

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4086314号
(P4086314)

(45) 発行日 平成20年5月14日 (2008. 5. 14)

(24) 登録日 平成20年2月29日 (2008. 2. 29)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 F 9/547 (2006. 01)
A 6 1 K 31/66 (2006. 01)
A 6 1 K 31/665 (2006. 01)
A 6 1 K 31/67 (2006. 01)
A 6 1 K 31/685 (2006. 01)

F I
 C O 7 F 9/547
 A 6 1 K 31/66
 A 6 1 K 31/665
 A 6 1 K 31/67
 A 6 1 K 31/685

請求項の数 12 (全 102 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平7-509394
 (86) (22) 出願日 平成6年9月16日 (1994. 9. 16)
 (65) 公表番号 特表平9-506334
 (43) 公表日 平成9年6月24日 (1997. 6. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US1994/010539
 (87) 国際公開番号 WO1995/007920
 (87) 国際公開日 平成7年3月23日 (1995. 3. 23)
 審査請求日 平成13年8月23日 (2001. 8. 23)
 審判番号 不服2006-9224 (P2006-9224/J1)
 審判請求日 平成18年5月8日 (2006. 5. 8)
 (31) 優先権主張番号 08/123, 483
 (32) 優先日 平成5年9月17日 (1993. 9. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 08/193, 341
 (32) 優先日 平成6年2月8日 (1994. 2. 8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 500029420
 ギリアード サイエンスーズ, インコー
 ポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
 04, フォスター シティ, レイクサイ
 ド ドライブ 333
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

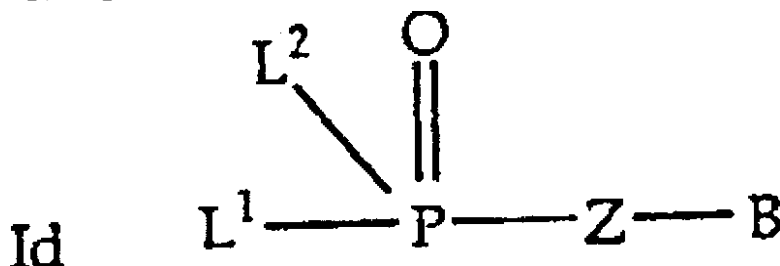
(54) 【発明の名称】 ヌクレオチドアナログ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式 I d の化合物、またはその生理学的に許容し得る塩：

【化 1】



ここで、

L^1 および L^2 は、独立してアミデート結合により該化合物のリン原子に結合したアミノ酸またはポリペプチド残基であるか、もしくは L^1 および L^2 は、独立してオキシエステル、チオエステル、置換アミンまたは未置換アミン、あるいはヒドロキシであり、但し、 L^1 および L^2 の内の 1 つまたは両方がアミノ酸またはポリペプチド残基であり、但し、5 個未満の原子によりアミデート N に結合したカルボキシル基が、エステル化またはアミド化されており；

Z は、

—CH₂O (CH₂)₂—、または、—CH₂O C[#]H (CH₃) CH₂—であり；

C[#]で表される炭素原子はR配置、S配置、またはR S配置で置換基と結合し；

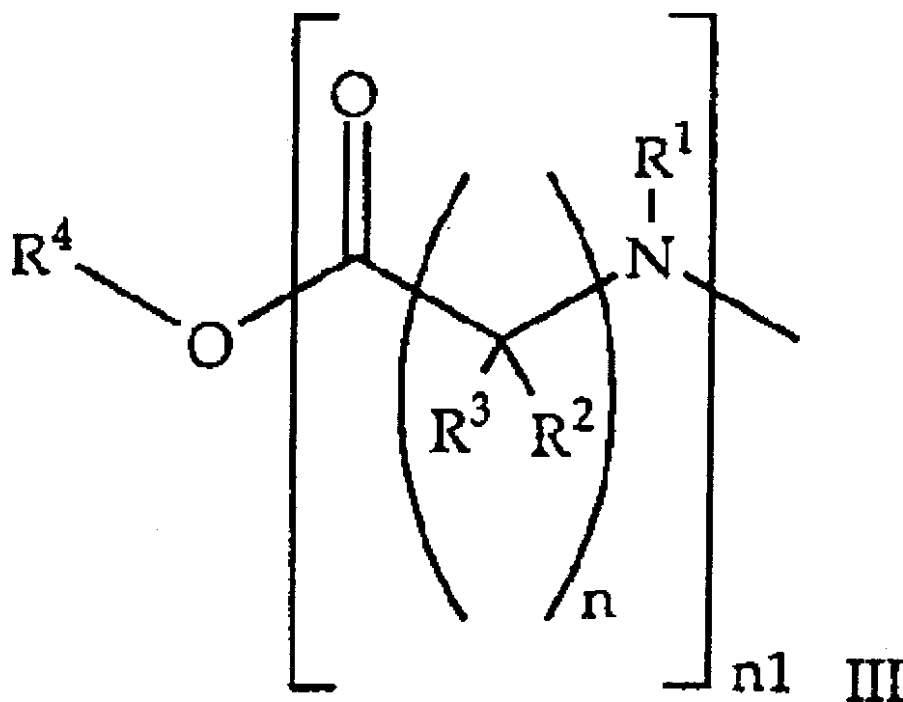
Bは複素環塩基であり；

ここで、該複素環塩基は、核酸、ヌクレオチドもしくはヌクレオシド、またはこれらのアナログにみられる天然複素環である、化合物。

【請求項2】

L¹が以下の式 I I I を有する、請求項1に記載の化合物：

【化3】



ここで、

nは、1、2、3、4、または5であり、ここで、n > 1について各-C(R²)(R³)は同一かまたは異なり；

n1は整数であり；

R¹は、H、もしくは未置換の、またはOH、O、N、COOR⁴、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換されたC₁-C₉アルキル、未置換の、またはOH、O、N、COOR⁴、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換されたC₃-C₆アリール、あるいは未置換の、またはOH、O、N、COOR⁴、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換されたC₃-C₉アリール-アルキルであり；

R²=R¹であり、そして独立して選択され；

R³は、C(O)-OR⁴、アミノ、C₁-C₃アルキルアミノ、C₁-C₃アルキルジアミノ、C₁-C₆アルケニルアミノ、ヒドロキシ、チオール、C₁-C₃アルコキシ、C₁-C₃アルクチオール、(CH₂)_nCOOR⁴、未置換の、またはOH、ハロゲン、SH、NH₂、フェニル、ヒドロキシフェニル、またはC₇-C₁₀アルコキシフェニルで置換されたC₁-C₆アルキル；未置換の、またはOH、ハロゲン、SH、NH₂、フェニル、ヒドロキシフェニル、またはC₇-C₁₀アルコキシフェニルで置換されたC₂-C₆アルケニル；未置換の、またはOH、ハロゲン、SH、NH₂、フェニル、ヒドロキシフェニル、またはC₇-C₁₀アルコキシフェニルで置換されたC₆-C₁₂アリールであり；そして

R⁴はHであり、但し、n1は1より大きく、またはOH、O、N、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換されたC₃-C₉アルキル、OH、O、N、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換されたC₃-C₆アリール、またはOH、O、N、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換されたC₃-C₉アリール-アルキルであり；

L²はOR、SRであり、またはL¹と同一であり、ここで、

RはH、

C_3-C_{24} アシロキシアルキル、

C_6-C_{24} アシロキシアリールアルキル、

C_3-C_{24} アシロキシアルコキシアルキル、

C_3-C_{24} アシロキシハロアルキル、

未置換の、またはOH、O、N、およびハロゲン（F、Cl、Br、I）からなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_1-C_{20} アルキル、

未置換の、または C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル（1個から3個のハロゲン原子）、シアノ、ニトロ、OH、O、N、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_3-C_{20} アリール、または

未置換の、またはアリール部分において、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル（1個から3個のハロゲン原子）、シアノ、ニトロ、OH、O、N、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_4-C_{20} アリールアルキルである。

【請求項3】

nおよびn1が1であり；

Rが、N-エチルモルホリノ、ピバロイルオキシメチル、フェニル、ベンジル、イソプロピル、t-ブチル、エチル、イソプロピル、ブチル、アダマントイルオキシメチル、3-メトキシフェニル、2-カルボエトキシフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-エトキシフェニル、3-ジメチルアミノフェニル、4-トリフルオロメチルベンジル、2-エチルサリチル、 $-O-CH_2-O-C(O)-C_{10}H_{15}$ 、 $-C_6H_4-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH_2F$ 、 $-CH_2-CH_2Cl$ 、 $-CH_2-CF_3$ 、 $-CH_2-CCl_3$ 、 R^5 、 NHR^6 、または $N(R^6)_2$ であり、

ここで、

R^5 は、 $CH_2C(O)N(R^6)_2$ 、 $CH_2C(O)OR^6$ 、 $CH_2OC(O)R^6$ 、 $CH(R^6)OC(O)R^6$ 、 $CH_2C(R^6)_2CH_2OH$ 、または CH_2OR^6 であり、そして

R^6 は、未置換の、またはOH、O、N、およびハロゲン（1個から5個のハロゲン原子）からなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_1-C_{20} アルキル、未置換の、またはOH、O、N、およびハロゲン（1個から5個のハロゲン原子）からなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_6-C_{20} アリール、または未置換の、またはOH、O、N、およびハロゲン（1個から5個のハロゲン原子）からなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_7-C_{20} アリールアルキルであり；

R^1 が、H、メチル、エチル、イソプロピル、フェニル、またはベンジルであり；

R^2 がHであり；

R^3 が、H、 $-CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHCH_3-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-C_6H_5$ 、 $-CH_2CH_2-S-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)-CH_3$ 、 $-CH_2-SH$ 、 $-CH_2-C_6H_4OH$ 、 $-CH_2CO-NH_2$ 、 $-CH_2-CH_2-CO-NH_2$ 、 $-CH_2-COOH$ 、 $-CH_2-CH_2-COOH$ 、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_3-NH-C(NH_2)-NH_2$ 、1-グアニジノプロプ-3-イル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、イミダゾール-4-イル、インドール-3-イル、メトキシフェニル、またはエトキシフェニルである、請求項2に記載の化合物。

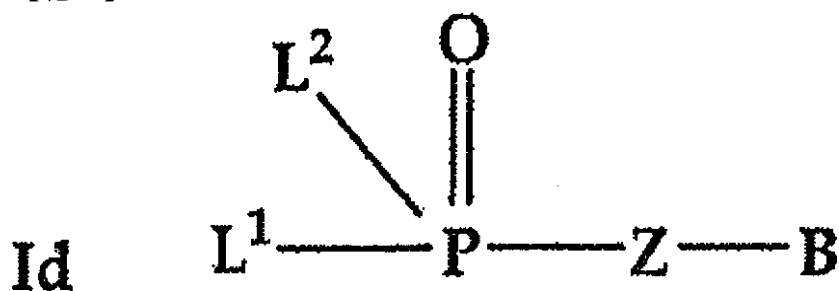
【請求項4】

Bが、アデニン-9-イル、1-デアザアデニン-9-イル、3-デアザアデニン-9-イル、7-デアザ-8-アザアデニン-9-イル、8-アザアデニン-9-イル、グアニン-9-イル、2, 6-ジアミノプリン-9-イル、2-アミノプリン-9-イル、チミン-1-イル、シトシン-1-イル、5-フルオロシトシン-1-イル、6-アザシトシン-1-イル、5-メチルシトシン-1-イル、5-ブロモビニルウラシル-1-イル、5-フルオロウラシル-1-イル、または5-トリフルオロメチルウラシル-1-イルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項 5】

式 I d の化合物：

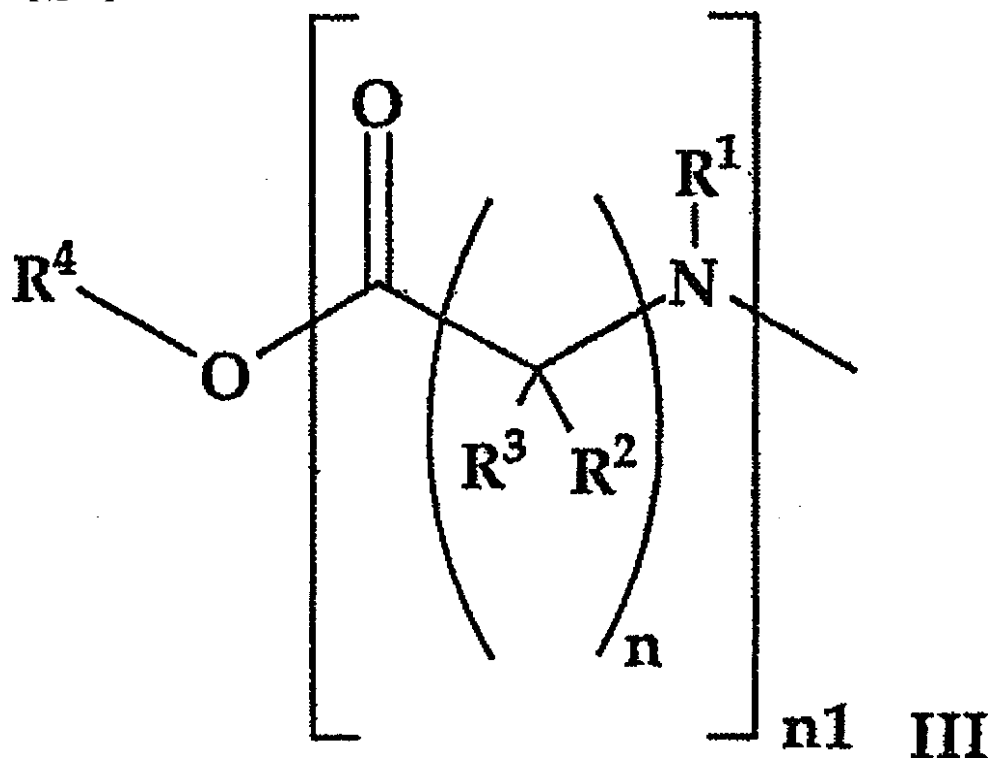
【化 4】



10

ここで、 L^1 は、式 I I I であり；

【化 5】



20

30

ここで、 L^2 は、OR、SRであるか、または独立して式 I I I であり；

ここで、 n は1であり、 $n1$ は0または1であり；

Rは、N-エチルモルホリノ、ピバロイルオキシメチル、フェニル、ベンジル、イソプロピル、t-ブチル、エチル、ブチル、アダマントイルオキシメチル、3-メトキシフェニル、2-カルボエトキシフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-エトキシフェニル、3-ジメチルアミノフェニル、4-トリフルオロメチルベンジル、2-エチルサリチル、
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{10}\text{H}_{15}$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{F}$ 、
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 R^5 、 NHR^6 または $\text{N}(\text{R}^6)_2$ であり；

40

ここで、

R^5 は、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{CH}(\text{R}^6)\text{OC}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、または CH_2OR^6 であり、そして

R^6 は、未置換の、またはOH、O、Nおよびハロゲン（1個から5個のハロゲン原子）からなる群より独立に選択される置換基によって置換された C_1-C_{20} アルキル、未置換の、またOH、O、Nおよびハロゲン（1個から5個のハロゲン原子）からなる群より独立に選択される置換基によって置換された C_6-C_{20} アリール、または未置換の、または

50

OH、O、Nおよびハロゲン（1個から5個のハロゲン原子）からなる群より独立に選択される置換基によって置換されたC₇–C₂₀アリールアルキルであり；

R¹は、H、メチル、エチル、イソプロピル、フェニルまたはベンジルであり；

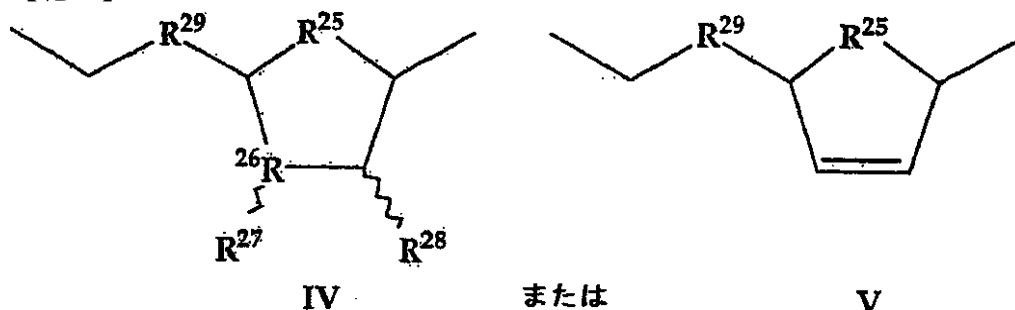
R²は、Hであり；

R³は、H、–CH₃、–CH(CH₃)₂、–CH₂–CH(CH₃)₂、–CHCH₃–CH₂–CH₃、–CH₂–C₆H₅、–CH₂CH₂–S–CH₃、–CH₂OH、–CH(OH)–CH₃、–CH₂–SH、–CH₂–C₆H₄OH、–CH₂–CO–NH₂、–CH₂–CH₂–CO–NH₂、–CH₂–COOH、–CH₂–CH₂–COOH、–(CH₂)₄–NH₂、–(CH₂)₃–NH–C(NH₂)–NH₂、1–グアニジノプロプ–3–イル、ベンジル、4–ヒドロキシベンジル、イミダゾール–4–イル、インドール–3–イル、メトキシフェニル、またはエトキシフェニルであり；

R⁴は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t–ブチル、フェニル、ベンジル、1–ピリジル、3–ピリジル、1–ピリミジニル、ピバロイルオキシメチル、N–エチルモルホリノ、N–2–プロピルモルホリノ、メトキシエチル、4–N–メチルピペリジル、3–N–メチルピペリジル、2–、3–、および4–N、N–ジメチルアミノフェニルならびに2–、3–、および4–N、N–ジエチルアミノフェニルまたは1–エチルピペラジニルであり；

Zは、–CH₂–O–CH₂–CH₂–、–CH₂–O–CH(CH₂OH)–CH₂–、–CH₂–O–CH(CH₂F)–CH₂–、–CH₂–O–CH(CH₃)CH₂–、–CH₂–O–CH(CH=CH₂)CH₂–または–CH₂–O–CH(CH₂N₃)CH₂–であるか、あるいは式IVまたは式V：

【化6】



であり、

ここで、

R²⁵およびR²⁹は、Oであり；

R²⁶は、CHであり；

R²⁷およびR²⁸は、Hであり；そして

Bは、アデニン–9–イル、1–デアザアデニン–9–イル、3–デアザアデニン–9–イル、7–デアザ–8–アザアデニン–9–イル、8–アザアデニン–9–イル、グアニン–9–イル、2, 6–ジアミノプリン–9–イル、2–アミノプリン–9–イル、チミン–1–イル、シトシン–1–イル、5–フルオロシトシン–1–イル、6–アザシトシン–1–イル、5–メチルシトシン–1–イル、5–ブロモビニルウラシル–1–イル、5–フルオロウラシル–1–イル、または5–トリフルオロメチルウラシル–1–イルである、化合物。

【請求項6】

請求項5に記載の化合物であって、

ここで、L¹は、–OC₆H₅、L²は、–NH–CH(CH₃)–C(O)–OR⁴であり、

Zは、–CH₂–O–CH(CH₃)–CH₂–であり、そしてBは、アデニン–9–イルである、化合物。

【請求項7】

請求項1または請求項5に記載の化合物を含有する、ウイルス感染の処置のための、薬学的組成物。

【請求項 8】

請求項 7 に記載の薬学的組成物であって、経口投与のために処方される、薬学的組成物。

【請求項 9】

請求項 1 または請求項 5 に記載の化合物であって、ウイルス感染の処置のための、化合物。

【請求項 10】

請求項 1 または請求項 5 に記載の化合物の使用 方法 であって、ウイルス感染を処置するための医薬の調製における、使用 方法。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の使用 方法 であって、ここで前記医薬が、経口投与のために処方される、使用 方法。

【請求項 12】

化合物が放射標識されている、請求項 1 または請求項 5 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

発明の背景

本発明は、新規なヌクレオチドアナログアミデートおよびエステル、それらの薬学的に許容され得る酸添加塩、それらの生成方法、ならびにそれらの使用に関する。本発明のヌクレオチドは、抗腫瘍／抗新生物活性、広範なスペクトルの抗微生物活性、および任意の他に所望される活性を示す。

本発明のヌクレオチドアナログに関する化合物は、以下に見出され得る：

U.S. Patent Numbers 5,043,339, 5,108,994 and 5,166,198; EP 206 459; EP 253 412; EP 269 947; EP 270 885; EP 319 228; EP 343 133; EP 398 231; EP 404 296; EP 465 297; EP 468 119; EP 468 866; EP 479 640; EP 481 214; EP 494 370; EP 531 597; PCT/GB91/01171; PCT/US92/01020; PCT/US92/05208; WO 91/19721; Bronson ら , Bioorg Medicinal Chem Lett (1992) 2:685-690; Bronson ら , J Med Chem (1989) 32:1457-1463; Bronson ら , Nucleotide Analogs as Antiviral Agents, ACS Symposium Series 401, J.C. Martin, 編 , p. 72-87, American Chemical Society, Washington, DC (1989); Colla, ら , J Med Chem (1983) 26:602-604; Curley, ら , Antiviral Res (1990) 14:345-356; De Clercq, ら , Nature (1986) 323:464-467; Farrow, ら , J Med Chem (1990) 33:1400-1406; Farquhar, ら , J Pharm Sci (1983) 72:324-325; Freed, ら , Biochem Pharmacol (1989) 19:3193-3198; Freeman, ら , J Med Chem (1992) 35:3192-3196; Gabrielsen, B., ら , Antiviral Res Suppl I (1992) 17:149; Gumport, ら , Proc Natl Acad Sci (1971) 2559-2563; Juodka, ら , Coll Czech Chem Commun (1974) 39:963-968; Kim, ら , Bioorg Medicinal Chem Lett (1992) 2:367-370; Kim, ら , Tet Lett (1992) 33:25-28; Kim, ら , J Med Chem (1990) 33:1207-1213; Kumar, ら , J Med Chem (1990) 33:2368-2375; McGuigan, ら , Antiviral Chem Chemother (1993) 4:97-101; McGuigan, ら , Antiviral Res (1991) 15:255-263; Rosenberg, ら , Coll Czech Chem Commun (1988) 53:2753-2777; Rosenberg, ら , Coll Czech Chem Commun (1988) 52:2792-2800; Rosenberg, ら , Coll Czech Chem Commun (1988) 52:2801-2808; Starrett, ら , Antiviral Res (1992) 19:267-273; Yu, ら , J Med Chem (1992) 35:2958-2969; Wolff-Kugel, ら , Tet Lett (1991) 32:6341-6344 .

WO 92/13869号は、メチレンホスホネートヌクレオチドアナログの特定のエステルを開示している。

ヌクレオチドアナログ、あるいはホスホン酸基またはリン酸基を有するヌクレオチドの特徴は、生理学的pHでリン含有基（phosphorus group）に関連して1つまたは2つの負の電荷が存在することである。リン酸基またはホスホン酸基のような部分に関連する電荷は、受動拡散による細胞膜の透過を制限することによって、一般にバイオアベイラビリティを制限すると考えられている

(Liebman, ら , I. Biol. Chem., (1955)

216:823-830; Roll, ら , I Biol Chem, (1956) 220:439-444; Srivastava, ら , Bioorg Chem (1984) 12:118-129; Palu, ら , Antiviral Res (1991) 16:115-119; Sastry, ら , Mol Pharmacol (1992) 41:441-445) 。

10

従って、これらの化合物は、血清レベルまたは細胞内レベルを上昇することによってバイオアベイラビリティを増強するために、しばしば非経口的に投与される。

これらの効果を制限し得るヌクレオチドアナログの他の特徴としては、好ましくない薬動力学的または薬力学的特性、不十分な効力および／または好ましくない毒性の特徴が挙げられる。

ヌクレオチドアナログ薬に関する1つまたはそれ以上の上記の問題を改善するための研究が行われた。本発明は、インビボで加水分解され得る新規なヌクレオチドアナログを含む。ヌクレオチドアナログは、対応する未改変のヌクレオチドアナログと比較して、バイオアベイラビリティを改善し、薬動力学的または薬力学的特性を改善し、効力の増進、および／または毒性の特徴の改善を行い得る。本発明の化合物を合成しそして使用するための方法、およびこの化合物を認識する抗体を獲得し、そして使用するための方法についても開示する。

20

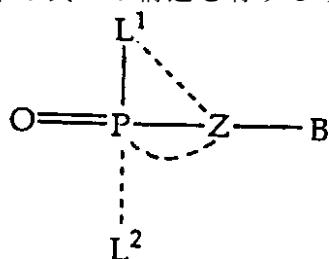
発明の要旨

主要な実施態様において、本発明の目的は、ヌクレオチドアナログアミデートによって達成され、ヌクレオチドアナログアミデートはホスホネートラジカルを含む。ここで、この改良物はアミノ酸残基またはペプチドラジカルを含み、ここで、アミノ酸またはポリペプチドのアミノ基はアミデート結合によってヌクレオチドアナログのリン原子に結合し、アミノ酸残基またはポリペプチドラジカルのカルボキシル基は、遊離酸としてホスホロアミデート結合を加水分解し得るように位置し、そしてカルボキシル基は（例えば、エステルまたはアミドを含む部分によって）ブロックされる。本発明のヌクレオチドアナログアミ

30

デートは、インビボで対応するヌクレオチドアナログに加水分解されることから、対応するヌクレオチドアナログの前駆体である。

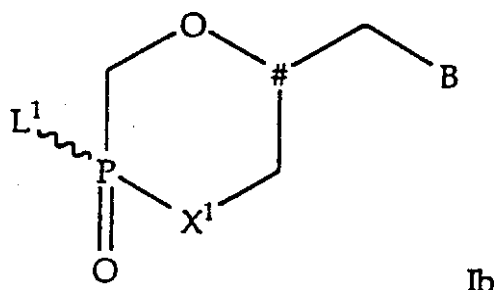
本発明に従って、ヌクレオチドアナログアミデートまたは生理学的に許容され得るその塩は、以下の式Iの構造を有する；



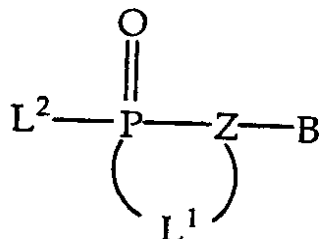
I

40

ここで、 L^1 および L^2 は、独立してアミデート結合によりヌクレオチドアナログのリン原子に結合したアミノ酸またはポリペプチド残基であるか、もしくは L^1 または L^2 は、オキシエステル、チオエステル、置換アミンまたは未置換アミン、あるいはヒドロキシであって、但し、 L^1 および L^2 のうち1つまたは両方がアミノ酸またはポリペプチド残基であり、かつ約5個未満の原子でアミデートNに結合されるカルボキシル基がエステル化またはアミド化されており、点線は任意の結合を示し、そしてここで、(i) PとZとは結合して以下の式Ibの化合物を形成するか；



または (ii) L^1 と Z とは結合して以下の式 Ic の化合物を形成し；

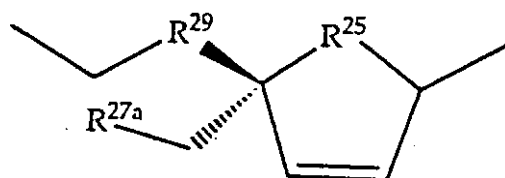
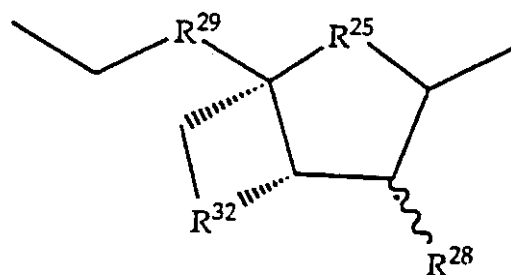
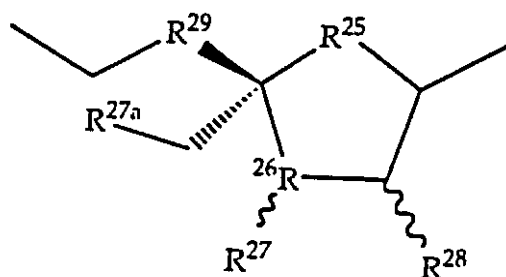
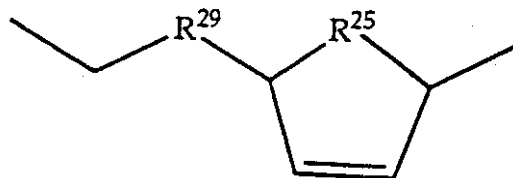
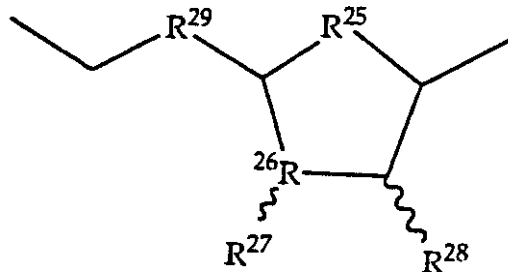


ここで、

で表される炭素原子に結合する置換基は、R 配置、S 配置、または RS 配置内にあり；

X^1 は O または S であり；

Z は、 $-\text{CHR}^7-\text{R}^{11}-(\text{CH}_2)_{m1}-\text{C}^\#(\text{R}^8)((\text{CH}_2)_{m2}(\text{R}^9))-(\text{CH}_2)_{m3}-\text{R}^{10}-(\text{CH}_2)_{m4}-$ 、 $-\text{Q}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHR}^7-\text{O}-\text{CHR}^7-\text{O}-\text{CHR}^7-$ 、 $-\text{CHR}^7-(\text{CHR}^{13})_{m1}-\text{CHR}^{14}-\text{R}^{10}-$ 、



または VIII であり

ここで、

10

20

30

40

50

R^7 は、Hまたは C_1-C_4 アルキルであり；

R^8 は、Hまたは C_1-C_4 アルキル、 C_2-C_4 アルケニル、アジドメチル、またはアジドエチルであり；

R^9 は、ハロゲン（F、Cl、Br、またはI）、H、あるいはOHであり；

R^{10} は、O、 CH_2 、または化学結合であり；

R^{11} は、O、S、 CH_2 、CHF、または CF_2 であり；

Qは、 $-C(R^{12})_2-CH_2-$ 、 $-C(R^{12})_2-O-$ 、 $-CR^{12}=CR^{12}-$ 、または $-C\equiv C-$ であり、ここで、各 R^{12} は独立してHまたはハロゲンであり；

R^{13} は、H、ハロゲン、OH、 CH_3 、 CH_2OH 、または C_3-C_6 アシロキシメチルであり；

10

R^{14} は、H、ハロゲン、OH、 CH_3 、 CH_2OH 、 C_3-C_6 アシロキシメチル、または C_2-C_6 アシロキシであり；

R^{25} は、 CH_2 、CHF、またはOであり；

R^{26} は、CHまたはSであり、但し、 R^{25} がCHである場合は、 R^{26} はSではなく；

R^{27} は、H、OH、ハロゲン、 N_3 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシであり、または R^{26} がSである場合は、 R^{27} は存在せず；

R^{27a} は、H、OH、ハロゲン、 N_3 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシであり；

R^{28} は、H、OH、ハロゲン、 N_3 、 C_1-C_4 アルキル、または C_1-C_4 アルコキシであり；

R^{29} は、O、S、 CH_2 、CHF、 CF_2 であり；

20

R^{32} はOであり；

m1は、0～4の値を有する整数であり；

m2は、0～4の値を有する整数であり；

m3は、0～4の値を有する整数であり；

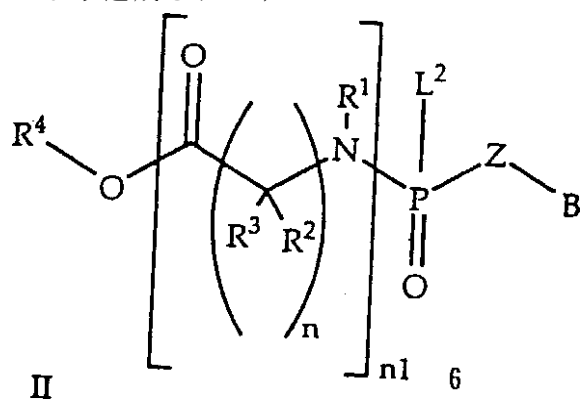
m4は、0～4の値を有する整数であり；

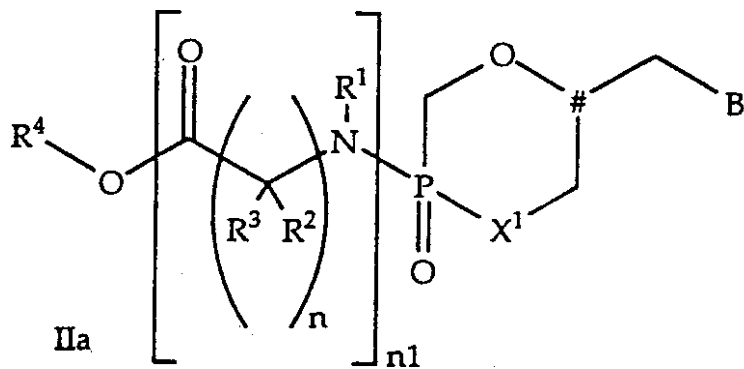
Bは複素環塩基であり；そして

C[#]で表される炭素原子に結合する置換基は、R配置、S配置、またはRS配置内にある。

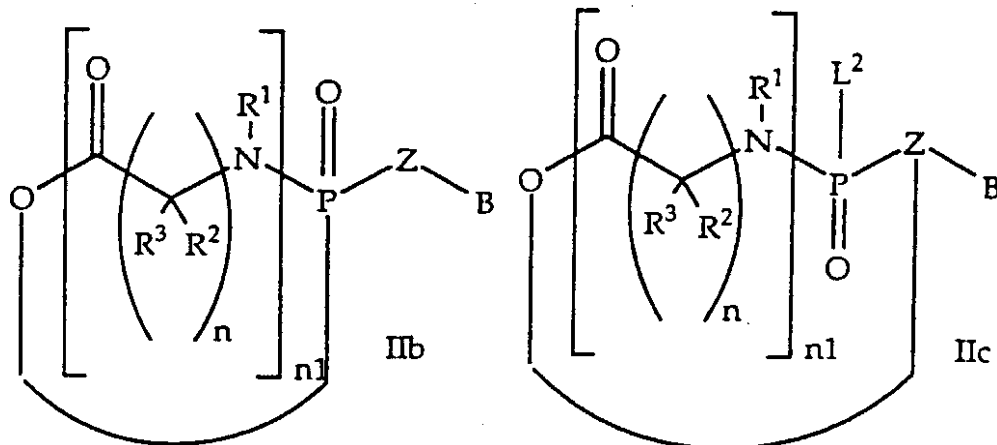
さらなる実施態様において、本発明の目的は以下の式II、IIa、IIb、およびIIcの化合物により達成される；

30



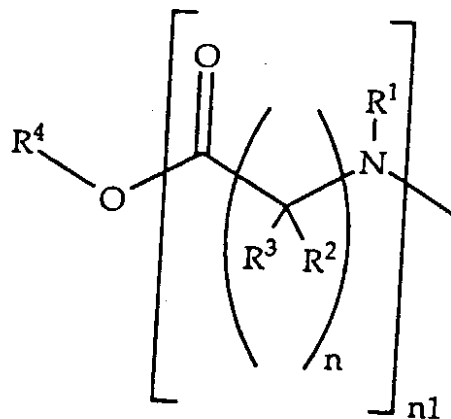


10



20

ここで、 L^2 は、OR、SR、または



30

であり

n は、0～5の値を有する整数であり、そして $n > 1$ の場合は、各-C(R^3)(R^2)-は同一かまたは異なり；

$n1$ は整数であり；

40

#で表される炭素原子に結合する置換基は、R配置、S配置、またはRS配置内にあり；

Rは、H；未置換の、またはOH、O、N、およびハロゲン(F、Cl、Br、I)からなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_1 - C_{20} アルキル；未置換の、または C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルキル(1個～3個のハロゲン原子)、シアノ、ニトロ、OH、O、N、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_3 - C_{20} アリールであり、あるいはRは、未置換の、またはアリール部分において、 C_1 - C_6 アルキル、 C_1 - C_6 アルコキシ、 C_1 - C_6 ハロアルキル(1個～3個のハロゲン原子)、シアノ、ニトロ、OH、O、N、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_4 - C_{20} アリール-アルキルであり、またはRは、 C_3 - C_{24} 1-アシロキシ-1-アルキル(C_1 - C_8 アルキル)であり、ま

50

たはRは、 C_6-C_{24} 1-アシロキシ-1-アリール-1-アルキル (C_1-C_6 アリール、 C_1-C_4 アルキル)であり、またはRは、 C_3-C_{24} 1-アシロキシ-2-アルコキシ-1-アルキル (C_1-C_8 アルキル)であり、またはRは、 C_3-C_{24} 1-アシロキシ-2-ハロアルキル (C_1-C_8 ハロアルキル、1個～3個のハロゲン原子)であり；

R^1 は、H；もしくは未置換の、またはOH、O、N、 $COOR^4$ 、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_1-C_9 アルキル；未置換の、またはOH、O、N、 $COOR^4$ 、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_3-C_6 アリール；あるいは未置換の、またはOH、O、N、 $COOR^4$ 、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_3-C_9 アリール-アルキルであり；

10

R^2 は、H；もしくは未置換の、またはOH、O、N、 $COOR^4$ 、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_1-C_9 アルキル；未置換の、またはOH、O、N、 $COOR^4$ 、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_3-C_6 アリール；あるいは未置換の、またはOH、O、N、 $COOR^4$ 、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_3-C_9 アリール-アルキルであり；

R^3 は、 $C(O)-OR^4$ ；アミノ；アミド；グアニジニル；イミダゾリル；インドリル；スルホキシド；ホスホリル； C_1-C_3 アルキルアミノ； C_1-C_3 アルキルジアミノ； C_1-C_6 アルケニルアミノ；ヒドロキシ；チオール； C_1-C_3 アルコキシ； C_1-C_3 アルクチオール； $(CH_2)_nCOOR^4$ ；未置換の、またはOH、ハロゲン、SH、 NH_2 、フェニル、ヒドロキシフェニル、または C_7-C_{10} アルコキシフェニルで置換された C_1-C_6 アルキル；未置換の、またはOH、ハロゲン、SH、 NH_2 、フェニル、ヒドロキシフェニル、または C_7-C_{10} アルコキシフェニルで置換された C_2-C_6 アルケニル；未置換の、またはOH、ハロゲン、SH、 NH_2 、フェニル、ヒドロキシフェニル、または C_7-C_{10} アルコキシフェニルで置換された C_6-C_{12} アリールであり；そして

20

R^4 はHであり、但し、n1が1より大きく、またはOH、O、N、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_3-C_9 アルキル；OH、O、N、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_3-C_6 アリール；またはOH、O、N、およびハロゲンからなる群より独立して選択される置換基によって置換された C_3-C_9 アリール-アルキルである。

30

構造式Iは、化合物を定義することを意味し、ここで、リン(P)原子は4価(PV酸化状態)であり、そして点線で示されるような任意の結合を介して L^1 またはZのいずれかに必要に応じて結合して、少なくともP原子自身および L^1 の窒素原子またはZにおいて存在する原子(通常、酸素(O))を含む複素環を形成する。このような化合物については、 L^2 、およびPとZとの間の任意の結合は存在しない。このような複素環は、好ましくは5員環、6員環、または7員環であるが、さらに4員環、8員環、9員環、10員環、11員環、または12員環でもある。あるいは、P原子は、必要に応じて相互に結合して複素環を形成する L^1 およびZとともに L^2 に共有結合する。この構造は、 L^1 と、 L^2 と、PおよびZを含有する複素環とが、Pの原子価を超える同分子内に存在する化合物を包含することを意図していない。従って、化合物の例示的なクラスは式Iの構造によって示され、これは(L^1)(L^2)P(O)-Z-B(式Id)を含む(ここで、いずれの L^1 、 L^2 、P、Z、またはB部分間にも複素環は形成されない)。

40

R^2 には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、およびベンジルが挙げられる。

別の実施態様において、本発明の目的は、ヌクレオチドアナログエステルによって達成され、このエステルは、ホスホネートラジカルおよびヌクレオチドアナログのリン原子に結合するエステル部分を含む。本発明のヌクレオチドアナログエステルは、インビボで対応するヌクレオチドアナログに加水分解されることから、対応するヌクレオチドアナログの前駆体であり、または、ヌクレオチドアナログアミデート合成における中間体として使用され得る。

副構造Zは、塩基、B、およびリン原子の間に原子の列を有し得る。例えば、4個の原子

50

が複素環塩基とリン部分とを分けており、この場合、Zは $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である。一般に、2～16個の原子が存在し、好ましくは3～9個の原子、さらに好ましくは4～6個の原子が存在し、複素環塩基とリン原子とを分けている。従って、式 $-\text{CHR}^7-\text{R}^{11}-(\text{CH}_2)_{m1}-\text{C}(\text{R}^8)-((\text{CH}_2)_{m2}(\text{R}^9))-(\text{CH}_2)_{m3}-\text{R}^{10}-(\text{CH}_2)_{m4}-$ を有するZ副構造は、 $m1$ 、 $m3$ 、および $m4$ の合計は0と12の間の範囲、または好ましくは1と6の間の範囲、さらに好ましくは1と4の間の範囲にあるように特徴付けられる。

本発明のヌクレオチドアナログアミデートおよびエステル化合物は、対応する塩を含み、それは、式Iの化合物の双性イオンの形態および／または溶媒化物に加えて、ホスホネート部分の塩基の塩または塩基の酸添加塩であり得る。

本発明の化合物のいくつかは、光学異性体として、ならびにこれら異性体のラセミまたはスケールミック (scalemic) およびジアステレオマー混合物として存在し得る。これらは、特定の化合物および個々の光学異性体について存在し得、これらは全て本発明の範囲内にある。本明細書中において#で表されるキラル炭素でのR配置、S配置、またはRS配置の式IIaの化合物は、光学異性体を有する化合物の例である。スケールミック混合物は、周知の技術 (例えば、光学的に活性な付加物 (例えば、酸または塩基) により形成されるジアステレオマーの塩の分離に続いて、光学的に活性な基質に戻す転化) によって、それらの個々の異性体に分離さえ得る一方で、多くの場合、本発明の化合物については、立体特異的反応の手段により好ましい光学異性体が合成され、所望の出発物質の適切な立体異性体で開始され得る。

示されるように、本発明はまた、これらの化合物の薬学的に許容され得る非毒性の塩を包含する塩に関する。このような塩は、アルカリ金属イオンおよびアルカリ土類金属イオン、またはアンモニウムイオンおよび4級アミノイオンのような適切なカチオンとホスホン酸基の酸アニオン部分との組合せによって誘導される塩を含み得る。さらに、塩は、プリン塩基、特にグアニン、またはピリミジン塩基の塩基中心を有する有機酸および無機酸の酸添加物から形成され得る。最終的には、非イオン化形態、ならびに双性イオン形態および／または溶媒化物の形態における本発明の化合物もまた、本発明の一部であると考慮されることを理解すべきである。

他の実施態様において、上記のヌクレオチドアナログアミデートおよびエステルまたはそれらのジヒドロキシホスホネート加水分解産物は、放射性同位元素 (^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{14}C 、 ^3H 、 ^{125}I を含む)、蛍光部分、酵素 (パーオキシダーゼ、ホスファターゼを含む) など

のような検出可能なタグで標識される。

他の実施態様において、上記のヌクレオチドアナログアミデートは、アミノ酸化合物、ジペプチド化合物、またはトリペプチド化合物 (同一または異なるアミノ酸置換基、ジペプチド置換基、またはトリペプチド置換基で1置換または2置換された) を含み、これらはインピボまたはインピトロで真核細胞に存在するアミノ酸またはペプチド輸送体により真核細胞に導入することが可能である。

さらに、抗体を生じさせる免疫原も含まれており、これは、本発明のヌクレオチドアナログアミデートおよびエステル、および／またはそれらのジヒドロキシホスホネート加水分解産物と結合可能であり、そして抗体は、本発明のアミデートおよびエステル化合物またはそれらのジヒドロキシホスホネート加水分解産物と結合可能である。

化学構造

構造式および副構造を、ローマ数字 (I、II、III、IV、Vなど) または文字 (B、Z、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 など) で表す。副構造Zおよび Z^1 は、本明細書に記載のヌクレオチドアナログにおける複素環塩基 (B) とホスホン酸基のリン原子 (P) との間の結合基を表す。結合基Z (例えば、 $-\text{CHR}^7-\text{R}^{11}-(\text{CH}_2)_{m1}-\text{C}(\text{R}^8)-((\text{CH}_2)_{m2}(\text{R}^9))-(\text{CH}_2)_{m3}-\text{R}^{10}-(\text{CH}_2)_{m4}-$) は、構造 (L^1) (L^2) P (O) -Z-Bにおいて、構造 (L^1) (L^2) P (O) - $\text{CHR}^7-\text{R}^{11}-(\text{CH}_2)_{m1}-\text{C}(\text{R}^8)-((\text{CH}_2)_{m2}(\text{R}^9))-(\text{CH}_2)_{m3}-\text{R}^{10}-(\text{CH}_2)_{m4}-\text{B}$ を有する (すなわち、複素環塩基 (B) は、構造右側の満たされていない原子価に共有結合され、そしてリン原子は左側の満たされていない原子価に結合される)) 。

【図面の簡単な説明】

図 1。X¹が S である、式 Ib の化合物の合成。

図 2。式 Ia の化合物の合成。

図 3。式 IV の化合物の合成。

図 4。式 VII の化合物の合成。

図 5。式 VIII の化合物の合成。

図 6。式 VI の化合物の合成。

図 7。式 VI の化合物の合成。

発明の詳細な説明

アミノ酸残基 基 L¹ または L² がアミノ酸残基を含む場合、これらは任意の天然に存在するアミノ酸残基または合成アミノ酸残基（すなわち、少なくとも 1 つの炭素原子、典型的には単一の（α）炭素原子によって直接結合された少なくとも 1 つのカルボキシル、および少なくとも 1 つのアミノ残基を含む任意の部分）を含む。カルボキシル基とアミノ（アミデート）基との間に位置する介在構造の性質および同一性は、本明細書に記載のものを含む種々の構造を有し得る。必要なことは、基が十分な配置と長さとを有し、例えば、前駆体の脱エステル化、脱アミド化、またはペプチド分解によりインビボで遊離のカルボキシルが生じる場合、ホスホロアミデート結合の酸触媒作用およびのホスホネートの放出を生じ得ることだけである。一般に、本発明の化合物に用いられる残基に対応するアミノ酸は、天然に存在し、そしてそれ自体は薬学的活性を有しない。しかし、最適な薬動力学的活性（遠位のアミドまたはエステル結合の加水分解における実質的に完全な自己触媒的加水分解）は、非天然のアミノ酸残基を用いることによって達成され得る。介在構造は、メチレン（残基がグリシルの場合）または置換メチレン（他の α アミノ酸）と同様に単純であり得る。この構造は、通常、カルボキシル炭素とアミデート窒素との間の直接結合において約 5 個までの炭素原子またはヘテロ原子を含有し、例えば、介在エチレン、プロピレン、ブチレン、またはペンチレン基、あるいはそれらの置換アナログの場合であり、置換アナログとは、例えば、O が炭素および、適切には、水素と置き換わるオキシエステルである。このような介在構造の例は、-CH-O-CH(R³)(R²)- である。一般には、より迅速な加水分解を所望する場合はほとんどの介在原子が用いられないが、より長い構造が十分な可撓性を有するか、またはアミデート結合の付近にカルボキシル基が位置する配置を有する場合、これらのより長い構造は適切であることが理解される。

一般に、アミノ酸残基は式 III に示される構造を有する。通常、n は 1 または 2 であり、R² は H であり、そして R³ は、1 つまたはそれ以上の以下の基を含有する部分である：アミノ、カルボキシル、アミド、カルボキシルエステル、ヒドロキシル、C₆-C₇ アリール、エーテル、n-アルキル（C₁-C₆）、s-アルキル（C₁-C₆）、または t-アルキル（C₁-C₆）、グアニジニル、イミダゾリル、インドリル、スルフヒドリル、スルホキシド、およびホスホリル。R² 置換基および R³ 置換基は、本明細書に開示される構造を含む広範な構造を有し得る。

通常、R² は H であり、および R³ は、天然に存在するアミノ酸の側鎖または基である。カルボキシル含有側鎖については、対象のカルボキシルの C 原子が 5 個またはそれ未満の原子によりホスホアミド N に結合する場合、例えば、エステル化またはアミド化（ここで、エステル結合またはアミド結合はインビボで加水分解される）により、カルボキシルが必要に応じてブロックされる。R³ はまた R¹ と一緒になって、プロリン残基（R³ = (-CH₂)₃）を形成する。従って、R³ は一般に以下のような側鎖基である：

H, -CH₃,
 -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CHCH₃-CH₂-CH₃, -CH₂-C₆H₅, -CH₂CH₂-S-CH₃,
 -CH₂OH, -CH(OH)-CH₃, -CH₂-SH, -CH₂-C₆H₄OH, -CH₂-CO-NH₂, -CH₂-CH₂-
 CO-NH₂, -CH₂-COOH, -CH₂-CH₂-COOH, -(CH₂)₄-NH₂ および -(CH₂)₃-NH-
 C(NH₂)-NH₂

。

10

20

30

40

50

R³はまた、1-グアニジノプロプ-3-イル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、イミダゾール-4-イル、インドール-3-イル、メトキシフェニル、およびエトキシフェニルを含む。最適なR³基は、ルーチンのアッセイを用いて容易に選択される。

アミノ酸残基が1つまたはそれ以上のキラル中心を含有する場合、任意のD、L、メソ、トレオ、またはエリトロ形（適切な場合）のラセミ化合物、スケールメイト（scalemate）、またはそれらの混合物が本発明の範囲内にある。一般に、加水分解の非酵素的手段への依存を所望する場合、D異性体を用いるべきである。一方、L異性体はさらに用途が広い。なぜなら、それらは非酵素的加水分解および潜在的な標的酵素的加水分解の両方を受けやすく、そして胃腸管におけるアミノ酸またはジペプチジル輸送系によって、さらに効率的に輸送されるからである。

10

適切なアミノ酸残基の例としては、以下が挙げられる：

グリシル；

アミノポリカルボン酸（例えば、アスパラギン酸、β-ヒドロキシアスパラギン酸、グルタミン酸、β-ヒドロキシグルタミン酸、β-メチルアスパラギン酸、β-メチルグルタミン酸、β,β-ジメチルアスパラギン酸、γ-ヒドロキシグルタミン酸、β,γ-ジヒドロキシグルタミン酸、β-フェニルグルタミン酸、γ-メチレングルタミン酸、3-アミノアジピン酸、2-アミノピメリン酸、2-アミノスベリン酸、および2-アミノセバシン酸残基）；

アミノ酸アミド（例えば、グルタミニルおよびアスパラギニル）；

ポリアミノ-またはポリ塩基-モノカルボン酸（例えば、アルギニン、リジン、β-アミノアラニン、γ-アミノブチリン、オルニチン、シトルリン、ホモアルギニン、ホモシトルリン、5-ヒドロキシ-2,6-ジアミノヘキサン酸（通常、ヒドロキシリジンで、アロヒドロキシリジンを含む）、およびジアミノ酪酸残基）；

20

他の塩基性アミノ酸残基（例えば、ヒスチジニル）；

ジアミノジカルボン酸（例えば、α,α'-ジアミノコハク酸、α,α'-ジアミノグルタル酸、α,α'-ジアミノアジピン酸、α,α'-ジアミノピメリン酸、α,α'-ジアミノ-β-ヒドロキシピメリン酸、α,α'-ジアミノスベリン酸、α,α'-ジアミノアゼライン酸、およびα,α'-ジアミノセバシン酸残基）；

イミノ酸（例えば、プロリン、4-または3-ヒドロキシ-2-ピロリジンカルボン酸（通常、ヒドロキシプロリンで、アロヒドロキシプロリンを含む）、γ-メチルプロリン、ピペコリン酸、5-ヒドロキシピペコリン酸、-N（[CH₂]_nCOOR₄）₂（ここで、nおよびR⁴は上記のように定義される）、およびアゼチジン-2-カルボン酸残基）；

30

モノまたはジアルキル（代表的には、C₁-C₈分枝鎖または直鎖の）アミノ酸（例えば、アラニン、バリン、ロイシン、アリルグリシン、ブチリン、ノルバリン、ノルロイシン、ヘプチリン（heptyline）、α-メチルセリン、α-アミノ-α-メチル-γ-ヒドロキシ吉草酸、α-アミノ-α-メチル-δ-ヒドロキシ吉草酸、α-アミノ-α-メチル-ε-ヒドロキシカプロン酸、イソバリン、α-メチルグルタミン酸、α-アミノイソ酪酸、α-アミノジエチル酢酸、α-アミノジイソプロピル酢酸、α-アミノジ-n-プロピル酢酸、α-アミノジイソブチル酢酸、α-アミノジ-n-ブチル酢酸、α-アミノエチルイソプロピル酢酸、α-アミノ-n-プロピル酢酸、α-アミノジイソアミル酢酸（α-aminodiisoamyacetic acid）、α-メチルアスパラギン酸、α-メチルグルタミン酸、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、イソロイシン、アロイソロイシン、tert-ロイシン、β-メチルトリプトファン、およびα-アミノ-β-エチル-β-フェニルプロピオン酸残基）；β-フェニルセリニル；

40

脂肪族α-アミノ-β-ヒドロキシ酸（例えば、セリン、β-ヒドロキシロイシン、β-ヒドロキシノルロイシン、β-ヒドロキシノルバリン、およびα-アミノ-β-ヒドロキシステアリン酸残基）；

α-アミノ、α-、γ-、δ-、またはε-ヒドロキシ酸（例えば、ホモセリン、γ-ヒドロキシノルバリン、δ-ヒドロキシノルバリン、およびε-ヒドロキシノルロイシン残基）；カナビニル（canavinyl）およびカナリニル；γ-ヒドロキシアロニチニル；

2-ヘキソサミン酸（例えば、D-グルコサミン酸またはD-ガラクトサミン酸残基）；

α-アミノ-β-チオール（例えば、ペニシラミン、β-チオールノルバリン、またはβ-チ

50

オールブチリン残基) ;

他の硫黄含有アミノ酸残基 (システイン ; ホモシスチン、 β -フェニルメチオニン ; メチオニン ; S-アリル-L-システインスルホキシド ; 2-チオールヒスチジン ; シスタチオニン ; およびシステインまたはホモシステインのチオールエーテルを含む) ;

フェニルアラニン、トリプトファン、および環置換 α アミノ酸 (例えば、フェニル-またはシクロヘキシルアミノ酸、 α -アミノフェニル酢酸、 α -アミノシクロヘキシル酢酸、および α -アミノ- β -シクロヘキシルプロピオン酸 ; アリール、低級アルキル、ヒドロキシ、グアニジノ、オキシアルキルエーテル、ニトロ、硫黄、またはハロ-置換フェニルを含むフェニルアラニンアナログおよび誘導体 (例えば、チロシン、メチルチロシン、およびo-クロロ-、p-クロロ-、3,4-ジクロロ (dicloro) 、o-、m-、またはp-メチル-、2,4,6-トリメチル-、2-エトキシ-5-ニトロ、2-ヒドロキシ-5-ニトロ、およびp-ニトロ-フェニルアラニン) ; フリル-、チエニル-、ピリジル-、ピリミジニル-、プリン、またはナフチルアラニン ; ならびにキヌレニン、3-ヒドロキシキヌレニン、2-ヒドロキシトリプトファン、および4-カルボキシトリプトファン残基を含むトリプトファンアナログおよび誘導体 ;

α -アミノ置換アミノ酸残基 (サルコシン (N-メチルグリシン) 、N-ベンジルグリシン、N-メチルアラニン、N-ベンジルアラニン、N-メチルフェニルアラニン、N-ベンジルフェニルアラニン、N-メチルバリン、およびN-ベンジルバリンを含む) ; ならびに

α -ヒドロキシおよび置換 α -ヒドロキシアミノ酸残基 (セリン、トレオニン、アロトレオニン、ホスホセリン、およびホスホトレオニン残基を含む) 。

上記アミノ酸または他の公知のアミノ酸のいずれも、本発明において適切に使用され、但し、それらは自己触媒的にアミデート結合を加水分解し得る。従って、これらは遊離カルボキシル基を含有しなければならないか、またはインビボで転化された (加水分解された) 状態において遊離カルボキシル基を含有しなければならない。一般に、本発明の化合物に用いられる残基に対応するアミノ酸は、天然に存在し、そして薬学的活性を有しない。しかし、最適な薬動学的活性は、天然に存在しないアミノ酸残基を用いることによって達成され得る。

特に重要なものは、疎水性残基 (例えば、モノ-またはジ-アルキルまたはアリールアミノ酸、シクロアルキルアミノ酸など) である。これらの残基は、 R^4 と共に、ヌクレオチドアナログアミデートの分配係数を増加させることによって、細胞透過性に寄与する。代表的には、残基、スルフヒドリルまたはグアニジノ置換基を含有しない。

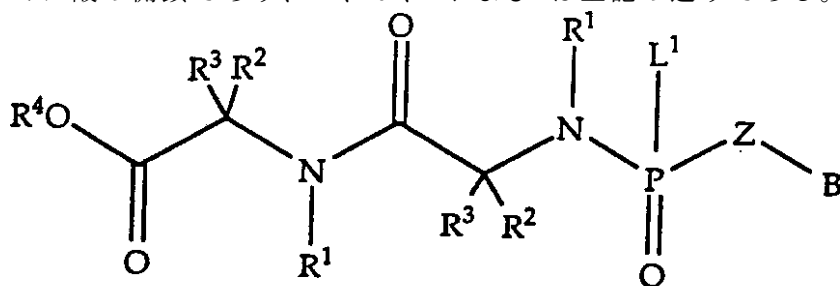
ポリペプチドラジカル。n1が1より大きな場合、つまり式II、IIa、IIbまたはIIIに示す基が1より大きな場合には、その部分は、ポリペプチドラジカルを有する。これは、ジペプチド、3、5または10残基の短鎖ポリペプチド、または100までの残基数を有するタンパク質、またはそれ以上の残基数を有するタンパク質を含む。通常、リン原子に隣接する残基にアスパラギン酸またはグルタミン酸を含まないジペプチドは、アミデート結合を自己触媒的に加水分解せず、そしてこのために遠位残基であるカルボキシル基 (通常1または2個) は、エステル化またはアミド化される必要がない、すなわち、 R^4 はこの状況ではHであり得る。しかし、このような化合物を、例えば、免疫原としてより好ましくは、インビボで遊離のホスホネートヌクレオチドアナログの前駆体として用いることを意図する場合には、ポリペプチドは、通常、ペプチド分解酵素開裂部位をリン原子から遠位な第一残基およびその次位残基を結ぶペプチド結合に含む。このような開裂部位は、酵素認識構造 (例えば、加水分解酵素により認識される特定の残基) の側面に位置する。

ペプチド分解酵素は周知であり、特にカルボキシペプチダーゼが有名である。カルボキシペプチダーゼは、C末端残基を脱離させることによりポリペプチドを消化し、そして多くの場合、特定のC末端配列に対して特異的である。一般的にこのような酵素および酵素の基質選択性 (requirements) は周知である。例えば、所定の残基対および遊離のカルボキシ末端を有するジペプチドは、本発明のヌクレオチドアナログのリン原子と α -アミノ酸基を介して共有結合する。このペプチドは、適当なジペプチダーゼまたはプロテアーゼにより開裂し、そして、近位のアミノ酸残基のカルボキシル基が脱離し、その結果、自己触媒的にアミデート結合を開裂させることが期待されている。

適切なジペプチジル群の例（一文字表記で示す）を次に例示する：

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

典型的なジペプチジル化合物は、式IXの構造を有し、ここでR²はHであり、R³は天然のアミノ酸の側鎖であり、L¹、R⁴、BおよびZは上記の通りである。



IX

トリペプチドもまた有用である。配列-X⁴-プロ (pro) -X⁵- (X⁴は任意のアミノ酸残基であり、そしてX⁵はアミノ酸残基、プロリンのカルボキシルエステル、または水素である) は、ルミナルカルボキシペプチダーゼにより開裂して遊離のカルボキシル基を有するX⁴を産し、次いで、ホスホノアミデート結合を自己触媒的に開裂する。X⁵は、通常X⁵のカルボキシ基のベンジルエステルである。従って、n1は通常1、2または3であるが、5、10、100までのまたはそれ以上の範囲の残基を有し得る。

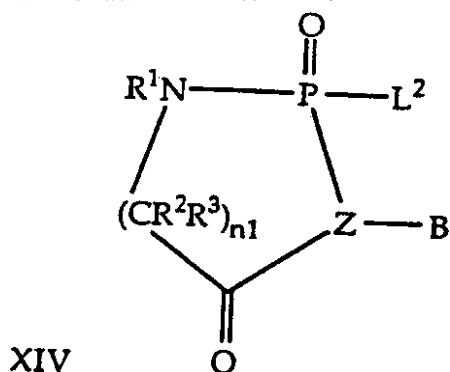
アミノ酸残基が、2以上のアミノ基を有する（例えば、リシニルまたはアルギニル、またはオルニチニル残基である）場合には、R³は-[C(R⁶)₂]_{n2}N(R²)-基を表し、n2は0~6であり、R⁶はH、C₁~C₂₀アルキル、C₆~C₂₀アリール、C₇~C₂₀アルキルアリール、C₇~C₂₀アリールアルキル、C₁~C₂₀アルコキシ、C₆~C₂₀アリールオキシまたはヒドロキシであり、そしてR₂は上記で定義した通りである。このような化合物は、複数のホスホネ

ート部分を含む。例えば、リシンまたはオルニチンのイプシロン（ ϵ ）／デルタ（ δ ）およびアルファ（ α ）アミノ基が共に、ヌクレオチドホスホネート部分で置換される場合には、アミデートは、2分子の活性薬剤を放出し得ると考えられ、その各々は、異なる薬物動力学のもとで放出され、そしてそれゆえにさらなる薬剤放出を維持することが期待される。

本発明のヌクレオチドアナログアミデートにおけるアミノ酸残基、 $n1$ の数は、広範囲に変化し得る。 $n1=1$ では、1つのアミノ酸は指示された部位にあり、そして $n1>1$ では、ポリペプチドラジカルが存在する。典型的に、 $n1$ は1または2であるが、3、5、10、もしくは100またはそれ以上の範囲の残基を有し得る。

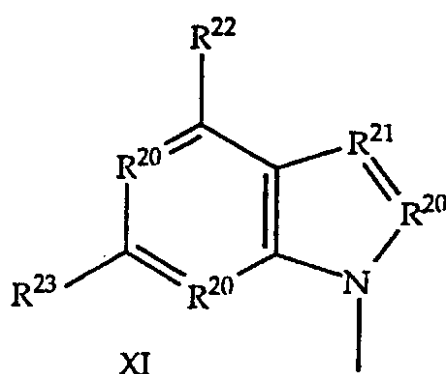
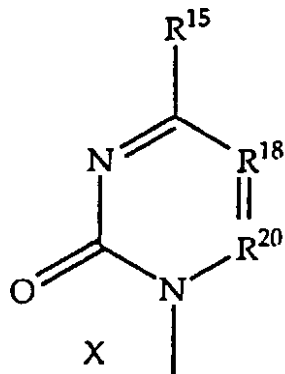
残基が、ホスホネート原子に直に隣接し、そしてその側鎖がカルボキシル基を含む場合（例えば、グルタミン酸またはアスパラギン酸の場合）には、このカルボキシレートは、 R^4 で置換される。

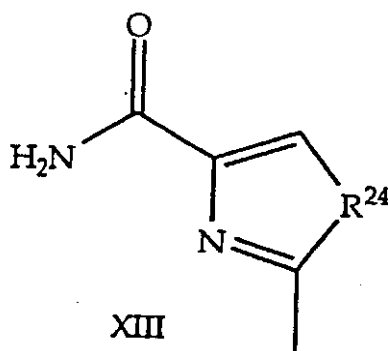
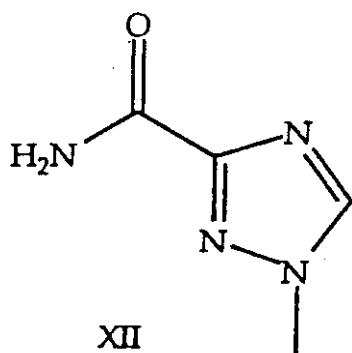
アミデート基は任意に、Zと結合し、環状アミデート前駆体を形成する。このような化合物は、構造XIVを有する。



ここで L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Z、 $n1$ およびBは上記で定義した通りである。典型的には、この実施態様においては、 R^3 はカルボキシルではなく、 R^2 はHであり、そして $n1$ は1である。式IIa-cおよびIVの環状アミデートの加水分解は、ヒドロキシル置換された構造Zおよび遊離のカルボキシルを放出し、そして順にアミデートを自己分解する。この例においては、メチレン塩基がヒドロキシメチルで置換された構造Zが好都合であり、特に式 $-\text{CH}_2\text{OCH}(\text{CH}_2\text{O}-)\text{CH}_2-\text{B}$ で表される化合物の好都合なリンカーである。

ヘテロ環塩基．本発明の化合物は、核酸、ヌクレオチドまたはヌクレオシド、またはこれらのアナログにみられる天然ヘテロ環を含む。本明細書中で、Bのように示したヘテロ環塩基のラジカルは、一般的に、式X～XIIIで示されるプリン、ピリミジンまたは関連したヘテロ環である。





ここで、 R^{15} は、H、OH、F、Cl、Br、I、 OR^{16} 、SH、 SR^{16} 、 NH_2 、または NHR^{17} であり； R^{16} は、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル（ CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CCH （2-プロピニル）、 CH_2CHCH_2 （2-アリル）、 C_3H_7 を含む）であり； R^{17} は、 $C_1 \sim C_6$ のアルキル（ CH_3 、 CH_2CH_3 、 CH_2CCH 、 CH_2CHCH_2 、 C_3H_7 を含む）であり、 R^{18} は、N、CF、CCl、CBr、Cl、 CR^{19} または CSR^{19} 、 COR^{19} であり； R^{19} は、非置換の、あるいはOH、O、N、F、Cl、BrまたはIにより置換されたH、 $C_1 \sim C_9$ のアルキル、 $C_2 \sim C_9$ のアルケニル、 $C_2 \sim C_9$ のアルキニルまたは $C_7 \sim C_9$ のアリールアルキルである（

CH_3 ,

CH_2CH_3 , $CHCH_2$, $CHCHBr$, CH_2CH_2Cl , CH_2CH_2F , CH_2CCH , CH_2CHCH_2 ,
 C_3H_7 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , $CH_2OC_2H_5$, CH_2OCCH , $CH_2OCH_2CHCH_2$,
 $CH_2C_3H_7$, CH_2CH_2OH , $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2OC_2H_5$, CH_2CH_2OCCH ,
 $CH_2CH_2OCH_2CHCH_2$, $CH_2CH_2OC_3H_7$;

を含む）；

R^{20} はNまたはCHであり；

R^{21} はN, CH, CCN, CCF_3 , $CC \equiv CH$ または $CC(O)NH_2$ であり；

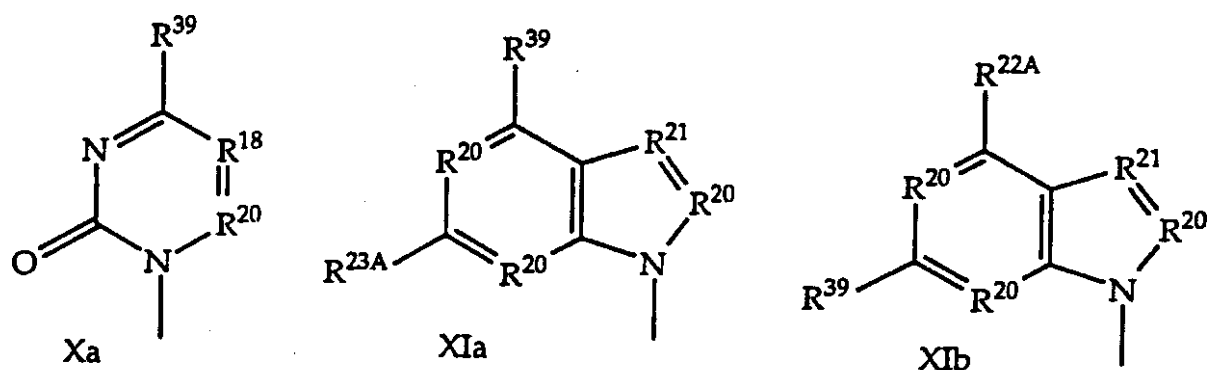
R^{22} はH, OH, NH_2 , SH, SCH_3 , SCH_2CH_3 , SCH_2CCH , SCH_2CHCH_2 ,
 SC_3H_7 , $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_2$, $NH(CH_2CH_3)$, $N(CH_2CH_3)_2$, $NH(CH_2CCH)$,
 $NH(CH_2CHCH_2)$, $NH(C_3H_7)$ あるいはハロゲン（F, Cl, BrまたはI）であり；

R^{23} はH, OH, F, Cl, Br, I, SCH_3 , SCH_2CH_3 , SCH_2CCH , SCH_2CHCH_2 ,
 SC_3H_7 , OR^{16} , NH_2 ,または NHR^{17} であり；そして

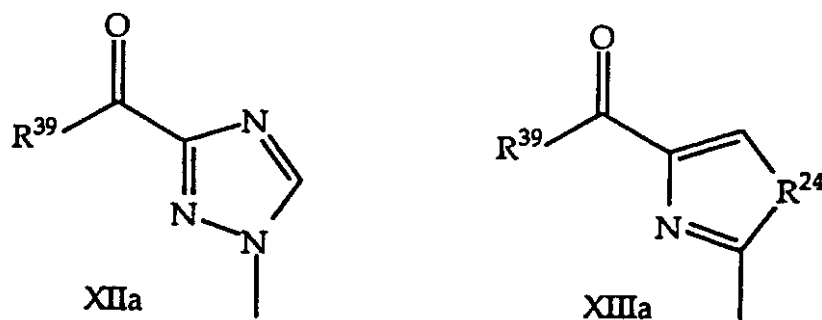
R^{24} はO, SまたはSeである。

Bは、保護された形態のヘテロ環塩基または保護されない形態のヘテロ環塩基を共に含む。環外アミンおよびその他の基の保護基は、Greeneとして公知であり、そしてそれは、N-ベンゾイル、イソブチリル、4,4'-ジメトキシトリチル（DMT）などを含む。保護基の選択は、通常、当業者に明らかであり、そして不安定な基の性質および保護基が直面すると期待される化学条件（例えば、酸性、塩基性、酸化的、還元的またはその他の条件）に依存する。

本明細書中に用いられるように、 B^1 は、式Xa、XIa、XIb、XIIaまたはXIIIaを有する保護されたヘテロ環塩基である。



10



20

ここで、 R^{18} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} は、前記で定義した意味を有する； R^{22A} は、 R^{39} または R^{22} であり（但し R^{22} は NH_2 ではない）； R^{23A} は、 R^{39} または R^{23} であり（但し R^{23} は NH_2 ではない）； R^{39} は NHR^{40} 、 $NHC(O)R^{36}$ または $NCR^{41}N(R^{38})_2$ であり、ここで R^{36} は、非置換の、あるいはハロゲン、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシおよびシアノから選択される1または2の原子または基で置換された $C_1 \sim C_{19}$ のアルキル、 $C_1 \sim C_{19}$ のアルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ のアリール、アダマンチル、アルキルアリール（arkylanyl）、または $C_3 \sim C_{10}$ のアリールであり； R^{38} は、 $C_1 \sim C_{10}$ のアルキルであり、または双方の R^{38} はともに1-モルホリノ、1-ピペリジンまたは1-ピロリジンであり；そして R^{41} は、水素または CH_3 である。構造XIaおよびXIbのヘテロ環塩基について、 R^{39} が、 R^{22A} または R^{23A} 基に存在する場合

30

場合には、同一ヘテロ環塩基上の双方の R^{39} 基は、一般的に同一である。典型的な R^{40} は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デカニル、ラウリルおよびヘキサデシルを含む。具体的なヘテロ環塩基は、ヒポキサンチン、イノシン、チミン、ウラシル、キサンチンを含み；2-アミノプリン、2,6-ジアミノプリン、2-アミノ-6-クロロプリン、ヒポキサンチン、イノシンおよびキサンチンの8-アザ誘導体；アデニン、グアニン、2-アミノプリン、2,6-ジアミノプリン、2-アミノ-6-クロロプリン、ヒポキサンチン、イノシンおよびキサンチンの7-デアザ-8-アザ誘導体；2-アミノプリン、2,6-ジアミノプリン、2-アミノ-6-クロロプリン、ヒポキサンチン、イノシンおよびキサンチンの1-デアザ誘導体；2-アミノプリン、2,6-ジアミノプリン、2-アミノ-6-クロロプリン、ヒポキサンチン、イノシンおよびキサンチンの7-デアザ-誘導体；2-アミノプリン、2,6-ジアミノプリン、2-アミノ-6-クロロプリン、ヒポキサンチン、イノシンおよびキサンチンの3-デアザ誘導体；6-アザシトシン；5-フルオロシトシン；5-クロロシトシン；5-ヨードシトシン；5-ブロモシトシン；5-メチルシトシン；5-プロモビニルウラシル；5-フルオロウラシル；5-クロロウラシル；5-ヨードウラシル；5-ブロモウラシル；5-トリフルオロメチルウラシル；5-メトキシメチルウラシル；5-エチニルウラシル；5-プロピニルウラシルなどを含む。

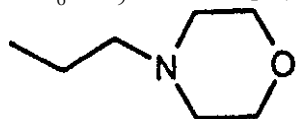
40

好ましくは、Bは、グアニル、3-デアザグアニル、1-デアザグアニル、8-アザグアニル、7-デアザグアニル、アデニル、3-デアザアデニル、1-デアザアデニル、8-アザアデニル、7-デアザアデニル、2,6-ジアミノプリーニル、2-アミノプリーニル、6-クロロ-2-アミノプリーニルおよび6-チオ-アミノプリーニルから選択される9-プリーニル残基、あるいは、Bは、シトシニル、5-ハロシトシニル、および5- ($C_1 \sim C_3$ のアルキル) シトシニルから選択される1-ピ

50

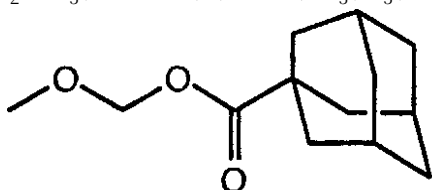
リミジニル残基である。

式 (L¹) (R⁰) P (O) -Z-Bの化合物のような本発明の化合物は、上記で定義されたR基によりリン原子において任意にエステル化される。典型的なR基は、フェニル、2-、および3-ピロリル、2-、および3-チエニル、2-、および4-イミダゾリル、2-,4-および5-オキサゾリル、3-、および4-イソキサゾリル、2-,4-および5-チアゾリル、3-,4-および5-イソチアゾリル、3-および4-ピラゾリル、2-,3-および4-ピリジニル、2-,4-および5-ピリミジニル、2-,3-および4-アルコキシフェニル (2-,3-および4-メトキシフェニル、ならびに2-,3-および4-エトキシフェニルを含むC₁~C₁₂のアルキル)、2-,3-および4-ハロフェニル (2-,3-および4-フルオロフェニルを含む)、2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-および3,5-ジハロフェニル (2,4-ジフルオロフェニルおよび2,4-ジクロロフェニルを含む)、2-,3-および4-ハロアルキルフェニル (1~5のハロゲン原子、2-, 3-および4-トリフルオロメチルフェニル、ならびに2-, 3-および4-トリクロロメチルフェニルを含むC₁~C₁₂のアルキル)、2-, 3-および4-シアノフェニル、カルボアルコキシフェニル (2-, 3-および4-カルボエトキシフェニル (-C₆H₄-C (O) -OC₂H₅) および2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-および3,5-ジカルボエトキシフェニル) を含むC₁~C₄のアルキル、1-, 2-, 3-, および4-ピリジニル (-C₅H₄N)、2-, 3-, および4-ニトロフェニル、2-, 3-, および4-ハロアルキルベンジル (1~5のハロゲン原子、4-トリフルオロメチルベンジルを含むC₁~C₁₂のアルキル)、アルキルサリチルフェニル (2-, 3-, および4-エチルサリチルフェニルを含むC₁~C₄のアルキル)、2-, 3-, および4-アセチルフェニル、1,8-ジヒドロキシナフチル (-O-C₁₀H₆-OH または-O-C₁₀H₆-O-)、2,2'-ジヒドロキシビフェニル (-O-C₆H₄-C₆H₄-O-; 双方の酸素原子は、リン原子と結合している)、アルコキシエチル [-CH₂-CH₂-O-CH₃ (メトキシエチル) およびフェノキシメチルを含むC₁~C₆のアルキル]、アリールオキシエチル [C₆~C₉のアリール (フェノキシエチルを含む)、あるいはOH、NH₂、ハロゲン (halo)、C₁~C₄アルキル、OHまたは1から3のC₆~C₉のハロ原子で置換されたC₁~C₄アルキルで置換されたC₆~C₉アリール]、-C₆H₄-CH₂-N (CH₃)₂、N-エチルモルホリノ



; -(CH₂)₂-N[(CH₂)₂(CH₂)₂O],

アダマントイルオキシメチル、ピバロイルオキシ (メトキシエチル) メチル (-CH (CH₂CH₂OCH₃) -O-C (O) -C (CH₃)₃)、



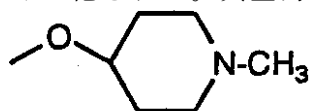
; -O-CH₂-O-C(O)-C₁₀H₁₅),

ピバロイルオキシメチル (-CH₂-O-C (O) -C (CH₃)₃)、ピバロイルオキシ (メトキシメチル) -メチル (-CH (CH₂OCH₃) -O-C (O) -C (CH₃)₃)、ピバロイルオキシイソブチル (-CH (CH (CH₃)₂) -O-C (O) -C (CH₃)₃)、イソブチルオキシメチル (-CH₂-O-C (O) -CH₂-CH (CH₃)₂)、シクロヘキサノイルオキシメチル (-CH₂-O-C (O) -C₆H₁₁)、フェニル (-C₆H₅)、ベンジル (-CH₂-C₆H₅)、イソプロピル (-CH (CH₃)₂)、t-ブチル (-C (CH₃)₃)、-CH₂-CH₃、-(CH₂)₂-CH₃、-(CH₂)₃-CH₃、-(CH₂)₄-CH₃、-(CH₂)₅-CH₃、-CH₂-CH₂F、-CH₂-CH₂Cl、-CH₂-CF₃、-CH₂-CCl₃、R⁵、NHR^{6A}またはN (R^{6A})₂ここで、R⁵は、CH₂C (O) N (R^{6A})₂、CH₂C (O) OR^{6A}、CH₂OC (O) R^{6A}、CH (R^{6A}) OC (O) R^{6A}、CH₂C (R^{6A})₂CH₂OH、CH₂OR^{6A}、NH-CH₂-C (O) O-CH₂CH₃、N (CH₃) -CH₂-C (O) O-CH₂CH₃、NHR⁴⁰、CH₂-O-C (O) -C₆H₅、CH₂-O-C (O) -C₁₀H₁₅、CH₂-O-C (O) -CH₂CH₃、CH₂-O-C (O) -CH (CH₃)₂、C H₂-O-C (O) -C (CH₃)₃、CH₂-O-C (O) -CH₂-C₆H₅、ここで、R^{6A}は、非置換の、あるいはO、H、Nおよびハロゲン (1~5のハロゲン原子) からなる群から独立して選択される置

換基で置換された C_1 から C_{20} のアルキル；非置換の、あるいは、OH、O、Nおよびハロゲン（1～5のハロゲン原子）からなる群から独立して選択される置換基で置換された C_6 から C_{20} のアリールまたは非置換の、あるいは、OH、O、Nおよびハロゲン（1～5のハロゲン原子）からなる群から独立して選択される置換基で置換された C_7 から C_{20} のアリールアルキルであり、但し、式 $N(R^{6A})_2$ 、 $CH_2C(O)N(R^{6A})_2$ 、 $CH_2C(O)OR^{6A}$ 、 $CH_2OC(O)R^{6A}$ 、 $CH(R^{6A})OC(O)R^{6A}$ および $CH_2C(R^{6A})_2CH_2OH$ の化合物については、存在する炭素原子の総数は、25以下であり（好ましくは、存在する炭素原子の総数は、約4～約14であり）、 R^{40} は、 C_1 ～ C_{20} のアルキルである。

本発明の化合物は、上記で定義された R^1 基により、アミノ酸の α -窒素原子で任意にアルキル化される。典型的な R^1 基は、H、 CH_3 、 CH_2CH_3 、ベンジル、4-O-N-メチルピペリジニル

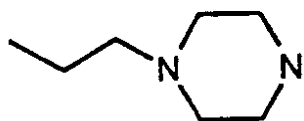
10



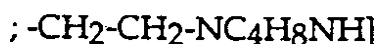
3-O-N-メチルピペリジニルなどを含む。

本発明の化合物は、上記で定義した R^4 基によりアミノ酸のカルボキシ部分で任意にエステル化される。典型的な R^4 基は、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル（ $C(CH_3)_3$ ）、フェニル（ $-C_6H_5$ ）、ベンジル（ $-CH_2-C_6H_5$ ）、1-ピリジル、3-ピリジル、1-ピリミジニル、N-エチルモルホリノ（ $-CH_2-CH_2-N[(CH_2)_2(CH_2)_2]O$ ）、N-2-プロピルモルホリノ（ $-CH(CH_3)-CH_2-N[(CH_2)_2(CH_2)_2]O$ ）、メトキシエチル（ $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ ）、4-N-メチルピペリジニル（ $-CH[(CH_2)_2(CH_2)_2]N(CH_3)$ ）、3-N-メチルピペリジニル、 $N(R^{30})_2$ によって2-、3-、または4-位置置換されたフェノール（ここで R^{30} は、独立してH；非置換の、あるいはOH、O、N、 $COOR^4$ およびハロゲンからなる群から独立して選択される置換された C_1 ～ C_6 のアルキル；非置換の、または、OH、O、N、 $COOR^4$ 、 $N(R^7)_2$ およびハロゲンからなる群から独立して選択される置換された C_6 ～ C_{12} のアリール（2-、3-、および4-N,N-ジメチルアミノフェノール、ならびに2-、3-、および4-N,N-ジエチルアミノフェノールを含む）、1-エチルピペラジニル

20



30



ならびに N^4 置換された1-エチルピペラジニル（ $-(CH_2)_2-N[(CH_2)_2(CH_2)_2]NR^2$ 、ここで R^2 は、上記で定義した通りである）を含む。

本発明に含まれるさらなる化合物は、アミノ基またはカルボキシル基を介して結合しているヌクレオチドアナログのダイマーである。本明細書中で用いられるように、ダイマー（またはトリマー）とは、ある化合物を含む2つ（または3つ）のヌクレオシド残基の存在を意味する。従って、 $-L^1-P(O)(L^1)-Z-B$ または $-P(O)(L^1)-Z-B$ ラジカルに共有結合した $-L^1-P(O)(L^1)-Z-B$ または $-P(O)(L^1)-Z-B$ ラジカルは、 $B-Z-P(O)(L^1)-P(O)(L^1)-Z-B$ 、 $B-Z-P(O)(L^1)-L^1-P(O)(L^1)-Z-B$ または $B-Z-P(O)(L^1)-L^1-P(O)(L^1)-Z-B$ を与える。

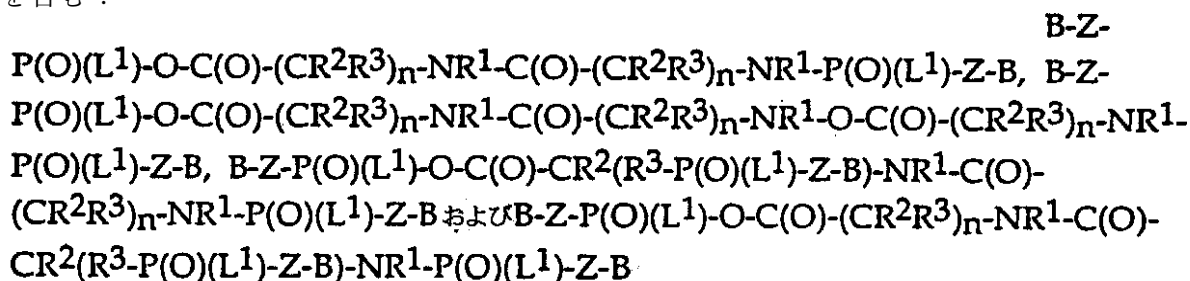
40

ダイマーヌクレオチドアナログは、都合の良いことに次のようなアミノ酸、ジアミノ酸、ジカルボキシルアミノ酸、ジアミン、またはジカルボン酸を介して結合する： β -アミノアラニン、ジアミノ酪酸、シトルリン、ホモアルギニン、ホモシトルリン、オルニチン、 γ -アミノ酪酸、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン、グルタミン、 β -ヒドロキシアスパラギン酸、 β -ヒドロキシグルタミン酸、 β -メチルアスパラギン酸、 β -メチルグルタミン酸、3-アミノアジピン酸、2-アミノピメリン酸、2-アミノスベリン酸、およびリ

50

シン ($\text{NH}_2 - (\text{CH}_2)_3 - \text{CH}(\text{NH}_2) - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{C}(\text{O})\text{OH}$)、アルギニン、ヒスチジン、アスパラギン、グルタミン、の β -アミノ酸アナログなど。典型的な化合物は、式B-Z-P(O)(L)-NH-(CH_2)₄-CH(C(O)OR⁴)-NR¹-P(O)(L)-Z-BおよびB-Z-P(O)(L)-NH-(CH_2)₃-CH(CH₂C(O)OR⁴)-NR¹-P(O)(L)-Z-Bを有するリシンまたは β -リシンを介して結合したダイマー、式B-Z-P(O)(L)-O-C(O)(CH₂)_{1~2}-CH(C(O)OR⁴)-NR¹-P(O)(L)-Z-Bを有するアスパラギン酸またはグルタミン酸を介して結合したダイマーを含む。L、ZおよびBは、独立して選択される。

ジペプチジルまたはトリペプチジルL基を含むヌクレオチドアナログもまた、本発明の化合物に含まれる。ヌクレオチドラジカルは、側鎖基（通常、アミノ基またはカルボキシル基）を介して、あるいはアミノ酸のアミノ基およびカルボキシル基を介して結合する。典型的なジペプチジルおよびトリペプチジルダイマーおよびトリマーは、以下の式の化合物を含む：



。

次のZ-Bと比較して1つのZ-Bの所望のモル比を有する化合物を与えるために、テトラマー、ペンタマーおよびより高次のポリマーもまた調製され得、ここで、Zおよび/またはBは独立して選択される。

本明細書中で用いられるように、そして直接的な文脈により変更されない限り、1) アルキル、アルケニルおよびアルキニルという用語は、直鎖、分枝および環状残基を意味する。従って、C₁~C₄のアルキルは、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、n-、sec-、iso-およびtert-ブチル、シクロブチルなどを含み、アルケニルは、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、1-、2-、および3-ブテニル、1-、および2-イソブテニルなどをを含む。アルキルという用語は、環状のN-、S-、またはO-ヘテロカルボニル（例えば、ピペリジルおよびモルホリノ）もまた含む。2) アリールという用語は、N-、S-、またはO-ヘテロアリール（フェニル、2-および3-ピロリル、2-および3-チエニル、2-、および4-イミダゾリル、2-、4-および5-オキサゾリル、3-および4-イソオキサゾリル、2-、4-、および5-チアゾリル、3-、4-、および5-イソチアゾリル、3-および4-ピラゾリル、2-、3-、および4-ピリジニル、2-、4-、および5-ピリミジニルを含む）を含む。「O」または「N」がアリールまたはアルキルに置換される場合には、これは、環状または鎖状のメチンまたはメチレンが、O、NまたはNHによって置換されることを意味し、他の場合も同様である。アシルという用語は、R^X-C(O)-を意味し、アシルオキシは、R^X-C(O)-Oを意味し、アシルオキシメチルは、R^X-C(O)-O-CH₂を意味する、従って、例えば、C₃~C₆アシルオキシメチルは、R^X-C(O)-O-CH₂を意味し、ここでR^Xは1~4の炭素アルキルまたはアリール基（置換または非置換）。

ヌクレオシドホスホネート。表1は、構造(L¹)(L²)P(O)-Z-Bを有する式Iの典型的なヌクレオチドアナログの基のリストである。これらの化合物は、一般的に、L¹およびL²基を有し（アミノ酸の場合には、それらは同一である）、アミノ酸基の一つは異なるものであり得、あるいは下記にリストした-O-CH₂-O-C(O)-C(CH₃)₃または-O-C₆H₅のような他の加水分解可能な基で置換され得る。

表 1

L ¹ , L ² *	-Z-B**	
1 -NH-CH ₂ -C(O)-OR ⁴	1 -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -B	
2 -NH-CH(CH ₃)-C(O)-OR ⁴	2 -CH ₂ -O-C#H(CH ₂ -OR ⁴)-CH ₂ -B	
3 -NH-CH(CH ₃) ₂ -C(O)-OR ⁴	3 -CH ₂ -O-C#H(CH ₃)-CH ₂ -B	
4 -NH-CH(CH(CH ₃) ₂)-C(O)-OR ⁴	4 -CH ₂ -O-C#H(CH ₂ F)-CH ₂ -B	
5 -NH-CH(CH ₃)(CH ₃) ₂ -C(O)-OR ⁴	5 -CH ₂ -O-C#H(CH=CH ₂)-CH ₂ -B	10
6 -NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH-C(O)-OR ⁴	6 -CH ₂ -O-C#H(CH ₂ N ₃)-CH ₂ -B	
7 -NH-CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-C(O)-OR ⁴	7 ***	
8 -NH-CH(CH ₂ -C ₈ NH ₆)-C(O)-OR ⁴	8 ****	
9 -NH-CH(CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃)-C(O)-OR ⁴		
10 -NH-CH(CH ₂ OH)-C(O)-OR ⁴		
11 -NH-CH(CH(OH)(CH ₃))-C(O)-OR ⁴		
12 -NH-CH(-CH ₂ SH)-C(O)-OR ⁴		
13 -NH-CH(CH ₂ -C ₆ H ₅ OH)-C(O)-OR ⁴		
14 -NH-CH(CH ₂ -C(O)-NH ₂)-C(O)-OR ⁴		20
15 -NH-CH(CH ₂ -CH ₂ -C(O)-NH ₂)-C(O)-OR ⁴		
16 -NH-CH(CH ₂ C(O)OR ⁴)-C(O)-OR ⁴		
17 -NH-CH(CH ₂ CH ₂ C(O)OR ⁴)-C(O)-OR ⁴		
18 -NH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-C(O)-OR ⁴		
19 -NH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(NH)(NH ₂))-C(O)-OR ⁴		
20 -NH-CH(CH ₂ C ₃ N ₂ H ₃)-C(O)-OR ⁴		30
21 -NH-CH(CH ₃) ₂ -CH ₂ -C(O)-OR ⁴		
22 -NH-CH ₂ -CH ₂ -C(O)-OR ⁴		
23 -NH-CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-CH ₂ -C(O)-OR ⁴		
24 -NH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-CH ₂ -C(O)-OR ⁴		
25 -NH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-CH ₂ -C(O)-OR ⁴		
26 -NH-CH(CH ₂ CH ₂ NHC(NH)(NH ₂))-CH ₂ -C(O)-OR ⁴		40

- 27 -NH-CH(C(O)OR⁴)-CH₂-C(O)-OR⁴
- 28 -NH-CH(CH₂C(O)OR⁴)-CH₂-C(O)-OR⁴
- 29 -NH-CH(CH₂CH₂C(O)OR⁴)-CH₂-C(O)-OR⁴
- 30 -N(CH₃)-CH₂-C(O)-OR⁴
- 31 -NHR⁶
- 32 -O-CH₂-CH₂-N[CH₂]₂(CH₂)₂O
- 33 -O-CH₂-O-C(O)-C(CH₃)₃
- 34 -O-CH₂-O-C(O)-CH(CH₃)₂
- 35 -O-CH₂-O-C(O)-CH₂C₆H₄-O-CH₂CH₃
- 36 -O-CH₂-O-C(O)-C₁₀H₁₅
- 37 -O-CH₂-C₆H₅
- 38 -O-C₆H₅
- 39 -O-CH₂-C₆H₄N(CH₃)₂
- 40 -OH

10

20

B

- 1 アデニン-9-イル
- 2 グアニン-9-イル
- 3 シトシン-9-イル
- 4 2,6-ジアミノプリン-9-イル
- 5 2-アミノプリン-9-イル
- 6 6-アザシトシン-1-イル

30

- 7 1-デアザアデニン-9-イル
- 8 3-デアザアデニン-9-イル
- 9 8-アザアデニン-9-イル
- 10 7-デアザ-8-アザアデニン-9-イル

40

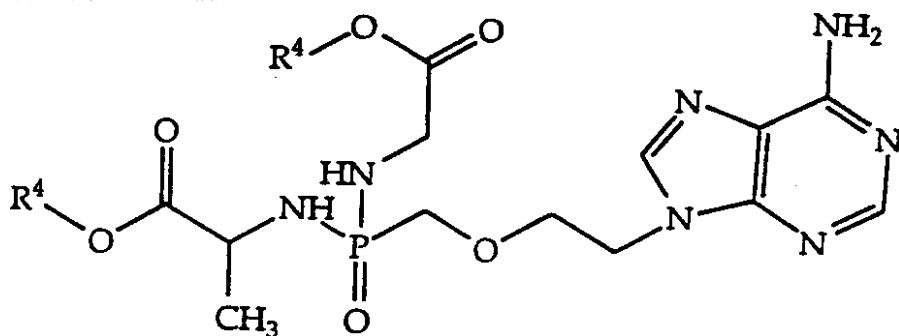
*R⁴は、H、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、フェニル、ベンジル、1-ピリジニル、1-ピリミジニル、N-エチルモルホリノ、メトキシエチル、4-ヒドロキシ-N-メチルピペリジニル、3-ヒドロキシ-N-メチルピペリジニル、1-エチルピペラジニルを含み；原子価を満足していない原子は、互いに結合している。

**各々の構造の左側に記載した炭素原子は、リン原子と接近している；*-炭素原子はR、SまたはRS配置で置換基と結合している。

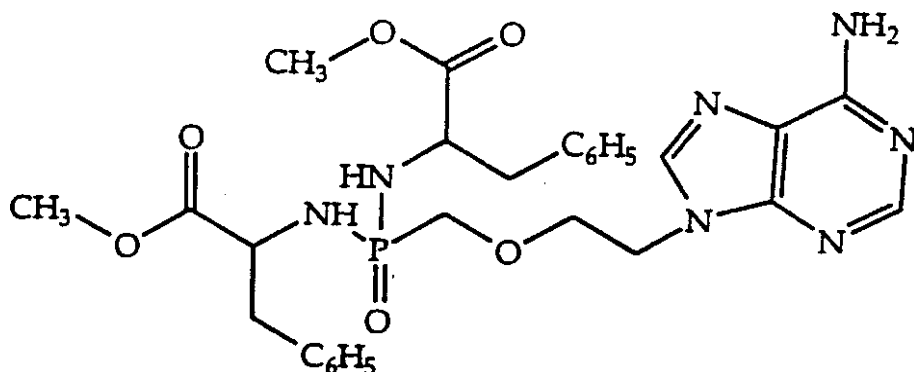
***Z-B構造7は、式Vで表され、ここでR²⁵およびR²⁹はOであり、そしてBは、チミン-1-イル(塩基11)またはリストに掲げたヘテロ環塩基(1~10)の一つである。

****Z-B構造8は、式IVで表され、ここでR²⁵およびR²⁹はOであり、R²⁶はSであり、R²⁷は存在せず、R²⁸はHであり、そしてBは、チミン-1-イル(塩基11)またはリストに掲げたヘテロ環塩基(1~10)の一つであり、そして(+)および(-)エナンチオマーを含む。

本明細書においては、表1にリストした化合物を、以下の規定に従ってL¹、L²、ZおよびBに割り当てた数字を用いてL¹.L².Z.Bで示す。従って、化合物1.2.1.1(ここでR⁴はベンジルである)は、L¹構造1(-NH-CH₂-C(O)-O-CH₂-C₆H₅)、L²構造2(-NH-CH(CH₃)-C(O)-O-CH₂-C₆H₅)を、Z構造1(-CH₂-O-CH₂-CH₂-)およびB構造1(アデニン-9-イル)を表す。この化合物は、本明細書中でビス(アラニルベンジルエステル)PMEAと示した化合物に対応する構造



を有し、本明細書中にビス(フェニルアラニルメチルエステル)PMEAと示した化合物を表す。同様に、化合物7.7.1.1は、L¹構造7(NH-CH(CH₂-C₆H₅)-C(O)-OR⁴)、L²構造7(NH-CH(CH₂-C₆H₅)-C(O)-OR⁴)、Z構造2(-CH₂-O-CH₂-CH₂-)およびB構造1(アデニン-9-イル)であり、R⁴がメチルの場合、次の構造を有し、本明細書中にビス(フェニルアラニルメチルエステル)PMEAと示した化合物を表す。



典型的な化合物を以下に例示する：

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, 10.1.1.1, 11.1.1.1, 12.1.1.1, 13.1.1.1,
14.1.1.1, 15.1.1.1, 16.1.1.1, 17.1.1.1, 18.1.1.1, 19.1.1.1, 20.1.1.1, 21.1.1.1, 22.1.1.1,
23.1.1.1, 24.1.1.1, 25.1.1.1, 26.1.1.1, 27.1.1.1, 28.1.1.1, 29.1.1.1, 30.1.1.1, 31.1.1.1,
32.1.1.1, 33.1.1.1, 34.1.1.1, 35.1.1.1, 36.1.1.1, 37.1.1.1, 38.1.1.1, 39.1.1.1, 40.1.1.1,
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, 10.2.1.1,

10

11.2.1.1, 12.2.1.1, 13.2.1.1, 14.2.1.1, 15.2.1.1, 16.2.1.1, 17.2.1.1, 18.2.1.1, 19.2.1.1,
20.2.1.1, 21.2.1.1, 22.2.1.1, 23.2.1.1, 24.2.1.1, 25.2.1.1, 26.2.1.1, 27.2.1.1, 28.2.1.1,
29.2.1.1, 30.2.1.1, 31.2.1.1, 32.2.1.1, 33.2.1.1, 34.2.1.1, 35.2.1.1, 36.2.1.1, 37.2.1.1,
38.2.1.1, 39.2.1.1, 40.2.1.1, 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, 10.3.1.1, 11.3.1.1, 12.3.1.1, 13.3.1.1, 14.3.1.1, 15.3.1.1, 16.3.1.1,
17.3.1.1, 18.3.1.1, 19.3.1.1, 20.3.1.1, 21.3.1.1, 22.3.1.1, 23.3.1.1, 24.3.1.1, 25.3.1.1,
26.3.1.1, 27.3.1.1, 28.3.1.1, 29.3.1.1, 30.3.1.1, 31.3.1.1, 32.3.1.1, 33.3.1.1, 34.3.1.1,
35.3.1.1, 36.3.1.1, 37.3.1.1, 38.3.1.1, 39.3.1.1, 40.3.1.1, 1.4.1.1, 2.4.1.1, 3.4.1.1, 4.4.1.1,
5.4.1.1, 6.4.1.1, 7.4.1.1, 8.4.1.1, 9.4.1.1, 10.4.1.1, 11.4.1.1, 12.4.1.1, 13.4.1.1, 14.4.1.1,
15.4.1.1, 16.4.1.1, 17.4.1.1, 18.4.1.1, 19.4.1.1, 20.4.1.1, 21.4.1.1, 22.4.1.1, 23.4.1.1,

20

24.4.1.1, 25.4.1.1, 26.4.1.1, 27.4.1.1, 28.4.1.1, 29.4.1.1, 30.4.1.1, 31.4.1.1, 32.4.1.1,
33.4.1.1, 34.4.1.1, 35.4.1.1, 36.4.1.1, 37.4.1.1, 38.4.1.1, 39.4.1.1, 40.4.1.1, 1.5.1.1,
2.5.1.1, 3.5.1.1, 4.5.1.1, 5.5.1.1, 6.5.1.1, 7.5.1.1, 8.5.1.1, 9.5.1.1, 10.5.1.1, 11.5.1.1,
12.5.1.1, 13.5.1.1, 14.5.1.1, 15.5.1.1, 16.5.1.1, 17.5.1.1, 18.5.1.1, 19.5.1.1, 20.5.1.1,
21.5.1.1, 22.5.1.1, 23.5.1.1, 24.5.1.1, 25.5.1.1, 26.5.1.1, 27.5.1.1, 28.5.1.1, 29.5.1.1,
30.5.1.1, 31.5.1.1, 32.5.1.1, 33.5.1.1, 34.5.1.1, 35.5.1.1, 36.5.1.1, 37.5.1.1, 38.5.1.1,
39.5.1.1, 40.5.1.1, 1.6.1.1, 2.6.1.1, 3.6.1.1, 4.6.1.1, 5.6.1.1, 6.6.1.1, 7.6.1.1, 8.6.1.1,
9.6.1.1, 10.6.1.1, 11.6.1.1, 12.6.1.1, 13.6.1.1, 14.6.1.1, 15.6.1.1, 16.6.1.1, 17.6.1.1,
18.6.1.1, 19.6.1.1, 20.6.1.1, 21.6.1.1, 22.6.1.1, 23.6.1.1, 24.6.1.1, 25.6.1.1, 26.6.1.1,
27.6.1.1, 28.6.1.1, 29.6.1.1, 30.6.1.1, 31.6.1.1, 32.6.1.1, 33.6.1.1, 34.6.1.1, 35.6.1.1,

30

40

36.6.1.1, 37.6.1.1, 38.6.1.1, 39.6.1.1, 40.6.1.1, 1.7.1.1, 2.7.1.1, 3.7.1.1, 4.7.1.1, 5.7.1.1,
6.7.1.1, 7.7.1.1, 8.7.1.1, 9.7.1.1, 10.7.1.1, 11.7.1.1, 12.7.1.1, 13.7.1.1, 14.7.1.1, 15.7.1.1,
16.7.1.1, 17.7.1.1, 18.7.1.1, 19.7.1.1, 20.7.1.1, 21.7.1.1, 22.7.1.1, 23.7.1.1, 24.7.1.1,
25.7.1.1, 26.7.1.1, 27.7.1.1, 28.7.1.1, 29.7.1.1, 30.7.1.1, 31.7.1.1, 32.7.1.1, 33.7.1.1,
34.7.1.1, 35.7.1.1, 36.7.1.1, 37.7.1.1, 38.7.1.1, 39.7.1.1, 40.7.1.1, 1.8.1.1, 2.8.1.1, 3.8.1.1,
4.8.1.1, 5.8.1.1, 6.8.1.1, 7.8.1.1, 8.8.1.1, 9.8.1.1, 10.8.1.1, 11.8.1.1, 12.8.1.1, 13.8.1.1,
14.8.1.1, 15.8.1.1, 16.8.1.1, 17.8.1.1, 18.8.1.1, 19.8.1.1, 20.8.1.1, 21.8.1.1, 22.8.1.1,
23.8.1.1, 24.8.1.1, 25.8.1.1, 26.8.1.1, 27.8.1.1, 28.8.1.1, 29.8.1.1, 30.8.1.1, 31.8.1.1,
32.8.1.1, 33.8.1.1, 34.8.1.1, 35.8.1.1, 36.8.1.1, 37.8.1.1, 38.8.1.1, 39.8.1.1, 40.8.1.1,
1.9.1.1, 2.9.1.1, 3.9.1.1, 4.9.1.1, 5.9.1.1, 6.9.1.1, 7.9.1.1, 8.9.1.1, 9.9.1.1, 10.9.1.1,
11.9.1.1, 12.9.1.1, 13.9.1.1, 14.9.1.1, 15.9.1.1, 16.9.1.1, 17.9.1.1, 18.9.1.1, 19.9.1.1,
20.9.1.1, 21.9.1.1, 22.9.1.1, 23.9.1.1, 24.9.1.1, 25.9.1.1, 26.9.1.1, 27.9.1.1, 28.9.1.1,
29.9.1.1, 30.9.1.1, 31.9.1.1, 32.9.1.1, 33.9.1.1, 34.9.1.1, 35.9.1.1, 36.9.1.1, 37.9.1.1,
38.9.1.1, 39.9.1.1, 40.9.1.1, 1.10.1.1, 2.10.1.1, 3.10.1.1, 4.10.1.1, 5.10.1.1, 6.10.1.1,
7.10.1.1, 8.10.1.1, 9.10.1.1, 10.10.1.1, 11.10.1.1, 12.10.1.1, 13.10.1.1, 14.10.1.1,
15.10.1.1, 16.10.1.1, 17.10.1.1, 18.10.1.1, 19.10.1.1, 20.10.1.1, 21.10.1.1, 22.10.1.1,
23.10.1.1, 24.10.1.1, 25.10.1.1, 26.10.1.1, 27.10.1.1, 28.10.1.1, 29.10.1.1, 30.10.1.1,
31.10.1.1, 32.10.1.1, 33.10.1.1, 34.10.1.1, 35.10.1.1, 36.10.1.1, 37.10.1.1, 38.10.1.1,
39.10.1.1, 40.10.1.1, 1.11.1.1, 2.11.1.1, 3.11.1.1, 4.11.1.1, 5.11.1.1, 6.11.1.1, 7.11.1.1,
8.11.1.1, 9.11.1.1, 10.11.1.1, 11.11.1.1, 12.11.1.1, 13.11.1.1, 14.11.1.1, 15.11.1.1,
16.11.1.1, 17.11.1.1, 18.11.1.1, 19.11.1.1, 20.11.1.1, 21.11.1.1, 22.11.1.1, 23.11.1.1,
24.11.1.1, 25.11.1.1, 26.11.1.1, 27.11.1.1, 28.11.1.1, 29.11.1.1, 30.11.1.1, 31.11.1.1,
32.11.1.1, 33.11.1.1, 34.11.1.1, 35.11.1.1, 36.11.1.1, 37.11.1.1, 38.11.1.1, 39.11.1.1,
40.11.1.1, 1.12.1.1, 2.12.1.1, 3.12.1.1, 4.12.1.1, 5.12.1.1, 6.12.1.1, 7.12.1.1, 8.12.1.1,
9.12.1.1, 10.12.1.1, 11.12.1.1, 12.12.1.1, 13.12.1.1, 14.12.1.1, 15.12.1.1, 16.12.1.1,
17.12.1.1, 18.12.1.1, 19.12.1.1, 20.12.1.1, 21.12.1.1, 22.12.1.1, 23.12.1.1, 24.12.1.1,
25.12.1.1, 26.12.1.1, 27.12.1.1, 28.12.1.1, 29.12.1.1, 30.12.1.1, 31.12.1.1, 32.12.1.1,
33.12.1.1, 34.12.1.1, 35.12.1.1, 36.12.1.1, 37.12.1.1, 38.12.1.1, 39.12.1.1, 40.12.1.1,
1.13.1.1, 2.13.1.1, 3.13.1.1, 4.13.1.1, 5.13.1.1, 6.13.1.1, 7.13.1.1, 8.13.1.1, 9.13.1.1,
10.13.1.1, 11.13.1.1, 12.13.1.1, 13.13.1.1, 14.13.1.1, 15.13.1.1, 16.13.1.1, 17.13.1.1,
18.13.1.1, 19.13.1.1, 20.13.1.1, 21.13.1.1, 22.13.1.1, 23.13.1.1, 24.13.1.1, 25.13.1.1,
26.13.1.1, 27.13.1.1, 28.13.1.1, 29.13.1.1, 30.13.1.1, 31.13.1.1, 32.13.1.1, 33.13.1.1,
34.13.1.1, 35.13.1.1, 36.13.1.1, 37.13.1.1, 38.13.1.1, 39.13.1.1, 40.13.1.1, 1.14.1.1,
2.14.1.1, 3.14.1.1, 4.14.1.1, 5.14.1.1, 6.14.1.1, 7.14.1.1, 8.14.1.1, 9.14.1.1, 10.14.1.1,
11.14.1.1, 12.14.1.1, 13.14.1.1, 14.14.1.1, 15.14.1.1, 16.14.1.1, 17.14.1.1, 18.14.1.1,

10

20

30

40

19.14.1.1, 20.14.1.1, 21.14.1.1, 22.14.1.1, 23.14.1.1, 24.14.1.1, 25.14.1.1, 26.14.1.1,
27.14.1.1, 28.14.1.1, 29.14.1.1, 30.14.1.1, 31.14.1.1, 32.14.1.1, 33.14.1.1, 34.14.1.1,
35.14.1.1, 36.14.1.1, 37.14.1.1, 38.14.1.1, 39.14.1.1, 40.14.1.1, 1.15.1.1, 2.15.1.1,
3.15.1.1, 4.15.1.1, 5.15.1.1, 6.15.1.1, 7.15.1.1, 8.15.1.1, 9.15.1.1, 10.15.1.1, 11.15.1.1,
12.15.1.1, 13.15.1.1, 14.15.1.1, 15.15.1.1, 16.15.1.1, 17.15.1.1, 18.15.1.1, 19.15.1.1,
20.15.1.1, 21.15.1.1, 22.15.1.1, 23.15.1.1, 24.15.1.1, 25.15.1.1, 26.15.1.1, 27.15.1.1,
28.15.1.1, 29.15.1.1, 30.15.1.1, 31.15.1.1, 32.15.1.1, 33.15.1.1, 34.15.1.1, 35.15.1.1,
36.15.1.1, 37.15.1.1, 38.15.1.1, 39.15.1.1, 40.15.1.1, 1.16.1.1, 2.16.1.1, 3.16.1.1, 4.16.1.1, 10
5.16.1.1, 6.16.1.1, 7.16.1.1, 8.16.1.1, 9.16.1.1, 10.16.1.1, 11.16.1.1, 12.16.1.1, 13.16.1.1,
14.16.1.1, 15.16.1.1, 16.16.1.1, 17.16.1.1, 18.16.1.1, 19.16.1.1, 20.16.1.1, 21.16.1.1,
22.16.1.1, 23.16.1.1, 24.16.1.1, 25.16.1.1, 26.16.1.1, 27.16.1.1, 28.16.1.1, 29.16.1.1,
30.16.1.1, 31.16.1.1, 32.16.1.1, 33.16.1.1, 34.16.1.1, 35.16.1.1, 36.16.1.1, 37.16.1.1,
38.16.1.1, 39.16.1.1, 40.16.1.1, 1.17.1.1, 2.17.1.1, 3.17.1.1, 4.17.1.1, 5.17.1.1, 6.17.1.1,
7.17.1.1, 8.17.1.1, 9.17.1.1, 10.17.1.1, 11.17.1.1, 12.17.1.1, 13.17.1.1, 14.17.1.1,
15.17.1.1, 16.17.1.1, 17.17.1.1, 18.17.1.1, 19.17.1.1, 20.17.1.1, 21.17.1.1, 22.17.1.1,
23.17.1.1, 24.17.1.1, 25.17.1.1, 26.17.1.1, 27.17.1.1, 28.17.1.1, 29.17.1.1, 30.17.1.1, 20
31.17.1.1, 32.17.1.1, 33.17.1.1, 34.17.1.1, 35.17.1.1, 36.17.1.1, 37.17.1.1, 38.17.1.1,
39.17.1.1, 40.17.1.1, 1.18.1.1, 2.18.1.1, 3.18.1.1, 4.18.1.1, 5.18.1.1, 6.18.1.1, 7.18.1.1,
8.18.1.1, 9.18.1.1, 10.18.1.1, 11.18.1.1, 12.18.1.1, 13.18.1.1, 14.18.1.1, 15.18.1.1,
16.18.1.1, 17.18.1.1, 18.18.1.1, 19.18.1.1, 20.18.1.1, 21.18.1.1, 22.18.1.1, 23.18.1.1,
24.18.1.1, 25.18.1.1, 26.18.1.1, 27.18.1.1, 28.18.1.1, 29.18.1.1, 30.18.1.1, 31.18.1.1,
32.18.1.1, 33.18.1.1, 34.18.1.1, 35.18.1.1, 36.18.1.1, 37.18.1.1, 38.18.1.1, 39.18.1.1,
40.18.1.1, 1.19.1.1, 2.19.1.1, 3.19.1.1, 4.19.1.1, 5.19.1.1, 6.19.1.1, 7.19.1.1, 8.19.1.1,
9.19.1.1, 10.19.1.1, 11.19.1.1, 12.19.1.1, 13.19.1.1, 14.19.1.1, 15.19.1.1, 16.19.1.1, 30
17.19.1.1, 18.19.1.1, 19.19.1.1, 20.19.1.1, 21.19.1.1, 22.19.1.1, 23.19.1.1, 24.19.1.1,
25.19.1.1, 26.19.1.1, 27.19.1.1, 28.19.1.1, 29.19.1.1, 30.19.1.1, 31.19.1.1, 32.19.1.1,
33.19.1.1, 34.19.1.1, 35.19.1.1, 36.19.1.1, 37.19.1.1, 38.19.1.1, 39.19.1.1, 40.19.1.1,
1.20.1.1, 2.20.1.1, 3.20.1.1, 4.20.1.1, 5.20.1.1, 6.20.1.1, 7.20.1.1, 8.20.1.1, 9.20.1.1,
10.20.1.1, 11.20.1.1, 12.20.1.1, 13.20.1.1, 14.20.1.1, 15.20.1.1, 16.20.1.1, 17.20.1.1,
18.20.1.1, 19.20.1.1, 20.20.1.1, 21.20.1.1, 22.20.1.1, 23.20.1.1, 24.20.1.1, 25.20.1.1,
26.20.1.1, 27.20.1.1, 28.20.1.1, 29.20.1.1, 30.20.1.1, 31.20.1.1, 32.20.1.1, 33.20.1.1,
34.20.1.1, 35.20.1.1, 36.20.1.1, 37.20.1.1, 38.20.1.1, 39.20.1.1, 40.20.1.1, 1.21.1.1, 40
2.21.1.1, 3.21.1.1, 4.21.1.1, 5.21.1.1, 6.21.1.1, 7.21.1.1, 8.21.1.1, 9.21.1.1, 10.21.1.1,
11.21.1.1, 12.21.1.1, 13.21.1.1, 14.21.1.1, 15.21.1.1, 16.21.1.1, 17.21.1.1, 18.21.1.1,
19.21.1.1, 20.21.1.1, 21.21.1.1, 22.21.1.1, 23.21.1.1, 24.21.1.1, 25.21.1.1, 26.21.1.1,

27.21.1.1, 28.21.1.1, 29.21.1.1, 30.21.1.1, 31.21.1.1, 32.21.1.1, 33.21.1.1, 34.21.1.1,
35.21.1.1, 36.21.1.1, 37.21.1.1, 38.21.1.1, 39.21.1.1, 40.21.1.1, 1.22.1.1, 2.22.1.1,
3.22.1.1, 4.22.1.1, 5.22.1.1, 6.22.1.1, 7.22.1.1, 8.22.1.1, 9.22.1.1, 10.22.1.1, 11.22.1.1,
12.22.1.1, 13.22.1.1, 14.22.1.1, 15.22.1.1, 16.22.1.1, 17.22.1.1, 18.22.1.1, 19.22.1.1,
20.22.1.1, 21.22.1.1, 22.22.1.1, 23.22.1.1, 24.22.1.1, 25.22.1.1, 26.22.1.1, 27.22.1.1,
28.22.1.1, 29.22.1.1, 30.22.1.1, 31.22.1.1, 32.22.1.1, 33.22.1.1, 34.22.1.1, 35.22.1.1,
36.22.1.1, 37.22.1.1, 38.22.1.1, 39.22.1.1, 40.22.1.1, 1.23.1.1, 2.23.1.1, 3.23.1.1, 4.23.1.1,
5.23.1.1, 6.23.1.1, 7.23.1.1, 8.23.1.1, 9.23.1.1, 10.23.1.1, 11.23.1.1, 12.23.1.1, 13.23.1.1, 10
14.23.1.1, 15.23.1.1, 16.23.1.1, 17.23.1.1, 18.23.1.1, 19.23.1.1, 20.23.1.1, 21.23.1.1,
22.23.1.1, 23.23.1.1, 24.23.1.1, 25.23.1.1, 26.23.1.1, 27.23.1.1, 28.23.1.1, 29.23.1.1,
30.23.1.1, 31.23.1.1, 32.23.1.1, 33.23.1.1, 34.23.1.1, 35.23.1.1, 36.23.1.1, 37.23.1.1,
38.23.1.1, 39.23.1.1, 40.23.1.1, 1.24.1.1, 2.24.1.1, 3.24.1.1, 4.24.1.1, 5.24.1.1, 6.24.1.1,
7.24.1.1, 8.24.1.1, 9.24.1.1, 10.24.1.1, 11.24.1.1, 12.24.1.1, 13.24.1.1, 14.24.1.1,
15.24.1.1, 16.24.1.1, 17.24.1.1, 18.24.1.1, 19.24.1.1, 20.24.1.1, 21.24.1.1, 22.24.1.1,
23.24.1.1, 24.24.1.1, 25.24.1.1, 26.24.1.1, 27.24.1.1, 28.24.1.1, 29.24.1.1, 30.24.1.1,
31.24.1.1, 32.24.1.1, 33.24.1.1, 34.24.1.1, 35.24.1.1, 36.24.1.1, 37.24.1.1, 38.24.1.1, 20
39.24.1.1, 40.24.1.1, 1.25.1.1, 2.25.1.1, 3.25.1.1, 4.25.1.1, 5.25.1.1, 6.25.1.1, 7.25.1.1,
8.25.1.1, 9.25.1.1, 10.25.1.1, 11.25.1.1, 12.25.1.1, 13.25.1.1, 14.25.1.1, 15.25.1.1,
16.25.1.1, 17.25.1.1, 18.25.1.1, 19.25.1.1, 20.25.1.1, 21.25.1.1, 22.25.1.1, 23.25.1.1,
24.25.1.1, 25.25.1.1, 26.25.1.1, 27.25.1.1, 28.25.1.1, 29.25.1.1, 30.25.1.1, 31.25.1.1,
32.25.1.1, 33.25.1.1, 34.25.1.1, 35.25.1.1, 36.25.1.1, 37.25.1.1, 38.25.1.1, 39.25.1.1,
40.25.1.1, 1.26.1.1, 2.26.1.1, 3.26.1.1, 4.26.1.1, 5.26.1.1, 6.26.1.1, 7.26.1.1, 8.26.1.1,
9.26.1.1, 10.26.1.1, 11.26.1.1, 12.26.1.1, 13.26.1.1, 14.26.1.1, 15.26.1.1, 16.26.1.1,
17.26.1.1, 18.26.1.1, 19.26.1.1, 20.26.1.1, 21.26.1.1, 22.26.1.1, 23.26.1.1, 24.26.1.1, 30
25.26.1.1, 26.26.1.1, 27.26.1.1, 28.26.1.1, 29.26.1.1, 30.26.1.1, 31.26.1.1, 32.26.1.1,
33.26.1.1, 34.26.1.1, 35.26.1.1, 36.26.1.1, 37.26.1.1, 38.26.1.1, 39.26.1.1, 40.26.1.1,
1.27.1.1, 2.27.1.1, 3.27.1.1, 4.27.1.1, 5.27.1.1, 6.27.1.1, 7.27.1.1, 8.27.1.1, 9.27.1.1,
10.27.1.1, 11.27.1.1, 12.27.1.1, 13.27.1.1, 14.27.1.1, 15.27.1.1, 16.27.1.1, 17.27.1.1,
18.27.1.1, 19.27.1.1, 20.27.1.1, 21.27.1.1, 22.27.1.1, 23.27.1.1, 24.27.1.1, 25.27.1.1,
26.27.1.1, 27.27.1.1, 28.27.1.1, 29.27.1.1, 30.27.1.1, 31.27.1.1, 32.27.1.1, 33.27.1.1,
34.27.1.1, 35.27.1.1, 36.27.1.1, 37.27.1.1, 38.27.1.1, 39.27.1.1, 40.27.1.1, 1.28.1.1,
2.28.1.1, 3.28.1.1, 4.28.1.1, 5.28.1.1, 6.28.1.1, 7.28.1.1, 8.28.1.1, 9.28.1.1, 10.28.1.1, 40
11.28.1.1, 12.28.1.1, 13.28.1.1, 14.28.1.1, 15.28.1.1, 16.28.1.1, 17.28.1.1, 18.28.1.1,
19.28.1.1, 20.28.1.1, 21.28.1.1, 22.28.1.1, 23.28.1.1, 24.28.1.1, 25.28.1.1, 26.28.1.1,
27.28.1.1, 28.28.1.1, 29.28.1.1, 30.28.1.1, 31.28.1.1, 32.28.1.1, 33.28.1.1, 34.28.1.1,

35.28.1.1, 36.28.1.1, 37.28.1.1, 38.28.1.1, 39.28.1.1, 40.28.1.1, 1.29.1.1, 2.29.1.1,
 3.29.1.1, 4.29.1.1, 5.29.1.1, 6.29.1.1, 7.29.1.1, 8.29.1.1, 9.29.1.1, 10.29.1.1, 11.29.1.1,
 12.29.1.1, 13.29.1.1, 14.29.1.1, 15.29.1.1, 16.29.1.1, 17.29.1.1, 18.29.1.1, 19.29.1.1,
 20.29.1.1, 21.29.1.1, 22.29.1.1, 23.29.1.1, 24.29.1.1, 25.29.1.1, 26.29.1.1, 27.29.1.1,
 28.29.1.1, 29.29.1.1, 30.29.1.1, 31.29.1.1, 32.29.1.1, 33.29.1.1, 34.29.1.1, 35.29.1.1,
 36.29.1.1, 37.29.1.1, 38.29.1.1, 39.29.1.1, 40.29.1.1, 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, 10.1.1.2, 11.1.1.2, 12.1.1.2, 13.1.1.2, 14.1.1.2,
 15.1.1.2, 16.1.1.2, 17.1.1.2, 18.1.1.2, 19.1.1.2, 20.1.1.2, 21.1.1.2, 22.1.1.2, 23.1.1.2,
 24.1.1.2, 25.1.1.2, 26.1.1.2, 27.1.1.2, 28.1.1.2, 29.1.1.2, 30.1.1.2, 31.1.1.2, 32.1.1.2,
 33.1.1.2, 34.1.1.2, 35.1.1.2, 36.1.1.2, 37.1.1.2, 38.1.1.2, 39.1.1.2, 40.1.1.2, 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, 10.2.1.2, 11.2.1.2,
 12.2.1.2, 13.2.1.2, 14.2.1.2, 15.2.1.2, 16.2.1.2, 17.2.1.2, 18.2.1.2, 19.2.1.2, 20.2.1.2,
 21.2.1.2, 22.2.1.2, 23.2.1.2, 24.2.1.2, 25.2.1.2, 26.2.1.2, 27.2.1.2, 28.2.1.2, 29.2.1.2,
 30.2.1.2, 31.2.1.2, 32.2.1.2, 33.2.1.2, 34.2.1.2, 35.2.1.2, 36.2.1.2, 37.2.1.2, 38.2.1.2,
 39.2.1.2, 40.2.1.2, 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, 10.3.1.2, 11.3.1.2, 12.3.1.2, 13.3.1.2, 14.3.1.2, 15.3.1.2, 16.3.1.2, 17.3.1.2,
 18.3.1.2, 19.3.1.2, 20.3.1.2, 21.3.1.2, 22.3.1.2, 23.3.1.2, 24.3.1.2, 25.3.1.2, 26.3.1.2,
 27.3.1.2, 28.3.1.2, 29.3.1.2, 30.3.1.2, 31.3.1.2, 32.3.1.2, 33.3.1.2, 34.3.1.2, 35.3.1.2,
 36.3.1.2, 37.3.1.2, 38.3.1.2, 39.3.1.2, 40.3.1.2, 1.4.1.2, 2.4.1.2, 3.4.1.2, 4.4.1.2, 5.4.1.2,
 6.4.1.2, 7.4.1.2, 8.4.1.2, 9.4.1.2, 10.4.1.2, 11.4.1.2, 12.4.1.2, 13.4.1.2, 14.4.1.2, 15.4.1.2,
 16.4.1.2, 17.4.1.2, 18.4.1.2, 19.4.1.2, 20.4.1.2, 21.4.1.2, 22.4.1.2, 23.4.1.2, 24.4.1.2,
 25.4.1.2, 26.4.1.2, 27.4.1.2, 28.4.1.2, 29.4.1.2, 30.4.1.2, 31.4.1.2, 32.4.1.2, 33.4.1.2,
 34.4.1.2, 35.4.1.2, 36.4.1.2, 37.4.1.2, 38.4.1.2, 39.4.1.2, 40.4.1.2, 1.5.1.2, 2.5.1.2, 3.5.1.2,
 4.5.1.2, 5.5.1.2, 6.5.1.2, 7.5.1.2, 8.5.1.2, 9.5.1.2, 10.5.1.2, 11.5.1.2, 12.5.1.2, 13.5.1.2,
 14.5.1.2, 15.5.1.2, 16.5.1.2, 17.5.1.2, 18.5.1.2, 19.5.1.2, 20.5.1.2, 21.5.1.2, 22.5.1.2,
 23.5.1.2, 24.5.1.2, 25.5.1.2, 26.5.1.2, 27.5.1.2, 28.5.1.2, 29.5.1.2, 30.5.1.2, 31.5.1.2,
 32.5.1.2, 33.5.1.2, 34.5.1.2, 35.5.1.2, 36.5.1.2, 37.5.1.2, 38.5.1.2, 39.5.1.2, 40.5.1.2,
 1.6.1.2, 2.6.1.2, 3.6.1.2, 4.6.1.2, 5.6.1.2, 6.6.1.2, 7.6.1.2, 8.6.1.2, 9.6.1.2, 10.6.1.2,
 11.6.1.2, 12.6.1.2, 13.6.1.2, 14.6.1.2, 15.6.1.2, 16.6.1.2, 17.6.1.2, 18.6.1.2, 19.6.1.2,
 20.6.1.2, 21.6.1.2, 22.6.1.2, 23.6.1.2, 24.6.1.2, 25.6.1.2, 26.6.1.2, 27.6.1.2, 28.6.1.2,
 29.6.1.2, 30.6.1.2, 31.6.1.2, 32.6.1.2, 33.6.1.2, 34.6.1.2, 35.6.1.2, 36.6.1.2, 37.6.1.2,
 38.6.1.2, 39.6.1.2, 40.6.1.2, 1.7.1.2, 2.7.1.2, 3.7.1.2, 4.7.1.2, 5.7.1.2, 6.7.1.2, 7.7.1.2,
 8.7.1.2, 9.7.1.2, 10.7.1.2, 11.7.1.2, 12.7.1.2, 13.7.1.2, 14.7.1.2, 15.7.1.2, 16.7.1.2,
 17.7.1.2, 18.7.1.2, 19.7.1.2, 20.7.1.2, 21.7.1.2, 22.7.1.2, 23.7.1.2, 24.7.1.2, 25.7.1.2,
 26.7.1.2, 27.7.1.2, 28.7.1.2, 29.7.1.2, 30.7.1.2, 31.7.1.2, 32.7.1.2, 33.7.1.2, 34.7.1.2,

10

20

30

40

35.7.1.2, 36.7.1.2, 37.7.1.2, 38.7.1.2, 39.7.1.2, 40.7.1.2, 1.8.1.2, 2.8.1.2, 3.8.1.2, 4.8.1.2,
5.8.1.2, 6.8.1.2, 7.8.1.2, 8.8.1.2, 9.8.1.2, 10.8.1.2, 11.8.1.2, 12.8.1.2, 13.8.1.2, 14.8.1.2,
15.8.1.2, 16.8.1.2, 17.8.1.2, 18.8.1.2, 19.8.1.2, 20.8.1.2, 21.8.1.2, 22.8.1.2, 23.8.1.2,
24.8.1.2, 25.8.1.2, 26.8.1.2, 27.8.1.2, 28.8.1.2, 29.8.1.2, 30.8.1.2, 31.8.1.2, 32.8.1.2,
33.8.1.2, 34.8.1.2, 35.8.1.2, 36.8.1.2, 37.8.1.2, 38.8.1.2, 39.8.1.2, 40.8.1.2, 1.9.1.2,
2.9.1.2, 3.9.1.2, 4.9.1.2, 5.9.1.2, 6.9.1.2, 7.9.1.2, 8.9.1.2, 9.9.1.2, 10.9.1.2, 11.9.1.2,
12.9.1.2, 13.9.1.2, 14.9.1.2, 15.9.1.2, 16.9.1.2, 17.9.1.2, 18.9.1.2, 19.9.1.2, 20.9.1.2,
21.9.1.2, 22.9.1.2, 23.9.1.2, 24.9.1.2, 25.9.1.2, 26.9.1.2, 27.9.1.2, 28.9.1.2, 29.9.1.2,
30.9.1.2, 31.9.1.2, 32.9.1.2, 33.9.1.2, 34.9.1.2, 35.9.1.2, 36.9.1.2, 37.9.1.2, 38.9.1.2,
39.9.1.2, 40.9.1.2, 1.10.1.2, 2.10.1.2, 3.10.1.2, 4.10.1.2, 5.10.1.2, 6.10.1.2, 7.10.1.2,
8.10.1.2, 9.10.1.2, 10.10.1.2, 11.10.1.2, 12.10.1.2, 13.10.1.2, 14.10.1.2, 15.10.1.2,
16.10.1.2, 17.10.1.2, 18.10.1.2, 19.10.1.2, 20.10.1.2, 21.10.1.2, 22.10.1.2, 23.10.1.2,
24.10.1.2, 25.10.1.2, 26.10.1.2, 27.10.1.2, 28.10.1.2, 29.10.1.2, 30.10.1.2, 31.10.1.2,
32.10.1.2, 33.10.1.2, 34.10.1.2, 35.10.1.2, 36.10.1.2, 37.10.1.2, 38.10.1.2, 39.10.1.2,
40.10.1.2, 1.11.1.2, 2.11.1.2, 3.11.1.2, 4.11.1.2, 5.11.1.2, 6.11.1.2, 7.11.1.2, 8.11.1.2,
9.11.1.2, 10.11.1.2, 11.11.1.2, 12.11.1.2, 13.11.1.2, 14.11.1.2, 15.11.1.2, 16.11.1.2,
17.11.1.2, 18.11.1.2, 19.11.1.2, 20.11.1.2, 21.11.1.2, 22.11.1.2, 23.11.1.2, 24.11.1.2,
25.11.1.2, 26.11.1.2, 27.11.1.2, 28.11.1.2, 29.11.1.2, 30.11.1.2, 31.11.1.2, 32.11.1.2,
33.11.1.2, 34.11.1.2, 35.11.1.2, 36.11.1.2, 37.11.1.2, 38.11.1.2, 39.11.1.2, 40.11.1.2,
1.12.1.2, 2.12.1.2, 3.12.1.2, 4.12.1.2, 5.12.1.2, 6.12.1.2, 7.12.1.2, 8.12.1.2, 9.12.1.2,
10.12.1.2, 11.12.1.2, 12.12.1.2, 13.12.1.2, 14.12.1.2, 15.12.1.2, 16.12.1.2, 17.12.1.2,
18.12.1.2, 19.12.1.2, 20.12.1.2, 21.12.1.2, 22.12.1.2, 23.12.1.2, 24.12.1.2, 25.12.1.2,
26.12.1.2, 27.12.1.2, 28.12.1.2, 29.12.1.2, 30.12.1.2, 31.12.1.2, 32.12.1.2, 33.12.1.2,
34.12.1.2, 35.12.1.2, 36.12.1.2, 37.12.1.2, 38.12.1.2, 39.12.1.2, 40.12.1.2, 1.13.1.2,
2.13.1.2, 3.13.1.2, 4.13.1.2, 5.13.1.2, 6.13.1.2, 7.13.1.2, 8.13.1.2, 9.13.1.2, 10.13.1.2,
11.13.1.2, 12.13.1.2, 13.13.1.2, 14.13.1.2, 15.13.1.2, 16.13.1.2, 17.13.1.2, 18.13.1.2,
19.13.1.2, 20.13.1.2, 21.13.1.2, 22.13.1.2, 23.13.1.2, 24.13.1.2, 25.13.1.2, 26.13.1.2,
27.13.1.2, 28.13.1.2, 29.13.1.2, 30.13.1.2, 31.13.1.2, 32.13.1.2, 33.13.1.2, 34.13.1.2,
35.13.1.2, 36.13.1.2, 37.13.1.2, 38.13.1.2, 39.13.1.2, 40.13.1.2, 1.14.1.2, 2.14.1.2,
3.14.1.2, 4.14.1.2, 5.14.1.2, 6.14.1.2, 7.14.1.2, 8.14.1.2, 9.14.1.2, 10.14.1.2, 11.14.1.2,
12.14.1.2, 13.14.1.2, 14.14.1.2, 15.14.1.2, 16.14.1.2, 17.14.1.2, 18.14.1.2, 19.14.1.2,
20.14.1.2, 21.14.1.2, 22.14.1.2, 23.14.1.2, 24.14.1.2, 25.14.1.2, 26.14.1.2, 27.14.1.2,
28.14.1.2, 29.14.1.2, 30.14.1.2, 31.14.1.2, 32.14.1.2, 33.14.1.2, 34.14.1.2, 35.14.1.2,
36.14.1.2, 37.14.1.2, 38.14.1.2, 39.14.1.2, 40.14.1.2, 1.15.1.2, 2.15.1.2, 3.15.1.2, 4.15.1.2,
5.15.1.2, 6.15.1.2, 7.15.1.2, 8.15.1.2, 9.15.1.2, 10.15.1.2, 11.15.1.2, 12.15.1.2, 13.15.1.2,

10

20

30

40

14.15.1.2, 15.15.1.2, 16.15.1.2, 17.15.1.2, 18.15.1.2, 19.15.1.2, 20.15.1.2, 21.15.1.2,
22.15.1.2, 23.15.1.2, 24.15.1.2, 25.15.1.2, 26.15.1.2, 27.15.1.2, 28.15.1.2, 29.15.1.2,
30.15.1.2, 31.15.1.2, 32.15.1.2, 33.15.1.2, 34.15.1.2, 35.15.1.2, 36.15.1.2, 37.15.1.2,
38.15.1.2, 39.15.1.2, 40.15.1.2, 1.16.1.2, 2.16.1.2, 3.16.1.2, 4.16.1.2, 5.16.1.2, 6.16.1.2,
7.16.1.2, 8.16.1.2, 9.16.1.2, 10.16.1.2, 11.16.1.2, 12.16.1.2, 13.16.1.2, 14.16.1.2,
15.16.1.2, 16.16.1.2, 17.16.1.2, 18.16.1.2, 19.16.1.2, 20.16.1.2, 21.16.1.2, 22.16.1.2,
23.16.1.2, 24.16.1.2, 25.16.1.2, 26.16.1.2, 27.16.1.2, 28.16.1.2, 29.16.1.2, 30.16.1.2,
31.16.1.2, 32.16.1.2, 33.16.1.2, 34.16.1.2, 35.16.1.2, 36.16.1.2, 37.16.1.2, 38.16.1.2,
39.16.1.2, 40.16.1.2, 1.17.1.2, 2.17.1.2, 3.17.1.2, 4.17.1.2, 5.17.1.2, 6.17.1.2, 7.17.1.2,
8.17.1.2, 9.17.1.2, 10.17.1.2, 11.17.1.2, 12.17.1.2, 13.17.1.2, 14.17.1.2, 15.17.1.2,
16.17.1.2, 17.17.1.2, 18.17.1.2, 19.17.1.2, 20.17.1.2, 21.17.1.2, 22.17.1.2, 23.17.1.2,
24.17.1.2, 25.17.1.2, 26.17.1.2, 27.17.1.2, 28.17.1.2, 29.17.1.2, 30.17.1.2, 31.17.1.2,
32.17.1.2, 33.17.1.2, 34.17.1.2, 35.17.1.2, 36.17.1.2, 37.17.1.2, 38.17.1.2, 39.17.1.2,
40.17.1.2, 1.18.1.2, 2.18.1.2, 3.18.1.2, 4.18.1.2, 5.18.1.2, 6.18.1.2, 7.18.1.2, 8.18.1.2,
9.18.1.2, 10.18.1.2, 11.18.1.2, 12.18.1.2, 13.18.1.2, 14.18.1.2, 15.18.1.2, 16.18.1.2,
17.18.1.2, 18.18.1.2, 19.18.1.2, 20.18.1.2, 21.18.1.2, 22.18.1.2, 23.18.1.2, 24.18.1.2,
25.18.1.2, 26.18.1.2, 27.18.1.2, 28.18.1.2, 29.18.1.2, 30.18.1.2, 31.18.1.2, 32.18.1.2,
33.18.1.2, 34.18.1.2, 35.18.1.2, 36.18.1.2, 37.18.1.2, 38.18.1.2, 39.18.1.2, 40.18.1.2,
1.19.1.2, 2.19.1.2, 3.19.1.2, 4.19.1.2, 5.19.1.2, 6.19.1.2, 7.19.1.2, 8.19.1.2, 9.19.1.2,
10.19.1.2, 11.19.1.2, 12.19.1.2, 13.19.1.2, 14.19.1.2, 15.19.1.2, 16.19.1.2, 17.19.1.2,
18.19.1.2, 19.19.1.2, 20.19.1.2, 21.19.1.2, 22.19.1.2, 23.19.1.2, 24.19.1.2, 25.19.1.2,
26.19.1.2, 27.19.1.2, 28.19.1.2, 29.19.1.2, 30.19.1.2, 31.19.1.2, 32.19.1.2, 33.19.1.2,
34.19.1.2, 35.19.1.2, 36.19.1.2, 37.19.1.2, 38.19.1.2, 39.19.1.2, 40.19.1.2, 1.20.1.2,
2.20.1.2, 3.20.1.2, 4.20.1.2, 5.20.1.2, 6.20.1.2, 7.20.1.2, 8.20.1.2, 9.20.1.2, 10.20.1.2,
11.20.1.2, 12.20.1.2, 13.20.1.2, 14.20.1.2, 15.20.1.2, 16.20.1.2, 17.20.1.2, 18.20.1.2,
19.20.1.2, 20.20.1.2, 21.20.1.2, 22.20.1.2, 23.20.1.2, 24.20.1.2, 25.20.1.2, 26.20.1.2,
27.20.1.2, 28.20.1.2, 29.20.1.2, 30.20.1.2, 31.20.1.2, 32.20.1.2, 33.20.1.2, 34.20.1.2,
35.20.1.2, 36.20.1.2, 37.20.1.2, 38.20.1.2, 39.20.1.2, 40.20.1.2, 1.21.1.2, 2.21.1.2,
3.21.1.2, 4.21.1.2, 5.21.1.2, 6.21.1.2, 7.21.1.2, 8.21.1.2, 9.21.1.2, 10.21.1.2, 11.21.1.2,
12.21.1.2, 13.21.1.2, 14.21.1.2, 15.21.1.2, 16.21.1.2, 17.21.1.2, 18.21.1.2, 19.21.1.2,
20.21.1.2, 21.21.1.2, 22.21.1.2, 23.21.1.2, 24.21.1.2, 25.21.1.2, 26.21.1.2, 27.21.1.2,
28.21.1.2, 29.21.1.2, 30.21.1.2, 31.21.1.2, 32.21.1.2, 33.21.1.2, 34.21.1.2, 35.21.1.2,
36.21.1.2, 37.21.1.2, 38.21.1.2, 39.21.1.2, 40.21.1.2, 1.22.1.2, 2.22.1.2, 3.22.1.2, 4.22.1.2,
5.22.1.2, 6.22.1.2, 7.22.1.2, 8.22.1.2, 9.22.1.2, 10.22.1.2, 11.22.1.2, 12.22.1.2, 13.22.1.2,
14.22.1.2, 15.22.1.2, 16.22.1.2, 17.22.1.2, 18.22.1.2, 19.22.1.2, 20.22.1.2, 21.22.1.2,

10

20

30

40

22.22.1.2, 23.22.1.2, 24.22.1.2, 25.22.1.2, 26.22.1.2, 27.22.1.2, 28.22.1.2, 29.22.1.2,
30.22.1.2, 31.22.1.2, 32.22.1.2, 33.22.1.2, 34.22.1.2, 35.22.1.2, 36.22.1.2, 37.22.1.2,
38.22.1.2, 39.22.1.2, 40.22.1.2, 1.23.1.2, 2.23.1.2, 3.23.1.2, 4.23.1.2, 5.23.1.2, 6.23.1.2,
7.23.1.2, 8.23.1.2, 9.23.1.2, 10.23.1.2, 11.23.1.2, 12.23.1.2, 13.23.1.2, 14.23.1.2,
15.23.1.2, 16.23.1.2, 17.23.1.2, 18.23.1.2, 19.23.1.2, 20.23.1.2, 21.23.1.2, 22.23.1.2,
23.23.1.2, 24.23.1.2, 25.23.1.2, 26.23.1.2, 27.23.1.2, 28.23.1.2, 29.23.1.2, 30.23.1.2,
31.23.1.2, 32.23.1.2, 33.23.1.2, 34.23.1.2, 35.23.1.2, 36.23.1.2, 37.23.1.2, 38.23.1.2,
39.23.1.2, 40.23.1.2, 1.24.1.2, 2.24.1.2, 3.24.1.2, 4.24.1.2, 5.24.1.2, 6.24.1.2, 7.24.1.2,
8.24.1.2, 9.24.1.2, 10.24.1.2, 11.24.1.2, 12.24.1.2, 13.24.1.2, 14.24.1.2, 15.24.1.2,
16.24.1.2, 17.24.1.2, 18.24.1.2, 19.24.1.2, 20.24.1.2, 21.24.1.2, 22.24.1.2, 23.24.1.2,
24.24.1.2, 25.24.1.2, 26.24.1.2, 27.24.1.2, 28.24.1.2, 29.24.1.2, 30.24.1.2, 31.24.1.2,
32.24.1.2, 33.24.1.2, 34.24.1.2, 35.24.1.2, 36.24.1.2, 37.24.1.2, 38.24.1.2, 39.24.1.2,
40.24.1.2, 1.25.1.2, 2.25.1.2, 3.25.1.2, 4.25.1.2, 5.25.1.2, 6.25.1.2, 7.25.1.2, 8.25.1.2,
9.25.1.2, 10.25.1.2, 11.25.1.2, 12.25.1.2, 13.25.1.2, 14.25.1.2, 15.25.1.2, 16.25.1.2,
17.25.1.2, 18.25.1.2, 19.25.1.2, 20.25.1.2, 21.25.1.2, 22.25.1.2, 23.25.1.2, 24.25.1.2,
25.25.1.2, 26.25.1.2, 27.25.1.2, 28.25.1.2, 29.25.1.2, 30.25.1.2, 31.25.1.2, 32.25.1.2,
33.25.1.2, 34.25.1.2, 35.25.1.2, 36.25.1.2, 37.25.1.2, 38.25.1.2, 39.25.1.2, 40.25.1.2,
1.26.1.2, 2.26.1.2, 3.26.1.2, 4.26.1.2, 5.26.1.2, 6.26.1.2, 7.26.1.2, 8.26.1.2, 9.26.1.2,
10.26.1.2, 11.26.1.2, 12.26.1.2, 13.26.1.2, 14.26.1.2, 15.26.1.2, 16.26.1.2, 17.26.1.2,
18.26.1.2, 19.26.1.2, 20.26.1.2, 21.26.1.2, 22.26.1.2, 23.26.1.2, 24.26.1.2, 25.26.1.2,
26.26.1.2, 27.26.1.2, 28.26.1.2, 29.26.1.2, 30.26.1.2, 31.26.1.2, 32.26.1.2, 33.26.1.2,
34.26.1.2, 35.26.1.2, 36.26.1.2, 37.26.1.2, 38.26.1.2, 39.26.1.2, 40.26.1.2, 1.27.1.2,
2.27.1.2, 3.27.1.2, 4.27.1.2, 5.27.1.2, 6.27.1.2, 7.27.1.2, 8.27.1.2, 9.27.1.2, 10.27.1.2,
11.27.1.2, 12.27.1.2, 13.27.1.2, 14.27.1.2, 15.27.1.2, 16.27.1.2, 17.27.1.2, 18.27.1.2,
19.27.1.2, 20.27.1.2, 21.27.1.2, 22.27.1.2, 23.27.1.2, 24.27.1.2, 25.27.1.2, 26.27.1.2,
27.27.1.2, 28.27.1.2, 29.27.1.2, 30.27.1.2, 31.27.1.2, 32.27.1.2, 33.27.1.2, 34.27.1.2,
35.27.1.2, 36.27.1.2, 37.27.1.2, 38.27.1.2, 39.27.1.2, 40.27.1.2, 1.28.1.2, 2.28.1.2,
3.28.1.2, 4.28.1.2, 5.28.1.2, 6.28.1.2, 7.28.1.2, 8.28.1.2, 9.28.1.2, 10.28.1.2, 11.28.1.2,
12.28.1.2, 13.28.1.2, 14.28.1.2, 15.28.1.2, 16.28.1.2, 17.28.1.2, 18.28.1.2, 19.28.1.2,
20.28.1.2, 21.28.1.2, 22.28.1.2, 23.28.1.2, 24.28.1.2, 25.28.1.2, 26.28.1.2, 27.28.1.2,
28.28.1.2, 29.28.1.2, 30.28.1.2, 31.28.1.2, 32.28.1.2, 33.28.1.2, 34.28.1.2, 35.28.1.2,
36.28.1.2, 37.28.1.2, 38.28.1.2, 39.28.1.2, 40.28.1.2, 1.29.1.2, 2.29.1.2, 3.29.1.2, 4.29.1.2,
5.29.1.2, 6.29.1.2, 7.29.1.2, 8.29.1.2, 9.29.1.2, 10.29.1.2, 11.29.1.2, 12.29.1.2, 13.29.1.2,
14.29.1.2, 15.29.1.2, 16.29.1.2, 17.29.1.2, 18.29.1.2, 19.29.1.2, 20.29.1.2, 21.29.1.2,
22.29.1.2, 23.29.1.2, 24.29.1.2, 25.29.1.2, 26.29.1.2, 27.29.1.2, 28.29.1.2, 29.29.1.2,

10

20

30

40

30.29.1.2, 31.29.1.2, 32.29.1.2, 33.29.1.2, 34.29.1.2, 35.29.1.2, 36.29.1.2, 37.29.1.2,
38.29.1.2, 39.29.1.2, 40.29.1.2, 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, 10.1.3.1, 11.1.3.1, 12.1.3.1, 13.1.3.1, 14.1.3.1, 15.1.3.1, 16.1.3.1,
17.1.3.1, 18.1.3.1, 19.1.3.1, 20.1.3.1, 21.1.3.1, 22.1.3.1, 23.1.3.1, 24.1.3.1, 25.1.3.1,
26.1.3.1, 27.1.3.1, 28.1.3.1, 29.1.3.1, 30.1.3.1, 31.1.3.1, 32.1.3.1, 33.1.3.1, 34.1.3.1,
35.1.3.1, 36.1.3.1, 37.1.3.1, 38.1.3.1, 39.1.3.1, 40.1.3.1, 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, 10.2.3.1, 11.2.3.1, 12.2.3.1, 13.2.3.1, 14.2.3.1,
15.2.3.1, 16.2.3.1, 17.2.3.1, 18.2.3.1, 19.2.3.1, 20.2.3.1, 21.2.3.1, 22.2.3.1, 23.2.3.1,
24.2.3.1, 25.2.3.1, 26.2.3.1, 27.2.3.1, 28.2.3.1, 29.2.3.1, 30.2.3.1, 31.2.3.1, 32.2.3.1,
33.2.3.1, 34.2.3.1, 35.2.3.1, 36.2.3.1, 37.2.3.1, 38.2.3.1, 39.2.3.1, 40.2.3.1, 1.3.3.1,
2.3.3.1, 3.3.3.1, 4.3.3.1, 5.3.3.1, 6.3.3.1, 7.3.3.1, 8.3.3.1, 9.3.3.1, 10.3.3.1, 11.3.3.1,
12.3.3.1, 13.3.3.1, 14.3.3.1, 15.3.3.1, 16.3.3.1, 17.3.3.1, 18.3.3.1, 19.3.3.1, 20.3.3.1,
21.3.3.1, 22.3.3.1, 23.3.3.1, 24.3.3.1, 25.3.3.1, 26.3.3.1, 27.3.3.1, 28.3.3.1, 29.3.3.1,
30.3.3.1, 31.3.3.1, 32.3.3.1, 33.3.3.1, 34.3.3.1, 35.3.3.1, 36.3.3.1, 37.3.3.1, 38.3.3.1,
39.3.3.1, 40.3.3.1, 1.4.3.1, 2.4.3.1, 3.4.3.1, 4.4.3.1, 5.4.3.1, 6.4.3.1, 7.4.3.1, 8.4.3.1,
9.4.3.1, 10.4.3.1, 11.4.3.1, 12.4.3.1, 13.4.3.1, 14.4.3.1, 15.4.3.1, 16.4.3.1, 17.4.3.1,
18.4.3.1, 19.4.3.1, 20.4.3.1, 21.4.3.1, 22.4.3.1, 23.4.3.1, 24.4.3.1, 25.4.3.1, 26.4.3.1,
27.4.3.1, 28.4.3.1, 29.4.3.1, 30.4.3.1, 31.4.3.1, 32.4.3.1, 33.4.3.1, 34.4.3.1, 35.4.3.1,
36.4.3.1, 37.4.3.1, 38.4.3.1, 39.4.3.1, 40.4.3.1, 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, 10.5.3.1, 11.5.3.1, 12.5.3.1, 13.5.3.1, 14.5.3.1, 15.5.3.1,
16.5.3.1, 17.5.3.1, 18.5.3.1, 19.5.3.1, 20.5.3.1, 21.5.3.1, 22.5.3.1, 23.5.3.1, 24.5.3.1,
25.5.3.1, 26.5.3.1, 27.5.3.1, 28.5.3.1, 29.5.3.1, 30.5.3.1, 31.5.3.1, 32.5.3.1, 33.5.3.1,
34.5.3.1, 35.5.3.1, 36.5.3.1, 37.5.3.1, 38.5.3.1, 39.5.3.1, 40.5.3.1, 1.6.3.1, 2.6.3.1, 3.6.3.1,
4.6.3.1, 5.6.3.1, 6.6.3.1, 7.6.3.1, 8.6.3.1, 9.6.3.1, 10.6.3.1, 11.6.3.1, 12.6.3.1, 13.6.3.1,
14.6.3.1, 15.6.3.1, 16.6.3.1, 17.6.3.1, 18.6.3.1, 19.6.3.1, 20.6.3.1, 21.6.3.1, 22.6.3.1,
23.6.3.1, 24.6.3.1, 25.6.3.1, 26.6.3.1, 27.6.3.1, 28.6.3.1, 29.6.3.1, 30.6.3.1, 31.6.3.1,
32.6.3.1, 33.6.3.1, 34.6.3.1, 35.6.3.1, 36.6.3.1, 37.6.3.1, 38.6.3.1, 39.6.3.1, 40.6.3.1,
1.7.3.1, 2.7.3.1, 3.7.3.1, 4.7.3.1, 5.7.3.1, 6.7.3.1, 7.7.3.1, 8.7.3.1, 9.7.3.1, 10.7.3.1,
11.7.3.1, 12.7.3.1, 13.7.3.1, 14.7.3.1, 15.7.3.1, 16.7.3.1, 17.7.3.1, 18.7.3.1, 19.7.3.1,
20.7.3.1, 21.7.3.1, 22.7.3.1, 23.7.3.1, 24.7.3.1, 25.7.3.1, 26.7.3.1, 27.7.3.1, 28.7.3.1,
29.7.3.1, 30.7.3.1, 31.7.3.1, 32.7.3.1, 33.7.3.1, 34.7.3.1, 35.7.3.1, 36.7.3.1, 37.7.3.1,
38.7.3.1, 39.7.3.1, 40.7.3.1, 1.8.3.1, 2.8.3.1, 3.8.3.1, 4.8.3.1, 5.8.3.1, 6.8.3.1, 7.8.3.1,
8.8.3.1, 9.8.3.1, 10.8.3.1, 11.8.3.1, 12.8.3.1, 13.8.3.1, 14.8.3.1, 15.8.3.1, 16.8.3.1,
17.8.3.1, 18.8.3.1, 19.8.3.1, 20.8.3.1, 21.8.3.1, 22.8.3.1, 23.8.3.1, 24.8.3.1, 25.8.3.1,
26.8.3.1, 27.8.3.1, 28.8.3.1, 29.8.3.1, 30.8.3.1, 31.8.3.1, 32.8.3.1, 33.8.3.1, 34.8.3.1,

10

20

30

40

35.8.3.1, 36.8.3.1, 37.8.3.1, 38.8.3.1, 39.8.3.1, 40.8.3.1, 1.9.3.1, 2.9.3.1, 3.9.3.1, 4.9.3.1, 5.9.3.1, 6.9.3.1, 7.9.3.1, 8.9.3.1, 9.9.3.1, 10.9.3.1, 11.9.3.1, 12.9.3.1, 13.9.3.1, 14.9.3.1, 15.9.3.1, 16.9.3.1, 17.9.3.1, 18.9.3.1, 19.9.3.1, 20.9.3.1, 21.9.3.1, 22.9.3.1, 23.9.3.1, 24.9.3.1, 25.9.3.1, 26.9.3.1, 27.9.3.1, 28.9.3.1, 29.9.3.1, 30.9.3.1, 31.9.3.1, 32.9.3.1, 33.9.3.1, 34.9.3.1, 35.9.3.1, 36.9.3.1, 37.9.3.1, 38.9.3.1, 39.9.3.1, 40.9.3.1, 1.10.3.1, 2.10.3.1, 3.10.3.1, 4.10.3.1, 5.10.3.1, 6.10.3.1, 7.10.3.1, 8.10.3.1, 9.10.3.1, 10.10.3.1, 11.10.3.1, 12.10.3.1, 13.10.3.1, 14.10.3.1, 15.10.3.1, 16.10.3.1, 17.10.3.1, 18.10.3.1, 19.10.3.1, 20.10.3.1, 21.10.3.1, 22.10.3.1, 23.10.3.1, 24.10.3.1, 25.10.3.1, 26.10.3.1, 27.10.3.1, 28.10.3.1, 29.10.3.1, 30.10.3.1, 31.10.3.1, 32.10.3.1, 33.10.3.1, 34.10.3.1, 35.10.3.1, 36.10.3.1, 37.10.3.1, 38.10.3.1, 39.10.3.1, 40.10.3.1, 1.11.3.1, 2.11.3.1, 3.11.3.1, 4.11.3.1, 5.11.3.1, 6.11.3.1, 7.11.3.1, 8.11.3.1, 9.11.3.1, 10.11.3.1, 11.11.3.1, 12.11.3.1, 13.11.3.1, 14.11.3.1, 15.11.3.1, 16.11.3.1, 17.11.3.1, 18.11.3.1, 19.11.3.1, 20.11.3.1, 21.11.3.1, 22.11.3.1, 23.11.3.1, 24.11.3.1, 25.11.3.1, 26.11.3.1, 27.11.3.1, 28.11.3.1, 29.11.3.1, 30.11.3.1, 31.11.3.1, 32.11.3.1, 33.11.3.1, 34.11.3.1, 35.11.3.1, 36.11.3.1, 37.11.3.1, 38.11.3.1, 39.11.3.1, 40.11.3.1, 1.12.3.1, 2.12.3.1, 3.12.3.1, 4.12.3.1, 5.12.3.1, 6.12.3.1, 7.12.3.1, 8.12.3.1, 9.12.3.1, 10.12.3.1, 11.12.3.1, 12.12.3.1, 13.12.3.1, 14.12.3.1, 15.12.3.1, 16.12.3.1, 17.12.3.1, 18.12.3.1, 19.12.3.1, 20.12.3.1, 21.12.3.1, 22.12.3.1, 23.12.3.1, 24.12.3.1, 25.12.3.1, 26.12.3.1, 27.12.3.1, 28.12.3.1, 29.12.3.1, 30.12.3.1, 31.12.3.1, 32.12.3.1, 33.12.3.1, 34.12.3.1, 35.12.3.1, 36.12.3.1, 37.12.3.1, 38.12.3.1, 39.12.3.1, 40.12.3.1, 1.13.3.1, 2.13.3.1, 3.13.3.1, 4.13.3.1, 5.13.3.1, 6.13.3.1, 7.13.3.1, 8.13.3.1, 9.13.3.1, 10.13.3.1, 11.13.3.1, 12.13.3.1, 13.13.3.1, 14.13.3.1, 15.13.3.1, 16.13.3.1, 17.13.3.1, 18.13.3.1, 19.13.3.1, 20.13.3.1, 21.13.3.1, 22.13.3.1, 23.13.3.1, 24.13.3.1, 25.13.3.1, 26.13.3.1, 27.13.3.1, 28.13.3.1, 29.13.3.1, 30.13.3.1, 31.13.3.1, 32.13.3.1, 33.13.3.1, 34.13.3.1, 35.13.3.1, 36.13.3.1, 37.13.3.1, 38.13.3.1, 39.13.3.1, 40.13.3.1, 1.14.3.1, 2.14.3.1, 3.14.3.1, 4.14.3.1, 5.14.3.1, 6.14.3.1, 7.14.3.1, 8.14.3.1, 9.14.3.1, 10.14.3.1, 11.14.3.1, 12.14.3.1, 13.14.3.1, 14.14.3.1, 15.14.3.1, 16.14.3.1, 17.14.3.1, 18.14.3.1, 19.14.3.1, 20.14.3.1, 21.14.3.1, 22.14.3.1, 23.14.3.1, 24.14.3.1, 25.14.3.1, 26.14.3.1, 27.14.3.1, 28.14.3.1, 29.14.3.1, 30.14.3.1, 31.14.3.1, 32.14.3.1, 33.14.3.1, 34.14.3.1, 35.14.3.1, 36.14.3.1, 37.14.3.1, 38.14.3.1, 39.14.3.1, 40.14.3.1, 1.15.3.1, 2.15.3.1, 3.15.3.1, 4.15.3.1, 5.15.3.1, 6.15.3.1, 7.15.3.1, 8.15.3.1, 9.15.3.1, 10.15.3.1, 11.15.3.1, 12.15.3.1, 13.15.3.1, 14.15.3.1, 15.15.3.1, 16.15.3.1, 17.15.3.1, 18.15.3.1, 19.15.3.1, 20.15.3.1, 21.15.3.1, 22.15.3.1, 23.15.3.1, 24.15.3.1, 25.15.3.1, 26.15.3.1, 27.15.3.1, 28.15.3.1, 29.15.3.1, 30.15.3.1, 31.15.3.1, 32.15.3.1, 33.15.3.1, 34.15.3.1, 35.15.3.1, 36.15.3.1, 37.15.3.1, 38.15.3.1, 39.15.3.1, 40.15.3.1, 1.16.3.1, 2.16.3.1, 3.16.3.1, 4.16.3.1, 5.16.3.1, 6.16.3.1, 7.16.3.1, 8.16.3.1, 9.16.3.1,

10

20

30

40

10.16.3.1, 11.16.3.1, 12.16.3.1, 13.16.3.1, 14.16.3.1, 15.16.3.1, 16.16.3.1, 17.16.3.1,
18.16.3.1, 19.16.3.1, 20.16.3.1, 21.16.3.1, 22.16.3.1, 23.16.3.1, 24.16.3.1, 25.16.3.1,
26.16.3.1, 27.16.3.1, 28.16.3.1, 29.16.3.1, 30.16.3.1, 31.16.3.1, 32.16.3.1, 33.16.3.1,
34.16.3.1, 35.16.3.1, 36.16.3.1, 37.16.3.1, 38.16.3.1, 39.16.3.1, 40.16.3.1, 1.17.3.1,
2.17.3.1, 3.17.3.1, 4.17.3.1, 5.17.3.1, 6.17.3.1, 7.17.3.1, 8.17.3.1, 9.17.3.1, 10.17.3.1,
11.17.3.1, 12.17.3.1, 13.17.3.1, 14.17.3.1, 15.17.3.1, 16.17.3.1, 17.17.3.1, 18.17.3.1,
19.17.3.1, 20.17.3.1, 21.17.3.1, 22.17.3.1, 23.17.3.1, 24.17.3.1, 25.17.3.1, 26.17.3.1,
27.17.3.1, 28.17.3.1, 29.17.3.1, 30.17.3.1, 31.17.3.1, 32.17.3.1, 33.17.3.1, 34.17.3.1,
35.17.3.1, 36.17.3.1, 37.17.3.1, 38.17.3.1, 39.17.3.1, 40.17.3.1, 1.18.3.1, 2.18.3.1,
3.18.3.1, 4.18.3.1, 5.18.3.1, 6.18.3.1, 7.18.3.1, 8.18.3.1, 9.18.3.1, 10.18.3.1, 11.18.3.1,
12.18.3.1, 13.18.3.1, 14.18.3.1, 15.18.3.1, 16.18.3.1, 17.18.3.1, 18.18.3.1, 19.18.3.1,
20.18.3.1, 21.18.3.1, 22.18.3.1, 23.18.3.1, 24.18.3.1, 25.18.3.1, 26.18.3.1, 27.18.3.1,
28.18.3.1, 29.18.3.1, 30.18.3.1, 31.18.3.1, 32.18.3.1, 33.18.3.1, 34.18.3.1, 35.18.3.1,
36.18.3.1, 37.18.3.1, 38.18.3.1, 39.18.3.1, 40.18.3.1, 1.19.3.1, 2.19.3.1, 3.19.3.1, 4.19.3.1,
5.19.3.1, 6.19.3.1, 7.19.3.1, 8.19.3.1, 9.19.3.1, 10.19.3.1, 11.19.3.1, 12.19.3.1, 13.19.3.1,
14.19.3.1, 15.19.3.1, 16.19.3.1, 17.19.3.1, 18.19.3.1, 19.19.3.1, 20.19.3.1, 21.19.3.1,
22.19.3.1, 23.19.3.1, 24.19.3.1, 25.19.3.1, 26.19.3.1, 27.19.3.1, 28.19.3.1, 29.19.3.1,
30.19.3.1, 31.19.3.1, 32.19.3.1, 33.19.3.1, 34.19.3.1, 35.19.3.1, 36.19.3.1, 37.19.3.1,
38.19.3.1, 39.19.3.1, 40.19.3.1, 1.20.3.1, 2.20.3.1, 3.20.3.1, 4.20.3.1, 5.20.3.1, 6.20.3.1,
7.20.3.1, 8.20.3.1, 9.20.3.1, 10.20.3.1, 11.20.3.1, 12.20.3.1, 13.20.3.1, 14.20.3.1,
15.20.3.1, 16.20.3.1, 17.20.3.1, 18.20.3.1, 19.20.3.1, 20.20.3.1, 21.20.3.1, 22.20.3.1,
23.20.3.1, 24.20.3.1, 25.20.3.1, 26.20.3.1, 27.20.3.1, 28.20.3.1, 29.20.3.1, 30.20.3.1,
31.20.3.1, 32.20.3.1, 33.20.3.1, 34.20.3.1, 35.20.3.1, 36.20.3.1, 37.20.3.1, 38.20.3.1,
39.20.3.1, 40.20.3.1, 1.21.3.1, 2.21.3.1, 3.21.3.1, 4.21.3.1, 5.21.3.1, 6.21.3.1, 7.21.3.1,
8.21.3.1, 9.21.3.1, 10.21.3.1, 11.21.3.1, 12.21.3.1, 13.21.3.1, 14.21.3.1, 15.21.3.1,
16.21.3.1, 17.21.3.1, 18.21.3.1, 19.21.3.1, 20.21.3.1, 21.21.3.1, 22.21.3.1, 23.21.3.1,
24.21.3.1, 25.21.3.1, 26.21.3.1, 27.21.3.1, 28.21.3.1, 29.21.3.1, 30.21.3.1, 31.21.3.1,
32.21.3.1, 33.21.3.1, 34.21.3.1, 35.21.3.1, 36.21.3.1, 37.21.3.1, 38.21.3.1, 39.21.3.1,
40.21.3.1, 1.22.3.1, 2.22.3.1, 3.22.3.1, 4.22.3.1, 5.22.3.1, 6.22.3.1, 7.22.3.1, 8.22.3.1,
9.22.3.1, 10.22.3.1, 11.22.3.1, 12.22.3.1, 13.22.3.1, 14.22.3.1, 15.22.3.1, 16.22.3.1,
17.22.3.1, 18.22.3.1, 19.22.3.1, 20.22.3.1, 21.22.3.1, 22.22.3.1, 23.22.3.1, 24.22.3.1,
25.22.3.1, 26.22.3.1, 27.22.3.1, 28.22.3.1, 29.22.3.1, 30.22.3.1, 31.22.3.1, 32.22.3.1,
33.22.3.1, 34.22.3.1, 35.22.3.1, 36.22.3.1, 37.22.3.1, 38.22.3.1, 39.22.3.1, 40.22.3.1,
1.23.3.1, 2.23.3.1, 3.23.3.1, 4.23.3.1, 5.23.3.1, 6.23.3.1, 7.23.3.1, 8.23.3.1, 9.23.3.1,
10.23.3.1, 11.23.3.1, 12.23.3.1, 13.23.3.1, 14.23.3.1, 15.23.3.1, 16.23.3.1, 17.23.3.1,

10

20

30

40

18.23.3.1, 19.23.3.1, 20.23.3.1, 21.23.3.1, 22.23.3.1, 23.23.3.1, 24.23.3.1, 25.23.3.1,
26.23.3.1, 27.23.3.1, 28.23.3.1, 29.23.3.1, 30.23.3.1, 31.23.3.1, 32.23.3.1, 33.23.3.1,
34.23.3.1, 35.23.3.1, 36.23.3.1, 37.23.3.1, 38.23.3.1, 39.23.3.1, 40.23.3.1, 1.24.3.1,
2.24.3.1, 3.24.3.1, 4.24.3.1, 5.24.3.1, 6.24.3.1, 7.24.3.1, 8.24.3.1, 9.24.3.1, 10.24.3.1,
11.24.3.1, 12.24.3.1, 13.24.3.1, 14.24.3.1, 15.24.3.1, 16.24.3.1, 17.24.3.1, 18.24.3.1,
19.24.3.1, 20.24.3.1, 21.24.3.1, 22.24.3.1, 23.24.3.1, 24.24.3.1, 25.24.3.1, 26.24.3.1,
27.24.3.1, 28.24.3.1, 29.24.3.1, 30.24.3.1, 31.24.3.1, 32.24.3.1, 33.24.3.1, 34.24.3.1,
35.24.3.1, 36.24.3.1, 37.24.3.1, 38.24.3.1, 39.24.3.1, 40.24.3.1, 1.25.3.1, 2.25.3.1,
3.25.3.1, 4.25.3.1, 5.25.3.1, 6.25.3.1, 7.25.3.1, 8.25.3.1, 9.25.3.1, 10.25.3.1, 11.25.3.1,
12.25.3.1, 13.25.3.1, 14.25.3.1, 15.25.3.1, 16.25.3.1, 17.25.3.1, 18.25.3.1, 19.25.3.1,
20.25.3.1, 21.25.3.1, 22.25.3.1, 23.25.3.1, 24.25.3.1, 25.25.3.1, 26.25.3.1, 27.25.3.1,
28.25.3.1, 29.25.3.1, 30.25.3.1, 31.25.3.1, 32.25.3.1, 33.25.3.1, 34.25.3.1, 35.25.3.1,
36.25.3.1, 37.25.3.1, 38.25.3.1, 39.25.3.1, 40.25.3.1, 1.26.3.1, 2.26.3.1, 3.26.3.1, 4.26.3.1,
5.26.3.1, 6.26.3.1, 7.26.3.1, 8.26.3.1, 9.26.3.1, 10.26.3.1, 11.26.3.1, 12.26.3.1, 13.26.3.1,
14.26.3.1, 15.26.3.1, 16.26.3.1, 17.26.3.1, 18.26.3.1, 19.26.3.1, 20.26.3.1, 21.26.3.1,
22.26.3.1, 23.26.3.1, 24.26.3.1, 25.26.3.1, 26.26.3.1, 27.26.3.1, 28.26.3.1, 29.26.3.1,
30.26.3.1, 31.26.3.1, 32.26.3.1, 33.26.3.1, 34.26.3.1, 35.26.3.1, 36.26.3.1, 37.26.3.1,
38.26.3.1, 39.26.3.1, 40.26.3.1, 1.27.3.1, 2.27.3.1, 3.27.3.1, 4.27.3.1, 5.27.3.1, 6.27.3.1,
7.27.3.1, 8.27.3.1, 9.27.3.1, 10.27.3.1, 11.27.3.1, 12.27.3.1, 13.27.3.1, 14.27.3.1,
15.27.3.1, 16.27.3.1, 17.27.3.1, 18.27.3.1, 19.27.3.1, 20.27.3.1, 21.27.3.1, 22.27.3.1,
23.27.3.1, 24.27.3.1, 25.27.3.1, 26.27.3.1, 27.27.3.1, 28.27.3.1, 29.27.3.1, 30.27.3.1,
31.27.3.1, 32.27.3.1, 33.27.3.1, 34.27.3.1, 35.27.3.1, 36.27.3.1, 37.27.3.1, 38.27.3.1,
39.27.3.1, 40.27.3.1, 1.28.3.1, 2.28.3.1, 3.28.3.1, 4.28.3.1, 5.28.3.1, 6.28.3.1, 7.28.3.1,
8.28.3.1, 9.28.3.1, 10.28.3.1, 11.28.3.1, 12.28.3.1, 13.28.3.1, 14.28.3.1, 15.28.3.1,
16.28.3.1, 17.28.3.1, 18.28.3.1, 19.28.3.1, 20.28.3.1, 21.28.3.1, 22.28.3.1, 23.28.3.1,
24.28.3.1, 25.28.3.1, 26.28.3.1, 27.28.3.1, 28.28.3.1, 29.28.3.1, 30.28.3.1, 31.28.3.1,
32.28.3.1, 33.28.3.1, 34.28.3.1, 35.28.3.1, 36.28.3.1, 37.28.3.1, 38.28.3.1, 39.28.3.1,
40.28.3.1, 1.29.3.1, 2.29.3.1, 3.29.3.1, 4.29.3.1, 5.29.3.1, 6.29.3.1, 7.29.3.1, 8.29.3.1,
9.29.3.1, 10.29.3.1, 11.29.3.1, 12.29.3.1, 13.29.3.1, 14.29.3.1, 15.29.3.1, 16.29.3.1,
17.29.3.1, 18.29.3.1, 19.29.3.1, 20.29.3.1, 21.29.3.1, 22.29.3.1, 23.29.3.1, 24.29.3.1,
25.29.3.1, 26.29.3.1, 27.29.3.1, 28.29.3.1, 29.29.3.1, 30.29.3.1, 31.29.3.1, 32.29.3.1,
33.29.3.1, 34.29.3.1, 35.29.3.1, 36.29.3.1, 37.29.3.1, 38.29.3.1, 39.29.3.1, 40.29.3.1,
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, 10.1.3.2,
11.1.3.2, 12.1.3.2, 13.1.3.2, 14.1.3.2, 15.1.3.2, 16.1.3.2, 17.1.3.2, 18.1.3.2, 19.1.3.2,
20.1.3.2, 21.1.3.2, 22.1.3.2, 23.1.3.2, 24.1.3.2, 25.1.3.2, 26.1.3.2, 27.1.3.2, 28.1.3.2,

10

20

30

40

29.1.3.2, 30.1.3.2, 31.1.3.2, 32.1.3.2, 33.1.3.2, 34.1.3.2, 35.1.3.2, 36.1.3.2, 37.1.3.2,
38.1.3.2, 39.1.3.2, 40.1.3.2, 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, 10.2.3.2, 11.2.3.2, 12.2.3.2, 13.2.3.2, 14.2.3.2, 15.2.3.2, 16.2.3.2,
17.2.3.2, 18.2.3.2, 19.2.3.2, 20.2.3.2, 21.2.3.2, 22.2.3.2, 23.2.3.2, 24.2.3.2, 25.2.3.2,
26.2.3.2, 27.2.3.2, 28.2.3.2, 29.2.3.2, 30.2.3.2, 31.2.3.2, 32.2.3.2, 33.2.3.2, 34.2.3.2,
35.2.3.2, 36.2.3.2, 37.2.3.2, 38.2.3.2, 39.2.3.2, 40.2.3.2, 1.3.3.2, 2.3.3.2, 3.3.3.2, 4.3.3.2,
5.3.3.2, 6.3.3.2, 7.3.3.2, 8.3.3.2, 9.3.3.2, 10.3.3.2, 11.3.3.2, 12.3.3.2, 13.3.3.2, 14.3.3.2,
15.3.3.2, 16.3.3.2, 17.3.3.2, 18.3.3.2, 19.3.3.2, 20.3.3.2, 21.3.3.2, 22.3.3.2, 23.3.3.2,
24.3.3.2, 25.3.3.2, 26.3.3.2, 27.3.3.2, 28.3.3.2, 29.3.3.2, 30.3.3.2, 31.3.3.2, 32.3.3.2,
33.3.3.2, 34.3.3.2, 35.3.3.2, 36.3.3.2, 37.3.3.2, 38.3.3.2, 39.3.3.2, 40.3.3.2, 1.4.3.2,
2.4.3.2, 3.4.3.2, 4.4.3.2, 5.4.3.2, 6.4.3.2, 7.4.3.2, 8.4.3.2, 9.4.3.2, 10.4.3.2, 11.4.3.2,
12.4.3.2, 13.4.3.2, 14.4.3.2, 15.4.3.2, 16.4.3.2, 17.4.3.2, 18.4.3.2, 19.4.3.2, 20.4.3.2,
21.4.3.2, 22.4.3.2, 23.4.3.2, 24.4.3.2, 25.4.3.2, 26.4.3.2, 27.4.3.2, 28.4.3.2, 29.4.3.2,
30.4.3.2, 31.4.3.2, 32.4.3.2, 33.4.3.2, 34.4.3.2, 35.4.3.2, 36.4.3.2, 37.4.3.2, 38.4.3.2,
39.4.3.2, 40.4.3.2, 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, 10.5.3.2, 11.5.3.2, 12.5.3.2, 13.5.3.2, 14.5.3.2, 15.5.3.2, 16.5.3.2, 17.5.3.2,
18.5.3.2, 19.5.3.2, 20.5.3.2, 21.5.3.2, 22.5.3.2, 23.5.3.2, 24.5.3.2, 25.5.3.2, 26.5.3.2,
27.5.3.2, 28.5.3.2, 29.5.3.2, 30.5.3.2, 31.5.3.2, 32.5.3.2, 33.5.3.2, 34.5.3.2, 35.5.3.2,
36.5.3.2, 37.5.3.2, 38.5.3.2, 39.5.3.2, 40.5.3.2, 1.6.3.2, 2.6.3.2, 3.6.3.2, 4.6.3.2, 5.6.3.2,
6.6.3.2, 7.6.3.2, 8.6.3.2, 9.6.3.2, 10.6.3.2, 11.6.3.2, 12.6.3.2, 13.6.3.2, 14.6.3.2, 15.6.3.2,
16.6.3.2, 17.6.3.2, 18.6.3.2, 19.6.3.2, 20.6.3.2, 21.6.3.2, 22.6.3.2, 23.6.3.2, 24.6.3.2,
25.6.3.2, 26.6.3.2, 27.6.3.2, 28.6.3.2, 29.6.3.2, 30.6.3.2, 31.6.3.2, 32.6.3.2, 33.6.3.2,
34.6.3.2, 35.6.3.2, 36.6.3.2, 37.6.3.2, 38.6.3.2, 39.6.3.2, 40.6.3.2, 1.7.3.2, 2.7.3.2, 3.7.3.2,
4.7.3.2, 5.7.3.2, 6.7.3.2, 7.7.3.2, 8.7.3.2, 9.7.3.2, 10.7.3.2, 11.7.3.2, 12.7.3.2, 13.7.3.2,
14.7.3.2, 15.7.3.2, 16.7.3.2, 17.7.3.2, 18.7.3.2, 19.7.3.2, 20.7.3.2, 21.7.3.2, 22.7.3.2,
23.7.3.2, 24.7.3.2, 25.7.3.2, 26.7.3.2, 27.7.3.2, 28.7.3.2, 29.7.3.2, 30.7.3.2, 31.7.3.2,
32.7.3.2, 33.7.3.2, 34.7.3.2, 35.7.3.2, 36.7.3.2, 37.7.3.2, 38.7.3.2, 39.7.3.2, 40.7.3.2,
1.8.3.2, 2.8.3.2, 3.8.3.2, 4.8.3.2, 5.8.3.2, 6.8.3.2, 7.8.3.2, 8.8.3.2, 9.8.3.2, 10.8.3.2,
11.8.3.2, 12.8.3.2, 13.8.3.2, 14.8.3.2, 15.8.3.2, 16.8.3.2, 17.8.3.2, 18.8.3.2, 19.8.3.2,
20.8.3.2, 21.8.3.2, 22.8.3.2, 23.8.3.2, 24.8.3.2, 25.8.3.2, 26.8.3.2, 27.8.3.2, 28.8.3.2,
29.8.3.2, 30.8.3.2, 31.8.3.2, 32.8.3.2, 33.8.3.2, 34.8.3.2, 35.8.3.2, 36.8.3.2, 37.8.3.2,
38.8.3.2, 39.8.3.2, 40.8.3.2, 1.9.3.2, 2.9.3.2, 3.9.3.2, 4.9.3.2, 5.9.3.2, 6.9.3.2, 7.9.3.2,
8.9.3.2, 9.9.3.2, 10.9.3.2, 11.9.3.2, 12.9.3.2, 13.9.3.2, 14.9.3.2, 15.9.3.2, 16.9.3.2,
17.9.3.2, 18.9.3.2, 19.9.3.2, 20.9.3.2, 21.9.3.2, 22.9.3.2, 23.9.3.2, 24.9.3.2, 25.9.3.2,
26.9.3.2, 27.9.3.2, 28.9.3.2, 29.9.3.2, 30.9.3.2, 31.9.3.2, 32.9.3.2, 33.9.3.2, 34.9.3.2,

10

20

30

40

35.9.3.2, 36.9.3.2, 37.9.3.2, 38.9.3.2, 39.9.3.2, 40.9.3.2, 1.10.3.2, 2.10.3.2, 3.10.3.2,
4.10.3.2, 5.10.3.2, 6.10.3.2, 7.10.3.2, 8.10.3.2, 9.10.3.2, 10.10.3.2, 11.10.3.2, 12.10.3.2,
13.10.3.2, 14.10.3.2, 15.10.3.2, 16.10.3.2, 17.10.3.2, 18.10.3.2, 19.10.3.2, 20.10.3.2,
21.10.3.2, 22.10.3.2, 23.10.3.2, 24.10.3.2, 25.10.3.2, 26.10.3.2, 27.10.3.2, 28.10.3.2,
29.10.3.2, 30.10.3.2, 31.10.3.2, 32.10.3.2, 33.10.3.2, 34.10.3.2, 35.10.3.2, 36.10.3.2,
37.10.3.2, 38.10.3.2, 39.10.3.2, 40.10.3.2, 1.11.3.2, 2.11.3.2, 3.11.3.2, 4.11.3.2, 5.11.3.2,
6.11.3.2, 7.11.3.2, 8.11.3.2, 9.11.3.2, 10.11.3.2, 11.11.3.2, 12.11.3.2, 13.11.3.2, 14.11.3.2,
15.11.3.2, 16.11.3.2, 17.11.3.2, 18.11.3.2, 19.11.3.2, 20.11.3.2, 21.11.3.2, 22.11.3.2,
23.11.3.2, 24.11.3.2, 25.11.3.2, 26.11.3.2, 27.11.3.2, 28.11.3.2, 29.11.3.2, 30.11.3.2,
31.11.3.2, 32.11.3.2, 33.11.3.2, 34.11.3.2, 35.11.3.2, 36.11.3.2, 37.11.3.2, 38.11.3.2,
39.11.3.2, 40.11.3.2, 1.12.3.2, 2.12.3.2, 3.12.3.2, 4.12.3.2, 5.12.3.2, 6.12.3.2, 7.12.3.2,
8.12.3.2, 9.12.3.2, 10.12.3.2, 11.12.3.2, 12.12.3.2, 13.12.3.2, 14.12.3.2, 15.12.3.2,
16.12.3.2, 17.12.3.2, 18.12.3.2, 19.12.3.2, 20.12.3.2, 21.12.3.2, 22.12.3.2, 23.12.3.2,
24.12.3.2, 25.12.3.2, 26.12.3.2, 27.12.3.2, 28.12.3.2, 29.12.3.2, 30.12.3.2, 31.12.3.2,
32.12.3.2, 33.12.3.2, 34.12.3.2, 35.12.3.2, 36.12.3.2, 37.12.3.2, 38.12.3.2, 39.12.3.2,
40.12.3.2, 1.13.3.2, 2.13.3.2, 3.13.3.2, 4.13.3.2, 5.13.3.2, 6.13.3.2, 7.13.3.2, 8.13.3.2,
9.13.3.2, 10.13.3.2, 11.13.3.2, 12.13.3.2, 13.13.3.2, 14.13.3.2, 15.13.3.2, 16.13.3.2,
17.13.3.2, 18.13.3.2, 19.13.3.2, 20.13.3.2, 21.13.3.2, 22.13.3.2, 23.13.3.2, 24.13.3.2,
25.13.3.2, 26.13.3.2, 27.13.3.2, 28.13.3.2, 29.13.3.2, 30.13.3.2, 31.13.3.2, 32.13.3.2,
33.13.3.2, 34.13.3.2, 35.13.3.2, 36.13.3.2, 37.13.3.2, 38.13.3.2, 39.13.3.2, 40.13.3.2,
1.14.3.2, 2.14.3.2, 3.14.3.2, 4.14.3.2, 5.14.3.2, 6.14.3.2, 7.14.3.2, 8.14.3.2, 9.14.3.2,
10.14.3.2, 11.14.3.2, 12.14.3.2, 13.14.3.2, 14.14.3.2, 15.14.3.2, 16.14.3.2, 17.14.3.2,
18.14.3.2, 19.14.3.2, 20.14.3.2, 21.14.3.2, 22.14.3.2, 23.14.3.2, 24.14.3.2, 25.14.3.2,
26.14.3.2, 27.14.3.2, 28.14.3.2, 29.14.3.2, 30.14.3.2, 31.14.3.2, 32.14.3.2, 33.14.3.2,
34.14.3.2, 35.14.3.2, 36.14.3.2, 37.14.3.2, 38.14.3.2, 39.14.3.2, 40.14.3.2, 1.15.3.2,
2.15.3.2, 3.15.3.2, 4.15.3.2, 5.15.3.2, 6.15.3.2, 7.15.3.2, 8.15.3.2, 9.15.3.2, 10.15.3.2,
11.15.3.2, 12.15.3.2, 13.15.3.2, 14.15.3.2, 15.15.3.2, 16.15.3.2, 17.15.3.2, 18.15.3.2,
19.15.3.2, 20.15.3.2, 21.15.3.2, 22.15.3.2, 23.15.3.2, 24.15.3.2, 25.15.3.2, 26.15.3.2,
27.15.3.2, 28.15.3.2, 29.15.3.2, 30.15.3.2, 31.15.3.2, 32.15.3.2, 33.15.3.2, 34.15.3.2,
35.15.3.2, 36.15.3.2, 37.15.3.2, 38.15.3.2, 39.15.3.2, 40.15.3.2, 1.16.3.2, 2.16.3.2,
3.16.3.2, 4.16.3.2, 5.16.3.2, 6.16.3.2, 7.16.3.2, 8.16.3.2, 9.16.3.2, 10.16.3.2, 11.16.3.2,
12.16.3.2, 13.16.3.2, 14.16.3.2, 15.16.3.2, 16.16.3.2, 17.16.3.2, 18.16.3.2, 19.16.3.2,
20.16.3.2, 21.16.3.2, 22.16.3.2, 23.16.3.2, 24.16.3.2, 25.16.3.2, 26.16.3.2, 27.16.3.2,
28.16.3.2, 29.16.3.2, 30.16.3.2, 31.16.3.2, 32.16.3.2, 33.16.3.2, 34.16.3.2, 35.16.3.2,
36.16.3.2, 37.16.3.2, 38.16.3.2, 39.16.3.2, 40.16.3.2, 1.17.3.2, 2.17.3.2, 3.17.3.2, 4.17.3.2,

10

20

30

40

5.17.3.2, 6.17.3.2, 7.17.3.2, 8.17.3.2, 9.17.3.2, 10.17.3.2, 11.17.3.2, 12.17.3.2, 13.17.3.2,
 14.17.3.2, 15.17.3.2, 16.17.3.2, 17.17.3.2, 18.17.3.2, 19.17.3.2, 20.17.3.2, 21.17.3.2,
 22.17.3.2, 23.17.3.2, 24.17.3.2, 25.17.3.2, 26.17.3.2, 27.17.3.2, 28.17.3.2, 29.17.3.2,
 30.17.3.2, 31.17.3.2, 32.17.3.2, 33.17.3.2, 34.17.3.2, 35.17.3.2, 36.17.3.2, 37.17.3.2,
 38.17.3.2, 39.17.3.2, 40.17.3.2, 1.18.3.2, 2.18.3.2, 3.18.3.2, 4.18.3.2, 5.18.3.2, 6.18.3.2,
 7.18.3.2, 8.18.3.2, 9.18.3.2, 10.18.3.2, 11.18.3.2, 12.18.3.2, 13.18.3.2, 14.18.3.2,
 15.18.3.2, 16.18.3.2, 17.18.3.2, 18.18.3.2, 19.18.3.2, 20.18.3.2, 21.18.3.2, 22.18.3.2,
 23.18.3.2, 24.18.3.2, 25.18.3.2, 26.18.3.2, 27.18.3.2, 28.18.3.2, 29.18.3.2, 30.18.3.2,
 31.18.3.2, 32.18.3.2, 33.18.3.2, 34.18.3.2, 35.18.3.2, 36.18.3.2, 37.18.3.2, 38.18.3.2,
 39.18.3.2, 40.18.3.2, 1.19.3.2, 2.19.3.2, 3.19.3.2, 4.19.3.2, 5.19.3.2, 6.19.3.2, 7.19.3.2,
 8.19.3.2, 9.19.3.2, 10.19.3.2, 11.19.3.2, 12.19.3.2, 13.19.3.2, 14.19.3.2, 15.19.3.2,
 16.19.3.2, 17.19.3.2, 18.19.3.2, 19.19.3.2, 20.19.3.2, 21.19.3.2, 22.19.3.2, 23.19.3.2,
 24.19.3.2, 25.19.3.2, 26.19.3.2, 27.19.3.2, 28.19.3.2, 29.19.3.2, 30.19.3.2, 31.19.3.2,
 32.19.3.2, 33.19.3.2, 34.19.3.2, 35.19.3.2, 36.19.3.2, 37.19.3.2, 38.19.3.2, 39.19.3.2,
 40.19.3.2, 1.20.3.2, 2.20.3.2, 3.20.3.2, 4.20.3.2, 5.20.3.2, 6.20.3.2, 7.20.3.2, 8.20.3.2,
 9.20.3.2, 10.20.3.2, 11.20.3.2, 12.20.3.2, 13.20.3.2, 14.20.3.2, 15.20.3.2, 16.20.3.2,
 17.20.3.2, 18.20.3.2, 19.20.3.2, 20.20.3.2, 21.20.3.2, 22.20.3.2, 23.20.3.2, 24.20.3.2,
 25.20.3.2, 26.20.3.2, 27.20.3.2, 28.20.3.2, 29.20.3.2, 30.20.3.2, 31.20.3.2, 32.20.3.2,
 33.20.3.2, 34.20.3.2, 35.20.3.2, 36.20.3.2, 37.20.3.2, 38.20.3.2, 39.20.3.2, 40.20.3.2,
 1.21.3.2, 2.21.3.2, 3.21.3.2, 4.21.3.2, 5.21.3.2, 6.21.3.2, 7.21.3.2, 8.21.3.2, 9.21.3.2,
 10.21.3.2, 11.21.3.2, 12.21.3.2, 13.21.3.2, 14.21.3.2, 15.21.3.2, 16.21.3.2, 17.21.3.2,
 18.21.3.2, 19.21.3.2, 20.21.3.2, 21.21.3.2, 22.21.3.2, 23.21.3.2, 24.21.3.2, 25.21.3.2,
 26.21.3.2, 27.21.3.2, 28.21.3.2, 29.21.3.2, 30.21.3.2, 31.21.3.2, 32.21.3.2, 33.21.3.2,
 34.21.3.2, 35.21.3.2, 36.21.3.2, 37.21.3.2, 38.21.3.2, 39.21.3.2, 40.21.3.2, 1.22.3.2,
 2.22.3.2, 3.22.3.2, 4.22.3.2, 5.22.3.2, 6.22.3.2, 7.22.3.2, 8.22.3.2, 9.22.3.2, 10.22.3.2,
 11.22.3.2, 12.22.3.2, 13.22.3.2, 14.22.3.2, 15.22.3.2, 16.22.3.2, 17.22.3.2, 18.22.3.2,
 19.22.3.2, 20.22.3.2, 21.22.3.2, 22.22.3.2, 23.22.3.2, 24.22.3.2, 25.22.3.2, 26.22.3.2,
 27.22.3.2, 28.22.3.2, 29.22.3.2, 30.22.3.2, 31.22.3.2, 32.22.3.2, 33.22.3.2, 34.22.3.2,
 35.22.3.2, 36.22.3.2, 37.22.3.2, 38.22.3.2, 39.22.3.2, 40.22.3.2, 1.23.3.2, 2.23.3.2,
 3.23.3.2, 4.23.3.2, 5.23.3.2, 6.23.3.2, 7.23.3.2, 8.23.3.2, 9.23.3.2, 10.23.3.2, 11.23.3.2,
 12.23.3.2, 13.23.3.2, 14.23.3.2, 15.23.3.2, 16.23.3.2, 17.23.3.2, 18.23.3.2, 19.23.3.2,
 20.23.3.2, 21.23.3.2, 22.23.3.2, 23.23.3.2, 24.23.3.2, 25.23.3.2, 26.23.3.2, 27.23.3.2,
 28.23.3.2, 29.23.3.2, 30.23.3.2, 31.23.3.2, 32.23.3.2, 33.23.3.2, 34.23.3.2, 35.23.3.2,
 36.23.3.2, 37.23.3.2, 38.23.3.2, 39.23.3.2, 40.23.3.2, 1.24.3.2, 2.24.3.2, 3.24.3.2, 4.24.3.2,
 5.24.3.2, 6.24.3.2, 7.24.3.2, 8.24.3.2, 9.24.3.2, 10.24.3.2, 11.24.3.2, 12.24.3.2, 13.24.3.2,

10

20

30

40

14.24.3.2, 15.24.3.2, 16.24.3.2, 17.24.3.2, 18.24.3.2, 19.24.3.2, 20.24.3.2, 21.24.3.2,
 22.24.3.2, 23.24.3.2, 24.24.3.2, 25.24.3.2, 26.24.3.2, 27.24.3.2, 28.24.3.2, 29.24.3.2,
 30.24.3.2, 31.24.3.2, 32.24.3.2, 33.24.3.2, 34.24.3.2, 35.24.3.2, 36.24.3.2, 37.24.3.2,
 38.24.3.2, 39.24.3.2, 40.24.3.2, 1.25.3.2, 2.25.3.2, 3.25.3.2, 4.25.3.2, 5.25.3.2, 6.25.3.2,
 7.25.3.2, 8.25.3.2, 9.25.3.2, 10.25.3.2, 11.25.3.2, 12.25.3.2, 13.25.3.2, 14.25.3.2,
 15.25.3.2, 16.25.3.2, 17.25.3.2, 18.25.3.2, 19.25.3.2, 20.25.3.2, 21.25.3.2, 22.25.3.2,
 23.25.3.2, 24.25.3.2, 25.25.3.2, 26.25.3.2, 27.25.3.2, 28.25.3.2, 29.25.3.2, 30.25.3.2,
 31.25.3.2, 32.25.3.2, 33.25.3.2, 34.25.3.2, 35.25.3.2, 36.25.3.2, 37.25.3.2, 38.25.3.2,
 39.25.3.2, 40.25.3.2, 1.26.3.2, 2.26.3.2, 3.26.3.2, 4.26.3.2, 5.26.3.2, 6.26.3.2, 7.26.3.2,
 8.26.3.2, 9.26.3.2, 10.26.3.2, 11.26.3.2, 12.26.3.2, 13.26.3.2, 14.26.3.2, 15.26.3.2,
 16.26.3.2, 17.26.3.2, 18.26.3.2, 19.26.3.2, 20.26.3.2, 21.26.3.2, 22.26.3.2, 23.26.3.2,
 24.26.3.2, 25.26.3.2, 26.26.3.2, 27.26.3.2, 28.26.3.2, 29.26.3.2, 30.26.3.2, 31.26.3.2,
 32.26.3.2, 33.26.3.2, 34.26.3.2, 35.26.3.2, 36.26.3.2, 37.26.3.2, 38.26.3.2, 39.26.3.2,
 40.26.3.2, 1.27.3.2, 2.27.3.2, 3.27.3.2, 4.27.3.2, 5.27.3.2, 6.27.3.2, 7.27.3.2, 8.27.3.2,
 9.27.3.2, 10.27.3.2, 11.27.3.2, 12.27.3.2, 13.27.3.2, 14.27.3.2, 15.27.3.2, 16.27.3.2,
 17.27.3.2, 18.27.3.2, 19.27.3.2, 20.27.3.2, 21.27.3.2, 22.27.3.2, 23.27.3.2, 24.27.3.2,
 25.27.3.2, 26.27.3.2, 27.27.3.2, 28.27.3.2, 29.27.3.2, 30.27.3.2, 31.27.3.2, 32.27.3.2,
 33.27.3.2, 34.27.3.2, 35.27.3.2, 36.27.3.2, 37.27.3.2, 38.27.3.2, 39.27.3.2, 40.27.3.2,
 1.28.3.2, 2.28.3.2, 3.28.3.2, 4.28.3.2, 5.28.3.2, 6.28.3.2, 7.28.3.2, 8.28.3.2, 9.28.3.2,
 10.28.3.2, 11.28.3.2, 12.28.3.2, 13.28.3.2, 14.28.3.2, 15.28.3.2, 16.28.3.2, 17.28.3.2,
 18.28.3.2, 19.28.3.2, 20.28.3.2, 21.28.3.2, 22.28.3.2, 23.28.3.2, 24.28.3.2, 25.28.3.2,
 26.28.3.2, 27.28.3.2, 28.28.3.2, 29.28.3.2, 30.28.3.2, 31.28.3.2, 32.28.3.2, 33.28.3.2,
 34.28.3.2, 35.28.3.2, 36.28.3.2, 37.28.3.2, 38.28.3.2, 39.28.3.2, 40.28.3.2, 1.29.3.2,
 2.29.3.2, 3.29.3.2, 4.29.3.2, 5.29.3.2, 6.29.3.2, 7.29.3.2, 8.29.3.2, 9.29.3.2, 10.29.3.2,
 11.29.3.2, 12.29.3.2, 13.29.3.2, 14.29.3.2, 15.29.3.2, 16.29.3.2, 17.29.3.2, 18.29.3.2,
 19.29.3.2, 20.29.3.2, 21.29.3.2, 22.29.3.2, 23.29.3.2, 24.29.3.2, 25.29.3.2, 26.29.3.2,
 27.29.3.2, 28.29.3.2, 29.29.3.2, 30.29.3.2, 31.29.3.2, 32.29.3.2, 33.29.3.2, 34.29.3.2,
 35.29.3.2, 36.29.3.2, 37.29.3.2, 38.29.3.2, 39.29.3.2, 40.29.3.2, 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, 10.1.3.4, 11.1.3.4, 12.1.3.4, 13.1.3.4,
 14.1.3.4, 15.1.3.4, 16.1.3.4, 17.1.3.4, 18.1.3.4, 19.1.3.4, 20.1.3.4, 21.1.3.4, 22.1.3.4,
 23.1.3.4, 24.1.3.4, 25.1.3.4, 26.1.3.4, 27.1.3.4, 28.1.3.4, 29.1.3.4, 30.1.3.4, 31.1.3.4,
 32.1.3.4, 33.1.3.4, 34.1.3.4, 35.1.3.4, 36.1.3.4, 37.1.3.4, 38.1.3.4, 39.1.3.4, 40.1.3.4,
 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, 10.2.3.4,
 11.2.3.4, 12.2.3.4, 13.2.3.4, 14.2.3.4, 15.2.3.4, 16.2.3.4, 17.2.3.4, 18.2.3.4, 19.2.3.4,
 20.2.3.4, 21.2.3.4, 22.2.3.4, 23.2.3.4, 24.2.3.4, 25.2.3.4, 26.2.3.4, 27.2.3.4, 28.2.3.4,

10

20

30

40

29.2.3.4, 30.2.3.4, 31.2.3.4, 32.2.3.4, 33.2.3.4, 34.2.3.4, 35.2.3.4, 36.2.3.4, 37.2.3.4,
38.2.3.4, 39.2.3.4, 40.2.3.4, 1.3.3.4, 2.3.3.4, 3.3.3.4, 4.3.3.4, 5.3.3.4, 6.3.3.4, 7.3.3.4,
8.3.3.4, 9.3.3.4, 10.3.3.4, 11.3.3.4, 12.3.3.4, 13.3.3.4, 14.3.3.4, 15.3.3.4, 16.3.3.4,
17.3.3.4, 18.3.3.4, 19.3.3.4, 20.3.3.4, 21.3.3.4, 22.3.3.4, 23.3.3.4, 24.3.3.4, 25.3.3.4,
26.3.3.4, 27.3.3.4, 28.3.3.4, 29.3.3.4, 30.3.3.4, 31.3.3.4, 32.3.3.4, 33.3.3.4, 34.3.3.4,
35.3.3.4, 36.3.3.4, 37.3.3.4, 38.3.3.4, 39.3.3.4, 40.3.3.4, 1.4.3.4, 2.4.3.4, 3.4.3.4, 4.4.3.4,
5.4.3.4, 6.4.3.4, 7.4.3.4, 8.4.3.4, 9.4.3.4, 10.4.3.4, 11.4.3.4, 12.4.3.4, 13.4.3.4, 14.4.3.4,
15.4.3.4, 16.4.3.4, 17.4.3.4, 18.4.3.4, 19.4.3.4, 20.4.3.4, 21.4.3.4, 22.4.3.4, 23.4.3.4,
24.4.3.4, 25.4.3.4, 26.4.3.4, 27.4.3.4, 28.4.3.4, 29.4.3.4, 30.4.3.4, 31.4.3.4, 32.4.3.4,
33.4.3.4, 34.4.3.4, 35.4.3.4, 36.4.3.4, 37.4.3.4, 38.4.3.4, 39.4.3.4, 40.4.3.4, 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, 10.5.3.4, 11.5.3.4,
12.5.3.4, 13.5.3.4, 14.5.3.4, 15.5.3.4, 16.5.3.4, 17.5.3.4, 18.5.3.4, 19.5.3.4, 20.5.3.4,
21.5.3.4, 22.5.3.4, 23.5.3.4, 24.5.3.4, 25.5.3.4, 26.5.3.4, 27.5.3.4, 28.5.3.4, 29.5.3.4,
30.5.3.4, 31.5.3.4, 32.5.3.4, 33.5.3.4, 34.5.3.4, 35.5.3.4, 36.5.3.4, 37.5.3.4, 38.5.3.4,
39.5.3.4, 40.5.3.4, 1.6.3.4, 2.6.3.4, 3.6.3.4, 4.6.3.4, 5.6.3.4, 6.6.3.4, 7.6.3.4, 8.6.3.4,
9.6.3.4, 10.6.3.4, 11.6.3.4, 12.6.3.4, 13.6.3.4, 14.6.3.4, 15.6.3.4, 16.6.3.4, 17.6.3.4,
18.6.3.4, 19.6.3.4, 20.6.3.4, 21.6.3.4, 22.6.3.4, 23.6.3.4, 24.6.3.4, 25.6.3.4, 26.6.3.4,
27.6.3.4, 28.6.3.4, 29.6.3.4, 30.6.3.4, 31.6.3.4, 32.6.3.4, 33.6.3.4, 34.6.3.4, 35.6.3.4,
36.6.3.4, 37.6.3.4, 38.6.3.4, 39.6.3.4, 40.6.3.4, 1.7.3.4, 2.7.3.4, 3.7.3.4, 4.7.3.4, 5.7.3.4,
6.7.3.4, 7.7.3.4, 8.7.3.4, 9.7.3.4, 10.7.3.4, 11.7.3.4, 12.7.3.4, 13.7.3.4, 14.7.3.4, 15.7.3.4,
16.7.3.4, 17.7.3.4, 18.7.3.4, 19.7.3.4, 20.7.3.4, 21.7.3.4, 22.7.3.4, 23.7.3.4, 24.7.3.4,
25.7.3.4, 26.7.3.4, 27.7.3.4, 28.7.3.4, 29.7.3.4, 30.7.3.4, 31.7.3.4, 32.7.3.4, 33.7.3.4,
34.7.3.4, 35.7.3.4, 36.7.3.4, 37.7.3.4, 38.7.3.4, 39.7.3.4, 40.7.3.4, 1.8.3.4, 2.8.3.4, 3.8.3.4,
4.8.3.4, 5.8.3.4, 6.8.3.4, 7.8.3.4, 8.8.3.4, 9.8.3.4, 10.8.3.4, 11.8.3.4, 12.8.3.4, 13.8.3.4,
14.8.3.4, 15.8.3.4, 16.8.3.4, 17.8.3.4, 18.8.3.4, 19.8.3.4, 20.8.3.4, 21.8.3.4, 22.8.3.4,
23.8.3.4, 24.8.3.4, 25.8.3.4, 26.8.3.4, 27.8.3.4, 28.8.3.4, 29.8.3.4, 30.8.3.4, 31.8.3.4,
32.8.3.4, 33.8.3.4, 34.8.3.4, 35.8.3.4, 36.8.3.4, 37.8.3.4, 38.8.3.4, 39.8.3.4, 40.8.3.4,
1.9.3.4, 2.9.3.4, 3.9.3.4, 4.9.3.4, 5.9.3.4, 6.9.3.4, 7.9.3.4, 8.9.3.4, 9.9.3.4, 10.9.3.4,
11.9.3.4, 12.9.3.4, 13.9.3.4, 14.9.3.4, 15.9.3.4, 16.9.3.4, 17.9.3.4, 18.9.3.4, 19.9.3.4,
20.9.3.4, 21.9.3.4, 22.9.3.4, 23.9.3.4, 24.9.3.4, 25.9.3.4, 26.9.3.4, 27.9.3.4, 28.9.3.4,
29.9.3.4, 30.9.3.4, 31.9.3.4, 32.9.3.4, 33.9.3.4, 34.9.3.4, 35.9.3.4, 36.9.3.4, 37.9.3.4,
38.9.3.4, 39.9.3.4, 40.9.3.4, 1.10.3.4, 2.10.3.4, 3.10.3.4, 4.10.3.4, 5.10.3.4, 6.10.3.4,
7.10.3.4, 8.10.3.4, 9.10.3.4, 10.10.3.4, 11.10.3.4, 12.10.3.4, 13.10.3.4, 14.10.3.4,
15.10.3.4, 16.10.3.4, 17.10.3.4, 18.10.3.4, 19.10.3.4, 20.10.3.4, 21.10.3.4, 22.10.3.4,
23.10.3.4, 24.10.3.4, 25.10.3.4, 26.10.3.4, 27.10.3.4, 28.10.3.4, 29.10.3.4, 30.10.3.4,

10

20

30

40

31.10.3.4, 32.10.3.4, 33.10.3.4, 34.10.3.4, 35.10.3.4, 36.10.3.4, 37.10.3.4, 38.10.3.4,
39.10.3.4, 40.10.3.4, 1.11.3.4, 2.11.3.4, 3.11.3.4, 4.11.3.4, 5.11.3.4, 6.11.3.4, 7.11.3.4,
8.11.3.4, 9.11.3.4, 10.11.3.4, 11.11.3.4, 12.11.3.4, 13.11.3.4, 14.11.3.4, 15.11.3.4,
16.11.3.4, 17.11.3.4, 18.11.3.4, 19.11.3.4, 20.11.3.4, 21.11.3.4, 22.11.3.4, 23.11.3.4,
24.11.3.4, 25.11.3.4, 26.11.3.4, 27.11.3.4, 28.11.3.4, 29.11.3.4, 30.11.3.4, 31.11.3.4,
32.11.3.4, 33.11.3.4, 34.11.3.4, 35.11.3.4, 36.11.3.4, 37.11.3.4, 38.11.3.4, 39.11.3.4,
40.11.3.4, 1.12.3.4, 2.12.3.4, 3.12.3.4, 4.12.3.4, 5.12.3.4, 6.12.3.4, 7.12.3.4, 8.12.3.4,
9.12.3.4, 10.12.3.4, 11.12.3.4, 12.12.3.4, 13.12.3.4, 14.12.3.4, 15.12.3.4, 16.12.3.4,
17.12.3.4, 18.12.3.4, 19.12.3.4, 20.12.3.4, 21.12.3.4, 22.12.3.4, 23.12.3.4, 24.12.3.4,
25.12.3.4, 26.12.3.4, 27.12.3.4, 28.12.3.4, 29.12.3.4, 30.12.3.4, 31.12.3.4, 32.12.3.4,
33.12.3.4, 34.12.3.4, 35.12.3.4, 36.12.3.4, 37.12.3.4, 38.12.3.4, 39.12.3.4, 40.12.3.4,
1.13.3.4, 2.13.3.4, 3.13.3.4, 4.13.3.4, 5.13.3.4, 6.13.3.4, 7.13.3.4, 8.13.3.4, 9.13.3.4,
10.13.3.4, 11.13.3.4, 12.13.3.4, 13.13.3.4, 14.13.3.4, 15.13.3.4, 16.13.3.4, 17.13.3.4,
18.13.3.4, 19.13.3.4, 20.13.3.4, 21.13.3.4, 22.13.3.4, 23.13.3.4, 24.13.3.4, 25.13.3.4,
26.13.3.4, 27.13.3.4, 28.13.3.4, 29.13.3.4, 30.13.3.4, 31.13.3.4, 32.13.3.4, 33.13.3.4,
34.13.3.4, 35.13.3.4, 36.13.3.4, 37.13.3.4, 38.13.3.4, 39.13.3.4, 40.13.3.4, 1.14.3.4,
2.14.3.4, 3.14.3.4, 4.14.3.4, 5.14.3.4, 6.14.3.4, 7.14.3.4, 8.14.3.4, 9.14.3.4, 10.14.3.4,
11.14.3.4, 12.14.3.4, 13.14.3.4, 14.14.3.4, 15.14.3.4, 16.14.3.4, 17.14.3.4, 18.14.3.4,
19.14.3.4, 20.14.3.4, 21.14.3.4, 22.14.3.4, 23.14.3.4, 24.14.3.4, 25.14.3.4, 26.14.3.4,
27.14.3.4, 28.14.3.4, 29.14.3.4, 30.14.3.4, 31.14.3.4, 32.14.3.4, 33.14.3.4, 34.14.3.4,
35.14.3.4, 36.14.3.4, 37.14.3.4, 38.14.3.4, 39.14.3.4, 40.14.3.4, 1.15.3.4, 2.15.3.4,
3.15.3.4, 4.15.3.4, 5.15.3.4, 6.15.3.4, 7.15.3.4, 8.15.3.4, 9.15.3.4, 10.15.3.4, 11.15.3.4,
12.15.3.4, 13.15.3.4, 14.15.3.4, 15.15.3.4, 16.15.3.4, 17.15.3.4, 18.15.3.4, 19.15.3.4,
20.15.3.4, 21.15.3.4, 22.15.3.4, 23.15.3.4, 24.15.3.4, 25.15.3.4, 26.15.3.4, 27.15.3.4,
28.15.3.4, 29.15.3.4, 30.15.3.4, 31.15.3.4, 32.15.3.4, 33.15.3.4, 34.15.3.4, 35.15.3.4,
36.15.3.4, 37.15.3.4, 38.15.3.4, 39.15.3.4, 40.15.3.4, 1.16.3.4, 2.16.3.4, 3.16.3.4, 4.16.3.4,
5.16.3.4, 6.16.3.4, 7.16.3.4, 8.16.3.4, 9.16.3.4, 10.16.3.4, 11.16.3.4, 12.16.3.4, 13.16.3.4,
14.16.3.4, 15.16.3.4, 16.16.3.4, 17.16.3.4, 18.16.3.4, 19.16.3.4, 20.16.3.4, 21.16.3.4,
22.16.3.4, 23.16.3.4, 24.16.3.4, 25.16.3.4, 26.16.3.4, 27.16.3.4, 28.16.3.4, 29.16.3.4,
30.16.3.4, 31.16.3.4, 32.16.3.4, 33.16.3.4, 34.16.3.4, 35.16.3.4, 36.16.3.4, 37.16.3.4,
38.16.3.4, 39.16.3.4, 40.16.3.4, 1.17.3.4, 2.17.3.4, 3.17.3.4, 4.17.3.4, 5.17.3.4, 6.17.3.4,
7.17.3.4, 8.17.3.4, 9.17.3.4, 10.17.3.4, 11.17.3.4, 12.17.3.4, 13.17.3.4, 14.17.3.4,
15.17.3.4, 16.17.3.4, 17.17.3.4, 18.17.3.4, 19.17.3.4, 20.17.3.4, 21.17.3.4, 22.17.3.4,
23.17.3.4, 24.17.3.4, 25.17.3.4, 26.17.3.4, 27.17.3.4, 28.17.3.4, 29.17.3.4, 30.17.3.4,
31.17.3.4, 32.17.3.4, 33.17.3.4, 34.17.3.4, 35.17.3.4, 36.17.3.4, 37.17.3.4, 38.17.3.4,

10

20

30

40

39.17.3.4, 40.17.3.4, 1.18.3.4, 2.18.3.4, 3.18.3.4, 4.18.3.4, 5.18.3.4, 6.18.3.4, 7.18.3.4, 8.18.3.4, 9.18.3.4, 10.18.3.4, 11.18.3.4, 12.18.3.4, 13.18.3.4, 14.18.3.4, 15.18.3.4, 16.18.3.4, 17.18.3.4, 18.18.3.4, 19.18.3.4, 20.18.3.4, 21.18.3.4, 22.18.3.4, 23.18.3.4, 24.18.3.4, 25.18.3.4, 26.18.3.4, 27.18.3.4, 28.18.3.4, 29.18.3.4, 30.18.3.4, 31.18.3.4, 32.18.3.4, 33.18.3.4, 34.18.3.4, 35.18.3.4, 36.18.3.4, 37.18.3.4, 38.18.3.4, 39.18.3.4, 40.18.3.4, 1.19.3.4, 2.19.3.4, 3.19.3.4, 4.19.3.4, 5.19.3.4, 6.19.3.4, 7.19.3.4, 8.19.3.4, 9.19.3.4, 10.19.3.4, 11.19.3.4, 12.19.3.4, 13.19.3.4, 14.19.3.4, 15.19.3.4, 16.19.3.4, 17.19.3.4, 18.19.3.4, 19.19.3.4, 20.19.3.4, 21.19.3.4, 22.19.3.4, 23.19.3.4, 24.19.3.4, 25.19.3.4, 26.19.3.4, 27.19.3.4, 28.19.3.4, 29.19.3.4, 30.19.3.4, 31.19.3.4, 32.19.3.4, 33.19.3.4, 34.19.3.4, 35.19.3.4, 36.19.3.4, 37.19.3.4, 38.19.3.4, 39.19.3.4, 40.19.3.4, 1.20.3.4, 2.20.3.4, 3.20.3.4, 4.20.3.4, 5.20.3.4, 6.20.3.4, 7.20.3.4, 8.20.3.4, 9.20.3.4, 10.20.3.4, 11.20.3.4, 12.20.3.4, 13.20.3.4, 14.20.3.4, 15.20.3.4, 16.20.3.4, 17.20.3.4, 18.20.3.4, 19.20.3.4, 20.20.3.4, 21.20.3.4, 22.20.3.4, 23.20.3.4, 24.20.3.4, 25.20.3.4, 26.20.3.4, 27.20.3.4, 28.20.3.4, 29.20.3.4, 30.20.3.4, 31.20.3.4, 32.20.3.4, 33.20.3.4, 34.20.3.4, 35.20.3.4, 36.20.3.4, 37.20.3.4, 38.20.3.4, 39.20.3.4, 40.20.3.4, 1.21.3.4, 2.21.3.4, 3.21.3.4, 4.21.3.4, 5.21.3.4, 6.21.3.4, 7.21.3.4, 8.21.3.4, 9.21.3.4, 10.21.3.4, 11.21.3.4, 12.21.3.4, 13.21.3.4, 14.21.3.4, 15.21.3.4, 16.21.3.4, 17.21.3.4, 18.21.3.4, 19.21.3.4, 20.21.3.4, 21.21.3.4, 22.21.3.4, 23.21.3.4, 24.21.3.4, 25.21.3.4, 26.21.3.4, 27.21.3.4, 28.21.3.4, 29.21.3.4, 30.21.3.4, 31.21.3.4, 32.21.3.4, 33.21.3.4, 34.21.3.4, 35.21.3.4, 36.21.3.4, 37.21.3.4, 38.21.3.4, 39.21.3.4, 40.21.3.4, 1.22.3.4, 2.22.3.4, 3.22.3.4, 4.22.3.4, 5.22.3.4, 6.22.3.4, 7.22.3.4, 8.22.3.4, 9.22.3.4, 10.22.3.4, 11.22.3.4, 12.22.3.4, 13.22.3.4, 14.22.3.4, 15.22.3.4, 16.22.3.4, 17.22.3.4, 18.22.3.4, 19.22.3.4, 20.22.3.4, 21.22.3.4, 22.22.3.4, 23.22.3.4, 24.22.3.4, 25.22.3.4, 26.22.3.4, 27.22.3.4, 28.22.3.4, 29.22.3.4, 30.22.3.4, 31.22.3.4, 32.22.3.4, 33.22.3.4, 34.22.3.4, 35.22.3.4, 36.22.3.4, 37.22.3.4, 38.22.3.4, 39.22.3.4, 40.22.3.4, 1.23.3.4, 2.23.3.4, 3.23.3.4, 4.23.3.4, 5.23.3.4, 6.23.3.4, 7.23.3.4, 8.23.3.4, 9.23.3.4, 10.23.3.4, 11.23.3.4, 12.23.3.4, 13.23.3.4, 14.23.3.4, 15.23.3.4, 16.23.3.4, 17.23.3.4, 18.23.3.4, 19.23.3.4, 20.23.3.4, 21.23.3.4, 22.23.3.4, 23.23.3.4, 24.23.3.4, 25.23.3.4, 26.23.3.4, 27.23.3.4, 28.23.3.4, 29.23.3.4, 30.23.3.4, 31.23.3.4, 32.23.3.4, 33.23.3.4, 34.23.3.4, 35.23.3.4, 36.23.3.4, 37.23.3.4, 38.23.3.4, 39.23.3.4, 40.23.3.4, 1.24.3.4, 2.24.3.4, 3.24.3.4, 4.24.3.4, 5.24.3.4, 6.24.3.4, 7.24.3.4, 8.24.3.4, 9.24.3.4, 10.24.3.4, 11.24.3.4, 12.24.3.4, 13.24.3.4, 14.24.3.4, 15.24.3.4, 16.24.3.4, 17.24.3.4, 18.24.3.4, 19.24.3.4, 20.24.3.4, 21.24.3.4, 22.24.3.4, 23.24.3.4, 24.24.3.4, 25.24.3.4, 26.24.3.4, 27.24.3.4, 28.24.3.4, 29.24.3.4, 30.24.3.4, 31.24.3.4, 32.24.3.4, 33.24.3.4, 34.24.3.4, 35.24.3.4, 36.24.3.4, 37.24.3.4, 38.24.3.4, 39.24.3.4, 40.24.3.4, 1.25.3.4, 2.25.3.4, 3.25.3.4, 4.25.3.4, 5.25.3.4, 6.25.3.4, 7.25.3.4,

10

20

30

40

8.25.3.4, 9.25.3.4, 10.25.3.4, 11.25.3.4, 12.25.3.4, 13.25.3.4, 14.25.3.4, 15.25.3.4,
 16.25.3.4, 17.25.3.4, 18.25.3.4, 19.25.3.4, 20.25.3.4, 21.25.3.4, 22.25.3.4, 23.25.3.4,
 24.25.3.4, 25.25.3.4, 26.25.3.4, 27.25.3.4, 28.25.3.4, 29.25.3.4, 30.25.3.4, 31.25.3.4,
 32.25.3.4, 33.25.3.4, 34.25.3.4, 35.25.3.4, 36.25.3.4, 37.25.3.4, 38.25.3.4, 39.25.3.4,
 40.25.3.4, 1.26.3.4, 2.26.3.4, 3.26.3.4, 4.26.3.4, 5.26.3.4, 6.26.3.4, 7.26.3.4, 8.26.3.4,
 9.26.3.4, 10.26.3.4, 11.26.3.4, 12.26.3.4, 13.26.3.4, 14.26.3.4, 15.26.3.4, 16.26.3.4,
 17.26.3.4, 18.26.3.4, 19.26.3.4, 20.26.3.4, 21.26.3.4, 22.26.3.4, 23.26.3.4, 24.26.3.4,
 25.26.3.4, 26.26.3.4, 27.26.3.4, 28.26.3.4, 29.26.3.4, 30.26.3.4, 31.26.3.4, 32.26.3.4,
 33.26.3.4, 34.26.3.4, 35.26.3.4, 36.26.3.4, 37.26.3.4, 38.26.3.4, 39.26.3.4, 40.26.3.4,
 1.27.3.4, 2.27.3.4, 3.27.3.4, 4.27.3.4, 5.27.3.4, 6.27.3.4, 7.27.3.4, 8.27.3.4, 9.27.3.4,
 10.27.3.4, 11.27.3.4, 12.27.3.4, 13.27.3.4, 14.27.3.4, 15.27.3.4, 16.27.3.4, 17.27.3.4,
 18.27.3.4, 19.27.3.4, 20.27.3.4, 21.27.3.4, 22.27.3.4, 23.27.3.4, 24.27.3.4, 25.27.3.4,
 26.27.3.4, 27.27.3.4, 28.27.3.4, 29.27.3.4, 30.27.3.4, 31.27.3.4, 32.27.3.4, 33.27.3.4,
 34.27.3.4, 35.27.3.4, 36.27.3.4, 37.27.3.4, 38.27.3.4, 39.27.3.4, 40.27.3.4, 1.28.3.4,
 2.28.3.4, 3.28.3.4, 4.28.3.4, 5.28.3.4, 6.28.3.4, 7.28.3.4, 8.28.3.4, 9.28.3.4, 10.28.3.4,
 11.28.3.4, 12.28.3.4, 13.28.3.4, 14.28.3.4, 15.28.3.4, 16.28.3.4, 17.28.3.4, 18.28.3.4,
 19.28.3.4, 20.28.3.4, 21.28.3.4, 22.28.3.4, 23.28.3.4, 24.28.3.4, 25.28.3.4, 26.28.3.4,
 27.28.3.4, 28.28.3.4, 29.28.3.4, 30.28.3.4, 31.28.3.4, 32.28.3.4, 33.28.3.4, 34.28.3.4,
 35.28.3.4, 36.28.3.4, 37.28.3.4, 38.28.3.4, 39.28.3.4, 40.28.3.4, 1.29.3.4, 2.29.3.4,
 3.29.3.4, 4.29.3.4, 5.29.3.4, 6.29.3.4, 7.29.3.4, 8.29.3.4, 9.29.3.4, 10.29.3.4, 11.29.3.4,
 12.29.3.4, 13.29.3.4, 14.29.3.4, 15.29.3.4, 16.29.3.4, 17.29.3.4, 18.29.3.4, 19.29.3.4,
 20.29.3.4, 21.29.3.4, 22.29.3.4, 23.29.3.4, 24.29.3.4, 25.29.3.4, 26.29.3.4, 27.29.3.4,
 28.29.3.4, 29.29.3.4, 30.29.3.4, 31.29.3.4, 32.29.3.4, 33.29.3.4, 34.29.3.4, 35.29.3.4,
 36.29.3.4, 37.29.3.4, 38.29.3.4, 39.29.3.4, 40.29.3.4, 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, 10.1.3.5, 11.1.3.5, 12.1.3.5, 13.1.3.5, 14.1.3.5,
 15.1.3.5, 16.1.3.5, 17.1.3.5, 18.1.3.5, 19.1.3.5, 20.1.3.5, 21.1.3.5, 22.1.3.5, 23.1.3.5,
 24.1.3.5, 25.1.3.5, 26.1.3.5, 27.1.3.5, 28.1.3.5, 29.1.3.5, 30.1.3.5, 31.1.3.5, 32.1.3.5,
 33.1.3.5, 34.1.3.5, 35.1.3.5, 36.1.3.5, 37.1.3.5, 38.1.3.5, 39.1.3.5, 40.1.3.5, 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, 10.2.3.5, 11.2.3.5,
 12.2.3.5, 13.2.3.5, 14.2.3.5, 15.2.3.5, 16.2.3.5, 17.2.3.5, 18.2.3.5, 19.2.3.5, 20.2.3.5,
 21.2.3.5, 22.2.3.5, 23.2.3.5, 24.2.3.5, 25.2.3.5, 26.2.3.5, 27.2.3.5, 28.2.3.5, 29.2.3.5,
 30.2.3.5, 31.2.3.5, 32.2.3.5, 33.2.3.5, 34.2.3.5, 35.2.3.5, 36.2.3.5, 37.2.3.5, 38.2.3.5,
 39.2.3.5, 40.2.3.5, 1.3.3.5, 2.3.3.5, 3.3.3.5, 4.3.3.5, 5.3.3.5, 6.3.3.5, 7.3.3.5, 8.3.3.5,
 9.3.3.5, 10.3.3.5, 11.3.3.5, 12.3.3.5, 13.3.3.5, 14.3.3.5, 15.3.3.5, 16.3.3.5, 17.3.3.5,
 18.3.3.5, 19.3.3.5, 20.3.3.5, 21.3.3.5, 22.3.3.5, 23.3.3.5, 24.3.3.5, 25.3.3.5, 26.3.3.5,

10

20

30

40

27.3.3.5, 28.3.3.5, 29.3.3.5, 30.3.3.5, 31.3.3.5, 32.3.3.5, 33.3.3.5, 34.3.3.5, 35.3.3.5,
36.3.3.5, 37.3.3.5, 38.3.3.5, 39.3.3.5, 40.3.3.5, 1.4.3.5, 2.4.3.5, 3.4.3.5, 4.4.3.5, 5.4.3.5,
6.4.3.5, 7.4.3.5, 8.4.3.5, 9.4.3.5, 10.4.3.5, 11.4.3.5, 12.4.3.5, 13.4.3.5, 14.4.3.5, 15.4.3.5,
16.4.3.5, 17.4.3.5, 18.4.3.5, 19.4.3.5, 20.4.3.5, 21.4.3.5, 22.4.3.5, 23.4.3.5, 24.4.3.5,
25.4.3.5, 26.4.3.5, 27.4.3.5, 28.4.3.5, 29.4.3.5, 30.4.3.5, 31.4.3.5, 32.4.3.5, 33.4.3.5,
34.4.3.5, 35.4.3.5, 36.4.3.5, 37.4.3.5, 38.4.3.5, 39.4.3.5, 40.4.3.5, 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, 10.5.3.5, 11.5.3.5, 12.5.3.5, 13.5.3.5,
14.5.3.5, 15.5.3.5, 16.5.3.5, 17.5.3.5, 18.5.3.5, 19.5.3.5, 20.5.3.5, 21.5.3.5, 22.5.3.5,
23.5.3.5, 24.5.3.5, 25.5.3.5, 26.5.3.5, 27.5.3.5, 28.5.3.5, 29.5.3.5, 30.5.3.5, 31.5.3.5,
32.5.3.5, 33.5.3.5, 34.5.3.5, 35.5.3.5, 36.5.3.5, 37.5.3.5, 38.5.3.5, 39.5.3.5, 40.5.3.5,
1.6.3.5, 2.6.3.5, 3.6.3.5, 4.6.3.5, 5.6.3.5, 6.6.3.5, 7.6.3.5, 8.6.3.5, 9.6.3.5, 10.6.3.5,
11.6.3.5, 12.6.3.5, 13.6.3.5, 14.6.3.5, 15.6.3.5, 16.6.3.5, 17.6.3.5, 18.6.3.5, 19.6.3.5,
20.6.3.5, 21.6.3.5, 22.6.3.5, 23.6.3.5, 24.6.3.5, 25.6.3.5, 26.6.3.5, 27.6.3.5, 28.6.3.5,
29.6.3.5, 30.6.3.5, 31.6.3.5, 32.6.3.5, 33.6.3.5, 34.6.3.5, 35.6.3.5, 36.6.3.5, 37.6.3.5,
38.6.3.5, 39.6.3.5, 40.6.3.5, 1.7.3.5, 2.7.3.5, 3.7.3.5, 4.7.3.5, 5.7.3.5, 6.7.3.5, 7.7.3.5,
8.7.3.5, 9.7.3.5, 10.7.3.5, 11.7.3.5, 12.7.3.5, 13.7.3.5, 14.7.3.5, 15.7.3.5, 16.7.3.5,
17.7.3.5, 18.7.3.5, 19.7.3.5, 20.7.3.5, 21.7.3.5, 22.7.3.5, 23.7.3.5, 24.7.3.5, 25.7.3.5,
26.7.3.5, 27.7.3.5, 28.7.3.5, 29.7.3.5, 30.7.3.5, 31.7.3.5, 32.7.3.5, 33.7.3.5, 34.7.3.5,
35.7.3.5, 36.7.3.5, 37.7.3.5, 38.7.3.5, 39.7.3.5, 40.7.3.5, 1.8.3.5, 2.8.3.5, 3.8.3.5, 4.8.3.5,
5.8.3.5, 6.8.3.5, 7.8.3.5, 8.8.3.5, 9.8.3.5, 10.8.3.5, 11.8.3.5, 12.8.3.5, 13.8.3.5, 14.8.3.5,
15.8.3.5, 16.8.3.5, 17.8.3.5, 18.8.3.5, 19.8.3.5, 20.8.3.5, 21.8.3.5, 22.8.3.5, 23.8.3.5,
24.8.3.5, 25.8.3.5, 26.8.3.5, 27.8.3.5, 28.8.3.5, 29.8.3.5, 30.8.3.5, 31.8.3.5, 32.8.3.5,
33.8.3.5, 34.8.3.5, 35.8.3.5, 36.8.3.5, 37.8.3.5, 38.8.3.5, 39.8.3.5, 40.8.3.5, 1.9.3.5,
2.9.3.5, 3.9.3.5, 4.9.3.5, 5.9.3.5, 6.9.3.5, 7.9.3.5, 8.9.3.5, 9.9.3.5, 10.9.3.5, 11.9.3.5,
12.9.3.5, 13.9.3.5, 14.9.3.5, 15.9.3.5, 16.9.3.5, 17.9.3.5, 18.9.3.5, 19.9.3.5, 20.9.3.5,
21.9.3.5, 22.9.3.5, 23.9.3.5, 24.9.3.5, 25.9.3.5, 26.9.3.5, 27.9.3.5, 28.9.3.5, 29.9.3.5,
30.9.3.5, 31.9.3.5, 32.9.3.5, 33.9.3.5, 34.9.3.5, 35.9.3.5, 36.9.3.5, 37.9.3.5, 38.9.3.5,
39.9.3.5, 40.9.3.5, 1.10.3.5, 2.10.3.5, 3.10.3.5, 4.10.3.5, 5.10.3.5, 6.10.3.5, 7.10.3.5,
8.10.3.5, 9.10.3.5, 10.10.3.5, 11.10.3.5, 12.10.3.5, 13.10.3.5, 14.10.3.5, 15.10.3.5,
16.10.3.5, 17.10.3.5, 18.10.3.5, 19.10.3.5, 20.10.3.5, 21.10.3.5, 22.10.3.5, 23.10.3.5,
24.10.3.5, 25.10.3.5, 26.10.3.5, 27.10.3.5, 28.10.3.5, 29.10.3.5, 30.10.3.5, 31.10.3.5,
32.10.3.5, 33.10.3.5, 34.10.3.5, 35.10.3.5, 36.10.3.5, 37.10.3.5, 38.10.3.5, 39.10.3.5,
40.10.3.5, 1.11.3.5, 2.11.3.5, 3.11.3.5, 4.11.3.5, 5.11.3.5, 6.11.3.5, 7.11.3.5, 8.11.3.5,
9.11.3.5, 10.11.3.5, 11.11.3.5, 12.11.3.5, 13.11.3.5, 14.11.3.5, 15.11.3.5, 16.11.3.5,
17.11.3.5, 18.11.3.5, 19.11.3.5, 20.11.3.5, 21.11.3.5, 22.11.3.5, 23.11.3.5, 24.11.3.5,

10

20

30

40

25.11.3.5, 26.11.3.5, 27.11.3.5, 28.11.3.5, 29.11.3.5, 30.11.3.5, 31.11.3.5, 32.11.3.5,
33.11.3.5, 34.11.3.5, 35.11.3.5, 36.11.3.5, 37.11.3.5, 38.11.3.5, 39.11.3.5, 40.11.3.5,
1.12.3.5, 2.12.3.5, 3.12.3.5, 4.12.3.5, 5.12.3.5, 6.12.3.5, 7.12.3.5, 8.12.3.5, 9.12.3.5,
10.12.3.5, 11.12.3.5, 12.12.3.5, 13.12.3.5, 14.12.3.5, 15.12.3.5, 16.12.3.5, 17.12.3.5,
18.12.3.5, 19.12.3.5, 20.12.3.5, 21.12.3.5, 22.12.3.5, 23.12.3.5, 24.12.3.5, 25.12.3.5,
26.12.3.5, 27.12.3.5, 28.12.3.5, 29.12.3.5, 30.12.3.5, 31.12.3.5, 32.12.3.5, 33.12.3.5,
34.12.3.5, 35.12.3.5, 36.12.3.5, 37.12.3.5, 38.12.3.5, 39.12.3.5, 40.12.3.5, 1.13.3.5,
2.13.3.5, 3.13.3.5, 4.13.3.5, 5.13.3.5, 6.13.3.5, 7.13.3.5, 8.13.3.5, 9.13.3.5, 10.13.3.5,
11.13.3.5, 12.13.3.5, 13.13.3.5, 14.13.3.5, 15.13.3.5, 16.13.3.5, 17.13.3.5, 18.13.3.5,
19.13.3.5, 20.13.3.5, 21.13.3.5, 22.13.3.5, 23.13.3.5, 24.13.3.5, 25.13.3.5, 26.13.3.5,
27.13.3.5, 28.13.3.5, 29.13.3.5, 30.13.3.5, 31.13.3.5, 32.13.3.5, 33.13.3.5, 34.13.3.5,
35.13.3.5, 36.13.3.5, 37.13.3.5, 38.13.3.5, 39.13.3.5, 40.13.3.5, 1.14.3.5, 2.14.3.5,
3.14.3.5, 4.14.3.5, 5.14.3.5, 6.14.3.5, 7.14.3.5, 8.14.3.5, 9.14.3.5, 10.14.3.5, 11.14.3.5,
12.14.3.5, 13.14.3.5, 14.14.3.5, 15.14.3.5, 16.14.3.5, 17.14.3.5, 18.14.3.5, 19.14.3.5,
20.14.3.5, 21.14.3.5, 22.14.3.5, 23.14.3.5, 24.14.3.5, 25.14.3.5, 26.14.3.5, 27.14.3.5,
28.14.3.5, 29.14.3.5, 30.14.3.5, 31.14.3.5, 32.14.3.5, 33.14.3.5, 34.14.3.5, 35.14.3.5,
36.14.3.5, 37.14.3.5, 38.14.3.5, 39.14.3.5, 40.14.3.5, 1.15.3.5, 2.15.3.5, 3.15.3.5, 4.15.3.5,
5.15.3.5, 6.15.3.5, 7.15.3.5, 8.15.3.5, 9.15.3.5, 10.15.3.5, 11.15.3.5, 12.15.3.5, 13.15.3.5,
14.15.3.5, 15.15.3.5, 16.15.3.5, 17.15.3.5, 18.15.3.5, 19.15.3.5, 20.15.3.5, 21.15.3.5,
22.15.3.5, 23.15.3.5, 24.15.3.5, 25.15.3.5, 26.15.3.5, 27.15.3.5, 28.15.3.5, 29.15.3.5,
30.15.3.5, 31.15.3.5, 32.15.3.5, 33.15.3.5, 34.15.3.5, 35.15.3.5, 36.15.3.5, 37.15.3.5,
38.15.3.5, 39.15.3.5, 40.15.3.5, 1.16.3.5, 2.16.3.5, 3.16.3.5, 4.16.3.5, 5.16.3.5, 6.16.3.5,
7.16.3.5, 8.16.3.5, 9.16.3.5, 10.16.3.5, 11.16.3.5, 12.16.3.5, 13.16.3.5, 14.16.3.5,
15.16.3.5, 16.16.3.5, 17.16.3.5, 18.16.3.5, 19.16.3.5, 20.16.3.5, 21.16.3.5, 22.16.3.5,
23.16.3.5, 24.16.3.5, 25.16.3.5, 26.16.3.5, 27.16.3.5, 28.16.3.5, 29.16.3.5, 30.16.3.5,
31.16.3.5, 32.16.3.5, 33.16.3.5, 34.16.3.5, 35.16.3.5, 36.16.3.5, 37.16.3.5, 38.16.3.5,
39.16.3.5, 40.16.3.5, 1.17.3.5, 2.17.3.5, 3.17.3.5, 4.17.3.5, 5.17.3.5, 6.17.3.5, 7.17.3.5,
8.17.3.5, 9.17.3.5, 10.17.3.5, 11.17.3.5, 12.17.3.5, 13.17.3.5, 14.17.3.5, 15.17.3.5,
16.17.3.5, 17.17.3.5, 18.17.3.5, 19.17.3.5, 20.17.3.5, 21.17.3.5, 22.17.3.5, 23.17.3.5,
24.17.3.5, 25.17.3.5, 26.17.3.5, 27.17.3.5, 28.17.3.5, 29.17.3.5, 30.17.3.5, 31.17.3.5,
32.17.3.5, 33.17.3.5, 34.17.3.5, 35.17.3.5, 36.17.3.5, 37.17.3.5, 38.17.3.5, 39.17.3.5,
40.17.3.5, 1.18.3.5, 2.18.3.5, 3.18.3.5, 4.18.3.5, 5.18.3.5, 6.18.3.5, 7.18.3.5, 8.18.3.5,
9.18.3.5, 10.18.3.5, 11.18.3.5, 12.18.3.5, 13.18.3.5, 14.18.3.5, 15.18.3.5, 16.18.3.5,
17.18.3.5, 18.18.3.5, 19.18.3.5, 20.18.3.5, 21.18.3.5, 22.18.3.5, 23.18.3.5, 24.18.3.5,
25.18.3.5, 26.18.3.5, 27.18.3.5, 28.18.3.5, 29.18.3.5, 30.18.3.5, 31.18.3.5, 32.18.3.5,

10

20

30

40

33.18.3.5, 34.18.3.5, 35.18.3.5, 36.18.3.5, 37.18.3.5, 38.18.3.5, 39.18.3.5, 40.18.3.5,
1.19.3.5, 2.19.3.5, 3.19.3.5, 4.19.3.5, 5.19.3.5, 6.19.3.5, 7.19.3.5, 8.19.3.5, 9.19.3.5,
10.19.3.5, 11.19.3.5, 12.19.3.5, 13.19.3.5, 14.19.3.5, 15.19.3.5, 16.19.3.5, 17.19.3.5,
18.19.3.5, 19.19.3.5, 20.19.3.5, 21.19.3.5, 22.19.3.5, 23.19.3.5, 24.19.3.5, 25.19.3.5,
26.19.3.5, 27.19.3.5, 28.19.3.5, 29.19.3.5, 30.19.3.5, 31.19.3.5, 32.19.3.5, 33.19.3.5,
34.19.3.5, 35.19.3.5, 36.19.3.5, 37.19.3.5, 38.19.3.5, 39.19.3.5, 40.19.3.5, 1.20.3.5,
2.20.3.5, 3.20.3.5, 4.20.3.5, 5.20.3.5, 6.20.3.5, 7.20.3.5, 8.20.3.5, 9.20.3.5, 10.20.3.5,
11.20.3.5, 12.20.3.5, 13.20.3.5, 14.20.3.5, 15.20.3.5, 16.20.3.5, 17.20.3.5, 18.20.3.5,
19.20.3.5, 20.20.3.5, 21.20.3.5, 22.20.3.5, 23.20.3.5, 24.20.3.5, 25.20.3.5, 26.20.3.5,
27.20.3.5, 28.20.3.5, 29.20.3.5, 30.20.3.5, 31.20.3.5, 32.20.3.5, 33.20.3.5, 34.20.3.5,
35.20.3.5, 36.20.3.5, 37.20.3.5, 38.20.3.5, 39.20.3.5, 40.20.3.5, 1.21.3.5, 2.21.3.5,
3.21.3.5, 4.21.3.5, 5.21.3.5, 6.21.3.5, 7.21.3.5, 8.21.3.5, 9.21.3.5, 10.21.3.5, 11.21.3.5,
12.21.3.5, 13.21.3.5, 14.21.3.5, 15.21.3.5, 16.21.3.5, 17.21.3.5, 18.21.3.5, 19.21.3.5,
20.21.3.5, 21.21.3.5, 22.21.3.5, 23.21.3.5, 24.21.3.5, 25.21.3.5, 26.21.3.5, 27.21.3.5,
28.21.3.5, 29.21.3.5, 30.21.3.5, 31.21.3.5, 32.21.3.5, 33.21.3.5, 34.21.3.5, 35.21.3.5,
36.21.3.5, 37.21.3.5, 38.21.3.5, 39.21.3.5, 40.21.3.5, 1.22.3.5, 2.22.3.5, 3.22.3.5, 4.22.3.5,
5.22.3.5, 6.22.3.5, 7.22.3.5, 8.22.3.5, 9.22.3.5, 10.22.3.5, 11.22.3.5, 12.22.3.5, 13.22.3.5,
14.22.3.5, 15.22.3.5, 16.22.3.5, 17.22.3.5, 18.22.3.5, 19.22.3.5, 20.22.3.5, 21.22.3.5,
22.22.3.5, 23.22.3.5, 24.22.3.5, 25.22.3.5, 26.22.3.5, 27.22.3.5, 28.22.3.5, 29.22.3.5,
30.22.3.5, 31.22.3.5, 32.22.3.5, 33.22.3.5, 34.22.3.5, 35.22.3.5, 36.22.3.5, 37.22.3.5,
38.22.3.5, 39.22.3.5, 40.22.3.5, 1.23.3.5, 2.23.3.5, 3.23.3.5, 4.23.3.5, 5.23.3.5, 6.23.3.5,
7.23.3.5, 8.23.3.5, 9.23.3.5, 10.23.3.5, 11.23.3.5, 12.23.3.5, 13.23.3.5, 14.23.3.5,
15.23.3.5, 16.23.3.5, 17.23.3.5, 18.23.3.5, 19.23.3.5, 20.23.3.5, 21.23.3.5, 22.23.3.5,
23.23.3.5, 24.23.3.5, 25.23.3.5, 26.23.3.5, 27.23.3.5, 28.23.3.5, 29.23.3.5, 30.23.3.5,
31.23.3.5, 32.23.3.5, 33.23.3.5, 34.23.3.5, 35.23.3.5, 36.23.3.5, 37.23.3.5, 38.23.3.5,
39.23.3.5, 40.23.3.5, 1.24.3.5, 2.24.3.5, 3.24.3.5, 4.24.3.5, 5.24.3.5, 6.24.3.5, 7.24.3.5,
8.24.3.5, 9.24.3.5, 10.24.3.5, 11.24.3.5, 12.24.3.5, 13.24.3.5, 14.24.3.5, 15.24.3.5,
16.24.3.5, 17.24.3.5, 18.24.3.5, 19.24.3.5, 20.24.3.5, 21.24.3.5, 22.24.3.5, 23.24.3.5,
24.24.3.5, 25.24.3.5, 26.24.3.5, 27.24.3.5, 28.24.3.5, 29.24.3.5, 30.24.3.5, 31.24.3.5,
32.24.3.5, 33.24.3.5, 34.24.3.5, 35.24.3.5, 36.24.3.5, 37.24.3.5, 38.24.3.5, 39.24.3.5,
40.24.3.5, 1.25.3.5, 2.25.3.5, 3.25.3.5, 4.25.3.5, 5.25.3.5, 6.25.3.5, 7.25.3.5, 8.25.3.5,
9.25.3.5, 10.25.3.5, 11.25.3.5, 12.25.3.5, 13.25.3.5, 14.25.3.5, 15.25.3.5, 16.25.3.5,
17.25.3.5, 18.25.3.5, 19.25.3.5, 20.25.3.5, 21.25.3.5, 22.25.3.5, 23.25.3.5, 24.25.3.5,
25.25.3.5, 26.25.3.5, 27.25.3.5, 28.25.3.5, 29.25.3.5, 30.25.3.5, 31.25.3.5, 32.25.3.5,
33.25.3.5, 34.25.3.5, 35.25.3.5, 36.25.3.5, 37.25.3.5, 38.25.3.5, 39.25.3.5, 40.25.3.5,

10

20

30

40

1.26.3.5, 2.26.3.5, 3.26.3.5, 4.26.3.5, 5.26.3.5, 6.26.3.5, 7.26.3.5, 8.26.3.5, 9.26.3.5, 10.26.3.5, 11.26.3.5, 12.26.3.5, 13.26.3.5, 14.26.3.5, 15.26.3.5, 16.26.3.5, 17.26.3.5, 18.26.3.5, 19.26.3.5, 20.26.3.5, 21.26.3.5, 22.26.3.5, 23.26.3.5, 24.26.3.5, 25.26.3.5, 26.26.3.5, 27.26.3.5, 28.26.3.5, 29.26.3.5, 30.26.3.5, 31.26.3.5, 32.26.3.5, 33.26.3.5, 34.26.3.5, 35.26.3.5, 36.26.3.5, 37.26.3.5, 38.26.3.5, 39.26.3.5, 40.26.3.5, 1.27.3.5, 2.27.3.5, 3.27.3.5, 4.27.3.5, 5.27.3.5, 6.27.3.5, 7.27.3.5, 8.27.3.5, 9.27.3.5, 10.27.3.5, 11.27.3.5, 12.27.3.5, 13.27.3.5, 14.27.3.5, 15.27.3.5, 16.27.3.5, 17.27.3.5, 18.27.3.5, 19.27.3.5, 20.27.3.5, 21.27.3.5, 22.27.3.5, 23.27.3.5, 24.27.3.5, 25.27.3.5, 26.27.3.5, 27.27.3.5, 28.27.3.5, 29.27.3.5, 30.27.3.5, 31.27.3.5, 32.27.3.5, 33.27.3.5, 34.27.3.5, 35.27.3.5, 36.27.3.5, 37.27.3.5, 38.27.3.5, 39.27.3.5, 40.27.3.5, 1.28.3.5, 2.28.3.5, 3.28.3.5, 4.28.3.5, 5.28.3.5, 6.28.3.5, 7.28.3.5, 8.28.3.5, 9.28.3.5, 10.28.3.5, 11.28.3.5, 12.28.3.5, 13.28.3.5, 14.28.3.5, 15.28.3.5, 16.28.3.5, 17.28.3.5, 18.28.3.5, 19.28.3.5, 20.28.3.5, 21.28.3.5, 22.28.3.5, 23.28.3.5, 24.28.3.5, 25.28.3.5, 26.28.3.5, 27.28.3.5, 28.28.3.5, 29.28.3.5, 30.28.3.5, 31.28.3.5, 32.28.3.5, 33.28.3.5, 34.28.3.5, 35.28.3.5, 36.28.3.5, 37.28.3.5, 38.28.3.5, 39.28.3.5, 40.28.3.5, 1.29.3.5, 2.29.3.5, 3.29.3.5, 4.29.3.5, 5.29.3.5, 6.29.3.5, 7.29.3.5, 8.29.3.5, 9.29.3.5, 10.29.3.5, 11.29.3.5, 12.29.3.5, 13.29.3.5, 14.29.3.5, 15.29.3.5, 16.29.3.5, 17.29.3.5, 18.29.3.5, 19.29.3.5, 20.29.3.5, 21.29.3.5, 22.29.3.5, 23.29.3.5, 24.29.3.5, 25.29.3.5, 26.29.3.5, 27.29.3.5, 28.29.3.5, 29.29.3.5, 30.29.3.5, 31.29.3.5, 32.29.3.5, 33.29.3.5, 34.29.3.5, 35.29.3.5, 36.29.3.5, 37.29.3.5, 38.29.3.5, 39.29.3.5 および 40.29.3.5.

10

20

。

表2に、構造Iの環状ヌクレオチドアナログの基をリストする。ここでZは、図示したようにホスホネート基のリン原子および二つの酸素原子を含むヘテロ環を形成する。リン原子に結合したL¹基の加水分解および続いて起こる環の加水分解によって、HPMPC（1-（2-ホスホノメトキシ-3-ヒドロキシプロピル）-シトシン）のようなHPMPヌクレオシドが形成される。

30

表 2

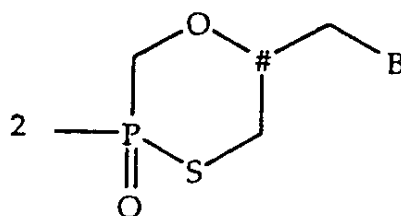
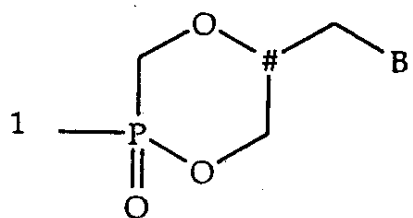
L^{1*}

- 1 -NH-CH₂-C(O)-OR⁴
- 2 -NH-CH(CH₃)-C(O)-OR⁴
- 3 -NH-CH(CH₃)₂-C(O)-OR⁴
- 4 -NH-CH(CH(CH₃)₂)-C(O)-OR⁴
- 5 -NH-CH(CH₃)(CH₃)₂-C(O)-OR⁴
- 6 -N-CH₂-CH₂-CH₂-CH-C(O)-OR⁴
- 7 -NH-CH(CH₂-C₆H₅)-C(O)-OR⁴
- 8 -NH-CH(CH₂-C₈NH₆)-C(O)-OR⁴
- 9 -NH-CH(CH₂-CH₂-S-CH₃)-C(O)-OR⁴
- 10 -NH-CH(CH₂OH)-C(O)-OR⁴
- 11 -NH-CH(CH(OH)(CH₃))-C(O)-OR⁴
- 12 -NH-CH(-CH₂SH)-C(O)-OR⁴
- 13 -NH-CH(CH₂-C₆H₅OH)-C(O)-OR⁴
- 14 -NH-CH(CH₂-C(O)-NH₂)-C(O)-OR⁴
- 15 -NH-CH(CH₂-CH₂-C(O)-NH₂)-C(O)-OR⁴
- 16 -NH-CH(CH₂C(O)OR⁴)-C(O)-OR⁴
- 17 -NH-CH(CH₂CH₂C(O)OR⁴)-C(O)-OR⁴
- 18 -NH-CH(CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂)-C(O)-OR⁴
- 19 -NH-CH(CH₂CH₂CH₂NHC(NH)(NH₂))-C(O)-OR⁴
- 20 -NH-CH(CH₂C₃N₂H₃)-C(O)-OR⁴
- 21 -NH-CH(CH₂CH₂CH₂NH₂)-CH₂-C(O)-OR⁴
- 22 -NH-CH(CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂)-CH₂-C(O)-OR⁴
- 23 -NH-CH(CH₂CH₂NHC(NH)(NH₂))-CH₂-C(O)-OR⁴
- 24 -NH-CH(C(O)OR⁴)-CH₂-C(O)-OR⁴
- 25 -NH-CH(CH₂C(O)OR⁴)-CH₂-C(O)-OR⁴
- 26 -NH-CH(CH₂CH₂C(O)OR⁴)-CH₂-C(O)-OR⁴

10

20

30

Z-B^{**}

40

B

1. アデニン-9-イル
2. グアニン-9-イル
3. シトシン-9-イル
4. 2, 6-ジアミノプリン-9-イル

5. 2-アミノプリン-9-イル
6. 6-アザシトシン-1-イル
7. 1-デアザアデニン-9-イル
8. 3-デアザアデニン-9-イル
9. 8-アザアデニン-9-イル
10. 7-デアザ-8-アザアデニン-9-イル

*-表1の脚注を参照のこと

**表1の脚注を参照のこと

#-表1の脚注を参照のこと

本明細書においては、表2にリストした化合物を、以下の規定に従ってL¹、Z、Bに割り当てた数字によってL.Z.Bで示す。従って、化合物1.1.3および1.2.3は、R⁴がHの場合、グリシニル環状HPMPCおよびアラニル環状HPMPCを表す。典型的な化合物を以下に例示する：

1.1.1, 1.1.2, 1.1.3, 1.1.4, 1.1.5, 1.1.6,
1.1.7, 1.1.8, 1.1.9, 1.1.10, 2.1.1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.5, 2.1.6, 2.1.7, 2.1.8, 2.1.9, 2.1.10,
3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.1.5, 3.1.6, 3.1.7, 3.1.8, 3.1.9, 3.1.10, 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3, 4.1.4,
4.1.5, 4.1.6, 4.1.7, 4.1.8, 4.1.9, 4.1.10, 5.1.1, 5.1.2, 5.1.3, 5.1.4, 5.1.5, 5.1.6, 5.1.7, 5.1.8,
5.1.9, 5.1.10, 6.1.1, 6.1.2, 6.1.3, 6.1.4, 6.1.5, 6.1.6, 6.1.7, 6.1.8, 6.1.9, 6.1.10, 7.1.1, 7.1.2,
7.1.3, 7.1.4, 7.1.5, 7.1.6, 7.1.7, 7.1.8, 7.1.9, 7.1.10, 8.1.1, 8.1.2, 8.1.3, 8.1.4, 8.1.5, 8.1.6,
8.1.7, 8.1.8, 8.1.9, 8.1.10, 9.1.1, 9.1.2, 9.1.3, 9.1.4, 9.1.5, 9.1.6, 9.1.7, 9.1.8, 9.1.9, 9.1.10,
10.1.1, 10.1.2, 10.1.3, 10.1.4, 10.1.5, 10.1.6, 10.1.7, 10.1.8, 10.1.9, 10.1.10, 11.1.1,
11.1.2, 11.1.3, 11.1.4, 11.1.5, 11.1.6, 11.1.7, 11.1.8, 11.1.9, 11.1.10, 12.1.1, 12.1.2,
12.1.3, 12.1.4, 12.1.5, 12.1.6, 12.1.7, 12.1.8, 12.1.9, 12.1.10, 13.1.1, 13.1.2, 13.1.3,
13.1.4, 13.1.5, 13.1.6, 13.1.7, 13.1.8, 13.1.9, 13.1.10, 14.1.1, 14.1.2, 14.1.3, 14.1.4,
14.1.5, 14.1.6, 14.1.7, 14.1.8, 14.1.9, 14.1.10, 15.1.1, 15.1.2, 15.1.3, 15.1.4, 15.1.5,
15.1.6, 15.1.7, 15.1.8, 15.1.9, 15.1.10, 16.1.1, 16.1.2, 16.1.3, 16.1.4, 16.1.5, 16.1.6,
16.1.7, 16.1.8, 16.1.9, 16.1.10, 17.1.1, 17.1.2, 17.1.3, 17.1.4, 17.1.5, 17.1.6, 17.1.7,
17.1.8, 17.1.9, 17.1.10, 18.1.1, 18.1.2, 18.1.3, 18.1.4, 18.1.5, 18.1.6, 18.1.7, 18.1.8,
18.1.9, 18.1.10, 19.1.1, 19.1.2, 19.1.3, 19.1.4, 19.1.5, 19.1.6, 19.1.7, 19.1.8, 19.1.9,
19.1.10, 20.1.1, 20.1.2, 20.1.3, 20.1.4, 20.1.5, 20.1.6, 20.1.7, 20.1.8, 20.1.9, 20.1.10,
21.1.1, 21.1.2, 21.1.3, 21.1.4, 21.1.5, 21.1.6, 21.1.7, 21.1.8, 21.1.9, 21.1.10, 22.1.1,
22.1.2, 22.1.3, 22.1.4, 22.1.5, 22.1.6, 22.1.7, 22.1.8, 22.1.9, 22.1.10, 23.1.1, 23.1.2,
23.1.3, 23.1.4, 23.1.5, 23.1.6, 23.1.7, 23.1.8, 23.1.9, 23.1.10, 24.1.1, 24.1.2, 24.1.3,
24.1.4, 24.1.5, 24.1.6, 24.1.7, 24.1.8, 24.1.9, 24.1.10, 25.1.1, 25.1.2, 25.1.3, 25.1.4,
25.1.5, 25.1.6, 25.1.7, 25.1.8, 25.1.9, 25.1.10, 26.1.1, 26.1.2, 26.1.3, 26.1.4, 26.1.5,
26.1.6, 26.1.7, 26.1.8, 26.1.9, 26.1.10, 27.1.1, 27.1.2, 27.1.3, 27.1.4, 27.1.5, 27.1.6,
27.1.7, 27.1.8, 27.1.9, 27.1.10, 28.1.1, 28.1.2, 28.1.3, 28.1.4, 28.1.5, 28.1.6, 28.1.7,

28.1.8, 28.1.9, 28.1.10, 1.2.1, 1.2.2, 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5, 1.2.6, 1.2.7, 1.2.8, 1.2.9, 1.2.10,
2.2.1, 2.2.2, 2.2.3, 2.2.4, 2.2.5, 2.2.6, 2.2.7, 2.2.8, 2.2.9, 2.2.10, 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.2.4,
3.2.5, 3.2.6, 3.2.7, 3.2.8, 3.2.9, 3.2.10, 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.5, 4.2.6, 4.2.7, 4.2.8,
4.2.9, 4.2.10, 5.2.1, 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4, 5.2.5, 5.2.6, 5.2.7, 5.2.8, 5.2.9, 5.2.10, 6.2.1, 6.2.2,
6.2.3, 6.2.4, 6.2.5, 6.2.6, 6.2.7, 6.2.8, 6.2.9, 6.2.10, 7.2.1, 7.2.2, 7.2.3, 7.2.4, 7.2.5, 7.2.6,
7.2.7, 7.2.8, 7.2.9, 7.2.10, 8.2.1, 8.2.2, 8.2.3, 8.2.4, 8.2.5, 8.2.6, 8.2.7, 8.2.8, 8.2.9, 8.2.10,
9.2.1, 9.2.2, 9.2.3, 9.2.4, 9.2.5, 9.2.6, 9.2.7, 9.2.8, 9.2.9, 9.2.10, 10.2.1, 10.2.2, 10.2.3,
10.2.4, 10.2.5, 10.2.6, 10.2.7, 10.2.8, 10.2.9, 10.2.10, 11.2.1, 11.2.2, 11.2.3, 11.2.4,
11.2.5, 11.2.6, 11.2.7, 11.2.8, 11.2.9, 11.2.10, 12.2.1, 12.2.2, 12.2.3, 12.2.4, 12.2.5,
12.2.6, 12.2.7, 12.2.8, 12.2.9, 12.2.10, 13.2.1, 13.2.2, 13.2.3, 13.2.4, 13.2.5, 13.2.6,
13.2.7, 13.2.8, 13.2.9, 13.2.10, 14.2.1, 14.2.2, 14.2.3, 14.2.4, 14.2.5, 14.2.6, 14.2.7,
14.2.8, 14.2.9, 14.2.10, 15.2.1, 15.2.2, 15.2.3, 15.2.4, 15.2.5, 15.2.6, 15.2.7, 15.2.8,
15.2.9, 15.2.10, 16.2.1, 16.2.2, 16.2.3, 16.2.4, 16.2.5, 16.2.6, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9,
16.2.10, 17.2.1, 17.2.2, 17.2.3, 17.2.4, 17.2.5, 17.2.6, 17.2.7, 17.2.8, 17.2.9, 17.2.10,
18.2.1, 18.2.2, 18.2.3, 18.2.4, 18.2.5, 18.2.6, 18.2.7, 18.2.8, 18.2.9, 18.2.10, 19.2.1,
19.2.2, 19.2.3, 19.2.4, 19.2.5, 19.2.6, 19.2.7, 19.2.8, 19.2.9, 19.2.10, 20.2.1, 20.2.2,
20.2.3, 20.2.4, 20.2.5, 20.2.6, 20.2.7, 20.2.8, 20.2.9, 20.2.10, 21.2.1, 21.2.2, 21.2.3,
21.2.4, 21.2.5, 21.2.6, 21.2.7, 21.2.8, 21.2.9, 21.2.10, 22.2.1, 22.2.2, 22.2.3, 22.2.4,
22.2.5, 22.2.6, 22.2.7, 22.2.8, 22.2.9, 22.2.10, 23.2.1, 23.2.2, 23.2.3, 23.2.4, 23.2.5,
23.2.6, 23.2.7, 23.2.8, 23.2.9, 23.2.10, 24.2.1, 24.2.2, 24.2.3, 24.2.4, 24.2.5, 24.2.6,
24.2.7, 24.2.8, 24.2.9, 24.2.10, 25.2.1, 25.2.2, 25.2.3, 25.2.4, 25.2.5, 25.2.6, 25.2.7,
25.2.8, 25.2.9, 25.2.10, 26.2.1, 26.2.2, 26.2.3, 26.2.4, 26.2.5, 26.2.6, 26.2.7, 26.2.8, 26.2.9
および 26.2.10.

10

20

30

○
表3に、構造Iの環状ヌクレオチドアナログアミデートの基をリストする。ここで L^1 は、
ホスホネート基のリン原子を含むヘテロ環を形成する。リン原子を介して結合したヘテロ
環の加水分解によって、存在するZ基に依存して、HPMPC、PMEA、PMEGまたはPMPDAPのよう
なホスホネートヌクレオチドアナログを生成する。

表 3

L ¹	Z-B ^{**}	
1 -NH-CH ₂ -C(O)-O-CH ₂ -O-	1 -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -B	
2 -NH-CH(CH ₃)-C(O)-O-CH ₂ -O-	2 -CH ₂ -O-C [#] H(CH ₂ -OR ⁴)-CH ₂ -B	
3 -NH-CH(CH ₃) ₂ -C(O)-O-CH ₂ -O-	3 -CH ₂ -O-C [#] H(CH ₃)-CH ₂ -B	
4 -NH-CH(CH(CH ₃) ₂)-C(O)-O-CH ₂ -O-	4 -CH ₂ -O-C [#] H(CH ₂ F)-CH ₂ -B	
5 -NH-CH(CH ₃)(CH ₃) ₂ -C(O)-O-CH ₂ -O-	5 -CH ₂ -O-C [#] H(CH=CH ₂)-CH ₂ -B	10
6 -NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH-C(O)-O-CH ₂ -O-	6 -CH ₂ -O-C [#] H(CH ₂ N ₃)-CH ₂ -B	
7 -NH-CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-C(O)-O-CH ₂ -O-		
8 -NH-CH(CH ₂ -C ₈ NH ₆)-C(O)-O-CH ₂ -O-		
9 -NH-CH(CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃)-C(O)-O-		
10 -NH-CH(CH ₂ OH)-C(O)-O-CH ₂ -O-		
11 -NH-CH(CH(OH)(CH ₃)-C(O)-O-CH ₂ -O-		
12 -NH-CH(-CH ₂ SH)-C(O)-O-CH ₂ -O-		
13 -NH-CH(CH ₂ -C ₆ H ₅ OH)-C(O)-O-CH ₂ -O-		
14 -NH-CH(CH ₂ -C(O)-NH ₂)-C(O)-O-CH ₂ -O-		20
15 -NH-CH(CH ₂ -CH ₂ -C(O)-NH ₂)-C(O)-O-CH ₂ -O-		
16 -NH-CH(CH ₂ C(O)OR ⁴)-C(O)-O-CH ₂ -O-		
17 -NH-CH(CH ₂ CH ₂ C(O)OR ⁴)-C(O)-O-CH ₂ -O-		
18 -NH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-C(O)-O-CH ₂ -O-		
19 -NH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NHC(NH)(NH ₂))-C(O)-O-CH ₂ -O-		
20 -NH-CH(CH ₂ C ₃ N ₂ H ₃)-C(O)-O-CH ₂ -O-		
21 -NH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-CH ₂ -C(O)-O-CH ₂ -O-		
22 -NH-CH(CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂)-CH ₂ -C(O)-O-CH ₂ -O-		30
23 -NH-CH(CH ₂ CH ₂ NHC(NH)(NH ₂))-CH ₂ -C(O)-O-CH ₂ -O-		
24 -NH-CH(C(O)OR ⁴)-CH ₂ -C(O)-O-CH ₂ -O-		
25 -NH-CH(CH ₂ C(O)OR ⁴)-CH ₂ -C(O)-O-		
26 -NH-CH(CH ₂ CH ₂ C(O)OR ⁴)-CH ₂ -C(O)-O-CH ₂ -O-		
27 -NH-CH ₂ -C(O)-O-CH(C(O)OR ⁴)-N-		
28 -NH-CH(CH ₃)-C(O)-O-CH(C(O)OR ⁴)-N-		
B		40
1 アデニン-9-イル		
2 グアニン-9-イル		
3 シトシン-9-イル		
4 2,6-ジアミノプリン-9-イル		
5 2-アミノプリン-9-イル		
6 6-アザシトシン-1-イル		
7 1-デアザアデニン-9-イル		

8 3-デアザアデニン-9-イル

9 8-アザアデニン-9-イル

10 7-デアザ-8-アザアデニン-9-イル

*-表1の脚注を参照のこと；末端の窒素原子および酸素原子または窒素原子は両方ともリン酸基のリン原子に結合している。

**表1の脚注を参照のこと。

#-表1の脚注を参照のこと。

本明細書においては、表3に列挙した化合物を、以下の規定に従ってL¹、ZおよびBに割り当てた数字によってL¹.Z.B.で示す。従って、化合物1.1.1および2.3.4は、環状グリシニルPMEAおよび環状アラニルPMPDAPを示す化合物を表す。典型的な化合物を以下に例示する：

1.1.1, 1.1.2, 1.1.3, 1.1.4, 1.1.5,
 1.1.6, 1.1.7, 1.1.8, 1.1.9, 1.1.10, 2.1.1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.5, 2.1.6, 2.1.7, 2.1.8, 2.1.9,
 2.1.10, 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.1.5, 3.1.6, 3.1.7, 3.1.8, 3.1.9, 3.1.10, 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3,
 4.1.4, 4.1.5, 4.1.6, 4.1.7, 4.1.8, 4.1.9, 4.1.10, 5.1.1, 5.1.2, 5.1.3, 5.1.4, 5.1.5, 5.1.6, 5.1.7,
 5.1.8, 5.1.9, 5.1.10, 6.1.1, 6.1.2, 6.1.3, 6.1.4, 6.1.5, 6.1.6, 6.1.7, 6.1.8, 6.1.9, 6.1.10, 7.1.1,
 7.1.2, 7.1.3, 7.1.4, 7.1.5, 7.1.6, 7.1.7, 7.1.8, 7.1.9, 7.1.10, 8.1.1, 8.1.2, 8.1.3, 8.1.4, 8.1.5,
 8.1.6, 8.1.7, 8.1.8, 8.1.9, 8.1.10, 9.1.1, 9.1.2, 9.1.3, 9.1.4, 9.1.5, 9.1.6, 9.1.7, 9.1.8, 9.1.9,
 9.1.10, 10.1.1, 10.1.2, 10.1.3, 10.1.4, 10.1.5, 10.1.6, 10.1.7, 10.1.8, 10.1.9, 10.1.10,
 11.1.1, 11.1.2, 11.1.3, 11.1.4, 11.1.5, 11.1.6, 11.1.7, 11.1.8, 11.1.9, 11.1.10, 12.1.1,
 12.1.2, 12.1.3, 12.1.4, 12.1.5, 12.1.6, 12.1.7, 12.1.8, 12.1.9, 12.1.10, 13.1.1, 13.1.2,
 13.1.3, 13.1.4, 13.1.5, 13.1.6, 13.1.7, 13.1.8, 13.1.9, 13.1.10, 14.1.1, 14.1.2, 14.1.3,
 14.1.4, 14.1.5, 14.1.6, 14.1.7, 14.1.8, 14.1.9, 14.1.10, 15.1.1, 15.1.2, 15.1.3, 15.1.4,
 15.1.5, 15.1.6, 15.1.7, 15.1.8, 15.1.9, 15.1.10, 16.1.1, 16.1.2, 16.1.3, 16.1.4, 16.1.5,
 16.1.6, 16.1.7, 16.1.8, 16.1.9, 16.1.10, 17.1.1, 17.1.2, 17.1.3, 17.1.4, 17.1.5, 17.1.6,
 17.1.7, 17.1.8, 17.1.9, 17.1.10, 18.1.1, 18.1.2, 18.1.3, 18.1.4, 18.1.5, 18.1.6, 18.1.7,
 18.1.8, 18.1.9, 18.1.10, 19.1.1, 19.1.2, 19.1.3, 19.1.4, 19.1.5, 19.1.6, 19.1.7, 19.1.8,
 19.1.9, 19.1.10, 20.1.1, 20.1.2, 20.1.3, 20.1.4, 20.1.5, 20.1.6, 20.1.7, 20.1.8, 20.1.9,
 20.1.10, 21.1.1, 21.1.2, 21.1.3, 21.1.4, 21.1.5, 21.1.6, 21.1.7, 21.1.8, 21.1.9, 21.1.10,
 22.1.1, 22.1.2, 22.1.3, 22.1.4, 22.1.5, 22.1.6, 22.1.7, 22.1.8, 22.1.9, 22.1.10, 23.1.1,
 23.1.2, 23.1.3, 23.1.4, 23.1.5, 23.1.6, 23.1.7, 23.1.8, 23.1.9, 23.1.10, 24.1.1, 24.1.2,
 24.1.3, 24.1.4, 24.1.5, 24.1.6, 24.1.7, 24.1.8, 24.1.9, 24.1.10, 25.1.1, 25.1.2, 25.1.3,
 25.1.4, 25.1.5, 25.1.6, 25.1.7, 25.1.8, 25.1.9, 25.1.10, 26.1.1, 26.1.2, 26.1.3, 26.1.4,
 26.1.5, 26.1.6, 26.1.7, 26.1.8, 26.1.9, 26.1.10, 27.1.1, 27.1.2, 27.1.3, 27.1.4, 27.1.5,

10

20

30

40

27.1.6, 27.1.7, 27.1.8, 27.1.9, 27.1.10, 28.1.1, 28.1.2, 28.1.3, 28.1.4, 28.1.5, 28.1.6,
 28.1.7, 28.1.8, 28.1.9, 28.1.10, 1.2.1, 1.2.2, 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5, 1.2.6, 1.2.7, 1.2.8, 1.2.9,
 1.2.10, 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3, 2.2.4, 2.2.5, 2.2.6, 2.2.7, 2.2.8, 2.2.9, 2.2.10, 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3,
 3.2.4, 3.2.5, 3.2.6, 3.2.7, 3.2.8, 3.2.9, 3.2.10, 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.5, 4.2.6, 4.2.7,
 4.2.8, 4.2.9, 4.2.10, 5.2.1, 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4, 5.2.5, 5.2.6, 5.2.7, 5.2.8, 5.2.9, 5.2.10, 6.2.1,
 6.2.2, 6.2.3, 6.2.4, 6.2.5, 6.2.6, 6.2.7, 6.2.8, 6.2.9, 6.2.10, 7.2.1, 7.2.2, 7.2.3, 7.2.4, 7.2.5,
 7.2.6, 7.2.7, 7.2.8, 7.2.9, 7.2.10, 8.2.1, 8.2.2, 8.2.3, 8.2.4, 8.2.5, 8.2.6, 8.2.7, 8.2.8, 8.2.9,
 8.2.10, 9.2.1, 9.2.2, 9.2.3, 9.2.4, 9.2.5, 9.2.6, 9.2.7, 9.2.8, 9.2.9, 9.2.10, 10.2.1, 10.2.2,
 10.2.3, 10.2.4, 10.2.5, 10.2.6, 10.2.7, 10.2.8, 10.2.9, 10.2.10, 11.2.1, 11.2.2, 11.2.3,
 11.2.4, 11.2.5, 11.2.6, 11.2.7, 11.2.8, 11.2.9, 11.2.10, 12.2.1, 12.2.2, 12.2.3, 12.2.4,
 12.2.5, 12.2.6, 12.2.7, 12.2.8, 12.2.9, 12.2.10, 13.2.1, 13.2.2, 13.2.3, 13.2.4, 13.2.5,
 13.2.6, 13.2.7, 13.2.8, 13.2.9, 13.2.10, 14.2.1, 14.2.2, 14.2.3, 14.2.4, 14.2.5, 14.2.6,
 14.2.7, 14.2.8, 14.2.9, 14.2.10, 15.2.1, 15.2.2, 15.2.3, 15.2.4, 15.2.5, 15.2.6, 15.2.7,
 15.2.8, 15.2.9, 15.2.10, 16.2.1, 16.2.2, 16.2.3, 16.2.4, 16.2.5, 16.2.6, 16.2.7, 16.2.8,
 16.2.9, 16.2.10, 17.2.1, 17.2.2, 17.2.3, 17.2.4, 17.2.5, 17.2.6, 17.2.7, 17.2.8, 17.2.9,
 17.2.10, 18.2.1, 18.2.2, 18.2.3, 18.2.4, 18.2.5, 18.2.6, 18.2.7, 18.2.8, 18.2.9, 18.2.10,
 19.2.1, 19.2.2, 19.2.3, 19.2.4, 19.2.5, 19.2.6, 19.2.7, 19.2.8, 19.2.9, 19.2.10, 20.2.1,
 20.2.2, 20.2.3, 20.2.4, 20.2.5, 20.2.6, 20.2.7, 20.2.8, 20.2.9, 20.2.10, 21.2.1, 21.2.2,
 21.2.3, 21.2.4, 21.2.5, 21.2.6, 21.2.7, 21.2.8, 21.2.9, 21.2.10, 22.2.1, 22.2.2, 22.2.3,
 22.2.4, 22.2.5, 22.2.6, 22.2.7, 22.2.8, 22.2.9, 22.2.10, 23.2.1, 23.2.2, 23.2.3, 23.2.4,
 23.2.5, 23.2.6, 23.2.7, 23.2.8, 23.2.9, 23.2.10, 24.2.1, 24.2.2, 24.2.3, 24.2.4, 24.2.5,
 24.2.6, 24.2.7, 24.2.8, 24.2.9, 24.2.10, 25.2.1, 25.2.2, 25.2.3, 25.2.4, 25.2.5, 25.2.6,
 25.2.7, 25.2.8, 25.2.9, 25.2.10, 26.2.1, 26.2.2, 26.2.3, 26.2.4, 26.2.5, 26.2.6, 26.2.7,
 26.2.8, 26.2.9, 26.2.10, 27.2.1, 27.2.2, 27.2.3, 27.2.4, 27.2.5, 27.2.6, 27.2.7, 27.2.8,
 27.2.9, 27.2.10, 28.2.1, 28.2.2, 28.2.3, 28.2.4, 28.2.5, 28.2.6, 28.2.7, 28.2.8, 28.2.9,
 28.2.10, 1.3.1, 1.3.2, 1.3.3, 1.3.4, 1.3.5, 1.3.6, 1.3.7, 1.3.8, 1.3.9, 1.3.10, 2.3.1, 2.3.2,
 2.3.3, 2.3.4, 2.3.5, 2.3.6, 2.3.7, 2.3.8, 2.3.9, 2.3.10, 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3, 3.3.4, 3.3.5, 3.3.6,
 3.3.7, 3.3.8, 3.3.9, 3.3.10, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3, 4.3.4, 4.3.5, 4.3.6, 4.3.7, 4.3.8, 4.3.9, 4.3.10,
 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3, 5.3.4, 5.3.5, 5.3.6, 5.3.7, 5.3.8, 5.3.9, 5.3.10, 6.3.1, 6.3.2, 6.3.3, 6.3.4,
 6.3.5, 6.3.6, 6.3.7, 6.3.8, 6.3.9, 6.3.10, 7.3.1, 7.3.2, 7.3.3, 7.3.4, 7.3.5, 7.3.6, 7.3.7, 7.3.8,
 7.3.9, 7.3.10, 8.3.1, 8.3.2, 8.3.3, 8.3.4, 8.3.5, 8.3.6, 8.3.7, 8.3.8, 8.3.9, 8.3.10, 9.3.1, 9.3.2,
 9.3.3, 9.3.4, 9.3.5, 9.3.6, 9.3.7, 9.3.8, 9.3.9, 9.3.10, 10.3.1, 10.3.2, 10.3.3, 10.3.4, 10.3.5,
 10.3.6, 10.3.7, 10.3.8, 10.3.9, 10.3.10, 11.3.1, 11.3.2, 11.3.3, 11.3.4, 11.3.5, 11.3.6,
 11.3.7, 11.3.8, 11.3.9, 11.3.10, 12.3.1, 12.3.2, 12.3.3, 12.3.4, 12.3.5, 12.3.6, 12.3.7,
 12.3.8, 12.3.9, 12.3.10, 13.3.1, 13.3.2, 13.3.3, 13.3.4, 13.3.5, 13.3.6, 13.3.7, 13.3.8,

10

20

30

40

13.3.9, 13.3.10, 14.3.1, 14.3.2, 14.3.3, 14.3.4, 14.3.5, 14.3.6, 14.3.7, 14.3.8, 14.3.9, 14.3.10, 15.3.1, 15.3.2, 15.3.3, 15.3.4, 15.3.5, 15.3.6, 15.3.7, 15.3.8, 15.3.9, 15.3.10, 16.3.1, 16.3.2, 16.3.3, 16.3.4, 16.3.5, 16.3.6, 16.3.7, 16.3.8, 16.3.9, 16.3.10, 17.3.1, 17.3.2, 17.3.3, 17.3.4, 17.3.5, 17.3.6, 17.3.7, 17.3.8, 17.3.9, 17.3.10, 18.3.1, 18.3.2, 18.3.3, 18.3.4, 18.3.5, 18.3.6, 18.3.7, 18.3.8, 18.3.9, 18.3.10, 19.3.1, 19.3.2, 19.3.3, 19.3.4, 19.3.5, 19.3.6, 19.3.7, 19.3.8, 19.3.9, 19.3.10, 20.3.1, 20.3.2, 20.3.3, 20.3.4, 20.3.5, 20.3.6, 20.3.7, 20.3.8, 20.3.9, 20.3.10, 21.3.1, 21.3.2, 21.3.3, 21.3.4, 21.3.5, 21.3.6, 21.3.7, 21.3.8, 21.3.9, 21.3.10, 22.3.1, 22.3.2, 22.3.3, 22.3.4, 22.3.5, 22.3.6, 22.3.7, 22.3.8, 22.3.9, 22.3.10, 23.3.1, 23.3.2, 23.3.3, 23.3.4, 23.3.5, 23.3.6, 23.3.7, 23.3.8, 23.3.9, 23.3.10, 24.3.1, 24.3.2, 24.3.3, 24.3.4, 24.3.5, 24.3.6, 24.3.7, 24.3.8, 24.3.9, 24.3.10, 25.3.1, 25.3.2, 25.3.3, 25.3.4, 25.3.5, 25.3.6, 25.3.7, 25.3.8, 25.3.9, 25.3.10, 26.3.1, 26.3.2, 26.3.3, 26.3.4, 26.3.5, 26.3.6, 26.3.7, 26.3.8, 26.3.9, 26.3.10, 27.3.1, 27.3.2, 27.3.3, 27.3.4, 27.3.5, 27.3.6, 27.3.7, 27.3.8, 27.3.9, 27.3.10, 28.3.1, 28.3.2, 28.3.3, 28.3.4, 28.3.5, 28.3.6, 28.3.7, 28.3.8, 28.3.9 および 28.3.10.

10

。

20

表 4 に、構造 I の環状ヌクレオチドアナログの基を例示する。ここでヘテロ環は、 L^1 と Z-B 構造の一部で基である $-O-CH_2-C^{\#}H(CH_2-)-CH_2-B$ およびホスホネート基のリン原子とを含む。Z 構造の結合していない酸素原子は、アミノ酸の α カルボキシル基を介して L^1 と結合し、右側の CH_2 部分は P 原子と結合し、そしてキラル炭素に結合した CH_2 部分は、B（すなわち、互いに結合した $-P(O)(L^2)-$ および $-L^1-$ を有する $-L^1-O-CH_2-C^{\#}H(CH_2-B)-O-CH_2-P(O)(L^2)-$ ）と結合する。化合物の加水分解によって、HPMPヌクレオシドホスホネートが形成される。化合物の関連した基は、 α 炭素原子に結合したカルボキシル基を介してではなく、側鎖または他のカルボキシル基を介して結合したヘテロ環を含む。これらの化合物を加水分解することによっても、HPMPヌクレオシドホスホネートが形成される。

表 4

L^1 -Z(B)-P(O)(L^2)	
1 -NH-CH ₂ -C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
2 -NH-CH(CH ₃)-C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
3 -NH-CH(CH ₃) ₂ -C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
4 -NH-CH(CH(CH ₃) ₂)-C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
5 -NH-CH(CH ₃)(CH ₃) ₂ -C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
6 -NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH-C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	10
7 -NH-CH(CH ₂ -C ₆ H ₅)-C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
8 -NH-CH(CH ₂ -C ₈ NH ₆)-C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
9 -NH-CH(CH ₂ -CH ₂ -S-CH ₃)-C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
10 -NH-CH(CH ₂ OH)-C(O)-O-CH ₂ -O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
11 -NH-CH(CH(OH)(CH ₃))-C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
12 -NH-CH(-CH ₂ SH)-C(O)-O-CH ₂ -O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
13 -NH-CH(CH ₂ -C ₆ H ₅ OH)-C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
14 -NH-CH(CH ₂ -C(O)-NH ₂)-C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
15 -NH-CH(CH ₂ -CH ₂ -C(O)-NH ₂)-C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
16 -NH-CH(CH ₂ -C(O)OR ⁴)-C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	20
17 -NH-CH(CH ₂ -CH ₂ -C(O)OR ⁴)-C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
18 -NH-CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂)-C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
19 -NH-CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NHC(NH)(NH ₂))-C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
20 -NH-CH(CH ₂ -C ₃ N ₂ H ₃)-C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
21 -NH-CH(CH ₃)-CH ₂ -C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
22 -NH-CH(CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂)-CH ₂ -C(O)-O-CH ₂ -C [#] H(CH ₂ -B)-O-CH ₂ -P(O)(L^2)-	
L^2	
1 -NH-CH ₂ -C(O)-OR ⁴	30
2 -NH-CH(CH ₃)-C(O)-OR ⁴	
3 -O-CH ₂ -O-C(O)-C(CH ₃) ₃	
4 -O-CH ₂ -C ₆ H ₅	
5 -O-C ₆ H ₅	
6 -O-CH(CH ₃) ₂	
7 -NH-CH(CH ₂ -C ₆ H ₄)-C(O)-OR ⁴	
8 -OH	
B	
1. アデニン-9-イル	
2. グアニン-9-イル	
3. シトシン-1-イル	
4. 2, 6-ジアミノプリン -9-イル	
5. 2-アミノプリン -9-イル	8. 3-デアザアデニン -9-イル
6. 6-アザシトシン-1-イル	9. 8-アザアデニン-9-イル
7. 1-デアザアデニン-9-イル	10. 7-デアザ-8-アザアデニン -9-イル

表1の脚注参照；末端の窒素およびリン原子旗外に結合している。

本明細書においては、表4にリストした化合物を、以下の規定に従って L^1 、 L^2 、およびB

に割り当てた数字によって $L^1.L^2.B$ で示す。全てのZは、エステル化されたHPMP構造部分に対応する。従って、化合物1.1.3および2.4.3は、「グリシル環状グリシニルHPMPC」および「ベンジル環状アラニルHPMPCエステルで示される化合物を表す。典型的な化合物を以下に例示する：

1.1.1, 1.1.2, 1.1.3, 1.1.4, 1.1.5, 1.1.6, 1.1.7, 1.1.8, 1.1.9, 1.1.10, 2.1.1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4, 2.1.5, 2.1.6, 2.1.7, 2.1.8, 2.1.9, 2.1.10, 3.1.1, 3.1.2, 3.1.3, 3.1.4, 3.1.5, 3.1.6, 3.1.7, 3.1.8, 3.1.9, 3.1.10, 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3, 4.1.4, 4.1.5, 4.1.6, 4.1.7, 4.1.8, 4.1.9, 4.1.10, 5.1.1, 5.1.2, 5.1.3, 5.1.4, 5.1.5, 5.1.6, 5.1.7, 5.1.8, 5.1.9, 5.1.10, 6.1.1, 6.1.2, 6.1.3, 6.1.4, 6.1.5, 6.1.6, 6.1.7, 6.1.8, 6.1.9, 6.1.10, 7.1.1, 7.1.2, 7.1.3, 7.1.4, 7.1.5, 7.1.6, 7.1.7, 7.1.8, 7.1.9, 7.1.10, 8.1.1, 8.1.2, 8.1.3, 8.1.4, 8.1.5, 8.1.6, 8.1.7, 8.1.8, 8.1.9, 8.1.10, 9.1.1, 9.1.2, 9.1.3, 9.1.4, 9.1.5, 9.1.6, 9.1.7, 9.1.8, 9.1.9, 9.1.10, 10.1.1, 10.1.2, 10.1.3, 10.1.4, 10.1.5, 10.1.6, 10.1.7, 10.1.8, 10.1.9, 10.1.10, 11.1.1, 11.1.2, 11.1.3, 11.1.4, 11.1.5, 11.1.6, 11.1.7, 11.1.8, 11.1.9, 11.1.10, 12.1.1, 12.1.2, 12.1.3, 12.1.4, 12.1.5, 12.1.6, 12.1.7, 12.1.8, 12.1.9, 12.1.10, 13.1.1, 13.1.2, 13.1.3, 13.1.4, 13.1.5, 13.1.6, 13.1.7, 13.1.8, 13.1.9, 13.1.10, 14.1.1, 14.1.2, 14.1.3, 14.1.4, 14.1.5, 14.1.6, 14.1.7, 14.1.8, 14.1.9, 14.1.10, 15.1.1, 15.1.2, 15.1.3, 15.1.4, 15.1.5, 15.1.6, 15.1.7, 15.1.8, 15.1.9, 15.1.10, 16.1.1, 16.1.2, 16.1.3, 16.1.4, 16.1.5, 16.1.6, 16.1.7, 16.1.8, 16.1.9, 16.1.10, 17.1.1, 17.1.2, 17.1.3, 17.1.4, 17.1.5, 17.1.6, 17.1.7, 17.1.8, 17.1.9, 17.1.10, 18.1.1, 18.1.2, 18.1.3, 18.1.4, 18.1.5, 18.1.6, 18.1.7, 18.1.8, 18.1.9, 18.1.10, 19.1.1, 19.1.2, 19.1.3, 19.1.4,

19.1.5, 19.1.6, 19.1.7, 19.1.8, 19.1.9, 19.1.10, 20.1.1, 20.1.2, 20.1.3, 20.1.4, 20.1.5, 20.1.6, 20.1.7, 20.1.8, 20.1.9, 20.1.10, 21.1.1, 21.1.2, 21.1.3, 21.1.4, 21.1.5, 21.1.6, 21.1.7, 21.1.8, 21.1.9, 21.1.10, 22.1.1, 22.1.2, 22.1.3, 22.1.4, 22.1.5, 22.1.6, 22.1.7, 22.1.8, 22.1.9, 22.1.10, 1.2.1, 1.2.2, 1.2.3, 1.2.4, 1.2.5, 1.2.6, 1.2.7, 1.2.8, 1.2.9, 1.2.10, 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3, 2.2.4, 2.2.5, 2.2.6, 2.2.7, 2.2.8, 2.2.9, 2.2.10, 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.2.4,

3.2.5, 3.2.6, 3.2.7, 3.2.8, 3.2.9, 3.2.10, 4.2.1, 4.2.2, 4.2.3, 4.2.4, 4.2.5, 4.2.6, 4.2.7, 4.2.8, 4.2.9, 4.2.10, 5.2.1, 5.2.2, 5.2.3, 5.2.4, 5.2.5, 5.2.6, 5.2.7, 5.2.8, 5.2.9, 5.2.10, 6.2.1, 6.2.2, 6.2.3, 6.2.4, 6.2.5, 6.2.6, 6.2.7, 6.2.8, 6.2.9, 6.2.10, 7.2.1, 7.2.2, 7.2.3, 7.2.4, 7.2.5, 7.2.6,

7.2.7, 7.2.8, 7.2.9, 7.2.10, 8.2.1, 8.2.2, 8.2.3, 8.2.4, 8.2.5, 8.2.6, 8.2.7, 8.2.8, 8.2.9, 8.2.10, 9.2.1, 9.2.2, 9.2.3, 9.2.4, 9.2.5, 9.2.6, 9.2.7, 9.2.8, 9.2.9, 9.2.10, 10.2.1, 10.2.2, 10.2.3, 10.2.4, 10.2.5, 10.2.6, 10.2.7, 10.2.8, 10.2.9, 10.2.10, 11.2.1, 11.2.2, 11.2.3, 11.2.4, 11.2.5, 11.2.6, 11.2.7, 11.2.8, 11.2.9, 11.2.10, 12.2.1, 12.2.2, 12.2.3, 12.2.4, 12.2.5, 12.2.6, 12.2.7, 12.2.8, 12.2.9, 12.2.10, 13.2.1, 13.2.2, 13.2.3, 13.2.4, 13.2.5, 13.2.6, 13.2.7, 13.2.8, 13.2.9, 13.2.10, 14.2.1, 14.2.2, 14.2.3, 14.2.4, 14.2.5, 14.2.6, 14.2.7, 14.2.8, 14.2.9, 14.2.10, 15.2.1, 15.2.2, 15.2.3, 15.2.4, 15.2.5, 15.2.6, 15.2.7, 15.2.8, 15.2.9, 15.2.10, 16.2.1, 16.2.2, 16.2.3, 16.2.4, 16.2.5, 16.2.6, 16.2.7, 16.2.8, 16.2.9, 16.2.10, 17.2.1, 17.2.2, 17.2.3, 17.2.4, 17.2.5, 17.2.6, 17.2.7, 17.2.8, 17.2.9, 17.2.10, 18.2.1, 18.2.2, 18.2.3, 18.2.4, 18.2.5, 18.2.6, 18.2.7, 18.2.8, 18.2.9, 18.2.10, 19.2.1, 19.2.2, 19.2.3, 19.2.4, 19.2.5, 19.2.6, 19.2.7, 19.2.8, 19.2.9, 19.2.10, 20.2.1, 20.2.2, 20.2.3, 20.2.4, 20.2.5, 20.2.6, 20.2.7, 20.2.8, 20.2.9, 20.2.10, 21.2.1, 21.2.2, 21.2.3, 21.2.4, 21.2.5, 21.2.6, 21.2.7, 21.2.8, 21.2.9, 21.2.10, 22.2.1, 22.2.2, 22.2.3, 22.2.4, 22.2.5, 22.2.6, 22.2.7, 22.2.8, 22.2.9, 22.2.10, 1.3.1, 1.3.2, 1.3.3, 1.3.4, 1.3.5, 1.3.6, 1.3.7, 1.3.8, 1.3.9, 1.3.10, 2.3.1, 2.3.2, 2.3.3, 2.3.4, 2.3.5, 2.3.6, 2.3.7, 2.3.8, 2.3.9, 2.3.10, 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3, 3.3.4, 3.3.5, 3.3.6, 3.3.7, 3.3.8, 3.3.9, 3.3.10, 4.3.1, 4.3.2, 4.3.3, 4.3.4, 4.3.5, 4.3.6, 4.3.7, 4.3.8, 4.3.9, 4.3.10, 5.3.1, 5.3.2, 5.3.3, 5.3.4, 5.3.5, 5.3.6, 5.3.7, 5.3.8, 5.3.9, 5.3.10, 6.3.1, 6.3.2, 6.3.3, 6.3.4, 6.3.5, 6.3.6, 6.3.7, 6.3.8, 6.3.9, 6.3.10, 7.3.1, 7.3.2, 7.3.3, 7.3.4, 7.3.5, 7.3.6, 7.3.7, 7.3.8, 7.3.9, 7.3.10, 8.3.1, 8.3.2, 8.3.3, 8.3.4, 8.3.5, 8.3.6, 8.3.7, 8.3.8, 8.3.9, 8.3.10, 9.3.1, 9.3.2, 9.3.3, 9.3.4, 9.3.5, 9.3.6, 9.3.7, 9.3.8, 9.3.9, 9.3.10, 10.3.1, 10.3.2, 10.3.3, 10.3.4, 10.3.5, 10.3.6, 10.3.7, 10.3.8, 10.3.9, 10.3.10, 11.3.1, 11.3.2, 11.3.3, 11.3.4, 11.3.5, 11.3.6, 11.3.7, 11.3.8, 11.3.9, 11.3.10, 12.3.1, 12.3.2, 12.3.3, 12.3.4, 12.3.5, 12.3.6, 12.3.7, 12.3.8, 12.3.9, 12.3.10, 13.3.1, 13.3.2, 13.3.3, 13.3.4, 13.3.5, 13.3.6, 13.3.7, 13.3.8, 13.3.9, 13.3.10, 14.3.1, 14.3.2, 14.3.3, 14.3.4, 14.3.5, 14.3.6, 14.3.7, 14.3.8, 14.3.9, 14.3.10, 15.3.1, 15.3.2, 15.3.3, 15.3.4, 15.3.5, 15.3.6, 15.3.7, 15.3.8, 15.3.9, 15.3.10, 16.3.1, 16.3.2, 16.3.3, 16.3.4, 16.3.5, 16.3.6, 16.3.7, 16.3.8, 16.3.9, 16.3.10, 17.3.1, 17.3.2, 17.3.3, 17.3.4, 17.3.5, 17.3.6, 17.3.7, 17.3.8, 17.3.9, 17.3.10, 18.3.1, 18.3.2, 18.3.3, 18.3.4, 18.3.5, 18.3.6, 18.3.7, 18.3.8, 18.3.9, 18.3.10, 19.3.1, 19.3.2, 19.3.3, 19.3.4, 19.3.5, 19.3.6, 19.3.7, 19.3.8, 19.3.9, 19.3.10, 20.3.1, 20.3.2, 20.3.3, 20.3.4, 20.3.5, 20.3.6, 20.3.7, 20.3.8, 20.3.9, 20.3.10, 21.3.1, 21.3.2, 21.3.3, 21.3.4, 21.3.5, 21.3.6, 21.3.7, 21.3.8, 21.3.9, 21.3.10, 22.3.1, 22.3.2, 22.3.3, 22.3.4, 22.3.5, 22.3.6, 22.3.7, 22.3.8, 22.3.9, 22.3.10, 1.4.1, 1.4.2, 1.4.3, 1.4.4, 1.4.5, 1.4.6, 1.4.7, 1.4.8, 1.4.9, 1.4.10, 2.4.1, 2.4.2, 2.4.3, 2.4.4, 2.4.5, 2.4.6, 2.4.7, 2.4.8, 2.4.9, 2.4.10, 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6, 3.4.7, 3.4.8, 3.4.9, 3.4.10, 4.4.1, 4.4.2, 4.4.3, 4.4.4, 4.4.5, 4.4.6, 4.4.7, 4.4.8, 4.4.9, 4.4.10, 5.4.1, 5.4.2, 5.4.3, 5.4.4, 5.4.5,

10

20

30

40

5.4.6, 5.4.7, 5.4.8, 5.4.9, 5.4.10, 6.4.1, 6.4.2, 6.4.3, 6.4.4, 6.4.5, 6.4.6, 6.4.7, 6.4.8, 6.4.9,
6.4.10, 7.4.1, 7.4.2, 7.4.3, 7.4.4, 7.4.5, 7.4.6, 7.4.7, 7.4.8, 7.4.9, 7.4.10, 8.4.1, 8.4.2, 8.4.3,
8.4.4, 8.4.5, 8.4.6, 8.4.7, 8.4.8, 8.4.9, 8.4.10, 9.4.1, 9.4.2, 9.4.3, 9.4.4, 9.4.5, 9.4.6, 9.4.7,
9.4.8, 9.4.9, 9.4.10, 10.4.1, 10.4.2, 10.4.3, 10.4.4, 10.4.5, 10.4.6, 10.4.7, 10.4.8, 10.4.9,
10.4.10, 11.4.1, 11.4.2, 11.4.3, 11.4.4, 11.4.5, 11.4.6, 11.4.7, 11.4.8, 11.4.9, 11.4.10,
12.4.1, 12.4.2, 12.4.3, 12.4.4, 12.4.5, 12.4.6, 12.4.7, 12.4.8, 12.4.9, 12.4.10, 13.4.1,
13.4.2, 13.4.3, 13.4.4, 13.4.5, 13.4.6, 13.4.7, 13.4.8, 13.4.9, 13.4.10, 14.4.1, 14.4.2,
14.4.3, 14.4.4, 14.4.5, 14.4.6, 14.4.7, 14.4.8, 14.4.9, 14.4.10, 15.4.1, 15.4.2, 15.4.3,
15.4.4, 15.4.5, 15.4.6, 15.4.7, 15.4.8, 15.4.9, 15.4.10, 16.4.1, 16.4.2, 16.4.3, 16.4.4,
16.4.5, 16.4.6, 16.4.7, 16.4.8, 16.4.9, 16.4.10, 17.4.1, 17.4.2, 17.4.3, 17.4.4, 17.4.5,
17.4.6, 17.4.7, 17.4.8, 17.4.9, 17.4.10, 18.4.1, 18.4.2, 18.4.3, 18.4.4, 18.4.5, 18.4.6,
18.4.7, 18.4.8, 18.4.9, 18.4.10, 19.4.1, 19.4.2, 19.4.3, 19.4.4, 19.4.5, 19.4.6, 19.4.7,
19.4.8, 19.4.9, 19.4.10, 20.4.1, 20.4.2, 20.4.3, 20.4.4, 20.4.5, 20.4.6, 20.4.7, 20.4.8,
20.4.9, 20.4.10, 21.4.1, 21.4.2, 21.4.3, 21.4.4, 21.4.5, 21.4.6, 21.4.7, 21.4.8, 21.4.9,
21.4.10, 22.4.1, 22.4.2, 22.4.3, 22.4.4, 22.4.5, 22.4.6, 22.4.7, 22.4.8, 22.4.9, 22.4.10,
1.5.1, 1.5.2, 1.5.3, 1.5.4, 1.5.5, 1.5.6, 1.5.7, 1.5.8, 1.5.9, 1.5.10, 2.5.1, 2.5.2, 2.5.3, 2.5.4,
2.5.5, 2.5.6, 2.5.7, 2.5.8, 2.5.9, 2.5.10, 3.5.1, 3.5.2, 3.5.3, 3.5.4, 3.5.5, 3.5.6, 3.5.7, 3.5.8,
3.5.9, 3.5.10, 4.5.1, 4.5.2, 4.5.3, 4.5.4, 4.5.5, 4.5.6, 4.5.7, 4.5.8, 4.5.9, 4.5.10, 5.5.1, 5.5.2,
5.5.3, 5.5.4, 5.5.5, 5.5.6, 5.5.7, 5.5.8, 5.5.9, 5.5.10, 6.5.1, 6.5.2, 6.5.3, 6.5.4, 6.5.5, 6.5.6,
6.5.7, 6.5.8, 6.5.9, 6.5.10, 7.5.1, 7.5.2, 7.5.3, 7.5.4, 7.5.5, 7.5.6, 7.5.7, 7.5.8, 7.5.9, 7.5.10,
8.5.1, 8.5.2, 8.5.3, 8.5.4, 8.5.5, 8.5.6, 8.5.7, 8.5.8, 8.5.9, 8.5.10, 9.5.1, 9.5.2, 9.5.3, 9.5.4,
9.5.5, 9.5.6, 9.5.7, 9.5.8, 9.5.9, 9.5.10, 10.5.1, 10.5.2, 10.5.3, 10.5.4, 10.5.5, 10.5.6,
10.5.7, 10.5.8, 10.5.9, 10.5.10, 11.5.1, 11.5.2, 11.5.3, 11.5.4, 11.5.5, 11.5.6, 11.5.7,
11.5.8, 11.5.9, 11.5.10, 12.5.1, 12.5.2, 12.5.3, 12.5.4, 12.5.5, 12.5.6, 12.5.7, 12.5.8,
12.5.9, 12.5.10, 13.5.1, 13.5.2, 13.5.3, 13.5.4, 13.5.5, 13.5.6, 13.5.7, 13.5.8, 13.5.9,
13.5.10, 14.5.1, 14.5.2, 14.5.3, 14.5.4, 14.5.5, 14.5.6, 14.5.7, 14.5.8, 14.5.9, 14.5.10,
15.5.1, 15.5.2, 15.5.3, 15.5.4, 15.5.5, 15.5.6, 15.5.7, 15.5.8, 15.5.9, 15.5.10, 16.5.1,
16.5.2, 16.5.3, 16.5.4, 16.5.5, 16.5.6, 16.5.7, 16.5.8, 16.5.9, 16.5.10, 17.5.1, 17.5.2,
17.5.3, 17.5.4, 17.5.5, 17.5.6, 17.5.7, 17.5.8, 17.5.9, 17.5.10, 18.5.1, 18.5.2, 18.5.3,
18.5.4, 18.5.5, 18.5.6, 18.5.7, 18.5.8, 18.5.9, 18.5.10, 19.5.1, 19.5.2, 19.5.3, 19.5.4,
19.5.5, 19.5.6, 19.5.7, 19.5.8, 19.5.9, 19.5.10, 20.5.1, 20.5.2, 20.5.3, 20.5.4, 20.5.5,
20.5.6, 20.5.7, 20.5.8, 20.5.9, 20.5.10, 21.5.1, 21.5.2, 21.5.3, 21.5.4, 21.5.5, 21.5.6,
21.5.7, 21.5.8, 21.5.9, 21.5.10, 22.5.1, 22.5.2, 22.5.3, 22.5.4, 22.5.5, 22.5.6, 22.5.7,
22.5.8, 22.5.9, 22.5.10, 1.6.1, 1.6.2, 1.6.3, 1.6.4, 1.6.5, 1.6.6, 1.6.7, 1.6.8, 1.6.9, 1.6.10,
2.6.1, 2.6.2, 2.6.3, 2.6.4, 2.6.5, 2.6.6, 2.6.7, 2.6.8, 2.6.9, 2.6.10, 3.6.1, 3.6.2, 3.6.3, 3.6.4,

10

20

30

40

3.6.5, 3.6.6, 3.6.7, 3.6.8, 3.6.9, 3.6.10, 4.6.1, 4.6.2, 4.6.3, 4.6.4, 4.6.5, 4.6.6, 4.6.7, 4.6.8,
 4.6.9, 4.6.10, 5.6.1, 5.6.2, 5.6.3, 5.6.4, 5.6.5, 5.6.6, 5.6.7, 5.6.8, 5.6.9, 5.6.10, 6.6.1, 6.6.2,
 6.6.3, 6.6.4, 6.6.5, 6.6.6, 6.6.7, 6.6.8, 6.6.9, 6.6.10, 7.6.1, 7.6.2, 7.6.3, 7.6.4, 7.6.5, 7.6.6,
 7.6.7, 7.6.8, 7.6.9, 7.6.10, 8.6.1, 8.6.2, 8.6.3, 8.6.4, 8.6.5, 8.6.6, 8.6.7, 8.6.8, 8.6.9, 8.6.10,
 9.6.1, 9.6.2, 9.6.3, 9.6.4, 9.6.5, 9.6.6, 9.6.7, 9.6.8, 9.6.9, 9.6.10, 10.6.1, 10.6.2, 10.6.3,
 10.6.4, 10.6.5, 10.6.6, 10.6.7, 10.6.8, 10.6.9, 10.6.10, 11.6.1, 11.6.2, 11.6.3, 11.6.4,
 11.6.5, 11.6.6, 11.6.7, 11.6.8, 11.6.9, 11.6.10, 12.6.1, 12.6.2, 12.6.3, 12.6.4, 12.6.5,
 12.6.6, 12.6.7, 12.6.8, 12.6.9, 12.6.10, 13.6.1, 13.6.2, 13.6.3, 13.6.4, 13.6.5, 13.6.6,
 13.6.7, 13.6.8, 13.6.9, 13.6.10, 14.6.1, 14.6.2, 14.6.3, 14.6.4, 14.6.5, 14.6.6, 14.6.7,
 14.6.8, 14.6.9, 14.6.10, 15.6.1, 15.6.2, 15.6.3, 15.6.4, 15.6.5, 15.6.6, 15.6.7, 15.6.8,
 15.6.9, 15.6.10, 16.6.1, 16.6.2, 16.6.3, 16.6.4, 16.6.5, 16.6.6, 16.6.7, 16.6.8, 16.6.9,
 16.6.10, 17.6.1, 17.6.2, 17.6.3, 17.6.4, 17.6.5, 17.6.6, 17.6.7, 17.6.8, 17.6.9, 17.6.10,
 18.6.1, 18.6.2, 18.6.3, 18.6.4, 18.6.5, 18.6.6, 18.6.7, 18.6.8, 18.6.9, 18.6.10, 19.6.1,
 19.6.2, 19.6.3, 19.6.4, 19.6.5, 19.6.6, 19.6.7, 19.6.8, 19.6.9, 19.6.10, 20.6.1, 20.6.2,
 20.6.3, 20.6.4, 20.6.5, 20.6.6, 20.6.7, 20.6.8, 20.6.9, 20.6.10, 21.6.1, 21.6.2, 21.6.3,
 21.6.4, 21.6.5, 21.6.6, 21.6.7, 21.6.8, 21.6.9, 21.6.10, 22.6.1, 22.6.2, 22.6.3, 22.6.4,
 22.6.5, 22.6.6, 22.6.7, 22.6.8, 22.6.9, 22.6.10, 1.7.1, 1.7.2, 1.7.3, 1.7.4, 1.7.5, 1.7.6, 1.7.7,
 1.7.8, 1.7.9, 1.7.10, 2.7.1, 2.7.2, 2.7.3, 2.7.4, 2.7.5, 2.7.6, 2.7.7, 2.7.8, 2.7.9, 2.7.10, 3.7.1,
 3.7.2, 3.7.3, 3.7.4, 3.7.5, 3.7.6, 3.7.7, 3.7.8, 3.7.9, 3.7.10, 4.7.1, 4.7.2, 4.7.3, 4.7.4, 4.7.5,
 4.7.6, 4.7.7, 4.7.8, 4.7.9, 4.7.10, 5.7.1, 5.7.2, 5.7.3, 5.7.4, 5.7.5, 5.7.6, 5.7.7, 5.7.8, 5.7.9,
 5.7.10, 6.7.1, 6.7.2, 6.7.3, 6.7.4, 6.7.5, 6.7.6, 6.7.7, 6.7.8, 6.7.9, 6.7.10, 7.7.1, 7.7.2, 7.7.3,
 7.7.4, 7.7.5, 7.7.6, 7.7.7, 7.7.8, 7.7.9, 7.7.10, 8.7.1, 8.7.2, 8.7.3, 8.7.4, 8.7.5, 8.7.6, 8.7.7,
 8.7.8, 8.7.9, 8.7.10, 9.7.1, 9.7.2, 9.7.3, 9.7.4, 9.7.5, 9.7.6, 9.7.7, 9.7.8, 9.7.9, 9.7.10,
 10.7.1, 10.7.2, 10.7.3, 10.7.4, 10.7.5, 10.7.6, 10.7.7, 10.7.8, 10.7.9, 10.7.10, 11.7.1,
 11.7.2, 11.7.3, 11.7.4, 11.7.5, 11.7.6, 11.7.7, 11.7.8, 11.7.9, 11.7.10, 12.7.1, 12.7.2,
 12.7.3, 12.7.4, 12.7.5, 12.7.6, 12.7.7, 12.7.8, 12.7.9, 12.7.10, 13.7.1, 13.7.2, 13.7.3,
 13.7.4, 13.7.5, 13.7.6, 13.7.7, 13.7.8, 13.7.9, 13.7.10, 14.7.1, 14.7.2, 14.7.3, 14.7.4,
 14.7.5, 14.7.6, 14.7.7, 14.7.8, 14.7.9, 14.7.10, 15.7.1, 15.7.2, 15.7.3, 15.7.4, 15.7.5,
 15.7.6, 15.7.7, 15.7.8, 15.7.9, 15.7.10, 16.7.1, 16.7.2, 16.7.3, 16.7.4, 16.7.5, 16.7.6,
 16.7.7, 16.7.8, 16.7.9, 16.7.10, 17.7.1, 17.7.2, 17.7.3, 17.7.4, 17.7.5, 17.7.6, 17.7.7,
 17.7.8, 17.7.9, 17.7.10, 18.7.1, 18.7.2, 18.7.3, 18.7.4, 18.7.5, 18.7.6, 18.7.7, 18.7.8,
 18.7.9, 18.7.10, 19.7.1, 19.7.2, 19.7.3, 19.7.4, 19.7.5, 19.7.6, 19.7.7, 19.7.8, 19.7.9,
 19.7.10, 20.7.1, 20.7.2, 20.7.3, 20.7.4, 20.7.5, 20.7.6, 20.7.7, 20.7.8, 20.7.9, 20.7.10,
 21.7.1, 21.7.2, 21.7.3, 21.7.4, 21.7.5, 21.7.6, 21.7.7, 21.7.8, 21.7.9, 21.7.10, 22.7.1,
 22.7.2, 22.7.3, 22.7.4, 22.7.5, 22.7.6, 22.7.7, 22.7.8, 22.7.9, 22.7.10, 1.8.1, 1.8.2, 1.8.3,

10

20

30

40

1.8.4, 1.8.5, 1.8.6, 1.8.7, 1.8.8, 1.8.9, 1.8.10, 2.8.1, 2.8.2, 2.8.3, 2.8.4, 2.8.5, 2.8.6, 2.8.7, 2.8.8, 2.8.9, 2.8.10, 3.8.1, 3.8.2, 3.8.3, 3.8.4, 3.8.5, 3.8.6, 3.8.7, 3.8.8, 3.8.9, 3.8.10, 4.8.1, 4.8.2, 4.8.3, 4.8.4, 4.8.5, 4.8.6, 4.8.7, 4.8.8, 4.8.9, 4.8.10, 5.8.1, 5.8.2, 5.8.3, 5.8.4, 5.8.5, 5.8.6, 5.8.7, 5.8.8, 5.8.9, 5.8.10, 6.8.1, 6.8.2, 6.8.3, 6.8.4, 6.8.5, 6.8.6, 6.8.7, 6.8.8, 6.8.9, 6.8.10, 7.8.1, 7.8.2, 7.8.3, 7.8.4, 7.8.5, 7.8.6, 7.8.7, 7.8.8, 7.8.9, 7.8.10, 8.8.1, 8.8.2, 8.8.3, 8.8.4, 8.8.5, 8.8.6, 8.8.7, 8.8.8, 8.8.9, 8.8.10, 9.8.1, 9.8.2, 9.8.3, 9.8.4, 9.8.5, 9.8.6, 9.8.7, 9.8.8, 9.8.9, 9.8.10, 10.8.1, 10.8.2, 10.8.3, 10.8.4, 10.8.5, 10.8.6, 10.8.7, 10.8.8, 10.8.9, 10.8.10, 11.8.1, 11.8.2, 11.8.3, 11.8.4, 11.8.5, 11.8.6, 11.8.7, 11.8.8, 11.8.9, 11.8.10, 12.8.1, 12.8.2, 12.8.3, 12.8.4, 12.8.5, 12.8.6, 12.8.7, 12.8.8, 12.8.9, 12.8.10, 13.8.1, 13.8.2, 13.8.3, 13.8.4, 13.8.5, 13.8.6, 13.8.7, 13.8.8, 13.8.9, 13.8.10, 14.8.1, 14.8.2, 14.8.3, 14.8.4, 14.8.5, 14.8.6, 14.8.7, 14.8.8, 14.8.9, 14.8.10, 15.8.1, 15.8.2, 15.8.3, 15.8.4, 15.8.5, 15.8.6, 15.8.7, 15.8.8, 15.8.9, 15.8.10, 16.8.1, 16.8.2, 16.8.3, 16.8.4, 16.8.5, 16.8.6, 16.8.7, 16.8.8, 16.8.9, 16.8.10, 17.8.1, 17.8.2, 17.8.3, 17.8.4, 17.8.5, 17.8.6, 17.8.7, 17.8.8, 17.8.9, 17.8.10, 18.8.1, 18.8.2, 18.8.3, 18.8.4, 18.8.5, 18.8.6, 18.8.7, 18.8.8, 18.8.9, 18.8.10, 19.8.1, 19.8.2, 19.8.3, 19.8.4, 19.8.5, 19.8.6, 19.8.7, 19.8.8, 19.8.9, 19.8.10, 20.8.1, 20.8.2, 20.8.3, 20.8.4, 20.8.5, 20.8.6, 20.8.7, 20.8.8, 20.8.9, 20.8.10, 21.8.1, 21.8.2, 21.8.3, 21.8.4, 21.8.5, 21.8.6, 21.8.7, 21.8.8, 21.8.9, 21.8.10, 22.8.1, 22.8.2, 22.8.3, 22.8.4, 22.8.5, 22.8.6, 22.8.7, 22.8.8, 22.8.9および22.8.10.

10

20

。

活性前駆体の同定。式VIIの化合物のような1つ以上のペプチド結合を有する本発明の化合物のアミノ酸残基またはアミノ酸配列は、前駆体の加水分解が所望される細胞内に見出されることが期待されるエステラーゼおよび／またはカルボキシペプチダーゼの基質特異性に基づいて選択されるのが望ましい。これらの酵素の特異性が知られていない程度まで、所望の基質特異性が見出されるまで複数のヌクレオチドアナログまたはエステルがスクリーニングされる。これは、遊離のホスホネートの世代または抗菌活性のいずれかのアッセイから明白である。(i) 腸 (upper gut) 内で加水分解されないか、または比較的ゆっくり加水分解される化合物、(ii) 腸および細胞に対して浸透性を有する化合物、および (iii) 細胞質および／または全身循環において加水分解される化合物が選択される。特定組織由来の細胞のスクリーニングは、標的ウイルス感染または微生物感染を受け得る器官に放出される前駆体（例えば、肝臓の場合には、肝臓内で加水分解し得る前駆体薬物）の同定を行うために用いられる。その他の感染、例えばCMVまたはHIVは、一つの組織も前駆体ヌクレオチドを優先的に加水分解することなく、全ての組織において実質的に同一速度でおよび実質的に同一程度まで加水分解される前駆体で処理される。

30

用いられるアッセイは、当該分野で公知のアッセイであり、腸の内腔安定性、細胞浸透性、肝臓ホモジネート (liver homogenate) 安定性および血漿安定性アッセイを含む。これらのアッセイは、慣用的に用いられる方法に従って、特定の活性前駆体のバイオアベイラビリティを決定するために用いられる。

40

治療への適応。本発明の化合物の加水分解生成物は、ウイルス、悪性細胞、および／または寄生原虫に対する活性を有する。例えば、プリンアナログ（アデニン (A)、グアニン (G)、2,6-ジアミノプリン (DAP)、2-モノアミノプリン (MAP)、ヒポキサンチン (Hx)）およびピリミジンアナログ（シトシン (C)、ウラシル (U)、チミン (T)）の9-(3-ヒドロキシ-2-ホスホニルメトキシプロピル (HPMP) および (2-ホスホニルメトキシ) エチル (PME) アナログが、抗ウイルス性について評価された。(S)-HPMPA、(S)-環状HPMPA、(S)-HPMPC、(S)-HPMPG、(S)-HPMPDAP、PMEDAP、PMEGおよびPMEAは、単純ヘル

50

ペスウイルス 1 型および 2 型 (HSV-1 および -2) に対して活性であった。(S) -HPMPA および (S) -環状HPMPAは、水痘-帯状疱疹ウイルス (VZV) に対して活性であった。(S) -HPMPCは、ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) に対して活性であった。(S) -HPMPA および (S) -環状HPMPAは、アデノウイルスおよびワクシニアウイルスに対する活性を示した。PMEA、PMEDAP、およびPMEMAPは、ヒト免疫不全症候群ウイルス (HIV) に対して活性である。プリンまたはピリミジンヘテロ環塩基と共有結合した共通のPME側鎖を有する非環状ヌクレオチドアナログを調製し、そしてレトロウイルスおよびヘルペスウイルスに対するインビボ抗ウイルス活性を試験した。アデニンアナログPMEAは、インビトロでHIVおよびラウシェルマウス白血病ウイルス (R-MuLV) に対して活性であり、マウスのR-MuLV治療において3'-アジド-3'-デオキシチミジン (AZT) よりインビボで効力があつた。PEMAもまた、

10

ネズミサイトメガロウイルス (MCMV) に対してインビボで顕著な抗ウイルス効果を有し、そしてインビトロでHCMVに対して活性を有していた。グアニンアナログPMEGは、インビトロでヘルペスウイルスに対して活性であった。インビボでは、PMEGはマウスにおいてHSV 1感染に対してアシクロビルより50倍以上の効力があつた。

(S) -HPMPAは、以下に例示するDNAウイルスの広いなスペクトルに対して強力かつ選択的な活性を有している：HSV-1、HSV-2、VZV、単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ欠失 (TK⁻) 変異体、HCMV、アザラシ (phocid) ヘルペスウイルス 1 型 (アザラシヘルペスウイルス、SeHV)、サルヘルペスウイルス 1 型 (SHV-1)、または疑似狂犬病ウイルス、またはオーエスキー病ウイルス、ウシ科ヘルペスウイルス 1 型 (感染ウシ亜科鼻腔ウイルス、BHV-1)、ウマ (equid) ヘルペスウイルス 1 型 (ウマ科墮胎ウイルス、EHV-1)、豚コレラ (ASF) ウイルス、ワクシニアウイルス；およびヒトアデノウイルス、およびレトロウイルス (例えば、ネズミ肉腫ウイルス (MSV))。また報告によると、マウスおよびウサギのインビボで、化合物は、古典的抗ヘルペス薬物に対して耐性のTK⁻変異体により引き起こされるヘルペス性角膜炎を含む、単純ヘルペスウイルス 1 型の局所的小および全身

20

的感染の双方に対して有効である (DeClercq, E., ら、Antiviral Res (1987) 8:261~272 ; DeClercq, E., ら、Nature (1986) 323:464~467 ; Gil-Fernandez, C., ら、Antiviral Res (1987) 7:151~160 ; Baba, M., ら、Antimicrob Agents Chemother (1987) 31:337~339)。

ホスホニルメトキシアルキルプリンアナログもまた、ネズミ腫瘍モデルにおいて抗腫瘍活性について評価されてきた。HPMPA、PMEA、およびPMEGは、腹腔内P388白血病に対して活性であることが見出された。PMEGもまた、B16メラノーマに対して活性であることが見出された。

上記したように、本発明の化合物は、微生物感染の治療、腫瘍の治療または以下に記述するその他の適応に対して有用である。微生物感染は、ウイルス、寄生虫、酵母および菌による感染を含む。治療され得る典型的なウイルス感染は、以下に例示するDNAまたはRNAウイルスによって媒介された感染を含む：ヘルペスウイルス (CMV、HSV 1、HSV 2、EBV、水痘-帯状疱疹ウイルス、ウシ科ヘルペスウイルス 1 型、ウマ (equid) ヘルペスウイルス 1 型)、パピローマウイルス (HPV 1~55型)、フラビウイルス (豚コレラウイルスおよび日本脳炎ウイルスを含む)、トガウイルス (ベネズエラウマ科脳脊髄炎ウイルスを含む)、インフルエンザウイルス (A~C型)、レトロウイルス (HIV 1、HIV 2、HTLV I、HTLV I I、SIV、HBV、FeLV、FIV、MoMSV)、アデノウイルス (1~8型)、ポックスウイルス (ワクシニアウイルス)、エンテロウイルス (ポリオウイルス1~3型、A型肝炎ウイルス)、胃腸炎ウイルス (ノーウォークウイルス、ロタウイルス)、ハンタ (hanta) ウイルス (H antaanウイルス)、パポーバウイルス、ライノウイルス、パラインフルエンザウイルス1~4型、狂犬病ウイルスなど。

30

40

ホスホネート化合物 (例えばPMEA) の中には、抗菌活性のブロードなスペクトルを有し、それ故通常でない抗ウイルス剤または駆虫薬となるものもある。個々のヌクレオチドアナログおよびヌクレオチドアナログアミデートの活性は、酵素阻害アッセイ、組織培養アッセイ、動物モデルアッセイおよび/または他の受容可能なアッセイを用いた抗ウイルス (または他の抗菌) 活性の通常のアッセイによって決定される。

50

ヌクレオチドアナログ (HPMPC、PMEAのようなホスホネート) は、少なくとも部分的に、ジホスホネートへの２段階酵素媒介転化、そして続いて二リン酸化されたヌクレオチドアナログの核酸中への取り込みにより、抗菌活性を発揮すると考えられている。ジホスホネートの核酸への取り込みは、ウイルスまたは他の微生物DNAあるいはRNAポリメラーゼ (細菌、レトロウイルスなど) によって媒介される。従って、ヌクレオチドアナログ (二リン酸化された場合) は、ジデオキシヌクレオチド型DNA配列決定プロトコールの鎖ターミネーターとして有用である (但し、ヌクレオチドアナログは、ポリメラーゼに媒介された鎖伸長に適した遊離の水酸基を有していない)。これらの化合物は、式IVおよびVIの化合物のR²⁷に水酸基を有さないか、あるいは非環状である。式XV、(HO)₂P(O)-O-P(O)(OH)-O-(HO)P(O)-Z-Bのヌクレオチドアナログは、調製され得る (Otvosら、Nucl Acids Res (1987) 15:1763~1777)、そしてDNA配列決定に必要な他の試薬 (例えば、クレノウポリメラーゼまたはT4ポリメラーゼ、dNTPなど) と共にキットとして提供され得る。本発明のヌクレオチドアナログおよびヌクレオチドアナログアミデートもまた、(1) 生体薬物または他の生成物 (例えば、タンパク質またはワクチン) の生成において、ウイルスの拡散または増殖を防止または低下させる組織培養系へ適用され得、(2) 臨床サンプル (例えば、血液) 中のウイルスの拡散または増殖を防止または低下させるために用いられ得、そして(3) タンパク質生成を妨げることなく、(毒性量の化合物を使用して) 組織培養または細菌細胞の増殖を停止させるために用いられ得る。

原虫寄生虫媒介感染は、本発明の化合物を用いて治療され得る。このような感染はまた、本発明のヌクレオチドアナログアミデートの対応するヌクレオチドアナログを用いて治療され得る。原虫 (protozoa) という用語は、Protozoa門 (phylum) のSarcomastigophoraおよびSporozoa亜門 (subphyla) の仲間を含むことを意図する。より詳細には、本明細書で用いられる原虫という用語は、ヒトまたは家畜のどちらかに病気を生じさせるという理由で、ヒトにとって重要な意味を持つ寄生原虫の属の仲間をも含むことを意図する。これらの属は、通常ベーカー (Baker) (1969) に従った分類において、Sarcomastigophora亜門のMastigophora綱 (superclass) およびSporozoa亜門 (subphylum) のTelosporae綱 (class) で分類されている。これらの寄生原虫の属の具体例を以下に例示する：

Histomonas, Pneumocystis, Trypanosoma, Giardia,

Trichomonas, Eimeria, Isopora, Leishmania, Entamoeba, Toxoplasma and Plasmodium. Parasitic protozoans include Plasmodium falciparum, Plasmodium berghei, Plasmodium malariae, Plasmodium vivax, Leishmania braziliensis, Leishmania donovani, Trypanosoma cruzi, Trypanosoma brucei, Trypanosoma rhodesiense, Pneumocystis carinii, Entamoeba histolytica, Trichomonas vaginalis

など (de Vries, E., ら、Mol Biochem Parasitol (1991) 47:43~50)。本発明のヌクレオチドアナログアミデートおよび／またはそれらに対応するヌクレオチドアナログは、*Candida glabrata*、*Candida tropicalis*、*Candida albicans* および他の *Candida* 種、*Cryptococcus* 種 (*Cryptococcus neoformans* を含む)、*Blastomyces* 種 (*Blastomyces dermatidis* を含む)、*Torulopsis* 種 (*Torulopsis glabrata* を含む)、*Coccidioides* 種 (*Coccidioides immitis* を含む)、*Aspergillus* 種などに起因する酵母またはカビ感染を治療するのに用いられ得る。

薬剤処方物。 本発明の化合物およびその生理学的に受容可能な塩 (以後、総体として活性成分とする) は、治療されるべき状態に適した経路、つまり以下に示す適切な経路により投与され得る：経口、直腸、鼻、局所 (眼、口腔、および舌下を含む)、膺、および腸管外 (皮下、筋肉内、静脈内、皮内、皮膜内および硬膜外を含む)。投与の好ましい経路は、例えば、受容体の状態によって変化し得る。

活性成分は単独で投与することも可能であるが、それらを薬剤処方物として混合するのが好ましい。家畜およびヒトへの使用に対しては、本発明の処方物は、一つ以上の受容可能なキャリアーおよび任意に他の治療成分と共に、少なくとも一つの上記活性成分を含む。キャリアーは、処方物の他の成分と適合性であり、そして受容体に害がないことという意味において「受容可能」でなければならない。

処方物は、経口、直腸、鼻、局所（口腔および舌下を含む）、腔または腸管外（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、皮膜内および硬膜外を含む）投与に適した処方物を含む。処方物は、便宜上単位投与形態で提供され得、そして、調剤の分野で周知の方法により調製され得る。このような方法は、1つ以上の付随成分を構成するキャリアーと活性成分とを組み合わせる工程を含む。一般的に処方物は、液体キャリアーまたは細かく砕いた固体キャリアーまたはその双方と活性成分とを均一および密接に組み合わせ、次いで必要に応じて、生成物を成形することにより調製される。

経口投与に適した本発明の処方物は、所定の量の活性成分をそれぞれ含むカプセル、カセー（cachets）または錠剤のような個別の単位として；粉末または顆粒として；溶液あるいは水系または非水系懸濁液として；あるいは水中油系エマルジョンまたは油中水系エマルジョンとして提供され得る。活性成分もまた、丸薬、舐剤またはペーストとして提供され得る。

錠剤は、一つ以上の任意の付随成分と圧縮または型成形により製造され得る。圧縮型錠剤は、粉末または顆粒のような流動性の活性成分を、結合剤、潤沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、表面活性剤または分散剤のような任意の付随成分と混合後、適当な機械を用いて圧縮することによって調製され得る。型成形型錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末状化合物の混合物を、適当な機械を用いて型成形することによって製造され得る。錠剤は、任意に被覆または刻印され得、そして活性成分の緩慢なまたは制御された放出を供するように処方され得る。

眼または他の体外組織（例えば、口および皮膚）の感染に対しては、処方物は、好ましくは、以下に示すような分量の活性成分を含む局所用軟膏またはクリームとして適用され得る：例えば、0.075～20% w/w（0.6% w/w、0.7% w/wなどのように0.1% w/w単位の増加幅で、0.1% w/wと20%との間の範囲の活性成分を含む）の活性成分、好ましくは0.2～15% w/wの活性成分、そして最も好ましくは0.5～10% w/wの活性成分。軟膏に処方する場合は、活性成分は、パラフィンまたは水混和性の軟膏基剤のいずれかと共に用いられ得る。あるいは、活性成分は水中油型クリーム基剤を有するクリームに処方され得る。

所望であれば、クリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも30% w/wの多価アルコール、すなわち：プロピレングリコール、ブタン1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール（PEG 400を含む）およびこれらの混合物の様な2つ以上の水酸基を有するアルコールを含み得る。局所的処方物は、望ましくは、皮膚または他の患部を介して活性成分の吸収または浸透を増大させる化合物を含み得る。このような皮膚浸透増進剤の具体例としては、ジメチルスルホキシドおよびその関連したアナログが挙げられる。

本発明のエマルジョンの油相は、公知の方法で公知の成分から構成され得る。この相は、乳化剤（さもなくばエマルゲン（emulgent）として公知）のみを含み得るが、望ましくは、脂肪または油あるいは脂肪および油の双方を有する少なくとも一つの乳化剤の混合物を含有し得る。好ましくは、親水性の乳化剤は、安定化剤として作用する親油性乳化剤と組み合わせる含有される。脂肪および油の双方を含有することも好ましい。総体的に、安定化剤を含む乳化剤または安定剤を含まない乳化剤は、いわゆる乳化ワックスを構成し、そして油および脂肪を組み合わせたワックスは、クリーム処方物の油状分散相を形成するいわゆる乳化軟膏基剤を構成する。

本発明の処方物における使用に適したエマルゲンおよびエマルジョン安定化剤はTween[▲]_R 60、Span[▲]_R 80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、グリセリルモノ-ステアレートおよびラウリル硫酸ナトリウムを含む。

薬学的エマルジョン処方物に用いられる多くの油に対する活性成分の溶解度は非常に低い

10

20

30

40

50

ため、処方物に適した油または脂肪の選択は、所望の香粧品特性を達成することを基準としている。従って、クリームは、好ましくは、チューブまたは他の容器からの漏れを回避するのに適切な軟度を有する非グリース状、非染色性および洗浄可能な生成物であるべきである。以下に例示するような直鎖または分枝鎖、一塩基性または二塩基性アルキルエステルが使用され得る：ジイソアジペート、イソセチルスチアレート、ココナッツ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、イソプロピルミリスチート、デシルオレエート、イソプロピルパルミテート、ブチルスチアレート、2-エチルヘキシルパルミテート、またはCr odamol CAPとして公知である分枝鎖エステルのブレンド。最後の3つが好適なエステルである。これらは、要求される特性に応じて、単独であるいは組み合わせて使用され得る。あるいは、ホワイトソフトパラフィンおよび／または液体パラフィンあるいは他の鉱油のような高融点脂質が使用され得る。

10

眼への局所的投与に適した処方物は、点眼液を含む。ここで、活性成分は、適切なキャリアー、特に活性成分の水系溶媒中に溶解または懸濁している。好ましくは、活性成分は、このような処方物中に0.5~20%、有利なことには0.5~10%、とりわけ約1.5% w/wの濃度で存在する。

口への局所的投与に適した処方物は、活性成分をフレーバー成分（通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント）中に含有する咳止めドロップ；ゼラチンおよびグリセリン、あるいはスクロースおよびアカシアのような不活性成分に活性成分を含有する香錠剤；および適切な液体キャリアー中に活性成分を含有するうがい薬を含む。

直腸投与の処方物は、例えばココアバターまたはサリチレートを含む適切な基剤を有する座薬として提供され得る。

20

鼻への投与に適した処方物（ここで、キャリアーは固体である）は、例えば、20~500ミクロンの範囲の粒子サイズ（20ミクロンと500ミクロンとの間の範囲で、例えば、30ミクロン、35ミクロンなどというように5ミクロン単位の増加幅で変動する粒子サイズを含む）を有する粗大な粉末を含む。そしてこれは、嗅ぎタバコを吸うような方法、すなわち鼻まで近づけて保持された粉末の容器から鼻腔を介して急速に吸入することにより投与される。例えば、鼻スプレーまたは点鼻液のような投与のためのキャリアーが液体である適切な処方物は、活性成分の水溶液または油状溶液を含む。エアゾル投与に適した処方物は、従来方法に従って調製され得、そしてニューモシスティス肺炎の治療に用いるペントミジンのような他の治療剤と共に送達され得る。

30

膣への投与に適した処方物は、活性成分に加えて、当該分野で公知の適当なキャリアーを含むペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム（foam）、またはスプレー処方物として提供され得る。

腸管外投与に適した処方物は、抗酸化剤、緩衝剤、静菌および意図した受容体の血液と等張の処方物を与える溶質を含み得る水系および非水系滅菌注入溶液；ならびに懸濁化剤および濃調化剤を含み得る水系および非水系滅菌懸濁液を含む。処方物は、単位用量容器または多用量容器（例えば、密閉アンプルおよびバイアル）で提供され得、そして使用直前に、滅菌液体キャリアー（例えば注入用の水）の添加のみが必要となるフリーズ-ドライ

（凍結乾燥）状態で保存され得る。即時注入溶液および懸濁液は、滅菌粉末、顆粒および上記したような種類の錠剤から調製され得る。好ましい単位用量処方物は、本明細書において上述したような、毎日の用量または単位日数あたりのサブ容量あるいは、それらの適当な画分の活性成分を含む処方物である。

40

特に上述した成分に加え、本発明の処方物は、問題となる処方物のタイプに関する分野における従来の他の試剤を含み得、例えば、経口投与に適した処方物は、フレーバー試剤を含み得ることが理解されるべきである。

さらに本発明は、獣医学的キャリアーと共に少なくとも一つの上記活性成分を含む獣医学的組成物を提供する。

獣医学的キャリアーは、組成物の投与に有用な物質であり、そして獣医学の分野において不活性または受容可能な固体、液体、またはガス状物質であり得、そして活性成分と適合性である。これらの獣医学組成物は、経口、腸管外または他の任意の所望の経路で投与さ

50

れ得る。

本発明の化合物は、活性成分として1つ以上の本発明の化合物を含む制御された放出薬学的処方物（「制御放出処方物」）を提供するために用いられ得、そして活性成分の放出は、服用頻度を減らすために、あるいは投与される本発明の化合物の薬物動力学または毒性プロファイルを改善するために、制御および調整され得る。経口投与に適合した、一つ以上の本発明の化合物を含む別個の単位の制御放出処方物は、従来の方法に従って調製され得る。制御放出処方物は、以下に示す微生物種に起因する様々な微生物感染、特にヒト細菌、ヒト寄生原虫またはヒトウイルス感染の治療または予防のために使用され得る：Plasmodium、Pneumocystis、ヘルペスウイルス（CMV、HSV 1、HSV 2、VZVなど）、レトロウイルス、アデノウイルスなど。制御放出処方物は、以下に示す感染疾患の治療に用いられ得る：HIV感染、および、結核、マラリア、ニューモシスティス肺炎、CMV網膜炎、AIDS、AIDS関連合併症（ARC）および進行性全身リンパ節疾患（progressive generalized lymphadenopathy）（PGL）のようなHIV関連症状、ならびに多硬化症および局所痙攣性不全対麻痺のようなAIDS関連神経症状。本発明による制御放出処方物を用いて治療され得る他のヒトレトロウイルス感染は、ヒトT細胞リンパ局所ウイルス（Human T-cell Lymphotropic virus）（HTLV）-IおよびIVおよびHIV-2感染を含む。

従って本発明は、上述したヒトまたは家畜の症状および微生物感染の治療または予防に使用される薬学的処方物を提供するものである。

治療投与。上記した用途および適応のそれぞれについて、活性成分（上記）の必要量は、治療すべき疾患の重篤度および受容体の個性（identity）を含む多くの因子に依存し、最終的には、担当の医師または獣医の判断に委ねられる。しかし、一般にこれらの用途および適応のそれぞれについて、適切で、かつ効果的な用量は、1用量あたり受容体の体重1キログラムあたり0.1~250mgの範囲であり（2.5mg/Kg/用量、3.0mg/Kg/用量、3.5mg/Kg/用量などのように0.5mg/Kg/用量の増加幅で、0.1mgと250mg/Kg/用量との間の範囲の活性成分を含む）、好ましくは、1用量あたり体重1キログラムあたり0.5~50mgの範囲であり、最も好ましくは、1用量あたり体重1キログラムあたり1~15mgの範囲である；最適容量は、用量あたり宿主の体重1キログラムあたり約3.0ミリグラムである。（特に明記しない限り、示される活性成分の全重量は、式Iの親化合物として計算する：その塩については、数値は比例して増加する）。所望の用量は、好ましくは、1~7日の期間にわたり適当な間隔で投与される1回分用量または2回分の分割用量として提供される。2、3、4、5または6日毎に一度、1用量を投与することが好ましい。用量は、単位投与形態で投与され得る。所望の用量は、1~7日の期間にわたり適当な間隔で投与される1、2、または3回分の分割用量として提供され得る。これらの分割用量は、単位投与形態（例えば、10~1000mg、および／または100~500mgの活性成分を単位投与形態あたりに含む）で投与され得る。処方物は、望ましくは、約1~約100 μ M、好ましくは約2~50 μ M、最も好ましくは、約3~約30 μ Mの活性化合物のピーク血漿濃度に達するように投与されるべきである。

構造XXXI、XXXIIおよびXXXIII（下記）のような化合物は、通常、（1）対応する非環状ヌクレオチドアナログより高い経口のバイオアベイラビリティを有し（例えば、HPMPCと比較したcHPMPC）、および／または（2）対応する非環状ヌクレオチドアナログの同一用量と比較した場合に減少した毒性を示し、および／または（3）対応する非環状ヌクレオチドアナログの同用量と比較した場合により大きな効能を有する。

本発明の化合物は、上述した感染または症状の治療または予防のために他の治療剤と組み合わせ使用され得る。このようなさらなる治療剤の具体例は、ウイルス、寄生虫もしくは細菌感染または関連症状の治療または予防に対して効果的な治療剤あるいは腫瘍または関連症状の治療に効果的な治療剤（以下に例示する）を含む：3'-アジド-3'-デオキシチミジン（ジドブジン、AZT）、2'-デオキシ-3'-チアシチジン（3TC）、2',3'-ジデオキシ-2',3'-ジデヒドロアデノシン（D4A）、2',3'-ジデオキシ-2',3'-ジデヒドロチミジン（D4T）、カルボビル（カルボサイクリック2',3'-ジデオキシ-2',3'-ジデヒドログアノシン）、3'-アジド-2',3'-ジデオキシウリジン、5-フルオロチミジン、

(E) -5- (2-ブロモビニル) -2' -デオキシウリジン (BVDU)、2-クロロデオキシアデノシン、2-デオキシコホルマイシン (deoxycoformycin)、5-フルオロウラシル、5-フルオロウリジン、5-フルオロ-2' -デオキシウリジン、5-トリフルオロメチル-2' -デオキシウリジン、6-アザウリジン、5-フルオロオロチン酸、メトトレキセート、トリアセチルウリジン、1- (2' -デオキシ-2' -フルオロ-1-β-アラビノシル) -5-ヨードシチジン (FIAC)、テトラヒドロ-イミダゾ (4,5,1-jk) - (1,4) -ベンゾジアゼピン-2 (1H) -チオネ (TIBO)、2' -ノル-サイクリックGMP、6-メトキシプリンアラビノシド (ara-M)、6-メトキシプリンアラビノシド2' -0-バリレレート、シトシンアラビノシド (ara-C)、2',3'-ジデオキシヌクレオシド (例えば、2',3'-ジデオキシシチジン (ddC)、2',3'-ジデオキシアデノシン (ddA) および2',3'-ジデオキシイノシン (ddI))、非環状ヌクレオシド (例えば、アシクロビル、ペンシクロビル、ファムシクロビル (famciclovir)、ガンシクロビル (ganciclovir)、HPMPC、PMEA、PMEG、PMPA、PMPDAP、FMPA、HPMPA、HPMPDAP、(2R, 5R) -9- [テトラヒドロ-5- (ホスホノメトキシ) -2-フラニル] アデニン、(2R, 5R) -1- [テトラヒドロ-5- (ホスホノメトキシ) -2-フラニル] チミン)、他の抗ウイルス剤 (例えば、リバビリル (アデニンアラビノシド)、2-チオ-6-アザウリジン、ツベルシジン、アウリントリカルボン酸、3-デアザネオプラノシン、ネオプラノシン、リマンチジン、アダマンチン、およびフォスカルネット (foscarnet) (ホスホノ 蟻酸三ナトリウム))、抗菌剤 (例えば、殺細菌フルオロキノロン (fluoroquinolones) (シプロフロキサシン、ペフロキサシンなど)、アミノグリコシド殺細菌抗生物質 (ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、アミカシンなど) β-ラクタマーゼインヒビター (セファロスポリン、ペニシリンなど)、他の抗菌剤 (例えば、テトラサイクリン、イソニアジド、リファンピン、セフォペラゾン (cefoperazone)、クラリスロマイシン (clarithromycin) およびアジトロマイシン (azithromycin))、抗寄生虫または抗カビ性剤 (例えば、ペンタミジン (1,5-ビス (4' -アミノフェノキシ) ペンタン)、9-デアザイノシン、スルファメトキサゾール、スルファジアジン、キナピラミン、キニーネ、フルコナゾール、ケトコナゾール、イトラコナゾール、アンホテリシンB、5-フルオロシトシン、クロトリマゾール (clotrimazole)、ヘキサデシルホスホコリンおよびニスタチン)、腎排出インヒビター (例えば、プロベネシド (probenicid))、ヌクレオシド運搬インヒビター (例えば、ジピリダモール、ジラゼップ (dilazep) およびニトロベンジルチオイノシン)、免疫調節因子 (例えば、FK506、シクロスポリンA、サイモシンα-1)、サイトカイン、(例えば、TNFおよびTGF-β)、インターフェロン (例えば、IFN-α、IFN-β、およびIFN-γ)、インターロイキン (例えば、インターロイキンI、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、X、XII、XIII)、マクロファージ/顆粒球細胞コロニー刺激因子 (例えば、GM-CSF、G-CSF、M-CSF)、サイトカインアンタゴニスト (例えば、抗-TNF抗体、抗-インターロイキン抗体、可溶性インターロイキンレセプター、プロテインキナーゼCインヒビターなど)。

免疫原および抗体。本発明の化合物、またはインビボで本発明の化合物から加水分解により生成される生物学的に活性な物質は、その化合物またはその加水分解生成物と特異的に結合し得る抗体を調製するための免疫原として用いられる。それ故に、免疫原組成物は、その化合物またはその加水分解生成物の診断アッセイあるいは品質管理アッセイに用いる抗体調製の際の中間体として有用である。抗体は、以下の簡便な均一または不均一の方法により化合物の存在、不在あるいはその量を測定するために有用である：蛍光分極イムノアッセイ、蛍光イムノアッセイ (フルオレセインなどの蛍光標識を使用)、ラジオイムノアッセイ、酵素イムノアッセイ (アルカリホスファターゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、グルコースオキシダーゼ、ウレアーゼなどの酵素指示物を使用) および報告された方法 (WO92/22639、本明細書に参考として援用されている) に従ったネフェロメトリック阻害アッセイ。このようなアッセイは、通常トレーサー (例えば、蛍光標識された本発明の化合物または放射性標識された本発明の化合物)、抗体、および分析されるサンプル (化合物を含む) を必要とする。

目的の加水分解生成物は、以下に例示する本発明の前駆体化合物のアミデート結合またはエステル結合の加水分解から得られるホスホネートである：例えば、HPMPC、6-アザ-HPMP

10

20

30

40

50

C、環状HPMPC、PMEA、PMEG、PMPDAP、PMPA、D4TMPI、D4AMPI、環状HPMPA、FPMPA、PMEDAP、PMEMAP、7-デアザ-8-アザ-FPMPA、7-デアザ-8-アザ-HPMPA、環状7-デアザ-8-アザ-HPMPA、7-デアザ-8-アザ-PMPA、8-アザ-FPMPA、8-アザ-HPMPA、環状8-アザ-HPMPA、8-アザ-PMPA、PMPG、PMPMAP、1-デアザHPMPA、環状1-デアザHPMPA、1-デアザPMPA、1-デアザPMPG、1-デアザPMPMAP、1-デアザPMPDAP、3-デアザHPMPA、環状3-デアザHPMPAまたは3-デアザPMPA。従って、本発明の抗体は、加水分解生成物と結合することなく前駆体と結合し得、前駆体と結合することなく加水分解生成物と結合し得、あるいはそれら双方と特異的に結合し得る。抗体は、天然に生じるヌクレオチドまたはヌクレオシドと交差反応しない。

本発明の免疫原は、タンパク質またはペプチドなどの免疫原性物質と関連する前駆体または加水分解生成物を含む。免疫原性物質は、アジュバント（例えば、フロイントアジュバント）、免疫原性タンパク質（例えば、ウイルス、細菌、酵母、植物および動物のポリペプチド）、特に、キーホールリンペットヘモシアニン、血清アルブミン、ウシチログロブリンまたは大豆トリプシンインヒビター、および免疫原性多糖類を含む。典型的には、前駆体または前駆体加水分解生成物の構造を有する化合物は、多官能性（通常、二官能性）の架橋剤を用いることによって、免疫原性ポリペプチドまたは多糖類と共有結合的に複合体化する。ハプテン免疫原を製造する方法は、本質的に慣用であり、そして免疫原性ポリペプチドなどにハプテンを複合体化させるためにこれまで用いられたあらゆる方法が、架橋に利用可能な前駆体の官能基または加水分解生成物の官能基を考慮すれば、本発明においても適切に用いられる。

典型的には、ポリペプチドは、アルキルまたは置換アルキルホスホネート部分よりもむしろ、化合物または加水分解生成物のヘテロ環塩基官能性部位と複合体化する。一般的に、その部位は、ヌクレオシドホスホネートのプリンまたはピリミジン部分に位置するアミノ基であり、その位置は、ピリミジンの5位（例えば、シトシンまたはウラシル）、プリン1位（例えば、アデノシンまたはグアニン）であり、そして糖または糖アナログに相当する環状構造を有する化合物および遊離の水酸基を有する化合物については、水酸基（通常、3'位または2'位）を介する。あるいは、前駆体化合物は、典型的には、ポリペプチド自身またはポリペプチドに共有結合した架橋官能性部位によりホスホネートをアミド化またはエステル化することによってホスホネートを介して架橋する。このように、 (L^1) (L^2) -P(O) -Z-B構造の L^1 または L^2 基は、免疫原性タンパク質（50以上のアミノ酸残基を有し、通常1000未満の残基を有する）またはペプチド（約5〜50のアミノ酸残基）であり得る。

複合体は、従来の様式に従って調製される。例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド、無水コハク酸または $alk\ N=C=N\ alk$ は、本発明の複合体を調製するのに有用である。複合体は、前駆体、その加水分解生成物、またはその双方を含む。通常、複合体は、加水分解生成物、すなわち生物学的活性薬剤を含む。その複合体は、出発物質および副成生物からクロマトグラフィーなどを用いて分離され、次いで滅菌フィルター処理され、そして保管用にバイアルに詰められる。

動物は、典型的には、1mgまたは1 μ gの複合体（それぞれ、ウサギまたはマウスに対し）をその3容量のフロイント完全アジュバントと組み合わせ、そして多くの部位にその溶液を皮内注射することにより免疫原性複合体またはその誘導体に対して免疫される。一ヶ月後、この動物は、最初の複合体量の1/5〜1/10の量のフロイント完全アジュバント（または他の適切なアジュバント）を、多くの部位に皮下注射することにより追加免疫される。7〜14日後、動物から採血し、そしてその血清は、所望の抗体力価についてアッセイされる。動物は、力価がプラトーになるまで追加免疫される。動物は、異なる架橋剤を介して異なるタンパク質と結合している前駆体または生成物あるいは双方の複合体で追加免疫するのが好ましい。任意に、ミョウバンのような凝集剤が免疫応答を増強するのに用いられる。

免疫処置後、モノクローナル抗体は、免疫された動物から免疫リンパ系細胞（典型的には、脾臓細胞またはリンパ節組織由来のリンパ球）を回収し、従来方法（すなわち、骨髓腫細胞との融合またはエプスタイン-バーウイルス形質転換）により不死化し、そして所望

10

20

30

40

50

の抗体を発現するクローンをスクリーニングすることにより調製される。KohlerおよびMilstein、Eur.J.Immunol.、(1976) 6:511によって最初に報告されたハイブリドーマ技術は、多くの特定の抗原に対する、高いレベルのモノクローナル抗体を分泌するハイブリッド細胞株を産生させるために、広く適用されてきている。

ある種の細胞を他の細胞と融合することは可能である。しかし、免疫化した抗体産生細胞およびミエローマの供給源は、同一種に由来するのが好ましい。

ハイブリッド細胞株は、インビトロで培養によって維持される。本発明の細胞株は、ヒポキサンチン-アミノプテリンチミジン (HAT) 培地で選択または維持される。しかし、樹立したハイブリドーマ細胞株は、栄養的に十分な様々な培地で維持され得る。分泌された抗体は、沈殿、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィーなどのような従来方法により培養物から回収される。本明細書中で記述される抗体もまた、IgG または IgM の精製の場合と同様の従来の方法に従って、プールされた血漿から免疫グロブリンを精製するために今まで用いられてきた方法、例えば、エタノールまたはポリエチレングリコール沈殿方法によりハイブリドーマ細胞培養物から回収される。精製された抗体は、滅菌フィルター処理され、そして任意に試験試料の診断アッセイに用いられる、検出可能なマーカー（例えば、酵素またはスピン標識）と複合体化される。

本発明の抗体は、任意の動物種から得られるが、通常は、ネズミまたはラットから得られる。所望の特異性および親和性を有するモノクローナル抗体が得られると、抗体の他の従来の改変は、本発明の範囲内である、例えば、動物抗体の相補性決定領域は、必要とされる多くのフレームワークドメインと共に、別の動物種または動物クラスの抗体に置き換えられ、クラス同士が交差したキメラ抗体または種同士が交差したキメラ抗体を産生する。モノクローナル抗体のフラグメントまたは他のアミノ酸配列突然変異体もまた、本明細書で用いられる抗体という用語の意味の範囲内に含まれる（例えば、Fab、Fab' または (Fab')₂ フラグメント、一本鎖抗体、二特異性または多特異性抗体など）。

本発明の抗体は、あらゆる適切なクラスまたはイソタイプ（例えば、IgG、IgM、IgA、IgD または IgE）由来のものである、それらは、補体結合または ADCC に関与してもよく、関与しなくてもよい。

典型的には、免疫原と結合し得るハイブリドーマは、必要な程度の親和性を有する典型的な試験試料（血漿、血清など）中のハプテン自体への結合能についてスクリーニングされる。所望の親和性は、抗体に意図された用途に依存するが、従来の競合タイプ ELISA またはラジオイムノアッセイ、あるいは従来の EMIT 免疫アッセイにおいて十分に機能しなければならない。

本発明の抗体は、標識された形態の前駆体またはその加水分解生成物と組み合わせて上記のようなアッセイに用いられる。あるいは、抗体は標識される。適当な標識は周知であり、放射性同位体、酵素、安定遊離ラジカル、蛍光体、化学発光部位およびアッセイで用いる共有結合性複合体を調製するためにこれまで用いた他の検出可能な基を含む。標識をリガンドアミノ基、あるいはポリペプチドのアミノ酸側鎖またはアミノ酸末端に結合させる方法は、公知であり、そして本発明での使用に適している。他の適当な結合方法は、当業者に明らかである。

本明細書において抗体および標識されたリガンドは、任意に、治療薬剤のモニターまたは評価するために使用されるキット、あるいはプロセス品質管理のためのキットに組み立てられ、そして従来の方法で用いられる。

診断への適用。本明細書に記載された新規な化合物は、オリゴヌクレオチドプローブの検出可能な標識を調製する際の、中間体として有用である。この化合物は二価酸まで加水分解され、二リン酸化され、そして次に従来の酵素的または化学的手段によってオリゴヌクレオチドへ組み込まれる。組み込まれた本発明のヘテロ環塩基は、一般的にヘテロ環塩基対に関与することが可能であり、それ故その相補的配列に対するオリゴヌクレオチドの結合を実質的に干渉しない (E.DeClerq (1993) 3:85~96) ; それは、相補的配列へのオリゴヌクレオチドの結合を干渉すべきであり、ヌクレオチドアナログは、オリゴヌクレオチド標識に対して無害の位置であり、そして従来部位である最終 3' 末端残基として組み

10

20

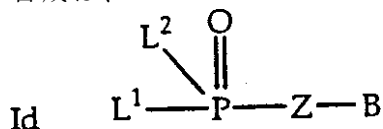
30

40

50

込まれる。オリゴヌクレオチド中のヌクレオチドアナログ化合物は、あらゆる手段（例えば、NMR、免疫、蛍光または放射性標識検出法）によって検出される。

ビスアミデート合成．式Idで示されるビス-ホスホロアミデートヌクレオチドアナログの合成は、



（ここで、 L^1 および L^2 は同一であり、そしてそれらはアミノ酸、ジペプチド、トリペプチドまたはオリゴペプチド（4，5または6アミノ酸残基）である）以下に例示するようなヌクレオチドアナログを、対応するビスホスホロアミデート化合物へ直接転化することによって行う：PMEA、HPMPC、HPMPA、PMEG、FMPA、PMPDAP、9- [2,3-ジデオキシ-2,3-ジデヒドロ-4-ホスホノメトキシ- β -D-エリスロフラノシル] アデニン（D4AMPI；登録番号132178-53-1）、1- [2,3-ジデオキシ-2,3-ジデヒドロ-4-ホスホノメトキシ- β -D-エリスロフラノシル] チミン（D4TMPI；登録番号132178-49-5）など。 L^1 は、タンパク質、アミノ酸、ジペプチド、トリペプチドまたはオリゴペプチド（4～6のアミノ酸残基）であり、 R^4 により遊離の α -カルボキシル基でエステル化される。適切な R^4 基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、フェニル、ベンジル、*N*-エチルモルホリノ、ピバロイルオキシメチルなどを含む。アミノ酸は、脂肪族または芳香族の側基（例えば、ala、phe、pro、leu、ile、met、trpなど）を含有し得、あるいは脂肪族または芳香族の側基を有するアミノ酸を含むジペプチド（例えば、gly-gly、ala-ala、gly-ala、ala-gly、phe-gly、gly-phe、ala-phe、phe-ala、leu-ala、ala-leuなど）を含有し得、あるいは、脂肪族または芳香族の側基を有するアミノ酸を含むトリペプチドであり、あるいは、脂肪族または芳香族の側基を有するアミノ酸を含むオリゴペプチドである。

方法は、本明細書に記載された全てのヌクレオチドアナログについて適切である。合成は、非求核性の有機塩基（例えば、トリエリルアミン）（約3～10当量）を任意に含む溶媒（例えば、乾燥ピリジンまたはDMF（ジメチルホルムアミド））に、ヌクレオチドアナログおよび約2当量の L^1 種を加え、懸濁することにより行われる。脱水工程は、記載の反応（Mukaiyama、T.ら、*J. Am. Chem. Soc.* (1972) 94：8528～8532）の改変により行われる。つまり、ピリジン中のトリフェニルホスフィン（登録番号603-35-0；Aldrich）および2,2'-ジピリジルジスルフィド（2～4当量、登録番号2127-03-9；Aldrich）の1：1混合物を、ヌクレオチドアナログ／アミノ酸混合物に添加し、そして（a）約4～16時間室温で攪拌する、または（b）約4～16時間、60℃～100℃（60℃と100℃との間で70°、80°または90℃のように温度幅を1℃単位に設定された任意の温度を含む）に加熱することにより行われる。次に、得られた反応混合物を濃縮し、そして最終的なビス-アミデート生成物を回収し、そして従来方法に従って精製する。

多くのアミデート生成物を合成するのに適したもう一つの反応は、EP 481 214に記載されるように、ヌクレオチドアナログホスホネートを溶媒（DMF）中の塩化チオニルと反応させることによる対応するクロリデートへの転化である。次いで、遊離のアミンを有するアミノ酸、ジペプチドまたはその他の分子がクロリデートと反応することにより、対応するビス-アミデートが得られる。

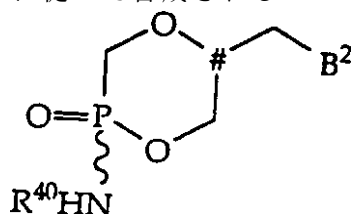
アミノ基、グアニジノ基またはカルボキシル基を含むアミノ酸（例えば、lys、arg、his、asn、gln、lys-lys、arg-arg、lys-argなど）を有する化合物（式Id）の合成は、同一の方法で行われるが、この場合、保護されたアミンまたはカルボキシル基を用いる。保護されたビス-アミデート化合物を合成した後、保護基は、従来方法に従って除去される。適切な保護基は周知であり、アミン基を保護するために

-tシル、BOC（*t*-ブトキシカルボニル）およびFMOC（フルオレンメトキシカルボニル）のような酸不安定基を含む。*t*-ブチル、メチル、エチル、ベンジルなどの基はカルボキシル基を保護するのに用いられ得る。これらの基は、酸、塩基または水素化条件下で除去され得、あるいは従来方法に従ってエステラーゼにより除去され得る。

アミノ酸（例えば、tyr、cys、serおよびthr）を有する化合物（式Id）の合成は、当該分野で公知の保護基を用いて任意に水酸基またはチオール基を保護することにより行われる。例えば、ser、thrまたはtyrの水酸基は、ベンジル、エチルなどを用いて保護され得、そしてcysのチオール基は、トリチル、p-メチルベンジルなどを用いて保護され得る。保護基の選択は、特定の保護基を除去するために用いられる条件に対するビス-アミデートの安定性に依存する。適当な保護基は、当業者が通常の方法を用いることにより選択または決定され得る。

ジペプチドまたはトリペプチド種は、公知の運搬特性および／または腸粘膜または他のタイプの細胞への運搬に影響し得るペプチダーゼの感受性に基づいて選択され得る。 α -アミノ基を有さないジペプチドおよびトリペプチドは、腸粘膜細胞の刷子縁（brush border）膜に見られるペプチド運搬体についての運搬基質である（Bai, J.P.F., *Pharm Res* (1992) 9: 969~978)。従って、運搬能を有するペプチドは、ビスアミデート化合物のバイオアベイラビリティを増強するのに用いられ得る。D配置において1以上のアミノ酸を有するジまたはトリペプチドもまた、ペプチド運搬体と適合性であり、ビスアミデート化合物に利用され得る。D配置のアミノ酸は、アミノペプチダーゼN（EC 3.4.11.2）のような刷子縁に共通のプロテアーゼによる加水分解に対する、ジ-またはトリペプチダーゼの感受性を低下させるのに用いられ得る。加えて、アミノ酸残基を有するジ-またはトリペプチダーゼは、腸管の内腔に見られるプロテアーゼによる加水分解に対するそれらの相対的耐性に基づいて選択され得る。例えば、aspおよび／またはgluを有さないトリペプチドまたはオリゴペプチドは、アミノペプチドA（EC 3.4.11.7）の貧基質であり、そして疎水性アミノ酸（leu、tyr、phe、val、trp）のN-末端側にアミノ酸残基を有さないジ-またはトリペプチドは、エンドペプチド24.11（EC 3.4.24.11）の貧基質であり、一方、遊離のカルボキシル末端の最後から二番目の位置にあるpro残基を有さないペプチドは、カルボキシペプチダーゼP（EC 3.4.17）の貧基質である。同様の考え方が、細胞質、腎性、肝性、血清、または他のペプチダーゼによる加水分解に対する相対的耐性あるいは相対的感受性のいずれかを有するペプチドの選択にも適用され得る。

N-アルキルアミンアミデート（ここで、 -NHR^{40} は、リン原子に結合しており、そして R^{40} は、 C_{4-16} のアルキルを含む C_{1-20} のアルキルである。）の合成は、本質的に報告された方法（Saito *Chem.Pharm.Bull.* (1991) 39: 3207）に従って行われる。このように、例えば、構造（ R^{40}HN ）（ L^1 ）P（O）-Z-B²または以下に示す構造を有する化合物は、この合成法に従って合成される：



ここで、 B^2 はBまたは B^1 である。

アミデート-エステル合成．混合アミデート-エステルヌクレオチドアナログアミデート（式Id）（ここで、 L^1 は、アミノ酸エステルであり、そして L^2 は式OR、SRまたは OR^{31} の基である）の合成は、ヌクレオチドアナログ（例えば、PMEA、HPMPC、HPMPA、PMEG、FMPA、PMPDAP、D4AMPI、D4TMPIなど）ジ-またはビス-エステルを対応する混合エステル-ホスホロアミデート化合物に転化することにより行われる。ビスエステルは、アンモニアのような塩基で処理して一つのエステル基を除去することにより、モノエステルに転化される。次いで得られたモノエステルは、ビスアミデート化合物の合成の記載のようにして、混合アミデート-エステルへ転化される。

ビスエステル合成．式（RO）₂P（O）-Z-Bのビスエステルは、一般的に、EP 481 214に記載のようにはまたはMukaiyama, T.ら、*J Am Chem Soc* (1972) 94:8528~8532に記載のようにして合成される。ジアルキルホスホネートエステルは、（Cl）₂P（O）-Z-Bのようなジクロロホスホネート（クロリデート）を、アルコール（または、アミン）と反応させて対

応するジアルキルエステル（または、ジアルキルアミド）に転化することにより合成される（Quast, H.ら、Synthesis (1974) 7: 489~490; Quast, H.ら、Synthesis (1974) 7:490; Moedritzer, K.ら、Synth Reac Inorg Met-Org Chem (1974) 5:417~27; Moedritzer, K., Chem Abs 82:86340; Stowell, M.H.B.,らTet Lett (1990) 31:3261~3262)。モノアルキルエステル（または、モノアルキルアミド）は、二置換ホスホネートを、塩基（NaOH、KOHなど）中で加水分解することによって得られる。二置換ジアシルオキシアルキルホスホネートは、置換クロロメチルエステル（R-C(O)-O-CH(R)-Cl）と非置換ホスホネートの反応によって得られる。対応する一置換アシルオキシアルキルホスホネートは、酸または塩基中の加水分解により得られる。

(RO)₂P(O)-CH₂-O-CH(CH₂OH)-CH₂-のような遊離の水酸基を有するZ構造の合成では、たいいていベンジル、アセチル、トリチル、ジメトキシトリチルなどのような保護基により水酸基が保護される。

アリール、置換アリール、アルキル-アリールまたは置換アルキル-アリール（例えば、フェニル、アルコキシフェニル、ベンジル、アルコキシベンジル）を有するビスエステルもまた、上記のように、アセトニトリルのような溶媒中で(OH)₂P(O)-B-Zを塩化チオニルおよびDMF（触媒量）と反応させることによって合成される。次に、得られたジクロリデート、P(O)(Cl)₂-Z-Bを、水素化ナトリウムまたは水素化カリウムおよびアルコール（例えば、フェノール、ベンジルアルコールなど）との反応で得られたナトリウムアルコキシドまたはカリウムアルコキシドまたはナトリウムアリールオキシドまたはカリウムアリールオキシドの約4、5または6当量と、THFまたはアセトニトリルのような溶媒中、低温条件（約-70℃より低く、約-76℃~-78℃が好ましい）下で反応させる。

cHPMPCおよび他のcHPMPの環状アナログは、遊離のヒドロキシホスホン酸から多くの方法により調製される。これらの方法は、DMF中のDCCによる処理、ビルスマイヤー（Vilsmeier's）試薬（ClCH=N(CH₃)₂Cl）を用いる反応、またはそれ自体は公知のホスフェート活性化法を含む。対応するホスホネートヌクレオチドアナログからのcHPMPの調製についての本発明の1つの実施様態においては、ホスホネートは、(a) ClCH=N(CH₃)₂Clで処理され、ホスホニルクロリデートを生成し、そして(b) ホスホニルクロリデートは、任意に、アルコールまたはアミンのような求核試薬と反応して上記中間体の一つを生成する（低温下が望ましい、例えば、約-20℃未満）。次の工程では、工程(a)または工程(b)の生成物は、それぞれ加水分解またはプロトノリシス（protonolysis）（典型的には、酸プロトノリシス）に供され、その結果、cHSNA（工程(a)の生成物の処理）またはその中間体（工程(b)の生成物の処理）が得られる。ビルスマイヤー試薬は、SOCl₂、PCl₅、POCl₃、COCl₂などとDMFと組み合わせることによりインサイチュで都合良く生成される。都合の良いことには、工程(a)の生成物は、求核試薬と反応する前に反応混合物から精製も分離もされず、合成経路上経済的に明らかな利点を有する。構造(Ia)および(Va)の化合物は、同様の方法（例えば、DMF中のDCC処理）により非環状相応物（counterpart）から容易に得られる。

cHPMPの置換および非置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、および他のL¹エステルおよびアミデートは、典型的には、以下の方法に従い合成される：適当なHPMP化合物をSOCl₂/DMFと反応させて、活性化塩化ホスホニル（スキーム1参照）を生成し、次に、対応する求核試薬（例えば、アルコキシド、フェノレート、アミンなど）と処理して保護された中間体であるホルムアミジンを生成し、続いて目標化合物に加水分解する。あるいは、エステルはまた、スキーム2に記載のようにして調製され得る。N-およびO-保護した中間体であるホスホン酸ジエステルは、公知の方法により3つの基本成分（three building blocks）から得られる。次いで、N-、O-保護基は除去され、さらに、ホスホン酸ジエステル3は、NaHで処理することにより環化され、目標化合物4が得られる。cHSNAエステルの3番目の合成方法は、ハロゲン化アルキル、トシレート（tosylates）、ジアゾアルカンなどのような一般的なアルキル化剤D¹L（ここでLは脱離基）を用いた、cHSNAのアルキル化を伴う（スキーム3）。この方法は、cHSNAを対応するハロゲン化アシルオキシアルキルで処理することにより、アシルオキシア

10

20

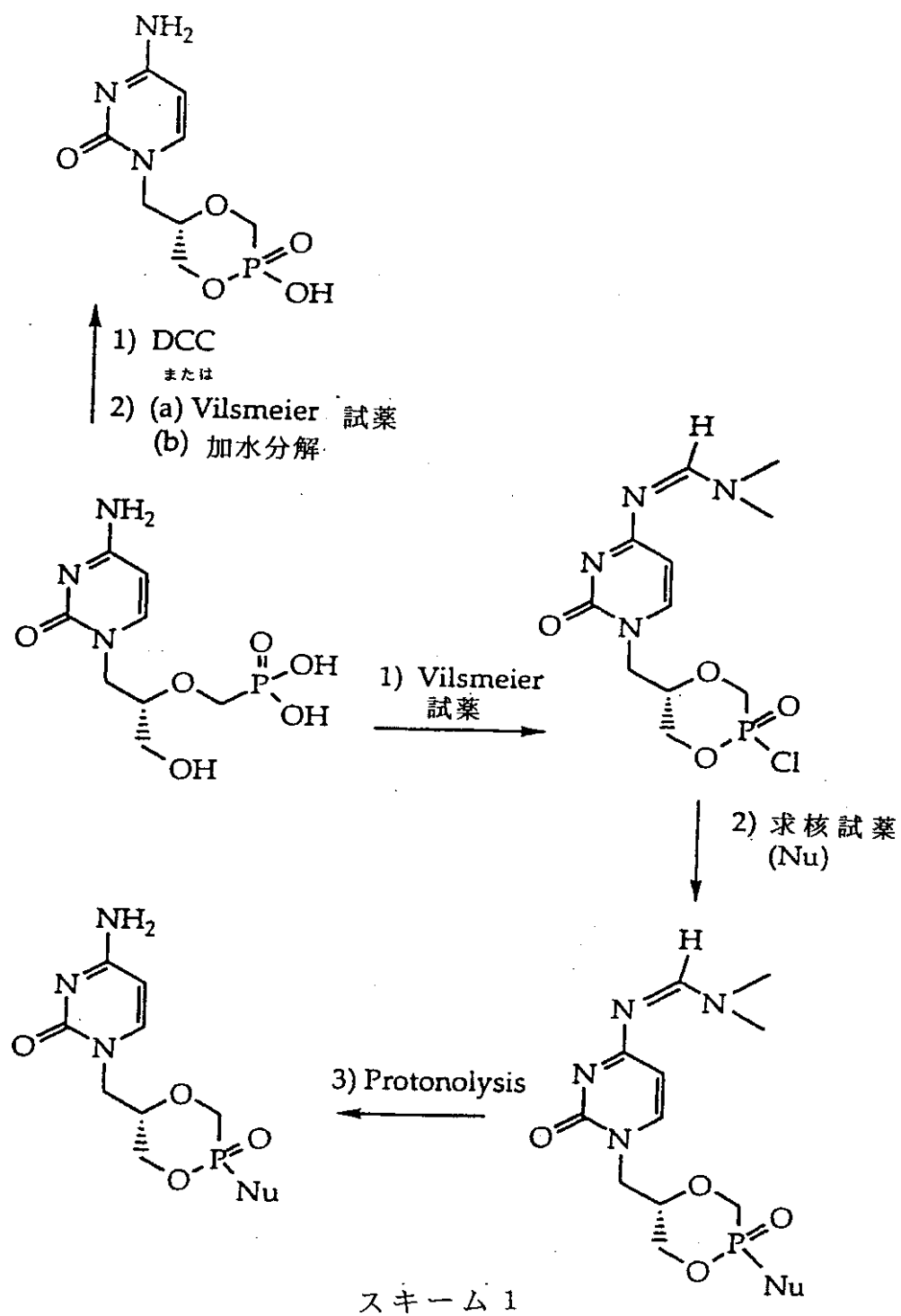
30

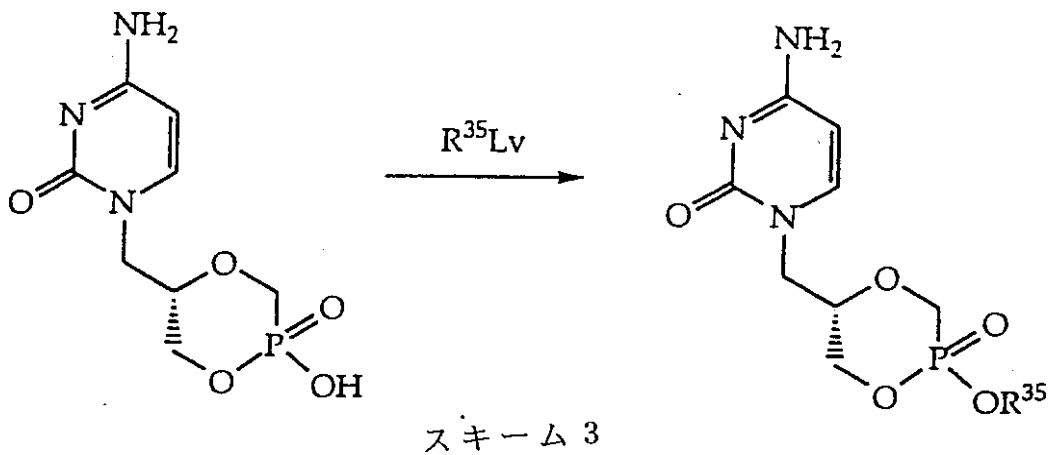
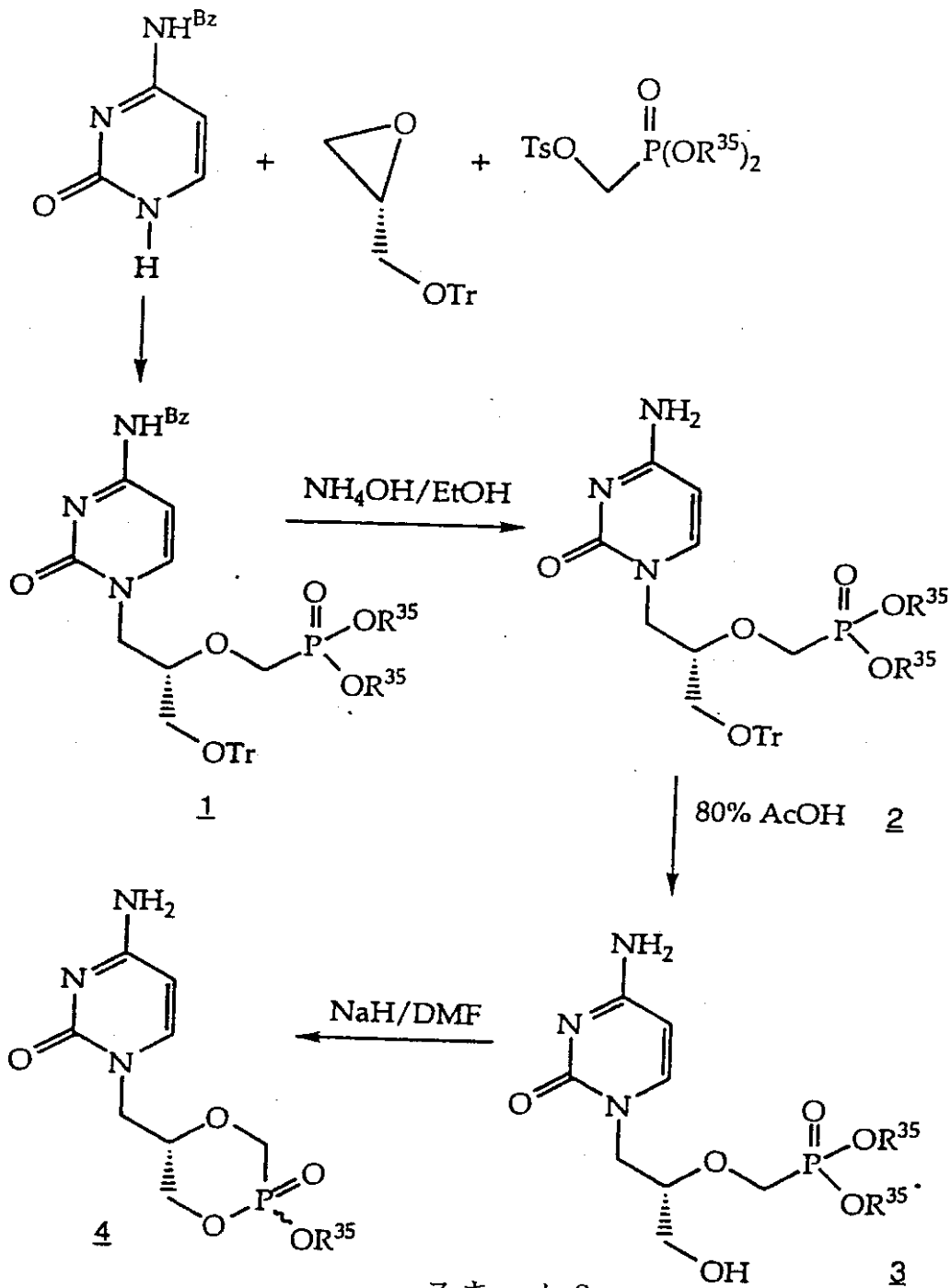
40

50

ルキルエステルを調製するのに特に有用である。cHPMPのアシルオキシアルキルエステルの調製の具体的な方法は、実施例12でさらに詳細に示すように、DCCおよび $R^{45}C(O)OCH_2Cl$ を環状化合物と反応させる。しかし従来の方法と対照的に、DCC： $R^{45}C(O)OCH_2Cl$ 、環状HPMPの化学量論比は、1～2:1～2:1である。反応物をこのような低い比率で使用するにより、Bの環外アミノ基との副反応を減少させ、それにより大きく収率を改善することができる。 R^{45} は、Hであるか、あるいは非置換の、もしくはOH、O、Nおよびハロゲンから成る群から独立して選択される置換基により置換された $C_3\sim C_{12}$ のアルキル、非置換の、もしくはOH、O、Nおよびハロゲンから成る群から独立して選択される置換基により置換された $C_3\sim C_6$ のアリール、または非置換の、もしくはOH、O、Nおよびハロゲンから成る群から独立して選択される置換基により置換された $C_3\sim C_9$ のアリールアルキルである。

以下のスキームの各々は、ヌクレオチドアナログとしてのHPMPCを例示している。しかし、あらゆるBが、シトシンの代わりに用いられる（ただし環外オキソまたはアミノ基は、保護が必要である）。また、Bが環外アミンを全く含まない場合は、スキーム1の工程3は省略される。





環状HPMPエステルを合成する第3の方法は、アルキルハライド、トシレート、ジアゾアル

10

20

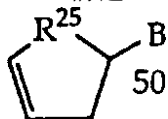
30

40

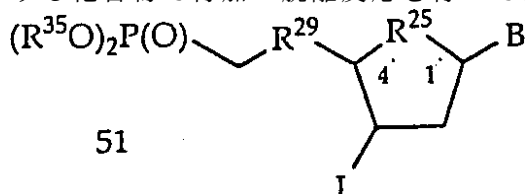
50

カンなどのような通常のアシル化剤 $R^{35}Lv$ (ここで Lv は脱離基である) を用いるスキーム 3 に示されるような環状HPMPエステルのアルキル化を伴う。この方法は、環状HPMP (cHPMP) を対応するアシルオキシアルキルハライドで処理することによるアシルオキシアルキルエステルの調製に特に有用である。

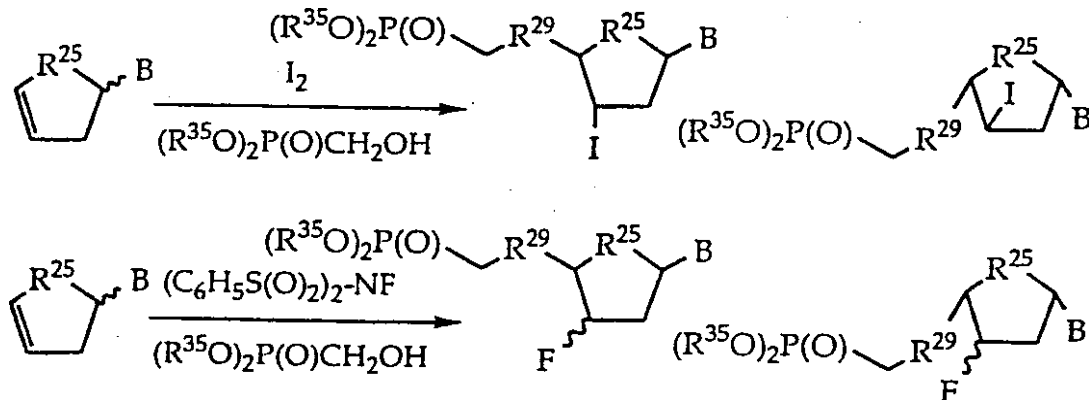
Z が構造 V でありそして R^{25} および R^{29} が酸素である場合の化合物は、構造 50 の化合物



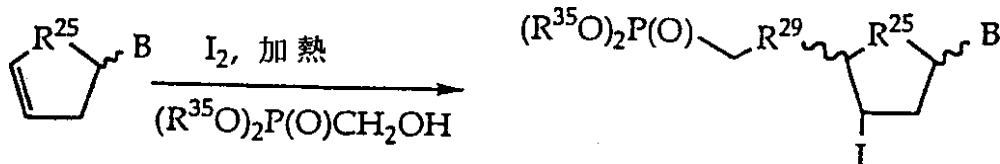
($B = \text{アデニン (EP 398 231)}$ について上述) を用いて、有機溶媒 (例えば、アセトニトリルまたは塩化メチレン) 中、約 $15 \sim 24^\circ\text{C}$ でヨウ素 (約 2 当量) および構造 $(R^{35}O)_2P(O) - CH_2 - OH$ (ここで、 R^{35} は R または R^{31} (以下に規定される) である) を有する化合物で付加-脱離反応を行って、構造 51



の 3-ヨードホスホネートジエステルを得、次いでこれをメタノールまたはテトラヒドロフランのような無水有機溶媒中、室温で約 2~12 時間、5 当量のナトリウムメトキシドまたは DBU のような塩基を用いる反応により脱離して、対応する構造 V の化合物を得る。以下のスキームは、3' 位にフッ素またはヨウ素を有する中間体の合成を示す。この中間体は、塩基による脱離により構造 V の化合物に変換される。N-フルオロジベンゼンスルホンアミドは、市販されている (Aldrich)。B および 4' 位のホスホネートエステル置換基が両方とも上または下にある (すなわち、1' 位および 4' 位の置換基はお互いのシスの関係にある) 構造 V の化合物は、対応する構造 50 の反応物を用いて以下のように得られる。



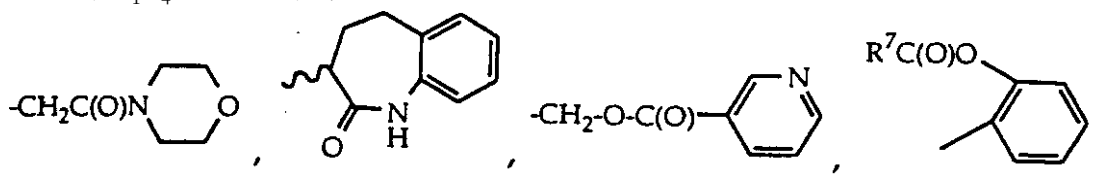
ヨウ素との反応を高温 (約 $50 \sim 80^\circ\text{C}$ 、通常約 $60 \sim 70^\circ\text{C}$) で行う場合、スケールミック (scalemic) 中間体が以下のように生成する。



次いで、この中間体を、対応する構造 V の化合物に変換し、そして種々のシスおよびトランス異性体を、HPLC、RPLC または結晶化のような標準方法を用いて分離し得る。

典型的なエステルは、 $(R^{31}O)_2P(O) - Z - B$ 、 $(RO)(R^{31})P(O) - Z - B$ 、または $(RO)_2P(O) - Z - B$ の式のエステルである。ここで、 R^{31} は、独立して、2,3-ジヒドロ-6-ヒドロキシインデン、セサモール、カテコールモノエステル、 $-CH_2 - C(O) - N(R^7)_2$ (ここで、各 R^7 は同じまたは異なる)、 $-CH_2 - S(O)(R^7)$ 、 $-CH_2 - S(O)_2(R^7)$ 、 $-CH_2 - CH(OC(O)CH_2R^7) - CH_2(OC(O)CH_2R$

⁷⁾、コレステリル、5個または6個の炭素の単糖、二糖、あるいはオリゴ糖（3～9の単糖残基）、エノールピルベート（ $\text{HOOC}-\text{C}(=\text{CH}_2)\text{O}$ ）、グリセロール、 α -D- β -ジグリセリド（ここで、グリセリド脂質を含む脂肪酸は、一般に、天然に存在する飽和または不飽和 C_{6-26} 、 C_{6-18} 、または C_{6-10} 脂肪酸、例えばリノール酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、パルミチン酸、リノレン酸などの脂肪酸である）、トリメトキシベンジル、トリエトキシベンジル、2-アルキルピリジニル（ C_{1-4} アルキル）、



10

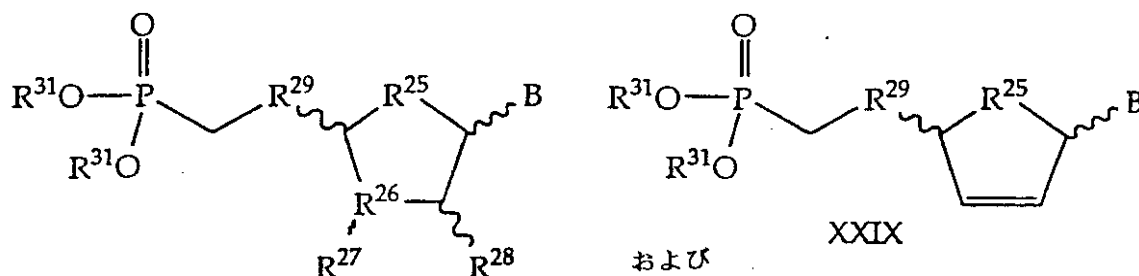
C_3 - C_6 アリール（フェニル、2-および3-ピロリル、2-および3-チエニル、2-および4-イミダゾリル、2-、4-および5-オキサゾリル、3-および4-イソオキサゾリル（isoxazoly1）、2-、4-、および5-チアゾリル、3-、4-、および5-イソチアゾリル、3-および4-ピラゾリル、2-、3-、および4-ピリジニル、ならびに2-、4-、および5-ピリミジニルを包含する）であって、 C_3 - C_6 アリールは、3、4、または5個のハロゲン原子あるいは以下から選択される1つもしくは2つの原子または基により置換される：ハロゲン、 C_1 - C_{12} アルコキシ（メトキシ、エトキシ、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-、および3,5-ジメトキシ、ならびに2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-、および3,5-ジエトキシ置換フェニルを包含する）、シアノ、ニトロ、OH、 C_1 - C_{12} ハロアルキル（1個～6個のハロゲン原子）、 C_1 - C_{12} アルキル（メチルおよびエチルを包含する）、 C_2 - C_{12} アルケニル、または C_2 - C_{12} アルキニル；あるいは、 R^{31} は、 C_1 - C_4 アルキレン- C_3 - C_6 アリール（ベンジル、 $-\text{CH}_2$ -ピロリル、 $-\text{CH}_2$ -チエニル、 $-\text{CH}_2$ -イミダゾリル、 $-\text{CH}_2$ -オキサゾリル、 $-\text{CH}_2$ -イソオキサゾリル、 $-\text{CH}_2$ -チアゾリル、 $-\text{CH}_2$ -イソチアゾリル、 $-\text{CH}_2$ -ピラゾリル、 $-\text{CH}_2$ -ピリジニル、および $-\text{CH}_2$ -ピリミジニルを包含する）であって、 C_1 - C_4 アルキレン- C_3 - C_6 アリールは、3～5個のハロゲン原子あるいは以下から選択される1つもしくは2つの原子または基によってアリール部分が置換される：ハロゲン、 C_1 - C_{12} アルコキシ（メトキシおよびエトキシ）、シアノ、ニトロ、OH、 C_1 - C_{12} ハロアルキル（1個～6個のハロゲン原子； $-\text{CH}_2$ - CCl_3 を包含する）、 C_1 - C_{12} アルキル（メチルおよびエチルを包含する）、 C_2 - C_{12} アルケニル、または C_2 - C_{12} アルキニル。コレステリル、糖質、および他の部分を反応基に結合するための方法が、記載されている（Hadfield Adv. Pharmacol. Chemother. (1984) 20:21；Gouyette Tet. Lett. (1989) 30:6019；Ksander J. Med. Chem. (1994) 37:1823）。

20

30

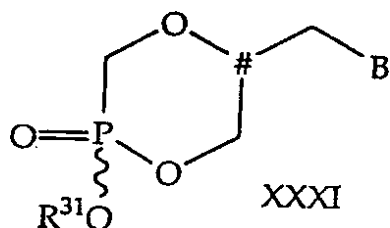
化合物は、混合アミデートエステル（mixed amidate-ester）ヌクレオチドアナログアミデートの合成における中間体として、またはいくつかの場合ではそれ自体薬剤として用いられる。さらに典型的なエステル化合物は、式 $(\text{R}^{31}\text{O})_2\text{P}(\text{O})-\text{Z}^1-\text{B}$ または $(\text{RO})(\text{R}^{31}\text{O})\text{P}(\text{O})-\text{Z}^1-\text{B}$ を有する。ここで、 Z^1 は、以下に示される構造のサブ構造を表すように規定される；

$(R^{31}O)_2P(O)-CH_2-O-CH_2-CH_2-B$, $(R^{31}O)_2P(O)-CH_2-O-C\equiv H(CH_2OH)-CH_2-B$, $(R^{31}O)_2P(O)-CH_2-O-C\equiv H(CH_3)-CH_2-B$, $(R^{31}O)_2P(O)-CH_2-O-C\equiv H(CH_2F)-CH_2-B$, $(R^{31}O)_2P(O)-CH_2-O-C\equiv H(CH=CH_2)-CH_2-B$, $(R^{31}O)_2P(O)-CH_2-O-C\equiv H(CH_2N_3)-CH_2-B$,



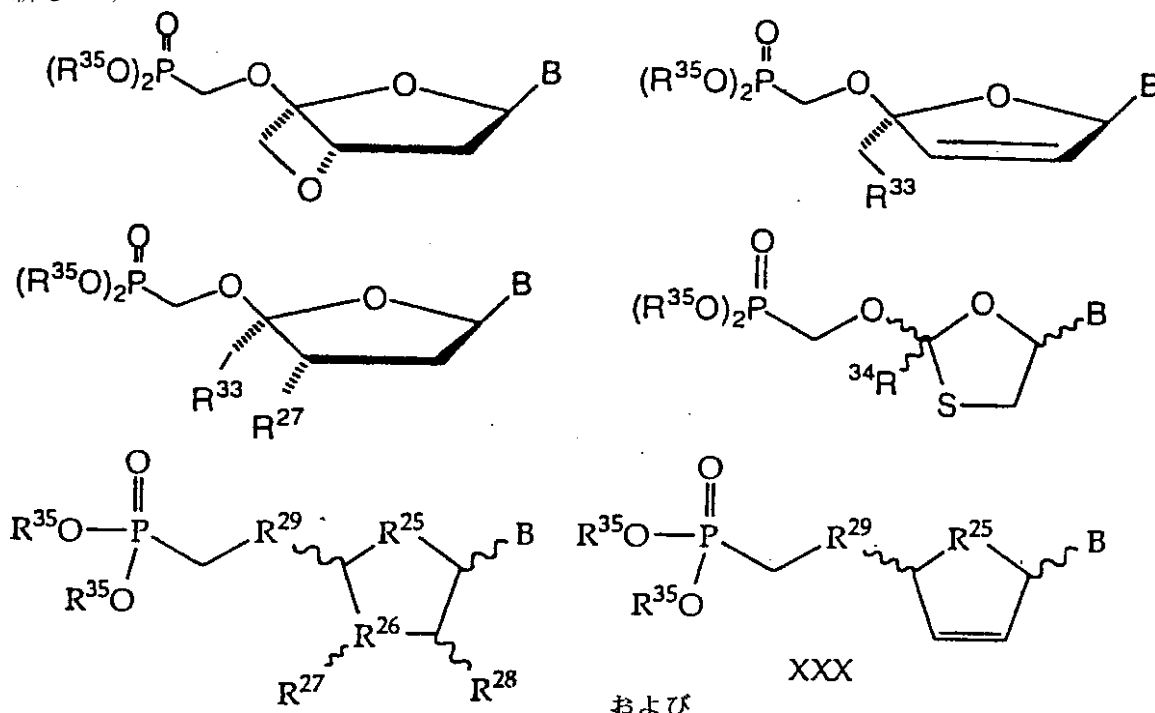
10

ここで、C[#]、R²⁵~R²⁹、R³¹およびBは、先に定義された意味を有する。但し、PMEAビス(4-ニトロベンジルエステル)およびPMEAビス(4-トリフルオロメチルエステル)は除かれ、そして構造XXIXについてはR²⁹およびR²⁵は両方ともOである。さらなるエステルおよびヌクレオチド化合物は、式



20

であり、ここで、#と記された炭素原子に結合した置換基は、R、S、またはRS配置にあり、そしてR³¹およびBは先に定義されている。下式のヌクレオチドおよびエステルは、新しい；



30

40

ここで、#、B、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³¹、R³³、およびR³⁴は、同様の規定であり、R³⁵は、RまたはR³¹として規定され、そして構造XXXにおいて、R²⁹がCH₂またはOでありかつR²⁵がCH₂またはOである場合、R³⁵はHまたはC₁-C₆アルキルでない。R³⁵を有する化合物は、R³⁵が両方ともHおよび薬学的に許容可能な塩を含むそれらの塩である種を包含する。

50

例示的な R^{31} は、2-、3-および4-アルコキシフェニル (C_1-C_{12} アルキルを含む2-、3-および4-メトキシフェニルならびに2-、3-および4-エトキシフェニル)、2-、3-および4-カルボエトキシフェニル、2-および3-カルボエトキシ-4-ヒドロキシフェニル、2-および3-エトキシ-4-ヒドロキシフェニル、2-および3-エトキシ-5-ヒドロキシフェニル、2-および3-エトキシ-6-ヒドロキシフェニル、2-、3-および4-O-アセチルフェニル、2-、3-および4-ジメチルアミノフェニル、2-、3-および4-メチルメルカプトフェニル、2-、3-および4-ハロフェニル (2-、3-および4-フルオロフェニルおよび2-、3-および4-クロロフェニル)、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-および3,5-ジメチルフェニル、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-および3,5-ビスカルボキシエチルフェニル、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-および3,5-ジメトキシフェニル、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-および3,5-ジハロフェニル (2,4-ジフルオロフェニルおよび3,5-ジフルオロフェニル)、2-、3-および4-ハロアルキルフェニル (1～5個のハロゲン原子、 C_1-C_{12} アルキルを含む4-トリフルオロメチルフェニル)、2-、3-および4-シアノフェニル、および2-、3-および4-ニトロフェニル、2-、3-および4-ハロアルキルベンジル (1～5個のハロゲン原子、 C_1-C_{12} アルキルを含む4-トリフルオロメチルベンジル)、 α -D-ガラクトース、 α -D-グルコース、 α -D-フルクトースを包含する。式 $(OR^{31})(OR^{31})P(O)-Z-B$ および $(OR)(OR^{31})P(O)-Z-B$ のビスエステルは新規であり、そして本発明の混合アミデートエステルヌクレオチドアナログアミデートの合成における中間体として有用である。これらの化合物はまた、それ自体抗菌剤として直接使用され得る。表5に、構造 $(OR^{35})_2P(O)-Z-B$ を有する化合物の例示的なビスエステルの基を載せる。これは、構造 $(OR^{31})_2P(O)-Z-B$ の新規化合物を包含する。

10

20

表 5

OR ^{35*}	-P(O)-Z-B**	
1 -O-C ₆ H ₄ F	1 -P(O)-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -B	
2 -O-C ₆ H ₃ F ₂	2 -P(O)-CH ₂ -O-C#H(CH ₂ -OR ⁴)-CH ₂ -B	
3 -O-C ₆ H ₄ -OCH ₃	3 -P(O)-CH ₂ -O-C#H(CH ₃)-CH ₂ -B	
4 -O-C ₆ H ₃ -(OCH ₃) ₂	4 -P(O)-CH ₂ -O-C#H(CH ₂ F)-CH ₂ -B	
5 -O-C ₆ H ₄ -OC ₂ H ₅	5 -P(O)-CH ₂ -O-C#H(CH=CH ₂)-CH ₂ -B	10
6 -O-C ₆ H ₃ -(OC ₂ H ₅) ₂	6 -P(O)-CH ₂ -O-C#H(CH ₂ N ₃)-CH ₂ -B	
7 -O-CH ₂ -C ₆ H ₄ F	7 **	
8 -O-C ₆ H ₄ -(C(O)-O-C ₂ H ₅) ₂	8 **	
9 -O-C ₆ H ₄ -C(O)-O-C ₂ H ₅		
10 -O-C ₆ H ₃ -(O-C(O)-CH ₃) ₂		
11 -O-C ₆ H ₃ -C(O)-O-C ₃ H ₇		
12 -O-CH ₂ -C ₆ H ₄ -O-CO-CH ₃		20
13 -O-C ₅ H ₄ N		
14 -O-C ₆ H ₃ -(OC ₂ H ₅)(OH)		
15 -O-C ₆ H ₅		
16 -O-CH ₂ -O-C(O)-C(CH ₃) ₃		
B		
1 アデニン-9-イル		
2 グアニン-9-イル		
3 シトシン-1-イル		30
4 2,6-ジアミノプリン-9-イル		
5 2-アミノプリン-9-イル		
6 チミジン-1-イル		
7 5-フルオロシトシン-1-イル		

* 一置換フェニルおよびベンジル化合物（すなわち、R³⁵番号1、3、5など）は、2-、3-および4-置換化合物を包含し、そして二置換フェニル化合物（すなわち、R³⁵番号2、4、6など）は、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-および3,5-置換化合物を含む。

** 構造=P(O)-は、2つの結合がOR³⁵で占められていることを示す；Z構造7は、R²⁵およびR²⁹がOであり、R²⁶がSであり、R²⁷がなく、そしてR²⁸がHである式IVであり、そして(+)および(-)エナンチオマーを含む；構造8は、R²⁵およびR²⁹がOである式Vである。

表5に記載の化合物は、本明細書において、R³⁵、Z、Bの変換に従って、(OR³⁵)₂（ここで、各R³⁵は同じである）、Z、およびBに割り当てられた数字により表される。例

示的な化合物には、以下が挙げられる：

1.1.1, 2.1.1,
3.1.1, 4.1.1, 5.1.1, 6.1.1, 7.1.1, 8.1.1, 9.1.1, 10.1.1, 11.1.1, 12.1.1, 13.1.1, 14.1.1, 15.1.1,
16.1.1, 1.2.1, 2.2.1, 3.2.1, 4.2.1, 5.2.1, 6.2.1, 7.2.1, 8.2.1, 9.2.1, 10.2.1, 11.2.1, 12.2.1,
13.2.1, 14.2.1, 15.2.1, 16.2.1, 1.3.1, 2.3.1, 3.3.1, 4.3.1, 5.3.1, 6.3.1, 7.3.1, 8.3.1, 9.3.1,
10.3.1, 11.3.1, 12.3.1, 13.3.1, 14.3.1, 15.3.1, 16.3.1, 1.4.1, 2.4.1, 3.4.1, 4.4.1, 5.4.1, 6.4.1,

7.4.1, 8.4.1, 9.4.1, 10.4.1, 11.4.1, 12.4.1, 13.4.1, 14.4.1, 15.4.1, 16.4.1, 1.5.1, 2.5.1, 3.5.1,
 4.5.1, 5.5.1, 6.5.1, 7.5.1, 8.5.1, 9.5.1, 10.5.1, 11.5.1, 12.5.1, 13.5.1, 14.5.1, 15.5.1, 16.5.1,
 1.6.1, 2.6.1, 3.6.1, 4.6.1, 5.6.1, 6.6.1, 7.6.1, 8.6.1, 9.6.1, 10.6.1, 11.6.1, 12.6.1, 13.6.1,
 14.6.1, 15.6.1, 16.6.1, 1.7.1, 2.7.1, 3.7.1, 4.7.1, 5.7.1, 6.7.1, 7.7.1, 8.7.1, 9.7.1, 10.7.1,
 11.7.1, 12.7.1, 13.7.1, 14.7.1, 15.7.1, 16.7.1, 1.8.1, 2.8.1, 3.8.1, 4.8.1, 5.8.1, 6.8.1, 7.8.1,
 8.8.1, 9.8.1, 10.8.1, 11.8.1, 12.8.1, 13.8.1, 14.8.1, 15.8.1, 16.8.1, 1.1.2, 2.1.2, 3.1.2, 4.1.2,
 5.1.2, 6.1.2, 7.1.2, 8.1.2, 9.1.2, 10.1.2, 11.1.2, 12.1.2, 13.1.2, 14.1.2, 15.1.2, 16.1.2, 1.2.2,
 2.2.2, 3.2.2, 4.2.2, 5.2.2, 6.2.2, 7.2.2, 8.2.2, 9.2.2, 10.2.2, 11.2.2, 12.2.2, 13.2.2, 14.2.2, 10
 15.2.2, 16.2.2, 1.3.2, 2.3.2, 3.3.2, 4.3.2, 5.3.2, 6.3.2, 7.3.2, 8.3.2, 9.3.2, 10.3.2, 11.3.2,
 12.3.2, 13.3.2, 14.3.2, 15.3.2, 16.3.2, 1.4.2, 2.4.2, 3.4.2, 4.4.2, 5.4.2, 6.4.2, 7.4.2, 8.4.2,
 9.4.2, 10.4.2, 11.4.2, 12.4.2, 13.4.2, 14.4.2, 15.4.2, 16.4.2, 1.5.2, 2.5.2, 3.5.2, 4.5.2, 5.5.2,
 6.5.2, 7.5.2, 8.5.2, 9.5.2, 10.5.2, 11.5.2, 12.5.2, 13.5.2, 14.5.2, 15.5.2, 16.5.2, 1.6.2, 2.6.2,
 3.6.2, 4.6.2, 5.6.2, 6.6.2, 7.6.2, 8.6.2, 9.6.2, 10.6.2, 11.6.2, 12.6.2, 13.6.2, 14.6.2, 15.6.2,
 16.6.2, 1.7.2, 2.7.2, 3.7.2, 4.7.2, 5.7.2, 6.7.2, 7.7.2, 8.7.2, 9.7.2, 10.7.2, 11.7.2, 12.7.2,
 13.7.2, 14.7.2, 15.7.2, 16.7.2, 1.8.2, 2.8.2, 3.8.2, 4.8.2, 5.8.2, 6.8.2, 7.8.2, 8.8.2, 9.8.2,
 10.8.2, 11.8.2, 12.8.2, 13.8.2, 14.8.2, 15.8.2, 16.8.2, 1.1.3, 2.1.3, 3.1.3, 4.1.3, 5.1.3, 6.1.3, 20
 7.1.3, 8.1.3, 9.1.3, 10.1.3, 11.1.3, 12.1.3, 13.1.3, 14.1.3, 15.1.3, 16.1.3, 1.2.3, 2.2.3, 3.2.3,
 4.2.3, 5.2.3, 6.2.3, 7.2.3, 8.2.3, 9.2.3, 10.2.3, 11.2.3, 12.2.3, 13.2.3, 14.2.3, 15.2.3, 16.2.3,
 1.3.3, 2.3.3, 3.3.3, 4.3.3, 5.3.3, 6.3.3, 7.3.3, 8.3.3, 9.3.3, 10.3.3, 11.3.3, 12.3.3, 13.3.3,
 14.3.3, 15.3.3, 16.3.3, 1.4.3, 2.4.3, 3.4.3, 4.4.3, 5.4.3, 6.4.3, 7.4.3, 8.4.3, 9.4.3, 10.4.3,
 11.4.3, 12.4.3, 13.4.3, 14.4.3, 15.4.3, 16.4.3, 1.5.3, 2.5.3, 3.5.3, 4.5.3, 5.5.3, 6.5.3, 7.5.3,
 8.5.3, 9.5.3, 10.5.3, 11.5.3, 12.5.3, 13.5.3, 14.5.3, 15.5.3, 16.5.3, 1.6.3, 2.6.3, 3.6.3, 4.6.3,
 5.6.3, 6.6.3, 7.6.3, 8.6.3, 9.6.3, 10.6.3, 11.6.3, 12.6.3, 13.6.3, 14.6.3, 15.6.3, 16.6.3, 1.7.3,
 2.7.3, 3.7.3, 4.7.3, 5.7.3, 6.7.3, 7.7.3, 8.7.3, 9.7.3, 10.7.3, 11.7.3, 12.7.3, 13.7.3, 14.7.3, 30
 15.7.3, 16.7.3, 1.8.3, 2.8.3, 3.8.3, 4.8.3, 5.8.3, 6.8.3, 7.8.3, 8.8.3, 9.8.3, 10.8.3, 11.8.3,
 12.8.3, 13.8.3, 14.8.3, 15.8.3, 16.8.3, 1.1.4, 2.1.4, 3.1.4, 4.1.4, 5.1.4, 6.1.4, 7.1.4, 8.1.4,
 9.1.4, 10.1.4, 11.1.4, 12.1.4, 13.1.4, 14.1.4, 15.1.4, 16.1.4, 1.2.4, 2.2.4, 3.2.4, 4.2.4, 5.2.4,
 6.2.4, 7.2.4, 8.2.4, 9.2.4, 10.2.4, 11.2.4, 12.2.4, 13.2.4, 14.2.4, 15.2.4, 16.2.4, 1.3.4, 2.3.4,
 3.3.4, 4.3.4, 5.3.4, 6.3.4, 7.3.4, 8.3.4, 9.3.4, 10.3.4, 11.3.4, 12.3.4, 13.3.4, 14.3.4, 15.3.4,
 16.3.4, 1.4.4, 2.4.4, 3.4.4, 4.4.4, 5.4.4, 6.4.4, 7.4.4, 8.4.4, 9.4.4, 10.4.4, 11.4.4, 12.4.4,
 13.4.4, 14.4.4, 15.4.4, 16.4.4, 1.5.4, 2.5.4, 3.5.4, 4.5.4, 5.5.4, 6.5.4, 7.5.4, 8.5.4, 9.5.4,
 10.5.4, 11.5.4, 12.5.4, 13.5.4, 14.5.4, 15.5.4, 16.5.4, 1.6.4, 2.6.4, 3.6.4, 4.6.4, 5.6.4, 6.6.4, 40
 7.6.4, 8.6.4, 9.6.4, 10.6.4, 11.6.4, 12.6.4, 13.6.4, 14.6.4, 15.6.4, 16.6.4, 1.7.4, 2.7.4, 3.7.4,
 4.7.4, 5.7.4, 6.7.4, 7.7.4, 8.7.4, 9.7.4, 10.7.4, 11.7.4, 12.7.4, 13.7.4, 14.7.4, 15.7.4, 16.7.4,
 1.8.4, 2.8.4, 3.8.4, 4.8.4, 5.8.4, 6.8.4, 7.8.4, 8.8.4, 9.8.4, 10.8.4, 11.8.4, 12.8.4, 13.8.4,

14.8.4, 15.8.4, 16.8.4, 1.1.5, 2.1.5, 3.1.5, 4.1.5, 5.1.5, 6.1.5, 7.1.5, 8.1.5, 9.1.5, 10.1.5, 11.1.5, 12.1.5, 13.1.5, 14.1.5, 15.1.5, 16.1.5, 1.2.5, 2.2.5, 3.2.5, 4.2.5, 5.2.5, 6.2.5, 7.2.5, 8.2.5, 9.2.5, 10.2.5, 11.2.5, 12.2.5, 13.2.5, 14.2.5, 15.2.5, 16.2.5, 1.3.5, 2.3.5, 3.3.5, 4.3.5, 5.3.5, 6.3.5, 7.3.5, 8.3.5, 9.3.5, 10.3.5, 11.3.5, 12.3.5, 13.3.5, 14.3.5, 15.3.5, 16.3.5, 1.4.5, 2.4.5, 3.4.5, 4.4.5, 5.4.5, 6.4.5, 7.4.5, 8.4.5, 9.4.5, 10.4.5, 11.4.5, 12.4.5, 13.4.5, 14.4.5, 15.4.5, 16.4.5, 1.5.5, 2.5.5, 3.5.5, 4.5.5, 5.5.5, 6.5.5, 7.5.5, 8.5.5, 9.5.5, 10.5.5, 11.5.5, 12.5.5, 13.5.5, 14.5.5, 15.5.5, 16.5.5, 1.6.5, 2.6.5, 3.6.5, 4.6.5, 5.6.5, 6.6.5, 7.6.5, 8.6.5, 9.6.5, 10.6.5, 11.6.5, 12.6.5, 13.6.5, 14.6.5, 15.6.5, 16.6.5, 1.7.5, 2.7.5, 3.7.5, 4.7.5, 5.7.5, 6.7.5, 7.7.5, 8.7.5, 9.7.5, 10.7.5, 11.7.5, 12.7.5, 13.7.5, 14.7.5, 15.7.5, 16.7.5, 1.8.5, 2.8.5, 3.8.5, 4.8.5, 5.8.5, 6.8.5, 7.8.5, 8.8.5, 9.8.5, 10.8.5, 11.8.5, 12.8.5, 13.8.5, 14.8.5, 15.8.5, 16.8.5, 1.1.6, 2.1.6, 3.1.6, 4.1.6, 5.1.6, 6.1.6, 7.1.6, 8.1.6, 9.1.6, 10.1.6, 11.1.6, 12.1.6, 13.1.6, 14.1.6, 15.1.6, 16.1.6, 1.2.6, 2.2.6, 3.2.6, 4.2.6, 5.2.6, 6.2.6, 7.2.6, 8.2.6, 9.2.6, 10.2.6, 11.2.6, 12.2.6, 13.2.6, 14.2.6, 15.2.6, 16.2.6, 1.3.6, 2.3.6, 3.3.6, 4.3.6, 5.3.6, 6.3.6, 7.3.6, 8.3.6, 9.3.6, 10.3.6, 11.3.6, 12.3.6, 13.3.6, 14.3.6, 15.3.6, 16.3.6, 1.4.6, 2.4.6, 3.4.6, 4.4.6, 5.4.6, 6.4.6, 7.4.6, 8.4.6, 9.4.6, 10.4.6, 11.4.6, 12.4.6, 13.4.6, 14.4.6, 15.4.6, 16.4.6, 1.5.6, 2.5.6, 3.5.6, 4.5.6, 5.5.6, 6.5.6, 7.5.6, 8.5.6, 9.5.6, 10.5.6, 11.5.6, 12.5.6, 13.5.6, 14.5.6, 15.5.6, 16.5.6, 1.6.6, 2.6.6, 3.6.6, 4.6.6, 5.6.6, 6.6.6, 7.6.6, 8.6.6, 9.6.6, 10.6.6, 11.6.6, 12.6.6, 13.6.6, 14.6.6, 15.6.6, 16.6.6, 1.7.6, 2.7.6, 3.7.6, 4.7.6, 5.7.6, 6.7.6, 7.7.6, 8.7.6, 9.7.6, 10.7.6, 11.7.6, 12.7.6, 13.7.6, 14.7.6, 15.7.6, 16.7.6, 1.8.6, 2.8.6, 3.8.6, 4.8.6, 5.8.6, 6.8.6, 7.8.6, 8.8.6, 9.8.6, 10.8.6, 11.8.6, 12.8.6, 13.8.6, 14.8.6, 15.8.6, 16.8.6, 1.1.7, 2.1.7, 3.1.7, 4.1.7, 5.1.7, 6.1.7, 7.1.7, 8.1.7, 9.1.7, 10.1.7, 11.1.7, 12.1.7, 13.1.7, 14.1.7, 15.1.7, 16.1.7, 1.2.7, 2.2.7, 3.2.7, 4.2.7, 5.2.7, 6.2.7, 7.2.7, 8.2.7, 9.2.7, 10.2.7, 11.2.7, 12.2.7, 13.2.7, 14.2.7, 15.2.7, 16.2.7, 1.3.7, 2.3.7, 3.3.7, 4.3.7, 5.3.7, 6.3.7, 7.3.7, 8.3.7, 9.3.7, 10.3.7, 11.3.7, 12.3.7, 13.3.7, 14.3.7, 15.3.7, 16.3.7, 1.4.7, 2.4.7, 3.4.7, 4.4.7, 5.4.7, 6.4.7, 7.4.7, 8.4.7, 9.4.7, 10.4.7, 11.4.7, 12.4.7, 13.4.7, 14.4.7, 15.4.7, 16.4.7, 1.5.7, 2.5.7, 3.5.7, 4.5.7, 5.5.7, 6.5.7, 7.5.7, 8.5.7, 9.5.7, 10.5.7, 11.5.7, 12.5.7, 13.5.7, 14.5.7, 15.5.7, 16.5.7, 1.6.7, 2.6.7, 3.6.7, 4.6.7, 5.6.7, 6.6.7, 7.6.7, 8.6.7, 9.6.7, 10.6.7, 11.6.7, 12.6.7, 13.6.7, 14.6.7, 15.6.7, 16.6.7, 1.7.7, 2.7.7, 3.7.7, 4.7.7, 5.7.7, 6.7.7, 7.7.7, 8.7.7, 9.7.7, 10.7.7, 11.7.7, 12.7.7, 13.7.7, 14.7.7, 15.7.7, 16.7.7, 1.8.7, 2.8.7, 3.8.7, 4.8.7, 5.8.7, 6.8.7, 7.8.7, 8.8.7, 9.8.7, 10.8.7, 11.8.7, 12.8.7, 13.8.7, 14.8.7, 15.8.7 および 16.8.7.

例示的なビスエステルには、ビス（ピバロイルオキシメチル）PMEA（すなわち、ビス（ピバロイルオキシメチル）-9-（2-ホスホニルメトキシエチル）アデニン）、ビス（ピバロイルオキシメチル）HPMPC、ビス（ピバロイルオキシメチル）D4AMPI、ビス（ピバロイルオキシメチル）D4TMPI、ビス（N-エチルモルホリノ）PMEA、ビス（N-エチルモルホリノ）HPMPC、ビス（N-エチルモルホリノ）PMPDAP、ビス（N-エチルモルホリノ）HPMPA、ビス（N-エチルモルホリノ）PMEG、ビス（N-エチルモルホリノ）D4AMPI、ビス（N-エチルモルホリノ）D4TMPI、ビス（フェニル）PMEA、ビス（フェニル）HPMPC、ビス（フェニル）HPMPA、ビス（フェニル）D4AMPI、ビス（フェニル）D4TMPI、ビス（t-ブチル）PMEA、ビス（t-ブチル）D4AMPI、ビス（t-ブチル）D4TMPI、ビス（t-ブチル）HPMPC、ビス（2-エトキシフェニル）PMEA、ビス（2-エトキシフェニル）HPMPC、ビス（4-フルオロフェニル）PMEA、ビス（4-フルオロフェニル）HPMPC、ビス（3,5-ジメトキシフェニル）PMEA、ビス（3,5-ジメトキシフェニル）HPMPCなどが挙げられる。L¹は、一般に遊離α-カルボキシル基がR⁴によりエステル化されているアミノ酸であるか、あるいは任意に遊離α-カルボキシル基（複数）がR⁴によりエステル化されている、ジペプチド、トリペプチド、

またはオリゴペプチドである。L²は、エステル基またはチオエステル基である。適切なL²エステル（および対応するチオエステル）には、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、t-ブチルエステル、フェニルエステル、ベンジルエステル、N-エチルモルホリノエステル（-O-CH₂-CH₂-N[(CH₂)₂(CH₂)₂]O）、ピバロイルオキシメチルエステル（-O-CH₂-O-C(O)-C(CH₃)₃）などが包含される。任意の特定のL²基またはR⁴基の存在または非存在についての適合性は、当該分野で公知の安定性および／またはバイオアベイラビリティアッセイ（例えば、低pH/腸管腔条件のような水性条件における安定性アッセイまたはエステラーゼを含有する細胞抽出物の存在下でのアッセイまたは動物モデルを用いるバイオアベイラビリティアッセイ）により決定される。これらのアッセイは、当業者により日常的に行われる。

10

次いで、ビスエステルは、使用されるビスエステルに応じた塩基または酸における化学的加水分解によりモノエステルに変換される。例えば、THF（テトラヒドロフラン）、ジオキサン、またはアルコールのような溶媒中において22℃～90℃で1～24時間、NaOH（0.5～2 N）またはNH₄OHでの処理は、ほとんどのエステルに適している。溶媒の選択は、使用されるビスエステルの特性に依存する。加水分解に対するホスホネートビスエステルおよびホスホネートビスチオエステルのエステル基の安定性は等しくなく、そしてモノエステルを得るための方法を提供する。加水分解条件の選択は、定型的なテストにより決定される。アルカリ性加水分解は、ホスホネートモノエステルと、対応するアルコールまたはフェノールとを与える。次いで、L¹は、実質的にビスアミデートの合成について記載される試薬および条件（すなわち、ピリジンまたはDMFのような適切な溶媒中でトリフェニルホスフィン（PPh₃）と2,2'-ジピリジルジスルフィドとの1:1混合物）を用いてモノエステルまたはモノチオエステルに結合される。

20

式VI、VII、およびVIII化合物のヌクレオシドビスエステルを図4～7に示す。出発物質として使用される3',4'-不飽和ヌクレオシドは、以前に記載された（Zemlickaら J Am Chem Soc (1970) 92:4744-4745）。4'-修飾ヌクレオシドもまた、記載されている（Yangら Tet Lett (1992) 33:41-44；Yangら Tet Lett (1992) 33:37-40；Prisbeら Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents (1993) Plenum Press, New York、Chu, C.K.ら編、101頁-113頁）。ホスホネートエステルは、MCPBA（m-クロロペルオキシ安息香酸）、IBr、またはN-ヨードスクシンイミド（NIS）のような酸化剤を用いて、不飽和ヌクレオシドと縮合される。特定の酸化剤の選択は、存在する複素環式塩基または糖置換基のタイプなどを考慮することにより導かれる。例えば、IBrは、アジド（R²⁷またはR³³で）または1-プロピニル（Bで）のような置換基と一般に両立し得ない。これらの場合には、NISまたはMCPBAが用いられる。さらなる例としては、H₂/Pd/Cを用いる2',3'-二重結合の還元である。この還元は、Bで存在し得るアルキニル基と一般に両立しない。この場合には、アルキニル基は、適切な複素環式塩基（7-デアザ-7-ヨードアデニンまたは7-デアザ-7-ヨードグアニンなどのようなプリン、または5-ヨードシトシン、5-ヨードウラシル、ウラシルなどのようなピリミジン）に加えられ、プロピンのようなアルキンおよびパラジウムを用いて、後で、アルキニル誘導体（7-デアザ-7-（1-プロピニル）アデニン、5-（1-プロピニル）ウラシルなど）に変換される（08/050,698；PCT/US92/10115；Hobbsら、J Org Chem (1989) 54:3420-3422）。図3～7において、R³³は、H、OH、TBSO、ハロゲン、シアノ、CH₂N₃、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ（OCH₃を包含する）、CH₂OH、またはアジドであり；R³⁴は、H、OH、ハロゲン（フッ素が好ましい）、アジド、O-アルキル（O-メチルおよびO-エチルを含むC₁-C₆）、S-アルキル（S-メチルおよびS-エチルを含むC₁-C₆）、およびO-アルケニル（O-アリルを包含する）であり；Rは上記と同様であるが、但し、構造（RO）₂P(O)-CH₂-OHについては、Rは水素でなく、そしてRは、メトキシアシル部分（ピバロイルオキシメチル、アダマントイル（adamantoyl）オキシメチルなど）およびエトキシアシル（ピバロイルオキシエチルなど）部分を含むC₁-C₂₀アルコキシアシル基を包含し；TBSOは、t-ブチルジメチルシリルエーテルである。図4～7に示されるホスホネートおよびモノエス

30

40

50

テルは、実質的に上記の試薬および条件（例えば、ピリジンまたはDMFのような適切な溶媒中のトリフェニルホスフィン（PPh₃）と2,2'-ジピリジルジスルフィドとの1:1混合物）を用いて、ビスアミデートまたは混合アミデートエステル化合物に変換される。

混合ビスアミデート合成 L¹およびL²が両方ともアミノ酸であるか、またはL¹がアミノ酸でありそしてL²がアミン（NH₂、NHR⁶、N（R⁶）₂）であるが両方とも同じでない式Idの化合物の合成は、ビスアミデートについて上述したように直接変換され、その後最終生成物を分離することにより成し遂げられる。混合ビスアミデートを合成する他の方法は、適切なホスホネートモノエステルをアミド化して、式Idの化合物を得、その後、第1アミドが除去されない条件下でエステル基を除去することである。ホスホネートモノエステル化合物の合成は、記載されている（EP 481 214）。次いで、この化合物は、第2アミノ酸と縮合することにより混合ビスアミドに変換されて、記載したように（すなわち、トリフェニルホスフィンと2,2'-ジピリジルジスルフィドとの1:1混合物を用いて）最終生成物を生じる。

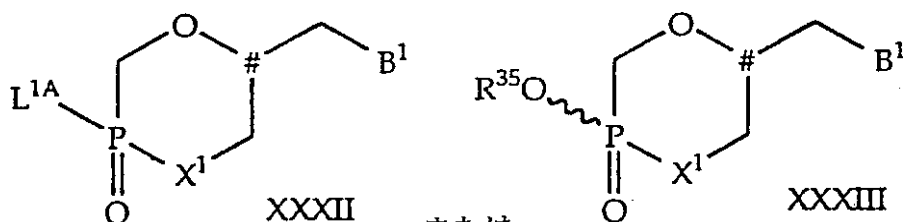
モノアミデート合成 L¹がアミノ酸でありそしてX¹がO（酸素）である場合の式Ibの化合物の合成は、cHPMPC（環状HPMPC）、cHPMPA、cHPMPDAP、cHPMPGのような環状ヌクレオチドアナログを用いるビスアミデート合成について記載されたようにして実質的に成し遂げられる。環状HPMPシリーズの化合物（cHPMPCなど）は、記載されているようにして（HoらMol Pharmacol（1992）41:197-202）DCC（ジシルロヘキシルカルボジイミド）を用いてまたは4-モルホリノ-N,N'-ジシクロヘキシルカルボキサミドを用いて、対応するHPMPヌクレオチドアナログを直接脱水することにより調製される。環状ホスホネートは、ピリジンまたはDMFのような適切な溶媒中でトリフェニルホスフィンと2,2'-ジピリジルジスルフィドとの1:1混合物の存在下で、任意に保護したアミノ酸エステルと縮合される。

X¹がSである場合の式Ib化合物の合成は、図1に示されるようにして成し遂げられる。六員複素環のアミデートへの変換は、記載されているのと（すなわち、トリフェニルホスフィンと2,2'-ジピリジルジスルフィドを用いる）本質的に同じ方法で成し遂げられる。

R²⁶がSでありそしてR²⁵およびR²⁹がOである式IVの化合物の合成は、図3に示されるように成し遂げられる。出発物質は、DMF中でチオール酢酸（Aldrichカタログ番号T3,080-5）と、プロモアセトアルデヒドジエチルアセタール（Aldrichカタログ番号12,398-6）と、カリウムtert-ブトキシド（Aldrichカタログ番号15,667-1）との反応より合成される。

R³⁴がHである1の合成は、ニートの（EtO）₃CHを用いて成し遂げられる。R³⁴がCH₂CNまたはCF₃である1の合成は、塩化メチレン中で触媒酸（例えばp-トルエンスルホン酸）と共に（EtO）₃CH₂CNまたは（EtO）₃CF₃を用いて成し遂げられる。チアオルトエステル1のホスホネート₂への変換は、トシル酸（tosic acid）または過塩素酸のような酸を触媒量用いて成し遂げられる。次いで、得られるビスエステルは、記載されているのと実質的に同じ方法（すなわち、トリフェニルホスフィンと2,2'-ジピリジルジスルフィドを用いて）でビスアミデートに変換される。混合エステルアミデート化合物は、記載するようにして塩基（NaOH、NH₄OHなど）を用いてビスエステルから1つのエステルを除去することにより得られる。ホスホネート₃は、溶媒（例えば、塩化メチレン、DMF、またはアセトニトリル）中、ルチジンの存在下でTMSBrまたはTMSIのような塩基で処理することにより（ここで、Rはアルキル、アリール、または置換アリール、アシルオキシアルキル、例えば、イソプロピル、フェニル、2-エトキシフェニルである）、またはPd/C/H₂で処理することにより（ここで、Rはアルカリール（alkaryl）または置換アルカリール、例えば、ベンジルなどである）得られる。図3のR³⁴は、H、CF₃、またはCH₂CNである。

保護化複素環式塩基化合物 本発明は、保護化複素環式塩基を包含するヌクレオチドアナログを含む。これらの化合物は、合成中間体としておよび／またはそれ自体治療剤として有用である。保護化複素環式塩基化合物構造、それらの異性体、互変異性体、およびこのような化合物の塩は、下式を有する：（R³⁵O）₂P（O）-Z-B¹、（L^{1A}O）（L^{2A}O）P（O）-Z-B¹、（HO）₂P（O）-Z-B¹、

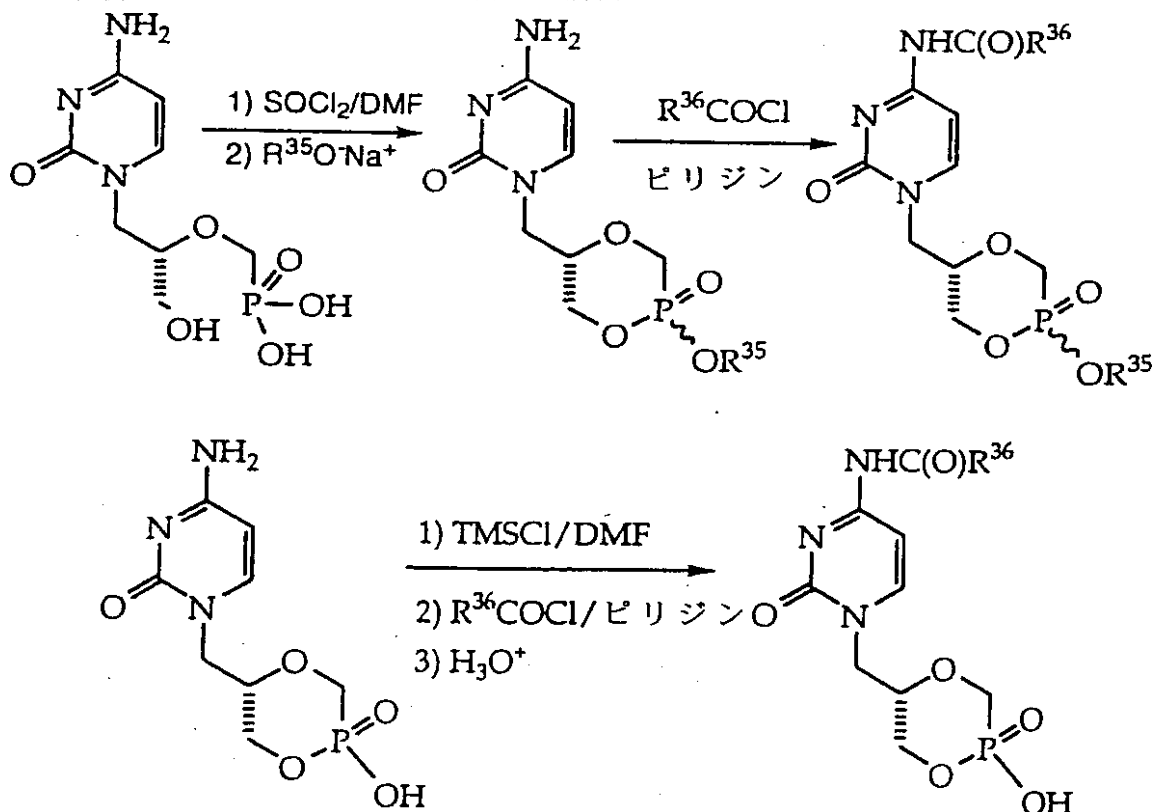


ここで、 L^{1A} は、 L^1 、 R 、または NHR^{40} であり、ここで、 R^{40} は C_1 - C_{20} アルキルであり； L^{2A} は、 L^2 、 R^{35} 、または NHR^{40} であり； B^1 は、先に規定した式Xa、XIa、X Ib、XIIa、またはXIIIaを有する保護化複素環式塩基である。

適切な例示としてのZは、式IV、V、VI、VII、VIII、 $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-C\equiv H(CH_3)-CH_2-$ 、および $-CH_2-O-C\equiv H(CH_2OH)-CH_2-$ の化合物を含み、これは環外アミンを有する複素環式塩基を有し、そしてヌクレオチドアナログアミデートまたはエステルはいずれかを $R^{36}C(O)Cl$ または $(CH_3O)_2CHR^{38}$ と反応させることにより、保護化複素環式塩基を包含するヌクレオチドアナログアミデートまたはエステルに変換され得る。保護化複素環式塩基は、シトシンの N^4 -アミン、アデニンの N^6 -アミン、およびグアニンの N^2 -アミンのような環外アミン基に保護基を有する種を含む。 B^1 を含む化合物のホスホネート部分は、エステル、アミデートとして、または遊離酸として存在し得る。

本質的に記載されているようにして (Gilliam *Anal. Biochem.* (1986) 157:199; Gallo-Rodriguez *J. Med. Chem.* (1994) 37:636; Maillard *J. Pharm. Sci.* (1994) 83:46)、環外アミンに NHR^{40} を有する塩基を合成して保護化ピリジンまたはプリンを得る。

以下に示される保護化複素環式塩基化合物を合成するために用いる例示としての反応スキームは、例としてcHPMPCを利用する。類似の反応は、 B^1 に結合した $-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ または $-CH_2-O-CH(CH_3)-CH_2-$ のような他のZ部分を含む化合物を生成する。 B^1 を含む化合物のホスホネートアルキルおよびアリールエステルは、以下の手順に従って、例えばHPMPCおよびcHPMPCを用いて調製される



ここで、 R^{36} は上記と同様の規定である。いずれかの手順は、シトシンの以外の（例えば、アデニン、グアニン、2,6-ジアミノプリンまたは2-アミノプリン）保護化複素環式塩基を含む化合物の合成に容易に適合される。例示としての R^{35} および/または R^{36} （これら

10

20

30

40

50

は、同じであるかまたは異なり得る）には、フェニル、置換フェニル、 $-C_{10}H_{15}$ （ここで $C_{10}H_{15}$ はアダマンチル）、 $-CH_2-C_6H_5$ 、 $-C_6H_5$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH_3$ 、メチル、エチル、ブチル、*t*-ブチル、ヘプタニル、ノナニル、ウンデカニル、ラウリル、ステリル、ウンデセニルなどが挙げられる。アミド結合は、好都合なことに、アシルクロライドと、塩基に結合した環外アミンとの反応により形成される。 R^1 が遊離ホスホネートに結合される場合、得られるエステルは、リン原子について単一の異性体またはスケールミック混合物を含む。低温反応条件（約 -20°C より低い、例えば、約 -20°C ～約 -40°C または約 -40°C ～約 -80°C ）は、好ましい単一の異性体を与える傾向があるが、高温（約 -20°C を超える、例えば、 -20°C ～ 40°C ）での反応は、一般にスケールミック混合物を生じる。スケールミック混合物が得られる場合、異性体は、一般に好都合なことに、例えば、HPLCにより分離され得る。しかし、混合物は、例えば、合成中間体または活性抗菌剤として分割されることなく使用され得る。クロリデート（chloridate）およびフェノキシドの反応による -78°C でのcHPMPCのフェニルエステルの合成は、リン原子について1つの異性体（異性体#1）として約90%以上の生成物からなるスケールミック混合物を与えた。一方、残りの約10%以下は、他の異性体（異性体#2）として存在した。スケールミック混合物は、DMF中で触媒量のナトリウムフェノキシドと共に、室温で約10分間（約10分間～30分間が一般に適切である）インキュベートすることにより異性体#2（ $\geq 90\%$ ）に変換された。この方法を使用して、触媒量の対応するアリールオキシドイオンまたはアルコキシドイオンを用いてcHPMP-BまたはcHPMP-B¹（cHPMPCまたはcHPMPAのような）アリールオキシまたはアルコキシエステルの1つの異性体を他の異性体に変換し得る。

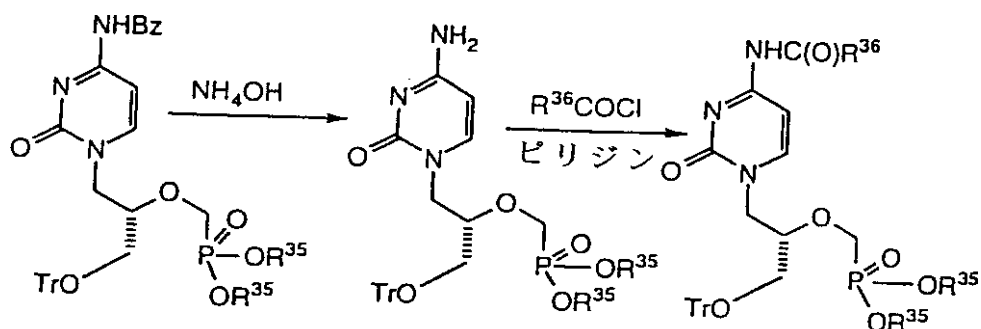
cHPMPCピバロイルオキシメチルエステル合成は、リン原子についてスケールミック混合物を与える。この混合物をHPLCにより2つの異性体に分離し、次いで、ラット腸ホモジネートにまたはラット腸洗浄液に曝した。異性体の1つを、ホモジネート中でインキュベートした後、cHPMPCに変換し、一方、他の異性体をHPMPCピバロイルオキシメチルモノエステルに変換した。両方の異性体を、腸洗浄液中でインキュベートした後、HPMPCピバロイルオキシメチルモノエステルに変換した。これらの結果は、（1）少なくともいくつかの場合において、酵素活性は、リン異性体が存在することに依存して、cHPMPCエステルの代謝の最終結果に対して異なる効果を有し得ること、および（2）化学的活性（すなわち、腸洗浄液の酸性度）は、所与の化合物の代謝の最終結果に酵素活性とは異なる様式で影響を及ぼし得ること示唆した。

$C(O)R^{36}$ 保護基を含む複素環式塩基を得る方法は、例としてHPMPCおよびcHPMPCを用い、アシルクロライド（ $R^{36}C(O)Cl$ ）を用いて以下のように成し遂げられる。

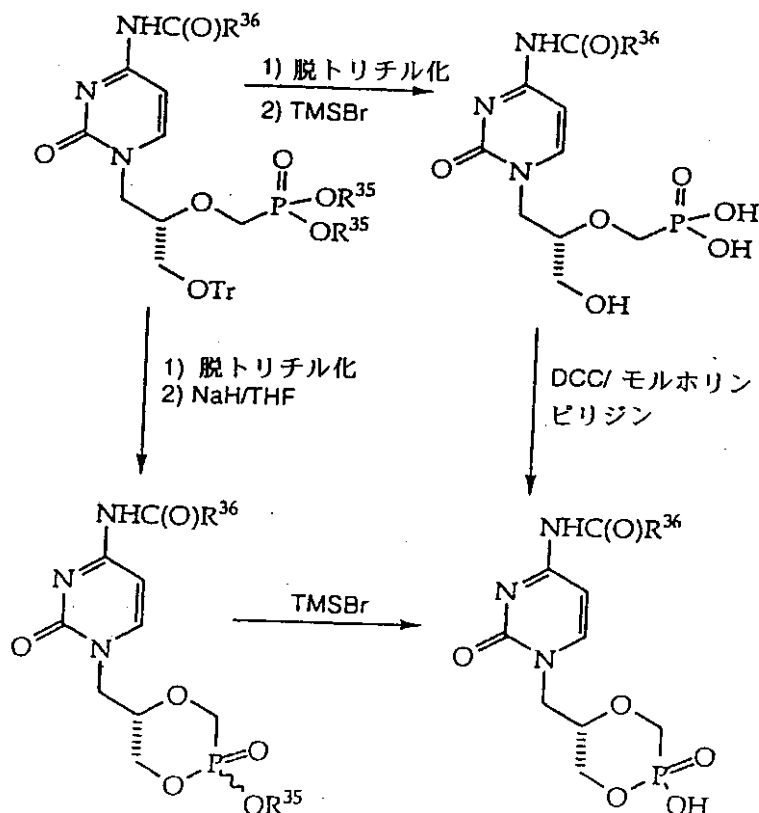
10

20

30



10

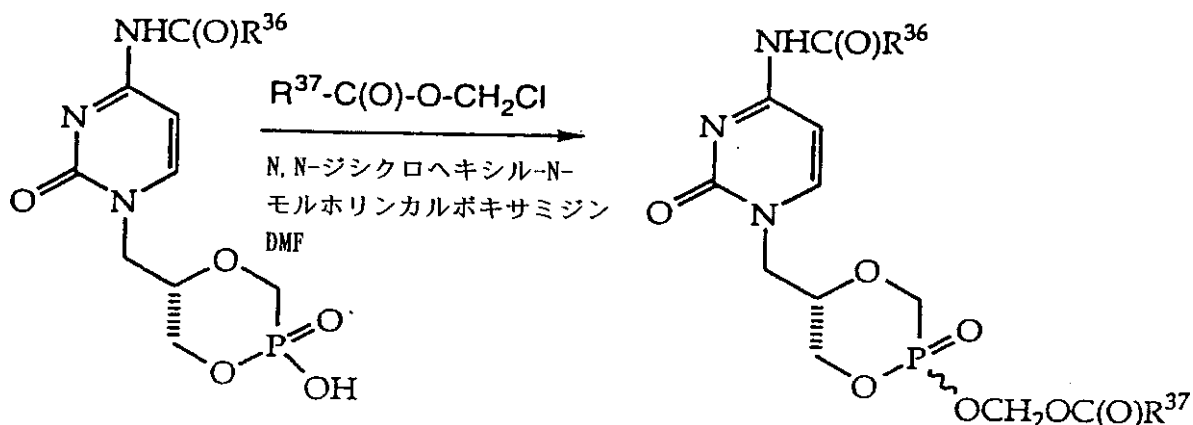


20

30

ここで、Trは、ヒドロキシル保護基トリチルである。脱トリチル化工程は、酸処理（例えば、80%酢酸で約10℃～60℃で1～2時間）により成し遂げられる。R³⁵部分は、TMSBrのようなルイス酸を用いて除去されて、遊離のホスホネートを生じる。

B¹およびC₂-C₂₀1-アシルオキシ-1-アルキルまたはC₄-C₂₀1-アシルオキシ-1-アルキル-1-アリールエステル基を含むホスホネート化合物は、以下のようにして調製される



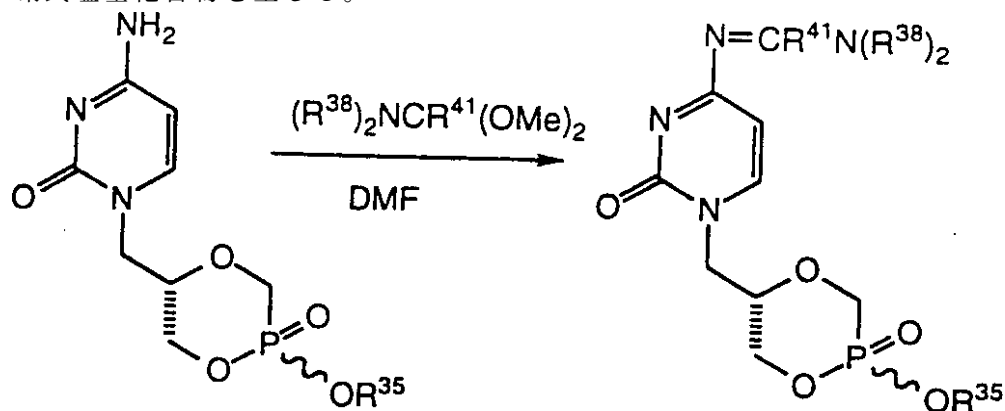
40

ここで、R³⁷は、C₁-C₂₀アルキルであって、未置換であるか、または独立して、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルキル（1個～3個のハロゲン原子）、シアノ、ニトロ、OH、O、NH、およびハロゲン（エチル、プロピル、イソプロピル、

50

t-ブチル、イソブチル、およびアダマンチルを包含する) からなる群から選択される置換基により置換されている C_1-C_{20} アルキル、あるいは C_3-C_{10} アリールであって、未置換であるか、または独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルキル (1 個～3 個のハロゲン原子)、シアノ、ニトロ、OH、O、NH、およびハロゲン (フェニル、および3-または4-ピリジルを包含する) からなる群から選択される置換基により置換されている C_3-C_{10} アリールである。

アミン保護基 $=C R^{41} N (R^{38})_2$ は、環外アミンに導入されて、以下のような保護化複素環式塩基化合物を生じる。



10

代表的な R^{38} のアルキル基には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、およびシクロブチルが挙げられる。一般的に、両方の R^{38} のアルキル基は同一である。反応は、以前に記載されているように (Kerrら *J. Pharm. Sci.* (1994) *83*:582; Kerrら *J. Med. Chem.* (1992) *35*:1996)、室温 (約 20°C ～ 30°C) にて乾燥DMF中で行われ得る。あるいは、DMFの代わりに、 CH_3CN および4 Åモレキュラーシーブが用いられ得る。代表的な化合物には、Rが水素、アルキル (エチル、プロピル、イソプロピルを包含する)、アリール (フェニルを包含する) またはアシルオキシメチルである種が挙げられる。 R^{41} が水素である保護複素環式塩基は、中性の水性条件下で安定であり、そして一般に酸性の水性条件下では不安定である。 R^{41} がメチルである場合、保護基は酸性または塩基性の水性条件に対してより安定である。

20

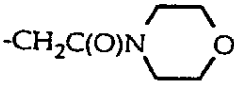
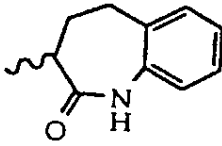
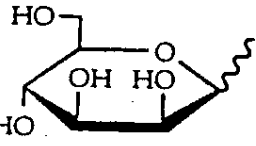
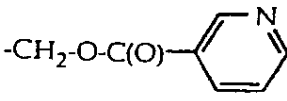
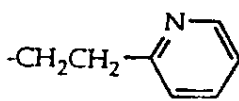
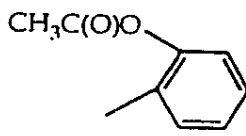
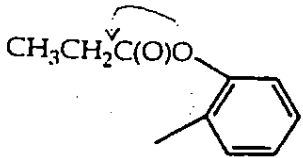
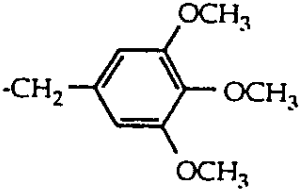
アミデート結合を介してリン酸原子に付与される、保護複素環式塩基、および1つまたは2つのアミノ酸、ジペプチド、またはオリゴペプチドを含む化合物は、ビスアミデートまたはアミデートエステル化合物の合成で記載したようにして得られる。

30

表5Aに、両方の環状Z部分 (例えば、保護複素環式塩基を含むcHPMPCまたはcHPMPC) もしくは直鎖状Z部分 (例えば、保護複素環式塩基を含むHPMPCあるいは保護複素環式塩基を含むPMEAまたはPMEA) のリン原子に取り込まれ得る R^{35} エステルおよび L^1 アミデート部分を示す。構造1～5、8～10、および16、17、19～22のエステルは、ヌクレオチドアナログ (例えば、cHPMPC)、対応するハライド (クロライドまたはアシルクロライドなど)、およびN,N-ジシクロヘキシル-N-モルホリンカルボキサミジン (または他の塩基、例えば、DBU、トリエチルアミン、 CsCO_3 、N,N-ジメチルアニリンなど) をDMF (または他の溶媒、例えば、アセトニトリルまたはN-メチルピロリドン) 中で反応させることにより合成される。構造5～7、11、12、21、および23～26のエステルは、アルコールまたはアルコキシド塩 (あるいは13、14、および15のような化合物の場合には対応するアミン) と、ヌクレオチドアナログモノクロロホスホネートまたはジクロロホスホネート (例えば、bHPMPCモノクロロホスホネートまたはPMEAジクロロホスホネート) あるいは他の活性化ホスホネートとの反応により合成される。

40

表 5A

1. $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^7)_2^*$	10. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
2. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})(\text{R}^7)$	11. $-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$
3. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^7)$	12. $-\text{C}_6\text{H}_5$
4. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	13. $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$
5. 3-コレステリル	14. $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$
6. 3-ピリジル	15. $-\text{NHR}^{40}$
7. N-エチルホルホリノ	16. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{10}\text{H}_{15}$
8. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$	17. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
9. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$	18. $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{H}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}^7)-\text{CH}_2-$ $(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}^7)^*$
19. 	20. 
21. 	
22. 	23. 
24. 	
25. 	26. 

*ー 各 R^7 は同じかまたは異なる (メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよび t -ブチルを含む)

全ての引用は、本明細書により参考として明確に援用される。以下の実施例は例示であり、そして本発明の範囲を限定しない。

実施例 1：ホスホネートアミデート化合物の合成 構造式 Id の化合物を表 6 に示す (ビス (グリシルベンジルエステル) PME (化合物 Ex 4)、ビス (アラニルベンジルエステル) PME (Ex 1)、ビス (フェニルアラニルベンジルエステル) PME (Ex 5) など)。化合物 Ex 1 ~ Ex 12 を以下の手順により合成した。PME (Z-B = $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{B}$ 、ここで、B はアデニン-9-イルである) (0.3 g ; 1.1 mmol) およびアミノ酸エステル・HCl (2.2 mmol ; Sigma) を、トリエチルアミン (0.3 mL ; 22.2 mmol) を含む乾燥ピリジン (6 mL) に懸濁させ、その後、新たに調製したトリフェニルホスフィン (3.3 mmol) と 2,2'-ジピリジルジスルフィド (3.3 mmol) とのピリジン溶液 (3 mL) の混合物に添加した。この混合物を室温で一晩攪拌し、濃縮し、そして塩化メチレンと水との間で分配した。有機溶液を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。

Ex 14 を、新たに調製したトリフェニルホスフィン (6.0 mmol) および 2,2'-ジピリジルジスルフィド (6.0 mmol) のピリジン溶液 (20 mL) を用いて室温で合成し、これに PME (2.0 mmol) を添加した。この懸濁液を 10 分間攪拌し、そしてエチルサルコシン HCl (N-メチルグリシン HCl エチルエステル ; 1.2 g、8.0 mmol) を添加した。この懸濁液を 90°C まで加温

し、そして24時間攪拌した。粗生成物をロータリーエバポレートして濃縮し、そしてシリカフラッシュカラムクロマトグラフィー（移動相1%メタノールから20%メタノール/80%塩化メチレンのグラジエント）により精製した。

化合物Ex 13を、PMEAおよびフェニルアラニンN-エチルモルホリノエステルを用いて同様の方法で合成した。

表 6

化合物	L1	
Ex 1	-NH-CH(CH ₃)-C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	
Ex 2	-NH-CH(CH ₂ C ₆ H ₅)-C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	10
Ex 3	-NH-CH(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)-C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	
Ex 4	-NH-CH ₂ -C(O)OCH ₂ C ₆ H ₅	
Ex 5	-NH-CH(CH ₃)-C(O)OC ₂ H ₅	
Ex 6	-NH-CH(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)-C(O)OC ₂ H ₅	
Ex 7	-NH-CH ₂ -C(O)OC ₂ H ₅	
Ex 8	-NH-CH(CH ₂ C ₆ H ₅)-C(O)OC(CH ₃) ₃	20
Ex 9	-NH-CH(CH ₂ CH(CH ₃) ₂)-C(O)OC(CH ₃) ₃	
Ex 10	-NH-CH(CH ₃)-C(O)OC(CH ₃) ₃	
Ex 11	-NH-CH ₂ -C(O)OC(CH ₃) ₃	
Ex 12	-NH-CH(CH ₂ C ₆ H ₅)-C(O)OC ₂ H ₅	
Ex 13	-NH-CH(CH ₂ C ₆ H ₅)-C(O)O-(CH ₂) ₂ -N[(CH ₂) ₂ (CH ₂) ₂]O	
Ex 14	-N(CH ₃)-CH ₂ -C(O)OC ₂ H ₅	

実施例2：抗ウイルス活性 化合物を、個々にHSV-1および/またはHSV-2に対する活性について試験した。HSV-2（株414-92）を以下のアッセイプロトコルでMA 104細胞を用いて試験した。96ウェルプレートに、1ウェル当たり10%子ウシ血清を含む200 μLの最少必須培地（MEM）を用いて1ウェル当たり1×10⁴個のMA 104細胞を接種し、そして37℃で一晩インキュベートした。化合物を無血清MEM Earle's Saltに溶解した。この培地を吸引により取り出し、そして100 μLの無血清MEM Earle's Saltをこのウェルに添加した。化合物を含むウェルから化合物を含まないウェルに、50 μLの培地を連続的に移動させることにより、3倍に連続希釈した化合物を調製した。プレートを37℃で15分間インキュベートし、その後2%のウシ胎児血清を含むMEM Earle's Saltに100PFU/ウェルのウイルスを加えた。次いで、化合物を含まないウイルス感染コントロール培地中で約90%の細胞が死滅するまで、プレートを37℃で3日間インキュベートした。インキュベートした後、培地を吸引し、そしてウェルを無菌PBSで洗浄した。次いで、20%メタノール中の100 μLの0.5%クリスタルバイオレットを5分間ウェルに添加し、吸引し、そしてウェルを蒸留水で2回または3回洗浄した。200 μLの0.01N HClをウェルに添加し、そして595nmでの各ウェルの吸光度を測定した。この結果（表6に示す）を、IC₅₀、すなわちHSV-2が介在した細胞の死滅を50%まで阻害する濃度（μM）として表した。IC₅₀値は、PMEAでは21 μMであるIC₅₀と比較して、2 μMから>100 μMまで変化した。従って、いくつかの化合物は、PMEAよりもHSV-1に対して活性であった。化合物の毒性を、CC₅₀、すなわち未感染細胞の50%を死滅させる濃度として表した。

さらに、化合物を、VERO細胞中のHSV-1のKOS株に対する活性についても試験した。この結果（表7に示す）を、EC₅₀、すなわちHCV-2が介在した細胞の死滅を50%まで阻害する濃

30

40

50

度 (μM) として表した。EC₅₀ 値は、PMEAでは138 μM であるEC₅₀と比較して、2 μM から>200 μM まで変化した。従って、いくつかの化合物は、PMEAよりもHSV-2に対して活性であった。

表 7

化合物	HSV-1	HSV-2	
	EC ₅₀	IC ₅₀	CC ₅₀
Ex 7	>200	>100	>100
Ex 5	nt*	>100	>100
Ex 6	20	33	>100
Ex 12	nt	20	80
Ex 11	>200	>100	>100
Ex 10	>200	>100	>100
Ex 9	63	63	>100
Ex 8	3	9	20
Ex 4	nt	60	>100
Ex 1	nt	20	>100
Ex 3	nt	2	30
Ex 2	nt	4	20

* nt - 試験せず

実施例 3 : PMEA、モノフェニルエステル、モノ N-エチルモルホリノフェニル、アラニルホスホロアミデート ビス (フェニル) PMEAは、THF中でNaOHを用いてPMEAのモノフェニルエステルに選択的に加水分解される。反応混合物を酸 (1 N HCl) で中和し、そしてモノフェニルPMEAを濾過により単離した。ピリジン中の無水モノフェニルPMEAおよび2当量の新たに調製したトリフェニルホスフィンと2,2'-ジピリジルジスルフィドとの1:1の混合物を、トリエチルアミンおよびピリジン中の1当量のフェニルアラニン N-エチル-モルホリノエステルと縮合して、目的の化合物を得た。減圧下で溶媒をエバポレートすることにより目的の化合物を回収し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

実施例 4 : PMEAエステルの抗ウイルス活性 PMEAおよびPMEAエステルを、100 μM XTT (25 μM PMFを含有する欠失DME中の1 mg/mL) を添加してウイルスをインキュベートし、その後吸光度を測定した後に、CPEを決定したこと以外は、上記のようにMA 104細胞中のHSV Iによる細胞変性効果の阻害について試験した。試験したエステルは、ビス (POM) PMEA、ビス (フェニル) PMEA、モノフェニルPMEA、ビス (3-ジメチルアミノフェニル) PMEA、ビス (3-メトキシフェニル) PMEA、ビス (2-カルボエトキシフェニル) PMEA、ビス (アダマントイルオキシメチル) PMEA、ビス (4-フルオロフェニル) PMEA、およびビス (2-エトキシフェニル) PMEAであった。すべての試験した化合物は活性であった。これらの化合物は、エステル基が除去され、それにより、遊離PMEAがウイルス複製および/または細胞変性効果を阻害し得ることを示した。アッセイにおけるPMEAのIC₅₀およびCC₅₀は、それぞれ19.3 μM および2000 μM であり、そしてアッセイにおけるビス (POM) PMEAのIC₅₀およびCC₅₀は、それぞれ0.5 μM および>10 μM であった。モノおよびビスエステルについてのIC₅₀値は、1.1 μM から67.5 μM までの範囲であり、そしてCC₅₀値は、70 μM から500 μM までの範囲であった。

実施例 5 : ヌクレオチドアナログアミデートおよびPMEAエステルの経口バイオアベイラビリティ ヌクレオチドアナログアミデートおよびヌクレオチドアナログを、経口、皮下、または筋内経路によりカニクイザル (またはアカゲザル) に投与した場合に、それらの

バイオアベイラビリティーについて試験した。本質的に記載されているように (Naesensら、Clin Chem (1992) ₃₈:480-485; Russellら、J Chromatogr (Netherlands) (1991) ₅₇₂:321-326)、放射線標識 (^3H 、 ^{14}C など) した化合物を (またはアデニンを有する化合物のために) 用いて薬剤を投与した後に異なる時間で血漿または尿中のPMEAレベルを測定することにより、バイオアベイラビリティーを決定した。放射線標識した化合物は、市販 (Moravek Biochemicals, Brea, CA) により、または標準手順 (例えば、 ^3H 標識化のための触媒的水素交換) により入手可能である。ビス (2-エトキシフェニル) PMEA、ビス (2-カルボエトキシフェニル) PMEA、ビス (O-ベンジルフェニルアラニル) PMEA、ビス (3,5-ジメトキシフェニル) PMEA、ビス (4-フルオロフェニル) PMEA、ビス (アダマントイルオキシメチル) PMEA、ビス (フェニル) PMEA、ビス (3-メトキシフェニル) PMEAのような化合物は、経口バイオアベイラビリティーについて約20~50 $\mu\text{Ci/Kg}$ (通常、約40 $\mu\text{Ci/Kg}$) の放射線標識した化合物を含む約10~30mg/Kg (通常、15~25mg/Kg) を投与し、その後、投与後いくつかの時間 (代表的な時点は、投与後、0.1、0.25、0.5、1.0、1.5、2.0、2.5、3.0、4、6、12、18、24、36、48、72、96時間である) で血液サンプルを取り、血清を得、そして血清の単位容量 (約0.1~1.0mL) 当たり存在する放射線標識した化合物の量を決定することにより試験される。試験される化合物の経口バイオアベイラビリティーは、2~80% (または1%の増加分で2%と80%との間の任意の値)、好ましくは10~80%、そしてさらに好ましくは15~80%である。このタイプのアッセイによるビス (POM) PMEAの経口バイオアベイラビリティーは、代表的には、サルにおいて約25%であり、そしてPMEAは約2~4%である (Balzariniら、Animal Models in AIDS (1990) p.131-138, Schellekens, H.ら (編)、Elsevier Science Publications, Amsterdam)。一方、ヌクレオチドアナログアミデートおよびヌクレオチドアナログ (モノおよびジエステルを包含する) は、約5%、10%、15%、30%、40%、50%、60%、または80%の経口バイオアベイラビリティーを有し得る。

血漿の全放射能は、約200 μL の血漿をシンチレーションカウンティングカクテル (例えば、10mLのScinti-SafeとLSCとのカクテル) と混合し、そしてシンチレーションカウンターでカウントすることにより (通常、約5~30分間) 測定される。放射化学的組成物の詳細な分析は、以下のようにして行われる: 約350 μL の血漿を用いて、血清中のタンパク質を変性させ (例えば、アセトニトリル中の約700 μL の0.1%トリフルオロ酢酸を用いる)、得られるサンプルを減圧下で乾燥し、適切なバッファー (例えば、HPLC分析のために、pH 6.0の、10mMリン酸水素テトラブチルアンモニウム (TBAHP) を有する25mMのリン酸カリウムバッファー中の約100 μL の2%アセトニトリルを用いる) にサンプルを懸濁させ、サンプルを遠心分離し、そして市販のカラム (The Separation Group, Hesperia, CA; Vydac C18、5 μm 、250 $\times$ 4.6mmカラム、このカラムは、約50 μL の注入容量、および約35 $^{\circ}\text{C}$ で約1.0mL/分の流速を有し、2分間バッファーを用い、その後、約13分かけて、10mMのTBAHPを有する25mMのリン酸カリウムバッファー (pH 6.0) で約65%のアセトニトリルまで一次グラジエント (linear gradient) を行う) の逆相HPLCにより、個々の放射線標識種についての上清が分析される。放射線標識の検出は、市販の放射線フロー検出システムまたはシンチレーションカウンティングシステム (Packard, Meridian, CT) のような手段を用いて行われる。

血漿中のPMEAの蛍光検出は、検出器 (モデルF2000、Spectra Physics, San Jose, CA) を用いて、本質的に上述したようにHPLCグラジエント (2~65%アセトニトリル) からの蛍光発光 (420nm、約236nmでの励起による) を測定することにより行われる。分析用のサンプルを、TFA (400 μL 、アセトニトリル中0.1%) を用いてタンパク質の沈降により血漿 (200 μL) から調製し、乾燥し、そして95 $^{\circ}\text{C}$ で40分間200 μL の反応バッファー (0.34%クロロアセトアルデヒド、100mM酢酸ナトリウム、pH 4.5) 中でアデニンをN6-エテノアデニン (ethenoadenin) に転化し、その後、50 μL を用いてHPLC分析する。

実施例 6: ビス (アダマントイルオキシメチル) PMEAエステル DBU (1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン; 1.53 g、10mmol) を、PMEA (1.365 g、5 mmol) のDMF (25 mL) 懸濁液に添加した。DMF (25mL) 中のアダマントイルオキシメチルクロライド (5.72

10

20

30

40

50

g、25mmol) を反応混合物に添加し、次いで、これを室温で4日間攪拌し、そして揮発物を真空下で除去した。溶媒を除去した後、得られた粗生成物をシリカゲルカラムにかけ、そして3% MeOH/CH₂Cl₂で洗浄して、非極性の不純物を除去した。1g (30%) のビス (アダマントイルオキシメチル) PMEAEステルを8% MeOH/CH₂Cl₂で溶出した。1-アダマントニルカルボニルクロライド (Aldrich No. 11,772-2) を (CH₂O)_n/ZnCl₂を用いて変換することにより、アダマントイルオキシメチルクロライドを得た。これは、Bodorら *J Med Chem* (1980) 23:474-480に記載されている。

実施例7: ビス (フェニル) PMEAEおよびビス (2-エトキシフェニル) PMEAEステル

PMEAE (2.0g、7.3mmol)、アセトニトリル (20mL)、塩化チオニル (20mL)、およびN, N-ジメチルホルムアミド (2滴) を、マグネチックスターラー、水冷却器、およびN₂雰囲気

10

を備えた250mLの一口丸底クラスコに入れた。このフラスコを80℃のオイルバスに浸け、そして得られた懸濁液を2時間攪拌した。次いで、得られた溶液を乾燥するまで濃縮し、そしてアセトニトリル (50mL) を添加して粗クロリデート (cloridate) を再溶解した。

メカニカルスターラー、およびN₂雰囲気を備えた別の250mLの一口丸底クラスコに、フェノール (3.25g、35mmol)、テトラヒドロフラン (80mL)、および水素化ナトリウム (1.4g、34mmol、鉱油中60% (w/w) 分散体) を充填した。30分間攪拌した後、溶液をドライアイス-アセトン浴で-78℃まで冷却した。次いで、前工程からのアセトニトリルを、内部温度が-76℃を超えない速度で滴下添加した。添加が完了した後、得られた懸濁液を、飽和NaHCO₃水溶液 (100mL) に注ぎ、そして塩化メチレン (3×150mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をH₂O (100mL)、ブライン (100mL) で洗浄し、そして無水Na₂SO₄で乾燥した。ロータリーエバポレーターによる濃縮により、黄色固体を得た。再結晶 (酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、純粋なビス (フェニル) PMEAE (1.64g、53%) を得た。フェノールの代わりに2-エトキシフェノールを用いて、ビス (2-エトキシフェニル) PMEAEを同様に作製し、36%の収率を得た。

20

実施例8: (R) -9- (2-ジ-2-エトキシフェニルホスホニルメトキシプロピル) アデニン

2-エトキシフェノール (45mmol、6.22g) のピリジン (75mL) 溶液に、(R) -9- (2-ホスホニルメトキシプロピル) アデニン (PMEAE、15mmol、4.3g) を添加して、白色懸濁液を作製した。2,2'-ジピリジルジスルフィド (45mmol、9.91g) およびトリフェニルホスフィン (45mmol、11.81g) の別のピリジン (75mL) 溶液を、22℃で一度に白色懸濁液に添加した。次いで、トリエチルアミン (30mmol、4.18mL) を、全体の混合物に一度に添加し、これを75℃で21時間攪拌した (TLC: 10% MeOH/EtOAc)。次いで、濃琥珀色のスラリーをトルエン (100mL) で共蒸発させた。次いで、これをジクロロメタン (200mL) に溶解し、そして水 (200mL) で2回抽出した。有機相を乾燥し (Na₂SO₄)、濾過し、そして (真空中で) 濃縮して、茶色のシロップ (25.4g) を得た。このシロップをフラッシュクロマトグラフィー1-5% MeOH/EtOAcで不純物を溶出し、次いで、6-12% MeOH/EtOAc (目的の化合物は10-11%で溶出する) で精製した。所望の画分を濃縮して、1.04gの茶色の固体を得た。次いで、この固体を再結晶 (EtOAc) して、目的の化合物を黄褐色の固体として得た (780mg、収率12%)。

30

HNMR

40

(CDCl₃) δ 1.25 (d, J=7.5Hz, 3H, CH₃), δ 1.46 (m, 6H (OCH₂CH₃)₂), 4H (OCH₂CH₃)₂, δ 3.9 (m, 2H, O-CH₂P), δ 4.04 (m, 1H, H-2'), δ 4.09-4.39 (m, 2H, H-1'), 7.24 (m, 8H, (C₆H₄)₂), 7.92 (s, 1H, (C₈-H)), 8.19 (s, 1H, C₂-H).

実施例9: cHPMPU

塩化チオニル (60mL、0.812mmol、2.02当量) を、HPMPU二ナトリウム (131mg、0.404mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.25mL) 懸濁液に室温で滴下することにより、cHPMPUを合成した。得られた淡黄色溶液を室温で20分間攪拌し、次いで乾燥するまで濃縮した (真空中、45℃)。H₂O (2mL) を添加し、そして得られた溶液を乾燥するまで濃縮した。メタノール (4mL) を添加し、そして得られた溶液を乾燥するまで濃縮して、粗生成物を淡黄色の固体として得た。シリカフラッシュクロマトグラフィー (移

50

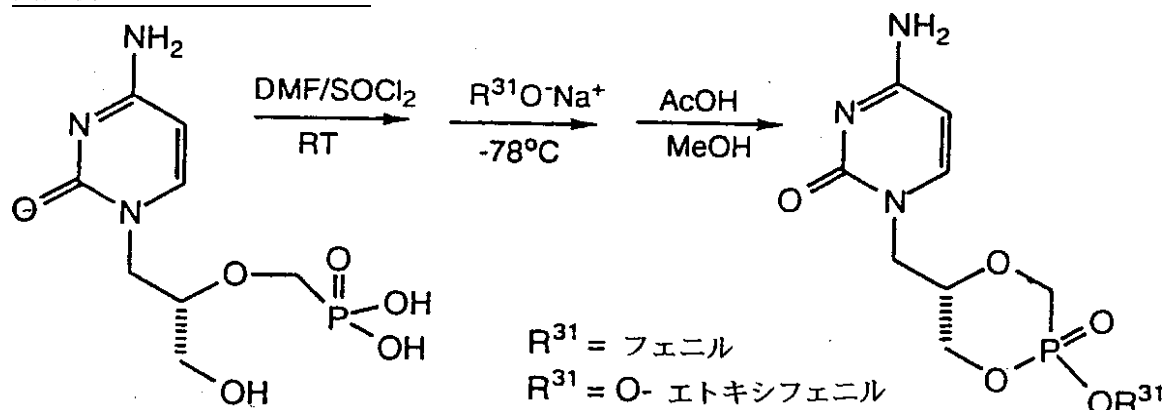
動相：30% メタノール：70% CH_2Cl_2 から50% メタノール：50% CH_2Cl_2 のグラジエント）により精製して、純粋なcHPMPUを白色のアモルファス固体として収率69%で得た。

^1H NMR (300 MHz, D_2O) d 7.62 d (1H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 5.82 d (1H, $J = 7.8$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$), 4.30-3.71 m (7H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_2\text{P})\text{CH}_2\text{OH}$), NH and OH not observed in D_2O . ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) d, 169.6 s (4-C), 155.1 s (2-C), 150.4 s (6-C), 104.2 s (5-C), 76.71 d ($J_{\text{P,C}} = 3.6$ Hz, 2'- CH_2), 72.30 d ($J_{\text{P,C}} = 6.2$ Hz, 3'- CH_2), 67.90 d ($J_{\text{P,C}} = 142.0$ Hz, P- CH_2), 50.71 s (1'-C). ^{31}P NMR (121 MHz, D_2O) d 9.23 s.

10

実施例10：cHPMPCエチルエステル ジエチルHPMPC (1.1 g) のDMFの攪拌溶液に、NaH (115mg) を添加した。15分後、反応混合物を酢酸 (1当量) でクエンチした。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を CH_2Cl_2 および水に溶解した。有機相をNaCl溶液で洗浄し、そして得られた粗物質をシリカゲルカラム (CH_2Cl_2 中5%-10%のMeOHで溶出) で精製して、環状エチルHPMPC (950mg) をジアステレオマー混合物として得た (約70%)。

実施例11：cHPMPCエステル



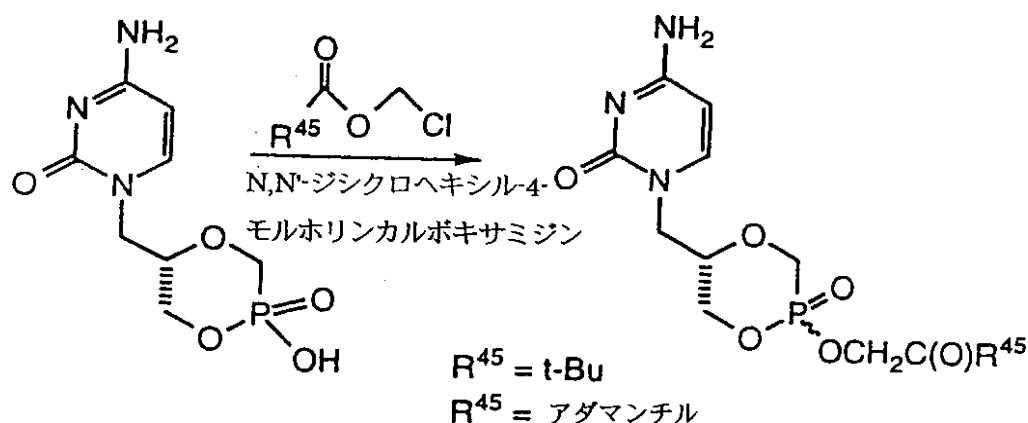
20

HPMPC (2.79 g) のDMFの攪拌懸濁液に、塩化チオニル (2.1mL) を無水条件下で滴下添加し、そしてこの混合物を1時間攪拌した。別のフラスコで、ナトリウムアリールオキシド (適切なアリール置換体を使用して) を、対応するフェノール (8.9 g) およびNaH (1.8 g) を用いて1:1 DMF/THF (50mL) 中で作製した。この溶液を-78°Cまで冷却し、そしてこのクロリデート溶液を無水条件下で滴下添加した。2時間後、この反応混合物を酢酸 (5当量) でクエンチし、そして溶媒を真空下でエバポレートした。粗混合物を、水と CH_2Cl_2 との間で分配した。有機相を濃縮し、そして残渣をシリカゲルカラム (CH_2Cl_2 中5%-10%のMeOHで溶出) で精製して、環状アリール化合物を単一のジアステレオマーとして約60%の収率で得た。この方法は、アミノ基以外の反応が望まれない不安定な基の通常の保護 (アミノ基は、DMFとの反応により保護され、そして酢酸およびアルコール処理で脱保護される) はもちろん条件として、すべての置換または未置換 R^{31} 基、特にアリールに適切である。この方法は、実質的に立体化学的に純粋な生成物を生成すること、優れた収率、および合成の容易さに関する利点を提供する。

30

40

実施例12：cHPMPCエステル



10

環状HPMPC (1 mmol) の攪拌懸濁液に、N, N' -ジシクロヘキシル-4-モルホリンカルボキシアミジン (2 mmol)、その後、対応するアシルオキシメチルクロライド (1.5 mmol) を添加した。反応物を3日間攪拌し、そしてDMFを減圧下でエバポレートした。粗生成物をシリカゲルカラム (塩化メチレン中5%メタノールで溶出した) で精製して、純粋な環状HPMPC誘導体を得た (収率約30%)。

環状HPMPC (1 mmol)、N, N' -ジシクロヘキシル-4-モルホリンカルボキシアミジン (1.1 mmol)、続いて対応するアシルオキシメチルクロライド (1.2 mmol) を用いる同様の反応により、最終生成物を高収率で得た。開始物質としてN⁴-ベンゾイルcHPMPCを用いて、N⁴-ベンゾイルcHPMPCピバロイルオキシメチルエステルを同様の方法で合成した。

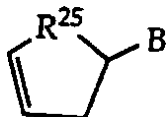
20

実施例13: cHPMPCエステル

cHPMPCエステルを、表5Aの構造番号6、7、11、12、13、23、24、25、および26に対応するエステル部分について実質的に実施例11に記載したような適切な反応物を用いて合成した。cHPMPCエステルを、表5Aの構造番号8、9、10、16、および17に対応するエステル部分について実質的に実施例12に記載したような適切な反応物を用いて合成した。化合物番号6、8、9、11、24、25、および26のcHPMPCエステルについての融点のデータは、以下の通りであった: cHPMPC 3-ピリジルエステル (#6) -268-273°C (分解); cHPMPC N-エチルモルホリノエステル (#7) -241°C; cHPMPC-C₆H₅-O-C(O)-C₆H₅エステル (#8) -198-201°C; cHPMPC #9オルトエステル-176°C; cHPMPC #11エステル-100-250°C (分解); cHPMPCフェニルエステル (#12) -190°C; cHPMPC #24エステル-218-225°C (ろう状液体); cHPMPC #25エステル-171°C; cHPMPC #26エステル-181°C。

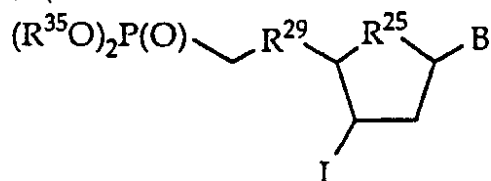
30

実施例14: 9-[2,3-ジデオキシ-2,3-ジデヒドロ-4-ホスホノメトキシ-β-D-エリトロフラノシル] アデニンエステル Zが構造Vを有し、そしてR²⁵およびR²⁹が酸素である化合物を、以下の付加-脱離反応により合成した:



(ここで、Bは、アセトニトリル中ヨウ素 (2 当量) を有するアデニンであった) と、構造 (R³⁵O)₂P(O)-CH₂-OH (ここで、R³⁵はイソプロピル、フェニル、または2-エトキシフェニルであった) を有する化合物とを用いて、3-ヨードホスホネートジエステル、

40



を得、次いで、メタノールまたはテトラヒドロフランのような無水有機溶媒中で5当量のナトリウムメトキシドまたはDUBと室温で12時間、反応させることにより脱離させて、対応する構造Vの化合物を得た。

R²⁹がイオウである場合に対応する化合物は、反応物として (R³⁵O)₂P(O)-CH₂-

50

SHを用いて同様の方法により合成される。 R^{35} がイソプロピルである場合の構造 ($R^{35}O$)₂P(O)-CH₂-OHの化合物は、Kluge Organic Synthesis (1986) 64:80-83に記載されている。

R^{35} がフェニルまたは2-エトキシフェニルであった場合の構造 ($R^{35}O$)₂P(O)-CH₂-OHを有する化合物を、55℃で1当量のPCl₃と1当量のt-ブタノールとを反応して ($R^{35}O$)₂P(O)H (米国特許第3,329,742号)を得ることによって得た。次いで、($R^{35}O$)₂P(O)Hを、1当量のビス(トリメチルシリル)トリフルオロアセトアミドを用いてシリル化し、そして得られた ($R^{35}O$)₂P(OTMS)を真空中で乾燥した。次いで、($R^{35}O$)₂P(OTMS)を、触媒量のチタンイソプロポキシド (またはチタンテトラクロライドなどのような他のルイス酸が使用され得る) を含有するパラホルムアルデヒド中、70℃ (65~75℃) にて12時間 (12~16時間) 反応させることにより、($R^{35}O$)₂P(O)-CH₂-OHに変換させた。2-エトキシフェニル生成物を結晶化により単離した。ビス-フェニル生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより単離した。

ビス(2-エトキシフェニル) D4AMPIエステル: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.21-6.82 (m, 9H), 6.40 (d, 1H, J=5.7 Hz), 6.30 (d, 1H, J=5.8 Hz), 6.16 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.48 (dd, 1H, J=14, 8.8 Hz), 4.38 (dd, 1H, J=14, 6.5 Hz), 4.10-3.93 (m, 4H), 1.38 (t, 3H, J=7.1 Hz), 1.35 (t, 3H, J=7.1 Hz); ³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 14.6.

ビス(フェニル) D4AMPIエステル: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.34 - 7.10 (m, 10H), 7.03 (s, 1H), 6.42 (d, 1H, J=5.6 Hz), 6.34 (d, 1H, J=5.6 Hz), 5.98 (s, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.32 (dd, 1H, J=14, 6.5 Hz), 4.19 (dd, 1H, J=14, 6.5 Hz); ³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 13.3.

(C₆H₄(OC₂H₅)-O)₂P(O)-CH₂-OH: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.16 (m, 10H), 4.19 (dd, 2H, J=6.7, 5.9 Hz), OH は検出されなかった: ³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 17.0.

(C₆H₅-O)₂P(O)-CH₂-OH: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25-6.89 (m, 8H), 4.24 (d, 2H, J=5.01 Hz), 4.18-4.08 (m, 4H), 1.46 (t, 6H, J=7.0 Hz); ³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 19.9.

実施例14: N⁴-ベンゾイルcHPMPC

出発物質としてヒドロキシル基でトリチル化したN⁴-ベンゾイルHPMPCジエチルエステルを用いて、目的の化合物を合成した。出発物質を酢酸を用いて脱トリチル化し、次いで、TMS Brを用いてN⁴-ベンゾイルHPMPCに変換した。得られた化合物を、DCCおよびモルホリンを用いてピリジン中でN⁴-ベンゾイルcHPMPCに変換した。目的の化合物を、組織培養 (NHDF細胞株) においてHCMVに対する活性について試験した。この目的の化合物は、22 μMのIC₅₀を有し、HPMPCの0.4 μMと比較して活性であることが見出された。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (H₆, 1H, d, 7.2 Hz), 7.97 (芳香環, 2H, d, 7.2 Hz), 7.62 (芳香環, 1H, t, 7.2 Hz), 7.5 (芳香環, 2H, t, 7.2 Hz), 7.26 (H₅, 1H, d, 7.2 Hz), 4.28 (1H, t, 14.7 Hz), 4.15 (1H, t, 10.8 Hz), 4.0 (m, 3H), 3.84 (1H, m), 2.49 (1H, d, 14.1 Hz); ³¹P-NMR (121 MHz, CDCl₃) δ 10.07. 融点 243-246° C.

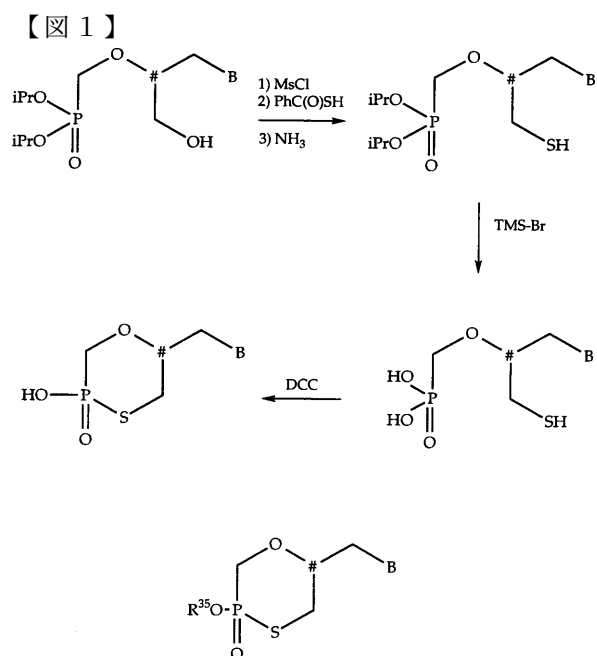


Figure 1

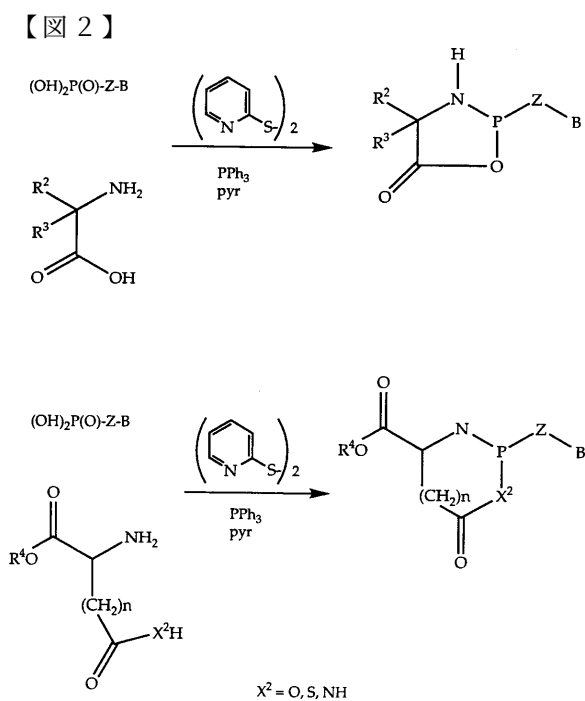


Figure 2

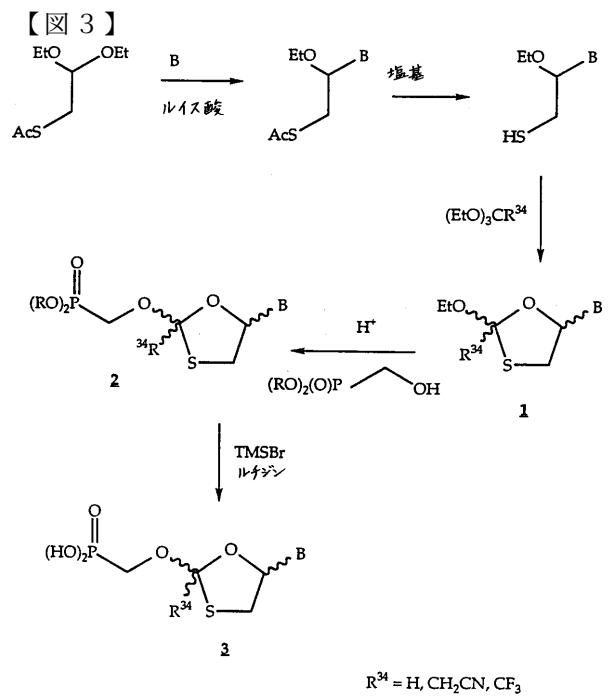


Figure 3

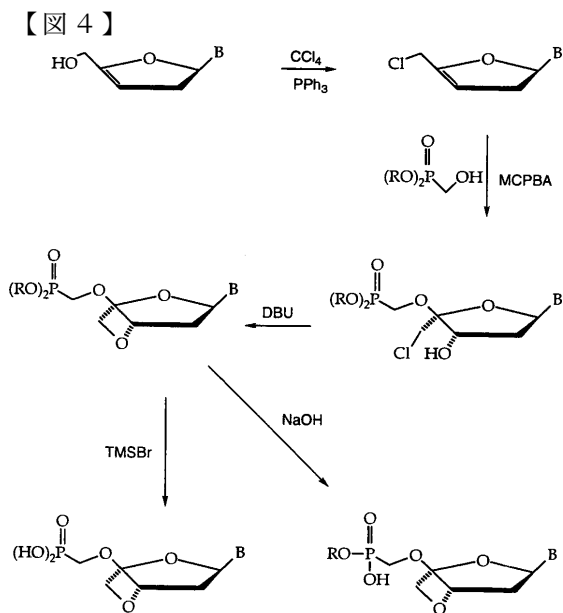


Figure 4

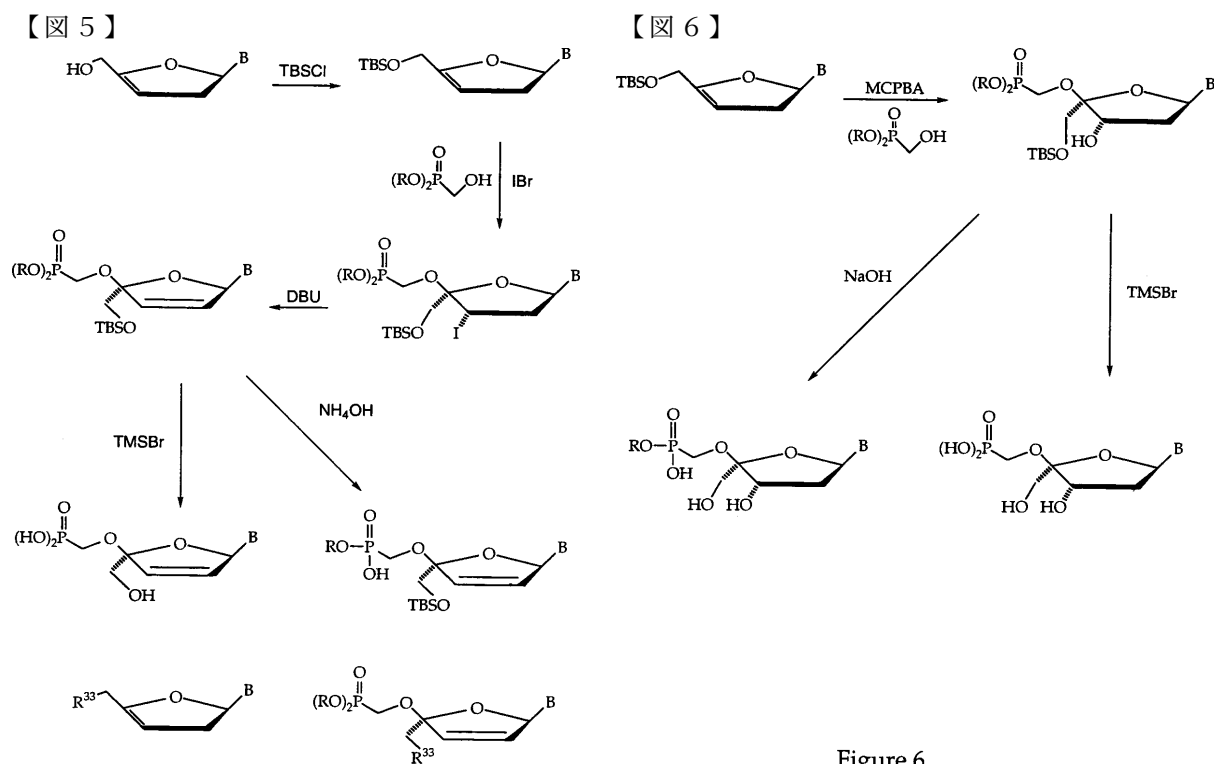


Figure 5

Figure 6

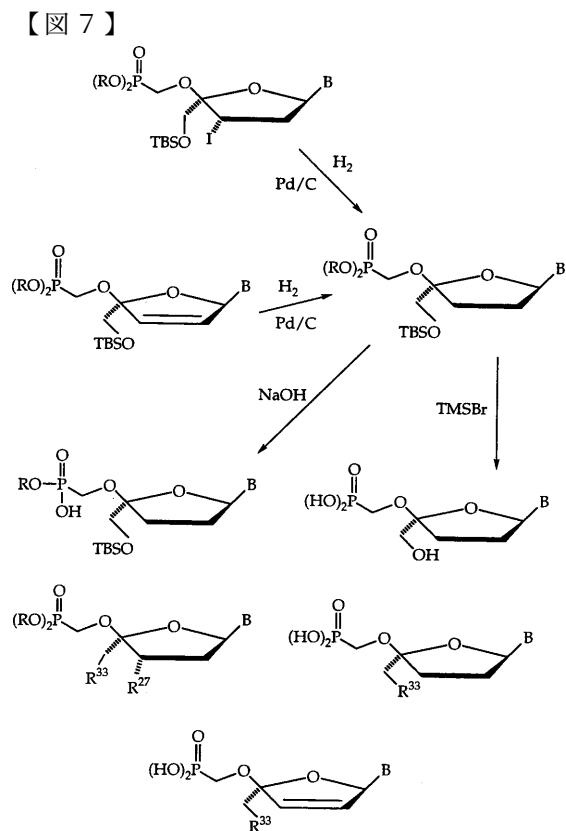


Figure 7

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 31/70 (2006.01)		A 6 1 K 31/70	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)		A 6 1 K 37/02	
A 6 1 K 49/00 (2006.01)		A 6 1 K 49/00	A
A 6 1 P 31/12 (2006.01)		A 6 1 P 31/12	
C 0 7 F 9/553 (2006.01)		C 0 7 F 9/553	
C 0 7 F 9/58 (2006.01)		C 0 7 F 9/58	Z
C 0 7 F 9/6512 (2006.01)		C 0 7 F 9/6512	
C 0 7 F 9/6518 (2006.01)		C 0 7 F 9/6518	
C 0 7 F 9/653 (2006.01)		C 0 7 F 9/653	
C 0 7 F 9/6533 (2006.01)		C 0 7 F 9/6533	
C 0 7 F 9/6539 (2006.01)		C 0 7 F 9/6539	
C 0 7 F 9/6558 (2006.01)		C 0 7 F 9/6558	
C 0 7 F 9/6561 (2006.01)		C 0 7 F 9/6561	
C 0 7 F 9/6574 (2006.01)		C 0 7 F 9/6574	Z
C 0 7 F 9/6584 (2006.01)		C 0 7 F 9/6584	
C 0 7 H 11/04 (2006.01)		C 0 7 H 11/04	
C 0 7 J 9/00 (2006.01)		C 0 7 J 9/00	
C 0 7 K 2/00 (2006.01)		C 0 7 K 2/00	
G 0 1 N 33/53 (2006.01)		G 0 1 N 33/53	S

- (72)発明者 ビショフバーガー, ノーベルト ダブリュー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 7 0, サン カルロス, グラスゴウ レーン 1 0 5
- (72)発明者 ジョーンズ, ロバート ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 3 0, ミルブレン, マーチンソン ドライブ 1 0 2 0
- (72)発明者 アリミリ, マーティー エヌ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 5, フレモント, リッジウッド ドライブ 4 7 8 9
- (72)発明者 リン, クェーイーイン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 5, フレモント, キャンバスバック コモン 4 7 7 4
- (72)発明者 ロウイエ, マイケル エス.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 3, サン マテオ, マッキンレイ ストリート 1 6 6 9
- (72)発明者 マックギー, ローレンス アール.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 4 4, パシフィカ, クレイター レイク ウェイ 1
- (72)発明者 プリスベ,アーネスト ジェイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 4, ロス アルトス, リチャードソン アベニュー 1 3 3 6
- (72)発明者 リー, ウィリアム エイ.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 4, ロス アルトス, アンダーソン ドライブ 7 4 9
- (72)発明者 カンディー, ケニース シー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 0 2, ベルモント, ノートン アベニュー 3 8 0 2

合議体

審判長 西川 和子

審判官 石井 淑久

審判官 鈴木 紀子

- (56)参考文献 国際公開第91/19735 (WO, A1)
特開平2-178295 (JP, A)
特開平4-266893 (JP, A)
西独国特許出願公開第4138584 (DE, A1)
国際公開第92/13869 (WO, A1)
特表平1-501864 (JP, A)
特開平3-17090 (JP, A)
特開平3-5493 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07F9/00-9/6593