



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101239989 B

(45) 授权公告日 2012. 12. 12

(21) 申请号 200810083233. 7

第 7 行 - 第 117 页第 11 行 .

(22) 申请日 1997. 07. 25

WO 92/09611 A1, 1992. 06. 11, 说明书第 1 页

第 3 行 - 第 11 页第 29 行 .

(30) 优先权数据

08/686, 838 1996. 07. 26 US

EP 0481214 A1, 1992. 04. 22, 说明书第 1 页

第 1 行 - 第 33 页实施例 47.

(62) 分案原申请数据

97197460. 8 1997. 07. 25

GB 2111043 A, 1983. 06. 29, 说明书第 1 页第

5 行 - 第 11 页第 22 行 .

(73) 专利权人 吉联亚科学股份有限公司

审查员 薛建强

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 M · N · 阿瑞米利 K · C · 昆迪

J · P · 道格提 C · U · 金

R · 欧利雅 V · J · 斯泰拉

(74) 专利代理机构 北京市安伦律师事务所

11339

代理人 张小英

(51) Int. Cl.

C07F 9/6512 (2006. 01)

C07F 9/6561 (2006. 01)

A61K 31/675 (2006. 01)

A61P 31/12 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 95/07920 A1, 1995. 03. 23, 说明书第 1 页

权利要求书 1 页 说明书 51 页

(54) 发明名称

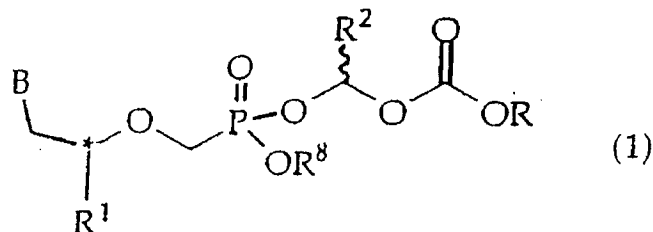
核苷酸类似物

(57) 摘要

本发明涉及下式 (1a) 的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体或溶剂合物, 其中各取代基的定义见权利要求书, 其制备方法, 以及所述化合物在制备用于治疗病毒感染的药物中的用途。

$A-O-CH_2-P(O)(-OC(R^2)_2OC(O)X(R)_a)(Z)(1a)$ 。

1. 具有下式 (1) 的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体：



其中 B 为鸟嘌呤 -9- 基、腺嘌呤 -9- 基、2,6- 二氨基嘌呤 -9- 基、2- 氨基嘌呤 -9- 基或其 1- 去氮杂、3- 去氮杂或 8- 氮杂类似物, 或者 B 是胞嘧啶 -1- 基；

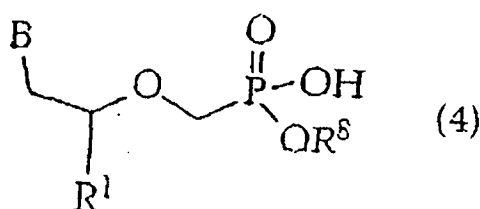
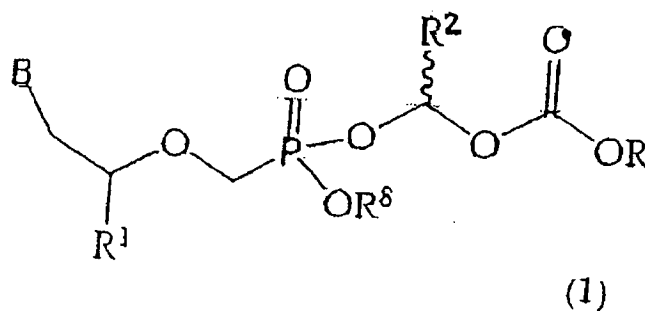
R 独立地为 -H、未取代的或者被 1 或 2 个卤素、氰基、叠氮基、硝基或 OR³ 取代的 C₁-C₁₂ 烷基、C₅-C₁₂ 芳基、C₂-C₁₂ 链烯基、C₂-C₁₂ 链炔基、C₇-C₁₂ 链烯基芳基、C₇-C₁₂ 链炔基芳基或 C₆-C₁₂ 烷基芳基, 其中 R³ 为 C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₁₂ 链烯基、C₂-C₁₂ 链炔基或 C₅-C₁₂ 芳基；

R¹ 和 R⁸ 一起形成 -CH₂-；并且

R² 独立地为 -H 或 C₁-C₆ 烷基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 R² 为 -H。

3. 一种制备权利要求 1 中的式 (1) 化合物的方法, 包括使式 (4) 化合物



与 L-CHR²-O-C(=O)-OR 反应, 然后回收式 (1) 化合物, 其中 B、R、R¹、R² 和 R⁸ 同权利要求 1 中的定义, 而

L 是离去基团。

4. 权利要求 3 的方法, 包括用至少 1.0 当量的 L-CHR²-O-C(=O)-OR 进行反应。

5. 权利要求 4 的方法, 包括在一种有机碱的存在下、在一种有机溶剂中、在 4-100°C 的反应温度下反应 4-72 小时。

6. 权利要求 3 的方法, 其中通过形成盐, 使盐沉淀, 再回收沉淀出来的盐来回收式 (1) 化合物。

7. 权利要求 6 的方法, 其中用硫酸、磷酸、乳酸或柠檬酸来形成盐。

核苷酸类似物

[0001] 本发明是申请日为 1997 年 7 月 25 日的中国专利申请 97197460.8 的分案申请,原发明的发明名称为“核苷酸类似物”。

[0002] 发明背景

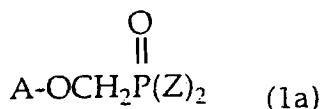
[0003] 本发明涉及磷酸甲氧基核苷酸类似物的中间体、特别是适用于有效地口服传送这种类似物的中间体。

[0004] 这种类似物本身和各种用于口服传送这些和其它治疗药物的技术是已知的。参见 W091/19721、W094/03467、W094/03466、W092/13869、US5,208,221、US5,124,051、DE4138584A1、W094/10539、W094/10467、W096/18605、W095/07920、W095/07919、W092/09611、W0/92/01698、W091/19721、W088/05438、EP0632048、EP0481214、EP0369409、EP0269947、US3,524,846 和 US5,386,030、恩格尔化学综述 (Engel Chem. Rev.) 77:349-367,1977、Farquhar 等人,药物科学杂志 (J. Pharm. Sci.) 72:324-325,1983、Starrett 等人,抗病毒研究 (Antiviral Res.) 19:267-273,1992、Safadi 等人,药物研究 (Pharmaceutical Research) 10(9):1350-1355,1993、Sakamoto 等人,化学药物公报 (Chem. Pharma. Bull.) 32(6):2241-2248,1984 和 Davidsen 等人,药物化学杂志 (J. Med. Chem.) 37(26):4423-4429,1994。

[0005] 发明概述

[0006] 本发明提供下式 (1a) 的化合物及其盐、水合物、互变异构体和溶剂化物:

[0007]



[0008] 其中 Z 独立地为 $-\text{OC}(\text{R}^2)_2\text{OC}(\text{O})\text{X}(\text{R})_a$ 、酯、酰胺或 $-\text{H}$,但至少一个 Z 为 $-\text{OC}(\text{R}^2)_2\text{OC}(\text{O})\text{X}(\text{R})_a$;

[0009] A 为抗病毒的磷酸甲氧基核苷酸类似物残基;

[0010] X 为 N 或 O;

[0011] R^2 独立地为 $-\text{H}$ 、未取代的或者被 1 或 2 个卤素、氰基、叠氮基、硝基或 OR^3 (其中 R^3 为 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_{12} 链烯基、 C_2 - C_{12} 链炔基或 C_5 - C_{12} 芳基)取代的 C_1 - C_{12} 烷基、 C_5 - C_{12} 芳基、 C_2 - C_{12} 链烯基、 C_2 - C_{12} 链炔基、 C_7 - C_{12} 链烯基芳基、 C_7 - C_{12} 链炔基芳基或 C_6 - C_{12} 烷基芳基;

[0012] R 独立地为 $-\text{H}$ 、未取代的或者被 1 或 2 个卤素、叠氮基、硝基、 $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ - 或 OR^3 (其中 R^4 独立地为 $-\text{H}$ 或 C_1 - C_8 烷基)取代的 C_1 - C_{12} 烷基、 C_5 - C_{12} 芳基、 C_2 - C_{12} 链烯基、 C_2 - C_{12} 链炔基、 C_7 - C_{12} 链烯基芳基、 C_7 - C_{12} 链炔基芳基或 C_6 - C_{12} 烷基芳基,条件是:至少一个 R 不是 H;而

[0013] 当 X 是 O 时, a 是 1,或者当 X 是 N 时, a 是 1 或 2;

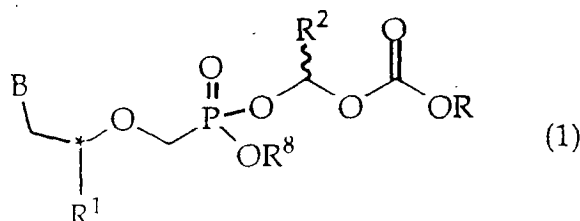
[0014] 条件是:当 a 是 2 而且 X 是 N 时, (a) 两个连着 N 原子的 R 基团可以一起形成一个碳环或含氧的杂环, (b) 一个连着 N 原子的 R 基团还可以是 OR^3 或者 (c) 两个连着 N 原子的 R 基团可以是 $-\text{H}$ 。

[0015] 优选的上述化合物中的 R^3 为 C_1 - C_6 烷基或苯基。更优选为 R^3 为 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 。

[0016] 优选的上述化合物的 X 是 N, 一个 R^3 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{C}_3\text{H}_7$ 或 $-\text{C}_4\text{H}_9$ 。

[0017] 本发明化合物的另一个实施方案是式 (1) 的化合物及其盐、水合物、互变异构体和溶剂化物：

[0018]



[0019] 其中B为鸟嘌呤-9-基、腺嘌呤-9-基、2,6-二氨基嘌呤-9-基、2-氨基嘌呤-9-基或其1-去氮杂、3-去氮杂或8-氮杂类似物,或者B是胞嘧啶-1-基;

[0020] R独立地为-H、未取代的或者被1或2个卤素、氰基、叠氮基、硝基或OR³(其中R³为C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂链烯基、C₂-C₁₂链炔基或C₅-C₁₂芳基)取代的C₁-C₁₂烷基、C₅-C₁₂芳基、C₂-C₁₂链烯基、C₂-C₁₂链炔基、C₇-C₁₂链烯基芳基、C₇-C₁₂链炔基芳基或C₆-C₁₂烷基芳基;

[0021] R¹为-H、CH₃、-CH₂OH、-CH₂F、-CH=CH₂或-CH₂N₃,或者R¹和R⁸一起形成-CH₂-;

[0022] R²独立地为-H或C₁-C₆烷基;而

[0023] R⁸为-H或-CHR²-O-C(O)-OR,或者R⁸与R¹一起形成-CH₂-。

[0024] 优选上述式(1)的化合物中大约90%的化合物在标星号的碳原子处是(R)构型。优选的上述式(1)的化合物中R是C₁-C₁₂烷基。再优选的上述式(1)化合物中R¹是-CH₂OH,并且优选其中至少大约90%的化合物在标星号的碳原子处是(S)构型。

[0025] 本发明的其它实施方案包括以治疗有效量的式(1a)或(1)化合物对感染了病毒的患者或有感染病毒危险的患者口服给药。

[0026] 本发明的其它实施方案包括一种制备式(1a)化合物的方法,该方法包括使一种磷酰甲氧基核苷酸类似物的二酸与LC(R²)₂OC(O)X(R)_a(其中L为离去基团)反应。

[0027] 在本发明的一种特定的实施方案中,提供了一种制备式(1)化合物的方法,包括使一种下式(4)的化合物与LC(R²)₂OC(O)X(R)_a反应。

[0028] 本发明的详细描述

[0029] 缩写NMP、DMF和DMPU分别表示N-甲基吡咯烷酮、二甲基甲酰胺和N,N'-二甲基-亚丙基脒。

[0030] 杂环是指芳香性的或非芳香性的环基团。杂环基团典型地包含一个环或两个稠合环,其中环是5-或6-元的并典型地含有1或2个非碳原子(例如氧、氮或硫,通常为氧或氮)的环。

[0031] 除非另有声明,这里所用的“烷基”是指含有1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个碳原子的正、仲、叔或环结构的C₁-C₁₂烃基,其实例有-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)CH₂CH₃、-C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₂CH₃)₂、-C(CH₃)₂CH₂CH₃、CH(CH₃)CH(CH₃)₂、-CH₂CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH₂C(CH₃)₃、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)、-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃、-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂、-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂、-CH(CH₃)₂C(CH₃)₃、环丙基、环丁基、环丙基甲基、环戊基、环丁基甲基、1-环丙基-1-乙基、2-环丙基-1-基、环己基、环戊基甲基、1-环丁基-1-乙基、2-环丁基-1-乙

基、1-环丙基-1-丙基、2-环丙基-1-丙基、3-环丙基-1-丙基、2-环丙基-2-丙基和1-环丙基-2-丙基。

[0032] 除非另有声明,这里所用的“链烯基”是指含有正、仲、叔或环状结构的 C_1-C_{12} 烃基,其实例有 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-C(=CH_2)(CH_3)$ 、 $-CH=CHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH=CHCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、 $CH_2C(=CH_2)(CH_3)$ 、 $-C(=CH_2)CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)=CHCH_3$ 、 $-C(CH_3)CH=CH_2$ 、 $-C=CHCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CHCH=CHCH_2CH_3$ 、 $-CHCH_2CH=CHCH_3$ 、 $-CHCH_2CH_2CH=CH_2$ 、 $-C(=CH_2)CH_2CH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)=CHCH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH=CHCH_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH=C(CH_3)_2$ 、1-环戊-1-烯基、1-环戊-2-烯基、1-环戊-3-烯基、1-环己-1-烯基、1-环己-2-烯基和1-环己-3-烯基。

[0033] 除非另有声明,这里所用的“链炔基”是指含有正、仲、叔或环状结构的 C_1-C_{12} 烃基,其实例有 $-CCH$ 、 $-CCCH_3$ 、 $-CH_2CCH$ 、 $-CCCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CCCH_3$ 、 $-CH_2CH_2CCH$ 、 $CH(CH_3)CCH$ 、 $-CCCH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CCCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CCCH_3$ 和 $-CH_2CH_2CH_2CCH$ 。

[0034] 盐包括与适当的阴离子例如无机酸或有机酸结合而得到的盐。合适的酸包括具有足够的酸性能形成稳定的盐的酸,优选毒性低的酸。例如,可以通过用某些无机酸或有机酸(例如 HF 、 HCl 、 HBr 、 HI 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4) 进行酸加合而形成本发明的盐,或者用有机磺酸、有机羧酸与碱性中心(典型为胺)加合而形成本发明的盐。有机磺酸的例子包括 C_6-C_{16} 芳基磺酸、 C_6-C_{16} 杂芳基磺酸和 C_1-C_{16} 烷基磺酸,例如苯基磺酸、 α -萘基磺酸、 β -萘基磺酸、(S)-樟脑磺酸、甲磺酸、乙磺酸、正丙基磺酸、异丙基磺酸、正丁基磺酸、仲丁基磺酸、异丁基磺酸、叔丁基磺酸、戊基磺酸和己基磺酸。有机羧酸的例子包括 C_1-C_{16} 烷基羧酸、 C_6-C_{16} 芳基羧酸和 C_4-C_{16} 杂芳基羧酸,例如乙酸、乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、戊二酸、酒石酸、柠檬酸、富马酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、羟基马来酸、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸、水杨酸和2-苯氧基苯甲酸。盐还包括本发明的化合物与一种或多种氨基酸的加合盐。许多氨基酸都是合适的,特别是作为蛋白质组分的天然氨基酸,然而这些氨基酸典型地是在其侧链上含有一个碱性基团或酸性基团的氨基酸(例如赖氨酸、精氨酸或谷氨酸)或者带有中性基团的氨基酸(例如甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、丙氨酸、异亮氨酸或亮氨酸)。这些盐通常是生物相容的或药理学上可接受的或无毒的,特别是对于哺乳动物来说。一般使用与本发明化合物的合成中间体形成的生物学上无毒的盐。本发明化合物的盐可以是结晶或非晶体。

[0035] A 是磷酸甲氧基核苷酸类似物残基。母体化合物结构为 $AOCH_2P(O)(OH)_2$ 。它们是众所周知的并表现出抗病毒活性。它们本身不是本发明的组成部分。一般来说,A 具有 BQ 的结构,其中 B 为嘌呤或嘧啶碱基或其氮杂和/或去氮杂类似物,而 Q 为环状或无环的糖苷配基。B 通过嘌呤的 9 位或嘧啶的 1 位与 Q 相连。这些类似物可以在 US4,659,825、4,724,233、5,142,051 和 5,130,427、EP369,409、EP454,427、EP270,885、EP269,947、EP452,935、W093/07157、W094/03467 和 W096/23801 中找到。典型地,A 具有 $BCH_2CH(CH_3)-$ 或 BCH_2CH_2- 的结构。

[0036] 符号“a”是 1 或 2 的整数。如果 X 是 N,则 a 为 2,而且通常一个 R 为 H,则另一个不是 H;如果 X 是 O,则 a 为 1。

[0037] B 一般为鸟嘌呤-9-基、腺嘌呤-9-基、2,6-二氨基嘌呤-9-基、2-氨基嘌呤-9-基或其 1-去氮杂、3-去氮杂或 8-氮杂类似物,或者 B 是胞嘧啶-1-基。通常,B 为鸟嘌呤-9-基或 2,6-二氨基嘌呤-9-基。在式 (1a) 化合物中,一个 Z 任选性地含有一个酯基或酰胺基。合

适的酯或酰胺已有描述,例如在 W095/07920 中。酯的例子有:苯基酯、苄基酯、邻乙氧基苯基酯、对乙氧基苯基酯、2-吡啶基酯、3-吡啶基酯、4-吡啶基酯、N-乙基吗啉基酯、 C_1-C_8O- 烷基酯和 C_1-C_8NH- 烷基酯。然而,本发明的每个化合物将至少包含一个 $-C(R^2)_2OC(O)X(R)_a$ 基团。

[0038] R^2 独立地为 -H、未取代的或者被 1 或 2 个卤素、氰基、叠氮基、硝基或 OR^3 (其中 R^3 为 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_2-C_{12} 链炔基或 C_5-C_{12} 芳基) 取代的 C_1-C_{12} 烷基、 C_5-C_{12} 芳基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_2-C_{12} 链炔基、 C_7-C_{12} 链烯基芳基、 C_7-C_{12} 链炔基芳基或 C_6-C_{12} 烷基芳基。 R^2 通常为 H 或 C_1-C_6 烷基,典型地只有一个 R^2 不是 H。在大部分实施方案中两个 R^2 都为 H。与 R^2 键合的碳原子可以发生手性的取代,其中 R^2 为 (R)、(S) 或外消旋构型。在大部分实施方案中,如果 R^2 不是 H,则本发明的化合物在该位点是富手性的或纯手性的。然而,一般来说,如果可以避开 R^2 碳原子上的手性,则生产费用会有某种程度的降低。因此,当希望有助于使合成费用最小时, R^2 为 H。

[0039] X 是 O 或 N,典型地是 O。在生物环境中,氨基甲酸酯 (其中 $X = N$) 倾向于比碳酸酯更稳定。当 X 是 O 时,则 a 为 1。

[0040] R 独立地为 -H、未取代的或者被 1 或 2 个卤素、氰基、叠氮基、硝基、 $-N(R^4)_2-$ 或 OR^3 (其中 R^4 独立地为 -H 或 C_1-C_8 烷基) 取代的 C_1-C_{12} 烷基、 C_5-C_{12} 芳基、 C_2-C_{12} 链烯基、 C_2-C_{12} 链炔基、 C_7-C_{12} 链烯基芳基、 C_7-C_{12} 链炔基芳基或 C_6-C_{12} 烷基芳基,条件是:至少一个 R 不是 H。一般地,R 为未取代的或被 OR^3 取代的 C_1-C_6 仲烷基或正烷基。当 X 是 N 时,则 a 为 2。在后一情况下,一个 R 通常不是 H。另外,两个与 N 相连的 R 基团一起形成一个碳环或含氧的杂环,典型地在环中含有 3-5 个碳原子。当 R 是不饱和的但不是芳基时,不饱和的位点并不重要,而且是 Z 或 E 构型。例如,天然的不饱和脂肪酸的链烯基链将是合适的 R 基团。R 还包括含有 1 或 2 个不饱和键、典型地含有 1 个不饱和键的环烯基或环炔基。当 R 是不饱和基团时,通常它是不含有芳基取代基的链烯基或链炔基。

[0041] 如果 R 被卤素、氰基、叠氮基、硝基、或 OR^3 取代,则 R 典型地含有 1 个这些取代基。如果 R 被 2 个这些取代基取代,则这些取代基可以相同或不同。一般地,R 上的取代基为 OR^3 ,含一个 OR^3 取代基的 R 基团的例子为 $-CH_2C(CH_2OCH_3)(CH_3)_2$ 。

[0042] 当 R 包含芳基时,该芳基一般直接与 X 连接或通过亚甲基或亚乙基与 X 连接,芳基可以包含 -N= 或 -O- 作为环原子,一般地,芳基含有 5 或 6 个碳原子。芳基如果被取代的话,可以被位于邻、间或对位的卤素或 OR^3 取代,其中 R^3 典型地为 C_1-C_3 。含有 5 个碳原子的芳基典型地为 2-、3- 或 4- 吡啶基。一般地,芳基上如果有取代基的话,则只有一个取代基。这里所用的芳香性的和非芳香性的杂环基的例子包括但不限于在 Paquette, Leo A 的“现代杂环化学原理”(“Principles of Modern Heterocyclic Chemistry”)(W. A. Benjamin, New York, 1968) 中、特别是在第 1、3、4、6、7 和 9 章中、在“杂环化合物化学,专题系列”(The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs)(John Wiley & Sons, New York, 1950- 现在) 中、特别是在第 13、14、16、19 和 28 卷中和在“美国化学会杂志”(“J. Am. Chem. Soc.”), 82:5566 (1960) 中所描述的杂环例子。

[0043] 杂环的例子包括但不限于吡啶基、噻唑基、四氢噻吩基、硫被氧化的四氢噻吩基、嘧啶基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、硫杂萘基、吲哚基、二氢吲哚基(indolenyl)、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、

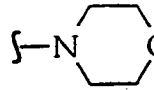
2-吡咯烷酮基、吡咯啉基、四氢呋喃基、四氢噻啉基、四氢异噻啉基、十氢噻啉基、八氢异噻啉基、吡辛因基、三唑基、6H-1,2,5-噻二唑基、2H,6H-1,5,2-噻二唑基、噻吩基、硫杂蒽基、吡喃基、异苯并呋喃基、苯并吡喃基、咕吨基、二苯并硫杂二氢吡喃基 (phenoxathiinyl)、2H-吡咯基、异噻唑基、异噁唑基、吡嗪基、哒嗪基、中氮茛基、异吲哚基、3H-吲哚基、1H-吲哚基、嘌呤基、4H-喹啉基、酞嗪基、1,5-二氮杂萘基、喹啉基、喹唑啉基、1,2-二氮杂萘基、喋啶基、4aH-呋唑基、呋唑基、b-呋啉基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、呋咱基、吩噁嗪基、异苯并二氢吡喃基、苯并二氢吡喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、哌嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、奎宁环基、吗啉基、噁唑烷基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、2-羟基吲哚基、苯并噁唑啉基和靛红酰基。

[0044] 碳连杂环的例子是但不限于在吡啶的 2、3、4、5 或 6 位、在哒嗪的 3、4、5 或 6 位、在嘧啶的 2、4、5 或 6 位、在吡嗪的 2、3、5 或 6 位、在呋喃、四氢呋喃、噻吩、吡咯或四氢吡咯的 2、3、4 或 5 位、在噁唑、咪唑或噻唑的 2、4 或 5 位、在异噁唑、吡唑或异噻唑的 3、4 或 5 位、在氮丙啶的 1 或 2 位、氮杂环丁烷的 2、3 或 4 位、在喹啉的 2、3、4、5、6、7 或 8 位或者在异喹啉的 1、3、4、5、6、7 或 8 位键合。更为典型地，碳连杂环基包括 2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、5-吡啶基、6-吡啶基、3-哒嗪基、4-哒嗪基、5-哒嗪基、6-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、6-嘧啶基、2-吡嗪基、3-吡嗪基、5-吡嗪基、6-吡嗪基、2-噻唑基、4-噻唑基或 5-噻唑基。

[0045] 氮连杂环的例子是但不限于在氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯、吡咯烷、2-吡咯啉、3-吡咯啉、咪唑、咪唑烷、2-咪唑啉、3-咪唑啉、吡唑、吡唑啉、2-吡唑啉、3-吡唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚、二氢吲哚和 1H-吲哚的 1 位、在异吲哚或异二氢吲哚的 2 位、在吗啉的 4 位及在呋唑或呋啉的 9 位键合。更为典型地，氮连杂环基包括 1-氮杂丙啶基、1-氮杂环丁烷基、1-吡咯基、1-咪唑基、1-吡唑基和 1-哌啶基。

[0046] R 包括结构 $-C_2-C_6R^5C_2-C_6$ ，其中每个 C_2-C_6 独立地为 2、3、4、5 或 6 个碳原子的、线性的、带支链的或环状的烷基，例如亚乙基、乙基、亚丙基、丙基、亚异丙基、异丙基、环己基等，而 R^5 为 $-O-$ 或 $-NR^6-$ ，其中 R^6 为含有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的、线性的、带支链的或环状的烷基。

[0047] 一些实施方案包括其中 R^4 为 $-H$ 或 $-CH_3$ 的化合物。

[0048] R 包括结构 $-C_2-C_{12}R^9$ ，其中每个 C_2-C_{12} 独立地为 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个碳原子的、线性的、带支链的或环状的烷基，而 R^9 为 N-吗啉基 ()、N-哌啶基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基。

[0049] R 也包括 $-C(CH_2(X)_{0-1}R^7)_3$ 、 $-CH[C(CH_2(X)_{0-1}R^7)_3]_2$ 和 $-CH_2(C(X)_{0-1}R^7)_3$ ，其中 R^7 为 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的、线性的、带支链的或环状的烷基或者 R^7 为 5 或 6 个碳原子的芳基。在这些实施方案中，典型地存在 1 或 2 个 X，通常是 1 个 X，X 通常为 O，而 R^7 典型地为甲基、乙基、异丙基、丙基或丁基，通常为甲基。

[0050] R 通常为苯基、甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基或 3-戊基。

[0051] R^1 为在现有技术的磷酸甲氧基核苷酸类似物中存在的取代基， R^1 典型地为 H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH_2N_3$ 中的任何一个，或者 R^1 和 R^8 一起形成 $-CH_2-$ 。 R^1 通

常为 H 或甲基。如果 R^1 和 R^8 一起形成亚甲基, 则 B 典型地为胞嘧啶 -1- 基。

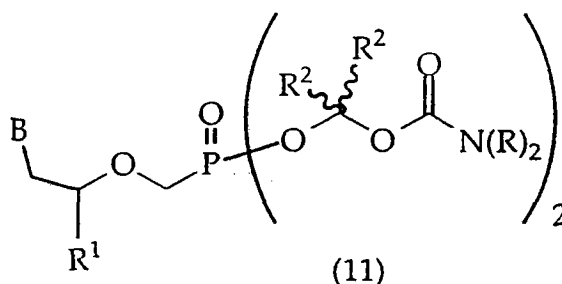
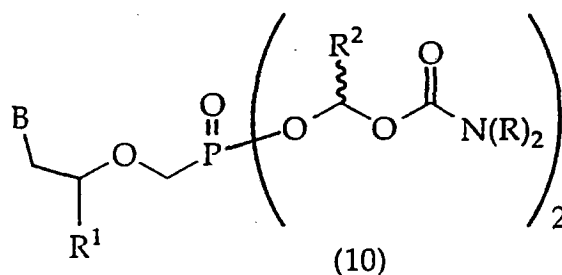
[0052] R^3 为 C_1-C_{12} 烷基, 但典型地为 C_1-C_6 烷基。

[0053] 结构式 (1) 的化合物典型地为其中 B 为腺嘌呤 -9- 基、 R^1 为甲基或 H、 R^8 为 $-CHR^2-O-C(O)-OR$ 、而 R 、 R^2 和 R^3 如前面所定义的化合物。

[0054] 根据现有的把最佳抗病毒活性与碳原子手性中心的构型相联系的发现, 本发明的化合物在与 R^1 相连的碳原子手性中心上是任选性富集或拆分的。因此, 其中 R^1 为甲基的化合物在该中心将是 (R) 构型, 而且将基本上不含有 (S) 对映体。

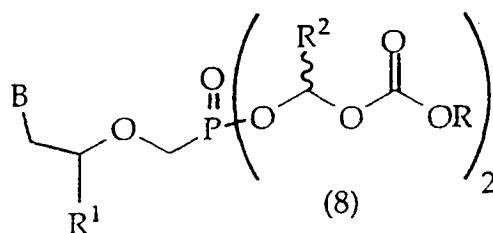
[0055] 其它实施方案包括结构式 (10) 和 (11) 的化合物, 其中 R 和每个 R^2 独立地选取, 而且 R^2 为 C_1-C_6 烷基

[0056]



[0057] 一些实施方案包括表 B 中所指出的化合物。表 B 中的每个化合物被描述为下式 (8) 的化合物

[0058]



[0059] 表 B 中指出的化合物用根据 B、R、 R^1 和 R^2 的顺序排列的 B、R、 R^1 和 R^2 的序数表示, 这些序数代表表 A 中描述的相应标号的结构。因此, 称为 1. 2. 3. 4 的化合物表示在 B 位置是腺嘌呤 -9- 基, 在两个 R 基团位置是 $-CH_2CH_3$, 在 R^1 位置是 $-CH_2OH$, 而在两个 R^2 基团位置是 $-(CH_2)_2CH_3$ 。

[0060] 表 A

[0061]

B	R ¹
1 腺嘌呤-9-基	1 -CH ₃
2 鸟嘌呤-9-基	2 -H
3 2, 6-二氨基嘌呤-9-基	3 -CH ₂ OH
4 2-氨基嘌呤-9-基	4 -CH ₂ F
5 胞嘧啶-1-基	5 -CH=CH ₂
	6 -CH ₂ N ₃
R	R ²
1 -CH ₃	1 -H
2 -C ₂ H ₅	2 -CH ₃
3 -(CH ₂) ₂ CH ₃	3 -C ₂ H ₅
4 -CH(CH ₃) ₂	4 -(CH ₂) ₂ CH ₃
5 -(CH ₂) ₃ CH ₃	5 -CH(CH ₃) ₂
6 -CH ₂ CH(CH ₃) ₂	6 -(CH ₂) ₃ CH ₃
7 -CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	7 -CH ₂ CH(CH ₃) ₂
8 -C(CH ₃) ₃	8 -C(CH ₃) ₃
9 -(CH ₂) ₄ CH ₃	9 -(CH ₂) ₄ CH ₃
10 -CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	10 -(CH ₂) ₅ CH ₃
11 -CH(CH ₂ CH ₃) ₂	
12 -C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	
13 -CH(CH ₃)CH(CH ₃) ₂	
14 -CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
15 -CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	
16 -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	
17 -CH(CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	
18 -CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₃	
19 -C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	
20 -CH(CH ₃)CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	
21 -CH(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃) ₂	
22 -C(CH ₃)(CH ₂ CH ₃) ₂	
23 -CH(CH ₂ CH ₃)CH(CH ₃) ₂	
24 -CH ₂ C ₆ H ₅	
25 -C ₆ H ₅	

[0062] 表 B

[0063]

1.1.1.1 1.1.1.2 1.1.1.3 1.1.1.4 1.1.1.5 1.1.1.6 1.1.1.7 1.1.1.8 1.1.1.9 1.1.1.10 1.1.2.1 1.1.2.2 1.1.2.3
 1.1.2.4 1.1.2.5 1.1.2.6 1.1.2.7 1.1.2.8 1.1.2.9 1.1.2.10 1.1.3.1 1.1.3.2 1.1.3.3 1.1.3.4 1.1.3.5 1.1.3.6
 1.1.3.7 1.1.3.8 1.1.3.9 1.1.3.10 1.1.4.1 1.1.4.2 1.1.4.3 1.1.4.4 1.1.4.5 1.1.4.6 1.1.4.7 1.1.4.8 1.1.4.9
 1.1.4.10 1.1.5.1 1.1.5.2 1.1.5.3 1.1.5.4 1.1.5.5 1.1.5.6 1.1.5.7 1.1.5.8 1.1.5.9 1.1.5.10 1.1.6.1 1.1.6.2
 1.1.6.3 1.1.6.4 1.1.6.5 1.1.6.6 1.1.6.7 1.1.6.8 1.1.6.9 1.1.6.10 1.2.1.1 1.2.1.2 1.2.1.3 1.2.1.4 1.2.1.5
 1.2.1.6 1.2.1.7 1.2.1.8 1.2.1.9 1.2.1.10 1.2.2.1 1.2.2.2 1.2.2.3 1.2.2.4 1.2.2.5 1.2.2.6 1.2.2.7 1.2.2.8
 1.2.2.9 1.2.2.10 1.2.3.1 1.2.3.2 1.2.3.3 1.2.3.4 1.2.3.5 1.2.3.6 1.2.3.7 1.2.3.8 1.2.3.9 1.2.3.10 1.2.4.1
 1.2.4.2 1.2.4.3 1.2.4.4 1.2.4.5 1.2.4.6 1.2.4.7 1.2.4.8 1.2.4.9 1.2.4.10 1.2.5.1 1.2.5.2 1.2.5.3 1.2.5.4
 1.2.5.5 1.2.5.6 1.2.5.7 1.2.5.8 1.2.5.9 1.2.5.10 1.2.6.1 1.2.6.2 1.2.6.3 1.2.6.4 1.2.6.5 1.2.6.6 1.2.6.7
 1.2.6.8 1.2.6.9 1.2.6.10 1.3.1.1 1.3.1.2 1.3.1.3 1.3.1.4 1.3.1.5 1.3.1.6 1.3.1.7 1.3.1.8 1.3.1.9 1.3.1.10
 1.3.2.1 1.3.2.2 1.3.2.3 1.3.2.4 1.3.2.5 1.3.2.6 1.3.2.7 1.3.2.8 1.3.2.9 1.3.2.10 1.3.3.1 1.3.3.2 1.3.3.3

[0064]

1.3.3.4 1.3.3.5 1.3.3.6 1.3.3.7 1.3.3.8 1.3.3.9 1.3.3.10 1.3.4.1 1.3.4.2 1.3.4.3 1.3.4.4 1.3.4.5 1.3.4.6
1.3.4.7 1.3.4.8 1.3.4.9 1.3.4.10 1.3.5.1 1.3.5.2 1.3.5.3 1.3.5.4 1.3.5.5 1.3.5.6 1.3.5.7 1.3.5.8 1.3.5.9
1.3.5.10 1.3.6.1 1.3.6.2 1.3.6.3 1.3.6.4 1.3.6.5 1.3.6.6 1.3.6.7 1.3.6.8 1.3.6.9 1.3.6.10 1.4.1.1 1.4.1.2
1.4.1.3 1.4.1.4 1.4.1.5 1.4.1.6 1.4.1.7 1.4.1.8 1.4.1.9 1.4.1.10 1.4.2.1 1.4.2.2 1.4.2.3 1.4.2.4 1.4.2.5
1.4.2.6 1.4.2.7 1.4.2.8 1.4.2.9 1.4.2.10 1.4.3.1 1.4.3.2 1.4.3.3 1.4.3.4 1.4.3.5 1.4.3.6 1.4.3.7 1.4.3.8
1.4.3.9 1.4.3.10 1.4.4.1 1.4.4.2 1.4.4.3 1.4.4.4 1.4.4.5 1.4.4.6 1.4.4.7 1.4.4.8 1.4.4.9 1.4.4.10 1.4.5.1
1.4.5.2 1.4.5.3 1.4.5.4 1.4.5.5 1.4.5.6 1.4.5.7 1.4.5.8 1.4.5.9 1.4.5.10 1.4.6.1 1.4.6.2 1.4.6.3 1.4.6.4
1.4.6.5 1.4.6.6 1.4.6.7 1.4.6.8 1.4.6.9 1.4.6.10 1.5.1.1 1.5.1.2 1.5.1.3 1.5.1.4 1.5.1.5 1.5.1.6 1.5.1.7
1.5.1.8 1.5.1.9 1.5.1.10 1.5.2.1 1.5.2.2 1.5.2.3 1.5.2.4 1.5.2.5 1.5.2.6 1.5.2.7 1.5.2.8 1.5.2.9 1.5.2.10
1.5.3.1 1.5.3.2 1.5.3.3 1.5.3.4 1.5.3.5 1.5.3.6 1.5.3.7 1.5.3.8 1.5.3.9 1.5.3.10 1.5.4.1 1.5.4.2 1.5.4.3
1.5.4.4 1.5.4.5 1.5.4.6 1.5.4.7 1.5.4.8 1.5.4.9 1.5.4.10 1.5.5.1 1.5.5.2 1.5.5.3 1.5.5.4 1.5.5.5 1.5.5.6
1.5.5.7 1.5.5.8 1.5.5.9 1.5.5.10 1.5.6.1 1.5.6.2 1.5.6.3 1.5.6.4 1.5.6.5 1.5.6.6 1.5.6.7 1.5.6.8 1.5.6.9
1.5.6.10 1.6.1.1 1.6.1.2 1.6.1.3 1.6.1.4 1.6.1.5 1.6.1.6 1.6.1.7 1.6.1.8 1.6.1.9 1.6.1.10 1.6.2.1 1.6.2.2
1.6.2.3 1.6.2.4 1.6.2.5 1.6.2.6 1.6.2.7 1.6.2.8 1.6.2.9 1.6.2.10 1.6.3.1 1.6.3.2 1.6.3.3 1.6.3.4 1.6.3.5
1.6.3.6 1.6.3.7 1.6.3.8 1.6.3.9 1.6.3.10 1.6.4.1 1.6.4.2 1.6.4.3 1.6.4.4 1.6.4.5 1.6.4.6 1.6.4.7 1.6.4.8
1.6.4.9 1.6.4.10 1.6.5.1 1.6.5.2 1.6.5.3 1.6.5.4 1.6.5.5 1.6.5.6 1.6.5.7 1.6.5.8 1.6.5.9 1.6.5.10 1.6.6.1
1.6.6.2 1.6.6.3 1.6.6.4 1.6.6.5 1.6.6.6 1.6.6.7 1.6.6.8 1.6.6.9 1.6.6.10 1.7.1.1 1.7.1.2 1.7.1.3 1.7.1.4
1.7.1.5 1.7.1.6 1.7.1.7 1.7.1.8 1.7.1.9 1.7.1.10 1.7.2.1 1.7.2.2 1.7.2.3 1.7.2.4 1.7.2.5 1.7.2.6 1.7.2.7
1.7.2.8 1.7.2.9 1.7.2.10 1.7.3.1 1.7.3.2 1.7.3.3 1.7.3.4 1.7.3.5 1.7.3.6 1.7.3.7 1.7.3.8 1.7.3.9 1.7.3.10
1.7.4.1 1.7.4.2 1.7.4.3 1.7.4.4 1.7.4.5 1.7.4.6 1.7.4.7 1.7.4.8 1.7.4.9 1.7.4.10 1.7.5.1 1.7.5.2 1.7.5.3
1.7.5.4 1.7.5.5 1.7.5.6 1.7.5.7 1.7.5.8 1.7.5.9 1.7.5.10 1.7.6.1 1.7.6.2 1.7.6.3 1.7.6.4 1.7.6.5 1.7.6.6
1.7.6.7 1.7.6.8 1.7.6.9 1.7.6.10 1.8.1.1 1.8.1.2 1.8.1.3 1.8.1.4 1.8.1.5 1.8.1.6 1.8.1.7 1.8.1.8 1.8.1.9
1.8.1.10 1.8.2.1 1.8.2.2 1.8.2.3 1.8.2.4 1.8.2.5 1.8.2.6 1.8.2.7 1.8.2.8 1.8.2.9 1.8.2.10 1.8.3.1 1.8.3.2
1.8.3.3 1.8.3.4 1.8.3.5 1.8.3.6 1.8.3.7 1.8.3.8 1.8.3.9 1.8.3.10 1.8.4.1 1.8.4.2 1.8.4.3 1.8.4.4 1.8.4.5
1.8.4.6 1.8.4.7 1.8.4.8 1.8.4.9 1.8.4.10 1.8.5.1 1.8.5.2 1.8.5.3 1.8.5.4 1.8.5.5 1.8.5.6 1.8.5.7 1.8.5.8
1.8.5.9 1.8.5.10 1.8.6.1 1.8.6.2 1.8.6.3 1.8.6.4 1.8.6.5 1.8.6.6 1.8.6.7 1.8.6.8 1.8.6.9 1.8.6.10 1.9.1.1
1.9.1.2 1.9.1.3 1.9.1.4 1.9.1.5 1.9.1.6 1.9.1.7 1.9.1.8 1.9.1.9 1.9.1.10 1.9.2.1 1.9.2.2 1.9.2.3 1.9.2.4
1.9.2.5 1.9.2.6 1.9.2.7 1.9.2.8 1.9.2.9 1.9.2.10 1.9.3.1 1.9.3.2 1.9.3.3 1.9.3.4 1.9.3.5 1.9.3.6 1.9.3.7
1.9.3.8 1.9.3.9 1.9.3.10 1.9.4.1 1.9.4.2 1.9.4.3 1.9.4.4 1.9.4.5 1.9.4.6 1.9.4.7 1.9.4.8 1.9.4.9 1.9.4.10
1.9.5.1 1.9.5.2 1.9.5.3 1.9.5.4 1.9.5.5 1.9.5.6 1.9.5.7 1.9.5.8 1.9.5.9 1.9.5.10 1.9.6.1 1.9.6.2 1.9.6.3
1.9.6.4 1.9.6.5 1.9.6.6 1.9.6.7 1.9.6.8 1.9.6.9 1.9.6.10 1.10.1.1 1.10.1.2 1.10.1.3 1.10.1.4 1.10.1.5
1.10.1.6 1.10.1.7 1.10.1.8 1.10.1.9 1.10.1.10 1.10.2.1 1.10.2.2 1.10.2.3 1.10.2.4 1.10.2.5 1.10.2.6
1.10.2.7 1.10.2.8 1.10.2.9 1.10.2.10 1.10.3.1 1.10.3.2 1.10.3.3 1.10.3.4 1.10.3.5 1.10.3.6 1.10.3.7
1.10.3.8 1.10.3.9 1.10.3.10 1.10.4.1 1.10.4.2 1.10.4.3 1.10.4.4 1.10.4.5 1.10.4.6 1.10.4.7 1.10.4.8
1.10.4.9 1.10.4.10 1.10.5.1 1.10.5.2 1.10.5.3 1.10.5.4 1.10.5.5 1.10.5.6 1.10.5.7 1.10.5.8 1.10.5.9
1.10.5.10 1.10.6.1 1.10.6.2 1.10.6.3 1.10.6.4 1.10.6.5 1.10.6.6 1.10.6.7 1.10.6.8 1.10.6.9 1.10.6.10
1.11.1.1 1.11.1.2 1.11.1.3 1.11.1.4 1.11.1.5 1.11.1.6 1.11.1.7 1.11.1.8 1.11.1.9 1.11.1.10 1.11.1.11
1.11.1.12 1.11.2.1 1.11.2.2 1.11.2.3 1.11.2.4 1.11.2.5 1.11.2.6 1.11.2.7 1.11.2.8 1.11.2.9 1.11.2.10 1.11.3.1 1.11.3.2
1.11.3.3 1.11.3.4 1.11.3.5 1.11.3.6 1.11.3.7 1.11.3.8 1.11.3.9 1.11.3.10 1.11.4.1 1.11.4.2 1.11.4.3
1.11.4.4 1.11.4.5 1.11.4.6 1.11.4.7 1.11.4.8 1.11.4.9 1.11.4.10 1.11.5.1 1.11.5.2 1.11.5.3 1.11.5.4
1.11.5.5 1.11.5.6 1.11.5.7 1.11.5.8 1.11.5.9 1.11.5.10 1.11.6.1 1.11.6.2 1.11.6.3 1.11.6.4 1.11.6.5
1.11.6.6 1.11.6.7 1.11.6.8 1.11.6.9 1.11.6.10 1.12.1.1 1.12.1.2 1.12.1.3 1.12.1.4 1.12.1.5 1.12.1.6
1.12.1.7 1.12.1.8 1.12.1.9 1.12.1.10 1.12.2.1 1.12.2.2 1.12.2.3 1.12.2.4 1.12.2.5 1.12.2.6 1.12.2.7
1.12.2.8 1.12.2.9 1.12.2.10 1.12.3.1 1.12.3.2 1.12.3.3 1.12.3.4 1.12.3.5 1.12.3.6 1.12.3.7 1.12.3.8
1.12.3.9 1.12.3.10 1.12.4.1 1.12.4.2 1.12.4.3 1.12.4.4 1.12.4.5 1.12.4.6 1.12.4.7 1.12.4.8 1.12.4.9
1.12.4.10 1.12.5.1 1.12.5.2 1.12.5.3 1.12.5.4 1.12.5.5 1.12.5.6 1.12.5.7 1.12.5.8 1.12.5.9 1.12.5.10
1.12.6.1 1.12.6.2 1.12.6.3 1.12.6.4 1.12.6.5 1.12.6.6 1.12.6.7 1.12.6.8 1.12.6.9 1.12.6.10 1.13.1.1
1.13.1.2 1.13.1.3 1.13.1.4 1.13.1.5 1.13.1.6 1.13.1.7 1.13.1.8 1.13.1.9 1.13.1.10 1.13.2.1 1.13.2.2
1.13.2.3 1.13.2.4 1.13.2.5 1.13.2.6 1.13.2.7 1.13.2.8 1.13.2.9 1.13.2.10 1.13.3.1 1.13.3.2 1.13.3.3
1.13.3.4 1.13.3.5 1.13.3.6 1.13.3.7 1.13.3.8 1.13.3.9 1.13.3.10 1.13.4.1 1.13.4.2 1.13.4.3 1.13.4.4
1.13.4.5 1.13.4.6 1.13.4.7 1.13.4.8 1.13.4.9 1.13.4.10 1.13.5.1 1.13.5.2 1.13.5.3 1.13.5.4 1.13.5.5
1.13.5.6 1.13.5.7 1.13.5.8 1.13.5.9 1.13.5.10 1.13.6.1 1.13.6.2 1.13.6.3 1.13.6.4 1.13.6.5 1.13.6.6
1.13.6.7 1.13.6.8 1.13.6.9 1.13.6.10 1.14.1.1 1.14.1.2 1.14.1.3 1.14.1.4 1.14.1.5 1.14.1.6 1.14.1.7
1.14.1.8 1.14.1.9 1.14.1.10 1.14.2.1 1.14.2.2 1.14.2.3 1.14.2.4 1.14.2.5 1.14.2.6 1.14.2.7 1.14.2.8
1.14.2.9 1.14.2.10 1.14.3.1 1.14.3.2 1.14.3.3 1.14.3.4 1.14.3.5 1.14.3.6 1.14.3.7 1.14.3.8 1.14.3.9
1.14.3.10 1.14.4.1 1.14.4.2 1.14.4.3 1.14.4.4 1.14.4.5 1.14.4.6 1.14.4.7 1.14.4.8 1.14.4.9 1.14.4.10
1.14.5.1 1.14.5.2 1.14.5.3 1.14.5.4 1.14.5.5 1.14.5.6 1.14.5.7 1.14.5.8 1.14.5.9 1.14.5.10 1.14.6.1

[0065]

1.14.6.2	1.14.6.3	1.14.6.4	1.14.6.5	1.14.6.6	1.14.6.7	1.14.6.8	1.14.6.9	1.14.6.10	1.15.1.1	1.15.1.2
1.15.1.3	1.15.1.4	1.15.1.5	1.15.1.6	1.15.1.7	1.15.1.8	1.15.1.9	1.15.1.10	1.15.2.1	1.15.2.2	1.15.2.3
1.15.2.4	1.15.2.5	1.15.2.6	1.15.2.7	1.15.2.8	1.15.2.9	1.15.2.10	1.15.3.1	1.15.3.2	1.15.3.3	1.15.3.4
1.15.3.5	1.15.3.6	1.15.3.7	1.15.3.8	1.15.3.9	1.15.3.10	1.15.4.1	1.15.4.2	1.15.4.3	1.15.4.4	1.15.4.5
1.15.4.6	1.15.4.7	1.15.4.8	1.15.4.9	1.15.4.10	1.15.5.1	1.15.5.2	1.15.5.3	1.15.5.4	1.15.5.5	1.15.5.6
1.15.5.7	1.15.5.8	1.15.5.9	1.15.5.10	1.15.6.1	1.15.6.2	1.15.6.3	1.15.6.4	1.15.6.5	1.15.6.6	1.15.6.7
1.15.6.8	1.15.6.9	1.15.6.10	1.16.1.1	1.16.1.2	1.16.1.3	1.16.1.4	1.16.1.5	1.16.1.6	1.16.1.7	1.16.1.8
1.16.1.9	1.16.1.10	1.16.2.1	1.16.2.2	1.16.2.3	1.16.2.4	1.16.2.5	1.16.2.6	1.16.2.7	1.16.2.8	1.16.2.9
1.16.2.10	1.16.3.1	1.16.3.2	1.16.3.3	1.16.3.4	1.16.3.5	1.16.3.6	1.16.3.7	1.16.3.8	1.16.3.9	1.16.3.10
1.16.4.1	1.16.4.2	1.16.4.3	1.16.4.4	1.16.4.5	1.16.4.6	1.16.4.7	1.16.4.8	1.16.4.9	1.16.4.10	1.16.5.1
1.16.5.2	1.16.5.3	1.16.5.4	1.16.5.5	1.16.5.6	1.16.5.7	1.16.5.8	1.16.5.9	1.16.5.10	1.16.6.1	1.16.6.2
1.16.6.3	1.16.6.4	1.16.6.5	1.16.6.6	1.16.6.7	1.16.6.8	1.16.6.9	1.16.6.10	1.17.1.1	1.17.1.2	1.17.1.3
1.17.1.4	1.17.1.5	1.17.1.6	1.17.1.7	1.17.1.8	1.17.1.9	1.17.1.10	1.17.2.1	1.17.2.2	1.17.2.3	1.17.2.4
1.17.2.5	1.17.2.6	1.17.2.7	1.17.2.8	1.17.2.9	1.17.2.10	1.17.3.1	1.17.3.2	1.17.3.3	1.17.3.4	1.17.3.5
1.17.3.6	1.17.3.7	1.17.3.8	1.17.3.9	1.17.3.10	1.17.4.1	1.17.4.2	1.17.4.3	1.17.4.4	1.17.4.5	1.17.4.6
1.17.4.7	1.17.4.8	1.17.4.9	1.17.4.10	1.17.5.1	1.17.5.2	1.17.5.3	1.17.5.4	1.17.5.5	1.17.5.6	1.17.5.7
1.17.5.8	1.17.5.9	1.17.5.10	1.17.6.1	1.17.6.2	1.17.6.3	1.17.6.4	1.17.6.5	1.17.6.6	1.17.6.7	1.17.6.8
1.17.6.9	1.17.6.10	1.18.1.1	1.18.1.2	1.18.1.3	1.18.1.4	1.18.1.5	1.18.1.6	1.18.1.7	1.18.1.8	1.18.1.9
1.18.1.10	1.18.2.1	1.18.2.2	1.18.2.3	1.18.2.4	1.18.2.5	1.18.2.6	1.18.2.7	1.18.2.8	1.18.2.9	1.18.2.10
1.18.3.1	1.18.3.2	1.18.3.3	1.18.3.4	1.18.3.5	1.18.3.6	1.18.3.7	1.18.3.8	1.18.3.9	1.18.3.10	1.18.4.1
1.18.4.2	1.18.4.3	1.18.4.4	1.18.4.5	1.18.4.6	1.18.4.7	1.18.4.8	1.18.4.9	1.18.4.10	1.18.5.1	1.18.5.2
1.18.5.3	1.18.5.4	1.18.5.5	1.18.5.6	1.18.5.7	1.18.5.8	1.18.5.9	1.18.5.10	1.18.6.1	1.18.6.2	1.18.6.3
1.18.6.4	1.18.6.5	1.18.6.6	1.18.6.7	1.18.6.8	1.18.6.9	1.18.6.10	1.19.1.1	1.19.1.2	1.19.1.3	1.19.1.4
1.19.1.5	1.19.1.6	1.19.1.7	1.19.1.8	1.19.1.9	1.19.1.10	1.19.2.1	1.19.2.2	1.19.2.3	1.19.2.4	1.19.2.5
1.19.2.6	1.19.2.7	1.19.2.8	1.19.2.9	1.19.2.10	1.19.3.1	1.19.3.2	1.19.3.3	1.19.3.4	1.19.3.5	1.19.3.6
1.19.3.7	1.19.3.8	1.19.3.9	1.19.3.10	1.19.4.1	1.19.4.2	1.19.4.3	1.19.4.4	1.19.4.5	1.19.4.6	1.19.4.7
1.19.4.8	1.19.4.9	1.19.4.10	1.19.5.1	1.19.5.2	1.19.5.3	1.19.5.4	1.19.5.5	1.19.5.6	1.19.5.7	1.19.5.8
1.19.5.9	1.19.5.10	1.19.6.1	1.19.6.2	1.19.6.3	1.19.6.4	1.19.6.5				

1.25.2.9 1.25.2.10 1.25.3.1 1.25.3.2 1.25.3.3 1.25.3.4 1.25.3.5 1.25.3.6 1.25.3.7 1.25.3.8 1.25.3.9
1.25.3.10 1.25.4.1 1.25.4.2 1.25.4.3 1.25.4.4 1.25.4.5 1.25.4.6 1.25.4.7 1.25.4.8 1.25.4.9 1.25.4.10
1.25.5.1 1.25.5.2 1.25.5.3 1.25.5.4 1.25.5.5 1.25.5.6 1.25.5.7 1.25.5.8 1.25.5.9 1.25.5.10 1.25.6.1
1.25.6.2 1.25.6.3 1.25.6.4 1.25.6.5 1.25.6.6 1.25.6.7 1.25.6.8 1.25.6.9 1.25.6.10 2.1.1.1 2.1.1.2
2.1.1.3 2.1.1.4 2.1.1.5 2.1.1.6 2.1.1.7 2.1.1.8 2.1.1.9 2.1.1.10 2.1.2.1 2.1.2.2 2.1.2.3 2.1.2.4 2.1.2.5
2.1.2.6 2.1.2.7 2.1.2.8 2.1.2.9 2.1.2.10 2.1.3.1 2.1.3.2 2.1.3.3 2.1.3.4 2.1.3.5 2.1.3.6 2.1.3.7 2.1.3.8
2.1.3.9 2.1.3.10 2.1.4.1 2.1.4.2 2.1.4.3 2.1.4.4 2.1.4.5 2.1.4.6 2.1.4.7 2.1.4.8 2.1.4.9 2.1.4.10 2.1.5.1
2.1.5.2 2.1.5.3 2.1.5.4 2.1.5.5 2.1.5.6 2.1.5.7 2.1.5.8 2.1.5.9 2.1.5.10 2.1.6.1 2.1.6.2 2.1.6.3 2.1.6.4
2.1.6.5 2.1.6.6 2.1.6.7 2.1.6.8 2.1.6.9 2.1.6.10 2.2.1.1 2.2.1.2 2.2.1.3 2.2.1.4 2.2.1.5 2.2.1.6 2.2.1.7
2.2.1.8 2.2.1.9 2.2.1.10 2.2.2.1 2.2.2.2 2.2.2.3 2.2.2.4 2.2.2.5 2.2.2.6 2.2.2.7 2.2.2.8 2.2.2.9 2.2.2.10
2.2.3.1 2.2.3.2 2.2.3.3 2.2.3.4 2.2.3.5 2.2.3.6 2.2.3.7 2.2.3.8 2.2.3.9 2.2.3.10 2.2.4.1 2.2.4.2 2.2.4.3
2.2.4.4 2.2.4.5 2.2.4.6 2.2.4.7 2.2.4.8 2.2.4.9 2.2.4.10 2.2.5.1 2.2.5.2 2.2.5.3 2.2.5.4 2.2.5.5 2.2.5.6
2.2.5.7 2.2.5.8 2.2.5.9 2.2.5.10 2.2.6.1 2.2.6.2 2.2.6.3 2.2.6.4 2.2.6.5 2.2.6.6 2.2.6.7 2.2.6.8 2.2.6.9
2.2.6.10 2.3.1.1 2.3.1.2 2.3.1.3 2.3.1.4 2.3.1.5 2.3.1.6 2.3.1.7 2.3.1.8 2.3.1.9 2.3.1.10 2.3.2.1 2.3.2.2
2.3.2.3 2.3.2.4 2.3.2.5 2.3.2.6 2.3.2.7 2.3.2.8 2.3.2.9 2.3.2.10 2.3.3.1 2.3.3.2 2.3.3.3 2.3.3.4 2.3.3.5
2.3.3.6 2.3.3.7 2.3.3.8 2.3.3.9 2.3.3.10 2.3.4.1 2.3.4.2 2.3.4.3 2.3.4.4 2.3.4.5 2.3.4.6 2.3.4.7 2.3.4.8
2.3.4.9 2.3.4.10 2.3.5.1 2.3.5.2 2.3.5.3 2.3.5.4 2.3.5.5 2.3.5.6 2.3.5.7 2.3.5.8 2.3.5.9 2.3.5.10 2.3.6.1
2.3.6.2 2.3.6.3 2.3.6.4 2.3.6.5 2.3.6.6 2.3.6.7 2.3.6.8 2.3.6.9 2.3.6.10 2.4.1.1 2.4.1.2 2.4.1.3 2.4.1.4
2.4.1.5 2.4.1.6 2.4.1.7 2.4.1.8 2.4.1.9 2.4.1.10 2.4.2.1 2.4.2.2 2.4.2.3 2.4.2.4 2.4.2.5 2.4.2.6 2.4.2.7
2.4.2.8 2.4.2.9 2.4.2.10 2.4.3.1 2.4.3.2 2.4.3.3 2.4.3.4 2.4.3.5 2.4.3.6 2.4.3.7 2.4.3.8 2.4.3.9 2.4.3.10
2.4.4.1 2.4.4.2 2.4.4.3 2.4.4.4 2.4.4.5 2.4.4.6 2.4.4.7 2.4.4.8 2.4.4.9 2.4.4.10 2.4.5.1 2.4.5.2 2.4.5.3
2.4.5.4 2.4.5.5 2.4.5.6 2.4.5.7 2.4.5.8 2.4.5.9 2.4.5.10 2.4.6.1 2.4.6.2 2.4.6.3 2.4.6.4 2.4.6.5 2.4.6.6
2.4.6.7 2.4.6.8 2.4.6.9 2.4.6.10 2.5.1.1 2.5.1.2 2.5.1.3 2.5.1.4 2.5.1.5 2.5.1.6 2.5.1.7 2.5.1.8 2.5.1.9
2.5.1.10 2.5.2.1 2.5.2.2 2.5.2.3 2.5.2.4 2.5.2.5 2.5.2.6 2.5.2.7 2.5.2.8 2.5.2.9 2.5.2.10 2.5.3.1 2.5.3.2
2.5.3.3 2.5.3.4 2.5.3.5 2.5.3.6 2.5.3.7 2.5.3.8 2.5.3.9 2.5.3.10 2.5.4.1 2.5.4.2 2.5.4.3 2.5.4.4 2.5.4.5
2.5.4.6 2.5.4.7 2.5.4.8 2.5.4.9 2.5.4.10 2.5.5.1 2.5.5.2 2.5.5.3 2.5.5.4 2.5.5.5 2.5.5.6 2.5.5.7 2.5.5.8
2.5.5.9 2.5.5.10 2.5.6.1 2.5.6.2 2.5.6.3 2.5.6.4 2.5.6.5 2.5.6.6 2.5.6.7 2.5.6.8 2.5.6.9 2.5.6.10 2.6.1.1
2.6.1.2 2.6.1.3 2.6.1.4 2.6.1.5 2.6.1.6 2.6.1.7 2.6.1.8 2.6.1.9 2.6.1.10 2.6.2.1 2.6.2.2 2.6.2.3 2.6.2.4
2.6.2.5 2.6.2.6 2.6.2.7 2.6.2.8 2.6.2.9 2.6.2.10 2.6.3.1 2.6.3.2 2.6.3.3 2.6.3.4 2.6.3.5 2.6.3.6 2.6.3.7
2.6.3.8 2.6.3.9 2.6.3.10 2.6.4.1 2.6.4.2 2.6.4.3 2.6.4.4 2.6.4.5 2.6.4.6 2.6.4.7 2.6.4.8 2.6.4.9 2.6.4.10
2.6.5.1 2.6.5.2 2.6.5.3 2.6.5.4 2.6.5.5 2.6.5.6 2.6.5.7 2.6.5.8 2.6.5.9 2.6.5.10 2.6.6.1 2.6.6.2 2.6.6.3
2.6.6.4 2.6.6.5 2.6.6.6 2.6.6.7 2.6.6.8 2.6.6.9 2.6.6.10 2.7.1.1 2.7.1.2 2.7.1.3 2.7.1.4 2.7.1.5 2.7.1.6
2.7.1.7 2.7.1.8 2.7.1.9 2.7.1.10 2.7.2.1 2.7.2.2 2.7.2.3 2.7.2.4 2.7.2.5 2.7.2.6 2.7.2.7 2.7.2.8 2.7.2.9
2.7.2.10 2.7.3.1 2.7.3.2 2.7.3.3 2.7.3.4 2.7.3.5 2.7.3.6 2.7.3.7 2.7.3.8 2.7.3.9 2.7.3.10 2.7.4.1 2.7.4.2
2.7.4.3 2.7.4.4 2.7.4.5 2.7.4.6 2.7.4.7 2.7.4.8 2.7.4.9 2.7.4.10 2.7.5.1 2.7.5.2 2.7.5.3 2.7.5.4 2.7.5.5
2.7.5.6 2.7.5.7 2.7.5.8 2.7.5.9 2.7.5.10 2.7.6.1 2.7.6.2 2.7.6.3 2.7.6.4 2.7.6.5 2.7.6.6 2.7.6.7 2.7.6.8
2.7.6.9 2.7.6.10 2.8.1.1 2.8.1.2 2.8.1.3 2.8.1.4 2.8.1.5 2.8.1.6 2.8.1.7 2.8.1.8 2.8.1.9 2.8.1.10 2.8.2.1
2.8.2.2 2.8.2.3 2.8.2.4 2.8.2.5 2.8.2.6 2.8.2.7 2.8.2.8 2.8.2.9 2.8.2.10 2.8.3.1 2.8.3.2 2.8.3.3 2.8.3.4
2.8.3.5 2.8.3.6 2.8.3.7 2.8.3.8 2.8.3.9 2.8.3.10 2.8.4.1 2.8.4.2 2.8.4.3 2.8.4.4 2.8.4.5 2.8.4.6 2.8.4.7
2.8.4.8 2.8.4.9 2.8.4.10 2.8.5.1 2.8.5.2 2.8.5.3 2.8.5.4 2.8.5.5 2.8.5.6 2.8.5.7 2.8.5.8 2.8.5.9 2.8.5.10
2.8.6.1 2.8.6.2 2.8.6.3 2.8.6.4 2.8.6.5 2.8.6.6 2.8.6.7 2.8.6.8 2.8.6.9 2.8.6.10 2.9.1.1 2.9.1.2 2.9.1.3
2.9.1.4 2.9.1.5 2.9.1.6 2.9.1.7 2.9.1.8 2.9.1.9 2.9.1.10 2.9.2.1 2.9.2.2 2.9.2.3 2.9.2.4 2.9.2.5 2.9.2.6
2.9.2.7 2.9.2.8 2.9.2.9 2.9.2.10 2.9.3.1 2.9.3.2 2.9.3.3 2.9.3.4 2.9.3.5 2.9.3.6 2.9.3.7 2.9.3.8 2.9.3.9
2.9.3.10 2.9.4.1 2.9.4.2 2.9.4.3 2.9.4.4 2.9.4.5 2.9.4.6 2.9.4.7 2.9.4.8 2.9.4.9 2.9.4.10 2.9.5.1 2.9.5.2
2.9.5.3 2.9.5.4 2.9.5.5 2.9.5.6 2.9.5.7 2.9.5.8 2.9.5.9 2.9.5.10 2.9.6.1 2.9.6.2 2.9.6.3 2.9.6.4 2.9.6.5
2.9.6.6 2.9.6.7 2.9.6.8 2.9.6.9 2.9.6.10 2.10.1.1 2.10.1.2 2.10.1.3 2.10.1.4 2.10.1.5 2.10.1.6 2.10.1.7
2.10.1.8 2.10.1.9 2.10.1.10 2.10.2.1 2.10.2.2 2.10.2.3 2.10.2.4 2.10.2.5 2.10.2.6 2.10.2.7 2.10.2.8
2.10.2.9 2.10.2.10 2.10.3.1 2.10.3.2 2.10.3.3 2.10.3.4 2.10.3.5 2.10.3.6 2.10.3.7 2.10.3.8 2.10.3.9
2.10.3.10 2.10.4.1 2.10.4.2 2.10.4.3 2.10.4.4 2.10.4.5 2.10.4.6 2.10.4.7 2.10.4.8 2.10.4.9 2.10.4.10
2.10.5.1 2.10.5.2 2.10.5.3 2.10.5.4 2.10.5.5 2.10.5.6 2.10.5.7 2.10.5.8 2.10.5.9 2.10.5.10 2.10.6.1
2.10.6.2 2.10.6.3 2.10.6.4 2.10.6.5 2.10.6.6 2.10.6.7 2.10.6.8 2.10.6.9 2.10.6.10 2.11.1.1 2.11.1.2
2.11.1.3 2.11.1.4 2.11.1.5 2.11.1.6 2.11.1.7 2.11.1.8 2.11.1.9 2.11.1.10 2.11.2.1 2.11.2.2 2.11.2.3
2.11.2.4 2.11.2.5 2.11.2.6 2.11.2.7 2.11.2.8 2.11.2.9 2.11.2.10 2.11.3.1 2.11.3.2 2.11.3.3 2.11.3.4
2.11.3.5 2.11.3.6 2.11.3.7 2.11.3.8 2.11.3.9 2.11.3.10 2.11.4.1 2.11.4.2 2.11.4.3 2.11.4.4 2.11.4.5
2.11.4.6 2.11.4.7 2.11.4.8 2.11.4.9 2.11.4.10 2.11.5.1 2.11.5.2 2.11.5.3 2.11.5.4 2.11.5.5 2.11.5.6
2.11.5.7 2.11.5.8 2.11.5.9 2.11.5.10 2.11.6.1 2.11.6.2 2.11.6.3 2.11.6.4 2.11.6.5 2.11.6.6 2.11.6.7
2.11.6.8 2.11.6.9 2.11.6.10 2.12.1.1 2.12.1.2 2.12.1.3 2.12.1.4 2.12.1.5 2.12.1.6 2.12.1.7 2.12.1.8

[0067]

2.12.1.9 2.12.1.10 2.12.2.1 2.12.2.2 2.12.2.3 2.12.2.4 2.12.2.5 2.12.2.6 2.12.2.7 2.12.2.8 2.12.2.9
2.12.2.10 2.12.3.1 2.12.3.2 2.12.3.3 2.12.3.4 2.12.3.5 2.12.3.6 2.12.3.7 2.12.3.8 2.12.3.9 2.12.3.10
2.12.4.1 2.12.4.2 2.12.4.3 2.12.4.4 2.12.4.5 2.12.4.6 2.12.4.7 2.12.4.8 2.12.4.9 2.12.4.10 2.12.5.1
2.12.5.2 2.12.5.3 2.12.5.4 2.12.5.5 2.12.5.6 2.12.5.7 2.12.5.8 2.12.5.9 2.12.5.10 2.12.6.1 2.12.6.2
2.12.6.3 2.12.6.4 2.12.6.5 2.12.6.6 2.12.6.7 2.12.6.8 2.12.6.9 2.12.6.10 2.13.1.1 2.13.1.2 2.13.1.3
2.13.1.4 2.13.1.5 2.13.1.6 2.13.1.7 2.13.1.8 2.13.1.9 2.13.1.10 2.13.2.1 2.13.2.2 2.13.2.3 2.13.2.4
2.13.2.5 2.13.2.6 2.13.2.7 2.13.2.8 2.13.2.9 2.13.2.10 2.13.3.1 2.13.3.2 2.13.3.3 2.13.3.4 2.13.3.5
2.13.3.6 2.13.3.7 2.13.3.8 2.13.3.9 2.13.3.10 2.13.4.1 2.13.4.2 2.13.4.3 2.13.4.4 2.13.4.5 2.13.4.6
2.13.4.7 2.13.4.8 2.13.4.9 2.13.4.10 2.13.5.1 2.13.5.2 2.13.5.3 2.13.5.4 2.13.5.5 2.13.5.6 2.13.5.7
2.13.5.8 2.13.5.9 2.13.5.10 2.13.6.1 2.13.6.2 2.13.6.3 2.13.6.4 2.13.6.5 2.13.6.6 2.13.6.7 2.13.6.8
2.13.6.9 2.13.6.10 2.14.1.1 2.14.1.2 2.14.1.3 2.14.1.4 2.14.1.5 2.14.1.6 2.14.1.7 2.14.1.8 2.14.1.9
2.14.1.10 2.14.2.1 2.14.2.2 2.14.2.3 2.14.2.4 2.14.2.5 2.14.2.6 2.14.2.7 2.14.2.8 2.14.2.9 2.14.2.10
2.14.3.1 2.14.3.2 2.14.3.3 2.14.3.4 2.14.3.5 2.14.3.6 2.14.3.7 2.14.3.8 2.14.3.9 2.14.3.10 2.14.4.1
2.14.4.2 2.14.4.3 2.14.4.4 2.14.4.5 2.14.4.6 2.14.4.7 2.14.4.8 2.14.4.9 2.14.4.10 2.14.5.1 2.14.5.2
2.14.5.3 2.14.5.4 2.14.5.5 2.14.5.6 2.14.5.7 2.14.5.8 2.14.5.9 2.14.5.10 2.14.6.1 2.14.6.2 2.14.6.3
2.14.6.4 2.14.6.5 2.14.6.6 2.14.6.7 2.14.6.8 2.14.6.9 2.14.6.10 2.15.1.1 2.15.1.2 2.15.1.3 2.15.1.4
2.15.1.5 2.15.1.6 2.15.1.7 2.15.1.8 2.15.1.9 2.15.1.10 2.15.2.1 2.15.2.2 2.15.2.3 2.15.2.4 2.15.2.5
2.15.2.6 2.15.2.7 2.15.2.8 2.15.2.9 2.15.2.10 2.15.3.1 2.15.3.2 2.15.3.3 2.15.3.4 2.15.3.5 2.15.3.6
2.15.3.7 2.15.3.8 2.15.3.9 2.15.3.10 2.15.4.1 2.15.4.2 2.15.4.3 2.15.4.4 2.15.4.5 2.15.4.6 2.15.4.7
2.15.4.8 2.15.4.9 2.15.4.10 2.15.5.1 2.15.5.2 2.15.5.3 2.15.5.4 2.15.5.5 2.15.5.6 2.15.5.7 2.15.5.8
2.15.5.9 2.15.5.10 2.15.6.1 2.15.6.2 2.15.6.3 2.15.6.4 2.15.6.5 2.15.6.6 2.15.6.7 2.15.6.8 2.15.6.9
2.15.6.10 2.16.1.1 2.16.1.2 2.16.1.3 2.16.1.4 2.16.1.5 2.16.1.6 2.16.1.7 2.16.1.8 2.16.1.9 2.16.1.10
2.16.2.1 2.16.2.2 2.16.2.3 2.16.2.4 2.16.2.5 2.16.2.6 2.16.2.7 2.16.2.8 2.16.2.9 2.16.2.10 2.16.3.1
2.16.3.2 2.16.3.3 2.16.3.4 2.16.3.5 2.16.3.6 2.16.3.7 2.16.3.8 2.16.3.9 2.16.3.10 2.16.4.1 2.16.4.2
2.16.4.3 2.16.4.4 2.16.4.5 2.16.4.6 2.16.4.7 2.16.4.8 2.16.4.9 2.16.4.10 2.16.5.1 2.16.5.2 2.16.5.3
2.16.5.4 2.16.5.5 2.16.5.6 2.16.5.7 2.16.5.8 2.16.5.9 2.16.5.10 2.16.6.1 2.16.6.2 2.16.6.3 2.16.6.4
2.16.6.5 2.16.6.6 2.16.6.7 2.16.6.8 2.16.6.9 2.16.6.10 2.17.1.1 2.17.1.2 2.17.1.3 2.17.1.4 2.17.1.5
2.17.1.6 2.17.1.7 2.17.1.8 2.17.1.9 2.17.1.10 2.17.2.1 2.17.2.2 2.17.2.3 2.17.2.4 2.17.2.5 2.17.2.6
2.17.2.7 2.17.2.8 2.17.2.9 2.17.2.10 2.17.3.1 2.17.3.2 2.17.3.3 2.17.3.4 2.17.3.5 2.17.3.6 2.17.3.7
2.17.3.8 2.17.3.9 2.17.3.10 2.17.4.1 2.17.4.2 2.17.4.3 2.17.4.4 2.17.4.5 2.17.4.6 2.17.4.7 2.17.4.8
2.17.4.9 2.17.4.10 2.17.5.1 2.17.5.2 2.17.5.3 2.17.5.4 2.17.5.5 2.17.5.6 2.17.5.7 2.17.5.8 2.17.5.9
2.17.5.10 2.17.6.1 2.17.6.2 2.17.6.3 2.17.6.4 2.17.6.5 2.17.6.6 2.17.6.7 2.17.6.8 2.17.6.9 2.17.6.10
2.18.1.1 2.18.1.2 2.18.1.3 2.18.1.4 2.18.1.5 2.18.1.6 2.18.1.7 2.18.1.8 2.18.1.9 2.18.1.10 2.18.2.1
2.18.2.2 2.18.2.3 2.18.2.4 2.18.2.5 2.18.2.6 2.18.2.7 2.18.2.8 2.18.2.9 2.18.2.10 2.18.3.1 2.18.3.2
2.18.3.3 2.18.3.4 2.18.3.5 2.18.3.6 2.18.3.7 2.18.3.8 2.18.3.9 2.18.3.10 2.18.4.1 2.18.4.2 2.18.4.3
2.18.4.4 2.18.4.5 2.18.4.6 2.18.4.7 2.18.4.8 2.18.4.9 2.18.4.10 2.18.5.1 2.18.5.2 2.18.5.3 2.18.5.4
2.18.5.5 2.18.5.6 2.18.5.7 2.18.5.8 2.18.5.9 2.18.5.10 2.18.6.1 2.18.6.2 2.18.6.3 2.18.6.4 2.18.6.5
2.18.6.6 2.18.6.7 2.18.6.8 2.18.6.9 2.18.6.10 2.19.1.1 2.19.1.2 2.19.1.3 2.19.1.4 2.19.1.5 2.19.1.6
2.19.1.7 2.19.1.8 2.19.1.9 2.19.1.10 2.19.2.1 2.19.2.2 2.19.2.3 2.19.2.4 2.19.2.5 2.19.2.6 2.19.2.7
2.19.2.8 2.19.2.9 2.19.2.10 2.19.3.1 2.19.3.2 2.19.3.3 2.19.3.4 2.19.3.5 2.19.3.6 2.19.3.7 2.19.3.8
2.19.3.9 2.19.3.10 2.19.4.1 2.19.4.2 2.19.4.3 2.19.4.4 2.19.4.5 2.19.4.6 2.19.4.7 2.19.4.8 2.19.4.9
2.19.4.10 2.19.5.1 2.19.5.2 2.19.5.3 2.19.5.4 2.19.5.5 2.19.5.6 2.19.5.7 2.19.5.8 2.19.5.9 2.19.5.10
2.19.6.1 2.19.6.2 2.19.6.3 2.19.6.4 2.19.6.5 2.19.6.6 2.19.6.7 2.19.6.8 2.19.6.9 2.19.6.10 2.20.1.1
2.20.1.2 2.20.1.3 2.20.1.4 2.20.1.5 2.20.1.6 2.20.1.7 2.20.1.8 2.20.1.9 2.20.1.10 2.20.2.1 2.20.2.2
2.20.2.3 2.20.2.4 2.20.2.5 2.20.2.6 2.20.2.7 2.20.2.8 2.20.2.9 2.20.2.10 2.20.3.1 2.20.3.2 2.20.3.3
2.20.3.4 2.20.3.5 2.20.3.6 2.20.3.7 2.20.3.8 2.20.3.9 2.20.3.10 2.20.4.1 2.20.4.2 2.20.4.3 2.20.4.4
2.20.4.5 2.20.4.6 2.20.4.7 2.20.4.8 2.20.4.9 2.20.4.10 2.20.5.1 2.20.5.2 2.20.5.3 2.20.5.4 2.20.5.5
2.20.5.6 2.20.5.7 2.20.5.8 2.20.5.9 2.20.5.10 2.20.6.1 2.20.6.2 2.20.6.3 2.20.6.4 2.20.6.5 2.20.6.6
2.20.6.7 2.20.6.8 2.20.6.9 2.20.6.10 2.21.1.1 2.21.1.2 2.21.1.3 2.21.1.4 2.21.1.5 2.21.1.6 2.21.1.7
2.21.1.8 2.21.1.9 2.21.1.10 2.21.2.1 2.21.2.2 2.21.2.3 2.21.2.4 2.21.2.5 2.21.2.6 2.21.2.7 2.21.2.8
2.21.2.9 2.21.2.10 2.21.3.1 2.21.3.2 2.21.3.3 2.21.3.4 2.21.3.5 2.21.3.6 2.21.3.7 2.21.3.8 2.21.3.9
2.21.3.10 2.21.4.1 2.21.4.2 2.21.4.3 2.21.4.4 2.21.4.5 2.21.4.6 2.21.4.7 2.21.4.8 2.21.4.9 2.21.4.10
2.21.5.1 2.21.5.2 2.21.5.3 2.21.5.4 2.21.5.5 2.21.5.6 2.21.5.7 2.21.5.8 2.21.5.9 2.21.5.10 2.21.6.1
2.21.6.2 2.21.6.3 2.21.6.4 2.21.6.5 2.21.6.6 2.21.6.7 2.21.6.8 2.21.6.9 2.21.6.10 2.22.1.1 2.22.1.2
2.22.1.3 2.22.1.4 2.22.1.5 2.22.1.6 2.22.1.7 2.22.1.8 2.22.1.9 2.22.1.10 2.22.2.1 2.22.2.2 2.22.2.3
2.22.2.4 2.22.2.5 2.22.2.6 2.22.2.7 2.22.2.8 2.22.2.9 2.22.2.10 2.22.3.1 2.22.3.2 2.22.3.3 2.22.3.4
2.22.3.5 2.22.3.6 2.22.3.7 2.22.3.8 2.22.3.9 2.22.3.10 2.22.4.1 2.22.4.2 2.22.4.3 2.22.4.4 2.22.4.5

[0068]

2.22.4.6	2.22.4.7	2.22.4.8	2.22.4.9	2.22.4.10	2.22.5.1	2.22.5.2	2.22.5.3	2.22.5.4	2.22.5.5	2.22.5.6
2.22.5.7	2.22.5.8	2.22.5.9	2.22.5.10	2.22.6.1	2.22.6.2	2.22.6.3	2.22.6.4	2.22.6.5	2.22.6.6	2.22.6.7
2.22.6.8	2.22.6.9	2.22.6.10	2.23.1.1	2.23.1.2	2.23.1.3	2.23.1.4	2.23.1.5	2.23.1.6	2.23.1.7	2.23.1.8
2.23.1.9	2.23.1.10	2.23.2.1	2.23.2.2	2.23.2.3	2.23.2.4	2.23.2.5	2.23.2.6	2.23.2.7	2.23.2.8	2.23.2.9
2.23.2.10	2.23.3.1	2.23.3.2	2.23.3.3	2.23.3.4	2.23.3.5	2.23.3.6	2.23.3.7	2.23.3.8	2.23.3.9	2.23.3.10
2.23.4.1	2.23.4.2	2.23.4.3	2.23.4.4	2.23.4.5	2.23.4.6	2.23.4.7	2.23.4.8	2.23.4.9	2.23.4.10	2.23.5.1
2.23.5.2	2.23.5.3	2.23.5.4	2.23.5.5	2.23.5.6	2.23.5.7	2.23.5.8	2.23.5.9	2.23.5.10	2.23.6.1	2.23.6.2
2.23.6.3	2.23.6.4	2.23.6.5	2.23.6.6	2.23.6.7	2.23.6.8	2.23.6.9	2.23.6.10	2.24.1.1	2.24.1.2	2.24.1.3
2.24.1.4	2.24.1.5	2.24.1.6	2.24.1.7	2.24.1.8	2.24.1.9	2.24.1.10	2.24.2.1	2.24.2.2	2.24.2.3	2.24.2.4
2.24.2.5	2.24.2.6	2.24.2.7	2.24.2.8	2.24.2.9	2.24.2.10	2.24.3.1	2.24.3.2	2.24.3.3	2.24.3.4	2.24.3.5
2.24.3.6	2.24.3.7	2.24.3.8	2.24.3.9	2.24.3.10	2.24.4.1	2.24.4.2	2.24.4.3	2.24.4.4	2.24.4.5	2.24.4.6
2.24.4.7	2.24.4.8	2.24.4.9	2.24.4.10	2.24.5.1	2.24.5.2	2.24.5.3	2.24.5.4	2.24.5.5	2.24.5.6	2.24.5.7
2.24.5.8	2.24.5.9	2.24.5.10	2.24.6.1	2.24.6.2	2.24.6.3	2.24.6.4	2.24.6.5	2.24.6.6	2.24.6.7	2.24.6.8
2.24.6.9	2.24.6.10	2.25.1.1	2.25.1.2	2.25.1.3	2.25.1.4	2.25.1.5	2.25.1.6	2.25.1.7	2.25.1.8	2.25.1.9
2.25.1.10	2.25.2.1	2.25.2.2	2.25.2.3	2.25.2.4	2.25.2.5	2.25.2.6	2.25.2.7	2.25.2.8	2.25.2.9	2.25.2.10
2.25.3.1	2.25.3.2	2.25.3.3	2.25.3.4	2.25.3.5	2.25.3.6	2.25.3.7	2.25.3.8	2.25.3.9	2.25.3.10	2.25.4.1
2.25.4.2	2.25.4.3	2.25.4.4	2.25.4.5	2.25.4.6	2.25.4.7	2.25.4.8	2.25.4.9	2.25.4.10	2.25.5.1	2.25.5.2
2.25.5.3	2.25.5.4	2.25.5.5	2.25.5.6	2.25.5.7	2.25.5.8	2.25.5.9	2.25.5.10	2.25.6.1	2.25.6.2	2.25.6.3
2.25.6.4	2.25.6.5	2.25.6.6	2.25.6.7	2.25.6.8	2.25.6.9	2.25.6.10	3.1.1.1	3.1.1.2	3.1.1.3	3.1.1.4
3.1.1.5	3.1.1.6	3.1.1.7	3.1.1.8	3.1.1.9	3.1.1.10	3.1.2.1	3.1.2.2	3.1.2.3	3.1.2.4	3.1.2.5
3.1.2.6	3.1.2.7	3.1.2.8	3.1.2.9	3.1.2.10	3.1.3.1	3.1.3.2	3.1.3.3	3.1.3.4	3.1.3.5	3.1.3.6
3.1.3.7	3.1.3.8	3.1.3.9	3.1.3.10	3.1.4.1	3.1.4.2	3.1.4.3	3.1.4.4	3.1.4.5	3.1.4.6	3.1.4.7
3.1.4.8	3.1.4.9	3.1.4.10	3.1.5.1	3.1.5.2	3.1.5.3	3.1.5.4	3.1.5.5	3.1.5.6	3.1.5.7	3.1.5.8
3.1.5.9	3.1.5.10	3.1.6.1	3.1.6.2	3.1.6.3	3.1.6.4	3.1.6.5	3.1.6.6	3.1.6.7	3.1.6.8	3.1.6.9
3.1.6.10	3.2.1.1	3.2.1.2	3.2.1.3	3.2.1.4	3.2.1.5	3.2.1.6	3.2.1.7	3.2.1.8	3.2.1.9	3.2.1.10
3.2.2.1	3.2.2.2	3.2.2.3	3.2.2.4	3.2.2.5	3.2.2.6	3.2.2.7	3.2.2.8	3.2.2.9	3.2.2.10	3.2.3.1
3.2.3.2	3.2.3.3	3.2.3.4	3.2.3.5	3.2.3.6	3.2.3.7	3.2.3.8	3.2.3.9	3.2.3.10	3.2.4.1	3.2.4.2
3.2.4.3	3.2.4.4	3.2.4.5	3.2.4.6	3.2.4.7	3.2.4.8	3.2.4.9	3.2.4.10	3.2.5.1	3.2.5.2	3.2.5.3
3.2.5.4	3.2.5.5	3.2.5.6	3.2.5.7							

[0069]

3.9.2.10 3.9.3.1 3.9.3.2 3.9.3.3 3.9.3.4 3.9.3.5 3.9.3.6 3.9.3.7 3.9.3.8 3.9.3.9 3.9.3.10 3.9.4.1 3.9.4.2
3.9.4.3 3.9.4.4 3.9.4.5 3.9.4.6 3.9.4.7 3.9.4.8 3.9.4.9 3.9.4.10 3.9.5.1 3.9.5.2 3.9.5.3 3.9.5.4 3.9.5.5
3.9.5.6 3.9.5.7 3.9.5.8 3.9.5.9 3.9.5.10 3.9.6.1 3.9.6.2 3.9.6.3 3.9.6.4 3.9.6.5 3.9.6.6 3.9.6.7 3.9.6.8
3.9.6.9 3.9.6.10 3.10.1.1 3.10.1.2 3.10.1.3 3.10.1.4 3.10.1.5 3.10.1.6 3.10.1.7 3.10.1.8 3.10.1.9
3.10.1.10 3.10.2.1 3.10.2.2 3.10.2.3 3.10.2.4 3.10.2.5 3.10.2.6 3.10.2.7 3.10.2.8 3.10.2.9 3.10.2.10
3.10.3.1 3.10.3.2 3.10.3.3 3.10.3.4 3.10.3.5 3.10.3.6 3.10.3.7 3.10.3.8 3.10.3.9 3.10.3.10 3.10.4.1
3.10.4.2 3.10.4.3 3.10.4.4 3.10.4.5 3.10.4.6 3.10.4.7 3.10.4.8 3.10.4.9 3.10.4.10 3.10.5.1 3.10.5.2
3.10.5.3 3.10.5.4 3.10.5.5 3.10.5.6 3.10.5.7 3.10.5.8 3.10.5.9 3.10.5.10 3.10.6.1 3.10.6.2 3.10.6.3
3.10.6.4 3.10.6.5 3.10.6.6 3.10.6.7 3.10.6.8 3.10.6.9 3.10.6.10 3.11.1.1 3.11.1.2 3.11.1.3 3.11.1.4
3.11.1.5 3.11.1.6 3.11.1.7 3.11.1.8 3.11.1.9 3.11.1.10 3.11.2.1 3.11.2.2 3.11.2.3 3.11.2.4 3.11.2.5
3.11.2.6 3.11.2.7 3.11.2.8 3.11.2.9 3.11.2.10 3.11.3.1 3.11.3.2 3.11.3.3 3.11.3.4 3.11.3.5 3.11.3.6
3.11.3.7 3.11.3.8 3.11.3.9 3.11.3.10 3.11.4.1 3.11.4.2 3.11.4.3 3.11.4.4 3.11.4.5 3.11.4.6 3.11.4.7
3.11.4.8 3.11.4.9 3.11.4.10 3.11.5.1 3.11.5.2 3.11.5.3 3.11.5.4 3.11.5.5 3.11.5.6 3.11.5.7 3.11.5.8
3.11.5.9 3.11.5.10 3.11.6.1 3.11.6.2 3.11.6.3 3.11.6.4 3.11.6.5 3.11.6.6 3.11.6.7 3.11.6.8 3.11.6.9
3.11.6.10 3.12.1.1 3.12.1.2 3.12.1.3 3.12.1.4 3.12.1.5 3.12.1.6 3.12.1.7 3.12.1.8 3.12.1.9 3.12.1.10
3.12.2.1 3.12.2.2 3.12.2.3 3.12.2.4 3.12.2.5 3.12.2.6 3.12.2.7 3.12.2.8 3.12.2.9 3.12.2.10 3.12.3.1
3.12.3.2 3.12.3.3 3.12.3.4 3.12.3.5 3.12.3.6 3.12.3.7 3.12.3.8 3.12.3.9 3.12.3.10 3.12.4.1 3.12.4.2
3.12.4.3 3.12.4.4 3.12.4.5 3.12.4.6 3.12.4.7 3.12.4.8 3.12.4.9 3.12.4.10 3.12.5.1 3.12.5.2 3.12.5.3
3.12.5.4 3.12.5.5 3.12.5.6 3.12.5.7 3.12.5.8 3.12.5.9 3.12.5.10 3.12.6.1 3.12.6.2 3.12.6.3 3.12.6.4
3.12.6.5 3.12.6.6 3.12.6.7 3.12.6.8 3.12.6.9 3.12.6.10 3.13.1.1 3.13.1.2 3.13.1.3 3.13.1.4 3.13.1.5
3.13.1.6 3.13.1.7 3.13.1.8 3.13.1.9 3.13.1.10 3.13.2.1 3.13.2.2 3.13.2.3 3.13.2.4 3.13.2.5 3.13.2.6
3.13.2.7 3.13.2.8 3.13.2.9 3.13.2.10 3.13.3.1 3.13.3.2 3.13.3.3 3.13.3.4 3.13.3.5 3.13.3.6 3.13.3.7
3.13.3.8 3.13.3.9 3.13.3.10 3.13.4.1 3.13.4.2 3.13.4.3 3.13.4.4 3.13.4.5 3.13.4.6 3.13.4.7 3.13.4.8
3.13.4.9 3.13.4.10 3.13.5.1 3.13.5.2 3.13.5.3 3.13.5.4 3.13.5.5 3.13.5.6 3.13.5.7 3.13.5.8 3.13.5.9
3.13.5.10 3.13.6.1 3.13.6.2 3.13.6.3 3.13.6.4 3.13.6.5 3.13.6.6 3.13.6.7 3.13.6.8 3.13.6.9 3.13.6.10
3.14.1.1 3.14.1.2 3.14.1.3 3.14.1.4 3.14.1.5 3.14.1.6 3.14.1.7 3.14.1.8 3.14.1.9 3.14.1.10 3.14.2.1
3.14.2.2 3.14.2.3 3.14.2.4 3.14.2.5 3.14.2.6 3.14.2.7 3.14.2.8 3.14.2.9 3.14.2.10 3.14.3.1 3.14.3.2
3.14.3.3 3.14.3.4 3.14.3.5 3.14.3.6 3.14.3.7 3.14.3.8 3.14.3.9 3.14.3.10 3.14.4.1 3.14.4.2 3.14.4.3
3.14.4.4 3.14.4.5 3.14.4.6 3.14.4.7 3.14.4.8 3.14.4.9 3.14.4.10 3.14.5.1 3.14.5.2 3.14.5.3 3.14.5.4
3.14.5.5 3.14.5.6 3.14.5.7 3.14.5.8 3.14.5.9 3.14.5.10 3.14.6.1 3.14.6.2 3.14.6.3 3.14.6.4 3.14.6.5
3.14.6.6 3.14.6.7 3.14.6.8 3.14.6.9 3.14.6.10 3.15.1.1 3.15.1.2 3.15.1.3 3.15.1.4 3.15.1.5 3.15.1.6
3.15.1.7 3.15.1.8 3.15.1.9 3.15.1.10 3.15.2.1 3.15.2.2 3.15.2.3 3.15.2.4 3.15.2.5 3.15.2.6 3.15.2.7
3.15.2.8 3.15.2.9 3.15.2.10 3.15.3.1 3.15.3.2 3.15.3.3 3.15.3.4 3.15.3.5 3.15.3.6 3.15.3.7 3.15.3.8
3.15.3.9 3.15.3.10 3.15.4.1 3.15.4.2 3.15.4.3 3.15.4.4 3.15.4.5 3.15.4.6 3.15.4.7 3.15.4.8 3.15.4.9
3.15.4.10 3.15.5.1 3.15.5.2 3.15.5.3 3.15.5.4 3.15.5.5 3.15.5.6 3.15.5.7 3.15.5.8 3.15.5.9 3.15.5.10
3.15.6.1 3.15.6.2 3.15.6.3 3.15.6.4 3.15.6.5 3.15.6.6 3.15.6.7 3.15.6.8 3.15.6.9 3.15.6.10 3.16.1.1
3.16.1.2 3.16.1.3 3.16.1.4 3.16.1.5 3.16.1.6 3.16.1.7 3.16.1.8 3.16.1.9 3.16.1.10 3.16.2.1 3.16.2.2
3.16.2.3 3.16.2.4 3.16.2.5 3.16.2.6 3.16.2.7 3.16.2.8 3.16.2.9 3.16.2.10 3.16.3.1 3.16.3.2 3.16.3.3
3.16.3.4 3.16.3.5 3.16.3.6 3.16.3.7 3.16.3.8 3.16.3.9 3.16.3.10 3.16.4.1 3.16.4.2 3.16.4.3 3.16.4.4
3.16.4.5 3.16.4.6 3.16.4.7 3.16.4.8 3.16.4.9 3.16.4.10 3.16.5.1 3.16.5.2 3.16.5.3 3.16.5.4 3.16.5.5
3.16.5.6 3.16.5.7 3.16.5.8 3.16.5.9 3.16.5.10 3.16.6.1 3.16.6.2 3.16.6.3 3.16.6.4 3.16.6.5 3.16.6.6
3.16.6.7 3.16.6.8 3.16.6.9 3.16.6.10 3.17.1.1 3.17.1.2 3.17.1.3 3.17.1.4 3.17.1.5 3.17.1.6 3.17.1.7
3.17.1.8 3.17.1.9 3.17.1.10 3.17.2.1 3.17.2.2 3.17.2.3 3.17.2.4 3.17.2.5 3.17.2.6 3.17.2.7 3.17.2.8
3.17.2.9 3.17.2.10 3.17.3.1 3.17.3.2 3.17.3.3 3.17.3.4 3.17.3.5 3.17.3.6 3.17.3.7 3.17.3.8 3.17.3.9
3.17.3.10 3.17.4.1 3.17.4.2 3.17.4.3 3.17.4.4 3.17.4.5 3.17.4.6 3.17.4.7 3.17.4.8 3.17.4.9 3.17.4.10
3.17.5.1 3.17.5.2 3.17.5.3 3.17.5.4 3.17.5.5 3.17.5.6 3.17.5.7 3.17.5.8 3.17.5.9 3.17.5.10 3.17.6.1
3.17.6.2 3.17.6.3 3.17.6.4 3.17.6.5 3.17.6.6 3.17.6.7 3.17.6.8 3.17.6.9 3.17.6.10 3.18.1.1 3.18.1.2
3.18.1.3 3.18.1.4 3.18.1.5 3.18.1.6 3.18.1.7 3.18.1.8 3.18.1.9 3.18.1.10 3.18.2.1 3.18.2.2 3.18.2.3
3.18.2.4 3.18.2.5 3.18.2.6 3.18.2.7 3.18.2.8 3.18.2.9 3.18.2.10 3.18.3.1 3.18.3.2 3.18.3.3 3.18.3.4
3.18.3.5 3.18.3.6 3.18.3.7 3.18.3.8 3.18.3.9 3.18.3.10 3.18.4.1 3.18.4.2 3.18.4.3 3.18.4.4 3.18.4.5
3.18.4.6 3.18.4.7 3.18.4.8 3.18.4.9 3.18.4.10 3.18.5.1 3.18.5.2 3.18.5.3 3.18.5.4 3.18.5.5 3.18.5.6
3.18.5.7 3.18.5.8 3.18.5.9 3.18.5.10 3.18.6.1 3.18.6.2 3.18.6.3 3.18.6.4 3.18.6.5 3.18.6.6 3.18.6.7
3.18.6.8 3.18.6.9 3.18.6.10 3.19.1.1 3.19.1.2 3.19.1.3 3.19.1.4 3.19.1.5 3.19.1.6 3.19.1.7 3.19.1.8
3.19.1.9 3.19.1.10 3.19.2.1 3.19.2.2 3.19.2.3 3.19.2.4 3.19.2.5 3.19.2.6 3.19.2.7 3.19.2.8 3.19.2.9
3.19.2.10 3.19.3.1 3.19.3.2 3.19.3.3 3.19.3.4 3.19.3.5 3.19.3.6 3.19.3.7 3.19.3.8 3.19.3.9 3.19.3.10
3.19.4.1 3.19.4.2 3.19.4.3 3.19.4.4 3.19.4.5 3.19.4.6 3.19.4.7 3.19.4.8 3.19.4.9 3.19.4.10 3.19.5.1
3.19.5.2 3.19.5.3 3.19.5.4 3.19.5.5 3.19.5.6 3.19.5.7 3.19.5.8 3.19.5.9 3.19.5.10 3.19.6.1 3.19.6.2

[0070]

[0071]

4.6.1.7 4.6.1.8 4.6.1.9 4.6.1.10 4.6.2.1 4.6.2.2 4.6.2.3 4.6.2.4 4.6.2.5 4.6.2.6 4.6.2.7 4.6.2.8 4.6.2.9
4.6.2.10 4.6.3.1 4.6.3.2 4.6.3.3 4.6.3.4 4.6.3.5 4.6.3.6 4.6.3.7 4.6.3.8 4.6.3.9 4.6.3.10 4.6.4.1 4.6.4.2
4.6.4.3 4.6.4.4 4.6.4.5 4.6.4.6 4.6.4.7 4.6.4.8 4.6.4.9 4.6.4.10 4.6.5.1 4.6.5.2 4.6.5.3 4.6.5.4 4.6.5.5
4.6.5.6 4.6.5.7 4.6.5.8 4.6.5.9 4.6.5.10 4.6.6.1 4.6.6.2 4.6.6.3 4.6.6.4 4.6.6.5 4.6.6.6 4.6.6.7 4.6.6.8
4.6.6.9 4.6.6.10 4.7.1.1 4.7.1.2 4.7.1.3 4.7.1.4 4.7.1.5 4.7.1.6 4.7.1.7 4.7.1.8 4.7.1.9 4.7.1.10 4.7.2.1
4.7.2.2 4.7.2.3 4.7.2.4 4.7.2.5 4.7.2.6 4.7.2.7 4.7.2.8 4.7.2.9 4.7.2.10 4.7.3.1 4.7.3.2 4.7.3.3 4.7.3.4
4.7.3.5 4.7.3.6 4.7.3.7 4.7.3.8 4.7.3.9 4.7.3.10 4.7.4.1 4.7.4.2 4.7.4.3 4.7.4.4 4.7.4.5 4.7.4.6 4.7.4.7
4.7.4.8 4.7.4.9 4.7.4.10 4.7.5.1 4.7.5.2 4.7.5.3 4.7.5.4 4.7.5.5 4.7.5.6 4.7.5.7 4.7.5.8 4.7.5.9 4.7.5.10
4.7.6.1 4.7.6.2 4.7.6.3 4.7.6.4 4.7.6.5 4.7.6.6 4.7.6.7 4.7.6.8 4.7.6.9 4.7.6.10 4.8.1.1 4.8.1.2 4.8.1.3
4.8.1.4 4.8.1.5 4.8.1.6 4.8.1.7 4.8.1.8 4.8.1.9 4.8.1.10 4.8.2.1 4.8.2.2 4.8.2.3 4.8.2.4 4.8.2.5 4.8.2.6
4.8.2.7 4.8.2.8 4.8.2.9 4.8.2.10 4.8.3.1 4.8.3.2 4.8.3.3 4.8.3.4 4.8.3.5 4.8.3.6 4.8.3.7 4.8.3.8 4.8.3.9
4.8.3.10 4.8.4.1 4.8.4.2 4.8.4.3 4.8.4.4 4.8.4.5 4.8.4.6 4.8.4.7 4.8.4.8 4.8.4.9 4.8.4.10 4.8.5.1 4.8.5.2
4.8.5.3 4.8.5.4 4.8.5.5 4.8.5.6 4.8.5.7 4.8.5.8 4.8.5.9 4.8.5.10 4.8.6.1 4.8.6.2 4.8.6.3 4.8.6.4 4.8.6.5
4.8.6.6 4.8.6.7 4.8.6.8 4.8.6.9 4.8.6.10 4.9.1.1 4.9.1.2 4.9.1.3 4.9.1.4 4.9.1.5 4.9.1.6 4.9.1.7 4.9.1.8
4.9.1.9 4.9.1.10 4.9.2.1 4.9.2.2 4.9.2.3 4.9.2.4 4.9.2.5 4.9.2.6 4.9.2.7 4.9.2.8 4.9.2.9 4.9.2.10 4.9.3.1
4.9.3.2 4.9.3.3 4.9.3.4 4.9.3.5 4.9.3.6 4.9.3.7 4.9.3.8 4.9.3.9 4.9.3.10 4.9.4.1 4.9.4.2 4.9.4.3 4.9.4.4
4.9.4.5 4.9.4.6 4.9.4.7 4.9.4.8 4.9.4.9 4.9.4.10 4.9.5.1 4.9.5.2 4.9.5.3 4.9.5.4 4.9.5.5 4.9.5.6 4.9.5.7
4.9.5.8 4.9.5.9 4.9.5.10 4.9.6.1 4.9.6.2 4.9.6.3 4.9.6.4 4.9.6.5 4.9.6.6 4.9.6.7 4.9.6.8 4.9.6.9 4.9.6.10
4.10.1.1 4.10.1.2 4.10.1.3 4.10.1.4 4.10.1.5 4.10.1.6 4.10.1.7 4.10.1.8 4.10.1.9 4.10.1.10 4.10.2.1
4.10.2.2 4.10.2.3 4.10.2.4 4.10.2.5 4.10.2.6 4.10.2.7 4.10.2.8 4.10.2.9 4.10.2.10 4.10.3.1 4.10.3.2
4.10.3.3 4.10.3.4 4.10.3.5 4.10.3.6 4.10.3.7 4.10.3.8 4.10.3.9 4.10.3.10 4.10.4.1 4.10.4.2 4.10.4.3
4.10.4.4 4.10.4.5 4.10.4.6 4.10.4.7 4.10.4.8 4.10.4.9 4.10.4.10 4.10.5.1 4.10.5.2 4.10.5.3 4.10.5.4
4.10.5.5 4.10.5.6 4.10.5.7 4.10.5.8 4.10.5.9 4.10.5.10 4.10.6.1 4.10.6.2 4.10.6.3 4.10.6.4 4.10.6.5
4.10.6.6 4.10.6.7 4.10.6.8 4.10.6.9 4.10.6.10 4.11.1.1 4.11.1.2 4.11.1.3 4.11.1.4 4.11.1.5 4.11.1.6
4.11.1.7 4.11.1.8 4.11.1.9 4.11.1.10 4.11.2.1 4.11.2.2 4.11.2.3 4.11.2.4 4.11.2.5 4.11.2.6 4.11.2.7
4.11.2.8 4.11.2.9 4.11.2.10 4.11.3.1 4.11.3.2 4.11.3.3 4.11.3.4 4.11.3.5 4.11.3.6 4.11.3.7 4.11.3.8
4.11.3.9 4.11.3.10 4.11.4.1 4.11.4.2 4.11.4.3 4.11.4.4 4.11.4.5 4.11.4.6 4.11.4.7 4.11.4.8 4.11.4.9
4.11.4.10 4.11.5.1 4.11.5.2 4.11.5.3 4.11.5.4 4.11.5.5 4.11.5.6 4.11.5.7 4.11.5.8 4.11.5.9 4.11.5.10
4.11.6.1 4.11.6.2 4.11.6.3 4.11.6.4 4.11.6.5 4.11.6.6 4.11.6.7 4.11.6.8 4.11.6.9 4.11.6.10 4.12.1.1
4.12.1.2 4.12.1.3 4.12.1.4 4.12.1.5 4.12.1.6 4.12.1.7 4.12.1.8 4.12.1.9 4.12.1.10 4.12.2.1 4.12.2.2
4.12.2.3 4.12.2.4 4.12.2.5 4.12.2.6 4.12.2.7 4.12.2.8 4.12.2.9 4.12.2.10 4.12.3.1 4.12.3.2 4.12.3.3
4.12.3.4 4.12.3.5 4.12.3.6 4.12.3.7 4.12.3.8 4.12.3.9 4.12.3.10 4.12.4.1 4.12.4.2 4.12.4.3 4.12.4.4
4.12.4.5 4.12.4.6 4.12.4.7 4.12.4.8 4.12.4.9 4.12.4.10 4.12.5.1 4.12.5.2 4.12.5.3 4.12.5.4 4.12.5.5
4.12.5.6 4.12.5.7 4.12.5.8 4.12.5.9 4.12.5.10 4.12.6.1 4.12.6.2 4.12.6.3 4.12.6.4 4.12.6.5 4.12.6.6
4.12.6.7 4.12.6.8 4.12.6.9 4.12.6.10 4.13.1.1 4.13.1.2 4.13.1.3 4.13.1.4 4.13.1.5 4.13.1.6 4.13.1.7
4.13.1.8 4.13.1.9 4.13.1.10 4.13.2.1 4.13.2.2 4.13.2.3 4.13.2.4 4.13.2.5 4.13.2.6 4.13.2.7 4.13.2.8
4.13.2.9 4.13.2.10 4.13.3.1 4.13.3.2 4.13.3.3 4.13.3.4 4.13.3.5 4.13.3.6 4.13.3.7 4.13.3.8 4.13.3.9
4.13.3.10 4.13.4.1 4.13.4.2 4.13.4.3 4.13.4.4 4.13.4.5 4.13.4.6 4.13.4.7 4.13.4.8 4.13.4.9 4.13.4.10
4.13.5.1 4.13.5.2 4.13.5.3 4.13.5.4 4.13.5.5 4.13.5.6 4.13.5.7 4.13.5.8 4.13.5.9 4.13.5.10 4.13.6.1
4.13.6.2 4.13.6.3 4.13.6.4 4.13.6.5 4.13.6.6 4.13.6.7 4.13.6.8 4.13.6.9 4.13.6.10 4.14.1.1 4.14.1.2
4.14.1.3 4.14.1.4 4.14.1.5 4.14.1.6 4.14.1.7 4.14.1.8 4.14.1.9 4.14.1.10 4.14.2.1 4.14.2.2 4.14.2.3
4.14.2.4 4.14.2.5 4.14.2.6 4.14.2.7 4.14.2.8 4.14.2.9 4.14.2.10 4.14.3.1 4.14.3.2 4.14.3.3 4.14.3.4
4.14.3.5 4.14.3.6 4.14.3.7 4.14.3.8 4.14.3.9 4.14.3.10 4.14.4.1 4.14.4.2 4.14.4.3 4.14.4.4 4.14.4.5
4.14.4.6 4.14.4.7 4.14.4.8 4.14.4.9 4.14.4.10 4.14.5.1 4.14.5.2 4.14.5.3 4.14.5.4 4.14.5.5 4.14.5.6
4.14.5.7 4.14.5.8 4.14.5.9 4.14.5.10 4.14.6.1 4.14.6.2 4.14.6.3 4.14.6.4 4.14.6.5 4.14.6.6 4.14.6.7
4.14.6.8 4.14.6.9 4.14.6.10 4.15.1.1 4.15.1.2 4.15.1.3 4.15.1.4 4.15.1.5 4.15.1.6 4.15.1.7 4.15.1.8
4.15.1.9 4.15.1.10 4.15.2.1 4.15.2.2 4.15.2.3 4.15.2.4 4.15.2.5 4.15.2.6 4.15.2.7 4.15.2.8 4.15.2.9
4.15.2.10 4.15.3.1 4.15.3.2 4.15.3.3 4.15.3.4 4.15.3.5 4.15.3.6 4.15.3.7 4.15.3.8 4.15.3.9 4.15.3.10
4.15.4.1 4.15.4.2 4.15.4.3 4.15.4.4 4.15.4.5 4.15.4.6 4.15.4.7 4.15.4.8 4.15.4.9 4.15.4.10 4.15.5.1
4.15.5.2 4.15.5.3 4.15.5.4 4.15.5.5 4.15.5.6 4.15.5.7 4.15.5.8 4.15.5.9 4.15.5.10 4.15.6.1 4.15.6.2
4.15.6.3 4.15.6.4 4.15.6.5 4.15.6.6 4.15.6.7 4.15.6.8 4.15.6.9 4.15.6.10 4.16.1.1 4.16.1.2 4.16.1.3
4.16.1.4 4.16.1.5 4.16.1.6 4.16.1.7 4.16.1.8 4.16.1.9 4.16.1.10 4.16.2.1 4.16.2.2 4.16.2.3 4.16.2.4
4.16.2.5 4.16.2.6 4.16.2.7 4.16.2.8 4.16.2.9 4.16.2.10 4.16.3.1 4.16.3.2 4.16.3.3 4.16.3.4 4.16.3.5
4.16.3.6 4.16.3.7 4.16.3.8 4.16.3.9 4.16.3.10 4.16.4.1 4.16.4.2 4.16.4.3 4.16.4.4 4.16.4.5 4.16.4.6
4.16.4.7 4.16.4.8 4.16.4.9 4.16.4.10 4.16.5.1 4.16.5.2 4.16.5.3 4.16.5.4 4.16.5.5 4.16.5.6 4.16.5.7
4.16.5.8 4.16.5.9 4.16.5.10 4.16.6.1 4.16.6.2 4.16.6.3 4.16.6.4 4.16.6.5 4.16.6.6 4.16.6.7 4.16.6.8
4.16.6.9 4.16.6.10 4.17.1.1 4.17.1.2 4.17.1.3 4.17.1.4 4.17.1.5 4.17.1.6 4.17.1.7 4.17.1.8 4.17.1.9

[0072]

[0073]

5.2.6.4 5.2.6.5 5.2.6.6 5.2.6.7 5.2.6.8 5.2.6.9 5.2.6.10 5.3.1.1 5.3.1.2 5.3.1.3 5.3.1.4 5.3.1.5 5.3.1.6
5.3.1.7 5.3.1.8 5.3.1.9 5.3.1.10 5.3.2.1 5.3.2.2 5.3.2.3 5.3.2.4 5.3.2.5 5.3.2.6 5.3.2.7 5.3.2.8 5.3.2.9
5.3.2.10 5.3.3.1 5.3.3.2 5.3.3.3 5.3.3.4 5.3.3.5 5.3.3.6 5.3.3.7 5.3.3.8 5.3.3.9 5.3.3.10 5.3.4.1 5.3.4.2
5.3.4.3 5.3.4.4 5.3.4.5 5.3.4.6 5.3.4.7 5.3.4.8 5.3.4.9 5.3.4.10 5.3.5.1 5.3.5.2 5.3.5.3 5.3.5.4 5.3.5.5
5.3.5.6 5.3.5.7 5.3.5.8 5.3.5.9 5.3.5.10 5.3.6.1 5.3.6.2 5.3.6.3 5.3.6.4 5.3.6.5 5.3.6.6 5.3.6.7 5.3.6.8
5.3.6.9 5.3.6.10 5.4.1.1 5.4.1.2 5.4.1.3 5.4.1.4 5.4.1.5 5.4.1.6 5.4.1.7 5.4.1.8 5.4.1.9 5.4.1.10 5.4.2.1
5.4.2.2 5.4.2.3 5.4.2.4 5.4.2.5 5.4.2.6 5.4.2.7 5.4.2.8 5.4.2.9 5.4.2.10 5.4.3.1 5.4.3.2 5.4.3.3 5.4.3.4
5.4.3.5 5.4.3.6 5.4.3.7 5.4.3.8 5.4.3.9 5.4.3.10 5.4.4.1 5.4.4.2 5.4.4.3 5.4.4.4 5.4.4.5 5.4.4.6 5.4.4.7
5.4.4.8 5.4.4.9 5.4.4.10 5.4.5.1 5.4.5.2 5.4.5.3 5.4.5.4 5.4.5.5 5.4.5.6 5.4.5.7 5.4.5.8 5.4.5.9 5.4.5.10
5.4.6.1 5.4.6.2 5.4.6.3 5.4.6.4 5.4.6.5 5.4.6.6 5.4.6.7 5.4.6.8 5.4.6.9 5.4.6.10 5.5.1.1 5.5.1.2 5.5.1.3
5.5.1.4 5.5.1.5 5.5.1.6 5.5.1.7 5.5.1.8 5.5.1.9 5.5.1.10 5.5.2.1 5.5.2.2 5.5.2.3 5.5.2.4 5.5.2.5 5.5.2.6
5.5.2.7 5.5.2.8 5.5.2.9 5.5.2.10 5.5.3.1 5.5.3.2 5.5.3.3 5.5.3.4 5.5.3.5 5.5.3.6 5.5.3.7 5.5.3.8 5.5.3.9
5.5.3.10 5.5.4.1 5.5.4.2 5.5.4.3 5.5.4.4 5.5.4.5 5.5.4.6 5.5.4.7 5.5.4.8 5.5.4.9 5.5.4.10 5.5.5.1 5.5.5.2
5.5.5.3 5.5.5.4 5.5.5.5 5.5.5.6 5.5.5.7 5.5.5.8 5.5.5.9 5.5.5.10 5.5.6.1 5.5.6.2 5.5.6.3 5.5.6.4 5.5.6.5
5.5.6.6 5.5.6.7 5.5.6.8 5.5.6.9 5.5.6.10 5.6.1.1 5.6.1.2 5.6.1.3 5.6.1.4 5.6.1.5 5.6.1.6 5.6.1.7 5.6.1.8
5.6.1.9 5.6.1.10 5.6.2.1 5.6.2.2 5.6.2.3 5.6.2.4 5.6.2.5 5.6.2.6 5.6.2.7 5.6.2.8 5.6.2.9 5.6.2.10 5.6.3.1
5.6.3.2 5.6.3.3 5.6.3.4 5.6.3.5 5.6.3.6 5.6.3.7 5.6.3.8 5.6.3.9 5.6.3.10 5.6.4.1 5.6.4.2 5.6.4.3 5.6.4.4
5.6.4.5 5.6.4.6 5.6.4.7 5.6.4.8 5.6.4.9 5.6.4.10 5.6.5.1 5.6.5.2 5.6.5.3 5.6.5.4 5.6.5.5 5.6.5.6 5.6.5.7
5.6.5.8 5.6.5.9 5.6.5.10 5.6.6.1 5.6.6.2 5.6.6.3 5.6.6.4 5.6.6.5 5.6.6.6 5.6.6.7 5.6.6.8 5.6.6.9 5.6.6.10
5.7.1.1 5.7.1.2 5.7.1.3 5.7.1.4 5.7.1.5 5.7.1.6 5.7.1.7 5.7.1.8 5.7.1.9 5.7.1.10 5.7.2.1 5.7.2.2 5.7.2.3
5.7.2.4 5.7.2.5 5.7.2.6 5.7.2.7 5.7.2.8 5.7.2.9 5.7.2.10 5.7.3.1 5.7.3.2 5.7.3.3 5.7.3.4 5.7.3.5 5.7.3.6
5.7.3.7 5.7.3.8 5.7.3.9 5.7.3.10 5.7.4.1 5.7.4.2 5.7.4.3 5.7.4.4 5.7.4.5 5.7.4.6 5.7.4.7 5.7.4.8 5.7.4.9
5.7.4.10 5.7.5.1 5.7.5.2 5.7.5.3 5.7.5.4 5.7.5.5 5.7.5.6 5.7.5.7 5.7.5.8 5.7.5.9 5.7.5.10 5.7.6.1 5.7.6.2
5.7.6.3 5.7.6.4 5.7.6.5 5.7.6.6 5.7.6.7 5.7.6.8 5.7.6.9 5.7.6.10 5.8.1.1 5.8.1.2 5.8.1.3 5.8.1.4 5.8.1.5
5.8.1.6 5.8.1.7 5.8.1.8 5.8.1.9 5.8.1.10 5.8.2.1 5.8.2.2 5.8.2.3 5.8.2.4 5.8.2.5 5.8.2.6 5.8.2.7 5.8.2.8
5.8.2.9 5.8.2.10 5.8.3.1 5.8.3.2 5.8.3.3 5.8.3.4 5.8.3.5 5.8.3.6 5.8.3.7 5.8.3.8 5.8.3.9 5.8.3.10 5.8.4.1
5.8.4.2 5.8.4.3 5.8.4.4 5.8.4.5 5.8.4.6 5.8.4.7 5.8.4.8 5.8.4.9 5.8.4.10 5.8.5.1 5.8.5.2 5.8.5.3 5.8.5.4
5.8.5.5 5.8.5.6 5.8.5.7 5.8.5.8 5.8.5.9 5.8.5.10 5.8.6.1 5.8.6.2 5.8.6.3 5.8.6.4 5.8.6.5 5.8.6.6 5.8.6.7
5.8.6.8 5.8.6.9 5.8.6.10 5.9.1.1 5.9.1.2 5.9.1.3 5.9.1.4 5.9.1.5 5.9.1.6 5.9.1.7 5.9.1.8 5.9.1.9 5.9.1.10
5.9.2.1 5.9.2.2 5.9.2.3 5.9.2.4 5.9.2.5 5.9.2.6 5.9.2.7 5.9.2.8 5.9.2.9 5.9.2.10 5.9.3.1 5.9.3.2 5.9.3.3
5.9.3.4 5.9.3.5 5.9.3.6 5.9.3.7 5.9.3.8 5.9.3.9 5.9.3.10 5.9.4.1 5.9.4.2 5.9.4.3 5.9.4.4 5.9.4.5 5.9.4.6
5.9.4.7 5.9.4.8 5.9.4.9 5.9.4.10 5.9.5.1 5.9.5.2 5.9.5.3 5.9.5.4 5.9.5.5 5.9.5.6 5.9.5.7 5.9.5.8 5.9.5.9
5.9.5.10 5.9.6.1 5.9.6.2 5.9.6.3 5.9.6.4 5.9.6.5 5.9.6.6 5.9.6.7 5.9.6.8 5.9.6.9 5.9.6.10 5.10.1.1
5.10.1.2 5.10.1.3 5.10.1.4 5.10.1.5 5.10.1.6 5.10.1.7 5.10.1.8 5.10.1.9 5.10.1.10 5.10.2.1 5.10.2.2
5.10.2.3 5.10.2.4 5.10.2.5 5.10.2.6 5.10.2.7 5.10.2.8 5.10.2.9 5.10.2.10 5.10.3.1 5.10.3.2 5.10.3.3
5.10.3.4 5.10.3.5 5.10.3.6 5.10.3.7 5.10.3.8 5.10.3.9 5.10.3.10 5.10.4.1 5.10.4.2 5.10.4.3 5.10.4.4
5.10.4.5 5.10.4.6 5.10.4.7 5.10.4.8 5.10.4.9 5.10.4.10 5.10.5.1 5.10.5.2 5.10.5.3 5.10.5.4 5.10.5.5
5.10.5.6 5.10.5.7 5.10.5.8 5.10.5.9 5.10.5.10 5.10.6.1 5.10.6.2 5.10.6.3 5.10.6.4 5.10.6.5 5.10.6.6
5.10.6.7 5.10.6.8 5.10.6.9 5.10.6.10 5.11.1.1 5.11.1.2 5.11.1.3 5.11.1.4 5.11.1.5 5.11.1.6 5.11.1.7
5.11.1.8 5.11.1.9 5.11.1.10 5.11.2.1 5.11.2.2 5.11.2.3 5.11.2.4 5.11.2.5 5.11.2.6 5.11.2.7 5.11.2.8
5.11.2.9 5.11.2.10 5.11.3.1 5.11.3.2 5.11.3.3 5.11.3.4 5.11.3.5 5.11.3.6 5.11.3.7 5.11.3.8 5.11.3.9
5.11.3.10 5.11.4.1 5.11.4.2 5.11.4.3 5.11.4.4 5.11.4.5 5.11.4.6 5.11.4.7 5.11.4.8 5.11.4.9 5.11.4.10
5.11.5.1 5.11.5.2 5.11.5.3 5.11.5.4 5.11.5.5 5.11.5.6 5.11.5.7 5.11.5.8 5.11.5.9 5.11.5.10 5.11.6.1
5.11.6.2 5.11.6.3 5.11.6.4 5.11.6.5 5.11.6.6 5.11.6.7 5.11.6.8 5.11.6.9 5.11.6.10 5.12.1.1 5.12.1.2
5.12.1.3 5.12.1.4 5.12.1.5 5.12.1.6 5.12.1.7 5.12.1.8 5.12.1.9 5.12.1.10 5.12.2.1 5.12.2.2 5.12.2.3
5.12.2.4 5.12.2.5 5.12.2.6 5.12.2.7 5.12.2.8 5.12.2.9 5.12.2.10 5.12.3.1 5.12.3.2 5.12.3.3 5.12.3.4
5.12.3.5 5.12.3.6 5.12.3.7 5.12.3.8 5.12.3.9 5.12.3.10 5.12.4.1 5.12.4.2 5.12.4.3 5.12.4.4 5.12.4.5
5.12.4.6 5.12.4.7 5.12.4.8 5.12.4.9 5.12.4.10 5.12.5.1 5.12.5.2 5.12.5.3 5.12.5.4 5.12.5.5 5.12.5.6
5.12.5.7 5.12.5.8 5.12.5.9 5.12.5.10 5.12.6.1 5.12.6.2 5.12.6.3 5.12.6.4 5.12.6.5 5.12.6.6 5.12.6.7
5.12.6.8 5.12.6.9 5.12.6.10 5.13.1.1 5.13.1.2 5.13.1.3 5.13.1.4 5.13.1.5 5.13.1.6 5.13.1.7 5.13.1.8
5.13.1.9 5.13.1.10 5.13.2.1 5.13.2.2 5.13.2.3 5.13.2.4 5.13.2.5 5.13.2.6 5.13.2.7 5.13.2.8 5.13.2.9
5.13.2.10 5.13.3.1 5.13.3.2 5.13.3.3 5.13.3.4 5.13.3.5 5.13.3.6 5.13.3.7 5.13.3.8 5.13.3.9 5.13.3.10
5.13.4.1 5.13.4.2 5.13.4.3 5.13.4.4 5.13.4.5 5.13.4.6 5.13.4.7 5.13.4.8 5.13.4.9 5.13.4.10 5.13.5.1
5.13.5.2 5.13.5.3 5.13.5.4 5.13.5.5 5.13.5.6 5.13.5.7 5.13.5.8 5.13.5.9 5.13.5.10 5.13.6.1 5.13.6.2
5.13.6.3 5.13.6.4 5.13.6.5 5.13.6.6 5.13.6.7 5.13.6.8 5.13.6.9 5.13.6.10 5.14.1.1 5.14.1.2 5.14.1.3
5.14.1.4 5.14.1.5 5.14.1.6 5.14.1.7 5.14.1.8 5.14.1.9 5.14.1.10 5.14.2.1 5.14.2.2 5.14.2.3 5.14.2.4
5.14.2.5 5.14.2.6 5.14.2.7 5.14.2.8 5.14.2.9 5.14.2.10 5.14.3.1 5.14.3.2 5.14.3.3 5.14.3.4 5.14.3.5

[0074]

5.14.3.6	5.14.3.7	5.14.3.8	5.14.3.9	5.14.3.10	5.14.4.1	5.14.4.2	5.14.4.3	5.14.4.4	5.14.4.5	5.14.4.6
5.14.4.7	5.14.4.8	5.14.4.9	5.14.4.10	5.14.5.1	5.14.5.2	5.14.5.3	5.14.5.4	5.14.5.5	5.14.5.6	5.14.5.7
5.14.5.8	5.14.5.9	5.14.5.10	5.14.6.1	5.14.6.2	5.14.6.3	5.14.6.4	5.14.6.5	5.14.6.6	5.14.6.7	5.14.6.8
5.14.6.9	5.14.6.10	5.15.1.1	5.15.1.2	5.15.1.3	5.15.1.4	5.15.1.5	5.15.1.6	5.15.1.7	5.15.1.8	5.15.1.9
5.15.1.10	5.15.2.1	5.15.2.2	5.15.2.3	5.15.2.4	5.15.2.5	5.15.2.6	5.15.2.7	5.15.2.8	5.15.2.9	5.15.2.10
5.15.3.1	5.15.3.2	5.15.3.3	5.15.3.4	5.15.3.5	5.15.3.6	5.15.3.7	5.15.3.8	5.15.3.9	5.15.3.10	5.15.4.1
5.15.4.2	5.15.4.3	5.15.4.4	5.15.4.5	5.15.4.6	5.15.4.7	5.15.4.8	5.15.4.9	5.15.4.10	5.15.5.1	5.15.5.2
5.15.5.3	5.15.5.4	5.15.5.5	5.15.5.6	5.15.5.7	5.15.5.8	5.15.5.9	5.15.5.10	5.15.6.1	5.15.6.2	5.15.6.3
5.15.6.4	5.15.6.5	5.15.6.6	5.15.6.7	5.15.6.8	5.15.6.9	5.15.6.10	5.16.1.1	5.16.1.2	5.16.1.3	5.16.1.4
5.16.1.5	5.16.1.6	5.16.1.7	5.16.1.8	5.16.1.9	5.16.1.10	5.16.2.1	5.16.2.2	5.16.2.3	5.16.2.4	5.16.2.5
5.16.2.6	5.16.2.7	5.16.2.8	5.16.2.9	5.16.2.10	5.16.3.1	5.16.3.2	5.16.3.3	5.16.3.4	5.16.3.5	5.16.3.6
5.16.3.7	5.16.3.8	5.16.3.9	5.16.3.10	5.16.4.1	5.16.4.2	5.16.4.3	5.16.4.4	5.16.4.5	5.16.4.6	5.16.4.7
5.16.4.8	5.16.4.9	5.16.4.10	5.16.5.1	5.16.5.2	5.16.5.3	5.16.5.4	5.16.5.5	5.16.5.6	5.16.5.7	5.16.5.8
5.16.5.9	5.16.5.10	5.16.6.1	5.16.6.2	5.16.6.3	5.16.6.4	5.16.6.5	5.16.6.6	5.16.6.7	5.16.6.8	5.16.6.9
5.16.6.10	5.17.1.1	5.17.1.2	5.17.1.3	5.17.1.4	5.17.1.5	5.17.1.6	5.17.1.7	5.17.1.8	5.17.1.9	5.17.1.10
5.17.2.1	5.17.2.2	5.17.2.3	5.17.2.4	5.17.2.5	5.17.2.6	5.17.2.7	5.17.2.8	5.17.2.9	5.17.2.10	5.17.3.1
5.17.3.2	5.17.3.3	5.17.3.4	5.17.3.5	5.17.3.6	5.17.3.7	5.17.3.8	5.17.3.9	5.17.3.10	5.17.4.1	5.17.4.2
5.17.4.3	5.17.4.4	5.17.4.5	5.17.4.6	5.17.4.7	5.17.4.8	5.17.4.9	5.17.4.10	5.17.5.1	5.17.5.2	5.17.5.3
5.17.5.4	5.17.5.5	5.17.5.6	5.17.5.7	5.17.5.8	5.17.5.9	5.17.5.10	5.17.6.1	5.17.6.2	5.17.6.3	5.17.6.4
5.17.6.5	5.17.6.6	5.17.6.7	5.17.6.8	5.17.6.9	5.17.6.10	5.18.1.1	5.18.1.2	5.18.1.3	5.18.1.4	5.18.1.5
5.18.1.6	5.18.1.7	5.18.1.8	5.18.1.9	5.18.1.10	5.18.2.1	5.18.2.2	5.18.2.3	5.18.2.4	5.18.2.5	5.18.2.6
5.18.2.7	5.18.2.8	5.18.2.9	5.18.2.10	5.18.3.1	5.18.3.2	5.18.3.3	5.18.3.4	5.18.3.5	5.18.3.6	5.18.3.7
5.18.3.8	5.18.3.9	5.18.3.10	5.18.4.1	5.18.4.2	5.18.4.3	5.18.4.4	5.18.4.5	5.18.4.6	5.18.4.7	5.18.4.8
5.18.4.9	5.18.4.10	5.18.5.1	5.18.5.2	5.18.5.3	5.18.5.4	5.18.5.5	5.18.5.6	5.18.5.7	5.18.5.8	5.18.5.9
5.18.5.10	5.18.6.1	5.18.6.2	5.18.6.3	5.18.6.4	5.18.6.5	5.18.6.6	5.18.6.7	5.18.6.8	5.18.6.9	5.18.6.10
5.19.1.1	5.19.1.2	5.19.1.3	5.19.1.4	5.19.1.5	5.19.1.6	5.19.1.7	5.19.1.8	5.19.1.9	5.19.1.10	5.19.2.1
5.19.2.2	5.19.2.3	5.19.2.4	5.19.2.5	5.19.2.6	5.19.2.7	5.19.2.8	5.19.2.9	5.19.2.10	5.19.3.1	5.19.3.2
5.19.3.3	5.19.3.4	5.19.3.5	5.19.3.6	5.19.3.7	5.19.3.8	5.19.3.9				

5.24.6.3 5.24.6.4 5.24.6.5 5.24.6.6 5.24.6.7 5.24.6.8 5.24.6.9 5.24.6.10 5.25.1.1 5.25.1.2 5.25.1.3
5.25.1.4 5.25.1.5 5.25.1.6 5.25.1.7 5.25.1.8 5.25.1.9 5.25.1.10 5.25.2.1 5.25.2.2 5.25.2.3 5.25.2.4
5.25.2.5 5.25.2.6 5.25.2.7 5.25.2.8 5.25.2.9 5.25.2.10 5.25.3.1 5.25.3.2 5.25.3.3 5.25.3.4 5.25.3.5
5.25.3.6 5.25.3.7 5.25.3.8 5.25.3.9 5.25.3.10 5.25.4.1 5.25.4.2 5.25.4.3 5.25.4.4 5.25.4.5 5.25.4.6
5.25.4.7 5.25.4.8 5.25.4.9 5.25.4.10 5.25.5.1 5.25.5.2 5.25.5.3 5.25.5.4 5.25.5.5 5.25.5.6 5.25.5.7
5.25.5.8 5.25.5.9 5.25.5.10 5.25.6.1 5.25.6.2 5.25.6.3 5.25.6.4 5.25.6.5 5.25.6.6 5.25.6.7 5.25.6.8
5.25.6.9 5.25.6.10

[0076] 举例性实施方案包括下列编号组的化合物。

[0077] 1. 只有一个碳酸酯基和一个羟基与磷原子相连而不含第二个碳酸酯基的表 B 中指出的每个化合物, 即 $B-CH_2-CHR^1-O-CH_2-P(O)(OH)-O-CHR^2-O-C(O)-OR$ 。因此, 在表 B 中称为 1.4.1.1 的第 1 组化合物具有结构式: 腺嘌呤-9-基- $CH_2-CH(CH_3)-O-CH_2-P(O)(OH)-O-CH_2-O-C(O)-OCH(CH_3)_2$ 。

[0078] 2. 只有一个碳酸酯基和一个 R^1 基团 #3($-CH_2OH$) 且被修饰使得式 (1) 化合物的 R^8 与 R^1 一起形成 $-CH_2-$ 的表 8 中指出的每个化合物。因此, 在表 B 中称为 1.4.3.1 的第 2 组化合物具有结构式: 腺嘌呤-9-基- $CH_2-CH(CH_2-\diamond)-O-CH_2-P(O)(O-\diamond)-O-CH_2-O-C(O)-OCH(CH_3)_2$, 其中两个符号 $\diamond$ 表示一条把氧原子和碳原子连接起来的共价键。

[0079] 3. 其中表 A 中所列的每个嘌呤碱基是 3-去氮杂类似物, 例如 3-去氮杂腺嘌呤-9-基的表 B 中指出的化合物及第 1 和第 2 组指出的化合物。因此, 表 A 中所定义的和表 B 中称为 1.4.1.1 的第 3 组化合物具有下列结构: 3-去氮杂腺嘌呤-9-基- $CH_2-CH(CH_3)-O-CH_2-P(O)(-O-CH_2-O-C(O)-OCH(CH_3)_2)_2$ 。

[0080] 表 A 中所定义的和第 1 组化合物中称为 1.4.1.1 的第 3 组化合物具有下列结构:

[0081] 3-去氮杂腺嘌呤-9-基- $CH_2-CH(CH_3)-O-CH_2-P(O)(OH)-O-CH_2-O-C(O)-OCH(CH_3)_2$ 。

[0082] 4. 表 A 中所列的每个嘌呤碱基是 1-去氮杂类似物, 例如 1-去氮杂腺嘌呤-9-基的在表 B 中指出的化合物及第 1 和第 2 组指出的化合物。因此, 表 A 中所定义的和表 B 中称为 1.4.1.1 的第 4 组化合物具有下列结构:

[0083] 1-去氮杂腺嘌呤-9-基- $CH_2-CH(CH_3)-O-CH_2-P(O)(-O-CH_2-O-C(O)-OCH(CH_3)_2)_2$ 。

[0084] 表 A 中所定义的和第 1 组化合物中称为 1.4.1.1 的第 3 组化合物具有下列结构:

[0085] 1-去氮杂腺嘌呤-9-基- $CH_2-CH(CH_3)-O-CH_2-P(O)(OH)-O-CH_2-O-C(O)-OCH(CH_3)_2$ 。

[0086] 5. 表 A 中所列的每个嘌呤碱基是 8-去氮杂类似物, 例如 8-去氮杂腺嘌呤-9-基的表 B 中指出的化合物及第 1 和第 2 组所指出的化合物。

[0087] 6. 在表 B 中指出的化合物和第 1-5 组所指出的化合物, 其中表 A 中所列的 1-25 的 R 基团被下列基团代替:

[0088] 1 环丙基 (环丙基代替表 A 中作为第 1 个 R 基团的 $-CH_3$)

[0089] 2- CH_2 -环丙基

[0090] 3- $(CH_2)_2$ -环丙基

[0091] 4- $(CH_2)_3$ -环丙基

[0092] 5- $(CH_2)_4$ -环丙基

[0093] 6 环丁基

[0094] 7- CH_2 -环丁基

[0095] 8- $(CH_2)_2$ -环丁基

- [0096] 9-(CH₂)₃-环丁基
[0097] 10-(CH₂)₄-环丁基
[0098] 11-环戊基
[0099] 12-CH₂-环戊基
[0100] 13-(CH₂)₂-环戊基
[0101] 14-(CH₂)₃-环戊基
[0102] 15-(CH₂)₄-环戊基
[0103] 16-环己基
[0104] 17-CH₂-环己基
[0105] 18-(CH₂)₂-环己基
[0106] 19-(CH₂)₃-环己基
[0107] 20-(CH₂)₄-环己基
[0108] 21-CH(CH₃)CH₂-环丙基
[0109] 22-CH(CH₃)CH₂-环丁基
[0110] 23-CH(CH₃)CH₂-环戊基
[0111] 24-CH(CH₃)CH₂-环己基
[0112] 25-(CH₂)₀₋₄-环辛基

[0113] 因此,表 A 中所定义的和表 B 中称为 1. 16. 1. 1 的第 6 组化合物具有下列结构:

[0114] 腺嘌呤-9-基-CH₂-CH(CH₃)-O-CH₂-P(O)(-O-CH₂-O-C(O)-O-环己基)₂。

[0115] 表 A 中所定义的和第 1 组中称为 1. 16. 1. 1 的第 6 组化合物具有下列结构:

[0116] 腺嘌呤-9-基-CH₂-CH(CH₃)-O-CH₂-P(O)(OH)-O-CH₂-O-C(O)-O-环己基。表 A 中所定义的和第 3 组中称为 1. 16. 1. 1 的第 6 组化合物具有下列结构:

[0117] 3-去氮杂腺嘌呤-9-基-CH₂-CH(CH₃)-O-CH₂-P(O)(-O-CH₂-O-C(O)-O-环己基)₂。

[0118] 7 在表 B 中指出的化合物和第 1-5 组所指出的化合物,其中表 A 中所列的 1-25 的 R 基团被下列基团代替:

[0119] 1. 7 个碳的烷基 2. 8 个碳的烷基 3. 9 个碳的烷基 4. 10 个碳的烷基 5. 11 个碳的烷基 6. 12 个碳的烷基 7. -(CH₂)₂C₆H₅ 8. -(CH₂)₃C₆H₅ 9. -(CH₂)₄C₆H₅ 10. -C(CH₃)₂CH(CH₃)₂- 11. -CH(CH₃)₂-C(CH₃)₃

- [0120] 12-(CH₂)₂CH(C₂H₅)CH₂CH₃
[0121] 13-(CH₂)₂CH(C₂H₅)(CH₂)₂CH₃
[0122] 14-(CH₂)₂CH(C₂H₅)(CH₂)₃CH₃
[0123] 15-(CH₂)₃CH(C₂H₅)CH₃
[0124] 16-(CH₂)₃CH(C₂H₅)CH₂CH₃
[0125] 17-(CH₂)₃CH(C₂H₅)(CH₂)₂CH₃
[0126] 18-CH₂CH(C₂H₅)CH₂CH₃
[0127] 19-CH₂CH(C₂H₅)(CH₂)₂CH₃
[0128] 20-CH₂CH(C₂H₅)(CH₂)₃CH₃
[0129] 21-(CH₂)₂CH(C₃H₇)CH₂CH₃
[0130] 22-(CH₂)₂CH(C₃H₇)(CH₂)₂CH₃

[0131] $23-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$

[0132] $24-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

[0133] $25-\text{CH}=\text{CHCH}_3$.

[0134] * 烷基是线性的、带支链的或环状的或单不饱和的 ($-\text{C}=\text{C}-$)。

[0135] 8. 在表 B 中指出的化合物和第 1-5 组所指出的化合物, 其中表 A 中所列的 1-25 的 R 基团被下列基团代替:

[0136] $1-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$ $14-(\text{CH}_2)_5\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$

[0137] $2-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$ $15-(\text{CH}_2)_6\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$

[0138] $3-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_3$ $16-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$

[0139] $4-(\text{CH}_2)_5\text{OCH}_3$ $17-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$

[0140] $5-(\text{CH}_2)_6\text{OCH}_3$ $18-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$

[0141] $6-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ $19-(\text{CH}_2)_5\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$

[0142] $7-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$ $20-(\text{CH}_2)_6\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$

[0143] $8-(\text{CH}_2)_4\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ $21-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$

[0144] $9-(\text{CH}_2)_5\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ $22-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

[0145] $10-(\text{CH}_2)_6\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ $23-(\text{CH}_2)_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$

[0146] $11-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ $24-(\text{CH}_2)_2\text{OC}_5\text{H}_{11}$

[0147] $12-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ $25-(\text{CH}_2)_2\text{OC}_6\text{H}_{13}$.

[0148] $13-(\text{CH}_2)_4\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$

[0149] 9. 在表 B 中指出的化合物和第 1-5 组所指出的化合物, 其中表 A 中所列的 1-25 的 R 基团被下列基团代替:

[0150] $1-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$

[0151] $2-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$

[0152] $3-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_3$

[0153] $4-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_3$

[0154] $5-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$

[0155] $6-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$

[0156] $7-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{CH}_3$

[0157] $8-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2\text{CH}_3$

[0158] $9-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$

[0159] $10-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$

[0160] $11-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$

[0161] $12-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$

[0162] $13-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$

[0163] $14-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$

[0164] $15-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$

[0165] $16-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$

[0166] $17-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OC}_4\text{H}_9$

[0167] $18-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{OC}_4\text{H}_9$

- [0168] $19-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{OC}_4\text{H}_9$
- [0169] $20-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4\text{OC}_4\text{H}_9$
- [0170] $21-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OC}_5\text{H}_{11}$
- [0171] $22-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{OC}_5\text{H}_{11}$
- [0172] $23-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{OC}_5\text{H}_{11}$
- [0173] $24-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4\text{OC}_5\text{H}_{11}$
- [0174] $25-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OC}_6\text{H}_{13}$
- [0175] 10. 在表 B 中指出的化合物和第 1-5 组所指出的化合物, 其中表 A 中所列的 1-25 的 R 基团被下列基团代替:
- [0176] $1-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{OC}_6\text{H}_{13}$
- [0177] $2-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{OC}_6\text{H}_{13}$
- [0178] $3-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_4\text{OC}_6\text{H}_{13}$
- [0179] $4-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$
- [0180] $5-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$
- [0181] $6-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$
- [0182] $7-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$
- [0183] $8-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_3$
- [0184] $9-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_3$
- [0185] $10-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_3$
- [0186] $11-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_3$
- [0187] $12-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_2\text{CH}_3$
- [0188] $13-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
- [0189] $14-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
- [0190] $15-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
- [0191] $16-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
- [0192] $17-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
- [0193] $18-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
- [0194] $19-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$
- [0195] $20-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_4\text{H}_9$
- [0196] $21-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_4\text{H}_9$
- [0197] $22-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_4\text{H}_9$
- [0198] $23-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_4\text{H}_9$
- [0199] $24-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_5\text{H}_{11}$
- [0200] $25-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_5\text{H}_{11}$
- [0201] 11. 在表 B 中指出的化合物和第 1-5 组所指出的化合物, 其中表 A 中所列的 1-25 的 R 基团被下列基团代替:
- [0202] $1-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_5\text{H}_{11}$
- [0203] $2-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_5\text{H}_{11}$
- [0204] $3-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_6\text{H}_{13}$

- [0205] $4-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_6\text{H}_{13}$
[0206] $5-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_6\text{H}_{13}$
[0207] $6-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_6\text{H}_{13}$
[0208] $7-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$
[0209] $8-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
[0210] $9-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
[0211] $10-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
[0212] $11-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$
[0213] $12-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
[0214] $13-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
[0215] $14-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$
[0216] $15-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
[0217] $16-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
[0218] $17-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
[0219] $18-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$
[0220] $19-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$
[0221] $20-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
[0222] $21-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$
[0223] $22-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
[0224] $23-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
[0225] $24-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
[0226] $25-(\text{CH}_2)_4\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$
[0227] 12 在表 B 中指出的化合物和第 1-5 组所指出的化合物,其中表 A 中所列的 1-25 的 R 基团被下列基团代替:
- [0228] $1-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
[0229] $2-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
[0230] $3-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$
[0231] $4-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
[0232] $5-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
[0233] $6-(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$
[0234] $7-(\text{CH}_2)_2\text{OC}_6\text{H}_5$
[0235] $8-(\text{CH}_2)_2\text{OC}_6\text{H}_5$
[0236] $9-(\text{CH}_2)_2\text{OC}_6\text{H}_5$
[0237] $10-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{OCH}_3$
[0238] $11-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$
[0239] $12-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$
[0240] $13-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{OCH}_2(\text{CH}_3)_2$
[0241] $14-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
[0242] $15-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{C}_2\text{H}_5$

- [0243] $16-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
[0244] $17-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{OC}(\text{CH}_3)_3$
[0245] $18-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$
[0246] $19-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
[0247] $20-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$
[0248] $21-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
[0249] $22-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{OCH}_3$
[0250] $23-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{OC}_2\text{H}_5$
[0251] $24-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{OC}_3\text{H}_7$
[0252] $25-\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{OC}_4\text{H}_9$.

[0253] 13 在表 B 中指出的化合物和第 1-5 组所指出的化合物,其中表 A 中所列的 1-25 的 R 基团被下列基团代替:

- [0254] $1-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ 环丙基
[0255] $2-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ 环丁基
[0256] $3-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ 环戊基
[0257] $4-(\text{CH}_2)_2\text{O}-$ 环己基
[0258] $5-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$ 环丙基
[0259] $6-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$ 环丁基
[0260] $7-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$ 环戊基
[0261] $8-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2-$ 环己基
[0262] $9-(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2\text{C}$ 环丙基
[0263] $10-(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2$ 环丁基
[0264] $11-(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2$ 环戊基
[0265] $12-(\text{CH}_2)_2\text{O}-(\text{CH}_2)_2$ 环己基
[0266] $13-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ 环丙基
[0267] $14-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ 环丁基
[0268] $15-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ 环戊基
[0269] $16-(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ 环己基
[0270] $17-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2-$ 环丙基
[0271] $18-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2-$ 环丁基
[0272] $19-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2-$ 环戊基
[0273] $20-(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2-$ 环己基
[0274] $21-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$ 环丙基
[0275] $22-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$ 环丁基
[0276] $23-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$ 环戊基
[0277] $24-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-$ 环己基
[0278] $25-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ 环己基

[0279] 14 在表 B 中指出的化合物和第 1-5 组所指出的化合物,其中表 A 中所列的 1-25 的 R 基团被下列基团代替:

- [0280] $1-C(CH_2OCH_3)_3$
- [0281] $2-C(C_2H_5)_2(CH_2OCH_3)$
- [0282] $3-CH(C_2H_5)(CH_2OCH_3)$
- [0283] $4-CH_2(CH_2OCH_3)$
- [0284] $5-C(CH_3)_2(CH_2OCH_3)$
- [0285] $6-CH(CH_3)(CH_2OCH_3)$
- [0286] $7-C(CH_2OC_2H_5)_3$
- [0287] $8-C(C_2H_5)_2(CH_2OC_2H_5)$
- [0288] $9-CH(C_2H_5)(CH_2OC_2H_5)$
- [0289] $10-CH(C_4H_9)(CH_2OCH_3)$
- [0290] $11-CH_2C(CH_2OCH_3)_3$
- [0291] $12-CH_2C(C_2H_5)_2(CH_2OCH_3)$
- [0292] $13-CH_2CH(C_2H_5)(CH_2OCH_3)$
- [0293] $14-CH(CH_2OCH_3)_2$
- [0294] $15-CH_2C(CH_2OCH_3)_3$
- [0295] $16-CH_2CH(CH_2OCH_3)_2$
- [0296] $17-C(CH_2OC_2H_5)_3$
- [0297] $18-CH(CH_2OC_2H_5)_2$
- [0298] $19-CH_2C(CH_2OC_2H_5)_3$
- [0299] $20-CH_2CH(CH_2OC_2H_5)_2$
- [0300] $21-C(C_2H_5)_2(CH_2OC_3H_7)$
- [0301] $22-CH(C_3H_7)(CH_2OCH_3)$
- [0302] $23-C(C_3H_7)_2(CH_2OCH_3)$
- [0303] $24-CH(C_3H_7)(CH_2OC_2H_5)$
- [0304] $25-C(C_3H_7)_2(CH_2OC_2H_5)$
- [0305] 15 下列各组的化合物 A-J:
- [0306] A 第 8-14 组中指出的化合物, 其中 R 基团中的氧原子 (-O-) 被 -NH- 代替。
- [0307] B 第 8-14 组中指出的化合物, 其中 R 基团中的氧原子 (-O-) 被 -N(CH₃)- 代替。
- [0308] C 第 8-14 组中指出的化合物, 其中 R 基团中的氧原子 (-O-) 被 -N(C₂H₅)- 代替。
- [0309] D 第 8-14 组中指出的化合物, 其中 R 基团中的氧原子 (-O-) 被 -N(CH₂CH₂CH₃)- 代替。
- [0310] E 第 8-14 组中指出的化合物, 其中 R 基团中的氧原子 (-O-) 被 -N(CH(CH₃)₂)- 代替。
- [0311] F 第 8-14 组中指出的化合物, 其中 R 基团中的氧原子 (-O-) 被正丁基取代的氮 (-N(CH₂)₃CH₃)- 代替。
- [0312] G 第 8-14 组中指出的化合物, 其中 R 基团中的氧原子 (-O-) 被异丁基取代的氮代替。
- [0313] H 第 8-14 组中指出的化合物, 其中 R 基团中的氧原子 (-O-) 被叔丁基取代的氮代替。

[0314] I 第 8-14 组中指出的化合物,其中 R 基团中的氧原子 (-O-) 被线性的、带支链的或环状的 5 个碳的烷基取代的氮所代替。

[0315] J 第 8-14 组中指出的化合物,其中 R 基团中的氧原子 (-O-) 被线性的、带支链的或环状的 6 个碳的烷基取代的氮所代替。

[0316] 因此,表 A 中所定义的和第 8 组中名称为 1. 1. 1. 1 的第 15B 组化合物具有下列结构:

[0317] 腺嘌呤 -9- 基 -CH₂-CH(CH₃)-O-CH₂-P(O) (-O-CH₂-O-C(O)-O-(CH₂)₂N(CH₃)₂)₂。

[0318] 表 A 中所定义的和第 1 组中称为 1. 1. 1. 1 (与第 8 组中相同) 的第 15B 组化合物具有下列结构:

[0319] 腺嘌呤 -9- 基 -CH₂-CH(CH₃)-O-CH₂-P(O) (OH)-O-CH₂-O-C(O)-O-(CH₂)₂N(CH₃)₂)₂。

[0320] 表 A 中所定义的和第 3 组中称为 1. 16. 1. 1 (与第 8 组中相同) 的第 15B 组化合物具有下列结构:

[0321] 3- 去氮杂腺嘌呤 -9- 基 -CH₂-CH(CH₃)-O-CH₂-P(O) (-O-CH₂-O-C(O)-O-(CH₂)₂N(CH₃)₂)₂。

[0322] 16 在表 B 中指出的化合物和第 1-5 组所指出的化合物,其中表 A 中所列的 1-25 的 R 基团被下列基团代替:

[0323] 1-(CH₂)₂R⁹

[0324] 2-(CH₂)₃R⁹

[0325] 3-(CH₂)₄R⁹

[0326] 4-(CH₂)₅R⁹

[0327] 5-(CH₂)₆R⁹

[0328] 6-(CH₂)₇R⁹

[0329] 7-(CH₂)₈R⁹

[0330] 8-CH(CH₃)CH₂R⁹

[0331] 9-CH(CH₃)(CH₂)₂R⁹

[0332] 10-CH(CH₃)(CH₂)₃R⁹

[0333] 11-(CH₂)₂R⁹

[0334] 12-(CH₂)₃R⁹

[0335] 13-(CH₂)₄R⁹

[0336] 14-(CH₂)₅R⁹

[0337] 15-(CH₂)₆R⁹

[0338] 16-(CH₂)₇R⁹

[0339] 17-(CH₂)₈R⁹

[0340] 18-CH(CH₃)CH₂R⁹

[0341] 19-CH(CH₃)(CH₂)₂R⁹

[0342] 20-CH(CH₃)(CH₂)₃R⁹

[0343] 21-(CH₂)₂R⁹

[0344] 22-(CH₂)₃R⁹

[0345] 23-(CH₂)₄R⁹

[0346] $24-(\text{CH}_2)_5\text{R}^9$

[0347] $25-(\text{CH}_2)_6\text{R}^9$

[0348] 在基团 1-10 中, R^9 为 N- 吗啉基, 在基团 11-20 中, R^9 为 2- 吡啶基, 而在基团 21-25 中, R^9 为 3- 吡啶基。

[0349] 17 在表 B 中指出的化合物和第 1-5 组所指出的化合物, 其中表 A 中所 列的 1-25 的 R 基团被下列基团代替:

[0350] $1-(\text{CH}_2)_2\text{R}^9$

[0351] $2-(\text{CH}_2)_3\text{R}^9$

[0352] $3-(\text{CH}_2)_4\text{R}^9$

[0353] $4-(\text{CH}_2)_5\text{R}^9$

[0354] $5-(\text{CH}_2)_6\text{R}^9$

[0355] $6-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{R}^9$

[0356] $7-(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{R}^9$

[0357] $8-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)\text{R}^9$

[0358] $9-(\text{CH}_2)_2\text{R}^9$

[0359] $9-(\text{CH}_2)_3\text{R}^9$

[0360] $11-(\text{CH}_2)_4\text{R}^9$

[0361] $12-(\text{CH}_2)_5\text{R}^9$

[0362] $13-(\text{CH}_2)_6\text{R}^9$

[0363] $14-(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$

[0364] $15-(\text{CH}_2)_7\text{CH}_3$

[0365] $16-(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$

[0366] $17-(\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$

[0367] $18-(\text{CH}_2)_{10}\text{CH}_3$

[0368] $19-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$

[0369] $20-(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

[0370] $21-(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

[0371] $22-(\text{CH}_2)_6\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

[0372] $23-(\text{CH}_2)_7\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

[0373] $24-(\text{CH}_2)_8\text{CH}(\text{CH}_3)_2$

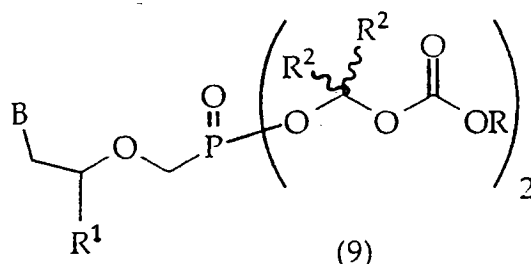
[0374] $25-(\text{CH}_2)_9\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

[0375] 在基团 1-5 中, R^9 为 4- 吡啶基, 在基团 6-9 中, R^9 为 N- 吗啉基, 而在基团 9-13 中, R^9 为 N- 哌啶基。

[0376] 18 下列各组的化合物 A-J

[0377] A 在表 B 中指出的化合物和第 1-17 组所指出的化合物, 其中化合物 (8) 被化合物 (9) 代替:

[0378]



[0379] 其中一个 R^2 如表 A 中所定义, 另一个 R^2 为 $-CH_3$ 。

[0380] B 在表 B 中指出的化合物和第 1-17 组所指出的化合物, 其中化合物 (8) 被化合物 (9) 代替, 其中一个 R^2 如表 A 中所定义, 另一个 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

[0381] C 在表 B 中指出的化合物和第 1-17 组所指出的化合物, 其中化合物 (8) 被化合物 (9) 代替, 其中一个 R^2 如表 A 中所定义, 另一个 R^2 为 $-(CH_2)_9CH_3$ 。

[0382] D 在表 B 中指出的化合物和第 1-17 组所指出的化合物, 其中化合物 (8) 被化合物 (9) 代替, 其中一个 R^2 如表 A 中所定义, 另一个 R^2 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0383] E 在表 B 中指出的化合物和第 1-17 组所指出的化合物, 其中化合物 (8) 被化合物 (9) 代替, 其中一个 R^2 如表 A 中所定义, 另一个 R^2 为 $-(CH_2)_3CH_3$ 。

[0384] F 在表 B 中指出的化合物和第 1-17 组所指出的化合物, 其中化合物 (8) 被化合物 (9) 代替, 其中一个 R^2 如表 A 中所定义, 另一个 R^2 为 $-(CH_2)_4CH_3$ 。

[0385] G 在表 B 中指出的化合物和第 1-17 组所指出的化合物,其中化合物 (8) 被化合物 (9) 代替,其中一个 R^2 如表 A 中所定义,另一个 R^2 为 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0386] H在表B中指出的化合物和第1-17组所指出的化合物,其中化合物(8)被化合物(9)代替,其中一个 R^2 如表A中所定义,另一个 R^2 为 $-C(CH_3)_3$ 。

[0387] I 在表 B 中指出的化合物和第 1-17 组所指出的化合物, 其中化合物 (8) 被化合物 (9) 代替, 其中一个 R^2 如表 A 中所定义, 另一个 R^2 为 $-C_5H_{11}$ 。

[0388] J 在表 B 中指出的化合物和第 1-17 组所指出的化合物, 其中化合物 (8) 被化合物 (9) 代替, 其中一个 R^2 如表 A 中所定义, 另一个 R^2 为 $-C_6H_{13}$ 。

[0389] 因此,表 A 中所定义的和表 B 中称为 1.4.2.3 的第 18A 组化合物具有下列结构:

[0390] 腺嘌呤-9-基-CH₂-CH₂-O-CH(CH₃)-P(O)(-O-C(C₂H₅)(CH₃)-O-C(O)-O-CH(CH₃)₂)₂。

[0391] 表 A 中所定义的和第 1 组中名称为 1.4.1.1 的第 18A 组化合物具有下列结构：

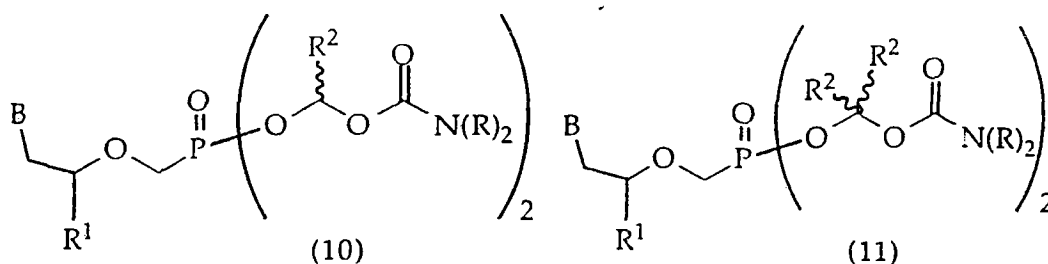
[0392] 腺嘌呤-9-基-CH₂-CH(CH₃)-O-CH₂-P(O)(OH)-O-CH(CH₃)-O-C(O)-O-CH(CH₃)₂。

[0393] 表 A 中所定义的和第 3 组中称为 1.1.1.1(与第 8 组中相同)的第 18A 组化合物具有下列结构:

[0394] 3-去氮杂腺嘌呤-9-基- $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{-O-CH}(\text{CH}_3)\text{-O-C}(\text{O})\text{-O-}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3)_2$ 。

[0395] 19 在表 B 中指出的化合物和第 1-18 组所指出的化合物, 其中化合物 (8) 和化合物 (9) 分别被化合物 (10) 和 (11) 代替:

[0396]



[0397] 其中两个 R 基团相同。因此,表 A 中所定义的和表 B 中称为 1.4.1.1 的第 19 组化合物具有下列结构:

[0398] 腺嘌呤-9-基- $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}(\text{CH}_3)\text{-P}(\text{O})(\text{-O-CH}_2\text{-O-C}(\text{O})\text{-N-CH}(\text{CH}_3)_2)_2$ 。

[0399] 表 A 中所定义的和第 1 组中称为 1.4.1.1 的第 19 组化合物具有下列结构:

[0400] 腺嘌呤-9-基- $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{OH})\text{-O-CH}_2\text{-O-C}(\text{O})\text{-N-CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0401] 表 A 中所定义的和第 3 组中称为 1.1.1.1 (与第 8 组中相同) 的第 19 组化合物具有下列结构:

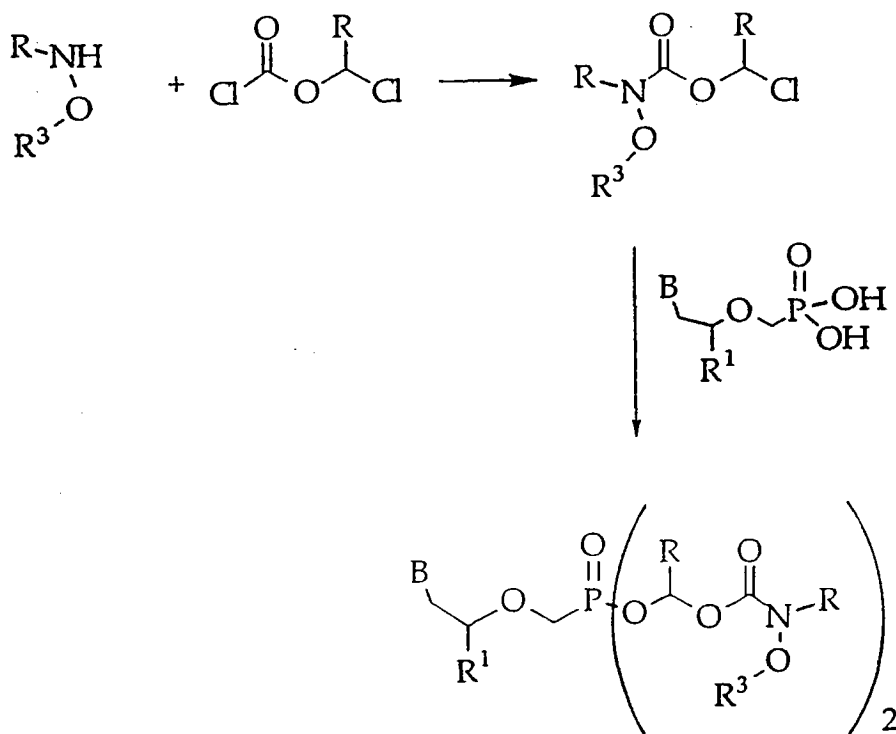
[0402] 3-去氮杂腺嘌呤-9-基- $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{-O-CH}_2\text{-P}(\text{O})(\text{-O-CH}_2\text{-O-C}(\text{O})\text{-N-}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3)_2$ 。

[0403] 本发明的化合物在不同程度上是化学稳定的。为了确保足够的贮存寿命和口服后适当的生物分布,优选化学上稳定的化合物。一般地,选择在 pH7.4 下 $t_{1/2}$ 大于 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 小时的实施方案,另外优选在 pH2.0 下 $t_{1/2}$ 大于 1、10 或 100 小时的实施方案。例如,表 1 中的碳酸叔丁基酯其 $t_{1/2}$ 小于这些参数,是不稳定的,因此不是优选的。此外,本发明的最佳化合物在猎犬中的生物利用度(如下面所详细描述)应当超过大约 20%、优选超过大约 30%。

[0404] 合成方法

[0405] 本发明的氨基甲酸酯和碳酸酯从磷酸甲氧基核苷酸类似物的二酸和合成子 $\text{LCH}(\text{R}^2)\text{OC}(\text{O})\text{X}(\text{R})_a$ 制备。L 是一个离去基团例如 Cl,然而可以考虑用有机化学亲核取代反应中常用的任何离去基团来代替 Cl。具体地,离去基团包括卤离子(如 Cl、Br 和 I)和磺酸酯(例如甲磺酸酯、苯磺酸酯或对甲苯磺酸酯)。合成子可以通过使 $\text{LCH}(\text{R}^2)\text{OC}(\text{O})\text{L}$ 与 HOR 反应(制备碳酸酯合成子)或与 HNR^2 反应(制备氨基甲酸酯合成子)来制备。然后使合成子与选定的核苷酸类似物(典型地为 PMPA)反应,生成所要的氨基甲酸酯或碳酸酯加合物。使合成子与核苷酸类似物在典型的亲核进攻条件下(例如在 $\text{Et}_3\text{N}/\text{DMF}$ 中,在室温下)反应来制备氨基甲酸酯。使适当的合成子与核苷酸类似物在一种有机碱(典型地为一种胺碱)的存在下反应来制备碳酸酯。另外,可以使用隐性的离去基团例如硫醚,它可以被活化,例如通过氧化而活化并直接与磷酸部分偶合。按照这种方式,使用其它离去基团可以制备中间体,例如可以使用二苯基次膦酸及缩甲醛和糖基化化学中已知的其它离去基团。

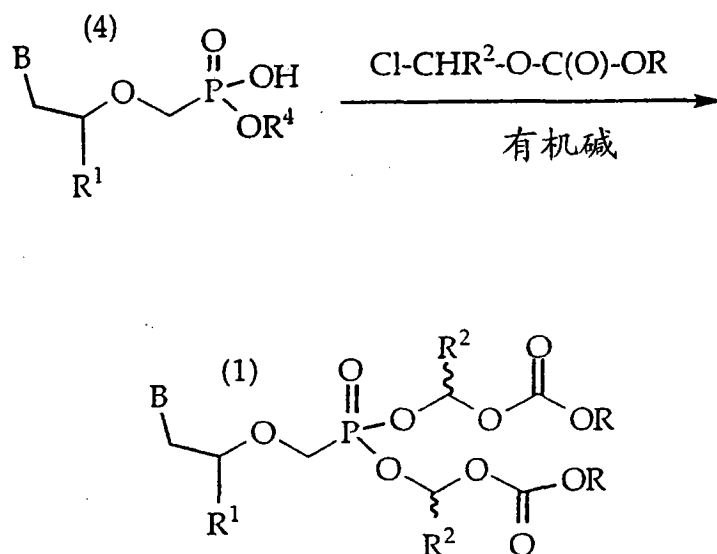
[0406]



[0407] 其中 $X = \text{N}$ 且 $\text{R} = \text{OR}^3$ 的化合物可以通过用适当的 O -烷基氨基甲酸卤代烷基酯进行烷基化来制备。 N, O -二烷基羟胺是文献中已知的, 可以通过羟胺的烷基化或者醛或酮与烷基羟胺的还原氨化来制备。二烷基羟胺可以用适当取代的氯代甲酸卤代烷基酯在与制备未取代的氨基甲酸氯代甲基酯相似的条件下进行酰化来制备。然后可以用 O -烷基氨基甲酸卤代烷基酯使磷酸在碳酸酯和氨基甲酸酯所使用的条件下发生烷基化而得到药物前体。当然完全可以使用除氯之外的其它离去基团。

[0408] 在一种典型的方法中, 本发明的碳酸酯化合物可以这样制备: 通过使 $\text{L}-\text{CHR}^2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}$ 与 (4) 反应、得到一种式 (1) 的化合物

[0409]



[0410] 反应典型地分两步连续进行, 其中先形成单酯, 然后随着反应的延长形成二酯。在这种情况下, 单酯一般并不作为中间体分离出来。

[0411] 为了制备含有不同碳酸酯或氨基甲酸酯官能团的二酯,从早期的反应中回收单酯中间体,然后使其与例如第二种 $L-CHR^2-O-C(O)-OR$ 试剂进行反应,从而得到被不同于第一种的第二种酯取代的产物。

[0412] 可以用至少约 1.0 当量、典型地使用 2 当量的 $L-CHR^2-O-C(O)-OR$ 来进行碳酸酯的合成反应。反应在一种有机碱的存在下、在一种有机溶剂中、在大约 4-100°C 的反应温度下进行大约 4-72 小时。合适的有机碱的例子包括三乙胺或 Hunig 氏碱。合适的有机溶剂的例子包括 DMF、DMPU 或 NMP。

[0413] 单酯或二酯产物用标准方法包括快速柱层析或盐析法纯化。用于纯化的盐和 / 或用于配制最终产物的盐包括结构式 (1) 或 (1a) 的二酯或单酯化合物的硫酸盐、磷酸盐、乳酸盐、富马酸盐或柠檬酸盐或配合物。

[0414] 用途

[0415] 本发明的化合物可用于治疗或预防人或动物的一种或多种病毒感染,包括由 DNA 病毒、RNA 病毒、疱疹病毒 (CMV、HSV 1、HSV 2、VZV 等)、逆转录病毒、肝 DNA 病毒 (例如 HBV)、乳头瘤病毒、汉滩病毒、腺病毒和 HIV 引起的感染。其它可以用本发明的化合物治疗的感染包括 MSV、RSV、SIV、FIV、MuLV 和其它逆转录病毒引起的啮齿类和其它动物的感染。现有技术描述了核苷酸类似物的抗病毒特性,其母体药物化合物与本发明的化合物享有共同的药物特性。母体药物的剂量、病毒靶标和为了最好地进攻感染位点而选择的合适的给药途径是本领域中熟知的。合适剂量的确定是临床医生容易做的事情,要考虑本发明化合物的分子量,而且当口服时,要考虑在动物中的生物利用度或者在人类的临床试验中进行推断。本发明的化合物用于人类抗病毒治疗时,其口服剂量将在大约 0.5-60mg/Kg/ 天的范围,通常在大约 1-30mg/Kg/ 天的范围,典型地在大约 1.5-10mg/Kg/ 天的范围。

[0416] 本发明的化合物也可以用作制备寡核苷酸探针检测标记物的中间体。使这些化合物水解,得到二酸、二磷酸化的产物,然后用常规的酶学方法或化学方法导入寡核苷酸中。从本发明的化合物导入的碱基将能够参与碱基配对,因此基本上不干扰寡核苷酸与其互补序列的结合 (E. De Clercq 医学病毒学综述 (Rev. Med. Virol. 3 :85-961993)。然而,如果本发明的化合物干扰含有类似物的寡核苷酸与其互补序列的结合,那么本发明的化合物将任选性地作为 3' - 端碱基插入寡核苷酸中,3' - 端是一个无害的位置,而且是寡核苷酸标记的常规位点。插入寡核苷酸中的由核苷酸类似物提供的糖苷配基可以用任何手段 (例如 NMR) 来检测或者通过与核苷酸类似物的特异性抗体的结合来检测。

[0417] 药物制剂

[0418] 本发明的化合物及其药学上 (即生理上) 可接受的盐 (以后一并称为活性成分) 通过任何适于待治疗疾病的方式给药,合适的给药方式包括口服、直肠给药、鼻腔给药、局部给药 (包括眼、颊和舌下给药)、阴道给药和非肠胃给药 (包括皮下、肌肉内、静脉内、真皮内、鞘内和硬膜外给药)。一般地,本发明的化合物以口服方式给药,但是如果一种化合物口服时没有足够的生物利用度,也可以用上述的任何一种其它方式给药。

[0419] 虽然活性成分可以以纯的化合物形式给药,然而优选使它们以药物制剂的形式存在。本发明的制剂包括至少一种上述定义的活性成分和一种或多种可接受的载体及任选性使用的其它治疗成分。就与制剂的其它成分的相容性方面来说,载体必须是“可接受的”而且对病人无害。

[0420] 制剂包括适用于局部或全身性给药,包括口服、直肠给药、鼻腔给药、颊内给药、舌下给药、阴道给药和非肠胃给药(包括皮下、肌肉内、静脉内、真皮内、鞘内和硬膜外给药)的制剂。制剂是单位剂量形式的,并且用制药领域中熟知的方法制备。这些方法包括使活性成分与由一种或多种辅助成分构成的载体结合的步骤。一般通过使活性成分与液体载体或细分散的固体载体均匀而紧密地结合,然后必要时使产品成形来制备。

[0421] 本发明的适于口服的制剂可以制成单个的每个含有预定数量的活性成分的单元(例如胶囊、扁囊剂或片剂)、粉末或颗粒、溶于水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液、或者油/水型液体乳剂或水/油型液体乳剂。活性成分也可以以大丸剂、药糖剂或糊形式存在。

[0422] 片剂可以通过压制或模制而成,任选性地与一种或多种辅助成分一起压制或模制。压制的片剂可以通过在一种合适的机器中压制一种自由流动形式的(例如粉末或颗粒)任选性地与一种粘合剂、润滑剂、惰性的稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合的活性成分而制成。模制的片剂可以通过在一种合适的机器中模压用一种惰性的液体稀释剂加湿的粉末状化合物而制成。片剂可以任选性地为包衣的或刻有记号的,并且可以制成使其中的活性成分缓慢或控制释放的形式。

[0423] 用于眼或其它外组织(例如嘴和皮肤)的制剂优选以含有一定量的活性成分(例如 0.01-10% w/w(包括以 0.1% w/w 增加的 0.1-5% 范围内的活性成分,例如 0.6% w/w, 0.7% w/w 等),优选 0.2-3% w/w,最优选 0.5-2% w/w)的表皮用油膏或乳膏形式使用。当把活性成分配制在油膏中时,可以把它与石蜡或可与水相混的油膏基材一起使用。另外,可以把活性成分与一种油/水型乳油基材配制在乳油中。

[0424] 如果需要的话,乳油基材的水相可以包含例如至少 30% w/w 的多元醇即含有两个或多个羟基的醇,例如丙二醇、1,3-丁二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇(包括 PEG 400)及其混合物。局部用的制剂最好包含一种能促进活性成分通过皮肤或其它作用表面的吸收或渗透的化合物。这种皮肤渗透促进剂包括二甲基亚砷和相关的类似物。

[0425] 本发明乳液的油相可以是由已知的成分按照已知的方式构成的。虽然该油相可以仅仅包含一种乳化剂,但是它最好包含至少一种乳化剂与一种脂肪或油的混合物或者至少一种乳化剂与一种脂肪和一种油的混合物。优选地,包含一种亲水性乳化剂和一种作为稳定剂的亲脂性乳化剂。也优选同时包含一种脂肪和一种油。含有或不含有稳定剂的乳化剂一起组成了乳化性蜡,该蜡与油和脂肪一起构成了乳化性油膏基材,后者形成了乳膏制剂的油分散相。

[0426] 适用于本发明的制剂的乳化剂和乳液稳定剂包括土温 60、斯班 80(**Span**[®] 80)、十六烷基十八烷醇、苯甲醇、十四烷醇、单硬脂酸甘油酯和十二烷基硫酸钠。

[0427] 适用于制剂的脂肪和油是根据达到所要的化妆性能而选择的。因此,乳膏优选为非油脂性的、不产生污渍的、可洗涤的具有适当稠度从而避免从管子或其它容器中泄漏出来的产品。可以使用直链的或支链的、一元或二元的烷基酯,例如异己二酸二酯、硬脂酸异十六烷基酯、椰子脂酸丙二醇二酯、十四烷酸异丙基酯、油酸癸基酯、棕榈酸异丙基酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸 2-乙基己基酯、或称为 Crodamol CAP 的支链酯的混合物,优选后面三种。根据所要求的性能,这些酯可以单独使用或组合使用。或者,可以使用高熔点的脂,例如白色的软石蜡和/或液体石蜡或其它矿物油。

[0428] 适用于向眼睛局部给药的制剂还包括滴眼剂,其中活性成分溶于或悬浮于一种合适的载体中、特别是活性成分的水性溶剂中。在这样的制剂中,合适的活性成分浓度为 0.01-20%,在一些实施方案中为 0.1-10%,在其它实施方案中为大约 1.0% w/w。

[0429] 适用于在口腔中局部给药的制剂包括在调味剂基质(通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)中含有活性成分的糖锭剂、在惰性基质(例如明胶和甘油,或者蔗糖和阿拉伯胶)中含有活性成分的锭剂和合适的液体载体中含有活性成分的漱口剂。

[0430] 用于直肠给药的制剂可以是含有适当基质(例如包含可可油或水杨酸盐)的栓剂。适用于鼻腔给药或吸入法给药而且载体为固体的制剂包括例如颗粒尺寸为 1-500 μm (包括尺寸在 20-500 μm 范围内增幅为 5 μm 的颗粒,例如 30 μm 、35 μm 的颗粒等)的粉末。其中载体为液体的、用于以例如鼻腔喷雾或鼻滴给药的合适制剂包括活性成分的水溶液或油溶液。适用于气溶胶给药的制剂可以按照常规的方法制备,并且可以与其它治疗剂一起给药。吸入法治疗可以很容易地通过带有剂量刻度的吸入器给药。

[0431] 适用于阴道给药的制剂可以制成阴道栓、绵塞、乳膏、凝胶、糊、泡沫或喷射剂,这些制剂除了含有活性成分外还含有本领域所熟知的合适的载体。

[0432] 适用于非肠胃给药的制剂是无菌的,并且包括可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与要接受治疗者的血液保持等渗的溶质的水性和非水性的注射液;及可以包含悬浮剂和增稠剂的无菌的水悬浮液和非水悬浮液。制剂可以制成单剂量或多剂量的包装,例如密封的安瓿和带有弹性塞子的小瓶,并且可以在冷冻干燥的条件下贮存,在使用前只需要加入无菌的液体载体例如注射用水即可。现制现用的注射用溶液或悬浮液可以用无菌的前面所述的粉末、颗粒和片剂制备。优选的单位剂量制剂是前述的含有每日剂量或每日亚单位剂量或其适当分数之活性成分的制剂。

[0433] 根据所涉及的制剂类型,本发明的制剂除了含有上述具体提到的成分外,还可以包含本领域中常用的其它试剂,例如适用于口服的制剂可以包含调味剂。

[0434] 本发明还提供包含至少一种上述的活性成分和一种兽医用载体的兽药组合物。

[0435] 兽医用载体是用于把兽药组合物向猫、狗、马、兔子和其它动物给药的材料,并且可以是惰性的或兽医领域中可以接受的、与活性成分相容的固体、液体或气体材料。这些兽药组合物可以通过口服、非肠胃途径或其它所希望的给药途径给药。

[0436] 本发明的化合物可用于提供含有基质或吸附材料和作为活性成分的一种或多种本发明的化合物的、控制释放的药物制剂,其中活性成分的释放可以被控制和调节,从而减少给药次数或者改善化合物的药代动力学或毒理学性质。其中单个的药剂单元含有一种或多种本发明的化合物的适用于口服的控制释放制剂可以按照常规的方法制备。

[0437] 本文中所有的引用文献都并入本文作为参考。

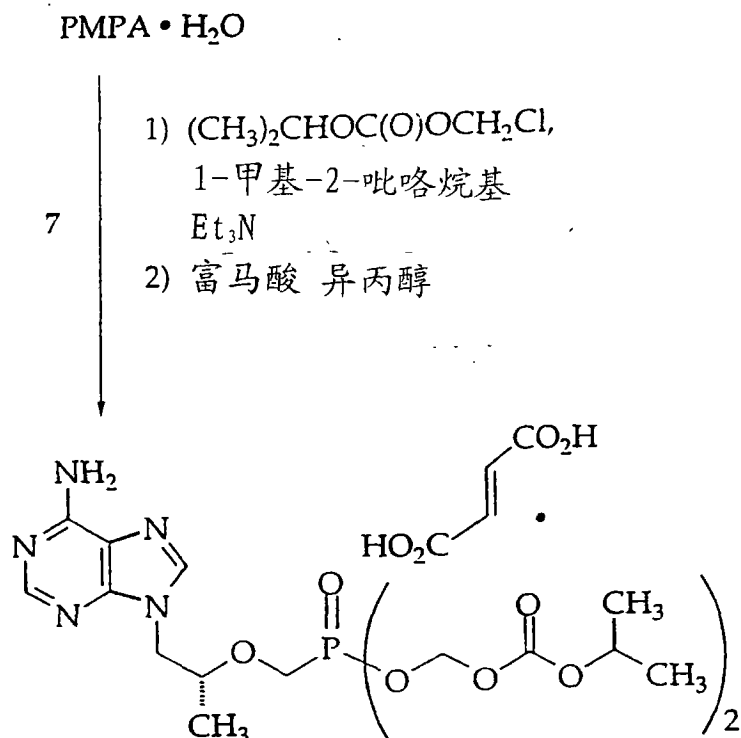
[0438] 下列实施例进一步说明本发明但不应解释为对本发明的限制。

实施例

[0439] 实施例 1

[0440] PMPA 的合成

[0441]



[0443] 方法概要

[0444] PMPA 按照下列方法制备：通过催化氢化把 (S)-缩水甘油还原为 (R)-1,2-丙二醇，然后与碳酸二乙酯反应，得到 (R)-1,2-亚丙基碳酸酯。使该碳酸酯与腺嘌呤和催化量的一种碱（例如氢氧化钠）反应，得到 (R)-9-[2-(二乙基膦酰甲氧基)丙基]腺嘌呤，该产物不需分离，与烷氧基锂（烷基含有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子，例如正己氧基锂、正戊氧基锂、正丁氧基锂、异丁氧基锂、叔丁氧基锂、正丙氧基锂、异丙氧基锂、乙氧基锂、甲氧基锂）和对甲苯磺酰氧基甲基膦酸二乙酯（通过使亚膦酸二乙酯和多聚甲醛反应，然后原位将产物对甲苯磺酸化而制备）反应。用溴代三甲基甲硅烷使所得的 (R)-9-[2-二乙基膦酰甲氧基丙基]腺嘌呤脱酯，得到粗的 PMPA，然后通过调节 pH 从水中沉淀来纯化。产物进一步用水重结晶而纯化，制得 PMPA 一水合物。

[0445] 该方法在步骤 1 中使用少量的碱（例如氢氧化钠），与缺乏碱的同样的反应相比，本方法使反应速率增大大约 10 倍。步骤 1 还使用氢气代替原位产生氢的试剂（例如 HCO₂NH₄）。该方法在步骤 4b 中使用烷氧基锂，它在加入反应混合物中时温和地放热。用高活性的碱（例如 NaH）引起放热反应并在反应中产生氢气，难以控制。因此，使用 NaH 比使用烷氧基锂需要更多的劳动和操心。而且，与使用 NaH 得到的产物相比，使用烷氧基锂碱得到副产物方面得到改善的产品，例如起始物料量低或过度烷基化的产品常常是因为使用了烷氧基锂。

[0446] 如果需要的话，下列方法的规模可以按比例缩小或扩大。反应式和方法步骤描述了 (R)-PMPA 的合成。可以使用手性不纯的原料（例如 (R, S)-缩水甘油）来实现该方法，得到中间体或最终产物的手性混合物。

[0447] 如果需要的话，可以扩大或缩小该方法步骤的规模。反应式和方法步骤描述了 (R)-双 (POC)PMPA 的合成。可以使用手性不纯的原料（例如 (R, S)-缩水甘油）来实现该方法，得到中间体手性混合物，例如 1,2-亚丙基碳酸酯、PMPA 或双 (POC)PMP 的手性混合

物。

[0448] 步骤 1. (R)-1,2-丙二醇 :把 (S)-缩水甘油 (1.0kg, 13.5mol) 加入含有 (i) 惰性的 (例如氮气) 气氛和 (ii) 被搅拌的 5% 钯 / 活性炭 (50% 湿) 催化剂 (100g) 在含有 2% 摩尔氢氧化钠的变性乙醇 (7.85kg EtOH 和 54g 16.7% 的 NaOH 溶液) 中的悬浮液的反应器中。在加入 (S)-缩水甘油之前, 通常把包含催化剂和乙醇溶液的惰性气体下的反应器内容物冷却到 0°C (通常大约 -5 至 5°C)。然后在不高于 25°C 下把不大于 20psi 的氢气通入含有反应物的惰性气体保护的反应容器中, 搅拌混合物大约 4-5 小时, 直到不再消耗氢气为止。用 TLC 来监测反应的完成 (痕量或没有剩余 (S)-缩水甘油)。然后过滤混合物, 例如用硅藻土 (大约 150g) 过滤以除去固体, 在不高于 50°C 下真空浓缩滤液, 直到不再收集到挥发物或收集挥发物的速度很慢时停止, 得到一种含有粗产物的油状物。该粗产物可以直接用于下一步中, 标题化合物的产率大约为 100%。

[0449] 步骤 2. (R)-1,2-亚丙基碳酸酯 :把碳酸二乙酯 (1.78kg, 15.1mol) 和变性乙醇中的乙醇钠 (210g 的 21% w/w 乙醇钠的乙醇溶液) 加入到 (R)-1,2-丙二醇 (1.0kg, 根据上述步骤 1 中所用的 (S)-缩水甘油数量计算的理论值), 把溶液加热到 80-150°C 以蒸去乙醇。如果需要使反应完全, 则再向反应混合物中加入碳酸二乙酯 (0.16kg), 然后蒸馏除去乙醇。用 TLC 来监测反应的完成, 显示只有痕量的 (R)-1,2-丙二醇或检测不到 (R)-1,2-丙二醇。在 120°C 和 10-17mmHg 下分级蒸馏, 得到无色液体状标题化合物, 经 GC 分析, 产品纯度典型地为 96% 或更高。

[0450] 步骤 3. 对甲苯磺酰氧基甲基膦酸二乙酯 :在一个含有惰性气氛 (例如氮气) 的反应器中, 在 87°C 下加热亚磷酸二乙酯 (0.80kg)、多聚甲醛 (0.22kg) 和三乙胺 (0.06kg) 在甲苯 (0.11kg) 中的混合物大约 2 小时, 然后回流大约 1 小时直到反应完成, 根据 TLC 监测显示只有痕量的亚磷酸二乙酯或检测不到亚磷酸二乙酯。反应期间保持惰性气氛。为了温和地进行反应, 需要使用甲苯, 否则的话可能会发生爆炸。可以任选地用 ¹HNMR 来证实反应的完成 (不再检测到亚磷酸二乙酯在 δ 8.4-8.6ppm 处的峰)。把溶液冷却到大约 1°C (典型地大约 -2 至 4°C), 加入对甲苯磺酰氯 (1.0kg), 然后在大约 5°C 下缓慢加入三乙胺 (0.82kg) (放热) 同时保持温度不超过大约 10°C (典型地 0-10°C)。把所得的混合物温热到 22°C 并搅拌至少大约 5 小时 (典型地大约 4.5-6.0 小时), 直到 TLC 显示反应完成 (只检测到痕量的对甲苯磺酰氯或检测不到对甲苯磺酰氯) 为止, 并任选性地用 ¹HNMR 来证实 (不再检测到对甲苯磺酰氯在 δ 7.9 处的二重峰)。过滤除去固体, 用甲苯 (0.34kg) 洗涤。合并的洗涤液和滤液用水洗涤两次 (每次 1.15kg), 或者任选性地依次用水 (1.15kg)、5% 碳酸钠水溶液 (3.38kg) 洗涤, 然后用水 (1.15kg) 洗涤两次。每次洗涤完后, 简单摇振反应器内容物, 静置, 然后倒去下层的水层。如果反应中产生了乳液, 可以先向有机相 / 水混合物中加入盐水 (0.23kg 水中含有 0.08kg NaCl), 然后摇振反应器内容物, 使固体沉降, 弃去下层的水层。在不超过 50°C 下真空蒸馏有机相 (在 110°C 下 LOD 不超过 10%, 用 KF 滴定的水含量不超过 0.3%), 得到 60-70% 产率的标题化合物的油状物, 纯度大约为 85-95%, 不含有甲苯。

[0451] 步骤 4. (R)-9-[2-(二乙基膦酰甲氧基)丙基]腺嘌呤 :在一个含有惰性气氛 (例如氮气) 的反应器中, 在大约 130°C 下 (典型地大约 125-138°C) 把腺嘌呤 (1.0kg)、氢氧化钠 (11.8kg)、(R)-1,2-亚丙基碳酸酯 (0.83kg) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (6.5kg) 的混合

物加热大约 18-30 小时,直到反应完成,任选性地根据面积归一化的 HPLC 检测到的剩余腺嘌呤不超过大约 0.5%。把所得的混合物冷却到大约 25℃、典型地大约 20-30℃,其含有阶段 I 的中间体 (R)-9-(2-羟基丙基)腺嘌呤,这时该中间体可能会沉淀出来。冷却后,向该阶段 I 中间体中加入 2.0M 的叔丁醇锂 (3.62kg) 的四氢呋喃溶液,在温和的放热下制得 (R)-9-(2-羟基丙基)腺嘌呤的锂盐。用对甲苯磺酰氧基甲基膦酸二乙酯 (1.19kg) 处理该淤浆,混合物在大约 32℃、典型地大约 30-45℃和搅拌下加热至少大约 2 小时(典型地大约 2-3 小时),在加热期间混合物变为均相的。再次加入对甲苯磺酰氧基甲基膦酸二乙酯 (1.43kg),混合物在大约 32℃、典型地大约 30-45℃的温度下搅拌至少大约 2 小时(典型地大约 2-3 小时)。再加入 2.0M 的叔丁醇锂 (0.66kg) 的四氢呋喃溶液,再加入对甲苯磺酰氧基甲基膦酸二乙酯 (0.48kg) 两次,每次加完后在大约 32℃的温度下搅拌混合物至少约 2 小时。任选性地根据面积归一化的 HPLC 监测反应的完成,显示剩余的阶段 I 中间体不超过大约 10%。如果反应不完全,再加入 2.0M 的叔丁醇锂 (0.33kg) 的四氢呋喃溶液和对甲苯磺酰氧基甲基膦酸二乙酯 (0.24kg),反应混合物在大约 32℃的温度下至少保温大约 2 小时,以使反应完全。然后使混合物冷却到大约 25℃(典型地大约 20-40℃),然后加入冰乙酸 (0.5kg)。所得的混合物在大约 29mm Hg 真空下在最高大约 80℃的混合物温度下真空浓缩。把残留物冷却到大约 50℃(典型地大约 40-60℃),加入水 (1.8kg),再用水 (1.8kg) 冲洗反应混合物,溶液用二氯甲烷(大约 35kg)连续萃取 12-48 小时,其中在大约 5 小时和大约 10 小时的连续萃取后定期向水相中加入冰乙酸 (0.2kg)。任选性地根据归一化的 HPLC 面积监测萃取的完成,显示水相中剩余的 (R)-9-[2-(二乙基膦酰甲氧基)丙基]腺嘌呤不超过大约 7%。合并的二氯甲烷萃取液先在大气压下浓缩,然后在真空下在不超过大约 80℃的萃取物温度下浓缩,得到粘稠的橙色油状的标题化合物。用重量归一化的 HPLC 测得的标题化合物的产率为大约 40-45%,用面积归一化的 HPLC 测得的纯度典型地为 60-65%。浓缩后,标题化合物的实际重量大约为理论重量的 1.6 倍(或预期产率的 3.8 倍)。多出的重量测定值归因于杂质和/或连续萃取和浓缩后剩余的溶剂。

[0452] 步骤 5. (R)-9-[2-(膦酰甲氧基)丙基]腺嘌呤粗品:在冷却下,把溴代三甲基甲硅烷 (1.56kg) 加入含有粗的 (R)-9-[2-(二乙基膦酰甲氧基)丙基]腺嘌呤 (1.0kg, 根据上述步骤 4 中的腺嘌呤的加入量计算) 和乙腈 (0.9kg) 的反应器中,保持温度不超过大约 50℃。用乙腈 (0.3kg) 冲洗整个装置,混合物在 60-75℃和不使反应器内容物飞溅的中等搅拌下回流大约 2-4 小时。根据面积归一化的 HPLC 检测反应的完成,显示剩余的一乙基 PMPA 和二乙基 PMPA 的总量不超过大约 3%。如果反应不完全,再向反应器中加入溴代三甲基甲硅烷 (0.04kg),反应混合物在中等搅拌下至少回流大约 1 小时。通过先在大气压下在不高于大约 70℃下蒸馏,然后在真空下(大约 24-27mmHg)在不高于大约 70℃下蒸馏来除去挥发物。然后把反应器冷却到大约 20℃、典型地大约 15-25℃,向残留物中加入水 (1.9kg)(加水时放热),同时保持温度不超过大约 50℃。把混合物冷却到 20℃,在搅拌下用二氯甲烷 (1.7kg) 洗涤大约 30 分钟。分离出的水相通过 1 μm 的筒式过滤器过滤,用水 (3.2kg) 稀释,加热到大约 40℃(典型地大约 35-50℃),用氢氧化钠水溶液(大约 0.15kg NaOH 的 50% 溶液)把 pH 调节到大约 1.1(典型地大约 0.9-1.3),同时保持温度在大约 45℃。向混合物中加入 PMPA 种晶,用 50% 氢氧化钠水溶液(大约需要 0.15kg 的 NaOH)把 pH 调节到大约 2.8(典型地大约 2.6-3.0),同时保持温度在大约 45℃(典型地大

约 35–50℃)。在慢速到不飞溅内容物的中速搅拌下,用大约 3–20 小时把溶液冷却到大约 22℃(典型地大约 15–25℃),在这期间,在大约 35℃下产物应当开始沉淀。把淤浆的 pH 调节到大约 3.2(典型地大约 3.1–3.3),通常用 50%氢氧化钠水溶液或者如果需要的话用浓盐酸调节。把淤浆冷却到大约 5℃、典型地大约 0–10℃,在该温度范围缓慢搅拌至少大约 3 小时。过滤收集固体,依次用冷水(0.35kg)和丙酮(0.3kg)洗涤,得到粗的 PMPA 的湿固体,纯度典型地为大约 97%。把产物加热到大约 50℃并真空干燥到水含量低于 10%。根据前一合成步骤中所使用的腺嘌呤的量(假定产率为 100%)而不是从可能含有其它化合物的粗二乙基 PMPA 的净重量来计算二乙基 PMPA 的量。

[0453] 步骤 6. 纯的 (R)-9-[2-(磷酸甲氧基)丙基]腺嘌呤:在中高速搅拌下,把粗的 PMPA(1.00kg,校正了含水量)(步骤 5 的产物)在水中的悬浮液加热到大约 100℃(典型地大约 95–110℃),直到所有的固体都溶解,趁热过滤使所得的溶液澄清,再用热水洗涤(1kg,大约 95–110℃)。把滤液加热到 100℃,然后在慢速搅拌下冷却,先用 3–5 小时冷却到大约 30℃(典型地大约 20–25℃),然后继续冷却到大约 10℃(典型地大约 5–15℃)。在大约 10℃下保温至少 3 小时后,过滤收集固体,然后依次用冷水(1.5kg,大约 0–10℃)和丙酮(1kg)洗涤。在真空下和大约 50℃(典型地大约 40–60℃)下把湿的滤饼干燥到水含量大约为 5.9%(典型地大约 3.9–7.9%),得到纯的 PMPA 一水合物。根据面积归一化和重量归一化的 HPLC 测得的产品纯度典型地为 98%或更高。如果产品纯度不满意,可以通过重复进行本步骤来再次纯化产物。

[0454] 任选性的重结晶:通过把悬浮液加热到 95–100℃使 0.75g 的 PMPA(制备 A)从 H₂O(11.3ml, 15 : 1 重量比)中重结晶。冷却到室温后,把结晶的 PMPA 放在冷冻器中冷冻。3 小时后,在装有 Tyvek™的粗多孔玻璃滤器上过滤,滤饼用冰冷的水和丙酮洗涤并风干到恒重,得到飞扬性白色固体(制备 B),回收到 0.64kg(85.3%)。HPLC 显示 PMPA 纯度为 98.5–98.9%,没有观察到 14.7 分钟处的杂质。重结晶的母液(1039–91–23)显示有纯度为 71.4%的 PMPA,主要杂质在 4.8 分钟(26.9%)处,可能是溶剂。14.7 分钟处的杂质 = 0.05%。

[0455] 将制备 B 的 PMPA 在加热到 95–100℃的 9.6ml(15 : 1 的重量比)水中重结晶。冷却到室温后,把结晶的 PMPA 放在冷冻器中冷冻过夜。在装有 Tyvek™的粗多孔玻璃滤器上过滤,滤饼用冰冷的水和丙酮洗涤,然后吸干到恒重,得到飞扬性白色固体(制备 C),回收到 0.52kg(81.3%)。HPLC(JH52807, JH52810)显示 PMPA 纯度为 99.3–99.5%,在 19 分钟处的最大杂质 = 0.22%。重结晶的母液显示有纯度为 64.9%的 PMPA,在 14.7 分钟处有 0.01% 的杂质,在 19 分钟处有 0.09%的杂质。

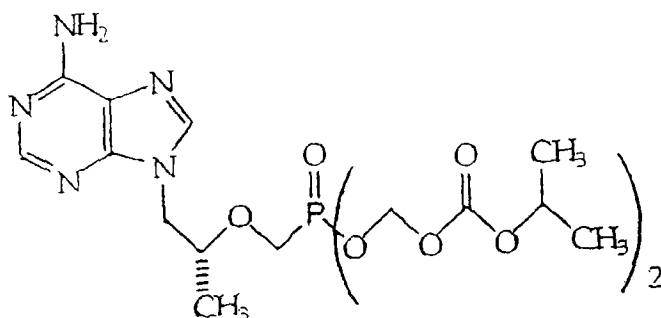
[0456] 使制备 C 的 PMPA(0.50g)从大约 7.5ml 的沸水(15 : 1 的重量比)中重结晶。冷却到室温后,在装有 Tyvek™的粗多孔玻璃滤器上过滤 PMPA,滤饼用冰冷的水和丙酮洗涤,然后吸干,得到飞扬性白色固体(制备 D),浓缩滤液也得到白色的固体(制备 E)。

[0457] 回收:滤饼:0.41g(82%),滤液:0.08g,合并后 = 0.49g(98%)。HPLC 分析显示滤液(制备 E)纯度为 99.9%。按照这种方式制备的 PMPA 被用于生产本发明的化合物。

[0458] 步骤 7. 双(POC)PMPA 富马酸盐:在一个含有惰性气氛(例如氮气)的反应器中,把 1-甲基-2-吡咯烷酮(4.12kg)、PMPA 一水合物(1.00kg)、三乙胺(0.996kg)的混合物搅拌大约 15–45 分钟、典型地大约 30 分钟,然后加入碳酸氯甲基-2-丙基酯(2.50kg),把混

合物加热到大约 55–65℃、典型地大约 60℃，在不飞溅下搅拌内容物大约 3–6 小时、典型地大约 4 小时，直到对二 (POC)PMPA 的反应完成，如任选性的面积归一化 HPLC 检测的结果显示（存在不超过 15% 的单 (POC)PMPA）。

[0459]

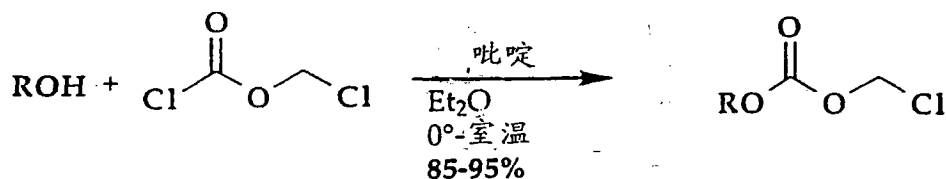


[0460] 混合物用乙酸异丙基酯 (10.72kg) 稀释，尽快地冷却到大约 15–30℃、典型地大约 25℃，使反应器内容物保持在 15–30℃、典型地大约 25℃，搅拌混合物大约 20–60 分钟、典型地大约 30 分钟。过滤除去固体，用乙酸异丙基酯 (4.44kg) 洗涤，在大约 15–30℃、典型地大约 25℃ 和中速搅拌以免形成乳液的条件下，用水 (3.28kg) 萃取合并的有机相大约 1–10 分钟，然后分离各相。合并的水相用乙酸异丙基酯 (3.56kg) 反萃取（大约 15–30℃、典型地大约 25℃）。合并所有的有机相，在大约 15–30℃、典型地大约 25℃ 和中速搅拌以免形成乳液的条件下，用水 (2.20kg) 洗涤大约 1–10 分钟，然后在大约 25–43℃ 但是不超过 45℃ 下，在真空（大约 26.5–28" Hg）下，把合并的有机相浓缩到其最初体积的约 30%（大约 10–12L/kg 的 PMPA 一水合物）。用 1 μm 的管线内滤器进行抛光过滤后，在大约 20–38℃ 但是不高于 40℃ 和真空（大约 28" Hg）下再浓缩有机相，直到剩下淡黄色的油状物。在剧烈搅拌下，用大约 0.5–2.0 小时把该油状物溶于温热的（大约 45–55℃，典型地大约 50℃）富马酸 (0.38kg) 的 2-丙醇 (6.24kg) 溶液中，直到固体溶解。然后任选性地用 1 μm 的管线内滤器过滤该温热的溶液，同时尽量减少溶液的冷却。在大约 34–50℃、典型地大约 40℃ 下用最小搅拌速率搅拌滤液，得到一均匀的溶液。在最小搅拌下，用大约 30 分钟把所得的溶液冷却到大约 30–33℃、典型地大约 32℃，任选性地接种少量的双 (POC)PMPA 富马酸盐（大约 100mg），然后用大约 1–2 小时、典型地大约 1 小时把溶液冷却到大约 12–18℃、典型地大约 15℃。如果在加入晶种前结晶已开始形成，则不需要晶种。当溶液被冷却时，晶体可以在大约 12–33℃ 的范围内形成。如果进一步冷却溶液（例如冷却到大约 -10℃ – 大约 11℃），结晶可以在更低的温度下发生。当结晶开始形成时，中断搅拌。使混合物在大约 15℃ 下静置至少大约 12 小时、典型地大约 12–30 小时。过滤（Tyvek）所得的淤浆，滤饼用预先混合的乙酸异丙基酯 (0.70kg) 的丁醚 (2.44kg) 溶液（1 : 4 的 v/v）洗涤。滤饼在不超过 40℃ 下真空干燥大约 1–3 天，任选性地把干燥后的产物研磨（装有 0.050" 筛子的 Fitzmill M5A），得到双 (POC)PMPA 富马酸盐的白色细末结晶，纯度大约为 97.0–99.5%。

[0461] 实施例 2

[0462] 碳酸（烷基、氯代甲基）酯的制备

[0463]

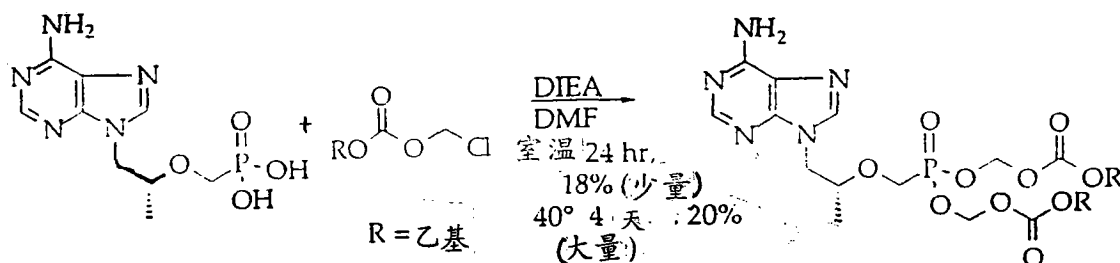


[0464] 在氩气气氛下,把醇(73mmol)和氯代甲酸氯代甲基酯(Fluka,6.23ml,70mmol)的乙醚溶液冷却到0℃。在搅拌下用10分钟滴加吡啶(5.7ml,70mmol)。溶液在0℃下搅拌1小时,然后温热到室温,再搅拌3小时。过滤乙醚溶液,用1M HCl洗涤,通过硫酸镁干燥、过滤,在旋转蒸发器上浓缩。快速施加0.1毛的真空,以85-95%的产率得到碳酸(烷基、氯代甲基)酯。碳酸(乙基、氯代甲基)酯有一定程度的挥发性,不能长久地留在旋转蒸发器中,否则产率将受损(87-35%)。

[0465] 实施例 3

[0466] PMPA 的(双乙氧羰基氧基甲基)酯的制备

[0467]

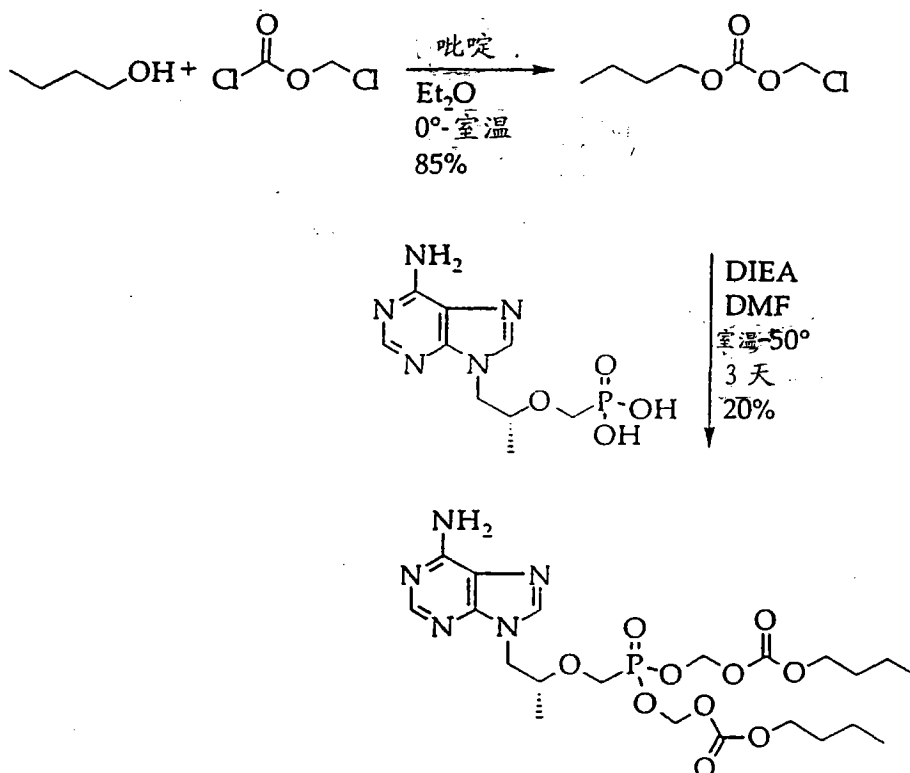


[0468] 把无水PMPA(5g,16mmol)和DIEA(Hunig碱)(11.5ml,66mmol)加入无水DMF(50ml)中,然后加入碳酸氯代甲基酯(49mmol),在氩气气氛下和快速的机械搅拌下,把悬浮液加热到50℃。1小时后,反应混合物变为澄清的,把温度降低到35℃,搅拌反应混合物48小时。在旋转蒸发器上除去DMF,混合物在二氯甲烷和水之间分配。二氯甲烷层通过硫酸镁干燥、过滤、在旋转蒸发器上浓缩。把残留物溶于二氯甲烷,用硅胶柱层析(150gSiO₂)纯化,用0、3、6、9、12、15、18% (v/v)的异丙醇的二氯甲烷溶液各500ml洗脱,然后用2000ml的21%的异丙醇的二氯甲烷溶液洗脱,合并适当的馏分并蒸发,得到所要的产物。

[0469] 实施例 4

[0470] PMPA 的双(正丁氧羰基氧基甲基)酯的制备

[0471]



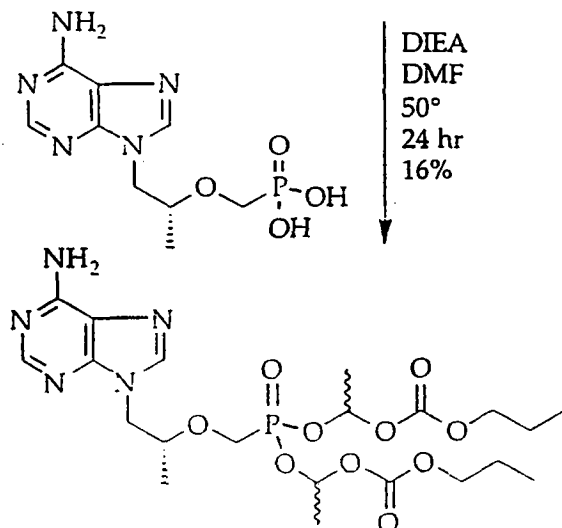
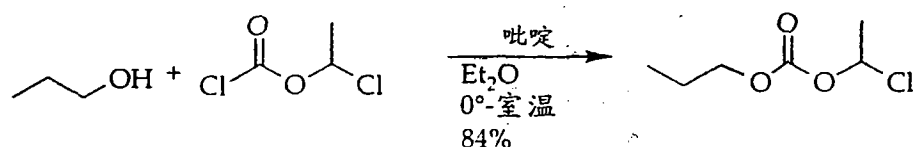
[0472] 碳酸(丁基、氯代甲基)酯. 在氩气氛下,把丁醇(50mmol)和氯代甲酸氯代甲基酯(4.5ml,50mmol)的乙醚(200ml)溶液冷却到0℃。在搅拌下,用5分钟滴加吡啶(5.7ml,50mmol)。溶液在0℃下搅拌15分钟,然后温热到室温,再搅拌3小时。过滤该乙醚溶液,用1M HCl洗涤,然后用水洗涤两次,通过硫酸镁干燥、过滤,在旋转蒸发器上浓缩,得到碳酸(丁基、氯代甲基)酯(7g,85%)。

[0473] PMPA 碳酸二丁基酯. 把无水 PMPA(4g,13mmol) 和 DIEA(10.5ml,60mmol) 加入无水 DMF(40ml) 中,然后加入碳酸(丁基、氯代甲基)酯(40mmol),在室温下搅拌该悬浮液48小时。然后在50℃下加热混合物18小时。在旋转蒸发器上除去 DMF,混合物在二氯甲烷(250ml)和水(250ml)之间分配。二氯甲烷层用饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤一次,通过硫酸镁干燥、过滤、在旋转蒸发器上浓缩。把残留物溶于二氯甲烷中,上样于硅胶柱(150g SiO₂)上。用1000ml的二氯甲烷洗脱,用0、3、6、9、12、15、18% (v/v) 的异丙醇的二氯甲烷溶液各500ml洗脱,然后用2000ml的21%的异丙醇的二氯甲烷溶液洗脱。合并适当的馏分并蒸发,得到所要的产物。

[0474] 实施例 5

[0475] PMPA 的双(正丙氧羰基氧基乙基)酯的合成

[0476]



[0477] 碳酸（丙基、1-氯代乙基）酯的制备。在氩气氛下，把丙醇（70mmol）和氯代甲酸 1-氯代乙基酯（7.6ml, 70mmol）的乙醚（200ml）溶液冷却到 0℃。在搅拌下，用 5 分钟滴加吡啶（70mmol）。溶液在 0℃下搅拌 15 分钟，然后温热到室温，再搅拌 4.5 小时。过滤该乙醚溶液，用 1M HCl 洗涤，然后用水洗涤两次，通过硫酸镁干燥、过滤，在旋转蒸发器上浓缩，得到碳酸（丙基、1-氯代乙基）酯（9.8g, 84%）。在氩气氛下，把无水 PMPA（0.3g, 1mmol）和 DIEA（0.7ml, 4mmol）加入无水 DMF（2ml）中，然后加入碳酸（丙基、1-氯代乙基）酯（30mmol），在 50℃下搅拌该悬浮液 20 小时。在旋转蒸发器上除去 DMF，混合物在二氯甲烷（250ml）和水（250ml）之间分配。二氯甲烷层通过硫酸镁干燥、过滤、在旋转蒸发器上浓缩。把残留物溶于二氯甲烷中，上样于硅胶柱（25g SiO₂）。用 100ml 的二氯甲烷洗脱，用 3、6、9、12、15、18%（v/v）的异丙醇的二氯甲烷溶液各 50ml 洗脱，然后用 200ml 的 21% 的异丙醇的二氯甲烷溶液洗脱。合并适当的馏分并蒸发，得到所要的产物。

[0478] 实施例 6

[0479] 碳酸（氯代甲基、异丙基）酯的合成

[0480] 向冷的（大约 10℃）氯代甲酸氯代甲基酯（65ml）的乙醚（1.4ml）溶液中加入异丙醇（56ml），然后滴加吡啶（60ml）。加完后移去冷却浴，把反应混合物搅拌 18 小时，然后倒入含有冷水（100ml）的分液漏斗中。分出乙醚层，用水（100ml×2）洗涤，然后通过硫酸钠干燥。蒸去溶剂后，得到碳酸（氯代甲基、异丙基）酯（107g, 95%）。按照相似的方法合成碳酸（氯代甲基、异丁基）酯、碳酸（氯代甲基、新戊基）酯、碳酸（氯代甲基、叔丁基）酯和碳酸（氯代甲基、3-戊基）酯。

[0481] 实施例 7

[0482] PMPA 的双（异丙氧羰基氧基甲基）酯的合成

[0483] 在 50℃和搅拌下，向 PMPA（7.26g, 0.026mmol）在 DMF（100ml）中的悬浮液中加入 Et₃N（10.8ml, 0.0778mmol）。反应混合物变为均相，向反应混合物中加入碳酸（氯代甲基、

异丙基)酯(12.1g,0.0778mmol),在50℃(油浴温度)下连续搅拌20小时。在减压下除去溶剂,粗产物在硅胶柱上层析。用10%异丙醇的二氯甲烷溶液洗脱,除去所有的非极性杂质。再用同样的溶剂混合物洗脱,得到1.3g(大约10%)的前药。

[0484] 实施例 8

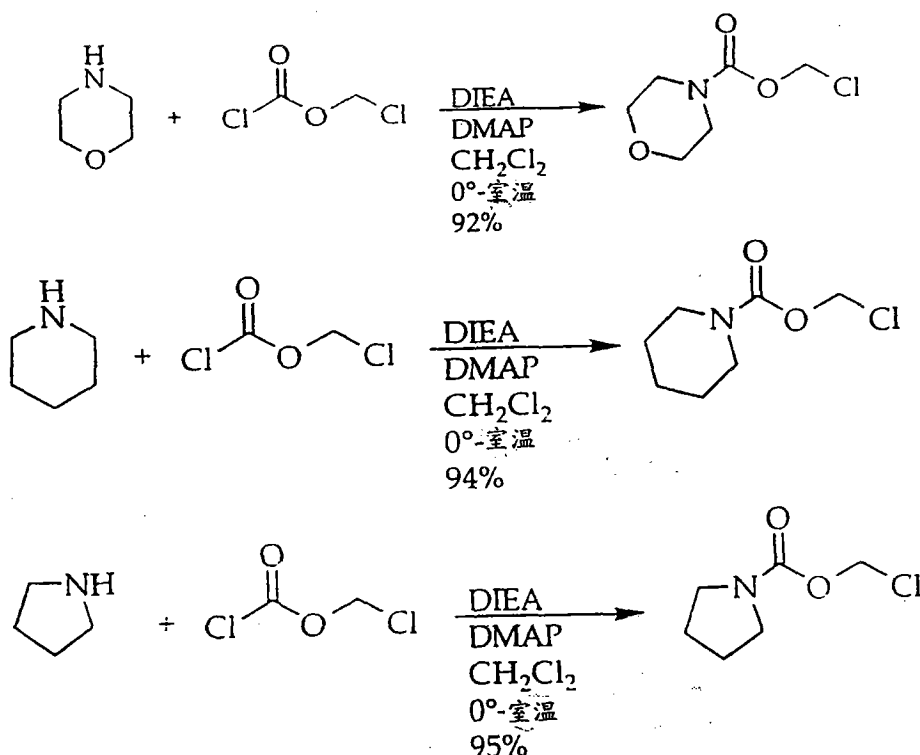
[0485] PMPA 的双(异丙氧羰基氧基甲基)酯的合成

[0486] 在搅拌下,向PMPA(1g,3.57mmol)在DMF(5ml)中的悬浮液中加入Et₃N(1.5ml,10.71mmol)和碳酸(氯代甲基、异丙基)酯(1.67g,10.71mmol)。然后反应混合物用乙酸乙酯(100ml)稀释并过滤。滤液用水(2×50ml)洗涤,最后用盐水(10ml)洗涤。所得的粗产物在真空下除去溶剂并干燥。把得到的油状物溶于异丙醇(7ml),加入柠檬酸(260mg)。将该混合物在室温下搅拌16小时,然后冷却到0℃。使产物结晶并过滤结晶、干燥。熔点76-81℃。

[0487] 实施例 9

[0488] 氨基甲酸氯代甲基酯的制备

[0489]

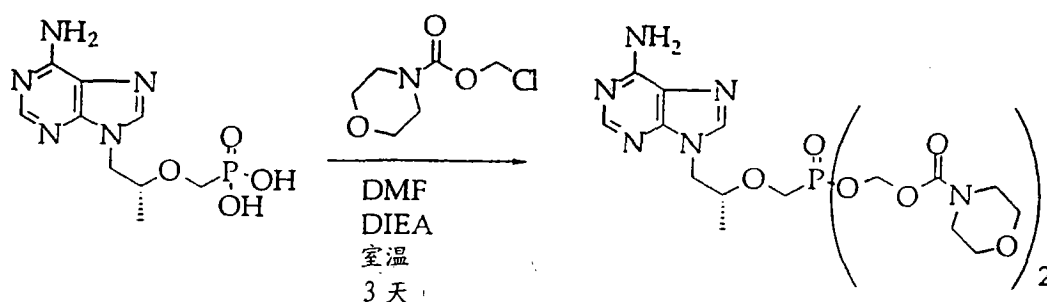


[0490] 用5分钟的时间,向冷的(0℃)氯代甲酸氯代甲基酯(25ml)的二氯甲烷(45ml)溶液中滴加胺(24mmol)、DIEA(30mmol)和DMAP(0.5mmol)的二氯甲烷(5ml)溶液。用1.5小时把溶液温热到室温。然后把溶液稀释到乙酸乙酯(100ml)中,用饱和的碳酸氢钠水溶液、1M HCl和饱和的氯化钠溶液洗涤。然后通过硫酸镁干燥、过滤、蒸发,得到所要的氨基甲酸氯代甲基酯。

[0491] 实施例 10

[0492] PMPA 的双(吗啉代基羧氧基甲基)酯的合成

[0493]

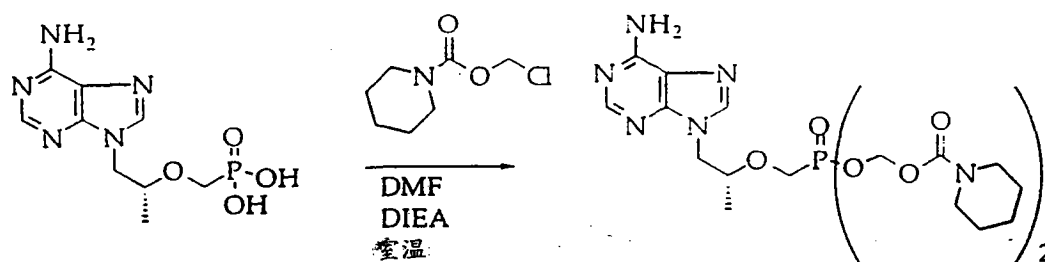


[0494] 把无水 PMPA (0.3g, 1mmol) 和 DIEA (1ml, 6mmol) 加入无水 DMF (2ml) 中, 然后加入吗啉代基甲酸氯代甲基酯 (3mmol)。将该悬浮液在室温下搅拌 3 天。将该反应混合物在二氯甲烷 / 异丙醇和 0.1M 柠檬酸盐缓冲液 (pH6) 之间分配。二氯甲烷层用水洗涤, 通过硫酸镁干燥、过滤, 在旋转蒸发器上浓缩。把残留物溶于二氯甲烷中, 上样于硅胶柱 (5g 的 SiO_2)。用 0、3、6、9、12、15、18% (v/v) 的异丙醇的二氯甲烷溶液各 25ml 洗脱, 然后用 100ml 的 21% 的异丙醇的二氯甲烷溶液洗脱。合并适当的馏分并蒸发, 得到所要的产物。

[0495] 实施例 11

[0496] PMPA 的双 (哌啶子基羧氧基甲基) 酯的合成

[0497]



[0498] 把无水 PMPA (0.3g, 1mmol) 和 DIEA (0.7ml, 4mmol) 加入无水 DMF (2ml) 中。然后加入哌啶子基甲酸氯代甲基酯 (3mmol), 将该悬浮液在室温下搅拌 3 天。再次加入 DIEA (4mmol) 和哌啶子基甲酸氯代甲基酯 (100 μ l), 把反应混合物搅拌 27 小时。然后反应混合物在二氯甲烷 / 异丙醇和 0.1M 柠檬酸盐缓冲液 (pH6) 之间分配。二氯甲烷层通过硫酸镁干燥、过滤, 在旋转蒸发器上浓缩。把残留物溶于二氯甲烷中, 上样于硅胶柱 (5g 的 SiO_2)。用 0、3、6、9、12、15、18% (v/v) 异丙醇的二氯甲烷溶液各 25ml 洗脱, 然后用 100ml 的 21% 的异丙醇的二氯甲烷溶液洗脱。合并适当的馏分并蒸发, 得到所要的产物。

[0499] 实施例 12

[0500] 其它的氨基甲酸酯中间体

[0501] 向氯代甲酸氯代甲基酯 (4.16ml) 的二氯甲烷 (30ml) 溶液中加入叔丁胺 (4.9ml) 和质子捕获剂 (10g)。把反应混合物搅拌 18 小时, 然后倒入含有冷的 0.5N HCl (100ml) 的分液漏斗中。分出二氯甲烷层, 用水 (100ml $\times$ 2) 洗涤, 然后通过硫酸钠干燥。蒸去溶剂, 得到叔丁基氨基甲酸氯代甲基酯 (8g)。正丁基氨基甲酸氯代甲基酯 (R = 正丁基) 和二甲基氨基甲酸氯代甲基酯 (R = 甲基) 用同样的方法制备。

[0502] 实施例 13

[0503] 其它 PMPA 的烷基氨基甲酰氧基甲基酯前药的制备

[0504] 在搅拌下, 向 PMPA (4.51g, 0.016mol) 在 DMF (50ml) 中的悬浮液中加入

Et₃N(6.7ml, 0.048mol)。反应混合物变为均相,向该反应混合物中加入叔丁基氨基甲酸氯代甲基酯(8g, 0.048mmol),在室温下连续搅拌3天。在减压下除去溶剂,粗产物通过硅胶柱层析纯化,用10%的异丙醇的二氯甲烷溶液洗脱所有的极性小的杂质,再用同样的溶剂混合物洗脱,得到前药(1.25g)。正丁基氨基甲酸酯和甲基氨基甲酸酯用同样的方法从前一实施例中的中间体制备。

[0505] 实施例 14

[0506] PMPA 碳酸酯的化学稳定性

[0507] 在 pH7.4 和 37℃ 下,在总离子强度为 0.15M(用 KCl 调节)的 10mM 缓冲液(NaH₂PO₄ 和 Na₂HPO₄)中研究了 PMPA 碳酸酯的溶液稳定性。通过在 37℃ 下把 200 μl 的一种 PMPA 碳酸酯储存溶液(大约 1mg/ml 的 DMSO 溶液)加入 10ml 预先平衡的缓冲液中进行试验。在特定的时间点取样并用 HPLC 分析。化学 t_{1/2} 用在特定的 pH 下使 50% 的碳酸酯水解所需要的小时数来表示。

[0508] 实施例 15

[0509] 猎犬口服 PMPA 和 PMPA 碳酸酯的生物利用度

[0510] 通过分析 PMPA(9-[(R)-2-(磷酰甲氧基) 丙基] 腺嘌呤) 和 PMPA 碳酸酯来测定剂量对猎犬 PMPA 药代动力学的影响、特别是给猎犬口服药物后,测定 PMPA 的生物利用度。

[0511] PMPA 一水合物由 Gilead Sciences 合成。磷酸氢四丁基铵(TBAHP)从 Fluka(Ronkonkoma, NY) 得到。乙腈从 Baxter(Muskegon, MI) 得到。磷酸氢二钾、磷酸二氢钾和乙酸钠三水合物从 Mallinckrodt(Paris, KY) 得到。氯代乙醛和三氟乙酸(TFA)从 Aldrich(Milwaukee, WI) 得到。

[0512] 用作标准品的静脉制剂是含有 50mg/ml PMPA 的等渗水溶液。把化合物加入 10ml WFI 中(注射用水从 Abbott 实验室得到),然后加入 1N NaOH 把 pH 调节到 7.4。用 WFI 把溶液稀释到 15ml,用 0.2 μm 的过滤器进行无菌过滤。PMPA 剂量为 10mg/kg(0.2ml/kg)。

[0513] 按照上述方法制备剂量为 1mg/kg 的静脉制剂,但是只把 75mg 的 PMPA 加入 WFI 中,最终浓度为 5mg/ml,剂量为 1mg/kg(0.2ml/kg)。在 20-40% 的 PEG400/50mM 的柠檬酸中制备碳酸酯的口服制剂并调节到 pH2.2。表 1 中列出了 6.2-10mg 当量的 PMPA/kg 范围的剂量。

[0514] 使用两组(每组 5 个)成年雄性猎犬。在第一个剂量时平均体重为 9.6 ± 0.4kg(范围 9.2-10.2)。在服药前 12-18 小时至服药后 6 小时的时间内禁食。用五肽胃泌素进行预处理,在服药前 20 分钟,以 6 μg/kg 的剂量向狗肌肉内注射一次五肽胃泌素(Peptavlon 0.25mg/ml, Ayerst Laboratories, Inc., Philadelphia, PA)。供水随意摄取。

[0515] 每种制剂以单剂量向 5 个雄性猎犬给药。单个小瓶装的每种制剂供每只动物使用。静脉制剂通过头部静脉给药。口服的悬浮液通过管饲法给药,然后每次用 10ml 水灌洗两次。在两次给药之间留出至少一周的洗出时间。

[0516] 直接从每只动物的颈静脉采集血样到加有肝素的试管中。在整个采样期间,动物保持清醒。立刻在 2000rpm 下离心 10 分钟,把血液加工成血浆,冷冻血浆样品并保温在 ≤ -20℃ 以备分析。

[0517] 在 0-24 小时和 24-48 小时期间内收集尿样,并分成份。根据收集的体积混合并分析测定在 0-48 小时期间内从尿回收到的 PMPA 的数量。

[0518] 血浆和尿中的 PMPA 按照下列方法测定。把 PMEA (9-(2- 磷酸甲氧基乙基) 腺嘌呤; adefovir) 用作两种分析的内标。通过用氯代乙醛衍生 PMPA 和 PMEA 来测定狗血浆和尿样中 PMPA 的总浓度, 得到所说的高 荧光的 N^1, N^6 - 亚乙烯基腺嘌呤衍生物 (Russell, J. 等人 (1991)。用带有荧光检测的高效液相色谱测定大鼠尿中的 9-[(2- 磷酸甲氧基) 乙基] 腺嘌呤, 色谱杂志 (荷兰) (J. Chromatogr. (Netherlands)), 572, 321-326)。

[0519] 血浆和尿样中 PMPA 的萃取按照下列方法进行。把血浆 (200 μ l) 和内标 (20 μ l 的 10 μ g/ml 的 PMPA, 使得最终的 PMEA 浓度为 1 μ g/ml) 与 400 μ l 的含有 0.1% TFA 的乙腈混合, 使蛋白质沉淀。然后在减压和室温下把样品蒸干 (Savant SpeedVac)。尿样 (20 μ l) 和内标 (30 μ l 的 10 μ g/ml 的 PMPA, 使得最终的 PMEA 浓度为 1.5 μ g/ml) 直接用于衍生化, 不需要干燥。

[0520] 按照下列方法衍生样品以进行分析。使干燥的血浆样品或尿样在 200 μ l 衍生化混合物 (0.34% 的氯代乙醛于 100mM 乙酸钠中的溶液, pH4.5) 中重构或混合、涡旋, 并以 14,000rpm 的转速在 Eppendorf 离心管 5402 中离心 10 分钟。然后把上清液转移到一个干净的带螺丝帽的试管中, 在 95°C 下温育 40 分钟。在冰上淬灭衍生化的样品并在减压和室温下蒸发至干。干燥的样品在 200 μ l 的流动相 (见下面) 中重构、涡旋, 并以 14,000rpm 的转速在 Eppendorf 离心管 5402 中离心 10 分钟。然后把上清液转移到一个用于 HPLC 分析的自动注射器瓶中。

[0521] 血浆和尿样用带有荧光检测的 HPLC 按照下列方法分析。HPLC 体系包括一个荧光 P4000 型的溶剂传送体系和一个 AS3000 型的自动注射器及一个 F2000 型的荧光检测器 (Thermo Separation, San Jose, CA)。柱子是 Zorbax RX-C18 (5 μ m, 150 $\times$ 4.6mm) (MAC-MOD, Chadds Ford, NY), 装有 Brownlee RP-18Newguard 保护柱 (7 μ m, 15 $\times$ 3.2mm) (Alltech, Deerfield, IL)。使用的流动相是 :A. 2% 的乙腈在含有 5mM 的 TBAHP 的 25mM 的磷酸钾缓冲液中的溶液, pH6.0 ;B. 65% 的乙腈在含有 5mM 的 TBAHP 的 25mM 的磷酸钾缓冲液中的溶液, pH6.0。流速是 1.5ml/ 分钟, 柱子温度用柱炉保温在 35°C。梯度曲线是 100% 的 A 至 2.0 分钟, 然后用 13.0 分钟线性过渡到 100% 的 B, 立刻回到 100% 的 A。用荧光检测, 在 236nm 处激发, 在 420nm 处发射, 注射体积为 50 μ l。两次注射之间的总周期是 25 分钟。用 Peak Pro 数据获取系统 (Beckman, Palo Alto, CA) 采集和存储数据。

[0522] 用非区域方法评估 PMPA 和 PMPA 碳酸酯的静脉注射和口服制剂的 药代动力学参数。用 PCNONLIN Model 201 (5) 分析静脉注射数据 ;用 Model 200 分析口服数据。其它的药代动力学参数按照下列方法计算 :

[0523] $CL = \text{剂量} / AUC(0-\infty)$, 其中 CL 是总的血浆清除率。

[0524] $V_{ss} = CL \times MRT$, 其中 V_{ss} 是稳态下分布的表现体积, MRT 是平均驻留时间。

[0525] 通过把数据取 log 后外推到零时间来确定初始血浆浓度 (C_0)。生物利用度表达为

[0526]

$$\text{生物利用度}(\%) = \frac{AUC(0-\infty)_{\text{口服或前药}}}{AUC(0-\infty)_{\text{静脉注射}}} \times 100$$

[0527] 尿中回收率表达为

[0528]

$$\text{尿中回收率(\%)} = \frac{\text{尿中PMPA的量(mg)(0-48小时)}}{\text{PMPA的给药量}} \times 100$$

[0529] 把口服的碳酸叔丁基酯、3-戊基酯、异丙基酯、乙基酯的生物利用度参数通不成对 t- 检验进行比较 (**StatView®** Version 4.0, 统计分析软件, Abacus Concepts, Inc., Berkeley, CA)。P 值 ≤ 0.05 被认为是显著性的。

[0530] 生物学 $t_{1/2}$: 新鲜狗肝脏是从 Pharmakon USA (Waverly, PA) 得到的。按照标准的方法制备狗肝脏匀浆。狗肝脏用冰冷的 50mM 的磷酸钠 / 磷酸钾缓冲液漂洗 3 次, 用 Tekmar 组织匀浆器 (VWR33995-060) 匀浆。匀浆液在 4℃ 下以 9000g (对于 Eppendorf 离心管 5402 为 11,000rpm, Brinkmann Instruments, Westbury, NY) 离心 20 分钟。上清液被称为 S9 组分。以牛血清白蛋白为标准, 用 Bio-Rad Protein Assay Kit II 测定 S9 组分中的蛋白质浓度。用丁酸邻硝基苯基酯测定酯酶的活性, 根据温育 1 分钟后在 420nm 处吸光度的增加来计算该活性。以每份 1.0ml 的量把匀浆液储藏于 -70℃ 下。

[0531] 肠匀浆液: 新鲜狗肠片断 (空肠 / 回肠) 是从 Pharmakon USA (Waverly, PA) 得到的。按照与上述制备肝脏匀浆液相似的方法制备肠匀浆液, 以每份 1.0ml 的量把肠匀浆液储藏于 -70℃ 下。

[0532] 人类肠匀浆液 (S9) 从 Keystone Skin Bank (Exton, PA) 得到, 浓度为 20mg 蛋白 / ml。

[0533] 研究设计: 涉及血浆和肠匀浆液的酶稳定性研究用 90% 的生物液进行。

[0534] 稳定性测定: 对于每个生物液都进行一次空白 (不含药物) 温育。使所有的生物液试管 (开口的) 在没有前药时在 37℃ 的摇床上以 100 次 / 分钟预先温育 5 分钟。把 PMPA 前药加入试验温育液 (最终浓度 20 μ g/ml) 中, 混合并保持 37℃ 的温度和 100 次 / 分钟的摇摆。在 0、30 和 60 分钟时取样 (50 μ l), 用 100 μ l 的 0.1% 三氟乙酸 (TFA) 的乙腈溶液淬灭反应。以 14,000rpm 在 Eppendorf 离心管 5402 中离心淬灭的样品 5 分钟, 上清液用于 HPLC 分析。

[0535] 计算: 对于每个温育, 表观的降解速率常数是通过画出 PMPA 前药峰面积的对数随温育时间 (分钟) 变化的图而计算出来的, 斜率就是表观速率常数 (k_{obs})。根据下列方程计算半衰期:

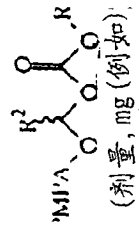
[0536]

$$t_{1/2}(\text{分钟}) = \frac{0.693}{k_{obs}}$$

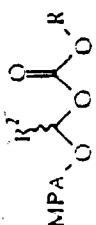
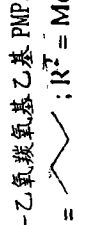
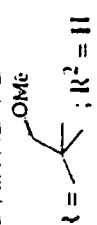
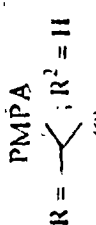
[0537] 如果表观的降解速率常数小于 0.01 分钟⁻¹, 则 $t_{1/2}$ 用“稳定”表示。狗的研究结果如下表 1 中所示。

[0538]

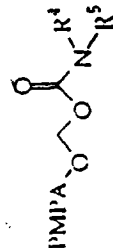
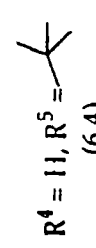
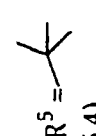
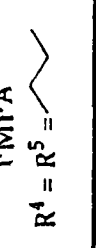
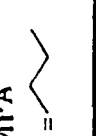
表 1 PMPA 前药纵览

前药 碳酸酯  (剂量, mg (例如): PMPA/kg)	化学半衰期 t1/2 (小时)		Log PC	生物半衰期 t1/2 (分)			% PMPA IV (1 mg/kg) AUC				尿中回收率 (PMPA 的%)
	pH7.4	pH2.0		肠	血浆 (人)	肝脏	PMPA	单酯	前药	其他	
双-叔丁氧羰氧基甲基 PMPA R =  ; R ² = H (6.45)	0.4	0.4	1.93	26.6 (<5)	21.2	14.9	36.2 $\pm$ 6.76	---	---	---	34.9 $\pm$ 14.0
双-异丁氧羰氧基甲基 PMPA R =  ; R ² = H (7.2)	9	>150	2.0	15 (<5)	<5	<5	24.5 $\pm$ 8.82	---	---	---	TBD
双-新戊氧羰氧基甲基 PMPA R =  ; R ² = H (7.7)	6	>150	3.2	<5 (<5)	<5	<5	18.9 $\pm$ 6.57	---	---	---	TBD
双-正丁氧羰氧基甲基 PMPA R =  ; R ² = H (8.0)	6	>150	2.7	<5 (<5)	<5	<5	17.3 $\pm$ 2.57	---	---	---	TBD
双-3-戊氧羰氧基甲基 PMPA R =  ; R ² = H (6.2)	8	>150	3.2	30 (<5)	15	<5	33.9 $\pm$ 9.02	---	---	---	TBD

[0539]

前药 碳酸酯	化学半衰期 t _{1/2} (小时)		Log PC		生物半衰期 t _{1/2} (分)			% PMPA IV (1 mg/kg) AUC				尿中回收率 (PMPA 的%)
	pH 7.4	pH 2.0	pH 7.4		肠	血浆	肝脏	PMPA	单酯	前药	其他	
 双-乙氧羰氧基甲基 PMPA $R = \text{---}; R^2 = H$ (10)	7		0.6		23.3 (<5)	16.6	<5	29.3 ± 3.4	-2	0	0	TBD
 双-乙氧羰氧基乙基 PMPA $R = \text{---}; R^2 = Me$	4				62.4	42.6	<5	NA	NA	NA	NA	NA
 双-甲氧基二甲基 乙氧羰氧基甲基 PMPA $R = \text{---}; R^2 = H$	9		1.0		稳定 (30)	77.6	100.8	NA	NA	NA	NA	NA
 双-异丙基氧羰氧基甲基 PMPA $R = \text{---}; R^2 = H$ (9)	9		1.25		52.6 (<5)	20.5	<5	35.8 ± 14.7	3.1 ± 0.67	0	0	TBD

[0540]

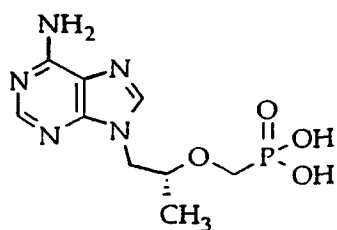
前药 氧基甲酸酯 	化学半衰期 t _{1/2} (小时)		Log IC			生物半衰期 t _{1/2} (分)			% PMPA IV (1 mg/kg) AUC				尿中回收率 (PMPA 的%)
	pH 7.4	pH 2.0	pH 7.4	pH 7.4	pH 7.4	肠	血浆	肝脏	PMPA	单酯	前药	其他	
双-叔丁基氧基碳酸酯氧基甲基 PMPA  R ⁴ = H, R ⁵ =  (6.4)	0.4					107.5	99.5	166.5	8.86 ± 2.38	---	9.97 ± 2.52	---	
双-二丙基氧基碳酸酯氧基甲基 PMPA  R ⁴ = R ⁵ = 	13					稳定	稳定	76	NA	NA	NA	NA	NA

[0541] 实施例 16

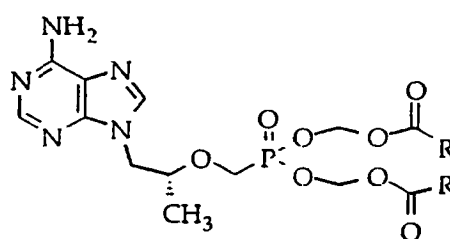
[0542] PMPA 和 PMPA 碳酸酯在组织培养中的抗病毒活性

[0543] 分析 PMPA (9-[(R)-2-(膦酰甲氧基)丙基]腺嘌呤) 和 PMPA 碳酸酯以测定其抗 HIV-1 的活性。在 MT-2 细胞中测定碳酸酯 5a、5c-g 对 HIV-1 (IIIB) 的抗病毒活性和 IC_{50} (达到 50% 抑制时的浓度) 和 CC_{50} (杀灭 50% 细胞时的浓度)。碳酸酯前药表现了比 PMPA 更大的效价 (大约 2.5-500) (表 2)。虽然这些前药的毒性也增大了, 但是其选择性指数比 PMPA 改善了。增大的活性可以归因于细胞对这些前药更大的吸收, 然后前药在细胞内有效地转变为 PMPA, 后者随后发生磷酸化, 转变为具有抗病毒活性的二磷酸酯代谢物。碳酸叔丁基酯 5d 只表现了比 PMPA 增大 2.5 倍的活性, 而选择性减小, 可能是由于它的化学不稳定性。抗病毒活性数据表明碳酸 (烷基、甲基) 酯前药具有良好的渗透到细胞中的能力, 可能是由于它们更大的亲脂性。分配系数值支持了这个假定, 其中所有前药的亲脂性 ($\log P = 0.6-3.2$) 都比 PMPA 的亲脂性 ($\log P = -2.5$) 更大。

[0544]



2



5

[0545] a. R = -OEt

[0546] c. R = -O 异丁基

[0547] d. R = -O 叔丁基

[0548] e. R = -O 新戊基

[0549] f. R = -O 异丙基

[0550] g. R = 3-O 戊基

[0551] 表 2. PMPA 和 PMPA 药物前体对 HIV-1 的抗逆转录病毒活性

[0552]

化合物	IC_{50}^a (μM)	CC_{50}^b (μM)	SI ^c
2	0.5	250	500
5a	0.002	40	20000
5c	< 0.001	30	30000
5d	0.2	10	50
5e	< 0.001	3	3000
5f	0.003	50	16600
5g	< 0.001	40	40000

[0553] ^a IC_{50} : 50% 抑制时的浓度; ^b CC_{50} : 杀灭 50% 细胞时的浓度; ^cSI: 选择性指数 (CC_{50}/IC_{50}); n. d.: 没有测定; DMSO 用作对照。