i; A.175.D.11.i; A.176.D.11.i; A.177.D.11.i; A.178.D.11.i;
 A.179.D.11.i; A.180.D.11.i; A.181.D.11.i; A.182.D.11.i; A.183.D.11.i; A.184.D.11.i;
 A.185.D.11.i; A.186.D.11.i; A.187.D.11.i; A.188.D.11.i; A.189.D.11.i; A.190.D.11.i;
 60 A.191.D.11.i; A.192.D.11.i; A.193.D.11.i; A.194.D.11.i; A.195.D.11.i; A.196.D.11.i;
 A.197.D.11.i; A.198.D.11.i; A.199.D.11.i; A.200.D.11.i; A.201.D.11.i; A.202.D.11.i;

A.486.D.11.i; A.487.D.11.i; A.488.D.11.i; A.489.D.11.i; A.490.D.11.i; A.491.D.11.i;
 A.492.D.11.i; A.493.D.11.i; A.494.D.11.i; A.495.D.11.i; A.496.D.11.i; A.497.D.11.i;
 5 A.498.D.11.i; A.499.D.11.i; A.500.D.11.i; A.501.D.11.i; A.502.D.11.i; A.503.D.11.i;
 A.504.D.11.i; A.505.D.11.i; A.506.D.11.i; A.507.D.11.i; A.508.D.11.i; A.509.D.11.i;
 A.510.D.11.i; A.511.D.11.i; A.512.D.11.i; A.512.D.11.i; A.513.D.11.i; A.514.D.11.i;
 A.515.D.11.i; A.516.D.11.i; A.517.D.11.i; A.518.D.11.i; A.519.D.11.i; A.520.D.11.i;
 10 A.521.D.11.i; A.522.D.11.i; A.523.D.11.i; A.524.D.11.i; A.525.D.11.i; A.526.D.11.i;
 A.527.D.11.i; A.528.D.11.i; A.529.D.11.i; A.530.D.11.i; A.531.D.11.i; A.532.D.11.i;
 A.533.D.11.i; A.534.D.11.i; A.535.D.11.i; A.536.D.11.i; A.537.D.11.i; A.538.D.11.i;
 A.539.D.11.i; A.540.D.11.i; A.541.D.11.i; A.542.D.11.i; A.543.D.11.i; A.544.D.11.i;
 15 A.545.D.11.i; A.546.D.11.i; A.547.D.11.i; A.548.D.11.i; A.549.D.11.i; A.550.D.11.i;
 A.551.D.11.i; A.552.D.11.i; A.553.D.11.i; A.554.D.11.i; A.555.D.11.i; A.556.D.11.i;
 A.557.D.11.i; A.558.D.11.i; A.559.D.11.i; A.560.D.11.i; A.561.D.11.i; A.562.D.11.i;
 A.563.D.11.i; A.564.D.11.i; A.565.D.11.i; A.566.D.11.i; A.567.D.11.i; A.568.D.11.i;
 20 A.569.D.11.i; A.570.D.11.i; A.571.D.11.i; A.572.D.11.i; A.573.D.11.i; A.574.D.11.i;
 A.575.D.11.i; A.576.D.11.i; A.577.D.11.i; A.578.D.11.i; A.579.D.11.i; A.580.D.11.i;
 A.581.D.11.i; A.582.D.11.i; A.583.D.11.i; A.584.D.11.i; A.585.D.11.i; A.586.D.11.i;
 A.587.D.11.i; A.588.D.11.i; A.589.D.11.i; A.590.D.11.i; A.591.D.11.i; A.592.D.11.i;
 25 A.593.D.11.i; A.594.D.11.i; A.595.D.11.i; A.596.D.11.i; A.597.D.11.i; A.598.D.11.i;
 A.599.D.11.i; A.600.D.11.i; A.601.D.11.i; A.602.D.11.i; A.603.D.11.i; A.604.D.11.i;
 A.605.D.11.i; A.606.D.11.i; A.607.D.11.i; A.608.D.11.i; A.609.D.11.i; A.610.D.11.i;
 A.611.D.11.i; A.612.D.11.i; A.613.D.11.i; A.614.D.11.i; A.615.D.11.i; A.616.D.11.i;
 30 A.617.D.11.i; A.618.D.11.i; A.619.D.11.i; A.620.D.11.i; A.621.D.11.i; A.622.D.11.i;
 A.623.D.11.i; A.624.D.11.i; A.625.D.11.i; A.626.D.11.i; A.627.D.11.i; A.628.D.11.i;
 A.629.D.11.i; A.630.D.11.i; A.631.D.11.i; A.632.D.11.i; A.633.D.11.i; A.634.D.11.i;
 A.635.D.11.i; A.636.D.11.i; A.637.D.11.i; A.638.D.11.i; A.639.D.11.i; A.640.D.11.i;
 35 A.641.D.11.i; A.642.D.11.i; A.643.D.11.i; A.644.D.11.i; A.645.D.11.i; A.646.D.11.i;
 A.647.D.11.i; A.648.D.11.i; A.649.D.11.i; A.650.D.11.i; A.651.D.11.i; A.652.D.11.i;
 A.653.D.11.i; A.654.D.11.i; A.655.D.11.i; A.656.D.11.i; A.657.D.11.i; A.658.D.11.i;
 40 A.659.D.11.i; A.660.D.11.i; A.2.E.4.i; A.3.E.4.i; A.4.E.4.i; A.5.E.4.i; A.6.E.4.i;
 A.7.E.4.i; A.9.E.4.i; A.10.E.4.i; A.15.E.4.i; A.100.E.4.i; A.101.E.4.i; A.102.E.4.i;
 A.103.E.4.i; A.104.E.4.i; A.105.E.4.i; A.106.E.4.i; A.107.E.4.i; A.108.E.4.i;
 A.109.E.4.i; A.110.E.4.i; A.111.E.4.i; A.112.E.4.i; A.113.E.4.i; A.114.E.4.i;
 45 A.115.E.4.i; A.116.E.4.i; A.117.E.4.i; A.118.E.4.i; A.119.E.4.i; A.120.E.4.i;
 A.121.E.4.i; A.122.E.4.i; A.123.E.4.i; A.124.E.4.i; A.125.E.4.i; A.126.E.4.i;
 A.127.E.4.i; A.128.E.4.i; A.129.E.4.i; A.130.E.4.i; A.131.E.4.i; A.132.E.4.i;
 A.133.E.4.i; A.134.E.4.i; A.135.E.4.i; A.136.E.4.i; A.137.E.4.i; A.138.E.4.i;
 50 A.139.E.4.i; A.140.E.4.i; A.141.E.4.i; A.142.E.4.i; A.143.E.4.i; A.144.E.4.i;
 A.145.E.4.i; A.146.E.4.i; A.147.E.4.i; A.148.E.4.i; A.149.E.4.i; A.150.E.4.i;
 A.151.E.4.i; A.152.E.4.i; A.153.E.4.i; A.154.E.4.i; A.155.E.4.i; A.156.E.4.i;
 A.157.E.4.i; A.158.E.4.i; A.159.E.4.i; A.160.E.4.i; A.161.E.4.i; A.162.E.4.i;
 55 A.163.E.4.i; A.164.E.4.i; A.165.E.4.i; A.166.E.4.i; A.167.E.4.i; A.168.E.4.i;
 A.169.E.4.i; A.170.E.4.i; A.171.E.4.i; A.172.E.4.i; A.173.E.4.i; A.174.E.4.i;
 A.175.E.4.i; A.176.E.4.i; A.177.E.4.i; A.178.E.4.i; A.179.E.4.i; A.180.E.4.i;
 A.181.E.4.i; A.182.E.4.i; A.183.E.4.i; A.184.E.4.i; A.185.E.4.i; A.186.E.4.i;
 60 A.187.E.4.i; A.188.E.4.i; A.189.E.4.i; A.190.E.4.i; A.191.E.4.i; A.192.E.4.i;
 A.193.E.4.i; A.194.E.4.i; A.195.E.4.i; A.196.E.4.i; A.197.E.4.i; A.198.E.4.i;

A.199.E.4.i; A.200.E.4.i; A.201.E.4.i; A.202.E.4.i; A.203.E.4.i; A.204.E.4.i;
A.205.E.4.i; A.206.E.4.i; A.207.E.4.i; A.208.E.4.i; A.209.E.4.i; A.210.E.4.i;
5 A.211.E.4.i; A.212.E.4.i; A.213.E.4.i; A.214.E.4.i; A.215.E.4.i; A.216.E.4.i;
A.217.E.4.i; A.218.E.4.i; A.219.E.4.i; A.220.E.4.i; A.221.E.4.i; A.222.E.4.i;
A.223.E.4.i; A.224.E.4.i; A.225.E.4.i; A.226.E.4.i; A.227.E.4.i; A.228.E.4.i;
A.229.E.4.i; A.230.E.4.i; A.231.E.4.i; A.232.E.4.i; A.233.E.4.i; A.234.E.4.i;
10 A.235.E.4.i; A.236.E.4.i; A.237.E.4.i; A.238.E.4.i; A.239.E.4.i; A.240.E.4.i;
A.241.E.4.i; A.242.E.4.i; A.243.E.4.i; A.244.E.4.i; A.245.E.4.i; A.246.E.4.i;
A.247.E.4.i; A.248.E.4.i; A.249.E.4.i; A.250.E.4.i; A.251.E.4.i; A.252.E.4.i;
A.253.E.4.i; A.254.E.4.i; A.255.E.4.i; A.256.E.4.i; A.257.E.4.i; A.258.E.4.i;
15 A.259.E.4.i; A.260.E.4.i; A.261.E.4.i; A.262.E.4.i; A.263.E.4.i; A.264.E.4.i;
A.265.E.4.i; A.266.E.4.i; A.267.E.4.i; A.268.E.4.i; A.269.E.4.i; A.270.E.4.i;
A.271.E.4.i; A.272.E.4.i; A.273.E.4.i; A.274.E.4.i; A.275.E.4.i; A.276.E.4.i;
A.277.E.4.i; A.278.E.4.i; A.279.E.4.i; A.280.E.4.i; A.281.E.4.i; A.282.E.4.i;
20 A.283.E.4.i; A.284.E.4.i; A.285.E.4.i; A.286.E.4.i; A.287.E.4.i; A.288.E.4.i;
A.289.E.4.i; A.290.E.4.i; A.291.E.4.i; A.292.E.4.i; A.293.E.4.i; A.294.E.4.i;
A.295.E.4.i; A.296.E.4.i; A.297.E.4.i; A.298.E.4.i; A.299.E.4.i; A.300.E.4.i;
A.301.E.4.i; A.302.E.4.i; A.303.E.4.i; A.304.E.4.i; A.305.E.4.i; A.306.E.4.i;
25 A.307.E.4.i; A.308.E.4.i; A.309.E.4.i; A.310.E.4.i; A.311.E.4.i; A.312.E.4.i;
A.313.E.4.i; A.314.E.4.i; A.315.E.4.i; A.316.E.4.i; A.317.E.4.i; A.318.E.4.i;
A.319.E.4.i; A.320.E.4.i; A.321.E.4.i; A.323.E.4.i; A.324.E.4.i; A.325.E.4.i;
A.326.E.4.i; A.327.E.4.i; A.328.E.4.i; A.329.E.4.i; A.330.E.4.i; A.331.E.4.i;
30 A.332.E.4.i; A.333.E.4.i; A.334.E.4.i; A.335.E.4.i; A.336.E.4.i; A.337.E.4.i;
A.338.E.4.i; A.339.E.4.i; A.340.E.4.i; A.341.E.4.i; A.342.E.4.i; A.343.E.4.i;
A.344.E.4.i; A.345.E.4.i; A.346.E.4.i; A.347.E.4.i; A.348.E.4.i; A.349.E.4.i;
A.350.E.4.i; A.351.E.4.i; A.352.E.4.i; A.353.E.4.i; A.354.E.4.i; A.355.E.4.i;
35 A.356.E.4.i; A.357.E.4.i; A.358.E.4.i; A.359.E.4.i; A.360.E.4.i; A.361.E.4.i;
A.362.E.4.i; A.363.E.4.i; A.364.E.4.i; A.365.E.4.i; A.366.E.4.i; A.367.E.4.i;
A.368.E.4.i; A.369.E.4.i; A.370.E.4.i; A.371.E.4.i; A.372.E.4.i; A.373.E.4.i;
A.374.E.4.i; A.375.E.4.i; A.376.E.4.i; A.377.E.4.i; A.378.E.4.i; A.379.E.4.i;
40 A.380.E.4.i; A.381.E.4.i; A.382.E.4.i; A.383.E.4.i; A.384.E.4.i; A.385.E.4.i;
A.386.E.4.i; A.387.E.4.i; A.388.E.4.i; A.389.E.4.i; A.390.E.4.i; A.391.E.4.i;
A.392.E.4.i; A.393.E.4.i; A.394.E.4.i; A.395.E.4.i; A.396.E.4.i; A.397.E.4.i;
A.398.E.4.i; A.399.E.4.i; A.400.E.4.i; A.401.E.4.i; A.402.E.4.i; A.403.E.4.i;
45 A.404.E.4.i; A.405.E.4.i; A.406.E.4.i; A.407.E.4.i; A.408.E.4.i; A.409.E.4.i;
A.410.E.4.i; A.411.E.4.i; A.412.E.4.i; A.413.E.4.i; A.414.E.4.i; A.415.E.4.i;
A.416.E.4.i; A.417.E.4.i; A.418.E.4.i; A.419.E.4.i; A.420.E.4.i; A.421.E.4.i;
A.422.E.4.i; A.423.E.4.i; A.424.E.4.i; A.425.E.4.i; A.426.E.4.i; A.427.E.4.i;
50 A.428.E.4.i; A.429.E.4.i; A.430.E.4.i; A.431.E.4.i; A.432.E.4.i; A.433.E.4.i;
A.434.E.4.i; A.435.E.4.i; A.436.E.4.i; A.437.E.4.i; A.438.E.4.i; A.439.E.4.i;
A.440.E.4.i; A.441.E.4.i; A.442.E.4.i; A.443.E.4.i; A.444.E.4.i; A.445.E.4.i;
A.446.E.4.i; A.447.E.4.i; A.448.E.4.i; A.449.E.4.i; A.450.E.4.i; A.451.E.4.i;
55 A.452.E.4.i; A.453.E.4.i; A.454.E.4.i; A.455.E.4.i; A.456.E.4.i; A.457.E.4.i;
A.458.E.4.i; A.459.E.4.i; A.460.E.4.i; A.461.E.4.i; A.462.E.4.i; A.463.E.4.i;
A.464.E.4.i; A.465.E.4.i; A.466.E.4.i; A.467.E.4.i; A.468.E.4.i; A.469.E.4.i;
60 A.470.E.4.i; A.471.E.4.i; A.472.E.4.i; A.473.E.4.i; A.474.E.4.i; A.475.E.4.i;
A.476.E.4.i; A.477.E.4.i; A.478.E.4.i; A.479.E.4.i; A.480.E.4.i; A.481.E.4.i;

5 A.482.E.4.i; A.483.E.4.i; A.484.E.4.i; A.485.E.4.i; A.486.E.4.i; A.487.E.4.i;
 A.488.E.4.i; A.489.E.4.i; A.490.E.4.i; A.491.E.4.i; A.492.E.4.i; A.493.E.4.i;
 A.494.E.4.i; A.495.E.4.i; A.496.E.4.i; A.497.E.4.i; A.498.E.4.i; A.499.E.4.i;
 10 A.500.E.4.i; A.501.E.4.i; A.502.E.4.i; A.503.E.4.i; A.504.E.4.i; A.505.E.4.i;
 A.506.E.4.i; A.507.E.4.i; A.508.E.4.i; A.509.E.4.i; A.510.E.4.i; A.511.E.4.i;
 A.512.E.4.i; A.512.E.4.i; A.513.E.4.i; A.514.E.4.i; A.515.E.4.i; A.516.E.4.i;
 A.517.E.4.i; A.518.E.4.i; A.519.E.4.i; A.520.E.4.i; A.521.E.4.i; A.522.E.4.i;
 15 A.523.E.4.i; A.524.E.4.i; A.525.E.4.i; A.526.E.4.i; A.527.E.4.i; A.528.E.4.i;
 A.529.E.4.i; A.530.E.4.i; A.531.E.4.i; A.532.E.4.i; A.533.E.4.i; A.534.E.4.i;
 A.535.E.4.i; A.536.E.4.i; A.537.E.4.i; A.538.E.4.i; A.539.E.4.i; A.540.E.4.i;
 A.541.E.4.i; A.542.E.4.i; A.543.E.4.i; A.544.E.4.i; A.545.E.4.i; A.546.E.4.i;
 A.547.E.4.i; A.548.E.4.i; A.549.E.4.i; A.550.E.4.i; A.551.E.4.i; A.552.E.4.i;
 A.553.E.4.i; A.554.E.4.i; A.555.E.4.i; A.556.E.4.i; A.557.E.4.i; A.558.E.4.i;
 20 A.559.E.4.i; A.560.E.4.i; A.561.E.4.i; A.562.E.4.i; A.563.E.4.i; A.564.E.4.i;
 A.565.E.4.i; A.566.E.4.i; A.567.E.4.i; A.568.E.4.i; A.569.E.4.i; A.570.E.4.i;
 A.571.E.4.i; A.572.E.4.i; A.573.E.4.i; A.574.E.4.i; A.575.E.4.i; A.576.E.4.i;
 A.577.E.4.i; A.578.E.4.i; A.579.E.4.i; A.580.E.4.i; A.581.E.4.i; A.582.E.4.i;
 25 A.583.E.4.i; A.584.E.4.i; A.585.E.4.i; A.586.E.4.i; A.587.E.4.i; A.588.E.4.i;
 A.589.E.4.i; A.590.E.4.i; A.591.E.4.i; A.592.E.4.i; A.593.E.4.i; A.594.E.4.i;
 A.595.E.4.i; A.596.E.4.i; A.597.E.4.i; A.598.E.4.i; A.599.E.4.i; A.600.E.4.i;
 A.601.E.4.i; A.602.E.4.i; A.603.E.4.i; A.604.E.4.i; A.605.E.4.i; A.606.E.4.i;
 30 A.607.E.4.i; A.608.E.4.i; A.609.E.4.i; A.610.E.4.i; A.611.E.4.i; A.612.E.4.i;
 A.613.E.4.i; A.614.E.4.i; A.615.E.4.i; A.616.E.4.i; A.617.E.4.i; A.618.E.4.i;
 A.619.E.4.i; A.620.E.4.i; A.621.E.4.i; A.622.E.4.i; A.623.E.4.i; A.624.E.4.i;
 A.625.E.4.i; A.626.E.4.i; A.627.E.4.i; A.628.E.4.i; A.629.E.4.i; A.630.E.4.i;
 35 A.631.E.4.i; A.632.E.4.i; A.633.E.4.i; A.634.E.4.i; A.635.E.4.i; A.636.E.4.i;
 A.637.E.4.i; A.638.E.4.i; A.639.E.4.i; A.640.E.4.i; A.641.E.4.i; A.642.E.4.i;
 A.643.E.4.i; A.644.E.4.i; A.645.E.4.i; A.646.E.4.i; A.647.E.4.i; A.648.E.4.i;
 A.649.E.4.i; A.650.E.4.i; A.651.E.4.i; A.652.E.4.i; A.653.E.4.i; A.654.E.4.i;
 40 A.655.E.4.i; A.656.E.4.i; A.657.E.4.i; A.658.E.4.i; A.659.E.4.i; A.660.E.4.i; A.2.E.11.i;
 A.3.E.11.i; A.4.E.11.i; A.5.E.11.i; A.6.E.11.i; A.7.E.11.i; A.9.E.11.i; A.10.E.11.i;
 A.15.E.11.i; A.100.E.11.i; A.101.E.11.i; A.102.E.11.i; A.103.E.11.i; A.104.E.11.i;
 A.105.E.11.i; A.106.E.11.i; A.107.E.11.i; A.108.E.11.i; A.109.E.11.i; A.110.E.11.i;
 45 A.111.E.11.i; A.112.E.11.i; A.113.E.11.i; A.114.E.11.i; A.115.E.11.i; A.116.E.11.i;
 A.117.E.11.i; A.118.E.11.i; A.119.E.11.i; A.120.E.11.i; A.121.E.11.i; A.122.E.11.i;
 A.123.E.11.i; A.124.E.11.i; A.125.E.11.i; A.126.E.11.i; A.127.E.11.i; A.128.E.11.i;
 A.129.E.11.i; A.130.E.11.i; A.131.E.11.i; A.132.E.11.i; A.133.E.11.i; A.134.E.11.i;
 50 A.135.E.11.i; A.136.E.11.i; A.137.E.11.i; A.138.E.11.i; A.139.E.11.i; A.140.E.11.i;
 A.141.E.11.i; A.142.E.11.i; A.143.E.11.i; A.144.E.11.i; A.145.E.11.i; A.146.E.11.i;
 A.147.E.11.i; A.148.E.11.i; A.149.E.11.i; A.150.E.11.i; A.151.E.11.i; A.152.E.11.i;
 A.153.E.11.i; A.154.E.11.i; A.155.E.11.i; A.156.E.11.i; A.157.E.11.i; A.158.E.11.i;
 55 A.159.E.11.i; A.160.E.11.i; A.161.E.11.i; A.162.E.11.i; A.163.E.11.i; A.164.E.11.i;
 A.165.E.11.i; A.166.E.11.i; A.167.E.11.i; A.168.E.11.i; A.169.E.11.i; A.170.E.11.i;
 A.171.E.11.i; A.172.E.11.i; A.173.E.11.i; A.174.E.11.i; A.175.E.11.i; A.176.E.11.i;
 A.177.E.11.i; A.178.E.11.i; A.179.E.11.i; A.180.E.11.i; A.181.E.11.i; A.182.E.11.i;
 60 A.183.E.11.i; A.184.E.11.i; A.185.E.11.i; A.186.E.11.i; A.187.E.11.i; A.188.E.11.i;
 A.189.E.11.i; A.190.E.11.i; A.191.E.11.i; A.192.E.11.i; A.193.E.11.i; A.194.E.11.i;

5 A.478.E.11.i; A.479.E.11.i; A.480.E.11.i; A.481.E.11.i; A.482.E.11.i; A.483.E.11.i;
A.484.E.11.i; A.485.E.11.i; A.486.E.11.i; A.487.E.11.i; A.488.E.11.i; A.489.E.11.i;
A.490.E.11.i; A.491.E.11.i; A.492.E.11.i; A.493.E.11.i; A.494.E.11.i; A.495.E.11.i;
A.496.E.11.i; A.497.E.11.i; A.498.E.11.i; A.499.E.11.i; A.500.E.11.i; A.501.E.11.i;
A.502.E.11.i; A.503.E.11.i; A.504.E.11.i; A.505.E.11.i; A.506.E.11.i; A.507.E.11.i;
A.508.E.11.i; A.509.E.11.i; A.510.E.11.i; A.511.E.11.i; A.512.E.11.i; A.512.E.11.i;
10 A.513.E.11.i; A.514.E.11.i; A.515.E.11.i; A.516.E.11.i; A.517.E.11.i; A.518.E.11.i;
A.519.E.11.i; A.520.E.11.i; A.521.E.11.i; A.522.E.11.i; A.523.E.11.i; A.524.E.11.i;
A.525.E.11.i; A.526.E.11.i; A.527.E.11.i; A.528.E.11.i; A.529.E.11.i; A.530.E.11.i;
A.531.E.11.i; A.532.E.11.i; A.533.E.11.i; A.534.E.11.i; A.535.E.11.i; A.536.E.11.i;
15 A.537.E.11.i; A.538.E.11.i; A.539.E.11.i; A.540.E.11.i; A.541.E.11.i; A.542.E.11.i;
A.543.E.11.i; A.544.E.11.i; A.545.E.11.i; A.546.E.11.i; A.547.E.11.i; A.548.E.11.i;
A.549.E.11.i; A.550.E.11.i; A.551.E.11.i; A.552.E.11.i; A.553.E.11.i; A.554.E.11.i;
A.555.E.11.i; A.556.E.11.i; A.557.E.11.i; A.558.E.11.i; A.559.E.11.i; A.560.E.11.i;
20 A.561.E.11.i; A.562.E.11.i; A.563.E.11.i; A.564.E.11.i; A.565.E.11.i; A.566.E.11.i;
A.567.E.11.i; A.568.E.11.i; A.569.E.11.i; A.570.E.11.i; A.571.E.11.i; A.572.E.11.i;
A.573.E.11.i; A.574.E.11.i; A.575.E.11.i; A.576.E.11.i; A.577.E.11.i; A.578.E.11.i;
A.579.E.11.i; A.580.E.11.i; A.581.E.11.i; A.582.E.11.i; A.583.E.11.i; A.584.E.11.i;
25 A.585.E.11.i; A.586.E.11.i; A.587.E.11.i; A.588.E.11.i; A.589.E.11.i; A.590.E.11.i;
A.591.E.11.i; A.592.E.11.i; A.593.E.11.i; A.594.E.11.i; A.595.E.11.i; A.596.E.11.i;
A.597.E.11.i; A.598.E.11.i; A.599.E.11.i; A.600.E.11.i; A.601.E.11.i; A.602.E.11.i;
A.603.E.11.i; A.604.E.11.i; A.605.E.11.i; A.606.E.11.i; A.607.E.11.i; A.608.E.11.i;
30 A.609.E.11.i; A.610.E.11.i; A.611.E.11.i; A.612.E.11.i; A.613.E.11.i; A.614.E.11.i;
A.615.E.11.i; A.616.E.11.i; A.617.E.11.i; A.618.E.11.i; A.619.E.11.i; A.620.E.11.i;
A.621.E.11.i; A.622.E.11.i; A.623.E.11.i; A.624.E.11.i; A.625.E.11.i; A.626.E.11.i;
A.627.E.11.i; A.628.E.11.i; A.629.E.11.i; A.630.E.11.i; A.631.E.11.i; A.632.E.11.i;
35 A.633.E.11.i; A.634.E.11.i; A.635.E.11.i; A.636.E.11.i; A.637.E.11.i; A.638.E.11.i;
A.639.E.11.i; A.640.E.11.i; A.641.E.11.i; A.642.E.11.i; A.643.E.11.i; A.644.E.11.i;
A.645.E.11.i; A.646.E.11.i; A.647.E.11.i; A.648.E.11.i; A.649.E.11.i; A.650.E.11.i;
40 A.651.E.11.i; A.652.E.11.i; A.653.E.11.i; A.654.E.11.i; A.655.E.11.i; A.656.E.11.i;
A.657.E.11.i; A.658.E.11.i; A.659.E.11.i; A.660.E.11.i; A.2.F.4.i; A.3.F.4.i; A.4.F.4.i;
A.5.F.4.i; A.6.F.4.i; A.7.F.4.i; A.9.F.4.i; A.10.F.4.i; A.15.F.4.i; A.100.F.4.i;
A.101.F.4.i; A.102.F.4.i; A.103.F.4.i; A.104.F.4.i; A.105.F.4.i; A.106.F.4.i;
45 A.107.F.4.i; A.108.F.4.i; A.109.F.4.i; A.110.F.4.i; A.111.F.4.i; A.112.F.4.i;
A.113.F.4.i; A.114.F.4.i; A.115.F.4.i; A.116.F.4.i; A.117.F.4.i; A.118.F.4.i;
A.119.F.4.i; A.120.F.4.i; A.121.F.4.i; A.122.F.4.i; A.123.F.4.i; A.124.F.4.i;
A.125.F.4.i; A.126.F.4.i; A.127.F.4.i; A.128.F.4.i; A.129.F.4.i; A.130.F.4.i;
50 A.131.F.4.i; A.132.F.4.i; A.133.F.4.i; A.134.F.4.i; A.135.F.4.i; A.136.F.4.i;
A.137.F.4.i; A.138.F.4.i; A.139.F.4.i; A.140.F.4.i; A.141.F.4.i; A.142.F.4.i;
A.143.F.4.i; A.144.F.4.i; A.145.F.4.i; A.146.F.4.i; A.147.F.4.i; A.148.F.4.i;
A.149.F.4.i; A.150.F.4.i; A.151.F.4.i; A.152.F.4.i; A.153.F.4.i; A.154.F.4.i;
55 A.155.F.4.i; A.156.F.4.i; A.157.F.4.i; A.158.F.4.i; A.159.F.4.i; A.160.F.4.i;
A.161.F.4.i; A.162.F.4.i; A.163.F.4.i; A.164.F.4.i; A.165.F.4.i; A.166.F.4.i;
A.167.F.4.i; A.168.F.4.i; A.169.F.4.i; A.170.F.4.i; A.171.F.4.i; A.172.F.4.i;
A.173.F.4.i; A.174.F.4.i; A.175.F.4.i; A.176.F.4.i; A.177.F.4.i; A.178.F.4.i;
60 A.179.F.4.i; A.180.F.4.i; A.181.F.4.i; A.182.F.4.i; A.183.F.4.i; A.184.F.4.i;
A.185.F.4.i; A.186.F.4.i; A.187.F.4.i; A.188.F.4.i; A.189.F.4.i; A.190.F.4.i;

65

5 A.474.F.4.i; A.475.F.4.i; A.476.F.4.i; A.477.F.4.i; A.478.F.4.i; A.479.F.4.i;
A.480.F.4.i; A.481.F.4.i; A.482.F.4.i; A.483.F.4.i; A.484.F.4.i; A.485.F.4.i;
A.486.F.4.i; A.487.F.4.i; A.488.F.4.i; A.489.F.4.i; A.490.F.4.i; A.491.F.4.i;
A.492.F.4.i; A.493.F.4.i; A.494.F.4.i; A.495.F.4.i; A.496.F.4.i; A.497.F.4.i;
A.498.F.4.i; A.499.F.4.i; A.500.F.4.i; A.501.F.4.i; A.502.F.4.i; A.503.F.4.i;
10 A.504.F.4.i; A.505.F.4.i; A.506.F.4.i; A.507.F.4.i; A.508.F.4.i; A.509.F.4.i;
A.510.F.4.i; A.511.F.4.i; A.512.F.4.i; A.512.F.4.i; A.513.F.4.i; A.514.F.4.i;
A.515.F.4.i; A.516.F.4.i; A.517.F.4.i; A.518.F.4.i; A.519.F.4.i; A.520.F.4.i;
A.521.F.4.i; A.522.F.4.i; A.523.F.4.i; A.524.F.4.i; A.525.F.4.i; A.526.F.4.i;
A.527.F.4.i; A.528.F.4.i; A.529.F.4.i; A.530.F.4.i; A.531.F.4.i; A.532.F.4.i;
15 A.533.F.4.i; A.534.F.4.i; A.535.F.4.i; A.536.F.4.i; A.537.F.4.i; A.538.F.4.i;
A.539.F.4.i; A.540.F.4.i; A.541.F.4.i; A.542.F.4.i; A.543.F.4.i; A.544.F.4.i;
A.545.F.4.i; A.546.F.4.i; A.547.F.4.i; A.548.F.4.i; A.549.F.4.i; A.550.F.4.i;
A.551.F.4.i; A.552.F.4.i; A.553.F.4.i; A.554.F.4.i; A.555.F.4.i; A.556.F.4.i;
20 A.557.F.4.i; A.558.F.4.i; A.559.F.4.i; A.560.F.4.i; A.561.F.4.i; A.562.F.4.i;
A.563.F.4.i; A.564.F.4.i; A.565.F.4.i; A.566.F.4.i; A.567.F.4.i; A.568.F.4.i;
A.569.F.4.i; A.570.F.4.i; A.571.F.4.i; A.572.F.4.i; A.573.F.4.i; A.574.F.4.i;
A.575.F.4.i; A.576.F.4.i; A.577.F.4.i; A.578.F.4.i; A.579.F.4.i; A.580.F.4.i;
25 A.581.F.4.i; A.582.F.4.i; A.583.F.4.i; A.584.F.4.i; A.585.F.4.i; A.586.F.4.i;
A.587.F.4.i; A.588.F.4.i; A.589.F.4.i; A.590.F.4.i; A.591.F.4.i; A.592.F.4.i;
A.593.F.4.i; A.594.F.4.i; A.595.F.4.i; A.596.F.4.i; A.597.F.4.i; A.598.F.4.i;
A.599.F.4.i; A.600.F.4.i; A.601.F.4.i; A.602.F.4.i; A.603.F.4.i; A.604.F.4.i;
30 A.605.F.4.i; A.606.F.4.i; A.607.F.4.i; A.608.F.4.i; A.609.F.4.i; A.610.F.4.i;
A.611.F.4.i; A.612.F.4.i; A.613.F.4.i; A.614.F.4.i; A.615.F.4.i; A.616.F.4.i;
A.617.F.4.i; A.618.F.4.i; A.619.F.4.i; A.620.F.4.i; A.621.F.4.i; A.622.F.4.i;
A.623.F.4.i; A.624.F.4.i; A.625.F.4.i; A.626.F.4.i; A.627.F.4.i; A.628.F.4.i;
35 A.629.F.4.i; A.630.F.4.i; A.631.F.4.i; A.632.F.4.i; A.633.F.4.i; A.634.F.4.i;
A.635.F.4.i; A.636.F.4.i; A.637.F.4.i; A.638.F.4.i; A.639.F.4.i; A.640.F.4.i;
A.641.F.4.i; A.642.F.4.i; A.643.F.4.i; A.644.F.4.i; A.645.F.4.i; A.646.F.4.i;
A.647.F.4.i; A.648.F.4.i; A.649.F.4.i; A.650.F.4.i; A.651.F.4.i; A.652.F.4.i;
40 A.653.F.4.i; A.654.F.4.i; A.655.F.4.i; A.656.F.4.i; A.657.F.4.i; A.658.F.4.i;
A.659.F.4.i; A.660.F.4.i; A.2.F.11.i; A.3.F.11.i; A.4.F.11.i; A.5.F.11.i; A.6.F.11.i;
A.7.F.11.i; A.9.F.11.i; A.10.F.11.i; A.15.F.11.i; A.100.F.11.i; A.101.F.11.i;
45 A.102.F.11.i; A.103.F.11.i; A.104.F.11.i; A.105.F.11.i; A.106.F.11.i; A.107.F.11.i;
A.108.F.11.i; A.109.F.11.i; A.110.F.11.i; A.111.F.11.i; A.112.F.11.i; A.113.F.11.i;
A.114.F.11.i; A.115.F.11.i; A.116.F.11.i; A.117.F.11.i; A.118.F.11.i; A.119.F.11.i;
A.120.F.11.i; A.121.F.11.i; A.122.F.11.i; A.123.F.11.i; A.124.F.11.i; A.125.F.11.i;
50 A.126.F.11.i; A.127.F.11.i; A.128.F.11.i; A.129.F.11.i; A.130.F.11.i; A.131.F.11.i;
A.132.F.11.i; A.133.F.11.i; A.134.F.11.i; A.135.F.11.i; A.136.F.11.i; A.137.F.11.i;
A.138.F.11.i; A.139.F.11.i; A.140.F.11.i; A.141.F.11.i; A.142.F.11.i; A.143.F.11.i;
A.144.F.11.i; A.145.F.11.i; A.146.F.11.i; A.147.F.11.i; A.148.F.11.i; A.149.F.11.i;
55 A.150.F.11.i; A.151.F.11.i; A.152.F.11.i; A.153.F.11.i; A.154.F.11.i; A.155.F.11.i;
A.156.F.11.i; A.157.F.11.i; A.158.F.11.i; A.159.F.11.i; A.160.F.11.i; A.161.F.11.i;
A.162.F.11.i; A.163.F.11.i; A.164.F.11.i; A.165.F.11.i; A.166.F.11.i; A.167.F.11.i;
A.168.F.11.i; A.169.F.11.i; A.170.F.11.i; A.171.F.11.i; A.172.F.11.i; A.173.F.11.i;
60 A.174.F.11.i; A.175.F.11.i; A.176.F.11.i; A.177.F.11.i; A.178.F.11.i; A.179.F.11.i;
A.180.F.11.i; A.181.F.11.i; A.182.F.11.i; A.183.F.11.i; A.184.F.11.i; A.185.F.11.i;

A.469.F.11.i; A.470.F.11.i; A.471.F.11.i; A.472.F.11.i; A.473.F.11.i; A.474.F.11.i;
A.475.F.11.i; A.476.F.11.i; A.477.F.11.i; A.478.F.11.i; A.479.F.11.i; A.480.F.11.i;
5 A.481.F.11.i; A.482.F.11.i; A.483.F.11.i; A.484.F.11.i; A.485.F.11.i; A.486.F.11.i;
A.487.F.11.i; A.488.F.11.i; A.489.F.11.i; A.490.F.11.i; A.491.F.11.i; A.492.F.11.i;
A.493.F.11.i; A.494.F.11.i; A.495.F.11.i; A.496.F.11.i; A.497.F.11.i; A.498.F.11.i;
A.499.F.11.i; A.500.F.11.i; A.501.F.11.i; A.502.F.11.i; A.503.F.11.i; A.504.F.11.i;
10 A.505.F.11.i; A.506.F.11.i; A.507.F.11.i; A.508.F.11.i; A.509.F.11.i; A.510.F.11.i;
A.511.F.11.i; A.512.F.11.i; A.512.F.11.i; A.513.F.11.i; A.514.F.11.i; A.515.F.11.i;
A.516.F.11.i; A.517.F.11.i; A.518.F.11.i; A.519.F.11.i; A.520.F.11.i; A.521.F.11.i;
A.522.F.11.i; A.523.F.11.i; A.524.F.11.i; A.525.F.11.i; A.526.F.11.i; A.527.F.11.i;
15 A.528.F.11.i; A.529.F.11.i; A.530.F.11.i; A.531.F.11.i; A.532.F.11.i; A.533.F.11.i;
A.534.F.11.i; A.535.F.11.i; A.536.F.11.i; A.537.F.11.i; A.538.F.11.i; A.539.F.11.i;
A.540.F.11.i; A.541.F.11.i; A.542.F.11.i; A.543.F.11.i; A.544.F.11.i; A.545.F.11.i;
A.546.F.11.i; A.547.F.11.i; A.548.F.11.i; A.549.F.11.i; A.550.F.11.i; A.551.F.11.i;
20 A.552.F.11.i; A.553.F.11.i; A.554.F.11.i; A.555.F.11.i; A.556.F.11.i; A.557.F.11.i;
A.558.F.11.i; A.559.F.11.i; A.560.F.11.i; A.561.F.11.i; A.562.F.11.i; A.563.F.11.i;
A.564.F.11.i; A.565.F.11.i; A.566.F.11.i; A.567.F.11.i; A.568.F.11.i; A.569.F.11.i;
A.570.F.11.i; A.571.F.11.i; A.572.F.11.i; A.573.F.11.i; A.574.F.11.i; A.575.F.11.i;
25 A.576.F.11.i; A.577.F.11.i; A.578.F.11.i; A.579.F.11.i; A.580.F.11.i; A.581.F.11.i;
A.582.F.11.i; A.583.F.11.i; A.584.F.11.i; A.585.F.11.i; A.586.F.11.i; A.587.F.11.i;
A.588.F.11.i; A.589.F.11.i; A.590.F.11.i; A.591.F.11.i; A.592.F.11.i; A.593.F.11.i;
A.594.F.11.i; A.595.F.11.i; A.596.F.11.i; A.597.F.11.i; A.598.F.11.i; A.599.F.11.i;
30 A.600.F.11.i; A.601.F.11.i; A.602.F.11.i; A.603.F.11.i; A.604.F.11.i; A.605.F.11.i;
A.606.F.11.i; A.607.F.11.i; A.608.F.11.i; A.609.F.11.i; A.610.F.11.i; A.611.F.11.i;
A.612.F.11.i; A.613.F.11.i; A.614.F.11.i; A.615.F.11.i; A.616.F.11.i; A.617.F.11.i;
A.618.F.11.i; A.619.F.11.i; A.620.F.11.i; A.621.F.11.i; A.622.F.11.i; A.623.F.11.i;
35 A.624.F.11.i; A.625.F.11.i; A.626.F.11.i; A.627.F.11.i; A.628.F.11.i; A.629.F.11.i;
A.630.F.11.i; A.631.F.11.i; A.632.F.11.i; A.633.F.11.i; A.634.F.11.i; A.635.F.11.i;
A.636.F.11.i; A.637.F.11.i; A.638.F.11.i; A.639.F.11.i; A.640.F.11.i; A.641.F.11.i;
A.642.F.11.i; A.643.F.11.i; A.644.F.11.i; A.645.F.11.i; A.646.F.11.i; A.647.F.11.i;
40 A.648.F.11.i; A.649.F.11.i; A.650.F.11.i; A.651.F.11.i; A.652.F.11.i; A.653.F.11.i;
A.654.F.11.i; A.655.F.11.i; A.656.F.11.i; A.657.F.11.i; A.658.F.11.i; A.659.F.11.i;
A.660.F.11.i; A.2.a.44.i; A.3.a.44.i; A.4.a.44.i; A.5.a.44.i; A.9.a.44.i; A.100.a.44.i;
45 A.101.a.44.i; A.102.a.44.i; A.103.a.44.i; A.104.a.44.i; A.105.a.44.i; A.106.a.44.i;
A.107.a.44.i; A.108.a.44.i; A.109.a.44.i; A.110.a.44.i; A.111.a.44.i; A.112.a.44.i;
A.113.a.44.i; A.114.a.44.i; A.115.a.44.i; A.116.a.44.i; A.117.a.44.i; A.118.a.44.i;
A.119.a.44.i; A.120.a.44.i; A.121.a.44.i; A.122.a.44.i; A.123.a.44.i; A.124.a.44.i;
50 A.125.a.44.i; A.126.a.44.i; A.127.a.44.i; A.128.a.44.i; A.129.a.44.i; A.130.a.44.i;
A.131.a.44.i; A.132.a.44.i; A.133.a.44.i; A.134.a.44.i; A.135.a.44.i; A.136.a.44.i;
A.137.a.44.i; A.138.a.44.i; A.139.a.44.i; A.140.a.44.i; A.141.a.44.i; A.142.a.44.i;
A.143.a.44.i; A.144.a.44.i; A.145.a.44.i; A.146.a.44.i; A.147.a.44.i; A.148.a.44.i;
55 A.149.a.44.i; A.150.a.44.i; A.151.a.44.i; A.152.a.44.i; A.153.a.44.i; A.154.a.44.i;
A.155.a.44.i; A.156.a.44.i; A.157.a.44.i; A.158.a.44.i; A.159.a.44.i; A.160.a.44.i;
A.161.a.44.i; A.162.a.44.i; A.163.a.44.i; A.164.a.44.i; A.165.a.44.i; A.166.a.44.i;
A.167.a.44.i; A.168.a.44.i; A.169.a.44.i; A.170.a.44.i; A.171.a.44.i; A.172.a.44.i;
60 A.173.a.44.i; A.174.a.44.i; A.175.a.44.i; A.176.a.44.i; A.177.a.44.i; A.178.a.44.i;
A.179.a.44.i; A.180.a.44.i; A.181.a.44.i; A.182.a.44.i; A.183.a.44.i; A.184.a.44.i;

5 E.224.a.44.i; E.225.a.44.i; E.226.a.44.i; E.227.a.44.i; E.228.a.44.i; E.229.a.44.i;
E.230.a.44.i; E.231.a.44.i; E.232.a.44.i; E.233.a.44.i; E.234.a.44.i; E.235.a.44.i;
E.236.a.44.i; E.237.a.44.i; E.238.a.44.i; E.239.a.44.i; E.240.a.44.i; E.241.a.44.i;
E.242.a.44.i; E.243.a.44.i; E.244.a.44.i; E.245.a.44.i; E.246.a.44.i; E.247.a.44.i;
E.248.a.44.i; E.249.a.44.i; E.250.a.44.i; E.251.a.44.i; E.252.a.44.i; E.253.a.44.i;
E.254.a.44.i; E.255.a.44.i; E.256.a.44.i; E.257.a.44.i; E.258.a.44.i; E.259.a.44.i;
10 E.260.a.44.i; E.261.a.44.i; E.262.a.44.i; E.263.a.44.i; E.264.a.44.i; E.265.a.44.i;
E.266.a.44.i; E.267.a.44.i; E.268.a.44.i; E.269.a.44.i; E.270.a.44.i; E.271.a.44.i;
E.272.a.44.i; E.273.a.44.i; E.274.a.44.i; E.275.a.44.i; E.276.a.44.i; E.277.a.44.i;
E.278.a.44.i; E.279.a.44.i; E.280.a.44.i; E.281.a.44.i; E.282.a.44.i; E.283.a.44.i;
15 E.284.a.44.i; E.285.a.44.i; E.286.a.44.i; E.287.a.44.i; E.288.a.44.i; E.289.a.44.i;
E.290.a.44.i; E.291.a.44.i; E.292.a.44.i; E.293.a.44.i; E.294.a.44.i; E.295.a.44.i;
E.296.a.44.i; E.297.a.44.i; E.298.a.44.i; E.299.a.44.i; E.300.a.44.i; E.301.a.44.i;
E.302.a.44.i; E.303.a.44.i; E.304.a.44.i; E.305.a.44.i; E.306.a.44.i; E.307.a.44.i;
20 E.308.a.44.i; E.309.a.44.i; E.310.a.44.i; E.311.a.44.i; E.312.a.44.i; E.313.a.44.i;
E.314.a.44.i; E.315.a.44.i; E.316.a.44.i; E.317.a.44.i; E.318.a.44.i; E.319.a.44.i;
E.320.a.44.i; E.321.a.44.i; E.322.a.44.i; E.323.a.44.i; E.324.a.44.i; E.325.a.44.i;
E.326.a.44.i; E.327.a.44.i; E.328.a.44.i; E.329.a.44.i; E.330.a.44.i; E.331.a.44.i;
25 E.332.a.44.i; E.333.a.44.i; E.334.a.44.i; E.335.a.44.i; E.336.a.44.i; E.337.a.44.i;
E.338.a.44.i; E.339.a.44.i; E.340.a.44.i; E.341.a.44.i; E.342.a.44.i; E.343.a.44.i;
E.344.a.44.i; E.345.a.44.i; E.346.a.44.i; E.347.a.44.i; E.348.a.44.i; E.349.a.44.i;
E.350.a.44.i; E.351.a.44.i; E.352.a.44.i; E.353.a.44.i; E.354.a.44.i; E.355.a.44.i;
30 E.356.a.44.i; E.357.a.44.i; E.358.a.44.i; B.2.a.4.i; B.3.a.4.i; B.4.a.4.i; B.5.a.4.i; B.9.a.4.i;
B.100.a.4.i; B.101.a.4.i; B.102.a.4.i; B.103.a.4.i; B.104.a.4.i; B.105.a.4.i; B.106.a.4.i;
B.107.a.4.i; B.108.a.4.i; B.109.a.4.i; B.110.a.4.i; B.111.a.4.i; B.112.a.4.i; B.113.a.4.i;
B.114.a.4.i; B.115.a.4.i; B.116.a.4.i; B.117.a.4.i; B.118.a.4.i; B.119.a.4.i; B.120.a.4.i;
35 B.121.a.4.i; B.122.a.4.i; B.123.a.4.i; B.124.a.4.i; B.125.a.4.i; B.126.a.4.i; B.127.a.4.i;
B.128.a.4.i; B.129.a.4.i; B.130.a.4.i; B.131.a.4.i; B.132.a.4.i; B.133.a.4.i; B.134.a.4.i;
B.135.a.4.i; B.136.a.4.i; B.137.a.4.i; B.138.a.4.i; B.139.a.4.i; B.140.a.4.i; B.141.a.4.i;
40 B.142.a.4.i; B.143.a.4.i; B.144.a.4.i; B.145.a.4.i; B.146.a.4.i; B.147.a.4.i; B.148.a.4.i;
B.149.a.4.i; B.150.a.4.i; B.151.a.4.i; B.152.a.4.i; B.153.a.4.i; B.154.a.4.i; B.155.a.4.i;
B.156.a.4.i; B.157.a.4.i; B.158.a.4.i; B.159.a.4.i; B.160.a.4.i; B.161.a.4.i; B.162.a.4.i;
B.163.a.4.i; B.164.a.4.i; B.165.a.4.i; B.166.a.4.i; B.167.a.4.i; B.168.a.4.i; B.169.a.4.i;
45 B.170.a.4.i; B.171.a.4.i; B.172.a.4.i; B.173.a.4.i; B.174.a.4.i; B.175.a.4.i; B.176.a.4.i;
B.177.a.4.i; B.178.a.4.i; B.179.a.4.i; B.180.a.4.i; B.181.a.4.i; B.182.a.4.i; B.183.a.4.i;
B.184.a.4.i; B.185.a.4.i; B.186.a.4.i; B.187.a.4.i; B.188.a.4.i; B.189.a.4.i; B.190.a.4.i;
B.191.a.4.i; B.192.a.4.i; B.193.a.4.i; B.194.a.4.i; B.195.a.4.i; B.196.a.4.i; B.197.a.4.i;
50 B.198.a.4.i; B.199.a.4.i; B.200.a.4.i; B.201.a.4.i; B.202.a.4.i; B.203.a.4.i; B.204.a.4.i;
B.205.a.4.i; B.206.a.4.i; B.207.a.4.i; B.208.a.4.i; B.209.a.4.i; B.210.a.4.i; B.211.a.4.i;
B.212.a.4.i; B.213.a.4.i; B.214.a.4.i; B.215.a.4.i; B.216.a.4.i; B.217.a.4.i; B.218.a.4.i;
B.219.a.4.i; B.220.a.4.i; B.221.a.4.i; B.222.a.4.i; B.223.a.4.i; B.224.a.4.i; B.225.a.4.i;
55 B.226.a.4.i; B.227.a.4.i; B.228.a.4.i; B.229.a.4.i; B.230.a.4.i; B.231.a.4.i; B.232.a.4.i;
B.233.a.4.i; B.234.a.4.i; B.235.a.4.i; B.236.a.4.i; B.237.a.4.i; B.238.a.4.i; B.239.a.4.i;
B.240.a.4.i; B.241.a.4.i; B.242.a.4.i; B.243.a.4.i; B.244.a.4.i; B.245.a.4.i; B.246.a.4.i;
B.247.a.4.i; B.248.a.4.i; B.249.a.4.i; B.250.a.4.i; B.251.a.4.i; B.252.a.4.i; B.253.a.4.i;
60 B.254.a.4.i; B.255.a.4.i; B.256.a.4.i; B.257.a.4.i; B.258.a.4.i; B.259.a.4.i; B.260.a.4.i;
B.261.a.4.i; B.262.a.4.i; B.263.a.4.i; B.264.a.4.i; B.265.a.4.i; B.266.a.4.i; B.267.a.4.i;

B.268.a.4.i; B.269.a.4.i; B.270.a.4.i; B.271.a.4.i; B.272.a.4.i; B.273.a.4.i; B.274.a.4.i;
 B.275.a.4.i; B.276.a.4.i; B.277.a.4.i; B.278.a.4.i; B.279.a.4.i; B.280.a.4.i; B.281.a.4.i;
 5 B.282.a.4.i; B.283.a.4.i; B.284.a.4.i; B.285.a.4.i; B.286.a.4.i; B.287.a.4.i; B.288.a.4.i;
 B.289.a.4.i; B.290.a.4.i; B.291.a.4.i; B.292.a.4.i; B.293.a.4.i; B.294.a.4.i; B.295.a.4.i;
 B.296.a.4.i; B.297.a.4.i; B.298.a.4.i; B.299.a.4.i; B.300.a.4.i; B.301.a.4.i; B.302.a.4.i;
 B.303.a.4.i; B.304.a.4.i; B.305.a.4.i; B.306.a.4.i; B.307.a.4.i; B.308.a.4.i; B.309.a.4.i;
 10 B.310.a.4.i; B.311.a.4.i; B.312.a.4.i; B.313.a.4.i; B.314.a.4.i; B.315.a.4.i; B.316.a.4.i;
 B.317.a.4.i; B.318.a.4.i; B.319.a.4.i; B.320.a.4.i; B.321.a.4.i; B.322.a.4.i; B.323.a.4.i;
 B.324.a.4.i; B.325.a.4.i; B.326.a.4.i; B.327.a.4.i; B.328.a.4.i; B.329.a.4.i; B.330.a.4.i;
 B.331.a.4.i; B.332.a.4.i; B.333.a.4.i; B.334.a.4.i; B.335.a.4.i; B.336.a.4.i; B.337.a.4.i;
 15 B.338.a.4.i; B.339.a.4.i; B.340.a.4.i; B.341.a.4.i; B.342.a.4.i; B.343.a.4.i; B.344.a.4.i;
 B.345.a.4.i; B.346.a.4.i; B.347.a.4.i; B.348.a.4.i; B.349.a.4.i; B.350.a.4.i; B.351.a.4.i;
 B.352.a.4.i; B.353.a.4.i; B.354.a.4.i; B.355.a.4.i; B.356.a.4.i; B.357.a.4.i; B.358.a.4.i;
 E.2.a.4.i; E.3.a.4.i; E.4.a.4.i; E.5.a.4.i; E.9.a.4.i; E.100.a.4.i; E.101.a.4.i; E.102.a.4.i;
 20 E.103.a.4.i; E.104.a.4.i; E.105.a.4.i; E.106.a.4.i; E.107.a.4.i; E.108.a.4.i; E.109.a.4.i;
 E.110.a.4.i; E.111.a.4.i; E.112.a.4.i; E.113.a.4.i; E.114.a.4.i; E.115.a.4.i; E.116.a.4.i;
 E.117.a.4.i; E.118.a.4.i; E.119.a.4.i; E.120.a.4.i; E.121.a.4.i; E.122.a.4.i; E.123.a.4.i;
 25 E.124.a.4.i; E.125.a.4.i; E.126.a.4.i; E.127.a.4.i; E.128.a.4.i; E.129.a.4.i; E.130.a.4.i;
 E.131.a.4.i; E.132.a.4.i; E.133.a.4.i; E.134.a.4.i; E.135.a.4.i; E.136.a.4.i; E.137.a.4.i;
 E.138.a.4.i; E.139.a.4.i; E.140.a.4.i; E.141.a.4.i; E.142.a.4.i; E.143.a.4.i; E.144.a.4.i;
 E.145.a.4.i; E.146.a.4.i; E.147.a.4.i; E.148.a.4.i; E.149.a.4.i; E.150.a.4.i; E.151.a.4.i;
 30 E.152.a.4.i; E.153.a.4.i; E.154.a.4.i; E.155.a.4.i; E.156.a.4.i; E.157.a.4.i; E.158.a.4.i;
 E.159.a.4.i; E.160.a.4.i; E.161.a.4.i; E.162.a.4.i; E.163.a.4.i; E.164.a.4.i; E.165.a.4.i;
 E.166.a.4.i; E.167.a.4.i; E.168.a.4.i; E.169.a.4.i; E.170.a.4.i; E.171.a.4.i; E.172.a.4.i;
 E.173.a.4.i; E.174.a.4.i; E.175.a.4.i; E.176.a.4.i; E.177.a.4.i; E.178.a.4.i; E.179.a.4.i;
 35 E.180.a.4.i; E.181.a.4.i; E.182.a.4.i; E.183.a.4.i; E.184.a.4.i; E.185.a.4.i; E.186.a.4.i;
 E.187.a.4.i; E.188.a.4.i; E.189.a.4.i; E.190.a.4.i; E.191.a.4.i; E.192.a.4.i; E.193.a.4.i;
 E.194.a.4.i; E.195.a.4.i; E.196.a.4.i; E.197.a.4.i; E.198.a.4.i; E.199.a.4.i; E.200.a.4.i;
 E.201.a.4.i; E.202.a.4.i; E.203.a.4.i; E.204.a.4.i; E.205.a.4.i; E.206.a.4.i; E.207.a.4.i;
 40 E.208.a.4.i; E.209.a.4.i; E.210.a.4.i; E.211.a.4.i; E.212.a.4.i; E.213.a.4.i; E.214.a.4.i;
 E.215.a.4.i; E.216.a.4.i; E.217.a.4.i; E.218.a.4.i; E.219.a.4.i; E.220.a.4.i; E.221.a.4.i;
 E.222.a.4.i; E.223.a.4.i; E.224.a.4.i; E.225.a.4.i; E.226.a.4.i; E.227.a.4.i; E.228.a.4.i;
 E.229.a.4.i; E.230.a.4.i; E.231.a.4.i; E.232.a.4.i; E.233.a.4.i; E.234.a.4.i; E.235.a.4.i;
 45 E.236.a.4.i; E.237.a.4.i; E.238.a.4.i; E.239.a.4.i; E.240.a.4.i; E.241.a.4.i; E.242.a.4.i;
 E.243.a.4.i; E.244.a.4.i; E.245.a.4.i; E.246.a.4.i; E.247.a.4.i; E.248.a.4.i; E.249.a.4.i;
 E.250.a.4.i; E.251.a.4.i; E.252.a.4.i; E.253.a.4.i; E.254.a.4.i; E.255.a.4.i; E.256.a.4.i;
 E.257.a.4.i; E.258.a.4.i; E.259.a.4.i; E.260.a.4.i; E.261.a.4.i; E.262.a.4.i; E.263.a.4.i;
 50 E.264.a.4.i; E.265.a.4.i; E.266.a.4.i; E.267.a.4.i; E.268.a.4.i; E.269.a.4.i; E.270.a.4.i;
 E.271.a.4.i; E.272.a.4.i; E.273.a.4.i; E.274.a.4.i; E.275.a.4.i; E.276.a.4.i; E.277.a.4.i;
 E.278.a.4.i; E.279.a.4.i; E.280.a.4.i; E.281.a.4.i; E.282.a.4.i; E.283.a.4.i; E.284.a.4.i;
 E.285.a.4.i; E.286.a.4.i; E.287.a.4.i; E.288.a.4.i; E.289.a.4.i; E.290.a.4.i; E.291.a.4.i;
 55 E.292.a.4.i; E.293.a.4.i; E.294.a.4.i; E.295.a.4.i; E.296.a.4.i; E.297.a.4.i; E.298.a.4.i;
 E.299.a.4.i; E.300.a.4.i; E.301.a.4.i; E.302.a.4.i; E.303.a.4.i; E.304.a.4.i; E.305.a.4.i;
 E.306.a.4.i; E.307.a.4.i; E.308.a.4.i; E.309.a.4.i; E.310.a.4.i; E.311.a.4.i; E.312.a.4.i;
 E.313.a.4.i; E.314.a.4.i; E.315.a.4.i; E.316.a.4.i; E.317.a.4.i; E.318.a.4.i; E.319.a.4.i;
 60 E.320.a.4.i; E.321.a.4.i; E.322.a.4.i; E.323.a.4.i; E.324.a.4.i; E.325.a.4.i; E.326.a.4.i;
 E.327.a.4.i; E.328.a.4.i; E.329.a.4.i; E.330.a.4.i; E.331.a.4.i; E.332.a.4.i; E.333.a.4.i;

B.356.a.11.i; B.357.a.11.i; B.358.a.11.i; E.2.a.11.i; E.3.a.11.i; E.4.a.11.i; E.5.a.11.i;
E.9.a.11.i; E.100.a.11.i; E.101.a.11.i; E.102.a.11.i; E.103.a.11.i; E.104.a.11.i;
5 E.105.a.11.i; E.106.a.11.i; E.107.a.11.i; E.108.a.11.i; E.109.a.11.i; E.110.a.11.i;
E.111.a.11.i; E.112.a.11.i; E.113.a.11.i; E.114.a.11.i; E.115.a.11.i; E.116.a.11.i;
E.117.a.11.i; E.118.a.11.i; E.119.a.11.i; E.120.a.11.i; E.121.a.11.i; E.122.a.11.i;
E.123.a.11.i; E.124.a.11.i; E.125.a.11.i; E.126.a.11.i; E.127.a.11.i; E.128.a.11.i;
10 E.129.a.11.i; E.130.a.11.i; E.131.a.11.i; E.132.a.11.i; E.133.a.11.i; E.134.a.11.i;
E.135.a.11.i; E.136.a.11.i; E.137.a.11.i; E.138.a.11.i; E.139.a.11.i; E.140.a.11.i;
E.141.a.11.i; E.142.a.11.i; E.143.a.11.i; E.144.a.11.i; E.145.a.11.i; E.146.a.11.i;
E.147.a.11.i; E.148.a.11.i; E.149.a.11.i; E.150.a.11.i; E.151.a.11.i; E.152.a.11.i;
15 E.153.a.11.i; E.154.a.11.i; E.155.a.11.i; E.156.a.11.i; E.157.a.11.i; E.158.a.11.i;
E.159.a.11.i; E.160.a.11.i; E.161.a.11.i; E.162.a.11.i; E.163.a.11.i; E.164.a.11.i;
E.165.a.11.i; E.166.a.11.i; E.167.a.11.i; E.168.a.11.i; E.169.a.11.i; E.170.a.11.i;
E.171.a.11.i; E.172.a.11.i; E.173.a.11.i; E.174.a.11.i; E.175.a.11.i; E.176.a.11.i;
20 E.177.a.11.i; E.178.a.11.i; E.179.a.11.i; E.180.a.11.i; E.181.a.11.i; E.182.a.11.i;
E.183.a.11.i; E.184.a.11.i; E.185.a.11.i; E.186.a.11.i; E.187.a.11.i; E.188.a.11.i;
E.189.a.11.i; E.190.a.11.i; E.191.a.11.i; E.192.a.11.i; E.193.a.11.i; E.194.a.11.i;
E.195.a.11.i; E.196.a.11.i; E.197.a.11.i; E.198.a.11.i; E.199.a.11.i; E.200.a.11.i;
25 E.201.a.11.i; E.202.a.11.i; E.203.a.11.i; E.204.a.11.i; E.205.a.11.i; E.206.a.11.i;
E.207.a.11.i; E.208.a.11.i; E.209.a.11.i; E.210.a.11.i; E.211.a.11.i; E.212.a.11.i;
E.213.a.11.i; E.214.a.11.i; E.215.a.11.i; E.216.a.11.i; E.217.a.11.i; E.218.a.11.i;
E.219.a.11.i; E.220.a.11.i; E.221.a.11.i; E.222.a.11.i; E.223.a.11.i; E.224.a.11.i;
30 E.225.a.11.i; E.226.a.11.i; E.227.a.11.i; E.228.a.11.i; E.229.a.11.i; E.230.a.11.i;
E.231.a.11.i; E.232.a.11.i; E.233.a.11.i; E.234.a.11.i; E.235.a.11.i; E.236.a.11.i;
E.237.a.11.i; E.238.a.11.i; E.239.a.11.i; E.240.a.11.i; E.241.a.11.i; E.242.a.11.i;
E.243.a.11.i; E.244.a.11.i; E.245.a.11.i; E.246.a.11.i; E.247.a.11.i; E.248.a.11.i;
35 E.249.a.11.i; E.250.a.11.i; E.251.a.11.i; E.252.a.11.i; E.253.a.11.i; E.254.a.11.i;
E.255.a.11.i; E.256.a.11.i; E.257.a.11.i; E.258.a.11.i; E.259.a.11.i; E.260.a.11.i;
E.261.a.11.i; E.262.a.11.i; E.263.a.11.i; E.264.a.11.i; E.265.a.11.i; E.266.a.11.i;
E.267.a.11.i; E.268.a.11.i; E.269.a.11.i; E.270.a.11.i; E.271.a.11.i; E.272.a.11.i;
40 E.273.a.11.i; E.274.a.11.i; E.275.a.11.i; E.276.a.11.i; E.277.a.11.i; E.278.a.11.i;
E.279.a.11.i; E.280.a.11.i; E.281.a.11.i; E.282.a.11.i; E.283.a.11.i; E.284.a.11.i;
E.285.a.11.i; E.286.a.11.i; E.287.a.11.i; E.288.a.11.i; E.289.a.11.i; E.290.a.11.i;
E.291.a.11.i; E.292.a.11.i; E.293.a.11.i; E.294.a.11.i; E.295.a.11.i; E.296.a.11.i;
45 E.297.a.11.i; E.298.a.11.i; E.299.a.11.i; E.300.a.11.i; E.301.a.11.i; E.302.a.11.i;
E.303.a.11.i; E.304.a.11.i; E.305.a.11.i; E.306.a.11.i; E.307.a.11.i; E.308.a.11.i;
E.309.a.11.i; E.310.a.11.i; E.311.a.11.i; E.312.a.11.i; E.313.a.11.i; E.314.a.11.i;
50 E.315.a.11.i; E.316.a.11.i; E.317.a.11.i; E.318.a.11.i; E.319.a.11.i; E.320.a.11.i;
E.321.a.11.i; E.322.a.11.i; E.323.a.11.i; E.324.a.11.i; E.325.a.11.i; E.326.a.11.i;
E.327.a.11.i; E.328.a.11.i; E.329.a.11.i; E.330.a.11.i; E.331.a.11.i; E.332.a.11.i;
E.333.a.11.i; E.334.a.11.i; E.335.a.11.i; E.336.a.11.i; E.337.a.11.i; E.338.a.11.i;
55 E.339.a.11.i; E.340.a.11.i; E.341.a.11.i; E.342.a.11.i; E.343.a.11.i; E.344.a.11.i;
E.345.a.11.i; E.346.a.11.i; E.347.a.11.i; E.348.a.11.i; E.349.a.11.i; E.350.a.11.i;
E.351.a.11.i; E.352.a.11.i; E.353.a.11.i; E.354.a.11.i; E.355.a.11.i; E.356.a.11.i;
E.357.a.11.i; E.358.a.11.i; A.661.a.4.i; A.662.a.4.i; A.663.a.4.i; A.664.a.4.i;
60 A.665.a.4.i; B.661.a.4.i; B.662.a.4.i; B.663.a.4.i; B.664.a.4.i; B.665.a.4.i; C.661.a.4.i;
C.662.a.4.i; C.663.a.4.i; C.664.a.4.i; C.665.a.4.i; A.661.a.11.i; A.662.a.11.i;

A.663.a.11.i; A.664.a.11.i; A.665.a.11.i; B.661.a.11.i; B.662.a.11.i; B.663.a.11.i;
 B.664.a.11.i; B.665.a.11.i; C.661.a.11.i; C.662.a.11.i; C.663.a.11.i; C.664.a.11.i;
 5 C.665.a.11.i; A.661.a.44.i; A.662.a.44.i; A.663.a.44.i; A.664.a.44.i; A.665.a.44.i;
 B.661.a.44.i; B.662.a.44.i; B.663.a.44.i; B.664.a.44.i; B.665.a.44.i; C.661.a.44.i;
 C.662.a.44.i; C.663.a.44.i; C.664.a.44.i; C.665.a.44.i; A.666.a.4.i; A.666.a.11.i;
 A.666.a.44.i; A.666.b.4.i; A.666.b.11.i; A.666.b.44.i; A.666.x.4.i; A.666.x.11.i;
 10 A.666.x.44.i; A.666.y.4.i; A.666.y.11.i; A.666.y.44.i; A.666.z.4.i; A.666.z.11.i;
 A.666.z.44.i; A.666.A.4.i; A.666.A.11.i; A.666.A.44.i; A.666.B.4.i; A.666.B.11.i;
 A.666.B.44.i; A.666.C.4.i; A.666.C.11.i; A.666.C.44.i; A.666.D.4.i; A.666.D.11.i;
 A.666.D.44.i; A.666.E.4.i; A.666.E.11.i; A.666.E.44.i; A.666.F.4.i; A.666.F.11.i;
 15 A.666.F.44.i; B.666.a.4.i; B.666.a.11.i; B.666.a.44.i; B.666.b.4.i; B.666.b.11.i;
 B.666.b.44.i; B.666.x.4.i; B.666.x.11.i; B.666.x.44.i; B.666.y.4.i; B.666.y.11.i;
 B.666.y.44.i; B.666.z.4.i; B.666.z.11.i; B.666.z.44.i; B.666.B.4.i; B.666.B.11.i;
 B.666.B.44.i; B.666.B.4.i; B.666.B.11.i; B.666.B.44.i; B.666.C.4.i; B.666.C.11.i;
 20 B.666.C.44.i; B.666.D.4.i; B.666.D.11.i; B.666.D.44.i; B.666.E.4.i; B.666.E.11.i;
 B.666.E.44.i; B.666.F.4.i; B.666.F.11.i; B.666.F.44.i; E.666.a.4.i; E.666.a.11.i;
 E.666.a.44.i; E.666.b.4.i; E.666.b.11.i; E.666.b.44.i; E.666.x.4.i; E.666.x.11.i;
 E.666.x.44.i; E.666.y.4.i; E.666.y.11.i; E.666.y.44.i; E.666.z.4.i; E.666.z.11.i;
 25 E.666.z.44.i; E.666.E.4.i; E.666.E.11.i; E.666.E.44.i; E.666.B.4.i; E.666.B.11.i;
 E.666.B.44.i; E.666.C.4.i; E.666.C.11.i; E.666.C.44.i; E.666.D.4.i; E.666.D.11.i;
 E.666.D.44.i; E.666.E.4.i; E.666.E.11.i; E.666.E.44.i; E.666.F.4.i; E.666.F.11.i;
 E.666.F.44.i;
 30 A.2.a.46.i; A.3.a.46.i; A.4.a.46.i; A.5.a.46.i; A.7.a.46.i; A.9.a.46.i; A.100.a.46.i;
 A.101.a.46.i; A.102.a.46.i; A.103.a.46.i; A.104.a.46.i; A.105.a.46.i; A.106.a.46.i;
 A.107.a.46.i; A.108.a.46.i; A.109.a.46.i; A.110.a.46.i; A.111.a.46.i; A.112.a.46.i;
 A.113.a.46.i; A.114.a.46.i; A.115.a.46.i; A.116.a.46.i; A.117.a.46.i; A.118.a.46.i;
 35 A.119.a.46.i; A.120.a.46.i; A.121.a.46.i; A.122.a.46.i; A.123.a.46.i; A.124.a.46.i;
 A.125.a.46.i; A.126.a.46.i; A.127.a.46.i; A.128.a.46.i; A.129.a.46.i; A.130.a.46.i;
 A.131.a.46.i; A.132.a.46.i; A.133.a.46.i; A.134.a.46.i; A.135.a.46.i; A.136.a.46.i;
 A.137.a.46.i; A.138.a.46.i; A.139.a.46.i; A.140.a.46.i; A.141.a.46.i; A.2.a.47.i;
 40 A.3.a.47.i; A.4.a.47.i; A.5.a.47.i; A.7.a.47.i; A.9.a.47.i; A.100.a.47.i; A.101.a.47.i;
 A.102.a.47.i; A.103.a.47.i; A.104.a.47.i; A.105.a.47.i; A.106.a.47.i; A.107.a.47.i;
 A.108.a.47.i; A.109.a.47.i; A.110.a.47.i; A.111.a.47.i; A.112.a.47.i; A.113.a.47.i;
 A.114.a.47.i; A.115.a.47.i; A.116.a.47.i; A.117.a.47.i; A.118.a.47.i; A.119.a.47.i;
 45 A.120.a.47.i; A.121.a.47.i; A.122.a.47.i; A.123.a.47.i; A.124.a.47.i; A.125.a.47.i;
 A.126.a.47.i; A.127.a.47.i; A.128.a.47.i; A.129.a.47.i; A.130.a.47.i; A.131.a.47.i;
 A.132.a.47.i; A.133.a.47.i; A.134.a.47.i; A.135.a.47.i; A.136.a.47.i; A.137.a.47.i;
 A.138.a.47.i; A.139.a.47.i; A.140.a.47.i; A.141.a.47.i; A.2.a.48.i; A.3.a.48.i;
 50 A.4.a.48.i; A.5.a.48.i; A.7.a.48.i; A.9.a.48.i; A.100.a.48.i; A.101.a.48.i; A.102.a.48.i;
 A.103.a.48.i; A.104.a.48.i; A.105.a.48.i; A.106.a.48.i; A.107.a.48.i; A.108.a.48.i;
 A.109.a.48.i; A.110.a.48.i; A.111.a.48.i; A.112.a.48.i; A.113.a.48.i; A.114.a.48.i;
 55 A.115.a.48.i; A.116.a.48.i; A.117.a.48.i; A.118.a.48.i; A.119.a.48.i; A.120.a.48.i;
 A.121.a.48.i; A.122.a.48.i; A.123.a.48.i; A.124.a.48.i; A.125.a.48.i; A.126.a.48.i;
 A.127.a.48.i; A.128.a.48.i; A.129.a.48.i; A.130.a.48.i; A.131.a.48.i; A.132.a.48.i;
 A.133.a.48.i; A.134.a.48.i; A.135.a.48.i; A.136.a.48.i; A.137.a.48.i; A.138.a.48.i;
 60 A.139.a.48.i; A.140.a.48.i; A.141.a.48.i; A.2.a.49.i; A.3.a.49.i; A.4.a.49.i; A.5.a.49.i;
 A.7.a.49.i; A.9.a.49.i; A.100.a.49.i; A.101.a.49.i; A.102.a.49.i; A.103.a.49.i;

A.104.a.49.i; A.105.a.49.i; A.106.a.49.i; A.107.a.49.i; A.108.a.49.i; A.109.a.49.i;
 A.110.a.49.i; A.111.a.49.i; A.112.a.49.i; A.113.a.49.i; A.114.a.49.i; A.115.a.49.i;
 5 A.116.a.49.i; A.117.a.49.i; A.118.a.49.i; A.119.a.49.i; A.120.a.49.i; A.121.a.49.i;
 A.122.a.49.i; A.123.a.49.i; A.124.a.49.i; A.125.a.49.i; A.126.a.49.i; A.127.a.49.i;
 A.128.a.49.i; A.129.a.49.i; A.130.a.49.i; A.131.a.49.i; A.132.a.49.i; A.133.a.49.i;
 A.134.a.49.i; A.135.a.49.i; A.136.a.49.i; A.137.a.49.i; A.138.a.49.i; A.139.a.49.i;
 10 A.140.a.49.i; A.141.a.49.i; A.2.a.50.i; A.3.a.50.i; A.4.a.50.i; A.5.a.50.i; A.7.a.50.i;
 A.9.a.50.i; A.100.a.50.i; A.101.a.50.i; A.102.a.50.i; A.103.a.50.i; A.104.a.50.i;
 A.105.a.50.i; A.106.a.50.i; A.107.a.50.i; A.108.a.50.i; A.109.a.50.i; A.110.a.50.i;
 A.111.a.50.i; A.112.a.50.i; A.113.a.50.i; A.114.a.50.i; A.115.a.50.i; A.116.a.50.i;
 15 A.117.a.50.i; A.118.a.50.i; A.119.a.50.i; A.120.a.50.i; A.121.a.50.i; A.122.a.50.i;
 A.123.a.50.i; A.124.a.50.i; A.125.a.50.i; A.126.a.50.i; A.127.a.50.i; A.128.a.50.i;
 A.129.a.50.i; A.130.a.50.i; A.131.a.50.i; A.132.a.50.i; A.133.a.50.i; A.134.a.50.i;
 A.135.a.50.i; A.136.a.50.i; A.137.a.50.i; A.138.a.50.i; A.139.a.50.i; A.140.a.50.i;
 20 A.141.a.50.i; A.2.a.51.i; A.3.a.51.i; A.4.a.51.i; A.5.a.51.i; A.7.a.51.i; A.9.a.51.i;
 A.100.a.51.i; A.101.a.51.i; A.102.a.51.i; A.103.a.51.i; A.104.a.51.i; A.105.a.51.i;
 A.106.a.51.i; A.107.a.51.i; A.108.a.51.i; A.109.a.51.i; A.110.a.51.i; A.111.a.51.i;
 A.112.a.51.i; A.113.a.51.i; A.114.a.51.i; A.115.a.51.i; A.116.a.51.i; A.117.a.51.i;
 25 A.118.a.51.i; A.119.a.51.i; A.120.a.51.i; A.121.a.51.i; A.122.a.51.i; A.123.a.51.i;
 A.124.a.51.i; A.125.a.51.i; A.126.a.51.i; A.127.a.51.i; A.128.a.51.i; A.129.a.51.i;
 A.130.a.51.i; A.131.a.51.i; A.132.a.51.i; A.133.a.51.i; A.134.a.51.i; A.135.a.51.i;
 A.136.a.51.i; A.137.a.51.i; A.138.a.51.i; A.139.a.51.i; A.140.a.51.i; A.141.a.51.i;
 30 A.2.b.46.i; A.3.b.46.i; A.4.b.46.i; A.5.b.46.i; A.7.b.46.i; A.9.b.46.i; A.100.b.46.i;
 A.101.b.46.i; A.102.b.46.i; A.103.b.46.i; A.104.b.46.i; A.105.b.46.i; A.106.b.46.i;
 A.107.b.46.i; A.108.b.46.i; A.109.b.46.i; A.110.b.46.i; A.111.b.46.i; A.112.b.46.i;
 A.113.b.46.i; A.114.b.46.i; A.115.b.46.i; A.116.b.46.i; A.117.b.46.i; A.118.b.46.i;
 35 A.119.b.46.i; A.120.b.46.i; A.121.b.46.i; A.122.b.46.i; A.123.b.46.i; A.124.b.46.i;
 A.125.b.46.i; A.126.b.46.i; A.127.b.46.i; A.128.b.46.i; A.129.b.46.i; A.130.b.46.i;
 A.131.b.46.i; A.132.b.46.i; A.133.b.46.i; A.134.b.46.i; A.135.b.46.i; A.136.b.46.i;
 A.137.b.46.i; A.138.b.46.i; A.139.b.46.i; A.140.b.46.i; A.141.b.46.i; A.2.b.47.i;
 40 A.3.b.47.i; A.4.b.47.i; A.5.b.47.i; A.7.b.47.i; A.9.b.47.i; A.100.b.47.i; A.101.b.47.i;
 A.102.b.47.i; A.103.b.47.i; A.104.b.47.i; A.105.b.47.i; A.106.b.47.i; A.107.b.47.i;
 A.108.b.47.i; A.109.b.47.i; A.110.b.47.i; A.111.b.47.i; A.112.b.47.i; A.113.b.47.i;
 A.114.b.47.i; A.115.b.47.i; A.116.b.47.i; A.117.b.47.i; A.118.b.47.i; A.119.b.47.i;
 45 A.120.b.47.i; A.121.b.47.i; A.122.b.47.i; A.123.b.47.i; A.124.b.47.i; A.125.b.47.i;
 A.126.b.47.i; A.127.b.47.i; A.128.b.47.i; A.129.b.47.i; A.130.b.47.i; A.131.b.47.i;
 A.132.b.47.i; A.133.b.47.i; A.134.b.47.i; A.135.b.47.i; A.136.b.47.i; A.137.b.47.i;
 A.138.b.47.i; A.139.b.47.i; A.140.b.47.i; A.141.b.47.i; A.2.b.48.i; A.3.b.48.i;
 50 A.4.b.48.i; A.5.b.48.i; A.7.b.48.i; A.9.b.48.i; A.100.b.48.i; A.101.b.48.i; A.102.b.48.i;
 A.103.b.48.i; A.104.b.48.i; A.105.b.48.i; A.106.b.48.i; A.107.b.48.i; A.108.b.48.i;
 A.109.b.48.i; A.110.b.48.i; A.111.b.48.i; A.112.b.48.i; A.113.b.48.i; A.114.b.48.i;
 55 A.115.b.48.i; A.116.b.48.i; A.117.b.48.i; A.118.b.48.i; A.119.b.48.i; A.120.b.48.i;
 A.121.b.48.i; A.122.b.48.i; A.123.b.48.i; A.124.b.48.i; A.125.b.48.i; A.126.b.48.i;
 A.127.b.48.i; A.128.b.48.i; A.129.b.48.i; A.130.b.48.i; A.131.b.48.i; A.132.b.48.i;
 A.133.b.48.i; A.134.b.48.i; A.135.b.48.i; A.136.b.48.i; A.137.b.48.i; A.138.b.48.i;
 60 A.139.b.48.i; A.140.b.48.i; A.141.b.48.i; A.2.b.49.i; A.3.b.49.i; A.4.b.49.i; A.5.b.49.i;
 A.7.b.49.i; A.9.b.49.i; A.100.b.49.i; A.101.b.49.i; A.102.b.49.i; A.103.b.49.i;

A.104.b.49.i; A.105.b.49.i; A.106.b.49.i; A.107.b.49.i; A.108.b.49.i; A.109.b.49.i;
A.110.b.49.i; A.111.b.49.i; A.112.b.49.i; A.113.b.49.i; A.114.b.49.i; A.115.b.49.i;
5 A.116.b.49.i; A.117.b.49.i; A.118.b.49.i; A.119.b.49.i; A.120.b.49.i; A.121.b.49.i;
A.122.b.49.i; A.123.b.49.i; A.124.b.49.i; A.125.b.49.i; A.126.b.49.i; A.127.b.49.i;
A.128.b.49.i; A.129.b.49.i; A.130.b.49.i; A.131.b.49.i; A.132.b.49.i; A.133.b.49.i;
A.134.b.49.i; A.135.b.49.i; A.136.b.49.i; A.137.b.49.i; A.138.b.49.i; A.139.b.49.i;
10 A.140.b.49.i; A.141.b.49.i; A.2.b.50.i; A.3.b.50.i; A.4.b.50.i; A.5.b.50.i; A.7.b.50.i;
A.9.b.50.i; A.100.b.50.i; A.101.b.50.i; A.102.b.50.i; A.103.b.50.i; A.104.b.50.i;
A.105.b.50.i; A.106.b.50.i; A.107.b.50.i; A.108.b.50.i; A.109.b.50.i; A.110.b.50.i;
A.111.b.50.i; A.112.b.50.i; A.113.b.50.i; A.114.b.50.i; A.115.b.50.i; A.116.b.50.i;
15 A.117.b.50.i; A.118.b.50.i; A.119.b.50.i; A.120.b.50.i; A.121.b.50.i; A.122.b.50.i;
A.123.b.50.i; A.124.b.50.i; A.125.b.50.i; A.126.b.50.i; A.127.b.50.i; A.128.b.50.i;
A.129.b.50.i; A.130.b.50.i; A.131.b.50.i; A.132.b.50.i; A.133.b.50.i; A.134.b.50.i;
A.135.b.50.i; A.136.b.50.i; A.137.b.50.i; A.138.b.50.i; A.139.b.50.i; A.140.b.50.i;
20 A.141.b.50.i; A.2.b.51.i; A.3.b.51.i; A.4.b.51.i; A.5.b.51.i; A.7.b.51.i; A.9.b.51.i;
A.100.b.51.i; A.101.b.51.i; A.102.b.51.i; A.103.b.51.i; A.104.b.51.i; A.105.b.51.i;
A.106.b.51.i; A.107.b.51.i; A.108.b.51.i; A.109.b.51.i; A.110.b.51.i; A.111.b.51.i;
A.112.b.51.i; A.113.b.51.i; A.114.b.51.i; A.115.b.51.i; A.116.b.51.i; A.117.b.51.i;
25 A.118.b.51.i; A.119.b.51.i; A.120.b.51.i; A.121.b.51.i; A.122.b.51.i; A.123.b.51.i;
A.124.b.51.i; A.125.b.51.i; A.126.b.51.i; A.127.b.51.i; A.128.b.51.i; A.129.b.51.i;
A.130.b.51.i; A.131.b.51.i; A.132.b.51.i; A.133.b.51.i; A.134.b.51.i; A.135.b.51.i;
A.136.b.51.i; A.137.b.51.i; A.138.b.51.i; A.139.b.51.i; A.140.b.51.i; A.141.b.51.i;
30 A.2.x.46.i; A.3.x.46.i; A.4.x.46.i; A.5.x.46.i; A.7.x.46.i; A.9.x.46.i; A.100.x.46.i;
A.101.x.46.i; A.102.x.46.i; A.103.x.46.i; A.104.x.46.i; A.105.x.46.i; A.106.x.46.i;
A.107.x.46.i; A.108.x.46.i; A.109.x.46.i; A.110.x.46.i; A.111.x.46.i; A.112.x.46.i;
A.113.x.46.i; A.114.x.46.i; A.115.x.46.i; A.116.x.46.i; A.117.x.46.i; A.118.x.46.i;
35 A.119.x.46.i; A.120.x.46.i; A.121.x.46.i; A.122.x.46.i; A.123.x.46.i; A.124.x.46.i;
A.125.x.46.i; A.126.x.46.i; A.127.x.46.i; A.128.x.46.i; A.129.x.46.i; A.130.x.46.i;
A.131.x.46.i; A.132.x.46.i; A.133.x.46.i; A.134.x.46.i; A.135.x.46.i; A.136.x.46.i;
A.137.x.46.i; A.138.x.46.i; A.139.x.46.i; A.140.x.46.i; A.141.x.46.i; A.2.x.47.i;
40 A.3.x.47.i; A.4.x.47.i; A.5.x.47.i; A.7.x.47.i; A.9.x.47.i; A.100.x.47.i; A.101.x.47.i;
A.102.x.47.i; A.103.x.47.i; A.104.x.47.i; A.105.x.47.i; A.106.x.47.i; A.107.x.47.i;
A.108.x.47.i; A.109.x.47.i; A.110.x.47.i; A.111.x.47.i; A.112.x.47.i; A.113.x.47.i;
A.114.x.47.i; A.115.x.47.i; A.116.x.47.i; A.117.x.47.i; A.118.x.47.i; A.119.x.47.i;
45 A.120.x.47.i; A.121.x.47.i; A.122.x.47.i; A.123.x.47.i; A.124.x.47.i; A.125.x.47.i;
A.126.x.47.i; A.127.x.47.i; A.128.x.47.i; A.129.x.47.i; A.130.x.47.i; A.131.x.47.i;
A.132.x.47.i; A.133.x.47.i; A.134.x.47.i; A.135.x.47.i; A.136.x.47.i; A.137.x.47.i;
A.138.x.47.i; A.139.x.47.i; A.140.x.47.i; A.141.x.47.i; A.2.x.48.i; A.3.x.48.i;
50 A.4.x.48.i; A.5.x.48.i; A.7.x.48.i; A.9.x.48.i; A.100.x.48.i; A.101.x.48.i; A.102.x.48.i;
A.103.x.48.i; A.104.x.48.i; A.105.x.48.i; A.106.x.48.i; A.107.x.48.i; A.108.x.48.i;
A.109.x.48.i; A.110.x.48.i; A.111.x.48.i; A.112.x.48.i; A.113.x.48.i; A.114.x.48.i;
A.115.x.48.i; A.116.x.48.i; A.117.x.48.i; A.118.x.48.i; A.119.x.48.i; A.120.x.48.i;
55 A.121.x.48.i; A.122.x.48.i; A.123.x.48.i; A.124.x.48.i; A.125.x.48.i; A.126.x.48.i;
A.127.x.48.i; A.128.x.48.i; A.129.x.48.i; A.130.x.48.i; A.131.x.48.i; A.132.x.48.i;
A.133.x.48.i; A.134.x.48.i; A.135.x.48.i; A.136.x.48.i; A.137.x.48.i; A.138.x.48.i;
A.139.x.48.i; A.140.x.48.i; A.141.x.48.i; A.2.x.49.i; A.3.x.49.i; A.4.x.49.i; A.5.x.49.i;
60 A.7.x.49.i; A.9.x.49.i; A.100.x.49.i; A.101.x.49.i; A.102.x.49.i; A.103.x.49.i;

A.104.x.49.i; A.105.x.49.i; A.106.x.49.i; A.107.x.49.i; A.108.x.49.i; A.109.x.49.i;
 A.110.x.49.i; A.111.x.49.i; A.112.x.49.i; A.113.x.49.i; A.114.x.49.i; A.115.x.49.i;
 5 A.116.x.49.i; A.117.x.49.i; A.118.x.49.i; A.119.x.49.i; A.120.x.49.i; A.121.x.49.i;
 A.122.x.49.i; A.123.x.49.i; A.124.x.49.i; A.125.x.49.i; A.126.x.49.i; A.127.x.49.i;
 A.128.x.49.i; A.129.x.49.i; A.130.x.49.i; A.131.x.49.i; A.132.x.49.i; A.133.x.49.i;
 A.134.x.49.i; A.135.x.49.i; A.136.x.49.i; A.137.x.49.i; A.138.x.49.i; A.139.x.49.i;
 10 A.140.x.49.i; A.141.x.49.i; A.2.x.50.i; A.3.x.50.i; A.4.x.50.i; A.5.x.50.i; A.7.x.50.i;
 A.9.x.50.i; A.100.x.50.i; A.101.x.50.i; A.102.x.50.i; A.103.x.50.i; A.104.x.50.i;
 A.105.x.50.i; A.106.x.50.i; A.107.x.50.i; A.108.x.50.i; A.109.x.50.i; A.110.x.50.i;
 A.111.x.50.i; A.112.x.50.i; A.113.x.50.i; A.114.x.50.i; A.115.x.50.i; A.116.x.50.i;
 15 A.117.x.50.i; A.118.x.50.i; A.119.x.50.i; A.120.x.50.i; A.121.x.50.i; A.122.x.50.i;
 A.123.x.50.i; A.124.x.50.i; A.125.x.50.i; A.126.x.50.i; A.127.x.50.i; A.128.x.50.i;
 A.129.x.50.i; A.130.x.50.i; A.131.x.50.i; A.132.x.50.i; A.133.x.50.i; A.134.x.50.i;
 A.135.x.50.i; A.136.x.50.i; A.137.x.50.i; A.138.x.50.i; A.139.x.50.i; A.140.x.50.i;
 20 A.141.x.50.i; A.2.x.51.i; A.3.x.51.i; A.4.x.51.i; A.5.x.51.i; A.7.x.51.i; A.9.x.51.i;
 A.100.x.51.i; A.101.x.51.i; A.102.x.51.i; A.103.x.51.i; A.104.x.51.i; A.105.x.51.i;
 A.106.x.51.i; A.107.x.51.i; A.108.x.51.i; A.109.x.51.i; A.110.x.51.i; A.111.x.51.i;
 A.112.x.51.i; A.113.x.51.i; A.114.x.51.i; A.115.x.51.i; A.116.x.51.i; A.117.x.51.i;
 25 A.118.x.51.i; A.119.x.51.i; A.120.x.51.i; A.121.x.51.i; A.122.x.51.i; A.123.x.51.i;
 A.124.x.51.i; A.125.x.51.i; A.126.x.51.i; A.127.x.51.i; A.128.x.51.i; A.129.x.51.i;
 A.130.x.51.i; A.131.x.51.i; A.132.x.51.i; A.133.x.51.i; A.134.x.51.i; A.135.x.51.i;
 A.136.x.51.i; A.137.x.51.i; A.138.x.51.i; A.139.x.51.i; A.140.x.51.i; A.141.x.51.i;
 30 A.2.y.46.i; A.3.y.46.i; A.4.y.46.i; A.5.y.46.i; A.7.y.46.i; A.9.y.46.i; A.100.y.46.i;
 A.101.y.46.i; A.102.y.46.i; A.103.y.46.i; A.104.y.46.i; A.105.y.46.i; A.106.y.46.i;
 A.107.y.46.i; A.108.y.46.i; A.109.y.46.i; A.110.y.46.i; A.111.y.46.i; A.112.y.46.i;
 A.113.y.46.i; A.114.y.46.i; A.115.y.46.i; A.116.y.46.i; A.117.y.46.i; A.118.y.46.i;
 35 A.119.y.46.i; A.120.y.46.i; A.121.y.46.i; A.122.y.46.i; A.123.y.46.i; A.124.y.46.i;
 A.125.y.46.i; A.126.y.46.i; A.127.y.46.i; A.128.y.46.i; A.129.y.46.i; A.130.y.46.i;
 A.131.y.46.i; A.132.y.46.i; A.133.y.46.i; A.134.y.46.i; A.135.y.46.i; A.136.y.46.i;
 A.137.y.46.i; A.138.y.46.i; A.139.y.46.i; A.140.y.46.i; A.141.y.46.i; A.2.y.47.i;
 40 A.3.y.47.i; A.4.y.47.i; A.5.y.47.i; A.7.y.47.i; A.9.y.47.i; A.100.y.47.i; A.101.y.47.i;
 A.102.y.47.i; A.103.y.47.i; A.104.y.47.i; A.105.y.47.i; A.106.y.47.i; A.107.y.47.i;
 A.108.y.47.i; A.109.y.47.i; A.110.y.47.i; A.111.y.47.i; A.112.y.47.i; A.113.y.47.i;
 A.114.y.47.i; A.115.y.47.i; A.116.y.47.i; A.117.y.47.i; A.118.y.47.i; A.119.y.47.i;
 45 A.120.y.47.i; A.121.y.47.i; A.122.y.47.i; A.123.y.47.i; A.124.y.47.i; A.125.y.47.i;
 A.126.y.47.i; A.127.y.47.i; A.128.y.47.i; A.129.y.47.i; A.130.y.47.i; A.131.y.47.i;
 A.132.y.47.i; A.133.y.47.i; A.134.y.47.i; A.135.y.47.i; A.136.y.47.i; A.137.y.47.i;
 A.138.y.47.i; A.139.y.47.i; A.140.y.47.i; A.141.y.47.i; A.2.y.48.i; A.3.y.48.i;
 50 A.4.y.48.i; A.5.y.48.i; A.7.y.48.i; A.9.y.48.i; A.100.y.48.i; A.101.y.48.i; A.102.y.48.i;
 A.103.y.48.i; A.104.y.48.i; A.105.y.48.i; A.106.y.48.i; A.107.y.48.i; A.108.y.48.i;
 A.109.y.48.i; A.110.y.48.i; A.111.y.48.i; A.112.y.48.i; A.113.y.48.i; A.114.y.48.i;
 55 A.115.y.48.i; A.116.y.48.i; A.117.y.48.i; A.118.y.48.i; A.119.y.48.i; A.120.y.48.i;
 A.121.y.48.i; A.122.y.48.i; A.123.y.48.i; A.124.y.48.i; A.125.y.48.i; A.126.y.48.i;
 A.127.y.48.i; A.128.y.48.i; A.129.y.48.i; A.130.y.48.i; A.131.y.48.i; A.132.y.48.i;
 A.133.y.48.i; A.134.y.48.i; A.135.y.48.i; A.136.y.48.i; A.137.y.48.i; A.138.y.48.i;
 60 A.139.y.48.i; A.140.y.48.i; A.141.y.48.i; A.2.y.49.i; A.3.y.49.i; A.4.y.49.i; A.5.y.49.i;
 A.7.y.49.i; A.9.y.49.i; A.100.y.49.i; A.101.y.49.i; A.102.y.49.i; A.103.y.49.i;

A.104.y.49.i; A.105.y.49.i; A.106.y.49.i; A.107.y.49.i; A.108.y.49.i; A.109.y.49.i;
 A.110.y.49.i; A.111.y.49.i; A.112.y.49.i; A.113.y.49.i; A.114.y.49.i; A.115.y.49.i;
 5 A.116.y.49.i; A.117.y.49.i; A.118.y.49.i; A.119.y.49.i; A.120.y.49.i; A.121.y.49.i;
 A.122.y.49.i; A.123.y.49.i; A.124.y.49.i; A.125.y.49.i; A.126.y.49.i; A.127.y.49.i;
 A.128.y.49.i; A.129.y.49.i; A.130.y.49.i; A.131.y.49.i; A.132.y.49.i; A.133.y.49.i;
 A.134.y.49.i; A.135.y.49.i; A.136.y.49.i; A.137.y.49.i; A.138.y.49.i; A.139.y.49.i;
 10 A.140.y.49.i; A.141.y.49.i; A.2.y.50.i; A.3.y.50.i; A.4.y.50.i; A.5.y.50.i; A.7.y.50.i;
 A.9.y.50.i; A.100.y.50.i; A.101.y.50.i; A.102.y.50.i; A.103.y.50.i; A.104.y.50.i;
 A.105.y.50.i; A.106.y.50.i; A.107.y.50.i; A.108.y.50.i; A.109.y.50.i; A.110.y.50.i;
 A.111.y.50.i; A.112.y.50.i; A.113.y.50.i; A.114.y.50.i; A.115.y.50.i; A.116.y.50.i;
 15 A.117.y.50.i; A.118.y.50.i; A.119.y.50.i; A.120.y.50.i; A.121.y.50.i; A.122.y.50.i;
 A.123.y.50.i; A.124.y.50.i; A.125.y.50.i; A.126.y.50.i; A.127.y.50.i; A.128.y.50.i;
 A.129.y.50.i; A.130.y.50.i; A.131.y.50.i; A.132.y.50.i; A.133.y.50.i; A.134.y.50.i;
 A.135.y.50.i; A.136.y.50.i; A.137.y.50.i; A.138.y.50.i; A.139.y.50.i; A.140.y.50.i;
 20 A.141.y.50.i; A.2.y.51.i; A.3.y.51.i; A.4.y.51.i; A.5.y.51.i; A.7.y.51.i; A.9.y.51.i;
 A.100.y.51.i; A.101.y.51.i; A.102.y.51.i; A.103.y.51.i; A.104.y.51.i; A.105.y.51.i;
 A.106.y.51.i; A.107.y.51.i; A.108.y.51.i; A.109.y.51.i; A.110.y.51.i; A.111.y.51.i;
 A.112.y.51.i; A.113.y.51.i; A.114.y.51.i; A.115.y.51.i; A.116.y.51.i; A.117.y.51.i;
 25 A.118.y.51.i; A.119.y.51.i; A.120.y.51.i; A.121.y.51.i; A.122.y.51.i; A.123.y.51.i;
 A.124.y.51.i; A.125.y.51.i; A.126.y.51.i; A.127.y.51.i; A.128.y.51.i; A.129.y.51.i;
 A.130.y.51.i; A.131.y.51.i; A.132.y.51.i; A.133.y.51.i; A.134.y.51.i; A.135.y.51.i;
 A.136.y.51.i; A.137.y.51.i; A.138.y.51.i; A.139.y.51.i; A.140.y.51.i; A.141.y.51.i;
 30 A.2.z.46.i; A.3.z.46.i; A.4.z.46.i; A.5.z.46.i; A.7.z.46.i; A.9.z.46.i; A.100.z.46.i;
 A.101.z.46.i; A.102.z.46.i; A.103.z.46.i; A.104.z.46.i; A.105.z.46.i; A.106.z.46.i;
 A.107.z.46.i; A.108.z.46.i; A.109.z.46.i; A.110.z.46.i; A.111.z.46.i; A.112.z.46.i;
 A.113.z.46.i; A.114.z.46.i; A.115.z.46.i; A.116.z.46.i; A.117.z.46.i; A.118.z.46.i;
 35 A.119.z.46.i; A.120.z.46.i; A.121.z.46.i; A.122.z.46.i; A.123.z.46.i; A.124.z.46.i;
 A.125.z.46.i; A.126.z.46.i; A.127.z.46.i; A.128.z.46.i; A.129.z.46.i; A.130.z.46.i;
 A.131.z.46.i; A.132.z.46.i; A.133.z.46.i; A.134.z.46.i; A.135.z.46.i; A.136.z.46.i;
 A.137.z.46.i; A.138.z.46.i; A.139.z.46.i; A.140.z.46.i; A.141.z.46.i; A.2.z.47.i;
 40 A.3.z.47.i; A.4.z.47.i; A.5.z.47.i; A.7.z.47.i; A.9.z.47.i; A.100.z.47.i; A.101.z.47.i;
 A.102.z.47.i; A.103.z.47.i; A.104.z.47.i; A.105.z.47.i; A.106.z.47.i; A.107.z.47.i;
 A.108.z.47.i; A.109.z.47.i; A.110.z.47.i; A.111.z.47.i; A.112.z.47.i; A.113.z.47.i;
 A.114.z.47.i; A.115.z.47.i; A.116.z.47.i; A.117.z.47.i; A.118.z.47.i; A.119.z.47.i;
 45 A.120.z.47.i; A.121.z.47.i; A.122.z.47.i; A.123.z.47.i; A.124.z.47.i; A.125.z.47.i;
 A.126.z.47.i; A.127.z.47.i; A.128.z.47.i; A.129.z.47.i; A.130.z.47.i; A.131.z.47.i;
 A.132.z.47.i; A.133.z.47.i; A.134.z.47.i; A.135.z.47.i; A.136.z.47.i; A.137.z.47.i;
 50 A.138.z.47.i; A.139.z.47.i; A.140.z.47.i; A.141.z.47.i; A.2.z.48.i; A.3.z.48.i;
 A.4.z.48.i; A.5.z.48.i; A.7.z.48.i; A.9.z.48.i; A.100.z.48.i; A.101.z.48.i; A.102.z.48.i;
 A.103.z.48.i; A.104.z.48.i; A.105.z.48.i; A.106.z.48.i; A.107.z.48.i; A.108.z.48.i;
 A.109.z.48.i; A.110.z.48.i; A.111.z.48.i; A.112.z.48.i; A.113.z.48.i; A.114.z.48.i;
 55 A.115.z.48.i; A.116.z.48.i; A.117.z.48.i; A.118.z.48.i; A.119.z.48.i; A.120.z.48.i;
 A.121.z.48.i; A.122.z.48.i; A.123.z.48.i; A.124.z.48.i; A.125.z.48.i; A.126.z.48.i;
 A.127.z.48.i; A.128.z.48.i; A.129.z.48.i; A.130.z.48.i; A.131.z.48.i; A.132.z.48.i;
 A.133.z.48.i; A.134.z.48.i; A.135.z.48.i; A.136.z.48.i; A.137.z.48.i; A.138.z.48.i;
 60 A.139.z.48.i; A.140.z.48.i; A.141.z.48.i; A.2.z.49.i; A.3.z.49.i; A.4.z.49.i; A.5.z.49.i;
 A.7.z.49.i; A.9.z.49.i; A.100.z.49.i; A.101.z.49.i; A.102.z.49.i; A.103.z.49.i;

A.104.z.49.i; A.105.z.49.i; A.106.z.49.i; A.107.z.49.i; A.108.z.49.i; A.109.z.49.i;
 A.110.z.49.i; A.111.z.49.i; A.112.z.49.i; A.113.z.49.i; A.114.z.49.i; A.115.z.49.i;
 5 A.116.z.49.i; A.117.z.49.i; A.118.z.49.i; A.119.z.49.i; A.120.z.49.i; A.121.z.49.i;
 A.122.z.49.i; A.123.z.49.i; A.124.z.49.i; A.125.z.49.i; A.126.z.49.i; A.127.z.49.i;
 A.128.z.49.i; A.129.z.49.i; A.130.z.49.i; A.131.z.49.i; A.132.z.49.i; A.133.z.49.i;
 A.134.z.49.i; A.135.z.49.i; A.136.z.49.i; A.137.z.49.i; A.138.z.49.i; A.139.z.49.i;
 10 A.140.z.49.i; A.141.z.49.i; A.2.z.50.i; A.3.z.50.i; A.4.z.50.i; A.5.z.50.i; A.7.z.50.i;
 A.9.z.50.i; A.100.z.50.i; A.101.z.50.i; A.102.z.50.i; A.103.z.50.i; A.104.z.50.i;
 A.105.z.50.i; A.106.z.50.i; A.107.z.50.i; A.108.z.50.i; A.109.z.50.i; A.110.z.50.i;
 A.111.z.50.i; A.112.z.50.i; A.113.z.50.i; A.114.z.50.i; A.115.z.50.i; A.116.z.50.i;
 15 A.117.z.50.i; A.118.z.50.i; A.119.z.50.i; A.120.z.50.i; A.121.z.50.i; A.122.z.50.i;
 A.123.z.50.i; A.124.z.50.i; A.125.z.50.i; A.126.z.50.i; A.127.z.50.i; A.128.z.50.i;
 A.129.z.50.i; A.130.z.50.i; A.131.z.50.i; A.132.z.50.i; A.133.z.50.i; A.134.z.50.i;
 A.135.z.50.i; A.136.z.50.i; A.137.z.50.i; A.138.z.50.i; A.139.z.50.i; A.140.z.50.i;
 20 A.141.z.50.i; A.2.z.51.i; A.3.z.51.i; A.4.z.51.i; A.5.z.51.i; A.7.z.51.i; A.9.z.51.i;
 A.100.z.51.i; A.101.z.51.i; A.102.z.51.i; A.103.z.51.i; A.104.z.51.i; A.105.z.51.i;
 A.106.z.51.i; A.107.z.51.i; A.108.z.51.i; A.109.z.51.i; A.110.z.51.i; A.111.z.51.i;
 A.112.z.51.i; A.113.z.51.i; A.114.z.51.i; A.115.z.51.i; A.116.z.51.i; A.117.z.51.i;
 25 A.118.z.51.i; A.119.z.51.i; A.120.z.51.i; A.121.z.51.i; A.122.z.51.i; A.123.z.51.i;
 A.124.z.51.i; A.125.z.51.i; A.126.z.51.i; A.127.z.51.i; A.128.z.51.i; A.129.z.51.i;
 A.130.z.51.i; A.131.z.51.i; A.132.z.51.i; A.133.z.51.i; A.134.z.51.i; A.135.z.51.i;
 A.136.z.51.i; A.137.z.51.i; A.138.z.51.i; A.139.z.51.i; A.140.z.51.i; A.141.z.51.i;
 30 A.2.A.46.i; A.3.A.46.i; A.4.A.46.i; A.5.A.46.i; A.7.A.46.i; A.9.A.46.i; A.100.A.46.i;
 A.101.A.46.i; A.102.A.46.i; A.103.A.46.i; A.104.A.46.i; A.105.A.46.i; A.106.A.46.i;
 A.107.A.46.i; A.108.A.46.i; A.109.A.46.i; A.110.A.46.i; A.111.A.46.i; A.112.A.46.i;
 A.113.A.46.i; A.114.A.46.i; A.115.A.46.i; A.116.A.46.i; A.117.A.46.i; A.118.A.46.i;
 35 A.119.A.46.i; A.120.A.46.i; A.121.A.46.i; A.122.A.46.i; A.123.A.46.i; A.124.A.46.i;
 A.125.A.46.i; A.126.A.46.i; A.127.A.46.i; A.128.A.46.i; A.129.A.46.i; A.130.A.46.i;
 A.131.A.46.i; A.132.A.46.i; A.133.A.46.i; A.134.A.46.i; A.135.A.46.i; A.136.A.46.i;
 A.137.A.46.i; A.138.A.46.i; A.139.A.46.i; A.140.A.46.i; A.141.A.46.i; A.2.A.47.i;
 40 A.3.A.47.i; A.4.A.47.i; A.5.A.47.i; A.7.A.47.i; A.9.A.47.i; A.100.A.47.i;
 A.101.A.47.i; A.102.A.47.i; A.103.A.47.i; A.104.A.47.i; A.105.A.47.i; A.106.A.47.i;
 A.107.A.47.i; A.108.A.47.i; A.109.A.47.i; A.110.A.47.i; A.111.A.47.i; A.112.A.47.i;
 A.113.A.47.i; A.114.A.47.i; A.115.A.47.i; A.116.A.47.i; A.117.A.47.i; A.118.A.47.i;
 45 A.119.A.47.i; A.120.A.47.i; A.121.A.47.i; A.122.A.47.i; A.123.A.47.i; A.124.A.47.i;
 A.125.A.47.i; A.126.A.47.i; A.127.A.47.i; A.128.A.47.i; A.129.A.47.i; A.130.A.47.i;
 A.131.A.47.i; A.132.A.47.i; A.133.A.47.i; A.134.A.47.i; A.135.A.47.i; A.136.A.47.i;
 A.137.A.47.i; A.138.A.47.i; A.139.A.47.i; A.140.A.47.i; A.141.A.47.i; A.2.A.48.i;
 50 A.3.A.48.i; A.4.A.48.i; A.5.A.48.i; A.7.A.48.i; A.9.A.48.i; A.100.A.48.i;
 A.101.A.48.i; A.102.A.48.i; A.103.A.48.i; A.104.A.48.i; A.105.A.48.i; A.106.A.48.i;
 A.107.A.48.i; A.108.A.48.i; A.109.A.48.i; A.110.A.48.i; A.111.A.48.i; A.112.A.48.i;
 A.113.A.48.i; A.114.A.48.i; A.115.A.48.i; A.116.A.48.i; A.117.A.48.i; A.118.A.48.i;
 55 A.119.A.48.i; A.120.A.48.i; A.121.A.48.i; A.122.A.48.i; A.123.A.48.i; A.124.A.48.i;
 A.125.A.48.i; A.126.A.48.i; A.127.A.48.i; A.128.A.48.i; A.129.A.48.i; A.130.A.48.i;
 A.131.A.48.i; A.132.A.48.i; A.133.A.48.i; A.134.A.48.i; A.135.A.48.i; A.136.A.48.i;
 A.137.A.48.i; A.138.A.48.i; A.139.A.48.i; A.140.A.48.i; A.141.A.48.i; A.2.A.49.i;
 60 A.3.A.49.i; A.4.A.49.i; A.5.A.49.i; A.7.A.49.i; A.9.A.49.i; A.100.A.49.i;

A.101.A.49.i; A.102.A.49.i; A.103.A.49.i; A.104.A.49.i; A.105.A.49.i; A.106.A.49.i;
 A.107.A.49.i; A.108.A.49.i; A.109.A.49.i; A.110.A.49.i; A.111.A.49.i; A.112.A.49.i;
 5 A.113.A.49.i; A.114.A.49.i; A.115.A.49.i; A.116.A.49.i; A.117.A.49.i; A.118.A.49.i;
 A.119.A.49.i; A.120.A.49.i; A.121.A.49.i; A.122.A.49.i; A.123.A.49.i; A.124.A.49.i;
 A.125.A.49.i; A.126.A.49.i; A.127.A.49.i; A.128.A.49.i; A.129.A.49.i; A.130.A.49.i;
 A.131.A.49.i; A.132.A.49.i; A.133.A.49.i; A.134.A.49.i; A.135.A.49.i; A.136.A.49.i;
 10 A.137.A.49.i; A.138.A.49.i; A.139.A.49.i; A.140.A.49.i; A.141.A.49.i; A.2.A.50.i;
 A.3.A.50.i; A.4.A.50.i; A.5.A.50.i; A.7.A.50.i; A.9.A.50.i; A.100.A.50.i;
 A.101.A.50.i; A.102.A.50.i; A.103.A.50.i; A.104.A.50.i; A.105.A.50.i; A.106.A.50.i;
 A.107.A.50.i; A.108.A.50.i; A.109.A.50.i; A.110.A.50.i; A.111.A.50.i; A.112.A.50.i;
 15 A.113.A.50.i; A.114.A.50.i; A.115.A.50.i; A.116.A.50.i; A.117.A.50.i; A.118.A.50.i;
 A.119.A.50.i; A.120.A.50.i; A.121.A.50.i; A.122.A.50.i; A.123.A.50.i; A.124.A.50.i;
 A.125.A.50.i; A.126.A.50.i; A.127.A.50.i; A.128.A.50.i; A.129.A.50.i; A.130.A.50.i;
 A.131.A.50.i; A.132.A.50.i; A.133.A.50.i; A.134.A.50.i; A.135.A.50.i; A.136.A.50.i;
 20 A.137.A.50.i; A.138.A.50.i; A.139.A.50.i; A.140.A.50.i; A.141.A.50.i; A.2.A.51.i;
 A.3.A.51.i; A.4.A.51.i; A.5.A.51.i; A.7.A.51.i; A.9.A.51.i; A.100.A.51.i;
 A.101.A.51.i; A.102.A.51.i; A.103.A.51.i; A.104.A.51.i; A.105.A.51.i; A.106.A.51.i;
 A.107.A.51.i; A.108.A.51.i; A.109.A.51.i; A.110.A.51.i; A.111.A.51.i; A.112.A.51.i;
 25 A.113.A.51.i; A.114.A.51.i; A.115.A.51.i; A.116.A.51.i; A.117.A.51.i; A.118.A.51.i;
 A.119.A.51.i; A.120.A.51.i; A.121.A.51.i; A.122.A.51.i; A.123.A.51.i; A.124.A.51.i;
 A.125.A.51.i; A.126.A.51.i; A.127.A.51.i; A.128.A.51.i; A.129.A.51.i; A.130.A.51.i;
 A.131.A.51.i; A.132.A.51.i; A.133.A.51.i; A.134.A.51.i; A.135.A.51.i; A.136.A.51.i;
 30 A.137.A.51.i; A.138.A.51.i; A.139.A.51.i; A.140.A.51.i; A.141.A.51.i; A.2.B.46.i;
 A.3.B.46.i; A.4.B.46.i; A.5.B.46.i; A.7.B.46.i; A.9.B.46.i; A.100.B.46.i; A.101.B.46.i;
 A.102.B.46.i; A.103.B.46.i; A.104.B.46.i; A.105.B.46.i; A.106.B.46.i; A.107.B.46.i;
 A.108.B.46.i; A.109.B.46.i; A.110.B.46.i; A.111.B.46.i; A.112.B.46.i; A.113.B.46.i;
 35 A.114.B.46.i; A.115.B.46.i; A.116.B.46.i; A.117.B.46.i; A.118.B.46.i; A.119.B.46.i;
 A.120.B.46.i; A.121.B.46.i; A.122.B.46.i; A.123.B.46.i; A.124.B.46.i; A.125.B.46.i;
 A.126.B.46.i; A.127.B.46.i; A.128.B.46.i; A.129.B.46.i; A.130.B.46.i; A.131.B.46.i;
 A.132.B.46.i; A.133.B.46.i; A.134.B.46.i; A.135.B.46.i; A.136.B.46.i; A.137.B.46.i;
 40 A.138.B.46.i; A.139.B.46.i; A.140.B.46.i; A.141.B.46.i; A.2.B.47.i; A.3.B.47.i;
 A.4.B.47.i; A.5.B.47.i; A.7.B.47.i; A.9.B.47.i; A.100.B.47.i; A.101.B.47.i;
 A.102.B.47.i; A.103.B.47.i; A.104.B.47.i; A.105.B.47.i; A.106.B.47.i; A.107.B.47.i;
 A.108.B.47.i; A.109.B.47.i; A.110.B.47.i; A.111.B.47.i; A.112.B.47.i; A.113.B.47.i;
 45 A.114.B.47.i; A.115.B.47.i; A.116.B.47.i; A.117.B.47.i; A.118.B.47.i; A.119.B.47.i;
 A.120.B.47.i; A.121.B.47.i; A.122.B.47.i; A.123.B.47.i; A.124.B.47.i; A.125.B.47.i;
 A.126.B.47.i; A.127.B.47.i; A.128.B.47.i; A.129.B.47.i; A.130.B.47.i; A.131.B.47.i;
 A.132.B.47.i; A.133.B.47.i; A.134.B.47.i; A.135.B.47.i; A.136.B.47.i; A.137.B.47.i;
 50 A.138.B.47.i; A.139.B.47.i; A.140.B.47.i; A.141.B.47.i; A.2.B.48.i; A.3.B.48.i;
 A.4.B.48.i; A.5.B.48.i; A.7.B.48.i; A.9.B.48.i; A.100.B.48.i; A.101.B.48.i;
 A.102.B.48.i; A.103.B.48.i; A.104.B.48.i; A.105.B.48.i; A.106.B.48.i; A.107.B.48.i;
 55 A.108.B.48.i; A.109.B.48.i; A.110.B.48.i; A.111.B.48.i; A.112.B.48.i; A.113.B.48.i;
 A.114.B.48.i; A.115.B.48.i; A.116.B.48.i; A.117.B.48.i; A.118.B.48.i; A.119.B.48.i;
 A.120.B.48.i; A.121.B.48.i; A.122.B.48.i; A.123.B.48.i; A.124.B.48.i; A.125.B.48.i;
 A.126.B.48.i; A.127.B.48.i; A.128.B.48.i; A.129.B.48.i; A.130.B.48.i; A.131.B.48.i;
 60 A.132.B.48.i; A.133.B.48.i; A.134.B.48.i; A.135.B.48.i; A.136.B.48.i; A.137.B.48.i;
 A.138.B.48.i; A.139.B.48.i; A.140.B.48.i; A.141.B.48.i; A.2.B.49.i; A.3.B.49.i;

5 A.4.B.49.i; A.5.B.49.i; A.7.B.49.i; A.9.B.49.i; A.100.B.49.i; A.101.B.49.i;
 A.102.B.49.i; A.103.B.49.i; A.104.B.49.i; A.105.B.49.i; A.106.B.49.i; A.107.B.49.i;
 A.108.B.49.i; A.109.B.49.i; A.110.B.49.i; A.111.B.49.i; A.112.B.49.i; A.113.B.49.i;
 10 A.114.B.49.i; A.115.B.49.i; A.116.B.49.i; A.117.B.49.i; A.118.B.49.i; A.119.B.49.i;
 A.120.B.49.i; A.121.B.49.i; A.122.B.49.i; A.123.B.49.i; A.124.B.49.i; A.125.B.49.i;
 A.126.B.49.i; A.127.B.49.i; A.128.B.49.i; A.129.B.49.i; A.130.B.49.i; A.131.B.49.i;
 A.132.B.49.i; A.133.B.49.i; A.134.B.49.i; A.135.B.49.i; A.136.B.49.i; A.137.B.49.i;
 A.138.B.49.i; A.139.B.49.i; A.140.B.49.i; A.141.B.49.i; A.2.B.50.i; A.3.B.50.i;
 A.4.B.50.i; A.5.B.50.i; A.7.B.50.i; A.9.B.50.i; A.100.B.50.i; A.101.B.50.i;
 A.102.B.50.i; A.103.B.50.i; A.104.B.50.i; A.105.B.50.i; A.106.B.50.i; A.107.B.50.i;
 15 A.108.B.50.i; A.109.B.50.i; A.110.B.50.i; A.111.B.50.i; A.112.B.50.i; A.113.B.50.i;
 A.114.B.50.i; A.115.B.50.i; A.116.B.50.i; A.117.B.50.i; A.118.B.50.i; A.119.B.50.i;
 A.120.B.50.i; A.121.B.50.i; A.122.B.50.i; A.123.B.50.i; A.124.B.50.i; A.125.B.50.i;
 A.126.B.50.i; A.127.B.50.i; A.128.B.50.i; A.129.B.50.i; A.130.B.50.i; A.131.B.50.i;
 20 A.132.B.50.i; A.133.B.50.i; A.134.B.50.i; A.135.B.50.i; A.136.B.50.i; A.137.B.50.i;
 A.138.B.50.i; A.139.B.50.i; A.140.B.50.i; A.141.B.50.i; A.2.B.51.i; A.3.B.51.i;
 A.4.B.51.i; A.5.B.51.i; A.7.B.51.i; A.9.B.51.i; A.100.B.51.i; A.101.B.51.i;
 A.102.B.51.i; A.103.B.51.i; A.104.B.51.i; A.105.B.51.i; A.106.B.51.i; A.107.B.51.i;
 25 A.108.B.51.i; A.109.B.51.i; A.110.B.51.i; A.111.B.51.i; A.112.B.51.i; A.113.B.51.i;
 A.114.B.51.i; A.115.B.51.i; A.116.B.51.i; A.117.B.51.i; A.118.B.51.i; A.119.B.51.i;
 A.120.B.51.i; A.121.B.51.i; A.122.B.51.i; A.123.B.51.i; A.124.B.51.i; A.125.B.51.i;
 A.126.B.51.i; A.127.B.51.i; A.128.B.51.i; A.129.B.51.i; A.130.B.51.i; A.131.B.51.i;
 30 A.132.B.51.i; A.133.B.51.i; A.134.B.51.i; A.135.B.51.i; A.136.B.51.i; A.137.B.51.i;
 A.138.B.51.i; A.139.B.51.i; A.140.B.51.i; A.141.B.51.i; A.2.C.46.i; A.3.C.46.i;
 A.4.C.46.i; A.5.C.46.i; A.7.C.46.i; A.9.C.46.i; A.100.C.46.i; A.101.C.46.i;
 A.102.C.46.i; A.103.C.46.i; A.104.C.46.i; A.105.C.46.i; A.106.C.46.i; A.107.C.46.i;
 35 A.108.C.46.i; A.109.C.46.i; A.110.C.46.i; A.111.C.46.i; A.112.C.46.i; A.113.C.46.i;
 A.114.C.46.i; A.115.C.46.i; A.116.C.46.i; A.117.C.46.i; A.118.C.46.i; A.119.C.46.i;
 A.120.C.46.i; A.121.C.46.i; A.122.C.46.i; A.123.C.46.i; A.124.C.46.i; A.125.C.46.i;
 A.126.C.46.i; A.127.C.46.i; A.128.C.46.i; A.129.C.46.i; A.130.C.46.i; A.131.C.46.i;
 40 A.132.C.46.i; A.133.C.46.i; A.134.C.46.i; A.135.C.46.i; A.136.C.46.i; A.137.C.46.i;
 A.138.C.46.i; A.139.C.46.i; A.140.C.46.i; A.141.C.46.i; A.2.C.47.i; A.3.C.47.i;
 A.4.C.47.i; A.5.C.47.i; A.7.C.47.i; A.9.C.47.i; A.100.C.47.i; A.101.C.47.i;
 A.102.C.47.i; A.103.C.47.i; A.104.C.47.i; A.105.C.47.i; A.106.C.47.i; A.107.C.47.i;
 45 A.108.C.47.i; A.109.C.47.i; A.110.C.47.i; A.111.C.47.i; A.112.C.47.i; A.113.C.47.i;
 A.114.C.47.i; A.115.C.47.i; A.116.C.47.i; A.117.C.47.i; A.118.C.47.i; A.119.C.47.i;
 A.120.C.47.i; A.121.C.47.i; A.122.C.47.i; A.123.C.47.i; A.124.C.47.i; A.125.C.47.i;
 50 A.126.C.47.i; A.127.C.47.i; A.128.C.47.i; A.129.C.47.i; A.130.C.47.i; A.131.C.47.i;
 A.132.C.47.i; A.133.C.47.i; A.134.C.47.i; A.135.C.47.i; A.136.C.47.i; A.137.C.47.i;
 A.138.C.47.i; A.139.C.47.i; A.140.C.47.i; A.141.C.47.i; A.2.C.48.i; A.3.C.48.i;
 A.4.C.48.i; A.5.C.48.i; A.7.C.48.i; A.9.C.48.i; A.100.C.48.i; A.101.C.48.i;
 55 A.102.C.48.i; A.103.C.48.i; A.104.C.48.i; A.105.C.48.i; A.106.C.48.i; A.107.C.48.i;
 A.108.C.48.i; A.109.C.48.i; A.110.C.48.i; A.111.C.48.i; A.112.C.48.i; A.113.C.48.i;
 A.114.C.48.i; A.115.C.48.i; A.116.C.48.i; A.117.C.48.i; A.118.C.48.i; A.119.C.48.i;
 A.120.C.48.i; A.121.C.48.i; A.122.C.48.i; A.123.C.48.i; A.124.C.48.i; A.125.C.48.i;
 60 A.126.C.48.i; A.127.C.48.i; A.128.C.48.i; A.129.C.48.i; A.130.C.48.i; A.131.C.48.i;
 A.132.C.48.i; A.133.C.48.i; A.134.C.48.i; A.135.C.48.i; A.136.C.48.i; A.137.C.48.i;

A.138.C.48.i; A.139.C.48.i; A.140.C.48.i; A.141.C.48.i; A.2.C.49.i; A.3.C.49.i;
A.4.C.49.i; A.5.C.49.i; A.7.C.49.i; A.9.C.49.i; A.100.C.49.i; A.101.C.49.i;
5 A.102.C.49.i; A.103.C.49.i; A.104.C.49.i; A.105.C.49.i; A.106.C.49.i; A.107.C.49.i;
A.108.C.49.i; A.109.C.49.i; A.110.C.49.i; A.111.C.49.i; A.112.C.49.i; A.113.C.49.i;
A.114.C.49.i; A.115.C.49.i; A.116.C.49.i; A.117.C.49.i; A.118.C.49.i; A.119.C.49.i;
A.120.C.49.i; A.121.C.49.i; A.122.C.49.i; A.123.C.49.i; A.124.C.49.i; A.125.C.49.i;
10 A.126.C.49.i; A.127.C.49.i; A.128.C.49.i; A.129.C.49.i; A.130.C.49.i; A.131.C.49.i;
A.132.C.49.i; A.133.C.49.i; A.134.C.49.i; A.135.C.49.i; A.136.C.49.i; A.137.C.49.i;
A.138.C.49.i; A.139.C.49.i; A.140.C.49.i; A.141.C.49.i; A.2.C.50.i; A.3.C.50.i;
A.4.C.50.i; A.5.C.50.i; A.7.C.50.i; A.9.C.50.i; A.100.C.50.i; A.101.C.50.i;
15 A.102.C.50.i; A.103.C.50.i; A.104.C.50.i; A.105.C.50.i; A.106.C.50.i; A.107.C.50.i;
A.108.C.50.i; A.109.C.50.i; A.110.C.50.i; A.111.C.50.i; A.112.C.50.i; A.113.C.50.i;
A.114.C.50.i; A.115.C.50.i; A.116.C.50.i; A.117.C.50.i; A.118.C.50.i; A.119.C.50.i;
A.120.C.50.i; A.121.C.50.i; A.122.C.50.i; A.123.C.50.i; A.124.C.50.i; A.125.C.50.i;
20 A.126.C.50.i; A.127.C.50.i; A.128.C.50.i; A.129.C.50.i; A.130.C.50.i; A.131.C.50.i;
A.132.C.50.i; A.133.C.50.i; A.134.C.50.i; A.135.C.50.i; A.136.C.50.i; A.137.C.50.i;
A.138.C.50.i; A.139.C.50.i; A.140.C.50.i; A.141.C.50.i; A.2.C.51.i; A.3.C.51.i;
A.4.C.51.i; A.5.C.51.i; A.7.C.51.i; A.9.C.51.i; A.100.C.51.i; A.101.C.51.i;
25 A.102.C.51.i; A.103.C.51.i; A.104.C.51.i; A.105.C.51.i; A.106.C.51.i; A.107.C.51.i;
A.108.C.51.i; A.109.C.51.i; A.110.C.51.i; A.111.C.51.i; A.112.C.51.i; A.113.C.51.i;
A.114.C.51.i; A.115.C.51.i; A.116.C.51.i; A.117.C.51.i; A.118.C.51.i; A.119.C.51.i;
A.120.C.51.i; A.121.C.51.i; A.122.C.51.i; A.123.C.51.i; A.124.C.51.i; A.125.C.51.i;
30 A.126.C.51.i; A.127.C.51.i; A.128.C.51.i; A.129.C.51.i; A.130.C.51.i; A.131.C.51.i;
A.132.C.51.i; A.133.C.51.i; A.134.C.51.i; A.135.C.51.i; A.136.C.51.i; A.137.C.51.i;
A.138.C.51.i; A.139.C.51.i; A.140.C.51.i; A.141.C.51.i; A.2.D.46.i; A.3.D.46.i;
A.4.D.46.i; A.5.D.46.i; A.7.D.46.i; A.9.D.46.i; A.100.D.46.i; A.101.D.46.i;
35 A.102.D.46.i; A.103.D.46.i; A.104.D.46.i; A.105.D.46.i; A.106.D.46.i; A.107.D.46.i;
A.108.D.46.i; A.109.D.46.i; A.110.D.46.i; A.111.D.46.i; A.112.D.46.i; A.113.D.46.i;
A.114.D.46.i; A.115.D.46.i; A.116.D.46.i; A.117.D.46.i; A.118.D.46.i; A.119.D.46.i;
A.120.D.46.i; A.121.D.46.i; A.122.D.46.i; A.123.D.46.i; A.124.D.46.i; A.125.D.46.i;
40 A.126.D.46.i; A.127.D.46.i; A.128.D.46.i; A.129.D.46.i; A.130.D.46.i; A.131.D.46.i;
A.132.D.46.i; A.133.D.46.i; A.134.D.46.i; A.135.D.46.i; A.136.D.46.i; A.137.D.46.i;
A.138.D.46.i; A.139.D.46.i; A.140.D.46.i; A.141.D.46.i; A.2.D.47.i; A.3.D.47.i;
A.4.D.47.i; A.5.D.47.i; A.7.D.47.i; A.9.D.47.i; A.100.D.47.i; A.101.D.47.i;
45 A.102.D.47.i; A.103.D.47.i; A.104.D.47.i; A.105.D.47.i; A.106.D.47.i; A.107.D.47.i;
A.108.D.47.i; A.109.D.47.i; A.110.D.47.i; A.111.D.47.i; A.112.D.47.i; A.113.D.47.i;
A.114.D.47.i; A.115.D.47.i; A.116.D.47.i; A.117.D.47.i; A.118.D.47.i; A.119.D.47.i;
A.120.D.47.i; A.121.D.47.i; A.122.D.47.i; A.123.D.47.i; A.124.D.47.i; A.125.D.47.i;
50 A.126.D.47.i; A.127.D.47.i; A.128.D.47.i; A.129.D.47.i; A.130.D.47.i; A.131.D.47.i;
A.132.D.47.i; A.133.D.47.i; A.134.D.47.i; A.135.D.47.i; A.136.D.47.i; A.137.D.47.i;
A.138.D.47.i; A.139.D.47.i; A.140.D.47.i; A.141.D.47.i; A.2.D.48.i; A.3.D.48.i;
A.4.D.48.i; A.5.D.48.i; A.7.D.48.i; A.9.D.48.i; A.100.D.48.i; A.101.D.48.i;
55 A.102.D.48.i; A.103.D.48.i; A.104.D.48.i; A.105.D.48.i; A.106.D.48.i; A.107.D.48.i;
A.108.D.48.i; A.109.D.48.i; A.110.D.48.i; A.111.D.48.i; A.112.D.48.i; A.113.D.48.i;
A.114.D.48.i; A.115.D.48.i; A.116.D.48.i; A.117.D.48.i; A.118.D.48.i; A.119.D.48.i;
A.120.D.48.i; A.121.D.48.i; A.122.D.48.i; A.123.D.48.i; A.124.D.48.i; A.125.D.48.i;
60 A.126.D.48.i; A.127.D.48.i; A.128.D.48.i; A.129.D.48.i; A.130.D.48.i; A.131.D.48.i;

A.132.D.48.i; A.133.D.48.i; A.134.D.48.i; A.135.D.48.i; A.136.D.48.i; A.137.D.48.i;
 A.138.D.48.i; A.139.D.48.i; A.140.D.48.i; A.141.D.48.i; A.2.D.49.i; A.3.D.49.i;
 5 A.4.D.49.i; A.5.D.49.i; A.7.D.49.i; A.9.D.49.i; A.100.D.49.i; A.101.D.49.i;
 A.102.D.49.i; A.103.D.49.i; A.104.D.49.i; A.105.D.49.i; A.106.D.49.i; A.107.D.49.i;
 A.108.D.49.i; A.109.D.49.i; A.110.D.49.i; A.111.D.49.i; A.112.D.49.i; A.113.D.49.i;
 A.114.D.49.i; A.115.D.49.i; A.116.D.49.i; A.117.D.49.i; A.118.D.49.i; A.119.D.49.i;
 10 A.120.D.49.i; A.121.D.49.i; A.122.D.49.i; A.123.D.49.i; A.124.D.49.i; A.125.D.49.i;
 A.126.D.49.i; A.127.D.49.i; A.128.D.49.i; A.129.D.49.i; A.130.D.49.i; A.131.D.49.i;
 A.132.D.49.i; A.133.D.49.i; A.134.D.49.i; A.135.D.49.i; A.136.D.49.i; A.137.D.49.i;
 A.138.D.49.i; A.139.D.49.i; A.140.D.49.i; A.141.D.49.i; A.2.D.50.i; A.3.D.50.i;
 15 A.4.D.50.i; A.5.D.50.i; A.7.D.50.i; A.9.D.50.i; A.100.D.50.i; A.101.D.50.i;
 A.102.D.50.i; A.103.D.50.i; A.104.D.50.i; A.105.D.50.i; A.106.D.50.i; A.107.D.50.i;
 A.108.D.50.i; A.109.D.50.i; A.110.D.50.i; A.111.D.50.i; A.112.D.50.i; A.113.D.50.i;
 A.114.D.50.i; A.115.D.50.i; A.116.D.50.i; A.117.D.50.i; A.118.D.50.i; A.119.D.50.i;
 20 A.120.D.50.i; A.121.D.50.i; A.122.D.50.i; A.123.D.50.i; A.124.D.50.i; A.125.D.50.i;
 A.126.D.50.i; A.127.D.50.i; A.128.D.50.i; A.129.D.50.i; A.130.D.50.i; A.131.D.50.i;
 A.132.D.50.i; A.133.D.50.i; A.134.D.50.i; A.135.D.50.i; A.136.D.50.i; A.137.D.50.i;
 A.138.D.50.i; A.139.D.50.i; A.140.D.50.i; A.141.D.50.i; A.2.D.51.i; A.3.D.51.i;
 25 A.4.D.51.i; A.5.D.51.i; A.7.D.51.i; A.9.D.51.i; A.100.D.51.i; A.101.D.51.i;
 A.102.D.51.i; A.103.D.51.i; A.104.D.51.i; A.105.D.51.i; A.106.D.51.i; A.107.D.51.i;
 A.108.D.51.i; A.109.D.51.i; A.110.D.51.i; A.111.D.51.i; A.112.D.51.i; A.113.D.51.i;
 A.114.D.51.i; A.115.D.51.i; A.116.D.51.i; A.117.D.51.i; A.118.D.51.i; A.119.D.51.i;
 30 A.120.D.51.i; A.121.D.51.i; A.122.D.51.i; A.123.D.51.i; A.124.D.51.i; A.125.D.51.i;
 A.126.D.51.i; A.127.D.51.i; A.128.D.51.i; A.129.D.51.i; A.130.D.51.i; A.131.D.51.i;
 A.132.D.51.i; A.133.D.51.i; A.134.D.51.i; A.135.D.51.i; A.136.D.51.i; A.137.D.51.i;
 A.138.D.51.i; A.139.D.51.i; A.140.D.51.i; A.141.D.51.i; A.2.E.46.i; A.3.E.46.i;
 35 A.4.E.46.i; A.5.E.46.i; A.7.E.46.i; A.9.E.46.i; A.100.E.46.i; A.101.E.46.i; A.102.E.46.i;
 A.103.E.46.i; A.104.E.46.i; A.105.E.46.i; A.106.E.46.i; A.107.E.46.i; A.108.E.46.i;
 A.109.E.46.i; A.110.E.46.i; A.111.E.46.i; A.112.E.46.i; A.113.E.46.i; A.114.E.46.i;
 A.115.E.46.i; A.116.E.46.i; A.117.E.46.i; A.118.E.46.i; A.119.E.46.i; A.120.E.46.i;
 40 A.121.E.46.i; A.122.E.46.i; A.123.E.46.i; A.124.E.46.i; A.125.E.46.i; A.126.E.46.i;
 A.127.E.46.i; A.128.E.46.i; A.129.E.46.i; A.130.E.46.i; A.131.E.46.i; A.132.E.46.i;
 A.133.E.46.i; A.134.E.46.i; A.135.E.46.i; A.136.E.46.i; A.137.E.46.i; A.138.E.46.i;
 A.139.E.46.i; A.140.E.46.i; A.141.E.46.i; A.2.E.47.i; A.3.E.47.i; A.4.E.47.i; A.5.E.47.i;
 45 A.7.E.47.i; A.9.E.47.i; A.100.E.47.i; A.101.E.47.i; A.102.E.47.i; A.103.E.47.i;
 A.104.E.47.i; A.105.E.47.i; A.106.E.47.i; A.107.E.47.i; A.108.E.47.i; A.109.E.47.i;
 A.110.E.47.i; A.111.E.47.i; A.112.E.47.i; A.113.E.47.i; A.114.E.47.i; A.115.E.47.i;
 50 A.116.E.47.i; A.117.E.47.i; A.118.E.47.i; A.119.E.47.i; A.120.E.47.i; A.121.E.47.i;
 A.122.E.47.i; A.123.E.47.i; A.124.E.47.i; A.125.E.47.i; A.126.E.47.i; A.127.E.47.i;
 A.128.E.47.i; A.129.E.47.i; A.130.E.47.i; A.131.E.47.i; A.132.E.47.i; A.133.E.47.i;
 A.134.E.47.i; A.135.E.47.i; A.136.E.47.i; A.137.E.47.i; A.138.E.47.i; A.139.E.47.i;
 55 A.140.E.47.i; A.141.E.47.i; A.2.E.48.i; A.3.E.48.i; A.4.E.48.i; A.5.E.48.i; A.7.E.48.i;
 A.9.E.48.i; A.100.E.48.i; A.101.E.48.i; A.102.E.48.i; A.103.E.48.i; A.104.E.48.i;
 A.105.E.48.i; A.106.E.48.i; A.107.E.48.i; A.108.E.48.i; A.109.E.48.i; A.110.E.48.i;
 A.111.E.48.i; A.112.E.48.i; A.113.E.48.i; A.114.E.48.i; A.115.E.48.i; A.116.E.48.i;
 60 A.117.E.48.i; A.118.E.48.i; A.119.E.48.i; A.120.E.48.i; A.121.E.48.i; A.122.E.48.i;
 A.123.E.48.i; A.124.E.48.i; A.125.E.48.i; A.126.E.48.i; A.127.E.48.i; A.128.E.48.i;
 65

A.129.E.48.i; A.130.E.48.i; A.131.E.48.i; A.132.E.48.i; A.133.E.48.i; A.134.E.48.i;
 A.135.E.48.i; A.136.E.48.i; A.137.E.48.i; A.138.E.48.i; A.139.E.48.i; A.140.E.48.i;
 5 A.141.E.48.i; A.2.E.49.i; A.3.E.49.i; A.4.E.49.i; A.5.E.49.i; A.7.E.49.i; A.9.E.49.i;
 A.100.E.49.i; A.101.E.49.i; A.102.E.49.i; A.103.E.49.i; A.104.E.49.i; A.105.E.49.i;
 A.106.E.49.i; A.107.E.49.i; A.108.E.49.i; A.109.E.49.i; A.110.E.49.i; A.111.E.49.i;
 10 A.112.E.49.i; A.113.E.49.i; A.114.E.49.i; A.115.E.49.i; A.116.E.49.i; A.117.E.49.i;
 A.118.E.49.i; A.119.E.49.i; A.120.E.49.i; A.121.E.49.i; A.122.E.49.i; A.123.E.49.i;
 A.124.E.49.i; A.125.E.49.i; A.126.E.49.i; A.127.E.49.i; A.128.E.49.i; A.129.E.49.i;
 A.130.E.49.i; A.131.E.49.i; A.132.E.49.i; A.133.E.49.i; A.134.E.49.i; A.135.E.49.i;
 A.136.E.49.i; A.137.E.49.i; A.138.E.49.i; A.139.E.49.i; A.140.E.49.i; A.141.E.49.i;
 15 A.2.E.50.i; A.3.E.50.i; A.4.E.50.i; A.5.E.50.i; A.7.E.50.i; A.9.E.50.i; A.100.E.50.i;
 A.101.E.50.i; A.102.E.50.i; A.103.E.50.i; A.104.E.50.i; A.105.E.50.i; A.106.E.50.i;
 A.107.E.50.i; A.108.E.50.i; A.109.E.50.i; A.110.E.50.i; A.111.E.50.i; A.112.E.50.i;
 A.113.E.50.i; A.114.E.50.i; A.115.E.50.i; A.116.E.50.i; A.117.E.50.i; A.118.E.50.i;
 20 A.119.E.50.i; A.120.E.50.i; A.121.E.50.i; A.122.E.50.i; A.123.E.50.i; A.124.E.50.i;
 A.125.E.50.i; A.126.E.50.i; A.127.E.50.i; A.128.E.50.i; A.129.E.50.i; A.130.E.50.i;
 A.131.E.50.i; A.132.E.50.i; A.133.E.50.i; A.134.E.50.i; A.135.E.50.i; A.136.E.50.i;
 A.137.E.50.i; A.138.E.50.i; A.139.E.50.i; A.140.E.50.i; A.141.E.50.i; A.2.E.51.i;
 25 A.3.E.51.i; A.4.E.51.i; A.5.E.51.i; A.7.E.51.i; A.9.E.51.i; A.100.E.51.i; A.101.E.51.i;
 A.102.E.51.i; A.103.E.51.i; A.104.E.51.i; A.105.E.51.i; A.106.E.51.i; A.107.E.51.i;
 A.108.E.51.i; A.109.E.51.i; A.110.E.51.i; A.111.E.51.i; A.112.E.51.i; A.113.E.51.i;
 A.114.E.51.i; A.115.E.51.i; A.116.E.51.i; A.117.E.51.i; A.118.E.51.i; A.119.E.51.i;
 30 A.120.E.51.i; A.121.E.51.i; A.122.E.51.i; A.123.E.51.i; A.124.E.51.i; A.125.E.51.i;
 A.126.E.51.i; A.127.E.51.i; A.128.E.51.i; A.129.E.51.i; A.130.E.51.i; A.131.E.51.i;
 A.132.E.51.i; A.133.E.51.i; A.134.E.51.i; A.135.E.51.i; A.136.E.51.i; A.137.E.51.i;
 A.138.E.51.i; A.139.E.51.i; A.140.E.51.i; A.141.E.51.i; A.2.F.46.i; A.3.F.46.i;
 35 A.4.F.46.i; A.5.F.46.i; A.7.F.46.i; A.9.F.46.i; A.100.F.46.i; A.101.F.46.i; A.102.F.46.i;
 A.103.F.46.i; A.104.F.46.i; A.105.F.46.i; A.106.F.46.i; A.107.F.46.i; A.108.F.46.i;
 A.109.F.46.i; A.110.F.46.i; A.111.F.46.i; A.112.F.46.i; A.113.F.46.i; A.114.F.46.i;
 40 A.115.F.46.i; A.116.F.46.i; A.117.F.46.i; A.118.F.46.i; A.119.F.46.i; A.120.F.46.i;
 A.121.F.46.i; A.122.F.46.i; A.123.F.46.i; A.124.F.46.i; A.125.F.46.i; A.126.F.46.i;
 A.127.F.46.i; A.128.F.46.i; A.129.F.46.i; A.130.F.46.i; A.131.F.46.i; A.132.F.46.i;
 A.133.F.46.i; A.134.F.46.i; A.135.F.46.i; A.136.F.46.i; A.137.F.46.i; A.138.F.46.i;
 45 A.139.F.46.i; A.140.F.46.i; A.141.F.46.i; A.2.F.47.i; A.3.F.47.i; A.4.F.47.i; A.5.F.47.i;
 A.7.F.47.i; A.9.F.47.i; A.100.F.47.i; A.101.F.47.i; A.102.F.47.i; A.103.F.47.i;
 A.104.F.47.i; A.105.F.47.i; A.106.F.47.i; A.107.F.47.i; A.108.F.47.i; A.109.F.47.i;
 A.110.F.47.i; A.111.F.47.i; A.112.F.47.i; A.113.F.47.i; A.114.F.47.i; A.115.F.47.i;
 50 A.116.F.47.i; A.117.F.47.i; A.118.F.47.i; A.119.F.47.i; A.120.F.47.i; A.121.F.47.i;
 A.122.F.47.i; A.123.F.47.i; A.124.F.47.i; A.125.F.47.i; A.126.F.47.i; A.127.F.47.i;
 A.128.F.47.i; A.129.F.47.i; A.130.F.47.i; A.131.F.47.i; A.132.F.47.i; A.133.F.47.i;
 A.134.F.47.i; A.135.F.47.i; A.136.F.47.i; A.137.F.47.i; A.138.F.47.i; A.139.F.47.i;
 55 A.140.F.47.i; A.141.F.47.i; A.2.F.48.i; A.3.F.48.i; A.4.F.48.i; A.5.F.48.i; A.7.F.48.i;
 A.9.F.48.i; A.100.F.48.i; A.101.F.48.i; A.102.F.48.i; A.103.F.48.i; A.104.F.48.i;
 A.105.F.48.i; A.106.F.48.i; A.107.F.48.i; A.108.F.48.i; A.109.F.48.i; A.110.F.48.i;
 A.111.F.48.i; A.112.F.48.i; A.113.F.48.i; A.114.F.48.i; A.115.F.48.i; A.116.F.48.i;
 60 A.117.F.48.i; A.118.F.48.i; A.119.F.48.i; A.120.F.48.i; A.121.F.48.i; A.122.F.48.i;
 A.123.F.48.i; A.124.F.48.i; A.125.F.48.i; A.126.F.48.i; A.127.F.48.i; A.128.F.48.i;

65

A.129.F.48.i; A.130.F.48.i; A.131.F.48.i; A.132.F.48.i; A.133.F.48.i; A.134.F.48.i;
A.135.F.48.i; A.136.F.48.i; A.137.F.48.i; A.138.F.48.i; A.139.F.48.i; A.140.F.48.i;
A.141.F.48.i; A.2.F.49.i; A.3.F.49.i; A.4.F.49.i; A.5.F.49.i; A.7.F.49.i; A.9.F.49.i;
A.100.F.49.i; A.101.F.49.i; A.102.F.49.i; A.103.F.49.i; A.104.F.49.i; A.105.F.49.i;
A.106.F.49.i; A.107.F.49.i; A.108.F.49.i; A.109.F.49.i; A.110.F.49.i; A.111.F.49.i;
A.112.F.49.i; A.113.F.49.i; A.114.F.49.i; A.115.F.49.i; A.116.F.49.i; A.117.F.49.i;
A.118.F.49.i; A.119.F.49.i; A.120.F.49.i; A.121.F.49.i; A.122.F.49.i; A.123.F.49.i;
A.124.F.49.i; A.125.F.49.i; A.126.F.49.i; A.127.F.49.i; A.128.F.49.i; A.129.F.49.i;
A.130.F.49.i; A.131.F.49.i; A.132.F.49.i; A.133.F.49.i; A.134.F.49.i; A.135.F.49.i;
A.136.F.49.i; A.137.F.49.i; A.138.F.49.i; A.139.F.49.i; A.140.F.49.i; A.141.F.49.i;
A.2.F.50.i; A.3.F.50.i; A.4.F.50.i; A.5.F.50.i; A.7.F.50.i; A.9.F.50.i; A.100.F.50.i;
A.101.F.50.i; A.102.F.50.i; A.103.F.50.i; A.104.F.50.i; A.105.F.50.i; A.106.F.50.i;
A.107.F.50.i; A.108.F.50.i; A.109.F.50.i; A.110.F.50.i; A.111.F.50.i; A.112.F.50.i;
A.113.F.50.i; A.114.F.50.i; A.115.F.50.i; A.116.F.50.i; A.117.F.50.i; A.118.F.50.i;
A.119.F.50.i; A.120.F.50.i; A.121.F.50.i; A.122.F.50.i; A.123.F.50.i; A.124.F.50.i;
A.125.F.50.i; A.126.F.50.i; A.127.F.50.i; A.128.F.50.i; A.129.F.50.i; A.130.F.50.i;
A.131.F.50.i; A.132.F.50.i; A.133.F.50.i; A.134.F.50.i; A.135.F.50.i; A.136.F.50.i;
A.137.F.50.i; A.138.F.50.i; A.139.F.50.i; A.140.F.50.i; A.141.F.50.i; A.2.F.51.i;
A.3.F.51.i; A.4.F.51.i; A.5.F.51.i; A.7.F.51.i; A.9.F.51.i; A.100.F.51.i; A.101.F.51.i;
A.102.F.51.i; A.103.F.51.i; A.104.F.51.i; A.105.F.51.i; A.106.F.51.i; A.107.F.51.i;
A.108.F.51.i; A.109.F.51.i; A.110.F.51.i; A.111.F.51.i; A.112.F.51.i; A.113.F.51.i;
A.114.F.51.i; A.115.F.51.i; A.116.F.51.i; A.117.F.51.i; A.118.F.51.i; A.119.F.51.i;
A.120.F.51.i; A.121.F.51.i; A.122.F.51.i; A.123.F.51.i; A.124.F.51.i; A.125.F.51.i;
A.126.F.51.i; A.127.F.51.i; A.128.F.51.i; A.129.F.51.i; A.130.F.51.i; A.131.F.51.i;
A.132.F.51.i; A.133.F.51.i; A.134.F.51.i; A.135.F.51.i; A.136.F.51.i; A.137.F.51.i;
A.138.F.51.i; A.139.F.51.i; A.140.F.51.i; A.141.F.51.i;

Солі та гідрати

За бажанням, до композицій цього винаходу можна включити солі сполук, особливо прийнятні з фармакологічної точки зору, нетоксичні солі, які містять, наприклад, Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} . До таких солей можуть належати солі, які утворюються внаслідок комбінації відповідних компонентів, таких як іони лугу й оксиду лужноземельного металу, або іони амонію й четвертинної аміногрупи з аніонною частиною кислоти, звичайно це група карбонової кислоти W_1 . Якщо потрібні розчинні у воді солі, тоді перевагу надають моновалентним солям.

Звичайно, солі металів отримують внаслідок реакції гідроксиду металу зі сполукою цього винаходу. Прикладами солей металів, що готували в такий спосіб, є солі, які містять Na^+ , K^+ і Li^+ . Менш розчинна сіль металу може бути осадженою з розчину більш розчинної солі завдяки приєднанню розчинної сполуки металу.

До того ж, солі можуть бути утворені завдяки приєднанню певних органічних і неорганічних кислот, наприклад HCl , HBr , H_2SO_4 , або органічних сульфонових кислот до лужних (основних) центрів, звичайно це - аміни групи G_1 або до кислотних груп таких, як E_1 . Нарешті слід розуміти, що до композицій, наведених тут, належать сполуки винаходу в їх неіонізованій формі, а також в цвітерйонній формі і в комбінації із стехіометричної кількості води, як в гідратах.

В рамках винаходу також розглядаються солі вихідних сполук з однією або більше амінокислотами. Будь-яка з амінокислот, зазначених вище, є придатною, а особливо амінокислоти природного походження, які виявлені як протеїнові компоненти, хоча, звичайно, амінокислота являє собою кислоту, що утворює ланцюг з основною або кислотною групою, наприклад, лізин, аргінін або глутамінову кислоту, або нейтральна група, така як гліцин, сірін, треонін, аланін, ізолейцин або лейцин.

Методи інгібування нейромінідази.

Інший аспект винаходу стосується методів інгібування активності нейромінідази, які включають стадію обробки зразка, що викликає підозру стосовно вмісту нейромінідази, сполукою винаходу.

Композиції винаходу діють як інгібітори нейромінідази, так і проміжні сполуки для таких інгібіторів, або мають інше застосування, про яке йдеться нижче. Інгібітори будуть зв'язані з центрами на поверхні або в порожнині нейромінідази, маючи подібну до нейромінідази геометрію. Композиції, які зв'язують нейромінідазу, можуть утворювати зв'язки зі змінним ступенем оборотності. Ці сполуки, які утворюють головним чином необоротні зв'язки, є ідеальними кандидатами для використання в цьому методі винаходу. Композиції, один раз мічені, головним чином зв'язані необоротними зв'язками, використовуються, як зонди для виявлення нейромінідази. Таким чином, винахід стосується методів виявлення нейромінідази в зразках, що викликають підозру стосовно вмісту нейромінідази, які складаються з таких етапів: обробки зразка, який є підозрілий на

вміст нейромінідази, композицією, до складу якої входить сполука винаходу, що зв'язана з міткою; й спостереження за реакцією зразка на активність мітки. Відповідні мітки є добре відомими в області діагностики. До таких міток належать вільні радикали, флюорофори, радіоізотопи, ферменти, хеміолюмінесцентні групи й хромогени. Сполуки, наведені тут, використовують такі функціональні групи, як гідроксильні й змінні.

У контексті винаходу зразки, що підозрілі на вміст нейромінідази, включають природні або вироблені людиною матеріали, наприклад живі організми, культури тканини або клітини; біологічні зразки, такі як зразки біологічних матеріалів (кров, сироватка, сеча (урина), спинномозкова рідина, слизова рідина, мокротини, слина, зразки тканини тощо); лабораторні зразки; зразки їжі, води або повітря; зразки біопродуктів, таких як екстракти клітин, зокрема рекомбінантні клітини, які синтезують потрібний глікопротеїн тощо. Звичайно, зразок буде підозрілий на вміст органічного елементу, який продукує нейромінідазу, часто це патогенний організм, наприклад вірус. Зразки можуть утримуватись у будь-якому середовищі, включаючи воду й суміші: органічний розчинник/вода. До зразків належать живі організми, такі, як люди, біологічні матеріали людини, такі як культури клітин.

Етап обробки включає введення композиції винаходу в зразок або введення в зразок прекурсора композиції. Етап введення допускає будь-який метод прийому, що описано вище.

Якщо існує потреба, активність нейромінідази після приєднання композиції може бути оцінена за допомогою будь-якого методу, включаючи прямі й непрямі методи виявлення активності нейромінідази. Розглядаються всі кількісні, якісні й напівкількісні методи визначення активності нейромінідази. Звичайно застосовується один з наведених вище методів відбору, однак, придатними є також інші методи, такі як метод спостереження за фізіологічними властивостями живих організмів.

До організмів, які містять нейромінідазу, належать бактерії (холерний вібріон,

Clostridium perfringens, пневмострептококи і *Arthrobacter sialophilus*) і віруси (особливо ортоміксовіруси або параміксовіруси, такі як віруси грипу А і В, вірус парагрипу, вірус епідемічного паротиту, вірус хвороби Н'юкастла, вірус птишиної чуми та вірус sendai). Ігнбування активності нейромінідази, яку отримано або знадено в будь-якому з цих організмів, є серед предметів цього винаходу. Властивості вірусів грипу описані в роботі "Fundamental Virology (Основи Вірусології)" (Raven Press, Нью Йорк, 1996), Глава 24. Сполуки цього винаходу використовуються при лікуванні й профілактиці таких інфекцій у тварин, наприклад качок, гризунів та свиней, або у людей.

Однак, під час відбору сполук, що здатні до інгібування вірусів грипу, слід пам'ятати, що результати кількісного аналізу ферментів можуть не давати кореляції з результатами кількісного аналізу культури клітин, як це показано в Таблиці 1 в роботі Chandler та інших, згаданих вище. Таким чином, кількісний аналіз зменшення активності вірусу мусить бути головним засобом при відборі.

Відбір для інгібіторів нейромінідази.

Композиції винаходу відбираються для гальмування активності нейромінідази за допомогою будь-якого стандартного методу оцінки активності ферментів. У контексті винаходу, звичайно, спочатку відбираються композиції для Ігнбування нейромінідази *in vitro* і композиції, які показали активність в інгібуванні, потім відбираються і композиції для Ігнбування активності *in vivo*. Для використання *in vivo* перевагу надають композиціям, що мають K_i (стала інгібування) *in vitro* менш, ніж, приблизно, $5 \times 10^{-6} M$, типово - менш, ніж $1 \times 10^{-7} M$, і переважно - менш, ніж, приблизно, $5 \times 10^{-8} M$.

Відібрані композиції, що застосовуються *in vitro*, було детально описано, і зараз не будуть розглядатися. Однак, Itzstein, M. NOH та інші; "Nature" (Природа), 363 (6428):418-423 (1993), зокрема зі сторінки 420, стовпчик 2, весь параграф 3, до сторінки 421, стовпчик 2, перша частина параграфу, подає опис придатного кількісного аналізу *in vivo*, розробленого Potier, M. та інші; "Analyt Biochem." 94:287-296 (1976), як модифікований Clong, A.K.J.; та інші; "Biochem. Biophys. Acta.", 1077:65-71 (1991); і Colman, P.M.; та інші; International Publication No. WO 92/06691 (Int. App. No. PCT/AU90/00501, дата публікації - 30 квітня 1992), від сторінки 34, рядок 13 до сторінки 35, рядок 16, подає опис іншого корисного методу відбору для використання *in vitro*.

Детальний опис відбору для використання *in vivo* було також зроблено Itzstein, M. NOH (та іншими, що були цитовані вище), зокрема, зі сторінки 421, стовпчик 2, весь перший параграф до сторінки 423, стовпчик 2, перша частина параграфу, подає опис відповідних методів відбору для використання *in vivo*.

Фармацевтичні препарати та шляхи введення

За бажанням всі сполуки цього винаходу можуть складатися зі стандартних носіїв і м'яких наповнювачів, які слід вибирати згідно з прийнятою практикою. Таблетки будуть містити м'які наповнювачі, оболонки, наповнювачі, сполучники тощо. Препарати на водній основі готуються в стерильних формах, а якщо вони призначені для прийому, відмінного від орального, то будуть, головним чином, ізотонічними розчинами. За бажанням, всі препарати можуть містити м'які наповнювачі, такі як наведені в "Довіднику Фармацевтичних М'яких Наповнювачів" (1986). До м'яких наповнювачів належать аскорбінова кислота й інші антиоксиданти, хелатні домішки, такі як EDTA, карбогідрати такі, як декстрин, гідроксикалцелюлоза, гідроксикалцелюлоза, стеаринова кислота тощо. рН препаратів знаходиться в інтервалі, приблизно, від 3 до 11, але звичайно від 7 до 10.

Одна або більше сполук винаходу (названих в документі активними інгредієнтами) вводиться будь-яким способом, що відповідає умовам лікування. До придатних способів належать оральний, ректальний, назальний, місцевий (трансбу кальний та під язик, включно), вагінальний (внутрішньопіхвовий) та парентеральний (підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньошкірний, в середину мозкових оболонок і епідуральний, включно) тощо. Було встановлено, що спосіб, якому надається перевага, може змінюватись,

наприклад, зі зміною реципієнта. Перевага сполук цього винаходу полягає в тому, що вони є біоактивними при оральному прийомі й можуть бути дозованими для прийому оральним способом; нема потреби вводити їх внутрішньолегеневим або назальним способом. Так антигрипові сполуки заявок WO 91/16320, WO 92/06691 та патенту США 5,360,817 з успіхом вводили оральним та внутрішньочеревним способом. Див. Приклад 161 нижче.

Хоча існує можливість введення активних інгредієнтів окремо, буде краще реалізувати їх у складі фармацевтичних препаратів. До складу препаратів цього винаходу як для використання у ветеринарії, так і для використання при лікуванні людей, входять, принаймні, один активний інгредієнт з означених вище разом із одним або декількома придатними носіями та, за бажанням, інші інгредієнти. Носієм (ями) повинен бути "прийнятний" відносно сумісності з іншими інгредієнтами препарату і фізіологічної безпеки щодо реципієнта.

До таких препаратів належать препарати, які придатні для прийому попередньо розглянутими способами. Препарати можуть бути представлені у зручній формі одиначної дози та можуть бути легко виготовлені за допомогою будь-якого добре відомого у фармацевтичній промисловості методу. Взагалі, методи й препарати описано в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., PA). До технологічних етапів таких методів відносяться етап об'єднання в єдину форму активних інгредієнтів з носієм, який складається з одного або більше додаткових інгредієнтів. Взагалі препарати виготовляють, з'єднуючи в суцільні й щільні форми активні інгредієнти та рідкі носії або подрібнені тверді носії або і ті, й другі разом, і потім, якщо існує потреба, надаючи їм певної форми.

Препарати винаходу, які придатні для орального прийому, готуються як окремі одиниці, такі як капсули, драже або таблетки, кожна з яких містить попередньо визначену кількість активного інгредієнту у вигляді порошку або гранул; як розчини або суспензії у водному або в іншому середовищі; або як масляно-водні або водно-масляні рідкі емульсії. Активні інгредієнти можуть бути також представленими, як велика пігулка, лікарська каша (електуарій) або паста.

Таблетки виготовляються за допомогою пресування *або формування, як правило, з одним або більше додатковим інгредієнтом. Пресовані таблетки можуть бути виготовленими пресуванням на відповідному обладнанні активного інгредієнту (якщо він має здатну до зміни форму) у вигляді порошку або гранул, що можуть бути змішаними зі сполучником, мастильним матеріалом, інертним розчинником, консерватором, поверхнево-активною речовиною та диспергатором. Формовані таблетки можуть бути виготовлені формуванням суміші порошкоподібного активного інгредієнту з інертним рідким розріджувачем на відповідному обладнанні. За бажанням, таблетки можуть бути покриті або розмічені й, за бажанням, скомпоновані таким чином, щоб забезпечити поступове або регульоване вивільнення інгредієнту з таблетки. При ураженні інфекцією очей або інших зовнішніх тканин, наприклад порожнини рота або шкіри, препарати переважно використовуються як мазі або креми для місцевого застосування, які містять активний інгредієнт (або інгредієнти) в кількості, наприклад, від 0,075 до 20% в/в (активного інгредієнту(тів) в інтервалі включно від 1% до 20% з приростом 0,1% в/в, наприклад, 0,6% в/в, 0,7% в/в і т.д.), частіше від 0,2 до 15% в/в, і найчастіше від 0,5 до 10% в/в. В мазі активні інгредієнти можуть бути скомпоновані або з парафіноювою основою, або з основою, яка змішується з водою. В свою чергу, в кремах активні інгредієнти можуть бути скомпоновані з масляно-водною основою крему.

Якщо існує потреба, до складу рідкої фракції основи крему, наприклад, може входити, принаймні, 30% в/в багатоатомного спирту, тобто спирту, який містить декілька гідроксильних груп, такого, як пропіленгліколь, 1,3-бутандіол, манітол, сорбіт, гліцерин і поліетиленгліколь (ПЕГ 400, включно) та їх суміші. Топічні препарати можуть, при потребі, включати до свого складу сполуку, яка поліпшує адсорбцію або проникність активного інгредієнту крізь шкіру або інші вражені області. До прикладів таких поліпшувачів проникнення крізь шкіру речовин належить диметилсульфоксид й споріднені аналоги.

Масляна фаза емульсій цього винаходу може бути складеною з відомих інгредієнтів відомим способом. Хоча фракція може містити тільки емульсифікатор (інша відома назва - емульгатор), до її складу, при потребі, може увійти суміш принаймні одного емульсифікатора з тваринним жиром або маслом, або з жиром і маслом. Гідрофільні емульсифікатори переважно водять до складу композицій разом з ліпофільним емульсифікатором, який діє як стабілізатор. Надають перевагу також введенню до складу як жиру, так і масла. Разом емульсифікатор(и) з стабілізатором(ами) або без них утворюють так звані емульсифікаційні воски, а ті разом з маслом і жиром складають так звану емульсифікаційну основу в мазі, яка формуює дисперсійну фазу кремівних препаратів.

До емульгаторів й стабілізаторів, які придатні для використання в препараті винаходу, належать Tween® 60, Span® 80, цетостеариловий спирт, бензиловий спирт, міристиловий спирт, моно-стеарат гліцерину лаурил сульфат натрію.

Вибір відповідного масла або жиру для препарату ґрунтується на досягненні бажаних косметичних властивостей. Крем, переважно, мусить бути продуктом нежирним, не фарбувати й змиватись, мати відповідну консистенцію, щоб уникнути витікання з труби або з іншої упаковки. Можуть бути використані лінійний або розгалужений ланцюг, моно- або двоосновні алкільні ефіри, такі як диізо адипінат, ізоцетилстеарат, диефір пропіленгліколь жирних кокосових кислот, ізопропіл міристант, децил олеат, ізопропіл пальмітат, бутіл стеарат, 2-етилгліколь пальмітат або суміш ефірів з розгалуженим ланцюгом, відомих як Crodamol CAP, принаймні трьома останніми надається перевага. Ці речовини можуть бути використані окремо або в комбінації залежно від того, які властивості потрібні. В нашому випадку використовуються ліпіди з високою температурою розтоплення, такі як білий м'який парафін або вазелінове масло, або інші мінеральні масла.

До препаратів, що придатні для лікування очей, належать також краплі для очей, в яких активний інгредієнт є розчинним або суспендованим у відповідному носії, головним чином це водний розчинник для активного інгредієнту. В таких препаратах активні інгредієнти звичайно присутні в концентрації від 0,5 до 20%, але

перевага надається концентраціям від 0,5 до 10%, а оптимально - близько 1,5%.

Препарати, які призначені для місцевого застосування при лікуванні ротової порожнини, представляють собою таблетки, які містять активний інгредієнт в приємній на смак основі, звичайно це цукор або аравійська камедь (акація) або tragacanth; пастилки, які містять активний інгредієнт в інертній основі, такий як желатин або гліцерин, або цукор і аравійська камедь (акація); і засоби для полоскання рота, які містять активний інгредієнт у відповідному рідкому носії.

Препарат для ректального введення може бути представлений як свіча на відповідній основі, до складу якої входить, наприклад, масло какао або саліцилат.

Препарати, придатні для внутрішньолегового або назального введення, мають розмір частинок, наприклад, у діапазоні від 0,1 до 500 мікрон (розміри частинок в діапазоні від 0,1 до 500 мікрон із зміною порядку 0,5, 1, 30 мікрон і т.д., включно), які вводять швидким вдиханням через носові проходи або вдиханням через рот так, щоб препарат досяг альвеолярних мішечків. До складу відповідних препаратів входять водні або масляні розчини активного інгредієнту. Препарати, які придатні для аерозольного введення або введення у вигляді сухих порошоків, можуть бути виготовлені відповідно до стандартних методів й можуть доставлятися іншими терапевтичними агентами, такими як сполуки, що використовуються при лікуванні й профілактиці інфекцій грипу А і В, про що йдеться нижче.

Препарати, які придатні для вагінального введення, можуть бути представлені як піни, тампони, креми, гелі, пасти або аерозолі, які містять додатково до активного інгредієнту носії, які відомі у відповідній галузі.

До препаратів, придатних для парентерального введення, належать водні та неводні розчини для ін'єкцій, які містять антиоксиданти, буфери, антимікробні добавки й розчини, які віддають ізотонічний препарат у кров обраного реципієнта; і водяні або неводяні суспензії, до складу яких можуть входити суспензійний агент й агент, який сприяє загущенню.

Препарати можуть бути в однодозовій та багатодозовій упаковках, наприклад в запаяних ампулах або флаконах, і можуть зберігатись в ліофілізованих умовах, які потрібні тільки у випадках додавання стерильних рідких носіїв, наприклад води для ін'єкцій, безпосередньо перед використанням. Розчини й суспензії імпрізованих ін'єкцій готуються на основі стерильних порошоків, гранул і таблеток описаного вище типу. Однодозові препарати, яким надається перевага, представляють собою препарати, які містять добову дозу або менше однієї добової дози активного інгредієнту, як було зазначено вище, або їх відповідну долю.

Слід розуміти, що додатково до інгредієнтів, особливо до згаданих вище, препарати цього винаходу можуть включати до свого складу інші компоненти, які підходять для виробництва типу препарату, який розглядається, наприклад, препарат, придатний для орального введення, може містити компоненти, що мають приємний смак.

Носії, які застосовуються у ветеринарних препаратах, являють собою матеріали, що використовують з метою введення в композиції, і можуть бути твердими, рідкими або газоподібними, які є інертними або прийнятними у ветеринарії та є сумісними з активним інгредієнтом. Ці ветеринарні композиції можуть вводитись оральним, парентеральним або будь-яким іншим шляхом.

Сполуки винаходу використовуються для забезпечення контролю вивільнення фармацевтичних препаратів, які містять, як активний інгредієнт, одну або більше сполук винаходу ("препарати контролю вивільнення"), де вивільнення активного інгредієнту контролюється й регулюється, щоб забезпечити меншу частоту дозування або поліпшити фармакінетику, або профіль токсичності даного активного інгредієнту.

Ефективна доза активного інгредієнту залежить, принаймні, від природи умов, при яких здійснюється лікування, токсичності, чи використовується сполука з метою профілактики (маленькі дози), чи проти активної інфекції грипу, методу введення ліків і фармацевтичного препарату, і буде визначатися лікарем, який використовує результати досліджень збільшення загальноприйнятої дози. Можна очікувати, що доза складе приблизно від 0,0001 до 100мг/кг ваги тіла в день. Частіше приблизно від 0,01 до 10мг/кг ваги тіла в день. Найчастіше приблизно від 0,01 до 5мг/кг ваги тіла в день. Ще найчастіше приблизно від 0,05 до 0,5мг/кг ваги тіла в день. Наприклад, для інгаляції денна доза для дорослої людини вагою приблизно 70кг, буде знаходитись в діапазоні від 1мг до 1000мг, переважно від 5 до 500мг, і може бути взята як одна доза, або поділена на декілька.

Активні інгредієнти винаходу можуть бути також використані в комбінації з іншими активними інгредієнтами. Вибір таких комбінацій ґрунтується на умовах лікування, здатності перехресних реакцій інгредієнтів та фармацевтичних властивостях комбінації. Наприклад, при лікуванні вірусної інфекції респіраторної системи, зокрема інфекції грипу, композиція винаходу поєднується із антивірусними засобами (такими, як амантадин, ремантадин або рибаварин), із засобами, що полегшують відхаркування, антибіотиками, жарознижувачими засобами або анальгетиками. Звичайно, антибіотики, жарознижувачі засоби й анальгетики приймаються разом із сполуками даного винаходу.

Метаболіти сполук винаходу

В межах цього винаходу знаходяться in vivo також метаболічні продукти сполук цього винаходу, значною мірою такі продукти є новими й неочевидними з точки зору досягнутого рівня знань. Такі продукти можуть бути результатом, наприклад, окислення, відновлення, гідролізу, амідування, етерифікації тощо, введених сполук, в першу чергу завдяки ферментним процесам. Таким чином, до винаходу належать нові й неочевидні сполуки, які продукуються внаслідок процесів, що обумовлені контактом цієї сполуки з організмом ссавців протягом часу, достатнього для утворення їх метаболічних продуктів. Звичайно, такі продукти ідентифікуються завдяки приготуванню сполуки винаходу, позначеною радіоміткою (наприклад, C^{14} або H^3), введенням її десятикратної дози (наприклад, більше, ніж 0,5мг/кг) парентеральним способом тварині, такий як щур, миша, морська свинка, мавпа, або людині, відводячи достатньо часу для протікання процесу метаболізму, який триває звичайно від 30

секунд до 30 годин, і виділяють продукти перетворення із урини, крові або інших біологічних зразків. Через те, що ці продукти мічені, вони легко виділяються (інші виділяються за допомогою використання антитіл, які здатні до зв'язування епітопів, які виживають в метаболіті). Структури метаболіту визначаються в стандартний спосіб, наприклад, за допомогою МС або ЯМР аналізу. Взагалі, аналіз продуктів метаболізму проводиться таким самим способом, що й дослідження метаболізму стандартних лікарських препаратів, що добре відомі фахівцям цієї галузі. Продукти перетворення, оскільки вони не виявляються *in vivo*, використовуються в діагностичному кількісному аналізі для терапевтичного дозування сполук винаходу, навіть якщо вони не мають властивості уповільнювати активність нейромінідази.

Додаткові застосування сполук даного винаходу

Сполуки даного винаходу або біологічно-активні речовини, що продукуються на основі цих сполук внаслідок гідролізу або метаболізму *in vivo*, використовуються як імуногени або для зв'язування протеїнів, завдяки чому вони служать як компоненти імуногенних композицій для утворення антитіл, які здатні до зв'язування особливо протеїнів, сполук або їхніх метаболічних продуктів, які утримують епітопи, розпізнаються імунологічне (місця зв'язування антитіл). Через це імуногенні композиції використовуються як проміжні хімічні речовини при виготовленні антитіл, що застосовуються в діагностиці, для контролю якості тощо, або в кількісному аналізі сполук, або їх нових продуктів метаболізму. Сполуки використовуються для вирощування антитіл до інших неімуногенних поліпептидів в тому розумінні, що сполуки служать як гаптенічні місця, які стимулюють імунну відповідь на те, що відбувається перехресна реакція з немодифікованим зв'язаним протеїном.

До продуктів гідролізу, які викликають інтерес, належать продукти гідролізу заблокованих кислотних і основних груп, опис яких подано вище. Як було вже зазначено, кислотні та основні аміди, які містять імуногенні поліпептиди, такі як альбумін або гемоціанін з стійким кільцем, використовуються як імуногени.

Метаболічні продукти, що описані вище, можуть зберегти, значною мірою, імунологічну здатність до перехресних реакцій зі сполуками винаходу. Таким чином, антитіла цього винаходу будуть здатними до зв'язування з незаблокованими сполуками винаходу без зв'язування з заблокованими сполуками; на противагу метаболічним продуктам, вони будуть здатними до зв'язування із заблокованими сполуками та/або метаболічними продуктами без приєднання до заблокованих сполук винаходу, або будуть здатними до приєднання в даному випадку до будь-якої однієї сполуки або до всіх трьох. Якщо потрібно, антитіла не будуть особливо реагувати з матеріалами природного походження. Значна перехресна реакційна здатність є реакційною здатністю за умов специфічного кількісного аналізу для певних об'єктів аналізу, достатньою, щоб утруднювати отримання результатів аналізу.

Імуногени цього винаходу містять сполуку цього винаходу, яка представляє собою потрібний епітон в поєднанні з імуногенною речовиною. В контексті винаходу таке поєднання означає ковалентне зв'язування для того, щоб утворити імунний кон'югат (коли можливо) або суміш матеріалів, які зв'язані нековалентними зв'язками, або комбінацію вищезначених. Імуногенні речовини включають активатори, такі як активатор Freund's, імуногенні протеїни, такі як вірусний та бактеріальний, дріжджові, рослинні та тваринні поліпептиди, зокрема гемоціанін з стійким кільцем та імуногенні полісахариди. Типово, якщо сполука, що має структуру потрібного епітопу, є з'єднаною з імуногенним поліпептидом або полісахаридом ковалентними зв'язками завдяки поліфункціональному (звичайно біфункціональному) агенту зшивання. Методи для виробництва гаптенових імуногенів є стандартними по суті, і будь-який з методів, що використовується тут для кон'югації гаптенів з імуногенними поліпептидами або з подібними сполуками, є придатним для використання в цьому винаході також, беручи до уваги функціональні групи прекурсорів або гідролітичних продуктів, які здатні до зшивання, та ймовірність утворення антитіл, специфічних по відношенню до епітопу, про який йдеться як протилежний імуногенній речовині.

Звичайно, поліпептиди приєднуються до місця на сполуці винаходу, яке віддалене від епітопу, який мусить бути розпізнаним.

Кон'югати готуються стандартним способом. Наприклад, для приготування кон'югатів даного винаходу, у ролі агентів зшивання використовуються Т-гідроксианімід, янтарний ангідрид або алкМ=C=Малк. Кон'югат включає до свого складу сполуку винаходу, приєднану за допомогою зв'язку або зв'язуючої групи, яка містить 1-100, типово - 1-25, більш типово - 1-10 атомів вуглецю, до імуногенної речовини. Кон'югати відокремлюються від вихідних матеріалів з застосуванням хроматографії або подібних методів, а потім фільтруються в стерильних умовах і розливаються в ампули для зберігання.

Сполуки цього винаходу шиваються, наприклад, будь-якою однією або більшою кількістю таких груп, як гідроксильна група U_1 , карбоксильна група E_1 атом вуглецю U_1 , E_1 , G_1 та T_1 , при заміщенні Н; і змінна група в G_1 . До складу таких сполук входять аміди поліпептидів, де поліпептид служить як вищезгадані групи R_{6c} і R_{6b} .

Звичайно, тварини мають імунітет проти імуногенних кон'югатів або похідних, і імуносироватка або моноклональні антитіла виробляються звичайним способом.

Сполуки винаходу використовують для збереження цілості структури глікопротеїнів в культурі рекомбінованої клітини, тобто вони приєднуються до ферментів, в яких глікопротеїни розташовані так, щоб ігнорувати каталізовану нейромінідазу від розщеплення потрібних глікопротеїнів. Це є конкретним випадком в рекомбінаційному синтезі протеїнів в гетерооболонці кліток-господарів, які можуть розкладати з несприятливими наслідками карбогідратну частину протеїну, який був синтезований. Сполуки винаходу є поліфункціональними. Як такі, вони представляють цікавий клас мономерів для синтезу полімерів. Прикладом, що не виключає інші, можуть бути такі полімери, як отримані на основі сполук винаходу, як поліаміди й полісульфіди.

Дані сполуки використовуються як мономер для синтезу полімерів, що мають специфічні бічні функціональності. Сполуки цього винаходу використовують в гомополімерах, або як кополімери з мономерами,

які не потрапляють в межі винаходу. Гомополімери сполук винаходу будуть мати застосування як катіон-обмінні агенти (поліефіри і поліаміди) у приготуванні молекулярних сит (поліаміди), текстилю, волокон, плівок, формованих виробів тощо, де кислотна функціональність E_1 є етерифікованою до гідроксильної групи в U_1 , завдяки чому, наприклад, G_1 бічної основної групи є здатною до зв'язування з кислотною функціональністю, такою як знайдена в поліпептидах, які потребують очистки. Поліаміди готуються за допомогою зшивання E_1 і G_1 з U_1 і суміжної частини кільця, в якому залишилися вільні функціональні групи, що здатні взаємодіяти як споріднені до гідрофільних або гідрофобних груп, залежно від вибору U_1 групи. Приготування цих полімерів на основі сполук винаходу являє собою стандартний по суті метод.

Також сполуки винаходу, про який йдеться, застосовуються як унікальний клас поліфункціональних поверхнево-активних речовин (ПАР), зокрема, коли U_1 не містить гідрофільного залишку і являє собою, наприклад, алкіл або алконіл, тоді сполуки мають властивості біфункціональних ПАР. Як такі, вони мають корисні властивості ПАР, покриття, модифікаторів реологічних і суспензійних властивостей та матеріалів, що мають добре змочувати поверхні.

Як поліфункціональні сполуки певної геометрії, які мають одночасно полярні й неполярні частини, сполуки винаходу є корисними як клас агентів переносу фаз. Як приклад, що не виключає інше, сполуки винаходу використовуються при синтезі переносу фаз або при іонній екстракції в системі рідина/рідина (LIX).

За бажанням, сполуки винаходу можуть містити асиметричні атоми водню в групах U_1 , E_1 , G_1 та T_1 . Як такі, вони представляють собою окремий клас хіральних допоміжних речовин для використання в синтезі або для розчинності інших оптично-активних матеріалів. Для прикладу, рацемічна суміш карбоциклічних кислот може бути розчинною в енантіомерах її компонентів завдяки: 1) утворенню суміші діастереомерних ефірів або амідів із сполукою винаходу, в якій U_1 - це асиметрична гідроксильна або амінаканна група; 2) виділенню діастереомерів; і 3) гідролізації структури ефіру. Рацемічні спирти виділяються при утворенні ефіру з кислотною групою в E_1 . Крім того, такий метод може бути застосований для розчинення самих сполук винаходу, якщо замість рацемічних вихідних матеріалів використовується оптично-активні кислоти або спирти.

Сполуки цього винаходу використовуються як сполучник або в приготуванні адсорбційно-споріднених матриць, імобілізованих ферментів для контролю процесу, або реагентів імуноаналізу.

Сполуки, про які йдеться, містять численні функціональні групи, які придатні бути місцем зшивання потрібних речовин. Наприклад, це є звичайним для сполучення споріднених реагентів, таких як гормони, пептиди, антитіла, лікарські препарати тощо, з нерозчинними субстратами. Ці нерозчинні реагенти використовуються відомим способом для абсорбції зв'язаних пар споріднених реагентів на основі промислово вироблених препаратів, зразків для діагностики та інших забруднених сумішей. Так само, імобілізовані ферменти використовуються для здійснення каталітичних перетворень під дією легкої регенерації ферментів. Біфункціональні сполуки широко застосовуються для приєднання речовин, які аналізуються, до груп, які можна виявити при приготуванні діагностичних реагентів.

Багато функціональних груп в сполуках данного винаходу придатні для використання при зшиванні. Наприклад, карбонова або фосфонова кислота групи E_1 використовується з метою утворення ефіру зі спиртами або амідів з аміним реагентом, який потрібно зшити. Місця G_1 заміщені OH, NHR, SH, зидо, кі (якщо треба, перед зшиванням), що скорочуються до аміно CN, NO₂, аміно, гуанідино, гало тощо, є придатними місцями зшивання. Коли вводиться зшиваючий агент, для запобігання полімеризації біфункціональних сполук винаходу мусить бути проведено, де слід, відповідне блокування реакційних груп. Взагалі, сполуки, про які йдеться, використовуються завдяки сполученню їх через карбонові або сульфонові кислоти з гідроксильною або змінною групами першого сполученого партнера, потім сполученню ковалентними зв'язками з другим партнером групами G_1 та T_1 . Наприклад, перший партнер сполучення, такий як стероїдний гормон, етерифікується з карбоною кислотою сполуки винаходу, а потім цей кон'югат сполучається через гідроксил в G_1 з активованим ціанбромідом Sepharose, внаслідок чого отримують імобілізовані стероїди. Для кон'югатів добре відомий інший хімізм. Див., наприклад, Maggio Enzyme-Immunoassay (Кількісний імуноаналіз ферментів) (CRC, 1988, стор. 71-135) і посилання, що цитуються в даному документі.

Як зазначено вище, сполуки цього винаходу для терапевтичного використання, в яких W_1 або в G_1 карбоксильна, гідроксильна або аміногрупа є заблокованою, використовуються у формі орального або стійкого вивільнення. В цьому випадку блокувальна група віддається in vivo, наприклад, гідролізується або окислюється, внаслідок чого утворюється вільний карбоксил, амін або гідроксил. Для цього вибираються відповідні ефіри або амідів на основі особливостей субстрату тестерази та/або карбоксипептидази що знаходиться всередині клітини, де гідролізується потрібний продукт попередньої реакції. В тому розумінні, що особливість цих ферментів невідома, слід продемонструвати чисельність сполук цього винаходу, поки не будуть знайдені особливості потрібного субстрату. Це буде видно з появи вільної сполуки або проявлення антивірусної активності. Зупинимось на амідах і на амінах і ефірах сполук цього винаходу, які 1) не гідролізуються або слабо гідролізуються у верхній частині травного тракту, 2) проникли у клітини травного шляху і 3) гідролізуються в цитоплазмі клітини та/або в системі циркуляції. В кількісному аналізі на основі відбору переважно використовуються клітини конкретних тканин, які є сприйнятливими до інфекції грипу, наприклад, мікомембрани клітин бронхолегеневого тракту. Відомі на практиці методи кількісного аналізу придатні для визначення in vivo біологічної спроможності, включаючи методи аналізу стійкості порожнини кишечника, проникність клітин, стабільність печінки і стабільність плазми, однак, навіть якщо ефірамід або інші заблоковані похідні не перетворюються in vivo на вільну карбоксильну, змінну або гідроксильну групу, вони залишаються корисними, як проміжні хімічні сполуки.

Метод виготовлення сполук винаходу

Винахід стосується також методів приготування композицій винаходу. Композиції готуються будь-яким способом, який застосовується в органічному синтезі. Більшість таких методів добре відома. Однак, багато з відомих методів детально опрацьовано в "Compendium of Organic Synthetic Methods" (John Wiley & Sons, New York), Vol. 1, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1971; Vol. 2, Ian T. Harrison and Shuyen Harrison, 1974; Vol. 3, Leroy G. Wade, jr., 1980; Vol. 5, Leroy G. Wade, jr., 1985; Michale B. Smith; а також March, J., "Advanced Organic Chemistry, Therd Ediyion", (John Wiley & Sons, New York, 1985), "Comprehansive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes", Barry M. Troet, Editor-in-Chief (Pergsmon Press, New York, 1993 printig). показових методів приготування композицій подається нижче. Ці методи призначені для іллюстрації суті такого виготовлення і не переслідують мети звужити рамки методів, які застосовуються на практиці.

Взагалі, такі умови проведення реакції, як температура, час реакції, розчинники, методика обробки тощо, будуть загальноприйнятими на практиці для конкретних реакцій, які слід провести. Цитований матеріал разом з матеріалом, цитованим в даному документі, містить детальний опис таких умов. Температура, звичайно, повинна бути в інтервалі від -100°C до 200°C, розчинники - апротонними або протонними, а час реакції - від 10 секунд до 10 днів. Методика обробки, звичайно, полягає у різкому охолодженні будь-яких непрореагувавших реагентів з наступним розділенням між водними і органічними шарами системи (екстракція) і відокремлення шару, який містить продукт.

Реакції окислення й відновлення, звичайно, проводяться при температурах, близьких до кімнатної (близько 20°C), хоча для реакцій відновлювання гідридів металів температура часто знижується до 0°C - -100°C, розчинники, як правило, є апротонними для реакції відновлення і можуть бути або апротонними або протонними для реакції окислення. Час реакції регулюється таким чином, щоб досягти бажаних перетворень.

Реакції конденсації звичайно проводять при температурах, близьких до кімнатної, хоча при проведенні неврівноважених, з контрольованою кінетикою реакції конденсації, зниження температури (від 0°C до -100°C) так само загальноприйняте. Розчинники можуть бути протонними, що прийнято при проведенні врівноважених реакцій, або апротонними (при реакціях з контрольованою кінетикою).

Стандартні методи синтезу, такі як азеотропне виділення (відщеплення) побічних продуктів реакції й використання умов безводних реакцій (наприклад, в середовищі інертного газу), є загальноприйнятими на практиці, і, при потребі, їх слід використовувати.

Один показовий метод приготування сполук винаходу наведено нижче на Схемі 1. Детальний опис методу подається в нижче в експериментальній частині.

U A 5 6 1 2 8 C 2

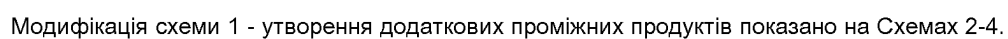


Схема 2

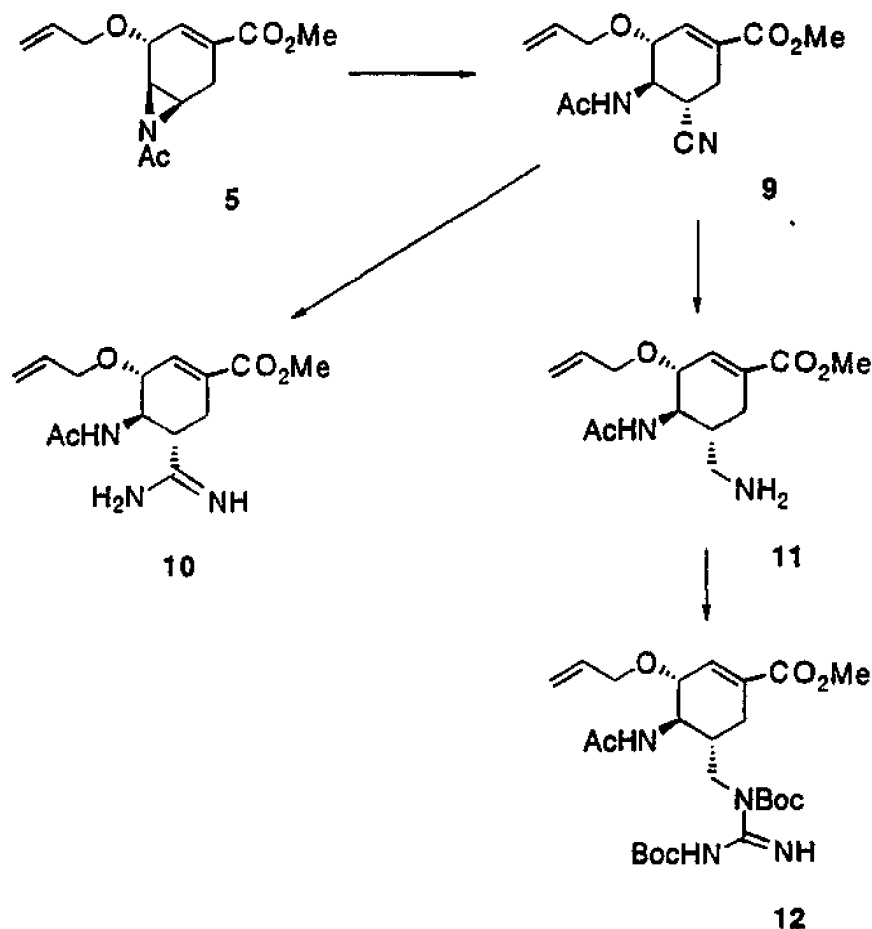


Схема 2

Азиридин 5 перетворюється на аминітрил 9 завдяки $\text{Yb}(\text{CN})_3$, яка каталізується додаванням TMSCN, відповідно до процедури Unimoto та співпрацівників у "Tetrahedron Lett.", 31:6379 (1990).

Перетворення нітрилу 9 на відповідний амідин 10 виконується з використанням трьох послідовних стандартних етапів: i) H_2S ; ii) CH_3I ; iii) NH_4OAc . Типове перетворення наведено в "J. Med. Chem.", 36:1811 (1993).

Нітрил 9 перетворюється на аміно-метилу сполуку 11 внаслідок скорочення, з використанням будь яких наявних методів, що наводяться в "Modern Synthetic Reactions (Реакції в сучасному синтезі)" 2nd ed. H.O. House, Benjamin/Cummings Publishing Co. 1972.

Аміно-метилова сполука 11 перетворюється на заблоковану біс-Вос сполуку гуанідино 12 внаслідок реакції з M, M'-біс-Вос-1H-піразол-1-карбоксамідин відповідно до методу, опис якого наведено в "Tetrahedron Lett.", 36:299 (1995).

Схема 3.

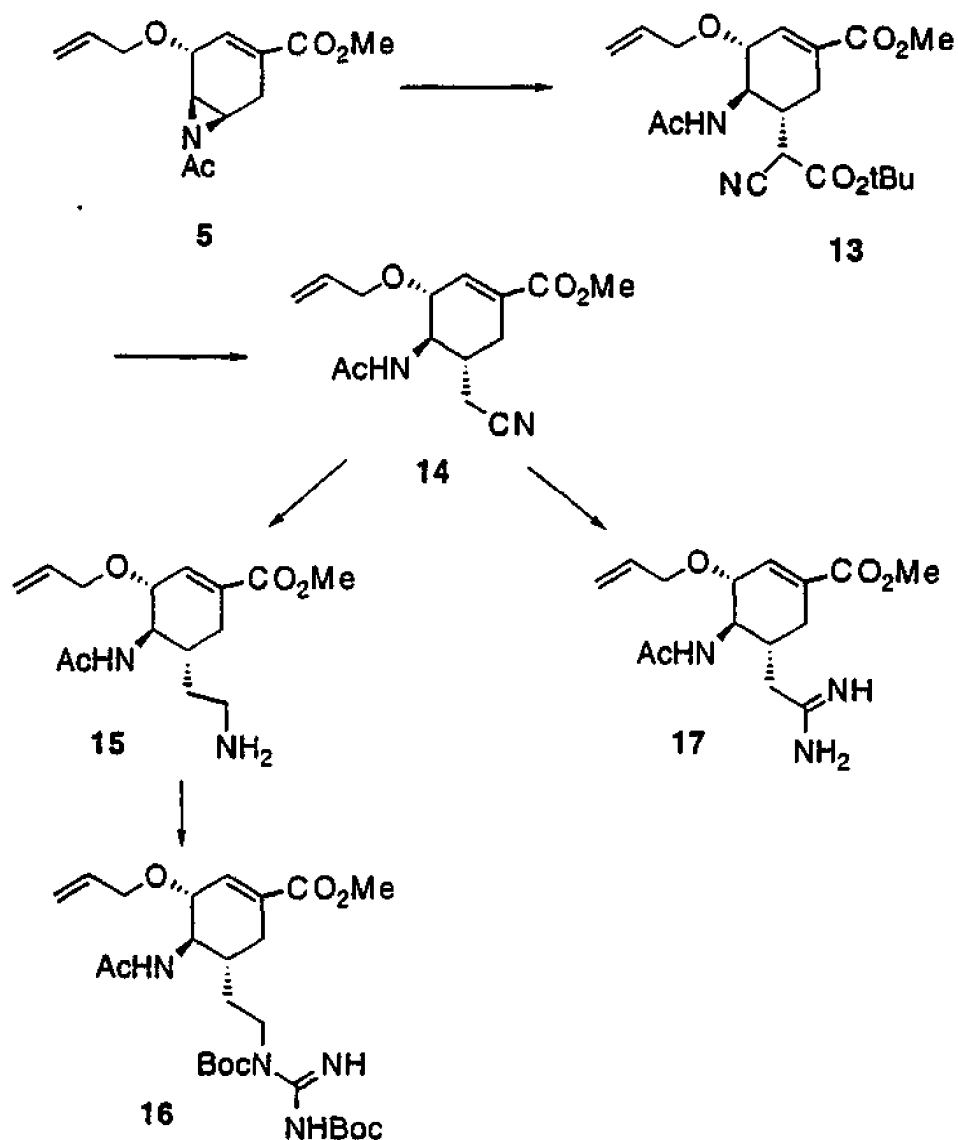


Схема 3.

Азиридин **5** розщеплюється t-бутиловим ефіром А-ціаноцтової кислоти, щоб отримати **13**. Такого типу розщеплення азиридину наведено в "Tetrahedron Lett.", 23:5021 (1982). Селективний гідроліз частини t-бутилового ефіру в кислому середовищі з наступною декарбонізацією дає нітрил **14**.

Відновлення **14** до похідної амінітилу **15** відбувається так само, як і перетворення **9** в **11**. Амін **15** потім перетворюється на похідну гуанідино **16** під дією N,N'-біс-Вос-1H-піразол-1-карбоксамідину відповідно до методу, опис якого наведено в "Tetrahedron Lett.", 36:299 (1995).

Нітрил **14** перетворюється на відповідний амідин **17** із застосуванням тієї ж самої послідовності, яка наведена вище для перетворення **9** на **10**.

Схема 4.

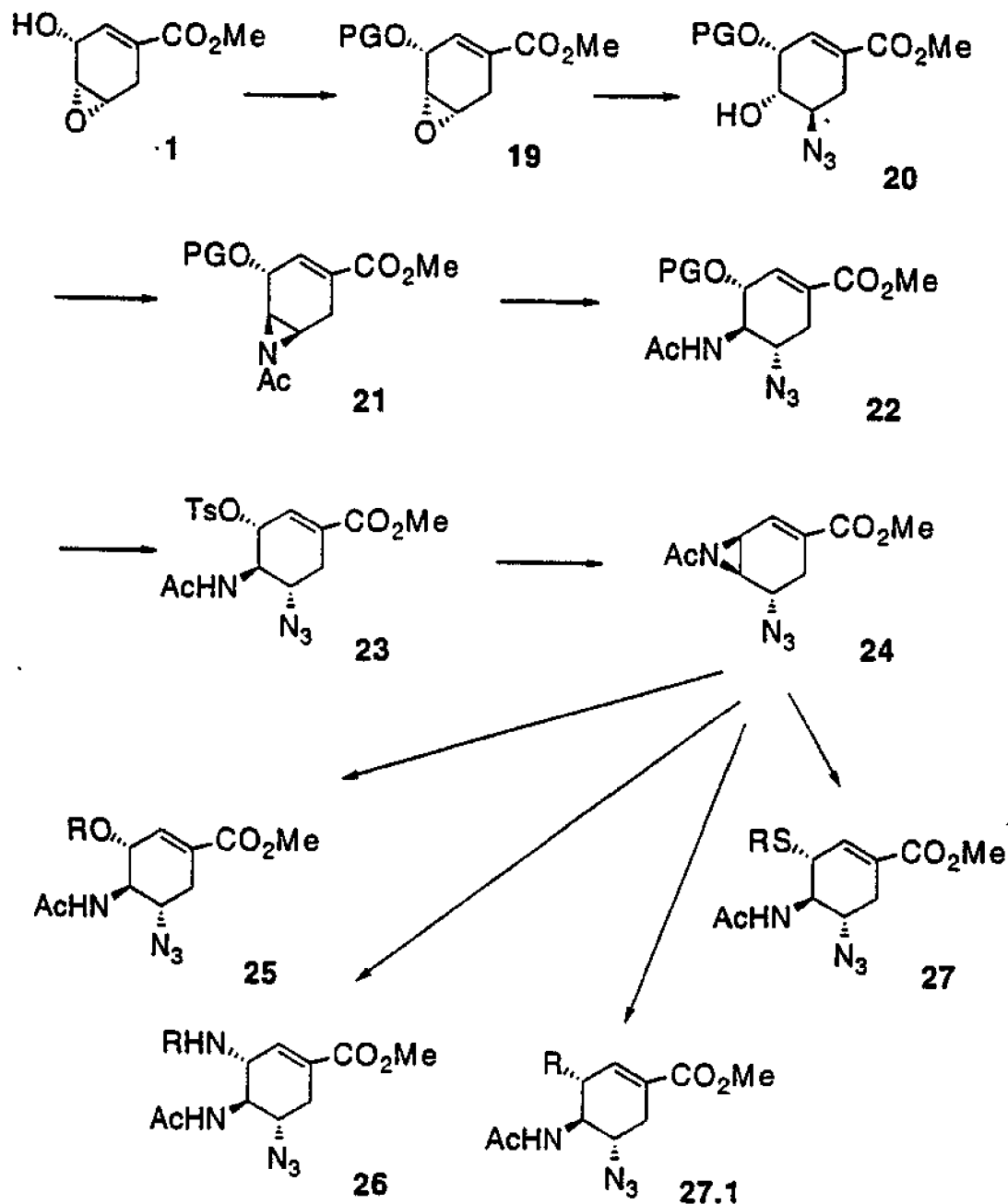


Схема 4.

Епоксиди спирта 1 блокуються (БГ=блокувальна група), наприклад, MOMCl. Типові умови наведено в "Protective Groups in Organic Synthesis (Блокувальні групи в органічному синтезі)" 2ed., T.W.Green і P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Епоксид 19 розкривається під дією $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ та перетворюється на змінний спирт 20 відповідно до процедури, описаної Sharpless та співпрацівниками у "J.Org. Chem.", 50:1557, (1985).

Відновлення 20 до М-ацетилазиридину 21 відбувається в три послідовні етапи: 1) MsCl /триетиламін; 2) H_2/Pd ; 3) AcCl /піридин. Такі перетворення можна знайти в "Angew.Chem Int. Edgl.", 33:599 (1994).

Азиридин 21 перетворюється на азидоамід 22 внаслідок розкриття під дією MeMg/MgHCl в ДМФА при 65°C , як описано в "J.Chem.Soc.Percin Trans I", 801 (1976).

Відщеплення від 22 блокувальної групи MOM відбувається з використанням методу, наведеного в "Protective Groups in Organic Synthesis (Блокувальні групи в органічному синтезі)" 2ed., T.W.Green і P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Отриманий спирт перетворюється безпосередньо на азиридин 24 під дією TsCl в піридині. Такі перетворення можна знайти в "Angew.Chem Int. Edgl.", 33:599 (1994).

Потім азиридин 24 реагує з ROH, RNH₂, RSH або з органометалічною сполукою (метал-R), щоб отримати відповідні розкриті похідні кільця 25, 26, 27, і 27,1, відповідно. Такі типи розкривання азиридину наведено в "Tetrahedron Lett.", 23:5021 (1982) і в "Angew.Chem Int. Ehgl.", 33:599 (1994).

Схема 5,

Інший клас сполук винаходу готується за Схемами 5a і 5b. Хінна кислота перетворюється на 28 за методом Shing, T.K.M.; та ін.; "Tetrahedron", 47(26), 4571 (1991). Мезулатин під дією MsCl в TEA/CH₂Cl₂ буде давати 29, яка реагує з NaN₃ в ДМФА, щоб утворити 30. Реакція сполучення 30 з TFA в CH₂Cl₂ буде давати 31, яка піддається дії MsCl в TFA/CH₂Cl₂, щоб дати 32. Реакція з трифенілфосфіном у воді буде давати 33, яка перетворюється на 35 внаслідок послідовних реакцій: 1) CH₃C(O)Cl в піридині, 2) NaN₃ в ДМФА, і 3) NaN в ТГФ. Алкілування 35 за допомогою широкого ряду загальновідомих нуклеофільних сполук буде продукувати ряд сполук таких, як 36. Методи обробки таких сполук, як 36, в інших версіях реалізації винаходу буде подібним до таких, що описані вище.

Схема 5a

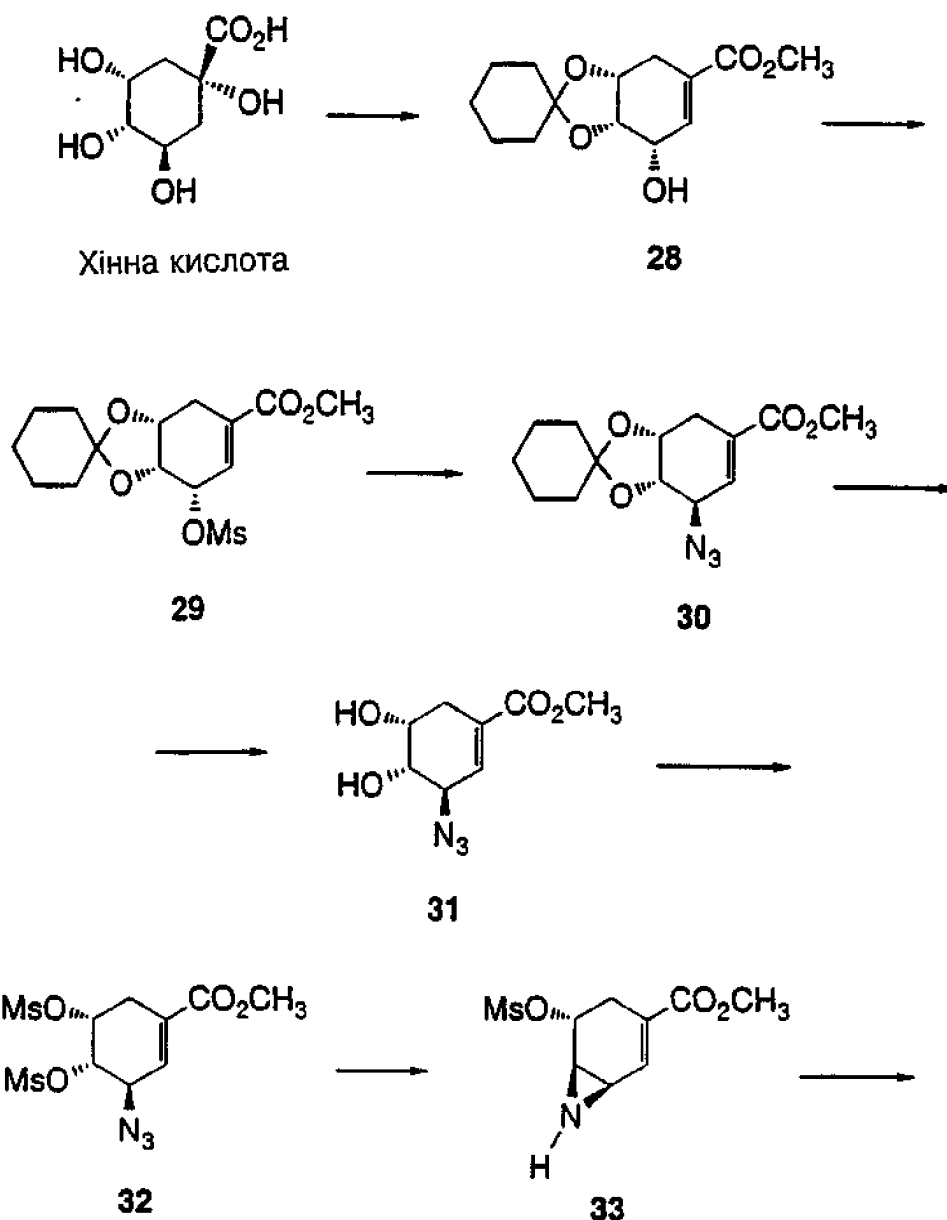


Схема 5b

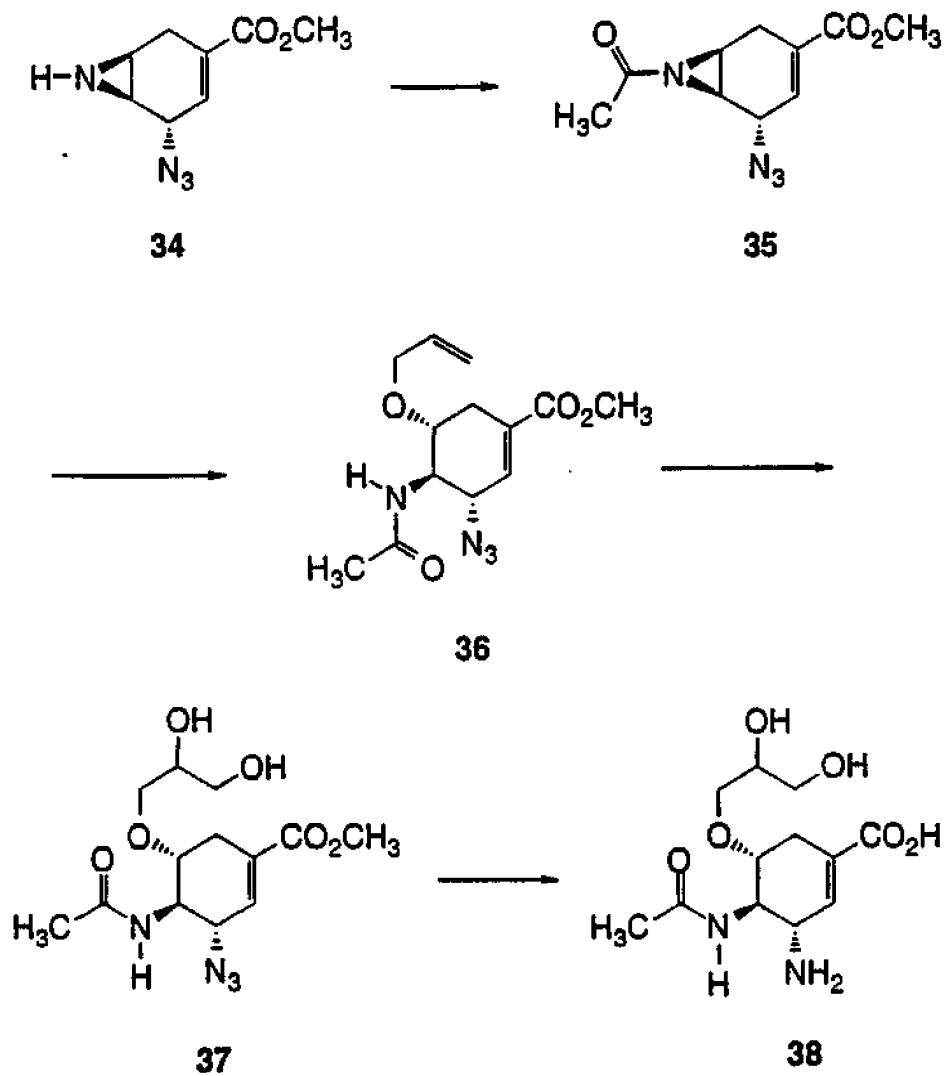


Схема 6.

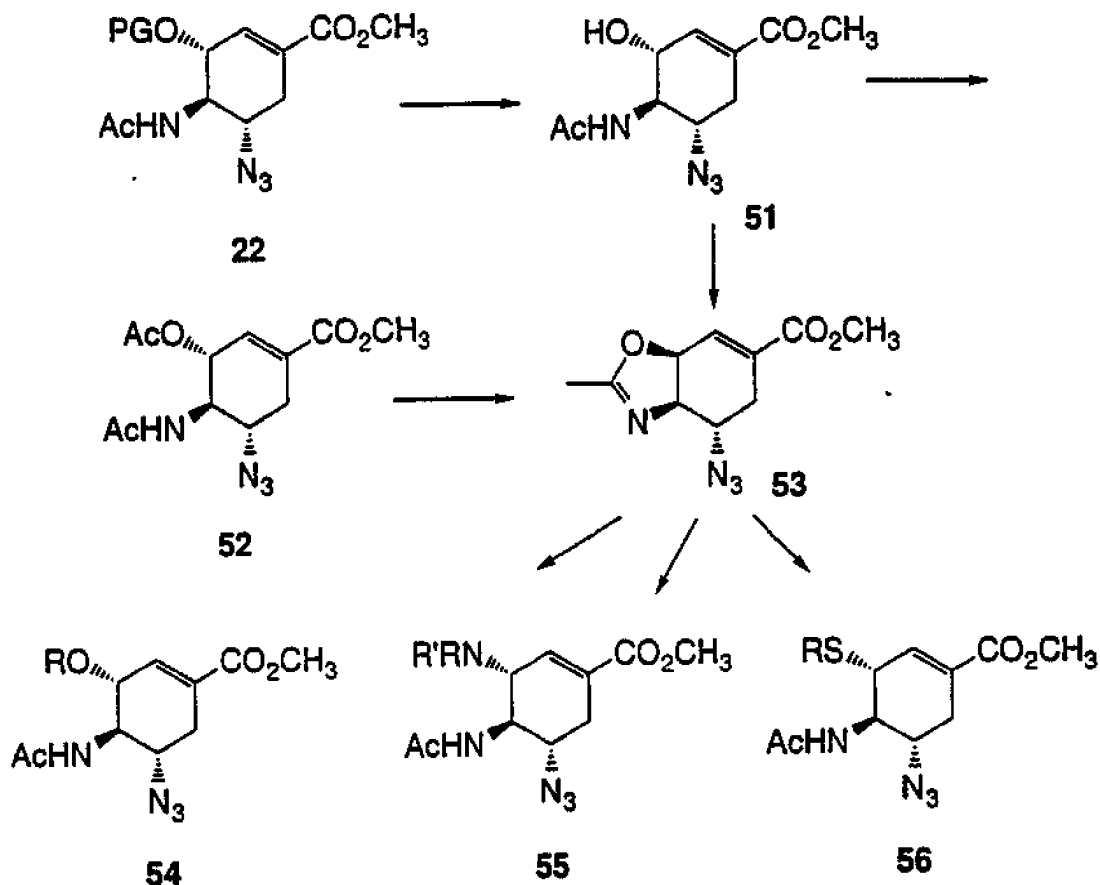


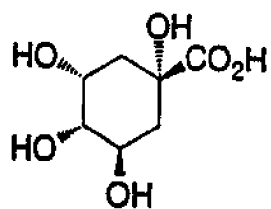
Схема 6.

Інший клас сполук винаходу готується за методом Схеми 6. Заблокований спирт (БГ= метоксиметилловий ефір) деблокується в стандартних умовах, опис яких подається в "Protective Groups in Organic Synthesis (Блокувальні групи в органічному синтезі)" 2ed., T.W.Green і P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 1991. Спирт 51 перетворюється на ацетат 52 під дією оцтового ангідриду за стандартних умов. Ацетат 52 реагує з TMSOTf або BF₃ Oet щоб отримати Оксазолін 53. Такі перетворення описано в "Liebigs Ann.Chem.", 129 (1991) і "Carbohydrates Research Дослідження карбоксигідратів", 181 (1993), відповідно. В іншому випадку, спирт 51 перетворюється на оксазолін 53 внаслідок перетворення на відповідний мезилат (mesylate) або тезилат (Tesyate) 23 з наступною циклізацією на оксазолін в стандартних умовах, як описано в "J. Org.Chem.", 50:1126 (1985) та "J.Chem. Soc.", 1385 (1970). Оксазолін реагує з ROM, RR'NH, або RSH (де R і R' вибирали відповідно до визначення W₆, як зазначено вище), щоб забезпечити відповідні похідні розкритого кільця 54, 55 і 56, відповідно. Такі перетворення описано в "J. Org. Chem.", 49:4889 (1984) та "Chem. Rev.", 71:483 (1971).

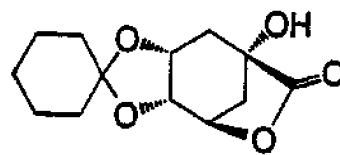
Схеми 7-35

Інші схеми методів приготування сполук винаходу наведено на Схемах 7-35 нижче. Детальний опис методів подається в експериментальному описі нижче.

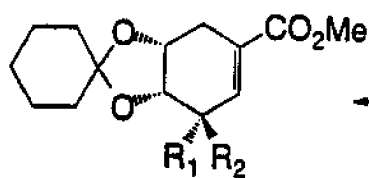
Схема 7а



Хінна кислота

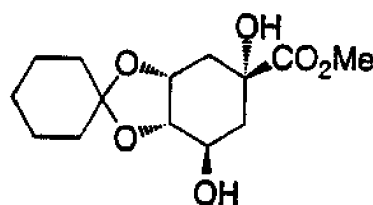


62

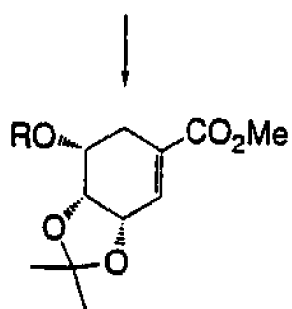


64 $R_1 = R_2 = O$

28 $R_1 = OH, R_2 = H$

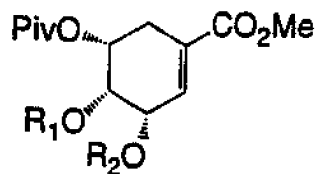


63



66 $R = H$

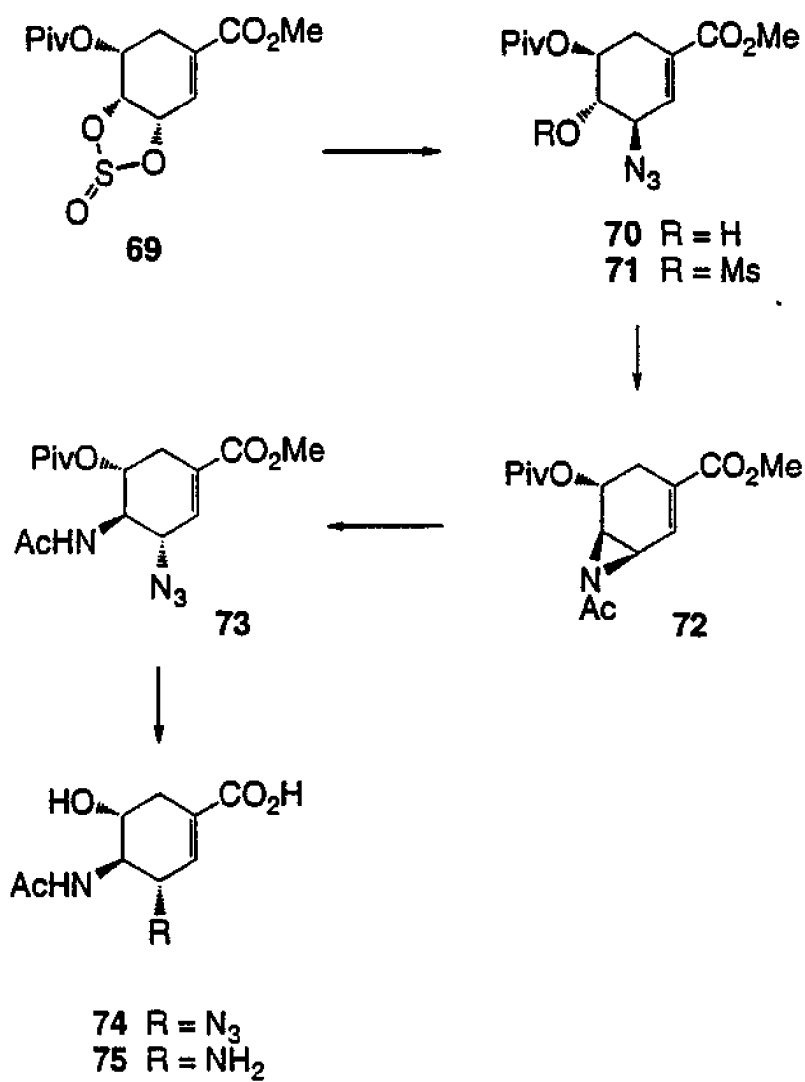
67 $R = Piv$



68 $R_1 = R_2 = H$

69 $R_1 + R_2 = -S(O)-$

Схема 7b



U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

Схема 7с

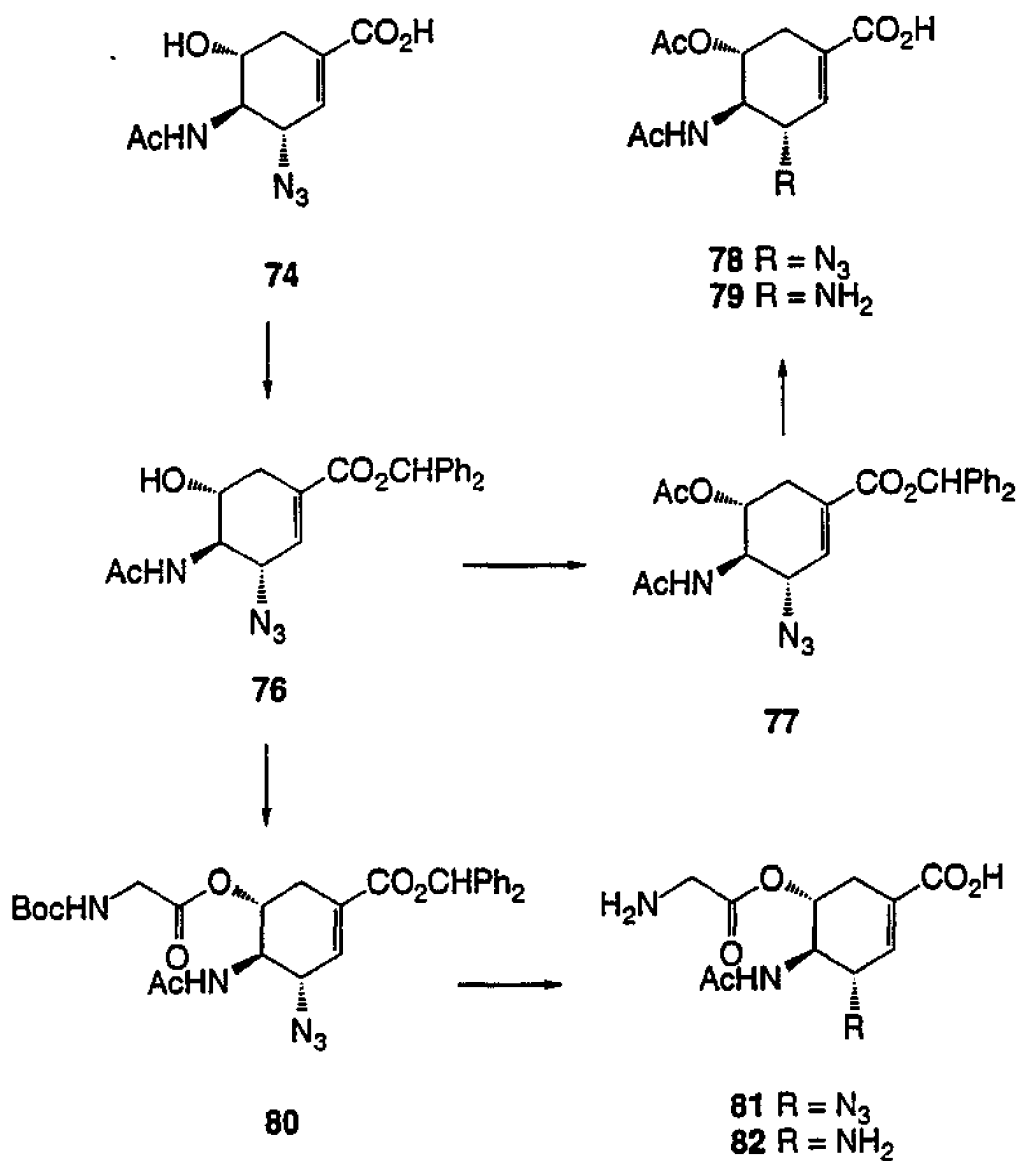


Схема 8

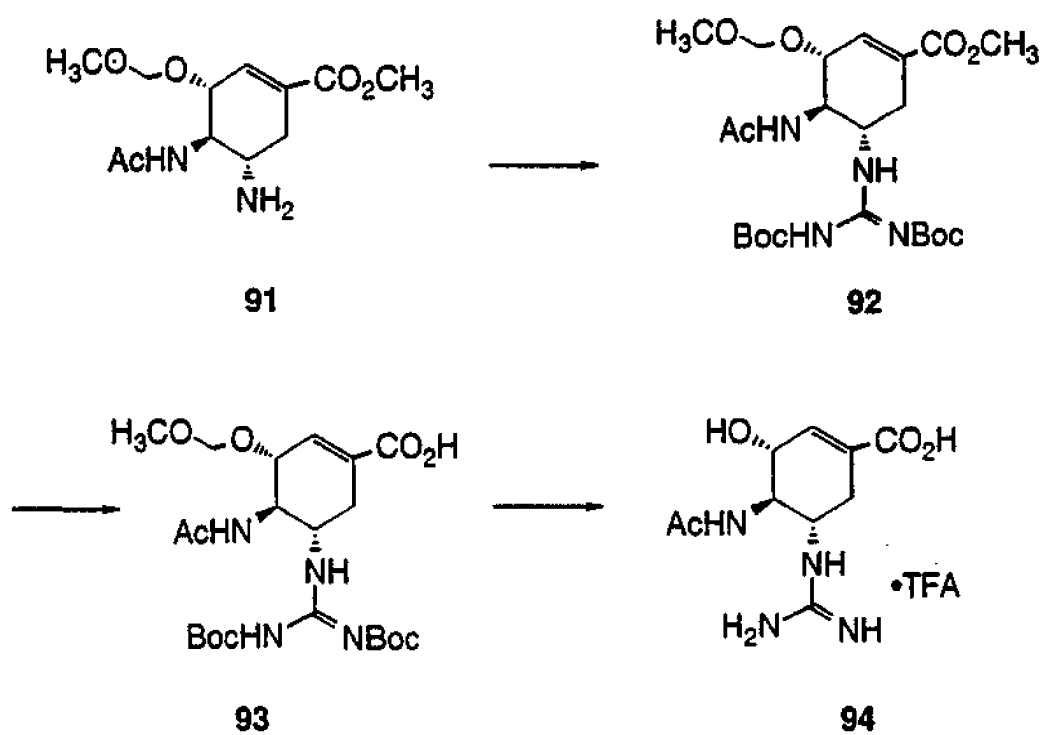


Схема 9

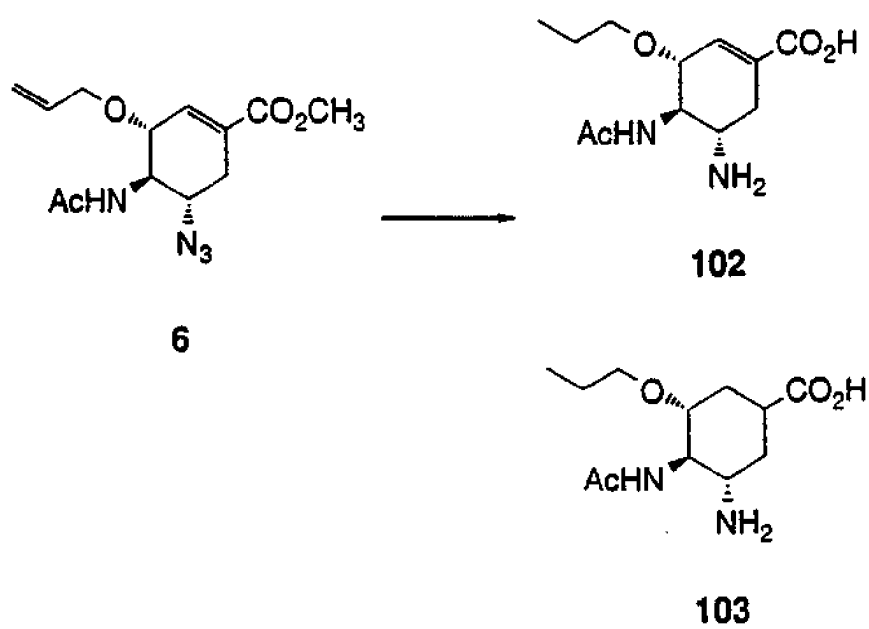


Схема 10

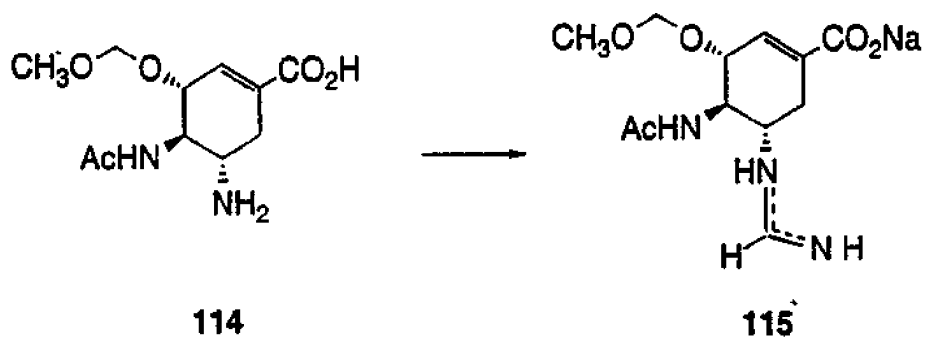
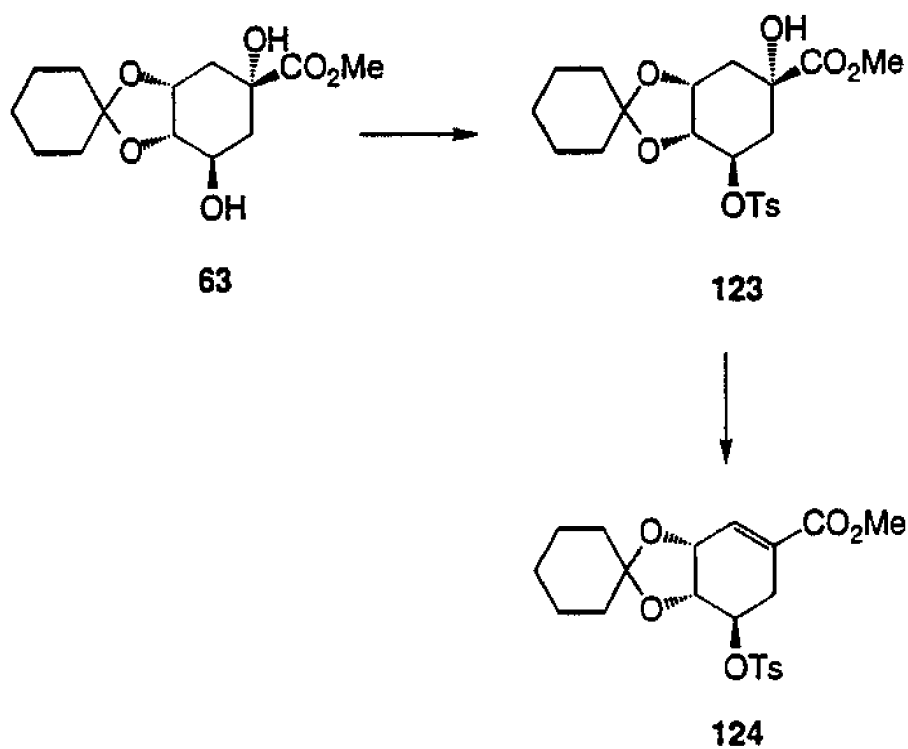


Схема 11



U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

Схема 12

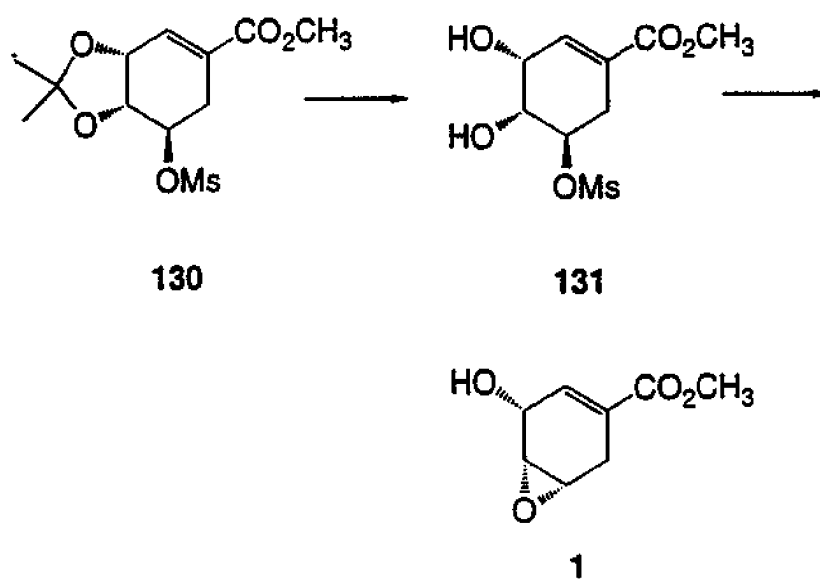


Схема 13

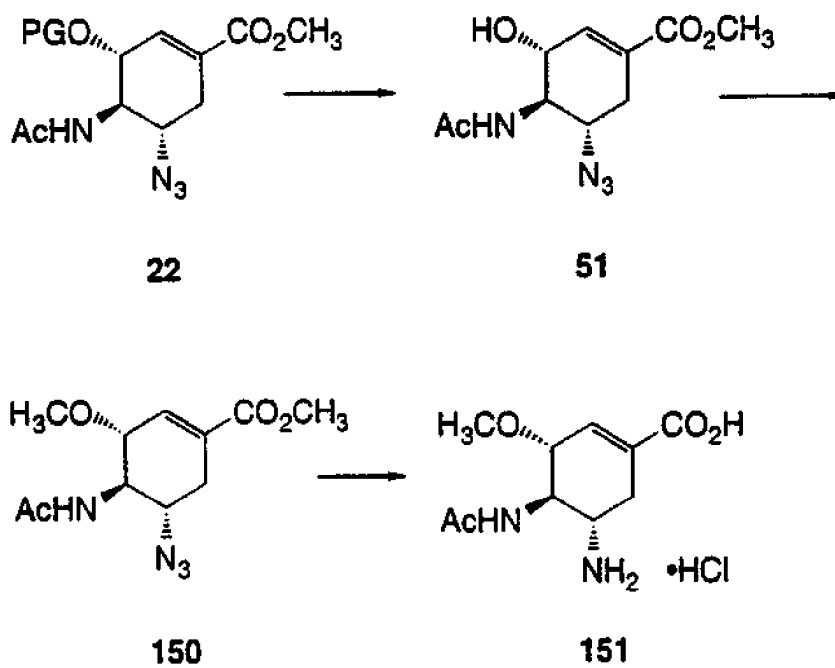


Схема 14

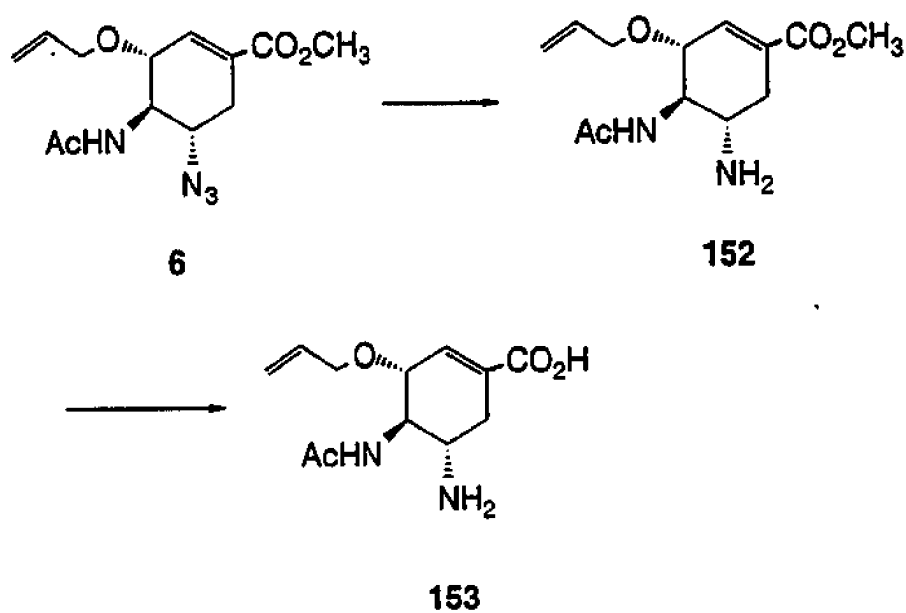


Схема 15a

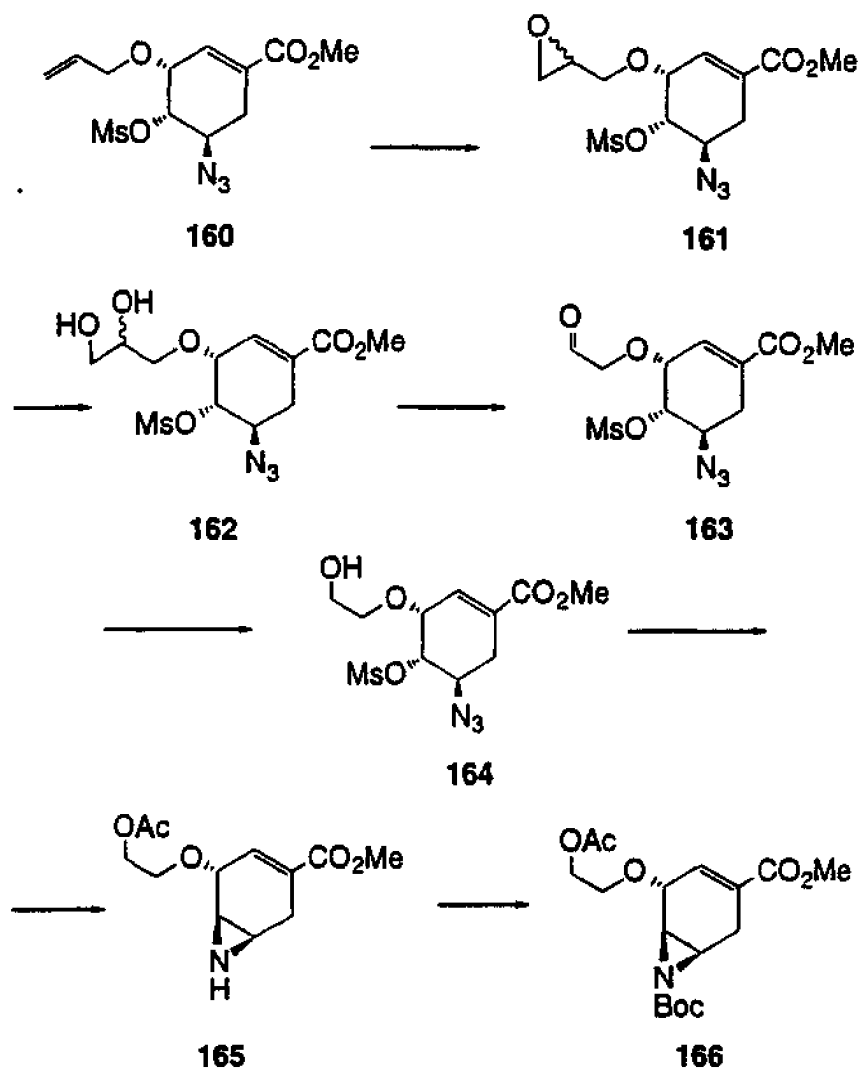
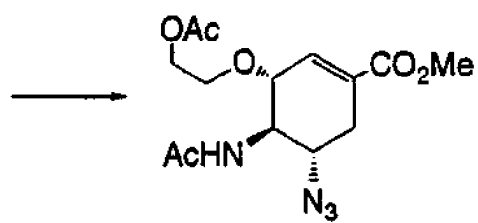
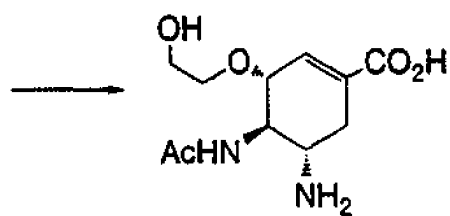


Схема 15b



167



168

U A

5 6 1 2 8

C 2

C 2

5 6 1 2 8

U A

Схема 16

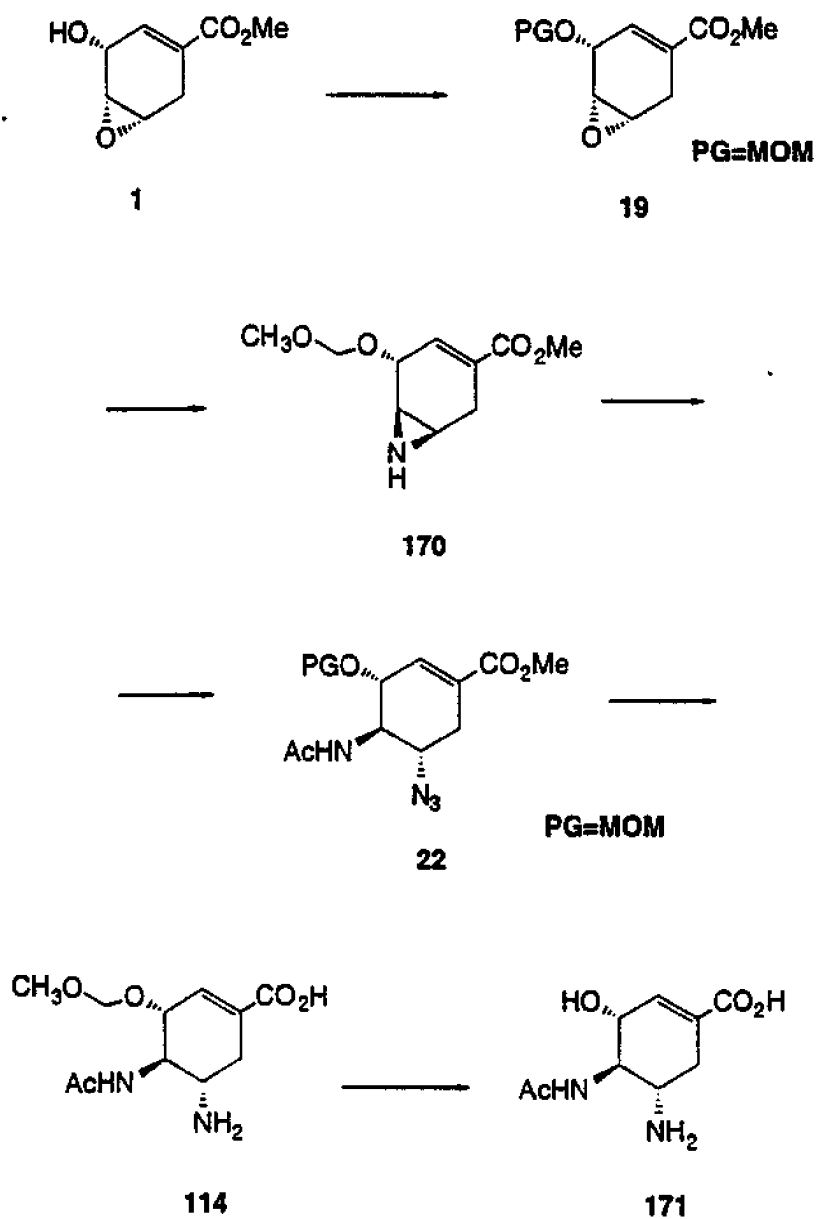


Схема 17

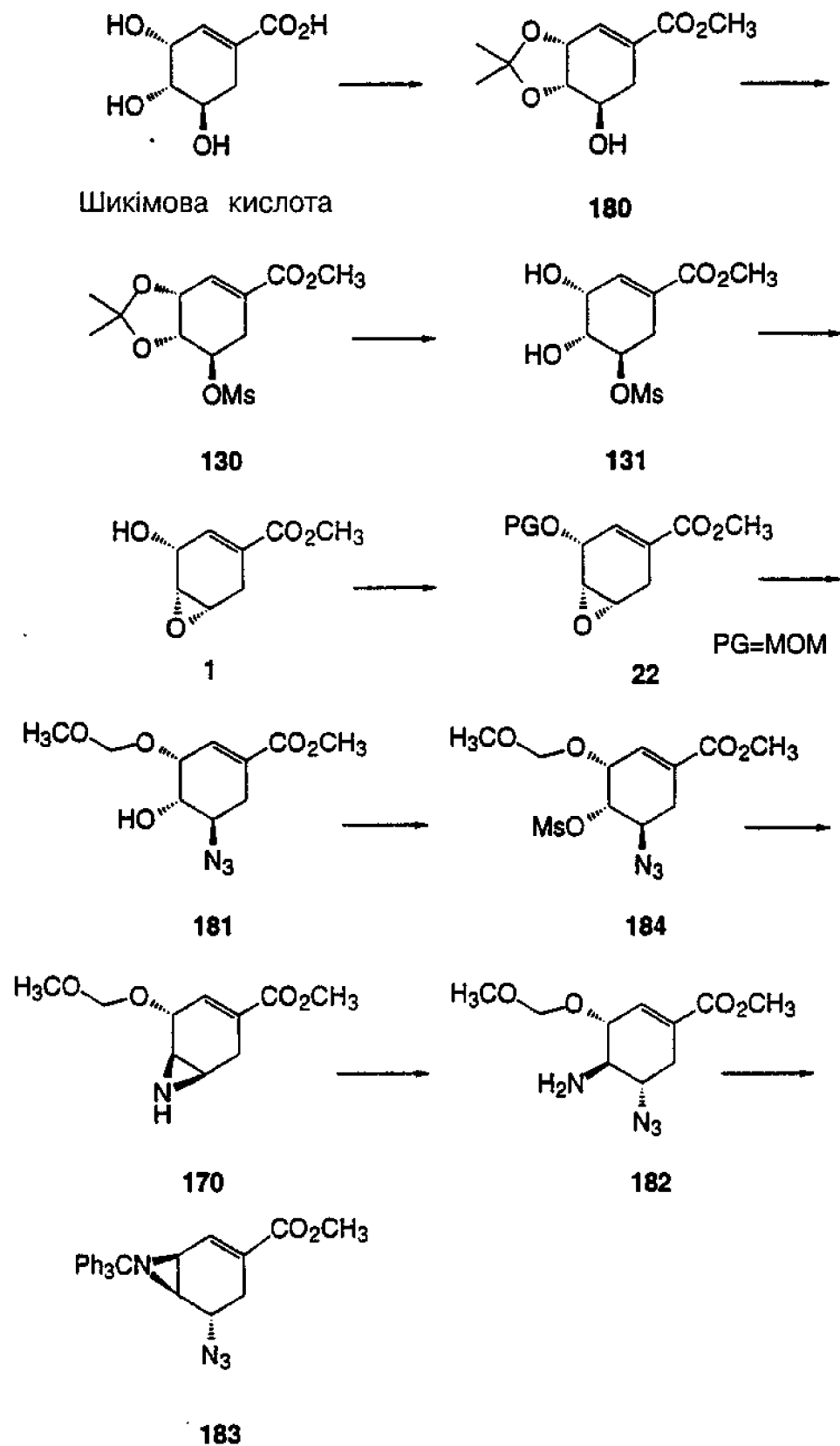


Схема 18

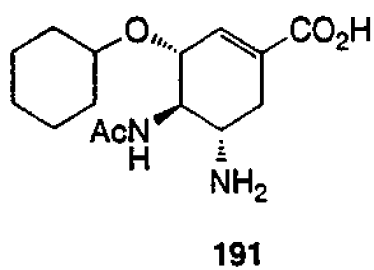
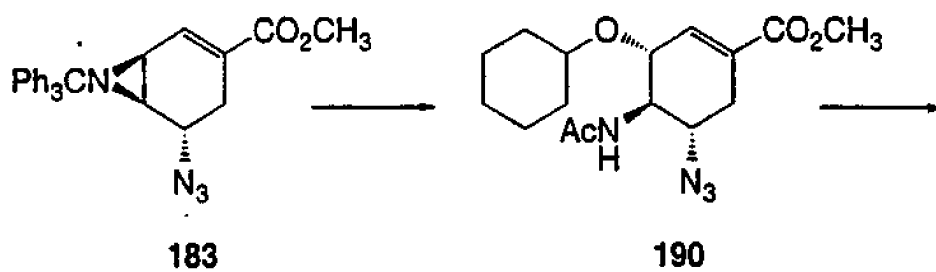


Схема 19

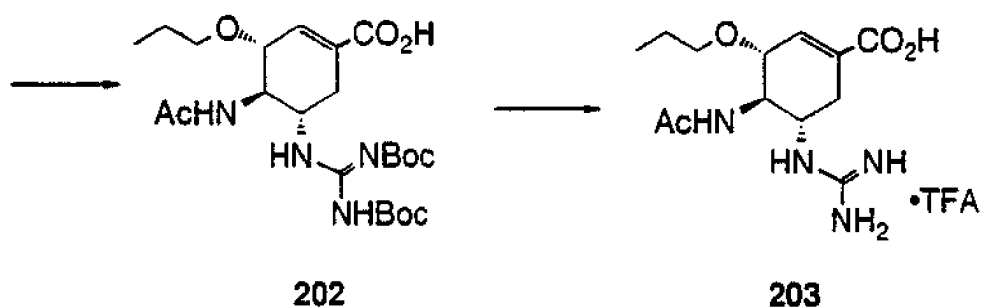
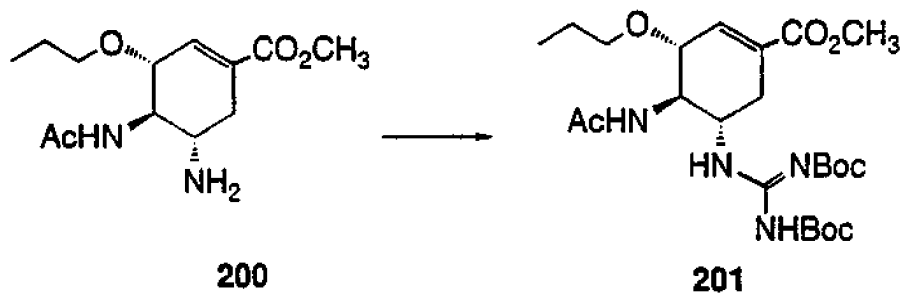
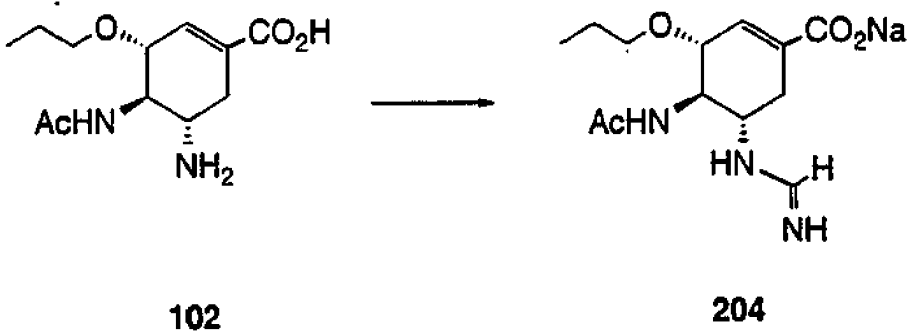


Схема 20

5

10

15



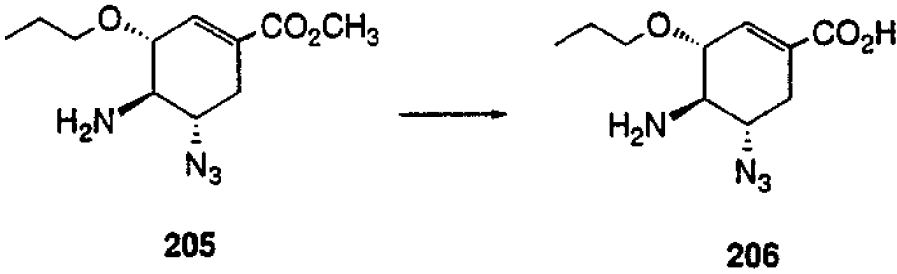
20

Схема 21

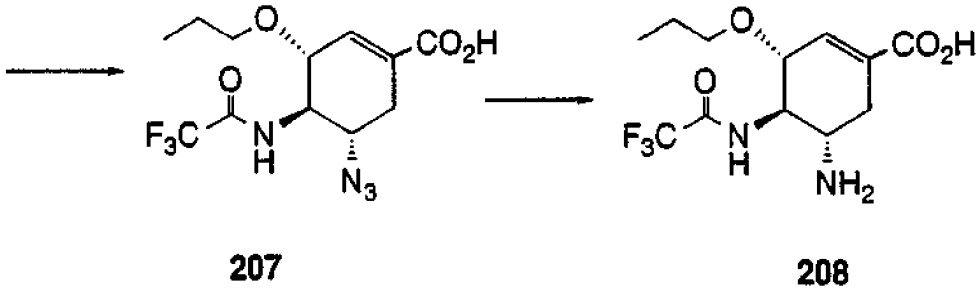
25

30

35



40



45

50

55

60

65

U A 5 6 1 2 8 C 2

Схема 22

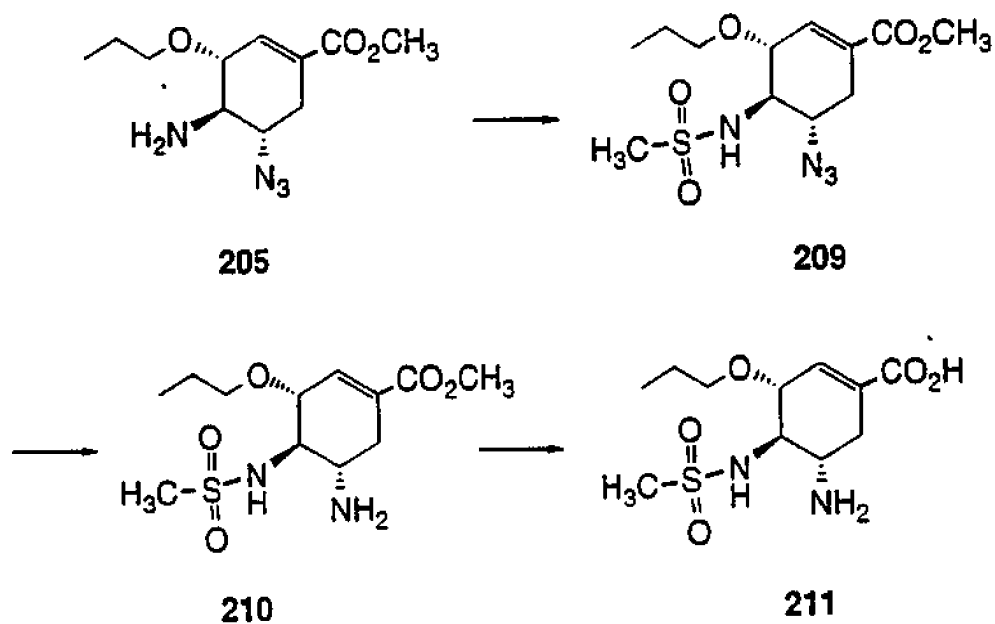


Схема 23

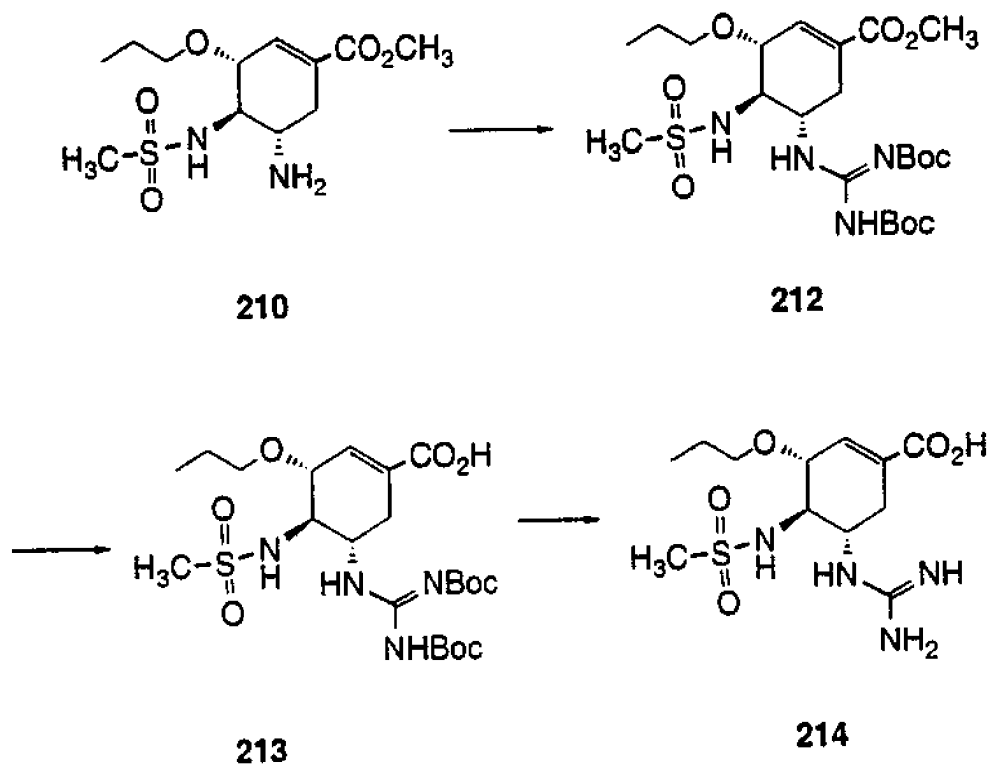


Схема 24

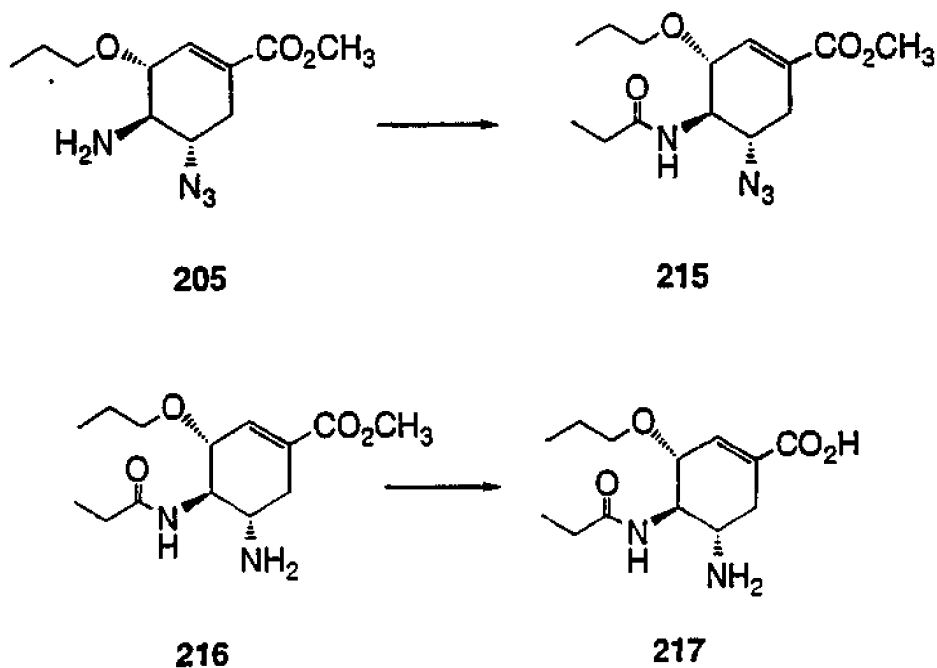


Схема 25

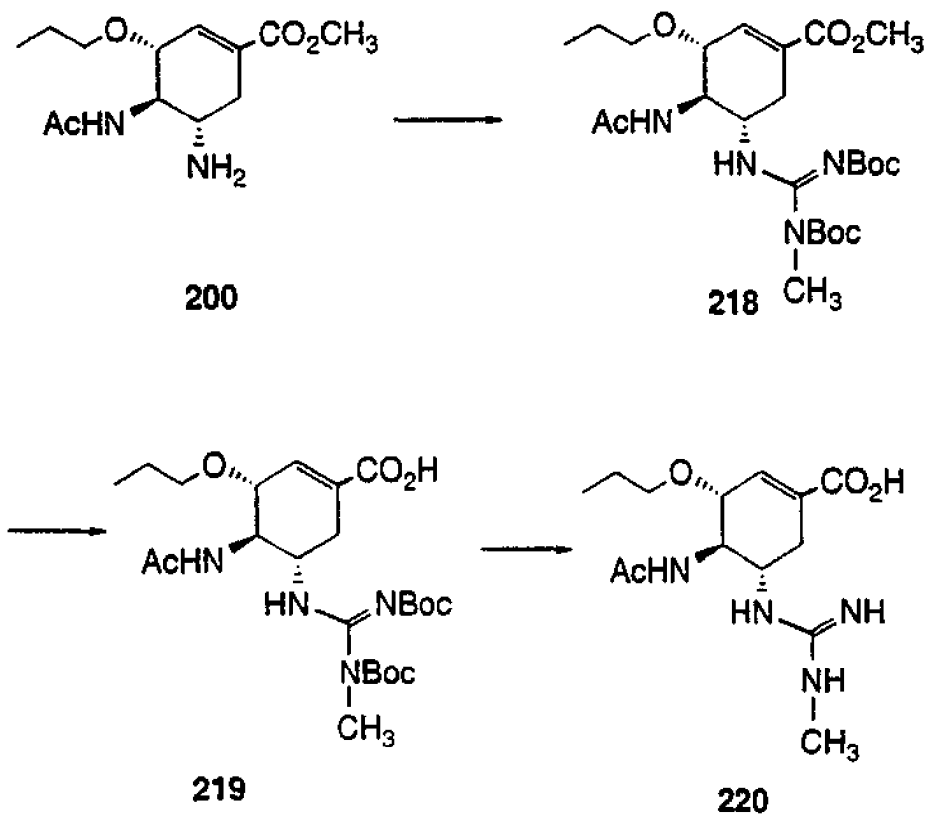


Схема 26

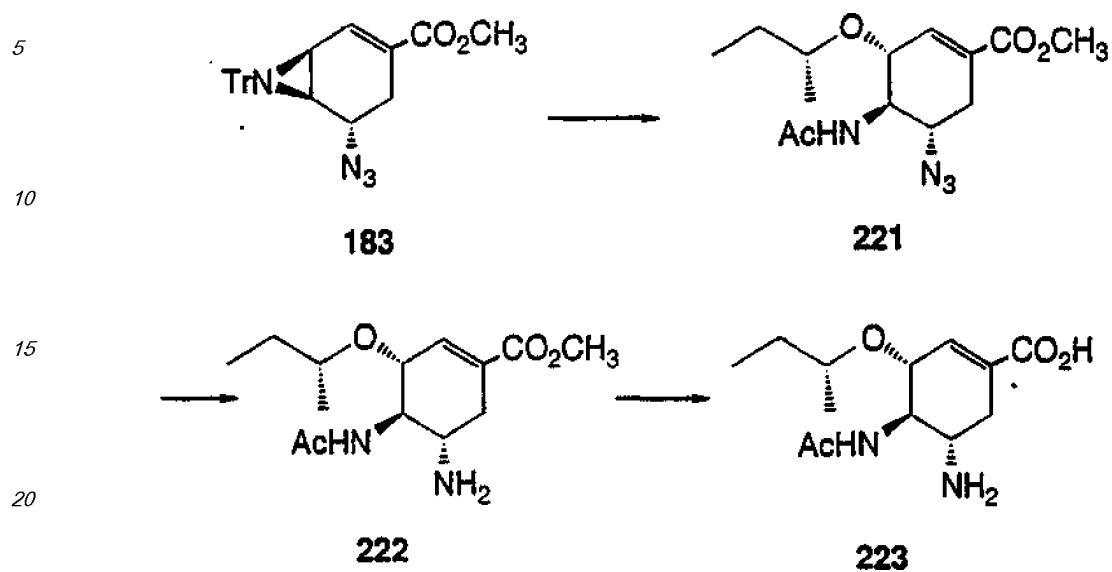


Схема 27

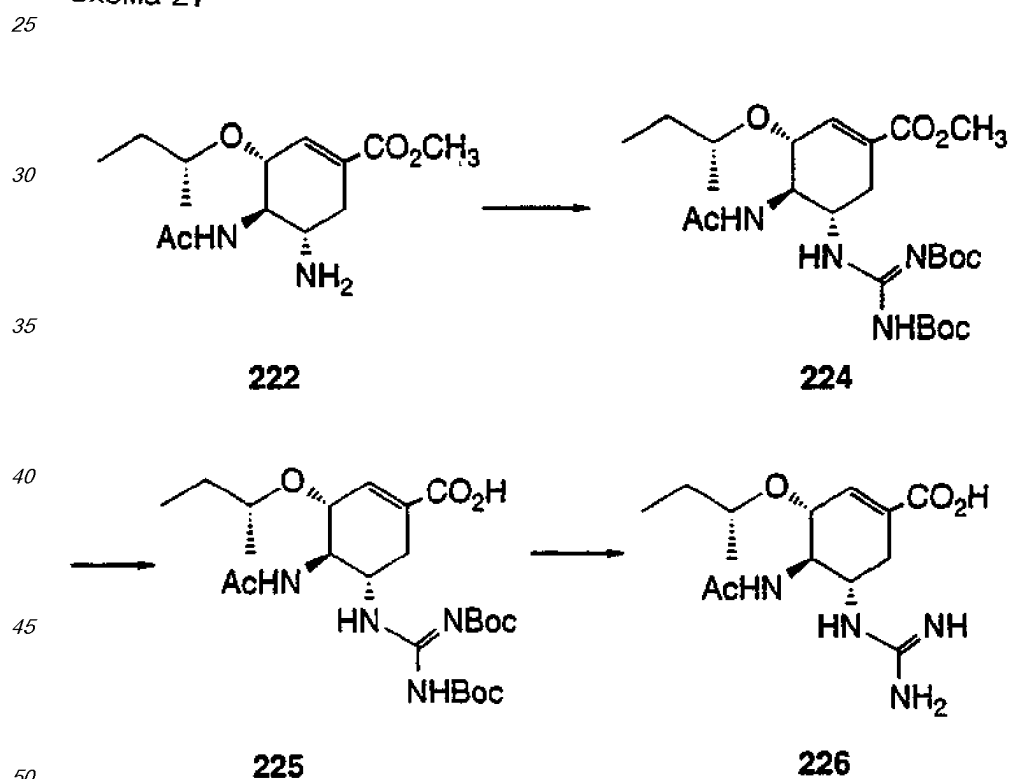


Схема 28

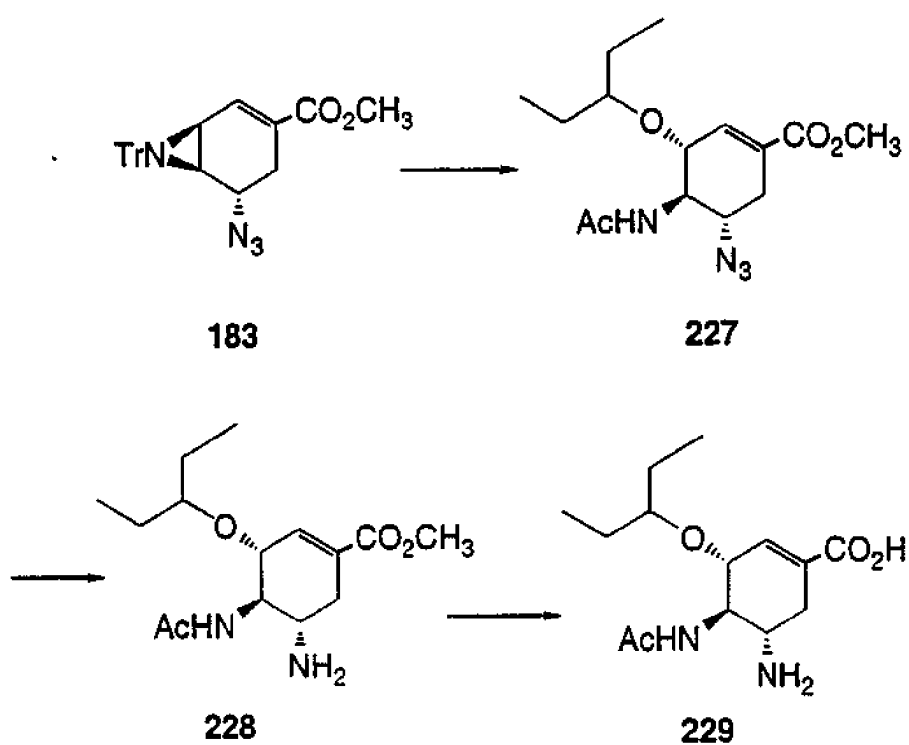


Схема 29

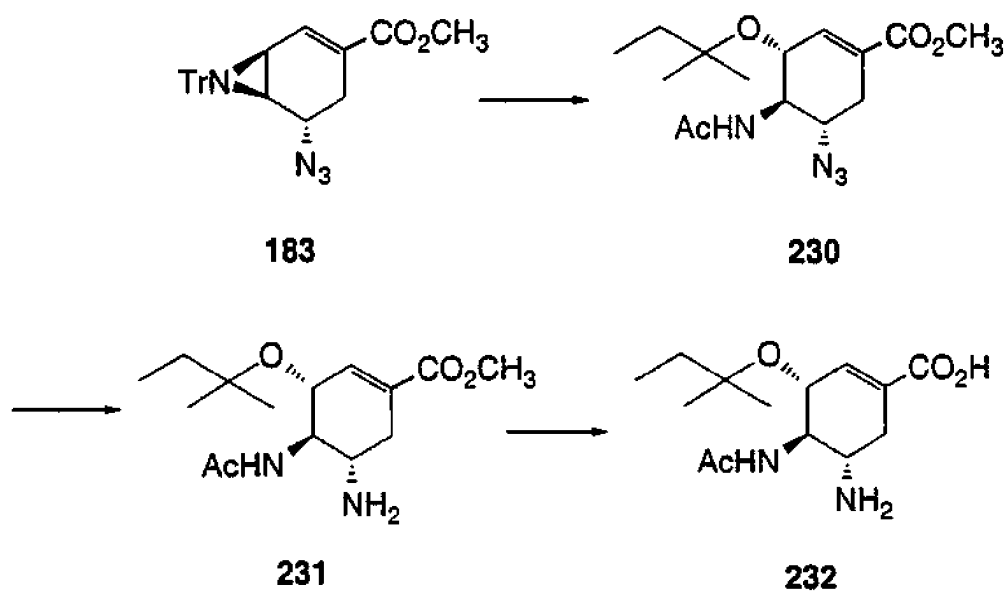


Схема 30

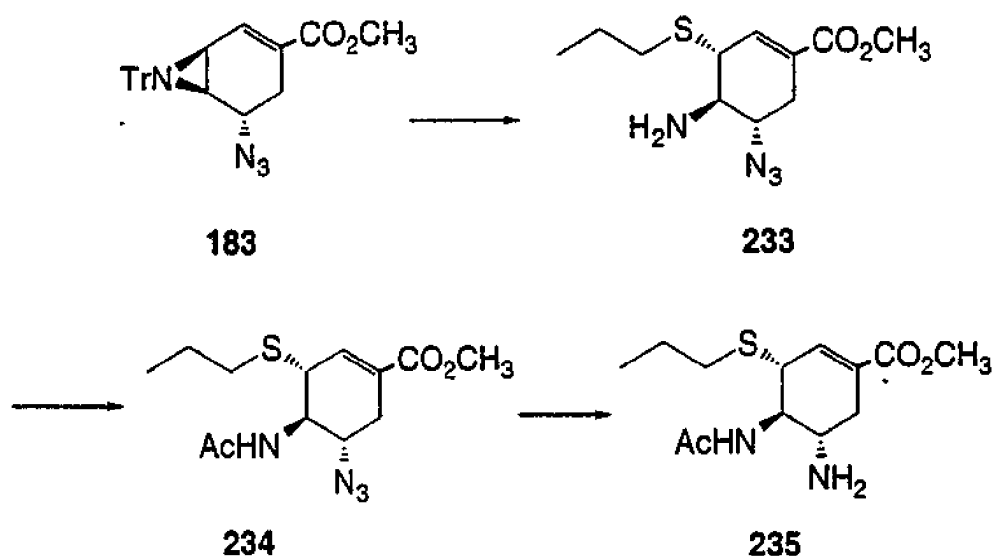


Схема 31

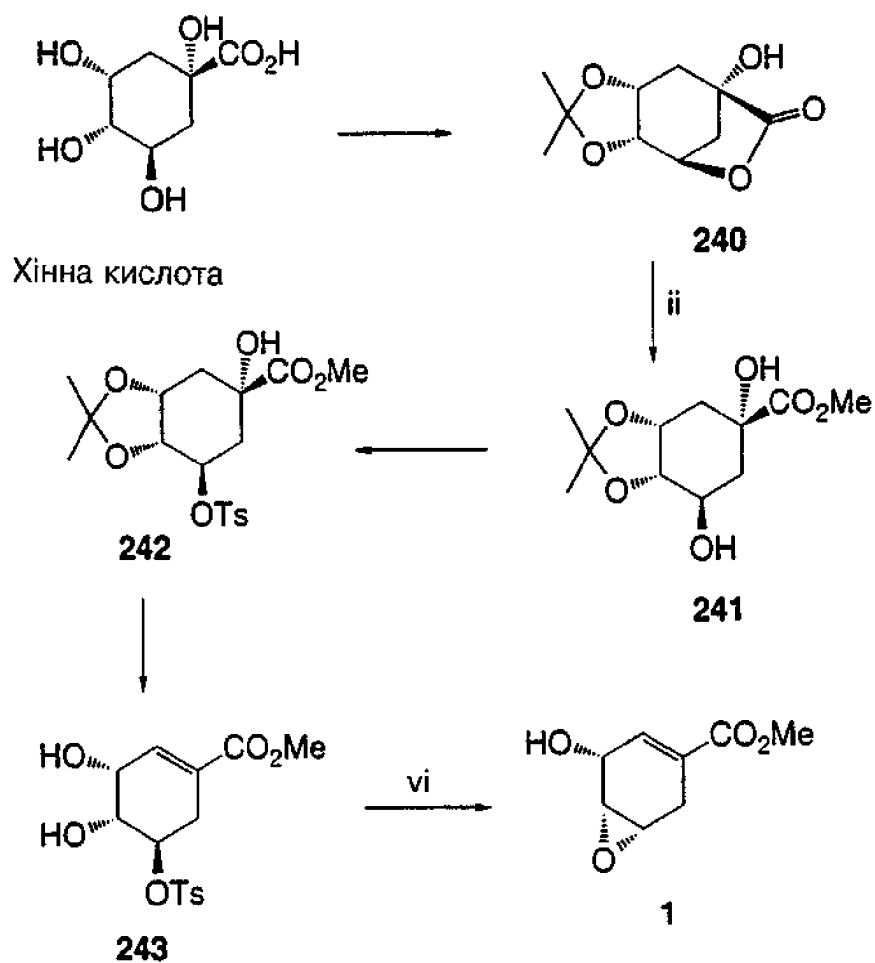
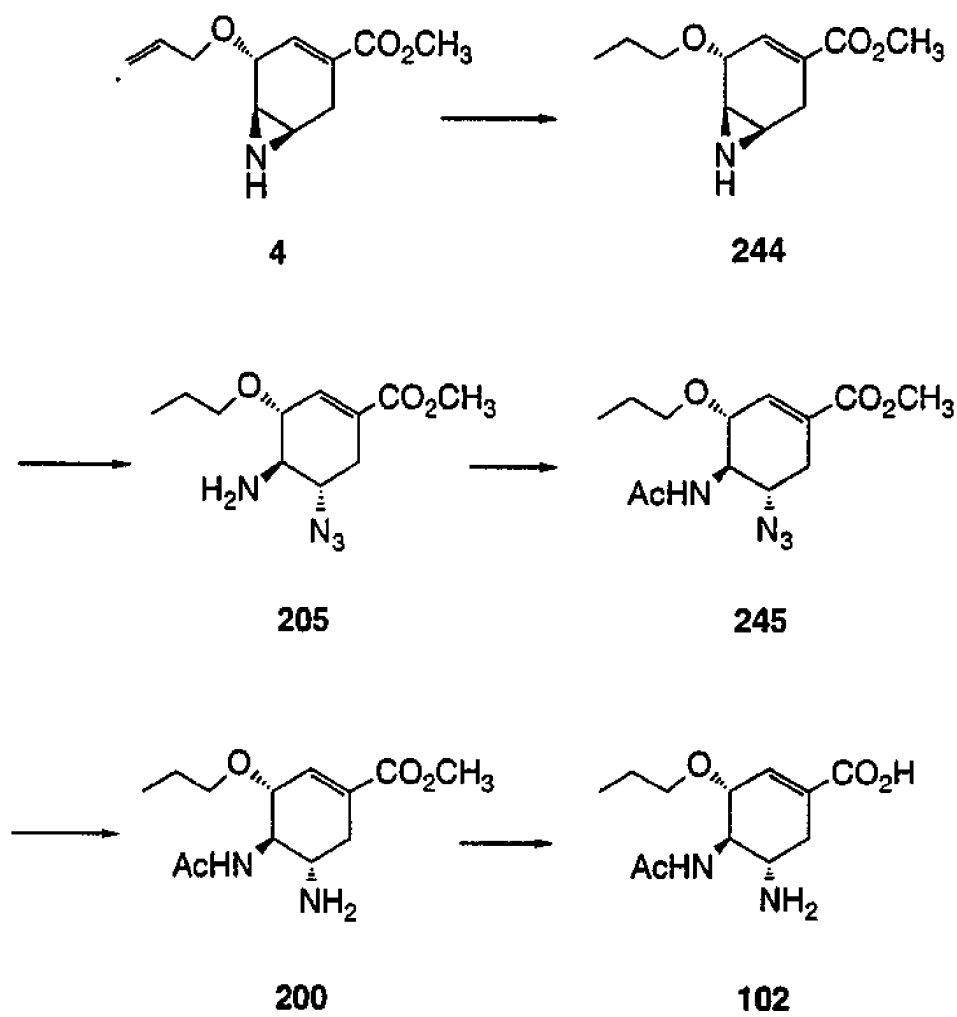


Схема 32



U A

5 6 1 2 8

C 2

C 2

5 6 1 2 8

U A

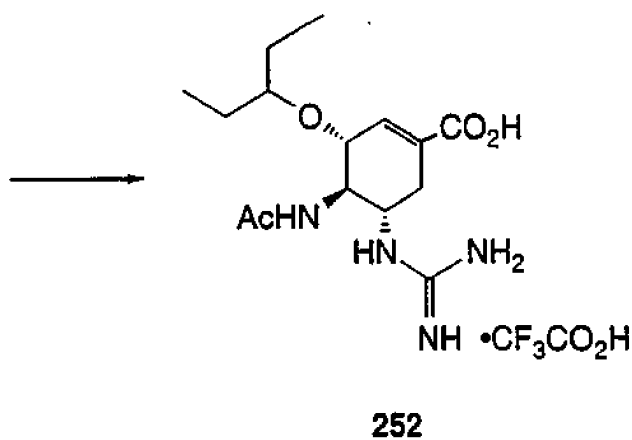
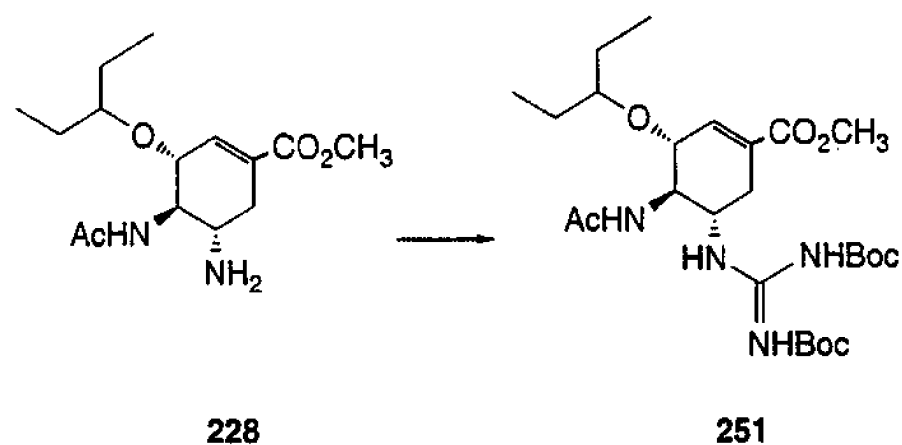
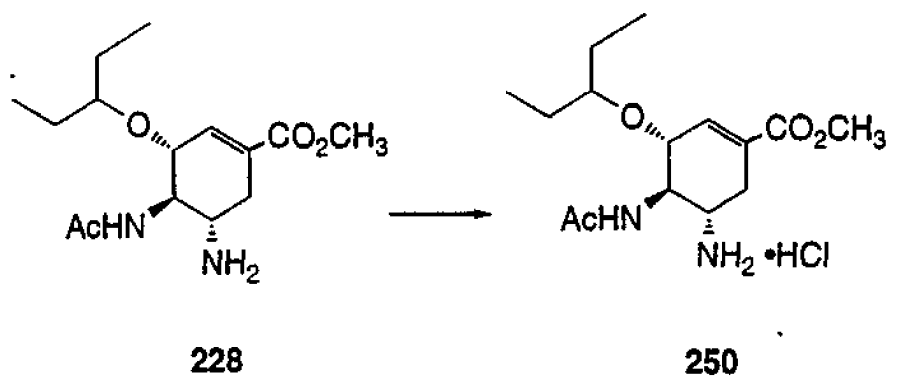


Схема 34

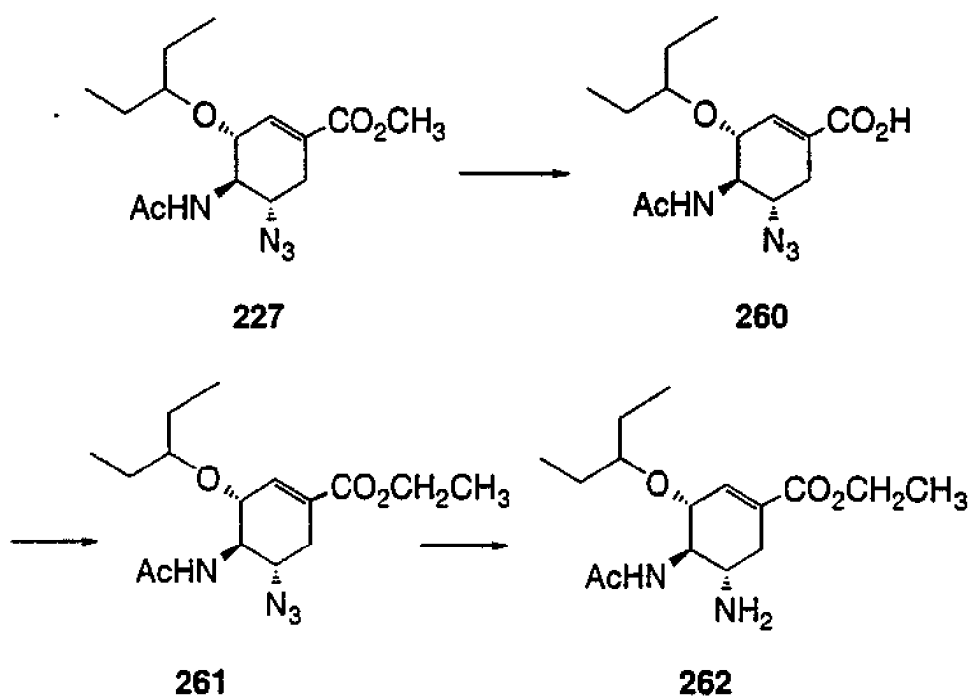


Схема 35

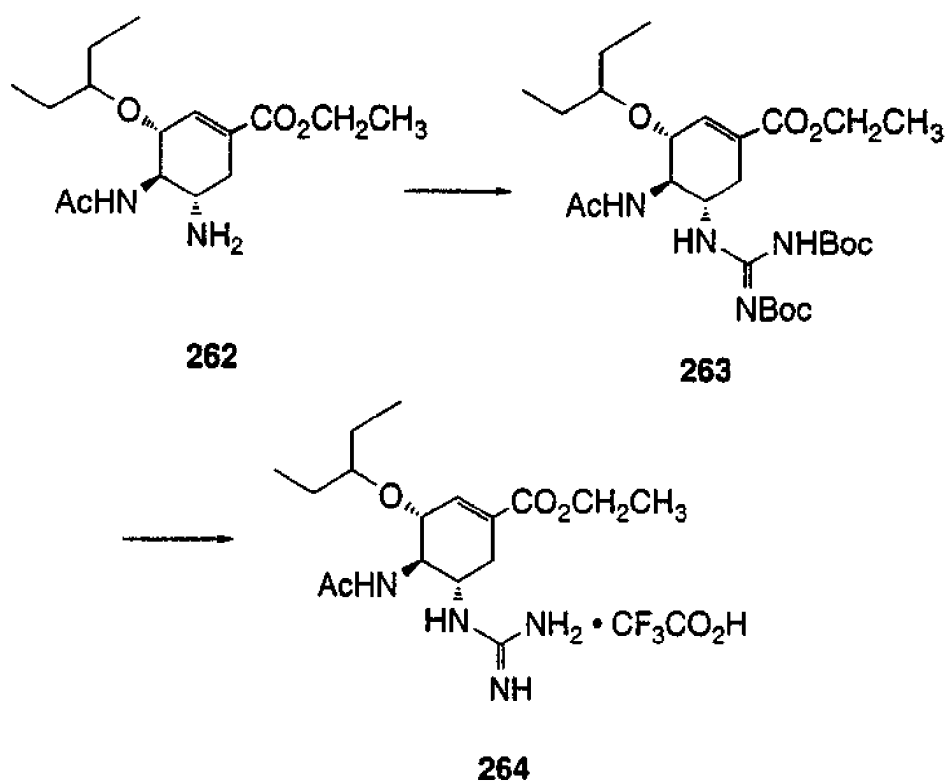
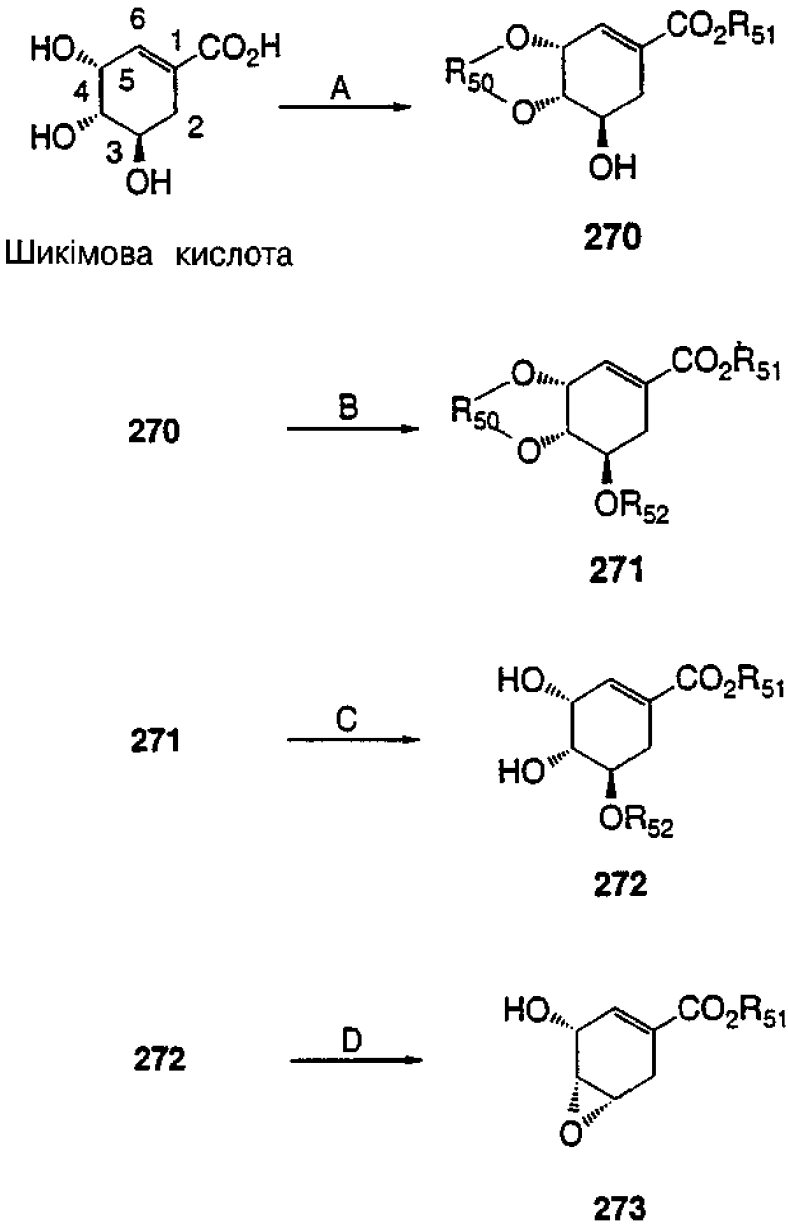


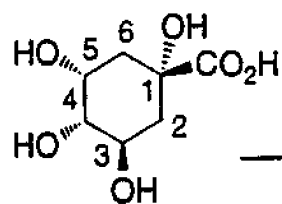
Схема 36



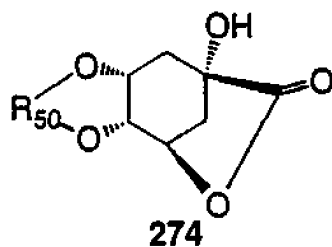
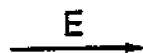
U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

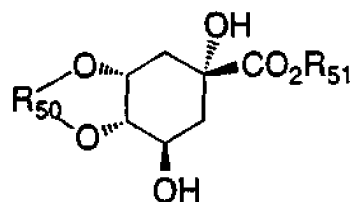
Схема 37



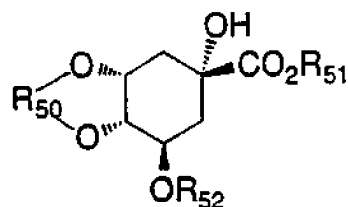
Хінна кислота



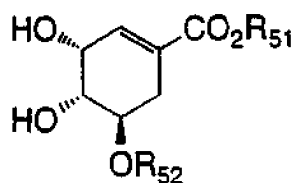
274



275



276



272

U A

5 6 1 2 8

C 2

C 2

8

2

6

U A

Схема 38

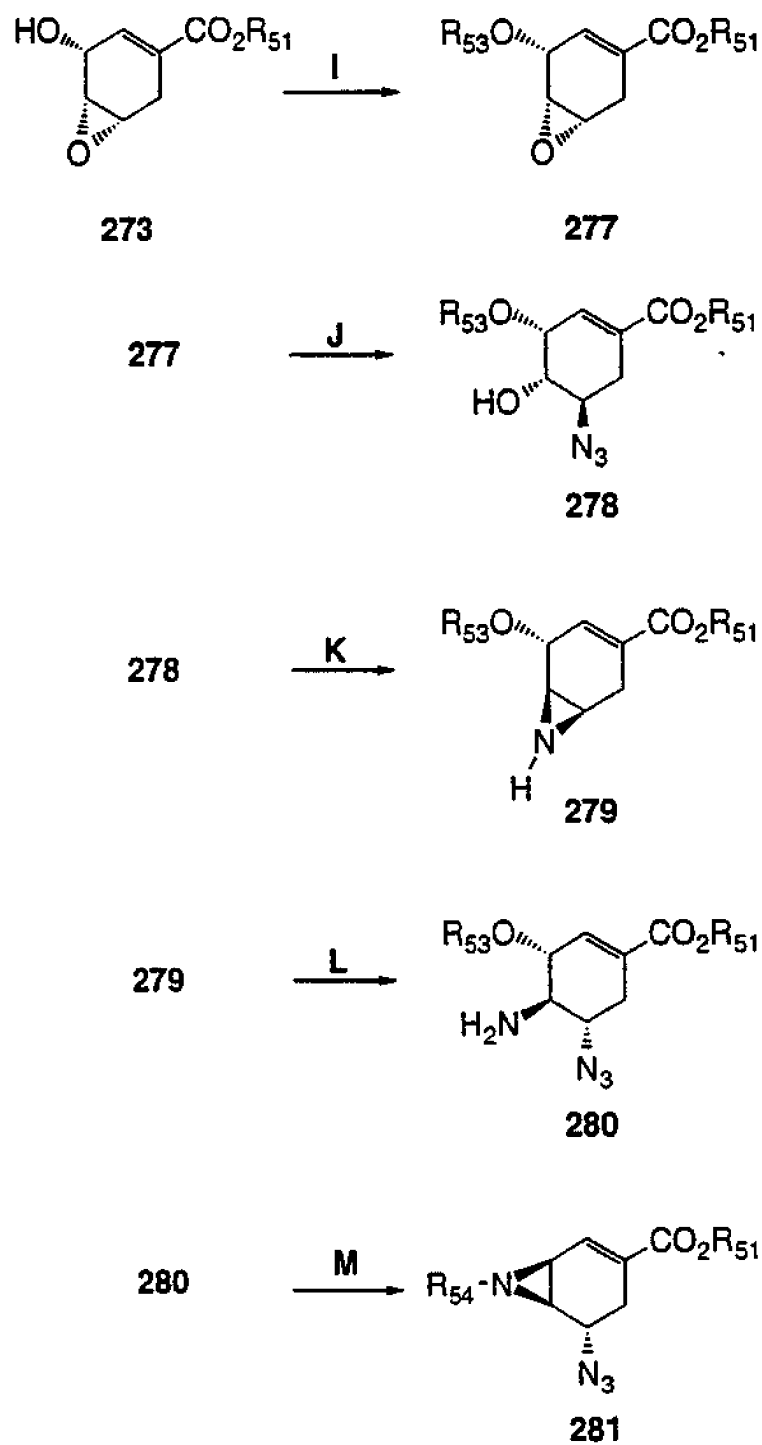


Схема 39

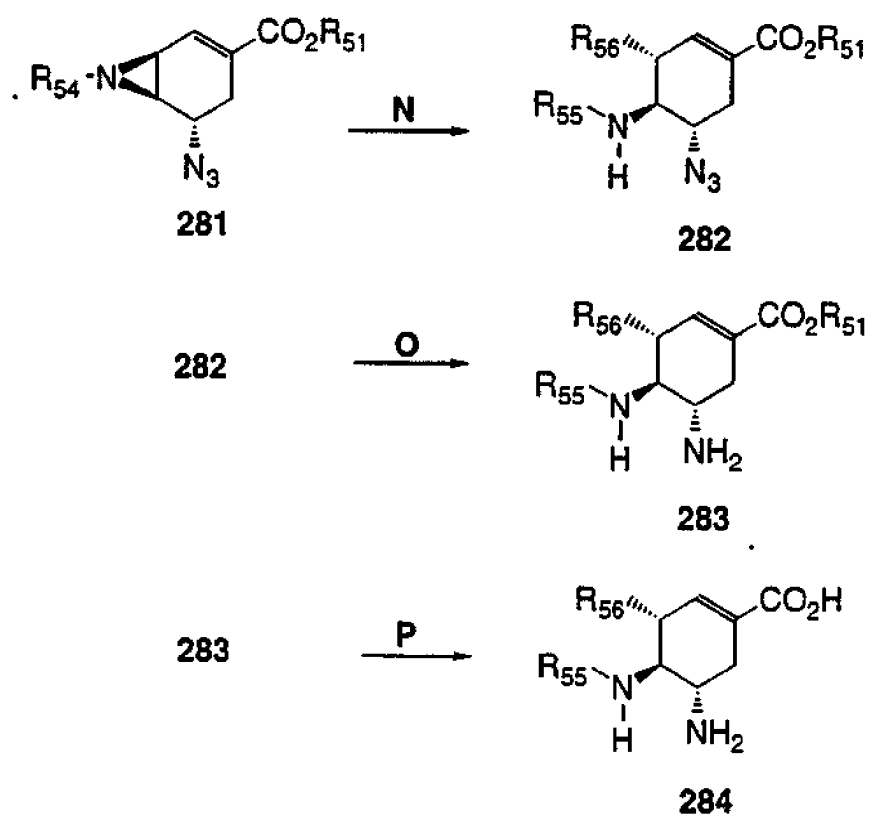


Схема 40

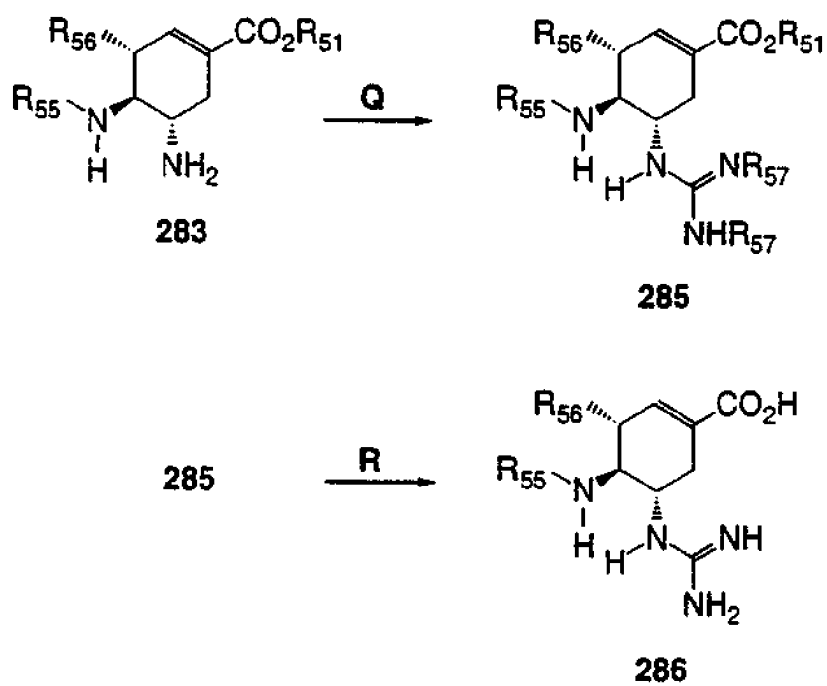
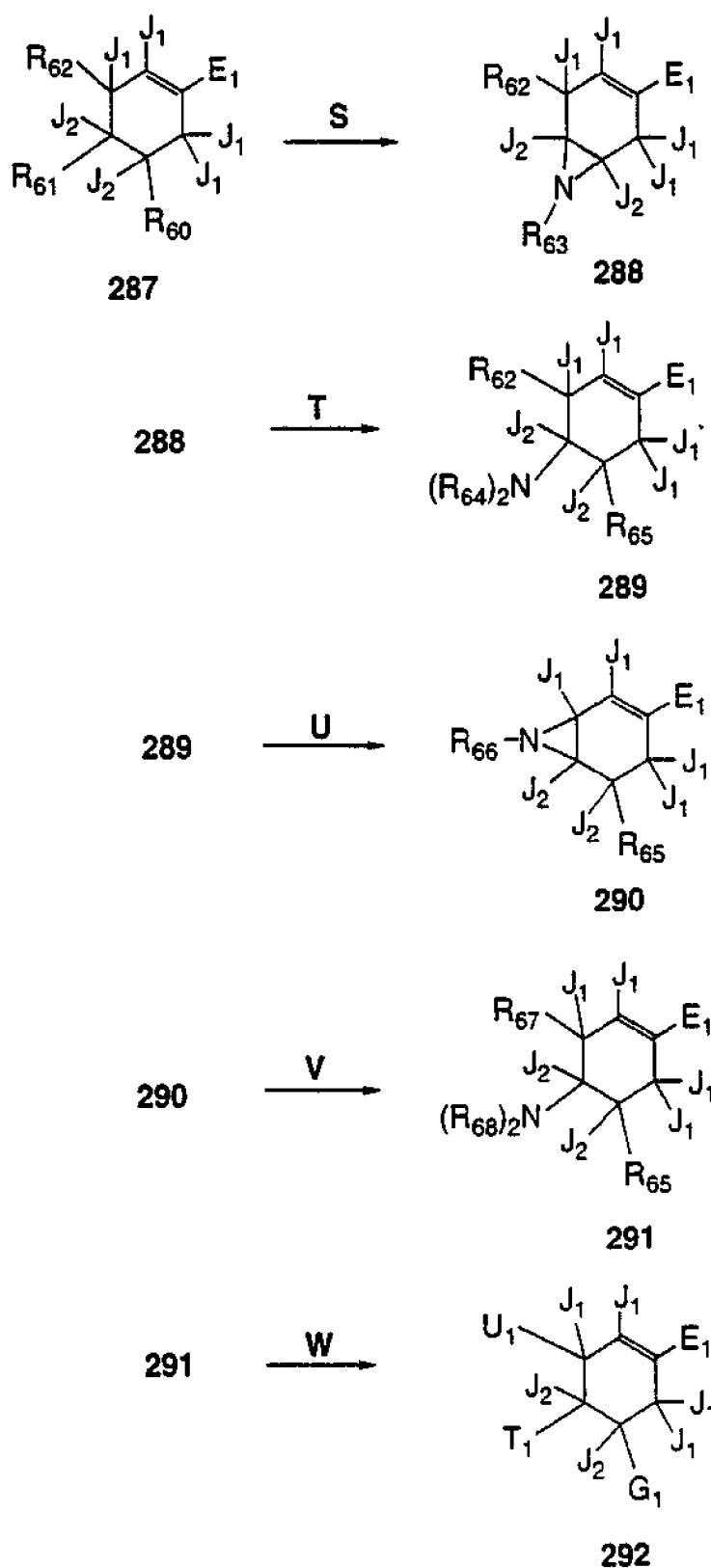


Схема 40.1



Додаткові варіанти реалізації методів отримання й використання композицій винаходу зображені на Схемах 36-40.1. Один аспект винаходу стосується методів приготування сполук винаходу та складається з процесів A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V або W, наведених на Схемах 36-40.1, окремо або в комбінації з іншими. В Таблиці 27 наведено опис варіантів реалізації типового методу процесів A-W. Кожний варіант реалізації становить окремий метод, який використовує один із процесів A-W або їх комбінацію. Варіанти реалізації кожного методу, наведеного в Таблиці 27, відокремлені ";". Якщо варіант реалізації позначений однією літерою, тоді це відповідає одному з процесів A-W. Якщо більше, ніж однією літерою, то тоді це відповідає кожному процесу, що виконується послідовно у визначеному порядку.

Інші аспекти винаходу стосуються методів використання шикімової кислоти для приготування сполуки 270, яка позначена літерою А на Схемі 36, методів використання сполуки 270 для приготування сполуки 271, яка позначена літерою В на Схемі 36, методів використання сполуки 271 для приготування сполуки 272, яка позначена літерою С на Схемі 36, методів використання сполуки 272 для приготування сполуки 273, яка позначена літерою D на Схемі 36, методів використання хінної кислоти для приготування сполуки 274, яка позначена літерою Е на Схемі 37, методів використання сполуки 274 для приготування сполуки 275, яка позначена літерою F на Схемі 37, методів використання сполуки 275 для приготування сполуки 276, яка позначена літерою G на Схемі 37, методів використання сполуки 276 для приготування сполуки 272, яка позначена літерою H на Схемі 37, методів використання сполуки 273 для приготування сполуки 277, яка позначена літерою I на Схемі 38, методів використання сполуки 277 для приготування сполуки 278, яка позначена літерою J на Схемі 38, методів використання сполуки 278 для приготування сполуки 279, яка позначена літерою K на Схемі 38, методів використання сполуки 279 для приготування сполуки 280, яка позначена літерою L на Схемі 38, методів використання сполуки 280 для приготування сполуки 281, яка позначена літерою M на Схемі 38, методів використання сполуки 281 для приготування сполуки 282, яка позначена літерою N на Схемі 39, методів використання сполуки 282 для приготування сполуки 283, яка позначена літерою O на Схемі 39, методів використання сполуки 283 для приготування сполуки 284, яка позначена літерою P на Схемі 39, методів використання сполуки 284 для приготування сполуки 285, яка позначена літерою Q на Схемі 40, методів використання сполуки 285 для приготування сполуки 286, яка позначена літерою R на Схемі 40, методів використання сполуки 287 для приготування сполуки 288, яка позначена літерою S на Схемі 40.1, методів використання сполуки 288 для приготування сполуки 289, яка позначена літерою T на Схемі 40.1, методів використання сполуки 289 для приготування сполуки 290, яка позначена літерою U на Схемі 40.1, методів використання сполуки 290 для приготування сполуки 291, яка позначена літерою V на Схемі 40.1, і методів використання сполуки 291 для приготування сполуки 292, яка позначена літерою W на Схемі 40.1.

Опис основних аспектів цих типових методів наведено нижче та в Прикладі. Кожний продукт послідовного процесу може бути виділений, відокремлений та /або підданий очистці перед його використанням в наступних процесах.

Терміни "оброблений", "оброблення", "обробка" тощо, означають контактування, змішування, реагування, тим самим компенсуючи терміни: реагувати, переходити в контакт та інші загальноприйняті терміни, які вказують на те, що один або кілька хімічних об'єктів взаємодіють таким способом, щоб перетворитись в один або більше хімічних об'єктів. Це означає, що "обробка сполуки один сполукою два" є синонімом "надаючи можливість сполуці один реагувати зі сполукою два", "контактування сполуки один зі сполукою два", "реагування сполуки один зі сполукою два", та інших виразів, які прийняті в галузі органічного синтезу і які вказують на те, що сполука один була "обробленою", "прореагувала", "було дозволено реагувати" тощо, зі сполукою два.

Термін "оброблений" вказує на доцільний і звичайний спосіб, яким органічним сполукам дали можливість реагувати. Нормальна концентрація (від 0,01M до 10M, звичайно від 0,1M до 1M), температура (від -100°C до 250°C, звичайно від -78°C до 150°C, ще частіше від -78°C до 100°C, найчастіше від 0°C до 100°C), посуд для проведення (звичайно скляний, пластиковий, металевий), розчинники, тиск і атмосфера (звичайно, повітря для реакцій, не сприйнятливих до кисню й води, і азот або аргон для сприйнятливих до кисню й води реакцій) маються на увазі доти, доки не вказуються інші. Відомості про подібні реакції, які загально відомі в області органічного синтезу, використовуються при виборі умов й обладнання для "оброблення" в даному процесі. Зокрема, є підстави сподіватися, що кожен із звичайних фахівців в галузі органічного синтезу вибере умови й обладнання й з успіхом проведе хімічні реакції описаних процесів, спираючись на загальну інформацію.

Процес А, Схема 36

Шикімова кислота використовується для приготування сполуки 270 таким способом.

Цис-4,5-діол функція шикімової кислоти є відмінною від карбонової кислоти при 1 атомі вуглецю завдяки вибіркового блокуванню цих двох функціональностей. Типово, коли Цис-4,5-діол функція блокується як циклічний кеталь, а функція карбонової кислоти блокується як ефір.

R₅₀ - це блокувальна група для блокування лабільного 1,2-діолу, така, як групи, опис яких наведено в роботі Greene, що цитується вище, типово, коли це циклічний кеталь або ацеталь, більш типово, коли це кеталь циклогексанону або ацетону. R₅₁ -це група для блокування стійкої карбонової кислоти, такої, як групи, опис яких наведено в роботі Greene, що цитується вище, типово - лінійний, розгалужений або циклічний алкіл, алкеніл або алкініл, що містить від 1 до 12 атомів вуглецю такі, як ті, що показані в Таблиці 2 як групи 2-7, 9-10 або 100-660, більш типово - лінійний та розгалужений алкіл, що містить від 1 до 8 атомів вуглецю такі, як ті, що показані в Таблиці 2 як групи 2-5, 9 або 100-358, найтипово - лінійний та розгалужений алкіл, 9 або 100-142, ще найтипівіше R₅₁ - це метил, етил, n-пропіл, i-пропіл, n-бутил, i-бутил, sec-бутил, i-бутил, або t-бутил.

Шикімова кислота реагує, щоб заблокувати карбонову кислоту групою R₅₁, а 4,5-діол - групою R₅₀. Типово, коли шикімова кислота піддається обробці спиртами, такими як метанол, етанол, n-пропанол, або i-пропанол, та кислотними каталізаторами, такими як мінеральні кислоти, або сульфоновими кислотами, такими як метанова, бензолова або толуолова сульфонові кислоти, з наступною обробкою діалкілкеталем або ацеталем кетону, або альдегідом, таким як 2,2-диметокси-пропан або 1,1-диметокси-циклогексан, в присутності відповідного "кетону або альдегіду, таких як ацетон або циклогексанон. За бажанням, продукти каталітичної обробки спирту або кислоти відщеплюються, виділяються та/або піддаються очистці перед обробкою діалкілкеталем або ацеталем. В іншому разі шикімова кислота обробляється CH₂N₂.

Типово, коли процес включає обробку шикімової кислоти алканолом і сульфоною кислотою з наступною обробкою геміналдіалкоксиалканом або геміналдіалкоксициклоалканом та алканолом або циклоалканом, щоб утворити сполуку 270. Більш типово, коли процес включає обробку шикімової кислоти алканолом і сульфоною кислотою; випарювання надлишків алканолу, щоб утворити осад; обробки осаду геміналдіалкоксиалканом або геміналдіалкоксициклоалканом і алканолом, або циклоалканом, щоб утворити сполуку 270. Найтипівіше, процес включає обробку шикімової кислоти метанолом і пара-толуолсульфоною кислотою; випарювання надлишків метанолу, що утворити осад; обробку осаду 2,2-диметоксипропаном і ацетоном, щоб утворити сполуку 270.

Типова версія реалізації цього процесу наведена нижче як Приклад 55.

Процес В, Схема 36

Сполука 270 використовується для приготування сполуки 271 таким способом.

Гідрокси група в положенні 3 активується, типово - активується в напрямку реакції заміщення, більш типово - активується в напрямку епоксидного кільця, забезпечуючи заміщення спиртом в положенні 4.

R₅₂ - це група, яка активує спирт, звичайно активує групу в бік реакції заміщення, більш типово, коли ця група активується в напрямку епоксидного кільця, забезпечуючи заміщення спиртом в положенні 4. До таких груп належать типові групи, такі як ефіри сульфоною кислоти, більш типово - метанолові, бензоліві або толуолові ефіри сульфоною кислоти. В цьому варіанті реалізації, R₅₂ взята разом з О (тобто -OR₅₂), і являє собою живу групу, таку, як ті, що загальноприйняті в практиці.

Типово, коли процес включає реакцію сполуки 270 з галоїдангідридом, щоб утворити сполуку 271. Більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 270 з галоїдом сульфоною кислоти у відповідному розчиннику, щоб утворити сполуку 271. Найтипівіше, коли процес включає реакцію сполуки 270 з галоїдом сульфоною кислоти у відповідному розчиннику, таким як амін, або, за бажанням, в присутності корозивника, такого як галоалкан, щоб утворити сполуку 271. Ще найтипівіше, коли процес включає реакцію сполуки 270 з хлоридом метансульфонілом в триетиламіні / дихлорметані, щоб утворити сполуку 271.

Типова версія реалізації цього процесу наведена нижче як Приклад 56.

Процес С, Схема 36

Сполука 271 використовується для приготування сполуки 272 таким способом. Кислотна нестійка група (R₅₀) для блокування гідрокси групи в положенні 4 і 5 видаляється. Типово, коли R₅₀, головним чином, відщеплюється без видалення основної рухливої карбоною кислоти, яка блокує групи (наприклад R₅₂), або груп, що активують гідрокси (наприклад R₅₂). Ще більш типово, коли R₅₀ відщеплюється в кислотному середовищі.

Типово, коли процес включає реакцію сполуки 271 з протонним розчинником, більш типово - в присутності кислотного каталізатору, як зазначено вище. Ще більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 271 з алканолом, як описано вище, і кислотним каталізатором, як зазначено вище. Але найтипівіше, коли процес включає реакцію сполуки 271 з метанолом і пара-толуол сульфоною кислотою, щоб утворити сполуку 272.

Типова версія реалізації цього процесу наведена нижче як Приклад 57.

Процес D, Схема 36

Сполука 272 використовується для приготування сполуки 273 таким способом.

Активована гідрокси група в положенні 3 сполуки 272 заміщується гідрокси групою в положенні 4 сполуки 272, що отримати епоксидну сполуку 273. Типово, коли продукт заміщення каталізується відповідною основою, більш типово, коли змінною основою, такою як DBU або DBN.

Типово, коли процес включає реакцію сполуки 272 з основою, а за бажанням, в присутності розчинника. Більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 272 з змінною основою в полярному непротонному розчиннику, такому як диетил ефір або ТГФ. Але найтипівіше, коли процес включає реакцію сполуки 272 DBU або DBN, щоб утворити сполуку 273.

Типова версія реалізації цього процесу наведена нижче як Приклад 58.

Процес E, Схема 37

Сполука, тобто хінна кислота, використовується для приготування сполуки 274 тзким способом.

Функція цис-4,5-діол хінної кислоти є відмінною від карбоною кислоти при 1 атомі вуглецю завдяки вибірково блокуванню цих двох функціональностей. Типово, коли Цис-4,5-діол функція блокується як циклічний кетель, а функція карбоною кислоти блокується як лактон з карбокси групою в положенні 3.

R₅₀ є такою, як зазначено вище.

Типово, коли процес включає обробку хінної кислоти гемінзлдіалкоксизлканом збо геміналдіалкоксициклоалканом, як зазначено вище, та алканолом або циклозлканом, як зазначено вище, в присутності кислотного каталізатору, як зазначено вище, щоб утворити сполуку 274. Більш типово, коли процес включає обробку хінної кислоти геміналдіалкоксизлканом збо геміналдіалкоксициклоалканом, та злканом або циклоалканом і кислотним каталізатором, щоб утворити сполуку 270. Ще більш типово, коли процес включає обробку хінної кислоти 2,2-диметоксипропаном, ацетоном і пара-толуолсульфоною кислотою, щоб утворити сполуку 274.

Типова версія реалізації цього процесу наведена нижче як Приклад 101.

Процес F, Схема 37

Сполука 274 використовується для приготування сполуки 275 таким способом.

Лактон розкривається, щоб утворити сполуку 275. Типово, коли лактон розкривається, щоб продукувати заблоковану карбонову кислоту в положенні 1 і вільний гідроксил в положенні 3. Більш типово - лактон розкривається в основному середовищі, щоб продукувати R₅₁ заблоковану карбонову кислоту в положенні 1 і

вільний гідроксил в положенні 3.

R₅₁ є такою, як зазначено вище.

Типово, коли сполука 274 піддається обробці відповідною основою у відповідному протонному розчиннику. Більш типово, коли сполука 274 піддається обробці основою алкоксиду металу таким, як алкоксид натрію, калію та літію, в спирті, як зазначено вище. Ще більш типово, коли сполука 274 піддається обробці NaOMe в MeOH, щоб утворити сполуку 275.

Типова версія реалізації цього процесу наведена нижче як Приклад 102.

Процес G, Схема 37

Сполука 275 використовується для приготування сполуки 276 таким способом.

Гідрокси група в положенні 3 активується; типово, коли група активується в напрямку реакції заміщення, більш типово - активується в напрямку епоксидного кільця, забезпечуючи заміщення спиртом в положенні 4.

R₅₂ - це група, яка активує спирт; звичайно, активує групу в бік реакцій заміщення, більш типово - активується в напрямку епоксидного кільця, забезпечуючи заміщення спиртом в положенні 4. До таких груп належать типові групи, такі як ефіри сульфонові кислоти, більш типово - метанолові, бензолі або толуолові ефіри сульфонові кислоти. В цьому варіанті реалізації R₅₂ взята разом з O (тобто -OR₅₂), і являє собою живу групу, таку, як ті, що загальноприйняті в практиці.

Типово, коли процес включає реакцію сполуки 275 з галоїдангідридом, щоб утворити сполуку 276. Більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 275 з галоїдом сульфонові кислоти у відповідному розчиннику, щоб утворити сполуку 276. Ще більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 275 з галоїдом сульфонові кислоти у відповідному розчиннику, такому як амін, а за бажанням, в присутності корозивника, такого, як галоалкан, щоб утворити сполуку 276. Найтипівіше, коли процес включає реакцію сполуки 275 з хлоридом p-толуолсульфонілхлоридом в піридині / дихлорметані, щоб утворити сполуку 276. Типова версія реалізації цього процесу наведена нижче як Приклад 103.

Процес H, Схема 37

Сполука 276 використовується для приготування сполуки 272 таким способом. Гідрокси група в положенні 1 відщеплюється, і група, що блокує цис-4,5-діол видаляється. Гідрокси група в положенні 1 відщеплюється, щоб утворити олефіновий зв'язок між положеннями 1 і 6, а блокувальна група видаляється, що регенерувати цис-4,5-діол.

Типово, коли процес полягає в обробці сполуки 276 відповідним агентом дегідратації, таким як мінеральна кислота (HCl, H₂SO₄) або SO₂Cl₂. Більш типово, коли процес полягає в обробці сполуки 276 SO₂Cl₂ з подальшою обробкою алканолом, за бажанням, в присутності кислотного каталізатору. Ще більш типово, коли 276 піддається обробці SO₂Cl₂ у відповідному полярному апротонному розчиннику, такому як амін, щоб утворити олефін; олефін піддається обробці алканолом, як зазначено вище, і кислотним каталізатором, як зазначено вище, щоб утворити сполуку 272. Навіть ще більш типово, коли 276 піддається обробці SO₂Cl₂ в піридині/CH₂Cl₂ при температурі від -100°C до 0°C, більш типово, коли температура -78°C, щоб утворити олефін; олефін піддається обробці метанолом і пара-толуолсульфоною кислотою, щоб утворити сполуку 272.

Типова версія реалізації цього процесу наведена нижче як Приклад 104.

Процес I, Схема 38

Сполука 273 використовується для приготування сполуки 277 таким способом.

Гідрокси група в положенні 5 блокується. Типово, коли група для блокування - це група, яка блокує кислотну нестійку гідрокси групу. Більш типово, коли блокувальна група чинить опір переходу до суміжних гідрокси груп.

R₅₃ є групою, яка блокує кислотну нестійку гідрокси, таку, як ті, опис яких наведено в роботі Greene, що цитується вище. Більш типово, коли R₅₃ є метоксиметиловою групою (MOM, CH₃-O-CH₂-).

Типово, коли процес включає реакцію сполуки 273 з групою, яка блокує гідрокси, такою, як ті, опис яких наведено в роботі Greene. Більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 273 з заміщеним або незаміщеним галоалканом або алкеном таким, як метоксиметилхлорид (MOM хлорид, CH₃-O-CH₂-Cl) у відповідному розчиннику такому, як полярний апротонний розчинник. Ще більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 273 з MOM хлоридом в змінному розчиннику, діізопропілетиламіні. Навіть ще більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 273 з MOM хлоридом в діізопропілетиламіні.

Типова версія реалізації цього процесу наведена нижче як Приклад 59.

Процес J, Схема 38

Сполука 277 використовується для приготування сполуки 278 таким способом.

Епоксид в положеннях 3 і 4 розкривається, щоб утворити азид. Більш типово, коли епоксид розкривається в положеннях 3 і 4, щоб утворити 3-азидо-4-гідрокси сполуку 278.

Типово, коли процес включає реакцію сполуки 277 з групою з азидовою сіллю у відповідному розчиннику. Більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 277 з групою з азидом натрію і слабкою основою, такою як галід амонію в полярному протонному розчиннику, такому як алканол або вода. Ще більш типово, коли процес 239 включає реакцію сполуки 277 з групою з азидом натрію і хлоридом амонію у водно-метанольному розчині, щоб утворити сполуку 278.

Типова версія реалізації цього процесу наведена нижче як Приклад 60.

Процес K, Схема 38

Сполука 278 використовується для приготування сполуки 279 таким способом.

Гідрокси група в положенні 4 сполуки 278 заміщується азидо групою, щоб утворити сполуку 279.

Типово, коли процес включає реакцію сполуки 278 з групою, яка активує гідрокси групу, як зазначено вище,

органофосфіном і основою. Більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 278 з групою з галідом сульфонові кислоти, таким як зазначено вище, щоб утворити активовану гідрокси сполуку, реакцію активованої гідрокси сполуки з триалкілом або триарилфосфіном, таким як трифенілфосфін, щоб утворити фосфонову сіль і реакцію фосфонові солі з основою, такою як амін, щоб утворити сполуку 279. Ще більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 278 з хлоридом мезилу, щоб утворити активовану гідрокси сполуку, реакцію активованої гідрокси сполуки з трифенілфосфіном, щоб утворити фосфонову сіль, і реакцію фосфонові солі з триетиламіном у воді, щоб утворити сполуку 279.

Типова версія реалізації цього процесу наведена нижче як Приклад 62.

Процес L, Схема 38

Сполука 279 використовується для приготування сполуки 280 таким способом.

Азиридинова сполука 279 розкривається під дією азиду, щоб утворити азидоамін 280.

Типово, коли процес включає реакцію сполуки 279 з азидовою сіллю у відповідному розчиннику. Більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 279 з азидом натрію й слабкою основою, такою як галід амонію в полярному протонному розчиннику, такому як ефір, амін або амід. Ще більш типово, коли процес включає 240 реакцію сполуки 279 з азидовою сіллю і хлоридом амонію в розчині ДМФА, щоб отримати сполуку 280.

Типова версія реалізації цього процесу наведена нижче як Приклад 63.

Процес. M, Схема 38

Сполука 280 використовується для приготування сполуки 281 таким способом.

Заблокована гідрокси група в положенні 5 заміщується аміном в положенні 4, щоб утворити азиридин 281. Типово, коли азиридин 281 заміщується кислотною рухливою групою, більш типово - групою, що активує азиридин.

R₅₄ являє собою кислотну групу, типово - кислотний нестійкий амін, який блокує групу, таку як ті, опис яких наведено в роботі Greene, що цитується вище. Більш типово, коли R₅₄ являє собою групу, яка активує азиридин, ще більш типово - групою, що здатна активувати азиридин у бік розкриття кільця, що каталізується кислотою. Типово, коли до груп R₅₄ належать, наприклад, що не виключає інші, лінійні або розгалужені групи 1-оксо-алк-1-ілу, які містять від 1 до 12 атомів вуглецю, в яких алкільна частина є групою, що являє собою лінійний або розгалужений ланцюг, який містить від 1 до 11 атомів вуглецю (такою, як CH₃(CH₂)_zC(O)-, z - ціле число від 0 до 10, тобто ацетил CH₃C(O)- тощо), заміщений метил (наприклад, трифенілметил, Ph₃C-, Тритіл, Tr), або карбамат, такий як Boc або Cbz, або сульфонат (наприклад, алкіл сульфонати, такі як метил сульфонат). Більш типово, коли до груп R₅₄ належать трифенілметил і 1-оксо-алк-1-іл, що містить від 1 до 8 атомів вуглецю, ще більш типово, коли містить 1, 2, 3, 4, 5 або 6, навіть ще більш типово - 2 або 3 атоми вуглецю.

Типово, коли процес включає реакцію сполуки 280 з агентом деблокування, щоб відщепити групу R₅₄, з R₅₄ продукується такий реагент, як ті, опис яких наведено в роботі Greene, що цитується вище (R₅₄-галід, такий як Ацетилхлорид, або Tr-Cl, або R₅₄-O-R₅₄ такий, як ангідрид) і з групою, що активує гідрокси групу, такою, як ті, що описані в процесі B Схеми 36. Більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 280 з полярним протонним розчинником, за бажанням, в присутності кислотного першого проміжного продукту з Tr-Cl в полярному апротонному розчиннику, такому як амін, щоб утворити другий проміжний продукт; реакцію другого проміжного продукту з галідом сульфонові кислоти: таким як хлорид мезилу або пара-толуолсульфонілхлорид в полярному апротонному розчиннику, такому як амін, щоб утворити сполуку 281. Ще більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 280 з метанолом і HCl, щоб утворити перший проміжний продукт; реакцію першого проміжного продукту з Tr-Cl і триетиламіном, щоб утворити другий проміжний продукт; і реакцію другого проміжного продукту з хлоридом мезилу і триетиламіном, щоб утворити сполуку 281.

Типова версія реалізації цього процесу наведена нижче як Приклад 64.

Процес N, Схема 39

Сполука 281 використовується для приготування сполуки 282 таким способом.

Азиридин 281 розкривається, і отриманий внаслідок цього амін заміщується на групу R₅₅, щоб утворити сполуку 282. Типово, коли азиридин 281 розкривається завдяки розкриттю кільця, що каталізується кислотою. І отриманий внаслідок цього амін ацилюється.

R₅₅ є W₁, як визначено вище. Типово, коли R₅₅ є -C(O)R₅. Більш типово, коли R₅₅ є -C(O)R₁. Ще більш типово, коли R₅₅ є -C(O)CH₃.

R₅₆ є U₁, як визначено вище. Типово, коли R₅₆ є W₆-O-, W₆-S- або W₆-N(H)-. Більш типово, коли R₅₅ є R₅-O-, R₅-S- або R₆-N(H)-, ще більш типово, коли R₅₆ є R₅-O-, але найтипичніше, коли R₅₆ є R₁-O-.

Типово, коли процес включає реакцію сполуки 281 з кислотним каталізатором і сполукою формули W₆-X₁=H, де X₁ є, як визначено вище, продуктом для утворення проміжної змінної сполуки; і реакцію проміжної змінної сполуки з сполукою формули W₃-X₁-W₃, W₃-X₁₀, де X₁₀ живуча (реакційноздатна) група для утворення сполуки 282. Кислотний каталізатор, звичайно, являє собою загальновідомі кислотні каталізатори Л'юїса, такі як BF₃ Et₂O, TiCl₄, TMSFTf, SmI(THF), LiClO₄, Mg(ClO₄), Ln(OTf)₃ (де Ln=Yb, GD, ND), Ti(Oi-Pr)₄, AlCl₃, AlBr₃, CdCl₂, ZnCl₂, BF₃, BCl₃, BBr₃, GaCl₃, GaBr₃, TiCl₄, TiBr₃, TiCl₃, ZnCl₄, SnCl₄, SnBr₄, SbBr₅, SbBr₄, SbCl₅, SbCl₃, BiCl₃, FeCl₃, UCl₄, ScCl₃, YCl₃, LaCl₃, CeCl₃, PrCl₃, NdCl₃, SmCl₃, EuCl₃, GdCl₃, TbCl₃, LuCl₃, DyCl₃, HoCl₃, ErCl₃, TmCl₃, YbCl₃, ZnCl₃, YbCl₃, ZnI₃, Al(Oi-Pr)₃, Al(acac)₃, ZnBr₂ для SnCl₄. X, типово є -O-, -S-, або -N(H)-. X₁₀ типово є галогеном таким, як Cl, Br або I. Більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 281 зі сполукою формули R₅-OH, R₅-SH або R₅-NH₂, і BF₃ Et₂O, щоб утворити проміжну сполуку; і реакцію проміжної сполуки з ангідридом алканової кислоти, щоб утворити сполуку 282. Ще більш типово, коли процес включає реакцію 281 зі сполукою формули R₅-OH і BF₃ Et₂O, щоб утворити проміжну сполуку; і і реакцію проміжної сполуки з заміщеним

або незаміщеним оцтовим ангідридом, щоб утворити сполуку 282. Типові сполуки формули $R_5\text{-OH}$ включають такі, як наведені в Таблиці 2, групи 2-7, 9-10 і 100-660, де Q_1 є -OH . Додаткові типові сполуки формули $R_5\text{-OH}$ включають такі, які наведені нижче в Таблиці 25 (разом з їх Chemical Abstract Service Registry Numbers і Aldrich Chemical Company Product Numbers). Більш типово, коли сполуки формули $R_5\text{-OH}$ є такими, які наведено в Таблиці 2 групи 2-5, 9 і 100-141 де Q_1 є -OH .

В іншому варіанті реалізації Процесу N, Схема 39, R_{55} є H.

Типово, коли варіант реалізації цього процесу включає реакцію сполуки 281 з кислотним каталізатором і сполукою формули $R_{56}\text{-X}_1\text{-H}$, де X_1 є, як визначено вище, продуктом для утворення проміжної аміної сполуки для утворення сполуки 282. Кислотний каталізатор і X_1 є такими, як зазначено вище. Більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 281 зі сполукою формули $R_5\text{-OH}$, $R_5\text{-SH}$ або $R_5\text{-NH}_2$, і $\text{BF}_3 \text{ Et}_2\text{O}$, щоб утворити сполуку 282. Ще більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 281 зі сполукою формули $R_5\text{-OH}$ і $\text{BF}_3 \text{ Et}_2\text{O}$, щоб утворити сполуку 282. Типові сполуки формули $R_5\text{-OH}$ є такі, як зазначені вище.

Типова версія реалізації цього процесу наведена нижче як Приклад 64.

Процес O, Схема 39

Сполука 282 використовується для приготування сполуки 283 таким способом.

Азид сполуки 282 відновлюється, щоб утворити зміню сполуку 283.

Типово, коли процес включає реакцію сполуки 282 з агентом відновлення, щоб утворити сполуку 283. Більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 282 з газом водню і каталізатором (таким, як платина на вуглецю або каталізатор Lindar) або з агентами відновлення, такими як триалкіл або триарилфосфін, як зазначено вище). Ще більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 282 з трифенілфосфіном у розчині вода /ТГФ, щоб утворити сполуку 283.

Типова версія реалізації цього процесу наведена нижче як Приклади 87, 93 і 96.

Процес P, Схема 39

Сполука 283 використовується для приготування сполуки 284 таким способом.

Група, яка блокує карбонову кислоту, відщеплюється.

Типово, коли процес включає реакцію сполуки 283 з основою. Більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 282 з гідроксидом металу у відповідному розчиннику, такому як апротонний полярний розчинник. Ще більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 283 з водним гідроксидом натрію в ТГФ, щоб утворити сполуку 284.

Типова версія реалізації цього процесу наведена нижче як Приклади 88, 94 і 97.

Процес Q, Схема 40

Сполука 283 використовується для приготування сполуки 285 таким способом. Амін перетворюється на заблокований гуанідин.

R_{57} є загальновідомою на практиці групою, яка блокує, гуанідин, такою, як Boc або Me.

Типово, коли процес включає реакцію сполуки 283 з реагентом, що утворює гуанідин, і є загальновідомим на практиці. До типових реагентів належать Біс-Boc Тіо-сечовина аміноімінметилсульфонова кислота (Кіт; та інші, "Tei Lett", 29(26):3183-3186 (1988) і 1-гуаніліпіразоли (Bernatowicz; та інші, "Tet. Lett", 34(21):3389-3392 (1993). Більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 283 з Біс-Boc Тіо-сечовиною аміноімінметилсульфоною кислотою. Ще більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 283 з Біс-Boc Тіо-сечовиною аміноімінметилсульфоною кислотою і HgCl_2 , щоб утворити сполуку 285.

Типова версія реалізації цього процесу наведена нижче як Приклади 67.

Процес R, Схема 40

Сполука 285 використовується для приготування сполуки 286 таким способом.

Карбонова кислота і група для блокування гуанідину видаляються.

Типово, коли процес включає реакцію сполуки 285 з основою із наступною реакцією з кислотою, як зазначено вище. Більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 283 з основою гідроксиду металу, що описана вище, щоб утворити проміжну сполуку; і реакцію проміжної сполуки з кислотою, щоб утворити сполуку 286. Ще більш типово, коли процес включає реакцію сполуки 285 з водним гідроксидом натрію і ТГФ, щоб утворити проміжну речовину; і реакцію проміжної сполуки з ТГФ, щоб утворити сполуку 285.

Процес S, Схема 40.1

Сполука 287 використовується для приготування сполуки 288 таким способом.

E_1 , J_1 та J_2 сполук 287 та 288 є такі, як описані вище. Звичайно E_1 це -CO_2R_{51} , як описано вище. Звичайно J_1 - це H, F або метил, більш звичайно - H. Звичайно J_2 - це H або лінійний, або розгалужений алкіл, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, більш типово - H, метил, етил, n-пропіл або i-пропіл, ще більш типово - H.

R_{60} та R_{61} - це групи, які здатні реагувати з утворенням R_{63} (визначена нижче) заміщеного азиридинового кільця сполуки 288. Звичайно, коли одна з груп R_{60} або R_{61} - це первинний або вторинний амін, або група, яка здатна до перетворення на первинний або вторинний амін. Для R_{60} та R_{61} до таких груп належать -NH_2 , $\text{-N(H)(R}_{6b})$, $\text{-N(H)(R}_{6b})_2$, $\text{-N(H)(R}_1)$, $\text{-N(R}_1)(R}_{6b})$ та -N_3 , які наведені як приклад та не обмежені цим рядом. Інша з R_{60} та R_{61} - це група, яка здатна заміщуватись первинним або вторинним аміном з утворенням азиридину. До таких груп належать -OH , OR_{6a} , Br, Cl та I, які наведені як приклад та не обмежені цим рядом. Звичайно, коли R_{60} та R_{61} мають транс конфігурацію. Більш типово, коли R_{60} є первинним або вторинним аміном, або групою, яка здатна до перетворення на первинний або вторинний амін, і R_{61} - це група, яка здатна замінюватись первинним або вторинним аміном з утворенням азиридину. Ще більш типово, якщо R_{60} - це B-азидо або B- NH_2 група, і R_{61} - це $\alpha\text{-OH}$, $\alpha\text{-OMезил}$ або $\alpha\text{-OTозил}$.

R_{62} описана нижче у процесі U, Схема 40.1.

Процес полягає в обробці сполуки 287 з метою утворення сполуки 288. Звичайно це досягається обробкою сполуки 287 з метою заміщення групи R_{61} групою R_{60} . Більш типово, коли сполука 287 обробляється з метою активації R_{61} для заміщення групою R_{60} . Ще більш типово, коли сполука 287 обробляється з метою активації R_{61} для заміщення групою R_{60} , і R_{60} активується для заміщення групи R_{61} . Якщо активуються обидві R_{60} та R_{61} групи, то активація може бути проведена одночасно або послідовно. Якщо активація проводиться послідовно, то вона може бути виконана в будь-якому порядку, звичайно активація R_{61} передує активації R_{60} .

Активація R_{61} з метою заміщення групою R_{60} звичайно досягається обробкою сполуки 287 реагентом, що активує гідрокси-групу, таким як мезил або тозил хлорид. Активація R_{60} з метою заміщення групи R_{61} звичайно досягається обробкою сполуки 287 для утворення первинного або вторинного аміну і обробкою аміну лугом. Наприклад, і не обмежуючись цим прикладом, сполука 287 обробляється агентом, що відновлює, здатним відновлювати азид до аміну і лугу.

В одному варіанті реалізації процесу сполука 287 обробляється реагентом, що активує R_{61} , і реагентом, що активує R_{60} , з метою отримання сполуки 288. В іншому варіанті реалізації процесу сполука 287 обробляється реагентом, що активує R_{61} , і реагентом, що активує R_{60} у відповідному розчиннику, з метою отримання сполуки 288. В іншому варіанті реалізації процесу сполука 287 обробляється реагентом, що активує R_{61} , реагентом, що активує R_{60} , та лугом з метою отримання сполуки 288. В іншому варіанті реалізації процесу сполука 287 обробляється реагентом, що активує R_{61} , реагентом, що активує R_{60} , та лугом у відповідному розчиннику з метою отримання сполуки 288. В іншому варіанті реалізації процесу сполука 287 в якій R_{60} є азидом, обробляється реагентом, що активує R_{61} , і реагентом, що відновлює азид з метою отримання сполуки 288. В іншому варіанті реалізації процесу сполука 287, в якій R_{60} є азидом, обробляється реагентом, що активує R_{61} , і реагентом, що відновлює азид у відповідному розчиннику, з метою отримання сполуки 288. В іншому варіанті реалізації процесу сполука 287, в якій R_{60} є азидом, обробляється реагентом, що активує R_{61} , реагентом, що відновлює азид, та лугом з метою отримання сполуки 288. В іншому варіанті реалізації процесу сполука 287, в якій R_{60} є азидом, обробляється реагентом, що активує R_{61} реагентом, що відновлює азид, та лугом у відповідному розчиннику з метою отримання сполуки 288. В іншому варіанті реалізації процесу сполука 287, в якій R_{60} є азидом і R_{61} є гідрокси-групою, обробляється реагентом, що активує гідрокси-групу, і реагентом, що відновлює азид, з метою отримання сполуки 288. В іншому варіанті реалізації процесу сполука 287, в якій R_{60} є азидом і R_{61} є гідрокси-групою, обробляється реагентом, що активує гідрокси-групу, і реагентом, що відновлює азид у відповідному розчиннику з метою отримання сполуки 288. В іншому варіанті реалізації процесу сполука 287, в якій R_{60} є азидом і R_{61} є гідрокси-групою, обробляється реагентом, що активує гідрокси-групу, реагентом, що відновлює азид, та лугом з метою отримання сполуки 288. В іншому варіанті реалізації процесу сполука 287, в якій R_{60} є азидом і R_{61} є гідрокси-групою, обробляється реагентом, що активує гідрокси-групу, реагентом, що відновлює азид, та лугом у відповідному розчиннику з метою отримання сполуки 288.

Зразки варіантів реалізації цього процесу наведені вище як Процес К, Схема 38.

Процес Т, Схема 40.1

Сполука 288 використовується для приготування сполуки 289 за допомогою наведеного нижче процесу.

247 Звичайно R_{64} є Н, R_{6b} або група здатна до перетворення на Н або R_{6b} . Більш типово, коли R_{64} є Н. Типово, коли R_{65} є G_1 , або група, здатна до перетворення на G_1 . Більш типово, коли R_{65} -це $-N_3$, $-CN$, або $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$. Більш типово, коли R_{65} -це $-N_3$, $-NH_2$, $-N(H)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-CH_2N_3$, або $-CH_2CN$.

Звичайно сполука 288 обробляється з метою утворення аміну 289. Більш типово, коли сполука 288 обробляється нуклеофілом, типово - нуклеофілом азоту, таким як R_{65} , катіонною сіллю групи R_{65} або протонованим аналогом R_{65} , таким як NH_3 , сіллю азиду (такою, як NaN_3 , KN_3 або схожою), HCN , сіллю ціаніду (такою, як $NaCN$, KCN або схожою), або сіллю ціаноалкілу (наприклад, $(CH_2CN)^+$) (такою, як $NaCH_2CN$, KCH_2CN або схожою). Найтипівіше, коли сполука 288 обробляється сіллю азиду. За бажанням використовуються луг, звичайно помірний луг, такий як галогенід амонію та розчинник, звичайно полярний апротонний розчинник, такий як ефір, амін або амід.

В одному варіанті реалізації сполука 288 обробляється нуклеофілом. В іншому варіанті реалізації сполука 288 обробляється нуклеофілом у відповідному розчиннику з метою отримання сполуки 289. В іншому варіанті реалізації сполука 288 обробляється нуклеофілом та лугом з метою отримання сполуки 289. В іншому варіанті реалізації сполука 288 обробляється нуклеофілом та лугом у відповідному розчиннику з метою отримання сполуки 289. В іншому варіанті реалізації сполука 288 обробляється нуклеофілом азоту у відповідному розчиннику з метою отримання сполуки 289. В іншому варіанті реалізації сполука 288 обробляється нуклеофілом азоту та лугом з метою отримання сполуки 289. В іншому варіанті реалізації сполука 288 обробляється нуклеофілом азоту та лугом у відповідному розчиннику з метою отримання сполуки 289. В іншому варіанті реалізації сполука 288 обробляється сіллю азиду з метою отримання сполуки 289. В іншому варіанті реалізації сполука 288 обробляється сіллю азиду у відповідному розчиннику з метою отримання сполуки 289. В іншому варіанті реалізації сполука 288 обробляється сіллю азиду та лугом з метою отримання сполуки 289. В іншому варіанті реалізації сполука 288 обробляється сіллю азиду та лугом у відповідному розчиннику з метою отримання сполуки 289.

Зразки варіантів реалізації цього процесу наведені вище як Процес Л, Схема 38.

Процес U, Схема 40.1

Сполука 289 використовується для приготування сполуки 290 за допомогою наведеного нижче процесу.

R_{62} - це група, здатна реагувати з аміном з метою утворення R_{66} (визначена нижче) заміщеного азиридинового кільця сполуки 290. Звичайно R_{62} - це група, здатна при заміщенні первинним або вторинним

аміном утворювати азиридин. До таких груп належать $-OR_{53}$, $-OH$, $-OR_{6a}$, Br , Cl та I , які наведені як приклад та не обмежені цим рядом. Звичайно R_{62} знаходиться у транс конфігурації відносно азоту в положенні 4. Більш типово, коли R_{62} - це $-OR_{53}$.

R_{64} - це H або R_{6b} , звичайно нестійка кислотна захисна група, така як R_{54} .

R_{66} - це H , R_{6b} або R_{54} .

Процес полягає в обробці сполуки 289 з метою утворення сполуки 290. Звичайно це досягається обробкою сполуки 289 з метою заміщення групи R_{62} аміном в положенні 4. Більш типово, коли сполука 289 обробляється з метою активації аміну в положенні 4 для заміщення групи R_{62} . Ще більш типово, коли сполука 289 обробляється з метою активації аміну в положенні 4 для заміщення групи R_{62} , і R_{62} активується для заміщення аміном в положенні 4. Якщо активуються обидва R_{62} та амін в положенні 4, то активація може бути проведена одночасно або послідовно. Якщо активація проводиться послідовно, то вона може бути виконана в будь-якому порядку, звичайно активація R_{62} передуює активації аміну в положенні 4.

Активація R_{62} з метою заміщення групою аміну в положенні 4 звичайно досягається обробкою сполуки 289 реагентом, що активує гідрокси-групу, таким як реагент, описаний в процесі В, Схема 36. За бажанням, R_{62} деблокується перед активацією. Активація аміну в положенні 4 з метою заміщення групи R_{62} звичайно досягається обробкою сполуки 289 для утворення первинного або вторинного аміну та обробкою аміну кислотним каталізатором, таким як описано вище в процесі N, Схема 39.

Звичайно, якщо R_{62} - це $-OR_{53}$ та R_{66} - це R_{56} , то процес полягає в обробці сполуки 289 агентом, який деблокує, з метою видалення групи R_{53} , та реагентом, що утворює R_{54} , такими, як ті, що описані в Greenpe (R_{54} -галогенід, такий як ацетилхлорид або $Tr-Cl$, або $R_{54}-O-R_{54}$) такий як оцтовий ангідрид), та групою, що активує гідроксил, такою, як ті, що описані у Процесі В, Схема 36. Більш типово, коли процес полягає в обробці сполуки 289 полярним протонним розчинником, за бажанням в присутності кислотного каталізатору, як це описано вище, з метою утворення першого проміжного продукту; далі в обробці першого проміжного продукту $Tr-Cl$ в полярному апротонному розчиннику, такому як амін, з метою утворення другого проміжного продукту; і далі в обробці другого проміжного продукту галогенідом сульфенової кислоти, таким як мезил хлорид або паратолуолсульфоніл хлорид, в полярному апротонному розчиннику, такому як амін, з метою отримання сполуки 290. Ще більш типово, коли процес полягає в обробці сполуки 289 метанолом та HCl , з метою отримання першого проміжного продукту; далі в обробці першого проміжного продукту $Tr-Cl$ та триетил аміном з метою утворення другого проміжного продукту; і далі в обробці другого проміжного продукту мезил хлоридом та триетил аміном з метою отримання сполуки 290.

В одному варіанті реалізації сполука 289 обробляється кислотним каталізатором з метою отримання сполуки 290. В іншому варіанті реалізації сполука 289 обробляється кислотним каталізатором у відповідному розчиннику з метою отримання сполуки 290. В іншому варіанті реалізації сполука 289 обробляється реагентом, що активує гідрокси-групу, та кислотним каталізатором з метою отримання сполуки 290. В іншому варіанті реалізації сполука 289 обробляється реагентом, що активує гідрокси-групу, та кислотним каталізатором у відповідному розчиннику з метою отримання сполуки 290. В іншому варіанті реалізації сполука 289 обробляється реагентом, що деблокує гідрокси-групу, реагентом, що активує гідрокси-групу, та кислотним каталізатором з метою отримання сполуки 290. В іншому варіанті реалізації сполука 289 обробляється реагентом, що деблокує гідрокси-групу, реагентом, що активує гідрокси-групу, та кислотним каталізатором у відповідному розчиннику з метою отримання сполуки 290.

Зразки варіантів реалізації цього процесу наведені вище як Процес М, Схема 38.

Процес V, Схема 40.1

Сполука 290 використовується для приготування сполуки 291 за допомогою наведеного нижче процесу.

Азиридин сполуки 290 обробляється з метою утворення сполуки 291. Звичайно азиридин 290 розкривається реакцією розкриття циклу з кислотним каталізатором, і отриманий в результаті амін ацилюється, R_{68} незалежно від інших є H , R_{6b} , R , або R_{55} як це визначено вище. Звичайно R_{55} - це $-C(O)R_{55}$. Звичайно один R_{68} - це H або R_{6b} , і інший R_{68} - це W_3 .

R_{67} - це U_1 як це описано вище. Звичайно R_{67} - це W_6-O- , W_6-S- , $W_6-N(H)-$. Більш типово, якщо R_{67} - це R_5-O- , R_5-S- , $R_5-N(H)-$.

Звичайно процес полягає в обробці сполуки 290 кислотним каталізатором і сполукою формули W_6-X_1-H , в якій X_1 як визначено вище, присутній для утворення проміжного аміну; і далі в обробці проміжного аміну сполукою формули $W_3-X_1-W_3$, або W_3-X_{10} , де X_{10} - група, що відщеплюється, з метою утворення сполуки 291. Обробка сполукою формули W_6-X_1-H і кислотним каталізатором може виконуватись до або одночасно з обробкою сполукою формули $W_3-X_1-W_3$ або W_3-X_{10} . Кислотний каталізатор є вибраним з таких, що описані вище в Процесі N (Process N), Схема 39. Більш типово, коли процес полягає в обробці сполуки 290 сполукою формули R_5-OH , R_5-SH або R_5-NH_2 та кислотним каталізатором; і далі в обробці проміжного продукту ангідридом парафінової кислоти з метою утворення сполуки 291.

Один варіант реалізації процесу полягає в обробці сполуки 290 сполукою формули W_6-X_1-H та кислотним каталізатором з метою отримання сполуки 291. Інший варіант реалізації процесу полягає в обробці сполуки 290 сполукою формули W_6-X_1-H та кислотним каталізатором у відповідному розчиннику з метою отримання сполуки 291. Інший варіант реалізації процесу полягає в обробці сполуки 290 сполукою формули W_6-X_1-H , кислотним каталізатором та сполукою формули $W_3-X_1-W_3$ або W_3-X_{10} з метою отримання сполуки 291. Інший варіант реалізації процесу полягає в обробці сполуки 290 сполукою формули W_6-X_1-H , кислотним каталізатором та сполукою формули $W_3-X_1-W_3$ або W_3-X_{10} у відповідному розчиннику з метою отримання сполуки 291.

Зразки варіантів реалізації цього процесу наведені вище як Процес N, Схема 39.

Процес W, Схема 40.1

Сполука 291 використовується для приготування сполуки 292 за допомогою наведеного нижче процесу.

Сполука 291 обробляється з метою утворення сполуки 292. Звичайно група R_{65} перетворюється з метою отримання G_1 . U_1 є варіантом реалізації R_{67} , і T_1 - це варіант реалізації $-N(R_{68})_2$, яка була підготовлена в Процесі V, Схема 40.1, наведеному вище.

В одному варіанті реалізації R_{65} деблокується, алкілується, гуанідинілується, тобто приєднується гуанідин, окислюється або відновлюється з метою утворення G_1 . Будь-яка кількість таких реакцій може бути проведена в будь-якому порядку або одночасно. З метою наведення прикладу, але не обмежуючись цим прикладом, якщо R_{65} є азидо групою, то варіант реалізації цього процесу містить в собі Процеси O, OQ, OQR і OP. Типові агенти, що використовуються для алкілування, є загальновідомими, включаючи алкіл галогеніди, такі як метил йодид, метил бромід, етил йодид, етил бромід, n-пропіл йодид, n-пропіл бромід, i-пропіл йодид, i-пропіл бромід; і олефін оксиди, такі як етилен оксид або пропілен оксид. За бажанням, на стадії алкілування може бути використаний луговий каталізатор.

Один варіант реалізації процесу полягає в обробці сполуки 291, де R_{65} є азидо групою, агентом, що відновлює, з метою отримання сполуки 292. Інший варіант реалізації процесу полягає в обробці сполуки 291, де R_{65} є азидо групою, агентом, що відновлює у відповідному розчиннику, з метою отримання сполуки 292. Інший варіант реалізації процесу полягає в обробці сполуки 291, де R_{65} є зміню групою, агентом, що алкілує, з метою отримання сполуки 292. Інший варіант реалізації процесу полягає в обробці сполуки 291, де R_{65} є зміню групою, агентом, що алкілує у відповідному розчиннику, з метою отримання сполуки 292. Інший варіант реалізації процесу полягає в обробці сполуки 291, де R_{65} є азидо групою, агентом, що відновлює, і згентом, що алкілує у відповідному розчиннику, з метою отримання сполуки 292. Інший варіант реалізації процесу полягає в обробці сполуки 291, де R_{65} є зміню групою, агентом, що відновлює, і згентом, що алкілує у відповідному розчиннику, з метою отримання сполуки 292. Інший варіант реалізації процесу полягає в обробці сполуки 291, де R_{65} є зміню групою, згентом, що алкілує, і луговим каталізатором з метою отримання сполуки 292. Інший варіант реалізації процесу полягає в обробці сполуки 291, де R_{65} є зміню групою, згентом, що алкілує, і луговим каталізатором у відповідному розчиннику з метою отримання сполуки 292. Інший варіант реалізації процесу полягає в обробці сполуки 291, де R_{65} є зміню групою, згентом, що алкілує, і луговим каталізатором з метою отримання сполуки 292. Інший варіант реалізації процесу полягає в обробці сполуки 291, де R_{65} є азидо групою, згентом, що відновлює, згентом, що алкілує, і луговим каталізатором з метою отримання сполуки 292.

Зразки варіантів реалізації цього процесу наведені вище як Процес O, Схема 39.

Зразки варіантів реалізації цього процесу наведені нижче як Приклади 68 і 69.

Таблиця 25 - Типові сполуки формули R_5-OH (GAS No.)

C4 Фтор спирти

(R*,R*)-(±)-3-фтор-2-Бутанол (139755-61-6)

1-фтор-2-Бутанол (124356-12-5)

(R)-3-фтор-1-Бутанол (120406-57-7)

3-фтор-1-Бутанол (19808-95-8)

4-фтор-2-Бутанол (18804-31-4)

(R*,S*)-3-фтор-2-Бутанол (6268-94-0)

(R*,R*)-3-фтор-2-Бутанол (6133-82-0)

2-фтор-1-Бутанол (4459-24-9)

2-фтор-2-метил-1-Пропанол (3109-99-7)

3-фтор-2-Бутанол (1813-13-4)

4-фтор-1-Бутанол (372-93-0)

1-фтор-2-метил-2-Пропанол (353-80-0)

C5 Фтор спирти

2-фтор-1-Пентанол (123650-81-7)

(R)-2-фтор-3-метил-1-Бутанол (113943-11-6)

(S)-2-фтор-3-метил-1-Бутанол (113942-98-6)

4-фтор-3-метил-1-Бутанол (104715-25-5)

1-фтор-3-Пентанол (30390-84-2)

4-фтор-2-Пентанол (19808-94-7)

5-фтор-2-Пентанол (18804-35-8)

3-фтор-2-метил-2-Бутанол (7284-96-0)

2-фтор-2-метил-1-Бутанол (4456-02-4)

3-фтор-3-метил-2-Бутанол (1998-77-2)

5-фтор-1-Пентанол (592-80-3)

C6 Фтор спирти

(R-(R*,S*))-(±)-2-фтор-3-метил-1-Пентанол (168749-88-0)

1-фтор-2,3-диметил-2-Бутанол (161082-90-2)

2-фтор-2,3-диметил-1-Бутанол (161082-89-9)

(R)-2-фтор-4-метил-1-Пентанол (157988-30-2)

(S-(R*,R*))-(±)-2-фтор-3-метил-1-Пентанол (151717-18-9)

(R*,S*)-(±)-2-фтор-3-метил-1-Пентанол (151657-14-6)

	(S)-2-фтор-3,3-диметил-1-Бутанол (141022-94-8)
	(M)-2-фтор-2-метил-1-Пентанол (137505-57-8)
	(S)-2-фтор-1-Гексанол (127608-47-3)
5	3-фтор-3-метил-1-Пентанол (112754-22-0)
	3-фтор-2-метил-2-Пентанол (69429-54-5)
	2-фтор-2-метил-3-Пентанол (69429-53-4)
	1-фтор-3-Гексанол (30390-85-3)
	5-фтор-2-метил-2-Пентанол (21871-78-3)
10	5-фтор-3-Гексанол (19808-92-5)
	4-фтор-3-метил-2-Пентанол (19808-90-3)
	4-фтор-4-метил-2-Пентанол (19031-69-7)
	1-фтор-3,3-диметил-2-Бутанол (4604-66-4)
	2-Фтор-2-метил-1 -Пентанол (4456-03-5)
15	2-фтор-4-метил-1 -Пентанол (4455-95-2)
	2-фтор-1-Гексанол (1786-48-7)
	3-фтор-2,3-диметил-2-Бутанол (661-63-2)
	6-фтор-1-Гексанол (373-32-0)
	C7 Фтор спирти
20	5-фтор-5-метил-1-Гексанол (168268-63-1)
	(R)-1 -фтор-2-метил-2-Гексанол (153683-63-7)
	(I)-3-фтор-1-Гептанол (141716-56-5)
	(S)-2-фтор-2-метил-1-Гексанол (132354-09-7)
	(R)-3-фтор-1-Гептанол (120406-54-4)
25	(S)-2-фтор-1-Гептанол (110500-31-7)
	1-фтор-3-Гептанол (30390-86-4)
	7-фтор-2-Гептанол (18804-38-1)
	2-етил-2-(фторметил)-1 -Бутанол (14800-35-2)
	2-(фторметил)-2-метил-1-Пентанол (13674-80-1)
30	2-фтор-5-метил-1-Гексанол (4455-97-4)
	2-фтор-1-Гептанол (1786-49-8)
	7-фтор-1-Гептанол (408-16-2)
	C8 Фтор спирти
	(M)-2-фтор-2-метил-1-Гептанол (137505-55-6)
35	6-фтор-6-метил-1-Гептанол (135124-57-1)
	1-фтор-2-Октанол (127296-11-1)
	(R)-2-фтор-1-Октанол (118205-91-7)
	(±)-2-фтор-2-метил-1-Гептанол (117169-40-1)
	(S)-2-фтор-1-Октанол (110500-32-8)
40	(S)-1-фтор-2-Октанол (110270-44-5)
	(R)-1-фтор-2-Октанол (110500-42-3)
	(±)-1-фтор-2-Октанол (110229-70-4)
	2-фтор-4-метил-3-Гептанол (87777-41-1)
	2-фтор-6-метил-1-Гептанол (4455-99-6)
45	2-фтор-1-Октанол (4455-93-0)
	8-фтор-1-Октанол (408-27-5)
	C9 Фтор спирти
	6-фтор-2,6-диметил-2-Гептанол (160981-64-6)
	(S)-3-фтор-1-Нонанол (160706-24-1)
50	(R-(R*,R*))-3-фтор-2-Нонанол (137909-46-7)
	(R-(R*,S*))-3-фтор-2-Нонанол (137909-45-6)
	3-фтор-2-Нонанол (137639-20-4)
	(S-(R*,R*))-3-фтор-2-Нонанол (137639-19-1)
	(S-(R*,S*))-3-фтор-2-Нонанол (137639-18-0)
55	(±)-3-фтор-1 -Нонанол (134056-76-1)
	2-фтор-1-Нонанол (123650-79-3)
	2-Фтор-2-метил-1-Октанол (120400-89-7)
	(R)-2-фтор-1-Нонанол (118243-18-8)
	(S)-1-фтор-2-Нонанол (111423-41-7)
60	(S)-2-фтор-1-Нонанол (110500-33-9)
	1-фтор-3-Нонанол (30390-87-5)
	2-фтор-2,6-диметил-3-Гептанол (684-74-2)
	3-фтор-1-Нонанол (463-24-1)
	C10 Фтор спирти
65	4-фтор-1-Деканол (167686-45-5)
	(P)-10-фтор-3-Деканол (145438-91-1)

	(R-(R*,R*))	-3-фтор-5-метил-1 -Нонанол (144088-79-9)
	(P)	-10-фтор-2-Деканол (139750-57-5)
5		1-фтор-2-Деканол (130876-22-1)
	(S)	-2-фтор-1-Деканол (127608-48-4)
	(R)	-1-фтор-2-Деканол (119105-16-7)
	(S)	-1-фтор-2-Деканол (119105-15-6)
		2-фтор-1-Деканол (110500-35-1)
		1-фтор-5-Деканол (106533-31-7)
10		4-фтор-2,2,5,5-тетраметил-3-Гексанол (24212-87-1)
		10-фтор-1-Деканол (334-36-5)
		C11 Фтор спирти
		10-фТОР-2-метил-1-Деканол (139750-53-1)
		2-фтор-1-Ундеканол (110500-34-0)
15		1-фтор-5,8-диметил-5-Нонанол (110318-90-6)
		11-фтор-2-Ундеканол (101803-63-8)
		11-фтор-1-Ундеканол (463-36-5)
		C12_Фтор спирти
		11-фтор-2-метил-1 -Ундеканол (139750-52-0)
20		1-фтор-2-Додеканол (132547-33-2)
	(R*,S*)	-7-фтор-6-Додеканол (130888-52-7)
	(R*,R*)	-7-фтор-6-Додеканол (130876-18-5)
	(S)	-2-фтор-1-Додеканол (127608-49-5)
		12-фтор-2-пентіл-1-Гептанол (120400-91-1)
25	(R*,S*)-(±)	-7-фтор-6-Додеканол (119174-39-9)
	(R*,R*)-(±)	-7-фтор-6-Додеканол (119174-38-8)
		2-фтор-1 -Додеканол (110500-36-2)
		11-фтор-2-метил-2-Ундеканол (101803-67-2)
		1-фтор-1-Додеканол (100278-87-3)
30		12-фтор-1-Додеканол (353-31-1)
		C4 Нітро спирти
	(R)	-4-нітро-2-Бутанол (129520-34-9)
	(S)	-4-нітро-2-Бутанол (120293-74-5)
		4-нітро-2-Бутанол радикал іон(1-) (83051-13-2)
35	(R*,S*)	-3-нітро-2-Бутанол (82978-02-7)
	(R*,R*)	-3-нітро-2-Бутанол (82978-01-6)
		4-нітро-1-Бутанол (75694-90-5)
	(±)	-4-нітро-2-Бутанол (72959-86-5)
		4-нітро-2-Бутанол (55625-82-2)
40		1-аци-нітро-2-Бутанол (22916-75-2)
		3-аци-нітро-2-Бутанол (22916-74-1)
		2-метил-3-нітро-1-Пропанол (21527-52-6)
		3-нітро-2-Бутанол (6270-16-2)
		2-метил-1-нітро-2-Пропанол (5447-98-3)
45		2-аци-нітро-1-Бутанол (4167-97-9)
		1-нітро-2-Бутанол (3156-74-9)
		2-нітро-1-Бутанол (609-31-4)
		2-метил-2-нітро-1-Пропанол (76-39-1)
		C5 Нітро спирти
50	(R)	-3-метил-3-нітро-2-Бутанол (154278-27-0)
		3-метил-1 -нітро-1-Бутанол (153977-20-9)
	(±)	-1-нітро-3-Пентанол (144179-64-6)
	(S)	-1-нітро-3-Пентанол (144139-35-5)
	(R)	-1-нітро-3-Пентанол (144139-34-4)
55	(R)	-3-метил-1-нітро-2-Бутанол (141434-98-2)
	(±)	-3-метил-1-нітро-2-Бутанол (141377-55-1)
	(R*,R*)	-3-нітро-2-Пентанол (138751-72-1)
	(R*,S*)	-3-нітро-2-Пентанол (138751-71-0)
	(R*,R*)	-2-нітро-3-Пентанол (138668-26-5)
60	(R*,S*)	-2-нітро-2-Пентанол (138668-19-6)
		3-нітро-1-Пентанол (135462-98-5)
	(R)	-5-нітро-2-Пентанол (129520-35-0)
	(S)	-5-нітро-2-Пентанол (120293-75-6)
		4-нітро-1-Пентанол (116435-64-4)
65	(±)	-3-метил-3-нітро-2-Бутанол (114613-30-8)
	(S)	-3-метил-3-нітро-2-Бутанол (109849-50-5)

	3-метил-4-нітро-2-Бутанол (96597-30-7)
	(±)-5-нітро-2-Пентанол (78174-81 -9)
	2-метил-2-нітро-1-Бутанол (77392-55-3)
5	3-метил-2-нітро-1-Бутанол (77392-54-2)
	3-метил-4-нітро-1 -Бутанол (75694-89-2)
	2-метил-4-нітро-2-Бутанол (72183-50-7)
	3-метил-3-нітро-1-Бутанол (65102-50-3)
	5-нітро-2-Пентанол (54045-33-9)
10	2-метил-3-аци-нітро-2-Бутанол (22916-79-6)
	2-метил-1-аци-нітро-2-Бутанол (22916-78-5)
	2-метил-3-нітро-2-Бутанол (22916-77-4)
	2-метил-1-нітро-2-Бутанол (22916-76-3)
	5-нітро-1-Пентанол (21823-27-8)
15	2-метил-3-нітро-1-Бутанол (21527-53-7)
	2-нітро-3-Пентанол (20575-40-0)
	3-метил-3-нітро-2-Бутанол (20575-38-6)
	3-нітро-2-Пентанол (5447-99-4)
	2-нітро-1-Пентанол (2899-90-3)
20	3-метил-1-нітро-2-Бутанол (2224-38-6)
	1-нітро-2-Пентанол (2224-37-5)
	C6 Нітро спирти
	(-)-4-метил-1-нітро-2-Пентанол (158072-33-4)
	3-(нітрометил)-3-Пентанол (156544-56-8)
25	(R*,R*)-3-метил-2-нітро-3-Пентанол (148319-17-9)
	(R*,S*)-3-метил-2-нітро-3-Пентанол (148319-16-8)
	6-нітро-2-Гексанол (146353-95-9)
	(±)-6-нітро-3-Гексанол (144179-63-5)
	(S)-6-нітро-3-Гексанол (144139-33-3)
30	(R)-6-нітро-3-Гексанол (144139-32-2)
	3-нітро-2-Гексанол (127143-52-6)
	5-нітро-2-Гексанол (110364-37-9)
	4-метил-1-нітро-2-Пентанол (102014-44-8)
	(R*,S*)-2-метил-4-нітро-3-Пентанол (82945-29-7)
35	(R*,R*)-2-метил-4-нітро-3-Пентанол (82945-20-8)
	2-метил-5-нітро-2-Пентанол (79928-61-3)
	2,3-диметил-1 -нітро-2-Бутанол (68454-59-1)
	2-метил-3-нітро-2-Пентанол (59906-62-6)
	3,3-диметил-1-нітро-2-Бутанол (58054-88-9)
40	2,3-диметил-3-нітро-2-Бутанол (51483-61-5)
	2-метил-1 -нітро-2-Пентанол (49746-26-1)
	3,3-диметил-2-нітро-1-Бутанол (37477-66-0)
	6-нітро-1-Гексанол (31968-54-4)
	2-метил-3-нітро-1-Пентанол (21527-55-9)
45	2,3-диметил-3-нітро-1-Бутанол (21527-54-8)
	2-метил-4-нітро-3-Пентанол (20570-70-1)
	2-метил-2-нітро-3-Пентанол (20570-67-6)
	2-нітро-3-Гексанол (5448-00-0)
	4-нітро-3-Гексанол (5342-71-2)
50	4-метил-4-нітро-1-Пентанол (5215-92-9)
	1-нітро-2-Гексанол (2224-40-0)
	C7 Нітро спирти
	1-нітро-4-Гептанол (167696-66-4)
	(R)-1-нітро-2-Гептанол (146608-19-7)
55	7-нітро-1-Гептанол (133088-94-5)
	(R*,S*)-3-нітро-2-Гептанол (127143-73-1)
	(R*,R*)-3-нітро-2-Гептанол (127143-72-0)
	(R*,S*)-2-нітро-3-Гептанол (127143-71-9)
	(R*,R*)-2-нітро-3-Гептанол (127143-70-8)
60	(R*,S*)-2-метил-5-нітро-3-Гексанол (103077-95-8)
	(R*,R*)-2-метил-5-нітро-3-Гексанол (103077-87-8)
	3-етил-4-нітро-1-Пентанол (92454-38-1)
	3-етил-2-нітро-3-Пентанол (77922-54-4)
	2-нітро-3-Гептанол (61097-77-6)
65	2-метил-1-нітро-3-Гексанол (35469-17-1)
	2-метил-4-нітро-3-Гексанол (20570-71-2)

	2-метил-2-нітро-3-Гексанол (20570-69-8)
	5-метил-5-нітро-2-Гексанол (7251-87-8)
5	1-нітро-2-Гептанол (6302-74-5)
	3-нітро-4-Гептанол (5462-04-4)
	4-нітро-3-Гептанол (5342-70-1)
	C8 Нітро спирти
	(±)-1-нітро-3-Октанол (141956-93-6)
	1-нітро-4-Октанол (167642-45-7)
10	(S)-1-нітро-4-Октанол (167642-18-4)
	6-метил-6-нітро-2-Гептанол (142991 -77-3)
	(R*,S*)-2-нітро-3-Октанол (135764-74-8)
	(R*,R*)-2-нітро-3-Октанол (135764-73-7)
	5-нітро-4-Октанол (132272-46-9)
15	(R*,R*)-3-нітро-4-Октанол (130711-79-4)
	(R*,S*)-3-нітро-4-Октанол (130711-78-3)
	4-етил-2-нітро-3-Гексанол (126939-74-0)
	2-нітро-3-Октанол (126939-73-9)
	1-нітро-3-Октанол (126495-48-5)
20	(R*,R*)-(±)-3-нітро-4-Октанол (118869-22-0)
	(R*,S*)-(±)-3-нітро-4-Октанол (118869-21-9)
	3-нітро-2-Октанол (127143-53-7)
	(R*,S*)-2-метил-5-нітро-3-Гептанол (103078-03-1)
	(R*,R*)-2-метил-5-нітро-3-Гептанол (103077-90-3)
25	8-нітро-1-Октанол (101972-90-1)
	(±)-2-нітро-1-Октанол (96039-95-1)
	3,4-диметил-1-нітро-2-Гексанол (64592-02-5)
	3-(нітрометил)-4-Гептанол (35469-20-6)
	2,5-диметил-1-нітро-3-Гексанол (35469-19-3)
30	2-метил-1-нітро-3-Гептанол (35469-18-2)
	2,4,4-триметил-1-нітро-3-Пентанол (35223-67-7)
	2,5-диметил-4-нітро-3-Гексанол (22482-65-1)
	2-нітро-1-Октанол (2882-67-9)
	1-нітро-2-Октанол (2224-39-7)
35	C9 Нітро спирти
	4-нітро-3-Нонанол (160487-89-8)
	(R*,R*)-3-етил-2-нітро-3-Гептанол (148319-18-0)
	2,6-диметил-6-нітро-2-Гептанол (117030-50-9)
	(R*,S*)-2-нітро-4-Нонанол (103077-93-6)
40	(R*,R*)-2-нітро-4-Нонанол (103077-85-6)
	2-нітро-3-Нонанол (99706-65-7)
	9-нітро-1-Нонанол (81541-84-6)
	2-метил-1-нітро-3-Октанол (53711-06-1)
	4-нітро-5-Нонанол (34566-13-7)
45	2-метил-3-(нітрометил)-3-Гептанол (5582-88-7)
	1-нітро-2-Нонанол (4013-87-0)
	C10 Нітро_спирти
	2-нітро-4-Деканол (141956-94-7)
	(R*,S*)-3-нітро-4-Деканол (135764-76-0)
50	(R*,S*)-3-нітро-4-Деканол (135764-75-9)
	5,5-диметил-4-(2-нітроетил)-1-Гексанол (133088-96-7)
	(R*,R*)-(±)-3-нітро-4-Деканол (118869-20-8)
	(R*,S*)-(±)-3-нітро-4-Деканол (118869-19-5)
	5-нітро-2-Деканол (112882-29-8)
55	3-нітро-4-Деканол (93297-82-6)
	4,6,6-триметил-1-нітро-2-Гептанол (85996-72-1)
	2-метил-2-нітро-3-Нонанол (80379-17-5)
	1-нітро-2-Деканол (65299-35-6)
	2,2,4,4-тетраметил-3-(нітрометил)-3-Пентанол (58293-26-8)
60	C11 Нітро спирти
	11-нітро-5-Ундеканол (167696-69-7)
	(R*,R*)-2-нітро-3-Ундеканол (144434-56-0)
	(R*,S*)-2-нітро-3-Ундеканол (144434-55-9)
	2-нітро-3-Ундеканол (143464-92-0)
65	2,2-диметил-4-нітро-3-Нонанол (126939-76-2)
	4,8-Диметил-2-нітро-1-Нонанол (118304-30-6)

- 5 11-нітро-1-Ундеканол (81541 -83-5)
 C12 Нітро спирти
 2-метил-2-нітро-3-Ундеканол (126939-75-1)
 2-нітро-1-Додеканол (62322-32-1)
 1-нітро-2-Додеканол (62322-31-0)
 2-нітро-3-Додеканол (82981-40-6)
 12-нітро-1-Додеканол (81541-78-8)

10	Таблиця 26 Типові сполуки формули R ₅ -OH (CAS No./Aldrich No.)		
15	3-бром-1-пропанол	627189	167169
	1,3-дихлор-2-пропанол	96231	1 84489
	3-хлоро-2,2-диметил-1-пропанол	13401564	189316
	2,2-біс(хлорметил)-1-пропанол	5355544	207691
	1,3-дифтор-2-пропанол	453134	176923
20	2-(метилтіо)етанол	5271385	226424
	2-(дибутиламіно)етанол	102818	168491
	2-(диізопропіламіно)етанол	96800	168726
	3-метил-3-бутен-1-ол	763326	129402
	2-метил-3-бутен-2-ол	115184	136816
25	3-метил-2-бутен-1-ол	556821	162353
	4-гексен-1-ол	928927	237604
	5-гексен-1-ол	821410	230324
	цис-2-гексен-1-ол	928949	224707
	транс-3-гексен-1-ол	928972	224715
30	транс-2-гексен-1-ол	928950	132667
	(+/-)-6-метил-5-гептен-2-ол	4630062	195871
	дигідромірценол	18479588	196428
	транс, транс-2,4-гексادیєн-1-ол	17102646	183059
	2,4-діметил-2,6-гептадієн-1-ол	80192569	238767
35	гераніол	106241	163333
	3-бутін-1-ол	927742	130850
	3-пентін-1-ол	10229104	208698
	натрієва сіль ізотіонової кислоти	1562001	220078
	(4-(2-гідроксиетил)-1-піперазин-пропансульфонова кислота)	16052065	163740
40	натрієва сіль гепесу (hepes)	75277393	233889
	1-метилциклопропанметанол	2746147	236594
	2-метилциклопропанметанол	6077721	23381 1
	(+/-)-хризантеміловий спирт	18383590	194654
	циклобутанметанол	4415821	187917
45	3-циклопентил-1-пропанол	767055	187725
	1-етанилциклопентанол	17356193	130869
	3-метилциклогексанол	591231	139734
	3,3,5, 5-тетраметилциклогексанол	2650400	190624
	4-циклогексил-1-бутанол	4441570	197408
50	дигідрокарвеол	619012	218421
	(1S,2R,5S)-(+)-ментол	15356704	224464
	(1S,2S,5R)-(+)-неоментол	2216526	235180
	(1S,2R,5R)-(+)-ізоментол	23283978	242159
	(+/-)-3-циклогексен-1-метанол	72581329	162167
55	(+)-Р-мент-1-ен-9-ол	13835308	183741
	(S)-(-)-периліловий спирт	536594	218391
	терпінєн-4-ол	562743	218383
	альфа-терпінеол	98555	218375
	(+/-)-транс-Р-мент-6-ен-2,8-діол	32226543	247774
60	циклогептанметанол	4448753	138657
	тетрогідрофурфуриловий спирт	97994	185396
	(S)-(+)-2-піролідинметанол	23356969	186511
	1-метил-2-піролідинетанол	67004642	139513
	1-етил-4-гідроксипіперидин	3518830	224634
65	3-гідроксипіперидин гідрохлорид	64051792	174416
	(+/-)-2-піперидинметанол	3433372	155225
	3-піперидинметанол	4606659	1 55233

5	1-метил-2-піперидинметанол	20845345	155241
	1-метил-3-піперидинметанол	7583531	146145
	2-піперидинетанол	1484840	131520
	4-гідроксипіперидин	5382161	128775
	4-метил-1-піперазинпропанол	5317339	238716
10	екзо-норборнеол	497370	179590
	ендо-норборнеол	497369	186457
	5-норборнен-2-метанол	95125	248533
	(+/-)-3-метил-2-норборнанметанол	6988758	130575
	((1S)-ендо)-(-)-борнеол	464459	139114
15	(1R)-ендо-(+)-фенциловий спирт	2217029	196444
	9-етилбіцикло(3.3.1)нонан-9-ол	21951333	193895
	(+/-)-ізопінокамфеол	51152115	183229
	(S)-цис-вербенол	18881044	247065
	(1R,2R,3R,5S)-(-)-ізопінокамфеол	25465650	221902
20	(1R)-(-)-міртенол	515004	188417
	1-адамантанол	768956	130346
	3,5-диметил-1-адамантанол	707379	231290
	2-адамантанол	700572	153826
	1-адамантанметанол	770718	184209
25	1-адамантанетанол	6240115	188115
	3-фуран метанол	4412913	196398
	фурфриловий спирт	98000	185930
	2-(3-тієніл)етанол	13781674	228796
	4-метил-5-імідазол метанол гідрохлорид	38585625	227420
30	метронідазол	443481	226742
	4-(гідроксиметил)імідазол гідрохлорид	32673419	219908
	4-метил-5-тіазолетанол	137008	190675
	2-(2-гідроксиетил)піридин	103742	128643
	2-гідрокси-6-метилпіридин	3279763	129740
35	4-піридилкарбінол	586958	151629
	4-піридилкарбінол N-оксид	6968725	184446
	1-бензил-4-гідроксипіперидин	4727724	152986
	1-(4-хлорфеніл)-1-циклопентанметанол	80866791	188697
	(4S,5S)-(-)-2-метил-5-феніл-2-оксазолін-4-метанол	53732415	187666
40	6-(4-хлорфеніл)-4,5-дигідро-2-(2-гідроксибутил)-3(2H)-піридазинон	38958826	243728
	N-(2-гідроксиетил)фталімід	3891074	138339
	2-нафталінетанол	1485070	188107
	1-нафталінетанол	773999	183458
	2-ізопропілфенол	88697	129526
45	4-хлор-альфа,альфа-диметилфенетиловий спирт	5468973	130559
	4-фтор-альфа-метилбензиловий спирт	403418	132705
	3-феніл-1-пропанол	122974	140856
	3-(4-метоксифеніл)-1-пропанол	5406188	142328
	4-фторфенетиловий спирт	7589277	154172
50	4-метоксифенетиловий спирт	702238	154180
	транс-2-метил-3-феніл-2-пропен-1-ол	1504558	155888
	2-анілінетанол	122985	156876
	3-фторбензиловий спирт	456473	162507
	2-фторбензиловий спирт	446515	162515
55	2-метил-1-феніл-2-пропанол	100867	170275
	альфа-(хлорметил)-2,4-дихлорбензоловий спирт	13692143	178403
	2-феніл-1-пропанол	1123859	179817
	4-хлорфенілетиловий спирт	1875883	183423
	4-бромфенілетиловий спирт	4654391	183431
60	4-нітрофенілетиловий спирт	100276	183466
	2-нітрофенілетиловий спирт	15121843	183474
	бета-етилфенілетиловий спирт	2035941	183482
	4-феніл-1-бутанол	3360416	184756
	2-метоксифенілетиловий спирт	7417187	187925
65	3-метоксифенілетиловий спирт	5020417	187933
	3-феніл-1-бутанол	2722363	187976
	2-метилфенілетиловий спирт	19819988	188123
	3-метилфенілетиловий спирт	1875894	188131
	4-метилфенілетиловий спирт	966025	188158
	5-феніл-1-пентанол	10521912	188220

5	4-(4-метоксифеніл)-1-бутанол	22135508 188239
	4-(4-нітрофеніл)-1-бутанол	79524202 188751
	3,3-дифеніл-1-пропанол	20017678 188972
	1-феніл-2-пропанол	14898874 189235
	(+/-)-альфа-етилфенілетиловий спирт	701702 190136
10	1,1-дифеніл-2-пропанол	29338496 190756
	3-хлорфенілетиловий спирт	51824504 193518
	2-хлорфенілетиловий спирт	19819955 193844
	(+/-)-1-феніл-2-пентанол	705737 195286
	2,2-дифенілетанол	1883325 196568
15	4-етокси-3-метоксифенілетиловий спирт	77891293 197599
	3,4-диметоксифенілетиловий спирт	7417212 197653
	3-(3,4-диметоксифеніл)-1-пропанол	3929473 197688
	2-(4-бромфенокси)етанол	34743889 198765
	2-фторфенілетиловий спирт	50919067 228788
20	3-(трифторметил)фенілетиловий спирт	455016 230359
	2-(фенілтіо)етанол	699127 232777
	1-(2-метоксифеніл)-2-пропанол	15541261 233773

Таблиця 27 - Типові методи реалізації процесів A-R

A; B; C; D; I; J; K; L; M; N; O; P; Q; R; E; F; G; H; AB; BC; CD; DI; IJ; JK; KL; LM; MM; NO; OP; OQ; QR; EF; FG; GH; HJ; ABC; BCD; GDI; DIJ; UK; JKL; KLM; LMN; MNO; MOP; NOQ; OQR; EFG; GHI; HIJ; ABDC; BCDI; CDIJ; DIJK; IJKL; JKLM; LMNO; MNOP; MNOQ; NOQR; EFGH; FGHI; GHIJ; HIJK; ABCDI; BCDIJ; CDIJK; IJKLM; JKLMN; KLMNO; LMNOP; LMNOQ; MNOQR; EFGHI; FGHIJ; GHIJK; HIJKL; ABCDIJ; BCDIJK; CDIJKL; DIJKLM; IJKLMN; JKLMNO; KLMNOP; KLMNOQ; LMNOQR; EFGHIJ; FGHIJK; GHIJKL; HIJKLM; ABCDIJK; BCDIJKL; CDIJKLM; DIJKLMN; IJKLMNO; JKLMNOP; JKLMNOQ; KLMNOQR; EFGHIJK; FGHIJKL; GHIJKLM; HIJKLMN; ABCDIJKL; BCDIJKLM; CDIJKLMN; DIJKLMNO; IJKLMNOP; IJKLMNOQ; JKLMNOQR; EFGHIJKL; FGHIJKLM; GHIJKLMN; HIJKLMNO; ABCDIJKLM; BCDIJKLMN; CDIJKLMNO; DIJKLMNOP; DIJKLMNOQ; IJKLMNOQR; EFGHIJKLM; FGHIJKLMN; GHIJKLMNO; HIJKLMNOP; HIJKLMNOQ; ABCDIJKLMN; BCDIJKLMNO; CDIJKLMNOP; CDIJKLMNOQ; DIJKLMNOQR; EFGHIJKLMN; FGHIJKLMNO; GHIJKLMNOP; GHIJKLMNOQ; HIJKLMNOQR; ABCDIJKLMNO; BCDIJKLMNOP; GHIJKLMNOQ; HIJKLMNOQR; ABCDIJKLMNO; BCDIJKLMNOQ; CDIJKLMNOQR; EFGHIJKLMNO; FGHIJKLMNOP; FGHIJKLMNOQ; GHIJKLMNOQR; ABCDIJKLMNOP; ABCDIJKLMNOQ; BCDIJKLMNOQR; EFGHIJKLMNOP; EFGHIJKLMNOQ; FGHIJKLMNOQR; ABCDIJKLMNOQR; EFGHIJKLMNOQR; S; T; U; V; W; ST; TU; UV; VW; STU; TUV; UVW; STUV; TUVW; STUVW.

Схема 41

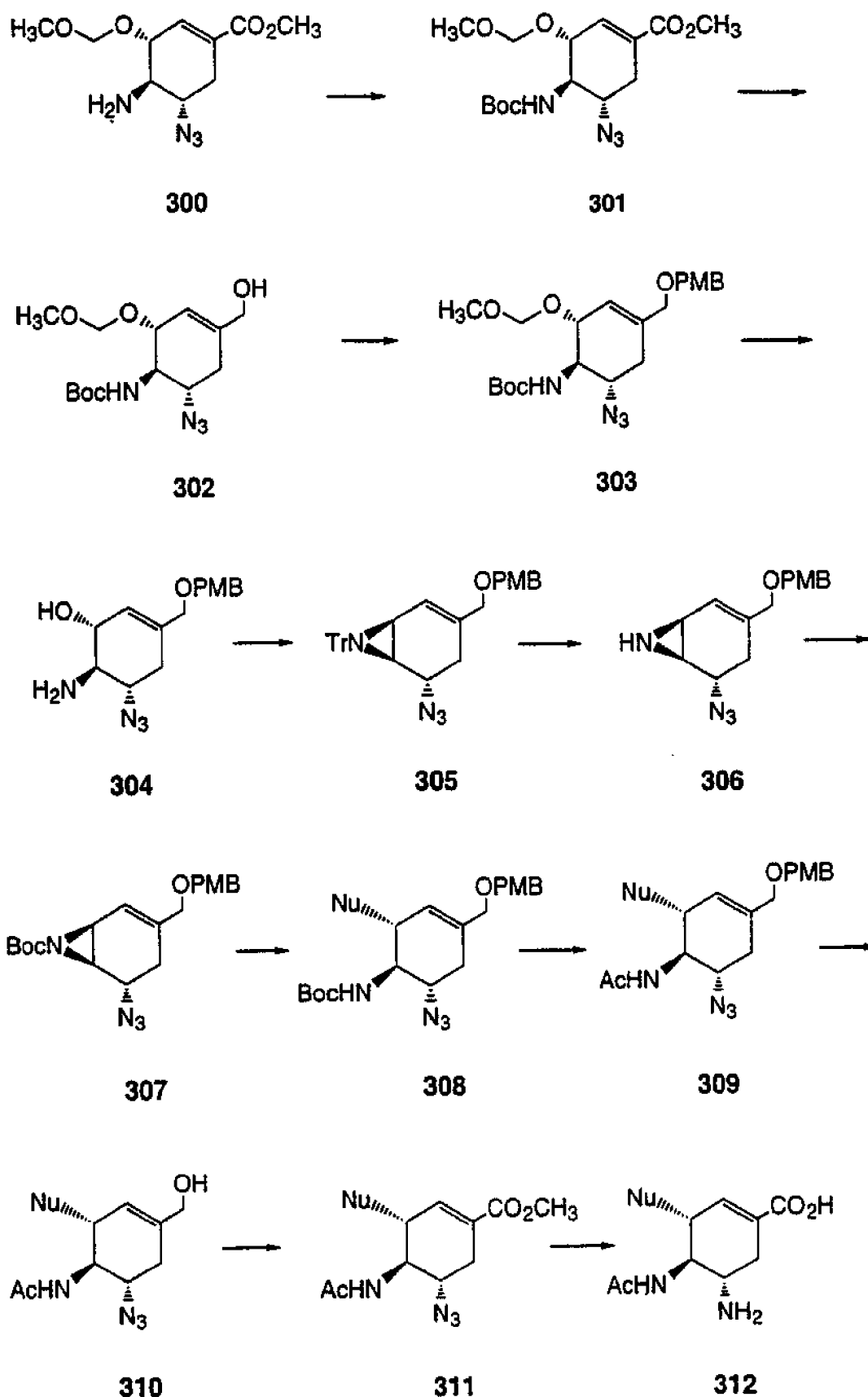


Схема 41

Амін 300 (проміжний продукт в Прикладі 52, за бажанням очищений перед використанням) обробляється Вос ангідридом з метою отримання моно Вос захищеного аміну 301. Таку трансформацію можна знайти в Greene,

T.W. "Protective Groups in Organic Synthesis" ("Захисні групи в органічному синтезі") 2nd Ed. (John Wiley & Sons, New York, 1991) сторінки 327-328.

Метилловий ефір відновлюється до відповідного первинного алілового спирту 302 за допомогою DIBAL при низькій температурі. Таке перетворення описано Garner, P. and Park, J.M., "J. Org. Chem.", 52:2361 (1987).

Первинний спирт 302 захищається як його похідний р-метоксибензил ефір 303 обробкою 4-метоксибензил хлоридом при лужних умовах. Таке перетворення описано в Horita, K. et al., "Tetrahedron", 42:3021 (1986).

MOM і Boc групи, що захищають, сполуки 303 видаляються обробкою TFA/CH₂Cl₂ з метою отримання зміно спирта 304. Таку трансформацію можна знайти в Greene, T.W. "Protective Groups in Organic Synthesis" ("Захисні групи в органічному синтезі") 2nd Ed. (John Wiley & Sons, New York, 1991).

Перетворення сполуки 304 на відповідний тритіл захищений азіридин 305 виконується за допомогою послідовної двохетапної реакції в одному об'ємі: 1) TrtClDEA, 2) MsCl/TEA. Така трансформація була описана раніше.

Після цього азіридин 305 перетворюється на відповідну Boc захищену похідну 307 відщепленням спочатку тритилової групи за допомогою HCl/ацетон з метою отримання сполуки 306. Така трансформація описана в Hanson, R.W. and Law, H.D. "J. Chem. Soc.", 7285 (1965). Після цього азіридин 306 перетворюється на відповідну Boc захищену похідну 307 обробкою Boc ангідридом. Таке перетворення описано в Fitremann, J., et al. "Tetrahedron Lett.", 35:7285 (1994).

Аліловий азіридин 307 розкривається вибірково в аліловій позиції вуглецевим нуклеофілом, який доставляється через мідь органічну сполуку вищого порядку в присутності BF₃Et₂O при низькій температурі з метою отримання розкритого адукту 308. Таке розкриття описано в Hudlicky, N., et al. "Synlett" 1125 (1995).

Вое захищений амін 308 перетворюється на N-ацетил похідну 309 послідовно в два етапи: 1) TFA/CH₂Cl₂; 2) Ac₂O/піридин. Таку трансформацію можна знайти в Greene, T.W. "Protective Groups in Organic Synthesis" ("Захисні групи в органічному синтезі") 2nd Ed. (John Wiley & Sons, New York, 1991) сторінки 327-328 і сторінки 351-352.

Бензиловий ефір 309 деблокується сполукою DDQ при кімнатній температурі з метою отримання первинного алілового спирту 310. Така трансформація описана в Horita, K. et al., "Tetrahedron", 42:3021 (1986).

Спирт 310 окислюється і перетворюється в однооб'ємній реакції на метиловий ефір 311 через окислення Корея, використовуючи MnO₂/AcOH/MeOH/NaCN. Таку трансформацію можна знайти в Corey, E.J., et al. "J. Am. Chem. Soc.", 90:5616 (1968).

Азидо ефір 311 перетворюється на амінокислоту 312 послідовно в два етапи: 1) Ph₃P/H₂O/THF; 2) KOH/THF. Таке перетворення було описано раніше.

Схема 42

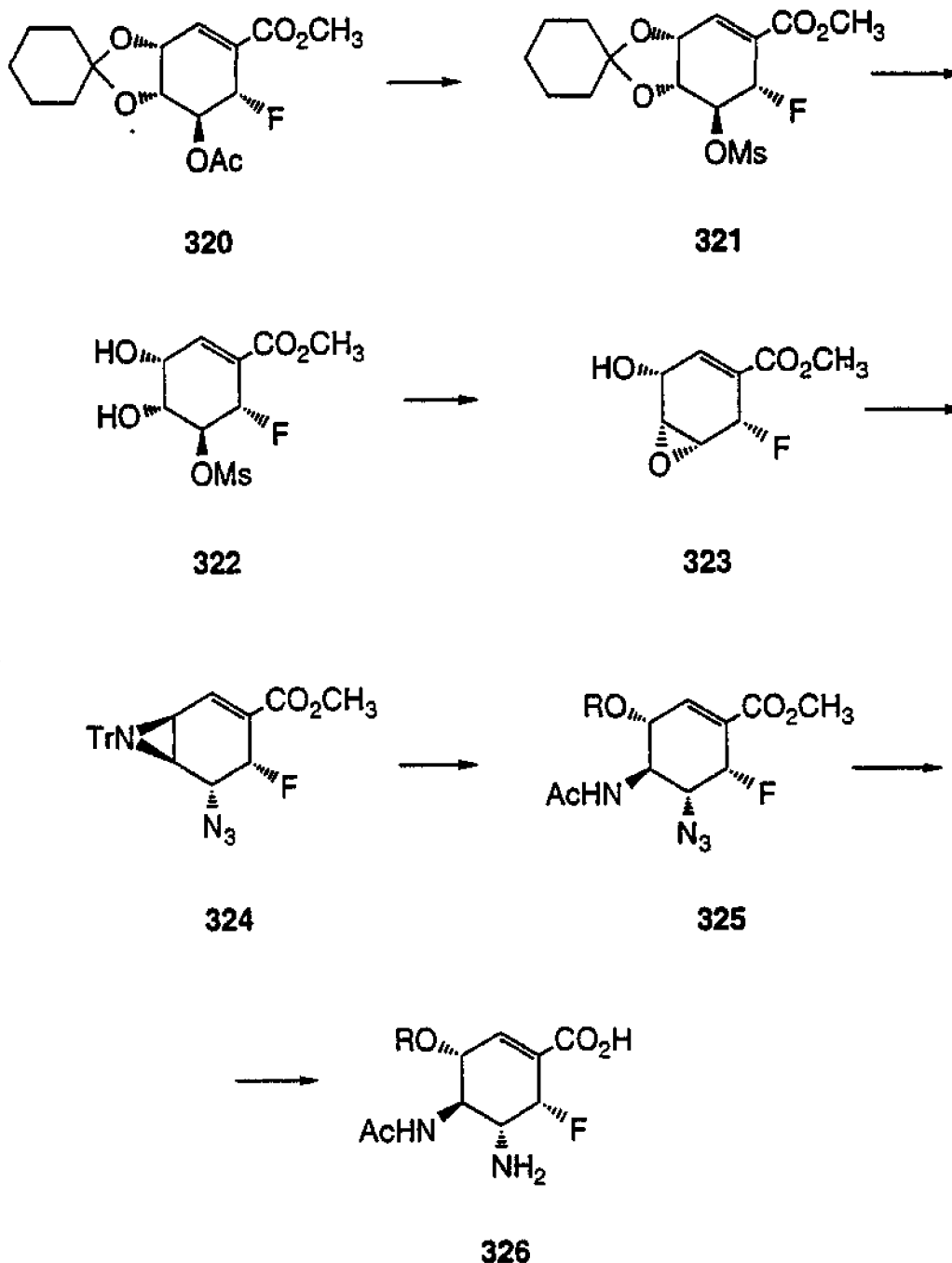


Схема 42

Відомий фтор ацетат 320 (Sutherland, J.K., et. al. "J. Chem. Soc. Chem. Commun." 464 (1993)) деблокують до вільного спирту і після цього перетворюють на відповідний мезилат 321 в два етапи: 1) NaOMe; 2) MsCl/TEA. Такі трансформації можна знайти в Greene, T.W. "Protective Groups in Organic Synthesis" ("Захисні групи в органічному синтезі") 2nd Ed. (John Wiley & Sons, New York, 1991).

Деблокування сполуки 321 в кислотних умовах дає діол 322, який зазнає циклізації в епоксидний спирт 323 в лужних умовах. Така трансформація була описана раніше.

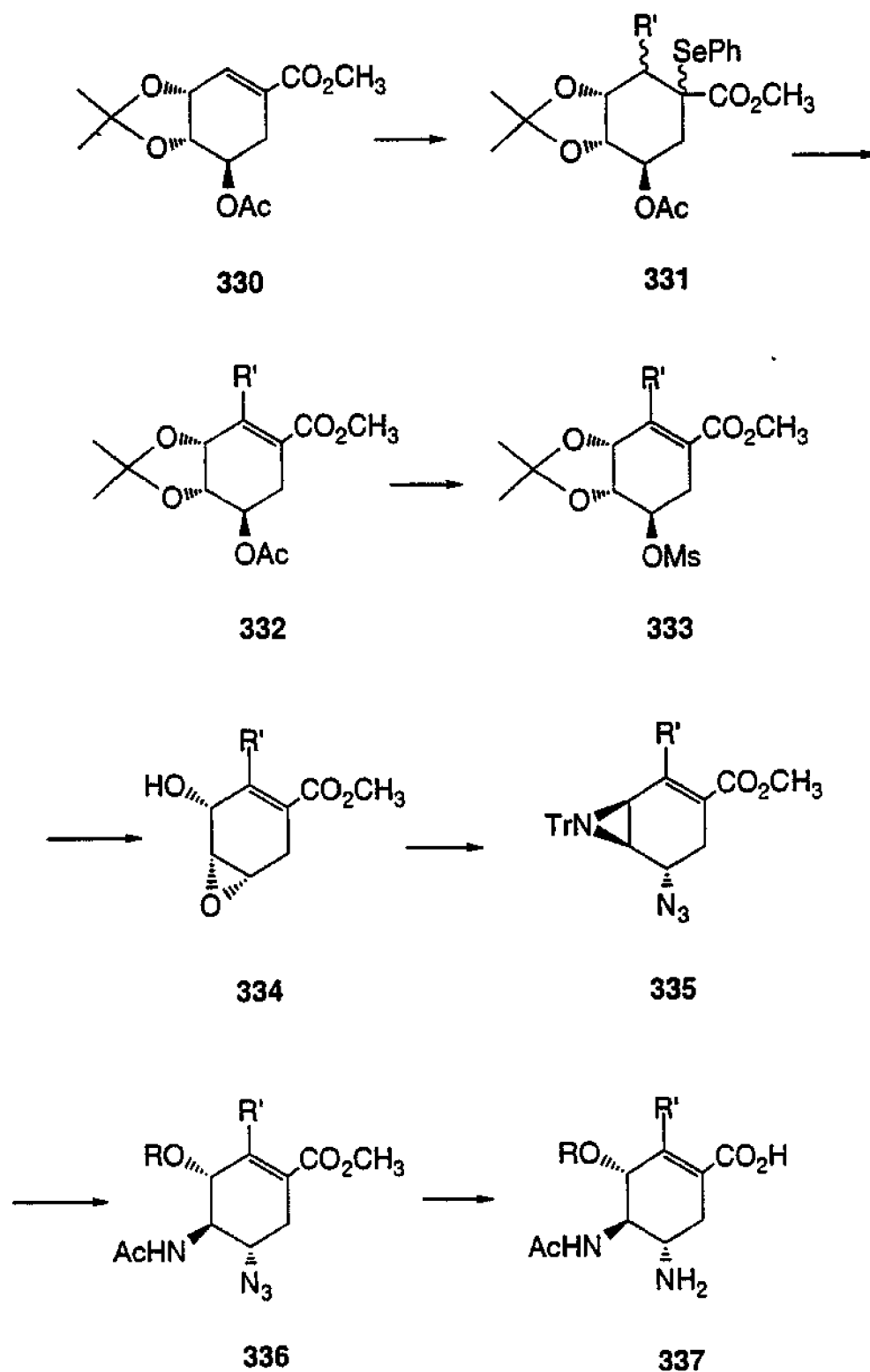
Перетворення сполуки 323 на N-третил захищений азиридин 324 виконують за допомогою послідовності, що наведена: 1) MOMCl/TEA; 2) NaN₃/NH₄Cl; 3) MsCl/TEA; 4) PPh₃/TEA/H₂O; 5) NaN₃/NH₄Cl; 6) HCl/MeOH; 7) I) TrCl, ii) MsCl/TEA. Така послідовність була описана раніше.

Після цього азиридин 324 розкривають відповідним спиртом в умовах кислот Льюїса і далі обробляють Ac₂O/піридином з метою отримання ацетильованого продукту 325. Така трансформація була описана раніше.

Послідовно в два етапи ефір 325 перетворюють на відповідну амінокислоту 326: 1) PPh₃/H₂O/THF; 2) KOH/THF. Така трансформація була описана раніше.

Патент Сполучених Штатів №5214165 і, зокрема, "Опис і Приклади", з колонки 9, рядок 61, по колонку 18, рядок 26, описує приготування 6A і 6B фтор шикімової кислоти. Ці фтор сполуки є зручними вихідними

Схема 43



276 Схема 43

Ненасичений ефір 330 (який можна отримати стандартними методами ацетилювання із ацетонідового спирту та описаний в Campbell, M. M., et. al., "Synthesis", 179 (1993)) піддають реакції з відповідною мідь-органічною сполукою, де R - це ліганд, який повинен бути перенесеним з мідь-органічної сполуки. Після цього отриманий в результаті проміжний продукт зв'язується з PhSeCl для отримання сполуки 331, яка в свою чергу обробляється 30% H₂O₂ з метою отримання А,В-ненасиченого ефіру 332. Таку трансформацію можна знайти в Hayashi, Y., et. al., "J. Org. Chem." 47:3428 (1982).

Після цього ацетат 332 послідовно в два етапи перетворюють на відповідний мезилат 333: 1) NaOMe/MeOH; 2) MsCl/TEA. Така трансформація була описана раніше і також може бути знайдена в Greene, T.W. "Protective

Groups in Organic Synthesis" ("Захисні групи в органічному синтезі") 2nd Ed. (John Wiley & Sons, New York, 1991).

Після цього ацетонід 333 послідовно в два етапи перетворюють на епоксид 334: 1) p-TsOH/MeOH/ Δ ; 2) DBU/THF. Така трансформація була описана раніше.

5 Перетворення епоксиду 334 в N-третил азиридин 335 виконують в послідовності, що наведена: 1) MOMCl/TEA; 2) NaN₃/NH₄Cl; 3) MsCl/TEA; 4) PPh₃/TEA/H₂O; 5) NaN₃/NH₄Cl; 6) HCl/MeOH; 7) i) TrCl, ii) MsCl/TEA. Така послідовність була описана раніше.

Після цього азиридин 335 розкривають відповідним спиртом в умовах кислот Льюїса і далі обробляють Ac₂O/піридином з метою отримання ацетильованого продукту 336. Така трансформація була описана раніше.

10 Послідовно в два етапи азидо ефір 336 перетворюють на відповідну амінокислоту 326: 1) PPh₃/H₂O/THF; 2) KOH/THF. Така трансформація була описана раніше.

Схеми 44 і 45 розглядаються на прикладах.

Схема 44

15

20

25

30

35

40

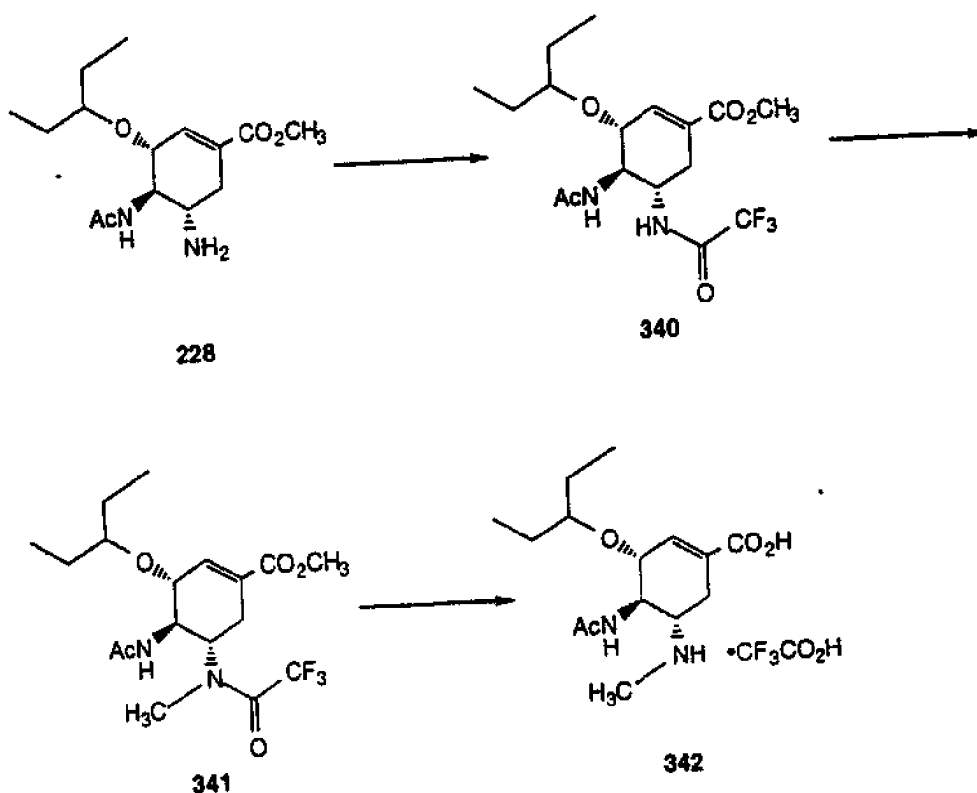


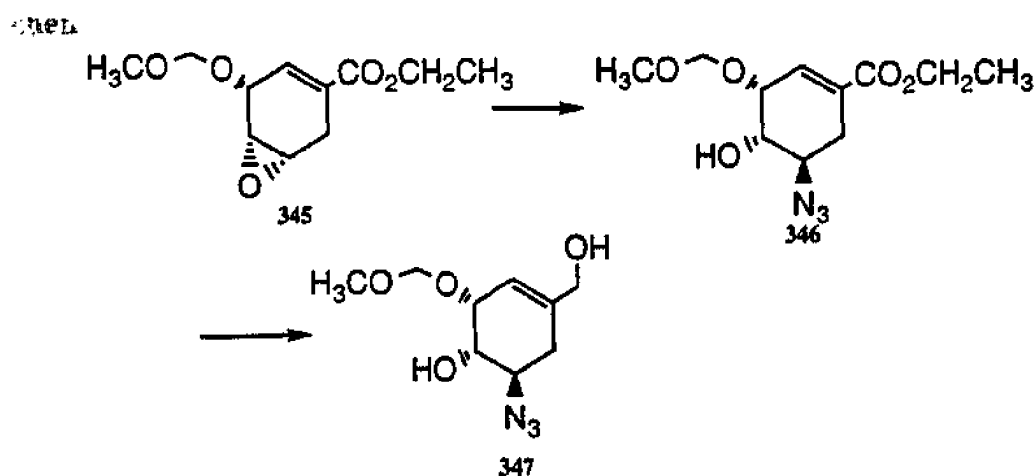
Схема 45

45

50

55

60



65 Модифікація вихідних матеріалів зразків з метою утворення груп E₁ була описана у подробицях та не буде розглядатись в цьому розділі. Дивись Fleet, G.W.J., et. al.; "J. Chem. Soc. Perkin Trans. I", 905-908 (1984); Jee, Ying K. et. al.; "J. Med. Chem.", 33:2437-2451 (1990); Olson, R.E. et. al.; "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 4(18):2229-2234 (1994); Santella, J.B. III et. al.; "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters",

4(18):2235-2240 (1994); Judd, D.B. et. al.; "J. Med. Chem.", 37:3108-3120 (1994) і Lombaert, S. De et. al.; "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 5(2):151-154 (1994),

Е-, сірчані аналоги сполук карбонової кислоти винаходу готуються будь-якими стандартними методами. Наприклад, але не обмежуючись ним, карбонові кислоти відновлюють до спиртів за допомогою стандартних методів. Спирти перетворюють на галогеніди або ефіри сульфенової кислоти за допомогою стандартних методів, і отримані в результаті цього сполуки піддають реакції з NaSH з метою отримання сульфідів. Такі реакції описані в Patai, "The Chemistry of the Thiol Group" ("Хімія тиол-груп") (John Wiley, New York, 1974), pt. 2, і зокрема сторінки 721-735.

Модифікації кожної з наведених вище схем дають різні варіанти конкретних зразкових матеріалів, виготовлених вище. Цитовані вище джерела, що описують зручні методи органічного синтезу, можуть використовуватися для втілення таких модифікацій.

В кожній з наведених вище зразкових схем може бути корисним відділення продуктів реакції один від одного і/або від вихідних матеріалів. Бажані продукти з кожного етапу або серії етапів відділяють і/або очищають (далі по тексті відділяють) до бажаного ступеня гомогенності за допомогою загально прийнятих методів. Звичайно методи відділення включають багатофазну екстракцію, кристалізацію з розчинника або з суміші розчинників, дистиляцію, сублімацію або хроматографію. Хроматографія може включати будь-яке число методів, включаючи, наприклад, витіснену за розміром або іонообмінну хроматографію, рідинну хроматографію високого, середнього або низького тиску, аналітичну і препаративну хроматографію в тонкому або товстому шарі, а також техніку аналітичної хроматографії в тонкому шарі і флеш-хроматографію.

Інший клас методів відділення включає обробку суміші реагентом, підібраним для зв'язування або переведення в інший стан відділених від бажаного продукту вихідних матеріалів, які не прореагували, побічних продуктів реакції або подібних. Такі реагенти включають адсорбенти або абсорбенти, такі як активоване вугілля, молекулярні сита, іонообмінні середовища або подібні до них. Також реагенти можуть бути кислотами, у випадку лужних матеріалів - лугами, у випадку кислотних матеріалів - зв'язуючими реагентами, такими як антитіла, зв'язуючі протеїни, вибірні хелатоутворювачі, такі як краун-ефіри, реагенти іонної екстракції рідина/рідина (LIX) або подібні до них.

Вибір відповідних методів відділення залежить від хімічної природи матеріалів. Наприклад, від точки кипіння і молекулярної маси в дистиляції і сублімації, від присутності або відсутності полярних функціональних груп, що виявляється хроматографією, стабільності матеріалів в кислотному і лужному середовищі при багатофазній екстракції, і так далі. Кваліфікований спеціаліст буде обирати техніку, яка напевне приведе до бажаного виділення.

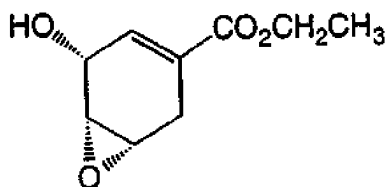
На всю згадану вище літературу і патенти спеціально введені посилання в місцях їх цитування. На цитовані конкретні розділи або сторінки згаданих вище праць теж введені посилання. Винахід був описаний в подробицях, достатніх, щоб дозволити рядовому спеціалісту виготовити і використати композицію згідно з наведеними пунктами формули винаходу. Безперечно, можуть бути зроблені певні модифікації методів і складу наведених пунктів формули винаходу в межах цього винаходу.

Приклади

Загальні положення

Наведені приклади посилаються на Схеми.

Деякі приклади представлені декілька разів. В прикладах, що повторюються, умови проведення реакції, такі як час, температура, концентрація та подібні, і вихід реакції були в межах нормального експериментального діапазону. В деяких прикладах, що повторюються, були зроблені значні модифікації; в цих випадках отримані результати, які значно відрізняються від тих, що вже описані. В прикладах, де використовуються різні вихідні матеріали, ці відмінності позначені. У випадку, коли в прикладах, що повторюються, є посилання на "відповідний" аналог сполуки, такий як "відповідний етиловий ефір", то мають на увазі, що в протилежному разі присутня група - в цьому випадку, звичайно, метиловий ефір - береться як подібна група, модифікована як наведено. Наприклад, "відповідний етиловий ефір сполуки 1" є .



500

Приклад 1

Епокси спирт 1: Готують із шикімової кислоти за допомогою процедури, наведеної в McGowan and Berchtold, "J. Org. Chem.", 46:2381 (1981).

Приклад 2

Епокси аліловий ефір: До розчину епокси спирту 1 (2.37г, 14.08 ммол) в сухому бензолі (50мл) однією порцією додали талій(I)етоксид (1.01мл). Після 2 годин продукт реакції було сконцентровано в вакуумі, і осад розчинили в ацетонітрилі. Після цього додали аліл йодид (3.0мл) і суміш перемішувалась 16 годин в темному місці. Твердий осад було відфільтровано через броунмеліритовий (целітовий) фільтр і відмито в хлороформі. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія (40% EtOAc в гексані), дало 1.24г (42%) сполуки 2 в

вигляді непрозорого в'язкого масла.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): Δ 6.75 (1H, m); 6.10-5.90 (1H, m, -CH=, аліл); 5.40-5.15 (2H, m, =CH₂, аліл); 4.47-4.43 (1H, m); 4.30-4.15 (2H, m, -CH₂-, аліл); 3.73 (3H,s); 3.55-3.50 (1H, m); 3.45-3.40 (1H, m); 3.15-3.00 (1H, dm, J=19.5Гц), 2.50-2.35 (1H, dm, J=2.7,19.5 Гц).

Приклад 3

Азидо спирт 3:

Епоксид 2 (1,17г, 5.57 ммол), азид натрію (1.82г) і хлорид амонію (658мг) 18 годин нагрівали в колбі із зворотним холодильником в MeOH/H₂O (8:1) (35мл). Після цього продукт реакції було сконцентровано в вакуумі, і осад розподілено між етиловим ефіром і водою. Органічний шар був відмитий соляним розчином і висушений. Згущення в вакуумі дало 1.3г (92%) сполуки 3 в вигляді непрозорого масла, яке використовувалось без подальшого очищення.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): Δ 6.95-6.85 (1H, m); 6.00-5.85 (1H, m, -CH=, аліл); 5.35-5.25 (2H, m, =CH₂, аліл); 4.25-4.10 (2H, m, -CH₂-, аліл); 4.12 (1H, bt, J=4.2 Гц); 3.95-3.75 (2H, m); 3.77 (3H,s); 2.85 (1H, dd, J=5.3, 18.3Гц), 2.71 (1H, bs); 2.26 (1H, dd, J=7.2,18.3Гц).

Приклад 4

Азиридин 4: До розчину спирту 3 (637мг, 2.52 ммол) в CH₂Cl₂, який охолоджено до 0°C, додали DMAP (декілька кристалів) і триетил амін (442мкл). Після цього додали MsCl і перемішували реакційний об'єм 2 години при 0°C. Летучі речовини були видалені, і осад розподілили між етиловим ефіром і водою. Органічний шар був відмитий насиченим бікарбонатом, соляним розчином і після цього висушений. Згущення в вакуумі дало 881 мг неочищеного мезилату.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): Δ 6.87-6.84 (1H, s); 6.00-5.85 (1H, m, -CH=, аліл); 5.40-5.25 (2H, m, =CH₂, аліл); 4.72 (1H, dd, J=3.9, 8.5Гц); 4.32 (1H, bt, J=3.9Гц); 4.30-4.15 (2H, m, -CH₂-, аліл); 3.77 (3H, s); 3.14 (3H, s); 2.95 (1H, dd, J=5.7, 18.6Гц), 2.38 (1H, dd, J=6.7, 18.6Гц).

Неочищений мезилат розчиняли в сухому THF (20мл) і обробляли Ph₃P (727 мг). Після 3-годинного перемішування при кімнатній температурі додавали воду (15мл) і твердий NaHCO₃ (1.35г) і суміш перемішували всю ніч при кімнатній температурі. Після цього продукт реакції було сконцентровано в вакуумі і осад розподілено між EtOAc, насиченим бікарбонатом і соляним розчином. Органічний шар був виділений і висушений над MgSO₄. Згущення в вакуумі і флеш- хроматографія осаду дали 170мг (33%) азиридину 4 у вигляді блідо-жовтого масла.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): Δ 6.82-6.80 (1H, m); 6.04-5.85 (1H, m, -CH=, аліл); 5.35-5.20 (2H, m, =CH₂, аліл); 4.39 (1H, bd, J=2.4Гц); 4.20-4.05 (2H, m, -CH₂-, аліл); 3.73 (3H,s); 2.90-2.80 (1H, bd, J=18.9Гц); 2.65-2.40 (2H, m).

Приклад 5

N-ацетил азиридин 5: Азиридин 4 (170мг, 0.814 ммол) розчиняли в CH₂Cl₂ (2мл) і піридині (4мл) і охолоджували до 0°C. Після цього додавали ацетил хлорид (87мкл) і реакційний об'єм перемішували 1 годину. Летучі речовини були видалені в вакуумі, і осад розподілили між етиловим ефіром, насиченим бікарбонатом і соляним розчином. Органічний шар був виділений і висушений над MgSO₄. Згущення дало 196мг (96%) неочищеної сполуки 5, яка використовувалась без подальшого очищення.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): Δ 6.88-6.86 (1H, m); 6.00-5.85 (1H, m, -CH=, аліл); 5.40-5.20 (2H, m, =CH₂, аліл); 4.45-4.40 (1H, m); 4.16 (2H, d, J=6.0Гц, -CH₂-, аліл); 3.76 (3H,s); 3.00-2.95 (2H, m); 2.65 (1H, bd, J=18.5Гц); 2.14 (3H, s).

Приклад 6

Азидо аліловий ефір 6: Азиридин 5 (219мг, 0.873 ммол), азид натрію (426мг) і хлорид амонію (444мг) в сухому DMF (7мл) гріли при 65°C в аргонівій атмосфері на протязі ночі. Продукти реакції виливали в насичений бікарбонат/соляний розчин і піддавали екстракції етиловим ефіром декілька разів. Зібрані ефірні шари відмивали соляним розчином і висушували. Згущення, за яким слідувала флеш-хроматографія (тільки EtOAc), дало 77мг (35%) азидо аміну, який розчиняли в CH₂Cl₂ (1мл) і піридині (1мл) і охолоджували до 0°C. Додавали ацетил хлорид (38 мкл), через 45 хвилин додавали твердий NaHCO₃ і під вакуумом видаляли летучі речовини. Осад розподіляли між EtOAc і соляним розчином. Органічний шар висушували над MgSO₄ і піддівали згущенню в вакуумі. Флеш-хроматографія (тільки EtOAc) дала 90мг (90%) сполуки 6.

¹H ЯМР (500МГц, CDCl₃): Δ 6.86 (1H, bt, J=2.2Гц); 6.95-5.82 (1H, m, CH=, аліл); 5.68 (1H, bd, J=7.3Гц); 5.35-5.20 (2H, m, =CH₂, аліл); 4.58-4.52 (1H, m); 4.22-4.10 (2H, m); 4.04 (1H, dd, J=5.9, 12.5Гц); 3.77 (3H,s); 3.54-3.52 (1H, m); 2.89 (1H, dd, J=5.9, 17.6Гц); 2.32-2.22 (1H, m); 2.06 (3H, s).

Приклад 7

Азидо діол 7: До розчину олефіну 6 (90мг, 0,306 ммол) в ацетоні (3мл) і воді (258мкл) додавали N-метил морфолін-N-оксид (39мг) і OsO₄ (73мкл 2.5% вага/вага розчину в t-бутанолі). Після цього реакційний об'єм перемішували на протязі 3 діб при кімнатній температурі. Додавали твердий гідросульфід натрію і після 20 хвилинного перемішування продукти реакції фільтрували через броунмеліритовий (целітовий) фільтр і відмивали великою кількістю ацетону. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія (10% MeOH в CH₂Cl₂), дали 50мг (50%) діолу 7.

¹H ЯМР (300МГц, CD₃CN): Δ 6.80-6.70 (1H, m); 4.20-4.15 (1H, bm); 3.95-3.80 (1H, m); 3.80-3.25 (6H, m); 3.70 (3H, s); 3.10 (1H, bs); 2.85 (1H, bs); 2.85-2.75 (1H, m); 2.30-2.15 (1H, m), 2.16 (1H, bs); 1.92 (3H, s).

Приклад 8

Діол амінокислоти 8: Розчин діолу 7 (23мг, 0,07 ммол) в THF (1мл) обробляли водним розчином КОН (223мкл, 0,40М розчин) при кімнатній температурі. Після 1.5 годинного перемішування реакція була підкислена до pH=4

іонообмінною смолою Amberlite IR-120 (плюс). Смоли фільтрували і відмивали MeOH. Згущення в вакуумі дало неочищену карбонову кислоту, яку розчиняли в етанолі (1.5мл). До цього розчину додавали каталізатор Ліндпара (Lindlar) (20мг) і реакційний об'єм перемішували 20 годин у водневій атмосфері (1атм через балон). Реакційну суміш фільтрували через броунмеліритовий (целітовий) фільтр і відмивали гарячим етанолом і водою. Етанол видаляли під вакуумом і отриманий в результаті водяний шар ліофілізували з метою отримання суміші бажаної амінокислоти 8 і вихідного азиду 7 в вигляді білого порошку. Сполука 8:

^1H ЯМР (500МГц, D_2O): Δ 6.5 (1H, s); 4.24-4.30 (2H, m); 4.25-4.18 (1H, m); 3.90-3.55 (5H, груповий m); 2.96-2.90 (1H, m); 2.58-2.50 (1H, груповий m); 2.12 (3H, s).

Приклад 9

Сполука 62: Суспензія хінної кислоти (60г), циклогексанону (160мл) і толуолсульфонової кислоти (600мг) в бензолі (450мл) 14 годин нагрівали в колбі із зворотним холодильником з реактивом Діна-Старка (Dean-Stark). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і виливали в насичений розчин NaHCO_3 (150мл). Водяний шар екстрагували CH_2Cl_2 (3х). Зібрані органічні шари відмивали водою (2х), соляним розчином (1х) і висушували над Na_2SO_4 . Згущення дало білувату тверду речовину, яку рекристалізували з ефіру (75г, 95%):

^1H ЯМР (CDCl_3) Δ 4.73 (dd, $J=6.1$, 2.5Гц, 1H), 4.47 (ddd, $J=7.0$, 7.0, 3.0Гц, 1H), 4.30 (ddd, $J=5.4$, 2.6, 1.4Гц, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.66 (d, $J=11.7$ Гц, 1H), 2.40-2.15 (m, 3H), 1.72-1.40 (m, 10H).

Приклад 10

Сполука 63: До розчину лактону 62 (12.7г, 50 ммол) в метанолі додали однією порцією метоксид натрію (2.7г, 50 ммол). Суміш перемішували 3 години при кімнатній температурі, і погасили оцтовою кислотою (3мл) і перемішували ще 10 хвилин. Суміш вилили в насичений розчин NH_4Cl (300мл), і екстрагували CH_2Cl_2 (3х). Зібрану органічну фазу відмивали соляним розчином (1х) і висушували над MgSO_4 . Очищення методом флеш-хроматографії на колонці (Гексан/ EtOAc =1/1 до 1/2) дала діол (11.5г, 80%) і вихідний матеріал (1.2г, 10%):

^1H ЯМР (CDCl_3) Δ 4.47 (ddd, $J=7.4$, 5.8, 3.5Гц, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.45 (s, 1H), 2.47 (d, $J=3.3$ Гц, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.10 (dd, $J=11.8$, 4.3Гц, 1H), 1.92-1.26 (m, 10H).

Приклад 11

Сполука 64: До суміші діолу 63 (1.100г, 3.9 ммол), молекулярних сит (3А, 2.2г) і піридину (1.1г) в CH_2Cl_2 (15мл) додали однією порцією РСС (3.3г, 15.6 ммол). Суміш перемішували 26 годин при кімнатній температурі і розводили ефіром (30мл). Суспензію фільтрували через броунмеліритовий (целітовий) фільтр і відмивали ефіром (2х20мл). Зібраний ефір відмивали соляним розчином (2х) і висушували над MgSO_4 . Згущення і очистка методом флеш-хроматографії на колонці (Гексан/ EtOAc =3/1) дали кетон (0.690г, 67%):

^1H ЯМР (CDCl_3) Δ 6.84 (d, $J=2.8$ Гц, 1H), 4.69 (ddd, $J=6.4$, 4.9, 1.6Гц, 1H), 4.30 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.45 (d, $J=22.3$ Гц, 1H), 2.86 (m, 1H), 1.69-1.34 (m, 10H).

Приклад 12

Сполука 28: До розчину кетону 64 (0.630г, 2.4 ммол) в MeOH (12мл) при 0°C додали NaBH_4 і витримали 30 хвилин. Суміш перемішували додатково 1.5 години і погасили 15мл насиченого розчину NH_4Cl . Розчин екстрагували CH_2Cl_2 (3х) і зібраний органічний екстракт висушували над MgSO_4 . Очищення методом флеш-хроматографії на колонці (Гексан/ EtOAc =2/1) дало спирт (0.614г, 97%):

^1H ЯМР (CDCl_3) Δ 6.94 (d, $J=0.5$ Гц, 1H), 4.64 (ddd, $J=9.8$, 6.7, 3.2Гц, 1H), 4.55 (dd, $J=7.1$, 4.2Гц, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.04 (dd, $J=16.5$, 2.1Гц, 1H), 2.73 (d, $J=10.2$ Гц, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.65-1.29 (m, 10H).

Приклад 13

Сполука 66: Спирт 28 (2.93г, 10.9 ммол) і толуолсульфонова кислота (1.5г) були розчинені в ацетоні (75мл), і суміш перемішували 15 годин при кімнатній температурі. Після цього реакцію зупинили водою (30мл), і підлужили концентрованою $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ до pH=9. Ацетон видалили при зниженому тиску, і водна фаза була екстрагована CH_2Cl_2 (3х). Зібрані органічні екстракти відмили соляним розчином (1х) і висушили над H_2SO_4 . Згущення дало бажаний продукт:

^1H ЯМР (CDCl_3) Δ 7.01 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.71-2.27 (m, 2H), 2.02(s, 3H), 1.98(s, 3H).

Приклад 14

Сполука 67: До розчину спирту 66 (10.9 ммол) в CH_2Cl_2 (60мл) при 0°C додали піридин (4.4мл, 54.5 ммол), після цього додали триметилацетил хлорид (2.7мл, 21.8 ммол). Суміш нагріли до кімнатної температури і перемішували 14 годин. Суміш розбавили CH_2Cl_2 , відмили водою (2х) і соляним розчином (1х) і висушили над MgSO_4 . Очищення флеш-хроматографією на колонці (Гексан/ EtOAc =9.1) дало диефір (2.320г, 68%):

^1H ЯМР (CDCl_3) Δ 6.72 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.72-2.49 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.23 (s, 9H).

Приклад 15

Сполука 68: Диефір 67 (2.32г, 2.3 ммол) розчинили в суміші ацетон/ H_2O (1/1, 100мл) і гріли 16 годин при температурі 55°C. Розчинники видалили, додали воду (2х50мл) і випарили. Згущення толуолом (2х50мл) дало діол, який використовувався без подальшого очищення:

^1H ЯМР (CDCl_3) Δ 6.83 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.68-2.41 (m, 2H), 1.22 (s, 9H).

Приклад 16

Сполука 69: До розчину діолу 68 (0.410г, 1.5 ммол) в THF (8мл) при 0°C додали триетиламін (0.83мл, 6.0 ммол), після нього повільно додали тіоніл хлорид (0.33мл, 4.5 ммол). Суміш розігріли до кімнатної температури

і перемішували 3 години. Суміш розбавили CHCl_3 , відмили водою (3х) і соляним розчином (1х) і висушили над MgSO_4 . Очищення методом флеш-хроматографії на колонці (Гексан/ EtOAc =5/1) дало екзо/ендо суміш (0.430г, 90%):

^1H ЯМР (CDCl_3) Δ 6.89-6.85 (m, 1H), 5.48-4.84 (m, 3H), 3.80, 3.78 (s, 3H), 2.90-2.60 (m, 2H), 1.25, 1.19 (s, 9H).

Приклад 17

Сполука 70: Суміш сульфону 69 (0.400г, 1.3 ммол) і азиду натрію (0.410г, 6.29 ммол) в DMF перемішували 20 годин. Після цього реакційну суміш розбавили етилацетатом, відмили насиченим розчином NH_4Cl , водою, соляним розчином і висушили над MgSO_4 . Згущення дало азид (0.338г, 90 %):

^1H ЯМР (CDCl_3) Δ 6.78 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.00-2.60 (m, 2H), 1.21 (s, 9H).

Приклад 18

Сполука 71: До розчину спирту 70 (0.338г, 1.1 ммол) в CH_2Cl_2 (11мл) при 0°C додали триетиламін (0.4мл, 2.9 ммол), після чього повільно додали метилсульфон хлорид (0.18 мл, 2.3 ммол). Суміш перемішували 30 хвилин при температурі 0°C і розбавили CH_2Cl_2 . Органічні шари відмивали водою (2х), соляним розчином і висушували над MgSO_4 . Очищення методом флеш-хроматографії на колонці (Гексан/ EtOAc =3/1) дало бажану сполуку (0.380г, 82%):

^1H ЯМР (CDCl_3) Δ 6.82 (m, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.76 (dd, $J=7.3$, 1.4Гц, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.82-2.61 (m, 2H), 1.21 (s, 9H).

Приклад 19

Сполука 72: Суміш азиду 71 (0.380г, 0.94 ммол) трифенілфосфіну (0.271г, 1.04 ммол) в THF (19мл) перемішували 2 години. Реакція була зупинена водою (1.9мл) і триетиламіном (0.39мл, 2.82 ммол), після чого суміш перемішували 14 годин.

Розчинники видалили при зниженому тиску і суміш використовували для наступного етапу. До розчину вищенаведеної суміші в CH_2Cl_2 (20мл) при 0°C додали піридин (0.68мл, 8.4 ммол), після чього повільно додали ацетил хлорид (0.30мл, 4.2 ммол). Суміш перемішували 5 хвилин при температурі 0°C і розбавили етилацетатом. Суміш відмивали водою (2х), соляним розчином (1х) і висушували над MgSO_4 . Очищення методом флеш-хроматографії на колонці (Гексан/ EtOAc =3/1) дало азіридин (0.205г, 83%):

^1H ЯМР (CDCl_3) Δ 7.19 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.85 (dd, $J=7.0$, 1.6Гц, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.14 (s, 9H).

Приклад 20

Сполука 73: Суміш азіридину 72 (0.200г, 0.68 ммол), азиду натрію (0.221г, 3.4 ммол) і хлориду амонію (0.146г, 2.7 ммол) в DMF (10мл) перемішували 14 годин при кімнатній температурі. Після цього суміш розбавили етилацетатом і відмивали водою (5х), соляним розчином (1х) і висушували над MgSO_4 . Очищення методом флеш-хроматографії на колонці (Гексан/ EtOAc =2/1) дало бажаний продукт і диацетил амін (0.139г). Суміш розчинили в оцтовому ангідриді (2мл) і перемішували 2 години. Надлишок ангідриду видаляли при зниженому тиску і отримували бажаний продукт (149мг):

^1H ЯМР (CDCl_3) Δ 6.76 (m, 1H), 5.53 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.20 (s, 9H).

Приклад 21

Сполука 74: Розчин гідроксиду калію в $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (0.5М, 4.4мл, 2.2 ммол) додали до ефіру 73 (149мг, 0.44ммл) і суміш перемішували 3 години при кімнатній температурі. Суміш охолоджували до температури 0°C і підкислювали смолою Amberlite (кислотою) до $\text{pH}=3-4$. Суміш фільтрували і відмивали MeOH . Згущення дало карбонову кислоту в вигляді білої твердої речовини (73мг, 69%):

^1H ЯМР (CD_3OD) Δ 6.62 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.95-3.72 (m, 2H), 2.84 (dd, $J=6.7$, 1.4Гц, 1H), 2.89 2.23(171, 1H), 1.99 (s, 3H).

Приклад 22

Сполука 75: Суміш азиду 74 (8мг) і Pd-C (Lindlar) (15мг) в етанолі перемішували 16 годин в атмосфері водню. Суміш фільтрували крізь целіт і відмивали гарячою сумішшю $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$ (1/1). Згущення дало тверду речовину, яку розчиняли в воді, пропускали через коротку C-8 колонку і відмивали водою. Згущення дало тверду білу речовину (6мг):

^1H ЯМР (D_2O) Δ 6.28 (m, 1H), 4.06-3.85 (m, 3H), 2.83 (dd, $J=17.7$, 5.4Гц, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.06(s, 3H).

Приклад 23

Сполука 76: Карбонову кислоту 74 (68мг, 0.28 ммол) і дифенілдіазометан (61мг, 0.31 ммол) розчиняли в етанолі (12мл) і перемішували 16 годин. Реакцію зупиняли оцтовою кислотою (0.5мл) і суміш перемішували на протязі 10 хвилин. Розчинники видаляли при зниженому тиску. Очищення методом флеш хроматографії на колонці (EtOAc) дало ефір (56мг, 50%):

^1H ЯМР (CD_3OD) Δ 7.36-7.23 (m, 10H), 6.88 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.93-3.79 (m, 2H), 2.89 (dd, $J=17.7$, 5.0Гц, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.00 (s, 3H).

Приклад 24

Сполука 77: До розчину спирту 76 (20мг, 0.05 ммол) в CH_2Cl_2 (1мл) додали піридин (40мкл, 0.5 ммол), після чього додали оцтовий ангідрид (24мкл, 0.25 ммол). Суміш перемішували 24 години, потім розчинники і реагенти видалили при зниженому тиску. Очищення методом флеш-хроматографії на колонці (Гексан/ EtOAc =1/2) дало диефір (20мг, 91%):

^1H ЯМР (CDCl_3) Δ 7.40-7.27 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (m, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.12 (ddd, $J=16.4$, 10.2, 5.9Гц, 1H), 4.28 (dd, $J=20.0$, 9.4Гц, 1H), 4.15 (m, 1H), 2.93 (dd, $J=17.8$, 5.2Гц, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

Приклад 25

Сполука 78: Суміш діефіру 77 (20мг, 0.045ммол), анізолу (50мкл, 0.45 ммол) і TFA (1мл) в CH_2Cl_2 (1мл) перемішували на протязі 20 хвилин. Розчинники і реагенти видалили при зниженому тиску. Очищення методом флеш-хроматографії на колонці (EtOAc до $\text{EtOAc}/\text{AcOH}=100/1$) дало карбонову кислоту (6 мг):

^1H ЯМР (CDCl_3) Δ 6.85 (m, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.31-4.03 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.60-2.41 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (s, 3H).

Приклад 26

Сполука 79: Суміш азиду 78 (6мг, 0.02 ммол) і Pd-C (Lindlar) (15мг) в $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2.2мл 10/1) перемішували 3 години в атмосфері водню. Суміш фільтрували через броунмеліритовий (целітовий) фільтр і відмивали гарячою сумішшю $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1). Випарювання дало твердий білий сухий залишок, який розчиняли в воді і пропускали через C-8 колонку. Випарювання води дало білий порошок (3мг):

^1H ЯМР (D_2O) Δ 6.32 (m, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.06 (t, $J=10.4$ Гц, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

Приклад 27

Сполука 80: До розчину спирту 76 (35мг, 0.086 ммол), Вос-гліцину (30мг, 0.172 ммол) і каталітичної кількості DMAP в CH_2Cl_2 (1мл) додали DCC (35мг, 0.172 ммол). Суміш перемішували на протязі 30 хвилин, фільтрували і відмивали CHCl_3 . Розчин CHCl_3 відмивали водою (2х). Згущення дало білу тверду речовину. Очищення методом флеш-хроматографії на колонці ($\text{Гексан}/\text{EtOAc}=1/2$) дало бажаний продукт (30мг):

^1H ЯМР (CDCl_3) Δ 7.39-7.26 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.18-4.01 (m, 2H), 3.94-3.84 (m, 2H), 2.96 (dd, $J=7.8$, 5.9Гц, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

Приклад 28

Сполука 81: Суміш діефіру 80 (30мг, 0.05 ммол), анізолу (150мкл) та TFA (1мл) в CH_2Cl_2 (1мл) перемішували на протязі 3 годин. Розчинники і реагенти випарювали. Суміш розчинили в воді і відмили CHCl_3 (3х). Водяну фазу випарювали з метою отримання білої твердої речовини (15мг):

^1H ЯМР (CD_3OD) Δ 6.73 (m, 1H), 5.25-5.15 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.82 (m, 2H), 2.93 (dd, $J=17.7$, 5.6, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.97 (s, 3H).

Приклад 29

Сполука 82: Суміш азиду 81 (15мг, 0.05 ммол) і Pd-C (Lindlar) (30мг) в $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (4мл 10/1) перемішували 3 години в атмосфері водню. Суміш фільтрували через броунмеліритовий (целітовий) фільтр і відмивали гарячою сумішшю $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1). Згущення дало склоподібну тверду речовину, яку розчиняли в воді і пропускали через C-8 колонку. Випарювання води дало амінокислоту (3мг):

^1H ЯМР (D_2O) Δ 6.68 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.08-3.79 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 2.41 (m, 3H), 2.04 (s, 3H).

Приклад 30

Біс-Вос гуанідиніл метиловий ефір 92: Обробляється відповідно до процедури Kirn and Qian, "Tetrahedron Lett.", 34:7677 (1993). До розчину аміну 91 (42мг, 0.154 ммол), біс-Вос тіосечовини (43мг, 0.155 ммол) і триетиламіну (72мкл) в сухому DMF, охолодженого до 0°C , додали однією порцією хлорид ртуті (46мг, 0.170 ммол). Через 30 хвилин реакційну суміш розігріли до кімнатної температури і додатково перемішували на протязі 2.5 годин. Після цього реакційну суміш відфільтрували через броунмеліритовий (целітовий) фільтр, згустили і очистили методом флеш-хроматографії на колонці (100% етил ацетат) для отримання 70мг (89%) сполуки 92 у вигляді безбарвної піни.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц): Δ 11.37 (s, 1H); 8.60 (d, 1H, $J=7.8$ Гц); 6.83 (t, 1H, $J=2.1$ Гц); 6.63 (d, 1H, $J=8.4$ Гц); 4.76 (d, 1H, $J=7.0$ Гц); 4.71 (d, 1H, $J=7.0$ Гц); 4.45-4.10 (груповий m, 2H); 3.76 (s, 3H); 3.39 (s, 3H); 2.84 (dd, 1H, $J=5.4$, 17.4Гц); 2.45-2.30 (m, 1H); 1.92 (s, 3H); 1.49 (s, 18H).

Приклад 31

Біс-Вос гуанідиніл карбонова кислота 93: До розчину ефіру 92 (70мг, 0.136 ммол) в THF (3мл), охолодженого до 0°C , додали водний розчин KOH (350мкл 0.476М розчину). Після цього реакційну суміш розігріли до кімнатної температури і перемішували на протязі 2 годин. Після цього реакцію підкислили до pH=4.5 кислотною смолою Amberlite IR-120 (плюс). Потім смолу відфільтрували і відмили етанолом і H_2O . Згущення в вакуумі дало 66 мг (97%) карбонової кислоти 93 у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц): Δ 11.40 (br s, 1H); 8.67 (d, 1H, $J=7.8$ Гц); 6.89 (s, 1H); 6.69 (br d, 1H, $J=8.4$ Гц); 4.77 (d, 1H, $J=7.2$ Гц); 4.70 (d, 1H, $J=7.2$ Гц); 4.40-4.15 (m, 2H); 3.39 (s, 3H); 2.84 (dd, 1H, $J=4.8$, 17.1Гц); 2.45-2.30 (m, 1H); 1.95 (s, 3H); 1.49 (s, 9H); 1.48 (s, 9H).

Приклад 32

Гуанідин карбонової кислоти TFA сіль 94: До розчину біс-Вос гуанідиніл карбонової кислоти 93 (23мг, 0.046 ммол) в CH_2Cl_2 (1мл), охолодженого до 0°C , додали нерозбавленої трифтороцтової кислоти (500мкл). Через 30 хвилин реакційну суміш розігріли до кімнатної температури і додатково перемішували на протязі 1.25 годин. Летучі речовини видалили під вакуумом і залишок випарювали разом з кількома порціями H_2O з метою отримання блідо-оранжевої твердої речовини. Залишок очищали хроматографією на колонці C_{18} в оберненій фазі, використовуючи H_2O як елюент. Фракції, що вміщують бажаний продукт, збирали і ліофілізували з метою

отримання 15 мг сполуки 93 у вигляді білого порошку.

^1H ЯМР (D_2O , 500МГц): Δ 6.82 (t, 1H, $J=2.0\text{Гц}$); 4.51-4.47 (m, 1H); 3.93 (dd, 1H, $J=9.0$, 11.2Гц); 3.87-3.80 (уявний ddd, 1H); 2.88 (m, 1H); 2.48-2.45 (груповий m); 2.07 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (D_2O): Δ 176.1; 170.0; 157.1; 139.2; 129.5; 69.4; 56.2; 50.9; 30.3; 22.2.

Приклад 33

Синтез сполуки 102: Розчин азидо алілового ефіру 6 (24мг, 0.082 ммол) в етанолі обробляли воднем (1атм) в присутності каталізатора Ліндлара (Lindlar) (30мг) на протязі 1.5 годин. Реакційну суміш фільтрували через броунмеліритовий (целітовий) фільтр і відмивали гарячим етанолом. Згущення в вакуумі дало непрозору тверду речовину, яку розчиняли в THF (1.5мл) і обробляли водним розчином КОН (246мкл 0.50М розчину). Після 2 годин перемішування при температурі оточуючого середовища реакцію підкислювали до $\text{pH}=4.0$ кислотною смолою Amberlite IR-120 (плюс), фільтрували і відмивали етанолом і H_2O . Згущення в вакуумі дало оранжеву тверду речовину, яку очищали хроматографією на колонці C_{18} , використовуючи H_2O як елюент. Фракції, що вміщують бажаний продукт, збирали і ліофілізували для отримання сполуки 102 і повністю насиченої сполуки 103 в вигляді білого порошку.

^1H ЯМР дані для сполуки 102:

^1H ЯМР (D_2O , 500МГц): Δ 7.85 (s, 1H); 4.29 (br d, 1H, $J=9.2\text{Гц}$); 4.16 (dd, 1H, $J=11.6$, 11.6Гц); 3.78-3.72 (m, 2H); 3.62 (уявний ddd, 1H); 2.95 (уявний ddd, 1H); 2.58-2.52 (m, 1H); 2.11 (s, 3H); 1.58 (q, 2H, $J=7.3\text{Гц}$); 0.91 (t, 3H, $J=7.3\text{Гц}$).

Приклад 34

Синтез сполуки 115: Розчин амінокислоти 114 (10.7мг, 0.038 ммол) у воді, охолоджений до 0°C , довели до $\text{pH}=9.0$ 1.0М розчину NaOH. Після цього додали однією порцією з бензол формімідогідрохлорид (26мг, 0.153 ммол) і реакційну суміш перемішували 3 години при температурі в межах $0-5^\circ\text{C}$, підтримуючи pH в межах 8.5-9.0 1.0М розчину NaOH. Потому реакційну суміш згустили в вакуумі, залишок нанесли на C_{18} колонку та елюювали водою. Фракції, що вміщують бажаний продукт, збирали і ліофілізували з метою отримання формаїдину карбонової кислоти 115 (10мг) у вигляді білого порошку.

^1H ЯМР (D_2O , 300МГц, суміш ізомерів): Δ 7.83 (s, 1H); [6.46 (s) & 6.43 (s); 1H загальний]; 4.83 (d, 1H, $J=7.3\text{Гц}$); 4.50-4.35 (m, 1H); 4.10-4.05 (m, 1H); [4.03-3.95 (m) & 3.80-3.65 (m); 1H загальний]; 3.39 (s, 3H); 2.90-2.75 (m, 1H); 2.55-2.30 (m, 1H); 2.94 [2.03 (s) & 2.0; (s); 3H загальний].

Приклад 35

Сполука 123: До розчину спирту 63 (5.842г, 20.5 ммол) і DMAP (200мг) в піридині (40мл) додали тозил хлорид (4.3 г, 22.6 ммол). Суміш перемішували 40 годин при кімнатній температурі і піридин видалили при зниженому тиску. Реакцію зупиняли водою і екстрагували EtOAc (3х). Зібрані органічні екстракти відмивали водою, соляним розчином і висушували над MgSO_4 . Очищення методом флеш-хроматографії на колонці (Гексан/EtOAc=2/1) дало тозилат (8.04г, 89%):

^1H ЯМР (CDCl_3) Δ 7.84 (d, $J=8.3\text{Гц}$, 2H), 7.33 (d, $J=8.1\text{Гц}$, 2H), 4.78 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.43-1.92 (m, 4H), 1.62-1.22 (m, 10H).

Приклад 36

Сполука 124: До розчину спирту 123 (440мг, 1.0 ммол) в піридині (3мл) додали POCl_3 100мкл, 1.1 ммол). Суміш перемішували 12 годин при кімнатній температурі, а потім реакцію зупинили насиченим розчином IMH_4Cl . Водну фазу екстрагували ефіром (3х). Зібрані шари ефіру відмивали водою (2х), 2 N розчином HCl (2х), соляним розчином і висушували над MgSO_4 . Очищення методом флеш-хроматографії на колонці (Гексан/EtOAc=2/1) дало суміш бажаного продукту 124 і деякої домішки ;350мг, 83%, 2/1).

Приклад 37

Сполука 125: До розчину відомого ацетоніду метилу шикімової кислоти (877мг, 3.85 ммол, "Tetrahedron Lett.", 26:21 (1985)) в дихлорметані (15мл) при -10°C додали метансульфону хлорид (330мкл, 4.23 ммол), після чого по краплині додали триетиламін (640мкл, 4.62 ммол). Розчин перемішували при -10°C на протязі 1 години, після чого при 0°C на протязі 2 годин додавали метансульфоніл хлорид (30мкл) та триетинамін (64мкл). Через 1 годину додавали холодну воду, органічну фазу відділяли, відмивали водою, висушували (MgSO_4) і випаровували. Неочищений продукт піддаї їли хроматографії на силікагелі (1/1 - гексан/етил ацетат) для отримання мезилату 130 (1.1г, 93%) у вигляді масла. Мезилат 130 (990мг, 3.2 ммол) розчиняли в тетрагідрофурані (5мл) і обробляли 1М HCl (5 мл). Розчин перемішували 19 годин при кімнатній температурі, розводили водою (5мл) і додатково перемішували на протязі 7 годин. Випарювання органічного розчинника приводило до осадження масляного залишку, який екстрагували в етилацетаті. Зібраний органічний екстракт відмивали соляним розчином, висушували (MgSO_4) і випаровували. Додавання CH_2Cl_2 до неочищеного залишку приводило до осадження білої твердої речовини, яка фільтрувалась і відмивалась CH_2Cl_2 для отримання діолу 131 (323мг, 38%). До часткової суспензії діолу 131 (260мг, 0.98 ммол) в THF (5мл) при 0°C додали DBU (154мкл, 1.03 ммол). Розчин перемішували 3 години при 0°C і потім розігрівали до кімнатної температури, перемішуючи 5 годин. Розчинник випарювали і неочищений залишок розподіляли між етилацетатом (40мл) і 5% цитриновою кислотою (20мл). Органічна фаза відмивалась соляним розчином. Водні фази зворотно екстрагували етилацетатом (15мл), зібрані органічні екстракти висушували (MgSO_4) і випаровували для отримання епоксиду (117мг, 70%) у вигляді білої твердої речовини, яка давала ЯМР спектр, збіжний з структурою 1, яку приготували за допомогою літературного методу.

Приклад 38

Спирт 51: До розчину захищеного спирту (3Г=метоксиметил) (342мг, 1.15 ммол) в CH_2Cl_2 (10мл) при 0°C

додавали трифтороцтову кислоту (8мл). Після 5 хвилин витримки при 0°C розчин перемішували 1 годину при кімнатній температурі і випаровували. Неочищений продукт очищали на силікагелі (етилацетат) для отримання спирту 51 (237мг, 82%) в вигляді масла:

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): Δ 2.11 (s, 3H); 2.45 (m, 1H); 2.97 (dd, 1H, J=3.8, 18.8); 3.66 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); 4.40 (br s, 1H); 5.22 (br s, 1H); 6.19 (br s, 1H); 6.82 (m, 1H).

Приклад 39

Метиловий ефір 150: До розчину спирту 51 (46мг, 0.18 ммол) і метил йодиду (56мкл, 0.90 ммол) в THF (0.7 мл) при 0°C додали NaH у вигляді 60% дисперсії в мінеральному маслі (8мг, 0.20 ммол). Розчин перемішували 2.5 години при 0°C і додали другу порцію NaH (2мг). Після додаткових 1 години при 0°C і 4 годин при кімнатній температурі розчин охолоджували до 0°C і додавали 5% цитринову (лимонну) кислоту (0.5 мл). Суміш екстрагували етилацетатом (4х2мл), зібрані органічні екстракти висушували (MgSO₄) і випаровували. Очищення неочищеного залишку на силікагелі (етилацетат) дало метиловий ефір 150 (12мг, 25%) в вигляді твердої речовини.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): Δ 2.07 (s, 3H); 2.23-2.34 (m, 1H); 2.89 (уявний ddd, 1H); 3.43 (s, 3H); 3.58 (m, 1H); 3.78 (s, 3H); 4.13 (m, 1H); 4.40 (m, 1H); 5.73 (d, 1H, J=7.6); 6.89 (m, 1H).

Приклад 40

Амінокислота 151: До розчину метилового ефіру 150 (12мг, 0.45 ммол) в THF (1 мл)/воді (100мкл) додали полімерний носій Ph₃P (75мг, 3 ммол P/г смоли). Суміш перемішували 19 годин при кімнатній температурі. Смоли відфільтрували, відмили декілька разів THF, зібраний фільтрат і промивні рідини випарювали для отримання 8 мг неочищеного залишку. Залишок розчинили в THF (0.5мл) і додали 0.5М КОН (132мкл)/вода (250мкл). Розчин перемішували 1.25 години при кімнатній температурі і довели pH до 3-4 за допомогою іонообмінної смоли IR120. Смоли відфільтровували і перемішували з 1М HCl. Після фільтрування смоли піддавали такий же обробці 1М HCl, доки кислотні промивні рідини переставали давати позитивну реакцію на амін за допомогою тесту з нінгідрином. Зібрані від промивки смоли рідини випарювали і залишок очищали на C₁₈ силікагелі хроматографією в оберненій фазі, використовуючи H₂O як елюент, для отримання після ліофілізації амінокислоти 151 (1.8мг, 15%) в вигляді білої твердої речовини:

¹H ЯМР (300МГц, D₂O): Δ 2.09 (s, 3H); 2.48-2.59 (уявний qt, 1H); 2.94 (dd, 1H, J=5.7, 17.4); 3.61 (m, 1H); 4.14-4.26 (m, 2H); 6.86 (br s, 1H).

Приклад 41

Аліловий ефір амінокислоти 153: До розчину азиду 6 (16мг, 0.054 ммол) в THF (0.50мл) і H₂O (35мкл) додали полістироловий носій PPh₃ (50мг). Реакцію перемішували 24 години при температурі оточуючого середовища, відфільтрували через спечений скляний фільтр і відмивали гарячим метанолом. Згущення в вакуумі дало неочищений аміноефір, який розчинили в THF (1.0мл) і обробили водним розчином КОН (220мкл 0.5М розчину). Після перемішування на протязі 2 годин при температурі оточуючого середовища додавали кислотну смолу Amberlite IR-120 (плюс), доки розчин не досяг pH=4.5. Смоли відфільтрували і відмили етанолом і H₂O. Згущення в вакуумі дало блідо-оранжеву тверду речовину, яку очищали C₁₈ хроматографією в оберненій фазі, використовуючи H₂O як елюент. Фракції, що вміщують бажаний продукт, збирали і ліофілізували з метою отримання амінокислоти в вигляді білого порошку.

¹H ЯМР (D₂O, 300МГц): Δ 6.51 (br t, 1H); 6.05-5.80 (m, 1H, -CH=, alin); 5.36-5.24 (m, 2H, =CH₂, alin); 4.35-4.25 (m, 1H); 4.25-4.05 (m, 2H, -CH₂-, alin); 4.02-3.95 (m, 1H); 3.81-3.70 (m, 1H); 2.86-2.77 (уявний dd, 1H); 2.35-2.24 (груповий m, 1H); 2.09 (s, 3H).

Приклад 42

Епоксид 161: До розчину олефіну 160 (532мг, 1.61 ммол, неочищений мезилат, приготований в Прикладі 14, перед використанням фільтрували через силікагель, використовуючи 30% EtOAc/Гексан) в діхлорметані (15мл), охолодженому до 0°C, додали MCPBA (690мг). Суміш розігріли до кімнатної температури і перемішували на протязі ночі. Основна маса розчинника була видалена в вакуумі, потім суміш розбавили етилацетатом. Органічні шари відмили водним розчином бісульфату натрію, насиченим розчином бікарбонату натрію, соляним розчином і висушили над MgSO₄. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія на колонці залишку (30% гексану в етилацетаті), дали 437мг (78%) сполуки 161 в вигляді непрозорого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): [суміш діастереомерів] Δ [4.75 (dd, J=3.9, 8.2Гц) & 4.71 (dd, J=3.9, 8.4Гц), 1H загальний]; 4.37 (m, 1H); 4.25-4.00 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); [3.68 (dd, J=5.7, 11.7 Гц) & 3.51 (dd, J=6.6, 11.7Гц), 1H загальний]; [3.17 (s) & 3.16(s), 3H загальний]; [2.99 (m) & 2.93(m), 1H загальний]; [2.83 (t, J=4.1Гц) & 2.82 (t, J=4.5Гц), 1H загальний]; 2.70-2.60 (m, 1H); 2.54-2.30 (m, 1H).

Приклад 43

Діол 162: Епоксид 161 (437мг, 1.23 ммол) помірно нагрівали в колбі із зворотним холодильником на протязі 1 години в THF (20мл) і H₂O (10мл), які містили 5 крапель 70% HClO₄. До розчину додали твердий NaHCO₃ і суміш згустили в вакуумі. Залишок розчинили в EtOAc, відмили соляним розчином і висушили. Згущення в вакуумі дало кількісний вихід неочищеного діолу 162 в вигляді непрозорого масла, який використовували без очищення для наступної реакції.

Приклад 44

Альдегід 163: Окислення діолу 162 проводили відповідно до процедури, описаній Vo-Quang та співробітниками, "Synthesis", 68 (1988). До суспензії силікагелю (4.3г) в діхлорметані (30мл) додали розчин NaIO₄ (4.4мл 0.65М водного розчину). До цього ж розчину додали розчин неочищеного діолу 162 (520мг) в EtOAc (5мл) і діхлорметані (15мл). Через 1 годину тверда речовина була відфільтрована і відмита 20% гексан/EtOAc.

Згущення дало маслоподібний залишок, який розчинили в EtOAc і висушили над $MgSO_4$. Згущення в вакуумі дало альдегід 163 в вигляді непрозорого масла, який негайно використали для наступної реакції.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 300МГц): Δ 9.69 (s, 1H); 6.98 (m, 1H); 4.72 (dd, 1H, J=3.7, 9.1Гц); 4.53 (d, 1H, J=18.3Гц); 4.45 (d, 1H, J=18.3Гц); 4.31 (m, 1H); 4.26-4.18 (m, 1H); 3.79 (s, 3H); 3.19 (s, 3H); 3.05 (dd, 1H, J=5.7, 18.6Гц); 2.20-2.45 (m, 1H).

Приклад 45

Спирт 164: Неочищений альдегід 163 обробляли $NaCNBH_3$ відповідно до процедури, описаній Borch та співробітниками, "J. Amer. Chem. Soc.", 93:2897 (1971) з метою отримання після флеш-хроматографії (40% гексану в етилацетаті) 269мг (65%) спирту 164.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 300МГц): Δ 6.91 (m, 1H); 4.75 (dd, 1H, J=3.9, 8.7Гц); 4.34 (br t, 1H, J=4.1Гц); 4.25-4.15 (m, 1H); 3.85-3.70 (m, 4H); 3.77 (s, 3H); 3.16 (s, 3H); 2.95 (dd, 1H, J=5.7, 18.6Гц); 2.37 (dd, 1H, J=7.1, 18.6Гц); 2.26 (br s, 1H).

Приклад 46

Азиридин 165: Спирт 164 (208мг, 0.62 ммол) ацетилювали звичайним методом ($AcCl$, піридин, дихлорметан, каталізатор DMAP) для отримання ацетату (241мг, 100%). Неочищений ацетат (202мг, 0.54 ммол) обробляли Ph_3P (155мг) в THF (12мл) на протязі 2 годин при кімнатній температурі. Потім додавали H_2O (1.1мл) і триетиламін (224мкл) і розчин перемішували на протязі ночі. Реакційну суміш згущали і залишок розподіляли між етилацетатом і насиченим розчином бікарбонату/соляним розчином. Органічні шари висушували,* згущали в вакуумі і очищали методом флеш-хроматографії (10% MeOH в EtOAc) для отримання 125мг (90%) азиридину 165 у вигляді білої твердої речовини.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 300МГц): Δ 6.80 (m, 1H); 4.44 (br s, 1H); 4.23 (t, 2H, J=4.8Гц); 3.82-3.65 (m, 2H); 3.74 (s, 3H); 2.85 (br d, 1H, J=19.2Гц); 2.65-2.40 (m, 3H); 2.09 (s, 3H); 1.25 (brs, 1H).

Прждад 47

N-Вос азиридин 166: Вос-ангідрид (113мг, 0.52 ммол) додали до розчину азиридину 165 (125мг, 0.49 ммол), триетиламіну (70мкл), DMAP (каталітична кількість) в діхлорметані (7мл). Через 1 годину реакцію згустили і залишок піддали флеш-хроматографії (40% EtOAc в гексані) для отримання 154мг (88%) N-Вос азиридину 166 у вигляді непрозорого масла.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 300МГц): Δ 6.82 (m, 1H); 4.47 (br m, 1H); 4.23 (t, 2H, J=4.7Гц); 3.81 (t, 2H, J=4.7Гц); 3.75 (s, 3H); 3.00 (br d, 1H, J=18.0Гц); 2.90-2.85 (m, 2H); 2.65-2.55 (m, 1H); 2.10 (s, 3H); 1.44 (s, 9H).

Приклад 48

Азидо ефір 167: Азиридин 166 (154мг, 0.43 ммол), азид натрію (216мг) і хлорид амонію (223мг) гріли при температурі 100°C в DMF (5мл) на протязі 18 годин. Охолоджену реакційну суміш розподілили між етиловим ефіром і соляним розчином. Шар ефіру відмили H_2O , соляним розчином і висушили над $MgSO_4$.

Згущення дало неочищений залишок, який обробляли 40% TFA в діхлорметані при кімнатній температурі. Через 2 години реакцію згустили в вакуумі і отримали непрозоре масло, яке пропустили через коротку колонку з силікагелем, використовуючи EtOAc як елюент. Отриманий продукт ацетилювали звичайним методом ($AcCl$, піридин, дихлорметан, каталізатор DMAP) для отримання після флеш-хроматографії (5% MeOH в хлороформі) 16мг (11% для 3 етапів) азидо ефіру 167 в вигляді блідо-жовтого масла.

1H ЯМР ($CDCl_3$, 300МГц): Δ 6.85 (гп, 1H); 5.80 (br d, 1H, J=7.8Гц); 4.55 (m, 1H); 4.25-4.10 (m, 3H); 3.90-3.85 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); 2.90 (dd, 2H, J=5.4, 17.0Гц); 2.45-2.25 (m, 1H); 2.10 (s, 3H); 2.05 (s, 3H).

Приклад 49

Амінокислота 168: До розчину ефіру 167 (16мг, 0.047 ммол) в THF (1мл), охолодженого до 0°C, додали водний розчин KOH (208мкл 0.476М розчину). Потім реакційну суміш розігріли до кімнатної температури і перемішували 2 години. Після цього реакційну суміш підкислювали до pH=4.0 кислотною смолою Amberlite IR-120 (плюс). Після цього смолу відфільтрували і відмили етанолом і H_2O . Згущення в вакуумі дало 14мг (100%) азидо карбонової кислоти в вигляді білої твердої речовини. Азидо кислоту розчинили в етанолі (2мл) і обробляли газоподібним воднем (1атм) в присутності каталізатора Ліндлара (Lindlar) на протязі 16 годин відповідно до процедури, описаній Corey та співробітниками, "Synthesis", 590 (1975). Реакційну суміш відфільтрували через целітовий фільтр і відмили гарячим етанолом і H_2O . Згущення в вакуумі дало блідо-оранжеву тверду речовину, яка очищалась методом хроматографії на колонці C_{18} , використовуючи H_2O як елюент. Фракції, що вміщують бажаний продукт, збирали і ліофілізували з метою отримання 9.8мг сполуки 168 у вигляді білого порошку.

1H ЯМР (D_2O , 500МГц): Δ 6.53 (br s, 1H); 4.28 (br m, 1H); 4.08 (dd, 1H, J=11.0, 11.0Гц); 3.80-3.65 (груповий m, 1H); 3.44 (m, 1H); 2.48 (уявний dd, 1H); 2.46-2.39 (груповий m, 1H); 2.08 (s, 3H).

Прикладі

Епокси MOM ефір 19 (3Г=метоксиметил): Приготували в 74% кількості із епокси спирту 1 відповідно до процедури, описаній Mordini та співробітниками в "J. Org. Chem.", 59:4784 (1994).

1H ЯМР ($CDCl_3$, 300 МГц): Δ 6.73 (m, 1H); 4.87 (s, 2H); 4.59 (t, 1H, J=2.4Гц); 3.76 (s, 3H); 3.57 (m, 1H); 3.50-3.40 (m, 1H); 3.48 (s, 3H); 3.10 (d, J=19.5Гц); 2.45 (m, 1H).

Приклад 51

Азиридин 170: Приготували в 77%-му об'ємі епоксиду 19 (3Г=метоксиметил) відповідно загальному протоколу, який описаний в Прикладах 3 і 4:

1H ЯМР ($CDCl_3$, 300МГц): Δ 6.85 (m, 1H); 4.78 (s, 2H); 4.54 (m, 1H); 3.73 (s, 3H); 3.41 (s, 3H); 2.87 (d,

1H, J=18.9Гц); 2.70-2.45 (m, 3H).

Пршшд 52

Азидо ефір 22 (3Г=метоксиметил): Азиридин 170 (329мг, 1.54 ммол), NaN₃ (446мг) і NH₄Cl (151мг) гріли при температурі 65°C в DMF (20мл) на протязі 18 годин. Охолоджену реакційну суміш розподілили між етиловим ефіром і соляним розчином. Шар ефіру відмили H₂O, соляним розчином і висушили над MgSO₄. Згущення в вакуумі дало неочищений азидо амін в вигляді непрозорого масла, яке перевели в CH₂Cl₂ (15мл) і обробили піридином (4мл) і AcCl (150мкл). Обробка розчину, за якою слідувала флеш-хроматографія залишку, дали 350мг (76%) азидо ефіру 22 (3Г=метоксиметил) в вигляді непрозорого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): Δ 6.78 (s, 1H); 6.39 (br d, 1H, J=7.8Гц); 4.72 (d, 1H, J=6.9Гц); 4.66 (d, 1H, J=6.9Гц); 4.53 (br d, 1H, J=8.4Гц); 4.00-3.90 (m, 1H); 3.80-3.65 (m, 1H); 3.75 (s, 3H); 3.37 (s, 3H); 2.85 (dd, 1H, J=5.4, 17.7Гц); 2.35-2.20 (m, 1H); 2.04 (s, 3H).

Приклад 53

Амінокислота 114: Азид 22 (3Г=метоксиметил) (39мг, 0.131 ммол) обробляли газоподібним воднем при тиску в 1 атмосферу в присутності каталізатора Ліндлара (Lindlar) (39мг) в етанолі на протязі 2.5 годин відповідно до процедури, описаній Corey та співробітниками, "Synthesis", 590 (1975). Реакційну суміш відфільтрували через целітовий фільтр, відмили гарячим етанолом і згустили для отримання 33мг (92%) неочищеного аміну в вигляді світлої піни. Розчин аміну в THF (1мл) обробили водним розчином KOH (380мкл 0.476М розчину). Після 1 години витримки реакцію підкислювали до pH=4.0 кислотною смолою Amberlite IR-120 (плюс). Після цього смолу відфільтрували, відмили H₂O і згустили для отримання світлої твердої речовини, яка очищалась методом хроматографії на колонці C₁₈, використовуючи H₂O як елюент. Фракції, що вміщують бажаний продукт, збирали і ліофілізували з метою отримання 20мг сполуки 114 в вигляді білого порошку.

¹H ЯМР (D₂O, 300МГц): Δ 6.65 (s, 1H); 4.87 (d, 1H, J=7.5Гц); 4.76 (d, 1H, J=7.5Гц); 4.47 (br d, 1H, J=8.7Гц); 4.16 (dd, 1H, J=11.4, 11.4Гц); 3.70-3.55 (m, 1H); 3.43 (s, 3H); 2.95 (dd, 1H, J=5.7, 17.4Гц); 2.60-2.45 (m, 1H); 2.11 (s, 3H).

Приклад 54

Амінокислота 171: До твердої амінокислоти 114 (4мг, 0.015 ммол) додали 40% TFA в CH₂Cl₂ (1мл, охолоджений до 0°C перед добавленням). Після 1.5 годин перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш згустили до отримання білої піни. Повторне випарювання декілька разів із H₂O, за яким слідувала ліофілізація, дали білу тверду речовину: 5.5мг сполуки 117 як солі TFA.

¹H ЯМР (D₂O, 300МГц): Δ 6.85 (m, 1H); 4.45 (m, 1H); 4.05 (dd, 1H, J=11.4, 11.4Гц); 3.65-3.55 (m, 1H); 3.00-2.90 (m, 1H); 2.60-2.45 (m, 1H); 2.09 (s, 3H).

Приклад 55

Ацетонід 180: До суспензії шикімової кислоти (25г, 144 ммол, Aldrich) в метанолі (300мл) додали р-толуолсульфонову кислоту (274мг, 1.44 ммол, 1 мол. %) і суміш нагрівали в колбі із зворотним холодильником на протязі 24 годин. Після додаткового добавлення р-толуолсульфонової кислоти (1 мол. %) реакцію нагрівали в колбі із зворотним холодильником на протязі 26 годин і випарювали. Неочищений метиловий ефір (28.17г) розпустили в ацетоні (300мг), обробили диметоксипропаном (35мл, 288 ммол), перемішували 6 годин при кімнатній температурі і після цього випарювали. Неочищений продукт розчиняли в етилацетаті (400мл) і відмивали насиченим розчином NaHCO₃ (3x125мл) і насиченим розчином NaCl. Органічну фазу висушували (MgSO₄), фільтрували, і випарювали для отримання неочищеного ацетоніду 180 (-29.4г), який використовували одразу:

¹H ЯМР (CDCl₃): Δ 6.91 (t, 1H, J=1.1); 4.74 (t, 1H, J=4.8); 4.11 (t, 1H, J=6.9); 3.90 (m, 1H); 2.79 (dd, 1H, J=4.5, 17.4); 2.25 (m, 2H); 1.44 (s, 3H); 1.40 (s, 3H).

Приклад 56

Мезилат 130: До розчину ацетоніду 180 (29.4г, 141 ммол) в CH₂Cl₂ (250мл) при 0°C додали триетиламін (29.5мл, 212 ммол), через 10 хвилин додали метансульфоніл хлорид (13.6мл, 176 ммол). Реакцію перемішували 1 годину при 0°C і додали льодяну воду (250мл). Після пропускання суміші через розподільну воронку органічну фазу відмили водою, 5% цитриноювою кислотою (300мл) і насиченим розчином NaHCO₃ (300мл), висушили (MgSO₄), відфільтрували і випарили. Неочищений продукт фільтрували через фільтрувальну воронку зі спеченого скла із силікагелем, використовуючи етилацетат як елюент. Фільтрат випарювали для отримання мезилату 130 (39.5г, 91 5) в вигляді в'язкого масла, яке використовувалось одразу ж в наступному етапі:

¹H ЯМР (COCl₂): Δ 6.96 (m, 1H); 4.80 (m, 2H); 4.28 (dd, 1H, J=6.6, 7.5); 3.79 (s, 3H); 3.12 (s, 3H); 3.01 (dd, 1H, J=5, 17.7); 2.56-2.46 (m, 1H).

Приклад 57

Діол 131: До розчину мезилату 130 (35.85г, 117 ммол) в метанолі (500мл) додали р-толуолсульфонову кислоту (1.11г, 5.85 ммол, 5 мол. %), розчин нагрівали в колбі із зворотним холодильником на протязі 1.5 годин і випарили. Залишок знову розчинили в метанолі (500мл) і додатково 4 години нагрівали в колбі із зворотним холодильником. Розчинник випарили і неочищене масло розтерли з диетиловим ефіром (250мл). Після завершення кристалізації на протязі ночі при 0°C тверду речовину відфільтрували, відмили холодним диетиловим ефіром і висушили для отримання діолу 131 (24.76г) в вигляді білої твердої речовини. Випарювання фільтрату і кристалізація залишку з суміші метанол/диетиловий ефір дали додатково 1.55г. Всього отримано 26.3г (85%) діолу 131:

¹H ЯМР (CDCl₃): Δ 6.83 (m, 1H); 4.86 (m, 1H); 4.37 (t, 1H, J=4.2); 3.87 (dd, 1H, J=4.2, 8.4); 3.75 (s, 3H); 3.13 (s, 3H); 2.98-2.90 (m, 1H); 2.53-2.43 (m, 1H).

Приклад 58

Епокси спирт 1: Суспензію діолу 131 (20.78г, 78 ммол) в тетрагідрофурані (400мл) при 0°C обробили 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен (11.7мл, 78 ммол) і перемішували при кімнатній температурі на протязі 9 годин, в цей час реакція завершилась. Реакційний об'єм випарили і неочищений залишок розчинили в CH₂Cl₂ (200мл) і відмили насиченим розчином NaCl (300мл). Водну фазу екстрагували CH₂Cl₂ (2x200мл). Зібрані органічні екстракти висушили (MgSO₄), відфільтрували і випарили. Неочищений продукт очищали на силікагелі (етилацетат) для отримання епокси спирту 1 (12г, 90%) в вигляді білої твердої речовини, чий ¹H ЯМР спектр аналогічний тому, який наводиться в літературі: McGowan, D, A.; Berchtold, G.A., "J. Org. Chem.", 46:2381 (1981).

Приклад 59

Метоксиметилловий ефір 22 (3Г=метоксиметил): До розчину епокси спирту 1 (4г, 23.5 ммол) в CH₂Cl₂ (100.мл) додали N,N'-діізопропілетиламін (12.3мл, 70.5 ммол), а потім додали хлорметил метиловий ефір (3.6мл, 47 ммол, дистильований з технічно чистого). Розчин нагрівали в колбі із зворотним холодильником 3.5 години і розчинник випарювали. Залишок розподіляли між етилацетатом (200мл) і водою (200мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (100мл). Зібрані органічні екстракти відмивали насиченим розчином NaCl (100мл), висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали для отримання 4.9г твердого залишку, який був достатньо чистий для використання в наступному етапі: температура плавлення 62-65°C (неочищений); температура плавлення 64-66°C (диетиловий ефір/гексан);

¹H ЯМР (CDCl₃): Δ 6.73 (m, 1H); 4.87 (s, 2H); 4.59 {m, 1H); 3.75 (s, 3H); 3.57 (m, 1H); 3.48 (m, що перекриває s, 3H); 3.07 (dd, 1H, J=1.2, 19.8); 2.47 (dq, 1H, J=2.7, 19.5).

Етил ефірний аналог Сполуки 22:

До розчину відповідного етилового ефіру сполуки 1 (12.0г, 0.065 ммол) в CH₂Cl₂ (277мл) при кімнатній температурі додали діізопропілетиловий амін (34.0мл, 0.13 мол) з наступним добавлянням хлорметил метилового ефіру (10.0мл, 0.19 мол). Після цього реакційну суміш помірно нагрівали в колбі із зворотним холодильником на протязі 2 годин, охолоджували, згущували в вакуумі, і розподіляли між EtOAc і водою. Органічний шар відділяли і послідовно відмивали розбавленою HCl, насиченим розчином бікарбонату, соляним розчином і сушили (MgSO₄). Згущення в вакуумі з наступною флеш-хроматографією на силікагелі (50% гексану в EtOAc) дали 13.3 г (90%) відповідного етилового ефіру сполуки 22 в вигляді безбарвної рідини.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): Δ 6.73-6.71 (m, 1H); 4.87 (s, 2H); 4.61-4.57 (m, 1H); 4.21 (q, 2H, J=7.2Гц); 3.60-3.55 (m, 1H); 3.50-3.45 (m, 1H); 3.48 (s, 3H); 3.12-3.05 (m, 1H); 2.52-2.42 (m, 1H); 1.29 (t, 3H, J=7.2Гц).

Приклад 60

Спирт 181: До розчину метоксиметилового ефіру 22 (3Г=метоксиметил) (4.9г, 22.9 ммол) в суміші 8/1 MeOH/H₂O (175мл, об'єм/об'єм) додали азид натрію (7.44г, 114.5 ммол) і хлорид амонію (2.69г, 50.4 ммол), і суміш нагрівали в колбі із зворотним холодильником на протязі 15 годин. Потім реакційну суміш розбавили водою (75мл) з метою розчинення осаду солей і розчин згустили для видалення метанолу. Отриману в результаті водяну фазу, яка містить осаджений масляний залишок, розбавили до об'єму 200мл водою і екстрагували етилацетатом (3x100мл). Зібрані органічні екстракти відмивали насиченим розчином NaCl (100мл), висушували (MgSO₄), фільтрували і випарювали. Неочищений продукт очищали на силікагелі (1/1-гексан/етилацетат) для отримання спирту 181 (5.09г, 86%) в вигляді блідо-жовтого масла. Додаткова обробка спирту 181 забезпечувала матеріал, який був достатньо чистий для використання в наступному етапі без подальшої очистки:

¹H ЯМР (CDCl₃): Δ 6.86 (m, 1H); 4.79 (s, 2H); 4.31 (br t, 1H, J=4.2); 3.90-3.75, 3.77 (m, що перекриває s, 5H); 3.43 (s, 3H); 2.99 (d, 1H, J=6.6); 2.87 (dd, 1H, J=5.4, 18.6); 2.21-2.30 (m, 1H).

Приклад 61

Мезилат 184: До розчину спирту 181 (6.47г, 25.2 ммол) в CH₂Cl₂ (100мл) при 0°C додали спочатку триетиламін (4.4мл, 31.5 ммол), потім метансульфоніл хлорид (2.14мл, 27.7 ммол). Реакційну суміш перемішували 45 хвилин при 0°C і після цього нагріли до кімнатної температури, перемішували ще 15 хвилин, випарювали і залишок розподілили між етилацетатом (200мл) і водою (100мл). Органічну фазу відмивали водою (100мл), насиченим розчином NaHCO₃ (100мл), насиченим розчином NaCl (100мл). Промивні води екстрагували однією порцією етилацетату, який відмивали такими ж розчинами NaHCO₃/NaCl. Зібрані органічні екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували, і випарювали. Неочищений продукт був прийнятної чистоти для використання в наступному етапі:

¹H ЯМР (CDCl₃): Δ 6.85 (m, 1H); 4.82 (d, 1H, J=6.9); 4.73 (d, 1H, J=6.9); 4.67 (dd, 1H, J=3.9, 9.0); 4.53 (br t, 1H, J=4.2); 3.78 (s, 3H); 3.41 (s, 3H); 3.15 (s, 3H); 2.98 (dd, 1H, J=6.0, 18.6); 2.37 (m, 1H); ¹³C ЯМР (CDCl₃) Δ 165.6, 134.3, 129.6, 96.5, 78.4, 69.6, 55.8, 55.7, 52.1, 38.2, 29.1.

Приклад 62

Азиридин 170: До розчину мезилату 184 (8.56г, 25 ммол) в THF (150мл) при 0°C додали Ph₃P (8.2г, 31 ммол), спочатку, поки триває охолодження, третину всієї кількості, і потім, після видалення з льодяної бані, через 10-15 хвилин додали решту Ph₃P. Після завершення додавання Ph₃P реакційну суміш перемішували 3 години при кімнатній температурі з утворенням білого осаду. До цієї суспензії додали триетиламін (5.2мл, 37.5 ммол) і воду (10мл) і суміш перемішували 12 годин при кімнатній температурі. Реакцію згустили для видалення THF і залишок розподілили між CH₂Cl₂ (200мл) і насиченим розчином NaCl (200мл). Водяну фазу екстрагували кількома порціями CH₂Cl₂, зібрані органічні екстракти висушили (Na₂SO₄), відфільтрували і випарили для отримання неочищеного продукту, який очищали на силікагелі (10% MeOH/EtOAc) для отримання азиридину 170

(4.18г, 78%) в вигляді масла, яке типово містить слідові домішки трифенілфосфін оксиду:

^1H ЯМР (CDCl_3): Δ 6.81 (m, 1H); 4.78 (s, 2H); 4.54 (m, 1H); 3.73 (s, 3H); 3.41 (s, 3H); 2.87 (уявний dd, 1H); 2.64 (br s, 1H); 2.56-2.47 (m, 2H); NH сигнал був невидимий; ^{13}C ЯМР (CDCl_3) Δ 166.9, 132.5, 128.0, 95.9, 69.5, 55.2, 51.6, 31.1, 27.7, 24.1.

Приклад 63

Амін 182: Розчин азиридину 170 (3.2г, 15 ммол) в DMF (30мл) піддали вакуумній дегазації на протязі кількох хвилин в ротаторному випарнику (40°C). До розчину додали азид натрію (4.9г, 75 ммол) і хлорид амонію (1.6г, 30 ммол) і суміш гріли на протязі 21 години при температурі 65-70°C. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом (-100мл) і фільтрували. Фільтрат випарювали і залишок розподіляли між диетиловим ефіром (100мл) і насиченим розчином NaCl (100мл). Органічна фаза знов відмивалась насиченим розчином NaCl (100мл), сушилась (MgSO_4), фільтрувалась, і випарювалась. Додатковий неочищений продукт отримували з промивних рідин за допомогою екстракції етилацетатом і обробляли тим же методом, як описано вище. Неочищений продукт очищали на силікагелі (5% MeOH/ CH_2Cl_2) для отримання аміну 182 (2.95г) у вигляді масла, яке містить невелику кількість домішку трифенілфосфін оксиду з попереднього етапу:

^1H ЯМР (CDCl_3): Δ 6.82 (t, 1H, J=2.3); 4.81 (d, 1H, J=7.2); 4.77 (d, 1H, J=6.9); 4.09-4.04 (m, 1H); 3.76 (s, 3H); 3.47 і 3.44 (m, що перекриває s, 4H); 2.94-2.86 (m, 2H); 2.36-2.24 (m, 1H); ^{13}C ЯМР (CDCl_3) Δ 165.9, 137.3, 128.2, 96.5, 79.3, 61.5, 55.6, 51.9, 29.5.

Приклад 64

N-третил азиридин 183: Амін 182 (2.59г, 10.2 ммол) розчинили в 5% HCl/MeOH (30мл) і розчин перемішували 3 години при кімнатній температурі. Додаткові 5% HCl/MeOH (10мл) додали при перемішуванні на протязі 1 години і розчинник випарювали для отримання 2.52г солі HCl в вигляді жовто-коричневої твердої речовини після обробки в високому вакуумі. До суспензії солі HCl в CH_2Cl_2 (50мл) при 0°C додали триетиламін (3.55мл, 25.5 ммол), а після цього - однією порцією твердий третил хлорид (5.55г, 12.8 ммол). Суміш перемішували при 0°C на протязі 1 години і після цього розігрівали до кімнатної температури, перемішуючи на протязі 2 годин. Реакційна суміш охолоджувалась до 0°C, потім додавали триетиламін (3.6мл, 25.5 ммол) і метан сульфоніл хлорид (0.97мл, 12.5 ммол), перемішуючи суміш 1 годину при температурі 0°C і 22 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш випарювали, залишок розподіляли між диетиловим ефіром (200мл) і водою (200мл). Органічну фазу відмивали водою (200мл) і зібрані водні фази екстрагували диетиловим ефіром (200мл). Зібрані органічні екстракти відмивали водою (100 мл), насиченим розчином NaCl (200 мл), висушували (Na_2SO_4), фільтрували і випарювали. Неочищений продукт очищали на силікагелі (1/1-гексан/ CH_2Cl_2) для отримання N-третил азиридину 183 (3.84г, 86%) в вигляді білої піни:

^1H ЯМР (CDCl_3): Δ 7.4-7.23 (m, 16H); 4.32 (m, 1H); 3.81 (s, 3H); 3.06 (dt, 1H, J=1.8, 17.1); 2.94-2.86 (m, 1H); 2.12 (m, 1H); 1.85 (t, 1H, J=5.0).

Приклад 65

Сполука 190: Розчин N-третил азиридину 183 (100мг, 0.23 ммол), циклогексанолу (2мл) і бортрифтор заміщеного ефіру (42мкл, 0.35 ммол) нагрівали 1.25 години при температурі 70°C і випарювали. Залишок розчиняли в піридині (2мл) і обробляли оцтовим ангідридом (110мкл, 1.15 ммол) і каталітичною кількістю DMAP. Після 3 годин перемішування при кімнатній температурі реакцію випарювали. Залишок розподіляли між етилацетатом і 5% цитриновою кислотою. Водну фазу екстрагували етилацетатом і зібрані органічні екстракти відмивали насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим розчином NaCl. Органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали. Неочищений продукт очищали на силікагелі (1/1-гексан/етилацетат) для отримання сполуки 190 (53мг, 69%) у вигляді твердої речовини: температура плавлення 105-107°C (етилацетат/гексан):

^1H ЯМР (CDCl_3): Δ 6.78 (m, 1H); 6.11 (d, 1H, J=7.4); 4.61 (m, 1H); 4.32-4.23 (m, 1H); 3.76 (s, 3H); 3.44-3.28 (m, 2H); 2.85 (dd, 1H, J=5.7, 17.6); 2.28-2.17 (m, 1H); 2.04 (s, 3H); 1.88-1.19 (m, 10H).

Пцикпад 66

Сполука 191: До розчину сполуки 190 (49мг, 0.15 ммол) в THF додали трифенілфосфін (57мг, 0.22 ммол) і воду (270мкл) і розчин нагрівали на протязі 10 годин при температурі 50°C. Реакційну суміш випарили, залишок розчинили в етилацетаті, висушили (Na_2SO_4), відфільтрували і випарили. Неочищений продукт очищали на силікагелі (1/1 -метанол/етилацетат) для отримання аміну (46мг) у вигляді біло-жовтої твердої речовини. До розчину аміну в THF (1.5мл) додали 1.039 N розчин КОН (217мкл) і воду (200мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі 1 годину, після цього охолоджували до 0°C і підкислювали до pH6-6.5 іонообмінною смолою IR 120. Смолу фільтрували, відмивали метанолом і фільтрат випарювали. Твердий залишок розчинили в воді і пропустили через колонку (4x1см) C-18 із оберненою фазою з силікагелем, використовуючи спочатку воду, а потім суміш 2.5% ацетонітрил/вода як елюентів. Фракції, що містять продукт, зібрані і випарили, залишок розчинили в воді і ліофілізували для отримання амінокислоти 191 (28 мг) у вигляді білої твердої речовини:

^1H ЯМР (D_2O) Δ 6.47 (br s, 1H), 4.80 (br d, 1H), 4.00 (dd, 1H, J=8.9, 11.6), 3.59-3.50 (m, 2H), 2.87 (dd, 1H, J=5.5, 17.2), 2.06 (s, 3H), 1.90-1.15 (серії m, 10H); Аналітичне обчислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 57,31; H, 8,34; N, 8,91.

Знайдено: C, 57.38; H, 8.09; N, 8.77.

Приклад 67

біс-Вос гуанідино ефір 201: Обробляли відповідно до процедури, описаній Kim та Qian, "Tetrahedron lett.", 34:7677 (1993). До розчину аміну 200 (529мг, 1.97 ммол), який приготували методом, описаним в Прикладі 109,

біс-Вос тіосечовини (561мг, 2.02 ммол) і Et₃N (930мкл) в сухому DMF (5.0мл), охолодженого до 0°C, додали однією порцією HgCl₂ (593мг, 2.18 ммол). Гетерогенну реакційну суміш перемішували 45 хвилин при 0°C і потім 15 хвилин при кімнатній температурі, після чого реакцію розбавили EtOAc і відфільтрували через целітовий фільтр. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія залишку на силікагелі (10% гексану в етилацетаті), дало 904мг (90%) сполуки 201 у вигляді непрозорого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): Δ 11.39 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J=7.8Гц), 6.89 (t, 1H, J=2.4Гц), 6.46 (d, 1H, J=8.7Гц), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.27-4.17 (m, 1H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67-3.59 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H, J=5.1, 17.7Гц), 2.45-2.33 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 18H), 0.90 (t, 3H, J=7.5Гц).

Приклад 68

Карбонова кислота 202: До розчину метилового ефіру 201 (904мг, 1.77 ммол) в THF (10мл) додали водний розчин КОН (3.45мл 1.039 N розчину). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 17 годин, охолоджували до 0°C і підкислювали до pH4.0 кислотною смолою Amberlite IR-120 (H⁺). Смолу відфільтрували і відмили водою і метанолом. Згущення в вакуумі дало вільну кислоту у вигляді непрозорої піни, яку використовували без подальшої очистки в наступній реакції.

Приклад 69

Гуанідин карбонова кислота 203: До розчину біс-Вос гуанідинілової кислоти 202 (неочищена, отримана в попередній реакції) в CH₂Cl₂ (40мл), охолодженого до 0°C, додали нерозбавлену трифтороцтову кислоту (25мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C 1 годину, а потім ще 2 години при кімнатній температурі. Згущення в вакуумі дало блідо-оранжеву тверду речовину, яку очищали методом хроматографії із оберненою фазою C-18, використовуючи воду як елюент. Фракції, що містять бажаний продукт, збирали і ліофілізували для отримання 495мг (68%, 2 етапи) гуанідин карбонової кислоти 203 як солі трифтороцтової кислоти.

¹H ЯМР (D₂O, 300МГц): Δ 6.66 (s, 1H), 4.29 (bd, 1H, J=9.0Гц), 4.01 (dd, 1H, J=10.8, 10.8Гц), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.83 (dd, 1H, J=5.1, 17.4Гц), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.65-1.50 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, J=7.2Гц). Аналітично обчислено для C₁₅H₂₃O₆N₄F₃: C, 43.69; H, 5.62; N, 13.59. Знайдено: C, 43.29; H, 5.90; N, 13.78.

Приклад 70

Формамідин карбонова кислота 204: Розчин амінокислоти 102 (25мг, 0.10 ммол, яку приготували методом, описаним в Прикладі 110) в воді (500мкл) при температурі 0 - 5°C довели до pH8.5 за допомогою 1.0 N NaOH. До розчину однією порцією додали гідрохлорид бензил (заміщеного) форміміду (45 мг, 0.26 ммол) і реакційну суміш перемішували 3 години при цій температурі, підтримуючи pH8.5 -9.0 1.0 N NaOH. Після цього реакцію згустили в вакуумі і очищали методом хроматографії із оберненою фазою C-18, використовуючи воду як елюент. Фракції, що містять бажаний продукт, збирали і ліофілізували для отримання 4.0мг (13%) формамідин карбонової кислоти 204.

¹H ЯМР (D₂O, 300МГц): Δ 7.85 (s, 1H), 6.53 (bd, 1H, J=7.8Гц), 4.32-4.25 (bm, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.65-1.50 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, J=7.4Гц).

Приклад 71

Амінокислота 206: До розчину амінометилового ефіру 205 (84мг, 0.331 ммол, який приготували в Прикладі 107) в THF (1.0мл) додали водний розчин КОН (481мкл 1.039 N розчину). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 2.5 години і підкислювали до pH6.5 кислотною смолою Amberlite IR-120 (H⁺). Смолу відфільтрували і відмили водою і метанолом. Згущення в вакуумі дало амінокислоту у вигляді білої твердої речовини, яку очищали методом хроматографії із оберненою фазою C-18, використовуючи воду як елюент. Фракції, що містять бажаний продукт, збирали і ліофілізували для отримання 59мг (74%) амінокислоти 206.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300МГц): Δ 6.60 (bd, 1H, J=1.8Гц), 4.01-3.95 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.05-2.85 (m, 2H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 2H), 0.95 (t, 3H, J=7.5Гц).

Приклад 72

Трифторацетамід 207: До дегазованого розчину амінокислоти 206 (59мг, 0.246 ммол) в сухому метанолі (1.0мл) в атмосфері аргону додали Et₃N (35 мкл), потім - метил трифторацетат (35мкл). Реакцію перемішували на протязі тижня при кімнатній температурі, по закінченні згустили. Аналіз методом ¹H ЯМР показав 40% завершення реакції. Неочищений продукт реакції знову розчинили в сухому метанолі (1.0мл), метил фторацетаті (1.0мл) і Et₃N (0.5мл) і перемішували при кімнатній температурі на протязі 5 діб. Після цього реакцію згустили в вакуумі і розчинили в 50% водному розчині THF (2.0мл), підкислили до pH4 кислотною смолою Amberlite IR-120 (H⁺) і відфільтрували. Згущення дало неочищений Трифторацетамід карбонової кислоти, який використали для наступної реакції без подальшої очистки.

Приклад 72

Амінокислота 208: Розчин азиду 207 (неочищений, отриманий в попередній реакції) в THF (2.0мл) і воді (160мкл) обробляли трифенілфосфіном на полімерному носії (225мг) при кімнатній температурі. Після перемішування на протязі 20 годин полімер відфільтрували і відмили метанолом. Згущення в вакуумі дало непрозору тверду речовину, яку очищали методом хроматографії із оберненою фазою C-18, використовуючи воду як елюент. Фракції, що містять бажаний продукт, збирали і ліофілізували для отримання 6.5мг (9%) трифторацетамідової амінокислоти 208.

¹H ЯМР (D₂O, 300МГц): Δ 6.59 (bs, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.26 (t, 1H, J=10.1Гц), 3.80-3.66 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 1H), 2.96 (bdd, 1H, J=5.4, 17.7 Гц), 2.58-2.45 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 2H), 0.89 (t, 3H, J=7.5Гц).

Приклад 74

Метил сул ьфонамід метиловий ефір 209: Метансульфоніл хлорид (19мкл) додали до розчину аміну 205 (58мг, 0.23 ммол, який приготували в Прикладі 107), Et₃N (97мкл) і каталітичної кількості DMAP (декілька кристалів) в CH₂Cl₂ (1.0мл) при 0°C. Через 30 хвилин реакційну суміш нагріли до кімнатної температури і додатково перемішували 1 годину. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія залишку на силікагелі (50% гексану в етилацетаті), дало 61мг (79%) сульфонамиду 209.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): Δ 6.87 (t, 1H, J=2.3Гц), 5.08 (d, 1H, J=7.5Гц), 4.03-3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75-3.45 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.95 (dd, 1H, J=5.2, 17.3Гц), 2.42-2.30 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 2H), 0.95 (t, 3H, J=7.5Гц).

Приклад 75

Аміно ефір 210: Розчин азиду 209 (61мг, 0.183 ммол) в THF (2.0мл) і воді (118мкл) обробили трифенілфосфіном на полімерному носії (170мг) при кімнатній температурі. Після перемішування на протязі 17.5 годин полімер відфільтрували і відмили метанолом. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія залишку через коротку колонку з силікагелем (100% метанол), дало 45мг (80%) зміно ефіру 210 у вигляді непрозорої піни.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): Δ 6.85 (s, 1H), 3.94 (bd, 1H, J=7.8Гц), 3.77 (s, 3H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.85 (bs, 2H), 2.22-2.10 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 2H); 0.94 (t, 3H, J=7.5Гц).

Приклад 76

Аміно кислота 211: Розчин метилового ефіру 210 (21мг, 0.069 ммол) в THF (200мкл) обробляли водним розчином КОН (135мкл 1.039 N розчину). Реакційну суміш перемішували 40 хвилин при кімнатній температурі і нейтралізували до pH7.0 кислотною смолою Amberlite IR-120 (H⁺). Смолу відфільтровували і відмивали водою і метанолом. Згущення в вакуумі дало амінокислоту у вигляді непрозорої твердої речовини, яку очищали методом хроматографії із оберненою фазою C-18, використовуючи воду як елюент. Фракції, що містять бажаний продукт, збирали і ліофілізували для отримання 3.5мг (17%) амінокислоти 211.

¹H ЯМР (D₂O, 300МГц): Δ 6.60 (d, 1H, J=1.8Гц), 4.30-4.20 (m, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, J=7.4Гц).

Приклад 77

Біс-Вос гуанідине ефір 212: Обробляли відповідно до процедури, описаній Kim та Qian, "Tetrahedron lett", 34:7677 (1993). До розчину аміну 210 (31мг, 0.101 ммол), біс-Вос тіосечовини (28.5мг, 0.103 ммол) і Et₃N (47 мкл) в сухому DMF (203мкл), охолодженого до 0°C, додали однією порцією HgCl₂ (30мг, 0.11). Гетерогенну реакційну суміш перемішували 30 хвилин при 0°C і потім 30 хвилин при кімнатній температурі, після чого реакцію розбавили EtOAc і відфільтрували через целітовий фільтр. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія залишку на силікагелі (40% гексану в етилацетаті), дало 49мг (89%) сполуки 212 в вигляді непрозорого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) Δ 11.47 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, J=8.4Гц), 6.87 (s, 1H), 6.01 (bs, 1H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.04 (bd, 1H, J=8.4Гц), 3.76 (s, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.85 (dd, 1H, J=5.3, 17.3Гц), 2.42-2.30 (m, 1H), 1.66-1.55 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 0.93 (t, 3H, J=7.3Гц).

Приклад 78

Карбонова кислота 213: До розчину метилового ефіру 212 (49мг, 0.090 ммол) в THF (1.0мл) додали водний розчин КОН (260мкл 1.039 N розчину). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 16 годин, охолоджували до 0°C і підкислювали до pH4.0 кислотною смолою Amberlite IR-120 (H⁺). Смолу відфільтрували і відмили водою і метанолом. Згущення в вакуумі дало вільну кислоту у вигляді непрозорої піни, яку використовували без подальшої очистки в наступній реакції.

Приклад 79

Гуанідин карбонова кислота 214: До розчину біс-Вос гуанідинілової кислоти 213 (неочищена, отримана в попередній реакції) в CH₂Cl₂ (2.0мл), охолодженого до 0°C, додали нерозбавлену трифтороцтову кислоту (2.0мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C 1 годину, потім ще 1 годину при кімнатній температурі. Згущення в вакуумі дало блідо-оранжеву тверду речовину, яку очищали методом хроматографії із оберненою фазою C₁₈, використовуючи воду як елюент. Фракції, що містять бажаний продукт, збирали і ліофілізували для отримання 10мг (25%, 2 етапи) гуанідин карбонової кислоти 214.

¹H ЯМР (D₂O, 300 МГц): Δ 6.60 (bs, 1H), 4.22 (bd, 1H, J=9.0Гц), 3.82-3.66 (m, 2H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.43 (bt, 1H, J=9.9Гц), 3.15 (s, 3H), 2.82 (dd, 1H, J=5.0, 17.5Гц), 2.48-2.30 (m, 1H), 1.71-1.58 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, J=7.3Гц).

Приклад 80

Пропіонамід метиловий ефір 215: Пропіоніл хлорид (96 мкл, 1.1 ммол) додали до розчину аміну 205 (178мг, 0.70 ммол, який приготували в Прикладі 107) і піридину (1.5мл) в CH₂Cl₂ (2.0мл), охолодженого до 0°C. Через 30 хвилин витримки при 0°C реакційну суміш згустили і розподілили між етилацетатом і соляним розчином. Органічний шар відділили і послідовно відмили насиченим розчином бікарбонату натрію, соляним розчином і висушили над MgSO₄. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія залишку на силікагелі (40% гексану в етилацетаті), дало 186мг (86%) пропіонамід метилового ефіру 215 у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): Δ 6.86 (t, 1H, J=2.3Гц), 5.72 (bd, 1H, J=7.8Гц), 4.52-4.49 (m, 1H), 4.25-4.15

(m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65-3.37 (груповий m, 3H), 2.87 (dd, 1H, J=5.7, 17.7Гц), 2.28 (q, 2H, J=7.5Гц), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.19 (t, 3H, J=7.5Гц), 0.92 (t, 3H, J=7.5Гц).

Приклад 81

Аміно метиловий ефір 216: Розчин азиду 215 (186мг, 0.60 ммол) в THF (5.0мл) і води (400мкл) обробляли трифенілфосфіном на полімерному носії (560мг) при кімнатній температурі. Після перемішування на протязі 21 години полімер відфільтрували і відмили метанолом. Згущення в вакуумі дало неочищений зміню ефір 216, який використовували в наступному етапі без подальшої очистки.

Приклад 82

Амінокислота 217: Розчин метилового ефіру 216 (неочищеного, з попередньої реакції) в THF (500мкл) обробляли водним розчином КОН (866мкл 1.039 N розчину). Реакційну суміш перемішували 3 години при кімнатній температурі і нейтралізували до pH7.0 кислотною смолою Amberlite IR-120 (H⁺). Смола відфільтровували і відмивали водою і метанолом. Згущення в вакуумі дало амінокислоту у вигляді непрозорої твердої речовини, яку очищали методом хроматографії із оберненою фазою C₁₈, використовуючи воду як елюент. Фракції, що містять бажаний продукт, збирали і ліофілізували для отримання 49мг (31% 2 етапи) амінокислоти 217.

¹H ЯМР (D₂O, 300МГц): Δ 6.54 (s, 1H), 4.25 (bd, 1H, J=8.7Гц), 4.13 (dd, 1H, J=9.0, 11.3Гц), 3.74-3.60 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 2H), 2.85 (dd, 1H, J=5.9, 17.1Гц), 2.55-2.40 (m, 1H), 2.35 (q, 2H, J=7.5Гц), 1.65-1.45 (m, 2H), 1.13 (t, 3H, J=7.5Гц), 0.88 (t, 3H, J=7.5Гц).

Приклад 83

(монометил) біс-Вос гуанідино ефір 218: До розчину аміну 200 (51мг, 0.19 ммол) і монометил біс-Вос тіосечовини (36мг, 0.19 ммол) в сухому DMF (1.0мл) додали 1-(3-Диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид (38мг) і Et₃N (56мкл) при кімнатній температурі. Через 1.5 години при кімнатній температурі однією порцією додали HCl₂ (-75мг, надлишок). Гетерогенну реакційну суміш перемішували 45 хвилин, розбавили етилацетатом і фільтрували через целітовий фільтр. Фільтрат розбавили додатковим етилацетатом, відмили розбавленою HCl, насиченим розчином бікарбонату натрію, соляним розчином і висушили над MgSO₄. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія залишку на силікагелі (10% метанолу в етилацетаті), дали 13мг (16%) (монометил) біс-Вос гуанідино ефіру 218 у вигляді безбарвної піни.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): Δ 6.84 (s, 1H), 6.20 (bd, 1H, J=5.1Гц), 5.45 (bs, 1H), 4.25-4.40 (bm 1H), 4.20-4.05 (bm, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.43-3.30 (m, 1H), 2.90 (dd, 1H, J=5.4, 17.7Гц), 2.77 (d, 3H, J=4.8Гц), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.91 (t, 3H, J=7.2Гц).

Приклад 84

(монометил) біс-Вос гуанідино кислота 219: До розчину метилового ефіру 218 (13мг, 0.031 ммол) в THF (500 мкл) додали водний розчин КОН (60мкл 1.039 N розчину). Реакційну суміш перемішували 1 годину при кімнатній температурі і потім помірно нагрівали в колбі із зворотним холодильником на протязі 1 години. Реакцію охолоджували до 0°C і підкислювали до pH6.0 кислотною смолою Amberlite IR-120 (H⁺). Смола відфільтровували і відмивали водою і метанолом. Згущення в вакуумі дало вільну кислоту 219, яку використовували в наступній реакції без подальшої очистки.

Приклад 85

(монометил) гуанідине амінокислота 220: До розчину (монометил) біс-Вос гуанідинової кислоти 219 (неочищена, з попередньої реакції) в CH₂Cl₂ (1.0мл), охолодженого до 0°C, додали нерозбавлену трифтороцтову кислоту (1.0мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C на протязі 1 години, потім при кімнатній температурі - ще 1 годину. Згущення в вакуумі дало непрозору тверду речовину, яку очищали методом хроматографії із оберненою фазою C₁₈, використовуючи воду як елюент. Фракції, що містять бажаний продукт, збирали і ліофілізували для отримання 4.4мг (33% 2 етапи) гуанідин карбонової кислоти 220.

¹H ЯМР (D₂O, 300МГц): Δ 6.52 (bs, 1H), 4.27 (bd, 1H, J=8.4 Гц), 4.01 (dd, 1H, J=9.2, 10.3Гц), 3.86-3.75 (m, 1H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.80 (dd, 1H, J=5.1, 17.7Гц), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.64-1.50 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, J=7.2Гц).

Приклад 86

(R)-метил пропіловий ефір 221: BF₃*Et₂O (63мкл, 0.51 ммол) додали до розчину N-третил азиридину 183 (150мг, 0.341 ммол) в (R)-(-)-2-бутанолі (1.2мл) в атмосфері аргону при перемішуванні при кімнатній температурі. Непрозорий розчин нагрівали 2 години при 70°C і після цього згустили в вакуумі для отримання коричневого залишку, який розчинили в сухому піридині (2.0мл), обробили оцтовим ангідридом (225мкл) і каталітичною кількістю DMAP (декілька кристалів) при 0°C. Реакційну суміш залишили нагріватись до кімнатної температури і перемішували 2 години, згустили в вакуумі і розподілили між етилацетатом і соляним розчином. Органічний шар відділили і послідовно відмивали розбавленою HCl, насиченим розчином бікарбонату натрію, соляним розчином і висушили над MgSO₄. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія залишку на силікагелі (50% гексану в етилацетаті), дали 75мг (72%) (B)-метил пропілового ефіру 221 у вигляді непрозорої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): Δ 6.79 (t, 1H, J=2.2Гц), 6.14 (d, 1H, J=7.3Гц), 4.55 (bd, 1H, J=8.7Гц), 4.33-4.23 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.40-3.27 (m, 1H), 2.85 (dd, 1H, J=5.5, 17.5Гц), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.59-1.40 (m, 2H), 1.10 (d, 3H, J=6.0Гц), 0.91 (t, 3H, J=7.4Гц).

Приклад 87

(R)-метил пропіл зміню ефір 222: Ph₃P (95мг, 0.36 ммол) додали однією порцією до розчину азиду 221 (75мг, 0.24 ммол) і води (432мкл) в THF (3.0мл). Блідо-жовтий розчин нагрівали при 50°C 10 годин, охолоджували і

згущали в вакуумі для отримання непрозорої твердої речовини. Очищення методом флеш-хроматографії на силікагелі (50% метанолу в етилацетаті) дало 66мг (97%) аміно ефіру 222 у вигляді непрозорої твердої речовини.

Приклад 88

Амінокислота 223: Розчин метилового ефіру 222 (34мг, 0.12 ммол) в THF (1.0мл) обробляли водним розчином KOH (175мкл 1.039 N розчину). Реакційну суміш перемішували 3 години при кімнатній температурі і підкислювали до pH6.0 кислотною смолою Amberlite IR-120 (H⁺). Смоли відфільтровували і відмивали водою і метанолом. Згущення в вакуумі дало амінокислоту у вигляді непрозорої твердої речовини, яку очищали методом хроматографії із оберненою фазою C₁₈, використовуючи воду як елюент. Фракції, що містять бажаний продукт, збирали і ліофілізували для отримання 11.5мг (36%) амінокислоти 223.

¹H ЯМР (D₂O, 300МГц): Δ 6.52 (bs, 1H), 4.28 (bd, 1H, J=8.7Гц), 4.04 (dd, 1H, J=8.8, 11.5Гц), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 2.90 (dd, 1H, J=5.5, 17.2Гц), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.14 (d, 3H, J=6.2Гц), 0.91 (t, 3H, J=7.4 Гц).

Приклад 89

біс-Вос гуанідине ефір 224: Обробляли відповідно процедури, описаній Kim та Qian, "Tetrahedron Lett. ", 34:7677 (1993). До розчину аміну 222 (32мг, 0.113 ммол), біс-Вос тіосечовини (32мг, 0.115 ммол) і Et₃N (53мкл) в сухому DMF (350мкл), охолодженого до 0°C, додали однією порцією HgCl₂ (34мг, 0.125 ммол). Гетерогенну реакційну суміш перемішували 45 хвилин при 0°C, потім 1 годину при кімнатній температурі, далі реакційну суміш розбавили EtOAc і фільтрували через целітовий фільтр. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія залишку на силікагелі (20% гексану в етилацетаті), дало 57мг (96%) сполуки 224 у вигляді безбарвної піни.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): Δ 11.40 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J=7.8Гц), 6.82 (s, 1H), 6.36 (d, 1H, J=8.7Гц), 4.46-4.34 (m, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.79 (dd, 1H, J=5.4, 17.7Гц), 2.47-2.35 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.49(s, 18H), 1.13 (d, 3H, J=6.0Гц), 0.91 (t, 3H, J=7.5Гц).

Приклад 90

Карбонова кислота 225: До розчину метилового ефіру 224 (57мг, 0.11 ммол) в THF (1.5мл) додали водний розчин KOH (212мкл 1.039 N розчину). Реакційну суміш перемішували 16 годин при кімнатній температурі, охолоджували до 0°C і підкислювали до pH4.0 кислотною смолою Amberlite IR-120 (H⁺). Смоли відфільтровували і відмивали водою і метанолом. Згущення в вакуумі дало вільну кислоту у вигляді непрозорої піни, яку використовували в наступній реакції без подальшої очистки.

Приклад 91

Гуанідин карбонова кислота 226: До розчину біс-Вос гуанідинової кислоти 225 (неочищена, з попередньої реакції) в CH₂Cl₂ (4.0мл), охолодженого до 0°C, додали нерозбавлену трифтороцтову кислоту (4.0мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C на протязі 1 години, потім при кімнатній температурі ще 2 години. Згущення в вакуумі дало блідо-оранжеву тверду речовину, яку очищали методом хроматографії із оберненою фазою C₁₈, використовуючи воду як елюент. Фракції, що містять бажаний продукт, збирали і ліофілізували для отримання 18.4мг (40% 2 етапи) гуанідин карбонової кислоти 226.

¹H ЯМР (D₂O, 300МГц): Δ 6.47 (s, 1H), 4.28 (bd, 1H, J=8.4Гц), 3.93-3.74 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 1H), 2.78 (dd, 1H, J=4.8, 17.4Гц), 2.43-2.32 (m, 1H), 1.58-1.45 (m, 2H), 1.13 (d, 3H, J=6.0Гц), 0.90 (t, 3H, J=7.4Гц).

Приклад 92

(Диетил) метиловий ефір ефіру 227: BF₃ Et₂O (6.27мл, 51 ммол) додали до розчину N-третил азиридину 183 (15г, 34 ммол) в 3-пентанолі (230мл) в атмосфері аргону при перемішуванні при кімнатній температурі. Непрозорий розчин нагрівали 1.75 години при 70-75°C і після цього згустили в вакуумі для отримання коричневого залишку, який розчинили в сухому піридині (2.0мл) і обробили оцтовим ангідридом (16мл, 170 ммол) і каталітичною кількістю DMAP (200мг). Реакційну суміш перемішували 18 годин при кімнатній температурі, згустили в вакуумі і розподілили між етилацетатом і 1M HCl. Органічний шар відділили і послідовно відмивали насиченим розчином бікарбонату натрію, соляним розчином і висушили над MgSO₄. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія залишку на силікагелі (50% гексану в етилацетаті), дали 7.66г (Диетил) метил ефір ефіру, який рекристалізували з суміші етилацетат/гексан з метою отримання сполуки 227 (7.25г, 66%) у вигляді безбарвних голчастих кристалів.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): Δ 6.79 (t, 1H, J=2.1Гц), 5.92 (d, 1H, J=7.5 Гц), 4.58 (bd, 1H, J=8.7Гц), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.36-3.25 (m, 2H), 2.85 (dd, 1H, J=5.7, 17.4Гц), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.60-1.45 (m, 4H), 0.91 (t, 3H, J=3.7Гц), 0.90 (t, 3H, J=7.3Гц).

Приклад 93

(Диетил) метил ефір зміно ефіру 228: Ph₃P (1.21г, 4.6 ммол) додали однією порцією до розчину азиду 227 (1г, 3.1 ммол) і води (5.6мл) в THF (30мл). Блідо-жовтий розчин нагрівали при 50°C 10 годин, охолоджували і згущали в вакуумі. Рідинні маслоподібні залишки розподілили між EtOAc і насиченим розчином NaCl.

Органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували і випарювали. Очищення методом флеш-хроматографії на силікагелі (50% метанолу в етилацетаті) дало 830мг (90%) аміно ефіру 228 у вигляді блідо-білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): Δ 6.78 (t, 1H, J=2.1Гц), 5.68 (bd, 1H, J=7.8Гц), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.37-3.15 (m, 2H), 2.74 (dd, 1H, J=5.1, 17.7Гц), 2.20-2.07 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.69 (bs, 2H, -NH₂), 1.57-1.44 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, J=7.5Гц), 0.89 (t, 3H, J=7.5Гц).

Приклад 94

Амінокислота 229: Розчин метилового ефіру 228 (830мг, 2.8 ммол) в THF (15мл) обробили водним розчином КОН (4мл 1.039 N розчин). Реакційна суміш перемішувалась при кімнатній температурі 40 хвилин і підкислювалась до pH5.5-6.0 кислотною смолою Dowex 50WX8. Смоли відфільтрували і відмили водою і метанолом. Згущення в вакуумі дало амінокислоту у вигляді непрозорої твердої речовини, яку очищали методом хроматографії із оберненою фазою C₁₈, використовуючи воду та суміш 5% CH₃CN/вода як елюенту, фракції, що містять бажаний продукт, збирали і ліофілізували для отримання 600мг (75%) амінокислоти 229.

¹H ЯМР (D₂O, 300МГц): Δ 6.50 (t, 1H, J=2.1Гц), 4.30-4.26 (m, 1H), 4.03 (dd, 1H, J=9.0, 11.7Гц), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.88 (dd, 1H, J=5.4, 16.8Гц), 2.53-2.41 (m, 1H), 1.62-1.40 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, J=7.5Гц), 0.85 (t, 3H, J=7.5Гц).

Приклад 95

t-амілоєфір ефіру 230: BF₃ Et₂O (43мкл, 0.35 ммол) додали до розчину N-третил азиридину 183 (104мг, 0.24 ммол) в t-аміловому спирті (2.5мл) в атмосфері аргону при перемішуванні при кімнатній температурі. Непрозорий розчин нагрівали 3 години при 75°C і після цього згустили в вакуумі для отримання коричневого залишку, який розчинили в сухому піридині (2.0мл) і обробили оцтовим ангідридом (250мкл) і каталітичною кількістю DMAP (декілька кристалів). Реакцію перемішували 1.5 години при кімнатній температурі, згустили в вакуумі і розподілили між етилацетатом і соляним розчином. Органічний шар відділили і послідовно відмивали розбавленою HCl, насиченим розчином бікарбонату натрію, соляним розчином і висушили над MgSO₄. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія залишку на силікагелі (50% гексану в етилацетаті), дали 27мг (35%) (Диетил) t-амілоєфір ефіру 230 у вигляді блідо-оранжевого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): Δ 6.72 (t, 1H, J=2.1Гц), 5.83 (d, 1H, J=7.2Гц), 4.71 (bd, 1H, J=8.1Гц), 4.45-4.35 (m 1H), 3.75 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.84 (dd, 1H, J=5.7, 17.4Гц), 2.27-2.15 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.57-1.47 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.90 (t, 3H, J=7.5Гц).

Приклад 96

t-амілоєфір зміно ефіру 231: Ph₃P (35мг, 0.133 ммол) додали однією порцією до розчину азиду 230 (27мг, 0.083 ммол) і води (160мкл) в THF (1.5мл). Після цього блідо-оранжевий розчин нагрівали 10 годин при 50°C, охолоджували і згущали в вакуумі для отримання непрозорої твердої речовини. Очищення методом флеш-хроматографії на силікагелі (50% метанолу в етилацетаті) дало 20мг (82%) аміно ефіру 231 у вигляді непрозорого масла.

Приклад 97

Амінокислота 232: Розчин метилового ефіру 231 (20мг, 0.068 ммол) в THF (1.0мл) обробляли водним розчином КОН (131мкл 1.039 N розчину). Реакційну суміш перемішували 2.5 години при кімнатній температурі і підкислювали до pH5.0 кислотною смолою Amberlite IR-120 (H⁺). Смоли відфільтровували і відмивали водою і метанолом. Згущення в вакуумі дало амінокислоту у вигляді непрозорої твердої речовини, яку очищали методом хроматографії із оберненою фазою C₁₈, використовуючи воду як елюент. Фракції, що містять бажаний продукт, збирали і ліофілізували для отримання 8.6мг (45%) амінокислоти 232.

¹H ЯМР (D₂O, 300МГц): Δ 6.47 (bs, 1H), 4.42 (bd, 1H, J=8.1Гц), 3.97 (dd, 1H, J=8.4, 11.4Гц), 3.65-3.54 (m, 1H), 2.88 (dd, 1H, J=5.5, 17.3Гц), 2.51-2.39 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.61-1.46 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.86 (t, 3H, J=7.5Гц).

Приклад 98

n-Пропіл тіоефір ефіру 233: BF₃ Et₂O (130мкл, 1.06 ммол) додали до розчину N-третил азиридину 183 (300мг, 0.68 ммол) в 1-пропантіолі (8.0мл) в атмосфері аргону при перемішуванні при кімнатній температурі. Після цього непрозорий розчин нагрівали 45 хвилин при 65°C, згустили в вакуумі і розподілили між етилацетатом і соляним розчином. Органічний шар відділили і відмивали насиченим розчином бікарбонату натрію, соляним розчином і висушили над MgSO₄. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія залишку на силікагелі (30% гексану в етилацетаті), дали 134 мг (73%) n-пропіл тіоефір ефіру 233 у вигляді непрозорого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): Δ 6.87 (t, 1H, J=2.4Гц), 3.77 (s, 3H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H, J=5.4, 17.4Гц), 2.80 (t, 1H, J=9.9Гц), 2.51 (t, 2H, J=7.2Гц), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.96 (bs, 2H, -NH₂), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.00 (t, 3H, J=7.2Гц).

Приклад 99

n-Пропіл тіоефір азидо ефіру 234: До розчину аміну 233 (134мг, 0.50 ммол) в піридині (1.5мл), охолодженого до 0°C, додали нерозбавлений ацетил хлорид (60мкл, 0.84 ммол). Після годинного перемішування реакційну суміш нагріли до кімнатної температури і перемішували додаткові 15 хвилин. Реакцію згустили і розподілили між етилацетатом і соляним розчином, і послідовно відмивали розбавленою HCl, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, соляним розчином і висушили над MgSO₄. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія залишку на силікагелі (30% гексану в етилацетаті), дали 162мг (100%) n-пропіл тіоефір азидо ефіру 234 у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): Δ 6.90 (t, 1H, J=2.7Гц), 5.87 (bd, 1H, J=7.8Гц), 4.07-3.98 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65-3.55 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.60-2.45 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.65-1.53 (m, 2H), 0.98 (t, 3H, J=7.2Гц).

Приклад 100

n-Пропіл тіоефір зміно ефіру 235: Азид 234 (130мг, 0.416 ммол) в етилацетаті (10мл) гідризували (1 атмосфера) 18 годин при кімнатній температурі в присутності каталізатора Ліндлара (Lindlar) (150мл). Після цього каталізатор відфільтрували через целітовий фільтр і відмили гарячим етилацетатом і метанолом.

Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія оранжевого залишку, дало 62мг (53%) п-пропіл тіоефір аміно ефіру 235.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): Δ 6.88 (t, 1H, J=2.7Гц), 5.67 (bd, 1H, J=8.7Гц), 3.76 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.45-3.35 (bm, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.56-2.40 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.53 (bs, 2H, -NH₂), 0.98 (t, 3H, J=7.2Гц).

Приклад 101

Сполука 240: Суспензію хінної кислоти (103г), 2,2-диметоксипропану (200мл) і толуолсульфонової кислоти (850мг) в ацетоні (700мл) перемішували 4 доби при кімнатній температурі. Розчинники і надлишок реагентів видалили при зниженому тиску. Очищення методом флеш-хроматографії (Гексан/EtOAc=2/1-1.5/1) дало лактон 240 (84г, 73%):

¹H ЯМР (CDCl₃): Δ 4.72 (dd, J=2.4, 6.1Гц, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.4-2.2 (m, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

Проведення реакції при температурах кипіння на протязі 4 годин дало вихід лактону 240 71% після обробки рідин (розділення етилацетат/вода) і рекристалізації неочищеного продукту з суміші етилацетат/гексан.

Приклад 102

Сполука 241: До розчину лактону 240 (43.5г, 203 ммол) в метанолі (1200мл) додали однією порцією метоксид натрію (4.37М, 46.5мл, 203 ммол). Суміш перемішували 3 години при кімнатній температурі і реакцію зупинили оцтовою кислотою (11.62мл). Метанол видалили при зниженому тиску. Суміш розбавили водою і екстрагували EtOAc (3x). Зібрану органічну фазу відмивали водою (1x), соляним розчином (1x) і сушили над MgSO₄. Очищення методом флеш-хроматографії на колонці (Гексан/EtOAc=1/1 до 1/4) дало діол (43.4г, 87%):

¹H ЯМР (CDCl₃): Δ 4.48 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.99 (t, J=6.4Гц, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 2.26 (d, J=3.8Гц, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.38 (s, 3H).

В іншому варіанті, обробка лактону 240 каталітичним етоксидом натрію (1 мол%) в етанолі дала вихід відповідного етилового ефіру 67% після кристалізації неочищеного продукту з суміші етилацетат/гексан. Залишок, отриманий з маточного розчину (що містить вихідний матеріал і продукт) помістили знову в ті ж самі реакційні умови і отримали додатковий продукт після рекристалізації. Повний вихід становив 83%.

Приклад 103

Сполука 242: До розчину діолу 241 (29.8г, 121 ммол) і 4-(N,N-диметиламіно)піридин (500мг) в піридині (230 мл) додали тозил хлорид (27.7г, 145 ммол). Суміш перемішували 3 доби при кімнатній температурі, піридин видалили при зниженому тиску. Суміш розбавили водою і екстрагували EtOAc (3x). Зібрану органічну фазу відмивали водою (2x), соляним розчином (1x) і сушили над MgSO₄. Згущення і очищення методом флеш-хроматографії на колонці (Гексан/EtOAc=2/1-1/1) дали тозилат 242 (44.6г, 92 %):

¹H ЯМР (CDCl₃): Δ 7.84 (d, J=8.4Гц, 2H), 7.33 (d, J=8.1Гц, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.05 (dd, J=5.5, 7.5Гц, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.35 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.13 (s, 3H).

Відповідний етиловий ефір сполуки 241 обробляли метансульфоніл хлоридом і триетиламіном в CH₂Cl₂ при 0°C для отримання похідного продукту мезилату в кількісному виході після обробки рідин. Мезилат використовували одразу без будь-якої подальшої очистки.

Приклад 104

Сполука 243: До розчину тозилату 242 (44.6г, 111.5 ммол) в CH₂Cl₂ (450мл) при -78°C додали піридин (89мл), після чого повільно додали SO₂Cl₂ (26.7мл, 335 ммол). Суміш перемішували 5 годин при температурі -78°C і по краплині додали метанол (45мл). Суміш нагріли до кімнатної температури і перемішували 12 годин. Додали етиловий ефір, відмили суміш водою (3x), соляним розчином (1x) і сушили над MgSO₄. Згущення дало проміжний продукт у вигляді масла (44.8г). До розчину проміжного продукту (44.8 г, 111.5 ммол) в MeOH (500мл) додали TsOH (1.06г, 5.6 ммол). Суміш нагрівали 4 години в колбі із зворотним холодильником. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і видалили метанол при зниженому тиску. Додали свіжий метанол (500мл) і всю суміш нагрівали ще 4 години в колбі із зворотним холодильником. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і видалили метанол при зниженому тиску. Очищення методом флеш-хроматографії на колонці (Гексан/EtOAc=3/1-1/3) дало суміш двох ізомерів (26.8г). Рекристалізація з суміші EtOAc/Гексан дала бажаний чистий продукт 243 (20.5г, 54%):

¹H ЯМР (CDCl₃): Δ 7.82 (d, J=8.3Гц, 2H), 7.37 (d, J=8.3Гц, 2H), 6.84 (m, 1H), 4.82 (dd, J=5.8, 7.4Гц, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.90 (dd, J=4.4, 8.2Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.79 (dd, J=5.5, 18.2Гц, 1H), 2.42 (dd, J=6.6, 18.2Гц, 1H).

Відповідну мезилат-етил ефірну похідну сполуки 242 обробляли тим же способом, як описано. Видалення ацетонідової захисної групи виконували за допомогою оцтової кислоти, гріючи в етанолі в колбі із зворотним холодильником, і отримали вихід діолу 39% прямим осадженням ефіром із неочищеної реакційної суміші.

Приклад, 105

Сполука 1: До розчину діолу 243 (20.0г, 58.5 ммол) в THF (300мл) при 0°C додали DBU (8.75мл, 58.5 ммол). Реакційну суміш нагріли до кімнатної температури і перемішували 12 годин. Розчинник (THF) видалили при зниженому тиску. Очищення методом флеш-хроматографії на колонці (Гексан/EtOAc=1/3) дало епоксид 1 (9.72г, 100%):

¹H ЯМР (CDCl₃): Δ 6.72 (гл, 1H), 4.56 (td, J=2.6, 10.7Гц, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.0 (d, J=21Гц, 1H), 2.50 (d, J=20Гц, 1H), 2.11 (d, J=10.9, 1H).

Відповідну мезилат-етил ефірну похідну сполуки 243 обробляли тим же способом, як описано, і отримали майже такий самий вихід епоксиду.

Приклад 106

Азиридин 244: Розчин алілового ефіру 4 (223мг, 1.07 ммол) і каталізатора Ліндлара (Lindlar) (200мг) в абсолютному етанолі (8.0мл) обробляли газоподібним воднем (1 атмосфера) 50 хвилин при кімнатній температурі. Після цього каталізатор відфільтровували через целітовий фільтр і відмивали гарячим метанолом. Згущення в вакуумі дало приблизно 230мг сполуки 244 у вигляді блідо-жовтого масла, яке використовувалось без будь-якої подальшої очистки для наступної реакції.

Приклад 107

Азидо амін 205: (Розчин) Неочищений азиридин 244 (230мг), азид натрію (309мг, 4.75 ммол) і хлорид амонію (105мг, 1.96 ммол) сухому DMF (10мл) гріли при 70°C в атмосфері аргону на протязі 16 годин. Після цього реакцію охолоджували, фільтрували через фільтр із спеченого скла для видалення твердих частинок і розподіляли між етилацетатом і соляним розчином. Органічний шар відділили і висушили над $MgSO_4$. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш хроматографія залишку на силікагелі (10% гексану в етилацетаті), дало 154мг (57%, 2 етапи) сполуки 205 у вигляді жовтого в'язкого масла достатньої чистоти для наступної реакції.

Приклад 108

N-ацетил азид 245: Ацетил хлорид (70мкл, 0.98 ммол) додали до розчину аміну 205 (154мг, 0.61 ммол) і піридину (1.3мл) в CH_2Cl_2 (4.0мл), охолодженого до 0°C. Через 1.5 години витримки при 0°C реакцію згустили і розподілили між етилацетатом і соляним розчином. Органічний шар відділили і послідовно відмили насиченим розчином бікарбонату натрію, соляним розчином і висушили над $MgSO_4$. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія залишку на силікагелі (етилацетат), дали 167мг (93%) сполуки 245 у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Приклад 109

Аміно ефір 200: Трифенілфосфін (1.7г, 6.48 ммол) додали декількома порціями до розчину сполуки 245 (1.78г, 6.01 ммол) в THF (40 мл) і води (1.5мл). Після цього реакцію перемішували при кімнатній температурі 42.5 години. Летучі речовини видаляли в вакуумі, неочищений продукт абсорбували на силікагелі і очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі (100% етилацетату, потім 100% метанолу) для отримання 1.24г (77%) сполуки 200 у вигляді непрозорої твердої речовини.

Приклад 110

Амінокислота 102: До розчину метилового ефіру 200 (368мг, 1.37 ммол) в THF (4.0мл), охолодженого до 0°C, додали водний розчин NaOH (1.37мл 1.0 N розчину). Реакційна суміш перемішувалась при 0°C 10 хвилин, при кімнатній температурі - 1.5 години, після цього підкислювалась до pH7.0-7.5 кислотною смолою Amberlite IR-120 (H^+). Смолу відфільтрували і відмили водою і метанолом. Згущення в вакуумі дало амінокислоту у вигляді білої твердої речовини, яку очищали методом хроматографії із оберненою фазою C_{18} , використовуючи воду як елюент. Фракції, що містять бажаний продукт, збирали і ліофілізували для отримання 290мг (83%) амінокислоти 102.

Приклад 111

Гідрохлорид аміну 250: Амін 228 (15.6мг, 0.05 ммол) обробили 0.1 N HCl і випарили. Залишок розчинили в воді і відфільтрували через маленьку колонку C-18 з силікагелем із оберненою фазою. Отримали після ліофілізації соль гідрохлориду 250 у вигляді твердої речовини:

1H ЯМР (D_2O): Δ 6.86 (s, 1H), 4.35 (br d, 1H, J=9.0), 4.06 (dd, 1H, J=9.0, 11.6), 3.79 (s, 3H), 3.65-3.52 (m, 2H), 2.97 (dd, 1H, J=5.5, 17.2), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.61-1.41 (m, 4H), 0.88 (t, 3H, J=7.4Гц), 0.84 (t, 3H, J=7.4Гц).

Приклад 112

Біс-Вос-гуанідин 251: До розчину аміну 228 (126мг, 0.42 ммол), N,N-біс-tert-бутоксикарбонілітосечовини (127мг, 0.46 ммол) і триетиламіну (123мкл, 0.88 ммол) в DMF (4.0мл) при 0°C додали $HgCl_2$ (125мг, 0.46 ммол). Реакційну суміш перемішували 30 хвилин при 0°C і потім 1.5 години при кімнатній температурі. Реакцію розбавили етилацетатом і відфільтрували через целітовий фільтр. Розчинник випарили і залишок розподілили між етилацетатом і водою. Органічну фазу відмили насиченим розчином NaCl, висушили ($MgSO_4$), відфільтрували і розчинник випарили. Неочищений продукт очищали на силікагелі (2/1, 1/1-гексан/етилацетат) для отримання біс-Вос-гаунідину 251 (155мг, 69%) у вигляді твердої речовини.

1H ЯМР ($CDCl_3$) Δ 11.40 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, J=7.9), 6.8 (s, 1H), 6.22 (d, 1H, J=8.9), 4.43-4.34 (m, 1H), 4.19-4.08 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 2.79 (dd, 1H, J=5.4, 17.7), 2.47-2.36 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.50, 1.49 (2s, 18H), 0.89 (m, 6H).

Приклад 113

Гуанідино-кислота 252: До розчину біс-Вос-гаунідину 251 (150мг, 0.28 ммол) в THF (3мл) додали 1.039 N розчин КОН (337мкл) і воду (674мкл). Реакційну суміш перемішували 3 години, добавили додатковий 1.039 N розчин КОН (67мкл) і перемішування продовжували 2 години. Реакційну суміш відфільтрували з метою видалення невеликої кількості темного осаду. Фільтрат охолоджували до 0°C і підкислювали до pH4.5-5.0 іонообмінною смолою IR 120. Смолу відфільтровували і відмивали метанолом. Фільтрат випарювали до залишку, який розчиняли в CH_2Cl_2 (3мл), охолоджували до 0°C, і обробляли трифтороцтовою кислотою (3мл). Після перемішування на протязі 10 хвилин при 0°C, реакцію перемішували 2.5 години при кімнатній температурі. Розчинники випарювали і залишок розчиняли в воді і піддавали хроматографії на короткій колонці (3x1.5см) на силікагелі із оберненою фазою C-18, вимиваючи спочатку водою, а потім 5% ацетонітрил/вода. Фракції, що містять бажаний продукт, збирали і випарювали. Залишок розчиняли в воді і ліофілізували для отримання гуанідино-кислоти 252 (97мг, 79%) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 114

Азидо кислота 260: До розчину метилового ефіру 227 (268мг, 0.83 ммол) в THF (7.0мл) додали водний розчин КОН (1.60мл 1.039 N розчину) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 19 годин і підкислювали до pH4.0 кислотною смолою Amberlite 1R-120 (H⁺). Смоли відфільтрували і відмили водою і етанолом. Згущення в вакуумі дало неочищену азидо кислоту 260 у вигляді блідо-оранжевої піни, яку використовували без подальшої очистки в наступній реакції.

Приклад 115

Азидо етиловий ефір 261: До розчину карбонової кислоти 260 (неочищена, із попередньої реакції, 0.83 ммол), етилового спирту (150мкл) і каталітичної DMAP в CH₂Cl₂ (6.0 мл) додали DCC (172мг, 0.83 ммол) однією порцією при кімнатній температурі. Через декілька хвилин утворився осад, і після додаткової 1 години перемішування реакційну суміш відфільтрували і відмили CH₂Cl₂. Згущення в вакуумі дало непрозору тверду речовину, яку очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі (50% гексану в етилацетаті) для отримання 272мг (96%, присутня невелика кількість DCU домішки) сполуки 261 у вигляді білої твердої речовини. При заміні DCC на диізопропіл карбодіімід вихід сполуки 261 становив 93%, але хроматографічна очистка звільнила від домішок сечовини, які залишилися присутніми при використанні DCC.

Приклад 116

Аміно етиловий ефір 262: Трифенілфосфін (342мг, 1.3 ммол) додали однією порцією до розчину сполуки 261 (272мг, 0.80 ммол) в THF (17мл) і воді (1.6мл). Після цього реакцію нагрівали при 50°C 10 годин, охолоджували і згущали в вакуумі для отримання білуватої твердої речовини. Очищення неочищеної твердої речовини методом флеш-хроматографії на силікагелі (50 % метанолу в етилацетаті) дало 242мг (96%) аміно етилового ефіру 262 у вигляді непрозорої твердої речовини. Аміно етиловий ефір розчиняють в 3N HCl і ліофілізують для отримання відповідної розчинної в воді солі HCl.

¹H ЯМР (D₂O, 300МГц): Δ 6.84 (s, 1H), 4.36-4.30 (br m, 1H), 4.24 (q, 2H, J=7.2 Гц), 4.05 (dd, 1H, J=9.0, 11.7Гц), 3.63-3.50 (m, 2H), 2.95 (dd, 1H, J=5.7, 17.1Гц), 2.57-2.45 (m, 1H), 1.60-1.39 (m, 4H), 1.27 (t, 3H, J=7.2Гц), 0.89-0.80 (m, 6H).

Приклад 117

біс-Вос гуанідиноетиловий ефір 263: Обробляли відповідно до процедури, описаній Kim та Qian, "Tetrahedron Lett", 34:7677 (1993). До розчину аміну 262 (72мг, 0.23 ммол), біс-Вос тіосечовини (66мг, 0.24 ммол) і Et₃N (108мкл) в сухому DMF (600мкл), охолодженого до 0°C, додали однією порцією HgCl₂ (69мг, 0.25 ммол). Гетерогенну реакційну суміш перемішували 1 годину при 0°C, потім ще 15 хвилин при кімнатній температурі, після чого реакційну суміш розбавили EtOAc і відфільтрували через целітовий фільтр. Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія залишку на силікагелі (20% гексану в етилацетаті), дали 113мг (89%) сполуки 263 у вигляді безбарвної піни.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц): Δ 11.41 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J=8.1Гц), 6.83 (s, 1H), 6.22 (d, 1H, J=9.0Гц), 4.46-4.34 (m, 1H), 4.21 (q, 2H, J=6.9Гц), 4.22-4.10 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.36 (квінтет, 1H, J=5.7Гц), 2.78 (dd, 1H, J=5.4, 17.7Гц), 2.46-2.35 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.60-1.40 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.50 (s, 9H), 1.30 (t, 3H, J=6.9Гц), 0.93-0.84 (m, 6H).

Приклад 118

Гуанідине етиловий ефір 264: До розчину біс-Вос гуанідинілового етилового ефіру 263 (113мг, 0.20 ммол) в CH₂Cl₂ (5.0мл), охолодженого до 0°C, додали нерозбавлену трифтороцтову кислоту (5.0мл). Реакційну суміш перемішували при 0°C 30 хвилин і потім 1.5 години при кімнатній температурі. Після цього реакцію згустили в вакуумі для отримання блідо-оранжевої твердої речовини, яку очищали методом хроматографії із оберненою фазою C₁₈, використовуючи воду як елюент. Фракції, що містять бажаний продукт, збирали і ліофілізували для отримання 63мг (66%) гуанідин етилового ефіру 264 у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (D₂O, 300МГц): Δ 6.82 (s, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.24 (q, 2H, J=7.1Гц), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 2.87 (dd, 1H, J=5.1, 17.7Гц), 2.46-2.34 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.60-1.38 (m, 4H), 1.28 (t, 3H, J=7.1Гц), 0.90-0.80 (m, 6H).

Приклад 119

Інгібування ферментів: Використовуючи методи перевірки активності in vitro, описані вище, спостерігали слідує активності (+ 10-100мкм, ++ 1-10мкм, +++ < 1.0мкм):

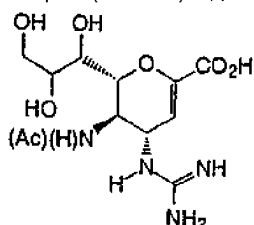
Сполука	IC ₅₀
102/103 (2:1)	+++
8	++
A.17.a.4.i	++
114	++
A.1.3.4.i	++
79	+
82/75 (1.2:1)	+
94	+++
A.100.a.11.i	+++
A.101.a.11.i	+++
A.113.a.4.i	+++

Приклад 120

Сполуки A.113.b.4.i і A.113.x.4.l інкубували роздільно в буферному розчині аналізу ензимів і піддавали тесту на активність, як описано в Прикладі 119. Активність для обох сполук була > 100мкм. Коли кожен сполук інкубували роздільно в плазмі щура перед тестом, який описаний в Прикладі 119, активність обох була така, як у сполуки A.113.a.4.i.

Приклад 121

Дослідження проводились під керівництвом доктора Роберта Сідвела (Dr. Robert Sidwell) в Інституті Антивірусних Досліджень Університету Штату Юта (Institute for Antiviral Research of Utah State University) з метою визначення порівнянної активності проти вірусу грипу А сполуки 203 (приклад 69), GG167 та рибавіріну (ribavirin) in vivo на мишах введення і.р. (внутрішньочеревним) або р.о. (оральним) шляхом. GG167 та рибавірін (ribavirin) відомі протівірусні (грип) сполуки.



Миші: Апатогенні самки BALB/c мишей вагою 13-15г були отримані із Simonsen Laboratories (Gilroy, CA). Перед використанням вони були на карантині 24 години і споживали Wayne Lab Blox і водопровідну воду. Після інфікування питна вода містила 0.006% окситетрацикліну (Pfizer, New York, NY) для стримування можливих вторинних бактеріальних інфекцій.

Вірус: Вірус грипу A/NWS/33 (H1N1) отримали від К.У Кочрана (K.W. Cochran), Мічиганський Університет (Анн Арбор, Мічиган) (University of Michigan (Ann Arbor, MI). Вірусний пул приготували інфікуванням конфлуентних моношарів Madin Darby клітин нирки собаки (MDCK), інкубованих при 37°C в 5% CO₂, збирали клітини з 3-ї по 5-ту добу, коли цитопатичний ефект становив від 90 до 100%. Вірусний матеріал помістили в ампули і зберігали до використання при -80°C.

Сполуки: Для цього дослідження сполуки 203 і GG167 розчинили в стерильному фізіологічному розчині.

Визначення Артеріальної Насиченості Киснем (SaO₂ (АНК)): АНК визначали, використовуючи Ohmeda Biox 3740 імпульсний оксиметр (Ohmeda, Louisville, OH). Використовували зонд, прикріплений до вуха; встановивши повільний режим інструменту, зонд прикріплювали до стегна тварини. З кожної тварини зчитування даних робили після 30 секунд стабілізації. Використання цього прибору для вимірювання впливу вірусу грипу на артеріальну насиченість киснем описано в Sidwell et al., Antimicrob. Agents Chemother. 36:473-476 (1992).

Схема Експерименту для Дослідження Орального Шляху Введення: Групи з одинадцяти мишей, інфікованих інтраназально приблизно 95% летальною дозою вірусу, отримували дозу кожної досліджуваної сполуки. Дози обох сполук, тобто сполуки 203 і GG167, становили 50, 10, 2 і 0.5мг/кг/добу. Лікування проводили шляхом і.р. два рази на день на протязі 5 діб, починаючи за 4 години до експозиції вірусу. У восьми інфікованих мишей в групах для кожної дози, яким давали препарат, і у 16 інфікованих контрольних мишей, яким вводили фізіологічний розчин, виміряли рівень АНК з 3-ї по 10-ту добу; смерті серед цих тварин реєстрували щодня на протязі 21 доби. Інші три тварини в кожній групі, а також шість мишей, яким вводили фізіологічний розчин, були позбавлені життя на 6 день, їх легені видалили, зважили, приписали консолідовану оцінку, яка базується на ступені наявності темно-фіолетового кольору в легенях (0=норма, 4=100% легень уражені). Оскільки не спостерігали токсичності сполуки 203 при дозі в 300 мг/кг/добу (літературні джерела також вказують на нетоксичність GG167), контроль токсичності не включений в це дослідження.

Схема Експерименту для Дослідження Внутрішньочеревного Шляху Введення: Групи із одинадцяти мишей інфікували інтраназально приблизно 95% летальною дозою вірусу, і отримували 250, 50 або 10 мг/кг/добу сполуки 203 або GG167, або 100, 32 або 10мг/кг/добу рибавіріну. Лікування проводили шляхом орального введення (р.о.) два рази на день на протязі 5 діб, починаючи за 4 години до експозиції вірусу. Вісім інфікованих тварин в кожній групі тримали 21 добу, щодня реєструючи смерті, і міряли рівень АНК з 3-ї по 10-ту добу. Інші три миші в кожній групі були позбавлені життя на 6 день, їх легені видалили, зважили, приписали консолідовану оцінку від 0 (норма) до 4 (100% легень уражені). П'ятнадцяти інфікованим мишам вводили тільки фізіологічний розчин, тримали 21 добу і міряли АНК як описано вище, і 6 додаткових інфікованих, які отримували фізіологічний розчин, позбавили життя на 6 день для аналізу легень. Три контрольних неінфікованих тварини тримали 21 добу, міряли АНК паралельно описаному вище, і додаткові 3 контрольні неінфіковані тварини позбавлялись життя на 6 день для зважування легень і оцінки.

Схема Експерименту для Дослідження Орального Шляху Введення Малих Доз: Групи із 8 мишей, інфікованих інтраназально приблизно 90% летальною дозою вірусу, отримували кожну дозу досліджуваної сполуки. Дози кожної сполуки становили 10, 1, 1 і 0.1мг/кг/добу. Лікування проводили шляхом р.о. два рази на день на протязі 5 діб, починаючи за 4 години до експозиції вірусу. У восьми інфікованих мишей в групах для кожної дози, яким давали препарат, і у 16 інфікованих контрольних мишей, яким вводили фізіологічний розчин, міряли рівень АНК з 3-ї по 11-ту добу; смерті серед цих тварин реєстрували щодня на протязі 21 доби.

Статистична Оцінка: Збільшення в кількості тварин, що вижили, оцінювали методом хі квадрат з поправкою Йейтса (Yates). Збільшення середнього часу виживання, різниця в АНК, вага легень і титр вірусу в легенях аналізували методом t-тесту. Різницю оцінок легень оцінювали аналізом сум, які упорядковані за рангом (методами рангової статистики). У всіх випадках вивчали різницю між тваринами, що отримували препарат, і

контрольними, що отримували фізіологічний розчин.

Результати експерименту по введенню доз і.р. шляхом зведені в Таблицю I і до фіг.1 і 2. В той час, як в цій моделі обидві сполуки значно інгібували фермент при використаних високих дозах, введення сполуки 203 також мало результатом значне виживання при дозі 10мг/кг/добу. Зниження АНК було частково уповільнено обома сполуками при 50мг/кг/добу, але знову GG167 показало уповільнення цього зниження при дозах 10 і навіть 2мг/кг/добу. Дані оцінки легень показують таку саму тенденцію ефективності GG167 більш, ніж при одній дозі. Деяка помилковість спостерігалась для ваги легень: легені, взяті у мишей, які отримували найбільші дози GG167, мали більшу середню вагу, ніж контрольні, які отримували фізіологічний розчин.

Результати експерименту по введенню доз р.о. шляхом зведені в Таблицю II, значення щоденного АНК показані на Фіг.3-5. В цій моделі оральне лікування всіма трьома препаратами показало значне інгібування інфекції вірусу грипу, запобігаючи смерті, знижуючи оцінку легень і вагу легень, пов'язану з інфекцією, і уповільнюючи звичайне зниження АНК.

Результати експерименту по введенню малих доз р.о. шляхом зведені в Таблицю III, Фіг.6-8. В цьому експерименті інфекція була летальною для 14 з 16 тварин, що отримували фізіологічний розчин, середній час виживання в цій групі становив 9.6 діб. В той же час всі три препарати показали деякий рівень ефекту інгібування вірусної інфекції, препарат 262 (етил ефірна передлікарська форма) показав найбільшу ефективність при всіх дозах, що доказується кількістю тварин, що вижили, ереднім часом виживання і запобіганням зниження АНК.

В Таблиці III зведені середні значення АНК для всього періоду аналізу. Щоденні значення для кожної сполуки графічно представлені на Фіг.6-8. Фіг.6 ілюструє дані АНК для найбільших концентрацій кожного препарату; Фіг.7 показує значення при середніх дозах кожного препарату, і значення АНК для малих доз кожного препарату порівнюються на Фіг.8.

Таблиця III і Фіг.6-8 вказують, що в той час, як всі три препарати були активні при оральному введенні проти експериментальне спричиненої вірусної інфекції грипу А (H1N1), препарат 262 розглядають як найбільш ефективний. В цьому дослідженні не визначали, чи не є поліпшена антивірусна дія препарату 262 пов'язаною з супутнім збільшенням токсичності препарату для тварини, але це малоімовірно, тому що його більша ефективність очікується як результат його підвищеної оральної біопридатності.

Таблиця I						
Порівняння дії препаратів 203 і GG167, введених і.р. ^а , на інфікованих вірусом грипу А (H1N1) мишей.						
Інфіковані, Поліковані						
					Середні параметри	
					Легень ^д	
Препарат	Доза	Вижили/	Серед. Час ^б	Середня	Оцінка	Вага, мг
	(мг/кг/добу)	Всього	виживання	АНК ^с %		
			(днів)			
203	50	8/8**	>21.0**	87.2**	0.7*	173*
	10	3/8*	10.8	84.7	2.5	217
	2	0/7	12.6	84.4	2.0	203
	0.5	0/8	11.1	85.2*	2.0	230
GG167	50	8/8**	>21.0**	87.6**	0.7*	230
	10	3/8**	15.0	87.5"	1.7	170*
	2	1/8	12.6	86.0**	1.3	213
	0.5	0/8	12.3	84.5	2.3	227
Фіз. розчин	-	0/16	11.0	82.9	2.0	220

Таблиця II						
Порівняння дії препаратів 203, GG167 і Рибавіріну, введених орально ³ , на інфікованих вірусом грипу А (H1N1) мишей						
Інфіковані, Поліковані						
					Середні параметри	
					Легень ^д	
Препарат	Доза	Вижили/	Серед. Час ^б	Середня	Оцінка	Вага, мг
	(мг/кг/добу)	Всього	виживання	АНК ^с %		
			(днів)			
203	250	8/8**	>21.0**	87.9*	0.8**	160**
	50	8/8**	>21.0**	87.9*	1.3*	200
	10	4/8*	12.8*	87.7*	1.3*	240
GG167	250	8/8**	>21.0**	88.6*	0.3**	163"
	50	8/8**	>21.0**	88.0**	1.5*	187*
	10	5/7*	10.5	85.2	1.5*	250
Рибавірін	100	8/8**	>21.0**	88.2*	0.3**	160**

	32	6/8*	13.0	88.0*	0.8**	163**
	10	3/8	11.0	86.4	2.2	267
Фіз. розчин	-	1/16	10.9	84.5	2.4	203

5

10

15

20

Таблиця III					
Порівняння дії препаратів 260, 262 і GG167, введених орально ^a на інфікованих вірусом грипу А (H1N1) мишей					
Препарат	Доза	Вижили/	% , що	Серед. час ^b	Середня
	(мг/кг/добу)	Всього	вижили	виживання	АНК ^c %
				(днів)	
260	10	6/8**	75**	13.5**	87.6*
	1	3/5	38	11.8	86.8
	0.1	0/8	0	10	84.3
262	10	8/8***	100***	>21.0**	88.1*
	1	7/8***	88***	14.0**	87.4**
	0.1	2/8	25	11.1**	85.7
Рибавірин	10	5/8*	63*	12.3**	86.9
	1	2/8	25	11.7**	85.7
	0.1	0/8	0	9.8	83.5
Фіз. розчин	0	2/16	13	9.6	83.8

Примітки до таблиць I-III

25

^a Двічі на день Х 5, починаючи за 4 години до експозиції вірусу.

^b Тварини, які померли на 21 добу або до 21 доби.

^c Середнє значень, визначених з 3-ї по 10 -ту добу. ^d Визначено на 6 день.

* P<0.05, ** P<0.01, *** P<0.001 порівняно до контрольної групи, яка отримувала фізіологічний розчин.

30

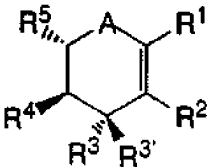
Дивно, але вказані вище дані наочно продемонстрували, що в цій моделі оральне або і.р. введення GG167 було ефективним в практичних терапевтичних дозах при зменшеній смертності мишей, інфікованих грипом, незважаючи на висновки Ryan et al. (Antimicrob. Agents Chemother., 38(10):2270-2275 [1994]), що "ймовірно, що відносно погана активність in vivo, яку спостерігали для GG167 при внутрішньочеревному введенні мишам, незважаючи на добру біопридатність, існує через його швидке вивільнення з плазми, що не дозволяє проникати в респіраторні виділення, разом з його неспроможністю проникати і утримуватись всередині клітин. Посилається на те, що погана ефективність, яка спостерігається при ральному дозуванні є, ймовірно, наслідком поганої оральної біопридатності додадково до інших факторів." (с.2274). Ці спостереження не суперечать Von Izstein et al., WO 91/16320, WO 92/06691 і патенту США 5,360,817, які охоплюють або спрямовані конкретно на GG167. Ці патентні документи не мають жодної вказівки або припущення щодо введення GG167 будь-яким іншим шляхом, окрім інтраназального. Проте, інтраназальне введення вважається незручним і дорогим за деяких обставин. Було б корисно, якщо більш легкий шлях введення можна було застосувати для GG167 і його споріднених сполук, що згадуються в WO 91/16320, WO 92/06691 і патенту США 5,360,817.

35

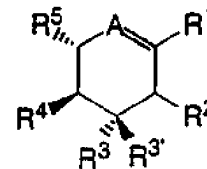
40

Таким чином, цей винахід спрямований на метод лікування і профілактики інфекції вірусу грипу в організмі, охоплюючи метод введення в організм, відмінний від місцевого введення в респіраторну систему, терапевтичну ефективну дозу антивірусної активної сполуки, що має формулу (X) або (Y):

45



50



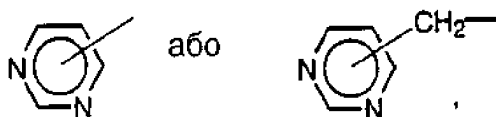
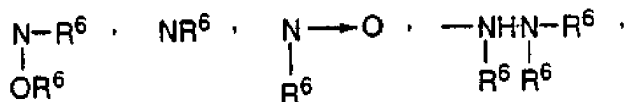
55

де в загальній формулі (X), А - це кисень, вуглець або сірка, і в загальній формулі (Y), А - це азот або вуглець; R¹ позначає COOH, P(O)(OH)₂, NO₂SOOH, SO₃H, тетразол, CH₂CHO, CHO або CH(CHO)₂, R² позначає H, OR⁶, F, Cl, Br, CN, NHR⁶, SR⁶, або CH₂X, де X - це NHR⁶, галоген або OR⁶ і

60

R⁶ - це водень, ацилова група, що має від 1 до 4 атомів вуглецю; лінійна або циклічна алкілова група, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, або галоген заміщений аналог вказаного; алілова група або незаміщена арилова група або заміщена галогеном арилова група, OH група, NO₂ група, NH₂ група або COOH група, R³ і R^{3'} є однакові або відмінні, і кожна позначає водень, CN, NHR⁶, N₃, SR⁶, =N- OR⁶, OR⁶, гуанідино,

65



R^4 позначає NHR^6 , SR^6 , OR^6 , COOR^6 , NO_2 , $\text{C}(\text{R}^6)_3$, CH_2COOR^6 , CH_2NO_2 або CH_2NHR^6 і R^5 позначає CH_2YR^6 , $\text{CHYR}^6\text{CH}_2\text{YR}^6$, $\text{CHYR}^6\text{CHYR}^6\text{CH}_2\text{YR}^6$, де Y - це O , S , NH або H , і слідуючи друг за другом Y групи в R^5 групі - є однакові або різні, і фармацевтичне прийнятні солі або похідні згаданого, при умовах, що в загальній формулі (X)

(i) якщо R^3 і $\text{R}^{3'}$ - є OR^6 або водень, і A - це кисень або сірка, тоді згадана сполука не може мати обох

(а) R^2 , який є воднем і

(б) R^4 , який є NH -ацил, і

(ii) R^6 представляє ковалентний зв'язок, якщо Y є водень, і при умовах, що в загальній формулі (Y),

(i) якщо R^3 і $\text{R}^{3'}$ - є OR^6 або водень, і A - це азот, тоді згадана сполука не може мати обох

(а) R^2 , який є воднем і

(б) R^4 , який є NH -ацил, і

(ii) R^6 представляє ковалентний зв'язок, якщо Y є водень.

Компоненти формул (X) і (Y) більш повно описані в WO 91/16320, від сторінки 3, рядок 23, до сторінки 7, рядок 1, WO 92/06691 і патенті США 5,360,817, (X) і (Y) описані там, як "I" і "Ia", відповідно.

В цьому документі введення шляхом "відмінним від місцевого введення в респіраторний тракт способом" не виключає введення препаратів трансбукально або під язик, і не виключає побічної адсорбції препаратів в стравоході при оральному, трансбукальному або під язик введенні препаратів, однак при умові, що така трансбукальна, оральна, під'язикова або стравохідна адсорбція не є побічною при введенні препарату до легень або носових ходів інгалятором або подібним шляхом. Звичайно, препарат вводиться як сформований виріб (лікарська форма), суспензія або розчин.

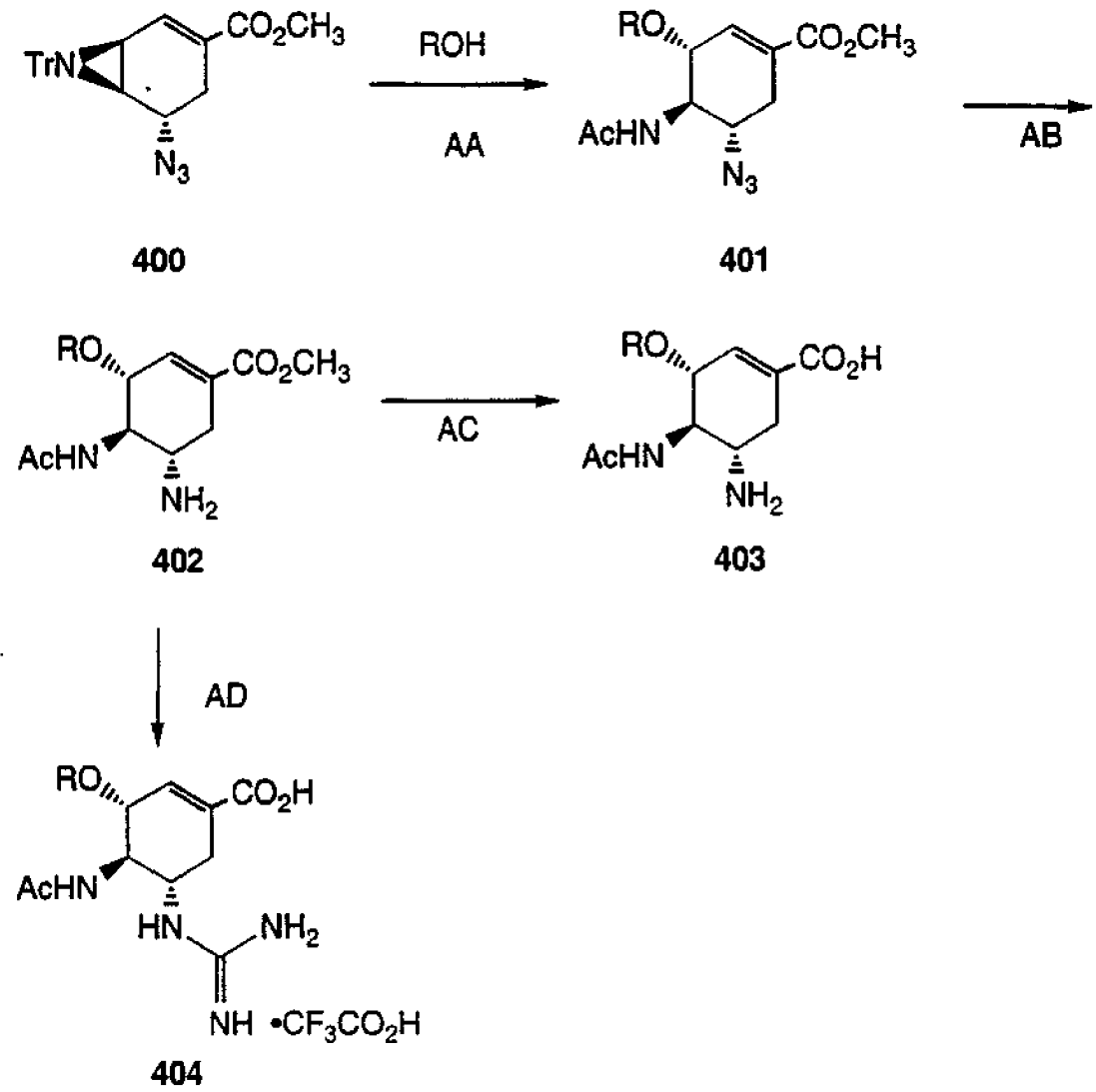
В типовому здійсненні цього винаходу препарат - це GG167, організм - це тварина, інша ніж миша (така, як тхір або людина), шлях введення препарату' -оральний, мета лікування і профілактики - зниження смертності. За бажанням застосовують проліки сполук формули (X) або (Y), хоча, як показано вище, нема необхідності це робити для досягнення антивірусного ефекту при оральному введенні. В якості проліків сполуки GG167 і сполук, показаних (винайдених) разом з нею, будь-які ефіри, аміді або інші проліки, описані в іншому місці цього документу для сполук цього винаходу, тобто карбонові ефіри або аміді, є зручними для використання з аналогічними групами формули (X) і (Y).

Терапевтичне ефективна доза препарату GG167 і його споріднених сполук, при введенні оральним або іншим не назальним шляхом, буде визначатись спеціалістом звичайної кваліфікації в світі розгляду наведеного у зв'язку з дозуванням сполук цього винаходу. Головним чином розглядають шляхи введення і біологічні види організму. Взагалі, більші дози будуть потрібні при переході від внутрішньовенного або підшкірного до орального введення, і, відповідно, до звичайного принципу фармацевтичної пропорційності при переході до більшої тварини. Визначення терапевтичне активних доз повністю знаходиться в рамках звичайної кваліфікації, але взагалі дози будуть в основному такими ж, як ті, що використовувались для сполук цього винаходу.

Приклад 122

Кожна з реакцій, показана в Таблиці 50, представлена відповідно до Схеми 50. Представлені реакції вказані символом "П". Доки противне не вказано в Таблиці 50, етапи AA, AB і AC представлені відповідно до Прикладів 92, 93 і 94 відповідно, і етап AD представлений відповідно до комбінації Прикладів 112 і 113.

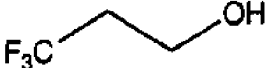
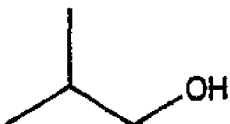
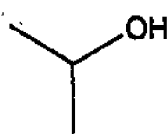
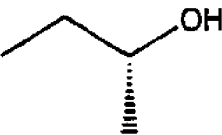
Схема 50



U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2

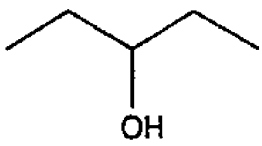
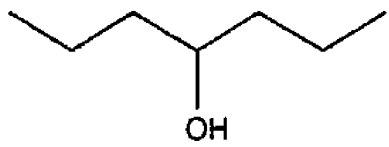
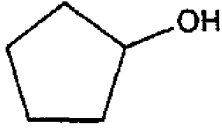
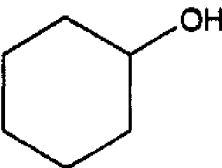
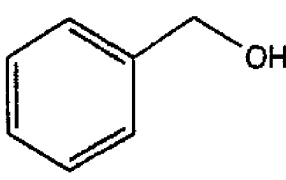
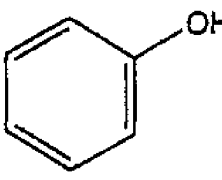
TQδ.50

ROH	AA	AB	AC	AD
	✓	✓ a,b	✓ c	
	✓	✓ a, d	✓ c, e	✓
	✓	✓	✓	
	✓	✓	✓	
	✓	✓ d	✓ c	✓
	✓	✓ f	✓	
	✓ g	✓	✓	✓
	✓ g	✓	✓	✓

U A 5 6 1 2 8 C 2

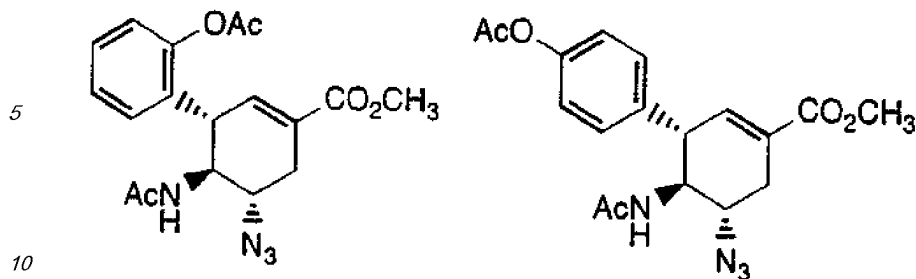
U A 5 6 1 2 8 C 2

Таб. 50 (продовження)

ROH	AA	AB	AC	AD
	✓	✓	✓	
	✓	✓	✓	✓
	✓	✓	✓	
	✓	h	✓	✓
	✓	✓	✓	
	✓	b, d	✓	✓
	i, j	✓	✓	

Таблиця 50 (примітки)

- а) гідроліз ефіру перед відновленням азиду
 б) відновлення азиду, використовуючи Ph_3P , при кімнатній температурі
 в) гідроліз ефіру, використовуючи водний розчин KOH/MeOH
 г) відновлення азиду, використовуючи полімерний носій Ph_3P , при кімнатній температурі
 д) відокремлення як солі HCl
 е) відновлення азиду, використовуючи PI_3P , в $\text{MeOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$
 ж) суміш діастереомерів, відмічено головний діастереомер
 з) відновлення азиду, також виконане з Me_3P
 и) відкриття циклу азиридину при 55°C
 і) відокремлення C-алкілованих продуктів.



405 406

Приклад 123

Трифторацетамід 340: До розчину аміну 228 (100мг, 0.34 ммол) в CH_2Cl_2 (3.5мл) при 0°C додали піридин (41мкл, 0.51 ммол) і трифтороцтовий ангідрид (TFAA) (52мкл, 0.37 ммол), розчин перемішували 45 хвилин, і під час перемішування додали додатковий TFAA (0.5екв). Через 15 хвилин реакційну суміш випарили при зниженому тиску і залишок розподілили між етилацетатом і 1М HCl. Органічну фазу відмивали насиченим розчином NaHCO_3 , насиченим розчином NaCl, висушували (MgSO_4), відфільтрували і випарили. Залишок піддали хроматографії на силікагелі (2/1 гексан/етилацетат) для отримання трифторацетаміду 340 (105 мг, 78%):

^1H ЯМР (CDCl_3): Δ 8.64 (d, 1H, $j=7.7$), 6.81 (s, 1H), 6.48 (d, 1H, $j=8.2$), 4.25-4.07 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.76 (dd, 1H, $p_{4.5, 18.7}$), 2.54 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.48 (m, 4H), 0.86 (m, 6H).

Приклад 124

N-Метил трифторацетамід 341: До розчину трифторацетаміду 340 (90мг, 0.23 ммол) в DMF (2мл) при 0°C додали гідрид натрію (10мг, 60% дисперсія в мінеральному маслі, 0.25 ммол). Через 15 хвилин при 0°C додали метил йодид (71мкл, 1.15 ммол), реакційну суміш перемішували 2 години при 0°C і потім ще 1 годину при кімнатній температурі. Додали оцтову кислоту (28мкл) і розчин випарили. Залишок розподілили між етилацетатом і водою. Органічну фазу відмили насиченим розчином NaCl, висушили (MgSO_4), відфільтрували і випарили. Залишок піддали хроматографії на силікагелі (1/1 гексан/етилацетат) для отримання N-метил трифторацетаміду 341 (81мг, 87%) у вигляді безбарвного скла.

^1H ЯМР (CDCl_3): Δ 6.80 (s, 1H), 6.26 (d, 1H, $j=9.9$), 4.67 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.07 (br s, 3H), 2.60 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.48 (m, 4H), 0.87 (m, 6H).

Приклад 125

N-Метил амін 342: До розчину N-метил трифторацетаміду 341 (81мг, 0.20 ммол) в THF (3мл) додали 1.04 N розчин KOH (480мкл, 0.50 ммол) і суміш перемішували 14 годин при кімнатній температурі. Реакцію підкислювали до pH4 іонообмінною смолою IR 120. Смоли відфільтровували і відмивали THF, фільтрат випарювали. Залишок розчиняли в 10% TFA/вода (5мл) і випарювали. Залишок пропускali через колонку C-18 (1.5x2.5см) із оберненою фазою на силікагелі, вимиваючи водою. Фракції, що містять бажаний продукт, збирали і ліофілізували для отримання N-метил аміну 342 (46мг, 56%) у вигляді білої твердої речовини;

^1H ЯМР (D_2O): Δ 6.80 (s, 1H), 4.31 (br d, 1H, $j=8.8$), 4.09 (dd, 1H, $j=8.9, 11.6$), 3.53 (m, 2H), 2.98 (dd, 1H, $j=5.4, 16.9$), 2.73 (s, 3H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.61-1.39 (m, 4H), 0.84 (m, 6H).

Приклад 126

Сполука 346: До розчину епоксиду 345 (13.32г, 58.4 ммол) в 8/1- $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (440мл, об'єм/об'єм) додали азид натрію (19.0г, 292.0 ммол) і хлорид амонію (2.69г, 129.3 ммол), і суміш нагрівали в колбі із зворотним холодильником на протязі 15 годин. Реакцію охолодили, згустили при зниженому тиску і розподілили між EtOAc і H_2O . Органічний шар послідовно відмили насиченим розчином бікарбонату натрію, соляним розчином і висушили над MgSO_4 . Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія на силікагелі (30% етилацетату в гексані), дали 11.81г (75%) азида спирту 346 у вигляді в'язкого масла.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): Δ 6.90-6.86 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.32 (bt, 1H, $j=4.2\text{Гц}$), 4.22 (q, 2H, $j=7.2\text{Гц}$), 3.90-3.74 (m, що накладаються, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.90 (d, 1H, $j=6.9\text{Гц}$), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H), 1.30 (t, 3H, $j=7.2\text{Гц}$).

Приклад 127

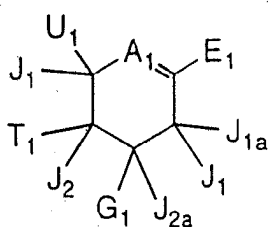
Сполука 347: До розчину етилового ефіру 346 (420мг, 1.55 ммол) в сухому THF (8.0мл), охолодженого до -78°C , через шприц додали по краплині DIBAL (5.1мл 1.0М розчину в толуолі). Яскраво-жовту реакційну суміш перемішували 1.25 години при -78°C і після цього повільно гідролізували повільним додаванням MeOH (1.2мл). Летучі речовини видалили при зниженому тиску, залишок розподілили між EtOAc і холодною розбавленою HCl. Органічний шар відділили, а водний шар знову екстрагували EtOAc. Органічні шари збрали і послідовно відмили насиченим розчином бікарбонату натрію, соляним розчином і висушили над MgSO_4 . Згущення в вакуумі, за яким слідувала флеш-хроматографія на силікагелі (20% гексану в EtOAc), дали 127мг (36%) діолу 347 у вигляді безбарвного в'язкого масла.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): Δ 5.83-5.82 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.21 (bt, 1H, $j=4.4\text{Гц}$), 4.06 (bs, 2H), 3.85-3.65 (m, що накладаються, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.18 (d, 1H, $j=8.1\text{Гц}$), 2.51 (dd, 1H, $j=5.5, 17.7\text{Гц}$), 2.07-1.90 (m, 1H), 1.92 (bs, 1H).

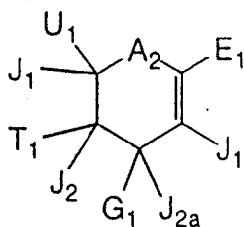
Пункти формули винаходу, що слідуєть, направлені на здійснення варіантів винаходу і повинні інтерпретуватись так, щоб охопити головні варіації, наведені в цьому документі.

Формула винаходу

1. Композиція, яка містить сполуку формули (I) або (II)



(I)



(II)

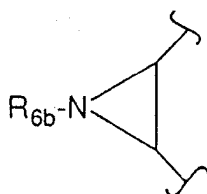
де $A_1 \in -C(J_1)=, -N=$ або $-N(O)=$,

$A_2 \in -C(J_1)_2-, -N(J_1), -N(O)(J_1)-, -S-, -S(O)-, -S(O)_2-$ або $-O-$,

$E_1 \in -(CR_1R_1)_{m1}W_1$,

$G_1 \in N_3, -CN, -OH, -OR_{6a}, -NO_2$ або $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$,

$T_1 \in -NR_1W_3$, гетероцикл або у сукупності із U_1 чи G_1 формує групу, що має структуру



$U_1 \in H$ або X_1W_6 ,

J_1 та J_{1a} незалежно являють собою $R_1, Br, Cl, F, I, CN, NO_2$ або N_3 ,

J_{2a} та J_{2a} незалежно являють собою H або R_1 ,

R_1 незалежно являє собою H або алкіл, який містить від 1 до 12 атомів вуглецю,

R_2 незалежно являє собою R_3 або R_4 , де кожний R_4 незалежно є заміщений від 0 до 3 групами R_3 ,

R_3 незалежно являє собою $F, Cl, Br, I, -CN, N_3, -NO_2, -OR_{6a}, -OR_1$,

$-N(R_1)_2, -N(R_1)(R_{6a}), -N(R_{6a})_2, -SR_1, -SR_{6a}, -S(O)R_1, -S(O)_2R_1, -S(O)OR_1$,

$-S(O)OR_{6a}, -S(O)_2OR_1, -S(O)_2OR_{6a}, -C(O)OR_1, -C(O)R_{6c}, -C(O)OR_{6a}$,

$-OC(O)R_1, -N(R_1)(C(O)R_1), -N(R_{6b})(C(O)R_1), -N(R_1)(C(O)OR_1)$,

$-N(R_{6b})(C(O)OR_1), -C(O)N(R_1)_2, -C(O)N(R_{6b})(R_1), -C(O)N(R_{6b})_2$,

$-C(NR_1)(N(R_1)_2), -C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2), -C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$,

$-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b})), -C(N(R_1))(N(R_{6b})_2), -C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$,

$-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2), -N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$,

$-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2), -N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$,

$-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2), -N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$,

$-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b})), -N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$,

$-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b})), -N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$,

$-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2), -N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2), =O, =S, =N(R_1)$ або $=N(R_{6b})$,

R_4 незалежно являє собою алкіл із вмістом атомів вуглецю від 1 до 12, алкеніл із вмістом атомів від 2 до 12 або алкініл із вмістом атомів вуглецю від 2 до 12,

R_5 незалежно являє собою R_4 , де кожний R_4 є заміщений від 0 до 3 групами R_3 ,

R_{5a} незалежно являє собою алкілен із вмістом атомів вуглецю від 1 до 12, алкенілен із вмістом атомів вуглецю від 2 до 12 або алкінілен із 2-12 атомами вуглецю, будь-який з цих згаданих алкілену, алкенілену або алкінілену є заміщений від 0 до 3 групами R_3 ,

R_{6a} незалежно являє собою H або групу, що здатна утворювати простий або складний ефір,

R_{6b} незалежно являє собою H , захисну групу для аміногрупи або радикал карбоксил вмісної сполуки,

R_{6c} незалежно являє собою H або радикал аміновмісної сполуки,

W_1 являє собою групу, що містить кислотний водень, захищену кислотну групу або являє собою R_{6c} -амід групи, що містить кислотний водень,

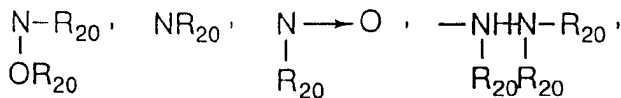
W_2 являє собою групу, що містить основний гетероатом чи захищений основний гетероатом або являє собою R_{6b} -амід основного гетероатома,

W_3 являє собою W_4 або W_5 ,

W_4 являє собою R_5 або $-C(O)R_5, -C(O)W_5, -SO_2R_5$ або $-SO_2W_5$,

W₅ являє собою карбоцикл або гетероцикл, при цьому W₅ незалежно заміщений від 0 до 3 групами R₂,
W₆ являє собою -R₅, -W₅, -R_{5a}W₅, -C(O)OR_{6a}, -C(O)R_{6c}, -C(O)N(R_{6b})₂,
-C(NR_{6b})(NR_{6b})₂, -C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b})), -C(N(H)(N(R_{6b})₂), -C(S)N(R_{6b})₂ або -C(O)R₂,
X₁ являє собою хімічний зв'язок, -O-, -N(H)-, -N(W₆)-, -N(OH)-,
-N(OW₆)-, -N(NH₂)-, -N(N(H)(W₆))-, -N(N(W₆)₂)-, -N(H)N(W₆)-, -S-,
-SO- або -SO₂-, кожне m₁ незалежно є цілим числом від 0 до 2, за умови, однак, що не включено такі
сполуки, де

A₁ являє собою -CH= або -N-, та A₂ являє собою -CH₂-,
E₁ являє собою COOH, P(O)(OH)₂, SOOH, SO₃H або тетразол,
G₁ являє собою CN, N(H)R₂₀, N₃, SR₂₀, OR₂₀, гуанідин, -N(H)CN



T₁ являє собою -NHR₂₀,

R₂₀ це H, ацилова група, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, лінійна або циклічна алкільна група, що має від 1 до 6 атомів вуглецю або її галогензаміщений аналог, алільна група або незаміщена арильна група або арил, заміщений галогеном, групою OH, групою NO₂, групою NH₂ або групою COOH,

J₁ являє собою H та J_{1a} являє собою H, F, Cl, Br або CN,

J₂ являє собою H та J_{2a} являє собою H, CN та N₃,

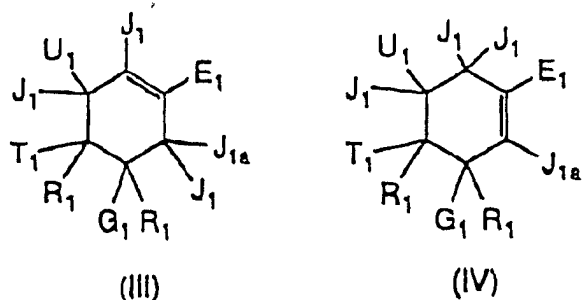
U₁ являє собою CH₂YR_{20a}, CHYR_{20a}CH₂YR_{20a} або CHYR_{20a}CHYR_{20a}CH₂YR_{20a},

R_{20a} являє собою H або ацил, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю,

Y являє собою O, S, H або NH, від 0 до 2 YR_{20a} є H, а також

Y-залишки, розташовані один за одним, в групі U₁ є ідентичними або різними, і якщо Y являє собою H, тоді R_{20a} являє собою ковалентний зв'язок, також за умови, якщо G₁ являє собою N₃, то U₁ не являє собою -CH₂OCH₂Ph, також фармацевтично прийнятні солі та сольвати згаданих сполук, а також солі, сольвати, розчинені енантіомери та очищені діастереомери цих сполук.

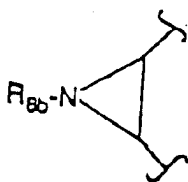
2. Сполука формули (III) або (IV)



де E₁ являє собою -(CR₁R₁)_{m1}W₁,

G₁ являє собою N₃, -CN, -OH, -OR_{6a}, -NO₂ або -(CR₁R₁)_{m1}W₂,

T₁ являє собою -NR₁W₃, гетероцикл, де він є моноциклом, що має від 3 до 7 членів, від 2 до 6 атомів вуглецю та від 1 до 3 гетероатомів, обраних з групи N, O, P та S або біциклом, що має від 7 до 10 членів, від 4 до 9 атомів вуглецю та від 1 до 3 гетероатомів, обраних з групи N, O, P та S або разом із U₁ або G₁ утворює групу, що має структуру



де U₁ є H або -X₁W₆,

J₁ та J_{1a} незалежно являють собою R₁, Br, Cl, F, I, CN, NO₂ або N₃,

R₁ незалежно являє собою H або алкіл з кількістю атомів вуглецю від 1 до 12,

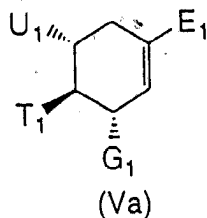
R₂ незалежно являє собою R₃ або R₄, де кожний R₄ незалежно заміщений групами R₃ в кількості від 0 до 3,

R₃ незалежно являє собою F, Cl, Br, I, -CN, N₃, -NO₂, -OR_{6a}, -OR₁, -N(R₁)₂,

-N(R₁)(R_{6b}), -N(R_{6b})₂, -SR₁, -SR_{6a}, -S(O)R₁, -S(O)₂R₁, -S(O)OR₁, -S(O)OR_{6a},

- $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2OR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$,
 $-N(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$, $-N(R_1)(C(O)OR_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$,
 $-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$,
 $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
 $-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$,
 $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$,
 $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$,
 $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
 $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
 $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$,
 $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $=O$, $=S$, $=N(R_1)$ або $=N(R_{6b})$,
 R_4 незалежно являє собою алкіл, який містить від 1 до 12 атомів вуглецю, алкеніл, який містить від 2 до 12 атомів вуглецю або алкініл, який містить від 2 до 12 атомів вуглецю,
 R_5 незалежно являє собою R_4 , де кожний R_4 є заміщений від 0 до 3 групами R_3 ,
 R_{5a} незалежно являє собою алкілен із вмістом атомів вуглецю від 1 до 12, алкенілен із вмістом атомів вуглецю від 2 до 12 або алкінілен із 2-12 атомами вуглецю, будь-який зі згаданих алкілену, алкенілену або алкінілену є заміщений від 0 до 3 групами R_3 ,
 R_{6a} незалежно являє собою H, захисну групу для гідроксилу, тіо, карбонової кислоти, фосфонової кислоти, фосфонату, сульфонової кислоти, причому група $\int$ має формулу
 $\int -V_a(V_1)_3$, $\int -V_a(V_1)(V_2)$, $\int -V_a(V_3)$,
 $\int -V_b(V_1)_2$, $\int -V_b(V_2)$ або $\int -V_c(V_1)$,
де V_a являє собою C або Si, V_b являє собою B, Al, N або P, V_c являє собою O, S або Se, V_1 являє собою W_6 , V_2 являє собою $=C(V_1)_2$, V_3 являє собою $=C(V_1)$ або група $\int$ формули
 $\int -V_a(V_1)(V_4)$, $\int -V_b(V_4)$, $\int -V_d(V_1)_2(V_4)$,
 $\int -V_d(V_4)_2$, $\int -V_e(V_1)_3(V_4)$ або $\int -V_e(V_1)(V_4)_2$,
де V_d являє собою P або N, V_e являє собою S, V_4 являє собою $=O$, $=S$, $=N-V_1$ або $=C(V_1)_2$, за умови, що принаймні один V_4 являє собою $=O$, $=S$ або $=N-V_1$,
 R_{6b} незалежно являє собою H , $-C(O)R_4$ захисну групу для аміногрупи або залишок амінокислоти або поліпептиду,
 R_{6c} незалежно являє собою H, $-NHSO_2R_4$, $-NHC(O)R_4$, $-N(R_4)_2$, $-NH_2$, $-NH(R_4)$ або залишок амінокислоти чи поліпептиду,
 W_1 являє собою $-CO_2H$, $-CO_2R_{6a}$, $-CO_2R_5$, $-CO_2W_5$, $-CO_2R_{5a}W_5$, $-OSO_3H$, $-SO_2H$, $-OPO_3H_2$, $-PO_3(R_{6a})_2$, $-PO_3H_2$, $-PO_3(H)(R_{6a})$, $-OPO_3(R_{6a})_2$, тетразол або R_{6c} -амід груп $-CO_2H$, $-OSO_3H$, $-SO_3H$, $-SO_2H$, $-OPO_3H_2$, $-PO_3H_2$ або $-PO_3(H)(R_{6a})$,
 W_2 являє собою аміноалкіл, амідіно, амідіноалкіл, гуанідин або гуанідіноалкіл, де алкільна група в кожному випадку виконує роль містка між аміно, аміноалкілом, амідіно-замісниками та карбоциклом, N- або S-вмісне 5- або 6-членне кільце, яке містить 1 або 2 гетероатоми або дане кільце, заміщене 1 або 2 аміно- чи гуанідіногрупами, алкіл, що містить від 2 до 3 атомів вуглецю, заміщених аміно- або гуанідіногрупами або цей алкіл, заміщений аміногрупою та другим замісником, вибраним з групи, що складається з гідрокси та аміногрупи,
 $-NHR_1$, $-NR_1-C(NR_1)(NR_1R_3)$, $-NH-$, $-C(NH)(NHR_3)$, $-NH-C(NH)(NHR_1)$,
 $-CH(CH_2NHR_1)(CH_2OH)$, $-CH(CH_2NHR_1)(CH_2NHR_1)$,
 $-CH(NHR_1)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(NHR_1)R_1$, $-CH(OH)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(NHR_1)R_1$ або
 $-CH(NHR_1)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(OH)R_1$, $-(CR_1R_1)_{m2}-S-C(NH)NH_2$, $-N=C(NHR_1)(R_3)$,
 $-N=C(SR_1)N(R_1)_2$, $-N(R_1)C(NH)N(R_1)C=N$ або $-N=C(NHR_1)(R_1)$, а m_2 є незалежно цілим числом від 0 до 1 або R_{6b} -амід вClx вказаних для W_2 груп,
 W_3 є W_4 або W_5 ,
 W_4 є R_5 або $-C(O)R_5$, $-C(O)W_5$, $-SO_2R_5$ або $-SO_2W_5$,
 W_5 є карбоцикл, який являє собою моноцикл, що містить від 3 до 7 членів або біцикл, що містить від 7 до 12 атомів вуглецю або гетероцикл, який являє собою моноцикл, що містить від 3 до 7 членів, від 2 до 6 атомів вуглецю та від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O, P та S або біцикл, що містить від 7 до 10 членів, від 4 до 9 атомів вуглецю та від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O, P та S, де W_5 незалежно заміщений від 0 до 3 R_2 групами,
 W_6 являє собою $-R_5$, W_5 , $-R_{5a}W_5$, $-C(O)OR_{6a}$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)N(R_{6b})_2$,
 $-C(NR_{6b})(NR_{6b})_2$, $-C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b}))$, $-C(N(H)(N(R_{6b})_2))$, $-C(S)N(R_{6b})_2$ або $-C(O)R_2$,
 X_1 являє собою хімічний зв'язок, $-O-$, $-N(H)-$, $-N(W_6)-$, $-N(OH)-$, $-N(OW_6)-$,
 $N(NH_2)-$, $-N(N(H)(W_6))$, $N(N(W_6)_2)-$, $-N(H)N(N_6)-$, $-S-$, $-SO-$ або $-SO_2-$, кожне m_1 незалежно є цілим числом від 0 до 2 та їх солі, сольвати, розчинені енантіомери та очищені діастереомери, при умові, однак, що з винаходу виключено сполуку формули

5



(Va)

10

де E₁ є -CO₂H, U₁ є -CH₂OCH₂C₆H₅, T₁ є -NHCOCH₃ та G₁ є -N₃ або E₁ є -CO₂H, U₁ є -CH₂OH, T₁ є -NHCOCH₃ та G₁ є -NH-C(=NH)NH₂, -NH₂ або -N₃ або E₁ є -CO₂CH₃, U₁ є -CH₂OH, T₁ є -NHCOCH₃ та G₁ є -N₃.

3. Сполука по п. 2, яка відрізняється тим, що G₁ є -OH, -OR_{6a} або

15

-(CR₁R₁)_{m1}W₂, T₁ є -NR₁W₃ або гетероцикл, який являє собою моноцикл, що містить від 3 до 7 членів, від 2 до 7 атомів вуглецю та від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O, P та S або біцикл, що містить від 7 до 10 членів, від 4 до 9 атомів вуглецю та від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O, P та S, R_{6a} є незалежно H, причому група $\int$ має формулу

20

$$\int -V_a(V_1)_3, \int -V_a(V_1)(V_2), \int -V_a(V_3), \\ \int -V_b(V_1)_2, \int -V_b(V_2) \text{ або } \int -V_c(V_1),$$

де V_a являє собою C або Si, V_b являє собою N або P, V_c являє собою O або S, V₁ являє собою W₆, V₂ являє собою =C(V₁)₂, V₃ являє собою =C(V₁), причому група $\int$ має формулу

25

$$\int -V_a(V_1)(V_4), \int -V_b(V_4), \int -V_b(V_1)_2(V_4), \\ \int -V_d(V_4)_2, \int -V_e(V_1)_3(V_4) \text{ або } \int -V_e(V_1)(V_4)_2, \text{ де } V_d \text{ являє собою P або N, } V_e \text{ являє собою S, } V_4 \text{ являє собою}$$

30

=O, =S, =N-

V₁ або =C(V₁)₂, за умови, що, принаймні, один V₄ являє собою =O, =S або =N-V₁, R_{6b} незалежно являє собою H, -C(O)R₄ або залишок амінокислоти чи поліпептиду,

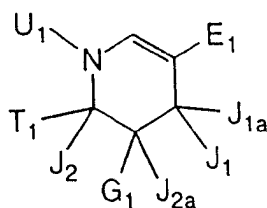
а E₁, U₁, J₁, J_{1a}, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R_{5a}, R_{6c}, W₁, W₂, W₃, W₄, W₅, W₆ та X₁

35

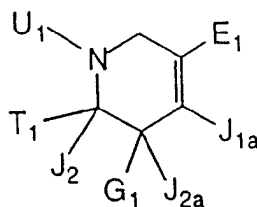
є такими, як описано в п.1.

4. Композиція, яка містить сполуку формули (VII) або (VIII)

40



(VII)



(VIII)

45

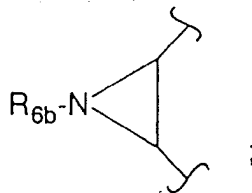
де E₁ являє собою -(CR₁R₁)_{m1}W₁,

G₁ являє собою N₃, -CN, -OH, -OR_{6a}, -NO₂ або -(CR₁R₁)_{m1}W₂,

50

T₁ являє собою -NR₁W₃, гетероцикл або разом із G₁ формує групу, що має структуру

55



60

U₁ є -X₁W₆,

J₁ та J_{2a} незалежно являють собою R₁, Br, Cl, F, I, CN, NO₂ або N₃,

J₂ та J_{2a} незалежно є H або R₁,

R₁ є незалежно H або алкілом із вмістом атомів вуглецю від 1 до 12,

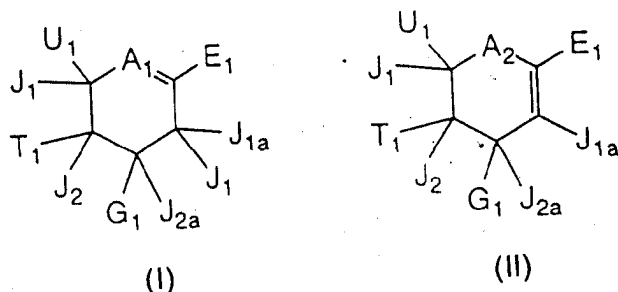
R₂ є незалежно R₃ або R₄, де кожний R₄ незалежно заміщується від 0 до 3 групами R₃,

R₃ незалежно являє собою F, Cl, Br, I, -CN, N₃, -NO₂, -OR_{6a}, -OR₁,

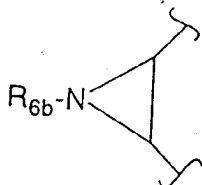
65

-N(R₁)₂, -N(R₁)(R_{6b}), -N(R_{6b})₂, -SR₁, -SR_{6a}, -S(O)R₁, -S(O)₂R₁, -S(O)OR₁, -S(O)OR_{6a},

- $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2OR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$,
 $-N(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$, $-N(R_1)(C(O)OR_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$,
 $-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$,
 $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
 $-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$,
 $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$,
 $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$,
 $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
 $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))N(R_1)(R_{6b})$,
 $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$,
 $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $=O$, $=S$, $=N(R_1)$ або $=N(R_{6b})$,
 R_4 незалежно являє собою алкіл із вмістом атомів вуглецю від 1 до 12, алкеніл із вмістом атомів від 2 до 12 або алкініл із вмістом атомів вуглецю від 2 до 12,
 R_5 незалежно являє собою R_4 , де кожний R_4 є заміщений від 0 до 3 групами R_3 ,
 R_{5a} незалежно являє собою алкілен із вмістом атомів вуглецю від 1 до 12, алкенілен із вмістом атомів вуглецю від 2 до 12 або алкінілен із 2-12 атомами вуглецю, будь-який зі згаданих алкілену, алкенілену або алкінілену, заміщений від 0 до 3 групами R_3 ,
 R_{6a} незалежно являє собою H або групу, що здатна утворювати простий або складний ефір,
 R_{6b} незалежно являє собою H, захищуючу групу для аміногрупи або залишок карбоксил вмісної сполуки,
 R_{6c} незалежно являє собою H або радикал аміно-вмісної сполуки,
 W_1 являє собою групу, що містить в собі кислотний водень, захищену кислотну групу або R_{6c} -амід групи, що містить кислотний водень,
 W_2 являє собою групу, що містить в собі основний гетероатом чи захищений основний гетероатом або R_{6b} -амід основного гетероатома,
 W_3 являє собою W_4 або W_5 ,
 W_4 являє собою R_5 або $-C(O)R_5$, $-C(O)W_5$, $-SO_2R_5$ або $-SO_2W_5$,
 W_5 являє собою карбоцикл або гетероцикл, де W_5 незалежно заміщений від 0 до 3 групами R_2 ,
 W_6 являє собою $-R_5$, $-W_5$, $-R_{5a}W_5$, $-C(O)OR_{6a}$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)N(R_{6b})_2$,
 $-C(NR_{6b})(NR_{6b})_2$, $-C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b}))$, $-C(N(H))(N(R_{6b})_2)$, $-C(S)N(R_{6b})_2$ або $-C(O)R_2$,
 X_1 являє собою хімічний зв'язок, $-O-$, $-N(H)-$, $-N(W_6)-$, $-S-$, $-SO-$ та $-SO_2-$, та кожне m_1 незалежно є цілим числом від 0 до 2, за умови, однак, що не включено такі сполуки, де U_1 являє собою H або $-CH_2CH_2(OH)CH_2(OH)$,
а також солі, сольвати, розчинені енантіомери та очищені діастереомери цих сполук.
5. Сполука по пункту 4, яка відрізняється тим, що G_1 являє собою $-(C_1R_1)_{m_1}W_2$.
6. Сполука по пункту 1, яка відрізняється тим, що має хімічну формулу (I) або (II)

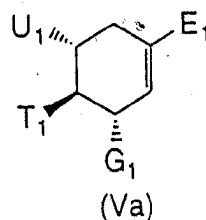
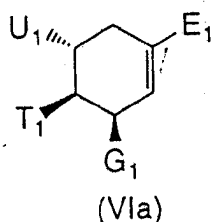


- де A_1 являє собою $-C(J_1)=$,
 A_2 являє собою $-C(J_1)_2-$,
 E_1 являє собою $-(CR_1R_1)_{m_1}W_1$,
 G_1 являє собою N_3 , $-CN$, $-OH$, $-OR_{6a}$, $-NO_2$ або $-(CR_1R_1)_{m_1}W_2$,
 T_1 є $-NR_1W_3$, гетероцикл або у сукупності із U_1 чи G_1 формує групу, що має структуру



- U_1 є H або $-X_1W_6$,
 J_1 та J_{1a} незалежно являють собою R_1 , Br , Cl , F , I , CN , NO_2 або N_3 ,
 J_2 та J_{2a} незалежно являють собою H або R_1 ,
 R_1 незалежно являє собою H або алкіл, в якому є від 1 до 12 атомів вуглецю,
 R_2 незалежно являє собою R_3 або R_4 , де кожний R_4 незалежно заміщений від 0 до 3 групами R_3 ,
 R_3 незалежно являє собою $F, Cl, Br, I, -CN, N_3, -NO_2, -OR_{6a}, -OR_1$,

$-N(R_1)_2$, $-N(R_1)(R_{6b})$,
 $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)OR_1$, $-S(O)OR_{6a}$,
 $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2OR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$,
 $-N(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$, $-N(R_1)(C(O)OR_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$,
 $-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$,
 $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
 $-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$,
 $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$,
 $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$,
 $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
 $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$,
 $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$,
 $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $=O$, $=S$, $=N(R_1)$ або $=N(R_{6b})$,
 R_4 незалежно являє собою алкіл із вмістом атомів вуглецю від 1 до 12, алкеніл із вмістом атомів вуглецю від 2 до 12 або алкініл із вмістом атомів вуглецю від 2 до 12,
 R_5 незалежно являє собою R_4 , де кожний R_4 є заміщений від 0 до 3 групами R_3 ,
 R_{5a} незалежно являє собою алкілен із вмістом атомів вуглецю від 1 до 12, алкенілен із вмістом атомів вуглецю від 2 до 12 або алкінілен із 2-12 атомами вуглецю, будь-який з цих згаданих алкілену, алкенілену або алкінілену заміщений від 0 до 3 групами R_3 ,
 R_{6a} незалежно являє собою H або групу, що здатна формувати простий або складний ефір, R_{6b} незалежно являє собою H, захисну групу для аміногрупи або радикал карбоксил вмісної сполуки,
 R_{6c} незалежно являє собою H або радикал аміно-вмісної сполуки,
 W_1 являє собою групу, що містить кислотний водень, захищену кислотну групу або R_{6c} -амід групи, що містить кислотний водень,
 W_2 являє собою групу, що містить в собі основний гетероатом чи захищений основний гетероатом або R_{6b} -амід основного гетероатома,
 W_3 являє собою W_4 або W_5 ,
 W_4 являє собою R_5 або $-C(O)R_5$, $-C(O)W_5$, $-SO_2R_5$ або $-SO_2W_5$,
 W_5 являє собою карбоцикл або гетероцикл, де W_5 незалежно заміщений від 0 до 3 групами R_2 ,
 W_6 являє собою $-R_5$, $-W_5$, $-R_{5a}W_5$, $-C(O)OR_{6a}$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)N(R_{6b})_2$,
 $-C(NR_{6b})(NR_{6b})_2$, $-C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b}))$, $-C(N(H)(N(R_{6b})_2))$, $-C(S)N(R_{6b})_2$ або $-C(O)R_2$,
 X_1 являє собою хімічний зв'язок, $-O-$, $-N(H)-$, $-N(W_6)-$, $-N(OH)-$,
 $-N(OW_6)-$, $-N(NH_2)-$, $-N(N(H)(W_6))-$, $-N(N(W_6)_2)-$, $-N(H)N(W_6)-$, $-S-$, $-SO-$ або $-SO_2$, а кожне m_1 незалежно є цілим числом від 0 до 2, за умови, однак, що з цього винаходу виключено сполуки формули



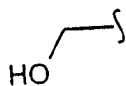
де у формулі (Va)

E_1 являє собою $-CO_2H$,

G_1 являє собою $-N(H)(C(NH)(NH_2))$,

T_1 являє собою $-N(H)(Ac)$, а

U_1 має формулу



або E_1 являє собою $-CO_2H$,

G_1 являє собою $-NH_2$,

T_1 являє собою $-N(H)(Ac)$, та

U_1 являє собою $-CH_2OH$,

або E_1 являє собою $-CH_2OH$, $-CH_2OTMS$, $-CO_2H$ або $-CHO$,

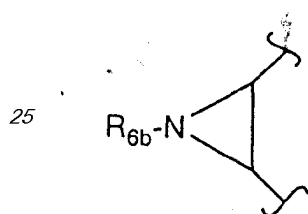
G_1 являє собою $-N_3$,

T_1 являє собою $-N(H)(Ac)$, та

U_1 являє собою $-CH_2OCH_2Ph$,

або E_1 являє собою $-CO_2H$ або $-CO_2CH_3$,

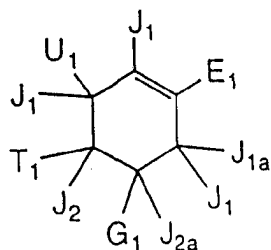
- 5 G_1 являє собою $-N_3$,
 T_1 являє собою $-N(H)(Ac)$, та
 U_1 являє собою $-CH_2OCH_2Ph$,
або E_1 являє собою $-CO_2H$ або $-CO_2CH_3$,
 G_1 являє собою $-N_3$,
 T_1 являє собою $-N(H)(Ac)$, та
 U_1 являє собою $-CH_2OH$,
у формулі (VIa)
10 E_1 являє собою $-CO_2H$,
 G_1 являє собою $-OCH_3$,
 T_1 являє собою $-N(H)(Ac)$, та
 U_1 являє собою $-CH_2OAc$,
а також солі, сольвати, розчинені енантіомери та очищені діастереомери цих сполук.
15 7. Сполука по пункту 6, яка відрізняється тим, що A_1 , A_2 , E_1 , G_1 , U_1 , J_1 , J_{1a} , J_2 , J_{2a} , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{6a} ,
 W_3 , W_4 , W_6 та X_1 є визначеними у пункті 6,
 T_1 являє собою $-NR_1W_3$, гетероцикл, де згаданий гетероцикл є моноциклом, що має від 3 до 7 кільцевих
елементів (від 2 до 6 атомів вуглецю та від 1 до 3 гетероатомів, що їх вибрано з N, O, P, та S) або біциклом,
що має від 7 до 10 кільцевих елементів (від 4 до 9 атомів вуглецю та від 1 до 3 гетероатомів, що їх вибрано з
20 N, O, P, та S) або у сукупності з U_1 або G_1 формує групу,
що має таку структуру



- 30 R_{6a} незалежно являє собою H, захищуючу групу для гідроксилу, карбонової кислоти, фосфонової кислоти,
фосфонату, сульфонової кислоти, причому група $\int$ має формулу
 $\int - V_a(V_1)_3$, $\int - V_a(V_1)(V_2)$, $\int - V_a(V_3)$,
35 $\int - V_b(V_1)_2$, $\int - V_b(V_2)$ або $\int - V_c(V_1)$,
де V_a являє собою C або Si, V_b являє собою B, Al, N або P, V_c являє собою O, S або Se, V_1 являє собою W_6 ,
 V_2 являє собою $=C(V_1)_2$, V_3 являє собою $=C(V_1)$ або група $\int$ має формулу
40 $\int - V_a(V_1)(V_4)$, $\int - V_b(V_4)$, $\int - V_d(V_1)_2(V_4)$,
 $\int - V_d(V_4)_2$, $\int - V_e(V_1)_3(V_4)$ або $\int - V_e(V_1)(V_4)_2$,
де V_d являє собою P або N, V_e являє собою S та V_4 являє собою $=O$, $=S$,
 $=N-V_1$ або $=C(V_1)_2$, за умови, що, принаймні, один V_4 являє собою $=O$, $=S$ або $=N-V_1$,
45 R_{6b} незалежно являє собою H, захищуючу групу для аміногрупи або радикал $-C(O)R_4$ амінокислоти або
поліпептиду,
 R_{6c} незалежно являє собою H або радикал амінокислоти, поліпептиду, захисну групу, $-NHSO_2R_4$, $NHC(O)R_4$,
 $-N(R_4)_2$, NH_2 або $-NH(R_4)$,
50 W_1 являє собою групу, що містить кислотний водень, захищену кислотну групу або R_{6c} -амід групи, що
містить кислотний водень, де згаданий атом кислотного водню має меншу величину рК, ніж вода,
 W_2 являє собою групу, що містить в собі основний гетероатом або захищений основний гетероатом або
 R_{6b} -амід основного гетероатома, де рК протонованої форми згаданого гетероатома менший, ніж має вода, та
 W_5 є карбоциклічною структурою, де згаданий карбоцикл являє собою моноцикл із кількістю атомів вуглецю
від 3 до 7 або біцикл із кількістю атомів вуглецю від 7 до 12 або гетероцикл, де згаданий гетероцикл є
55 моноциклом, що має від 3 до 7 кільцевих елементів, від 2 до 6 атомів вуглецю і від 1 до 3 гетероатомів, що є
вибраними з N, O, P та S або біциклом, що має від 7 до 10 кільцевих елементів, від 4 до 9 атомів вуглецю та
від 1 до 3 гетероатомів, що є вибраними з N, O, P та S, де W_5 незалежно заміщений від 0 до 3 групами R_2 .
8. Сполука по пункту 6, яка відрізняється тим, що має формулу (III)

60

65



де E_1 , J_{1a} , J_1 , J_{2a} , G_1 , J_2 , U_1 та T_1 є визначеними у пункті 4.

9. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що T_1 являє собою $-NR_1W_3$.

10. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що R_{6a} являє собою H.

11. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що R_{6b} являє собою H.

12. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що R_{6c} являє собою H.

13. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що W_1 являє собою $-CO_2H$, $-CO_2R_{6a}$, $-OSO_3H$, $-SO_3H$, $-SO_2H$, $-OPO_3H_2$, $-PO_3(R_{6a})_2$, $-PO_3H_2$, $-PO_3(H)(R_{6a})$ або $-OPO_3(R_{6a})_2$.

14. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що E_1 являє собою CO_2 , CO_2R_{6a} , $-CO_2R_4$ або CO_2R_1 .

15. Сполука по п. 14, яка відрізняється тим, що E_1 являє собою CO_2R_{14} та

R_{14} є нормальним або кінцевим вторинним C_1 - C_6 -алкілом.

16. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що W_2 являє собою аміно- або аміноалкіл, амідиніл або амідиноалкіл, гуанідиніл або гуанідиналкільну групу, де в кожному випадку алкільна група служить містком, що поєднує основний замісник та карбоцикл.

17. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що W_2 являє собою $-NHR_1$,

$-C(NH)(NH_2)$, $-NR_1-C(NR_1)(NR_1R_3)$, $-NH-C(NH)(NHR_3)$,

$-NH-C(NH)(NHR_1)$, $-NH-C(NH)NH_2$, $-CH(CH_2NNHR_1)(CH_2OH)$,

$-CH(CH_2NHR_1)(CH_2NHR_1)$, $-CH(NHR_1)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(NHR_1)R_1$,

$-CH(OH)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(NHR_1)R_1$ або $-CH(NHR_1)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(OH)R_1$,

$-(CR_1R_1)_{m2}-S-C(NH)NH_2$, $-N=C(NHR_1)(R_3)$, $-N=C(SR_1)N(R_1)_2$,

$-N(R_1)C(NH)N(R_1)C=N$ або $-N=C(NHR_1)(R_1)$.

18. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що W_6 являє собою C_1 - C_3 -алкіл, заміщений від 1 до 3 OR_{6a} або SR_{6a} , ці групи OR_{6a} або SR_{6a} є стабільними до гідролізу у шлунково-кишковій рідині.

19. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що W_6 являє собою

$-(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_3)_2$, $-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)_3$,

$-(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_2$, $-(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_3)((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)$,

$-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)_2(CH_2)_{m3}R_{5a}W_5$, $(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_3$ або

$-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_2$ та $m3$ є цілим числом від 1 до 3.

20. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що X_1 являє собою хімічний зв'язок і W_6 являє собою $-R_5$, W_5 або $-R_{5a}W_5$.

21. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що X_1 являє собою хімічний зв'язок і W_6 являє собою R_5 .

22. Сполука по п. 21, яка відрізняється тим, що згаданий радикал R_5 являє собою R_4 , заміщений від 0 до 2 радикалами $-OR_1$.

23. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що W_6 являє собою розгалужений ланцюг R_5 -групи.

24. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що X_1 являє собою $-O-$,

$-N(H)-$, $-N(R_5)-$, $-N(OH)-$, $-N(OR_5)-$, $-S(O)-$ або $-S-$.

25. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що X_1 являє собою $-O-$.

26. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що

G_1 являє собою $-NHR_1$, $-N(R_{6b})(R_1)$, $-N(R_{6b})_2$, $-N(H)(R_5)$,

$-N(R_{6b})(R_5)$, $-N(R_5)_2-C(NH)(NH_2)$, $N(R_1)C(NR_1)(NR_1R_3)$,

$-NHC(NH)(NHR_3)$, $-NHC(NH)(NHR_1)$, $-NHC(NH)NH_2$,

$CH(CH_2NHR_1)(CH_2OH)$, $-CH(CH_2NHR_1)$, (CH_2NHR_1) ,

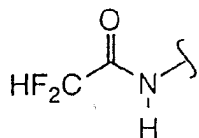
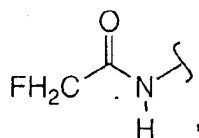
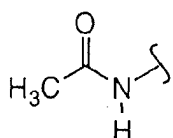
$-CH(NHR_1)-CR_1R_1)_{m1}-CH(NHR_1)R_1$, $-CH(OH)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(NHR_1)R_1$ або

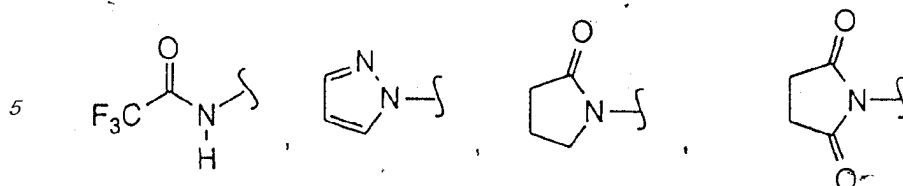
$-CH(NHR_1)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(OH)R_1$, $-(CR_1R_1)_{m2}-S-C(NH)NH_2$, $-N=C(NHR_1)(R_3)$ або $-N=C(NHR_1)(R_1)$, та $m2$ незалежно являє собою ціле число від 0 до 1.

27. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що G_1 являє собою аміно, амідино чи гуанідине або аміно, амідино чи гуанідине, заміщені C_1 - C_6 алкілом.

28. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що W_3 являє собою $-C(O)-R_5$.

29. Сполука по п. 1 або 6, яка відрізняється тим, що T_1 вибрано з групи, що включає





30. Сполука по п. 1 або 4, яка відрізняється тим, що W_6 являє собою $-(\text{CH}_2)_{m1}\text{CH}(\text{R}_1)W_7$, де W_7 являє собою алкіл із вмістом атомів вуглецю від 1 до 4, заміщений R_3 в кількості від 0 до 2, а ϵ 0 або 1, і коли α дорівнює 0, тоді W_7 приєднується до CH за допомогою подвійного зв'язку.

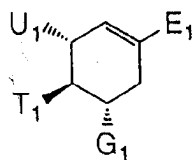
31. Сполука по п. 30, яка відрізняється тим, що U_1 являє собою $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{R}_1)W_7$.

32. Сполука по п. 30, яка відрізняється тим, що W_7 являє собою $-\text{CH}_2\text{OR}_1$ і R_1 являє собою C_4 - C_{12} -алкіл.

33. Сполука по пп. 6, 7 або 8, яка відрізняється тим, що U_1 являє собою

$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2\text{CHO}-$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)(\text{CH}_3)\text{CHO}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHO}-$, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{O}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{O}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{O}-$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)(\text{CH}_3)_2\text{CO}-$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{NCO}-$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{NCO}-$, $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2)\text{NCO}-$, циклогексил-О- або циклопентил-О-.

34. Сполука по п. 1, яка відрізняється тим, що має формулу



де E_1 являє собою $-\text{CO}_2\text{R}_1$,

G_1 являє собою $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})(\text{R}_5)$ або $-\text{N}(\text{H})(\text{C}(\text{N}(\text{H}))(\text{NH}_2))$,

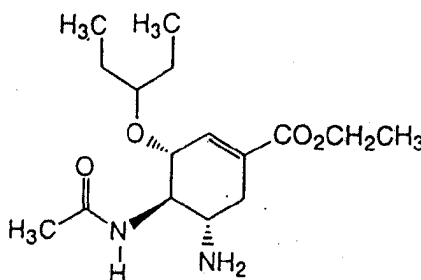
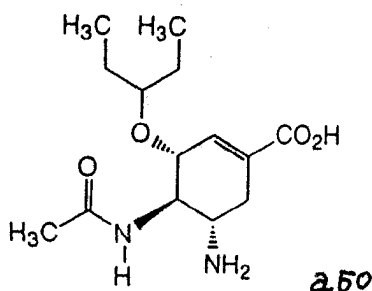
T_1 являє собою $-\text{N}(\text{H})(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)$,

U_1 являє собою $-\text{OR}_{60}$,

R_1 являє собою H або алкіл, що містить 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 атомів вуглецю, також

R_{60} являє собою розгалужений алкіл, що містить 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 або 12 атомів вуглецю.

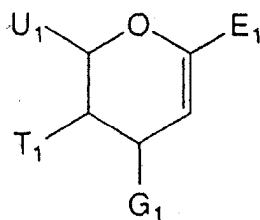
35. Сполука по п. 1, яка відрізняється тим, що має формулу



36. Композиція, що містить в собі сполуку по п. 1 або 4 та фармацевтично прийнятний хімічний носій.

37. Спосіб лікування грипу або профілактики інфекції грипу в організмі-хазяїні, який відрізняється тим, що в цей організм вводять терапевтично ефективну кількість сполуки по пунктах 1 або 4.

38. Спосіб лікування або профілактики вірусної інфекції в організмі-хазяїні, який відрізняється тим, що в цей організм вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули



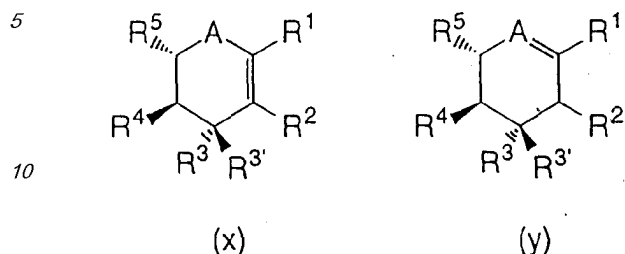
де T_1 являє собою $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CHF}_2$ або $-\text{NHC}(\text{O})\text{CF}_3$,

G_1 являє собою гуанідино, аміно або гуанідино чи аміногрупу, заміщену C_1 - C_5 -алкілом,

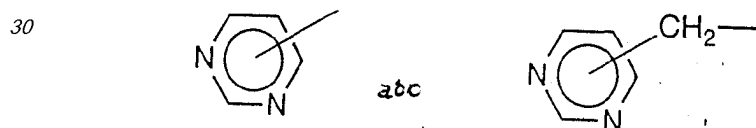
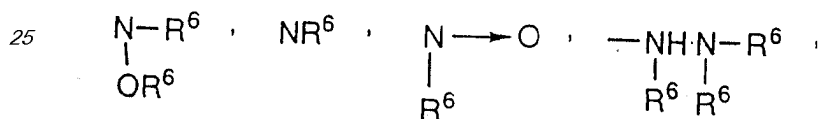
U_1 являє собою C_1 - C_3 -алкіл, заміщений від 1 до 3 C_1 - C_{12} -алкоксильними групами, і E_1 являє собою COOH .

39. Спосіб лікування або профілактики вірусної інфекції в організмі-хазяїні, який відрізняється тим, що в

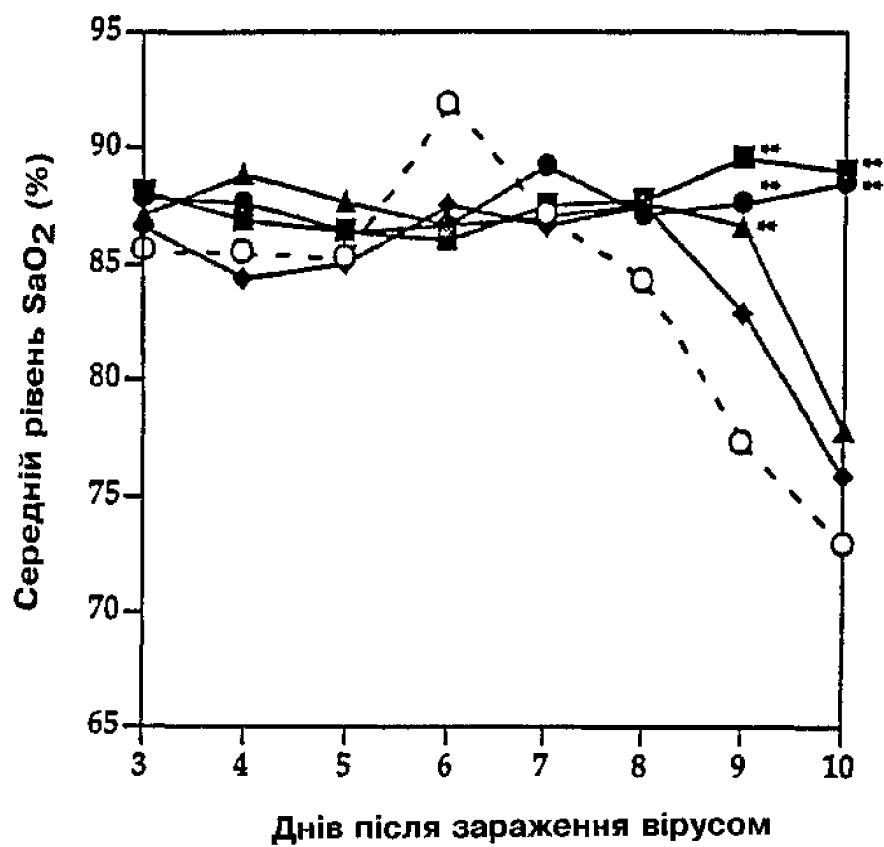
цей організм вводять шляхом, що відрізняється від поверхнево-локального введення у респіраторний тракт, терапевтично ефективну дозу антивірусно-активної сполуки формули



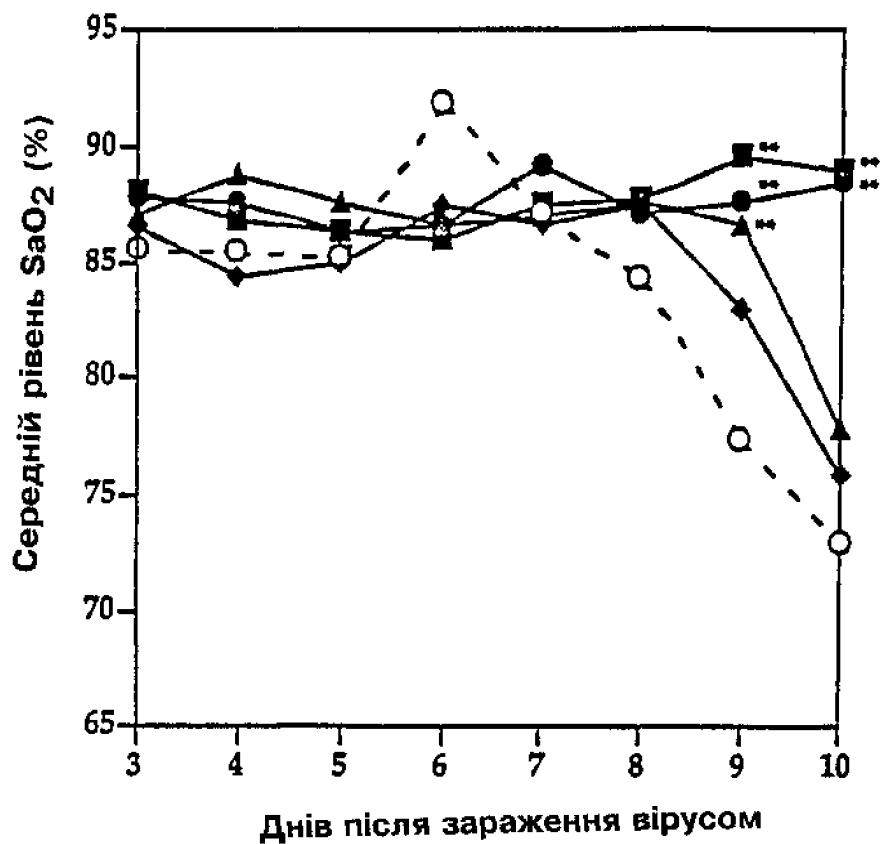
15 де в загальній формулі (x) А являє собою кисень, вуглець або сірку, і в загальній формулі (y) А являє собою азот або вуглець,
 під R^1 слід розуміти COOH , P(O)(OH)_2 , NO_2 , SOOH , SO_3H , тетразол, CH_2CHO , CHO або CH(CHO)_2 ,
 R^2 є H , OR^6 , F , Cl , Br , CN , NHR^6 , SR^6 або CH_2X , де X являє собою NHR^6 , галоген або OR^6 , і R^6 є водень,
 причому ацильна група має від 1 до 4 атомів вуглецю, лінійна або циклічна алкільна група, що має від 1 до 6
 20 атомів вуглецю або її галоген-заміщений аналог, алільна група або незаміщена арильна група або арил,
 заміщений галогеном, групою OH , групою NO_2 групою NH_2 чи групою COOH ,
 R^3 та $R^{3'}$ є аналогічними або відрізняються один від одного, і під кожним з них треба розуміти водень, CN ,
 NHR^6 , N_3 , SR^6 , $=\text{N-OR}^6$, OR^6 , гуанідино, $-\text{N(H)CN}$,



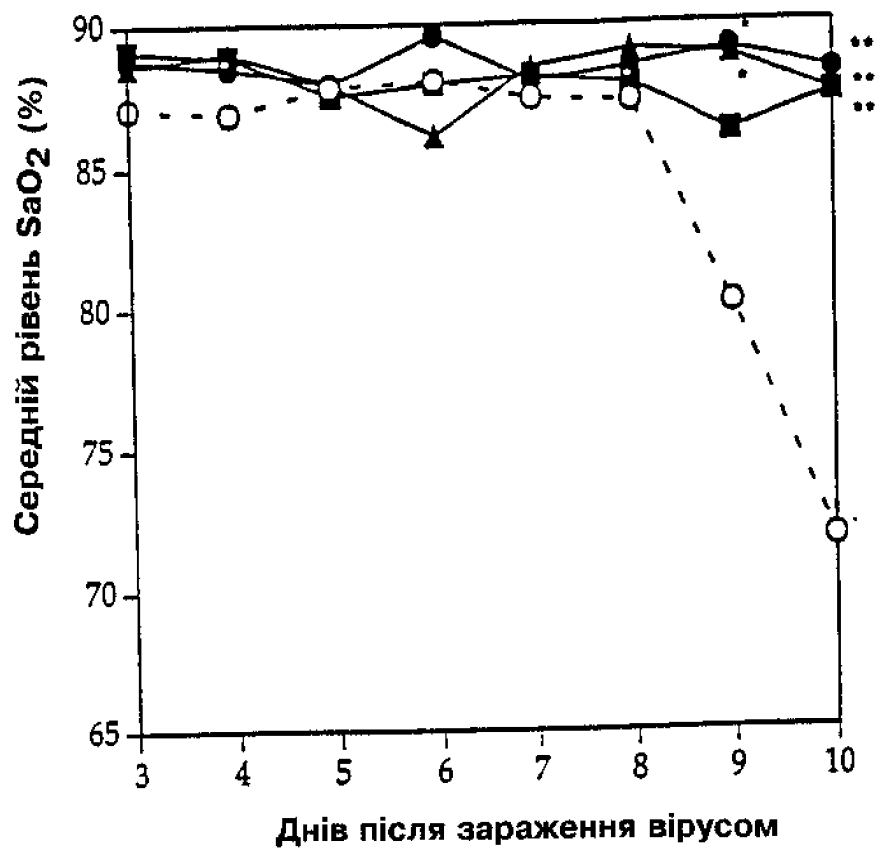
35 R^4 є NHR^6 , SR^6 , OR^6 , COOR^6 , NO_2 , $\text{C(R}^6)_3$, CH_2COOR^6 , CH_2NO_2 або CH_2NHR^6 , також
 R^5 є CH_2YR^6 , $\text{CHYR}^6\text{CH}_2\text{YR}^6$ або $\text{CHYR}^6\text{HYR}^6\text{CH}_2\text{YR}^6$, де Y являє собою O, S, NH або H, і елементи Y, що
 повторюються в групі R^5 , є однаковими або різняться між собою, і фармацевтично прийнятні солі та похідні цих
 сполук, згідно з формулою (x), якщо R^3 чи $R^{3'}$ являють собою OR^6 або водень, і А є киснем або сіркою; тоді
 згадана сполука не може мати як
 40 R^2 у вигляді водню, так і
 R^4 у вигляді NH-ацилу і
 R^6 представляє ковалентний зв'язок, де Y є воднем, згідно з формулою (y), якщо R^3 чи $R^{3'}$ являють собою
 OR^6 або водень, і А є азотом, тоді згадана сполука не може мати як
 45 R^2 у вигляді водню, так і R^4 у вигляді NH-ацилу, і
 R^6 представляє ковалентний зв'язок, де Y є воднем.



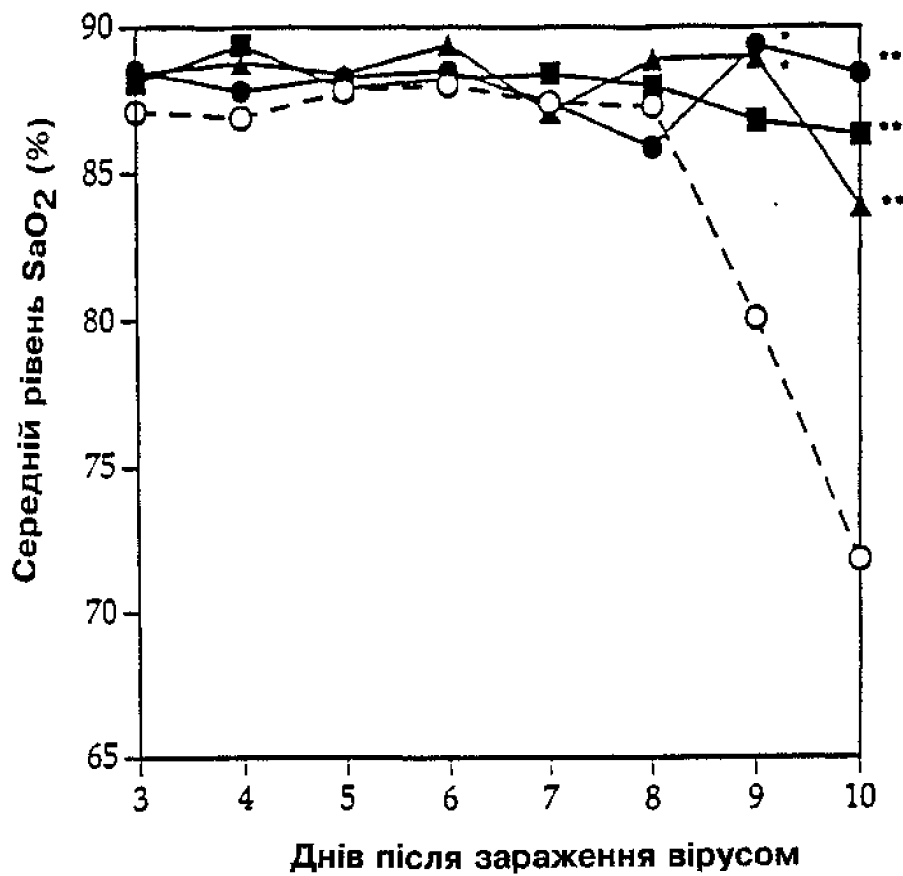
ФІГ. 1



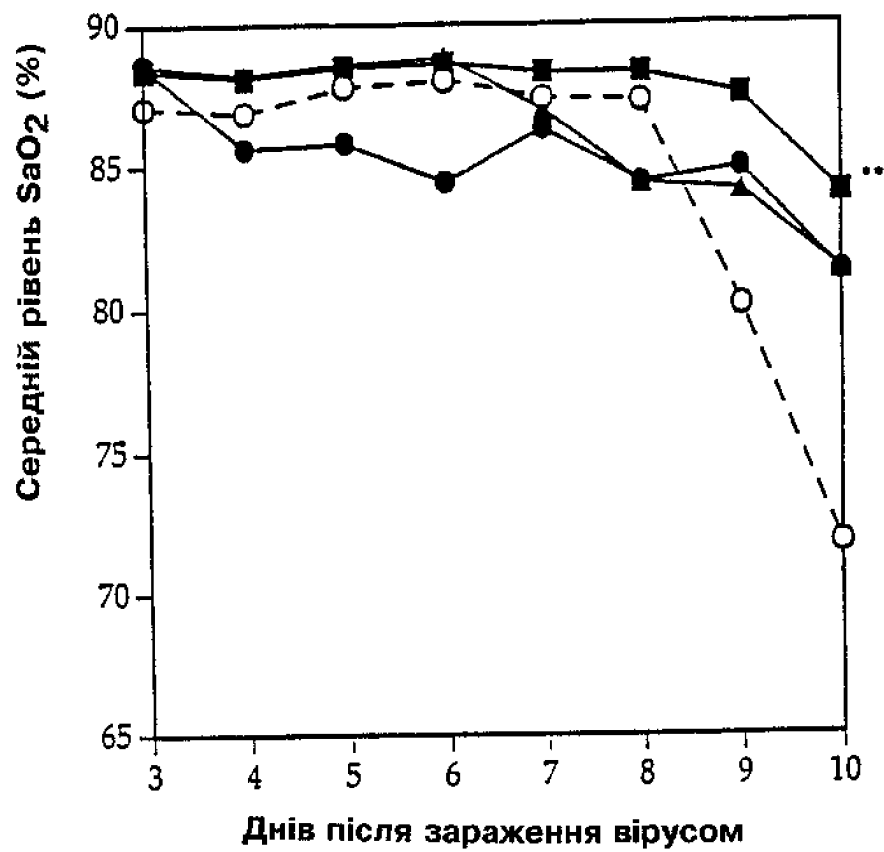
ФІГ. 2



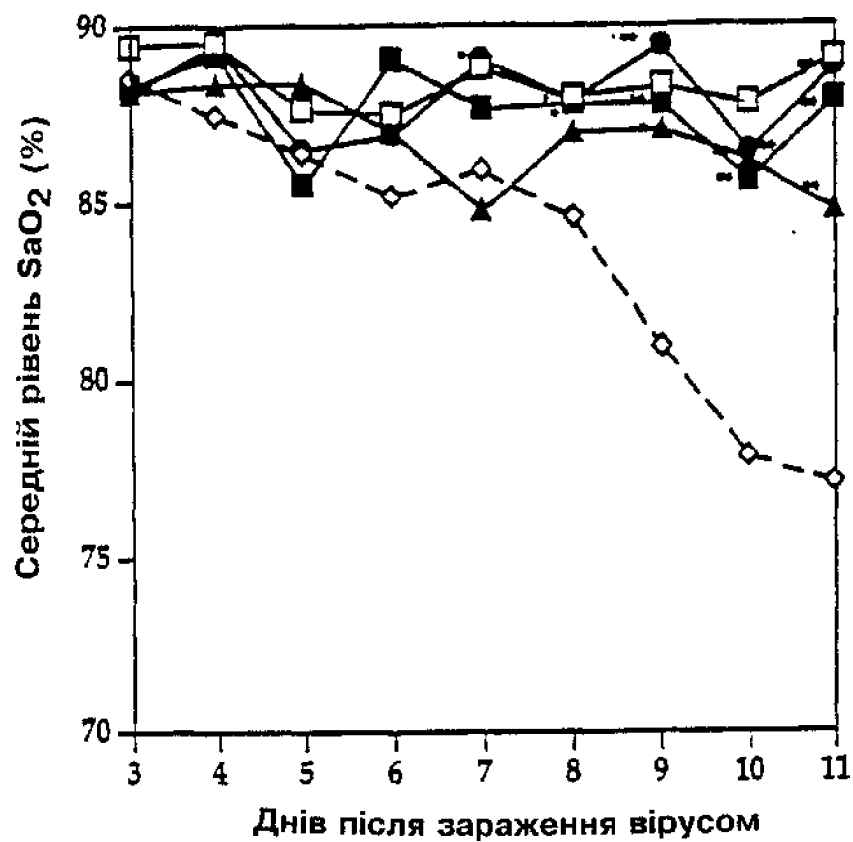
ФІГ. 3



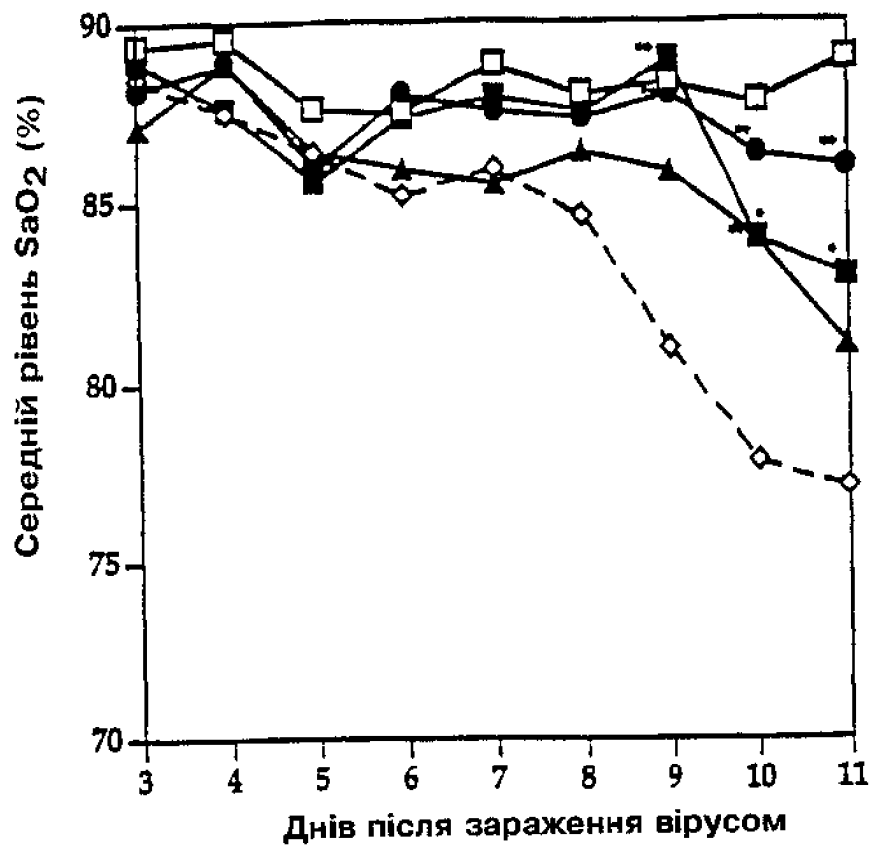
ФІГ. 4



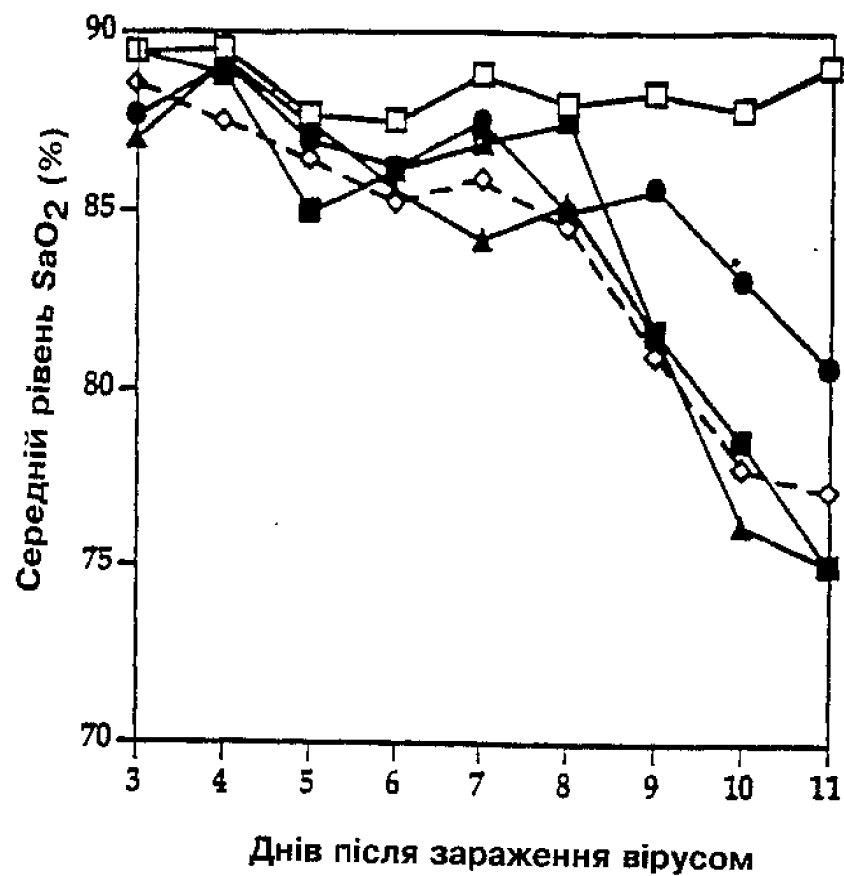
ФІГ. 5



ФІГ. 6



ФІГ. 7



ФІГ. 8

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2003, N 5, 15.05.2003. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 5 6 1 2 8 C 2

U A 5 6 1 2 8 C 2