



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105061534 A

(43) 申请公布日 2015. 11. 18

(21) 申请号 201510451354. 2

C07H 19/20(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 09. 19

A61K 31/7072(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/7076(2006. 01)

61/385, 363 2010. 09. 22 US

A61K 45/06(2006. 01)

61/426, 461 2010. 12. 22 US

A61P 31/14(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

201180055315. 0 2011. 09. 19

(71) 申请人 艾丽奥斯生物制药有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 大卫·伯纳德·史密斯

杰罗姆·德瓦尔

纳塔莉亚·达特基纳

莱昂尼德·贝格尔曼 王广义

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

有限责任公司 11204

代理人 王达佐 安佳宁

(51) Int. Cl.

C07H 19/06(2006. 01)

C07H 19/10(2006. 01)

C07H 19/16(2006. 01)

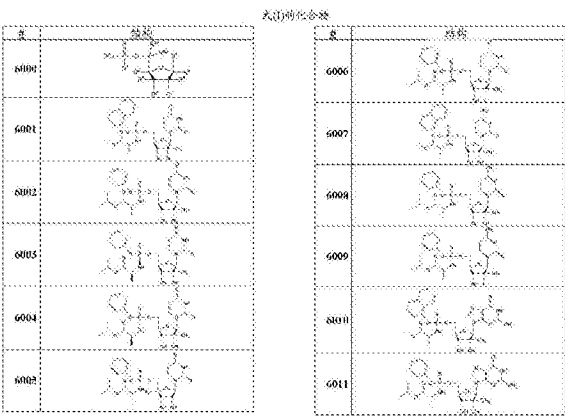
权利要求书8页 说明书145页 附图25页

(54) 发明名称

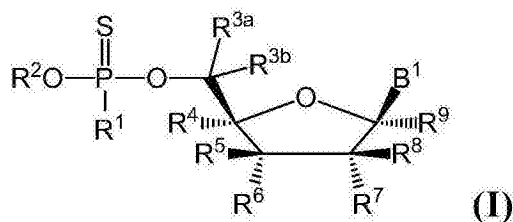
取代的核苷酸类似物

(57) 摘要

本文公开了硫代磷酸酯核苷酸类似物, 合成硫代磷酸酯核苷酸类似物的方法和使用所述硫代磷酸酯核苷酸类似物治疗诸如病毒性感染、癌症和 / 或寄生虫病的疾病和 / 或疾病状况的方法。



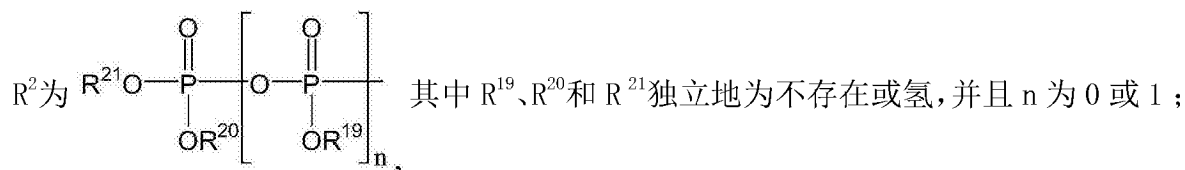
1. 式 (I) 的化合物或其硫代单磷酸酯, 或者其药物可接受的盐:



其中:

B^1 为任意取代的杂环碱或具有保护的氨基的任意取代的杂环碱;

R^1 为 O 或 OH ;



R^{3a} 和 R^{3b} 独立地选自氢、氘、任意取代的 C_{1-6} 烷基、任意取代的 C_{2-6} 烯基、任意取代的 C_{2-6} 炔基、任意取代的 C_{1-6} 卤代烷基和芳基 (C_{1-6} 烷基); 或 R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成任意取代的 C_{3-6} 环烷基;

R^4 选自氢、叠氮基、任意取代的 C_{1-6} 烷基、任意取代的 C_{2-6} 烯基和任意取代的 C_{2-6} 炔基;

R^5 选自氢、卤素、叠氮基、氰基、任意取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{10}$ 和 $-OC(=O)R^{11}$;

R^6 选自氢、卤素、氰基、任意取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{12}$ 和 $-OC(=O)R^{13}$;

R^7 选自氢、卤素、叠氮基、氰基、任意取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{14}$ 和 $-OC(=O)R^{15}$;

或者 R^6 和 R^7 均是氧原子并且通过羰基连接在一起;

R^8 选自卤素、叠氮基、氰基、任意取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{16}$ 和 $-OC(=O)R^{17}$;

R^9 选自氢、叠氮基、氰基、任意取代的 C_{1-6} 烷基和 $-OR^{18}$;

R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 和 R^{18} 独立地选自氢和任意取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{16} 为任意取代的 C_{1-6} 烷基; 并且

R^{11} 、 R^{13} 、 R^{15} 和 R^{17} 独立地为任意取代的 C_{1-6} 烷基或任意取代的 C_{3-6} 环烷基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 n 为 1。

3. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 n 为 0。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物, 其中 R^8 为任意取代的 C_{1-6} 烷基。

5. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中任意取代的 C_{1-6} 烷基为未取代的 C_{1-6} 烷基。

6. 如权利要求 5 所述的化合物, 其中 R^8 为甲基。

7. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物, 其中 R^8 为卤素。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的化合物, 其中 R^{3a} 和 R^{3b} 中的至少一个为任意取代的 C_{1-6} 烷基; 并且 R^{3a} 和 R^{3b} 中的另一个为氢。

9. 如权利要求 1-7 中任一项所述的化合物, 其中 R^{3a} 和 R^{3b} 均为氢。

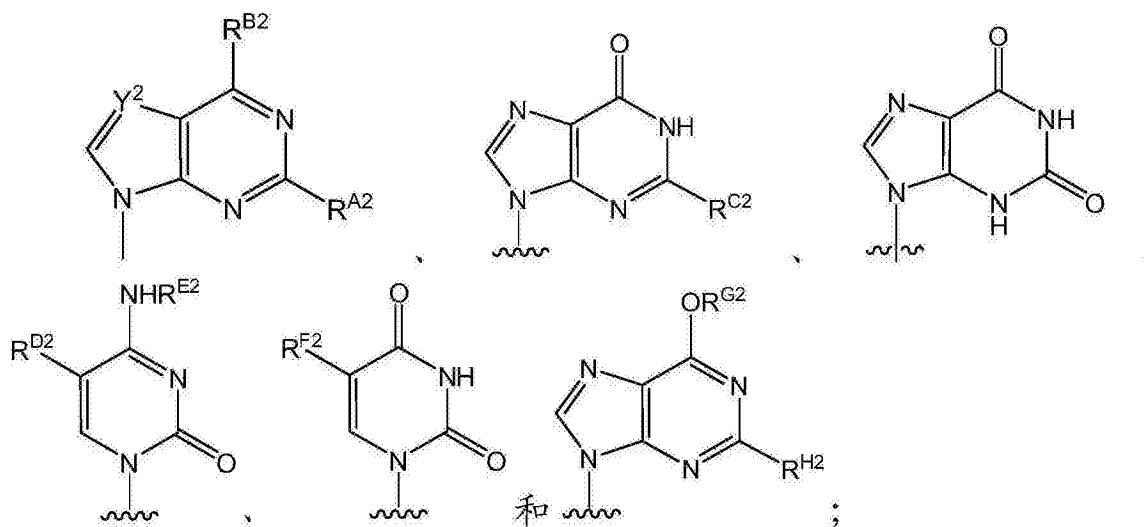
10. 如权利要求 1-9 中任一项所述的化合物, 其中 R^4 为氢。

11. 如权利要求 1-10 中任一项所述的化合物, 其中 R^5 为氢。

12. 如权利要求 1-11 中任一项所述的化合物, 其中 R^6 为 $-OR^{12}$ 。

13. 如权利要求 12 所述的化合物, 其中 R^{12} 为氢。

14. 如权利要求 12 所述的化合物, 其中 R^{12} 为任意取代的 C_{1-6} 烷基。
15. 如权利要求 1-11 中任一项所述的化合物, 其中 R^6 为 $-OC(=O)R^{13}$ 。
16. 如权利要求 1-15 中任一项所述的化合物, 其中 R^7 为 $-OR^{14}$ 。
17. 如权利要求 16 所述的化合物, 其中 R^{14} 为氢。
18. 如权利要求 16 所述的化合物, 其中 R^{14} 为任意取代的 C_{1-6} 烷基。
19. 如权利要求 1-15 中任一项所述的化合物, 其中 R^7 为 $-OC(=O)R^{15}$ 。
20. 如权利要求 19 所述的化合物, 其中 R^7 为卤素。
21. 如权利要求 1-11 中任一项所述的化合物, 其中 R^6 和 R^7 均为氧原子并且通过羰基连接在一起。
22. 如权利要求 1-21 中任一项所述的化合物, 其中 R^9 为氢。
23. 如权利要求 1-22 中任一项所述的化合物, 其中 B^1 选自:



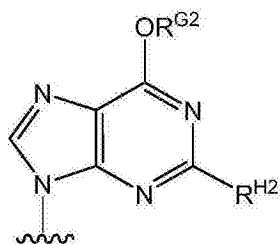
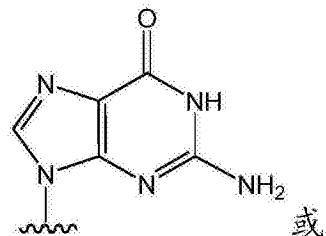
其中:

- R^{A2} 选自氢、卤素和 NHR^{J2} , 其中 R^{J2} 选自氢、 $-C(=O)R^{K2}$ 和 $-C(=O)OR^{L2}$;
- R^{B2} 为卤素或 NHR^{W2} , 其中 R^{W2} 选自氢、任意取代的 C_{1-6} 烷基、任意取代的 C_{2-6} 烯基、任意取代的 C_{3-8} 环烷基、 $-C(=O)R^{M2}$ 和 $-C(=O)OR^{N2}$;
- R^{C2} 为氢或 NHR^{O2} , 其中 R^{O2} 选自氢、 $-C(=O)R^{P2}$ 和 $-C(=O)OR^{Q2}$;
- R^{D2} 选自氢、卤素、任意取代的 C_{1-6} 烷基、任意取代的 C_{2-6} 烯基和任意取代的 C_{2-6} 炔基;
- R^{E2} 选自氢、任意取代的 C_{1-6} 烷基、任意取代的 C_{3-8} 环烷基、 $-C(=O)R^{R2}$ 和 $-C(=O)OR^{S2}$;
- R^{F2} 选自氢、卤素、任意取代的 C_{1-6} 烷基、任意取代的 C_{2-6} 烯基和任意取代的 C_{2-6} 炔基;
- Y^2 为 N 或 CR^{I2} , 其中 R^{I2} 选自氢、卤素、任意取代的 C_{1-6} 烷基、任意取代的 C_{2-6} 烯基和任意取代的 C_{2-6} 炔基;
- R^{G2} 为任意取代的 C_{1-6} 烷基;
- R^{H2} 为氢或 NHR^{T2} , 其中 R^{T2} 独立地选自氢、 $-C(=O)R^{U2}$ 和 $-C(=O)OR^{V2}$, 并且
- R^{K2} 、 R^{L2} 、 R^{M2} 、 R^{N2} 、 R^{P2} 、 R^{Q2} 、 R^{R2} 、 R^{S2} 、 R^{U2} 和 R^{V2} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、 C_{3-6} 环炔基、 C_{6-10} 芳基、杂芳基、杂脂环基、芳基 (C_{1-6} 烷基)、杂芳基 (C_{1-6} 烷基) 和杂脂环基 (C_{1-6} 烷基); 以及
- 其中芳基 (C_{1-6} 烷基) 指作为取代基的通过直链或支链的烃链连接的芳基, 所述直链或支链的烃链包含完全饱和 (没有双键或三键) 的含 1-6 个碳原子的烃基团;

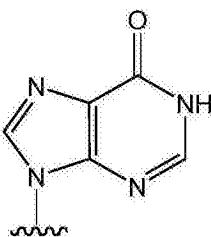
其中杂芳基 (C_{1-6} 烷基) 指作为取代基的通过直链或支链的烃链连接的杂芳基, 所述直链或支链的烃链包含完全饱和 (没有双键或三键) 的含 1-6 个碳原子的烃基团; 以及

其中杂脂环基 (C_{1-6} 烷基) 指作为取代基通过直链或支链的烃链连接的杂脂环基、3-18 元的单环、二环和三环环体系, 其中碳原子与 1-5 个杂原子一起构成所述环体系, 所述直链或支链的烃链包含完全饱和 (没有双键或三键) 的含 1-6 个碳原子的烃基团。

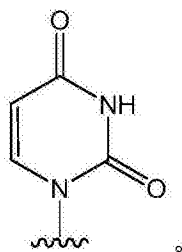
24. 如权利要求 23 所述的化合物, 其中 B^1 为



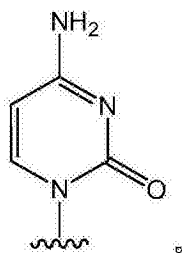
25. 如权利要求 23 所述的化合物, 其中 B^1 为



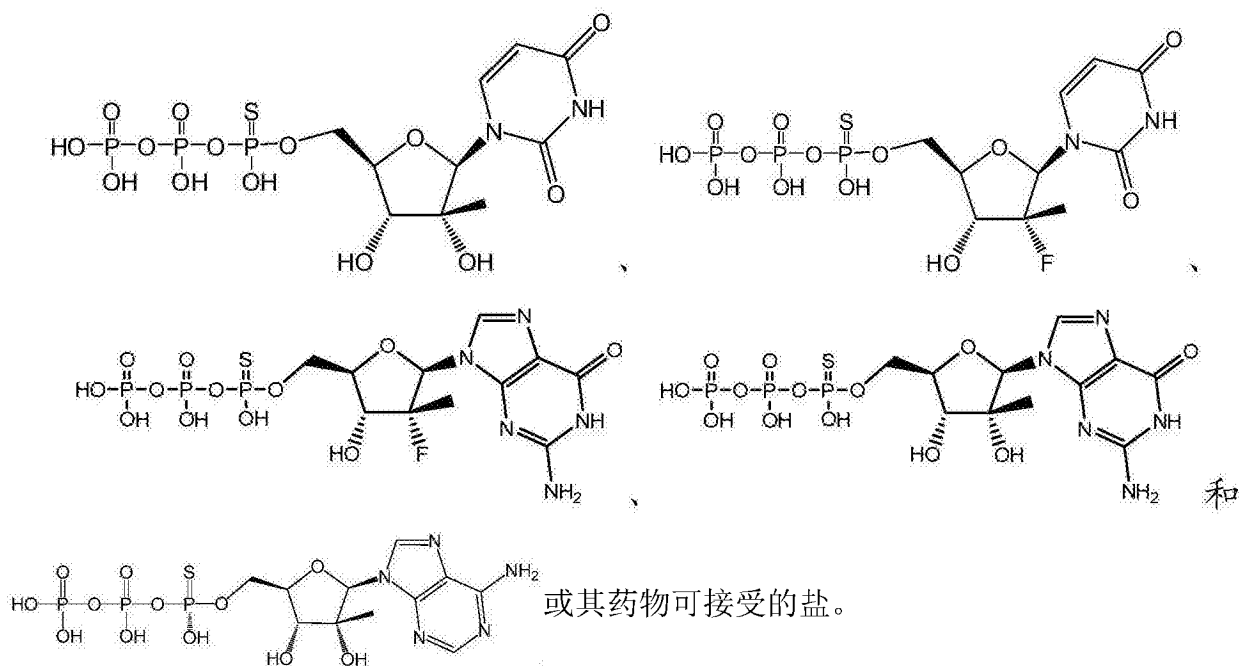
26. 如权利要求 23 所述的化合物, 其中 B^1 为



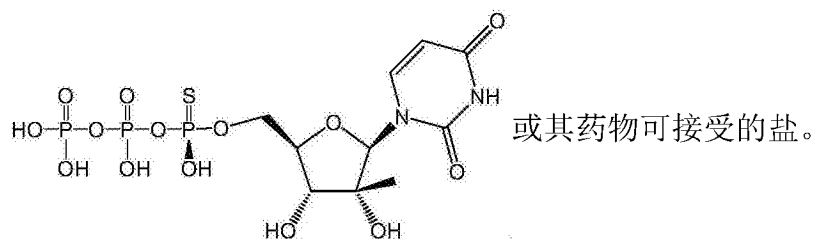
27. 如权利要求 23 所述的化合物, 其中 B^1 为



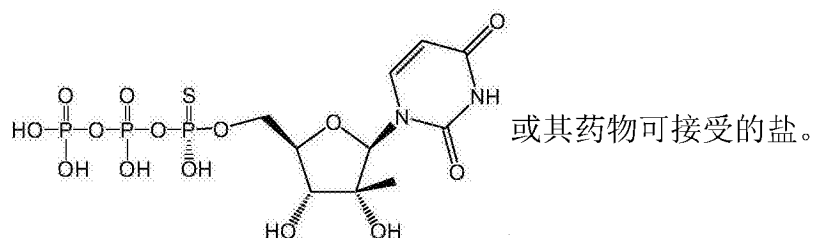
28. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中所述式 (I) 的化合物选自:



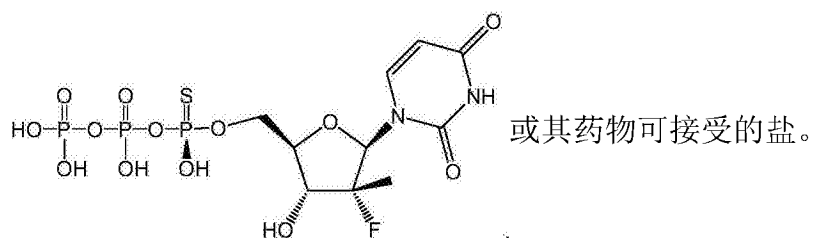
29. 如权利要求 28 所述的化合物, 其中所述式 (I) 的化合物为



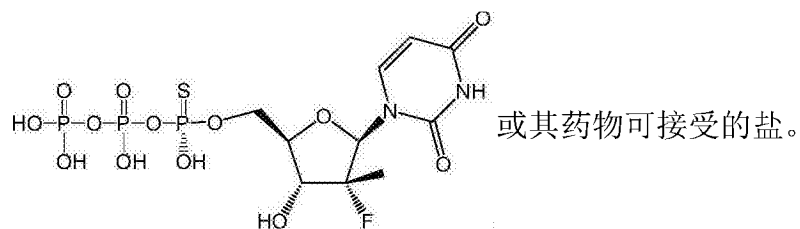
30. 如权利要求 28 所述的化合物, 其中所述式 (I) 的化合物为



31. 如权利要求 28 所述的化合物, 其中所述式 (I) 的化合物为



32. 如权利要求 28 所述的化合物, 其中所述式 (I) 的化合物为



33. 药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求 1 至 32 中任一权利要求所述的化合物或其药物可接受的盐以及药物可接受的载体、稀释剂、赋形剂或其组合。

34. 权利要求 1 至 32 中任一权利要求所述的化合物或其药物可接受的盐或者权利要求 33 所述的药物组合物在制备用于减轻或治疗 HCV 感染的药物中的用途。

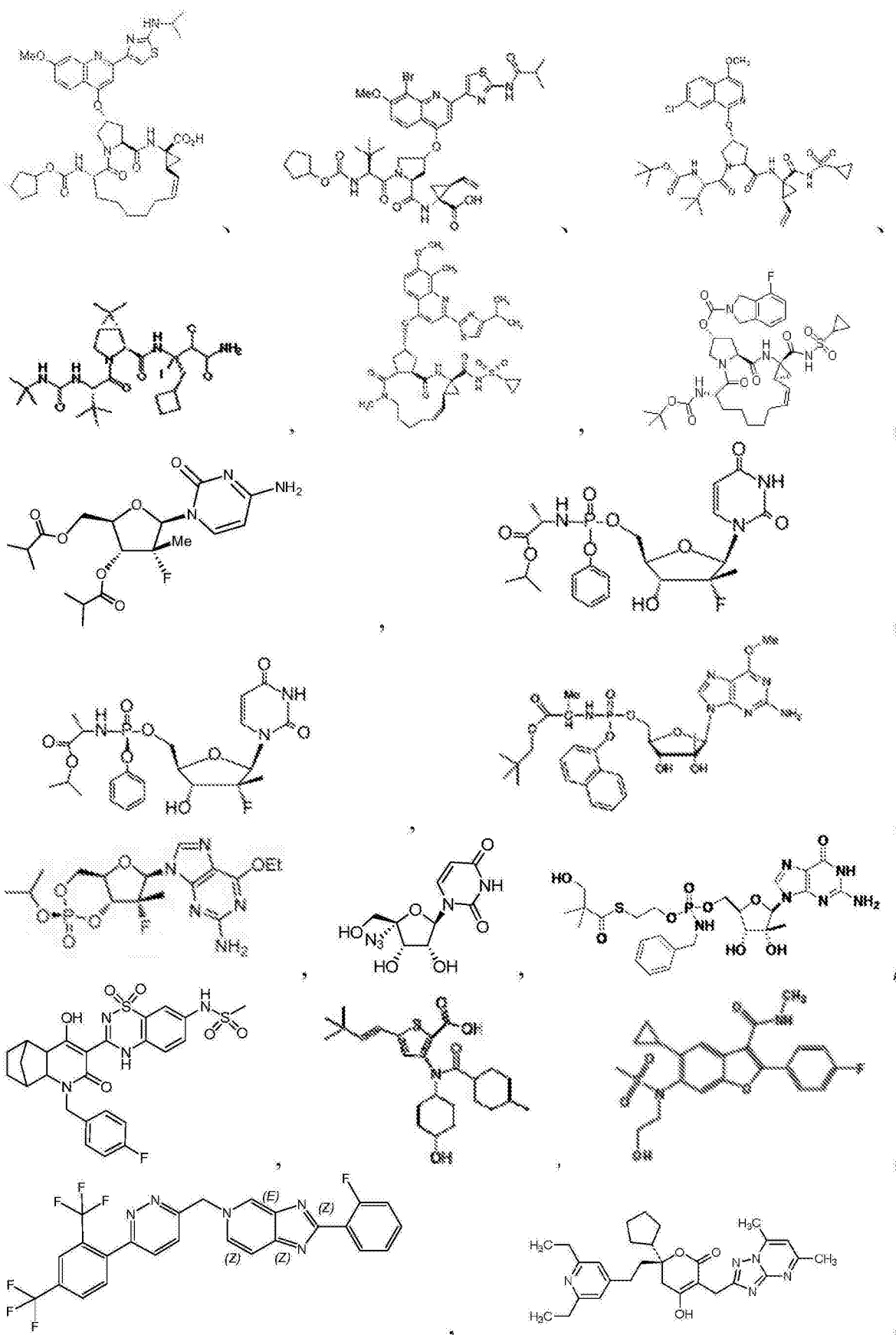
35. 权利要求 1 至 32 中任一权利要求所述的化合物或其药物可接受的盐或者权利要求 33 所述的药物组合物在制备用于抑制丙型肝炎病毒的 NS5B 聚合酶活性的药物中的用途。

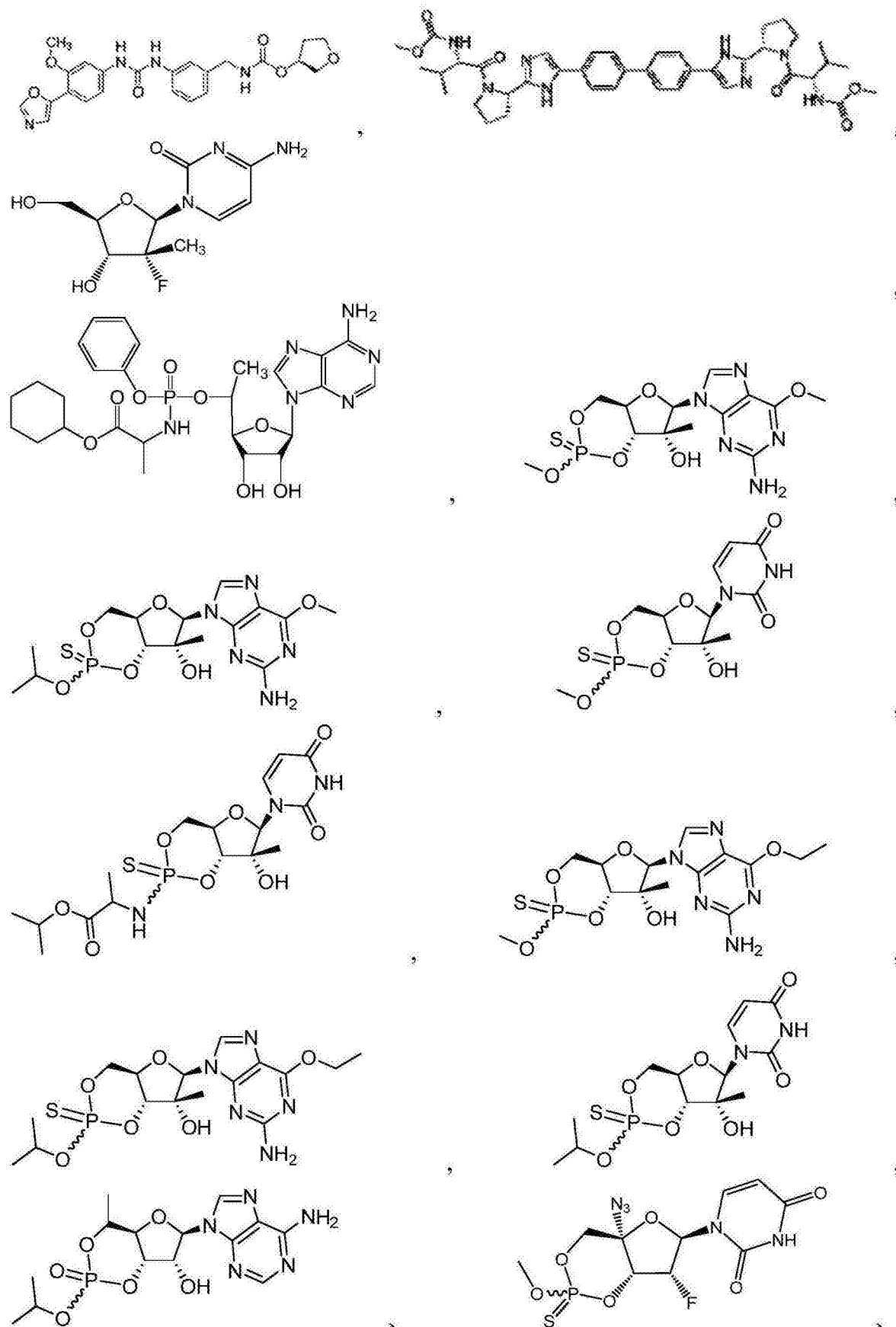
36. 权利要求 1 至 32 中任一权利要求所述的化合物或其药物可接受的盐或者权利要求 33 所述的药物组合物在制备用于抑制丙型肝炎病毒复制的药物中的用途。

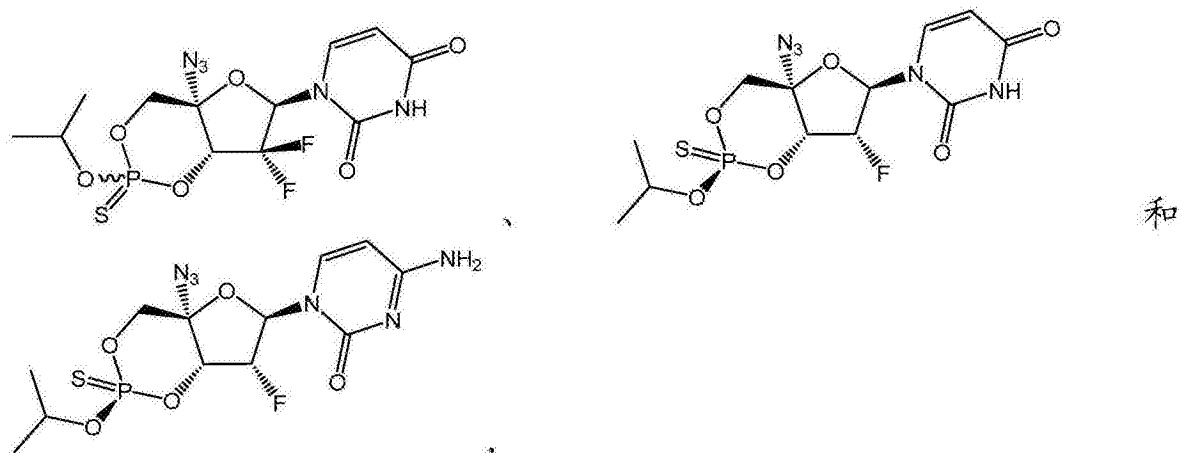
37. 权利要求 1 至 32 中任一权利要求所述的化合物或其药物可接受的盐或者权利要求 33 所述的药物组合物在制备用于接触感染丙型肝炎病毒的细胞由此减轻或治疗丙型肝炎病毒性感染的药物中的用途。

38. 权利要求 1 至 32 中任一权利要求所述的化合物或其药物可接受的盐或者权利要求 33 所述的药物组合物在制备用于减轻或治疗病毒性感染的药物中的用途,其中制备所述药物以与一种或多种试剂联合应用,所述一种或多种试剂选自聚乙二醇化干扰素- α 、干扰素 alfacon-1、聚乙二醇化干扰素 λ 、干扰素 λ 1、干扰素 λ 2、干扰素 λ 3、复合干扰素、









或前述化合物的药物可接受的盐。

39. 如权利要求 38 所述的用途, 其中所述一种或多种试剂选自聚乙二醇化干扰素- α -2a 和聚乙二醇化干扰素- α -2b。

取代的核苷酸类似物

[0001] 本申请是 2011 年 09 月 19 日提交的发明名称为“取代的核苷酸类似物”的第 201180055315.0 号中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的引用

[0003] 本申请要求 2010 年 9 月 22 日提交的第 61/385,363 号美国临时申请和 2010 年 12 月 22 日提交的第 61/426,461 号美国临时申请的权益,该二件申请以其包括任何附图的整体内容通过引用并入本文。

[0004] 背景

[0005] 领域

[0006] 本申请涉及化学、生物化学和医学领域。更特别地,本文公开的是硫代磷酸酯(phosphorothioate)核苷酸类似物、包含一种或多种核苷酸类似物的药物组合物及其合成方法。本文还公开了以单独地或以与其它试剂的联合治疗的形式使用硫代磷酸酯核苷酸类似物来治疗疾病和 / 或疾病状况的方法。

[0007] 描述

[0008] 核苷类似物是被证实发挥体外和体内抗病毒和抗癌活性的一类化合物,因此已经成为治疗病毒性感染和癌症的广泛研究的学科。核苷类似物通常是治疗非活性化合物,其通过宿主或病毒酶转化为它们各自的活性抗代谢物,其反过来可抑制与病毒或细胞增殖有关的聚合酶。该活性通过多种机制发生,例如添加一种或多种磷酸酯基团和或结合其它代谢过程。

[0009] 简述

[0010] 本文公开的一些实施方案涉及式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐。

[0011] 本文公开的一些实施方案涉及减轻和 / 或治疗肿瘤疾病的方法,其能包括给予遭受肿瘤疾病的个体治疗有效量的一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐或包含一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物。本文公开的其它实施方案涉及使用一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐制备用于减轻和 / 或治疗肿瘤疾病的药物。本文公开的其它实施方案涉及能用于减轻和 / 或治疗肿瘤疾病的一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐。

[0012] 本文公开的一些实施方案涉及抑制肿瘤生长的方法,其能包括给予具有肿瘤的个体治疗有效量的一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐或包含一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物。本文公开的其它实施方案涉及使用一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐制备用于抑制肿瘤生长的药物。本文公开的其它实施方案涉及能用于抑制肿瘤生长的一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐。

[0013] 本文公开的一些实施方案涉及减轻和 / 或治疗病毒性感染的方法,其能包括给予遭受病毒性感染的个体治疗有效量的一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐或包含一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物。本文公开的其它实施方案涉及使用一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐制备用于减轻和 / 或治疗病毒性感染的药物。本文公开的其它实施方案涉及能用于减轻和 / 或治疗病毒性感染的一种

或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐。

[0014] 本文公开的一些实施方案涉及减轻和 / 或治疗病毒性感染的方法, 其能包括使感染病毒的细胞与有效量的一种或多种本文描述的化合物或一种或多种本文描述的化合物的药物可接受的盐或包含一种或多种本文描述的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物接触。本文公开的其它实施方案涉及使用一种或多种本文描述的化合物或一种或多种本文描述的化合物的药物可接受的盐制备用于减轻和 / 或治疗病毒性感染的药物, 其能包括使感染病毒的细胞与有效量的所述化合物接触。本文公开的其它实施方案涉及能通过使感染病毒的细胞与有效量的所述化合物接触用于减轻和 / 或治疗病毒性感染的一种或多种本文描述的化合物或一种或多种本文描述的化合物的药物可接受的盐。

[0015] 本文公开的一些实施方案涉及抑制病毒复制的方法, 其能包括使感染病毒的细胞与有效量的一种或多种本文描述的化合物或一种或多种本文描述的化合物的药物可接受的盐或包含一种或多种本文描述的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物接触。本文公开的其它实施方案涉及使用一种或多种本文描述的化合物或一种或多种本文描述的化合物的药物可接受的盐制备用于抑制病毒复制的药物, 其能包括使感染病毒的细胞与有效量的所述化合物接触。本文公开的其它实施方案涉及能通过使感染病毒的细胞与有效量的所述化合物接触用于抑制病毒复制的一种或多种本文描述的化合物或一种或多种本文描述的化合物的药物可接受的盐。

[0016] 本文公开的一些实施方案涉及减轻和 / 或治疗寄生虫病的方法, 其能包括给予遭受寄生虫病的个体治疗有效量的一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐或包含一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物。本文公开的其它实施方案涉及使用一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐制备用于减轻和 / 或治疗寄生虫病的药物。本文公开的其它实施方案涉及能用于减轻和 / 或治疗寄生虫病的一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐。

[0017] 本文公开的一些实施方案涉及减轻和 / 或治疗病毒性感染的方法, 其能包括给予遭受病毒性感染的个体治疗有效量的本文描述的化合物或其药物可接受的盐 (例如, 一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐) 或包含本文描述的化合物联合选自干扰素、利巴韦林、HCV 蛋白酶抑制剂、HCV 聚合酶抑制剂、NS5A 抑制剂、其它抗病毒化合物、式 (AA) 的化合物、其单 -、二 - 和 / 或三 - 磷酸酯或前述的药物可接受的盐、式 (BB) 的化合物或其药物可接受的盐和式 (DD) 的化合物或其药物可接受的盐的试剂的药物组合物。本文公开的一些实施方案涉及减轻和 / 或治疗病毒性感染的方法, 其能包括使感染病毒性感染的细胞与治疗有效量的本文描述的化合物或其药物可接受的盐 (例如, 一种或多种式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐) 或包含本文描述的化合物联合选自干扰素、利巴韦林、HCV 蛋白酶抑制剂、HCV 聚合酶抑制剂、NS5A 抑制剂、其它抗病毒化合物、式 (AA) 的化合物、其单 -、二 - 和 / 或三 - 磷酸酯或前述的药物可接受的盐、式 (BB) 的化合物或其药物可接受的盐和式 (DD) 的化合物或其药物可接受的盐的试剂的药物组合物接触。本文公开的一些实施方案涉及抑制病毒复制的方法, 其能包括给予个体治疗有效量的本文描述的化合物或其药物可接受的盐 (例如, 式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐) 或包含本文描述的化合物或其药物可接受的盐联合选自干扰素、利巴韦林、HCV 蛋白酶抑制剂、HCV 聚合酶抑制剂、NS5A 抑制剂、其它抗病毒化合物、式 (AA) 的化合物、其单 -、二 - 和 / 或三 - 磷酸酯或前述的

物可接受的盐、式 (BB) 的化合物或其药物可接受的盐和式 (DD) 的化合物或其药物可接受的盐的试剂的药物组合物。在一些实施方案中,试剂能为选自化合物 1001-1014、化合物 2001-2010、化合物 3001-3008、化合物 4001-4005、化合物 5001-5002、化合物 7000-7077、化合物 8000-8012 或化合物 9000 或包含一种或多种前述化合物或其药物可接受的盐的药物组合物的化合物或其药物可接受的盐。在一些实施方案中,所述方法能包括给予选自干扰素、利巴韦林、HCV 蛋白酶抑制剂、HCV 聚合酶抑制剂、NS5A 抑制剂、其它抗病毒化合物、式 (AA) 的化合物、其单 -、二 - 和 / 或三 - 磷酸酯或前述的药物可接受的盐、式 (BB) 的化合物或其药物可接受的盐和式 (DD) 的化合物或其药物可接受的盐的第二试剂。在一些实施方案中,病毒性感染为 HCV。

[0018] 附图简述

[0019] 图 1 例示了来自肝细胞活化分析结果的四张色谱图,标记为 A、B、C 和 D。

[0020] 图 2 显示实例 HCV 蛋白酶抑制剂。

[0021] 图 3 显示实例核苷 HCV 聚合酶抑制剂。

[0022] 图 4 显示实例非核苷 HCV 聚合酶抑制剂。

[0023] 图 5 显示实例 NS5A 抑制剂。

[0024] 图 6 显示实例其它抗病毒药。

[0025] 图 7A-7I 显示实例式 (I) 的化合物。

[0026] 图 8A-8I 显示实例式 (AA) 的化合物及其三磷酸酯。

[0027] 图 9A-9B 显示实例式 (BB) 的化合物。

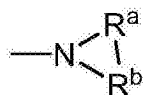
[0028] 图 10 显示式 (DD)。

[0029] 详细描述

[0030] 除非另外规定,本文使用的所有技术术语和科学术语具有与本领域一般技术人员通常理解的相同的含义。除非另外规定,本文引用的所有专利、申请、公开申请和其它公开均以其整体内容通过引用并入。在本文的术语有多个定义的情况下,除非另外规定,以在部分中的那些为准。

[0031] 如本文使用的,诸如而不限于 R 、 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{1A} 、 R^{2A} 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^{4A} 、 R^{5A} 、 R^{6A} 、 R^{7A} 、 R^{8A} 、 R^{9A} 和 R ”的任何“ R ”基团代表能与所示原子连接的取代基。 R 基团可为取代的或未取代的。如果将两个“ R ”基团描述为“在一起”,则 R 基团和它们连接的原子能形成环烷基、芳基、杂芳基或杂环。例如,而不限,如果将 $NR^{1a}R^{1b}$ 基团的 R^{1a} 和 R^{1b} 表示为“在一起”,则其是指它们彼此共价连接以形成环:

[0032]



[0033] 每当将基团描述为“任意取代的”时,则所述基团可为未取代的或被一个或多个指示的取代基取代。相似地,当将基团描述为“未取代的或取代的”时,如果取代的,则取代基可选自一个或多个指示的取代基。如果没有指定取代基,则其是指该指示的“任意取代的”或“取代的”基团可被一个或多个单独地和独立地选自烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基、杂芳烷基、(杂脂环基)烷基、羟基、保护的羟基、烃

氧基、芳氧基、酰基、巯基、烷基硫代、芳基硫代、氰基、卤素、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰胺基、N-酰胺基、S-磺酰胺基、N-磺酰胺基、C-羧基、保护的 C-羧基、O-羧基、异氰酰基、硫氰酰基、异硫氰酰基、硝基、甲硅烷基、炔硫基、亚磺酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代炔氧基、三卤代甲烷磺酰基、三卤代甲烷磺酰胺基、氨基、单取代的氨基基团和二取代的氨基及其保护的衍生物的基团所取代。

[0034] 如本文使用的,其中“a”和“b”为整数的“C_a至 C_b”是指烷基、烯基或炔基中碳原子的数,或环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基或杂脂环基的环中碳原子的数。即,烷基、烯基、炔基、环烷基的环、环烯基的环、环炔基的环、芳基的环、杂芳基的环或杂脂环基的环能包含“a”至“b”(包括 a 和 b)个碳原子。因此,例如,“C₁至 C₄烷基”是指具有 1 至 4 个碳的所有烷基,即 CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)- 和 (CH₃)₃C-。如果关于烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基或杂脂环基没有指定“a”和“b”,则将假定这些定义中描述的最宽范围。

[0035] 如本文使用的,“烷基”是指包含完全饱和(没有双键或三键)烃基团的直链或支链烃链。烷基可具有 1 至 20 个碳原子(每当其在本文出现时,诸如“1 至 20”的数值范围是指给定范围内的各个整数;例如,“1 至 20 个碳原子”是指由 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子等组成,最多由 20 个碳原子组成的烷基,尽管本定义还包括其中没有指定数值范围的术语“烷基”的出现)。烷基基团还可为具有 1 至 10 个碳原子的中等大小的烷基。烷基还能具有 1 至 6 个碳原子的低级烷基。可将化合物的烷基指定为“C₁-C₄烷基”或类似的指定。仅通过实例,“C₁-C₄烷基”是指在烷基链中有一至四个碳原子,即烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。典型的烷基包括但绝不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。烷基可为取代的或未取代的。

[0036] 如本文使用的,“烯基”是指在直链或支链烃链中包含一个或多个双键的烷基基团。烯基基团可为未取代的或取代的。

[0037] 如本文使用的,“炔基”是指在直链或支链烃链中包含一个或多个三键的烷基。炔基基团可为未取代的或取代的。

[0038] 如本文使用的,“环烷基”是指完全饱和的(没有双键或三键)单环或多环烃环体系。当由两个或多个环组成时,环可以稠合方式连接在一起。环烷基在环中能包含 3 至 10 个原子或在环中包含 3 至 8 个原子。环烷基基团可为未取代的或取代的。典型的环烷基包括但绝不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0039] 如本文使用的,“环烯基”是指在至少一个环中包含一个或多个双键的单或多环烃环体系;尽管如果存在多于一个,则双键不能形成遍及所有环的完全离域化的 π -电子体系(否则所述基团将为本文定义的“芳基”)。当由两个或多个环组成时,环可以稠合方式连接在一起。环烯基可为未取代的或取代的。

[0040] 如本文使用的,“环炔基”是指在至少一个环中包含一个或多个三键的单或多环烃环体系。如果存在多于一个三键,则三键不能形成遍及所有环的完全离域化的 π -电子体系。当由两个或多个环组成时,环可以稠合方式连接在一起。环炔基可为未取代的或取代的。

[0041] 如本文使用的,“芳基”是指具有遍及所有环的完全离域化的 π -电子体系的碳环(所有碳)单环或多环芳香族环体系(包括其中两个碳环共享化学键的稠合环体系)。芳

基中的碳原子数能变化。例如,芳基能为 C_6 - C_{14} 芳基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基。芳基的实例包括但不限于苯、萘和蒽。芳基基团可为取代的或未取代的。

[0042] 如本文使用的,“杂芳基”是指包含一个或多个杂原子的单环或多环芳香族环体系(具有完全离域化的 π -电子体系的环体系),所述杂原子除了碳之外还包括但不限于氮、氧和硫的元素。杂芳基环中的基团原子数能变化。例如,杂芳基在环中能包含 4 至 14 个原子,在环中能包含 5 至 10 个原子或在环中能包含 5 至 6 个原子。此外,术语“杂芳基”包括其中诸如至少一个芳基环和至少一个杂芳基环或至少两个杂芳基环的两个环共享至少一个化学键的稠合环体系。杂芳基环的实例包括但不限于呋喃、呋喃、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡啶、吡啶、苯并吡啶、异噁唑、苯并异噁唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹啉、喹啉、喹啉和三嗪。杂芳基基团可为取代的或未取代的。

[0043] 如本文使用的,“杂环基”或“杂脂环基”是指其中碳原子与 1 至 5 个杂原子一起构成所述环体系的三元、四元、五元、六元、七元、八元、九元、十元直至 18 元元的单环、二环和三环环体系。然而,杂环可任选包含以完全离域化的 π -电子体系不遍及所有环发生的方式存在的一个或多个不饱和键。杂原子为除了碳之外的元素,包括但不限于氧、硫和氮。杂环还可包含一个或多个羰基或硫代羰基官能度以使定义包括诸如内酰胺、内酯、环酰亚胺、环硫代酰亚胺和环氨基甲酸酯的氧代体系和硫代体系。当由两个或多个环组成时,环可以稠合方式连接在一起。此外,可将杂脂环中的任何氮季铵化。杂环基或杂脂环基可为未取代的或取代的。这类“杂环基”或“杂脂环基”的实例包括但不限于 1,3-二氧杂环己二烯、1,3-二氧杂环己烷、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二氧戊环、1,3-二氧戊环、1,4-二氧戊环、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,3-氧硫杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噁嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三氧杂环己烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑啉、异噁唑啉、异噁唑啉、噁唑啉、噁唑啉、噁唑啉、噁唑啉、噁唑啉、吗啉、环氧乙烷、哌啶 N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯烷酮、4-哌啶酮、吡啶啉、吡啶啉、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢硫代吡喃、硫代吗啉、硫代吗啉亚砷、硫代吗啉砷及其苯并稠合类似物(例如,苯并咪唑啉酮、四氢喹啉、3,4-亚甲基二氧基苯基)。

[0044] 如本文使用的,“芳烷基”和“芳基(烷基)”是指通过作为取代基的低级亚烷基连接的芳基。芳烷基的低级亚烷基和芳基可为取代的或未取代的。实例包括但不限于苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基和萘基烷基。

[0045] 如本文使用的,“杂芳烷基”和“杂芳基(烷基)”是指通过作为取代基的低级亚烷基连接的杂芳基。杂芳烷基的低级亚烷基和杂芳基可为取代的或未取代的。实例包括但不限于 2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、异噁唑基烷基和咪唑基烷基及其苯并稠合类似物。

[0046] “(杂脂环基)烷基”和“(杂环基)烷基”是指通过作为取代基的低级亚烷基连接的杂环或杂脂环基。(杂脂环基)烷基的低级亚烷基和杂环基可为取代的或未取代的。实例包括但不限于四氢-2H-吡喃-4-基)甲基、(哌啶-4-基)乙基、(哌啶-4-基)丙基、

(四氢-2H-硫代吡喃-4-基)甲基和(1,3-噻嗪烷-4-基)甲基。

[0047] “低级亚烷基”为直链-CH₂-链接(tether)基团,形成键以通过它们的末端碳原子连接分子片段。实例包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)和亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。能通过使用在“取代的”定义中列举的取代基替换低级亚烷基的一个或多个氢来取代低级亚烷基。

[0048] 如本文使用的,“烃氧基”是指式-OR,其中R为上述定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或环炔基。烃氧基的非限制性列举为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。烃氧基可为取代的或未取代的。

[0049] 如本文使用的,“酰基”是指作为取代基的通过羰基连接的氢、烷基、烯基、炔基或芳基。实例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。酰基可为取代的或未取代的。

[0050] 如本文使用的,“羟基烷基”是指其中一个或多个氢原子被羟基取代的烷基。示例性羟基烷基包括但不限于2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基和2,2-二羟基乙基。羟基烷基可为取代的或未取代的。

[0051] 如本文使用的,“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被卤素取代的烷基基团(例如,单卤代烷基、二卤代烷基和三卤代烷基)。这类基团包括但不限于氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基和1-氯-2-氟甲基、2-氟异丁基。卤代烷基可为取代的或未取代的。

[0052] 如本文使用的,“卤代烃氧基”是指其中一个或多个氢原子被卤素取代的烃氧基(例如,单卤代烃氧基、二卤代烃氧基和三卤代烃氧基)。这类基团包括但不限于氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和1-氯-2-氟甲氧基、2-氟异丁氧基。卤代烃氧基可为取代的或未取代的。

[0053] 如本文使用的,“芳氧基”和“芳基硫代”是指RO-和RS-,其中R为诸如但不限于苯基的芳基。芳氧基和芳基硫代二者都可为取代的或未取代的。

[0054] “烃硫基(sulfenyl)”基团是指“-SR”基团,其中R能为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基或(杂脂环基)烷基。烃硫基可为取代的或未取代的。

[0055] “亚磺酰基”基团是指“-S(=O)-R”基团,其中R能与对于烃硫基的定义相同。亚磺酰基可为取代的或未取代的。

[0056] “磺酰基”基团是指“-SO₂R”基团,其中R能与对于烃硫基的定义相同。磺酰基可为取代的或未取代的。

[0057] “O-羧基”基团是指“-RC(=O)O-”基团,其中R能为如本文定义的氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基或(杂脂环基)烷基。O-羧基可为取代的或未取代的。

[0058] 术语“酯”和“C-羧基”是指“-C(=O)OR”基团,其中R能与对于O-羧基的定义相同。酯和C-羧基可为取代的或未取代的。

[0059] “硫代羧基”基团是指“-C(=S)R”基团,其中R能与对于O-羧基的定义相同。硫代羧基可为取代的或未取代的。

[0060] “三卤代甲烷磺酰基”基团是指“-X₃CSO₂-”基团,其中X为卤素。

[0061] “三卤代甲烷磺酰胺基”基团是指“-X₃CS(O)₂N(R_A)-”基团,其中X为卤素且R_A为氢、

烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基或（杂脂环基）烷基。

[0062] 如本文使用的，术语“氨基”是指 $-\text{NH}_2$ 基团。

[0063] 如本文使用的，术语“羟基”是指 $-\text{OH}$ 基团。

[0064] “氰基”基团是指“ $-\text{CN}$ ”基团。

[0065] 如本文使用的，术语“叠氮基”是指 $-\text{N}_3$ 基团。

[0066] “异氰酰基”基团是指“ $-\text{NCO}$ ”基团。

[0067] “硫氰酰基”基团是指“ $-\text{CNS}$ ”基团。

[0068] “异硫氰酰基”基团是指“ $-\text{NCS}$ ”基团。

[0069] “巯基”基团是指“ $-\text{SH}$ ”基团。

[0070] “羰基”基团是指 $\text{C}=\text{O}$ 基团。

[0071] “S-磺酰胺基”基团是指“ $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ ”基团，其中 R_A 和 R_B 能独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基或（杂脂环基）烷基。S-磺酰胺基可为取代的或未取代的。

[0072] “N-磺酰胺基”基团是指“ $\text{RSO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ ”基团，其中 R 和 R_A 能独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基或（杂脂环基）烷基。N-磺酰胺基可为取代的或未取代的。

[0073] “O-氨基甲酰基”基团是指“ $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ ”基团，其中 R_A 和 R_B 能独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基或（杂脂环基）烷基。O-氨基甲酰基可为取代的或未取代的。

[0074] “N-氨基甲酰基”基团是指“ $\text{ROC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ ”基团，其中 R 和 R_A 能独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基或（杂脂环基）烷基。N-氨基甲酰基可为取代的或未取代的。

[0075] “O-硫代氨基甲酰基”基团是指“ $-\text{OC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ ”基团，其中 R_A 和 R_B 能独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基或（杂脂环基）烷基。O-硫代氨基甲酰基可为取代的或未取代的。

[0076] “N-硫代氨基甲酰基”基团是指“ $\text{ROC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ ”基团，其中 R 和 R_A 能独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基或（杂脂环基）烷基。N-硫代氨基甲酰基可为取代的或未取代的。

[0077] “C-酰胺基”基团是指“ $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ ”基团，其中 R_A 和 R_B 能独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基或（杂脂环基）烷基。C-酰胺基可为取代的或未取代的。

[0078] “N-酰胺基”基团是指“ $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ ”基团，其中 R 和 R_A 能独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基、杂脂环基、芳烷基或（杂脂环基）烷基。N-酰胺基可为取代的或未取代的。

[0079] 如本文使用的，术语“卤素原子”或“卤素”是指元素周期表的第 7 列的放射性稳定的原子的任一个，例如，氟、氯、溴和碘。

[0080] 在未规定取代基数量的情况下（例如，卤代烷基），可存在一个或多个取代基。例如，“卤代烷基”可包含一个或多个相同或不同的卤素。作为另一实例，“ $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烃氧基苯基”

可包括含有一个、两个或三个原子的一个或多个相同或不同的烃氧基基团。

[0081] 如本文使用的,任何保护基、氨基酸和其它化合物的缩写,除非另外规定与它们的常见用法、公认缩写或 IUPAC-IUB 生物化学命名委员会一致(参见 Biochem. 11:942-944(1972))。

[0082] 以本领域技术人员理解的一般含义在本文使用术语“核苷”,并且是指由通过 N-糖苷键与杂环碱或其互变异构体连接的任意取代的戊糖部分或改性戊糖部分组成的化合物,例如通过嘌呤碱的 9-位或嘧啶碱的 1-位连接的。实例包括但不限于包含核糖部分的核糖核苷和包含脱氧核糖部分的脱氧核糖核苷。改性的戊糖部分为戊糖部分,其中氧原子已被碳取代和/或碳已被硫或氧原子取代。“核苷”为能具有取代的碱和/或糖部分的单体。此外,核苷能被并入较大的 DNA 和/或 RNA 聚合物和低聚物。在一些实例中,核苷能为核苷类似物药物。

[0083] 如本文使用的,术语“杂环碱”是指能被连接至任意取代的戊糖部分或改性的戊糖部分的任意取代的含氮杂环基。在一些实施方案中,杂环碱能选自任意取代的嘌呤碱、任意取代的嘧啶碱和任意取代的三唑碱(例如,1,2,4-三唑)。以本领域技术人员理解的一般含义在本文使用术语“嘌呤碱”并且包括其互变异构体。类似地,以本领域技术人员理解的一般含义在本文使用术语“嘧啶碱”并且包括其互变异构体。任意取代的嘌呤碱的非限制性列举包括嘌呤、腺嘌呤、鸟嘌呤、次黄嘌呤、黄嘌呤、别黄嘌呤、7-烷基鸟嘌呤(例如,7-甲基鸟嘌呤)、可可碱、咖啡因、尿酸和异鸟嘌呤。嘧啶碱的实例包括但不限于胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶、5,6-二氢尿嘧啶和 5-烷基胞嘧啶(例如,5-甲基胞嘧啶)。任意取代的三唑碱的实例为 1,2,4-三唑-3-甲酰胺。杂环碱的其它非限制性实例包括二氨基嘌呤、8-氧代-N⁶-烷基腺嘌呤(例如,8-氧代-N⁶-甲基腺嘌呤)、7-脱氮黄嘌呤、7-脱氮鸟嘌呤、7-脱氮腺嘌呤、N⁴,N⁴-乙醇并胞嘧啶、N⁶,N⁶-乙醇并-2,6-二氨基嘌呤、5-卤代尿嘧啶(例如,5-氟尿嘧啶和 5-溴尿嘧啶)、假异胞嘧啶、异胞嘧啶、异鸟嘌呤和第 5,432,272 号和第 7,125,855 号美国专利中描述的其它杂环,其通过引用并入本文用于公开另外的杂环碱的限制目的。在一些实施方案中,杂环碱能被胺或烯醇保护基任意取代。

[0084] 术语“-N-连接的氨基酸”是指通过主链氨基或单取代的氨基与指定的部分基团连接的氨基酸。当在-N-连接的氨基酸中连接氨基酸时,主链氨基或单取代的氨基的部分的氢之一不存在并且通过氮连接氨基酸。如本文使用的,术语“氨基酸”是指任何氨基酸(标准和非标准氨基酸二者),包括但不限于 α -氨基酸、 β -氨基酸、 γ -氨基酸和 δ -氨基酸。适合的氨基酸的实例包括但不限于丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯基丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。适合的氨基酸的另外的实例包括但不限于鸟氨酸、尾下素、2-氨基异丁酸、脱氢丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、 β -丙氨酸、 α -乙基-甘氨酸、 α -丙基-甘氨酸和正亮氨酸。N-连接的氨基酸能为取代的或未取代的。

[0085] 术语“-N-连接的氨基酸酯衍生物”是指其中主链羧酸基团已被转化为酯基团的氨基酸。在一些实施方案中,酯基团具有选自烷基-O-C(=O)-、环烷基-O-C(=O)-、芳基-O-C(=O)-和芳基(烷基)-O-C(=O)-的式。酯基团的非限制性列举包括甲基-O-C(=O)-、乙基-O-C(=O)-、正丙基-O-C(=O)-、异丙基-O-C(=O)-、正丁基-O-C(=O)-、异丁基-O-C(=O)-、叔丁基-O-C(=O)-、新戊基-O-C(=O)-、环丙基-O-C(=O)-、

环丁基 $-O-C(=O)-$ 、环戊基 $-O-C(=O)-$ 、环己基 $-O-C(=O)-$ 、苯基 $-O-C(=O)-$ 和苄基 $-O-C(=O)-$ 。N-连接的氨基酸酯衍生物能为取代的或未取代的。

[0086] 如本文使用的,术语“保护基”和“多个保护基”是指添加至分子的原子以防止分子中的现有基团经历不期望的化学反应的任何原子或基团。保护基部分的实例在 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基), 第 3 版, John Wiley and Sons, 1999 和在 J. F. W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* (有机化学中的保护基), Plenum Press, 1973, 其二者均通过引用并入本文用于公开适合的保护基的限制目的。可以它们适于某些反应条件并且使用本领域已知方法在方便阶段容易去除的方式选择保护基部分。保护基的非限制性列举包括苄基;取代的苄基;烷基羰基和炔氧基羰基(例如,叔丁氧基羰基(BOC)、乙酰基或异丁酰基);芳基烷基羰基和芳基炔氧基羰基(例如,苄氧基羰基);取代的甲基醚(例如,甲氧基甲基醚);取代的乙基醚;取代的苄基醚;四氢吡喃基醚;甲硅烷基(例如,三甲基甲硅烷基、三乙基甲硅烷基、三异丙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三-异丙基甲硅烷氧基甲基、[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基或叔丁基二苯基甲硅烷基);酯(例如,苯甲酸酯);碳酸酯(例如,甲氧基甲基碳酸酯);磺酸酯(例如,甲苯磺酸酯或甲磺酸酯);无环缩酮(例如,二甲基乙缩醛);环缩酮(例如,1,3-二氧杂环己烷、1,3-二氧戊环和本文描述的那些);无环乙缩醛;环乙缩醛(例如,本文描述的那些);无环半缩醛;环半缩醛;环二硫代缩酮(例如,1,3-二噻烷或1,3-二硫戊环);原酸酯(例如,本文描述的那些)和三芳基甲基(例如,三苯甲基;单甲氧基三苯甲基(MMTr);4,4'-二甲氧基三苯甲基(DMTr);4,4',4''-三甲氧基三苯甲基(TMTr);和本文描述的那些)。

[0087] 如本文使用的“离去基团”是指在化学反应中能够被另一原子或部分取代的任何原子或部分。更具体地,在一些实施方案中,“离去基团”是指在亲核取代反应被取代的原子或部分。在一些实施方案中,“离去基团”是强酸的共轭碱的任何原子或部分。适合的离去基团的实例包括但不限于对甲苯磺酸酯和卤素。离去基团的非限制性特征和实例能在例如, *Organic Chemistry* (有机化学), 第 2 版, Francis Carey (1992), 第 328-331 页; *Introduction to Organic Chemistry* (有机化学入门), 第 2 版, Andrew Streitwieser 和 Clayton Heathcock (1981), 第 169-171 页;和 *Organic Chemistry* (有机化学), 第 5 版, John McMurry (2000), 第 398 页和第 408 页中获悉;其所有通过引用并入本文用于公开离去基团的特征和实例的限制性目的。

[0088] 术语“药物可接受的盐”是指对给予它的生物体不引起严重刺激并且不消除化合物的生物活性和性质的化合物的盐。在一些实施方案中,盐为化合物的酸加成盐。能通过使化合物与无机酸反应获得药物盐,所述无机酸例如氢卤酸(例如,盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸。还能通过使化合物与有机酸反应获得药物盐,所述有机酸例如脂肪族或芳香族羧酸或磺酸,例如,甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸或萘磺酸。还能通过使化合物与碱反应以形成诸如铵盐、诸如钠盐或钾盐的碱金属盐、诸如钙盐和镁盐的碱土金属盐、诸如二环己基胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟基甲基)甲基胺、 C_1-C_7 烷基胺、环己基胺、三乙醇胺、乙二胺的有机碱的盐和与诸如精氨酸和赖氨酸的氨基酸的盐来获得药物盐。

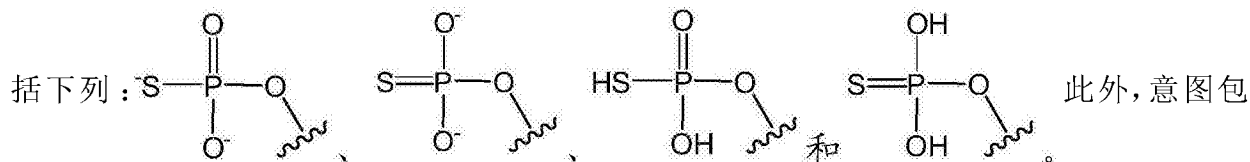
[0089] 除非另外清楚规定,本申请中特别在附加的权利要求中使用的术语和短语及其变

型,应被解释为开放性的而与限制截然相反。作为前述的实例,术语‘包括’应被理解是指‘包括而不限’、‘包括但不限于’等;如本文使用的术语‘包含 (comprising)’与‘包括 (including)’、‘含有 (containing)’或‘特征在于’同义并且为包括式或开放性的并且不排除附加的、未列举的元素或方法步骤;术语‘具有’应被解释为‘具有至少’;术语‘包括 (includes)’应被解释为‘包括但不限于’;术语‘实例’用于提供讨论的项目的示例性实例,不是穷举的或其限制性列举;并且诸如‘优选地’、‘优选的’、‘期望的’或‘可期望的’的术语和类似含义的词语的使用不应被理解为暗指某些特征对于本发明的结构或功能是关键性的、必要的或甚至重要的,但反而仅意图强调可能或可能不用于本发明特定实施方案的替代或附加特征。此外,术语“包括 (comprising)”被解释为与短语“具有至少”或“包括至少”同义。当用于方法的上下文时,术语“包括 (comprising)”意思是所述方法包括至少列举的步骤,但可能包括另外的步骤。当用于化合物、组合物或装置的上下文时,术语“包括 (comprising)”意思是所述化合物、组合物或装置包含至少列举的特征或组分,但还可包含附加特征或组分。相似地,除非另外清楚规定,与连词‘和’连接的项目组不应被理解为要求那些项目中的每一个出现在组中,但相反应被理解为‘和/或’。类似地,除非另外清楚规定,与连词‘或’连接的项目组不应被理解为要求在所述组中相互排斥,但相反应被理解为‘和/或’。

[0090] 关于本文基本上任何复数和/或单数术语的使用,本领域技术人员在适合于上下文和/或申请时能从复数转变为单数和/或从单数转变为复数。为了清楚目的,各个单数/复数变换在本文可被清楚阐述。不定冠词“a”或“an”不排除复数。单个处理单元 (processor) 或其它单位可满足权利要求中列举的几个项目的功能。事实仅是在互相不同的从属权利要求中限定某些测量不表明这些测量的组合不能加以利用。不是权利要求中的任何参考符号都被理解为限制范围。

[0091] 应当理解,在具有一个或多个手性中心的本文公开的任何化合物中,如果未清楚规定绝对立体化学,则各个中心可独立地为 R-构型或 S-构型或其混合物。因此,本文提供的化合物可为对映异构体纯的、对映异构体富集的、外消旋混合物、非对映异构体纯的、非对映异构体富集的或立体异构体混合物。此外,应当理解,在具有产生能被定义为 E 或 Z 的几何异构体的一个或多个双键的本文公开的任何化合物中,各个双键可独立地为 E 或 Z、其混合物。

[0092] 相似地,应当理解,在描述的任何化合物中,还意图包括所有互变异构形式。例如,意图包括磷酸酯和硫代磷酸酯基团的所有互变异构体。硫代磷酸酯的互变异构体的实例包



括本领域已知的杂环碱的所有互变异构体,包括天然和非天然嘌呤碱和嘧啶碱的互变异构体。

[0093] 应当理解,在本文公开的化合物具有未填充化合价 (unfilled valency) 的情况下,则使用氢或其同位素填充化合价,例如,氢 -1 (氕) 和氢 -2 (氘)。

[0094] 应当理解,能同位素标记本文公开的化合物。使用诸如氘的同位素取代可提供由

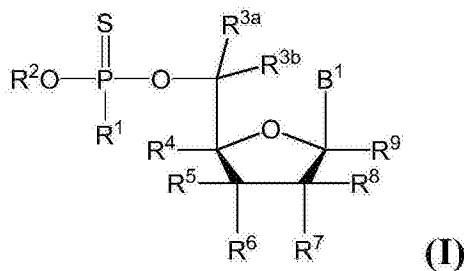
较大代谢稳定性产生的某些治疗优点,诸如例如,增加的体内半衰期或减少的剂量需求。在化合物结构中描述各个化学元素可包括所述元素的任何同位素。例如,在化合物结构中,氢原子可被清楚公开或理解为存在于化合物中。在可存在氢原子的化合物的任何位置,氢原子能为氢的任何同位素,包括但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此,除非上下文另外清楚规定,本文所描述的化合物包括所有可能的同位素形式。

[0095] 应当理解,本文公开的方法和组合包括晶型(还称为多晶型,其包括化合物相同元素组成的不同晶体排列(packing arrangement))、无定形相、盐、溶剂化物和水合物。在一些实施方案中,本文公开的化合物与诸如水、乙醇等的药物可接受的溶剂以溶剂化物形式存在。在其它实施方案中,本文公开的化合物以非溶剂化物形式存在。溶剂化物包含化学计量或非化学计量的溶剂,并可在与诸如水、乙醇等的药物可接受的溶剂结晶的过程中形成。在溶剂为水时形成水合物,或在溶剂为醇时形成醇化物。此外,本文提供的化合物能以非溶剂化物以及溶剂化物形式存在。通常,为了本文提供的化合物和方法的目的,认为溶剂化物形式与非溶剂化物形式是等效的。

[0096] 在提供值的范围的情况下,应当理解上限和下限以及范围的上限和下限之间的各个中间值包括在实施方案范围内。

[0097] 本文公开的一些实施方案涉及式(I)的化合物或其药物可接受的盐:

[0098]



[0099] 其中: B¹能为任意取代的杂环碱或具有保护的氨基的任意取代的杂环碱; R¹能选自 O、OH、任意取代的 N-连接的氨基酸和任意取代的 N-连接的氨基酸酯衍生物; R²能选自

任意取代的芳基、任意取代的杂芳基、任意取代的杂环基和 $R^{21}O-P(=O)(OR^{20})-O-P(=O)(OR^{19})_n$ 其中

R¹⁹、R²⁰和 R²¹能独立地不存在或为氢,并且 n 能为 0 或 1;条件是当 R¹为 O 或 OH 时,则 R²

为 $R^{21}O-P(=O)(OR^{20})-O-P(=O)(OR^{19})_n$; R^{3a}和 R^{3b}能独立地选自氢、氘、任意取代的 C₁₋₆烷基、任意取代的

C₂₋₆烯基、任意取代的 C₂₋₆炔基、任意取代的 C₁₋₆卤代烷基和芳基(C₁₋₆烷基);或 R^{3a}和 R^{3b}能在一起以形成任意取代的 C₃₋₆环烷基; R⁴能选自氢、叠氨基、任意取代的 C₁₋₆烷基、任意取代的 C₂₋₆烯基和任意取代的 C₂₋₆炔基; R⁵能选自氢、卤素、叠氨基、氰基、任意取代的 C₁₋₆烷基、-OR¹⁰和 -OC(=O)R¹¹; R⁶能选自氢、卤素、叠氨基、氰基、任意取代的 C₁₋₆烷基、-OR¹²和 -OC(=O)R¹³; R⁷能选自氢、卤素、叠氨基、氰基、任意取代的 C₁₋₆烷基、-OR¹⁴和 -OC(=O)

R^{15} ; 或 R^6 和 R^7 都能为氧原子并通过羰基连接在一起; R^8 能选自氢、卤素、叠氮基、氰基、任意取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{16}$ 和 $-OC(=O)R^{17}$; R^9 能选自氢、叠氮基、氰基、任意取代的 C_{1-6} 烷基和 $-OR^{18}$; R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{16} 和 R^{18} 能独立地选自氢和任意取代的 C_{1-6} 烷基; 并且 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{15} 和 R^{17} 能独立地选自任意取代的 C_{1-6} 烷基和任意取代的 C_{3-6} 环烷基; 前提是当 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 和 R^9 都是氢时, 则 R^6 不是叠氮基。

[0100] 关于 R^2 , 在一些实施方案中, R^2 能为任意取代的杂芳基。在其它实施方案中, R^2 能为任意取代的杂环基。在其它实施方案中, R^2 能为任意取代的芳基。例如, R^2 能为任意取代的苯基或任意取代的萘基。如果 R^2 为取代的苯基或取代的萘基, 则苯环和萘环能被取代一次或多次。能在任意取代的苯基和任意取代的萘基上存在的适合的取代基包括供电子基团和吸电子基团。在一些实施方案中, R^2 能为对位取代的苯基。在其它实施方案中, R^2 能为未

取代的苯基或未取代的萘基。在其它实施方案中, R^2 能为

$$R^{21}O-P(=O)(OR^{20})-O-P(=O)(OR^{19})_n,$$

其中 R^{19} 、

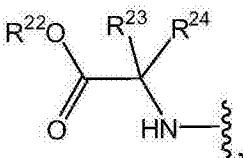
R^{20} 和 R^{21} 能独立地不存在或为氢, 并且 n 能为 0 或 1。在一些实施方案中, n 能为 0。在其它实施方案中, n 能为 1。本领域技术人员理解当 n 为 0 时, R^2 能为 α -硫代二磷酸酯。类似地, 本领域技术人员理解当 n 为 1 时, R^2 能为 α -硫代三磷酸酯。在一些实施方案中, 至少一个 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 能不存在。在其它实施方案中, 至少一个 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 能为氢。在一些实施方案中, R^{20} 和 R^{21} 能不存在。在其它实施方案中, R^{20} 和 R^{21} 能为氢。在一些实施方案中, R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 能不存在。在一些实施方案中, R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 能为氢。本领域技术人员理解当 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 中的任一个不存在时, 与 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 连接的氧原子能具有负电荷。例如, 当 R^{20} 不存在时, 与 R^{20} 连接的氧原子能为 O^- 。取决于与各个磷原子连接的取代基, 一个或多个磷原子能为手性中心。例如, 当 n 为 1 时, α -磷 (最邻近戊糖环的磷) 能为手性中心。在一些实施方案中, α -磷能为 (R)-立体中心。在其它实施方案中, α -磷能为 (S)-立体中心。

[0101] 在一些实施方案中, R^1 能不存在。在其它实施方案中, R^1 能为氢。在其它实施方案中, R^1 能为任意取代的 N-连接的 α -氨基酸。在其它实施方案中, R^1 能为任意取代的 N-连接的 α -氨基酸酯衍生物。能使用包括本文描述的那些的各个氨基酸和氨基酸酯衍生物。适合的氨基酸包括但不限于丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯基丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。另外适合的氨基酸包括但不限于 α -乙基-甘氨酸、 α -丙基-甘氨酸和 β -丙氨酸。N-连接的氨基酸酯衍生物的实例包括但不限于任何下列氨基酸的酯衍生物: 丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯基丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。N-连接的氨基酸酯衍生物的另外的实例包括但不限于任何下列氨基酸的酯衍生物: α -乙基-甘氨酸、 α -丙基-甘氨酸和 β -丙氨酸。

[0102] 在一个实施方案中, R^1 能为丙氨酸的酯衍生物。在一个实施方案中, R^1 能选自丙氨酸甲酯、丙氨酸乙酯、丙氨酸异丙酯、丙氨酸环己酯、丙氨酸新戊酯、缬氨酸异丙酯和亮氨酸异丙酯。在一些实施方案中, 任意取代的 N-连接的氨基酸或任意取代的 N-连接的氨基

酸酯衍生物能处于 L- 构型。在其它实施方案中,任意取代的 N- 连接的氨基酸或任意取代的 N- 连接的氨基酸酯衍生物能处于 D- 构型。

[0103] 在一些实施方案中,当 R^1 为任意取代的 N- 连接的 α - 氨基酸或任意取代的 N- 连接的 α - 氨基酸酯衍生物时,则 R^2 能选自任意取代的芳基、任意取代的杂芳基和任意取代的杂环基。在一些实施方案中,当 R^1 为任意取代的 N- 连接的 α - 氨基酸酯衍生物时,则 R^2 能为任意取代的芳基。在其它实施方案中,当 R^1 为任意取代的 N- 连接的 α - 氨基酸酯衍生物时,则 R^2 能为任意取代的杂芳基。在其它实施方案中,当 R^1 为任意取代的 N- 连接的 α - 氨基酸酯衍生物时,则 R^2 能为任意取代的杂环基。

[0104] 在一些实施方案中, R^1 能具有结构  其中 R^{22} 能选自氢、任意取代

的 C_{1-6} - 烷基、任意取代的 C_{3-6} 环烷基、任意取代的芳基、任意取代的芳基 (C_{1-6} 烷基) 和任意取代的 C_{1-6} 卤代烷基; 并且 R^{23} 能选自氢、任意取代的 C_{1-6} 烷基、任意取代的 C_{1-6} 卤代烷基、任意取代的 C_{3-6} 环烷基、任意取代的 C_6 芳基、任意取代的 C_{10} 芳基和任意取代的芳基 (C_{1-6} 烷基); 并且 R^{24} 能为氢或任意取代的 C_{1-4} - 烷基; 或 R^{23} 和 R^{24} 能在一起以形成任意取代的 C_{3-6} 环烷基。

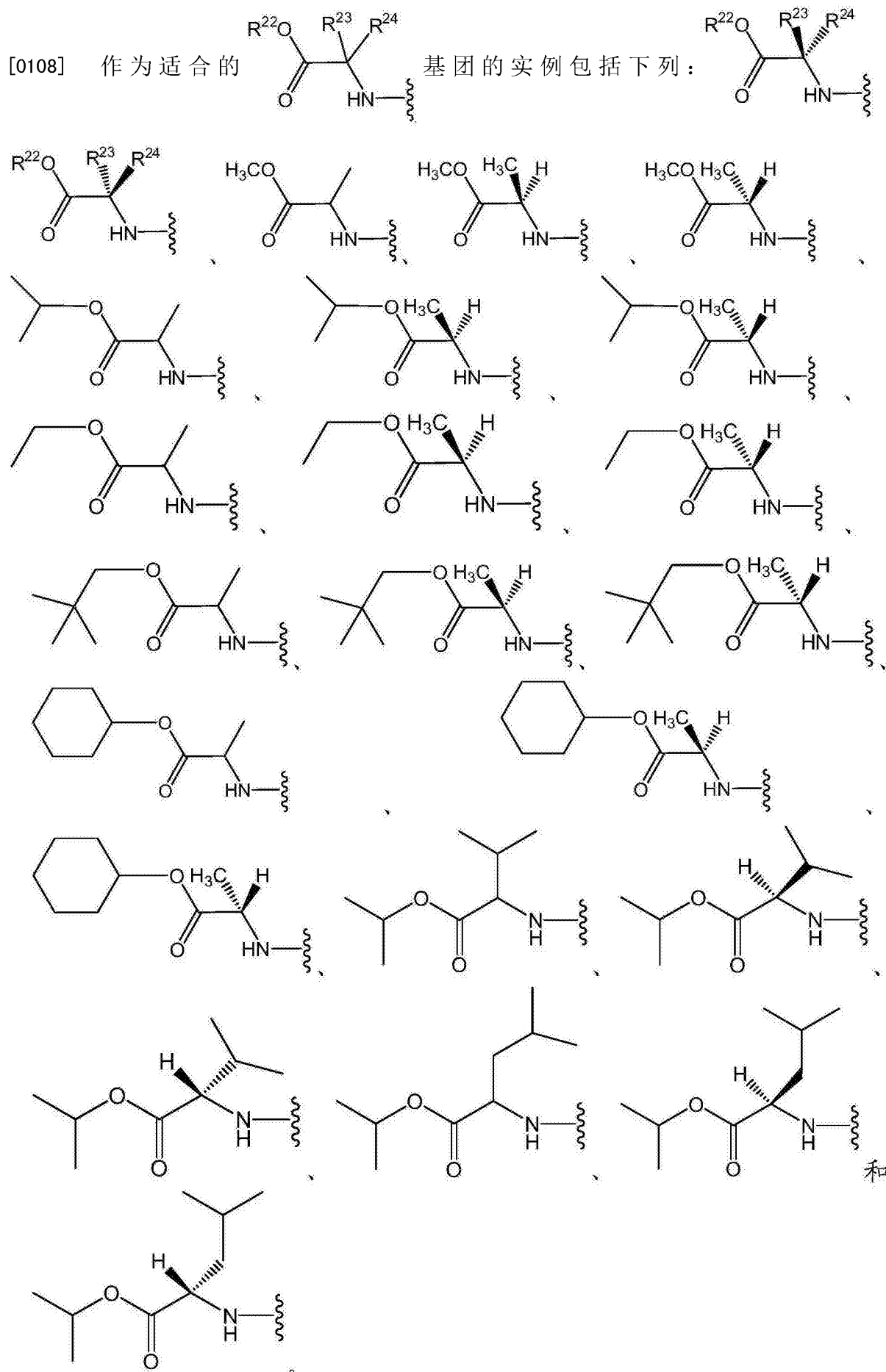
[0105] 当 R^1 具有以上表示的结构时, R^{23} 能为任意取代的 C_{1-6} - 烷基。适合的任意取代的 C_{1-6} - 烷基的实例包括下列任意取代的变型: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基 (支链和直链的) 和己基 (支链和直链的)。当 R^{23} 为取代的时, R^{23} 能被一个或多个选自 N- 酰胺基、巯基、烷基硫代、任意取代的芳基、羟基、任意取代的杂芳基、O- 羧基和氨基的取代基取代。在一些实施方案中, R^{23} 能为未取代的 C_{1-6} 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基 (支链和直链的) 和己基 (支链和直链的)。在一个实施方案中, R^{23} 能为甲基。

[0106] 关于 R^{22} , 在一些实施方案中, R^{22} 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基。任意取代的 C_{1-6} - 烷基的实例包括下列任意取代的变型: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基 (支链和直链的) 和己基 (支链和直链的)。在一些实施方案中, R^{22} 能为甲基或异丙基。在一些实施方案中, R^{22} 能为乙基或新戊基。在其它实施方案中, R^{22} 能为任意取代的 C_{3-6} 环烷基。任意取代的 C_{3-6} 环烷基的实例包括下列任意取代的变型: 环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在一个实施方案中, R^{22} 能为任意取代的环己基。在其它实施方案中, R^{22} 能为诸如苯基和萘基的任意取代的芳基。在其它实施方案中, R^{22} 能为任意取代的芳基 (C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中, R^{22} 能为任意取代的苄基。在一些实施方案中, R^{22} 能为任意取代的 C_{1-6} 卤代烷基, 例如, CF_3 。

[0107] 在一些实施方案中, R^{24} 能为氢。在其它实施方案中, R^{24} 能为任意取代的 C_{1-4} - 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一个实施方案中, R^{24} 能为甲基。在一些实施方案中, R^{23} 和 R^{24} 能在一起以形成任意取代的 C_{3-6} 环烷基。任意取代的 C_{3-6} 环烷基的实例包括下列任意取代的变型: 环丙基、环丁基、环戊基和环己基。取决于对于 R^{23} 和 R^{24} 选择的基团, R^{23} 和 R^{24} 连接的碳可为手性中心。在一些实施方案中, R^{23} 和 R^{24} 连接的碳可为 (R)- 手性中心。在其它实施方案中, R^{23} 和 R^{24} 连接的碳可为 (S)- 手性中心。

[0108] 作为适合的

基团的实例包括下列：



[0109] 与式 (I) 的化合物的 5' - 位连接的取代基能变化。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 能相同。在其它实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 能不同。在一些实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 能都是氢。在一些实施方案中, 至少一个 R^{3a} 和 R^{3b} 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基; 并且 R^{3a} 和 R^{3b} 的另一个能为氢。适合的任意取代的 C_{1-6} 烷基的实例包括下列的任意取代的变型: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基 (支链和直链的) 和己基 (支链和直链的)。在一个实施方案中, 至少一个 R^{3a} 和 R^{3b} 能为甲基, 并且 R^{3a} 和 R^{3b} 的另一个能为氢。在其它实施方案中, 至少一个 R^{3a} 和 R^{3b} 能为任意取代的 C_{1-6} 卤代烷基, 并且 R^{3a} 和 R^{3b} 的另一个能为氢。适合的任意取代的 C_{1-6} 卤代烷基的一个实例为 CF_3 。在其它实施方案中, R^{3a} 和 R^{3b} 能在一起以形成任意取代的 C_3-6 环烷基。当与 5' - 碳连接的取代基使 5' - 碳为手性时, 在一些实施方案中, 5' - 碳能为 (R) - 立体中心。在其它实施方案中, 5' - 碳能为 (S) - 立体中心。

[0110] 与 4' - 碳连接的取代基能变化。在一些实施方案中, R^4 能为氢。在其它实施方案中, R^4 能为叠氮基。在其它实施方案中, R^4 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基, 例如下列的任意取代的变型: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基 (支链和直链的) 和己基 (支链和直链的)。在一些实施方案中, R^4 能为任意取代的 C_{2-6} 烯基。在一些实施方案中, R^4 能为任意取代的 C_{2-6} 炔基。

[0111] 与 2' - 碳和 3' - 碳连接的取代基也能变化。在一些实施方案中, R^5 能为氢。在其它实施方案中, R^5 能为卤素。在其它实施方案中, R^5 能为叠氮基。在其它实施方案中, R^5 能为氰基。在一些实施方案中, R^5 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基, 例如下列任意取代的变型: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基 (支链和直链的) 和己基 (支链和直链的)。在其它实施方案中, R^5 能为 $-OR^{10}$, 其中 R^{10} 能为氢。在其它实施方案中, R^5 能为 $-OR^{10}$, 其中 R^{10} 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基。在其它实施方案中, R^5 能为 $-OC(=O)R^{11}$, 其中 R^{11} 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基或任意取代的 C_3-6 环烷基。适合的 C_{1-6} 烷基和 C_3-6 环烷基的实例在本文描述。

[0112] 在一些实施方案中, R^6 能为氢。在其它实施方案中, R^6 能为卤素。在其它实施方案中, R^6 能为叠氮基。在其它实施方案中, R^6 能为氰基。在一些实施方案中, R^6 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基。在其它实施方案中, R^6 能为 $-OR^{12}$, 其中 R^{12} 能为氢。在其它实施方案中, R^6 能为 $-OR^{12}$, 其中 R^{12} 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基。 R^6 为 $-OR^{12}$ 其中 R^{12} 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基的实例的非限制性列举为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基、戊氧基 (直链或支链的) 和己氧基 (直链或支链的)。在其它实施方案中, R^6 能为 $-OC(=O)R^{13}$, 其中 R^{13} 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基或任意取代的 C_3-6 环烷基。适合的任意取代的 C_{1-6} 烷基的实例包括下列任意取代的变型: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基 (支链和直链的) 和己基 (支链和直链的)。适合的任意取代的 C_3-6 环烷基的实例包括下列任意取代的变型: 环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0113] 在一些实施方案中, R^7 能为氢。在其它实施方案中, R^7 能为卤素。在其它实施方案中, R^7 能为叠氮基。在其它实施方案中, R^7 能为氰基。在一些实施方案中, R^7 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基。在其它实施方案中, R^7 能为 $-OR^{14}$ 。在一个实施方案中, 当 R^{14} 为氢时, R^7 能为羟基。在其它实施方案中, 当 R^{14} 为任意取代的 C_{1-6} 烷基时, R^7 能为任意取代的 C_{1-6} 烷氧基。 R^7 为 $-OR^{14}$, 其中 R^{14} 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基 (直链或支链的) 和己氧基 (直链

或支链的)。在其它实施方案中, R^7 能为 $-OC(=O)R^{15}$, 其中 R^{15} 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基, 例如下列任意取代的变型: 甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基(支链和直链的)和己基(支链和直链的)。在一些实施方案中, R^7 能为 $-OC(=O)R^{15}$, 其中 R^{15} 能为任意取代的 C_{3-6} 环烷基。

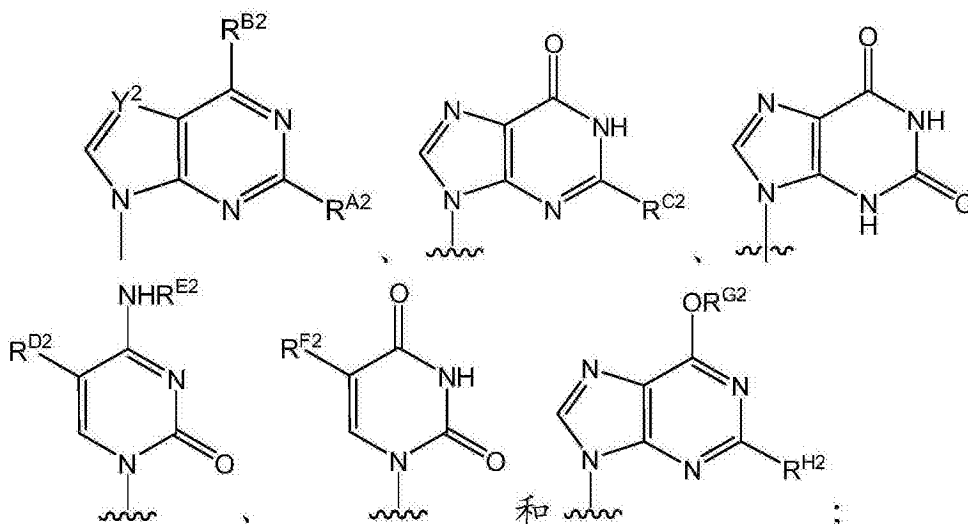
[0114] 在一些实施方案中, R^8 能为氢。在其它实施方案中, R^8 能为卤素。在其它实施方案中, R^8 能为叠氮基。在其它实施方案中, R^8 能为氰基。在一些实施方案中, R^8 能为 $-OR^{16}$ 。当 R^{16} 为氢时, R^8 能为羟基。或者, 当 R^{16} 为任意取代的 C_{1-6} 烷基时, R^8 能为任意取代的 C_{1-6} 烷氧基。适合的烷氧基基团在本文描述。在其它实施方案中, R^8 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基。在其它实施方案中, R^8 能为 $-OC(=O)R^{17}$, 其中 R^{17} 为任意取代的 C_{1-6} 烷基。在其它实施方案中, R^8 能为 $-OC(=O)R^{17}$, 其中 R^{17} 为任意取代的 C_{3-6} 环烷基。适合的 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基的实例在本文描述。

[0115] 在一些实施方案中, R^6 和 R^7 能都是羟基。在其它实施方案中, R^6 和 R^7 能都是氧原子并通过羰基连接在一起, 例如, $-O-C(=O)-O-$ 。在一些实施方案中, 至少一个 R^7 和 R^8 能为卤素。在一些实施方案中, R^7 和 R^8 能都是卤素。在其它实施方案中, R^7 能为卤素并且 R^8 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基, 例如本文描述的那些。在其它实施方案中, R^7 能为氢并且 R^8 能为卤素。在其它实施方案中, 至少一个 R^6 和 R^7 能为羟基并且 R^8 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基。在其它实施方案中, R^6 能为羟基, R^7 能为羟基、H 或卤素, 并且 R^8 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, 在该段描述的任何实施方案中, R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 和 R^9 能为氢。在一些实施方案中, 在该段描述的任何实施方案中, B^1 能为任意取代的腺嘌呤、任意取代的鸟嘌呤和任意取代的胸腺嘧啶、任意取代的胞嘧啶或任意取代的尿嘧啶。

[0116] 在一些实施方案中, R^9 能为氢。在其它实施方案中, R^9 能为叠氮基。在其它实施方案中, R^9 能为氰基。在其它实施方案中, R^9 能为任意取代的 C_{1-6} 烷基, 例如本文描述的那些。在一些实施方案中, R^9 能为 $-OR^{18}$ 。在一些实施方案中, 当 R 为 $-OR^{18}$ 时, R^9 能为羟基。在其它实施方案中, 当 R^9 为 $-OR^{18}$ 时, R^9 能为任意取代的 C_{1-6} 烷氧基。任意取代的 C_{1-6} 烷氧基的实例包括下列: 甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基(支链和直链的)和己氧基(支链和直链的)。

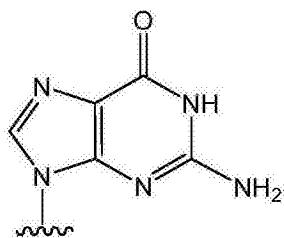
[0117] 各个任意取代的杂环碱能与戊糖环连接。在一些实施方案中, 可使用适合的保护基保护一个或多个胺和 / 或氨基。例如, 可通过将胺和 / 或氨基转化为酰胺或氨基甲酸酯保护氨基。在一些实施方案中, 具有一个或多个保护的氨基的任意取代的杂环碱或任意取代的杂环碱能具有下列结构中的一个:

[0118]

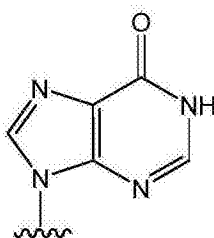


[0119] 其中： R^{A2} 能选自氢、卤素和 NHR^{J2} ，其中 R^{J2} 能选自氢、 $-C(=O)R^{K2}$ 和 $-C(=O)OR^{L2}$ ； R^{B2} 能为卤素或 NHR^{W2} ，其中 R^{W2} 选自氢、任意取代的 C_{16} 烷基、任意取代的 C_{26} 烯基、任意取代的 C_{38} 环烷基、 $-C(=O)R^{M2}$ 和 $-C(=O)OR^{N2}$ ； R^{C2} 能为氢或 NHR^{O2} ，其中 R^{O2} 能选自氢、 $-C(=O)R^{P2}$ 和 $-C(=O)OR^{Q2}$ ； R^{D2} 能选自氢、卤素、任意取代的 C_{16} 烷基、任意取代的 C_{26} 烯基和任意取代的 C_{26} 炔基； R^{E2} 能选自氢、任意取代的 C_{16} 烷基、任意取代的 C_{38} 环烷基、 $-C(=O)R^{S2}$ 和 $-C(=O)OR^{S2}$ ； R^{F2} 能选自氢、卤素、任意取代的 C_{16} 烷基、任意取代的 C_{26} 烯基和任意取代的 C_{26} 炔基； Y^2 能为 N （氮）或 CR^{I2} ，其中 R^{I2} 能选自氢、卤素、任意取代的 C_{16} 烷基、任意取代的 C_{26} 烯基以及任意取代的 C_{26} 炔基； R^{G2} 能为任意取代的 C_{16} 烷基； R^{H2} 能为氢或 NHR^{T2} ，其中 R^{T2} 能独立地选自氢、 $-C(=O)R^{U2}$ 和 $-C(=O)OR^{V2}$ ，并且 R^{K2} 、 R^{L2} 、 R^{M2} 、 R^{N2} 、 R^{P2} 、 R^{Q2} 、 R^{S2} 、 R^{U2} 和 R^{V2} 能独立地选自 C_{16} 烷基、 C_{26} 烯基、 C_{26} 炔基、 C_{36} 环烷基、 C_{36} 环烯基、 C_{36} 环炔基、 C_{610} 芳基、杂芳基、杂脂环基、芳基（ C_{16} 烷基）、杂芳基（ C_{16} 烷基）和杂脂环基（ C_{16} 烷基）。在一些实施方案中，能通过使用选自对“取代的”定义提供的取代基的列举的取代基对一个或多个氢进行取代来修饰上述表示的结构。能在任意取代的杂环碱或具有一个或多个保护的氨基的任意取代的杂环碱上存在的适合的任意取代的 C_{16} 烷基在本文描述，并且包括下列任意取代的变型：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基（支链和直链的）和己基（支链和直链的）。

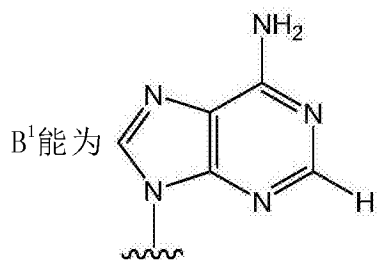
[0120] 在一些实施方案中， B^1 能选自腺嘌呤、鸟嘌呤、胸腺嘧啶、胞嘧啶和尿嘧啶。在一些实施方案中， R^{B2} 能为 NH_2 。在其它实施方案中， R^{B2} 能为氢。在一些实施方案中， B^1 能为



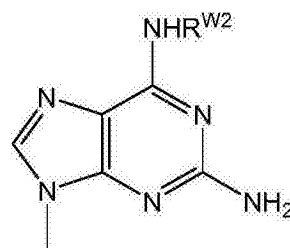
在其它实施方案中， B^1 能为



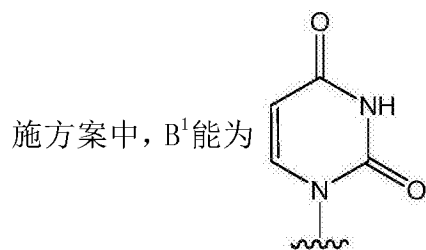
在一些实施方案中，



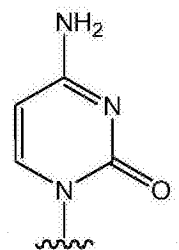
在一些实施方案中, B¹能为



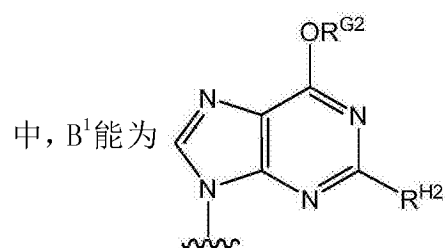
在其它实



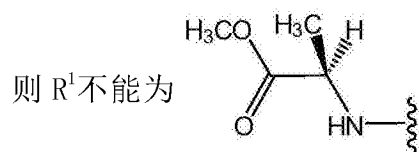
在其它实施方案中, B¹能为



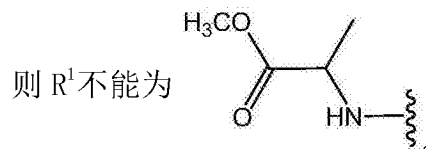
在一些实施方案



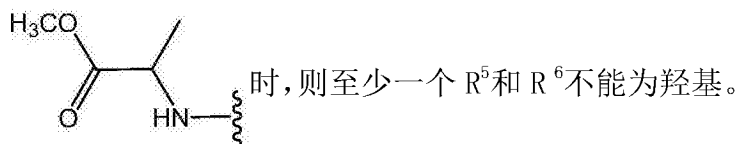
在一些实施方案中, 当 R²为取代的或未取代的苯基时,



在其它实施方案中, 当 R²为取代的或未取代的苯基时,



在其它实施方案中, 当 R²为取代的或未取代的苯基且 R¹为

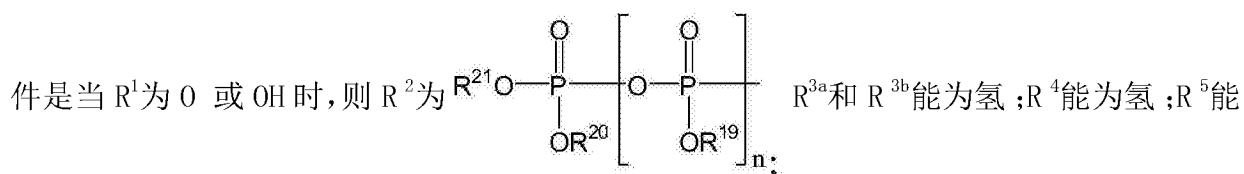
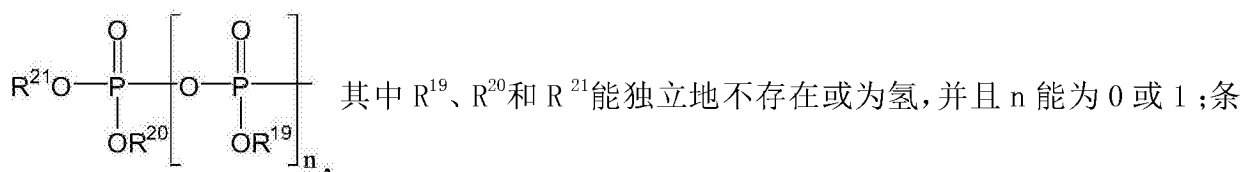


[0121] 在一些实施方案中, 当 R¹为 O 或 OH 时, 则 R²不能为 $R^{21}O-P(OR^{20})_2-O-P(OR^{19})_2$ 在一

些实施方案中, 至少一个 R^{3a}和 R^{3b}不能为氢。在一些实施方案中, R⁴不是叠氮基。在一些实施方案中, 当 R⁴不是叠氮基时, 则 R⁷和 R⁸都不是卤素。在一些实施方案中, 当 R⁴为叠氮基时, 则 B¹不是任意取代的尿嘧啶、具有一个或多个保护的氨基的任意取代的尿嘧啶、任意取代的胞嘧啶或具有一个或多个保护的氨基的任意取代的胞嘧啶。在一些实施方案中, R⁶不能是叠氮基。在一些实施方案中, 当 R¹为甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸或苯基丙氨酸的甲基酯; R²为对氯苯基或对硝基苯基; B¹为胸腺嘧啶; 且 R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵、R⁷、R⁸和 R⁹都是氢时; 则 R⁶不能是叠氮基。在一些实施方案中, 至少一个 R⁶和 R⁷不能是羟基。例如, R⁶不能是羟基, R⁷不

能是羟基或 R^6 和 R^7 二者不能是羟基。

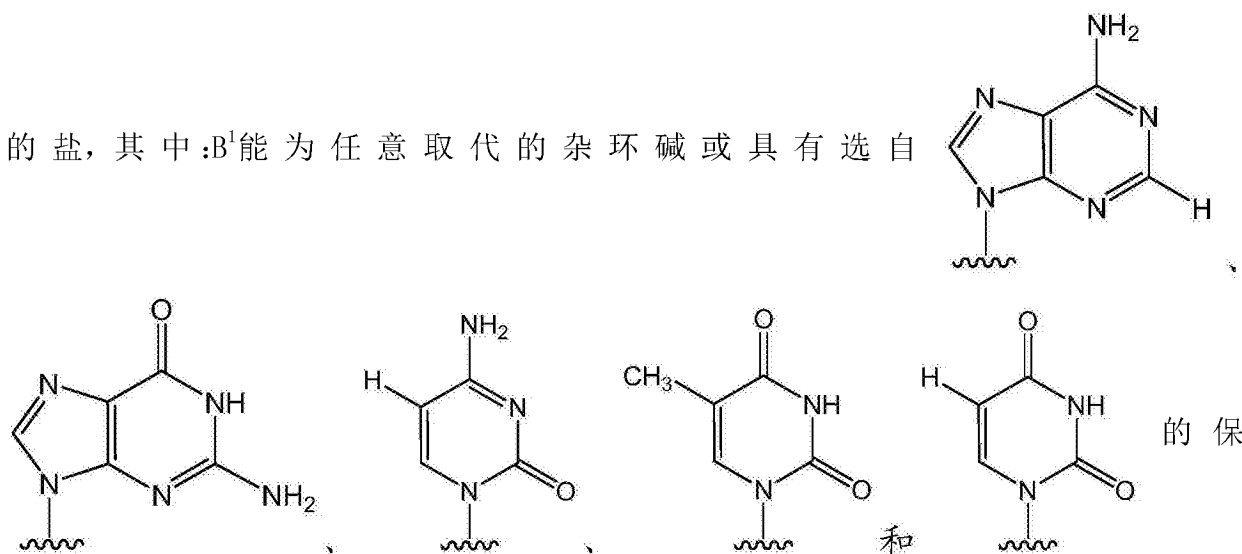
[0122] 本文公开的一些实施方案涉及式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐, 其中: B^1 能为第 [0106] 段中描述的任意取代的杂环碱; R^1 能选自 O 、 OH 、任意取代的 N -连接的氨基酸和任意取代的 N -连接的氨基酸酯衍生物; R^2 能选自任意取代的芳基和



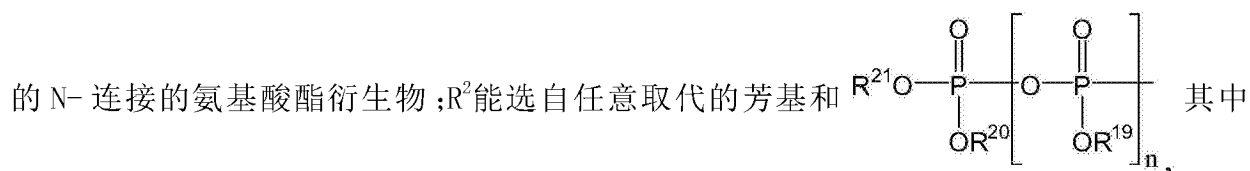
选自氢、卤素、任意取代的 C_{1-6} 烷基和 $-OR^{10}$; R^6 能选自氢、卤素、任意取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{12}$ 和 $-OC(=O)R^{13}$; R^7 能选自氢、卤素、叠氨基、氰基、任意取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{14}$ 和 $-OC(=O)R^{15}$; 或 R^6 和 R^7 都能为氧原子且通过羰基连接在一起; R^8 能选自氢、卤素、任意取代的 C_{1-6} 烷基和 $-OR^{16}$; R^9 能为氢; R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 和 R^{16} 能独立地选自氢和任意取代的 C_{1-6} 烷基; 且 R^{13} 和 R^{15} 能独立地选自任意取代的 C_{1-6} 烷基和任意取代的 C_3-6 环烷基。

[0123] 本文公开的一些实施方案涉及式 (I) 的化合物或其药物可接受

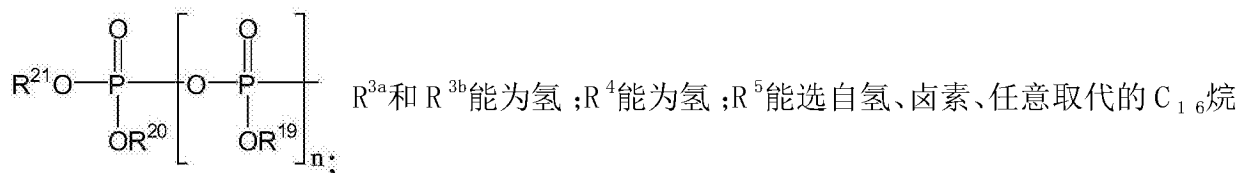
的盐, 其中: B^1 能为任意取代的杂环碱或具有选自



护的氨基的任意取代的杂环碱; R^1 能选自 O 、 OH 、任意取代的 N -连接的氨基酸和任意取代

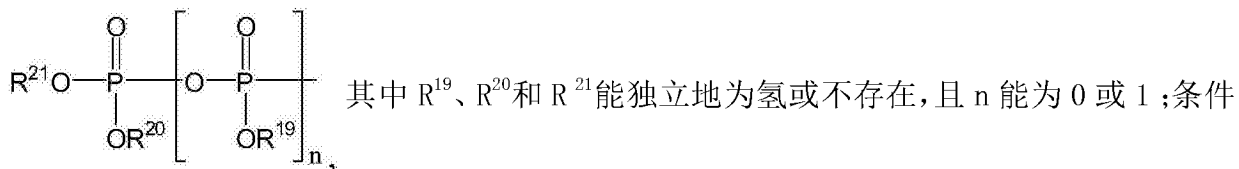


R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 能独立地不存在或为氢, 且 n 能为 0 或 1; 条件是当 R^1 为 O 或 OH 时, 则 R^2 为



基和 $-\text{OR}^{10}$; R^6 能选自氢、卤素、任意取代的 C_{16} 烷基、 $-\text{OR}^{12}$ 和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$; R^7 能选自氢、卤素、叠氮基、氰基、任意取代的 C_{16} 烷基、 $-\text{OR}^{14}$ 和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$;或 R^6 和 R^7 都能为氧原子且通过羰基连接在一起; R^8 能选自氢、卤素、任意取代的 C_{16} 烷基和 $-\text{OR}^{16}$; R^9 能为氢; R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 和 R^{16} 能独立地选自氢和任意取代的 C_{16} 烷基;且 R^{13} 和 R^{15} 能独立地选自任意取代的 C_{16} 烷基和任意取代的 C_3 环烷基。

[0124] 在一些实施方案中,式(I)能为式(Ia)的化合物,其中: B^1 能为任意取代的杂环碱或具有选自胞嘧啶、尿苷、胸苷、鸟嘌呤和腺嘌呤的保护的氨基的任意取代的杂环碱; R^1 能选自 O 、 OH 以及丙氨酸、缬氨酸或亮氨酸的任意取代的N-连接的氨基酸酯衍生物; R^2 能选自任意取代的苯基、任意取代的萘基、任意取代的吡啶基、任意取代的喹啉基和



是当 R^1 为 O 或 OH 时,则 R^2 为 $\text{R}^{21}\text{O}-\text{P}\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{20} \end{array}\right)-\left[\text{O}-\text{P}\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{19} \end{array}\right)\right]_n$; R^{3a} 和 R^{3b} 能为氢; R^4 能为氢; R^5 能为

氢; R^6 能为 $-\text{OR}^{12}$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$; R^7 能选自卤素、 $-\text{OR}^{14}$ 和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$; R^8 能为任意取代的 C_{16} 烷基; R^9 能为氢; R^{12} 和 R^{14} 能独立地为氢或任意取代的 C_{16} 烷基;且 R^{13} 和 R^{15} 能独立地为任意取代的 C_{16} 烷基。

[0125] 一些实施方案涉及式(I)的化合物或其药物可接受的盐,其中: B^1 能为任意取代的杂环碱或具有保护的氨基的任意取代的杂环碱; R^1 能选自 O 、 OH 、任意取代的N-连接的氨基酸和任意取代的N-连接的氨基酸酯衍生物; R^2 能选自任意取代的芳基、任意取代的杂

芳基、任意取代的杂环基和 $\text{R}^{21}\text{O}-\text{P}\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{20} \end{array}\right)-\left[\text{O}-\text{P}\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{19} \end{array}\right)\right]_n$ 其中 R^{19} 、 R^{20} 和 R^{21} 能独立地不存在或为

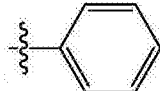
氢,且 n 能为0或1;条件是当 R^1 为 O 或 OH 时,则 R^2 为 $\text{R}^{21}\text{O}-\text{P}\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{20} \end{array}\right)-\left[\text{O}-\text{P}\left(\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR}^{19} \end{array}\right)\right]_n$; R^{3a} 和 R^{3b} 能

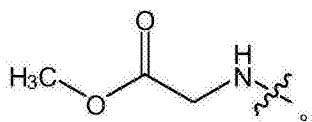
独立地选自氢、任意取代的 C_{16} 烷基、任意取代的 C_2 烯基、任意取代的 C_2 炔基、任意取代的 C_{16} 卤代烷基和芳基(C_{16} 烷基);或 R^{3a} 和 R^{3b} 能在一起以形成任意取代的 C_3 环烷基; R^4 能选自氢、叠氮基、任意取代的 C_{16} 烷基、任意取代的 C_2 烯基和任意取代的 C_2 炔基; R^5 能选自氢、卤素、叠氮基、氰基、任意取代的 C_{16} 烷基、 $-\text{OR}^{10}$ 和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{11}$; R^6 能选自氢、卤素、

叠氨基、氰基、任意取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{12}$ 和 $-OC(=O)R^{13}$; R^7 能选自氢、卤素、叠氨基、氰基、任意取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{14}$ 和 $-OC(=O)R^{15}$; 或者 R^6 和 R^7 都为氧原子并通过羰基连接在一起; R^8 能选自氢、卤素、叠氨基、氰基、任意取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{16}$ 和 $-OC(=O)R^{17}$; R^9 能选自氢、叠氨基、氰基、任意取代的 C_{1-6} 烷基和 $-OR^{18}$; R^{10} 、 R^{12} 、 R^{14} 、 R^{16} 和 R^{18} 能独立地选自氢和任意取代的 C_{1-6} 烷基; 且 R^{11} 、 R^{13} 、 R^{15} 和 R^{17} 能独立地为任意取代的 C_{1-6} 烷基和任意取代的 C_{3-6} 环烷基。

[0126] 在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物能为单一的非对映异构体。在其它实施方案中, 式 (I) 的化合物能为非对映异构体的混合物。在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物能为两种非对映异构体的 1:1 混合物。在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物能为非对映异构体富集的 (例如, 与其它非对映异构体的总浓度相比, 一种非对映异构体能以 $>55\%$ 、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 、 $\geq 98\%$ 或 $\geq 99\%$ 的浓度存在)。

[0127] 式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐的 R^1 和 R^2 的一些实施方案在表 1 中提供。表 2-4 分别提供了变量 bb01-bb12、aa01-aa11 和 es01-es14 的结构。例如, 表 1 中的

的第一项为“bb01、aa01、es01”, 对应于式 (I) 的化合物, 其中 R^2 为  且 R^1 为



[0128] 表 1

[0129]

R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R
bb01, aa01, es01	bb03, aa01, es01	bb05, aa01, es01	bb07, aa01, es01	bb09, aa01, es01
bb01, aa01, es02	bb03, aa01, es02	bb05, aa01, es02	bb07, aa01, es02	bb09, aa01, es02
bb01, aa01, es03	bb03, aa01, es03	bb05, aa01, es03	bb07, aa01, es03	bb09, aa01, es03
bb01, aa01, es04	bb03, aa01, es04	bb05, aa01, es04	bb07, aa01, es04	bb09, aa01, es04
bb01, aa01, es05	bb03, aa01, es05	bb05, aa01, es05	bb07, aa01, es05	bb09, aa01, es05
bb01, aa01, es06	bb03, aa01, es06	bb05, aa01, es06	bb07, aa01, es06	bb09, aa01, es06
bb01, aa01, es07	bb03, aa01, es07	bb05, aa01, es07	bb07, aa01, es07	bb09, aa01, es07
bb01, aa01, es08	bb03, aa01, es08	bb05, aa01, es08	bb07, aa01, es08	bb09, aa01, es08
bb01, aa01, es09	bb03, aa01, es09	bb05, aa01, es09	bb07, aa01, es09	bb09, aa01, es09
bb01, aa01, es10	bb03, aa01, es10	bb05, aa01, es10	bb07, aa01, es10	bb09, aa01, es10

bb01, aa01, es11	bb03, aa01, es11	bb05, aa01, es11	bb07, aa01, es11	bb09, aa01, es11
bb01, aa01, es12	bb03, aa01, es12	bb05, aa01, es12	bb07, aa01, es12	bb09, aa01, es12
bb01, aa02, es01	bb03, aa02, es01	bb05, aa02, es01	bb07, aa02, es01	bb09, aa02, es01
bb01, aa02, es02	bb03, aa02, es02	bb05, aa02, es02	bb07, aa02, es02	bb09, aa02, es02
bb01, aa02, es03	bb03, aa02, es03	bb05, aa02, es03	bb07, aa02, es03	bb09, aa02, es03
bb01, aa02, es04	bb03, aa02, es04	bb05, aa02, es04	bb07, aa02, es04	bb09, aa02, es04
bb01, aa02, es05	bb03, aa02, es05	bb05, aa02, es05	bb07, aa02, es05	bb09, aa02, es05
bb01, aa02, es06	bb03, aa02, es06	bb05, aa02, es06	bb07, aa02, es06	bb09, aa02, es06
bb01, aa02, es07	bb03, aa02, es07	bb05, aa02, es07	bb07, aa02, es07	bb09, aa02, es07
bb01, aa02, es08	bb03, aa02, es08	bb05, aa02, es08	bb07, aa02, es08	bb09, aa02, es08
bb01, aa02, es09	bb03, aa02, es09	bb05, aa02, es09	bb07, aa02, es09	bb09, aa02, es09
bb01, aa02, es10	bb03, aa02, es10	bb05, aa02, es10	bb07, aa02, es10	bb09, aa02, es10
bb01, aa02, es11	bb03, aa02, es11	bb05, aa02, es11	bb07, aa02, es11	bb09, aa02, es11
bb01, aa02, es12	bb03, aa02, es12	bb05, aa02, es12	bb07, aa02, es12	bb09, aa02, es12
bb01, aa03, es01	bb03, aa03, es01	bb05, aa03, es01	bb07, aa03, es01	bb09, aa03, es01
bb01, aa03, es02	bb03, aa03, es02	bb05, aa03, es02	bb07, aa03, es02	bb09, aa03, es02

[0130]

R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R
bb01, aa03, es03	bb03, aa03, es03	bb05, aa03, es03	bb07, aa03, es03	bb09, aa03, es03
bb01, aa03, es04	bb03, aa03, es04	bb05, aa03, es04	bb07, aa03, es04	bb09, aa03, es04
bb01, aa03, es05	bb03, aa03, es05	bb05, aa03, es05	bb07, aa03, es05	bb09, aa03, es05
bb01, aa03, es06	bb03, aa03, es06	bb05, aa03, es06	bb07, aa03, es06	bb09, aa03, es06
bb01, aa03, es07	bb03, aa03, es07	bb05, aa03, es07	bb07, aa03, es07	bb09, aa03, es07
bb01, aa03, es08	bb03, aa03, es08	bb05, aa03, es08	bb07, aa03, es08	bb09, aa03, es08

bb01, aa03, es09	bb03, aa03, es09	bb05, aa03, es09	bb07, aa03, es09	bb09, aa03, es09
bb01, aa03, es10	bb03, aa03, es10	bb05, aa03, es10	bb07, aa03, es10	bb09, aa03, es10
bb01, aa03, es11	bb03, aa03, es11	bb05, aa03, es11	bb07, aa03, es11	bb09, aa03, es11
bb01, aa03, es12	bb03, aa03, es12	bb05, aa03, es12	bb07, aa03, es12	bb09, aa03, es12
bb01, aa04, es01	bb03, aa04, es01	bb05, aa04, es01	bb07, aa04, es01	bb09, aa04, es01
bb01, aa04, es02	bb03, aa04, es02	bb05, aa04, es02	bb07, aa04, es02	bb09, aa04, es02
bb01, aa04, es03	bb03, aa04, es03	bb05, aa04, es03	bb07, aa04, es03	bb09, aa04, es03
bb01, aa04, es04	bb03, aa04, es04	bb05, aa04, es04	bb07, aa04, es04	bb09, aa04, es04
bb01, aa04, es05	bb03, aa04, es05	bb05, aa04, es05	bb07, aa04, es05	bb09, aa04, es05
bb01, aa04, es06	bb03, aa04, es06	bb05, aa04, es06	bb07, aa04, es06	bb09, aa04, es06
bb01, aa04, es07	bb03, aa04, es07	bb05, aa04, es07	bb07, aa04, es07	bb09, aa04, es07
bb01, aa04, es08	bb03, aa04, es08	bb05, aa04, es08	bb07, aa04, es08	bb09, aa04, es08
bb01, aa04, es09	bb03, aa04, es09	bb05, aa04, es09	bb07, aa04, es09	bb09, aa04, es09
bb01, aa04, es10	bb03, aa04, es10	bb05, aa04, es10	bb07, aa04, es10	bb09, aa04, es10
bb01, aa04, es11	bb03, aa04, es11	bb05, aa04, es11	bb07, aa04, es11	bb09, aa04, es11
bb01, aa04, es12	bb03, aa04, es12	bb05, aa04, es12	bb07, aa04, es12	bb09, aa04, es12
bb01, aa05, es01	bb03, aa05, es01	bb05, aa05, es01	bb07, aa05, es01	bb09, aa05, es01
bb01, aa05, es02	bb03, aa05, es02	bb05, aa05, es02	bb07, aa05, es02	bb09, aa05, es02
bb01, aa05, es03	bb03, aa05, es03	bb05, aa05, es03	bb07, aa05, es03	bb09, aa05, es03
bb01, aa05, es04	bb03, aa05, es04	bb05, aa05, es04	bb07, aa05, es04	bb09, aa05, es04
bb01, aa05, es05	bb03, aa05, es05	bb05, aa05, es05	bb07, aa05, es05	bb09, aa05, es05
bb01, aa05, es06	bb03, aa05, es06	bb05, aa05, es06	bb07, aa05, es06	bb09, aa05, es06
bb01, aa05, es07	bb03, aa05, es07	bb05, aa05, es07	bb07, aa05, es07	bb09, aa05, es07
bb01, aa05, es08	bb03, aa05, es08	bb05, aa05, es08	bb07, aa05, es08	bb09, aa05, es08

bb01, aa05, es09	bb03, aa05, es09	bb05, aa05, es09	bb07, aa05, es09	bb09, aa05, es09
bb01, aa05, es10	bb03, aa05, es10	bb05, aa05, es10	bb07, aa05, es10	bb09, aa05, es10
bb01, aa05, es11	bb03, aa05, es11	bb05, aa05, es11	bb07, aa05, es11	bb09, aa05, es11
bb01, aa05, es12	bb03, aa05, es12	bb05, aa05, es12	bb07, aa05, es12	bb09, aa05, es12
bb01, aa06, es01	bb03, aa06, es01	bb05, aa06, es01	bb07, aa06, es01	bb09, aa06, es01
bb01, aa06, es02	bb03, aa06, es02	bb05, aa06, es02	bb07, aa06, es02	bb09, aa06, es02
bb01, aa06, es03	bb03, aa06, es03	bb05, aa06, es03	bb07, aa06, es03	bb09, aa06, es03
bb01, aa06, es04	bb03, aa06, es04	bb05, aa06, es04	bb07, aa06, es04	bb09, aa06, es04
bb01, aa06, es05	bb03, aa06, es05	bb05, aa06, es05	bb07, aa06, es05	bb09, aa06, es05
bb01, aa06, es06	bb03, aa06, es06	bb05, aa06, es06	bb07, aa06, es06	bb09, aa06, es06
bb01, aa06, es07	bb03, aa06, es07	bb05, aa06, es07	bb07, aa06, es07	bb09, aa06, es07
bb01, aa06, es08	bb03, aa06, es08	bb05, aa06, es08	bb07, aa06, es08	bb09, aa06, es08
bb01, aa06, es09	bb03, aa06, es09	bb05, aa06, es09	bb07, aa06, es09	bb09, aa06, es09
bb01, aa06, es10	bb03, aa06, es10	bb05, aa06, es10	bb07, aa06, es10	bb09, aa06, es10
bb01, aa06, es11	bb03, aa06, es11	bb05, aa06, es11	bb07, aa06, es11	bb09, aa06, es11
bb01, aa06, es12	bb03, aa06, es12	bb05, aa06, es12	bb07, aa06, es12	bb09, aa06, es12
bb01, aa07, es01	bb03, aa07, es01	bb05, aa07, es01	bb07, aa07, es01	bb09, aa07, es01

[0131]

R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R
bb01, aa07, es02	bb03, aa07, es02	bb05, aa07, es02	bb07, aa07, es02	bb09, aa07, es02
bb01, aa07, es03	bb03, aa07, es03	bb05, aa07, es03	bb07, aa07, es03	bb09, aa07, es03
bb01, aa07, es04	bb03, aa07, es04	bb05, aa07, es04	bb07, aa07, es04	bb09, aa07, es04
bb01, aa07, es05	bb03, aa07, es05	bb05, aa07, es05	bb07, aa07, es05	bb09, aa07, es05
bb01, aa07, es06	bb03, aa07, es06	bb05, aa07, es06	bb07, aa07, es06	bb09, aa07, es06

bb01, aa07, es07	bb03, aa07, es07	bb05, aa07, es07	bb07, aa07, es07	bb09, aa07, es07
bb01, aa07, es08	bb03, aa07, es08	bb05, aa07, es08	bb07, aa07, es08	bb09, aa07, es08
bb01, aa07, es09	bb03, aa07, es09	bb05, aa07, es09	bb07, aa07, es09	bb09, aa07, es09
bb01, aa07, es10	bb03, aa07, es10	bb05, aa07, es10	bb07, aa07, es10	bb09, aa07, es10
bb01, aa07, es11	bb03, aa07, es11	bb05, aa07, es11	bb07, aa07, es11	bb09, aa07, es11
bb01, aa07, es12	bb03, aa07, es12	bb05, aa07, es12	bb07, aa07, es12	bb09, aa07, es12
bb01, aa08, es01	bb03, aa08, es01	bb05, aa08, es01	bb07, aa08, es01	bb09, aa08, es01
bb01, aa08, es02	bb03, aa08, es02	bb05, aa08, es02	bb07, aa08, es02	bb09, aa08, es02
bb01, aa08, es03	bb03, aa08, es03	bb05, aa08, es03	bb07, aa08, es03	bb09, aa08, es03
bb01, aa08, es04	bb03, aa08, es04	bb05, aa08, es04	bb07, aa08, es04	bb09, aa08, es04
bb01, aa08, es05	bb03, aa08, es05	bb05, aa08, es05	bb07, aa08, es05	bb09, aa08, es05
bb01, aa08, es06	bb03, aa08, es06	bb05, aa08, es06	bb07, aa08, es06	bb09, aa08, es06
bb01, aa08, es07	bb03, aa08, es07	bb05, aa08, es07	bb07, aa08, es07	bb09, aa08, es07
bb01, aa08, es08	bb03, aa08, es08	bb05, aa08, es08	bb07, aa08, es08	bb09, aa08, es08
bb01, aa08, es09	bb03, aa08, es09	bb05, aa08, es09	bb07, aa08, es09	bb09, aa08, es09
bb01, aa08, es10	bb03, aa08, es10	bb05, aa08, es10	bb07, aa08, es10	bb09, aa08, es10
bb01, aa08, es11	bb03, aa08, es11	bb05, aa08, es11	bb07, aa08, es11	bb09, aa08, es11
bb01, aa08, es12	bb03, aa08, es12	bb05, aa08, es12	bb07, aa08, es12	bb09, aa08, es12
bb01, aa09, es01	bb03, aa09, es01	bb05, aa09, es01	bb07, aa09, es01	bb09, aa09, es01
bb01, aa09, es02	bb03, aa09, es02	bb05, aa09, es02	bb07, aa09, es02	bb09, aa09, es02
bb01, aa09, es03	bb03, aa09, es03	bb05, aa09, es03	bb07, aa09, es03	bb09, aa09, es03
bb01, aa09, es04	bb03, aa09, es04	bb05, aa09, es04	bb07, aa09, es04	bb09, aa09, es04
bb01, aa09, es05	bb03, aa09, es05	bb05, aa09, es05	bb07, aa09, es05	bb09, aa09, es05
bb01, aa09, es06	bb03, aa09, es06	bb05, aa09, es06	bb07, aa09, es06	bb09, aa09, es06

bb01, aa09, es07	bb03, aa09, es07	bb05, aa09, es07	bb07, aa09, es07	bb09, aa09, es07
bb01, aa09, es08	bb03, aa09, es08	bb05, aa09, es08	bb07, aa09, es08	bb09, aa09, es08
bb01, aa09, es09	bb03, aa09, es09	bb05, aa09, es09	bb07, aa09, es09	bb09, aa09, es09
bb01, aa09, es10	bb03, aa09, es10	bb05, aa09, es10	bb07, aa09, es10	bb09, aa09, es10
bb01, aa09, es11	bb03, aa09, es11	bb05, aa09, es11	bb07, aa09, es11	bb09, aa09, es11
bb01, aa09, es12	bb03, aa09, es12	bb05, aa09, es12	bb07, aa09, es12	bb09, aa09, es12
bb01, aa10, es01	bb03, aa10, es01	bb05, aa10, es01	bb07, aa10, es01	bb09, aa10, es01
bb01, aa10, es02	bb03, aa10, es02	bb05, aa10, es02	bb07, aa10, es02	bb09, aa10, es02
bb01, aa10, es03	bb03, aa10, es03	bb05, aa10, es03	bb07, aa10, es03	bb09, aa10, es03
bb01, aa10, es04	bb03, aa10, es04	bb05, aa10, es04	bb07, aa10, es04	bb09, aa10, es04
bb01, aa10, es05	bb03, aa10, es05	bb05, aa10, es05	bb07, aa10, es05	bb09, aa10, es05
bb01, aa10, es06	bb03, aa10, es06	bb05, aa10, es06	bb07, aa10, es06	bb09, aa10, es06
bb01, aa10, es07	bb03, aa10, es07	bb05, aa10, es07	bb07, aa10, es07	bb09, aa10, es07
bb01, aa10, es08	bb03, aa10, es08	bb05, aa10, es08	bb07, aa10, es08	bb09, aa10, es08
bb01, aa10, es09	bb03, aa10, es09	bb05, aa10, es09	bb07, aa10, es09	bb09, aa10, es09
bb01, aa10, es10	bb03, aa10, es10	bb05, aa10, es10	bb07, aa10, es10	bb09, aa10, es10
bb01, aa10, es11	bb03, aa10, es11	bb05, aa10, es11	bb07, aa10, es11	bb09, aa10, es11
bb01, aa10, es12	bb03, aa10, es12	bb05, aa10, es12	bb07, aa10, es12	bb09, aa10, es12

[0132]

R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R
bb02, aa01, es01	bb04, aa01, es01	bb06, aa01, es01	bb08, aa01, es01	bb10, aa01, es01
bb02, aa01, es02	bb04, aa01, es02	bb06, aa01, es02	bb08, aa01, es02	bb10, aa01, es02
bb02, aa01, es03	bb04, aa01, es03	bb06, aa01, es03	bb08, aa01, es03	bb10, aa01, es03
bb02, aa01, es04	bb04, aa01, es04	bb06, aa01, es04	bb08, aa01, es04	bb10, aa01, es04

bb02, aa01, es05	bb04, aa01, es05	bb06, aa01, es05	bb08, aa01, es05	bb10, aa01, es05
bb02, aa01, es06	bb04, aa01, es06	bb06, aa01, es06	bb08, aa01, es06	bb10, aa01, es06
bb02, aa01, es07	bb04, aa01, es07	bb06, aa01, es07	bb08, aa01, es07	bb10, aa01, es07
bb02, aa01, es08	bb04, aa01, es08	bb06, aa01, es08	bb08, aa01, es08	bb10, aa01, es08
bb02, aa01, es09	bb04, aa01, es09	bb06, aa01, es09	bb08, aa01, es09	bb10, aa01, es09
bb02, aa01, es10	bb04, aa01, es10	bb06, aa01, es10	bb08, aa01, es10	bb10, aa01, es10
bb02, aa01, es11	bb04, aa01, es11	bb06, aa01, es11	bb08, aa01, es11	bb10, aa01, es11
bb02, aa01, es12	bb04, aa01, es12	bb06, aa01, es12	bb08, aa01, es12	bb10, aa01, es12
bb02, aa02, es01	bb04, aa02, es01	bb06, aa02, es01	bb08, aa02, es01	bb10, aa02, es01
bb02, aa02, es02	bb04, aa02, es02	bb06, aa02, es02	bb08, aa02, es02	bb10, aa02, es02
bb02, aa02, es03	bb04, aa02, es03	bb06, aa02, es03	bb08, aa02, es03	bb10, aa02, es03
bb02, aa02, es04	bb04, aa02, es04	bb06, aa02, es04	bb08, aa02, es04	bb10, aa02, es04
bb02, aa02, es05	bb04, aa02, es05	bb06, aa02, es05	bb08, aa02, es05	bb10, aa02, es05
bb02, aa02, es06	bb04, aa02, es06	bb06, aa02, es06	bb08, aa02, es06	bb10, aa02, es06
bb02, aa02, es07	bb04, aa02, es07	bb06, aa02, es07	bb08, aa02, es07	bb10, aa02, es07
bb02, aa02, es08	bb04, aa02, es08	bb06, aa02, es08	bb08, aa02, es08	bb10, aa02, es08
bb02, aa02, es09	bb04, aa02, es09	bb06, aa02, es09	bb08, aa02, es09	bb10, aa02, es09
bb02, aa02, es10	bb04, aa02, es10	bb06, aa02, es10	bb08, aa02, es10	bb10, aa02, es10
bb02, aa02, es11	bb04, aa02, es11	bb06, aa02, es11	bb08, aa02, es11	bb10, aa02, es11
bb02, aa02, es12	bb04, aa02, es12	bb06, aa02, es12	bb08, aa02, es12	bb10, aa02, es12
bb02, aa03, es01	bb04, aa03, es01	bb06, aa03, es01	bb08, aa03, es01	bb10, aa03, es01
bb02, aa03, es02	bb04, aa03, es02	bb06, aa03, es02	bb08, aa03, es02	bb10, aa03, es02
bb02, aa03, es03	bb04, aa03, es03	bb06, aa03, es03	bb08, aa03, es03	bb10, aa03, es03
bb02, aa03, es04	bb04, aa03, es04	bb06, aa03, es04	bb08, aa03, es04	bb10, aa03, es04

bb02, aa03, es05	bb04, aa03, es05	bb06, aa03, es05	bb08, aa03, es05	bb10, aa03, es05
bb02, aa03, es06	bb04, aa03, es06	bb06, aa03, es06	bb08, aa03, es06	bb10, aa03, es06
bb02, aa03, es07	bb04, aa03, es07	bb06, aa03, es07	bb08, aa03, es07	bb10, aa03, es07
bb02, aa03, es08	bb04, aa03, es08	bb06, aa03, es08	bb08, aa03, es08	bb10, aa03, es08
bb02, aa03, es09	bb04, aa03, es09	bb06, aa03, es09	bb08, aa03, es09	bb10, aa03, es09
bb02, aa03, es10	bb04, aa03, es10	bb06, aa03, es10	bb08, aa03, es10	bb10, aa03, es10
bb02, aa03, es11	bb04, aa03, es11	bb06, aa03, es11	bb08, aa03, es11	bb10, aa03, es11
bb02, aa03, es12	bb04, aa03, es12	bb06, aa03, es12	bb08, aa03, es12	bb10, aa03, es12
bb02, aa04, es01	bb04, aa04, es01	bb06, aa04, es01	bb08, aa04, es01	bb10, aa04, es01
bb02, aa04, es02	bb04, aa04, es02	bb06, aa04, es02	bb08, aa04, es02	bb10, aa04, es02
bb02, aa04, es03	bb04, aa04, es03	bb06, aa04, es03	bb08, aa04, es03	bb10, aa04, es03
bb02, aa04, es04	bb04, aa04, es04	bb06, aa04, es04	bb08, aa04, es04	bb10, aa04, es04
bb02, aa04, es05	bb04, aa04, es05	bb06, aa04, es05	bb08, aa04, es05	bb10, aa04, es05
bb02, aa04, es06	bb04, aa04, es06	bb06, aa04, es06	bb08, aa04, es06	bb10, aa04, es06
bb02, aa04, es07	bb04, aa04, es07	bb06, aa04, es07	bb08, aa04, es07	bb10, aa04, es07
bb02, aa04, es08	bb04, aa04, es08	bb06, aa04, es08	bb08, aa04, es08	bb10, aa04, es08
bb02, aa04, es09	bb04, aa04, es09	bb06, aa04, es09	bb08, aa04, es09	bb10, aa04, es09
bb02, aa04, es10	bb04, aa04, es10	bb06, aa04, es10	bb08, aa04, es10	bb10, aa04, es10
bb02, aa04, es11	bb04, aa04, es11	bb06, aa04, es11	bb08, aa04, es11	bb10, aa04, es11

[0133]

R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R
bb02, aa04, es12	bb04, aa04, es12	bb06, aa04, es12	bb08, aa04, es12	bb10, aa04, es12
bb02, aa05, es01	bb04, aa05, es01	bb06, aa05, es01	bb08, aa05, es01	bb10, aa05, es01
bb02, aa05, es02	bb04, aa05, es02	bb06, aa05, es02	bb08, aa05, es02	bb10, aa05, es02

bb02, aa05, es03	bb04, aa05, es03	bb06, aa05, es03	bb08, aa05, es03	bb10, aa05, es03
bb02, aa05, es04	bb04, aa05, es04	bb06, aa05, es04	bb08, aa05, es04	bb10, aa05, es04
bb02, aa05, es05	bb04, aa05, es05	bb06, aa05, es05	bb08, aa05, es05	bb10, aa05, es05
bb02, aa05, es06	bb04, aa05, es06	bb06, aa05, es06	bb08, aa05, es06	bb10, aa05, es06
bb02, aa05, es07	bb04, aa05, es07	bb06, aa05, es07	bb08, aa05, es07	bb10, aa05, es07
bb02, aa05, es08	bb04, aa05, es08	bb06, aa05, es08	bb08, aa05, es08	bb10, aa05, es08
bb02, aa05, es09	bb04, aa05, es09	bb06, aa05, es09	bb08, aa05, es09	bb10, aa05, es09
bb02, aa05, es10	bb04, aa05, es10	bb06, aa05, es10	bb08, aa05, es10	bb10, aa05, es10
bb02, aa05, es11	bb04, aa05, es11	bb06, aa05, es11	bb08, aa05, es11	bb10, aa05, es11
bb02, aa05, es12	bb04, aa05, es12	bb06, aa05, es12	bb08, aa05, es12	bb10, aa05, es12
bb02, aa06, es01	bb04, aa06, es01	bb06, aa06, es01	bb08, aa06, es01	bb10, aa06, es01
bb02, aa06, es02	bb04, aa06, es02	bb06, aa06, es02	bb08, aa06, es02	bb10, aa06, es02
bb02, aa06, es03	bb04, aa06, es03	bb06, aa06, es03	bb08, aa06, es03	bb10, aa06, es03
bb02, aa06, es04	bb04, aa06, es04	bb06, aa06, es04	bb08, aa06, es04	bb10, aa06, es04
bb02, aa06, es05	bb04, aa06, es05	bb06, aa06, es05	bb08, aa06, es05	bb10, aa06, es05
bb02, aa06, es06	bb04, aa06, es06	bb06, aa06, es06	bb08, aa06, es06	bb10, aa06, es06
bb02, aa06, es07	bb04, aa06, es07	bb06, aa06, es07	bb08, aa06, es07	bb10, aa06, es07
bb02, aa06, es08	bb04, aa06, es08	bb06, aa06, es08	bb08, aa06, es08	bb10, aa06, es08
bb02, aa06, es09	bb04, aa06, es09	bb06, aa06, es09	bb08, aa06, es09	bb10, aa06, es09
bb02, aa06, es10	bb04, aa06, es10	bb06, aa06, es10	bb08, aa06, es10	bb10, aa06, es10
bb02, aa06, es11	bb04, aa06, es11	bb06, aa06, es11	bb08, aa06, es11	bb10, aa06, es11
bb02, aa06, es12	bb04, aa06, es12	bb06, aa06, es12	bb08, aa06, es12	bb10, aa06, es12
bb02, aa07, es01	bb04, aa07, es01	bb06, aa07, es01	bb08, aa07, es01	bb10, aa07, es01
bb02, aa07, es02	bb04, aa07, es02	bb06, aa07, es02	bb08, aa07, es02	bb10, aa07, es02

bb02, aa07, es03	bb04, aa07, es03	bb06, aa07, es03	bb08, aa07, es03	bb10, aa07, es03
bb02, aa07, es04	bb04, aa07, es04	bb06, aa07, es04	bb08, aa07, es04	bb10, aa07, es04
bb02, aa07, es05	bb04, aa07, es05	bb06, aa07, es05	bb08, aa07, es05	bb10, aa07, es05
bb02, aa07, es06	bb04, aa07, es06	bb06, aa07, es06	bb08, aa07, es06	bb10, aa07, es06
bb02, aa07, es07	bb04, aa07, es07	bb06, aa07, es07	bb08, aa07, es07	bb10, aa07, es07
bb02, aa07, es08	bb04, aa07, es08	bb06, aa07, es08	bb08, aa07, es08	bb10, aa07, es08
bb02, aa07, es09	bb04, aa07, es09	bb06, aa07, es09	bb08, aa07, es09	bb10, aa07, es09
bb02, aa07, es10	bb04, aa07, es10	bb06, aa07, es10	bb08, aa07, es10	bb10, aa07, es10
bb02, aa07, es11	bb04, aa07, es11	bb06, aa07, es11	bb08, aa07, es11	bb10, aa07, es11
bb02, aa07, es12	bb04, aa07, es12	bb06, aa07, es12	bb08, aa07, es12	bb10, aa07, es12
bb02, aa08, es01	bb04, aa08, es01	bb06, aa08, es01	bb08, aa08, es01	bb10, aa08, es01
bb02, aa08, es02	bb04, aa08, es02	bb06, aa08, es02	bb08, aa08, es02	bb10, aa08, es02
bb02, aa08, es03	bb04, aa08, es03	bb06, aa08, es03	bb08, aa08, es03	bb10, aa08, es03
bb02, aa08, es04	bb04, aa08, es04	bb06, aa08, es04	bb08, aa08, es04	bb10, aa08, es04
bb02, aa08, es05	bb04, aa08, es05	bb06, aa08, es05	bb08, aa08, es05	bb10, aa08, es05
bb02, aa08, es06	bb04, aa08, es06	bb06, aa08, es06	bb08, aa08, es06	bb10, aa08, es06
bb02, aa08, es07	bb04, aa08, es07	bb06, aa08, es07	bb08, aa08, es07	bb10, aa08, es07
bb02, aa08, es08	bb04, aa08, es08	bb06, aa08, es08	bb08, aa08, es08	bb10, aa08, es08
bb02, aa08, es09	bb04, aa08, es09	bb06, aa08, es09	bb08, aa08, es09	bb10, aa08, es09
bb02, aa08, es10	bb04, aa08, es10	bb06, aa08, es10	bb08, aa08, es10	bb10, aa08, es10

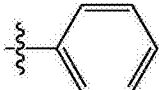
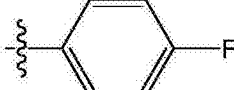
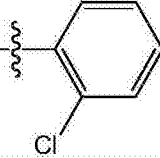
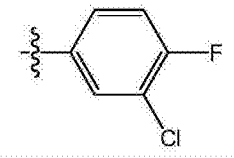
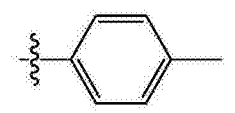
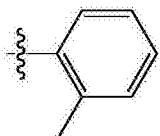
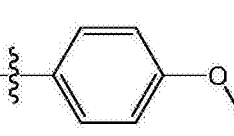
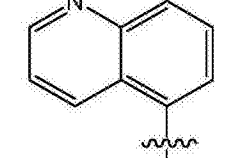
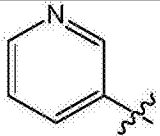
[0134]

R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R	R^2, R^1, R
bb02, aa08, es11	bb04, aa08, es11	bb06, aa08, es11	bb08, aa08, es11	bb10, aa08, es11
bb02, aa08, es12	bb04, aa08, es12	bb06, aa08, es12	bb08, aa08, es12	bb10, aa08, es12

bb02, aa09, es01	bb04, aa09, es01	bb06, aa09, es01	bb08, aa09, es01	bb10, aa09, es01
bb02, aa09, es02	bb04, aa09, es02	bb06, aa09, es02	bb08, aa09, es02	bb10, aa09, es02
bb02, aa09, es03	bb04, aa09, es03	bb06, aa09, es03	bb08, aa09, es03	bb10, aa09, es03
bb02, aa09, es04	bb04, aa09, es04	bb06, aa09, es04	bb08, aa09, es04	bb10, aa09, es04
bb02, aa09, es05	bb04, aa09, es05	bb06, aa09, es05	bb08, aa09, es05	bb10, aa09, es05
bb02, aa09, es06	bb04, aa09, es06	bb06, aa09, es06	bb08, aa09, es06	bb10, aa09, es06
bb02, aa09, es07	bb04, aa09, es07	bb06, aa09, es07	bb08, aa09, es07	bb10, aa09, es07
bb02, aa09, es08	bb04, aa09, es08	bb06, aa09, es08	bb08, aa09, es08	bb10, aa09, es08
bb02, aa09, es09	bb04, aa09, es09	bb06, aa09, es09	bb08, aa09, es09	bb10, aa09, es09
bb02, aa09, es10	bb04, aa09, es10	bb06, aa09, es10	bb08, aa09, es10	bb10, aa09, es10
bb02, aa09, es11	bb04, aa09, es11	bb06, aa09, es11	bb08, aa09, es11	bb10, aa09, es11
bb02, aa09, es12	bb04, aa09, es12	bb06, aa09, es12	bb08, aa09, es12	bb10, aa09, es12
bb02, aa10, es01	bb04, aa10, es01	bb06, aa10, es01	bb08, aa10, es01	bb10, aa10, es01
bb02, aa10, es02	bb04, aa10, es02	bb06, aa10, es02	bb08, aa10, es02	bb10, aa10, es02
bb02, aa10, es03	bb04, aa10, es03	bb06, aa10, es03	bb08, aa10, es03	bb10, aa10, es03
bb02, aa10, es04	bb04, aa10, es04	bb06, aa10, es04	bb08, aa10, es04	bb10, aa10, es04
bb02, aa10, es05	bb04, aa10, es05	bb06, aa10, es05	bb08, aa10, es05	bb10, aa10, es05
bb02, aa10, es06	bb04, aa10, es06	bb06, aa10, es06	bb08, aa10, es06	bb10, aa10, es06
bb02, aa10, es07	bb04, aa10, es07	bb06, aa10, es07	bb08, aa10, es07	bb10, aa10, es07
bb02, aa10, es08	bb04, aa10, es08	bb06, aa10, es08	bb08, aa10, es08	bb10, aa10, es08
bb02, aa10, es09	bb04, aa10, es09	bb06, aa10, es09	bb08, aa10, es09	bb10, aa10, es09
bb02, aa10, es10	bb04, aa10, es10	bb06, aa10, es10	bb08, aa10, es10	bb10, aa10, es10
bb02, aa10, es11	bb04, aa10, es11	bb06, aa10, es11	bb08, aa10, es11	bb10, aa10, es11
bb02, aa10, es12	bb04, aa10, es12	bb06, aa10, es12	bb08, aa10, es12	bb10, aa10, es12

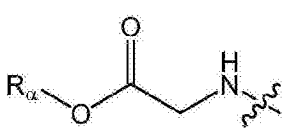
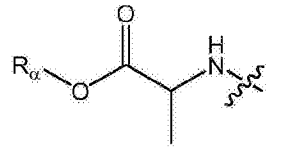
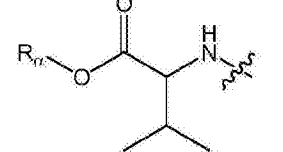
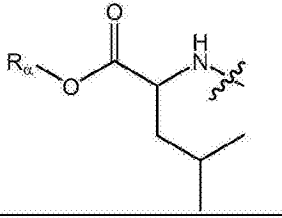
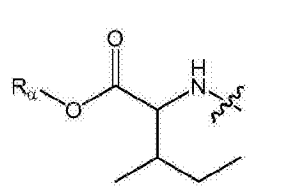
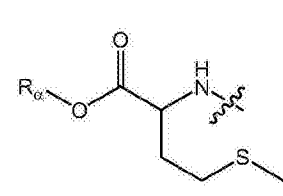
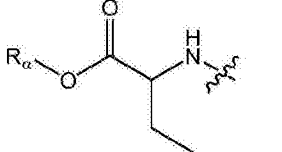
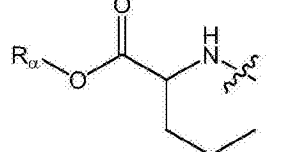
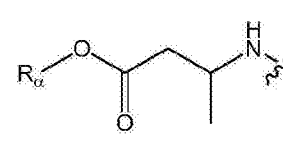
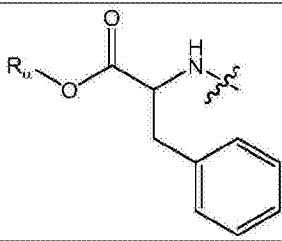
[0135] 表 2

[0136]

bb01		bb02		bb03	
bb04		bb05		bb06	
bb07		bb08		bb09	
bb10					

[0137] 表 3

[0138]

aa01		aa02		aa03	
aa04		aa05		aa06	
aa07		aa08		aa09	
aa10					

[0139] 表 4

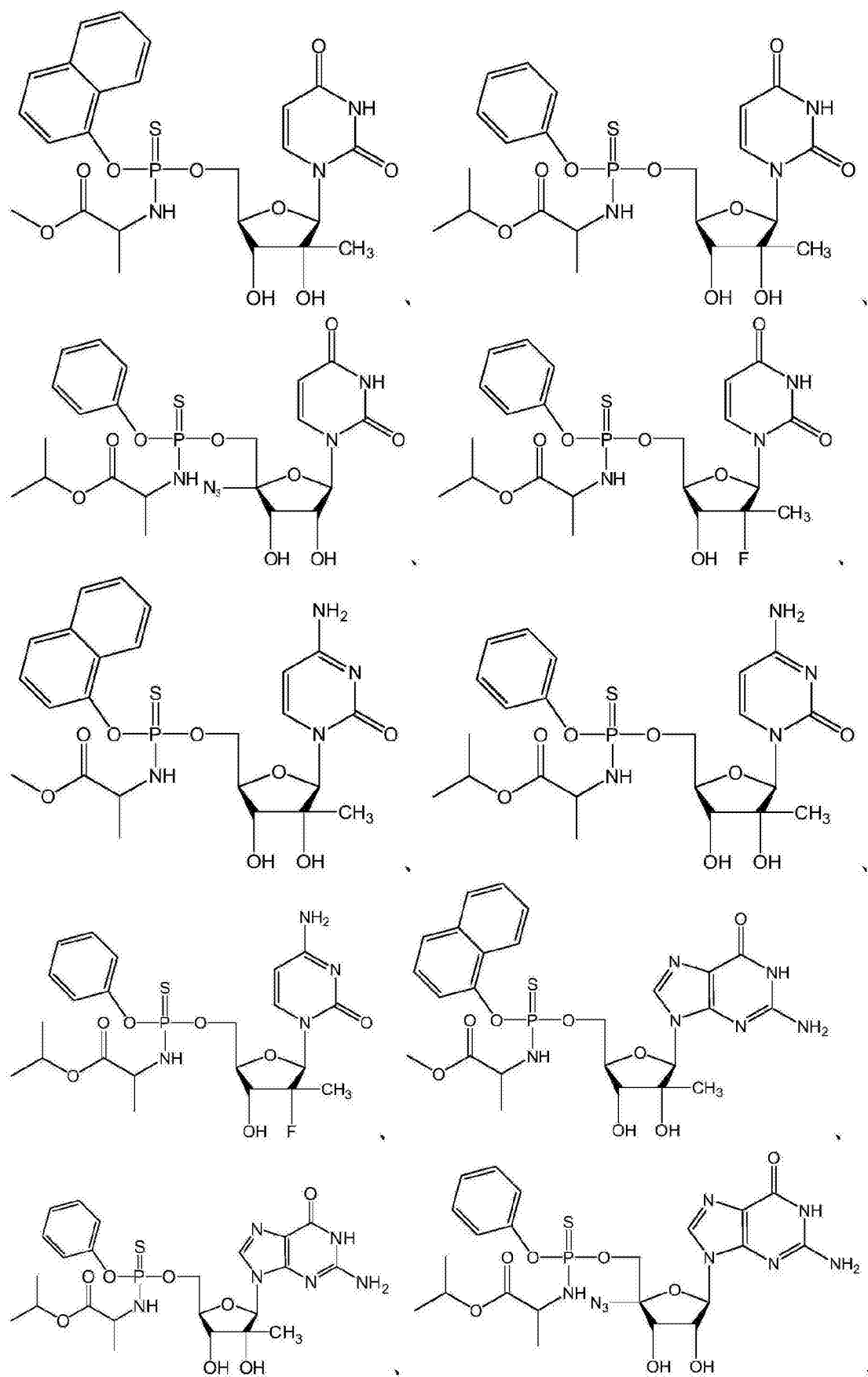
[0140]

es01	R_{α} = 甲基	es02	R_{α} = 乙基	es03	R_{α} = 异丙基
es04	R_{α} = 丙基	es05	R_{α} = 环己基	es06	R_{α} = 环戊基
es07	R_{α} = 环丁基	es08	R_{α} = 环丙	es09	R_{α} = 苄基
es11	R_{α} = 新戊基	es10	R_{α} = 叔丁基	es12	R_{α} = 氢

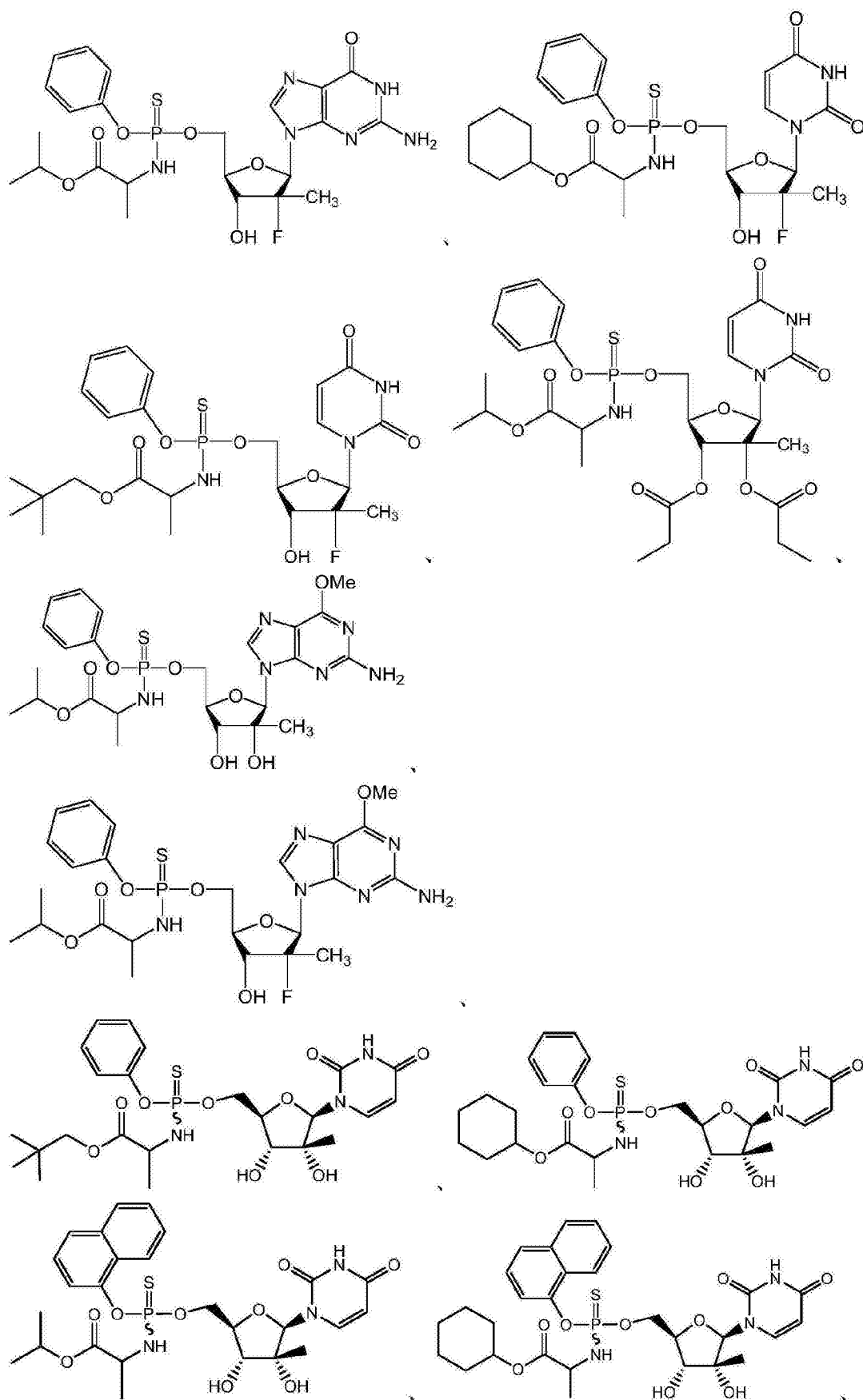
[0141] 在一些实施方案中,在表 1 中描述的任何实施方案中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 和 R^9 能都是氢。在一些实施方案中,在表 1 中描述的任何实施方案中至少一个 R^6 和 R^7 能为 OH。在一些实施方案中,在表 1 中描述的任何实施方案中 R^8 能为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,在表 1 中描述的任何实施方案中 B^1 能为腺嘌呤、鸟嘌呤、尿嘧啶、胸腺嘧啶或胱氨酸。在一些实施方案中,在表 1 中描述的任何实施方案中 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 B^1 能为关于式 (I a) 提供的基团。

[0142] 式 (I) 化合物的实例包括但不限于下列：

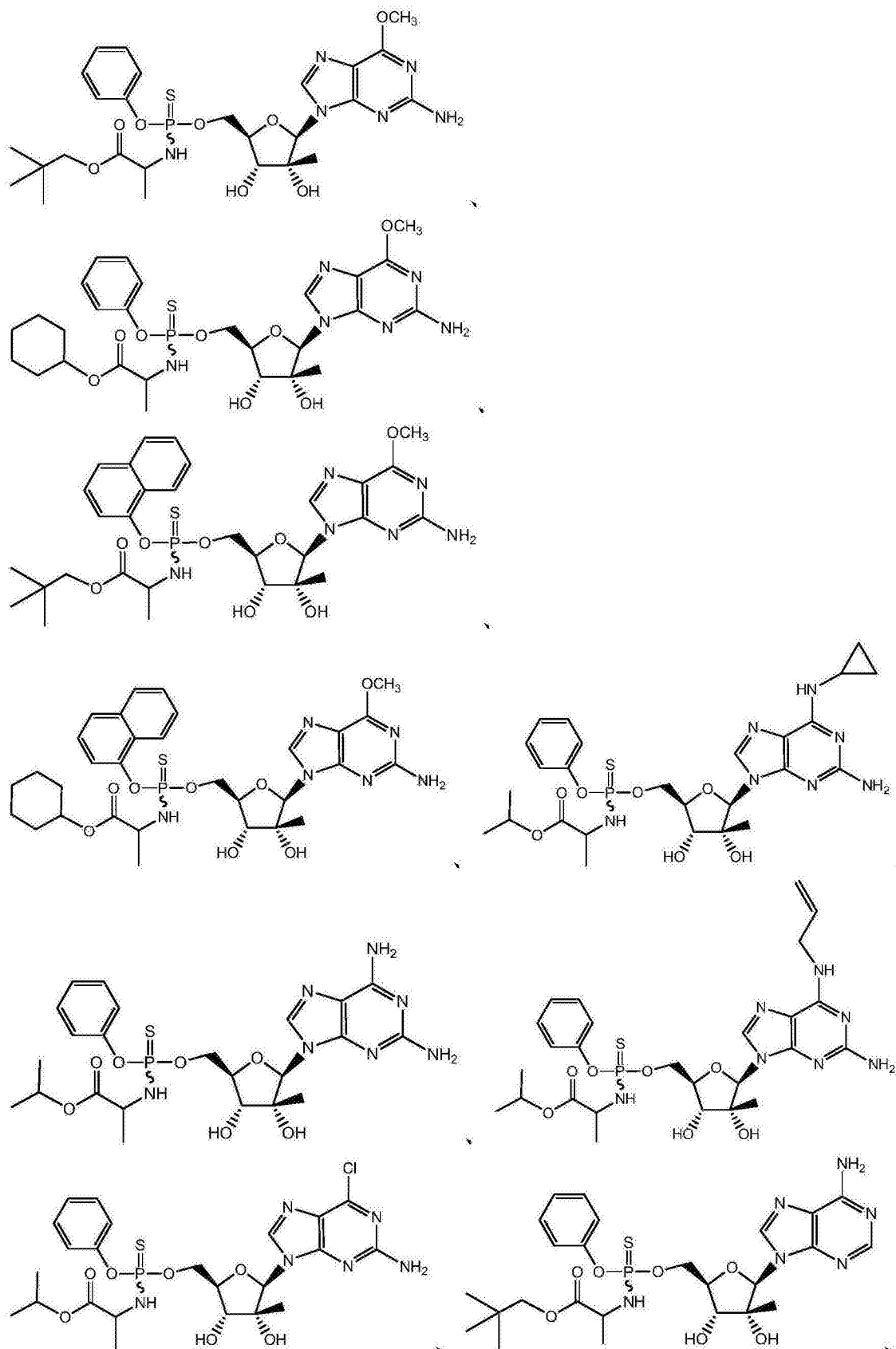
[0143]



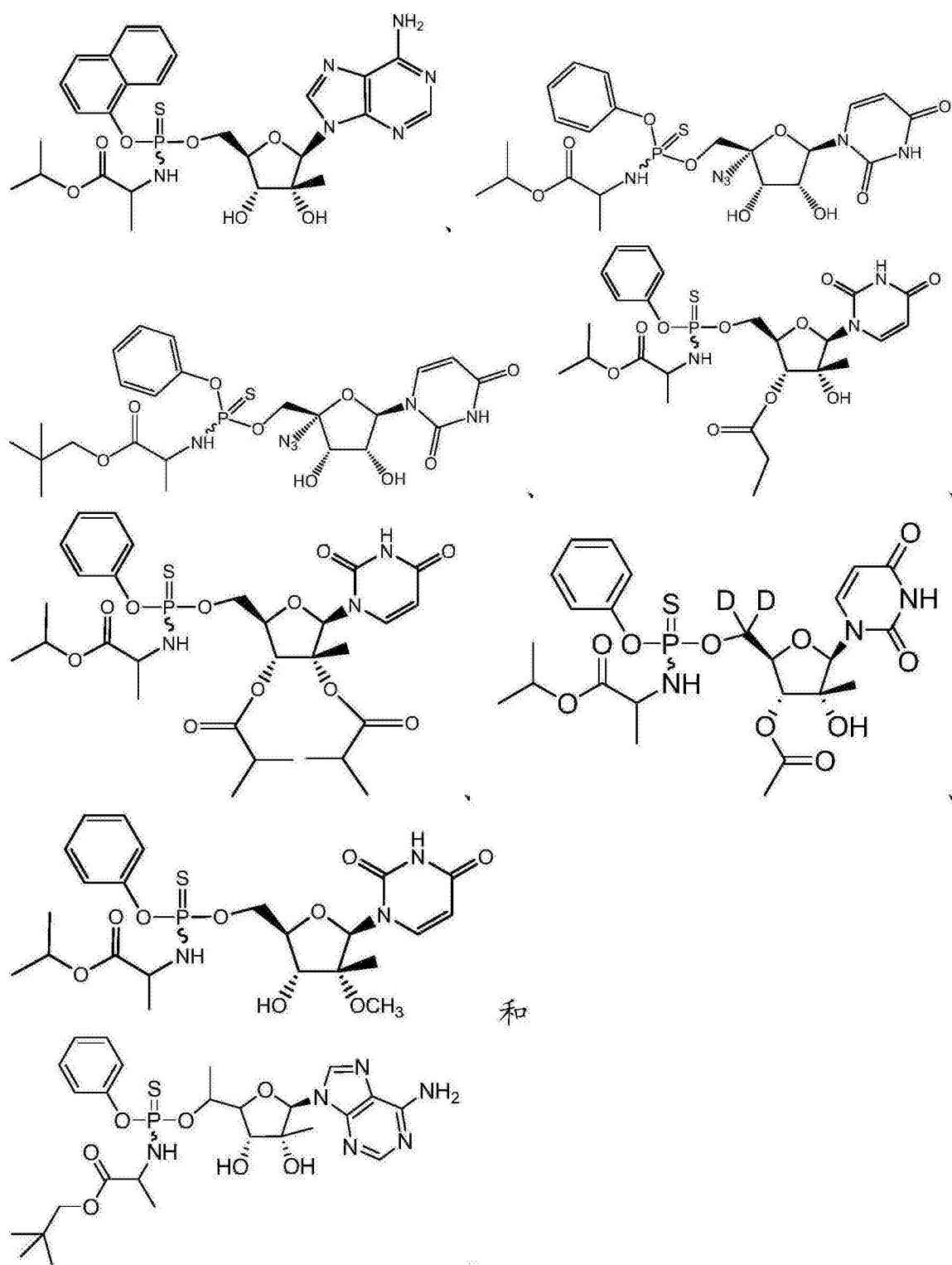
[0144]



[0145]

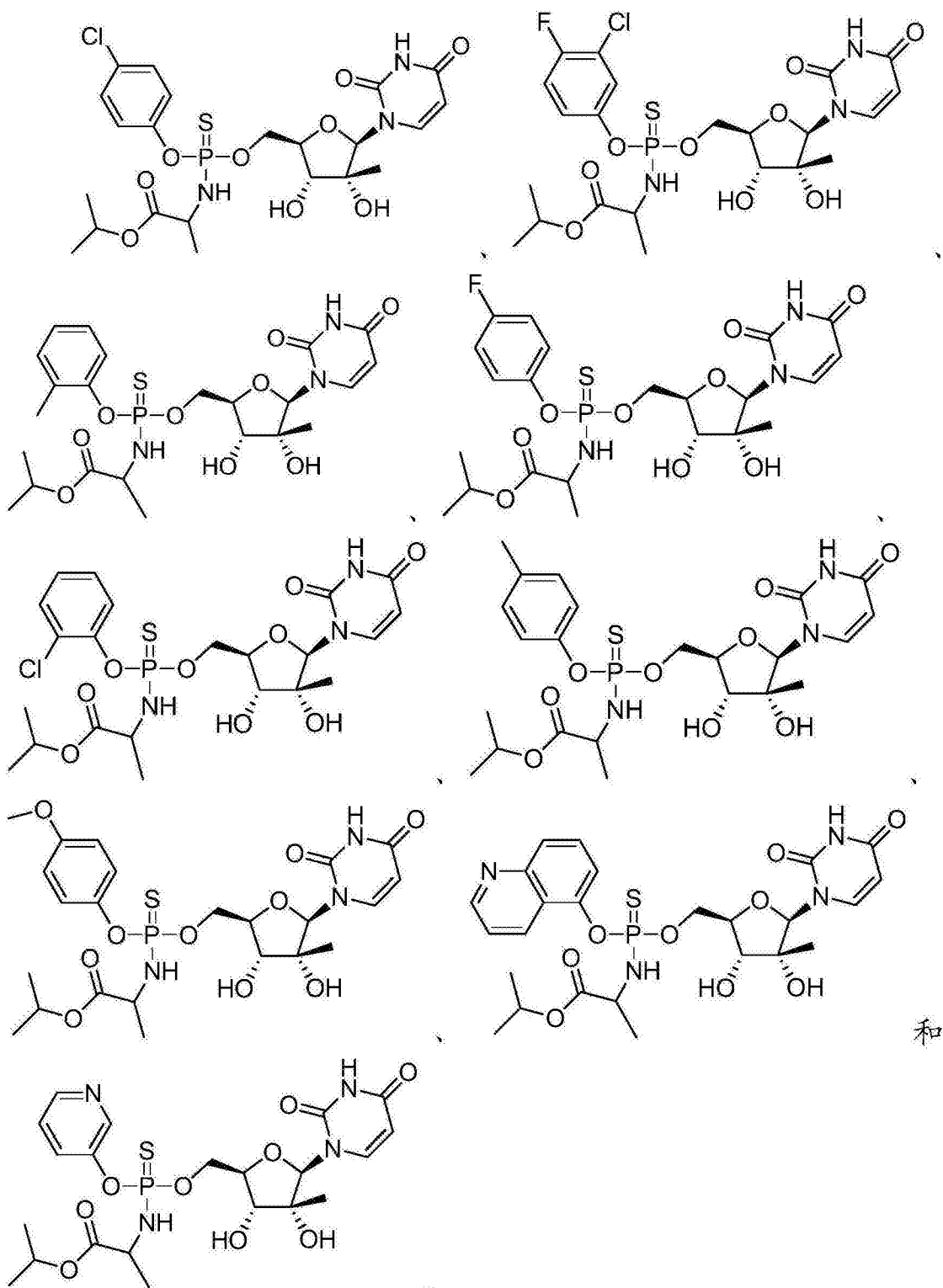


[0147]



[0148] 式(I)化合物的另外实例包括但不限于下列：

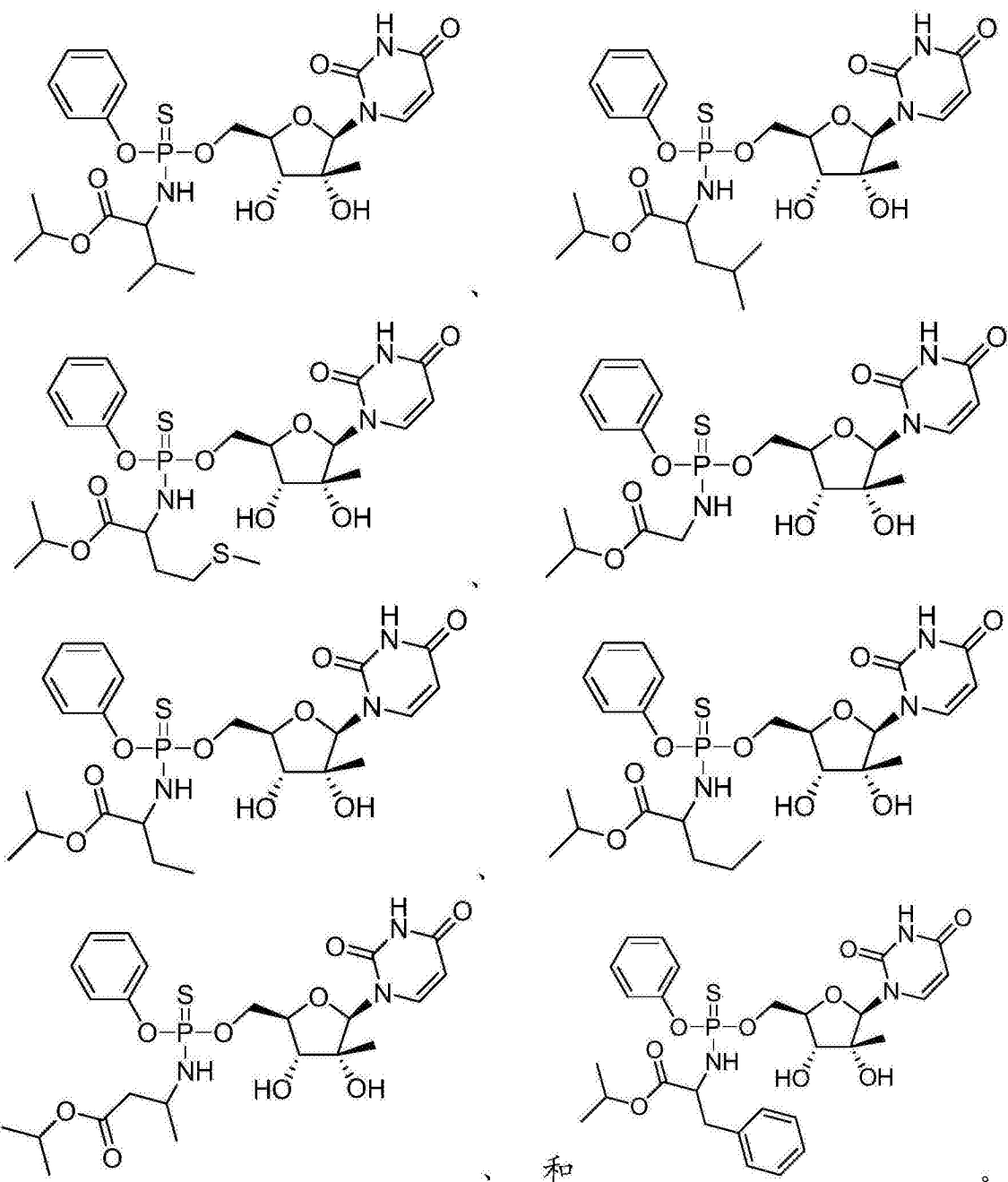
[0149]



和

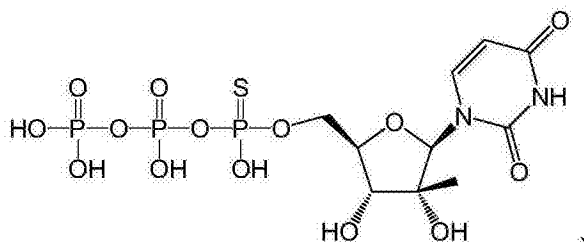
[0150] 在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物能为下列:

[0151]

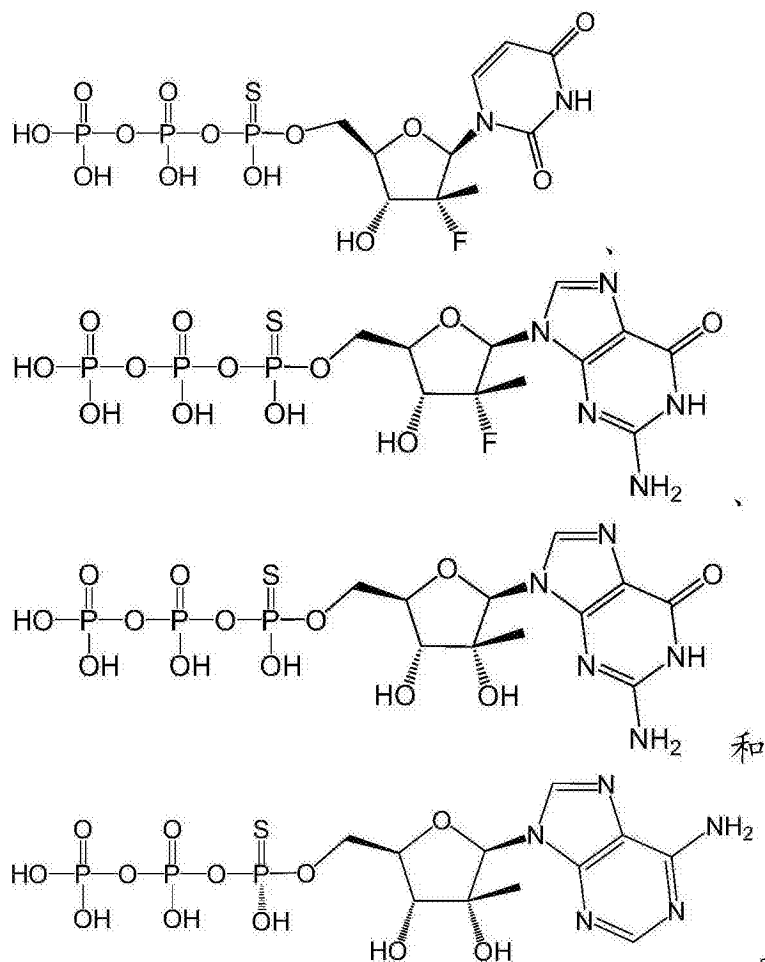


[0152] 式(I)化合物的另外实例包括下列：

[0153]



[0154]



[0155] 在一些实施方案中,通过与具有包含磷酸酯上存在的一个或多个电荷的可比较结构的硫代核苷酸相比使化合物更亲脂,中和硫代磷酸酯基团上的电荷可促进式(I)的化合物(包括式(I α)的化合物)渗透通过细胞膜。一旦吸收并进入细胞,通过酯酶、蛋白酶或其它酶能容易地去除与硫代磷酸酯连接的基团。在一些实施方案中,通过简单水解能去除与硫代磷酸酯连接的基团。然后,在细胞内部,由此释放的硫代单磷酸酯可通过细胞酶代谢为硫代二磷酸酯或活性硫代三磷酸酯。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药物可接受的盐的硫代单磷酸酯的磷酸化能为立体选择性的。例如,能将式(I)的化合物(包括式(I α)的化合物)的硫代单磷酸酯磷酸化以产生能为富集5'-O-磷原子的(R)或(S)非对映异构体的 α -硫代二磷酸酯和/或 α -硫代三磷酸酯化合物。例如,与另一个5'-O-磷原子的(R)或(S)构型的量相比, α -硫代二磷酸酯和/或 α -硫代三磷酸酯化合物的5'-O-磷原子的(R)和(S)构型之一能以>50%、 $\geq 75\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 或 $\geq 99\%$ 的量存在。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药物可接受的盐的磷酸化能导致在5'-O-磷原子处具有(R)-构型的化合物的形成。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药物可接受的盐的磷酸化能导致在5'-O-磷原子处具有(S)-构型的化合物的形成。

[0156] 在一些实施方案中,式(I)的化合物(包括式(I α)的化合物)或其药物可接受的盐能充当HCV复制的链终止剂。例如,在2'-碳位置结合包含式(I)的化合物的部分能终止HCV的RNA链的进一步延长。例如,当R⁸为选自卤素、叠氮基、氰基、任意取代的C₁₋₆烷基、-OR¹⁶和-OC(=O)R¹⁷的非氢基团时,式(I)的化合物能包含2'-碳修饰物。

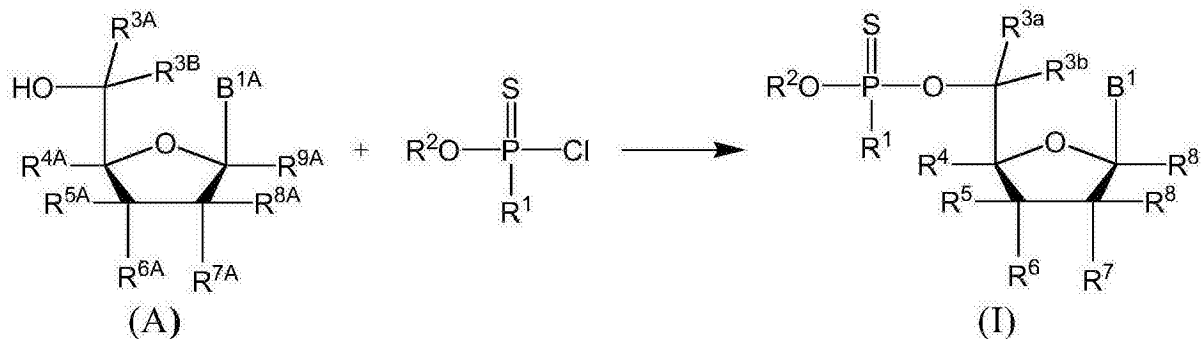
[0157] 在一些实施方案中,式(I)的化合物(包括式(I α)的化合物)或其药物可接受的盐能具有增加的代谢和/或血浆稳定性。在一些实施方案中,式(I)的化合物(包括式(I α)的化合物)或其药物可接受的盐能更耐水解和/或更耐酶转化。例如,与结构相同但具有与核糖环的5'-碳连接的磷酸酯的化合物相比,式(I)的化合物或其药物可接受的盐s能具有增加的代谢稳定性、增加的血浆稳定性、能更耐水解和/或能更耐酶转化。在一些实施方案中,式(I)的化合物(包括式(I α)的化合物)或其药物可接受的盐能具有改善的性质。在先前的研究中,使用核苷酸磷酰胺酯的 α -磷酸酯上的氧取代硫导致效能降低大于1000倍。参见Venkatachalam等,European Journal of Medicinal Chemistry(欧洲药物化学期刊)(2004)39:665-683。示例性性质的非限制性列举包括但不限于增加的生物半衰期、增加的生物利用度、增加的效能、持续的体内反应、增加的给药时间间隔、降低的给药量、降低的细胞毒性、减少治疗疾病状况的需要量、减少病毒载量、减少血清转化的时间(即,在患者血清中病毒变得不可检测出)、增加持续的病毒反应、减少临床结果的发病率或死亡率、增加个体依从性、减少肝疾病状况(例如肝纤维化、肝硬化和/或肝癌)和与其它药物的相容性。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药物可接受的盐能具有大于24小时的生物半衰期。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药物可接受的盐能具有约40小时至约46小时的生物半衰期。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药物可接受的盐能具有大于具有与核糖环的5'-碳连接的磷酸酯的化合物(例如,与结构相同但具有与核糖环的5'-碳连接的磷酸酯的化合物)的生物半衰期。在一些实施方案中,与目前的护理标准相比,式(I)的化合物或其药物可接受的盐能具有更有效的抗病毒活性(例如,HCV复制子检验中较低的IC₅₀)。

[0158] 合成

[0159] 可以多种方式制备式(I)的化合物(包括式(I α)的化合物)和本文公开的那些。式(I)化合物的一般合成路线和用于合成式(I)化合物的起始原料的一些实例在反应方案1中示出并在本文描述。本文示出和公开的路线仅为示例性的并且不意图也不理解为以任何方式限制权利要求的范围。本领域技术人员能识别公开的合成的修改并能够基于本文的公开内容设计替代路线;所有这种修改和替代路线都属于权利要求的范围。

[0160] 反应方案1

[0161]



[0162] 用于形成式(I)的化合物的一种方法在反应方案1中示出。在反应方案1中,R^{3A}、R^{3B}、R^{4A}、R^{5A}、R^{6A}、R^{7A}、R^{8A}、R^{9A}和B^{1A}能与本文公开的式(I)的R^{3a}、R^{3b}、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和B¹相同;并且R¹和R²能与本文公开的式(I)相同。如反应方案1所示,式(A)的化合物能与

具有式 $R^2O-P(=S)(R^1)-Cl$ 的化合物反应以形成式 (I) 的化合物。

[0163] 为了减少副产物的形成,能使用个或多个适合的保护基保护一个或多个与戊糖环连接的基团。作为实例,如果 R^{6A} 和 / 或 R^{7A} 是 / 均是羟基,则能使用诸如三芳基甲基和 / 或甲硅烷基的适合的保护基保护羟基。三芳基甲基的实例包括但不限于三苯甲基、单甲氧基三苯甲基 (MMTr)、4,4'-二甲氧基三苯甲基 (DMTr)、4,4',4''-三甲氧基三苯甲基 (TMTr)、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基)三苯甲基 (TBTr)、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二甲酰亚胺基)三苯甲基 (CPTr)、4,4',4''-三(乙酰丙基氧基)三苯甲基 (TLTr)、对甲氧基苄基-1-萘基苄基甲基、2-邻甲氧基苄基-1-萘基甲基、对甲苯基联苯基甲基、3-(咪唑基甲基)-4,4'-二甲氧基三苯甲基、9-苄基咕吨-9-基 (Pixyl)、9-(对甲氧基苄基)苯二烯-9-基 (Mox)、4-癸氧基三苯甲基、4-十六烷基氧基三苯甲基、4,4'-十八烷基三苯甲基、9-(4-十八烷基氧基苄基)苯二烯-9-基、1,1'-双-(4-甲氧基苄基)-1'-苊基甲基、4,4',4''三(叔丁基苄基)甲基 (TTTr) 和 4,4'-二-3,5-己二烯基氧基三苯甲基。适合的甲硅烷基的实例在本文描述。或者,能通过单一非手性或手性保护基保护 R^{6A} 和 / 或 R^{7A} ,例如,通过形成原酸酯、环缩醛或环缩酮。适合的原酸酯包括甲氧基亚甲基乙缩醛、乙氧基亚甲基乙缩醛、2-氧杂环亚戊基原酸酯、二甲氧基亚甲基原酸酯、1-甲氧基亚乙基原酸酯、1-乙氧基亚乙基原酸酯、亚甲基原酸酯、苯酞原酸酯-1,2-二甲氧基亚乙基原酸酯和 α -甲氧基亚苄基原酸酯;适合环缩醛包括亚甲基乙缩醛、亚乙基乙缩醛、叔丁基亚甲基乙缩醛、3-(苄氧基)丙基乙缩醛、亚苄基乙缩醛、3,4-二甲氧基亚苄基乙缩醛和对乙酰氧基亚苄基乙缩醛;并且适合环缩酮包括 1-叔丁基亚乙基缩酮、1-苄基亚乙基缩酮、异亚丙基缩酮、环亚戊基缩酮、环亚己基缩酮、环亚庚基缩酮和 1-(4-甲氧基苄基)亚乙基缩酮。

[0164] 如果需要,还能使用一个或多个适合的保护基保护 B^{1A} 上存在的任何 $-NH$ 和 / 或 NH_2 基团。适合的保护基的实例包括三芳基甲基和甲硅烷基。甲硅烷基的实例包括但不限于三甲基甲硅烷基 (TMS)、叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBDMS)、三异丙基甲硅烷基 (TIPS)、叔丁基二苄基甲硅烷基 (TBDPS)、三异丙基甲硅烷基氧基甲基和 [2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基] 甲基。

[0165] 能商购获得或通过本文描述的合成方法制备适合的硫代氯磷酸酯。硫代氯磷酸酯的一般结构的实例在反应方案 1 中示出。在一些实施方案中,硫代氯磷酸酯能与式 (A) 的化合物偶联。在一些实施方案中,为了促进偶联,能使用 Grignard 试剂。适合的 Grignard 试剂是本领域技术人员已知的并且包括但不限于烷基氯化镁和烷基溴化镁。在其它实施方案中,能使用碱将硫代氯磷酸酯加入至式 (A) 的化合物。适合的碱是本领域技术人员已知的。适合的碱是本领域技术人员已知的。碱的实例包括但不限于诸如烷基胺(包括单、二和三烷基胺(例如,三乙胺))的胺碱、任意取代的吡啶(例如,三甲吡啶)和任意取代的咪唑(例如,N-甲基咪唑)。

[0166] 当至少一个 R^{3a} 和 R^{3b} 为任意取代的 C_{1-6} 烷基或任意取代的 C_{1-6} 卤代烷基时,能使用本领域技术人员已知的方法将任意取代的 C_{1-6} 烷基或任意取代的 C_{1-6} 卤代烷基加入至 5'-位。在一些实施方案中,能与 5'-碳连接的羟基氧化为醛。适合的氧化条件包括但不限于结合活化剂(通常为酰化剂或酸)和胺碱的 DMSO、Moffatt 氧化、Swern 氧化和 Corey-Kim 氧化,并且适合的氧化剂包括但不限于 Dess-Martin 高碘酸盐、TPAP/NMO(四丙基高钨酸铵/N-甲基吗啉 N-氧化物)、Swern 氧化剂、PCC(氯铬酸吡啶鎓)和 / 或 PDC(重

铬酸吡啶鎓)、高碘酸钠、Collin 氏试剂、硝酸铈铵 CAN 、 $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 的水、 Ag_2CO_3 的硅藻土、热 HNO_3 的水乙二醇二甲醚、 O_2 -吡啶 CuCl 、 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ -吡啶和苯甲酰过氧化物 $-\text{NiBr}_2$ 。产生的醛化合物能与 Grignard 试剂、有机锂试剂或三烷基铝(例如,三甲基铝)反应以形成式 (A) 的化合物,其中至少一个 $\text{R}^{3\text{A}}$ 和 $\text{R}^{3\text{B}}$ 为任意取代的 C_{1-6} 烷基或任意取代的 C_{1-6} 卤代烷基。任选地,烷基化试剂能为在路易斯酸的存在下完成。适合的路易斯酸是本领域技术人员已知的。

[0167] 能使用本领域技术人员已知的方法翻转式 (A) 和 / 或 (I) 化合物的 5'-碳的手性。例如,能使用适合的氧化剂将与 5'-碳连接的氧氧化为例如,式 (A) 化合物的醛或式 (I) 的化合物的酮。然后,能使用适合的还原剂将醛和 / 或酮还原。适合的还原剂的实例包括但不限于 NaH 、 LiH 、 NaBH_4 、 LiAlH_4 和 CaH_2 。适合的氧化剂和还原剂是本领域技术人员已知的。适合的氧化剂和氧化条件的实例在本文描述。

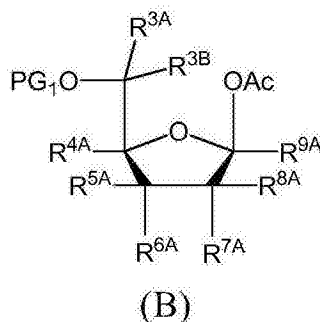
[0168] 如本文描述的,在一些实施方案中, R^6 和 R^7 都能是通过羰基连接在一起的氧原子。能使用本领域技术人员已知的方法形成 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 基团。例如,能使用 1,1'-羰基二咪唑 (CDI) 处理其中 R^6 和 R^7 都是羟基的式 (I) 的化合物。

[0169] 在一些实施方案中, R^6 和 / 或 R^7 能分别为 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$ 和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 。能使用本领域技术人员已知的多种方法在 2'-和 3'-位形成 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$ 和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 基团。作为实例,能使用烷基酸酐(例如,乙酸酐和丙酸酐)或烷基酸氯化物(例如,乙酰氯)处理其中 R^6 和 R^7 都是羟基的式 (I) 的化合物。如果需要,催化剂能用于促进反应。适合的催化剂的实例为 4-二甲基氨基吡啶 (DMAP)。或者,能在碳二亚胺或偶联剂的存在下通过使烷基酸(例如,乙酸和丙酸)反应在 2'-和 3'-位形成 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{13}$ 和 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 基团。碳二亚胺的实例包括但不限于 N, N' -二环己基碳二亚胺 (DCC)、 N, N' -二异丙基碳二亚胺 (DIC) 和 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺 (EDC)。

[0170] 如本文描述的, $\text{B}^{1\text{A}}$ 能包括氨基甲酸酯和 / 或酰胺。本领域技术人员已知用于在 $\text{B}^{1\text{A}}$ 上形成氨基甲酸酯和 / 或酰胺的方法。在一些实施方案中,能使用 1,1'-羰基二咪唑和醇形成氨基甲酸酯。

[0171] 能使用本领域技术人员已知的多种方法将 $\text{B}^{1\text{A}}$ 加入至戊糖环。在一些实施方案中,能使式 (B) 的化合物与含氮碱反应。在一些实施方案中,式 (B) 化合物的 $\text{R}^{3\text{A}}$ 、 $\text{R}^{3\text{B}}$ 、 $\text{R}^{4\text{A}}$ 、 $\text{R}^{5\text{A}}$ 、 $\text{R}^{6\text{A}}$ 、 $\text{R}^{7\text{A}}$ 、 $\text{R}^{8\text{A}}$ 、 $\text{R}^{9\text{A}}$ 和 $\text{B}^{1\text{A}}$ 能与本文公开的 $\text{R}^{3\text{a}}$ 、 $\text{R}^{3\text{b}}$ 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 B^1 相同;并且 PG^1 能为适合的保护基。在一些实施方案中, PG^1 能为对硝基苄基。在一些实施方案中,能使用一个或多个适合的保护基保护与戊糖环连接的任何羟基。在一些实施方案中,能使用苯甲酰基保护与戊糖环连接的任何羟基。含氮碱的实例包括本文描述的任意取代的杂环碱,其中与戊糖环连接的氮原子 ($-\text{N}$) 为 $-\text{NH}$ 。如果需要,能使用一个或多个适合的保护基保护含氮碱上存在的任何 $-\text{NH}$ 和 / 或 NH_2 基团。适合的保护基在本文描述。在一些实施方案中,能在路易斯酸或 TMSOTf 的存在下通过偶联反应加入含氮碱。适合的路易斯酸是本领域技术人员已知的。

[0172]



[0173] 多种方法能用于制备式 (I) 的化合物, 其中 R^1 为 $R^{21}O-P(=O)(OR^{20})-O-P(=O)(OR^{19})_n$ 例如, 能

将具有式 $P(=S)Cl_3$ 的硫代氯磷酸酯转化为具有式 $P(=S)LG_3$ 的磷试剂, 其中各个 LG 能为胺类离去基团。在一些实施方案中, 各个 LG 能为三唑。具有式 $P(=S)LG_3$ 的磷试剂能与式 (I) 的化合物反应。使用适合的焦磷酸化试剂, 能添加 β 和 γ 磷酸酯。适合的焦磷酸化试剂的实例为三(四丁基铵)氢焦磷酸酯。

[0174] 在任何本文描述的化合物的合成过程中, 如果需要, 能使用一个或多个适合的保护基保护与戊糖环连接的任何羟基和 B^{1A} 上存在的任何 $-NH$ 和 / 或 NH_2 基团。适合的保护基在本文描述。本领域技术人员理解能使用多种保护基保护与戊糖环连接的基团和 B^{1A} 上存在的任何 $-NH$ 和 / 或 NH_2 基团, 并且能将任何存在的保护基换成其它保护基。保护基的选择和交换在本领域一般技术人员的技术范围内。还能通过本领域已知的方法, 例如, 使用酸 (例如, 矿物酸或有机酸)、碱或氟化物的源去除任何保护基。

[0175] 药物组合物

[0176] 本文描述的一些实施方案涉及能包含治疗有效量的一种或多种本文公开的化合物 (例如, 式 (I) 或 (Ia) 的化合物) 或其药物可接受的盐) 以及药物可接受的载体、稀释剂、赋形剂或其组合的药物组合物。在一些实施方案中, 药物组合物能包含式 (I) 化合物或其药物可接受的盐的单一非对映异构体 (例如, 与其它非对映异构体的总浓度相比, 单一非对映异构体以大于 99% 的浓度存在于药物组合物中)。在其它实施方案中, 药物组合物能包含式 (I) 化合物或其药物可接受的盐的非对映异构体的混合物。例如, 与其它非对映异构体的总浓度相比, 药物组合物能包含浓度 $>50\%$ 、 $\geq 60\%$ 、 $\geq 70\%$ 、 $\geq 80\%$ 、 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 或 $\geq 98\%$ 的一种非对映异构体。在一些实施方案中, 药物组合物包含式 (I) 化合物或其药物可接受的盐的两种非对映异构体的 1:1 混合物。

[0177] 术语“药物组合物”是指一种或多种本文公开的化合物与诸如稀释剂或载体的其它化学组分的混合物。药物组合物促进向生物体给予化合物。还能通过使化合物与无机酸或有机酸反应获得药物组合物, 所述无机酸或有机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、对甲苯磺酸和水杨酸。通常, 使药物组合物适于特定意图的给药途径。

[0178] 术语“生理学可接受的”定义了不消除化合物的生物学活性和性质的载体、稀释剂或赋形剂。

[0179] 如本文使用的, “载体”是指促进化合物结合进入细胞或组织的化合物。例如, 而不限于, 二甲基亚砜 (DMSO), 其是促进许多有机化合物摄取进入个体的细胞或组织的通常使

用的载体。

[0180] 如本文使用的,“稀释剂”是指缺乏药理学活性但可为药物必需或期望的药物组合物中的成分。例如,稀释剂可用于增加有效药物的体积,其量对于制备和 / 或给药太小。它还可用于溶解待通过注射、吸收或吸入给予的药物的液体。本领域稀释剂的常见形式为缓冲水溶液,例如而不限于模拟人血液的组合物的磷酸酯缓冲盐水。

[0181] 如本文使用的,“赋形剂”是指加入至药物组合物以提供组合物而限于体积、一致性、稳定性、结合能力、润滑作用、崩解能力等的惰性物质。“稀释剂”为一种类型的赋形剂。

[0182] 能将本文公开的药物组合物以其本身给予人患者或以其中将它们与其它活性成分或例如在联合治疗中与载体、稀释剂、赋形剂或其组合混合的药物组合物中给予。适合的剂型取决于所选择的给药途径。用于本文公开的化合物的配制和给药的技术是本领域技术人员已知的。

[0183] 可以本身已知的方式制备本文公开的药物组合物,例如,通过常规混合、溶解、造粒、制备糖衣丸、粉碎、乳化、胶囊化、包埋或压片方法。此外,包含有效量的活性成分以实现其意图目的。可以包含药物相容的抗衡离子的盐形式提供用于本文公开的药物组合的许多化合物。

[0184] 本领域具有多种给予化合物的技术,包括但不限于口服、直肠、局部、喷雾、注射和包括肌肉注射、皮下注射、静脉内注射、髓内注射、鞘内注射、直接心室内注射、腹膜内注射、鼻内注射和眼内注射的肠胃外递送。

[0185] 还可以局部而非全身方式给予化合物,例如,通过直接注射化合物至感染区域,常以持久释放或持续释放的制剂形式。此外,可以靶向药物递送体系给予化合物,例如,以包衣有组织特异性抗体的脂质体形式。脂质体将以器官为靶向并被器官有选择地摄取。

[0186] 如果需要,可在包含一个或多个含有活性成分的单位剂型的包装或分配器装置中提供组合物。包装可例如,包括诸如泡罩包装的金属或塑料箔。包装或分配器装置可随附给药说明。包装或分配器还可随附与管理制造、使用或销售药物的政府机构规定的形式的容器有关的注意事项,该注意反映用于人或兽医给药的药物形式的机构的批准。这种注意事项例如,可为美国食品和药品管理局批准的用于处方药物或批准的产品插入物的标签。还可制备放置在适合的容器中并标示用于治疗指出的疾病状况的能包含以相容的药物载体形式配制的本文公开的化合物的组合物。

[0187] 使用方法

[0188] 本文公开的一个实施方案涉及治疗和 / 或减轻疾病或疾病状况的方法,其能包括给予个体治疗有效量的一种或多种诸如式 (I) 的化合物 (包括式 (I a) 的化合物) 的本文描述的化合物或其药物可接受的盐或包含本文描述的化合物的药物组合物。

[0189] 本文公开的一些实施方案涉及减轻或治疗肿瘤疾病的方法,其能包括给予遭受肿瘤疾病的个体治疗有效量的一种或多种本文公开的化合物 (例如,式 (I) 和 / 或 (I a) 的化合物或其药物可接受的盐) 或包含本文描述的化合物的药物组合物)。在一个实施方案中,肿瘤疾病能为癌症。在一些实施方案中,肿瘤疾病能为诸如实体瘤的肿瘤。在一个实施方案中,肿瘤疾病能为白血病。示例性白血病包括但不限于急性淋巴细胞白血病 (ALL)、急性髓性白血病 (AML) 和青少年髓单核细胞白血病 (JMML)。

[0190] 本文公开的一些实施方案涉及抑制肿瘤生长的方法,其能包括给予具有肿瘤的个体治疗有效量的一种或多种本文公开的化合物(例如,式(I)和/或(I α)的化合物)或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物。

[0191] 本文公开的其它实施方案涉及减轻或治疗病毒性感染的方法,其能包括给予遭受病毒性感染的个体治疗有效量的一种或多种本文公开的化合物(例如,式(I)和/或(I α)的化合物)或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物。在一个实施方案中,病毒性感染能由选自腺病毒、披膜病毒科甲组(Alphaviridae)、虫媒病毒、星状病毒、布尼亚病毒科、冠状病毒科、丝状病毒科、黄病毒科、嗜肝病毒科、疱疹病毒科、 α 疱疹病毒亚科、 β 疱疹病毒亚科、 γ 疱疹病毒亚科、诺瓦克病毒、星状病毒科、环状病毒科、正黏病毒科、副黏液病毒科、副黏液病毒、腮腺炎病毒、麻疹病毒、乳多空病毒科、细小病毒科、小核糖核酸病毒科、Aphthoviridae、Cardioviridae、Enteroviridae、柯萨奇病毒、脊髓灰质炎病毒、Rhinoviridae、藻类去氧核糖核酸病毒科、痘病毒科、呼肠病毒科、轮状病毒、逆转录病毒科、A-型逆转录病毒、免疫缺陷病毒、白血病毒、禽类肉瘤病毒、棒状病毒、Rubiviridae、披膜病毒科、砂粒病毒科和/或玻那病毒科的病毒引起。在一些实施方案中,病毒性感染能为丙型肝炎病毒(HCV)感染。在其它实施方案中,病毒性感染能为HIV。

[0192] 本文公开的一些实施方案涉及减轻和/或治疗病毒性感染的方法,其能包括使感染病毒的细胞与有效量的一种或多种本文描述的化合物或本文描述的化合物的药物可接受的盐或包含一种或多种本文描述的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物接触。本文公开的其它实施方案涉及一种或多种本文描述的化合物或本文描述的化合物的药物可接受的盐在制备用于减轻和/或治疗病毒性感染的药物中的用途,其能包括使感染病毒的细胞与有效量的所述化合物接触。本文公开的其它实施方案涉及能通过使感染病毒的细胞与有效量的所述化合物接触用于减轻和/或治疗病毒性感染的一种或多种本文描述的化合物或本文描述的化合物的药物可接受的盐。在一些实施方案中,化合物能为式(I)和/或(I α)的化合物或其药物可接受的盐。在其它实施方案中,化合物能为式(I)和/或(I α)的化合物的单-、二-和/或三-磷酸酯或前述药物可接受的盐。在一些实施方案中,病毒能为HCV病毒。

[0193] 本文公开的一些实施方案涉及抑制病毒复制的方法,其能包括使感染病毒的细胞与有效量的一种或多种本文描述的化合物或本文描述的化合物的药物可接受的盐或包含一种或多种本文描述的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物接触。本文公开的其它实施方案涉及一种或多种本文描述的化合物或本文描述的化合物的药物可接受的盐在制备用于抑制病毒复制的药物中的用途,其能包括使感染病毒的细胞与有效量的所述化合物接触。本文公开的其它实施方案涉及能通过使感染病毒的细胞与有效量的所述化合物接触用于抑制病毒复制的本文描述的化合物或本文描述的化合物的药物可接受的盐。在一些实施方案中,化合物能为式(I)和/或(I α)的化合物或其药物可接受的盐。在其它实施方案中,化合物能为式(I)和/或(I α)的化合物的单-、二-和/或三-磷酸酯或前述药物可接受的盐。在一些实施方案中,病毒能为HCV病毒。

[0194] HCV为黄病毒科家族中的包围(enveloped)正链RNA病毒。有多种HCV的非结构蛋白质,例如(NS2、NS3、NS4、NS4A、NS4B、NS5A和NS5B。认为NS5B是与HCV RNA复制有关的RNA-依赖性RNA聚合酶。

[0195] 本文描述的一些实施方案涉及抑制 NS5B 聚合酶活性的方法,其能包括使细胞(例如,感染 HCV 的细胞)与有效量的式(I)和/或(I α)的化合物或其药物可接受的盐接触。本文描述的一些实施方案涉及抑制 NS5B 聚合酶活性的方法,其能包括给予细胞(例如,感染 HCV 的细胞)有效量的式(I)和/或(I α)的化合物或其药物可接受的盐。在一些实施方案中,式(I)的化合物(包括式(I α)的化合物)或其药物可接受的盐能抑制 RNA 依赖性 RNA 聚合酶。在一些实施方案中,式(I)的化合物(包括式(I α)的化合物)或其药物可接受的盐能抑制 HCV 聚合酶(例如,NS5B 聚合酶)。

[0196] 本文描述的一些实施方案涉及治疗遭受 HCV 感染的个体中 HCV 感染的方法,其能包括给予个体有效量的式(I)和/或(I α)的化合物或其药物可接受的盐或包含有效量的式(I)和/或(I α)的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物。本文描述的一些实施方案涉及治疗遭受一种或多种前述肝疾病状况的个体中的选自肝纤维化、肝硬化和肝癌的疾病状况的方法,其能包括给予个体有效量的本文公开的化合物或药物组合物(例如,(I)和/或(I α)的化合物式或其药物可接受的盐)。肝纤维化、肝硬化和/或肝癌的一个诱因能为 HCV 感染。本文描述的一些实施方案涉及提高具有 HCV 感染的个体中的肝功能的方法,其能包括给予个体有效量的本文公开的化合物或药物组合物(例如,(I)和/或(I α)的化合物式或其药物可接受的盐)。还包括的是通过给予个体有效量的本文公开的化合物或药物组合物(例如,式(I)和/或(I α)的化合物或其药物可接受的盐)用于进一步降低或消除具有 HCV 感染的个体中的病毒引起的肝损伤的方法。在一个实施方案中,该方法包括减慢或停止肝疾病的发展。在另一实施方案中,逆转病程,并预测肝功能的郁积或改善。

[0197] 有多种 HCV 的基因型和多种各个基因型范围内的亚型。例如,目前已知由 11 种(编号 1 至 11)主要的 HCV 基因型,尽管其它已经分类基因型为 6 种主要的基因型。这些基因型中的各自被进一步细分为亚型(1a-1c;2a-2c;3a-3b;4a-4e;5a;6a;7a-7b;8a-8b;9a;10a;和 11a)。在一些实施方案中,有效量的式(I)和/或(I α)的化合物或其药物可接受的盐或包含有效量的式(I)和/或(I α)的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物能有效治疗至少一种 HCV 基因型。在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式(I)和/或(I α)的化合物或其药物可接受的盐)能有效治疗所有 11 种 HCV 基因型。在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式(I)和/或(I α)的化合物或其药物可接受的盐)能有效治疗 3 种或更多、5 种或更多、7 种或更多、9 种或更多 HCV 基因型。在一些实施方案中,与护理标准相比,式(I)和/或(I α)的化合物或其药物可接受的盐对大量 HCV 基因型更有效。在一些实施方案中,与护理标准相比,式(I)和/或(I α)的化合物或其药物可接受的盐对特殊 HCV 基因型(例如基因型 1、2、3、4、5 和/或 6)更有效。

[0198] 用于治疗 HCV 感染的方法有效性的多种标志是本领域技术人员已知的。适合的标志的实例包括但不限于病毒载量减少、病毒复制减少、血清转化时间减少(在患者血清中病毒不可检测)、对治疗的持续病毒反应比率的增加、临床结果的发病率或死亡率的减少、肝功能疾病比率的减少;肝功能郁积;肝功能改善;一种或多种肝功能紊乱标志的减少,包括丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、总胆红素、结合胆红素、 γ 谷酰基转氨酶和/或疾病反应的其它标志。类似地,使用有效量的本文公开的化合物或药物组合物(例如,式(I)和/或(I α)的化合物或其药物可接受的盐)的成功治疗能减少 HCV 患者中肝癌的发病率。

[0199] 在一些实施方案中,式(I)和/或(I α)的化合物或其药物可接受的盐的有效量

是有效降低病毒滴度至不可检测水平的量,例如,至约 1000 至约 5000,至约 500 至约 1000 或至约 100 至约 500 基因组拷贝 /mL 血清。在一些实施方案中,式 (I) 和 / 或 (I α) 的化合物或其药物可接受的盐的有效量是与在式 (I) 和 / 或 (I α) 的化合物或其药物可接受的盐的给药之前的病毒载量相比有效降低病毒载量的量。例如,其中在式 (I) 和 / 或 (I α) 的化合物或其药物可接受的盐的给药之前检测病毒载量并在完成使用式 (I) 和 / 或 (I α) 的化合物或其药物可接受的盐的治疗方案之后(例如,在完成后 1 个月)再次检测病毒载量。在一些实施方案中,式 (I) 和 / 或 (I α) 的化合物或其药物可接受的盐的有效量能为有效降低病毒载量至低于约 100 基因组拷贝 /mL 血清的量。在一些实施方案中,式 (I) 和 / 或 (I α) 的化合物或其药物可接受的盐的有效量是与式 (I) 和 / 或 (I α) 的化合物或其药物可接受的盐的给药之前的病毒载量相比有效实现个体血清中病毒滴度降低约 1.5-log 至约 2.5-log 降低、约 3-log 至约 4-log 降低或大于约 5-log 降低的量。例如,能在式 (I) 和 / 或 (I α) 的化合物或其药物可接受的盐的给药之前检测病毒载量并在完成使用式 (I) 和 / 或 (I α) 的化合物或其药物可接受的盐的治疗方案之后(例如,在完成后 1 个月)再次检测病毒载量。

[0200] 在一些实施方案中,相对个体的治疗前水平,式 (I) 和 / 或 (I α) 的化合物或其药物可接受的盐能导致 HCV 复制降低至少 1、2、3、4、5、10、15、20、25、50、75、100 倍或更多,如在完成治疗方案(例如,在完成后 1 个月)之后测定的。在一些实施方案中,相对治疗前水平,式 (I) 和 / 或 (I α) 的化合物或其药物可接受的盐能导致 HCV 复制降低约 2 至约 5 倍、约 10 至约 20 倍、约 15 至约 40 倍或约 50 至约 100 倍。在一些实施方案中,与通过根据护理标准给予的聚乙二醇化干扰素联合利巴韦林实现的 HCV 降低相比,式 (I) 和 / 或 (I α) 的化合物或其药物可接受的盐能导致 HCV 复制降低 1 至 1.5log、1.5log 至 2log、2log 至 2.5log、2.5 至 3log、3log 至 3.5log 或 3.5 至 4log 更多 HCV 复制降低,或与在六个月使用利巴韦林和聚乙二醇化干扰素的护理治疗标准后实现的降低相比,可实现在较短时间内与护理治疗标准相同的降低,例如,在一个月、两个月或三个月内。

[0201] 在一些实施方案中,有效量的式 (I) 和 / 或 (I α) 的化合物或其药物可接受的盐是实现持续病毒反应有效的量,例如,在停止治疗后至少约一个月、至少约两个月、至少约三个月、至少约四个月、至少约五个月或至少约六个月在个体的血清中发现不可检测的或基本上不可检测的 HCV RNA(例如,小于约 500、小于约 400、小于约 200 或小于约 100 基因组拷贝每毫升血清)。

[0202] 在一些实施方案中,与未治疗的个体中的标志水平相比或与空白对照剂治疗的个体相比,治疗有效量的式 (I) 和 / 或 (I α) 的化合物或其药物可接受的盐能降低肝纤维化标志水平至少约 10%、至少约 20%、至少约 25%、至少约 30%、至少约 35%、至少约 40%、至少约 45%、至少约 50%、至少约 55%、至少约 60%、至少约 65%、至少约 70%、至少约 75%或至少约 80%或更多。检测血清标志的方法是本领域技术人员已知的并且包括免疫学类方法,例如,使用特异于给定血清标志的抗体的酶连接的免疫吸收剂检验(ELISA)、放射免疫测定法等。标志的实例的非限制性列举包括使用已知方法检测血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷酰基转氨酶(GGT)和总的胆红素(TBIL)水平。通常,认为小于约 45IU/L(国际单位/升)的 ALT 水平、10IU/L-34IU/L 的 AST、44IU/L-147IU/L 的 ALP、0IU/L-51IU/L 的 GGT、0.3mg/dL-1.9mg/dL 的 TBIL 是正常的。

在一些实施方案中,式(I)和/或(I α)的化合物的有效量是将ALT、AST、ALP、GGT和/或TBIL水平降低至被认为是正常水平的有效的量。

[0203] 临床诊断为具有HCV感染的个体包括“Naive”个体(例如,对HCV未预先治疗的个体、特别是未预先接受IFN- α -类和/或利巴韦林类治疗的那些)和在对HCV治疗(“治疗失败”的个体)之前已经失败的个体。治疗失败个体包括“非应答者”(即,通过对HCV($\leq 0.5\log$ IU/mL)的前面的治疗未显著或充分降低HCV滴定度的个体,例如,前面IFN- α 单一疗法、前面IFN- α 和利巴韦林联合疗法或前面聚乙二醇化IFN- α 和利巴韦林组合疗法);和“复发者”(即,对HCV预先治疗的个体,例如,接受前面IFN- α 单一疗法、前面IFN- α 和利巴韦林联合疗法或先聚乙二醇化IFN- α 和利巴韦林联合疗法的个体,其HCV滴定度降低并随后增加)。

[0204] 在一些实施方案中,能将式(I)的化合物或其药物可接受的盐给予遭受HCV的治疗失败个体。在一些实施方案中,能将式(I)的化合物或其药物可接受的盐给予遭受HCV的非应答个体。在一些实施方案中,能将式(I)的化合物或其药物可接受的盐给予遭受HCV的复发个体。

[0205] 在一段时间后,传染性试剂能发展对一种或多种治疗剂的耐药性。如本文使用的术语“耐药性”是指对治疗剂显示延迟的、减少的和/或零反应的病毒株。例如,在使用抗病毒剂治疗后,与由感染抗药菌株的个体显示的病毒载量降低的量相比,可将感染抗病毒个体的病毒载量降低至更小的程度。在一些实施方案中,能将式(I)的化合物或其药物可接受的盐给予感染耐受一种或多种不同的抗HCV剂的HCV菌株的个体。在一些实施方案中,与耐其它HCV药物的HCV菌株的发展相比,当使用式(I)的化合物或其药物可接受的盐治疗患者时,延迟耐药的HCV菌株的发展。

[0206] 在一些实施方案中,能将有效量的式(I)的化合物或其药物可接受的盐给予禁忌其它抗HCV药物的个体。例如,聚乙二醇化干扰素 α 联合利巴韦林的给药在具有血红蛋白病(例如,重型地中海贫血症、镰状细胞性贫血症)的个体且处于目前疗法的血液学副作用风险的其它个体中是禁忌的。在一些实施方案中,能将式(I)的化合物或其药物可接受的盐提供给对干扰素或利巴韦林过敏的个体。

[0207] 一些治疗HCV的个体经历病毒载量反弹。如本文使用的术语“病毒载量反弹”是指在治疗结束之前超过最低点的病毒载量持续 $\geq 0.5\log$ IU/mL增加,其中最低点为从基线降低 $\geq 0.5\log$ IU/mL。在一些实施方案中,能将式(I)的化合物或其药物可接受的盐给予经历病毒载量反弹的个体或在用于治疗个体时能防止这种病毒载量反弹。

[0208] 治疗HCV的护理标准与几种副作用(不利事件)有关。在一些实施方案中,根据护理标准,式(I)的化合物(包括式(I α)的化合物)或其药物可接受的盐能降低使用利巴韦林和聚乙二醇化干扰素治疗的HCV患者中能观察到的副作用数量和/或严重程度。副作用的实例包括但不限于发热、身体不适、心动过速、发冷、头痛、关节痛、肌痛、疲乏、情感淡漠、食欲不振、恶心、呕吐、认知改变、无力、嗜睡、缺乏主动性、易怒、意识模糊、抑郁、严重抑郁、自杀意念、贫血、低白细胞计数和头发稀疏。在一些实施方案中,能将式(I)的化合物或其药物可接受的盐提供给由于一种或多种与一种或多种其它HCV剂有关的不利作用或副作用停止HCV治疗的个体。

[0209] 表5提供了与护理标准相比的式(I)的化合物或其药物可接受的盐的一些实施方

案。实例包括下列：在一些实施方案中，式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐导致比接受护理标准的非应答者的百分比小 10% 的非应答者的百分比；在一些实施方案中，式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐导致比接受护理标准的个体经历的副作用数小约 10% 至约 30% 的副作用数；并且在一些实施方案中，式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐导致比接受护理标准的个体经历的相同副作用严重程度小 25% 的副作用的严重程度（例如，本文描述的那些中的一个）。定量副作用严重程度的方法是本领域技术人员已知的。

[0210] 表 5

[0211]

非应答者百分比	复发百分比	耐药百分比	病毒载量反弹百分比	副作用数	副作用严重程度
10%更少	10%更少	10%更少	10%更少	10%更少	10%更少
25%更少	25%更少	25%更少	25%更少	25%更少	25%更少
40%更少	40%更少	40%更少	40%更少	40%更少	40%更少
50%更少	50%更少	50%更少	50%更少	50%更少	50%更少
60%更少	60%更少	60%更少	60%更少	60%更少	60%更少
70%更少	70%更少	70%更少	70%更少	70%更少	70%更少
80%更少	80%更少	80%更少	80%更少	80%更少	80%更少
90%更少	90%更少	90%更少	90%更少	90%更少	90%更少
约 10%至约 30%更少	约 10%至约 30%更少	约 10%至约 30%更少	约 10%至约 30%更少	约 10%至约 30%更少	约 10%至约 30%更少
约 20%至约 50%更少	约 20%至约 50%更少	约 20%至约 50%更少	约 20%至约 50%更少	约 20%至约 50%更少	约 20%至约 50%更少
约 30%至约 70%更少	约 30%至约 70%更少	约 30%至约 70%更少	约 30%至约 70%更少	约 30%至约 70%更少	约 30%至约 70%更少
约 20%至约 80%更少	约 20%至约 80%更少	约 20%至约 80%更少	约 20%至约 80%更少	约 20%至约 80%更少	约 20%至约 80%更少

[0212] 本文公开的其它实施方案涉及减轻或治疗寄生虫病的方法，其能包括给予遭受寄生虫病的个体治疗有效量的一种或多种本文公开的化合物（例如，式 (I) 和 / 或 (Ia) 的化合物）或包含一种或多种本文描述的化合物的药物组合物。在一个实施方案中，寄生虫病能为查加斯病。

[0213] 如本文使用的，“个体”是指治疗、观察或实验目标的动物。“动物”包括冷血和热血脊椎动物和诸如鱼、贝类的无脊椎动物、爬行动物并且特别是哺乳动物。“哺乳动物”包括而限于小鼠，大鼠，兔，豚鼠，狗，猫，羊，山羊，牛，马，诸如猴子、黑猩猩和猿、并且特别是人的灵长类。在一些实施方案中，个体为人。

[0214] 如本文使用的，术语“治疗 (treating)”、“治疗 (treatment)”、“治疗 (therapeutic)”或“治疗 (therapy)”不必是指完全治愈或消除疾病或疾病状况。能认为疾病或疾病状况的任何不期望征兆或症状的任何减轻至任何程度为治疗 (treatment) 和 / 或治疗 (therapy)。此外，治疗可包括可能使患者健康或外貌的总体感觉恶化的行动。

[0215] 术语“治疗有效量”用于指定激发指定的生物或药物反应的活性化合物或试剂的量。例如，化合物的治疗有效量能为预防、缓解或减轻疾病症状或延长受治疗个体的生存率所需的量。该反应可发生在组织、全身、动物或人中并且包括缓解受治疗疾病的征兆或症状。根据本文提供的公开内容，治疗有效量的确定恰好在本领域技术人员的能力范围内。在

给药时所需的本文公开的化合物的治疗有效量取决于给药途径、包括人的受治疗的动物的类型和考虑中的特殊动物的身体特征。能调整剂量以实现期望效果,但取决于诸如体重、饮食、共用药物和药学领域的技术人员公认的其它因素。

[0216] 如本领域技术人员容易理解的,待给予的有用体内剂量和特殊的给药模式取决于年龄、体重、痛苦的严重程度和受治疗的哺乳动物种、使用的特定化合物和这些化合物用于的特殊用途而变化。实现期望结果必需的剂量水平的有效剂量水平的确定能由本领域技术人员使用常规方法例如,人临床试验和体外研究完成。

[0217] 取决于期望的效果和治疗适应症,剂量可能范围广泛。如本领域技术人员理解的,替代剂量可基于或根据患者的表面积计算。尽管精确剂量基于药物-与-药物 (drug by drug) 确定,但在大多数情况下,能进行关于剂量的一些概括。成人患者的每日剂量方案可为例如,口服给药为每活性成分 0.01mg 至 3000mg,优选为 1mg 至 700mg,例如,5mg 至 200mg。如由个体所需的,假设在一天或多天过程中剂量可为单一或连续两个或多个。在一些实施方案中,给予化合物连续治疗的一段时间,例如,一周或更多或几个月或几年。在一些实施方案中,与护理标准范围内试剂的给药频率相比,能较小频率地给予式 (I) 的化合物 (包括式 (I a) 的化合物) 或其药物可接受的盐。在一些实施方案中,能每天给予一次式 (I) 的化合物 (包括式 (I a) 的化合物) 或其药物可接受的盐。例如,能每天给予遭受 HCV 感染的个体一次式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐。在一些实施方案中,与使用护理标准的治疗方案的总次数相比,使用式 (I) 的化合物 (包括式 (I a) 的化合物) 或其药物可接受的盐的治疗方案的总次数能更少。

[0218] 在其中针对至少一些疾病状况已经建立化合物的人剂量的实例中,可使用那些相同的剂量或约 0.1% 至 500%、更优选约 25% 至 250% 的建立的人剂量的剂量。在没有建立人剂量的情况下,例如在新发现的药物组合物的情况下,能从 ED_{50} 或 ID_{50} 值,或得自体外或体内研究,例如通过动物中的毒性研究和功效研究检测的其它适合的值推测出适合的人剂量。

[0219] 在给予药物可接受的盐的情况下,可以游离碱的形式计算剂量。如本领域技术人员理解的,在某些情况下可能有必要以超过或甚至远远超过上述规定的优选剂量范围的量给予本文公开的化合物以有效地和强有力地治疗特别威胁性的疾病或感染。

[0220] 可单独地调节剂量和间隔以提供足以保持调节作用或最小有效浓度 (MEC) 的活性部分的血浆水平。各个化合物的 MEC 将变化但能从体外数据中估算。达到 MEC 必需的剂量取决于个体特征和给药途径。然而、HPLC 检验或生物检验能用于测定血浆浓度。还能使用 MEC 值确定剂量间隔。应使用保持血浆水平高于 MEC 时间的 10% -90%, 优选地 30% -90% 且最优选地 50% -90% 的方案给予组合物。在局部给药或有选择地摄取的情况下,药物的有效局部浓度可能与血浆浓度不相关。

[0221] 应当注意,由于毒性或器官功能紊乱,主治医生知道如何并且何时结束、中断或调整给药。相反地,主治医生还知道如果临床反应不充分 (排除毒性) 调整治疗至较高水平。在关注的病症的管理中给试剂量的量级随着受治疗的疾病状况的严重程度和给药途径变化。疾病状况的严重程度可例如部分通过标准预后评价方法进行评价。此外,剂量和设想剂量频率也依据个体患者的年龄、体重和反应变化。与上述讨论比较的计划可用于兽医学。

[0222] 能使用已知方法评价本文公开的化合物的功效和毒性。例如,可通过对诸如哺乳

动物并且优选为人细胞系的细胞系测定体外毒性建立特定化合物或共享某些化学部分的化合物的子集的毒理学。这种研究的结果常是诸如哺乳动物或更具体地人的动物中毒性的预测。或者,可使用已知方法测定诸如小鼠、大鼠、兔子或猴子的动物模型中特定化合物的毒性。可使用几种公认方法确定特定化合物的功效,例如体外方法、动物模型或人临床试验。当选择模型以确定功效时,技术人员能根据技术规定的指导选择适合的模型、剂量、给药途径和/或方案。

[0223] 组合疗法 (Combination Therapies)

[0224] 在一些实施方案中,能联合一种或多种另外的试剂使用本文公开的化合物,例如式(I)的化合物(包括式(Ia)的化合物)或其药物可接受的盐或包含本文描述的化合物的药物组合物。能用于联合式(I)的化合物或其药物可接受的盐或包含式(I)的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物的另外的试剂的实例包括但不限于目前用于治疗HCV的常规护理标准的试剂、HCV蛋白酶抑制剂、HCV聚合酶抑制剂、NS5A抑制剂、其它抗病毒化合物、式(AA)的化合物(包括式(AA)的单一、二、和/或三-磷酸酯、药物可接受的盐和能包含式(AA)的化合物、其单一、二-和/或三-磷酸酯或前述的药物可接受的盐的药物组合物)、式(BB)的化合物(包括药物可接受的盐和能包含式(BB)的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物)、式(DD)的化合物(包括药物可接受的盐和能包含式(DD)的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物)和/或其组合。在一些实施方案中,能与一种、两种、三种或更多本文描述的另外的试剂一起使用式(I)的化合物或其药物可接受的盐或包含式(I)的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物。式(I)的化合物或其药物可接受的盐或包含式(I)的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物的组合的实例的非限制性列举在表A、B、C和D中提供。

[0225] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药物可接受的盐或包含式(I)的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物能用于联合目前用于常规护理标准疗法的试剂。例如,为了治疗HCV,本文公开的化合物能用于联合聚乙二醇化干扰素- α -2a(商标名PEGASYS®)和利巴韦林或聚乙二醇化干扰素- α -2b(商标名PEG-INTRON®)和利巴韦林。作为另一实例,本文公开的化合物能用于联合奥司他韦(TAMIFLU®)或扎那米韦(RELENZA®)用于治疗流感感染。

[0226] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药物可接受的盐或包含式(I)的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物能代替目前用于常规护理标准疗法的试剂。例如,为了治疗HCV,式(I)的化合物或其药物可接受的盐或包含式(I)的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物能用于代替利巴韦林。

[0227] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药物可接受的盐或包含式(I)的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物能用于联合诸如聚乙二醇化干扰素的干扰素。适合的干扰素的实例包括但不限于聚乙二醇化干扰素- α -2a(商标名PEGASYS®)、聚乙二醇化干扰素- α -2b(商标名PEG-INTRON®)、干扰素 alfacon-1(商标名INFERGEN®)、聚乙二醇化干扰素 λ 和/或其组合。

[0228] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药物可接受的盐或包含式(I)的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物能用于联合HCV蛋白酶抑制剂。示例性HCV蛋白酶抑制

剂的非限制性列举包括下列: VX-950 (TELAPREVIR®)、MK-5172、ABT450、BILN-2061、BI-201335、BMS-650032、SCH 503034 (BOCEPREVIR®)、GS-9256、GS-9451、IDX-320、ACH-1625、ACH-2684、TMC-435、ITMN-191 (DANOPREVIR®) 和 / 或其组合。示例性 HCV 蛋白酶抑制剂的非限制性列表包括图 2 中编号 1001-1014 的化合物。

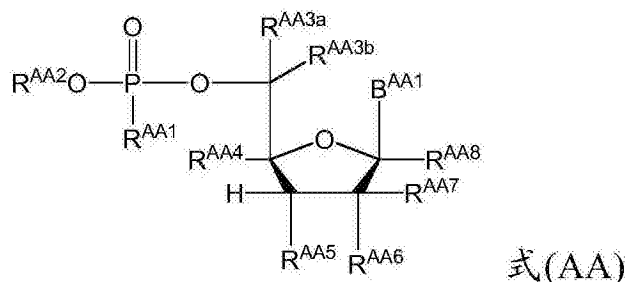
[0229] 在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐或包含式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物能用于联合 HCV 聚合酶抑制剂。在一些实施方案中, HCV 聚合酶抑制剂能为核苷抑制剂。在其它实施方案中, HCV 聚合酶抑制剂能为非核苷抑制剂。适合的核苷抑制剂的实例包括但不限于 RG7128、PSI-7851、PSI-7977、INX-184、PSI-352938、PSI-661、4'-叠氮尿苷 (包括 4'-叠氮尿苷的已知前药)、GS-6620、IDX-184 和 TMC649128 和 / 或其组合。示例性核苷抑制剂的非限制性列举包括图 3 中编号 2001-2010 的化合物。适合的非-核苷抑制剂的实例包括但不限于 ABT333、ANA-598、VX-222、HCV-796、BI-207127、GS-9190、PF-00868554 (FILIBUVIR®)、VX-497 和 / 或其组合。示例性非-核苷抑制剂的非限制性列举包括图 4 中编号 3001-3008 的化合物。

[0230] 在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐或包含式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物能用于联合 NS5A 抑制剂。示例性 NS5A 抑制剂的非限制性列举包括 BMS-790052、PPI-461、ACH-2928、GS-5885、BMS-824393 和 / 或其组合。示例性 NS5A 抑制剂的非限制性列举包括图 5 中编号 4001-4005 的化合物。

[0231] 在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐或包含式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物能用于联合其它抗病毒化合物。其它抗病毒化合物的实例包括但不限于 Debio-025、MIR-122 和 / 或其组合。示例性其它抗病毒化合物的非限制性列举包括图 6 中编号 5001-5002 的化合物。

[0232] 在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐或包含式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物能用于联合式 (AA) 的化合物、其单-、二-和 / 或三-磷酸酯或前述药物可接受的盐或包含式 (AA) 的化合物、其单-、二-和 / 或三-磷酸酯或前述药物可接受的盐的药物组合物 (参见 2010 年 9 月 22 日提交的第 61/385, 425 号和 2010 年 12 月 22 日提交的第 61/426, 467 号美国临时申请, 其内容以其整体通过引用并入):

[0233]

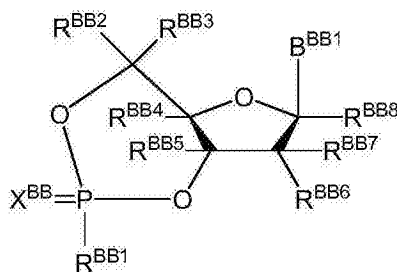


[0234] 其中 B^{AA1} 能为任意取代的杂环碱或具有保护的氨基的任意取代的杂环碱; R^{AA1} 能为任意取代的 N-连接的氨基酸或任意取代的 N-连接的氨基酸酯衍生物; R^{AA2} 能选自任意取代的芳基、任意取代的杂芳基和任意取代的杂环基; R^{AA3a} 和 R^{AA3b} 能独立地选自氢、任意取代的 C₁₋₆ 烷基、任意取代的 C₂₋₆ 烯基、任意取代的 C₂₋₆ 炔基、任意取代的 C₁₋₆ 卤代烷基和芳基 (C₁₋₆ 烷基), 条件是至少一个 R^{AA3a} 和 R^{AA3b} 不是氢; 或 R^{AA3a} 和 R^{AA3b} 能在一起以形成选自任

意取代的 C_3 环烷基、任意取代的 C_3 环烯基、任意取代的 C_3 芳基和任意取代的 C_3 杂芳基的基团； R^{AA4} 能为氢； R^{AA5} 能选自氢、 $-OR^{AA9}$ 和 $-OC(=O)R^{AA10}$ ； R^{AA6} 能选自氢、卤素、 $-OR^{AA11}$ 和 $-OC(=O)R^{AA12}$ ；或 R^{AA5} 和 R^{AA6} 能都是氧原子并通过羰基连接在一起； R^{AA7} 能选自氢、卤素、任意取代的 C_1 烷基、 $-OR^{AA13}$ 和 $-OC(=O)R^{AA14}$ ； R^{AA8} 能为氢或任意取代的 C_1 烷基； R^{AA9} 、 R^{AA11} 和 R^{AA13} 能独立地选自氢和任意取代的 C_1 烷基；并且 R^{AA10} 、 R^{AA12} 和 R^{AA14} 能独立地选自任意取代的 C_1 烷基和任意取代的 C_3 环烷基。式 (AA) 化合物及其磷酸酯的实例的非限制性列举包括图 8A-8I 中编号 7000-7077 的化合物。在一些实施方案中，式 (AA) 不是化合物 7044、7045、7046、7047、7048、7049、7050、7072、7073、7074、7075、7076 或 7077。

[0235] 在一些实施方案中，式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐或包含式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物能用于联合式 (BB) 的化合物或其药物可接受的盐或包含式 (BB) 的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物（参见 2010 年 12 月 22 日提交的第 61/426,471 号美国临时申请，其内容以其整体通过引用并入）：

[0236]

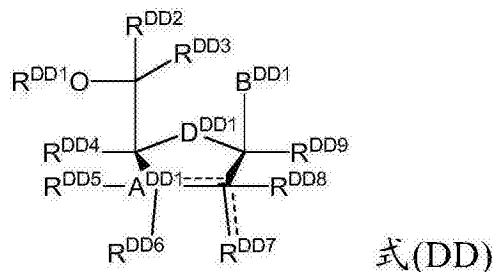


式(BB)

[0237] 其中 B^{BB1} 能为任意取代的杂环碱或具有保护的氨基的任意取代的杂环碱； X^{BB} 能为 O(氧) 或 S(硫)； R^{BB1} 能选自 $-Z^{BB}-R^{BB9}$ 、任意取代的 N-连接的氨基酸和任意取代的 N-连接的氨基酸酯衍生物； Z^{BB} 能选自 O(氧)、S(硫) 和 N(R^{BB10})； R^{BB2} 和 R^{BB3} 能独立地选自氢、任意取代的 C_1 烷基、任意取代的 C_2 烯基、任意取代的 C_2 炔基、任意取代的 C_1 卤代烷基和任意取代的芳基 (C_1 烷基)；或 R^{BB2} 和 R^{BB3} 能在一起以形成选自任意取代的 C_3 环烷基、任意取代的 C_3 环烯基、任意取代的 C_3 芳基和任意取代的 C_3 杂芳基的基团； R^{BB4} 能选自氢、卤素、叠氮基、氰基、任意取代的 C_1 烷基、任意取代的 C_2 烯基、任意取代的 C_2 炔基和任意取代的丙二烯基； R^{BB5} 能为氢或任意取代的 C_1 烷基； R^{BB6} 能选自氢、卤素、叠氮基、氨基、氰基、任意取代的 C_1 烷基、 $-OR^{BB11}$ 和 $-OC(=O)R^{BB12}$ ； R^{BB7} 能选自氢、卤素、叠氮基、氰基、任意取代的 C_1 烷基、 $-OR^{BB13}$ 和 $-OC(=O)R^{BB14}$ ； R^{BB8} 能选自氢、卤素、叠氮基、氰基、任意取代的 C_1 烷基、 $-OR^{BB15}$ 和 $-OC(=O)R^{BB16}$ ； R^{BB9} 能选自任意取代的烷基、任意取代的烯基、任意取代的炔基、任意取代的环烷基、任意取代的环烯基、任意取代的芳基、任意取代的杂芳基、任意取代的杂环基、任意取代的芳基 (C_1 烷基)、任意取代的杂芳基 (C_1 烷基) 和任意取代的杂环基 (C_1 烷基)； R^{BB10} 能选自氢、任意取代的烷基、任意取代的烯基、任意取代的炔基、任意取代的环烷基、任意取代的环烯基、任意取代的芳基、任意取代的杂芳基、任意取代的杂环基、任意取代的芳基 (C_1 烷基)、任意取代的杂芳基 (C_1 烷基) 和任意取代的杂环基 (C_1 烷基)； R^{BB11} 、 R^{BB13} 和 R^{BB15} 能独立地为氢或任意取代的 C_1 烷基；并且 R^{BB12} 、 R^{BB14} 和 R^{BB16} 能独立地为任意取代的 C_1 烷基或任意取代的 C_3 环烷基。在一些实施方案中，至少一个 R^{BB2} 和 R^{BB3} 不是氢。式 (BB) 的示例性化合物的非限制性列举包括图 9A-9B 中编号 8000-8012 的化合物。

[0238] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药物可接受的盐或包含式(I)的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物能用于联合式(DD)的化合物或其药物可接受的盐或包含式(DD)的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物(参见2010年3月19日提交的第2010-0249068号美国公开,其内容以其整体通过引用并入):

[0239]

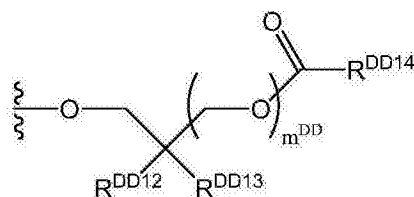


[0240] 其中各个-----能独立地为双键或单键;A^{DD1}能选自C(碳)、O(氧)和S(硫);B^{DD1}能为任意取代的杂环碱或其衍生物;D^{DD1}能选自C=CH₂、CH₂、O(氧)、S(硫)、CHF和CF₂;R^{DD1}能为氢、任意取代的烷基、任意取代的环烷基、任意取代的芳烷基、二烷基氨基亚烷基、烷基—C(=O)—、芳基—C(=O)—、炔氧基烷基—C(=O)—、芳氧基烷基—C(=O)—、烷基

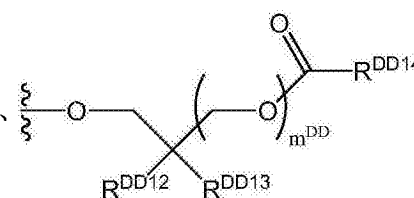
磺酰基、芳基磺酰基、芳烷基磺酰基、R^{DD10}——O—连接的氨基酸、二磷酸酯、三磷酸酯

或其衍生物;R^{DD2}和R^{DD3}能各自独立地选自氢、任意取代的C₁₋₆烷基、任意取代的C₂₋₆烯基、任意取代的C₂₋₆炔基和任意取代的C₁₋₆卤代烷基,条件是至少一个R^{DD2}和R^{DD3}不能是氢;或R^{DD2}和R^{DD3}在一起以形成选自C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烯基、C₃₋₆芳基和C₃₋₆杂芳基的基团;R^{DD4}和R^{DD9}能独立地选自氢、卤素、—NH₂、—NHR^{DDa1}、NR^{DDa1}R^{DDb1}、—OR^{DDa1}、—SR^{DDa1}、—CN、—NC、—N₃、—NO₂、—N(R^{DDc1})—NR^{DDa1}R^{DDb1}、—N(R^{DDc1})—OR^{DDa1}、—S—SR^{DDa1}、—C(=O)R^{DDa1}、—C(=O)OR^{DDa1}、—C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}、—O—C(=O)R^{DDa1}、—O—C(=O)OR^{DDa1}、—O—C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}、—N(R^{DDc1})—C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}、—S(=O)R^{DDa1}、S(=O)₂R^{DDa1}、—O—S(=O)₂NR^{DDa1}R^{DDb1}、—N(R^{DDc1})—S(=O)₂NR^{DDa1}R^{DDb1}、任意取代的C₁₋₆烷基、任意取代的C₂₋₆烯基、任意取代的C₂₋₆炔基、任意取代的芳烷基和—O—连接的氨基酸;R^{DD5}、R^{DD6}和R^{DD7}能独立地不存在或选自氢、卤素、—NH₂、—NHR^{DDa1}、NR^{DDa1}R^{DDb1}、—OR^{DDa1}、—SR^{DDa1}、—CN、—NC、—N₃、—NO₂、—N(R^{DDc1})—NR^{DDa1}R^{DDb1}、—N(R^{DDc1})—OR^{DDa1}、—S—SR^{DDa1}、—C(=O)R^{DDa1}、—C(=O)OR^{DDa1}、—C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}、—O—C(=O)R^{DDa1}、—O—C(=O)OR^{DDa1}、—O—C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}、—N(R^{DDc1})—C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}、—S(=O)R^{DDa1}、S(=O)₂R^{DDa1}、—O—S(=O)₂NR^{DDa1}R^{DDb1}、—N(R^{DDc1})—S(=O)₂NR^{DDa1}R^{DDb1}、任意取代的C₁₋₆烷基、任意取代的C₂₋₆烯基、任意取代的C₂₋₆炔基、任意取代的芳烷基和—O—连接的氨基酸;或R^{DD6}和R^{DD7}在一起形成—O—C(=O)—O—;R^{DD8}能不存在或选自氢、卤素、—NH₂、—NHR^{DDa1}、NR^{DDa1}R^{DDb1}、—OR^{DDa1}、—SR^{DDa1}、—CN、—NC、—N₃、—NO₂、—N(R^{DDc1})—NR^{DDa1}R^{DDb1}、—N(R^{DDc1})—OR^{DDa1}、—S—SR^{DDa1}、—C(=O)R^{DDa1}、—C(=O)OR^{DDa1}、—C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}、—O—C(=O)R^{DDa1}、—O—C(=O)OR^{DDa1}、—O—C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}、—N(R^{DDc1})—C(=O)NR^{DDa1}R^{DDb1}、—S(=O)R^{DDa1}、S(=O)₂R^{DDa1}、—O—S(=O)₂NR^{DDa1}R^{DDb1}、—N(R^{DDc1})—S(=O)₂NR^{DDa1}R^{DDb1}、任意取代的C₁₋₆烷基、任意取代的C₂₋₆烯基、任意取代的C₂₋₆炔基、任意取代的卤代烷基、任意取代的羟基烷基和—O—连接的氨基酸,或当由-----表示的R^{DD7}的连接为双键时,则R^{DD7}为C₂₋₆亚烷基并且R^{DD8}不存在;R^{DDa1}、R^{DDb1}和

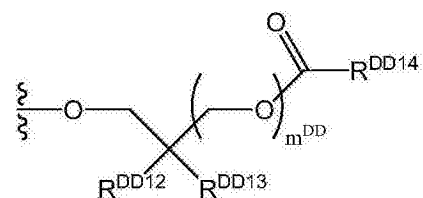
R^{DDc1} 能各自独立地选自氢、任意取代的烷基、任意取代的烯基、任意取代的炔基、任意取代的芳基、任意取代的杂芳基、任意取代的芳烷基和任意取代的杂芳基 (C_{1-6} 烷基); R^{DD10} 能

选自 0、-OH、任意取代的芳氧基或芳基 -O-、 烷基 -C(=

O)-O-CH₂-O-、烷基 -C(=O)-S-CH₂CH₂-O- 和 -N- 连接的氨基酸; R^{DD11} 能选自 0、-OH、任意

取代的芳氧基或芳基 -O-、 烷基 -C(=O)-O-CH₂-O-、烷

基 -C(=O)-S-CH₂CH₂-O- 和 -N- 连接的氨基酸; 各个 R^{DD12} 和各个 R^{DD13} 能独立地为 -C≡N 或选自 C_{1-8} 有机羰基、 C_{1-8} 烃氧基羰基和 C_{1-8} 有机氨基羰基的任意取代的取代基; 各个 R^{DD14} 能为氢或任意取代的 C_{1-6} 烷基; 各个 m^{DD} 能独立地为 1 或 2, 并且如果 R^{DD10} 和 R^{DD11} 都是

 则各个 R^{DD12} 、各个 R^{DD13} 、各个 R^{DD14} 和各个 m^{DD} 能相同或不同。

在一些实施方案中, R^{DD8} 能为卤素、-OR^{DDa1}、任意取代的 C_{1-6} 烷基、任意取代的 C_{2-6} 烯基、任意取代的 C_{2-6} 炔基和任意取代的 C_{1-6} 卤代烷基。

[0241] 本文描述的一些实施方案涉及减轻或治疗病毒性感染的方法, 其能包括使感染病毒性感染的细胞与治疗有效量的式 (I) 的化合物 (包括式 (Iα) 的化合物通) 或其药物可接受的盐联合一种或多种选自干扰素、利巴韦林、HCV 蛋白酶抑制剂、HCV 聚合酶抑制剂、NS5A 抑制剂、抗病毒化合物、式 (AA) 的化合物、其单-、二和 / 或三-磷酸酯、式 (BB) 的化合物和式 (DD) 的化合物或前述化合物任一种的药物可接受的盐的试剂接触。

[0242] 本文描述的一些实施方案涉及减轻或治疗病毒性感染的方法, 其能包括给予遭受病毒性感染的个体治疗有效量的式 (I) 的化合物 (包括式 (Iα) 的化合物) 或其药物可接受的盐联合一种或多种选自干扰素、利巴韦林、HCV 蛋白酶抑制剂、HCV 聚合酶抑制剂、NS5A 抑制剂、抗病毒化合物、式 (AA) 的化合物、其单-、二和 / 或三-磷酸酯、式 (BB) 的化合物和式 (DD) 的化合物或前述化合物任一种的药物可接受的盐的试剂。

[0243] 本文描述的一些实施方案涉及抑制病毒的病毒复制的方法, 其能包括使感染病毒的细胞与有效量的式 (I) 的化合物 (包括式 (Iα) 的化合物) 或其药物可接受的盐联合一种或多种选自干扰素、利巴韦林、HCV 蛋白酶抑制剂、HCV 聚合酶抑制剂、NS5A 抑制剂、抗病毒化合物、式 (AA) 的化合物、其单-、二和 / 或三-磷酸酯、式 (BB) 的化合物和式 (DD) 的化合物或前述化合物任一种的药物可接受的盐的试剂接触。

[0244] 本文描述的一些实施方案涉及减轻或治疗病毒性感染的方法, 其能包括使感染病毒性感染的细胞与治疗有效量的式 (I) 的化合物 (包括式 (Iα) 的化合物) 或其药物可接

受的盐联合一种或多种选自干扰素、利巴韦林、HCV 蛋白酶抑制剂、HCV 聚合酶抑制剂、NS5A 抑制剂、抗病毒化合物、式 (AA) 的化合物、式 (BB) 的化合物和式 (DD) 的化合物或前述化合物任一种的药物可接受的盐的试剂接触。

[0245] 本文描述的一些实施方案涉及减轻或治疗病毒性感染的方法,其能包括给予遭受病毒性感染的个体治疗有效量的式 (I) 的化合物(包括式 (I α) 的化合物)或其药物可接受的盐联合一种或多种选自干扰素、利巴韦林、HCV 蛋白酶抑制剂、HCV 聚合酶抑制剂、NS5A 抑制剂、抗病毒化合物、式 (AA) 的化合物、式 (BB) 的化合物和式 (DD) 的化合物或前述化合物任一种的药物可接受的盐的试剂。

[0246] 本文描述的一些实施方案涉及抑制病毒的病毒复制的方法,其能包括使感染病毒的细胞与有效量的式 (I) 的化合物(包括式 (I α) 的化合物)或其药物可接受的盐联合一种或多种选自干扰素、利巴韦林、HCV 蛋白酶抑制剂、HCV 聚合酶抑制剂、NS5A 抑制剂、抗病毒化合物、式 (AA) 的化合物、式 (BB) 的化合物和式 (DD) 的化合物或前述化合物任一种的药物可接受的盐的试剂接触。

[0247] 在一些实施方案中,能在一种药物组合物中与一种或多种另外的试剂一起给予式 (I) 的化合物(包括式 (I α) 的化合物)或其药物可接受的盐。在一些实施方案中,能以两个或多个单独的药物组合物形式与一种或多种另外的试剂一起给予式 (I) 的化合物(包括式 (I α) 的化合物)或其药物可接受的盐。例如,能在一种药物组合物中给予式 (I) 的化合物(包括式 (I α) 的化合物)或其药物可接受的盐并且能在第二药物组合物中给予至少一种另外的试剂。如果有至少两种另外的试剂,则一种或多种另外的试剂能在包含式 (I) 的化合物(包括式 (I α) 的化合物)或其药物可接受的盐的第一药物组合物中,并且至少一种其它另外的试剂能在第二药物组合物中。

[0248] 当使用式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐或包含式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物以及一种或多种另外的试剂时,给药量和给药时间在本领域技术人员知识范围内。例如,当使用本领域公认的给药量和给药时间进行常规护理标准治疗时,能使用本文描述的有效量和给药方案给予除了所述疗法之外或代替组合疗法的一种试剂的式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐或包含式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物。

[0249] 式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐与一种或多种另外的试剂的给药顺序能变化。在一些实施方案中,能在所有另外的试剂之前给予式 (I) 的化合物(包括式 (I α) 的化合物)或其药物可接受的盐。其它实施方案中,能在至少一种另外的试剂之前给予式 (I) 的化合物(包括式 (I α) 的化合物)或其药物可接受的盐。在其它实施方案中,能伴随一种或多种另外的试剂给予式 (I) 的化合物(包括式 (I α) 的化合物)或其药物可接受的盐。在其它实施方案中,能在至少一种另外的试剂给药之后给予式 (I) 的化合物(包括式 (I α) 的化合物)或其药物可接受的盐。在一些实施方案中,能在所有另外的试剂的给药之后给予式 (I) 的化合物(包括式 (I α) 的化合物)或其药物可接受的盐。

[0250] 在一些实施方案中,式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐联合图 2-6 和 8-10 中的一种或多种另外的试剂(包括其药物可接受的盐和前药)的组合能导致累加效应。在一些实施方案中,式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐联合图 2-6 和 8-10 中的一种或多种另外的试剂(包括其药物可接受的盐和前药)的组合能导致协同效应。在一些实施方案中,式

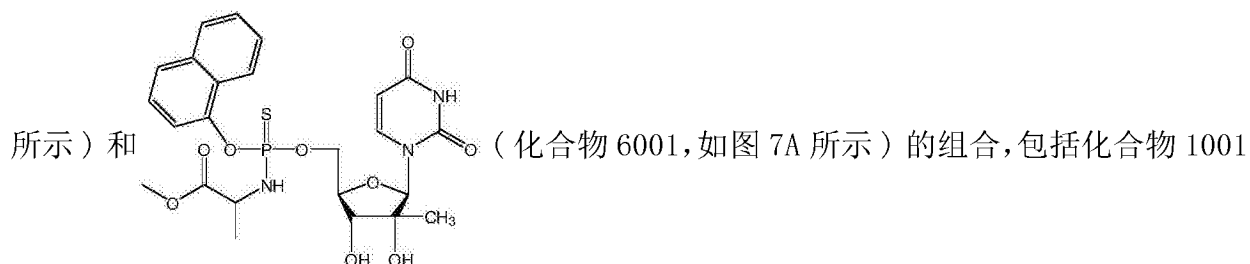
(I) 的化合物或其药物可接受的盐联合图 2-6 和 8-10 中的一种或多种另外的试剂（包括其药物可接受的盐和前药）的组合能导致强烈的协同效应。在一些实施方案中，式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐联合图 2-6 和 8-10 中的一种或多种另外的试剂（包括其药物可接受的盐和前药）的组合不对抗。

[0251] 如本文使用的，术语“对抗 (antagonistic)”是指当单独测定各个化合物的活性时（即，单一化合物的形式），化合物的组合的活性小于组合中化合物的活性的和。如本文使用的，术语“协同效应”是指当单独测定各个化合物的活性时，化合物的组合的活性大于组合中各个化合物的活性的和。如本文使用的，术语“累加效应”是指当单独测定各个化合物的活性时，化合物的组合的活性约等于组合中各个化合物的活性的和。

[0252] 使用式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐联合图 2-6 和 8-10 中一种或多种另外的试剂（包括其药物可接受的盐和前药）的潜在优点可为减少图 2-6 和 8-10 中一种或多种化合物（包括其药物可接受的盐和前药）的需求量，所述需求量对治疗本文公开的疾病状况（例如，HCV）有效，当与给予图 2-6 和 8-10 的一种或多种化合物（包括其药物可接受的盐和前药）而没有式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐时实现相同治疗结果所需的量相比时。例如，图 2-6 和 8-10 中的化合物（包括其药物可接受的盐和前药）的量能小于以单一疗法形式给予时实现相同病毒载量降低所需的图 2-6 和 8-10 中的化合物（包括其药物可接受的盐和前药）的量。使用式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐联合图 2-6 和 8-10 中一种或多种另外的试剂（包括其药物可接受的盐和前药）的另一潜在优点在于当以单一疗法形式给予化合物时的屏障相比，使用具有不同作用机制的两种或多种化合物能对耐药性病毒株的发展产生更高的屏障。

[0253] 使用式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐联合图 2-6 和 8-10 中一种或多种另外的试剂（包括其药物可接受的盐和前药）的另外的优点可包括较少至没有式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐和图 2-6 和 8-10 中一种或多种另外的试剂（包括其药物可接受的盐和前药）之间的交叉耐药性；用于消除式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐和图 2-6 和 8-10 中一种或多种另外的试剂（包括其药物可接受的盐和前药）的不同途径；较少至没有式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐和图 2-6 和 8-10 中一种或多种另外的试剂（包括其药物可接受的盐和前药）之间的重叠毒性；对细胞色素 P450 较少至没有显著作用；和 / 或较少至没有式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐和图 2-6 和 8-10 中一种或多种另外的试剂（包括其药物可接受的盐和前药）之间的药代动力学相互作用。

[0254] 式 (I) 的化合物或其药物可接受的盐或包含本文描述的化合物的药物组合物与一种或多种另外的试剂的示例性组合的非限制性列举在表 A、B、C 和 D 中提供。表 A、B、C 和 D 中各个编号 X 和 Y 化合物具有图 2 至 10 中提供的相应名称和 / 或结构。表 A、B、C 和 D 中编号的化合物包括化合物的药物可接受的盐和包含化合物或其药物可接受的盐的药物组合物。例如，1001 包括对应于 1001 的化合物、其药物可接受的盐和包含化合物 1001 和 / 或其药物可接受的盐的药物组合物。表 A、B、C 和 D 中例示的组合由式 X:Y 指定，其代表化合物 X 与化合物 Y 的组合。例如，表 A 中指定为 1001:6001 的组合代表化合物 1001 与化合物 6001 的组合，包括化合物 1001 和 / 或 6001 的药物可接受的盐和包含化合物 1001 和化合物 6001 的药物组合物（包括包含化合物 1001 和 / 或化合物 6001 的药物可接受的盐的药物组合物）。因此，表 A 中指定为 1001:6001 的组合代表特拉匹韦（化合物 1001，如图 2



和 / 或 6001 的药物可接受的盐和包含化合物 1001 和化合物 6001 的药物组合物 (包括包含化合物 1001 和 / 或化合物 6001 的药物可接受的盐的药物组合物)。能与一种、两种、三种或更多本文描述的另外的试剂一起使用表 A、B、C 和 D 中提供各个组合。在一些实施方案中, 本文描述的实施方案, 试剂的组合能用于治疗、减轻和 / 或抑制病毒和 / 或病毒性感染, 其中病毒能为 HCV 并且病毒性感染能为 HCV 病毒性感染。

[0255] 表 A: 化合物 X 与化合物 Y 的组合的实例。

[0256]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6000	1001 : 6001	1001 : 6002	1001 : 6003	1001 : 6004	1001 : 6005	1001 : 6006
1002 : 6000	1002 : 6001	1002 : 6002	1002 : 6003	1002 : 6004	1002 : 6005	1002 : 6006
1003 : 6000	1003 : 6001	1003 : 6002	1003 : 6003	1003 : 6004	1003 : 6005	1003 : 6006
1004 : 6000	1004 : 6001	1004 : 6002	1004 : 6003	1004 : 6004	1004 : 6005	1004 : 6006
1005 : 6000	1005 : 6001	1005 : 6002	1005 : 6003	1005 : 6004	1005 : 6005	1005 : 6006
1006 : 6000	1006 : 6001	1006 : 6002	1006 : 6003	1006 : 6004	1006 : 6005	1006 : 6006
1007 : 6000	1007 : 6001	1007 : 6002	1007 : 6003	1007 : 6004	1007 : 6005	1007 : 6006
1008 : 6000	1008 : 6001	1008 : 6002	1008 : 6003	1008 : 6004	1008 : 6005	1008 : 6006
1009 : 6000	1009 : 6001	1009 : 6002	1009 : 6003	1009 : 6004	1009 : 6005	1009 : 6006
1010 : 6000	1010 : 6001	1010 : 6002	1010 : 6003	1010 : 6004	1010 : 6005	1010 : 6006
1011 : 6000	1011 : 6001	1011 : 6002	1011 : 6003	1011 : 6004	1011 : 6005	1011 : 6006
1012 : 6000	1012 : 6001	1012 : 6002	1012 : 6003	1012 : 6004	1012 : 6005	1012 : 6006
1013 : 6000	1013 : 6001	1013 : 6002	1013 : 6003	1013 : 6004	1013 : 6005	1013 : 6006
1014 : 6000	1014 : 6001	1014 : 6002	1014 : 6003	1014 : 6004	1014 : 6005	1014 : 6006
2001 : 6000	2001 : 6001	2001 : 6002	2001 : 6003	2001 : 6004	2001 : 6005	2001 : 6006
2002 : 6000	2002 : 6001	2002 : 6002	2002 : 6003	2002 : 6004	2002 : 6005	2002 : 6006
2003 : 6000	2003 : 6001	2003 : 6002	2003 : 6003	2003 : 6004	2003 : 6005	2003 : 6006
2004 : 6000	2004 : 6001	2004 : 6002	2004 : 6003	2004 : 6004	2004 : 6005	2004 : 6006
2005 : 6000	2005 : 6001	2005 : 6002	2005 : 6003	2005 : 6004	2005 : 6005	2005 : 6006
2006 : 6000	2006 : 6001	2006 : 6002	2006 : 6003	2006 : 6004	2006 : 6005	2006 : 6006
2007 : 6000	2007 : 6001	2007 : 6002	2007 : 6003	2007 : 6004	2007 : 6005	2007 : 6006
2008 : 6000	2008 : 6001	2008 : 6002	2008 : 6003	2008 : 6004	2008 : 6005	2008 : 6006
2009 : 6000	2009 : 6001	2009 : 6002	2009 : 6003	2009 : 6004	2009 : 6005	2009 : 6006
2010 : 6000	2010 : 6001	2010 : 6002	2010 : 6003	2010 : 6004	2010 : 6005	2010 : 6006
3001 : 6000	3001 : 6001	3001 : 6002	3001 : 6003	3001 : 6004	3001 : 6005	3001 : 6006
3002 : 6000	3002 : 6001	3002 : 6002	3002 : 6003	3002 : 6004	3002 : 6005	3002 : 6006
3003 : 6000	3003 : 6001	3003 : 6002	3003 : 6003	3003 : 6004	3003 : 6005	3003 : 6006
3004 : 6000	3004 : 6001	3004 : 6002	3004 : 6003	3004 : 6004	3004 : 6005	3004 : 6006
3005 : 6000	3005 : 6001	3005 : 6002	3005 : 6003	3005 : 6004	3005 : 6005	3005 : 6006
3006 : 6000	3006 : 6001	3006 : 6002	3006 : 6003	3006 : 6004	3006 : 6005	3006 : 6006
3007 : 6000	3007 : 6001	3007 : 6002	3007 : 6003	3007 : 6004	3007 : 6005	3007 : 6006
3008 : 6000	3008 : 6001	3008 : 6002	3008 : 6003	3008 : 6004	3008 : 6005	3008 : 6006
4001 : 6000	4001 : 6001	4001 : 6002	4001 : 6003	4001 : 6004	4001 : 6005	4001 : 6006
4002 : 6000	4002 : 6001	4002 : 6002	4002 : 6003	4002 : 6004	4002 : 6005	4002 : 6006
4003 : 6000	4003 : 6001	4003 : 6002	4003 : 6003	4003 : 6004	4003 : 6005	4003 : 6006
4004 : 6000	4004 : 6001	4004 : 6002	4004 : 6003	4004 : 6004	4004 : 6005	4004 : 6006
4005 : 6000	4005 : 6001	4005 : 6002	4005 : 6003	4005 : 6004	4005 : 6005	4005 : 6006
5001 : 6000	5001 : 6001	5001 : 6002	5001 : 6003	5001 : 6004	5001 : 6005	5001 : 6006
5002 : 6000	5002 : 6001	5002 : 6002	5002 : 6003	5002 : 6004	5002 : 6005	5002 : 6006

[0257]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6007	1001 : 6008	1001 : 6009	1001 : 6010	1001 : 6011	1001 : 6012	1001 : 6013
1002 : 6007	1002 : 6008	1002 : 6009	1002 : 6010	1002 : 6011	1002 : 6012	1002 : 6013
1003 : 6007	1003 : 6008	1003 : 6009	1003 : 6010	1003 : 6011	1003 : 6012	1003 : 6013
1004 : 6007	1004 : 6008	1004 : 6009	1004 : 6010	1004 : 6011	1004 : 6012	1004 : 6013
1005 : 6007	1005 : 6008	1005 : 6009	1005 : 6010	1005 : 6011	1005 : 6012	1005 : 6013
1006 : 6007	1006 : 6008	1006 : 6009	1006 : 6010	1006 : 6011	1006 : 6012	1006 : 6013
1007 : 6007	1007 : 6008	1007 : 6009	1007 : 6010	1007 : 6011	1007 : 6012	1007 : 6013
1008 : 6007	1008 : 6008	1008 : 6009	1008 : 6010	1008 : 6011	1008 : 6012	1008 : 6013
1009 : 6007	1009 : 6008	1009 : 6009	1009 : 6010	1009 : 6011	1009 : 6012	1009 : 6013
1010 : 6007	1010 : 6008	1010 : 6009	1010 : 6010	1010 : 6011	1010 : 6012	1010 : 6013
1011 : 6007	1011 : 6008	1011 : 6009	1011 : 6010	1011 : 6011	1011 : 6012	1011 : 6013
1012 : 6007	1012 : 6008	1012 : 6009	1012 : 6010	1012 : 6011	1012 : 6012	1012 : 6013
1013 : 6007	1013 : 6008	1013 : 6009	1013 : 6010	1013 : 6011	1013 : 6012	1013 : 6013
1014 : 6007	1014 : 6008	1014 : 6009	1014 : 6010	1014 : 6011	1014 : 6012	1014 : 6013
2001 : 6007	2001 : 6008	2001 : 6009	2001 : 6010	2001 : 6011	2001 : 6012	2001 : 6013
2002 : 6007	2002 : 6008	2002 : 6009	2002 : 6010	2002 : 6011	2002 : 6012	2002 : 6013
2003 : 6007	2003 : 6008	2003 : 6009	2003 : 6010	2003 : 6011	2003 : 6012	2003 : 6013
2004 : 6007	2004 : 6008	2004 : 6009	2004 : 6010	2004 : 6011	2004 : 6012	2004 : 6013
2005 : 6007	2005 : 6008	2005 : 6009	2005 : 6010	2005 : 6011	2005 : 6012	2005 : 6013
2006 : 6007	2006 : 6008	2006 : 6009	2006 : 6010	2006 : 6011	2006 : 6012	2006 : 6013
2007 : 6007	2007 : 6008	2007 : 6009	2007 : 6010	2007 : 6011	2007 : 6012	2007 : 6013
2008 : 6007	2008 : 6008	2008 : 6009	2008 : 6010	2008 : 6011	2008 : 6012	2008 : 6013
2009 : 6007	2009 : 6008	2009 : 6009	2009 : 6010	2009 : 6011	2009 : 6012	2009 : 6013
2010 : 6007	2010 : 6008	2010 : 6009	2010 : 6010	2010 : 6011	2010 : 6012	2010 : 6013
3001 : 6007	3001 : 6008	3001 : 6009	3001 : 6010	3001 : 6011	3001 : 6012	3001 : 6013
3002 : 6007	3002 : 6008	3002 : 6009	3002 : 6010	3002 : 6011	3002 : 6012	3002 : 6013
3003 : 6007	3003 : 6008	3003 : 6009	3003 : 6010	3003 : 6011	3003 : 6012	3003 : 6013
3004 : 6007	3004 : 6008	3004 : 6009	3004 : 6010	3004 : 6011	3004 : 6012	3004 : 6013
3005 : 6007	3005 : 6008	3005 : 6009	3005 : 6010	3005 : 6011	3005 : 6012	3005 : 6013
3006 : 6007	3006 : 6008	3006 : 6009	3006 : 6010	3006 : 6011	3006 : 6012	3006 : 6013
3007 : 6007	3007 : 6008	3007 : 6009	3007 : 6010	3007 : 6011	3007 : 6012	3007 : 6013
3008 : 6007	3008 : 6008	3008 : 6009	3008 : 6010	3008 : 6011	3008 : 6012	3008 : 6013
4001 : 6007	4001 : 6008	4001 : 6009	4001 : 6010	4001 : 6011	4001 : 6012	4001 : 6013
4002 : 6007	4002 : 6008	4002 : 6009	4002 : 6010	4002 : 6011	4002 : 6012	4002 : 6013
4003 : 6007	4003 : 6008	4003 : 6009	4003 : 6010	4003 : 6011	4003 : 6012	4003 : 6013
4004 : 6007	4004 : 6008	4004 : 6009	4004 : 6010	4004 : 6011	4004 : 6012	4004 : 6013
4005 : 6007	4005 : 6008	4005 : 6009	4005 : 6010	4005 : 6011	4005 : 6012	4005 : 6013
5001 : 6007	5001 : 6008	5001 : 6009	5001 : 6010	5001 : 6011	5001 : 6012	5001 : 6013
5002 : 6007	5002 : 6008	5002 : 6009	5002 : 6010	5002 : 6011	5002 : 6012	5002 : 6013

[0258]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6014	1001 : 6015	1001 : 6016	1001 : 6017	1001 : 6018	1001 : 6019	1001 : 6020
1002 : 6014	1002 : 6015	1002 : 6016	1002 : 6017	1002 : 6018	1002 : 6019	1002 : 6020
1003 : 6014	1003 : 6015	1003 : 6016	1003 : 6017	1003 : 6018	1003 : 6019	1003 : 6020
1004 : 6014	1004 : 6015	1004 : 6016	1004 : 6017	1004 : 6018	1004 : 6019	1004 : 6020
1005 : 6014	1005 : 6015	1005 : 6016	1005 : 6017	1005 : 6018	1005 : 6019	1005 : 6020
1006 : 6014	1006 : 6015	1006 : 6016	1006 : 6017	1006 : 6018	1006 : 6019	1006 : 6020
1007 : 6014	1007 : 6015	1007 : 6016	1007 : 6017	1007 : 6018	1007 : 6019	1007 : 6020
1008 : 6014	1008 : 6015	1008 : 6016	1008 : 6017	1008 : 6018	1008 : 6019	1008 : 6020
1009 : 6014	1009 : 6015	1009 : 6016	1009 : 6017	1009 : 6018	1009 : 6019	1009 : 6020
1010 : 6014	1010 : 6015	1010 : 6016	1010 : 6017	1010 : 6018	1010 : 6019	1010 : 6020
1011 : 6014	1011 : 6015	1011 : 6016	1011 : 6017	1011 : 6018	1011 : 6019	1011 : 6020
1012 : 6014	1012 : 6015	1012 : 6016	1012 : 6017	1012 : 6018	1012 : 6019	1012 : 6020
1013 : 6014	1013 : 6015	1013 : 6016	1013 : 6017	1013 : 6018	1013 : 6019	1013 : 6020
1014 : 6014	1014 : 6015	1014 : 6016	1014 : 6017	1014 : 6018	1014 : 6019	1014 : 6020
2001 : 6014	2001 : 6015	2001 : 6016	2001 : 6017	2001 : 6018	2001 : 6019	2001 : 6020
2002 : 6014	2002 : 6015	2002 : 6016	2002 : 6017	2002 : 6018	2002 : 6019	2002 : 6020
2003 : 6014	2003 : 6015	2003 : 6016	2003 : 6017	2003 : 6018	2003 : 6019	2003 : 6020
2004 : 6014	2004 : 6015	2004 : 6016	2004 : 6017	2004 : 6018	2004 : 6019	2004 : 6020
2005 : 6014	2005 : 6015	2005 : 6016	2005 : 6017	2005 : 6018	2005 : 6019	2005 : 6020
2006 : 6014	2006 : 6015	2006 : 6016	2006 : 6017	2006 : 6018	2006 : 6019	2006 : 6020
2007 : 6014	2007 : 6015	2007 : 6016	2007 : 6017	2007 : 6018	2007 : 6019	2007 : 6020
2008 : 6014	2008 : 6015	2008 : 6016	2008 : 6017	2008 : 6018	2008 : 6019	2008 : 6020
2009 : 6014	2009 : 6015	2009 : 6016	2009 : 6017	2009 : 6018	2009 : 6019	2009 : 6020
2010 : 6014	2010 : 6015	2010 : 6016	2010 : 6017	2010 : 6018	2010 : 6019	2010 : 6020
3001 : 6014	3001 : 6015	3001 : 6016	3001 : 6017	3001 : 6018	3001 : 6019	3001 : 6020
3002 : 6014	3002 : 6015	3002 : 6016	3002 : 6017	3002 : 6018	3002 : 6019	3002 : 6020
3003 : 6014	3003 : 6015	3003 : 6016	3003 : 6017	3003 : 6018	3003 : 6019	3003 : 6020
3004 : 6014	3004 : 6015	3004 : 6016	3004 : 6017	3004 : 6018	3004 : 6019	3004 : 6020
3005 : 6014	3005 : 6015	3005 : 6016	3005 : 6017	3005 : 6018	3005 : 6019	3005 : 6020
3006 : 6014	3006 : 6015	3006 : 6016	3006 : 6017	3006 : 6018	3006 : 6019	3006 : 6020
3007 : 6014	3007 : 6015	3007 : 6016	3007 : 6017	3007 : 6018	3007 : 6019	3007 : 6020
3008 : 6014	3008 : 6015	3008 : 6016	3008 : 6017	3008 : 6018	3008 : 6019	3008 : 6020
4001 : 6014	4001 : 6015	4001 : 6016	4001 : 6017	4001 : 6018	4001 : 6019	4001 : 6020
4002 : 6014	4002 : 6015	4002 : 6016	4002 : 6017	4002 : 6018	4002 : 6019	4002 : 6020
4003 : 6014	4003 : 6015	4003 : 6016	4003 : 6017	4003 : 6018	4003 : 6019	4003 : 6020
4004 : 6014	4004 : 6015	4004 : 6016	4004 : 6017	4004 : 6018	4004 : 6019	4004 : 6020
4005 : 6014	4005 : 6015	4005 : 6016	4005 : 6017	4005 : 6018	4005 : 6019	4005 : 6020
5001 : 6014	5001 : 6015	5001 : 6016	5001 : 6017	5001 : 6018	5001 : 6019	5001 : 6020
5002 : 6014	5002 : 6015	5002 : 6016	5002 : 6017	5002 : 6018	5002 : 6019	5002 : 6020

[0259]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6021	1001 : 6022	1001 : 6023	1001 : 6024	1001 : 6025	1001 : 6026	1001 : 6027
1002 : 6021	1002 : 6022	1002 : 6023	1002 : 6024	1002 : 6025	1002 : 6026	1002 : 6027
1003 : 6021	1003 : 6022	1003 : 6023	1003 : 6024	1003 : 6025	1003 : 6026	1003 : 6027
1004 : 6021	1004 : 6022	1004 : 6023	1004 : 6024	1004 : 6025	1004 : 6026	1004 : 6027
1005 : 6021	1005 : 6022	1005 : 6023	1005 : 6024	1005 : 6025	1005 : 6026	1005 : 6027
1006 : 6021	1006 : 6022	1006 : 6023	1006 : 6024	1006 : 6025	1006 : 6026	1006 : 6027
1007 : 6021	1007 : 6022	1007 : 6023	1007 : 6024	1007 : 6025	1007 : 6026	1007 : 6027
1008 : 6021	1008 : 6022	1008 : 6023	1008 : 6024	1008 : 6025	1008 : 6026	1008 : 6027
1009 : 6021	1009 : 6022	1009 : 6023	1009 : 6024	1009 : 6025	1009 : 6026	1009 : 6027
1010 : 6021	1010 : 6022	1010 : 6023	1010 : 6024	1010 : 6025	1010 : 6026	1010 : 6027
1011 : 6021	1011 : 6022	1011 : 6023	1011 : 6024	1011 : 6025	1011 : 6026	1011 : 6027
1012 : 6021	1012 : 6022	1012 : 6023	1012 : 6024	1012 : 6025	1012 : 6026	1012 : 6027
1013 : 6021	1013 : 6022	1013 : 6023	1013 : 6024	1013 : 6025	1013 : 6026	1013 : 6027
1014 : 6021	1014 : 6022	1014 : 6023	1014 : 6024	1014 : 6025	1014 : 6026	1014 : 6027
2001 : 6021	2001 : 6022	2001 : 6023	2001 : 6024	2001 : 6025	2001 : 6026	2001 : 6027
2002 : 6021	2002 : 6022	2002 : 6023	2002 : 6024	2002 : 6025	2002 : 6026	2002 : 6027
2003 : 6021	2003 : 6022	2003 : 6023	2003 : 6024	2003 : 6025	2003 : 6026	2003 : 6027
2004 : 6021	2004 : 6022	2004 : 6023	2004 : 6024	2004 : 6025	2004 : 6026	2004 : 6027
2005 : 6021	2005 : 6022	2005 : 6023	2005 : 6024	2005 : 6025	2005 : 6026	2005 : 6027
2006 : 6021	2006 : 6022	2006 : 6023	2006 : 6024	2006 : 6025	2006 : 6026	2006 : 6027
2007 : 6021	2007 : 6022	2007 : 6023	2007 : 6024	2007 : 6025	2007 : 6026	2007 : 6027
2008 : 6021	2008 : 6022	2008 : 6023	2008 : 6024	2008 : 6025	2008 : 6026	2008 : 6027
2009 : 6021	2009 : 6022	2009 : 6023	2009 : 6024	2009 : 6025	2009 : 6026	2009 : 6027
2010 : 6021	2010 : 6022	2010 : 6023	2010 : 6024	2010 : 6025	2010 : 6026	2010 : 6027
3001 : 6021	3001 : 6022	3001 : 6023	3001 : 6024	3001 : 6025	3001 : 6026	3001 : 6027
3002 : 6021	3002 : 6022	3002 : 6023	3002 : 6024	3002 : 6025	3002 : 6026	3002 : 6027
3003 : 6021	3003 : 6022	3003 : 6023	3003 : 6024	3003 : 6025	3003 : 6026	3003 : 6027
3004 : 6021	3004 : 6022	3004 : 6023	3004 : 6024	3004 : 6025	3004 : 6026	3004 : 6027
3005 : 6021	3005 : 6022	3005 : 6023	3005 : 6024	3005 : 6025	3005 : 6026	3005 : 6027
3006 : 6021	3006 : 6022	3006 : 6023	3006 : 6024	3006 : 6025	3006 : 6026	3006 : 6027
3007 : 6021	3007 : 6022	3007 : 6023	3007 : 6024	3007 : 6025	3007 : 6026	3007 : 6027
3008 : 6021	3008 : 6022	3008 : 6023	3008 : 6024	3008 : 6025	3008 : 6026	3008 : 6027
4001 : 6021	4001 : 6022	4001 : 6023	4001 : 6024	4001 : 6025	4001 : 6026	4001 : 6027
4002 : 6021	4002 : 6022	4002 : 6023	4002 : 6024	4002 : 6025	4002 : 6026	4002 : 6027
4003 : 6021	4003 : 6022	4003 : 6023	4003 : 6024	4003 : 6025	4003 : 6026	4003 : 6027
4004 : 6021	4004 : 6022	4004 : 6023	4004 : 6024	4004 : 6025	4004 : 6026	4004 : 6027
4005 : 6021	4005 : 6022	4005 : 6023	4005 : 6024	4005 : 6025	4005 : 6026	4005 : 6027
5001 : 6021	5001 : 6022	5001 : 6023	5001 : 6024	5001 : 6025	5001 : 6026	5001 : 6027
5002 : 6021	5002 : 6022	5002 : 6023	5002 : 6024	5002 : 6025	5002 : 6026	5002 : 6027

[0260]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6028	1001 : 6029	1001 : 6030	1001 : 6031	1001 : 6032	1001 : 6033	1001 : 6034
1002 : 6028	1002 : 6029	1002 : 6030	1002 : 6031	1002 : 6032	1002 : 6033	1002 : 6034
1003 : 6028	1003 : 6029	1003 : 6030	1003 : 6031	1003 : 6032	1003 : 6033	1003 : 6034
1004 : 6028	1004 : 6029	1004 : 6030	1004 : 6031	1004 : 6032	1004 : 6033	1004 : 6034
1005 : 6028	1005 : 6029	1005 : 6030	1005 : 6031	1005 : 6032	1005 : 6033	1005 : 6034
1006 : 6028	1006 : 6029	1006 : 6030	1006 : 6031	1006 : 6032	1006 : 6033	1006 : 6034
1007 : 6028	1007 : 6029	1007 : 6030	1007 : 6031	1007 : 6032	1007 : 6033	1007 : 6034
1008 : 6028	1008 : 6029	1008 : 6030	1008 : 6031	1008 : 6032	1008 : 6033	1008 : 6034
1009 : 6028	1009 : 6029	1009 : 6030	1009 : 6031	1009 : 6032	1009 : 6033	1009 : 6034
1010 : 6028	1010 : 6029	1010 : 6030	1010 : 6031	1010 : 6032	1010 : 6033	1010 : 6034
1011 : 6028	1011 : 6029	1011 : 6030	1011 : 6031	1011 : 6032	1011 : 6033	1011 : 6034
1012 : 6028	1012 : 6029	1012 : 6030	1012 : 6031	1012 : 6032	1012 : 6033	1012 : 6034
1013 : 6028	1013 : 6029	1013 : 6030	1013 : 6031	1013 : 6032	1013 : 6033	1013 : 6034
1014 : 6028	1014 : 6029	1014 : 6030	1014 : 6031	1014 : 6032	1014 : 6033	1014 : 6034
2001 : 6028	2001 : 6029	2001 : 6030	2001 : 6031	2001 : 6032	2001 : 6033	2001 : 6034
2002 : 6028	2002 : 6029	2002 : 6030	2002 : 6031	2002 : 6032	2002 : 6033	2002 : 6034
2003 : 6028	2003 : 6029	2003 : 6030	2003 : 6031	2003 : 6032	2003 : 6033	2003 : 6034
2004 : 6028	2004 : 6029	2004 : 6030	2004 : 6031	2004 : 6032	2004 : 6033	2004 : 6034
2005 : 6028	2005 : 6029	2005 : 6030	2005 : 6031	2005 : 6032	2005 : 6033	2005 : 6034
2006 : 6028	2006 : 6029	2006 : 6030	2006 : 6031	2006 : 6032	2006 : 6033	2006 : 6034
2007 : 6028	2007 : 6029	2007 : 6030	2007 : 6031	2007 : 6032	2007 : 6033	2007 : 6034
2008 : 6028	2008 : 6029	2008 : 6030	2008 : 6031	2008 : 6032	2008 : 6033	2008 : 6034
2009 : 6028	2009 : 6029	2009 : 6030	2009 : 6031	2009 : 6032	2009 : 6033	2009 : 6034
2010 : 6028	2010 : 6029	2010 : 6030	2010 : 6031	2010 : 6032	2010 : 6033	2010 : 6034
3001 : 6028	3001 : 6029	3001 : 6030	3001 : 6031	3001 : 6032	3001 : 6033	3001 : 6034
3002 : 6028	3002 : 6029	3002 : 6030	3002 : 6031	3002 : 6032	3002 : 6033	3002 : 6034
3003 : 6028	3003 : 6029	3003 : 6030	3003 : 6031	3003 : 6032	3003 : 6033	3003 : 6034
3004 : 6028	3004 : 6029	3004 : 6030	3004 : 6031	3004 : 6032	3004 : 6033	3004 : 6034
3005 : 6028	3005 : 6029	3005 : 6030	3005 : 6031	3005 : 6032	3005 : 6033	3005 : 6034
3006 : 6028	3006 : 6029	3006 : 6030	3006 : 6031	3006 : 6032	3006 : 6033	3006 : 6034
3007 : 6028	3007 : 6029	3007 : 6030	3007 : 6031	3007 : 6032	3007 : 6033	3007 : 6034
3008 : 6028	3008 : 6029	3008 : 6030	3008 : 6031	3008 : 6032	3008 : 6033	3008 : 6034
4001 : 6028	4001 : 6029	4001 : 6030	4001 : 6031	4001 : 6032	4001 : 6033	4001 : 6034
4002 : 6028	4002 : 6029	4002 : 6030	4002 : 6031	4002 : 6032	4002 : 6033	4002 : 6034
4003 : 6028	4003 : 6029	4003 : 6030	4003 : 6031	4003 : 6032	4003 : 6033	4003 : 6034
4004 : 6028	4004 : 6029	4004 : 6030	4004 : 6031	4004 : 6032	4004 : 6033	4004 : 6034
4005 : 6028	4005 : 6029	4005 : 6030	4005 : 6031	4005 : 6032	4005 : 6033	4005 : 6034
5001 : 6028	5001 : 6029	5001 : 6030	5001 : 6031	5001 : 6032	5001 : 6033	5001 : 6034
5002 : 6028	5002 : 6029	5002 : 6030	5002 : 6031	5002 : 6032	5002 : 6033	5002 : 6034

[0261]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6035	1001 : 6036	1001 : 6037	1001 : 6038	1001 : 6039	1001 : 6040	1001 : 6041
1002 : 6035	1002 : 6036	1002 : 6037	1002 : 6038	1002 : 6039	1002 : 6040	1002 : 6041
1003 : 6035	1003 : 6036	1003 : 6037	1003 : 6038	1003 : 6039	1003 : 6040	1003 : 6041
1004 : 6035	1004 : 6036	1004 : 6037	1004 : 6038	1004 : 6039	1004 : 6040	1004 : 6041
1005 : 6035	1005 : 6036	1005 : 6037	1005 : 6038	1005 : 6039	1005 : 6040	1005 : 6041
1006 : 6035	1006 : 6036	1006 : 6037	1006 : 6038	1006 : 6039	1006 : 6040	1006 : 6041
1007 : 6035	1007 : 6036	1007 : 6037	1007 : 6038	1007 : 6039	1007 : 6040	1007 : 6041
1008 : 6035	1008 : 6036	1008 : 6037	1008 : 6038	1008 : 6039	1008 : 6040	1008 : 6041
1009 : 6035	1009 : 6036	1009 : 6037	1009 : 6038	1009 : 6039	1009 : 6040	1009 : 6041
1010 : 6035	1010 : 6036	1010 : 6037	1010 : 6038	1010 : 6039	1010 : 6040	1010 : 6041
1011 : 6035	1011 : 6036	1011 : 6037	1011 : 6038	1011 : 6039	1011 : 6040	1011 : 6041
1012 : 6035	1012 : 6036	1012 : 6037	1012 : 6038	1012 : 6039	1012 : 6040	1012 : 6041
1013 : 6035	1013 : 6036	1013 : 6037	1013 : 6038	1013 : 6039	1013 : 6040	1013 : 6041
1014 : 6035	1014 : 6036	1014 : 6037	1014 : 6038	1014 : 6039	1014 : 6040	1014 : 6041
2001 : 6035	2001 : 6036	2001 : 6037	2001 : 6038	2001 : 6039	2001 : 6040	2001 : 6041
2002 : 6035	2002 : 6036	2002 : 6037	2002 : 6038	2002 : 6039	2002 : 6040	2002 : 6041
2003 : 6035	2003 : 6036	2003 : 6037	2003 : 6038	2003 : 6039	2003 : 6040	2003 : 6041
2004 : 6035	2004 : 6036	2004 : 6037	2004 : 6038	2004 : 6039	2004 : 6040	2004 : 6041
2005 : 6035	2005 : 6036	2005 : 6037	2005 : 6038	2005 : 6039	2005 : 6040	2005 : 6041
2006 : 6035	2006 : 6036	2006 : 6037	2006 : 6038	2006 : 6039	2006 : 6040	2006 : 6041
2007 : 6035	2007 : 6036	2007 : 6037	2007 : 6038	2007 : 6039	2007 : 6040	2007 : 6041
2008 : 6035	2008 : 6036	2008 : 6037	2008 : 6038	2008 : 6039	2008 : 6040	2008 : 6041
2009 : 6035	2009 : 6036	2009 : 6037	2009 : 6038	2009 : 6039	2009 : 6040	2009 : 6041
2010 : 6035	2010 : 6036	2010 : 6037	2010 : 6038	2010 : 6039	2010 : 6040	2010 : 6041
3001 : 6035	3001 : 6036	3001 : 6037	3001 : 6038	3001 : 6039	3001 : 6040	3001 : 6041
3002 : 6035	3002 : 6036	3002 : 6037	3002 : 6038	3002 : 6039	3002 : 6040	3002 : 6041
3003 : 6035	3003 : 6036	3003 : 6037	3003 : 6038	3003 : 6039	3003 : 6040	3003 : 6041
3004 : 6035	3004 : 6036	3004 : 6037	3004 : 6038	3004 : 6039	3004 : 6040	3004 : 6041
3005 : 6035	3005 : 6036	3005 : 6037	3005 : 6038	3005 : 6039	3005 : 6040	3005 : 6041
3006 : 6035	3006 : 6036	3006 : 6037	3006 : 6038	3006 : 6039	3006 : 6040	3006 : 6041
3007 : 6035	3007 : 6036	3007 : 6037	3007 : 6038	3007 : 6039	3007 : 6040	3007 : 6041
3008 : 6035	3008 : 6036	3008 : 6037	3008 : 6038	3008 : 6039	3008 : 6040	3008 : 6041
4001 : 6035	4001 : 6036	4001 : 6037	4001 : 6038	4001 : 6039	4001 : 6040	4001 : 6041
4002 : 6035	4002 : 6036	4002 : 6037	4002 : 6038	4002 : 6039	4002 : 6040	4002 : 6041
4003 : 6035	4003 : 6036	4003 : 6037	4003 : 6038	4003 : 6039	4003 : 6040	4003 : 6041
4004 : 6035	4004 : 6036	4004 : 6037	4004 : 6038	4004 : 6039	4004 : 6040	4004 : 6041
4005 : 6035	4005 : 6036	4005 : 6037	4005 : 6038	4005 : 6039	4005 : 6040	4005 : 6041
5001 : 6035	5001 : 6036	5001 : 6037	5001 : 6038	5001 : 6039	5001 : 6040	5001 : 6041
5002 : 6035	5002 : 6036	5002 : 6037	5002 : 6038	5002 : 6039	5002 : 6040	5002 : 6041

[0262]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6042	1001 : 6043	1001 : 6044	1001 : 6045	1001 : 6046	1001 : 6047	1001 : 6048
1002 : 6042	1002 : 6043	1002 : 6044	1002 : 6045	1002 : 6046	1002 : 6047	1002 : 6048
1003 : 6042	1003 : 6043	1003 : 6044	1003 : 6045	1003 : 6046	1003 : 6047	1003 : 6048
1004 : 6042	1004 : 6043	1004 : 6044	1004 : 6045	1004 : 6046	1004 : 6047	1004 : 6048
1005 : 6042	1005 : 6043	1005 : 6044	1005 : 6045	1005 : 6046	1005 : 6047	1005 : 6048
1006 : 6042	1006 : 6043	1006 : 6044	1006 : 6045	1006 : 6046	1006 : 6047	1006 : 6048
1007 : 6042	1007 : 6043	1007 : 6044	1007 : 6045	1007 : 6046	1007 : 6047	1007 : 6048
1008 : 6042	1008 : 6043	1008 : 6044	1008 : 6045	1008 : 6046	1008 : 6047	1008 : 6048
1009 : 6042	1009 : 6043	1009 : 6044	1009 : 6045	1009 : 6046	1009 : 6047	1009 : 6048
1010 : 6042	1010 : 6043	1010 : 6044	1010 : 6045	1010 : 6046	1010 : 6047	1010 : 6048
1011 : 6042	1011 : 6043	1011 : 6044	1011 : 6045	1011 : 6046	1011 : 6047	1011 : 6048
1012 : 6042	1012 : 6043	1012 : 6044	1012 : 6045	1012 : 6046	1012 : 6047	1012 : 6048
1013 : 6042	1013 : 6043	1013 : 6044	1013 : 6045	1013 : 6046	1013 : 6047	1013 : 6048
1014 : 6042	1014 : 6043	1014 : 6044	1014 : 6045	1014 : 6046	1014 : 6047	1014 : 6048
2001 : 6042	2001 : 6043	2001 : 6044	2001 : 6045	2001 : 6046	2001 : 6047	2001 : 6048
2002 : 6042	2002 : 6043	2002 : 6044	2002 : 6045	2002 : 6046	2002 : 6047	2002 : 6048
2003 : 6042	2003 : 6043	2003 : 6044	2003 : 6045	2003 : 6046	2003 : 6047	2003 : 6048
2004 : 6042	2004 : 6043	2004 : 6044	2004 : 6045	2004 : 6046	2004 : 6047	2004 : 6048
2005 : 6042	2005 : 6043	2005 : 6044	2005 : 6045	2005 : 6046	2005 : 6047	2005 : 6048
2006 : 6042	2006 : 6043	2006 : 6044	2006 : 6045	2006 : 6046	2006 : 6047	2006 : 6048
2007 : 6042	2007 : 6043	2007 : 6044	2007 : 6045	2007 : 6046	2007 : 6047	2007 : 6048
2008 : 6042	2008 : 6043	2008 : 6044	2008 : 6045	2008 : 6046	2008 : 6047	2008 : 6048
2009 : 6042	2009 : 6043	2009 : 6044	2009 : 6045	2009 : 6046	2009 : 6047	2009 : 6048
2010 : 6042	2010 : 6043	2010 : 6044	2010 : 6045	2010 : 6046	2010 : 6047	2010 : 6048
3001 : 6042	3001 : 6043	3001 : 6044	3001 : 6045	3001 : 6046	3001 : 6047	3001 : 6048
3002 : 6042	3002 : 6043	3002 : 6044	3002 : 6045	3002 : 6046	3002 : 6047	3002 : 6048
3003 : 6042	3003 : 6043	3003 : 6044	3003 : 6045	3003 : 6046	3003 : 6047	3003 : 6048
3004 : 6042	3004 : 6043	3004 : 6044	3004 : 6045	3004 : 6046	3004 : 6047	3004 : 6048
3005 : 6042	3005 : 6043	3005 : 6044	3005 : 6045	3005 : 6046	3005 : 6047	3005 : 6048
3006 : 6042	3006 : 6043	3006 : 6044	3006 : 6045	3006 : 6046	3006 : 6047	3006 : 6048
3007 : 6042	3007 : 6043	3007 : 6044	3007 : 6045	3007 : 6046	3007 : 6047	3007 : 6048
3008 : 6042	3008 : 6043	3008 : 6044	3008 : 6045	3008 : 6046	3008 : 6047	3008 : 6048
4001 : 6042	4001 : 6043	4001 : 6044	4001 : 6045	4001 : 6046	4001 : 6047	4001 : 6048
4002 : 6042	4002 : 6043	4002 : 6044	4002 : 6045	4002 : 6046	4002 : 6047	4002 : 6048
4003 : 6042	4003 : 6043	4003 : 6044	4003 : 6045	4003 : 6046	4003 : 6047	4003 : 6048
4004 : 6042	4004 : 6043	4004 : 6044	4004 : 6045	4004 : 6046	4004 : 6047	4004 : 6048
4005 : 6042	4005 : 6043	4005 : 6044	4005 : 6045	4005 : 6046	4005 : 6047	4005 : 6048
5001 : 6042	5001 : 6043	5001 : 6044	5001 : 6045	5001 : 6046	5001 : 6047	5001 : 6048
5002 : 6042	5002 : 6043	5002 : 6044	5002 : 6045	5002 : 6046	5002 : 6047	5002 : 6048

[0263]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6049	1001 : 6050	1001 : 6051	1001 : 6052	1001 : 6053	1001 : 6054	1001 : 6055
1002 : 6049	1002 : 6050	1002 : 6051	1002 : 6052	1002 : 6053	1002 : 6054	1002 : 6055
1003 : 6049	1003 : 6050	1003 : 6051	1003 : 6052	1003 : 6053	1003 : 6054	1003 : 6055
1004 : 6049	1004 : 6050	1004 : 6051	1004 : 6052	1004 : 6053	1004 : 6054	1004 : 6055
1005 : 6049	1005 : 6050	1005 : 6051	1005 : 6052	1005 : 6053	1005 : 6054	1005 : 6055
1006 : 6049	1006 : 6050	1006 : 6051	1006 : 6052	1006 : 6053	1006 : 6054	1006 : 6055
1007 : 6049	1007 : 6050	1007 : 6051	1007 : 6052	1007 : 6053	1007 : 6054	1007 : 6055
1008 : 6049	1008 : 6050	1008 : 6051	1008 : 6052	1008 : 6053	1008 : 6054	1008 : 6055
1009 : 6049	1009 : 6050	1009 : 6051	1009 : 6052	1009 : 6053	1009 : 6054	1009 : 6055
1010 : 6049	1010 : 6050	1010 : 6051	1010 : 6052	1010 : 6053	1010 : 6054	1010 : 6055
1011 : 6049	1011 : 6050	1011 : 6051	1011 : 6052	1011 : 6053	1011 : 6054	1011 : 6055
1012 : 6049	1012 : 6050	1012 : 6051	1012 : 6052	1012 : 6053	1012 : 6054	1012 : 6055
1013 : 6049	1013 : 6050	1013 : 6051	1013 : 6052	1013 : 6053	1013 : 6054	1013 : 6055
1014 : 6049	1014 : 6050	1014 : 6051	1014 : 6052	1014 : 6053	1014 : 6054	1014 : 6055
2001 : 6049	2001 : 6050	2001 : 6051	2001 : 6052	2001 : 6053	2001 : 6054	2001 : 6055
2002 : 6049	2002 : 6050	2002 : 6051	2002 : 6052	2002 : 6053	2002 : 6054	2002 : 6055
2003 : 6049	2003 : 6050	2003 : 6051	2003 : 6052	2003 : 6053	2003 : 6054	2003 : 6055
2004 : 6049	2004 : 6050	2004 : 6051	2004 : 6052	2004 : 6053	2004 : 6054	2004 : 6055
2005 : 6049	2005 : 6050	2005 : 6051	2005 : 6052	2005 : 6053	2005 : 6054	2005 : 6055
2006 : 6049	2006 : 6050	2006 : 6051	2006 : 6052	2006 : 6053	2006 : 6054	2006 : 6055
2007 : 6049	2007 : 6050	2007 : 6051	2007 : 6052	2007 : 6053	2007 : 6054	2007 : 6055
2008 : 6049	2008 : 6050	2008 : 6051	2008 : 6052	2008 : 6053	2008 : 6054	2008 : 6055
2009 : 6049	2009 : 6050	2009 : 6051	2009 : 6052	2009 : 6053	2009 : 6054	2009 : 6055
2010 : 6049	2010 : 6050	2010 : 6051	2010 : 6052	2010 : 6053	2010 : 6054	2010 : 6055
3001 : 6049	3001 : 6050	3001 : 6051	3001 : 6052	3001 : 6053	3001 : 6054	3001 : 6055
3002 : 6049	3002 : 6050	3002 : 6051	3002 : 6052	3002 : 6053	3002 : 6054	3002 : 6055
3003 : 6049	3003 : 6050	3003 : 6051	3003 : 6052	3003 : 6053	3003 : 6054	3003 : 6055
3004 : 6049	3004 : 6050	3004 : 6051	3004 : 6052	3004 : 6053	3004 : 6054	3004 : 6055
3005 : 6049	3005 : 6050	3005 : 6051	3005 : 6052	3005 : 6053	3005 : 6054	3005 : 6055
3006 : 6049	3006 : 6050	3006 : 6051	3006 : 6052	3006 : 6053	3006 : 6054	3006 : 6055
3007 : 6049	3007 : 6050	3007 : 6051	3007 : 6052	3007 : 6053	3007 : 6054	3007 : 6055
3008 : 6049	3008 : 6050	3008 : 6051	3008 : 6052	3008 : 6053	3008 : 6054	3008 : 6055
4001 : 6049	4001 : 6050	4001 : 6051	4001 : 6052	4001 : 6053	4001 : 6054	4001 : 6055
4002 : 6049	4002 : 6050	4002 : 6051	4002 : 6052	4002 : 6053	4002 : 6054	4002 : 6055
4003 : 6049	4003 : 6050	4003 : 6051	4003 : 6052	4003 : 6053	4003 : 6054	4003 : 6055
4004 : 6049	4004 : 6050	4004 : 6051	4004 : 6052	4004 : 6053	4004 : 6054	4004 : 6055
4005 : 6049	4005 : 6050	4005 : 6051	4005 : 6052	4005 : 6053	4005 : 6054	4005 : 6055
5001 : 6049	5001 : 6050	5001 : 6051	5001 : 6052	5001 : 6053	5001 : 6054	5001 : 6055
5002 : 6049	5002 : 6050	5002 : 6051	5002 : 6052	5002 : 6053	5002 : 6054	5002 : 6055

[0264]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6056	1001 : 6057	1001 : 6058	1001 : 6059	1001 : 6060	1001 : 6061	1001 : 6062
1002 : 6056	1002 : 6057	1002 : 6058	1002 : 6059	1002 : 6060	1002 : 6061	1002 : 6062
1003 : 6056	1003 : 6057	1003 : 6058	1003 : 6059	1003 : 6060	1003 : 6061	1003 : 6062
1004 : 6056	1004 : 6057	1004 : 6058	1004 : 6059	1004 : 6060	1004 : 6061	1004 : 6062
1005 : 6056	1005 : 6057	1005 : 6058	1005 : 6059	1005 : 6060	1005 : 6061	1005 : 6062
1006 : 6056	1006 : 6057	1006 : 6058	1006 : 6059	1006 : 6060	1006 : 6061	1006 : 6062
1007 : 6056	1007 : 6057	1007 : 6058	1007 : 6059	1007 : 6060	1007 : 6061	1007 : 6062
1008 : 6056	1008 : 6057	1008 : 6058	1008 : 6059	1008 : 6060	1008 : 6061	1008 : 6062
1009 : 6056	1009 : 6057	1009 : 6058	1009 : 6059	1009 : 6060	1009 : 6061	1009 : 6062
1010 : 6056	1010 : 6057	1010 : 6058	1010 : 6059	1010 : 6060	1010 : 6061	1010 : 6062
1011 : 6056	1011 : 6057	1011 : 6058	1011 : 6059	1011 : 6060	1011 : 6061	1011 : 6062
1012 : 6056	1012 : 6057	1012 : 6058	1012 : 6059	1012 : 6060	1012 : 6061	1012 : 6062
1013 : 6056	1013 : 6057	1013 : 6058	1013 : 6059	1013 : 6060	1013 : 6061	1013 : 6062
1014 : 6056	1014 : 6057	1014 : 6058	1014 : 6059	1014 : 6060	1014 : 6061	1014 : 6062
2001 : 6056	2001 : 6057	2001 : 6058	2001 : 6059	2001 : 6060	2001 : 6061	2001 : 6062
2002 : 6056	2002 : 6057	2002 : 6058	2002 : 6059	2002 : 6060	2002 : 6061	2002 : 6062
2003 : 6056	2003 : 6057	2003 : 6058	2003 : 6059	2003 : 6060	2003 : 6061	2003 : 6062
2004 : 6056	2004 : 6057	2004 : 6058	2004 : 6059	2004 : 6060	2004 : 6061	2004 : 6062
2005 : 6056	2005 : 6057	2005 : 6058	2005 : 6059	2005 : 6060	2005 : 6061	2005 : 6062
2006 : 6056	2006 : 6057	2006 : 6058	2006 : 6059	2006 : 6060	2006 : 6061	2006 : 6062
2007 : 6056	2007 : 6057	2007 : 6058	2007 : 6059	2007 : 6060	2007 : 6061	2007 : 6062
2008 : 6056	2008 : 6057	2008 : 6058	2008 : 6059	2008 : 6060	2008 : 6061	2008 : 6062
2009 : 6056	2009 : 6057	2009 : 6058	2009 : 6059	2009 : 6060	2009 : 6061	2009 : 6062
2010 : 6056	2010 : 6057	2010 : 6058	2010 : 6059	2010 : 6060	2010 : 6061	2010 : 6062
3001 : 6056	3001 : 6057	3001 : 6058	3001 : 6059	3001 : 6060	3001 : 6061	3001 : 6062
3002 : 6056	3002 : 6057	3002 : 6058	3002 : 6059	3002 : 6060	3002 : 6061	3002 : 6062
3003 : 6056	3003 : 6057	3003 : 6058	3003 : 6059	3003 : 6060	3003 : 6061	3003 : 6062
3004 : 6056	3004 : 6057	3004 : 6058	3004 : 6059	3004 : 6060	3004 : 6061	3004 : 6062
3005 : 6056	3005 : 6057	3005 : 6058	3005 : 6059	3005 : 6060	3005 : 6061	3005 : 6062
3006 : 6056	3006 : 6057	3006 : 6058	3006 : 6059	3006 : 6060	3006 : 6061	3006 : 6062
3007 : 6056	3007 : 6057	3007 : 6058	3007 : 6059	3007 : 6060	3007 : 6061	3007 : 6062
3008 : 6056	3008 : 6057	3008 : 6058	3008 : 6059	3008 : 6060	3008 : 6061	3008 : 6062
4001 : 6056	4001 : 6057	4001 : 6058	4001 : 6059	4001 : 6060	4001 : 6061	4001 : 6062
4002 : 6056	4002 : 6057	4002 : 6058	4002 : 6059	4002 : 6060	4002 : 6061	4002 : 6062
4003 : 6056	4003 : 6057	4003 : 6058	4003 : 6059	4003 : 6060	4003 : 6061	4003 : 6062
4004 : 6056	4004 : 6057	4004 : 6058	4004 : 6059	4004 : 6060	4004 : 6061	4004 : 6062
4005 : 6056	4005 : 6057	4005 : 6058	4005 : 6059	4005 : 6060	4005 : 6061	4005 : 6062
5001 : 6056	5001 : 6057	5001 : 6058	5001 : 6059	5001 : 6060	5001 : 6061	5001 : 6062
5002 : 6056	5002 : 6057	5002 : 6058	5002 : 6059	5002 : 6060	5002 : 6061	5002 : 6062

[0265]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6063	1001 : 6064	1001 : 6065	1001 : 6066	1001 : 6067	1001 : 6068	1001 : 6069
1002 : 6063	1002 : 6064	1002 : 6065	1002 : 6066	1002 : 6067	1002 : 6068	1002 : 6069
1003 : 6063	1003 : 6064	1003 : 6065	1003 : 6066	1003 : 6067	1003 : 6068	1003 : 6069
1004 : 6063	1004 : 6064	1004 : 6065	1004 : 6066	1004 : 6067	1004 : 6068	1004 : 6069
1005 : 6063	1005 : 6064	1005 : 6065	1005 : 6066	1005 : 6067	1005 : 6068	1005 : 6069
1006 : 6063	1006 : 6064	1006 : 6065	1006 : 6066	1006 : 6067	1006 : 6068	1006 : 6069
1007 : 6063	1007 : 6064	1007 : 6065	1007 : 6066	1007 : 6067	1007 : 6068	1007 : 6069
1008 : 6063	1008 : 6064	1008 : 6065	1008 : 6066	1008 : 6067	1008 : 6068	1008 : 6069
1009 : 6063	1009 : 6064	1009 : 6065	1009 : 6066	1009 : 6067	1009 : 6068	1009 : 6069
1010 : 6063	1010 : 6064	1010 : 6065	1010 : 6066	1010 : 6067	1010 : 6068	1010 : 6069
1011 : 6063	1011 : 6064	1011 : 6065	1011 : 6066	1011 : 6067	1011 : 6068	1011 : 6069
1012 : 6063	1012 : 6064	1012 : 6065	1012 : 6066	1012 : 6067	1012 : 6068	1012 : 6069
1013 : 6063	1013 : 6064	1013 : 6065	1013 : 6066	1013 : 6067	1013 : 6068	1013 : 6069
1014 : 6063	1014 : 6064	1014 : 6065	1014 : 6066	1014 : 6067	1014 : 6068	1014 : 6069
2001 : 6063	2001 : 6064	2001 : 6065	2001 : 6066	2001 : 6067	2001 : 6068	2001 : 6069
2002 : 6063	2002 : 6064	2002 : 6065	2002 : 6066	2002 : 6067	2002 : 6068	2002 : 6069
2003 : 6063	2003 : 6064	2003 : 6065	2003 : 6066	2003 : 6067	2003 : 6068	2003 : 6069
2004 : 6063	2004 : 6064	2004 : 6065	2004 : 6066	2004 : 6067	2004 : 6068	2004 : 6069
2005 : 6063	2005 : 6064	2005 : 6065	2005 : 6066	2005 : 6067	2005 : 6068	2005 : 6069
2006 : 6063	2006 : 6064	2006 : 6065	2006 : 6066	2006 : 6067	2006 : 6068	2006 : 6069
2007 : 6063	2007 : 6064	2007 : 6065	2007 : 6066	2007 : 6067	2007 : 6068	2007 : 6069
2008 : 6063	2008 : 6064	2008 : 6065	2008 : 6066	2008 : 6067	2008 : 6068	2008 : 6069
2009 : 6063	2009 : 6064	2009 : 6065	2009 : 6066	2009 : 6067	2009 : 6068	2009 : 6069
2010 : 6063	2010 : 6064	2010 : 6065	2010 : 6066	2010 : 6067	2010 : 6068	2010 : 6069
3001 : 6063	3001 : 6064	3001 : 6065	3001 : 6066	3001 : 6067	3001 : 6068	3001 : 6069
3002 : 6063	3002 : 6064	3002 : 6065	3002 : 6066	3002 : 6067	3002 : 6068	3002 : 6069
3003 : 6063	3003 : 6064	3003 : 6065	3003 : 6066	3003 : 6067	3003 : 6068	3003 : 6069
3004 : 6063	3004 : 6064	3004 : 6065	3004 : 6066	3004 : 6067	3004 : 6068	3004 : 6069
3005 : 6063	3005 : 6064	3005 : 6065	3005 : 6066	3005 : 6067	3005 : 6068	3005 : 6069
3006 : 6063	3006 : 6064	3006 : 6065	3006 : 6066	3006 : 6067	3006 : 6068	3006 : 6069
3007 : 6063	3007 : 6064	3007 : 6065	3007 : 6066	3007 : 6067	3007 : 6068	3007 : 6069
3008 : 6063	3008 : 6064	3008 : 6065	3008 : 6066	3008 : 6067	3008 : 6068	3008 : 6069
4001 : 6063	4001 : 6064	4001 : 6065	4001 : 6066	4001 : 6067	4001 : 6068	4001 : 6069
4002 : 6063	4002 : 6064	4002 : 6065	4002 : 6066	4002 : 6067	4002 : 6068	4002 : 6069
4003 : 6063	4003 : 6064	4003 : 6065	4003 : 6066	4003 : 6067	4003 : 6068	4003 : 6069
4004 : 6063	4004 : 6064	4004 : 6065	4004 : 6066	4004 : 6067	4004 : 6068	4004 : 6069
4005 : 6063	4005 : 6064	4005 : 6065	4005 : 6066	4005 : 6067	4005 : 6068	4005 : 6069
5001 : 6063	5001 : 6064	5001 : 6065	5001 : 6066	5001 : 6067	5001 : 6068	5001 : 6069
5002 : 6063	5002 : 6064	5002 : 6065	5002 : 6066	5002 : 6067	5002 : 6068	5002 : 6069

[0266]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
1001 : 6070	1001 : 6071	1001 : 6072	1001 : 6073	1001 : 6074	1001 : 6075	1001 : 6076
1002 : 6070	1002 : 6071	1002 : 6072	1002 : 6073	1002 : 6074	1002 : 6075	1002 : 6076
1003 : 6070	1003 : 6071	1003 : 6072	1003 : 6073	1003 : 6074	1003 : 6075	1003 : 6076
1004 : 6070	1004 : 6071	1004 : 6072	1004 : 6073	1004 : 6074	1004 : 6075	1004 : 6076
1005 : 6070	1005 : 6071	1005 : 6072	1005 : 6073	1005 : 6074	1005 : 6075	1005 : 6076
1006 : 6070	1006 : 6071	1006 : 6072	1006 : 6073	1006 : 6074	1006 : 6075	1006 : 6076
1007 : 6070	1007 : 6071	1007 : 6072	1007 : 6073	1007 : 6074	1007 : 6075	1007 : 6076
1008 : 6070	1008 : 6071	1008 : 6072	1008 : 6073	1008 : 6074	1008 : 6075	1008 : 6076
1009 : 6070	1009 : 6071	1009 : 6072	1009 : 6073	1009 : 6074	1009 : 6075	1009 : 6076
1010 : 6070	1010 : 6071	1010 : 6072	1010 : 6073	1010 : 6074	1010 : 6075	1010 : 6076
1011 : 6070	1011 : 6071	1011 : 6072	1011 : 6073	1011 : 6074	1011 : 6075	1011 : 6076
1012 : 6070	1012 : 6071	1012 : 6072	1012 : 6073	1012 : 6074	1012 : 6075	1012 : 6076
1013 : 6070	1013 : 6071	1013 : 6072	1013 : 6073	1013 : 6074	1013 : 6075	1013 : 6076
1014 : 6070	1014 : 6071	1014 : 6072	1014 : 6073	1014 : 6074	1014 : 6075	1014 : 6076
2001 : 6070	2001 : 6071	2001 : 6072	2001 : 6073	2001 : 6074	2001 : 6075	2001 : 6076
2002 : 6070	2002 : 6071	2002 : 6072	2002 : 6073	2002 : 6074	2002 : 6075	2002 : 6076
2003 : 6070	2003 : 6071	2003 : 6072	2003 : 6073	2003 : 6074	2003 : 6075	2003 : 6076
2004 : 6070	2004 : 6071	2004 : 6072	2004 : 6073	2004 : 6074	2004 : 6075	2004 : 6076
2005 : 6070	2005 : 6071	2005 : 6072	2005 : 6073	2005 : 6074	2005 : 6075	2005 : 6076
2006 : 6070	2006 : 6071	2006 : 6072	2006 : 6073	2006 : 6074	2006 : 6075	2006 : 6076
2007 : 6070	2007 : 6071	2007 : 6072	2007 : 6073	2007 : 6074	2007 : 6075	2007 : 6076
2008 : 6070	2008 : 6071	2008 : 6072	2008 : 6073	2008 : 6074	2008 : 6075	2008 : 6076
2009 : 6070	2009 : 6071	2009 : 6072	2009 : 6073	2009 : 6074	2009 : 6075	2009 : 6076
2010 : 6070	2010 : 6071	2010 : 6072	2010 : 6073	2010 : 6074	2010 : 6075	2010 : 6076
3001 : 6070	3001 : 6071	3001 : 6072	3001 : 6073	3001 : 6074	3001 : 6075	3001 : 6076
3002 : 6070	3002 : 6071	3002 : 6072	3002 : 6073	3002 : 6074	3002 : 6075	3002 : 6076
3003 : 6070	3003 : 6071	3003 : 6072	3003 : 6073	3003 : 6074	3003 : 6075	3003 : 6076
3004 : 6070	3004 : 6071	3004 : 6072	3004 : 6073	3004 : 6074	3004 : 6075	3004 : 6076
3005 : 6070	3005 : 6071	3005 : 6072	3005 : 6073	3005 : 6074	3005 : 6075	3005 : 6076
3006 : 6070	3006 : 6071	3006 : 6072	3006 : 6073	3006 : 6074	3006 : 6075	3006 : 6076
3007 : 6070	3007 : 6071	3007 : 6072	3007 : 6073	3007 : 6074	3007 : 6075	3007 : 6076
3008 : 6070	3008 : 6071	3008 : 6072	3008 : 6073	3008 : 6074	3008 : 6075	3008 : 6076
4001 : 6070	4001 : 6071	4001 : 6072	4001 : 6073	4001 : 6074	4001 : 6075	4001 : 6076
4002 : 6070	4002 : 6071	4002 : 6072	4002 : 6073	4002 : 6074	4002 : 6075	4002 : 6076
4003 : 6070	4003 : 6071	4003 : 6072	4003 : 6073	4003 : 6074	4003 : 6075	4003 : 6076
4004 : 6070	4004 : 6071	4004 : 6072	4004 : 6073	4004 : 6074	4004 : 6075	4004 : 6076
4005 : 6070	4005 : 6071	4005 : 6072	4005 : 6073	4005 : 6074	4005 : 6075	4005 : 6076
5001 : 6070	5001 : 6071	5001 : 6072	5001 : 6073	5001 : 6074	5001 : 6075	5001 : 6076
5002 : 6070	5002 : 6071	5002 : 6072	5002 : 6073	5002 : 6074	5002 : 6075	5002 : 6076
1001 : 6077	1014 : 6077	3003 : 6077	1001 : 6078	1014 : 6078	3003 : 6078	--
1002 : 6077	2001 : 6077	3004 : 6077	1002 : 6078	2001 : 6078	3004 : 6078	
1003 : 6077	2002 : 6077	3005 : 6077	1003 : 6078	2002 : 6078	3005 : 6078	
1004 : 6077	2003 : 6077	3006 : 6077	1004 : 6078	2003 : 6078	3006 : 6078	
1005 : 6077	2004 : 6077	3007 : 6077	1005 : 6078	2004 : 6078	3007 : 6078	
1006 : 6077	2005 : 6077	3008 : 6077	1006 : 6078	2005 : 6078	3008 : 6078	
1007 : 6077	2006 : 6077	4001 : 6077	1007 : 6078	2006 : 6078	4001 : 6078	
1008 : 6077	2007 : 6077	4002 : 6077	1008 : 6078	2007 : 6078	4002 : 6078	
1009 : 6077	2008 : 6077	4003 : 6077	1009 : 6078	2008 : 6078	4003 : 6078	
1010 : 6077	2009 : 6077	4004 : 6077	1010 : 6078	2009 : 6078	4004 : 6078	
1011 : 6077	2010 : 6077	4005 : 6077	1011 : 6078	2010 : 6078	4005 : 6078	
1012 : 6077	3001 : 6077	5001 : 6077	1012 : 6078	3001 : 6078	5001 : 6078	
1013 : 6077	3002 : 6077	5002 : 6077	1013 : 6078	3002 : 6078	5002 : 6078	

[0267] 表 B: 化合物 X 与化合物 Y 的组合的实例。

[0268]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6000:7000	6000:7001	6000:7002	6000:7003	6000:7004	6000:7005	6000:7006
6001:7000	6001:7001	6001:7002	6001:7003	6001:7004	6001:7005	6001:7006
6002:7000	6002:7001	6002:7002	6002:7003	6002:7004	6002:7005	6002:7006
6003:7000	6003:7001	6003:7002	6003:7003	6003:7004	6003:7005	6003:7006
6004:7000	6004:7001	6004:7002	6004:7003	6004:7004	6004:7005	6004:7006
6005:7000	6005:7001	6005:7002	6005:7003	6005:7004	6005:7005	6005:7006
6006:7000	6006:7001	6006:7002	6006:7003	6006:7004	6006:7005	6006:7006
6007:7000	6007:7001	6007:7002	6007:7003	6007:7004	6007:7005	6007:7006
6008:7000	6008:7001	6008:7002	6008:7003	6008:7004	6008:7005	6008:7006
6009:7000	6009:7001	6009:7002	6009:7003	6009:7004	6009:7005	6009:7006
6010:7000	6010:7001	6010:7002	6010:7003	6010:7004	6010:7005	6010:7006
6011:7000	6011:7001	6011:7002	6011:7003	6011:7004	6011:7005	6011:7006
6012:7000	6012:7001	6012:7002	6012:7003	6012:7004	6012:7005	6012:7006
6013:7000	6013:7001	6013:7002	6013:7003	6013:7004	6013:7005	6013:7006
6014:7000	6014:7001	6014:7002	6014:7003	6014:7004	6014:7005	6014:7006
6015:7000	6015:7001	6015:7002	6015:7003	6015:7004	6015:7005	6015:7006
6016:7000	6016:7001	6016:7002	6016:7003	6016:7004	6016:7005	6016:7006
6017:7000	6017:7001	6017:7002	6017:7003	6017:7004	6017:7005	6017:7006
6018:7000	6018:7001	6018:7002	6018:7003	6018:7004	6018:7005	6018:7006
6019:7000	6019:7001	6019:7002	6019:7003	6019:7004	6019:7005	6019:7006
6020:7000	6020:7001	6020:7002	6020:7003	6020:7004	6020:7005	6020:7006
6000:7007	6000:7008	6000:7009	6000:7010	6000:7011	6000:7012	6000:7013
6001:7007	6001:7008	6001:7009	6001:7010	6001:7011	6001:7012	6001:7013
6002:7007	6002:7008	6002:7009	6002:7010	6002:7011	6002:7012	6002:7013
6003:7007	6003:7008	6003:7009	6003:7010	6003:7011	6003:7012	6003:7013
6004:7007	6004:7008	6004:7009	6004:7010	6004:7011	6004:7012	6004:7013
6005:7007	6005:7008	6005:7009	6005:7010	6005:7011	6005:7012	6005:7013
6006:7007	6006:7008	6006:7009	6006:7010	6006:7011	6006:7012	6006:7013
6007:7007	6007:7008	6007:7009	6007:7010	6007:7011	6007:7012	6007:7013
6008:7007	6008:7008	6008:7009	6008:7010	6008:7011	6008:7012	6008:7013
6009:7007	6009:7008	6009:7009	6009:7010	6009:7011	6009:7012	6009:7013
6010:7007	6010:7008	6010:7009	6010:7010	6010:7011	6010:7012	6010:7013
6011:7007	6011:7008	6011:7009	6011:7010	6011:7011	6011:7012	6011:7013
6012:7007	6012:7008	6012:7009	6012:7010	6012:7011	6012:7012	6012:7013
6013:7007	6013:7008	6013:7009	6013:7010	6013:7011	6013:7012	6013:7013
6014:7007	6014:7008	6014:7009	6014:7010	6014:7011	6014:7012	6014:7013
6015:7007	6015:7008	6015:7009	6015:7010	6015:7011	6015:7012	6015:7013
6016:7007	6016:7008	6016:7009	6016:7010	6016:7011	6016:7012	6016:7013
6017:7007	6017:7008	6017:7009	6017:7010	6017:7011	6017:7012	6017:7013
6018:7007	6018:7008	6018:7009	6018:7010	6018:7011	6018:7012	6018:7013
6019:7007	6019:7008	6019:7009	6019:7010	6019:7011	6019:7012	6019:7013
6020:7007	6020:7008	6020:7009	6020:7010	6020:7011	6020:7012	6020:7013
6000:7014	6000:7015	6000:7016	6000:7017	6000:7018	6000:7019	6000:7020
6001:7014	6001:7015	6001:7016	6001:7017	6001:7018	6001:7019	6001:7020

[0269]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6002:7014	6002:7015	6002:7016	6002:7017	6002:7018	6002:7019	6002:7020
6003:7014	6003:7015	6003:7016	6003:7017	6003:7018	6003:7019	6003:7020
6004:7014	6004:7015	6004:7016	6004:7017	6004:7018	6004:7019	6004:7020
6005:7014	6005:7015	6005:7016	6005:7017	6005:7018	6005:7019	6005:7020
6006:7014	6006:7015	6006:7016	6006:7017	6006:7018	6006:7019	6006:7020
6007:7014	6007:7015	6007:7016	6007:7017	6007:7018	6007:7019	6007:7020
6008:7014	6008:7015	6008:7016	6008:7017	6008:7018	6008:7019	6008:7020
6009:7014	6009:7015	6009:7016	6009:7017	6009:7018	6009:7019	6009:7020
6010:7014	6010:7015	6010:7016	6010:7017	6010:7018	6010:7019	6010:7020
6011:7014	6011:7015	6011:7016	6011:7017	6011:7018	6011:7019	6011:7020
6012:7014	6012:7015	6012:7016	6012:7017	6012:7018	6012:7019	6012:7020
6013:7014	6013:7015	6013:7016	6013:7017	6013:7018	6013:7019	6013:7020
6014:7014	6014:7015	6014:7016	6014:7017	6014:7018	6014:7019	6014:7020
6015:7014	6015:7015	6015:7016	6015:7017	6015:7018	6015:7019	6015:7020
6016:7014	6016:7015	6016:7016	6016:7017	6016:7018	6016:7019	6016:7020
6017:7014	6017:7015	6017:7016	6017:7017	6017:7018	6017:7019	6017:7020
6018:7014	6018:7015	6018:7016	6018:7017	6018:7018	6018:7019	6018:7020
6019:7014	6019:7015	6019:7016	6019:7017	6019:7018	6019:7019	6019:7020
6020:7014	6020:7015	6020:7016	6020:7017	6020:7018	6020:7019	6020:7020
6000:7021	6000:7022	6000:7023	6000:7024	6000:7025	6000:7026	6000:7027
6001:7021	6001:7022	6001:7023	6001:7024	6001:7025	6001:7026	6001:7027
6002:7021	6002:7022	6002:7023	6002:7024	6002:7025	6002:7026	6002:7027
6003:7021	6003:7022	6003:7023	6003:7024	6003:7025	6003:7026	6003:7027
6004:7021	6004:7022	6004:7023	6004:7024	6004:7025	6004:7026	6004:7027
6005:7021	6005:7022	6005:7023	6005:7024	6005:7025	6005:7026	6005:7027
6006:7021	6006:7022	6006:7023	6006:7024	6006:7025	6006:7026	6006:7027
6007:7021	6007:7022	6007:7023	6007:7024	6007:7025	6007:7026	6007:7027
6008:7021	6008:7022	6008:7023	6008:7024	6008:7025	6008:7026	6008:7027
6009:7021	6009:7022	6009:7023	6009:7024	6009:7025	6009:7026	6009:7027
6010:7021	6010:7022	6010:7023	6010:7024	6010:7025	6010:7026	6010:7027
6011:7021	6011:7022	6011:7023	6011:7024	6011:7025	6011:7026	6011:7027
6012:7021	6012:7022	6012:7023	6012:7024	6012:7025	6012:7026	6012:7027
6013:7021	6013:7022	6013:7023	6013:7024	6013:7025	6013:7026	6013:7027
6014:7021	6014:7022	6014:7023	6014:7024	6014:7025	6014:7026	6014:7027
6015:7021	6015:7022	6015:7023	6015:7024	6015:7025	6015:7026	6015:7027
6016:7021	6016:7022	6016:7023	6016:7024	6016:7025	6016:7026	6016:7027
6017:7021	6017:7022	6017:7023	6017:7024	6017:7025	6017:7026	6017:7027
6018:7021	6018:7022	6018:7023	6018:7024	6018:7025	6018:7026	6018:7027
6019:7021	6019:7022	6019:7023	6019:7024	6019:7025	6019:7026	6019:7027
6020:7021	6020:7022	6020:7023	6020:7024	6020:7025	6020:7026	6020:7027
6000:7028	6000:7029	6000:7030	6000:7031	6000:7032	6000:7033	6000:7034
6001:7028	6001:7029	6001:7030	6001:7031	6001:7032	6001:7033	6001:7034
6002:7028	6002:7029	6002:7030	6002:7031	6002:7032	6002:7033	6002:7034
6003:7028	6003:7029	6003:7030	6003:7031	6003:7032	6003:7033	6003:7034
6004:7028	6004:7029	6004:7030	6004:7031	6004:7032	6004:7033	6004:7034
6005:7028	6005:7029	6005:7030	6005:7031	6005:7032	6005:7033	6005:7034

[0270]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6006:7028	6006:7029	6006:7030	6006:7031	6006:7032	6006:7033	6006:7034
6007:7028	6007:7029	6007:7030	6007:7031	6007:7032	6007:7033	6007:7034
6008:7028	6008:7029	6008:7030	6008:7031	6008:7032	6008:7033	6008:7034
6009:7028	6009:7029	6009:7030	6009:7031	6009:7032	6009:7033	6009:7034
6010:7028	6010:7029	6010:7030	6010:7031	6010:7032	6010:7033	6010:7034
6011:7028	6011:7029	6011:7030	6011:7031	6011:7032	6011:7033	6011:7034
6012:7028	6012:7029	6012:7030	6012:7031	6012:7032	6012:7033	6012:7034
6013:7028	6013:7029	6013:7030	6013:7031	6013:7032	6013:7033	6013:7034
6014:7028	6014:7029	6014:7030	6014:7031	6014:7032	6014:7033	6014:7034
6015:7028	6015:7029	6015:7030	6015:7031	6015:7032	6015:7033	6015:7034
6016:7028	6016:7029	6016:7030	6016:7031	6016:7032	6016:7033	6016:7034
6017:7028	6017:7029	6017:7030	6017:7031	6017:7032	6017:7033	6017:7034
6018:7028	6018:7029	6018:7030	6018:7031	6018:7032	6018:7033	6018:7034
6019:7028	6019:7029	6019:7030	6019:7031	6019:7032	6019:7033	6019:7034
6020:7028	6020:7029	6020:7030	6020:7031	6020:7032	6020:7033	6020:7034
6000:7035	6000:7036	6000:7037	6000:7038	6000:7039	6000:7040	6000:7041
6001:7035	6001:7036	6001:7037	6001:7038	6001:7039	6001:7040	6001:7041
6002:7035	6002:7036	6002:7037	6002:7038	6002:7039	6002:7040	6002:7041
6003:7035	6003:7036	6003:7037	6003:7038	6003:7039	6003:7040	6003:7041
6004:7035	6004:7036	6004:7037	6004:7038	6004:7039	6004:7040	6004:7041
6005:7035	6005:7036	6005:7037	6005:7038	6005:7039	6005:7040	6005:7041
6006:7035	6006:7036	6006:7037	6006:7038	6006:7039	6006:7040	6006:7041
6007:7035	6007:7036	6007:7037	6007:7038	6007:7039	6007:7040	6007:7041
6008:7035	6008:7036	6008:7037	6008:7038	6008:7039	6008:7040	6008:7041
6009:7035	6009:7036	6009:7037	6009:7038	6009:7039	6009:7040	6009:7041
6010:7035	6010:7036	6010:7037	6010:7038	6010:7039	6010:7040	6010:7041
6011:7035	6011:7036	6011:7037	6011:7038	6011:7039	6011:7040	6011:7041
6012:7035	6012:7036	6012:7037	6012:7038	6012:7039	6012:7040	6012:7041
6013:7035	6013:7036	6013:7037	6013:7038	6013:7039	6013:7040	6013:7041
6014:7035	6014:7036	6014:7037	6014:7038	6014:7039	6014:7040	6014:7041
6015:7035	6015:7036	6015:7037	6015:7038	6015:7039	6015:7040	6015:7041
6016:7035	6016:7036	6016:7037	6016:7038	6016:7039	6016:7040	6016:7041
6017:7035	6017:7036	6017:7037	6017:7038	6017:7039	6017:7040	6017:7041
6018:7035	6018:7036	6018:7037	6018:7038	6018:7039	6018:7040	6018:7041
6019:7035	6019:7036	6019:7037	6019:7038	6019:7039	6019:7040	6019:7041
6020:7035	6020:7036	6020:7037	6020:7038	6020:7039	6020:7040	6020:7041
6000:7042	6000:7043	6000:7044	6000:7045	6000:7046	6000:7047	6000:7048
6001:7042	6001:7043	6001:7044	6001:7045	6001:7046	6001:7047	6001:7048
6002:7042	6002:7043	6002:7044	6002:7045	6002:7046	6002:7047	6002:7048
6003:7042	6003:7043	6003:7044	6003:7045	6003:7046	6003:7047	6003:7048
6004:7042	6004:7043	6004:7044	6004:7045	6004:7046	6004:7047	6004:7048
6005:7042	6005:7043	6005:7044	6005:7045	6005:7046	6005:7047	6005:7048
6006:7042	6006:7043	6006:7044	6006:7045	6006:7046	6006:7047	6006:7048
6007:7042	6007:7043	6007:7044	6007:7045	6007:7046	6007:7047	6007:7048
6008:7042	6008:7043	6008:7044	6008:7045	6008:7046	6008:7047	6008:7048
6009:7042	6009:7043	6009:7044	6009:7045	6009:7046	6009:7047	6009:7048

[0271]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6010:7042	6010:7043	6010:7044	6010:7045	6010:7046	6010:7047	6010:7048
6011:7042	6011:7043	6011:7044	6011:7045	6011:7046	6011:7047	6011:7048
6012:7042	6012:7043	6012:7044	6012:7045	6012:7046	6012:7047	6012:7048
6013:7042	6013:7043	6013:7044	6013:7045	6013:7046	6013:7047	6013:7048
6014:7042	6014:7043	6014:7044	6014:7045	6014:7046	6014:7047	6014:7048
6015:7042	6015:7043	6015:7044	6015:7045	6015:7046	6015:7047	6015:7048
6016:7042	6016:7043	6016:7044	6016:7045	6016:7046	6016:7047	6016:7048
6017:7042	6017:7043	6017:7044	6017:7045	6017:7046	6017:7047	6017:7048
6018:7042	6018:7043	6018:7044	6018:7045	6018:7046	6018:7047	6018:7048
6019:7042	6019:7043	6019:7044	6019:7045	6019:7046	6019:7047	6019:7048
6020:7042	6020:7043	6020:7044	6020:7045	6020:7046	6020:7047	6020:7048
6000:7049	6000:7050	6000:7051	6000:7052	6000:7053	6000:7054	6000:7055
6001:7049	6001:7050	6001:7051	6001:7052	6001:7053	6001:7054	6001:7055
6002:7049	6002:7050	6002:7051	6002:7052	6002:7053	6002:7054	6002:7055
6003:7049	6003:7050	6003:7051	6003:7052	6003:7053	6003:7054	6003:7055
6004:7049	6004:7050	6004:7051	6004:7052	6004:7053	6004:7054	6004:7055
6005:7049	6005:7050	6005:7051	6005:7052	6005:7053	6005:7054	6005:7055
6006:7049	6006:7050	6006:7051	6006:7052	6006:7053	6006:7054	6006:7055
6007:7049	6007:7050	6007:7051	6007:7052	6007:7053	6007:7054	6007:7055
6008:7049	6008:7050	6008:7051	6008:7052	6008:7053	6008:7054	6008:7055
6009:7049	6009:7050	6009:7051	6009:7052	6009:7053	6009:7054	6009:7055
6010:7049	6010:7050	6010:7051	6010:7052	6010:7053	6010:7054	6010:7055
6011:7049	6011:7050	6011:7051	6011:7052	6011:7053	6011:7054	6011:7055
6012:7049	6012:7050	6012:7051	6012:7052	6012:7053	6012:7054	6012:7055
6013:7049	6013:7050	6013:7051	6013:7052	6013:7053	6013:7054	6013:7055
6014:7049	6014:7050	6014:7051	6014:7052	6014:7053	6014:7054	6014:7055
6015:7049	6015:7050	6015:7051	6015:7052	6015:7053	6015:7054	6015:7055
6016:7049	6016:7050	6016:7051	6016:7052	6016:7053	6016:7054	6016:7055
6017:7049	6017:7050	6017:7051	6017:7052	6017:7053	6017:7054	6017:7055
6018:7049	6018:7050	6018:7051	6018:7052	6018:7053	6018:7054	6018:7055
6019:7049	6019:7050	6019:7051	6019:7052	6019:7053	6019:7054	6019:7055
6020:7049	6020:7050	6020:7051	6020:7052	6020:7053	6020:7054	6020:7055
6000:7056	6000:7057	6000:7058	6000:7059	6000:7060	6000:7061	6000:7062
6001:7056	6001:7057	6001:7058	6001:7059	6001:7060	6001:7061	6001:7062
6002:7056	6002:7057	6002:7058	6002:7059	6002:7060	6002:7061	6002:7062
6003:7056	6003:7057	6003:7058	6003:7059	6003:7060	6003:7061	6003:7062
6004:7056	6004:7057	6004:7058	6004:7059	6004:7060	6004:7061	6004:7062
6005:7056	6005:7057	6005:7058	6005:7059	6005:7060	6005:7061	6005:7062
6006:7056	6006:7057	6006:7058	6006:7059	6006:7060	6006:7061	6006:7062
6007:7056	6007:7057	6007:7058	6007:7059	6007:7060	6007:7061	6007:7062
6008:7056	6008:7057	6008:7058	6008:7059	6008:7060	6008:7061	6008:7062
6009:7056	6009:7057	6009:7058	6009:7059	6009:7060	6009:7061	6009:7062
6010:7056	6010:7057	6010:7058	6010:7059	6010:7060	6010:7061	6010:7062
6011:7056	6011:7057	6011:7058	6011:7059	6011:7060	6011:7061	6011:7062
6012:7056	6012:7057	6012:7058	6012:7059	6012:7060	6012:7061	6012:7062
6013:7056	6013:7057	6013:7058	6013:7059	6013:7060	6013:7061	6013:7062

[0272]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6014:7056	6014:7057	6014:7058	6014:7059	6014:7060	6014:7061	6014:7062
6015:7056	6015:7057	6015:7058	6015:7059	6015:7060	6015:7061	6015:7062
6016:7056	6016:7057	6016:7058	6016:7059	6016:7060	6016:7061	6016:7062
6017:7056	6017:7057	6017:7058	6017:7059	6017:7060	6017:7061	6017:7062
6018:7056	6018:7057	6018:7058	6018:7059	6018:7060	6018:7061	6018:7062
6019:7056	6019:7057	6019:7058	6019:7059	6019:7060	6019:7061	6019:7062
6020:7056	6020:7057	6020:7058	6020:7059	6020:7060	6020:7061	6020:7062
6000:7063	6000:7064	6000:7065	6000:7066	6000:7067	6000:7068	6000:7069
6001:7063	6001:7064	6001:7065	6001:7066	6001:7067	6001:7068	6001:7069
6002:7063	6002:7064	6002:7065	6002:7066	6002:7067	6002:7068	6002:7069
6003:7063	6003:7064	6003:7065	6003:7066	6003:7067	6003:7068	6003:7069
6004:7063	6004:7064	6004:7065	6004:7066	6004:7067	6004:7068	6004:7069
6005:7063	6005:7064	6005:7065	6005:7066	6005:7067	6005:7068	6005:7069
6006:7063	6006:7064	6006:7065	6006:7066	6006:7067	6006:7068	6006:7069
6007:7063	6007:7064	6007:7065	6007:7066	6007:7067	6007:7068	6007:7069
6008:7063	6008:7064	6008:7065	6008:7066	6008:7067	6008:7068	6008:7069
6009:7063	6009:7064	6009:7065	6009:7066	6009:7067	6009:7068	6009:7069
6010:7063	6010:7064	6010:7065	6010:7066	6010:7067	6010:7068	6010:7069
6011:7063	6011:7064	6011:7065	6011:7066	6011:7067	6011:7068	6011:7069
6012:7063	6012:7064	6012:7065	6012:7066	6012:7067	6012:7068	6012:7069
6013:7063	6013:7064	6013:7065	6013:7066	6013:7067	6013:7068	6013:7069
6014:7063	6014:7064	6014:7065	6014:7066	6014:7067	6014:7068	6014:7069
6015:7063	6015:7064	6015:7065	6015:7066	6015:7067	6015:7068	6015:7069
6016:7063	6016:7064	6016:7065	6016:7066	6016:7067	6016:7068	6016:7069
6017:7063	6017:7064	6017:7065	6017:7066	6017:7067	6017:7068	6017:7069
6018:7063	6018:7064	6018:7065	6018:7066	6018:7067	6018:7068	6018:7069
6019:7063	6019:7064	6019:7065	6019:7066	6019:7067	6019:7068	6019:7069
6020:7063	6020:7064	6020:7065	6020:7066	6020:7067	6020:7068	6020:7069
6000:7070	6000:7071	6000:7072	6000:7073	6000:7074	6000:7075	6000:7076
6001:7070	6001:7071	6001:7072	6001:7073	6001:7074	6001:7075	6001:7076
6002:7070	6002:7071	6002:7072	6002:7073	6002:7074	6002:7075	6002:7076
6003:7070	6003:7071	6003:7072	6003:7073	6003:7074	6003:7075	6003:7076
6004:7070	6004:7071	6004:7072	6004:7073	6004:7074	6004:7075	6004:7076
6005:7070	6005:7071	6005:7072	6005:7073	6005:7074	6005:7075	6005:7076
6006:7070	6006:7071	6006:7072	6006:7073	6006:7074	6006:7075	6006:7076
6007:7070	6007:7071	6007:7072	6007:7073	6007:7074	6007:7075	6007:7076
6008:7070	6008:7071	6008:7072	6008:7073	6008:7074	6008:7075	6008:7076
6009:7070	6009:7071	6009:7072	6009:7073	6009:7074	6009:7075	6009:7076
6010:7070	6010:7071	6010:7072	6010:7073	6010:7074	6010:7075	6010:7076
6011:7070	6011:7071	6011:7072	6011:7073	6011:7074	6011:7075	6011:7076
6012:7070	6012:7071	6012:7072	6012:7073	6012:7074	6012:7075	6012:7076
6013:7070	6013:7071	6013:7072	6013:7073	6013:7074	6013:7075	6013:7076
6014:7070	6014:7071	6014:7072	6014:7073	6014:7074	6014:7075	6014:7076
6015:7070	6015:7071	6015:7072	6015:7073	6015:7074	6015:7075	6015:7076
6016:7070	6016:7071	6016:7072	6016:7073	6016:7074	6016:7075	6016:7076
6017:7070	6017:7071	6017:7072	6017:7073	6017:7074	6017:7075	6017:7076

[0273]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6018:7070	6018:7071	6018:7072	6018:7073	6018:7074	6018:7075	6018:7076
6019:7070	6019:7071	6019:7072	6019:7073	6019:7074	6019:7075	6019:7076
6020:7070	6020:7071	6020:7072	6020:7073	6020:7074	6020:7075	6020:7076
6000:7077	6021:7000	6021:7001	6021:7002	6021:7003	6021:7004	6021:7005
6001:7077	6022:7000	6022:7001	6022:7002	6022:7003	6022:7004	6022:7005
6002:7077	6023:7000	6023:7001	6023:7002	6023:7003	6023:7004	6023:7005
6003:7077	6024:7000	6024:7001	6024:7002	6024:7003	6024:7004	6024:7005
6004:7077	6025:7000	6025:7001	6025:7002	6025:7003	6025:7004	6025:7005
6005:7077	6026:7000	6026:7001	6026:7002	6026:7003	6026:7004	6026:7005
6006:7077	6027:7000	6027:7001	6027:7002	6027:7003	6027:7004	6027:7005
6007:7077	6028:7000	6028:7001	6028:7002	6028:7003	6028:7004	6028:7005
6008:7077	6029:7000	6029:7001	6029:7002	6029:7003	6029:7004	6029:7005
6009:7077	6030:7000	6030:7001	6030:7002	6030:7003	6030:7004	6030:7005
6010:7077	6031:7000	6031:7001	6031:7002	6031:7003	6031:7004	6031:7005
6011:7077	6032:7000	6032:7001	6032:7002	6032:7003	6032:7004	6032:7005
6012:7077	6033:7000	6033:7001	6033:7002	6033:7003	6033:7004	6033:7005
6013:7077	6034:7000	6034:7001	6034:7002	6034:7003	6034:7004	6034:7005
6014:7077	6035:7000	6035:7001	6035:7002	6035:7003	6035:7004	6035:7005
6015:7077	6036:7000	6036:7001	6036:7002	6036:7003	6036:7004	6036:7005
6016:7077	6037:7000	6037:7001	6037:7002	6037:7003	6037:7004	6037:7005
6017:7077	6038:7000	6038:7001	6038:7002	6038:7003	6038:7004	6038:7005
6018:7077	6039:7000	6039:7001	6039:7002	6039:7003	6039:7004	6039:7005
6019:7077	6040:7000	6040:7001	6040:7002	6040:7003	6040:7004	6040:7005
6020:7077						
X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6021:7006	6021:7007	6021:7008	6021:7009	6021:7010	6021:7011	6021:7012
6022:7006	6022:7007	6022:7008	6022:7009	6022:7010	6022:7011	6022:7012
6023:7006	6023:7007	6023:7008	6023:7009	6023:7010	6023:7011	6023:7012
6024:7006	6024:7007	6024:7008	6024:7009	6024:7010	6024:7011	6024:7012
6025:7006	6025:7007	6025:7008	6025:7009	6025:7010	6025:7011	6025:7012
6026:7006	6026:7007	6026:7008	6026:7009	6026:7010	6026:7011	6026:7012
6027:7006	6027:7007	6027:7008	6027:7009	6027:7010	6027:7011	6027:7012
6028:7006	6028:7007	6028:7008	6028:7009	6028:7010	6028:7011	6028:7012
6029:7006	6029:7007	6029:7008	6029:7009	6029:7010	6029:7011	6029:7012
6030:7006	6030:7007	6030:7008	6030:7009	6030:7010	6030:7011	6030:7012
6031:7006	6031:7007	6031:7008	6031:7009	6031:7010	6031:7011	6031:7012
6032:7006	6032:7007	6032:7008	6032:7009	6032:7010	6032:7011	6032:7012
6033:7006	6033:7007	6033:7008	6033:7009	6033:7010	6033:7011	6033:7012
6034:7006	6034:7007	6034:7008	6034:7009	6034:7010	6034:7011	6034:7012
6035:7006	6035:7007	6035:7008	6035:7009	6035:7010	6035:7011	6035:7012
6036:7006	6036:7007	6036:7008	6036:7009	6036:7010	6036:7011	6036:7012
6037:7006	6037:7007	6037:7008	6037:7009	6037:7010	6037:7011	6037:7012
6038:7006	6038:7007	6038:7008	6038:7009	6038:7010	6038:7011	6038:7012
6039:7006	6039:7007	6039:7008	6039:7009	6039:7010	6039:7011	6039:7012
6040:7006	6040:7007	6040:7008	6040:7009	6040:7010	6040:7011	6040:7012
6021:7013	6021:7014	6021:7015	6021:7016	6021:7017	6021:7018	6021:7019
6022:7013	6022:7014	6022:7015	6022:7016	6022:7017	6022:7018	6022:7019

[0274]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6023:7013	6023:7014	6023:7015	6023:7016	6023:7017	6023:7018	6023:7019
6024:7013	6024:7014	6024:7015	6024:7016	6024:7017	6024:7018	6024:7019
6025:7013	6025:7014	6025:7015	6025:7016	6025:7017	6025:7018	6025:7019
6026:7013	6026:7014	6026:7015	6026:7016	6026:7017	6026:7018	6026:7019
6027:7013	6027:7014	6027:7015	6027:7016	6027:7017	6027:7018	6027:7019
6028:7013	6028:7014	6028:7015	6028:7016	6028:7017	6028:7018	6028:7019
6029:7013	6029:7014	6029:7015	6029:7016	6029:7017	6029:7018	6029:7019
6030:7013	6030:7014	6030:7015	6030:7016	6030:7017	6030:7018	6030:7019
6031:7013	6031:7014	6031:7015	6031:7016	6031:7017	6031:7018	6031:7019
6032:7013	6032:7014	6032:7015	6032:7016	6032:7017	6032:7018	6032:7019
6033:7013	6033:7014	6033:7015	6033:7016	6033:7017	6033:7018	6033:7019
6034:7013	6034:7014	6034:7015	6034:7016	6034:7017	6034:7018	6034:7019
6035:7013	6035:7014	6035:7015	6035:7016	6035:7017	6035:7018	6035:7019
6036:7013	6036:7014	6036:7015	6036:7016	6036:7017	6036:7018	6036:7019
6037:7013	6037:7014	6037:7015	6037:7016	6037:7017	6037:7018	6037:7019
6038:7013	6038:7014	6038:7015	6038:7016	6038:7017	6038:7018	6038:7019
6039:7013	6039:7014	6039:7015	6039:7016	6039:7017	6039:7018	6039:7019
6040:7013	6040:7014	6040:7015	6040:7016	6040:7017	6040:7018	6040:7019
6021:7020	6021:7021	6021:7022	6021:7023	6021:7024	6021:7025	6021:7026
6022:7020	6022:7021	6022:7022	6022:7023	6022:7024	6022:7025	6022:7026
6023:7020	6023:7021	6023:7022	6023:7023	6023:7024	6023:7025	6023:7026
6024:7020	6024:7021	6024:7022	6024:7023	6024:7024	6024:7025	6024:7026
6025:7020	6025:7021	6025:7022	6025:7023	6025:7024	6025:7025	6025:7026
6026:7020	6026:7021	6026:7022	6026:7023	6026:7024	6026:7025	6026:7026
6027:7020	6027:7021	6027:7022	6027:7023	6027:7024	6027:7025	6027:7026
6028:7020	6028:7021	6028:7022	6028:7023	6028:7024	6028:7025	6028:7026
6029:7020	6029:7021	6029:7022	6029:7023	6029:7024	6029:7025	6029:7026
6030:7020	6030:7021	6030:7022	6030:7023	6030:7024	6030:7025	6030:7026
6031:7020	6031:7021	6031:7022	6031:7023	6031:7024	6031:7025	6031:7026
6032:7020	6032:7021	6032:7022	6032:7023	6032:7024	6032:7025	6032:7026
6033:7020	6033:7021	6033:7022	6033:7023	6033:7024	6033:7025	6033:7026
6034:7020	6034:7021	6034:7022	6034:7023	6034:7024	6034:7025	6034:7026
6035:7020	6035:7021	6035:7022	6035:7023	6035:7024	6035:7025	6035:7026
6036:7020	6036:7021	6036:7022	6036:7023	6036:7024	6036:7025	6036:7026
6037:7020	6037:7021	6037:7022	6037:7023	6037:7024	6037:7025	6037:7026
6038:7020	6038:7021	6038:7022	6038:7023	6038:7024	6038:7025	6038:7026
6039:7020	6039:7021	6039:7022	6039:7023	6039:7024	6039:7025	6039:7026
6040:7020	6040:7021	6040:7022	6040:7023	6040:7024	6040:7025	6040:7026
6021:7027	6021:7028	6021:7029	6021:7030	6021:7031	6021:7032	6021:7033
6022:7027	6022:7028	6022:7029	6022:7030	6022:7031	6022:7032	6022:7033
6023:7027	6023:7028	6023:7029	6023:7030	6023:7031	6023:7032	6023:7033
6024:7027	6024:7028	6024:7029	6024:7030	6024:7031	6024:7032	6024:7033
6025:7027	6025:7028	6025:7029	6025:7030	6025:7031	6025:7032	6025:7033
6026:7027	6026:7028	6026:7029	6026:7030	6026:7031	6026:7032	6026:7033
6027:7027	6027:7028	6027:7029	6027:7030	6027:7031	6027:7032	6027:7033
6028:7027	6028:7028	6028:7029	6028:7030	6028:7031	6028:7032	6028:7033
6029:7027	6029:7028	6029:7029	6029:7030	6029:7031	6029:7032	6029:7033
6030:7027	6030:7028	6030:7029	6030:7030	6030:7031	6030:7032	6030:7033
6031:7027	6031:7028	6031:7029	6031:7030	6031:7031	6031:7032	6031:7033

[0275]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6032:7027	6032:7028	6032:7029	6032:7030	6032:7031	6032:7032	6032:7033
6033:7027	6033:7028	6033:7029	6033:7030	6033:7031	6033:7032	6033:7033
6034:7027	6034:7028	6034:7029	6034:7030	6034:7031	6034:7032	6034:7033
6035:7027	6035:7028	6035:7029	6035:7030	6035:7031	6035:7032	6035:7033
6036:7027	6036:7028	6036:7029	6036:7030	6036:7031	6036:7032	6036:7033
6037:7027	6037:7028	6037:7029	6037:7030	6037:7031	6037:7032	6037:7033
6038:7027	6038:7028	6038:7029	6038:7030	6038:7031	6038:7032	6038:7033
6039:7027	6039:7028	6039:7029	6039:7030	6039:7031	6039:7032	6039:7033
6040:7027	6040:7028	6040:7029	6040:7030	6040:7031	6040:7032	6040:7033
6021:7034	6021:7035	6021:7036	6021:7037	6021:7038	6021:7039	6021:7040
6022:7034	6022:7035	6022:7036	6022:7037	6022:7038	6022:7039	6022:7040
6023:7034	6023:7035	6023:7036	6023:7037	6023:7038	6023:7039	6023:7040
6024:7034	6024:7035	6024:7036	6024:7037	6024:7038	6024:7039	6024:7040
6025:7034	6025:7035	6025:7036	6025:7037	6025:7038	6025:7039	6025:7040
6026:7034	6026:7035	6026:7036	6026:7037	6026:7038	6026:7039	6026:7040
6027:7034	6027:7035	6027:7036	6027:7037	6027:7038	6027:7039	6027:7040
6028:7034	6028:7035	6028:7036	6028:7037	6028:7038	6028:7039	6028:7040
6029:7034	6029:7035	6029:7036	6029:7037	6029:7038	6029:7039	6029:7040
6030:7034	6030:7035	6030:7036	6030:7037	6030:7038	6030:7039	6030:7040
6031:7034	6031:7035	6031:7036	6031:7037	6031:7038	6031:7039	6031:7040
6032:7034	6032:7035	6032:7036	6032:7037	6032:7038	6032:7039	6032:7040
6033:7034	6033:7035	6033:7036	6033:7037	6033:7038	6033:7039	6033:7040
6034:7034	6034:7035	6034:7036	6034:7037	6034:7038	6034:7039	6034:7040
6035:7034	6035:7035	6035:7036	6035:7037	6035:7038	6035:7039	6035:7040
6036:7034	6036:7035	6036:7036	6036:7037	6036:7038	6036:7039	6036:7040
6037:7034	6037:7035	6037:7036	6037:7037	6037:7038	6037:7039	6037:7040
6038:7034	6038:7035	6038:7036	6038:7037	6038:7038	6038:7039	6038:7040
6039:7034	6039:7035	6039:7036	6039:7037	6039:7038	6039:7039	6039:7040
6040:7034	6040:7035	6040:7036	6040:7037	6040:7038	6040:7039	6040:7040
6021:7041	6021:7042	6021:7043	6021:7044	6021:7045	6021:7046	6021:7047
6022:7041	6022:7042	6022:7043	6022:7044	6022:7045	6022:7046	6022:7047
6023:7041	6023:7042	6023:7043	6023:7044	6023:7045	6023:7046	6023:7047
6024:7041	6024:7042	6024:7043	6024:7044	6024:7045	6024:7046	6024:7047
6025:7041	6025:7042	6025:7043	6025:7044	6025:7045	6025:7046	6025:7047
6026:7041	6026:7042	6026:7043	6026:7044	6026:7045	6026:7046	6026:7047
6027:7041	6027:7042	6027:7043	6027:7044	6027:7045	6027:7046	6027:7047
6028:7041	6028:7042	6028:7043	6028:7044	6028:7045	6028:7046	6028:7047
6029:7041	6029:7042	6029:7043	6029:7044	6029:7045	6029:7046	6029:7047
6030:7041	6030:7042	6030:7043	6030:7044	6030:7045	6030:7046	6030:7047
6031:7041	6031:7042	6031:7043	6031:7044	6031:7045	6031:7046	6031:7047
6032:7041	6032:7042	6032:7043	6032:7044	6032:7045	6032:7046	6032:7047
6033:7041	6033:7042	6033:7043	6033:7044	6033:7045	6033:7046	6033:7047
6034:7041	6034:7042	6034:7043	6034:7044	6034:7045	6034:7046	6034:7047
6035:7041	6035:7042	6035:7043	6035:7044	6035:7045	6035:7046	6035:7047
6036:7041	6036:7042	6036:7043	6036:7044	6036:7045	6036:7046	6036:7047
6037:7041	6037:7042	6037:7043	6037:7044	6037:7045	6037:7046	6037:7047
6038:7041	6038:7042	6038:7043	6038:7044	6038:7045	6038:7046	6038:7047
6039:7041	6039:7042	6039:7043	6039:7044	6039:7045	6039:7046	6039:7047
6040:7041	6040:7042	6040:7043	6040:7044	6040:7045	6040:7046	6040:7047

[0276]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6021:7048	6021:7049	6021:7050	6021:7051	6021:7052	6021:7053	6021:7054
6022:7048	6022:7049	6022:7050	6022:7051	6022:7052	6022:7053	6022:7054
6023:7048	6023:7049	6023:7050	6023:7051	6023:7052	6023:7053	6023:7054
6024:7048	6024:7049	6024:7050	6024:7051	6024:7052	6024:7053	6024:7054
6025:7048	6025:7049	6025:7050	6025:7051	6025:7052	6025:7053	6025:7054
6026:7048	6026:7049	6026:7050	6026:7051	6026:7052	6026:7053	6026:7054
6027:7048	6027:7049	6027:7050	6027:7051	6027:7052	6027:7053	6027:7054
6028:7048	6028:7049	6028:7050	6028:7051	6028:7052	6028:7053	6028:7054
6029:7048	6029:7049	6029:7050	6029:7051	6029:7052	6029:7053	6029:7054
6030:7048	6030:7049	6030:7050	6030:7051	6030:7052	6030:7053	6030:7054
6031:7048	6031:7049	6031:7050	6031:7051	6031:7052	6031:7053	6031:7054
6032:7048	6032:7049	6032:7050	6032:7051	6032:7052	6032:7053	6032:7054
6033:7048	6033:7049	6033:7050	6033:7051	6033:7052	6033:7053	6033:7054
6034:7048	6034:7049	6034:7050	6034:7051	6034:7052	6034:7053	6034:7054
6035:7048	6035:7049	6035:7050	6035:7051	6035:7052	6035:7053	6035:7054
6036:7048	6036:7049	6036:7050	6036:7051	6036:7052	6036:7053	6036:7054
6037:7048	6037:7049	6037:7050	6037:7051	6037:7052	6037:7053	6037:7054
6038:7048	6038:7049	6038:7050	6038:7051	6038:7052	6038:7053	6038:7054
6039:7048	6039:7049	6039:7050	6039:7051	6039:7052	6039:7053	6039:7054
6040:7048	6040:7049	6040:7050	6040:7051	6040:7052	6040:7053	6040:7054
6021:7055	6021:7056	6021:7057	6021:7058	6021:7059	6021:7060	6021:7061
6022:7055	6022:7056	6022:7057	6022:7058	6022:7059	6022:7060	6022:7061
6023:7055	6023:7056	6023:7057	6023:7058	6023:7059	6023:7060	6023:7061
6024:7055	6024:7056	6024:7057	6024:7058	6024:7059	6024:7060	6024:7061
6025:7055	6025:7056	6025:7057	6025:7058	6025:7059	6025:7060	6025:7061
6026:7055	6026:7056	6026:7057	6026:7058	6026:7059	6026:7060	6026:7061
6027:7055	6027:7056	6027:7057	6027:7058	6027:7059	6027:7060	6027:7061
6028:7055	6028:7056	6028:7057	6028:7058	6028:7059	6028:7060	6028:7061
6029:7055	6029:7056	6029:7057	6029:7058	6029:7059	6029:7060	6029:7061
6030:7055	6030:7056	6030:7057	6030:7058	6030:7059	6030:7060	6030:7061
6031:7055	6031:7056	6031:7057	6031:7058	6031:7059	6031:7060	6031:7061
6032:7055	6032:7056	6032:7057	6032:7058	6032:7059	6032:7060	6032:7061
6033:7055	6033:7056	6033:7057	6033:7058	6033:7059	6033:7060	6033:7061
6034:7055	6034:7056	6034:7057	6034:7058	6034:7059	6034:7060	6034:7061
6035:7055	6035:7056	6035:7057	6035:7058	6035:7059	6035:7060	6035:7061
6036:7055	6036:7056	6036:7057	6036:7058	6036:7059	6036:7060	6036:7061
6037:7055	6037:7056	6037:7057	6037:7058	6037:7059	6037:7060	6037:7061
6038:7055	6038:7056	6038:7057	6038:7058	6038:7059	6038:7060	6038:7061
6039:7055	6039:7056	6039:7057	6039:7058	6039:7059	6039:7060	6039:7061
6040:7055	6040:7056	6040:7057	6040:7058	6040:7059	6040:7060	6040:7061
6021:7062	6021:7063	6021:7064	6021:7065	6021:7066	6021:7067	6021:7068
6022:7062	6022:7063	6022:7064	6022:7065	6022:7066	6022:7067	6022:7068
6023:7062	6023:7063	6023:7064	6023:7065	6023:7066	6023:7067	6023:7068
6024:7062	6024:7063	6024:7064	6024:7065	6024:7066	6024:7067	6024:7068
6025:7062	6025:7063	6025:7064	6025:7065	6025:7066	6025:7067	6025:7068
6026:7062	6026:7063	6026:7064	6026:7065	6026:7066	6026:7067	6026:7068
6027:7062	6027:7063	6027:7064	6027:7065	6027:7066	6027:7067	6027:7068
6028:7062	6028:7063	6028:7064	6028:7065	6028:7066	6028:7067	6028:7068
6029:7062	6029:7063	6029:7064	6029:7065	6029:7066	6029:7067	6029:7068

[0277]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6030:7062	6030:7063	6030:7064	6030:7065	6030:7066	6030:7067	6030:7068
6031:7062	6031:7063	6031:7064	6031:7065	6031:7066	6031:7067	6031:7068
6032:7062	6032:7063	6032:7064	6032:7065	6032:7066	6032:7067	6032:7068
6033:7062	6033:7063	6033:7064	6033:7065	6033:7066	6033:7067	6033:7068
6034:7062	6034:7063	6034:7064	6034:7065	6034:7066	6034:7067	6034:7068
6035:7062	6035:7063	6035:7064	6035:7065	6035:7066	6035:7067	6035:7068
6036:7062	6036:7063	6036:7064	6036:7065	6036:7066	6036:7067	6036:7068
6037:7062	6037:7063	6037:7064	6037:7065	6037:7066	6037:7067	6037:7068
6038:7062	6038:7063	6038:7064	6038:7065	6038:7066	6038:7067	6038:7068
6039:7062	6039:7063	6039:7064	6039:7065	6039:7066	6039:7067	6039:7068
6040:7062	6040:7063	6040:7064	6040:7065	6040:7066	6040:7067	6040:7068
6021:7069	6021:7070	6021:7071	6021:7072	6021:7073	6021:7074	6021:7075
6022:7069	6022:7070	6022:7071	6022:7072	6022:7073	6022:7074	6022:7075
6023:7069	6023:7070	6023:7071	6023:7072	6023:7073	6023:7074	6023:7075
6024:7069	6024:7070	6024:7071	6024:7072	6024:7073	6024:7074	6024:7075
6025:7069	6025:7070	6025:7071	6025:7072	6025:7073	6025:7074	6025:7075
6026:7069	6026:7070	6026:7071	6026:7072	6026:7073	6026:7074	6026:7075
6027:7069	6027:7070	6027:7071	6027:7072	6027:7073	6027:7074	6027:7075
6028:7069	6028:7070	6028:7071	6028:7072	6028:7073	6028:7074	6028:7075
6029:7069	6029:7070	6029:7071	6029:7072	6029:7073	6029:7074	6029:7075
6030:7069	6030:7070	6030:7071	6030:7072	6030:7073	6030:7074	6030:7075
6031:7069	6031:7070	6031:7071	6031:7072	6031:7073	6031:7074	6031:7075
6032:7069	6032:7070	6032:7071	6032:7072	6032:7073	6032:7074	6032:7075
6033:7069	6033:7070	6033:7071	6033:7072	6033:7073	6033:7074	6033:7075
6034:7069	6034:7070	6034:7071	6034:7072	6034:7073	6034:7074	6034:7075
6035:7069	6035:7070	6035:7071	6035:7072	6035:7073	6035:7074	6035:7075
6036:7069	6036:7070	6036:7071	6036:7072	6036:7073	6036:7074	6036:7075
6037:7069	6037:7070	6037:7071	6037:7072	6037:7073	6037:7074	6037:7075
6038:7069	6038:7070	6038:7071	6038:7072	6038:7073	6038:7074	6038:7075
6039:7069	6039:7070	6039:7071	6039:7072	6039:7073	6039:7074	6039:7075
6040:7069	6040:7070	6040:7071	6040:7072	6040:7073	6040:7074	6040:7075
6021:7076	6021:7077	6041:7000	6041:7001	6041:7002	6041:7003	6041:7004
6022:7076	6022:7077	6042:7000	6042:7001	6042:7002	6042:7003	6042:7004
6023:7076	6023:7077	6043:7000	6043:7001	6043:7002	6043:7003	6043:7004
6024:7076	6024:7077	6044:7000	6044:7001	6044:7002	6044:7003	6044:7004
6025:7076	6025:7077	6045:7000	6045:7001	6045:7002	6045:7003	6045:7004
6026:7076	6026:7077	6046:7000	6046:7001	6046:7002	6046:7003	6046:7004
6027:7076	6027:7077	6047:7000	6047:7001	6047:7002	6047:7003	6047:7004
6028:7076	6028:7077	6048:7000	6048:7001	6048:7002	6048:7003	6048:7004
6029:7076	6029:7077	6049:7000	6049:7001	6049:7002	6049:7003	6049:7004
6030:7076	6030:7077	6050:7000	6050:7001	6050:7002	6050:7003	6050:7004
6031:7076	6031:7077	6051:7000	6051:7001	6051:7002	6051:7003	6051:7004
6032:7076	6032:7077	6052:7000	6052:7001	6052:7002	6052:7003	6052:7004
6033:7076	6033:7077	6053:7000	6053:7001	6053:7002	6053:7003	6053:7004
6034:7076	6034:7077	6054:7000	6054:7001	6054:7002	6054:7003	6054:7004
6035:7076	6035:7077	6055:7000	6055:7001	6055:7002	6055:7003	6055:7004
6036:7076	6036:7077	6056:7000	6056:7001	6056:7002	6056:7003	6056:7004
6037:7076	6037:7077	6057:7000	6057:7001	6057:7002	6057:7003	6057:7004
6038:7076	6038:7077	6058:7000	6058:7001	6058:7002	6058:7003	6058:7004

[0278]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6039 : 7076	6039 : 7077	6059 : 7000	6059 : 7001	6059 : 7002	6059 : 7003	6059 : 7004
6040 : 7076	6040 : 7077	6060 : 7000	6060 : 7001	6060 : 7002	6060 : 7003	6060 : 7004
6041 : 7005	6041 : 7006	6041 : 7007	6041 : 7008	6041 : 7009	6041 : 7010	6041 : 7011
6042 : 7005	6042 : 7006	6042 : 7007	6042 : 7008	6042 : 7009	6042 : 7010	6042 : 7011
6043 : 7005	6043 : 7006	6043 : 7007	6043 : 7008	6043 : 7009	6043 : 7010	6043 : 7011
6044 : 7005	6044 : 7006	6044 : 7007	6044 : 7008	6044 : 7009	6044 : 7010	6044 : 7011
6045 : 7005	6045 : 7006	6045 : 7007	6045 : 7008	6045 : 7009	6045 : 7010	6045 : 7011
6046 : 7005	6046 : 7006	6046 : 7007	6046 : 7008	6046 : 7009	6046 : 7010	6046 : 7011
6047 : 7005	6047 : 7006	6047 : 7007	6047 : 7008	6047 : 7009	6047 : 7010	6047 : 7011
6048 : 7005	6048 : 7006	6048 : 7007	6048 : 7008	6048 : 7009	6048 : 7010	6048 : 7011
6049 : 7005	6049 : 7006	6049 : 7007	6049 : 7008	6049 : 7009	6049 : 7010	6049 : 7011
6050 : 7005	6050 : 7006	6050 : 7007	6050 : 7008	6050 : 7009	6050 : 7010	6050 : 7011
6051 : 7005	6051 : 7006	6051 : 7007	6051 : 7008	6051 : 7009	6051 : 7010	6051 : 7011
6052 : 7005	6052 : 7006	6052 : 7007	6052 : 7008	6052 : 7009	6052 : 7010	6052 : 7011
6053 : 7005	6053 : 7006	6053 : 7007	6053 : 7008	6053 : 7009	6053 : 7010	6053 : 7011
6054 : 7005	6054 : 7006	6054 : 7007	6054 : 7008	6054 : 7009	6054 : 7010	6054 : 7011
6055 : 7005	6055 : 7006	6055 : 7007	6055 : 7008	6055 : 7009	6055 : 7010	6055 : 7011
6056 : 7005	6056 : 7006	6056 : 7007	6056 : 7008	6056 : 7009	6056 : 7010	6056 : 7011
6057 : 7005	6057 : 7006	6057 : 7007	6057 : 7008	6057 : 7009	6057 : 7010	6057 : 7011
6058 : 7005	6058 : 7006	6058 : 7007	6058 : 7008	6058 : 7009	6058 : 7010	6058 : 7011
6059 : 7005	6059 : 7006	6059 : 7007	6059 : 7008	6059 : 7009	6059 : 7010	6059 : 7011
6060 : 7005	6060 : 7006	6060 : 7007	6060 : 7008	6060 : 7009	6060 : 7010	6060 : 7011
6041 : 7012	6041 : 7013	6041 : 7014	6041 : 7015	6041 : 7016	6041 : 7017	6041 : 7018
6042 : 7012	6042 : 7013	6042 : 7014	6042 : 7015	6042 : 7016	6042 : 7017	6042 : 7018
6043 : 7012	6043 : 7013	6043 : 7014	6043 : 7015	6043 : 7016	6043 : 7017	6043 : 7018
6044 : 7012	6044 : 7013	6044 : 7014	6044 : 7015	6044 : 7016	6044 : 7017	6044 : 7018
6045 : 7012	6045 : 7013	6045 : 7014	6045 : 7015	6045 : 7016	6045 : 7017	6045 : 7018
6046 : 7012	6046 : 7013	6046 : 7014	6046 : 7015	6046 : 7016	6046 : 7017	6046 : 7018
6047 : 7012	6047 : 7013	6047 : 7014	6047 : 7015	6047 : 7016	6047 : 7017	6047 : 7018
6048 : 7012	6048 : 7013	6048 : 7014	6048 : 7015	6048 : 7016	6048 : 7017	6048 : 7018
6049 : 7012	6049 : 7013	6049 : 7014	6049 : 7015	6049 : 7016	6049 : 7017	6049 : 7018
6050 : 7012	6050 : 7013	6050 : 7014	6050 : 7015	6050 : 7016	6050 : 7017	6050 : 7018
6051 : 7012	6051 : 7013	6051 : 7014	6051 : 7015	6051 : 7016	6051 : 7017	6051 : 7018
6052 : 7012	6052 : 7013	6052 : 7014	6052 : 7015	6052 : 7016	6052 : 7017	6052 : 7018
6053 : 7012	6053 : 7013	6053 : 7014	6053 : 7015	6053 : 7016	6053 : 7017	6053 : 7018
6054 : 7012	6054 : 7013	6054 : 7014	6054 : 7015	6054 : 7016	6054 : 7017	6054 : 7018
6055 : 7012	6055 : 7013	6055 : 7014	6055 : 7015	6055 : 7016	6055 : 7017	6055 : 7018
6056 : 7012	6056 : 7013	6056 : 7014	6056 : 7015	6056 : 7016	6056 : 7017	6056 : 7018
6057 : 7012	6057 : 7013	6057 : 7014	6057 : 7015	6057 : 7016	6057 : 7017	6057 : 7018
6058 : 7012	6058 : 7013	6058 : 7014	6058 : 7015	6058 : 7016	6058 : 7017	6058 : 7018
6059 : 7012	6059 : 7013	6059 : 7014	6059 : 7015	6059 : 7016	6059 : 7017	6059 : 7018
6060 : 7012	6060 : 7013	6060 : 7014	6060 : 7015	6060 : 7016	6060 : 7017	6060 : 7018
6041 : 7019	6041 : 7020	6041 : 7021	6041 : 7022	6041 : 7023	6041 : 7024	6041 : 7025
6042 : 7019	6042 : 7020	6042 : 7021	6042 : 7022	6042 : 7023	6042 : 7024	6042 : 7025
6043 : 7019	6043 : 7020	6043 : 7021	6043 : 7022	6043 : 7023	6043 : 7024	6043 : 7025
6044 : 7019	6044 : 7020	6044 : 7021	6044 : 7022	6044 : 7023	6044 : 7024	6044 : 7025
6045 : 7019	6045 : 7020	6045 : 7021	6045 : 7022	6045 : 7023	6045 : 7024	6045 : 7025
6046 : 7019	6046 : 7020	6046 : 7021	6046 : 7022	6046 : 7023	6046 : 7024	6046 : 7025
6047 : 7019	6047 : 7020	6047 : 7021	6047 : 7022	6047 : 7023	6047 : 7024	6047 : 7025

[0279]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6048:7019	6048:7020	6048:7021	6048:7022	6048:7023	6048:7024	6048:7025
6049:7019	6049:7020	6049:7021	6049:7022	6049:7023	6049:7024	6049:7025
6050:7019	6050:7020	6050:7021	6050:7022	6050:7023	6050:7024	6050:7025
6051:7019	6051:7020	6051:7021	6051:7022	6051:7023	6051:7024	6051:7025
6052:7019	6052:7020	6052:7021	6052:7022	6052:7023	6052:7024	6052:7025
6053:7019	6053:7020	6053:7021	6053:7022	6053:7023	6053:7024	6053:7025
6054:7019	6054:7020	6054:7021	6054:7022	6054:7023	6054:7024	6054:7025
6055:7019	6055:7020	6055:7021	6055:7022	6055:7023	6055:7024	6055:7025
6056:7019	6056:7020	6056:7021	6056:7022	6056:7023	6056:7024	6056:7025
6057:7019	6057:7020	6057:7021	6057:7022	6057:7023	6057:7024	6057:7025
6058:7019	6058:7020	6058:7021	6058:7022	6058:7023	6058:7024	6058:7025
6059:7019	6059:7020	6059:7021	6059:7022	6059:7023	6059:7024	6059:7025
6060:7019	6060:7020	6060:7021	6060:7022	6060:7023	6060:7024	6060:7025
6041:7026	6041:7027	6041:7028	6041:7029	6041:7030	6041:7031	6041:7032
6042:7026	6042:7027	6042:7028	6042:7029	6042:7030	6042:7031	6042:7032
6043:7026	6043:7027	6043:7028	6043:7029	6043:7030	6043:7031	6043:7032
6044:7026	6044:7027	6044:7028	6044:7029	6044:7030	6044:7031	6044:7032
6045:7026	6045:7027	6045:7028	6045:7029	6045:7030	6045:7031	6045:7032
6046:7026	6046:7027	6046:7028	6046:7029	6046:7030	6046:7031	6046:7032
6047:7026	6047:7027	6047:7028	6047:7029	6047:7030	6047:7031	6047:7032
6048:7026	6048:7027	6048:7028	6048:7029	6048:7030	6048:7031	6048:7032
6049:7026	6049:7027	6049:7028	6049:7029	6049:7030	6049:7031	6049:7032
6050:7026	6050:7027	6050:7028	6050:7029	6050:7030	6050:7031	6050:7032
6051:7026	6051:7027	6051:7028	6051:7029	6051:7030	6051:7031	6051:7032
6052:7026	6052:7027	6052:7028	6052:7029	6052:7030	6052:7031	6052:7032
6053:7026	6053:7027	6053:7028	6053:7029	6053:7030	6053:7031	6053:7032
6054:7026	6054:7027	6054:7028	6054:7029	6054:7030	6054:7031	6054:7032
6055:7026	6055:7027	6055:7028	6055:7029	6055:7030	6055:7031	6055:7032
6056:7026	6056:7027	6056:7028	6056:7029	6056:7030	6056:7031	6056:7032
6057:7026	6057:7027	6057:7028	6057:7029	6057:7030	6057:7031	6057:7032
6058:7026	6058:7027	6058:7028	6058:7029	6058:7030	6058:7031	6058:7032
6059:7026	6059:7027	6059:7028	6059:7029	6059:7030	6059:7031	6059:7032
6060:7026	6060:7027	6060:7028	6060:7029	6060:7030	6060:7031	6060:7032
6041:7033	6041:7034	6041:7035	6041:7036	6041:7037	6041:7038	6041:7039
6042:7033	6042:7034	6042:7035	6042:7036	6042:7037	6042:7038	6042:7039
6043:7033	6043:7034	6043:7035	6043:7036	6043:7037	6043:7038	6043:7039
6044:7033	6044:7034	6044:7035	6044:7036	6044:7037	6044:7038	6044:7039
6045:7033	6045:7034	6045:7035	6045:7036	6045:7037	6045:7038	6045:7039
6046:7033	6046:7034	6046:7035	6046:7036	6046:7037	6046:7038	6046:7039
6047:7033	6047:7034	6047:7035	6047:7036	6047:7037	6047:7038	6047:7039
6048:7033	6048:7034	6048:7035	6048:7036	6048:7037	6048:7038	6048:7039
6049:7033	6049:7034	6049:7035	6049:7036	6049:7037	6049:7038	6049:7039
6050:7033	6050:7034	6050:7035	6050:7036	6050:7037	6050:7038	6050:7039
6051:7033	6051:7034	6051:7035	6051:7036	6051:7037	6051:7038	6051:7039
6052:7033	6052:7034	6052:7035	6052:7036	6052:7037	6052:7038	6052:7039
6053:7033	6053:7034	6053:7035	6053:7036	6053:7037	6053:7038	6053:7039
6054:7033	6054:7034	6054:7035	6054:7036	6054:7037	6054:7038	6054:7039
6055:7033	6055:7034	6055:7035	6055:7036	6055:7037	6055:7038	6055:7039
6056:7033	6056:7034	6056:7035	6056:7036	6056:7037	6056:7038	6056:7039

[0280]

[illegible]

[0281]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6046:7054	6046:7055	6046:7056	6046:7057	6046:7058	6046:7059	6046:7060
6047:7054	6047:7055	6047:7056	6047:7057	6047:7058	6047:7059	6047:7060
6048:7054	6048:7055	6048:7056	6048:7057	6048:7058	6048:7059	6048:7060
6049:7054	6049:7055	6049:7056	6049:7057	6049:7058	6049:7059	6049:7060
6050:7054	6050:7055	6050:7056	6050:7057	6050:7058	6050:7059	6050:7060
6051:7054	6051:7055	6051:7056	6051:7057	6051:7058	6051:7059	6051:7060
6052:7054	6052:7055	6052:7056	6052:7057	6052:7058	6052:7059	6052:7060
6053:7054	6053:7055	6053:7056	6053:7057	6053:7058	6053:7059	6053:7060
6054:7054	6054:7055	6054:7056	6054:7057	6054:7058	6054:7059	6054:7060
6055:7054	6055:7055	6055:7056	6055:7057	6055:7058	6055:7059	6055:7060
6056:7054	6056:7055	6056:7056	6056:7057	6056:7058	6056:7059	6056:7060
6057:7054	6057:7055	6057:7056	6057:7057	6057:7058	6057:7059	6057:7060
6058:7054	6058:7055	6058:7056	6058:7057	6058:7058	6058:7059	6058:7060
6059:7054	6059:7055	6059:7056	6059:7057	6059:7058	6059:7059	6059:7060
6060:7054	6060:7055	6060:7056	6060:7057	6060:7058	6060:7059	6060:7060
6041:7061	6041:7062	6041:7063	6041:7064	6041:7065	6041:7066	6041:7067
6042:7061	6042:7062	6042:7063	6042:7064	6042:7065	6042:7066	6042:7067
6043:7061	6043:7062	6043:7063	6043:7064	6043:7065	6043:7066	6043:7067
6044:7061	6044:7062	6044:7063	6044:7064	6044:7065	6044:7066	6044:7067
6045:7061	6045:7062	6045:7063	6045:7064	6045:7065	6045:7066	6045:7067
6046:7061	6046:7062	6046:7063	6046:7064	6046:7065	6046:7066	6046:7067
6047:7061	6047:7062	6047:7063	6047:7064	6047:7065	6047:7066	6047:7067
6048:7061	6048:7062	6048:7063	6048:7064	6048:7065	6048:7066	6048:7067
6049:7061	6049:7062	6049:7063	6049:7064	6049:7065	6049:7066	6049:7067
6050:7061	6050:7062	6050:7063	6050:7064	6050:7065	6050:7066	6050:7067
6051:7061	6051:7062	6051:7063	6051:7064	6051:7065	6051:7066	6051:7067
6052:7061	6052:7062	6052:7063	6052:7064	6052:7065	6052:7066	6052:7067
6053:7061	6053:7062	6053:7063	6053:7064	6053:7065	6053:7066	6053:7067
6054:7061	6054:7062	6054:7063	6054:7064	6054:7065	6054:7066	6054:7067
6055:7061	6055:7062	6055:7063	6055:7064	6055:7065	6055:7066	6055:7067
6056:7061	6056:7062	6056:7063	6056:7064	6056:7065	6056:7066	6056:7067
6057:7061	6057:7062	6057:7063	6057:7064	6057:7065	6057:7066	6057:7067
6058:7061	6058:7062	6058:7063	6058:7064	6058:7065	6058:7066	6058:7067
6059:7061	6059:7062	6059:7063	6059:7064	6059:7065	6059:7066	6059:7067
6060:7061	6060:7062	6060:7063	6060:7064	6060:7065	6060:7066	6060:7067
6041:7068	6041:7069	6041:7070	6041:7071	6041:7072	6041:7073	6041:7074
6042:7068	6042:7069	6042:7070	6042:7071	6042:7072	6042:7073	6042:7074
6043:7068	6043:7069	6043:7070	6043:7071	6043:7072	6043:7073	6043:7074
6044:7068	6044:7069	6044:7070	6044:7071	6044:7072	6044:7073	6044:7074
6045:7068	6045:7069	6045:7070	6045:7071	6045:7072	6045:7073	6045:7074
6046:7068	6046:7069	6046:7070	6046:7071	6046:7072	6046:7073	6046:7074
6047:7068	6047:7069	6047:7070	6047:7071	6047:7072	6047:7073	6047:7074
6048:7068	6048:7069	6048:7070	6048:7071	6048:7072	6048:7073	6048:7074
6049:7068	6049:7069	6049:7070	6049:7071	6049:7072	6049:7073	6049:7074
6050:7068	6050:7069	6050:7070	6050:7071	6050:7072	6050:7073	6050:7074
6051:7068	6051:7069	6051:7070	6051:7071	6051:7072	6051:7073	6051:7074
6052:7068	6052:7069	6052:7070	6052:7071	6052:7072	6052:7073	6052:7074
6053:7068	6053:7069	6053:7070	6053:7071	6053:7072	6053:7073	6053:7074
6054:7068	6054:7069	6054:7070	6054:7071	6054:7072	6054:7073	6054:7074

[0282]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6055:7068	6055:7069	6055:7070	6055:7071	6055:7072	6055:7073	6055:7074
6056:7068	6056:7069	6056:7070	6056:7071	6056:7072	6056:7073	6056:7074
6057:7068	6057:7069	6057:7070	6057:7071	6057:7072	6057:7073	6057:7074
6058:7068	6058:7069	6058:7070	6058:7071	6058:7072	6058:7073	6058:7074
6059:7068	6059:7069	6059:7070	6059:7071	6059:7072	6059:7073	6059:7074
6060:7068	6060:7069	6060:7070	6060:7071	6060:7072	6060:7073	6060:7074
6041:7075	6041:7076	6041:7077				
6042:7075	6042:7076	6042:7077	6061:7000	6061:7001	6061:7002	6061:7003
6043:7075	6043:7076	6043:7077	6062:7000	6062:7001	6062:7002	6062:7003
6044:7075	6044:7076	6044:7077	6063:7000	6063:7001	6063:7002	6063:7003
6045:7075	6045:7076	6045:7077	6064:7000	6064:7001	6064:7002	6064:7003
6046:7075	6046:7076	6046:7077	6065:7000	6065:7001	6065:7002	6065:7003
6047:7075	6047:7076	6047:7077	6066:7000	6066:7001	6066:7002	6066:7003
6048:7075	6048:7076	6048:7077	6067:7000	6067:7001	6067:7002	6067:7003
6049:7075	6049:7076	6049:7077	6068:7000	6068:7001	6068:7002	6068:7003
6050:7075	6050:7076	6050:7077	6069:7000	6069:7001	6069:7002	6069:7003
6051:7075	6051:7076	6051:7077	6070:7000	6070:7001	6070:7002	6070:7003
6052:7075	6052:7076	6052:7077	6071:7000	6071:7001	6071:7002	6071:7003
6053:7075	6053:7076	6053:7077	6072:7000	6072:7001	6072:7002	6072:7003
6054:7075	6054:7076	6054:7077	6073:7000	6073:7001	6073:7002	6073:7003
6055:7075	6055:7076	6055:7077	6074:7000	6074:7001	6074:7002	6074:7003
6056:7075	6056:7076	6056:7077	6075:7000	6075:7001	6075:7002	6075:7003
6057:7075	6057:7076	6057:7077	6076:7000	6076:7001	6076:7002	6076:7003
6058:7075	6058:7076	6058:7077	6077:7000	6077:7001	6077:7002	6077:7003
6059:7075	6059:7076	6059:7077	6078:7000	6078:7001	6078:7002	6078:7003
6060:7075	6060:7076	6060:7077				
6061:7004	6061:7005	6061:7006	6061:7007	6061:7008	6061:7009	6061:7010
6062:7004	6062:7005	6062:7006	6062:7007	6062:7008	6062:7009	6062:7010
6063:7004	6063:7005	6063:7006	6063:7007	6063:7008	6063:7009	6063:7010
6064:7004	6064:7005	6064:7006	6064:7007	6064:7008	6064:7009	6064:7010
6065:7004	6065:7005	6065:7006	6065:7007	6065:7008	6065:7009	6065:7010
6066:7004	6066:7005	6066:7006	6066:7007	6066:7008	6066:7009	6066:7010
6067:7004	6067:7005	6067:7006	6067:7007	6067:7008	6067:7009	6067:7010
6068:7004	6068:7005	6068:7006	6068:7007	6068:7008	6068:7009	6068:7010
6069:7004	6069:7005	6069:7006	6069:7007	6069:7008	6069:7009	6069:7010
6070:7004	6070:7005	6070:7006	6070:7007	6070:7008	6070:7009	6070:7010
6071:7004	6071:7005	6071:7006	6071:7007	6071:7008	6071:7009	6071:7010
6072:7004	6072:7005	6072:7006	6072:7007	6072:7008	6072:7009	6072:7010
6073:7004	6073:7005	6073:7006	6073:7007	6073:7008	6073:7009	6073:7010
6074:7004	6074:7005	6074:7006	6074:7007	6074:7008	6074:7009	6074:7010
6075:7004	6075:7005	6075:7006	6075:7007	6075:7008	6075:7009	6075:7010
6076:7004	6076:7005	6076:7006	6076:7007	6076:7008	6076:7009	6076:7010
6077:7004	6077:7005	6077:7006	6077:7007	6077:7008	6077:7009	6077:7010
6078:7004	6078:7005	6078:7006	6078:7007	6078:7008	6078:7009	6078:7010
6061:7011	6061:7012	6061:7013	6061:7014	6061:7015	6061:7016	6061:7017
6062:7011	6062:7012	6062:7013	6062:7014	6062:7015	6062:7016	6062:7017
6063:7011	6063:7012	6063:7013	6063:7014	6063:7015	6063:7016	6063:7017
6064:7011	6064:7012	6064:7013	6064:7014	6064:7015	6064:7016	6064:7017
6065:7011	6065:7012	6065:7013	6065:7014	6065:7015	6065:7016	6065:7017

[0283]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6066:7011	6066:7012	6066:7013	6066:7014	6066:7015	6066:7016	6066:7017
6067:7011	6067:7012	6067:7013	6067:7014	6067:7015	6067:7016	6067:7017
6068:7011	6068:7012	6068:7013	6068:7014	6068:7015	6068:7016	6068:7017
6069:7011	6069:7012	6069:7013	6069:7014	6069:7015	6069:7016	6069:7017
6070:7011	6070:7012	6070:7013	6070:7014	6070:7015	6070:7016	6070:7017
6071:7011	6071:7012	6071:7013	6071:7014	6071:7015	6071:7016	6071:7017
6072:7011	6072:7012	6072:7013	6072:7014	6072:7015	6072:7016	6072:7017
6073:7011	6073:7012	6073:7013	6073:7014	6073:7015	6073:7016	6073:7017
6074:7011	6074:7012	6074:7013	6074:7014	6074:7015	6074:7016	6074:7017
6075:7011	6075:7012	6075:7013	6075:7014	6075:7015	6075:7016	6075:7017
6076:7011	6076:7012	6076:7013	6076:7014	6076:7015	6076:7016	6076:7017
6077:7011	6077:7012	6077:7013	6077:7014	6077:7015	6077:7016	6077:7017
6078:7011	6078:7012	6078:7013	6078:7014	6078:7015	6078:7016	6078:7017
6061:7018	6061:7019	6061:7020	6061:7021	6061:7022	6061:7023	6061:7024
6062:7018	6062:7019	6062:7020	6062:7021	6062:7022	6062:7023	6062:7024
6063:7018	6063:7019	6063:7020	6063:7021	6063:7022	6063:7023	6063:7024
6064:7018	6064:7019	6064:7020	6064:7021	6064:7022	6064:7023	6064:7024
6065:7018	6065:7019	6065:7020	6065:7021	6065:7022	6065:7023	6065:7024
6066:7018	6066:7019	6066:7020	6066:7021	6066:7022	6066:7023	6066:7024
6067:7018	6067:7019	6067:7020	6067:7021	6067:7022	6067:7023	6067:7024
6068:7018	6068:7019	6068:7020	6068:7021	6068:7022	6068:7023	6068:7024
6069:7018	6069:7019	6069:7020	6069:7021	6069:7022	6069:7023	6069:7024
6070:7018	6070:7019	6070:7020	6070:7021	6070:7022	6070:7023	6070:7024
6071:7018	6071:7019	6071:7020	6071:7021	6071:7022	6071:7023	6071:7024
6072:7018	6072:7019	6072:7020	6072:7021	6072:7022	6072:7023	6072:7024
6073:7018	6073:7019	6073:7020	6073:7021	6073:7022	6073:7023	6073:7024
6074:7018	6074:7019	6074:7020	6074:7021	6074:7022	6074:7023	6074:7024
6075:7018	6075:7019	6075:7020	6075:7021	6075:7022	6075:7023	6075:7024
6076:7018	6076:7019	6076:7020	6076:7021	6076:7022	6076:7023	6076:7024
6077:7018	6077:7019	6077:7020	6077:7021	6077:7022	6077:7023	6077:7024
6078:7018	6078:7019	6078:7020	6078:7021	6078:7022	6078:7023	6078:7024
6061:7025	6061:7026	6061:7027	6061:7028	6061:7029	6061:7030	6061:7031
6062:7025	6062:7026	6062:7027	6062:7028	6062:7029	6062:7030	6062:7031
6063:7025	6063:7026	6063:7027	6063:7028	6063:7029	6063:7030	6063:7031
6064:7025	6064:7026	6064:7027	6064:7028	6064:7029	6064:7030	6064:7031
6065:7025	6065:7026	6065:7027	6065:7028	6065:7029	6065:7030	6065:7031
6066:7025	6066:7026	6066:7027	6066:7028	6066:7029	6066:7030	6066:7031
6067:7025	6067:7026	6067:7027	6067:7028	6067:7029	6067:7030	6067:7031
6068:7025	6068:7026	6068:7027	6068:7028	6068:7029	6068:7030	6068:7031
6069:7025	6069:7026	6069:7027	6069:7028	6069:7029	6069:7030	6069:7031
6070:7025	6070:7026	6070:7027	6070:7028	6070:7029	6070:7030	6070:7031
6071:7025	6071:7026	6071:7027	6071:7028	6071:7029	6071:7030	6071:7031
6072:7025	6072:7026	6072:7027	6072:7028	6072:7029	6072:7030	6072:7031
6073:7025	6073:7026	6073:7027	6073:7028	6073:7029	6073:7030	6073:7031
6074:7025	6074:7026	6074:7027	6074:7028	6074:7029	6074:7030	6074:7031
6075:7025	6075:7026	6075:7027	6075:7028	6075:7029	6075:7030	6075:7031
6076:7025	6076:7026	6076:7027	6076:7028	6076:7029	6076:7030	6076:7031
6077:7025	6077:7026	6077:7027	6077:7028	6077:7029	6077:7030	6077:7031
6078:7025	6078:7026	6078:7027	6078:7028	6078:7029	6078:7030	6078:7031

[0284]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6061:7032	6061:7033	6061:7034	6061:7035	6061:7036	6061:7037	6061:7038
6062:7032	6062:7033	6062:7034	6062:7035	6062:7036	6062:7037	6062:7038
6063:7032	6063:7033	6063:7034	6063:7035	6063:7036	6063:7037	6063:7038
6064:7032	6064:7033	6064:7034	6064:7035	6064:7036	6064:7037	6064:7038
6065:7032	6065:7033	6065:7034	6065:7035	6065:7036	6065:7037	6065:7038
6066:7032	6066:7033	6066:7034	6066:7035	6066:7036	6066:7037	6066:7038
6067:7032	6067:7033	6067:7034	6067:7035	6067:7036	6067:7037	6067:7038
6068:7032	6068:7033	6068:7034	6068:7035	6068:7036	6068:7037	6068:7038
6069:7032	6069:7033	6069:7034	6069:7035	6069:7036	6069:7037	6069:7038
6070:7032	6070:7033	6070:7034	6070:7035	6070:7036	6070:7037	6070:7038
6071:7032	6071:7033	6071:7034	6071:7035	6071:7036	6071:7037	6071:7038
6072:7032	6072:7033	6072:7034	6072:7035	6072:7036	6072:7037	6072:7038
6073:7032	6073:7033	6073:7034	6073:7035	6073:7036	6073:7037	6073:7038
6074:7032	6074:7033	6074:7034	6074:7035	6074:7036	6074:7037	6074:7038
6075:7032	6075:7033	6075:7034	6075:7035	6075:7036	6075:7037	6075:7038
6076:7032	6076:7033	6076:7034	6076:7035	6076:7036	6076:7037	6076:7038
6077:7032	6077:7033	6077:7034	6077:7035	6077:7036	6077:7037	6077:7038
6078:7032	6078:7033	6078:7034	6078:7035	6078:7036	6078:7037	6078:7038
6061:7039	6061:7040	6061:7041	6061:7042	6061:7043	6061:7044	6061:7045
6062:7039	6062:7040	6062:7041	6062:7042	6062:7043	6062:7044	6062:7045
6063:7039	6063:7040	6063:7041	6063:7042	6063:7043	6063:7044	6063:7045
6064:7039	6064:7040	6064:7041	6064:7042	6064:7043	6064:7044	6064:7045
6065:7039	6065:7040	6065:7041	6065:7042	6065:7043	6065:7044	6065:7045
6066:7039	6066:7040	6066:7041	6066:7042	6066:7043	6066:7044	6066:7045
6067:7039	6067:7040	6067:7041	6067:7042	6067:7043	6067:7044	6067:7045
6068:7039	6068:7040	6068:7041	6068:7042	6068:7043	6068:7044	6068:7045
6069:7039	6069:7040	6069:7041	6069:7042	6069:7043	6069:7044	6069:7045
6070:7039	6070:7040	6070:7041	6070:7042	6070:7043	6070:7044	6070:7045
6071:7039	6071:7040	6071:7041	6071:7042	6071:7043	6071:7044	6071:7045
6072:7039	6072:7040	6072:7041	6072:7042	6072:7043	6072:7044	6072:7045
6073:7039	6073:7040	6073:7041	6073:7042	6073:7043	6073:7044	6073:7045
6074:7039	6074:7040	6074:7041	6074:7042	6074:7043	6074:7044	6074:7045
6075:7039	6075:7040	6075:7041	6075:7042	6075:7043	6075:7044	6075:7045
6076:7039	6076:7040	6076:7041	6076:7042	6076:7043	6076:7044	6076:7045
6077:7039	6077:7040	6077:7041	6077:7042	6077:7043	6077:7044	6077:7045
6078:7039	6078:7040	6078:7041	6078:7042	6078:7043	6078:7044	6078:7045
6061:7046	6061:7047	6061:7048	6061:7049	6061:7050	6061:7051	6061:7052
6062:7046	6062:7047	6062:7048	6062:7049	6062:7050	6062:7051	6062:7052
6063:7046	6063:7047	6063:7048	6063:7049	6063:7050	6063:7051	6063:7052
6064:7046	6064:7047	6064:7048	6064:7049	6064:7050	6064:7051	6064:7052
6065:7046	6065:7047	6065:7048	6065:7049	6065:7050	6065:7051	6065:7052
6066:7046	6066:7047	6066:7048	6066:7049	6066:7050	6066:7051	6066:7052
6067:7046	6067:7047	6067:7048	6067:7049	6067:7050	6067:7051	6067:7052
6068:7046	6068:7047	6068:7048	6068:7049	6068:7050	6068:7051	6068:7052
6069:7046	6069:7047	6069:7048	6069:7049	6069:7050	6069:7051	6069:7052
6070:7046	6070:7047	6070:7048	6070:7049	6070:7050	6070:7051	6070:7052
6071:7046	6071:7047	6071:7048	6071:7049	6071:7050	6071:7051	6071:7052
6072:7046	6072:7047	6072:7048	6072:7049	6072:7050	6072:7051	6072:7052
6073:7046	6073:7047	6073:7048	6073:7049	6073:7050	6073:7051	6073:7052

[0285]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6074:7046	6074:7047	6074:7048	6074:7049	6074:7050	6074:7051	6074:7052
6075:7046	6075:7047	6075:7048	6075:7049	6075:7050	6075:7051	6075:7052
6076:7046	6076:7047	6076:7048	6076:7049	6076:7050	6076:7051	6076:7052
6077:7046	6077:7047	6077:7048	6077:7049	6077:7050	6077:7051	6077:7052
6078:7046	6078:7047	6078:7048	6078:7049	6078:7050	6078:7051	6078:7052
6061:7053	6061:7054	6061:7055	6061:7056	6061:7057	6061:7058	6061:7059
6062:7053	6062:7054	6062:7055	6062:7056	6062:7057	6062:7058	6062:7059
6063:7053	6063:7054	6063:7055	6063:7056	6063:7057	6063:7058	6063:7059
6064:7053	6064:7054	6064:7055	6064:7056	6064:7057	6064:7058	6064:7059
6065:7053	6065:7054	6065:7055	6065:7056	6065:7057	6065:7058	6065:7059
6066:7053	6066:7054	6066:7055	6066:7056	6066:7057	6066:7058	6066:7059
6067:7053	6067:7054	6067:7055	6067:7056	6067:7057	6067:7058	6067:7059
6068:7053	6068:7054	6068:7055	6068:7056	6068:7057	6068:7058	6068:7059
6069:7053	6069:7054	6069:7055	6069:7056	6069:7057	6069:7058	6069:7059
6070:7053	6070:7054	6070:7055	6070:7056	6070:7057	6070:7058	6070:7059
6071:7053	6071:7054	6071:7055	6071:7056	6071:7057	6071:7058	6071:7059
6072:7053	6072:7054	6072:7055	6072:7056	6072:7057	6072:7058	6072:7059
6073:7053	6073:7054	6073:7055	6073:7056	6073:7057	6073:7058	6073:7059
6074:7053	6074:7054	6074:7055	6074:7056	6074:7057	6074:7058	6074:7059
6075:7053	6075:7054	6075:7055	6075:7056	6075:7057	6075:7058	6075:7059
6076:7053	6076:7054	6076:7055	6076:7056	6076:7057	6076:7058	6076:7059
6077:7053	6077:7054	6077:7055	6077:7056	6077:7057	6077:7058	6077:7059
6078:7053	6078:7054	6078:7055	6078:7056	6078:7057	6078:7058	6078:7059
6061:7060	6061:7061	6061:7062	6061:7063	6061:7064	6061:7065	6061:7066
6062:7060	6062:7061	6062:7062	6062:7063	6062:7064	6062:7065	6062:7066
6063:7060	6063:7061	6063:7062	6063:7063	6063:7064	6063:7065	6063:7066
6064:7060	6064:7061	6064:7062	6064:7063	6064:7064	6064:7065	6064:7066
6065:7060	6065:7061	6065:7062	6065:7063	6065:7064	6065:7065	6065:7066
6066:7060	6066:7061	6066:7062	6066:7063	6066:7064	6066:7065	6066:7066
6067:7060	6067:7061	6067:7062	6067:7063	6067:7064	6067:7065	6067:7066
6068:7060	6068:7061	6068:7062	6068:7063	6068:7064	6068:7065	6068:7066
6069:7060	6069:7061	6069:7062	6069:7063	6069:7064	6069:7065	6069:7066
6070:7060	6070:7061	6070:7062	6070:7063	6070:7064	6070:7065	6070:7066
6071:7060	6071:7061	6071:7062	6071:7063	6071:7064	6071:7065	6071:7066
6072:7060	6072:7061	6072:7062	6072:7063	6072:7064	6072:7065	6072:7066
6073:7060	6073:7061	6073:7062	6073:7063	6073:7064	6073:7065	6073:7066
6074:7060	6074:7061	6074:7062	6074:7063	6074:7064	6074:7065	6074:7066
6075:7060	6075:7061	6075:7062	6075:7063	6075:7064	6075:7065	6075:7066
6076:7060	6076:7061	6076:7062	6076:7063	6076:7064	6076:7065	6076:7066
6077:7060	6077:7061	6077:7062	6077:7063	6077:7064	6077:7065	6077:7066
6078:7060	6078:7061	6078:7062	6078:7063	6078:7064	6078:7065	6078:7066
6061:7067	6061:7068	6061:7069	6061:7070	6061:7071	6061:7072	6061:7073
6062:7067	6062:7068	6062:7069	6062:7070	6062:7071	6062:7072	6062:7073
6063:7067	6063:7068	6063:7069	6063:7070	6063:7071	6063:7072	6063:7073
6064:7067	6064:7068	6064:7069	6064:7070	6064:7071	6064:7072	6064:7073
6065:7067	6065:7068	6065:7069	6065:7070	6065:7071	6065:7072	6065:7073
6066:7067	6066:7068	6066:7069	6066:7070	6066:7071	6066:7072	6066:7073
6067:7067	6067:7068	6067:7069	6067:7070	6067:7071	6067:7072	6067:7073
6068:7067	6068:7068	6068:7069	6068:7070	6068:7071	6068:7072	6068:7073

[0286]

X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y	X:Y
6069:7067	6069:7068	6069:7069	6069:7070	6069:7071	6069:7072	6069:7073
6070:7067	6070:7068	6070:7069	6070:7070	6070:7071	6070:7072	6070:7073
6071:7067	6071:7068	6071:7069	6071:7070	6071:7071	6071:7072	6071:7073
6072:7067	6072:7068	6072:7069	6072:7070	6072:7071	6072:7072	6072:7073
6073:7067	6073:7068	6073:7069	6073:7070	6073:7071	6073:7072	6073:7073
6074:7067	6074:7068	6074:7069	6074:7070	6074:7071	6074:7072	6074:7073
6075:7067	6075:7068	6075:7069	6075:7070	6075:7071	6075:7072	6075:7073
6076:7067	6076:7068	6076:7069	6076:7070	6076:7071	6076:7072	6076:7073
6077:7067	6077:7068	6077:7069	6077:7070	6077:7071	6077:7072	6077:7073
6078:7067	6078:7068	6078:7069	6078:7070	6078:7071	6078:7072	6078:7073
6061:7074	6061:7075	6061:7076	6061:7077	--	--	--
6062:7074	6062:7075	6062:7076	6062:7077			
6063:7074	6063:7075	6063:7076	6063:7077			
6064:7074	6064:7075	6064:7076	6064:7077			
6065:7074	6065:7075	6065:7076	6065:7077			
6066:7074	6066:7075	6066:7076	6066:7077			
6067:7074	6067:7075	6067:7076	6067:7077			
6068:7074	6068:7075	6068:7076	6068:7077			
6069:7074	6069:7075	6069:7076	6069:7077			
6070:7074	6070:7075	6070:7076	6070:7077			
6071:7074	6071:7075	6071:7076	6071:7077			
6072:7074	6072:7075	6072:7076	6072:7077			
6073:7074	6073:7075	6073:7076	6073:7077			
6074:7074	6074:7075	6074:7076	6074:7077			
6075:7074	6075:7075	6075:7076	6075:7077			
6076:7074	6076:7075	6076:7076	6076:7077			
6077:7074	6077:7075	6077:7076	6077:7077			
6078:7074	6078:7075	6078:7076	6078:7077			

[0287] 表C:化合物X与化合物Y的组合的实例。

[0288]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 8000	6000 : 8001	6000 : 8002	6000 : 8003	6000 : 8004	6000 : 8005
6001 : 8000	6001 : 8001	6001 : 8002	6001 : 8003	6001 : 8004	6001 : 8005
6002 : 8000	6002 : 8001	6002 : 8002	6002 : 8003	6002 : 8004	6002 : 8005
6003 : 8000	6003 : 8001	6003 : 8002	6003 : 8003	6003 : 8004	6003 : 8005
6004 : 8000	6004 : 8001	6004 : 8002	6004 : 8003	6004 : 8004	6004 : 8005
6005 : 8000	6005 : 8001	6005 : 8002	6005 : 8003	6005 : 8004	6005 : 8005
6006 : 8000	6006 : 8001	6006 : 8002	6006 : 8003	6006 : 8004	6006 : 8005
6007 : 8000	6007 : 8001	6007 : 8002	6007 : 8003	6007 : 8004	6007 : 8005
6008 : 8000	6008 : 8001	6008 : 8002	6008 : 8003	6008 : 8004	6008 : 8005
6009 : 8000	6009 : 8001	6009 : 8002	6009 : 8003	6009 : 8004	6009 : 8005
6010 : 8000	6010 : 8001	6010 : 8002	6010 : 8003	6010 : 8004	6010 : 8005
6011 : 8000	6011 : 8001	6011 : 8002	6011 : 8003	6011 : 8004	6011 : 8005
6012 : 8000	6012 : 8001	6012 : 8002	6012 : 8003	6012 : 8004	6012 : 8005
6013 : 8000	6013 : 8001	6013 : 8002	6013 : 8003	6013 : 8004	6013 : 8005
6014 : 8000	6014 : 8001	6014 : 8002	6014 : 8003	6014 : 8004	6014 : 8005
6015 : 8000	6015 : 8001	6015 : 8002	6015 : 8003	6015 : 8004	6015 : 8005
6016 : 8000	6016 : 8001	6016 : 8002	6016 : 8003	6016 : 8004	6016 : 8005
6017 : 8000	6017 : 8001	6017 : 8002	6017 : 8003	6017 : 8004	6017 : 8005
6018 : 8000	6018 : 8001	6018 : 8002	6018 : 8003	6018 : 8004	6018 : 8005
6019 : 8000	6019 : 8001	6019 : 8002	6019 : 8003	6019 : 8004	6019 : 8005
6020 : 8000	6020 : 8001	6020 : 8002	6020 : 8003	6020 : 8004	6020 : 8005
6000 : 8006	6000 : 8007	6000 : 8008	6000 : 8009	6000 : 8010	6000 : 8011
6001 : 8006	6001 : 8007	6001 : 8008	6001 : 8009	6001 : 8010	6001 : 8011
6002 : 8006	6002 : 8007	6002 : 8008	6002 : 8009	6002 : 8010	6002 : 8011
6003 : 8006	6003 : 8007	6003 : 8008	6003 : 8009	6003 : 8010	6003 : 8011
6004 : 8006	6004 : 8007	6004 : 8008	6004 : 8009	6004 : 8010	6004 : 8011
6005 : 8006	6005 : 8007	6005 : 8008	6005 : 8009	6005 : 8010	6005 : 8011
6006 : 8006	6006 : 8007	6006 : 8008	6006 : 8009	6006 : 8010	6006 : 8011
6007 : 8006	6007 : 8007	6007 : 8008	6007 : 8009	6007 : 8010	6007 : 8011
6008 : 8006	6008 : 8007	6008 : 8008	6008 : 8009	6008 : 8010	6008 : 8011
6009 : 8006	6009 : 8007	6009 : 8008	6009 : 8009	6009 : 8010	6009 : 8011
6010 : 8006	6010 : 8007	6010 : 8008	6010 : 8009	6010 : 8010	6010 : 8011
6011 : 8006	6011 : 8007	6011 : 8008	6011 : 8009	6011 : 8010	6011 : 8011
6012 : 8006	6012 : 8007	6012 : 8008	6012 : 8009	6012 : 8010	6012 : 8011
6013 : 8006	6013 : 8007	6013 : 8008	6013 : 8009	6013 : 8010	6013 : 8011
6014 : 8006	6014 : 8007	6014 : 8008	6014 : 8009	6014 : 8010	6014 : 8011
6015 : 8006	6015 : 8007	6015 : 8008	6015 : 8009	6015 : 8010	6015 : 8011
6016 : 8006	6016 : 8007	6016 : 8008	6016 : 8009	6016 : 8010	6016 : 8011
6017 : 8006	6017 : 8007	6017 : 8008	6017 : 8009	6017 : 8010	6017 : 8011
6018 : 8006	6018 : 8007	6018 : 8008	6018 : 8009	6018 : 8010	6018 : 8011
6019 : 8006	6019 : 8007	6019 : 8008	6019 : 8009	6019 : 8010	6019 : 8011
6020 : 8006	6020 : 8007	6020 : 8008	6020 : 8009	6020 : 8010	6020 : 8011

[0289]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 8012	6021 : 8000	6021 : 8001	6021 : 8002	6021 : 8003	6021 : 8004
6001 : 8012	6022 : 8000	6022 : 8001	6022 : 8002	6022 : 8003	6022 : 8004
6002 : 8012	6023 : 8000	6023 : 8001	6023 : 8002	6023 : 8003	6023 : 8004
6003 : 8012	6024 : 8000	6024 : 8001	6024 : 8002	6024 : 8003	6024 : 8004
6004 : 8012	6025 : 8000	6025 : 8001	6025 : 8002	6025 : 8003	6025 : 8004
6005 : 8012	6026 : 8000	6026 : 8001	6026 : 8002	6026 : 8003	6026 : 8004
6006 : 8012	6027 : 8000	6027 : 8001	6027 : 8002	6027 : 8003	6027 : 8004
6007 : 8012	6028 : 8000	6028 : 8001	6028 : 8002	6028 : 8003	6028 : 8004
6008 : 8012	6029 : 8000	6029 : 8001	6029 : 8002	6029 : 8003	6029 : 8004
6009 : 8012	6030 : 8000	6030 : 8001	6030 : 8002	6030 : 8003	6030 : 8004
6010 : 8012	6031 : 8000	6031 : 8001	6031 : 8002	6031 : 8003	6031 : 8004
6011 : 8012	6032 : 8000	6032 : 8001	6032 : 8002	6032 : 8003	6032 : 8004
6012 : 8012	6033 : 8000	6033 : 8001	6033 : 8002	6033 : 8003	6033 : 8004
6013 : 8012	6034 : 8000	6034 : 8001	6034 : 8002	6034 : 8003	6034 : 8004
6014 : 8012	6035 : 8000	6035 : 8001	6035 : 8002	6035 : 8003	6035 : 8004
6015 : 8012	6036 : 8000	6036 : 8001	6036 : 8002	6036 : 8003	6036 : 8004
6016 : 8012	6037 : 8000	6037 : 8001	6037 : 8002	6037 : 8003	6037 : 8004
6017 : 8012	6038 : 8000	6038 : 8001	6038 : 8002	6038 : 8003	6038 : 8004
6018 : 8012	6039 : 8000	6039 : 8001	6039 : 8002	6039 : 8003	6039 : 8004
6019 : 8012	6040 : 8000	6040 : 8001	6040 : 8002	6040 : 8003	6040 : 8004
6020 : 8012					
6021 : 8005	6021 : 8006	6021 : 8007	6021 : 8008	6021 : 8009	6021 : 8010
6022 : 8005	6022 : 8006	6022 : 8007	6022 : 8008	6022 : 8009	6022 : 8010
6023 : 8005	6023 : 8006	6023 : 8007	6023 : 8008	6023 : 8009	6023 : 8010
6024 : 8005	6024 : 8006	6024 : 8007	6024 : 8008	6024 : 8009	6024 : 8010
6025 : 8005	6025 : 8006	6025 : 8007	6025 : 8008	6025 : 8009	6025 : 8010
6026 : 8005	6026 : 8006	6026 : 8007	6026 : 8008	6026 : 8009	6026 : 8010
6027 : 8005	6027 : 8006	6027 : 8007	6027 : 8008	6027 : 8009	6027 : 8010
6028 : 8005	6028 : 8006	6028 : 8007	6028 : 8008	6028 : 8009	6028 : 8010
6029 : 8005	6029 : 8006	6029 : 8007	6029 : 8008	6029 : 8009	6029 : 8010
6030 : 8005	6030 : 8006	6030 : 8007	6030 : 8008	6030 : 8009	6030 : 8010
6031 : 8005	6031 : 8006	6031 : 8007	6031 : 8008	6031 : 8009	6031 : 8010
6032 : 8005	6032 : 8006	6032 : 8007	6032 : 8008	6032 : 8009	6032 : 8010
6033 : 8005	6033 : 8006	6033 : 8007	6033 : 8008	6033 : 8009	6033 : 8010
6034 : 8005	6034 : 8006	6034 : 8007	6034 : 8008	6034 : 8009	6034 : 8010
6035 : 8005	6035 : 8006	6035 : 8007	6035 : 8008	6035 : 8009	6035 : 8010
6036 : 8005	6036 : 8006	6036 : 8007	6036 : 8008	6036 : 8009	6036 : 8010
6037 : 8005	6037 : 8006	6037 : 8007	6037 : 8008	6037 : 8009	6037 : 8010
6038 : 8005	6038 : 8006	6038 : 8007	6038 : 8008	6038 : 8009	6038 : 8010
6039 : 8005	6039 : 8006	6039 : 8007	6039 : 8008	6039 : 8009	6039 : 8010
6040 : 8005	6040 : 8006	6040 : 8007	6040 : 8008	6040 : 8009	6040 : 8010

[0290]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6021 : 8011	6021 : 8012	6041 : 8000	6041 : 8001	6041 : 8002	6041 : 8003
6022 : 8011	6022 : 8012	6042 : 8000	6042 : 8001	6042 : 8002	6042 : 8003
6023 : 8011	6023 : 8012	6043 : 8000	6043 : 8001	6043 : 8002	6043 : 8003
6024 : 8011	6024 : 8012	6044 : 8000	6044 : 8001	6044 : 8002	6044 : 8003
6025 : 8011	6025 : 8012	6045 : 8000	6045 : 8001	6045 : 8002	6045 : 8003
6026 : 8011	6026 : 8012	6046 : 8000	6046 : 8001	6046 : 8002	6046 : 8003
6027 : 8011	6027 : 8012	6047 : 8000	6047 : 8001	6047 : 8002	6047 : 8003
6028 : 8011	6028 : 8012	6048 : 8000	6048 : 8001	6048 : 8002	6048 : 8003
6029 : 8011	6029 : 8012	6049 : 8000	6049 : 8001	6049 : 8002	6049 : 8003
6030 : 8011	6030 : 8012	6050 : 8000	6050 : 8001	6050 : 8002	6050 : 8003
6031 : 8011	6031 : 8012	6051 : 8000	6051 : 8001	6051 : 8002	6051 : 8003
6032 : 8011	6032 : 8012	6052 : 8000	6052 : 8001	6052 : 8002	6052 : 8003
6033 : 8011	6033 : 8012	6053 : 8000	6053 : 8001	6053 : 8002	6053 : 8003
6034 : 8011	6034 : 8012	6054 : 8000	6054 : 8001	6054 : 8002	6054 : 8003
6035 : 8011	6035 : 8012	6055 : 8000	6055 : 8001	6055 : 8002	6055 : 8003
6036 : 8011	6036 : 8012	6056 : 8000	6056 : 8001	6056 : 8002	6056 : 8003
6037 : 8011	6037 : 8012	6057 : 8000	6057 : 8001	6057 : 8002	6057 : 8003
6038 : 8011	6038 : 8012	6058 : 8000	6058 : 8001	6058 : 8002	6058 : 8003
6039 : 8011	6039 : 8012	6059 : 8000	6059 : 8001	6059 : 8002	6059 : 8003
6040 : 8011	6040 : 8012	6060 : 8000	6060 : 8001	6060 : 8002	6060 : 8003
6041 : 8004	6041 : 8005	6041 : 8006	6041 : 8007	6041 : 8008	6041 : 8009
6042 : 8004	6042 : 8005	6042 : 8006	6042 : 8007	6042 : 8008	6042 : 8009
6043 : 8004	6043 : 8005	6043 : 8006	6043 : 8007	6043 : 8008	6043 : 8009
6044 : 8004	6044 : 8005	6044 : 8006	6044 : 8007	6044 : 8008	6044 : 8009
6045 : 8004	6045 : 8005	6045 : 8006	6045 : 8007	6045 : 8008	6045 : 8009
6046 : 8004	6046 : 8005	6046 : 8006	6046 : 8007	6046 : 8008	6046 : 8009
6047 : 8004	6047 : 8005	6047 : 8006	6047 : 8007	6047 : 8008	6047 : 8009
6048 : 8004	6048 : 8005	6048 : 8006	6048 : 8007	6048 : 8008	6048 : 8009
6049 : 8004	6049 : 8005	6049 : 8006	6049 : 8007	6049 : 8008	6049 : 8009
6050 : 8004	6050 : 8005	6050 : 8006	6050 : 8007	6050 : 8008	6050 : 8009
6051 : 8004	6051 : 8005	6051 : 8006	6051 : 8007	6051 : 8008	6051 : 8009
6052 : 8004	6052 : 8005	6052 : 8006	6052 : 8007	6052 : 8008	6052 : 8009
6053 : 8004	6053 : 8005	6053 : 8006	6053 : 8007	6053 : 8008	6053 : 8009
6054 : 8004	6054 : 8005	6054 : 8006	6054 : 8007	6054 : 8008	6054 : 8009
6055 : 8004	6055 : 8005	6055 : 8006	6055 : 8007	6055 : 8008	6055 : 8009
6056 : 8004	6056 : 8005	6056 : 8006	6056 : 8007	6056 : 8008	6056 : 8009
6057 : 8004	6057 : 8005	6057 : 8006	6057 : 8007	6057 : 8008	6057 : 8009
6058 : 8004	6058 : 8005	6058 : 8006	6058 : 8007	6058 : 8008	6058 : 8009
6059 : 8004	6059 : 8005	6059 : 8006	6059 : 8007	6059 : 8008	6059 : 8009
6060 : 8004	6060 : 8005	6060 : 8006	6060 : 8007	6060 : 8008	6060 : 8009

[0291]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6041 : 8010	6041 : 8011	6041 : 8012			
6042 : 8010	6042 : 8011	6042 : 8012	6061 : 8000	6061 : 8001	6061 : 8002
6043 : 8010	6043 : 8011	6043 : 8012	6062 : 8000	6062 : 8001	6062 : 8002
6044 : 8010	6044 : 8011	6044 : 8012	6063 : 8000	6063 : 8001	6063 : 8002
6045 : 8010	6045 : 8011	6045 : 8012	6064 : 8000	6064 : 8001	6064 : 8002
6046 : 8010	6046 : 8011	6046 : 8012	6065 : 8000	6065 : 8001	6065 : 8002
6047 : 8010	6047 : 8011	6047 : 8012	6066 : 8000	6066 : 8001	6066 : 8002
6048 : 8010	6048 : 8011	6048 : 8012	6067 : 8000	6067 : 8001	6067 : 8002
6049 : 8010	6049 : 8011	6049 : 8012	6068 : 8000	6068 : 8001	6068 : 8002
6050 : 8010	6050 : 8011	6050 : 8012	6069 : 8000	6069 : 8001	6069 : 8002
6051 : 8010	6051 : 8011	6051 : 8012	6070 : 8000	6070 : 8001	6070 : 8002
6052 : 8010	6052 : 8011	6052 : 8012	6071 : 8000	6071 : 8001	6071 : 8002
6053 : 8010	6053 : 8011	6053 : 8012	6072 : 8000	6072 : 8001	6072 : 8002
6054 : 8010	6054 : 8011	6054 : 8012	6073 : 8000	6073 : 8001	6073 : 8002
6055 : 8010	6055 : 8011	6055 : 8012	6074 : 8000	6074 : 8001	6074 : 8002
6056 : 8010	6056 : 8011	6056 : 8012	6075 : 8000	6075 : 8001	6075 : 8002
6057 : 8010	6057 : 8011	6057 : 8012	6076 : 8000	6076 : 8001	6076 : 8002
6058 : 8010	6058 : 8011	6058 : 8012	6077 : 8000	6077 : 8001	6077 : 8002
6059 : 8010	6059 : 8011	6059 : 8012	6078 : 8000	6078 : 8001	6078 : 8002
6060 : 8010	6060 : 8011	6060 : 8012			
6061 : 8003	6061 : 8004	6061 : 8005	6061 : 8006	6061 : 8007	6061 : 8008
6062 : 8003	6062 : 8004	6062 : 8005	6062 : 8006	6062 : 8007	6062 : 8008
6063 : 8003	6063 : 8004	6063 : 8005	6063 : 8006	6063 : 8007	6063 : 8008
6064 : 8003	6064 : 8004	6064 : 8005	6064 : 8006	6064 : 8007	6064 : 8008
6065 : 8003	6065 : 8004	6065 : 8005	6065 : 8006	6065 : 8007	6065 : 8008
6066 : 8003	6066 : 8004	6066 : 8005	6066 : 8006	6066 : 8007	6066 : 8008
6067 : 8003	6067 : 8004	6067 : 8005	6067 : 8006	6067 : 8007	6067 : 8008
6068 : 8003	6068 : 8004	6068 : 8005	6068 : 8006	6068 : 8007	6068 : 8008
6069 : 8003	6069 : 8004	6069 : 8005	6069 : 8006	6069 : 8007	6069 : 8008
6070 : 8003	6070 : 8004	6070 : 8005	6070 : 8006	6070 : 8007	6070 : 8008
6071 : 8003	6071 : 8004	6071 : 8005	6071 : 8006	6071 : 8007	6071 : 8008
6072 : 8003	6072 : 8004	6072 : 8005	6072 : 8006	6072 : 8007	6072 : 8008
6073 : 8003	6073 : 8004	6073 : 8005	6073 : 8006	6073 : 8007	6073 : 8008
6074 : 8003	6074 : 8004	6074 : 8005	6074 : 8006	6074 : 8007	6074 : 8008
6075 : 8003	6075 : 8004	6075 : 8005	6075 : 8006	6075 : 8007	6075 : 8008
6076 : 8003	6076 : 8004	6076 : 8005	6076 : 8006	6076 : 8007	6076 : 8008
6077 : 8003	6077 : 8004	6077 : 8005	6077 : 8006	6077 : 8007	6077 : 8008
6078 : 8003	6078 : 8004	6078 : 8005	6078 : 8006	6078 : 8007	6078 : 8008
6061 : 8009	6061 : 8010	6061 : 8011	6061 : 8012	--	--
6062 : 8009	6062 : 8010	6062 : 8011	6062 : 8012		
6063 : 8009	6063 : 8010	6063 : 8011	6063 : 8012		
6064 : 8009	6064 : 8010	6064 : 8011	6064 : 8012		
6065 : 8009	6065 : 8010	6065 : 8011	6065 : 8012		
6066 : 8009	6066 : 8010	6066 : 8011	6066 : 8012		
6067 : 8009	6067 : 8010	6067 : 8011	6067 : 8012		
6068 : 8009	6068 : 8010	6068 : 8011	6068 : 8012		
6069 : 8009	6069 : 8010	6069 : 8011	6069 : 8012		
6070 : 8009	6070 : 8010	6070 : 8011	6070 : 8012		
6071 : 8009	6071 : 8010	6071 : 8011	6071 : 8012		
6072 : 8009	6072 : 8010	6072 : 8011	6072 : 8012		
6073 : 8009	6073 : 8010	6073 : 8011	6073 : 8012		
6074 : 8009	6074 : 8010	6074 : 8011	6074 : 8012		
6075 : 8009	6075 : 8010	6075 : 8011	6075 : 8012		
6076 : 8009	6076 : 8010	6076 : 8011	6076 : 8012		
6077 : 8009	6077 : 8010	6077 : 8011	6077 : 8012		
6078 : 8009	6078 : 8010	6078 : 8011	6078 : 8012		

[0292] 表 D: 化合物 X 与化合物 Y 的组合的实例。

[0293]

X : Y	X : Y	X : Y	X : Y
6000 : 9000	6020 : 9000	6040 : 9000	6060 : 9000
6001 : 9000	6021 : 9000	6041 : 9000	6061 : 9000
6002 : 9000	6022 : 9000	6042 : 9000	6062 : 9000
6003 : 9000	6023 : 9000	6043 : 9000	6063 : 9000
6004 : 9000	6024 : 9000	6044 : 9000	6064 : 9000
6005 : 9000	6025 : 9000	6045 : 9000	6065 : 9000
6006 : 9000	6026 : 9000	6046 : 9000	6066 : 9000
6007 : 9000	6027 : 9000	6047 : 9000	6067 : 9000
6008 : 9000	6028 : 9000	6048 : 9000	6068 : 9000
6009 : 9000	6029 : 9000	6049 : 9000	6069 : 9000
6010 : 9000	6030 : 9000	6050 : 9000	6070 : 9000
6011 : 9000	6031 : 9000	6051 : 9000	6071 : 9000
6012 : 9000	6032 : 9000	6052 : 9000	6072 : 9000
6013 : 9000	6033 : 9000	6053 : 9000	6073 : 9000
6014 : 9000	6034 : 9000	6054 : 9000	6074 : 9000
6015 : 9000	6035 : 9000	6055 : 9000	6075 : 9000
6016 : 9000	6036 : 9000	6056 : 9000	6076 : 9000
6017 : 9000	6037 : 9000	6057 : 9000	6077 : 9000
6018 : 9000	6038 : 9000	6058 : 9000	6078 : 9000
6019 : 9000	6039 : 9000	6059 : 9000	

实施例

[0294] 在下列实施例中进一步详细公开另外的实施方案,所述实施例不意图以任何方式限制权利要求的范围。

[0295] 实施例 1

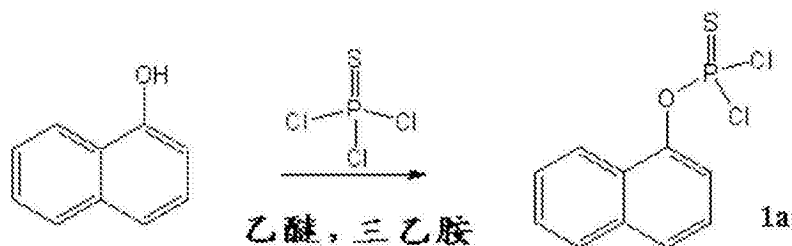
[0296] 试剂 1 和 2 的一般合成

[0297]



[0298] 步骤 1: 1-萘基氧基二氯硫代磷酸酯试剂 (1a) 的合成

[0299]

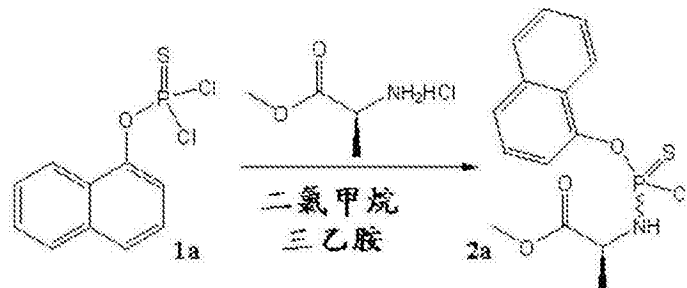


[0300] 将包含磁力搅拌棒的 500mL 圆底烧瓶填充硫代三氯化磷 (5.7g, 33.65mmol) 和 1-萘酚 (4.85g, 33.64mmol), 并加入 40mL 的乙醚。在氩气环境下, 将溶液在干冰 / 丙酮浴中冷却。在冷却 10 分钟后, 加入三乙胺 (4.7mL, 33.7mmol), 并且沉淀形成。使混合物升温

至环境温度,然后搅拌 2 天。将沉淀的三乙铵盐酸盐滤出,并使用乙醚洗涤两次。在减压下去除溶剂以留下的 9.8g 的混浊、淡黄色油状物形式的化合物 1a。将 1a 用于下一步骤而不进一步纯化。

[0301] 步骤 2 L-丙氨酸甲基酯衍生的 1-萘基氧基-氯硫代磷酸酯试剂 (2a) 的合成

[0302]

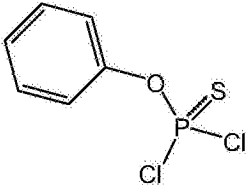
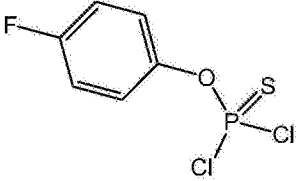
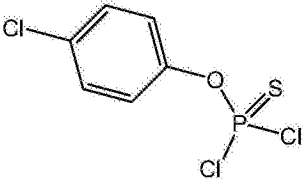
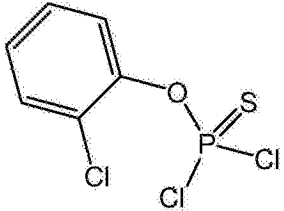
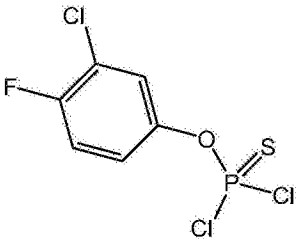


[0303] 向 250mL 包含 1-萘酚-二氯硫代磷酸酯试剂 1a (1.97g, 7.1mmol) 和 L-丙氨酸甲基酯盐酸盐 (0.99g, 7.1mmol) 的圆底烧瓶加入 50mL 的二氯甲烷。在氩气环境下,在水 / 冰温度下,加入三乙胺 (1mL, 7.2mmol)。使反应升温至环境温度,然后搅拌过夜。使用旋转蒸发仪去除溶剂。使用硅胶上的色谱纯化剩余物,并使用 20% 乙酸乙酯的己烷洗脱。获得粘稠油状物形式的产物 2a (1.0g)。³¹P NMR (CDCl₃, 64.78, 65.0) (约 1:1 非对映异构体的混合物)。

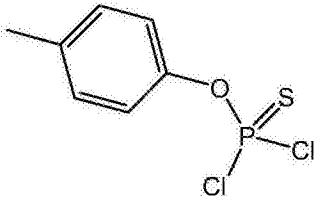
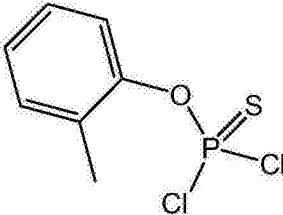
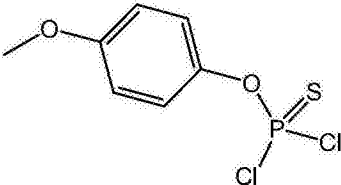
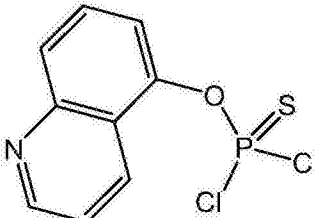
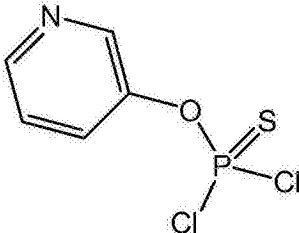
[0304] 使用对化合物 1a 和 2a 描述的步骤,使用表 6 列举的 ArOH 化合物代替 1-萘酚,并使用表 7 列举的氨基酸的盐酸盐代替 L-丙氨酸甲基酯盐酸盐制备表 6 和 7 中显示的试剂。

[0305] 表 6

[0306]

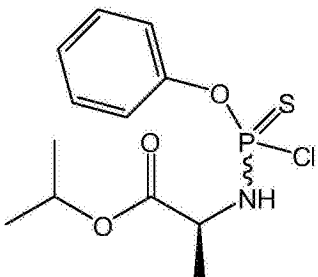
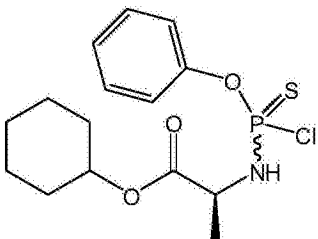
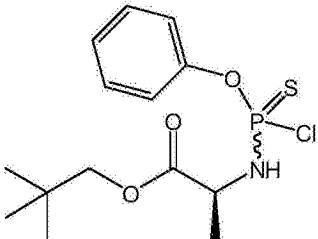
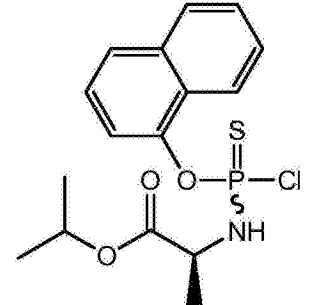
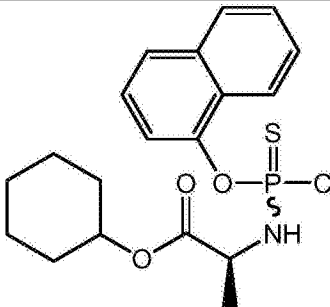
ArOH	二氯化物	试剂编号
苯酚		1b
对氟苯酚		1c
对氯苯酚		1d
邻氯苯酚		1e
对氯-间氯苯酚		1f

[0307]

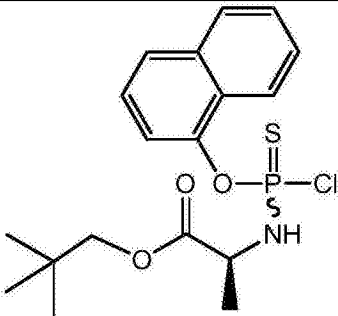
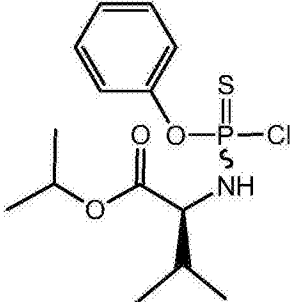
ArOH	二氯化物	试剂编号
对甲基苯酚		1g
邻甲基苯酚		1h
对甲氧基苯酚		1i
喹啉-5-醇		1j
吡啶-3-醇		1k

[0308] 表 7

[0309]

氨基酸	芳氧基氨基酸硫代磷酸酯	试剂编号	³¹ P NMR (CDCl ₃)
L-丙氨酸异丙基酯		2b	64.75 (s) 64.65 (s)
L-丙氨酸环己基酯		2c	64.80 (s) 64.69 (s)
L-丙氨酸新戊基酯		2d	64.59 (s) 64.31 (s)
L-丙氨酸异丙基酯		2e	64.51 (s) 64.23 (s)
L-丙氨酸环己基酯		2f	64.55 (s) 64.25 (s)

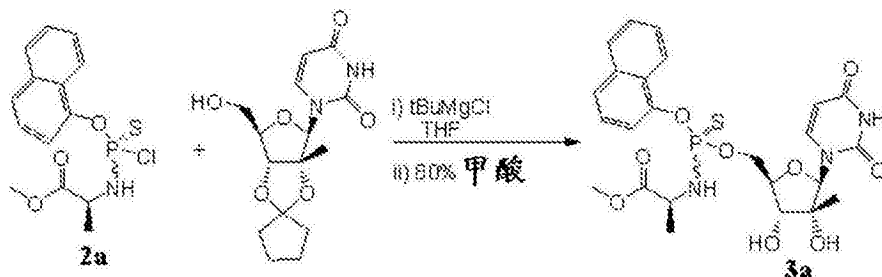
[0310]

氨基酸	芳氧基氨基酸硫代磷酸酯	试剂编号	^{31}P NMR (CDCl_3)
L-丙氨酸新戊基酯		2g	64.51 (s) 64.27 (s)
L-缬氨酸异丙基酯		2h	67.72 65.87

[0311] 实施例 2

[0312] 2'-C-甲基尿苷 5'-(0-(1-萘基)-N-(S)-1-(甲氧基羰基)乙基)硫代磷酸酰胺酯 (3a) 的制备

[0313]

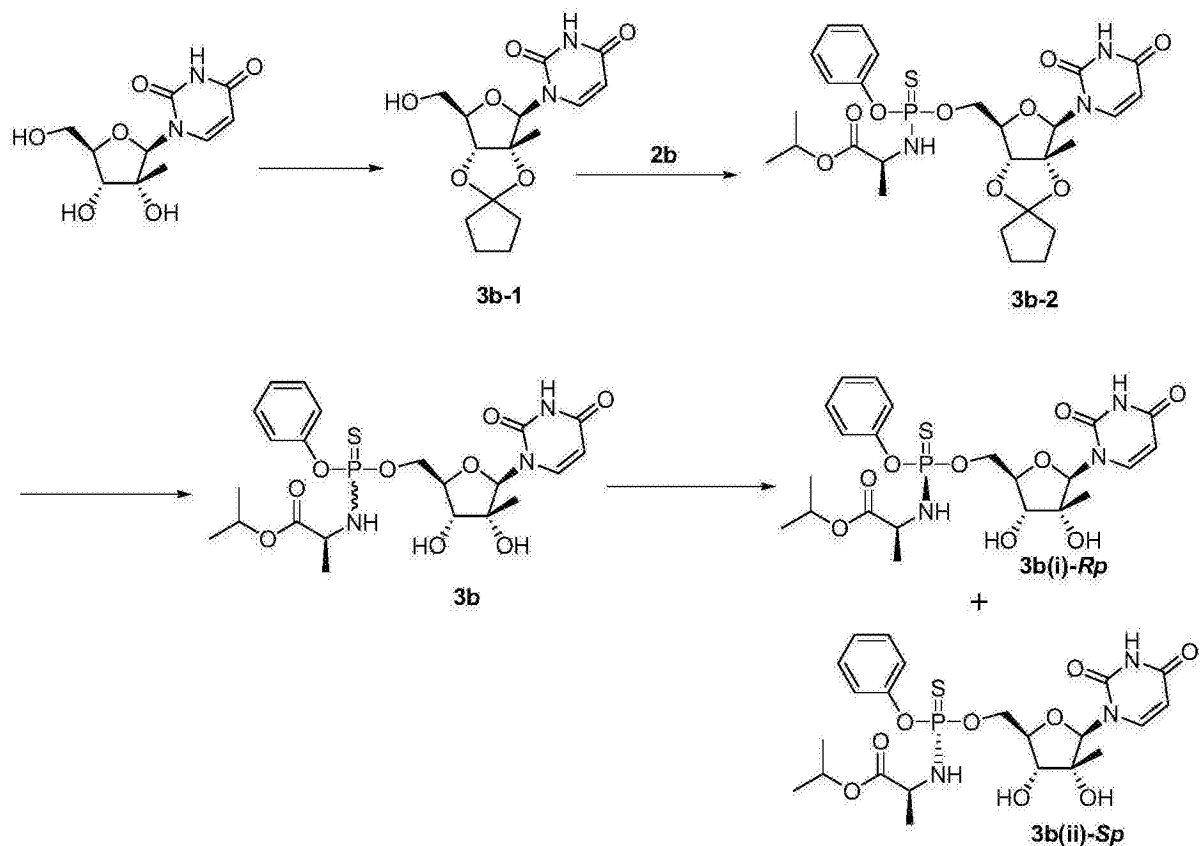


[0314] 在氩气下,在冰/水浴中冷却环亚戊基保护的 2'-C-甲基尿苷 (262mg, 0.81mmol) 的 2mL 四氢呋喃溶液,并使用 2.1mL tBuMgCl (1M, 2.1mmol) 处理。在 10 分钟后,加入 2mL 的四氢呋喃 (THF) 溶液形式的试剂 2a (0.83g, 2.4mmol)。将反应在环境温度下搅拌 2 天。然后加入另外 1mL tBuMgCl (1mmol)。在另外 2 天后,使用乙酸乙酯和水稀释反应。使用盐水将有机层洗涤两次,并在硫酸钠上干燥。使用梯度为 1% 甲醇的二氯甲烷至 10% 甲醇的二氯甲烷的硅胶上的色谱产生 0.2g 的剩余物,将其使用而不进一步纯化。向剩余物加入 4mL 的 80% 甲酸水溶液。使用水浴将混合物加热至 50℃。在 2 小时后,将反应冷却,并在减压下去除溶剂。将 1:1 甲醇: 甲苯的溶液加入至剩余物。然后在减压下去除溶剂。将 1:1 甲醇: 甲苯溶液的添加并溶剂的去除重复 2 次。在色谱后使用具有梯度从 4% 至 8% 甲醇的二氯甲烷的硅胶分离产物。去除溶剂,并在氯仿中处理剩余物并使用过量己烷处理。将上清液轻轻倒出,并将剩余的固体进行高真空过夜。分离无色固体形式的产物 3a (22.2mg)。 ^{31}P NMR (CDCl_3 , 67.12, 67.86) 和质谱数据 (M-H, 564.5) 与在磷手性中心处非对映异构体的接近 1:1 混合物的目标产物 3a 一致。

[0315] 实施例 3

[0316] 2'-C-甲基尿苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯(3b)的制备

[0317]



[0318] 步骤 1: 化合物 3b-1 - 向 2'-甲基尿苷 (20g, 77.52mmol) 的干燥 CH_3CN (200mL) 悬浮液加入环戊酮 (20mL) 和原甲酸三甲酯 (20mL), 随后加入对甲苯磺酸一水合物 (7.4g, 38.76mmol)。将反应混合物在 40℃ 下搅拌过夜。蒸发溶剂。将剩余物溶于乙酸乙酯并使用盐水洗涤。将有机层干燥并蒸发以产生白色固体形式的纯的 3b-1 (14.5g, 57.7%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.86 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.73 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4.8Hz, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.02-3.86 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.98, 1.83, 1.68 (m, 8H), 1.30 (s, 3H)。

[0319] 步骤 2: 化合物 3b-2 - 向 3b-1 (20g, 61.7mmol) 的干燥 CH_3CN (100mL) 悬浮液加入 N-甲基咪唑 (50mL) 和 2b (80g, 249.2mmol)。将反应混合物在 70℃ 下搅拌 2h。去除溶剂并将剩余物溶于乙酸乙酯 (500mL)。使用盐水洗涤溶液、干燥并蒸发。在硅胶柱上纯化剩余物 (20%~50% 乙酸乙酯 (EA) 的石油醚 (PE)) 以产生白色泡沫形式的 3b-2 (两种异构体, 12.5g, 33%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.79-8.92 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 6.09 (d, J = 13.6Hz, 1H), 5.70-5.61 (m, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.38-4.09 (m, 6H), 2.08 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.66 (m, 5H), 1.39 (m, 3H), 1.23 (m, 9H); ^{31}P NMR (CDCl_3 , 162MHz) δ 67.62, 67.31。

[0320] 步骤 3: 化合物 3b - 将化合物 3b-2 (10g, 16.4mmol) 悬浮在 100mL 的 80% 甲酸中并将反应混合物在 50℃ 下搅拌 1.5 小时。蒸发溶剂并将剩余物与甲苯共蒸发以去除痕量的

酸和水。通过 RP HPLC(0.5% HCOOH 的 MeCN 和水作为流动相) 纯化剩余物以产生 3b(两种 P- 非对映异构体的混合物, 5.6g, 63%)。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 7.79, 7.87(2d, J = 8.0Hz, 1H), 7.18-7.38(m, 5H), 5.98, 6.01(2s, 1H), 5.59, 5.63(2d, J = 8.0Hz, 1H), 4.95-5.05(m, 1H), 4.51-4.56(m, 1H), 4.30-4.44(m, 1H), 4.05-4.17(m, 2H), 3.82-3.87(m, 1H), 1.34, 1.38(2d, J = 7.2Hz, 3H), 1.17, 1.25(2d, J = 6.0Hz, 6H), 1.24, 1.25(2s, 3H); ³¹P NMR(CD₃OD, 162MHz) δ 68.17, 68.40; ESI-LCMS :m/z 544.0[M+H]⁺。

[0321] 步骤 4: 3b(i)-Rp 和 3b(ii)-Sp 的分离 - 通过两种方法将化合物 3b 分离为其 Rp 和 Sp 非对映异构体: (a) 超临界流体色谱 (SFC) 和 (b) 结晶。

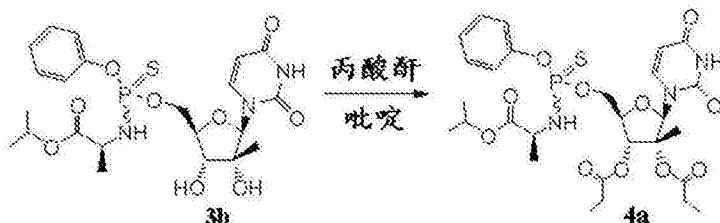
[0322] (a) 通过 SFC: 通过 SFC(手性 PAK AD, 5um, 250*30mm 使用 25% MeOH 和 75% CO₂ 作为流动相) 使化合物 3b(440mg, 包含约 1:1 比例的 3b(i)-Rp 和 3b(ii)-Sp 二者) 进行分离以产生白色固体形式的 3b(i)-Rp(123.8mg) 和 3b(ii)-Sp(162.5mg); 3b(i)-Rp: ¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 7.87(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.36(t, J = 8.0Hz, 2H), 7.28(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.19(t, J = 7.6Hz, 1H), 6.01(s, 1H), 5.62(d, J = 8.0Hz, 1H), 5.03-4.97(m, 1H), 4.56-4.92(m, 1H), 4.44-4.39(m, 1H), 4.16-4.13(m, 1H), 4.10-4.05(m, 1H), 3.86(d, J = 9.2Hz, 1H), 1.34(d, J = 7.2Hz, 3H), 1.25(d, J = 6.4Hz, 6H), 1.16(s, 3H); ³¹P NMR(CD₃OD, 162MHz) δ 68.18; ESI-LCMS :m/z = 544[M+H]⁺。3b(ii)-Sp: ¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 7.89(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.36(t, J = 8.0Hz, 2H), 7.30(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.20(t, J = 8.0Hz, 1H), 5.99(s, 1H), 5.60(d, J = 8.4Hz, 1H), 5.03-4.97(m, 1H), 4.56-4.51(m, 1H), 4.35-4.30(m, 1H), 4.14-4.10(m, 2H), 3.83(d, J = 9.2Hz, 1H), 1.39(d, J = 7.2Hz, 3H), 1.25(d, J = 6.4Hz, 6H), 1.17(s, 3H); ³¹P NMR(CD₃OD, 162MHz) δ 68.42; ESI-LCMS :m/z = 566[M+Na]⁺。

[0323] (b) 通过结晶: 将非对映异构体混合物形式的化合物 3b(1:1, 10g) 溶于 100mL 的二氯甲烷 (DCM)/ 乙醚 (1:3)。滴加己烷直至溶液变混浊。将溶液放置在 (室温) 室温下 5h 并在 -20°C 下过夜。从 DCM/ 乙醚 1:3v/v 中重结晶沉淀的晶体, 并从 DCM/ 乙醚 1:2 中再一次重结晶。获得纯的单一非对映异构体形式的化合物 3b(i)-Rp(3g)。将第一次结晶后的母液浓缩, 然后溶于异丙醇。加入己烷 (30% 以体积计)。将透明溶液放置在室温下过夜以产生少量晶体, 将其用作晶种。蒸发母液并从己烷 / 异丙醇 (4:1) 中结晶 2 次以产生 2.3g 的 3b(ii)-Sp。

[0324] 实施例 4

[0325] 2', 3'-O-二丙酰基-2'-C-甲基尿苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基) 硫代磷酸酯 (4a) 的制备

[0326]



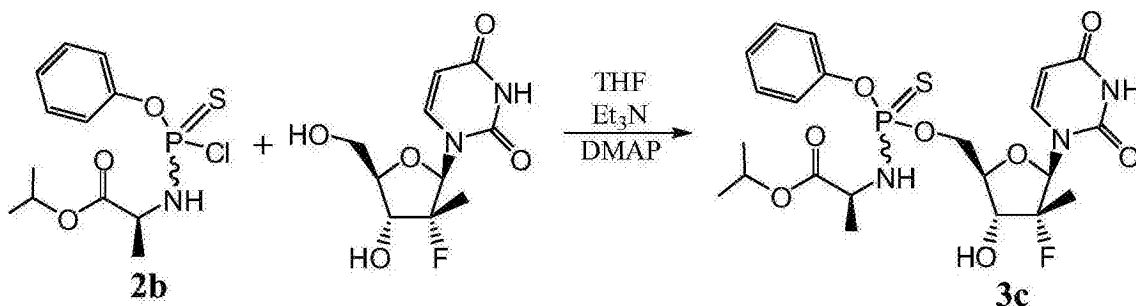
[0327] 将化合物 3b(85mg, 0.156mmol) 溶于 3mL 的干燥吡啶。加入丙酸酐 (0.1mL, 0.624mmol), 并将混合物在环境温度下放置 18 小时。加入水 (7mL) 和乙酸乙酯

(7mL)。将有机相分离,并使用乙酸乙酯(2×5mL)萃取水相。使用水、盐水洗涤合并的有机萃取物,在 Na_2SO_4 上干燥并蒸发。通过使用梯度为甲醇的二氯甲烷从0%至4%的快速色谱纯化产生的油状物。将包含硫代磷酸酯的馏分合并并真空浓缩。通过使用梯度为甲醇的水从50%至100%的RP HPLC再纯化产生44mg的产物4a。 ^{31}P NMR(CDCl_3 , 67.71, 67.74)和质谱分析(M-H, 654.5)与在磷手性中心处非对映异构体接近1:1的混合物的目标产物4a一致。

[0328] 实施例5

[0329] 2'-脱氧-2'- α -氟-2'- β -C-甲基尿苷5'-(O-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯(3c)的制备

[0330]

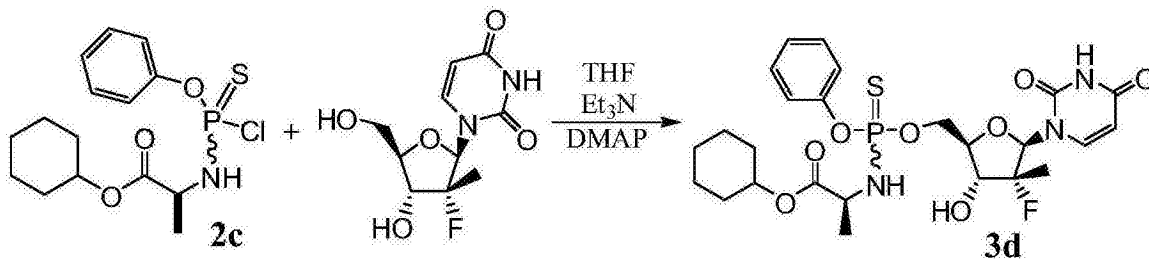


[0331] 在 N_2 下,将2'-脱氧-2'- α -氟-2'- β -C-甲基尿苷(200mg, 0.62mmol)悬浮在干燥THF(20mL)中。在室温下,加入2b的干燥THF(3mL, 3mmol)、DMAP(4-二甲基氨基吡啶)(100mg, 0.9mmol)和三乙胺(1mL, 7mmol)的溶液。将反应在80℃下搅拌18小时。去除溶剂,并通过柱和RP HPLC(HCOOH 体系)纯化剩余物以产生白色固体形式的3c(3.5mg)。 ^1H NMR(CDCl_3) δ 8.49, 8.31(m, 1H), 7.49, 7.43(2d, J = 8.0Hz, 1H), 7.31, 7.26(m, 2H), 7.19, 7.11(m, 3H), 6.17, 6.11(2d, J = 7.2Hz, 1H), 5.62, 5.53(2d, 1H), 4.99, 4.93(m, 1H), 4.54, 4.27(m, 2H), 4.08, 4.02(m, 3H), 3.89, 3.83(m, 1H), 1.36, 1.22(m, 6H), 1.20, 1.12(m, 6H)。 ^{31}P NMR(CDCl_3) δ 68.08, 67.05。LCMS m/z 545.8(MH^+)。

[0332] 实施例6

[0333] 2'-脱氧-2'- α -氟-2'- β -C-甲基尿苷5'-(O-苯基-N-(S)-1-(环己氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯(3d)的制备

[0334]



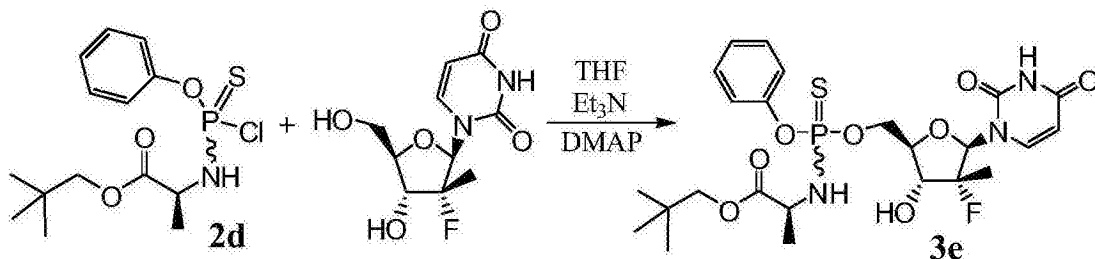
[0335] 使用用于制备化合物3c的步骤,使用2c代替2b制备化合物3d。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.55(s, 1H), 7.61(d, J = 8.4Hz, 0.43H), 7.57(d, J = 7.6Hz, 0.56H), 7.40(m, 2H), 7.21(重叠, 3H), 6.68(m, 1H), 6.04(m, 1H), 5.95(d, J = 7.6Hz, 0.40H), 5.88(d, J = 6.8Hz, 0.60H), 5.57(s, 0.50H), 5.55(s, 0.50H), 4.64(s, 1H), 4.39(m, 1H), 4.23(m, 1H), 4.09-3.86(m, 2H), 3.84(m, 1H), 1.63(s, 2H), 1.45(s, 2H), 1.36(br

s, 1H), 1.34-1.29 (m, 11H)。³¹P NMR (DMSO-d₆) δ 67.96, 67.89; MS m/z 586.2 (MH⁺)。

[0336] 实施例 7

[0337] 2'-脱氧-2'-α-氟-2'-β-C-甲基尿苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(新戊氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯(3e)的制备

[0338]

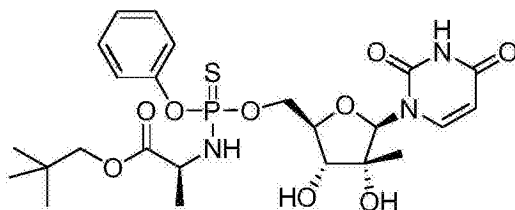


[0339] 使用用于制备化合物 3c 的步骤, 使用 2d 代替 2b 制备化合物 3e。¹H NMR (CD₃OD) δ 7.77-7.66 (q, J = 8.0, 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.16 (m, 5H), 6.13 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.65-5.56 (q, J = 8.4, 8.0 Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 3.93-3.75 (m, 2H), 1.41-1.28 (m, 6H), 0.93 (s, 9H)。³¹P NMR (CD₃OD) δ 66.9, 66.9。MS m/z 574.2 (MH⁺)。

[0340] 实施例 8

[0341] 2'-C-甲基尿苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(新戊氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯(3f)的制备

[0342]

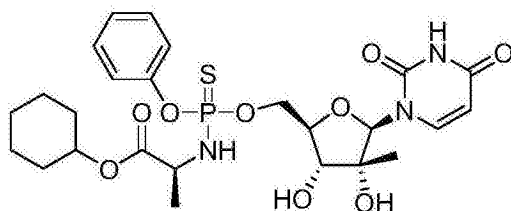


[0343] 将 2'-C-甲基尿苷 (77mg, 0.3mmol) 溶于 10mL 的无水乙腈和 2mL 的 N-甲基咪唑。加入化合物 2d (0.3g, 0.9mmol) 并将混合物在 70℃ 下加热 2h。在减压下去除溶剂。将剩余物溶于 30mL 的乙酸乙酯, 使用 10% 柠檬酸 (2×10mL)、水、盐水洗涤, 在 Na₂SO₄ 上干燥并浓缩。通过使用甲醇的二氯甲烷 (0% 至 10%) 的快速硅胶上的色谱纯化粗产物以淡褐色固体形式的产生 3f (224mg)。在 Synergy 4u Hydro-RP 柱 (Phenomenex) 上通过梯度为甲醇的水从 10% 至 95% 的 RP HPLC 纯化获得无色固体形式的分析样品。¹H NMR (CDCl₃) : δ 9.90 (b s, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.97 和 5.94 (2s, 1H), 5.65 和 5.52 (2d, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 1H), 4.20-4.04 (m, 3H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 1.39-1.32 (dd, 3H), 1.16-1.14 (d, 1H), 0.87-0.86 (m, 9H); ³¹P NMR : δ 67.85, 67.16 (1:1 混合物 of 非对映异构体 s); ESI-LCMS : m/z 570.4 [M+H]⁺。

[0344] 实施例 9

[0345] 2'-C-甲基尿苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(环己氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯(3g)的制备

[0346]

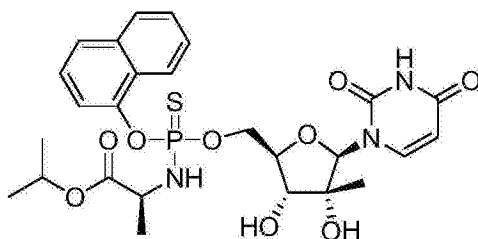


[0347] 使用用于制备化合物 3f 的步骤,使用 2c 代替 2d 制备化合物 3g。 ^1H NMR(CDCl_3): δ 9.40 (bs, 1H), 7.60–7.55 (m, 1H), 7.29–7.11 (m, 5H), 5.95 和 5.92 (2s, 1H), 5.63 和 5.53 (2d, 1H), 4.75–4.68 (m, 1H), 4.50–4.23 (m, 2H), 4.10–4.00 (m, 3H), 3.74–3.72 (m, 1H), 1.80–1.05 (m, 17H); ^{31}P NMR: δ 67.80, 67.16 (非对映异构体的 3:4 混合物); ESI-LCMS: m/z 582.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0348] 实施例 10

[0349] 2'-C-甲基尿苷 5'-(O-(1-萘基)-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯 (3h) 的制备

[0350]

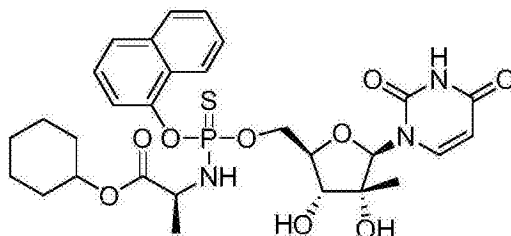


[0351] 使用用于制备化合物 3f 的步骤,使用 2e 代替 2d 制备化合物 3h。 ^1H NMR(CDCl_3): δ 9.10 (bs, 1H), 8.05–7.20 (m, 9H), 5.95 和 5.92 (2s, 1H), 5.38 和 5.33 (2d, 1H), 4.99–4.91 (m, 1H), 4.59–4.28 (m, 2H), 4.20–4.03 (m, 3H), 3.72–3.69 (m, 1H), 1.36–1.27 (2d, 3H), 1.20–1.11 (m, 6H), 1.06–1.04 (2s, 3H); ^{31}P NMR: δ 67.92, 67.28 (非对映异构体的 2:3 混合物); ESI-LCMS: m/z 592.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0352] 实施例 11

[0353] 2'-C-甲基尿苷 5'-(O-(1-萘基)-N-(S)-1-(环己氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯 (3i) 的制备

[0354]

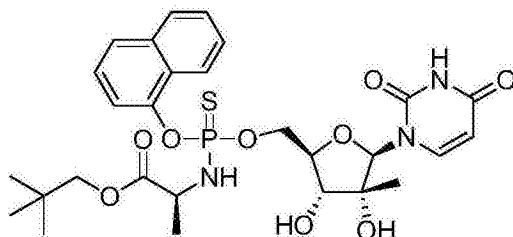


[0355] 使用用于制备化合物 3f 的步骤,使用 2f 代替 2d 制备化合物 3i。 ^1H NMR(CDCl_3): δ 9.80 (bs, 1H), 8.05–7.30 (m, 9H), 5.92 和 5.91 (2s, 1H), 5.38–5.29 (2d, 1H), 4.79–4.69 (m, 1H), 4.59–4.32 (m, 1H), 4.50–4.46 (m, 1H), 4.38–4.03 (m, 4H), 3.70–3.66 (m, 1H), 1.80–1.00 (m, 17H); ^{31}P NMR: δ 67.74, 67.43 (非对映异构体的 1:1 混合物); ESI-LCMS: m/z 632.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0356] 实施例 12

[0357] 2'-C-甲基尿苷 5'-(O-(1-萘基)-N-(S)-1-(新戊氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯 (3j) 的制备

[0358]

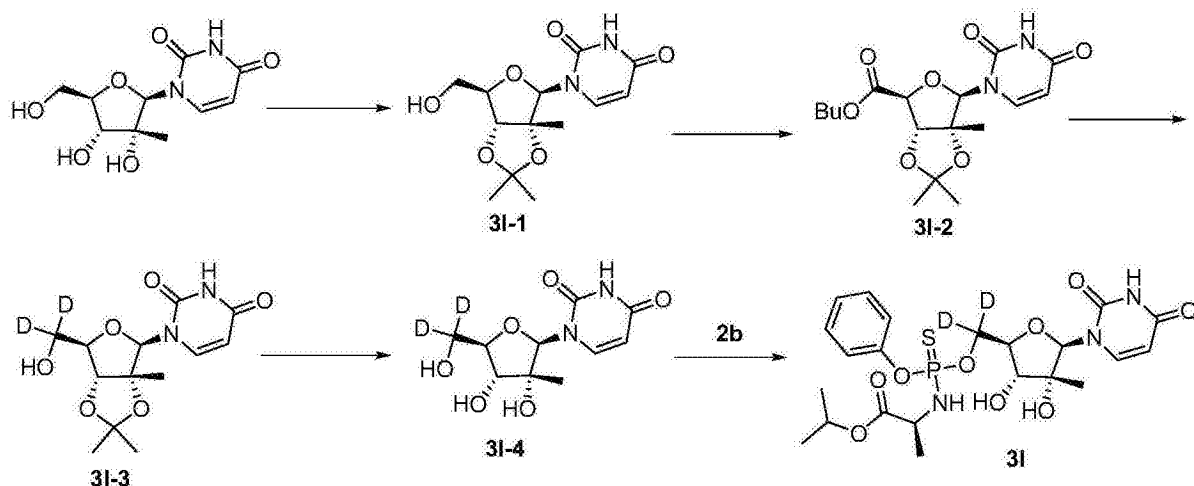


[0359] 使用用于制备化合物 3f 的步骤,使用 2g 代替 2d 制备化合物 3j。¹H NMR(CDCl₃): δ 9.80(bs, 1H), 8.05-7.30(m, 9H), 5.90 和 5.87(2s, 1H), 5.38 和 5.30(2d, 1H), 4.60-3.60(m, 9H), 3.72-3.69(m, 1H), 1.41 和 1.39(2d, 3H), 1.08 和 1.06(2s, 3H), 0.87 和 0.86(2s, 9H); ³¹P NMR: δ 68.01, 67.35(非对映异构体的 1:1 混合物); ESI-LCMS: m/z 620.8[M+H]⁺。

[0360] 实施例 13

[0361] 5'-二氘代的 2'-C-甲基尿苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯 (3l) 的制备

[0362]



[0363] 步骤 1. 化合物 3l-1 - 向 2'-C-甲基尿苷 (2.50g, 7.6mmol) 的丙酮 (100mL) 悬浮液加入对甲苯磺酸一水合物 (1.76g, 9.2mmol) 和 2,2-二甲氧基丙烷 (20mL)。将混合物在室温下搅拌 16h。然后加入饱和 NaHCO₃ 以调整 pH 至约 6-7。将悬浮液浓缩并在硅胶柱上 (5% -7% MeOH 的 DCM) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 3l-1 (2.30g, 82%)。

[0364] 步骤 2. 化合物 3l-2 - 向 3l-1 (2.30g, 7.7mmol) 的无水 DCM (50mL) 溶液加入重铬酸吡啶鎓 (PDC) (5.80g, 15.4mmol), 随后是乙酸酐 (7.87g, 77.18mmol) 和叔丁醇 (11.40g, 154.0mmol)。将产生的溶液在室温下搅拌 3h。将混合物装载在非常短的硅胶柱上并用 EA 洗脱。将包含 3l-2 的馏分合并并浓缩。使用 EA/己烷 (1:1 至 3:2) 的硅胶上的色谱产生白色泡沫形式的 3l-2 (2.07g, 73%)。

[0365] 步骤 3. 化合物 3l-3 - 在室温下将 NaBD₄ (1.10g, 26.22mmol) 加入至 3l-2 (2.07g, 6.9mmol) 的溶液并将产生的混合物在 80℃ 下搅拌过夜。在 0℃ 下使用乙酸

(AcOH) 淬灭反应。使用 EA 稀释混合物并使用盐水洗涤。将有机相干燥并浓缩。通过硅胶上的色谱 (2% -5% MeOH 的 DCM) 纯化剩余物以产生白色泡沫形式的 31-3 (854mg, 50.83%)。

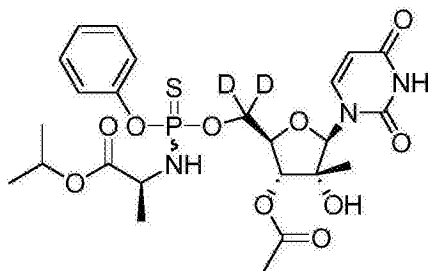
[0366] 步骤 4. 化合物 31-4- 在 0℃ 下将化合物 31-3 (850mg, 2.8mmol) 溶于 95% 三氟乙酸 (TFA) /5% 水, 然后在室温下搅拌 30 分钟。蒸发溶剂并通过硅胶上的色谱 (5% -10% MeOH 的 DCM) 纯化剩余物以产生 31-4 (663mg, 90%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.16 (d, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.69 (d, 1H), 3.86-3.92 (m, 2H), 1.13 (s, 3H); ESI-MS :m/z 261.1 [M+H]⁺。

[0367] 步骤 5. 化合物 31- 在室温下, 向 31-4 (150mg, 0.57mmol) 的无水乙腈 (1.0mL) 悬浮液加入 N- 甲基咪唑 (0.5mL), 随后是 2b (1.7mmol, 1M 的 CH₃CN)。将产生的溶液在室温下搅拌 24h。使用 EA 稀释混合物并浓缩。通过 RP HPLC (0.5HCOOH 的 MeCN 和水) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 31 (两种异构体, 122mg, 39%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.79, 7.87 (2d, J = 8.0Hz, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 5.98, 6.01 (2s, 1H), 5.59, 5.62 (2d, J = 8.0Hz, 1H), 4.99-5.01 (m, 1H), 4.10-4.12 (m, 2H), 3.82-3.84 (m, 1H), 1.34, 1.38 (2d, J = 7.2Hz, 3H), 1.24, 1.25 (2s, 3H), 1.17, 1.26 (2d, J = 6.0Hz, 6H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162MHz) δ 68.42, 68.21; ESI-LCMS :m/z 546.1 [M+H]⁺。

[0368] 实施例 14

[0369] 3'-O-乙酰基-5'-二氘代的 2'-C-甲基尿苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯 (4d) 的制备

[0370]

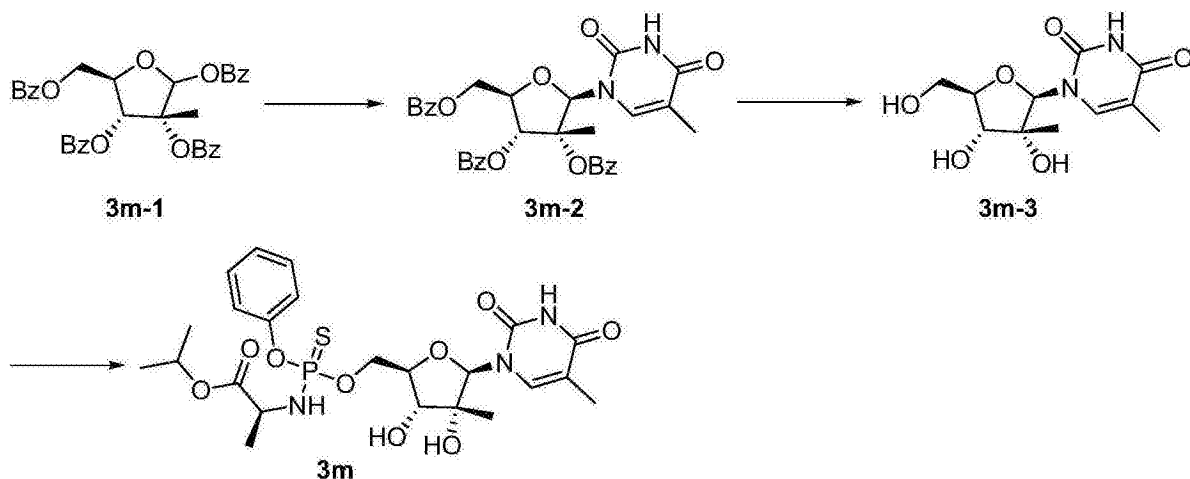


[0371] 向 31 (750mg, 1.38mmol) 的干燥吡啶 (50mL) 的悬浮液加入乙酸酐 (704mg, 6.9mmol)。将反应混合物在 35℃ 下加热 16h。使用水淬灭反应并去除溶剂。在硅胶柱上 (1% ~ 3% MeOH 的 DCM) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 4d (710mg, 88%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.78, 7.84 (2d, J = 8.0Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.17-7.38 (m, 5H), 5.99, 6.02 (2s, 1H), 5.59, 5.61 (2d, J = 8.0Hz, 1H), 5.13, 5.17 (2d, J = 9.2Hz, 1H), 5.04-4.97 (m, 1H), 4.52-4.25 (m, 3H), 4.14-4.06 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.35, 1.38 (2d, J = 7.2Hz, 1H), 1.18-1.24 (m, 9H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162MHz) δ 68.90, 68.23; ESI-LCMS :m/z = 585.9 [M+H]⁺。

[0372] 实施例 15

[0373] 2'-C-甲基胸苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯 (3m) 的制备

[0374]



[0375] **步骤 1. 化合物 3m-2** - 向胸腺嘧啶 (0.869g, 5.63mmol) 的乙腈 (27mL) 悬浮液加入 N, O- 双 (三甲基硅烷基) 乙酰胺 (5mL) 并将混合物回流 2 小时。将产生的溶液冷却至环境温度并加入 3m-1 (2.0g, 3.45mmol) 的乙腈 (10mL) 溶液。然后缓慢加入 SnCl_4 (1.6mL, 13.6mmol) 并将反应混合物加热至 100℃ 时间为 5h。将反应混合物冷却至 0℃ 并加入固体 NaHCO_3 , 并将最少量的冰加入至混合物。将反应混合物部分浓缩, 使用 EA 稀释并使用冷饱和的 NaHCO_3 水溶液处理。通过硅藻土过滤盐并使用 EA 萃取。相继使用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤有机相, 通过无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩至干燥。通过硅胶柱 (0% -20% EA 的 CH_2Cl_2) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 3m-2 (1.6g, 85%)。

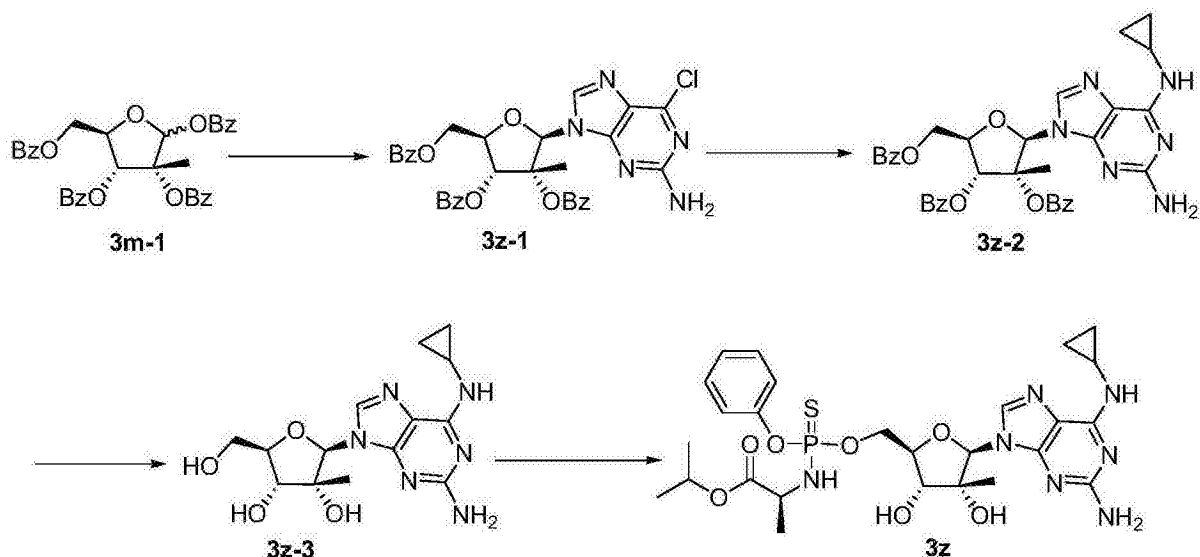
[0376] **步骤 2. 化合物 3m-3** - 将化合物 3m-2 (1.6g, 2.74mmol) 溶于甲醇氨 (120mL, 在 0℃ 下饱和的)。将混合物在室温下搅拌 20 小时。将溶液蒸发至干燥并在硅胶柱上 (DCM:MeOH = 100:1 至 50:1) 纯化剩余物以产生淡黄色泡沫形式的 3m-3 (620mg, 83.1%)。
 ^1H NMR (MeOD, 400MHz) δ 8.05 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.91-3.86 (m, 2H), 3.80 ~ 3.76 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。

[0377] **步骤 3. 化合物 3m** - 向 3m-3 (150mg, 0.55mmol) 的无水 CH_3CN (3mL) 悬浮液加入 N- 甲基咪唑 (0.4mL), 随后加入 2b (530mg, 1.65mmol) 的无水 CH_3CN (1mL)。将产生的溶液在室温下搅拌 12h。使用水淬灭反应并去除溶剂。通过 RP HPLC (0.5HCOOH 的 MeCN 和水) 纯化剩余物以产生白色固体形式的化合物 3m (两种异构体, 43mg, 14.0%)。
 ^1H NMR (MeOD, 400MHz) δ 7.54, 7.64 (2s, 1H), 7.16 ~ 7.36 (m, 5H), 5.98, 6.01 (2s, 1H), 5.02 ~ 4.94 (m, 1H), 4.56 ~ 4.52 (m, 1H), 4.43 ~ 4.29 (m, 1H), 4.17 ~ 4.02 (m, 2H), 3.94 ~ 3.84 (m, 1H), 1.81, 1.84 (2s, 3H), 1.31, 1.36 (2d, J = 7.2Hz, 3H), 1.25 ~ 1.23 (m, 6H), 1.15 (s, 3H);
 ^{31}P NMR (MeOD, 162MHz) δ 69.17, 68.68; ESI-LCMS: m/z = 558.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0378] 实施例 16

[0379] **1-(2-氨基-6-环丙基氨基嘌呤-9-基)-2-C-甲基- β -D-呋喃核糖 5-(O-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯 (3z) 的制备**

[0380]



[0381] 步骤1. 化合物 3z-1 - 在 0℃ 下, 向化合物 3m-1 (20.0g, 34.47mmol) 和 6-氯-2-氨基嘌呤 (5.90g, 34.91mmol) 的无水 MeCN (300mL) 溶液加入 1,8-二氮杂双环十一碳-7-烯 (DBU) (15.8g, 103.9mmol)。将混合物在 0℃ 下搅拌 5 分钟, 然后滴加三甲基甲硅烷基三氟甲烷磺酸酯 (TMSOTf) (27.0mL, 137.8mmol)。将搅拌继续另外 30 分钟, 然后将混合物加热至 70℃ 并搅拌 18 小时。然后将反应冷却至室温并使用 EA 稀释。使用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤溶液。在 Na₂SO₄ 上干燥有机层, 然后浓缩。通过硅胶柱 (20% ~ 40% EA 的 PE) 然后 RP HPLC (0.5% HCOOH 的 MeCN 和水) 纯化剩余物以产生白色固体形式的化合物 23-2 (5.4g, 25.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.38 (s, 1H), 7.97-8.05 (m, 4H), 7.82-7.85 (m, 2H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.39-7.53 (m, 4H), 7.18-7.37 (m, 2H), 7.19 (brs, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.94 (d, J = 4.8Hz, 1H), 4.70-4.89 (m, 3H), 1.58 (s, 3H)。

[0382] 步骤2. 化合物 3z-2 的制备 - 将化合物 3z-1 (100mg, 0.16mmol) 和 THF (10mL) 放置在干燥的烧瓶中, 然后加入环丙基胺 (1.61g, 28.21mmol)。在添加后, 将混合物加热至回流过夜。然后去除溶剂并在硅胶柱上 (2% ~ 10% MeOH 的 DCM) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 3z-2 (82mg, 77.6%)。

[0383] 步骤3. 化合物 3z-3 - 将化合物 3z-2 (402mg, 0.62mmol) 溶于甲醇氨 (20mL, 在 0℃ 下饱和的) 并将混合物在室温下搅拌 12 小时。去除溶剂并在硅胶柱上 (2% ~ 10% MeOH 的 DCM) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 3z-3 (149mg, 72.4%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 8.14 (d, J = 11.2Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.22 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.03 (d, J = 10.8Hz, 2H), 3.86 (d, J₁ = 12.8Hz, J₂ = 3.2Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 0.79-0.98 (m, 2H), 0.61-0.70 (m, 2H); ESI-LCMS: m/z 337.1 [M+H]⁺, 360.1 [M+Na]⁺。

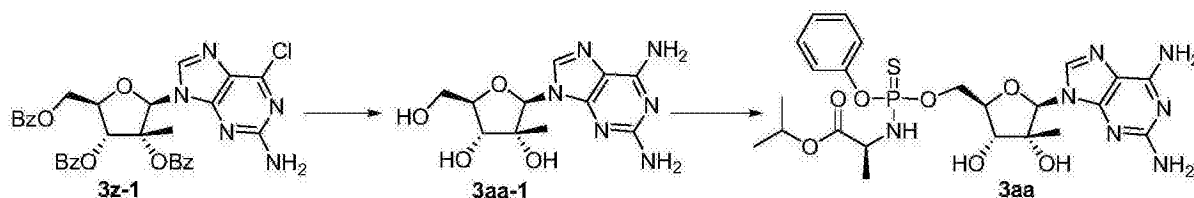
[0384] 步骤4. 化合物 3z - 在室温下, 向搅拌的 3z-3 (110mg, 0.33mmol) 的无水乙腈 (1.0mL) 悬浮液加入 N-甲基咪唑 (0.5mL), 随后缓慢加入 2b (1.05g, 3.273mmol, 1M 的 MeCN)。将产生的溶液在 50℃ 下搅拌 4 小时然后使用 EA 稀释。使用 10% AcOH/H₂O、盐水、5% NaHCO₃ 水溶液洗涤溶液, 并在 Na₂SO₄ 上干燥。去除溶剂并通过 RP HPLC (0.5% HCOOH 的 MeCN 和水) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 3z (两种异构体, 131mg, 64%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.96, 8.00 (2s, 1H), 7.28-7.36 (m, 5H), 7.14-7.20 (m, 1H), 5.96, 5.99 (2s, 1H), 4.92-4.98 (m, 1H), 4.37-4.57 (m, 2H), 4.04-4.23 (m, 3H), 2.91 (br, 1H), 1.36, 1.32

(2d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.17-1.23 (m, 7H), 0.96, 0.99 (2s, 3H), 0.87-0.90 (m, 2H), 0.63-0.69 (m, 2H); ^{31}P NMR (CD_3OD , 162MHz) δ 68.53, 68.38; ESI-LCMS: m/z 622.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 644.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0385] 实施例 17

[0386] 1-(2,6-二氨基嘌呤-9-基)-2-C-甲基- β -D-呋喃核糖 5-(O-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯 (3aa) 的制备

[0387]



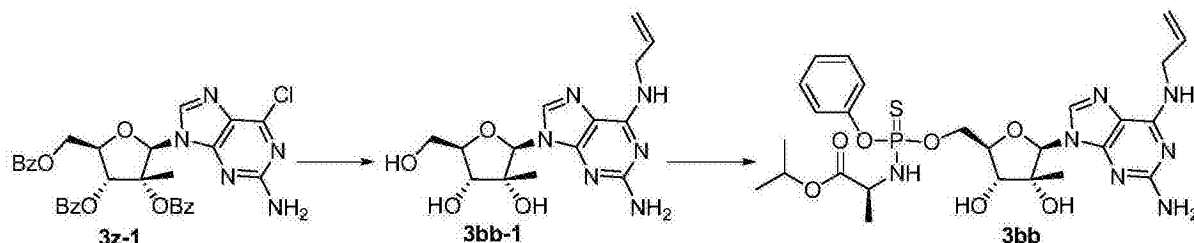
[0388] 步骤 1. 化合物 3aa-1 - 在密封容器中将化合物 3z-1 (1.01g, 1.56mmol) 悬浮在氨水 (28%, 40mL) 和二氧六环 (4mL) 中。将混合物在 100℃ 下加热过夜。然后去除溶剂并在硅胶柱上 (2% ~ 10% MeOH 的 DCM) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 3aa-1 (418mg, 88.9%)。 ^1H NMR (CD_3OD , 400MHz) δ 8.17 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.24 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 4.01-4.04 (m, 2H), 3.86 (dd, $J_1 = 12.8\text{Hz}$, $J_2 = 3.2\text{Hz}$, 1H), 0.96 (s, 3H); ESI-LCMS: m/z 297.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0389] 步骤 2. 化合物 3aa - 在室温下, 向搅拌的 3aa-1 (62mg, 0.20mmol) 的无水乙腈 (1.0mL) 悬浮液加入 N-甲基咪唑 (0.5mL), 随后缓慢加入 2b (652mg, 2.02mmol, 1M 的 MeCN)。将产生的溶液在室温下搅拌 24 小时。使用 EA 稀释溶液并使用 10% AcOH 的 H_2O 、盐水、5% NaHCO_3 水溶液洗涤, 并在 Na_2SO_4 上干燥。去除溶剂并通过 RP HPLC (0.5% HCOOH 的 MeCN 和水) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 3aa (31mg, 25.6%)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ 77.81, 7.83 (2s, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.17-7.25 (m, 3H), 6.58-6.78 (m, 3H), 5.81-5.83 (m, 3H), 5.32-5.43 (m, 1H), 5.19, 5.20 (2s, 1H), 4.78-4.85 (m, 1H), 4.21-4.42 (m, 2H), 3.87-4.15 (m, 3H), 1.24-1.26 (m, 3H), 1.08-1.15 (m, 6H), 0.83, 0.84 (2s, 3H); ^{31}P NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 162MHz) δ 68.19, 67.90; ESI-LCMS: m/z 589.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 604.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0390] 实施例 18

[0391] 1-(2-氨基-6-烯丙基氨基嘌呤-9-基)-2-C-甲基- β -D-呋喃核糖 5-(O-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯 (3bb) 的制备

[0392]



[0393] 步骤 1. 化合物 3bb-1 - 将 3z-1 (802mg, 1.27mmol) 和烯丙基胺 (7.26g, 127.3mmol) 的 THF (30mL) 混合物回流过夜。去除溶剂并在硅胶柱上 (2% ~ 10% MeOH 的 DCM) 纯化剩余物以产生粗 3bb-1 (405mg), 将其溶于 20mL 甲醇氨 (在 0℃ 下饱和的)。将混合物在室温下搅拌 12 小时。去除溶剂并在硅胶柱上 (2 ~ 10% MeOH 的 DCM)

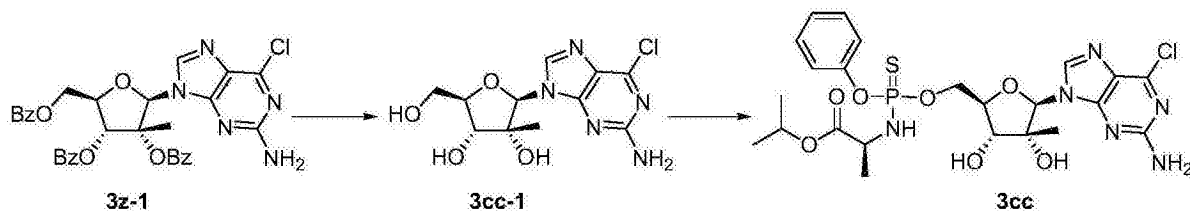
纯化剩余物以产生白色固体形式的 3bb-1 (153mg, 35.9%)。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 8.10(s, 1H), 5.92-6.03(m, 2H), 5.27(d, J = 17.6Hz, 1H), 5.14(d, J = 10.4Hz, 1H), 4.18-4.24(m, 3H), 4.03(d, J = 10.0Hz, 2H), 3.86(d, J = 10.4Hz, 1H), 0.95(s, 3H); ESI-LCMS :m/z 337.1[M+H]⁺。

[0394] 步骤 2. 化合物 3bb - 在室温下, 向搅拌的 3bb-1 (200mg, 0.59mmol) 的无水乙腈 (1.0mL) 悬浮液加入 N-甲基咪唑 (0.5mL), 随后是 2b (573mg, 1.79mmol, 1M 的 MeCN)。将产生的溶液在室温下搅拌 24 小时, 然后使用 EA 稀释。使用 10% AcOH 的 H₂O、盐水和 5% NaHCO₃ 水溶液洗涤溶液。将有机溶液干燥并浓缩。通过 RP HPLC (0.5% HCOOH 的 MeCN 和水) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 3bb (两种异构体, 155mg, 40.8%)。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 7.94, 7.98 (2s, 1H), 7.29-7.34 (m, 4H), 7.18-7.28 (m, 1H), 5.96-6.09 (m, 2H), 5.27, 5.31 (2s, 1H), 5.15, 5.17 (2d, J = 1.2Hz, 1H), 4.92-4.96 (m, 1H), 4.35-4.57 (m, 2H), 4.01-4.28 (m, 5H), 1.32, 1.36 (2d, J = 7.2Hz, 3H), 1.16-1.25 (m, 6H), 0.97 (2s, 3H); ³¹P NMR(CD₃OD, 160MHz) δ 68.51, 68.40; ESI-LCMS :m/z 622.1[M+H]⁺, 644.1[M+Na]⁺。

[0395] 实施例 19

[0396] 1-(2-氨基-6-氯嘌呤-9-基)-2-C-甲基-β-D-呋喃核糖 5-(0-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基)硫代磷酰胺酯 (3cc) 的制备

[0397]



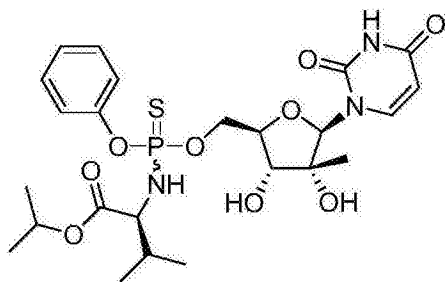
[0398] 步骤 1. 化合物 3cc-1 - 将化合物 3z-1 (506mg, 0.79mmol) 溶于 100mL 的甲醇氨并将混合物在室温下搅拌 12h。去除溶剂并在硅胶柱上 (2%~10% MeOH 的 DCM) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 3cc-1 (204mg, 产率: 79.9%)。

[0399] 步骤 2. 化合物 3cc - 在室温下, 向搅拌 3cc-1 (198mg, 0.63mmol) 的无水乙腈 (1.0mL) 悬浮液加入 N-甲基咪唑 (0.5mL), 随后是 2b (611mg, 1.904mmol, 1M 的 MeCN)。将产生的溶液在 30℃-40℃ 下搅拌 12 小时, 然后使用 EA 稀释。使用 10% AcOH 的 H₂O、盐水和 5% NaHCO₃ 洗涤溶液。将有机相干燥并浓缩。通过 RP HPLC (0.5% HCOOH 的 MeCN 和水) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 3cc (118mg, 31.6%)。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 8.25, 8.28 (2s, 1H), 7.27-7.35 (m, 4H), 7.15-7.18 (m, 1H), 6.02, 6.05 (2s, 1H), 4.93-4.98 (m, 1H), 4.40-4.54 (m, 2H), 4.20-4.27 (m, 2H), 4.05-4.13 (m, 1H), 1.15-1.35 (m, 9H), 0.99, 1.01 (2s, 3H); ³¹P NMR(CD₃OD, 162MHz) δ 68.66, 68.53; ESI-LCMS :m/z 601.1[M+H]⁺。

[0400] 实施例 20

[0401] 2'-C-甲基尿苷 5'-(0-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)异丁基)硫代磷酰胺酯 (3n) 的制备

[0402]

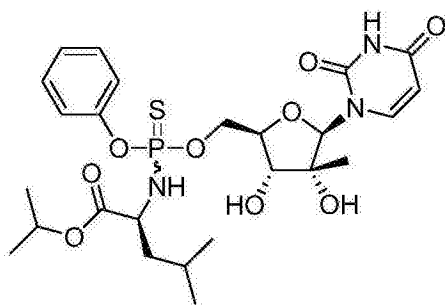


[0403] 向 2'-C-甲基尿苷 (150mg, 0.581mmol) 的 MeCN (1mL) 和 N-甲基咪唑 (0.7mL) 溶液加入 2h (651mg, 1.86mmol)。将混合物在室温下搅拌 3 天。去除溶剂并通过 RP HPLC (0.1% HCOOH 的 MeCN 和水) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 3n (两种异构体, 22mg, 6.6%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.76, 7.78 (2d, J = 9.2Hz, 1H), 7.14-7.35 (m, 5H), 5.95, 5.97 (2s, 1H), 5.56, 5.63 (2d, J = 8.4Hz, 1H), 4.95-5.03 (m, 1H), 4.44-4.56 (m, 1H), 4.30-4.41 (M, 1H), 4.08-4.11 (m, 1H), 3.75-3.90 (m, 2H), 2.00-2.07 (m, 1H), 1.12-1.25 (m, 6H), 1.11, 1.15 (2s, 3H), 0.87-0.97 (m, 6H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162MHz) δ 70.38, 69.13; ESI-LCMS :m/z 572 [M+H]⁺。

[0404] 实施例 21

[0405] 2'-C-甲基尿苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)异戊基)硫代磷酸酯 (3o) 的制备

[0406]

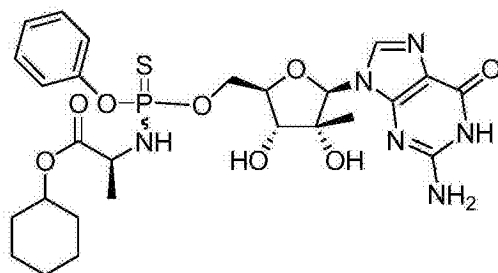


[0407] 使用用于制备化合物 3n 的步骤, 使用 2i 代替 2h 制备化合物 3o。¹H NMR (CD₃OD, 400M Hz) δ 7.77, 7.84 (2d, J = 8.0Hz, 1H), 7.14-7.35 (m, 5H), 5.96 (2s, 1H), 5.57, 5.62 (2d, J = 8.0Hz, 1H), 4.84-4.98 (m, 1H), 4.46-4.53 (m, 1H), 4.28-4.42 (m, 1H), 3.97-4.12 (m, 2H), 3.80 (2s, 1H), 1.58-1.81 (m, 1H), 1.48-1.56 (m, 2H), 1.20-1.23 (m, 6H), 1.13 (2s, 3H), 0.81-0.92 (m, 6H); ³¹P NMR (CD₃OD, 400M Hz) δ 68.56, 69.15; ESI-MS :m/z 586 [M+H]⁺, m/z 608 [M+Na]⁺。

[0408] 实施例 22

[0409] 2'-C-甲基鸟苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(环己氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯 (3s) 的制备

[0410]

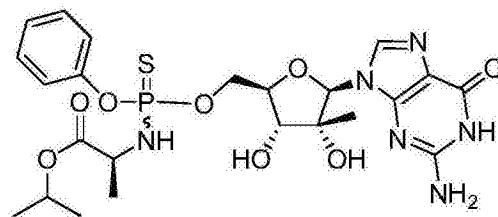


[0411] 在室温下,向搅拌的商购 2'-C-甲基鸟苷(100mg, 0.34mmol)的无水乙腈(1.5mL)悬浮液加入 N-甲基咪唑(0.56mL, 6.8mmol, 20 当量),随后是 2c(303mg, 0.84mmol, 1M 的 MeCN)。将产生的溶液在 40℃下搅拌 3 小时,然后使用 EA 稀释。使用 10% AcOH 的 H₂O 和盐水洗涤溶液。将有机层分离,在无水 Na₂SO₄上干燥并过滤。真空浓缩滤液以产生剩余物,将其在硅胶柱上(3%~7% MeOH 的 DCM)纯化。将收集的馏分浓缩并在硅胶柱上(2%~5% MeOH 的 DCM)再纯化以产生(127.8mg, 61.2%)白色固体形式的 3s。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.6(s, 1H), 7.76(d, J = 5.6Hz, 1H), 7.36-7.31(m, 2H), 7.22-7.01(m, 4H), 6.56-6.48(m, 3H), 5.74(d, J = 8.4Hz, 1H), 5.42 和 5.35(2d, 各个 J = 6.4Hz, 1H), 5.16(d, J = 2.8Hz, 1H), 4.62-3.93(m, 6H), 1.67-1.58(m, 5H), 1.33-1.16(m, 12H), 0.79(s, 3H); ³¹P NMR(DMSO-d₆) δ 68.07, 67.71; ESI-LCMS :m/z = 623.1[M+H]⁺。

[0412] 实施例 23

[0413] 2'-C-甲基鸟苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基)硫代磷酰胺酯(3r)的制备

[0414]

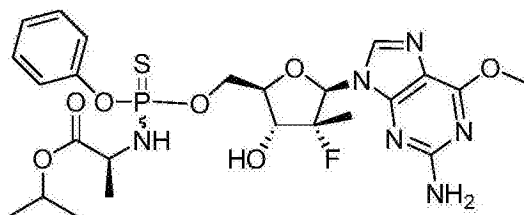


[0415] 使用用于制备化合物 3s 的步骤,使用 2b 代替 2c 制备化合物 3r。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.6(s, 1H), 7.76(d, J = 1.6Hz, 1H), 7.34-7.31(m, 2H), 7.22-7.14(m, 4H), 6.62-6.48(m, 3H), 5.74(d, J = 7.2Hz, 1H), 5.42 和 5.33(2d, 各个 J = 6.8Hz, 1H), 5.16(d, J = 2.4Hz, 1H), 4.84-3.77(m, 1H), 4.42-3.85(m, 5H), 1.25-1.1(m, 12H), 0.81 和 0.8(2s, 3H); ³¹P NMR(DMSO-d₆) δ 68.23, 67.64; ESI-LCMS :m/z = 583.4[M+H]⁺。

[0416] 实施例 24

[0417] 2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基-6-甲氧基鸟苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基)-硫代磷酰胺酯(3t)的制备

[0418]

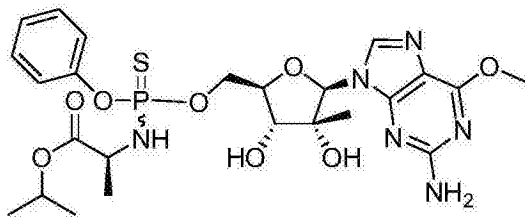


[0419] 使用用于制备化合物 3s 的步骤, 使用 2b 代替 2c 并使用 2'-脱氧-2'-氟-2'-C-甲基-6-甲氧基鸟苷代替 2'-C-甲基鸟苷制备化合物 3t。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.96 和 9.95 (2s, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.21-7.14 (m, 3H), 6.57 (br s, 2H), 6.1&6.05 (2d, 各个 J = 8.8Hz, 1H), 5.75 (br s, 2H), 4.82-4.76 (m, 1H), 4.45-4.04 (m, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.24-1.13 (m, 3H), 1.12-1.03 (m, 9H); ³¹P NMR(DMSO-d₆) δ 68.21, 67.82; ESI-LCMS :m/z = 599.4 [M+H]⁺。

[0420] 实施例 25

[0421] 1-(2-氨基-6-甲氧基嘌呤-9-基)-2-C-甲基-β-D-呋喃核糖 5-(O-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基)-硫代磷酸酯 (3u) 的制备

[0422]

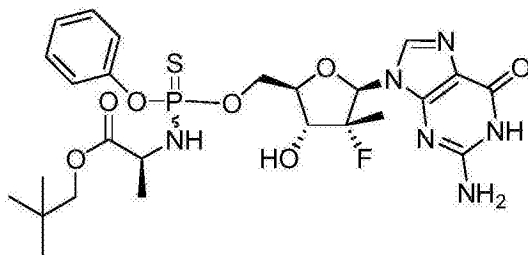


[0423] 使用用于制备化合物 3s 的步骤, 使用 2b 代替 2c 并使用 1-(2-氨基-6-甲氧基嘌呤-9-基)-2-C-甲基-β-D-呋喃核糖代替 2'-C-甲基鸟苷制备化合物 3u。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.93 (s, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 6.61-6.52 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 5.86 (d, 各个 J = 5.2Hz, 1H), 5.43, 5.32 (br s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.36-4.04 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 1.24-1.15 (m, 3H), 1.19-1.06 (m, 6H), 0.8-0.78 (m, 3H); ³¹P NMR(DMSO-d₆) δ 68.21, 67.65; ESI-LCMS :m/z = 597.5 [M+H]⁺。

[0424] 实施例 26

[0425] 2'-脱氧-2'-α-氟-2'-β-C-甲基鸟苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(新戊氧基羰基)乙基)-硫代磷酸酯 (3q) 的制备

[0426]

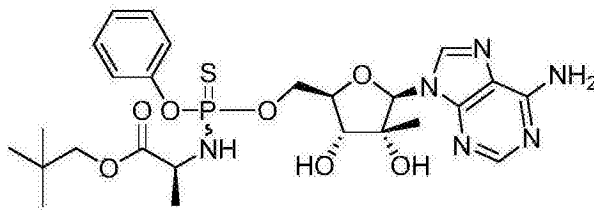


[0427] 使用用于制备化合物 3s 的步骤, 使用 2d 代替 2c 并使用 2'-脱氧-2'-α-氟-2'-β-C-甲基鸟苷代替 2'-C-甲基鸟苷制备化合物 3q。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 10.66 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 6.61-6.52 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 6.72-6.56 (m, 3H), 6.00, 5.95 (2d, J = 8.0, 8.4Hz, 1H), 5.75-5.82 (m, 1H), 4.43-3.92 (m, 5H), 3.76-3.53 (m, 2H), 1.29-1.24 (m, 3H), 1.09-1.00 (m, 4H), 0.84, 0.81 (2s, 8H); ³¹P NMR(DMSO-d₆) δ 68.09, 68.03; ESI-LCMS :m/z = 613.7 [M+H]⁺。

[0428] 实施例 27

[0429] 2'-C-甲基腺苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(新戊氧基羰基)乙基)-硫代磷酸酯 (3dd) 的制备

[0430]

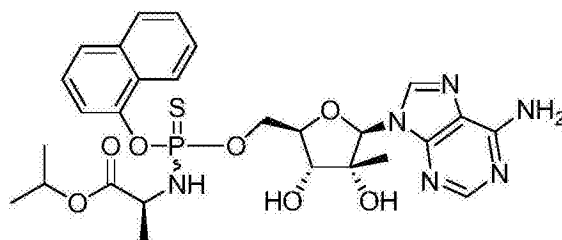


[0431] 使用用于制备化合物 3s 的步骤, 使用 2d 代替 2c, 并使用 2'-C-甲基腺苷代替 2'-C-甲基鸟苷制备化合物 3dd。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.22, 8.2(2s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.36-7.13(m, 6H), 6.61-6.55(m, 1H), 5.97, 5.94(2s, 1H), 5.40, 5.34, 5.31(3d, J = 6.8, 6.8, 6.0Hz, 2H), 4.39-3.99(m, 5H), 3.76-3.61(m, 2H), 3.42(d, J = 10.4Hz, 1H), 1.27-1.23(m, 3H), 0.83, 0.77(2s, 4H), 0.77, 0.76(2s, 8H); ³¹P NMR(DMSO-d₆) δ 68.15, 67.74; ESI-LCMS :m/z = 595.0[M+H]⁺。

[0432] 实施例 28

[0433] 2'-C-甲基腺苷 5'-(O-(1-萘基)-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基)硫代磷酰胺酯 (3ee) 的制备

[0434]

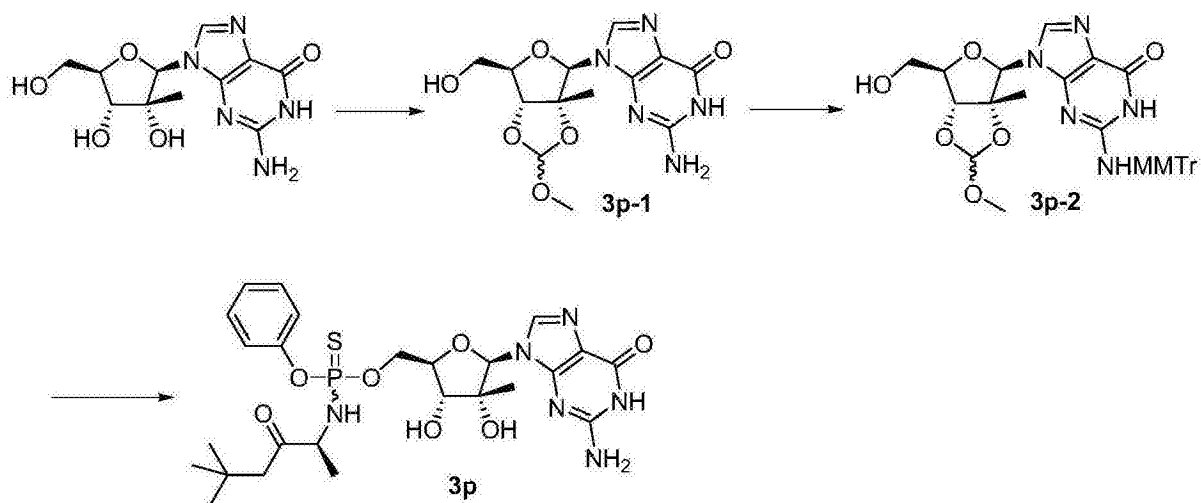


[0435] 使用用于制备化合物 3s 的步骤, 使用 2e 代替 2c 并使用 2'-C-甲基腺苷代替 2'-C-甲基鸟苷制备化合物 3dd。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.28, 8.24(2s, 1H), 8.12-8.06(m, 2H), 7.93-7.91(m, 1H), 7.29-7.68(m, 1H), 7.54-7.37(m, 4H), 7.26(br s, 2H), 6.82-6.72(m, 1H), 6.00, 5.98(2s, 1H), 5.47, 5.39, 5.31(3d, J = 6.4, 6.8, 10.0Hz, 2H), 4.82-4.74(m, 1H), 4.48-4.35(m, 2H), 4.28-4.15(m, 2H), 4.03-3.96(m, 1H), 1.27-1.24(m, 3H), 1.1-1.00(m, 6H), 0.8(s, 3H); ESI-LCMS :m/z = 617.1[M+H]⁺。

[0436] 实施例 29

[0437] 2'-C-甲基鸟苷 5'-(O-苯基)-N-(S)-1-(新戊氧基羰基)乙基)硫代磷酰胺酯 (3p) 的制备

[0438]



[0439] 步骤 1. 化合物 3p-1 - 将 2'-C-甲基鸟苷 (1.0g, 3.36mmol)、原甲酸三甲酯 (20mL) 和对甲苯磺酸一水合物 (961mg, 5.05mmol) 的 1,4-二氧六环 (30mL) 的混合物在室温下搅拌 24h。加入 Dowex MWA-1 碱性树脂并搅拌直至溶液被中和。过滤树脂并使用 MeOH 然后使用 MeOH/DCM(1:1) 彻底洗涤。将滤液浓缩并使剩余物进行使用 5% -10% MeOH 的 DCM 洗脱的硅胶柱上的快速色谱以产生 (0.94g) 白色固体形式的 3p-1。

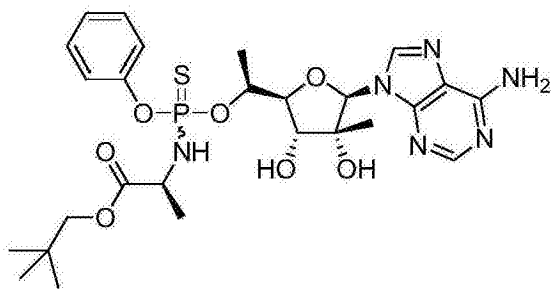
[0440] 步骤 2. 化合物 3p-2 - 将 3p-1 (0.94g, 2.77mmol)、二甲基氨基吡啶 (DMAP) (338mg, 2.77mmol) 和叔丁基二甲基氯硅烷 (TBSCl) (543mg, 3.60mmol) 的吡啶 (10mL) 溶液在 25°C 下搅拌过夜。加入 4-甲氧基三苯甲基氯 (1.56g, 5.0mmol) 并将产生的混合物在室温 50°C 下搅拌 3h。使用乙酸乙酯稀释混合物, 并使用盐水洗涤三次。蒸发溶剂并在 3% -5% MeOH 的 DCM 的硅胶上层析剩余物以产生 1.66g 泡沫固体形式的保护的中间体。将中间体 (1.66g, 2.66mmol) 和 1.0M 四丁基氟化铵 (TBAF)/THF (4mL) 的 10mL 的 THF 溶液在室温下放置 20h。浓缩溶液。使剩余物进行使用 5% -6% MeOH 的 DCM 的快速硅胶上的色谱以产生 1.33g 白色泡沫形式的 3p-2。MS m/z 611.9 (MH^+)。

[0441] 步骤 3. 化合物 3p - 将化合物 2d (1.0M 的 MeCN, 0.5mL) 滴加至 3p-2 (61mg, 0.1mmol) 和二异丙基乙胺 (0.3mL) 的无水乙腈 (0.4mL) 溶液。将产生的溶液在 82°C 下加热 20h, 使用乙酸乙酯稀释, 使用盐水洗涤三次, 在硫酸钠上干燥并浓缩。使用 20% -30% 乙酸乙酯的己烷的硅胶上的色谱产生 82mg 白色泡沫形式的保护的中间体, 将其溶于 80% 甲酸和 20% 水 (3mL) 的混合物。将溶液放置在室温下过夜, 浓缩然后与 MeOH/甲苯共蒸发三次。使用 6% -10% MeOH 的 DCM 的硅胶上的色谱产生 27mg 白色固体形式的 3p; 1H NMR (丙酮- d_6) δ 7.83, 7.92 (2s, 1H), 7.10-7.34 (m, 5H), 5.88, 5.90 (2s, 1H), 4.33-3.53 (m, 2H), 4.11-4.24 (m, 3H), 3.61-3.79 (m, 2H), 1.39, 1.36 (2d, $J = 7.2Hz$, 3H), 0.94, 0.95 (2s, 3H), 0.84, 0.87 (2s, 9H); ^{31}P NMR (丙酮- d_6) δ 68.27, 67.85; ESI-LCMS: m/z 611.3 [$M+H$] $^+$ 。

[0442] 实施例 30

[0443] 2',5'-(S)-C,C-二甲基腺苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(新戊氧基羰基)乙基)硫代磷酸酯 (3hh) 的制备

[0444]

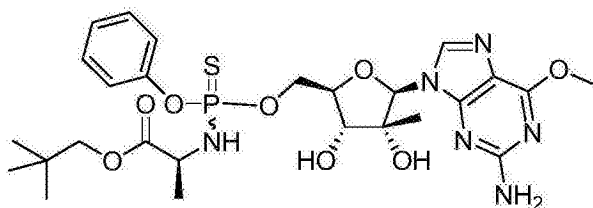


[0445] 使用用于制备化合物 3p 的步骤,使用 2',5'-C-二甲基腺苷代替 2'-C-甲基鸟苷制备化合物 3hh。¹H NMR(CD₃OD) δ 8.40, 8.36 (2s, 1H), 8.22, 8.20 (2s, 1H), 7.07-7.36 (m, 5H), 6.06, 6.05 (2d, J = 5.2Hz, 1H), 5.88, 5.90 (2s, 1H), 4.59 (t, J = 5.2Hz, 0.5H), 4.50 (q, J = 5.2Hz, 1H), 4.40 (q, J = 3.6, 5.2Hz, 0.5H), 4.04-4.19 (m, 2H), 3.81 (d, J = 0.8Hz, 1H), 3.75 (d, J = 10.4Hz, 1H), 3.65 (d, J = 10.4Hz, 1H), 1.52, 1.40 (2d, J = 6.4Hz, 3H), 1.29, 1.30 (2s, 3H), 0.93, 0.87 (2s, 9H); ³¹P NMR(丙酮-d₆) δ 68.40, 67.43; ESI-LCMS :m/z 595.1[M+H]⁺。

[0446] 实施例 31

[0447] 1-(2-氨基-6-甲氧基嘌呤-9-基)-2-C-甲基-β-D-呋喃核糖 5-(O-苄基-N-(S)-1-(新戊氧基羰基)乙基)-硫代磷酰胺酯 (3v) 的制备

[0448]

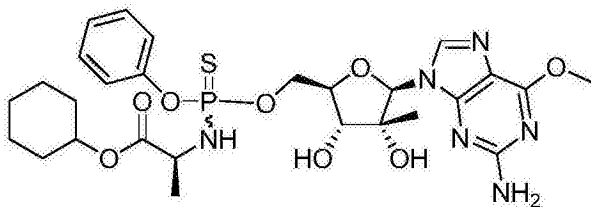


[0449] 使用用于制备化合物 3p 的步骤,使用 1-(2-氨基-6-甲氧基嘌呤-9-基)-2-C-甲基-β-D-呋喃核糖代替 2'-C-甲基鸟苷制备化合物 3v。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 7.97, 8.00 (2s, 1H), 7.10-7.33 (m, 5H), 5.99, 5.96 (2s, 1H), 4.33-4.55 (m, 2H), 4.031, 4.034 (2s, 3H), 3.56-3.72 (m, 2H), 1.31-1.36 (m, 3H), 0.94, 0.92 (2s, 3H), 0.89, 0.85 (2s, 9H); ³¹P NMR(DMSO-d₆) δ 68.52, 68.27. ESI-LCMS :m/z 625.3[M+H]⁺。

[0450] 实施例 32

[0451] 1-(2-氨基-6-甲氧基嘌呤-9-基)-2-C-甲基-β-D-呋喃核糖 5-(O-苄基-N-(S)-1-(环己氧基羰基)乙基)-硫代磷酰胺酯 (3w) 的制备

[0452]



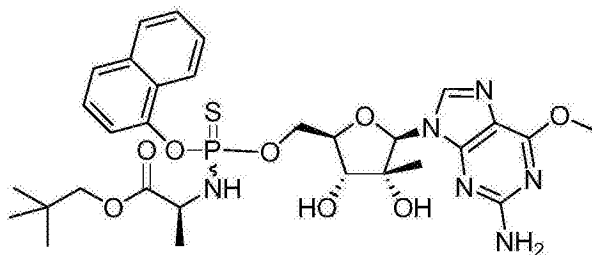
[0453] 使用用于制备化合物 3p 的步骤,使用 2c 代替 2d 并使用 1-(2-氨基-6-甲氧基嘌呤-9-基)-2-C-甲基-β-D-呋喃核糖代替 2'-C-甲基鸟苷制备化合物 3w。¹H NMR(CD₃OD, 400MHz) δ 7.98, 8.01 (2s, 1H), 7.24-7.32 (m, 4H), 7.10-7.17 (m, 1H), 6.00, 5.9

6 (2s, 1H), 4.36-4.73 (m, 3H), 4.036, 4.034 (2s, 3H), 4.01-4.22 (m, 3H), 1.60-1.80 (m, 4H), 1.19-1.55 (m, 9H), 0.92, 0.94 (2s, 3H); ^{31}P NMR(DMSO- d_6) δ 68.43, 68.32。ESI-LCMS :m/z 637.6[M+H] $^{+}$ 。

[0454] 实施例 33

[0455] 1-(2-氨基-6-甲氧基嘌呤-9-基)-2-C-甲基- β -D-呋喃核糖 5-(0-(1-萘基)-N-(S)-1-(新戊氧基羰基)乙基)-硫代磷酸酯 (3x) 的制备

[0456]



[0457] 使用用于制备化合物 3p 的步骤,使用 2g 代替 2d 并使用 1-(2-氨基-6-甲氧基嘌呤-9-基)-2-C-甲基- β -D-呋喃核糖代替 2'-C-甲基鸟苷制备化合物 3x。 ^1H NMR(CD_3OD , 400MHz) δ 8.15-8.19 (m, 1H), 8.03, 7.97 (2s, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.31-7.67 (m, 5H), 6.00, 5.98 (2s, 1H), 4.43-4.62 (m, 2H), 4.18-4.27 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.57-3.79 (m, 2H), 1.33-1.37 (m, 3H), 0.941, 0.946 (2s, 3H), 0.855, 0.848 (2s, 9H); ^{31}P NMR(DMSO- d_6) δ 68.55, 68.57。ESI-LCMS :m/z 675.3[M+H] $^{+}$ 。

[0458] 实施例 34

[0459] 另外 2'-C-甲基尿苷 5'-硫代磷酸酯的制备

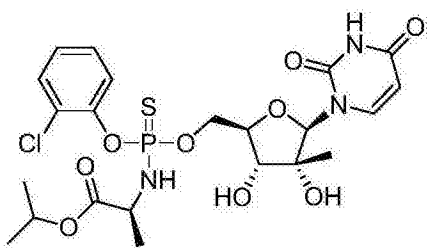
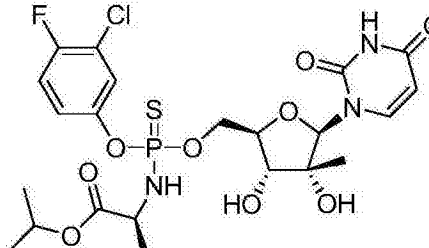
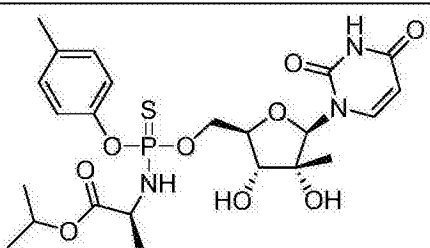
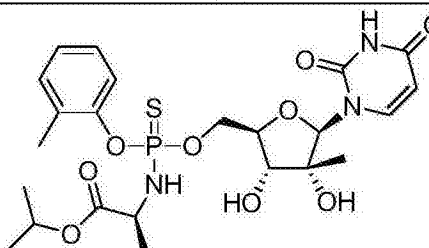
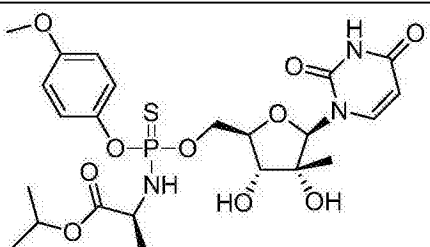
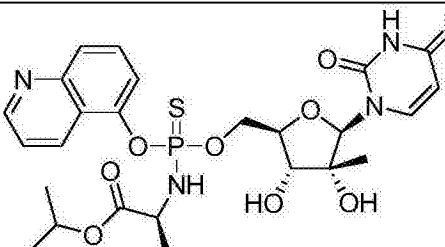
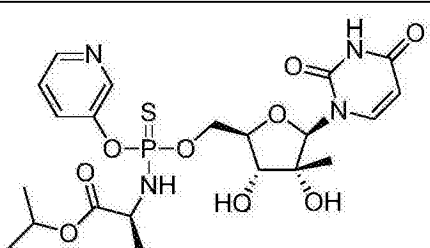
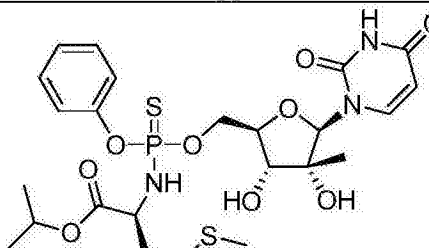
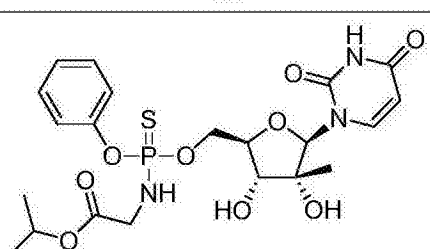
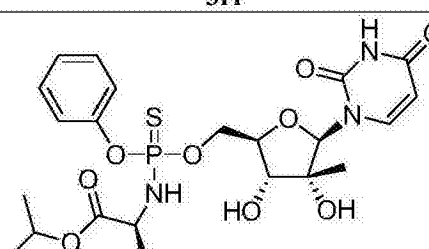
[0460] 使用与用于制备化合物 3n 相似的步骤制备表 8 显示的化合物 3ii - 3vv。

[0461] 表 8

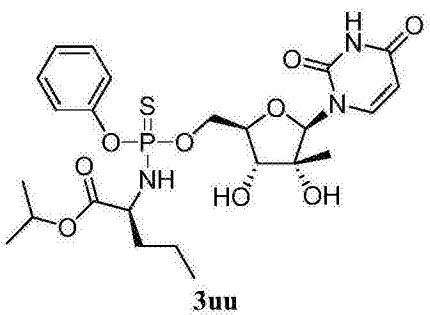
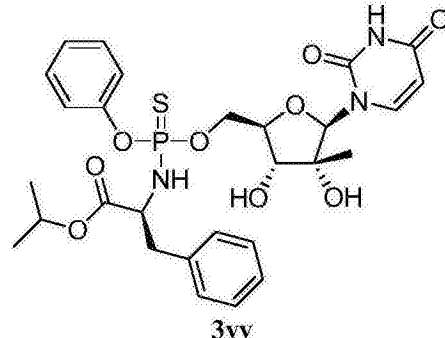
[0462]

化合物	^{31}P NMR ppm	化合物	^{31}P NMR ppm
3ii	69.30 69.09	3jj	68.92 68.58

[0463]

化合物	³¹ P NMR ppm	化合物	³¹ P NMR ppm
 3kk	68.45 68.16	 3ll	69.69 69.28
 3mm	68.60 68.42	 3nn	68.25 67.79
 3oo	69.25 69.12	 3pp	69.52 68.53
 3qq	70.03 69.56	 3rr	68.87 68.76
 3ss	70.83 69.38	 3tt	69.12 68.45

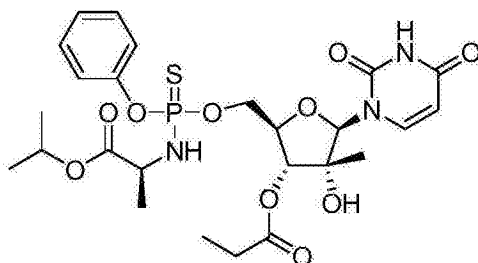
[0464]

化合物	^{31}P NMR ppm	化合物	^{31}P NMR ppm
 3uu	69.14 68.46	 3vv	68.74 66.82

[0465] 实施例 35

[0466] 2'-C-甲基-3'-O-丙酰基尿苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基)-硫代磷酸酯 (4b) 的制备

[0467]



[0468] 将化合物 3b (1g, 1.88mmol) 溶于 10mL 的干燥吡啶, 加入丙酸酐 (385mg, 2.81mmol) 并将反应混合物放置在室温下过夜。TLC 显示反应未完成。加入更多酸酐 (385mg, 2.81mmol) 并将混合物在 40℃ 下加热 2 小时。蒸发溶剂。将剩余物在乙酸乙酯和水之间分散。用水、盐水洗涤有机层, 在 Na_2SO_4 上干燥并浓缩。通过梯度为甲醇的 DCM 从 2% 至 7% 的硅胶上的柱色谱纯化导致 725mg 的 4b (64%)。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.70 和 8.66 (2s, 1H), 7.59–7.48 (2d, 1H), 7.30–7.08 (m, 5H), 5.93 和 5.90 (2s, 1H), 5.60 和 5.49 (2d, 1H), 5.01–4.94 (m, 2H), 4.50–4.38 (m, 1H), 4.32–4.02 (m, 3H), 2.45–2.35 (m, 2H), 1.38–1.30 (m, 3H), 1.20–1.11 (m, 1 2H); ^{31}P NMR: δ 67.72, 67.54 (非对映异构体的 1:1 混合物); ESI-LCMS: m/z 598.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

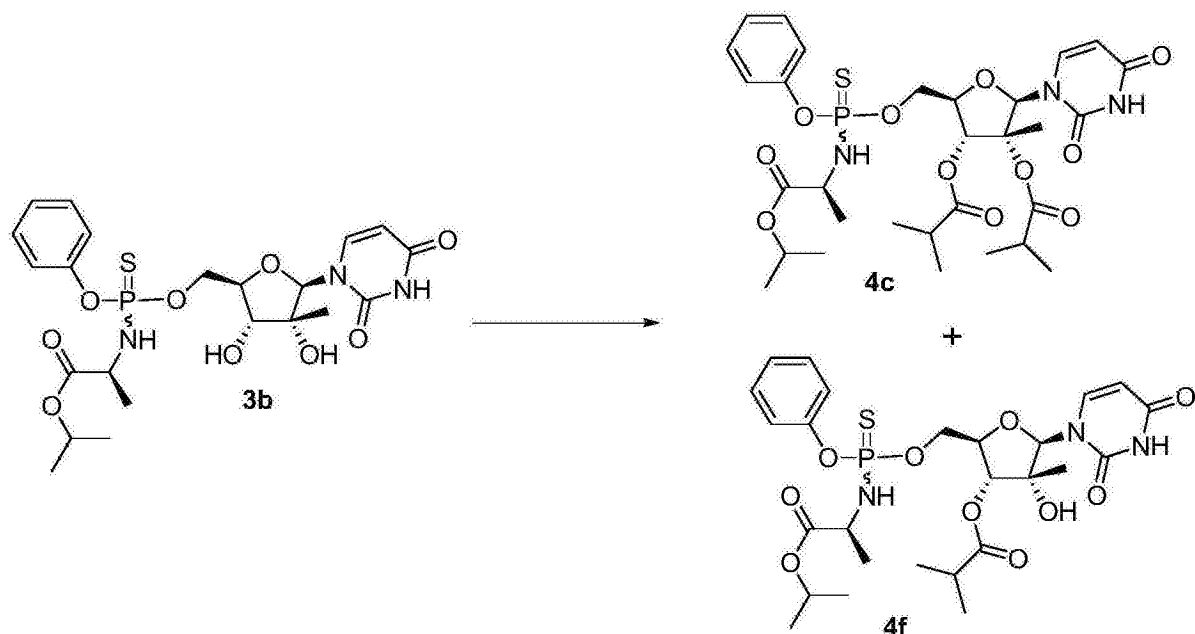
[0469] 实施例 36

[0470] 2', 3'-O-二异丁酰基-2'-C-甲基尿苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基) 硫代磷酸酯 (4c) 的制备

[0471] 和

[0472] 2'-C-甲基-3'-O-异丁酰基尿苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基) 硫代磷酸酯 (4f) 的制备

[0473]



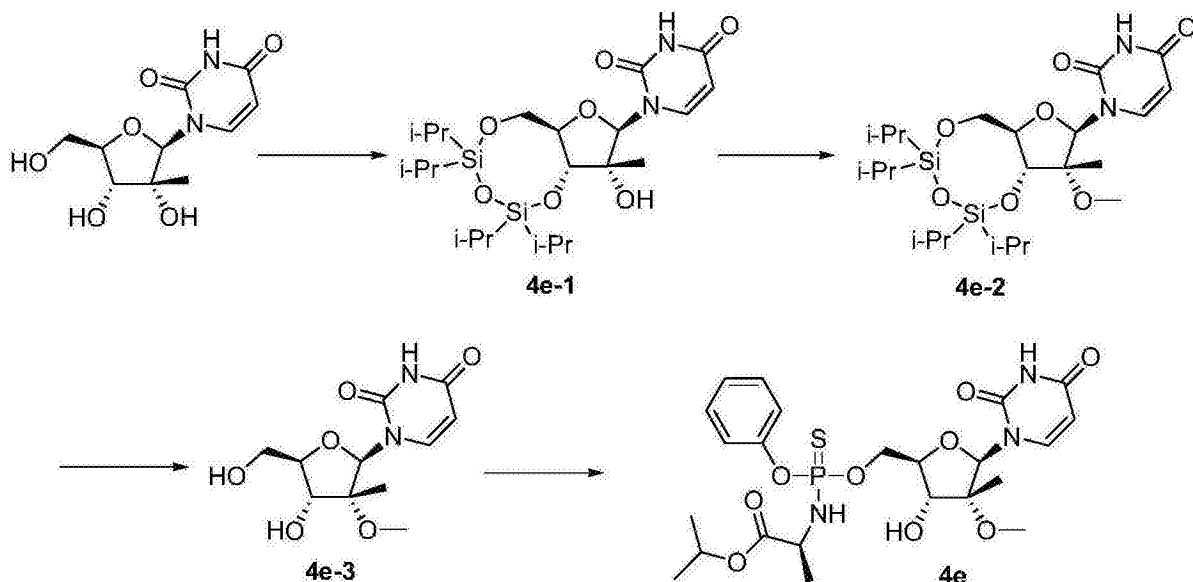
[0474] 步骤 1. 化合物 4c - 在 N_2 环境下, 向 3b (0.1g, 0.18mmol) 的无水吡啶 (2mL) 溶液加入 DMAP (22mg, 0.18mmol), 随后是异丁酸酐 (0.1mL, 0.63mmol)。将反应混合物在室温下搅拌 1h。通过加入异丙醇 (0.5mL) 淬灭反应。真空下去除溶剂并将剩余物处理至 EA (100mL) 中。使用饱和 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤溶液。分离有机层, 在无水 Na_2SO_4 上干燥并过滤。真空浓缩滤液以产生剩余物, 将其在硅胶柱上 (1%~5% MeOH 的 DCM) 纯化以产生白色固体形式的较快洗脱的产物 4c (36.5mg)。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 11.46 (s, 1H), 7.59 和 7.55 (2d, $J = 8.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.67-6.66 (m, 1H), 6.14 和 6.11 (各个 s, 1H), 5.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.2 (br s, 1H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.28-4.27 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 2.54-2.49 (m, 2H), 1.38 和 1.36 (2s, 3H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.56-1.12 (m, 6H), 1.09-1.05 (m, 12H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6) δ 68.44, 68.42; ESI-LCMS: $m/z = 682.4$ [M-H]。

[0475] 步骤 2. 化合物 4f - 在使用 5% MeOH 的 DCM 硅胶柱上另外洗脱的剩余物在真空蒸发溶剂后产生白色泡沫形式的较慢洗脱的产物 4f (54.5mg)。 1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ 11.42 (s, 1H), 7.65 和 7.63 (2d, $J = 8.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.68-6.61 (m, 1H), 5.84&5.81 (各个 s, 1H), 5.71 和 5.68 (各个 s, 1H), 5.56 和 5.47 (各个 d, 各个 $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.98-4.94 (m, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 3H), 3.85-3.95 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 1.26 和 1.2 (各个 d, $J = 7.2, 6.8$ Hz, 3H), 1.16-1.08 (m, 12H), 1.01 (s, 3H); ^{31}P NMR (DMSO- d_6) δ 68.93, 67.96; ESI-LCMS: $m/z = 612.4$ [M+H] $^+$ 。

[0476] 实施例 37

[0477] 2'-C-2'-O-二甲基尿苷 5'-(O-苯基-N-(S)-1-(异丙氧基羰基)乙基)硫代磷酸酰胺酯 (4e) 的制备

[0478]



[0479] 步骤 1. 化合物 4e-1 - 在 N₂ 下, 以小部分向冰冷却的 2'-C-甲基尿苷 (2.0g, 7.6mmol) 的无水吡啶 (20mL) 溶液加入 1,3-二氯-1,1,3,3-四异丙基二甲硅醚 (TIPDSCl₂) (2.40g, 7.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。真空下去除溶剂并将剩余物处理进入 EA (100mL) 中。使用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤溶液。分离有机层, 并在无水 Na₂SO₄ 上干燥并过滤。真空浓缩滤液以产生剩余物, 将其在硅胶柱上 (DCM/MeOH = 100/1 至 50/1) 纯化以产生白色泡沫形式的 4e-1 (3.2g, 85%)。

[0480] 步骤 2. 化合物 4e-2 - 在 0℃ 下, 向 4e-1 (2.0g, 4.0mmol) 的无水 THF (30mL) 溶液加入 NaH (384mg, 16mmol)。在加入 CH₃I (1.2g, 8mmol) 之前, 将混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟。在 0℃ 下将搅拌持续 4h。使用 EA (100mL) 稀释混合物, 使用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤。使用 Na₂SO₄ 干燥有机层并浓缩至剩余物, 将其在硅胶柱上 (DCM/MeOH = 100/1 至 50/1) 纯化以产生白色泡沫形式的 4e-2 (556mg, 26.93%)。

[0481] 步骤 3. 化合物 4e-3 - 向搅拌的 4e-2 (556mg, 1.08mmol) 的 MeOH (10mL) 溶液加入 NH₄F (232mg, 6.46mmol)。并将混合物在 80℃ 下搅拌 12h。去除溶剂并在硅胶柱上 (DCM/MeOH = 100/1 至 20/1) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 4e-3 (220mg, 74%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.39 (brs, 1H), 8.07 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.63 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.21 (t, J = 4.8Hz, 1H), 5.05 (d, J = 8.0Hz, 1H), 3.78-3.82 (m, 2H), 3.59-3.71 (m, 2H), 3.36 (3, 3H), 1.08 (s, 3H); ESI-LCMS :m/z = 273.1 [M+H]⁺。

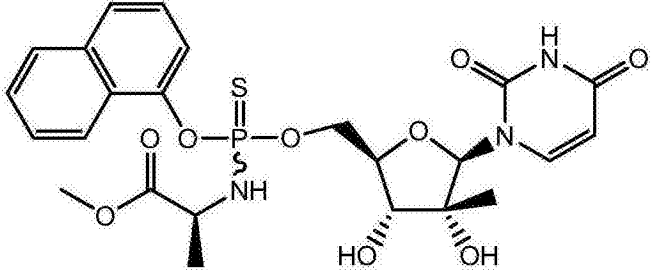
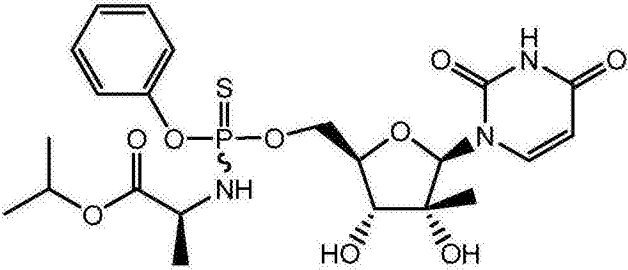
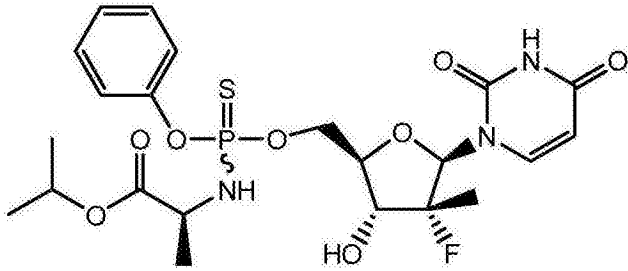
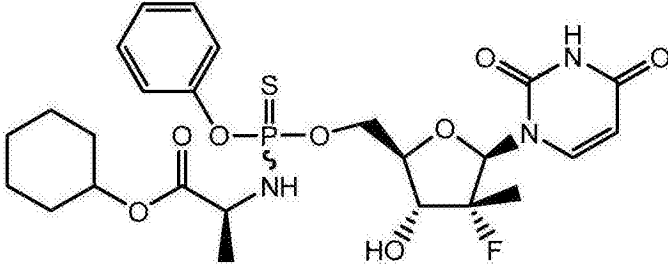
[0482] 步骤 4. 化合物 4e - 向搅拌的 4e-3 (170mg, 0.63mmol) 的无水 THF (2mL) 悬浮液加入 N-甲基咪唑 (0.5mL), 随后是 2b (598mg, 1.875mmol)。将反应混合物在 70℃ 下搅拌 1h。蒸发溶剂并通过 RP HPLC (MeCN 和 0.1% HCOOH 的水) 纯化剩余物以产生白色固体形式的 4e (两种异构体, 108mg, 30.2%)。¹H NMR (CD₃OD, 400MHz) δ 7.77, 7.85 (2d, J = 8.0Hz, 1H), 7.18-7.36 (m, 5H), 6.09, 6.12 (2s, 1H), 5.54, 5.63 (2d, J = 8.0Hz, 1H), 4.94-5.01 (m, 1H), 4.49-4.53 (m, 1H), 4.26-4.39 (m, 1H), 4.03-4.13 (m, 2H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 1.32, 1.36 (2d, J = 7.2Hz, 3H), 1.18-1.24 (m, 6H); ³¹P NMR (CD₃OD, 162MHz) δ 68.2, 67.7; ESI-MS :m/z 558.2 [M+H]⁺。

[0483] 实施例 38

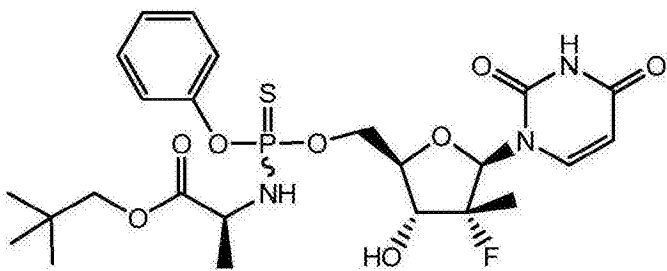
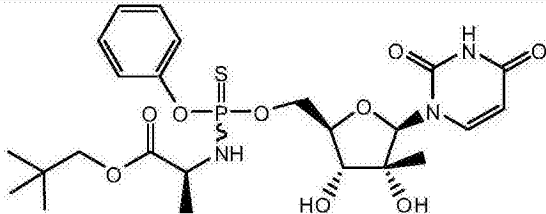
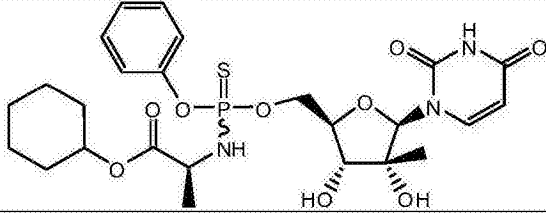
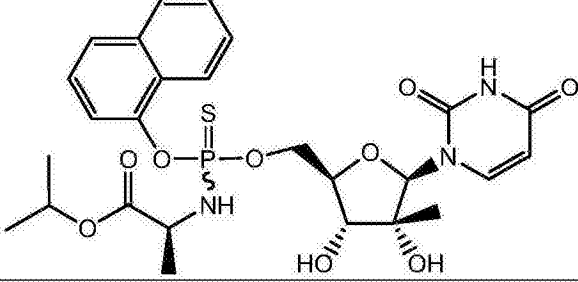
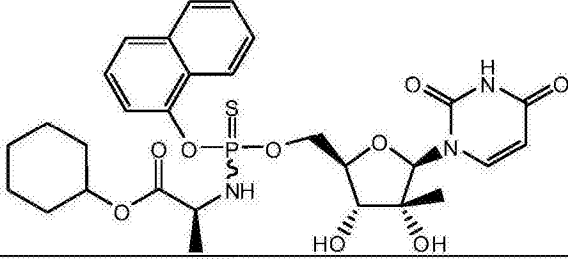
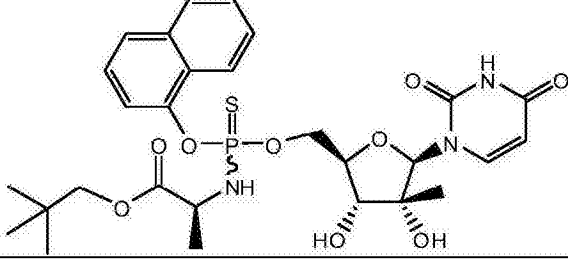
[0484] 化合物 3a 至 3vv 以及 4a 至 4f 的结构在表 9 中示出。

[0485] 表 9.

[0486]

化合物	产物	³¹ P NMR (溶剂)	MS
	3a	67.12 67.86 (CDCl ₃)	564.5 (M-H ⁺)
	3b	67.16 67.71 (CDCl ₃)	543.2 (M-H ⁺)
	3c	67.05 68.08 (CDCl ₃)	545.8 (MH ⁺)
	3d	67.89 67.96 (DMSO)	586.2 (MH ⁺)

[0487]

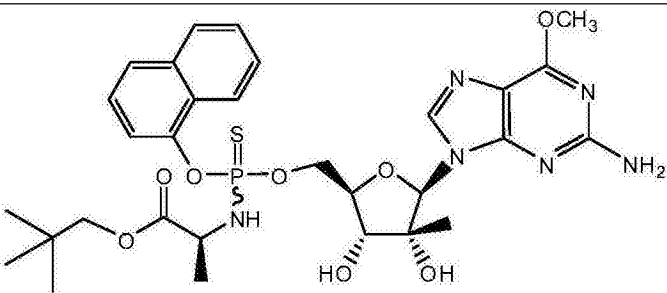
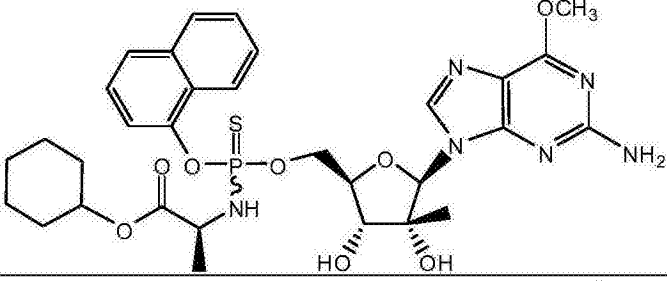
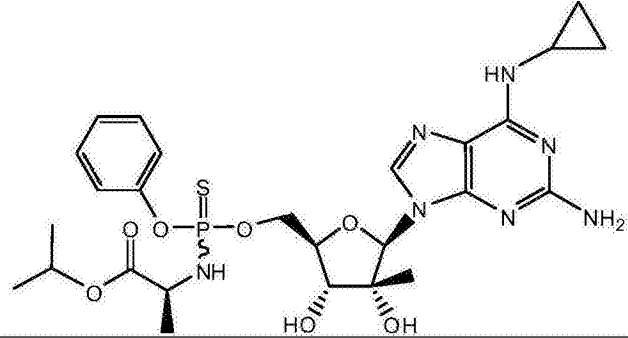
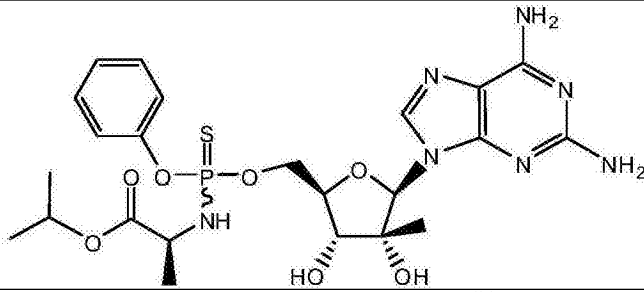
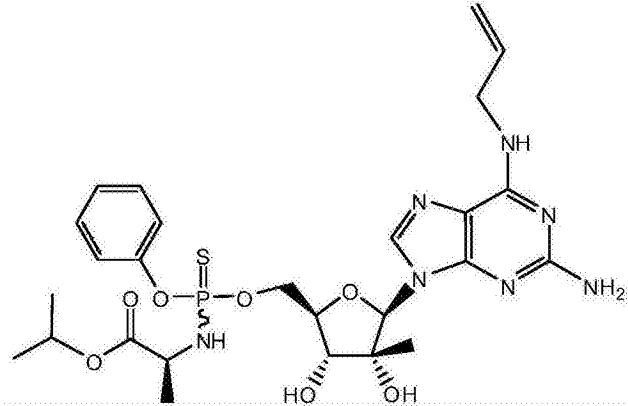
化合物	产物	³¹ P NMR (溶剂)	MS
	3e	66.9 66.9 (CD ₃ OD)	574.2 (MH ⁺)
	3f	67.85 67.16	570.4 (MH ⁺)
	3g	67.80 67.16	582.5 (MH ⁺)
	3h	67.92 67.28	592.2 (MH ⁺)
	3i	67.74 67.43	632.5 (MH ⁺)
	3j	68.01 67.35	620.8 (MH ⁺)

[0488]

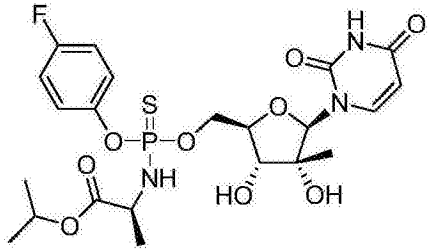
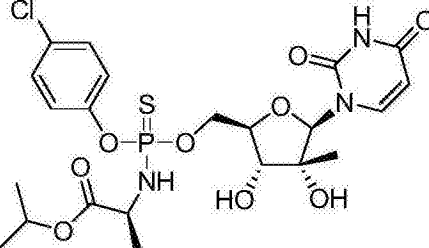
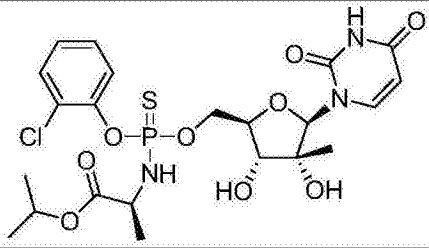
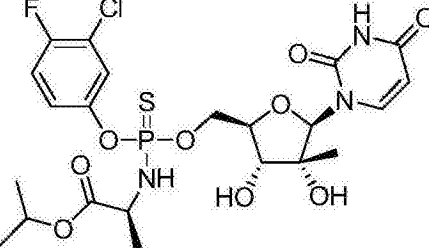
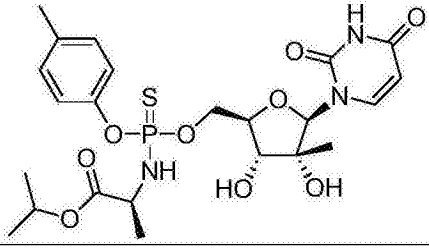
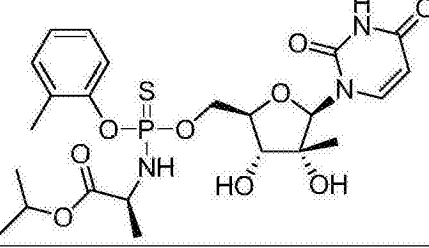
[0489]

化合物	产物	³¹ P NMR (溶剂)	MS
	3r	68.23 67.64	583.4 (MH ⁺)
	3s	68.07 67.71	623.1 (MH ⁺)
	3t	68.21 67.82	599.4 (MH ⁺)
	3u	68.21 67.65	597.5 (MH ⁺)
	3v	68.52 68.27	625.3 (MH ⁺)
	3w	68.43 68.32	637.6 (MH ⁺)

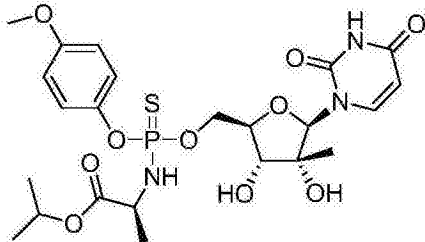
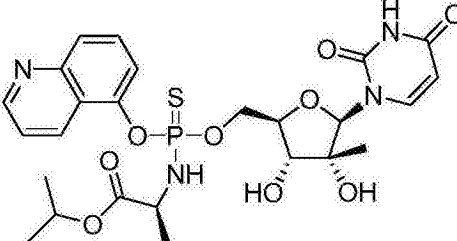
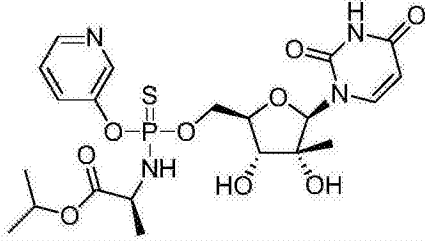
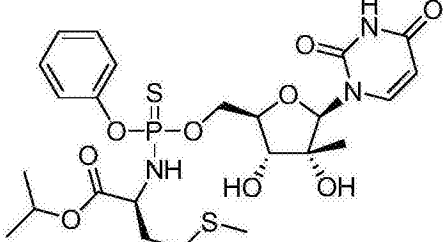
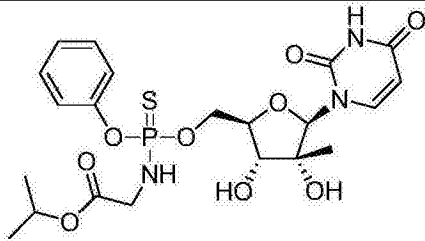
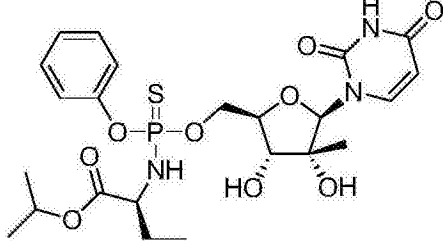
[0490]

化合物	产物	³¹ P NMR (溶剂)	MS
	3x	68.55 68.57	675.3 (MH ⁺)
	3y	68.66 68.36	687.4 (MH ⁺)
	3z	68.53 68.38	622.2 (MH ⁺)
	3aa	68.19 67.90	589.1 (MH ⁺)
	3bb	68.51 68.40	622.1 (MH ⁺)

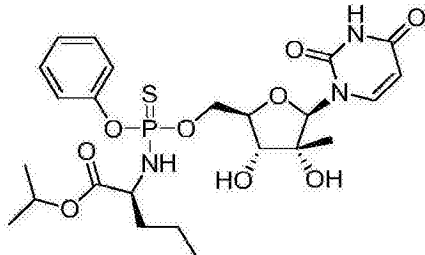
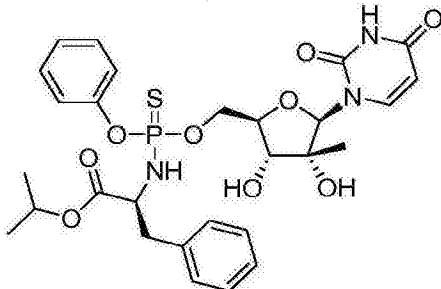
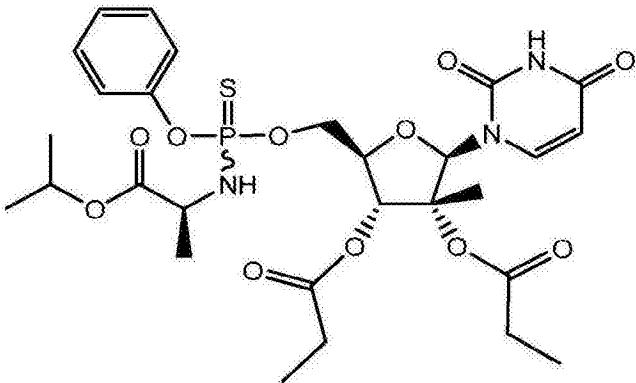
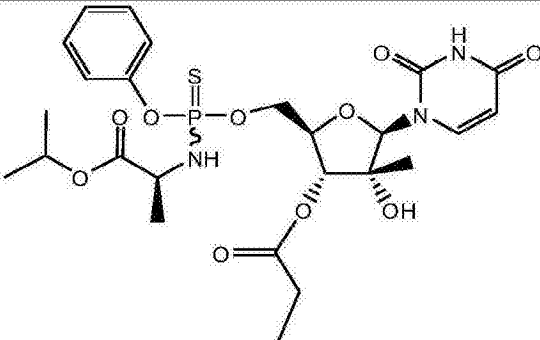
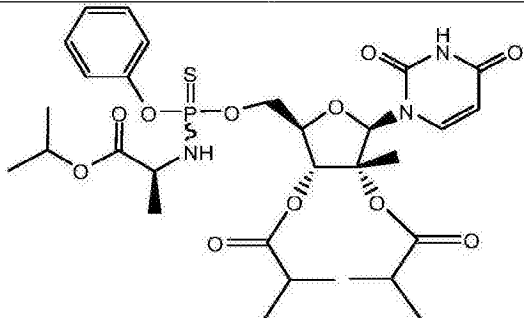
[0491]

化合物	产物	³¹ P NMR (溶剂)	MS
	3ii	69.30 69.09	562.2 (MH ⁺)
	3jj	68.92 68.58	578.0 (MH ⁺)
	3kk	68.45 68.16	578.1 (MH ⁺)
	3ll	69.69 69.28	618.0 (M+Na) ⁺
	3mm	68.60 68.42	558.0 (MH ⁺)
	3nn	68.25 67.79	558.2 (MH ⁺)

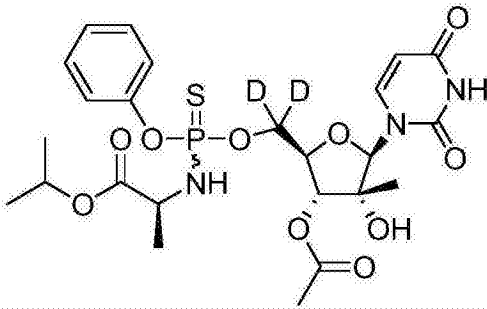
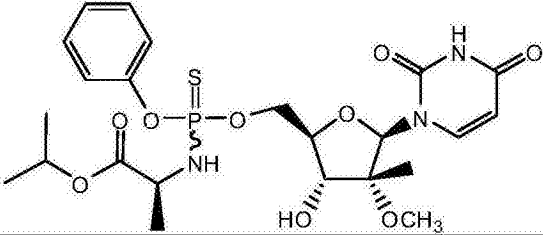
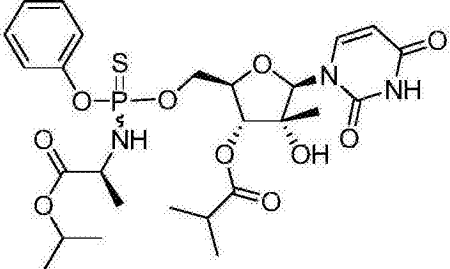
[0493]

化合物	产物	³¹ P NMR (溶剂)	MS
	3oo	69.25 69.12	574.0 (MH ⁺)
	3pp	69.52 68.53	595.0 (MH ⁺)
	3qq	70.03 69.56	545.1 (MH ⁺)
	3rr	68.87 68.76	626.2 (M+Na) ⁺
	3ss	70.83 69.38	530.0 (MH ⁺)
	3tt	69.12 68.45	558.0 (MH ⁺)

[0494]

化合物	产物	^{31}P NMR (溶剂)	MS
	3uu	69.14 68.46	572.0 (MH ⁺)
	3vv	68.74 66.82	620.0 (MH ⁺)
	4a	67.71 67.74 (CDCl ₃)	654.5 (M-H ⁺)
	4b	67.72 67.54	598.3 (MH ⁺)
	4c	68.44 68.42	682.4 (MH ⁺)

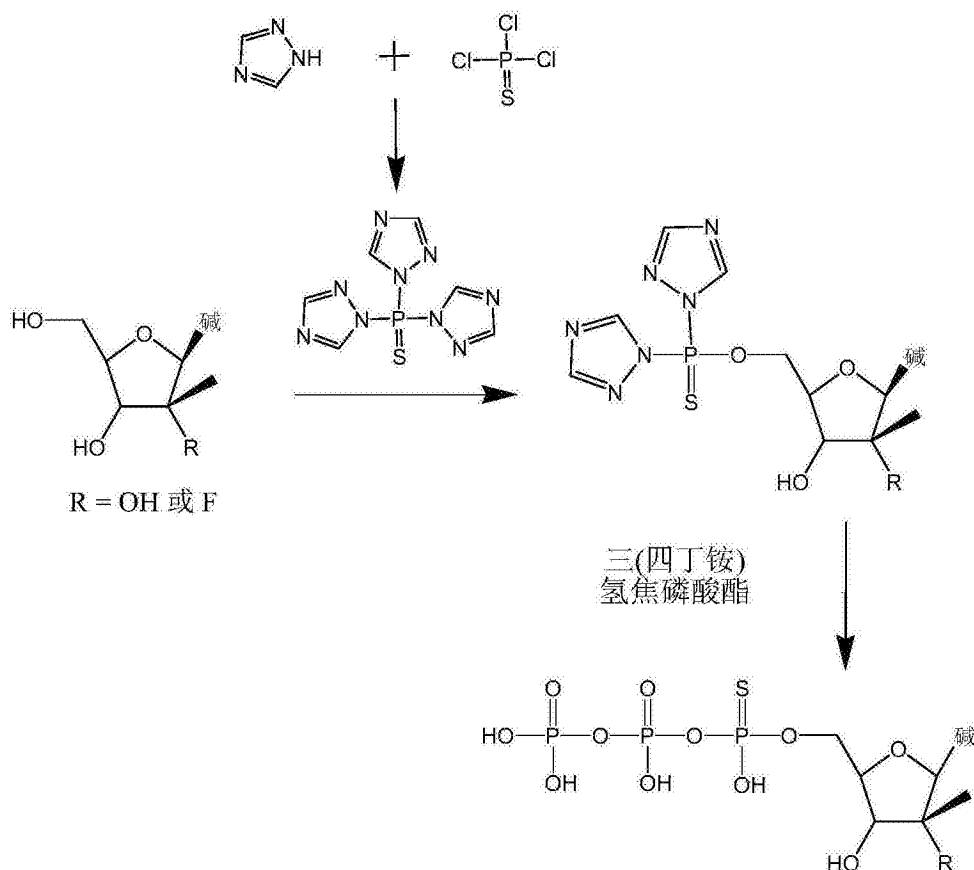
[0495]

化合物	产物	^{31}P NMR (溶剂)	MS
	4d	68.90 68.23	585.9 (MH ⁺)
	4e	68.2 67.7	558.2 (MH ⁺)
	4f	68.93 67.96	612.4 (MH ⁺)

[0496] 实施例 39

[0497] 核苷 5'-O-(1-硫代三磷酸酯)的一般合成

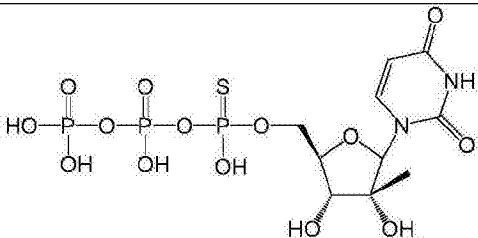
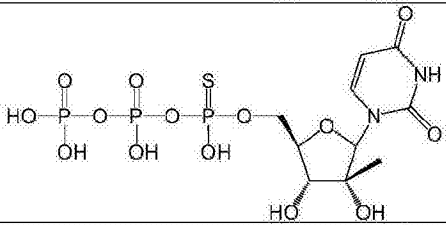
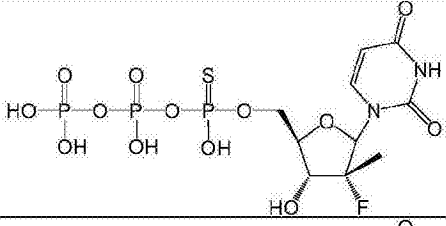
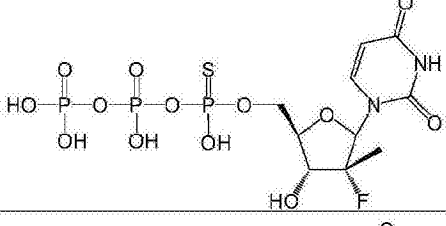
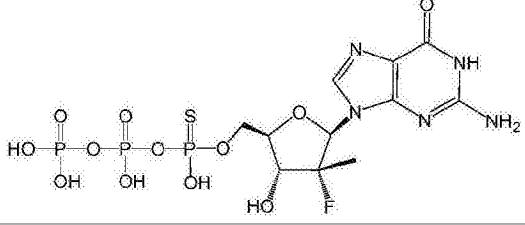
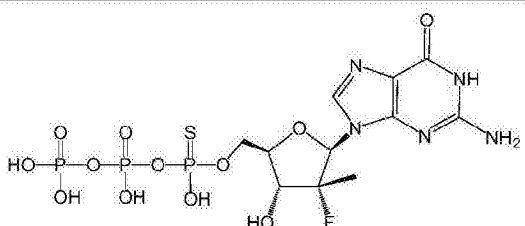
[0498]



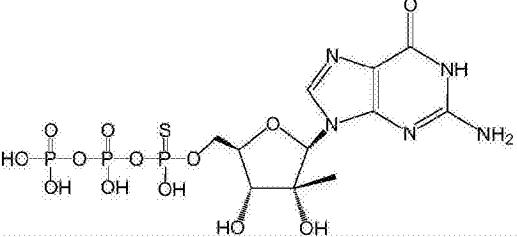
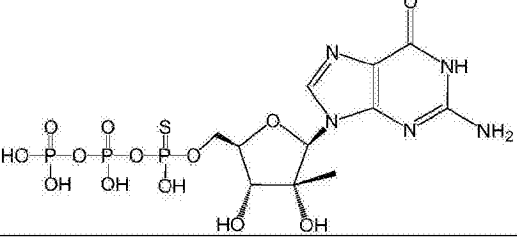
[0499] 将 1,2,4-三唑 (42mg, 0.6mmol) 悬浮在 1mL 的干燥 CH_3CN 中。加入三乙胺 (0.088mL, 0.63mmol), 并将混合物涡流以获得透明溶液。在加入 PSCl_3 (0.01mL, 0.1mmol) 后, 将混合物涡流并放置 20 分钟。然后将混合物离心。将上清液加入至核苷 (0.05mmol), 并将混合物保持在环境温度下 1 小时。加入焦磷酸氢三(四丁基氨) (180mg, 0.2mmol)。然后将混合物在室温下保持 2 小时。将反应在冰-水浴中冷却并使用水淬灭。通过使用具有 Q 琼脂糖高效的柱 HiLoad 16/10 在 AKTA 探测器上的 IE 色谱分离非对映异构体混合物形式的 5'-三磷酸酯。使用线性梯度为 NaCl 从 0 至 1N 的 50mM TRIS-缓冲液 (pH7.5) 进行分离。将包含核苷酸 α -硫代三磷酸酯的馏分合并, 浓缩并通过对在与实施例 3 相同的柱上的 RP HPLC 脱盐。线性梯度为甲醇从 0 至 30% 的 50mM 三乙胺缓冲液用于洗脱 20 分钟, 流速为 10mL/min。收集在磷手性中心处对应于各个非对映异构体的两种分离化合物。在 50mM 三乙胺乙酸盐缓冲液, pH 7.5 包含线性梯度为乙腈从 0% 至 25% 中在 7 分钟内在 Synergy 4 微米 Hydro-RP 柱 (Phenomenex) 上进行分析 RP HPLS。各个非对映异构体的保留时间 (R. T.) 在表 10 中提供。

[0500] 表 10. α -硫代三磷酸酯

[0501]

结构		³¹ P NMR P α	³¹ P NMR P β	³¹ P NMR P γ	MS	R.T. min
	5b	43.17 d	-21.69 m	-5.32 d	513. 0	4.17
	5a	42.89 d	-21.75 q	-5.28 d	513. 0	4.50
	5c	43.14 d	-23.80 m	-10.20 bs	515. 0	4.90
	5d	42.12 d	-23.48 q	-6.49 d	515. 0	5.52
	5e	43.42 d	-21.93 q	-5.47 d	554. 3	5.39
	5f	43.07 d	-21.90 q	-5.40 d	554. 2	5.79

[0502]

结构		³¹ P NMR P α	³¹ P NMR P β	³¹ P NMR P γ	MS	R.T. min
	5g	43.41 d	-23.26 m	-10.10 bs	552. 2	5.23
	5h	43.12 d	-24.20 m	-11.05 d	552. 2	5.82

[0503] R. T. = 保留时间

[0504] 在表 10 中, 5a 和 5b 是非对映异构体, 并可由 α -硫代磷酸酯的手性区分。类似地, 5b 和 5c; 5d 和 5e; 并且 5f 和 5h 分别是非对映异构体并可由 α -硫代磷酸酯的手性来区分。

[0505] 实施例 40

[0506] HCV 复制子检验

[0507] 细胞

[0508] 在包含 2mM L-谷氨酰胺并补充有 10% 热灭活的胎牛血清 (FBS)、1% 青霉素-链霉素、1% 非必需氨基酸和 0.5mg/mL G418 的 Dulbecco 改良伊格尔氏培养基 (DMEM) 中培养包含自我复制的 Huh-7 细胞、具有稳定荧光素酶 (LUC) 报道的次基因组 HCV 复制子。

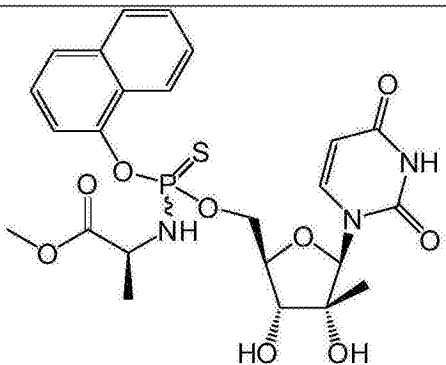
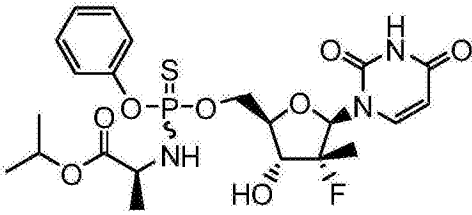
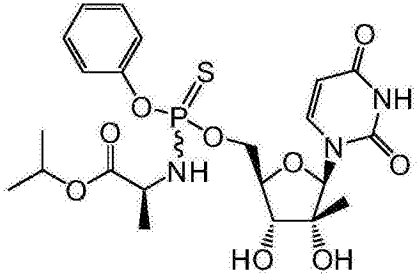
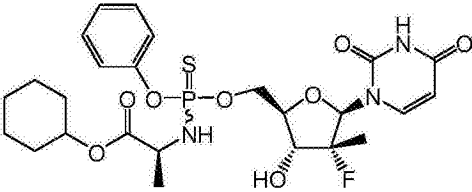
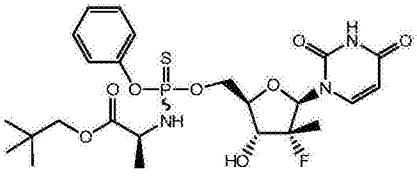
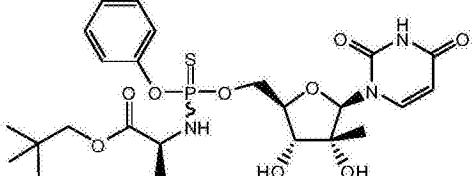
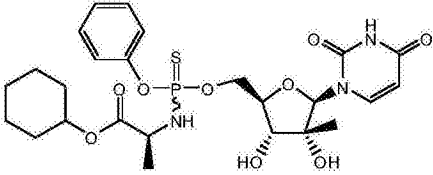
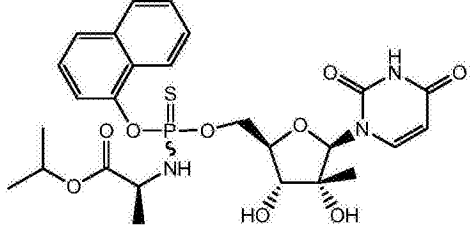
[0509] 抗-HCV 活性的测定

[0510] 通过下列步骤进行 HCV 复制子细胞中化合物 50% 抑制浓度 (EC_{50}) 的测定。在第一天, 在 96-孔板中制板每孔 5,000 HCV 复制子细胞。在第二天, 在 100% DMSO 至 100x 目标最终试验浓度下溶解试验化合物。然后, 将各个化合物连续稀释 (1:3) 至 9 种不同浓度。通过在细胞培养介质中稀释 1:10 将 100% DMSO 中的化合物降低至 10% DMSO。使用细胞培养介质将化合物稀释至 10% DMSO, 将其用于在 96-孔模板中给药 HCV 复制子细胞。最终 DMSO 浓度为 1%。将 HCV 复制子细胞在 37°C 下培养 72 小时。在第 72 小时, 在细胞仍半汇合时处理细胞。通过明亮的-血清球蛋白荧光素酶检验 (Promega, Madison, WI) 检测降低 LUC 信号的化合物。相对于对照细胞 (未处理的 HCV 复制子) 测定各个化合物浓度的百分比抑制以计算 EC_{50} 。

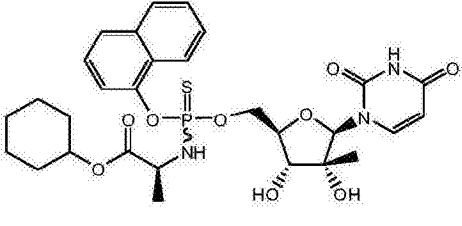
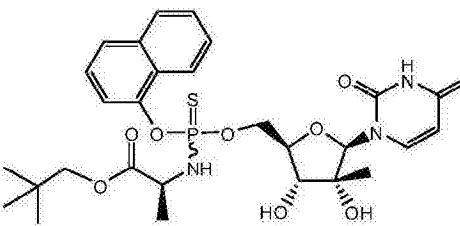
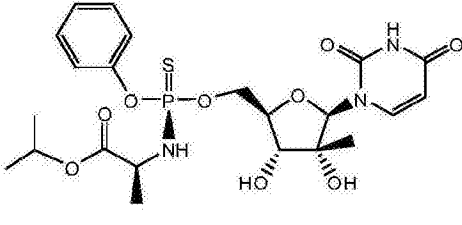
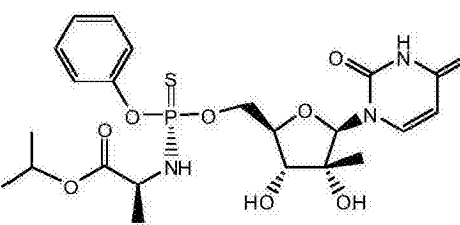
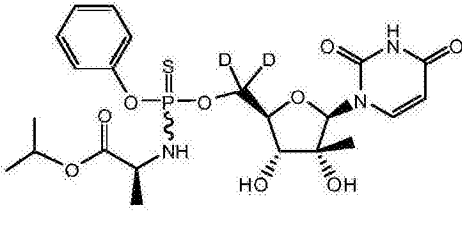
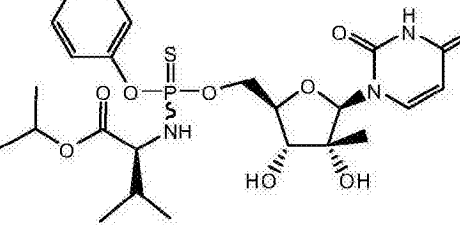
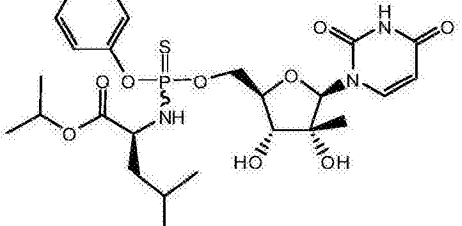
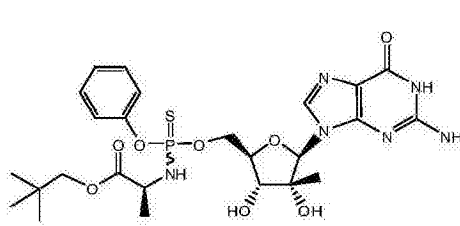
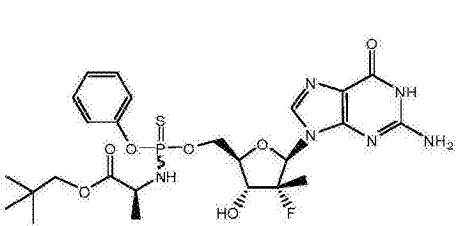
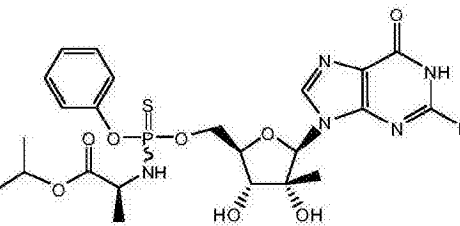
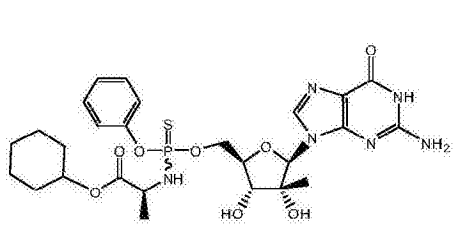
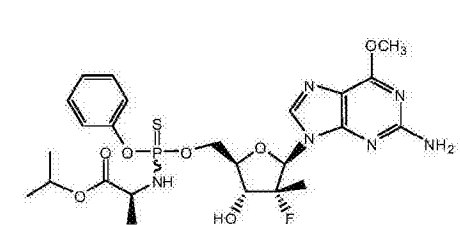
[0511] 式 (I) 的化合物在复制子检验中有活性。示例性化合物的抗病毒活性在表 11 中显示的, 其中 'A' 表示 $EC_{50} < 1 \mu M$, 'B' 表示 $EC_{50} < 10 \mu M$ 并且 'C' 表示 $EC_{50} < 100 \mu M$ 。

[0512] 表 11

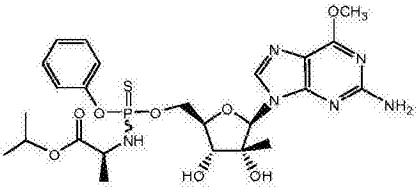
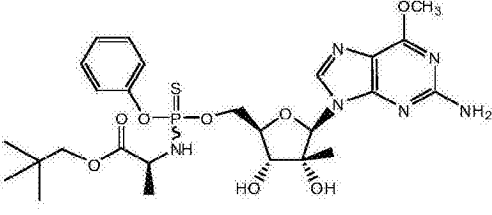
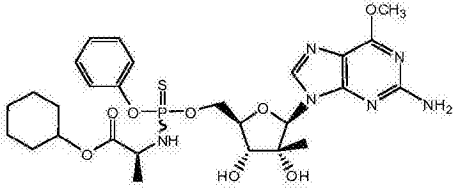
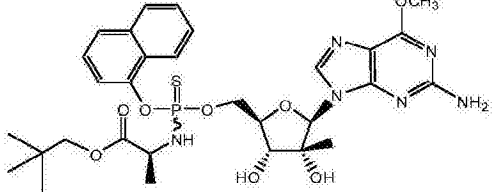
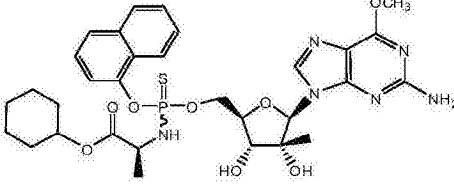
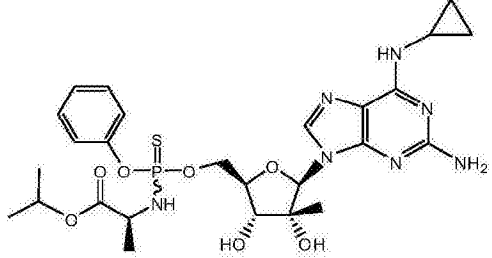
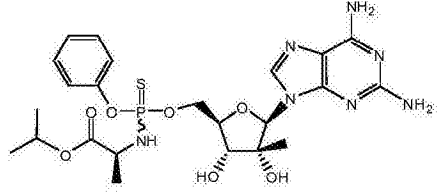
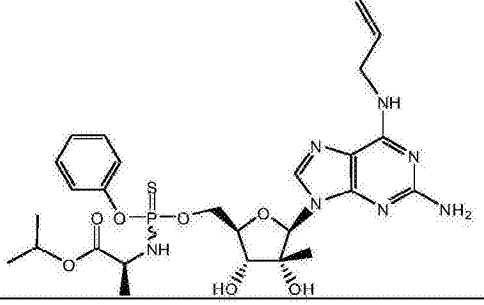
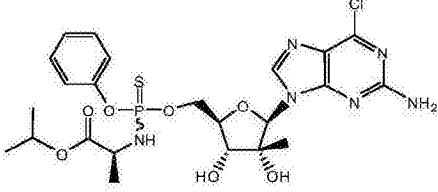
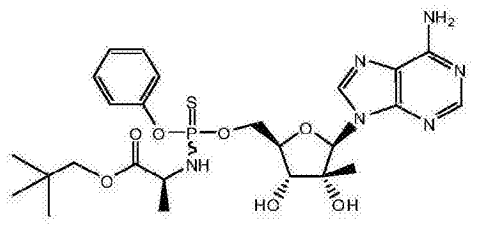
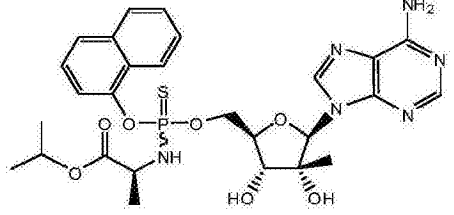
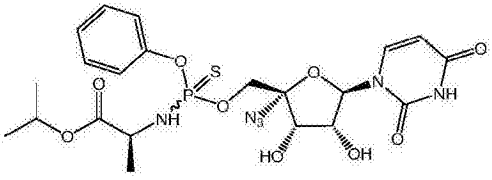
[0513]

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
	A		B
	A		A
	A		A
	A		A

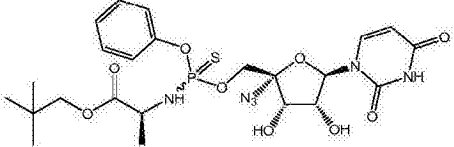
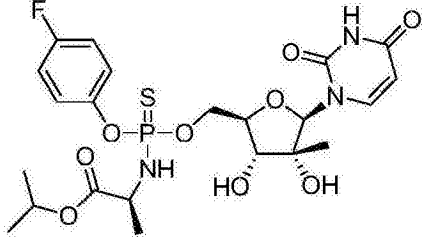
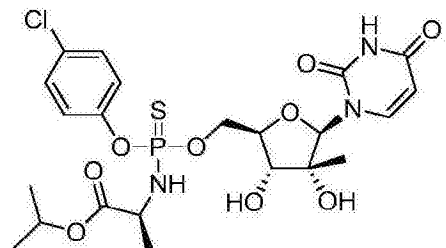
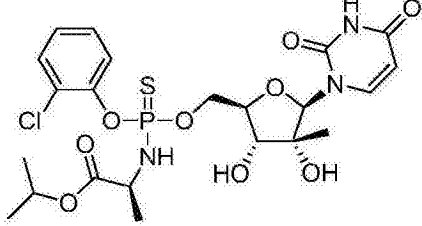
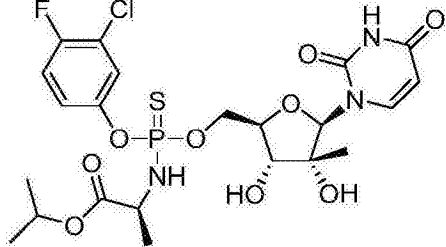
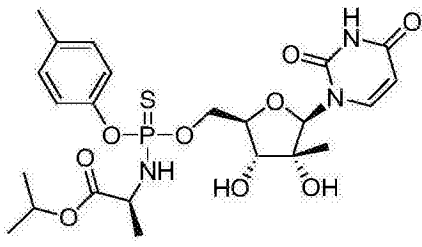
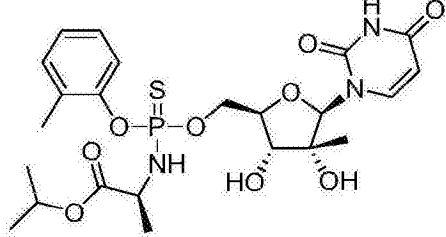
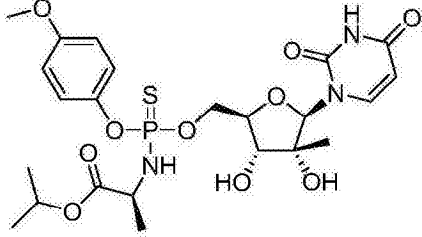
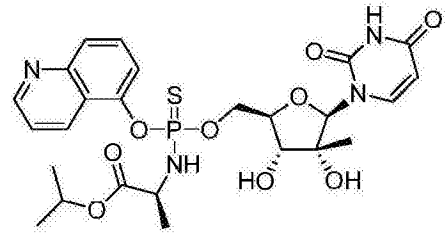
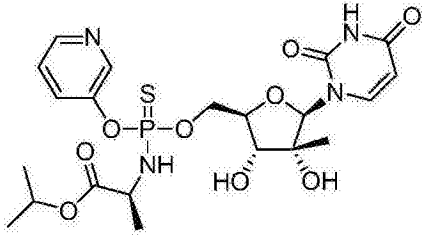
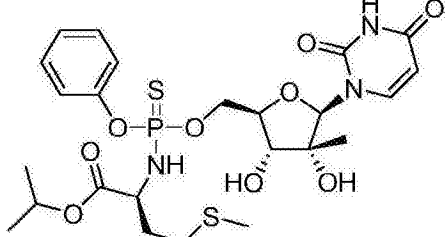
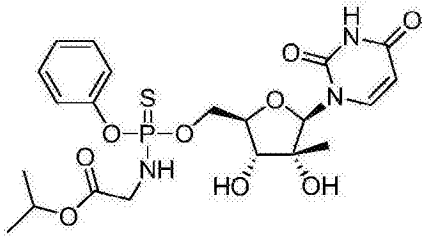
[0514]

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
	A		A
	A		A
	A		C
	B		A
	A		A
	A		A

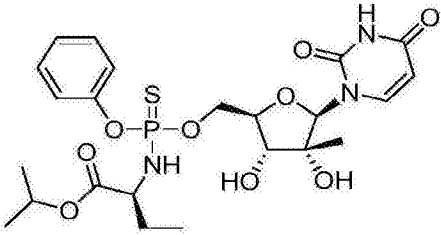
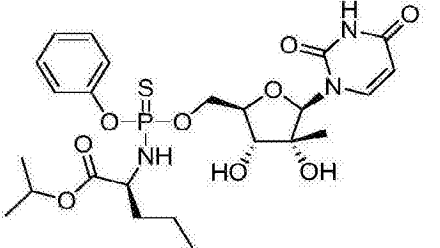
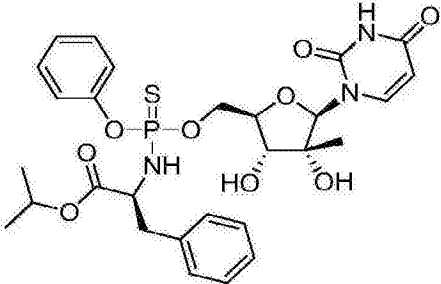
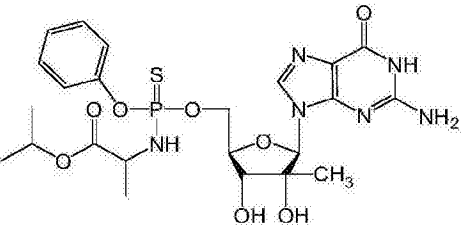
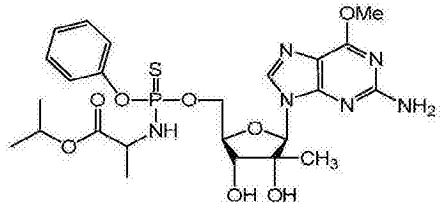
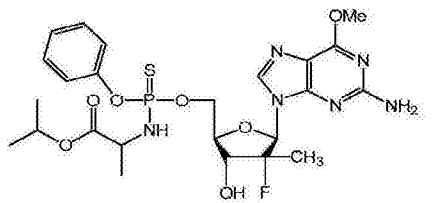
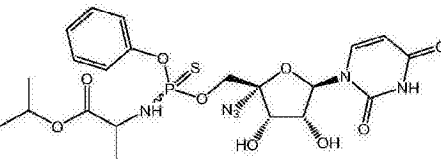
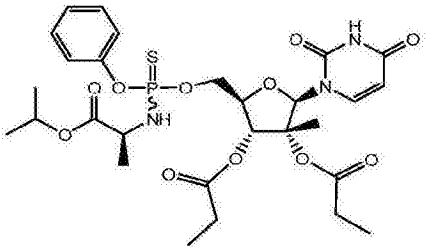
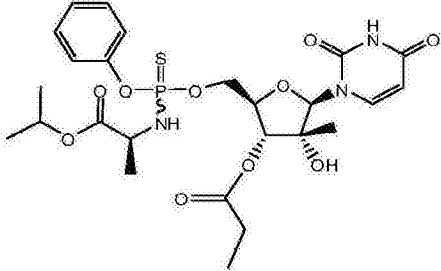
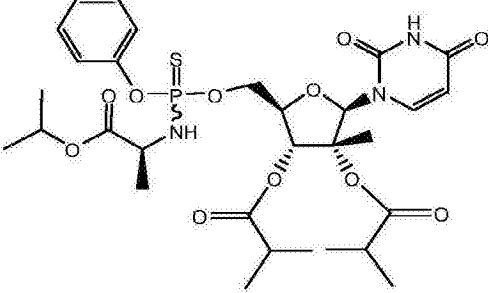
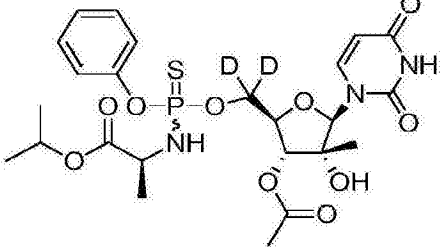
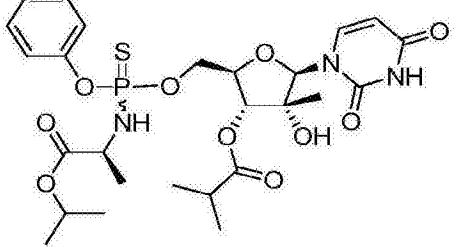
[0515]

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		C

[0516]

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
	C		A
	A		A
	A		A
	A		A
	A		A
	B		B

[0517]

化合物	EC ₅₀	化合物	EC ₅₀
	A		A
	B		A
	A		A
	C		A
	A		A
	A		A

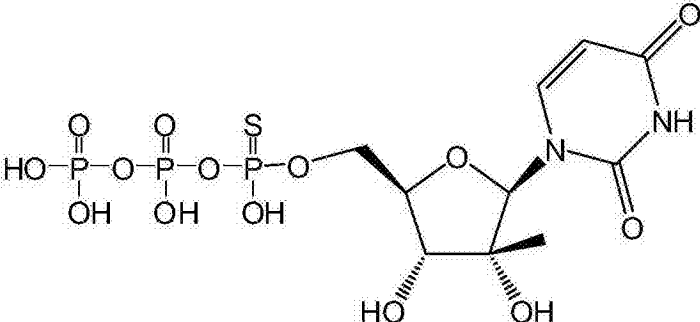
[0518] 实施例 41

[0519] NS5B 抑制实验

[0520] 以氘化的 NMP 结合酸不溶的 RNA 产物的形式检测 NS5B570-Con1 (δ -21) 的酶活性。补充的 IRES(cIRES) RNA 序列用作模板, 对应于从 Con-1 菌株 HCV(-) 链 RNA 的 3'-端的 377 核苷酸, 具有 21% Ade、23% Ura、28% Cyt 和 28% Gua 的碱基含量。使用 T7 转录试剂盒 (Ambion, Inc.) 体外转录 cIRES RNA 并使用 Qiagen RNeasy 马克西试剂盒纯化。HCV 聚合酶反应包含 50nM NS5B570-Con1、50nM cIRES RNA、约 0.5 μ Ci 氘化的 NTP、1 μ M 的竞争冷的 NTP、20mM NaCl、40mM Tris-HCl (pH 8.0)、4mM 二硫代苏糖醇和 4mM $MgCl_2$ 。在增加抑制剂浓度的情况下, 将标准反应在 37°C 下培养 2 小时。在反应结束时, 使用 10% TCA 沉淀 RNA, 并在尺寸排阻 96-孔板上过滤酸不溶的 RNA 产物。在洗涤板后, 加入闪烁液并根据使用 Trilux Topcount 闪烁计数器的标准步骤检测放射性标记的 RNA 产物。通过拟合数据至非线性回归 (反曲的) 计算酶催化速率降低 50% (IC_{50}) 处的化合物浓度。从几个独立实验方法获得 IC_{50} 值并在表 12 中示出。式 (I) 的化合物在该检验中显示活性。下列表中的 'A' 值表示 <1 μ M 的 IC_{50} , 'B' 值表示 IC_{50} < 10 μ M 并且 'C' 值表示 <100 μ M 的 IC_{50} 值。

[0521] 表 12

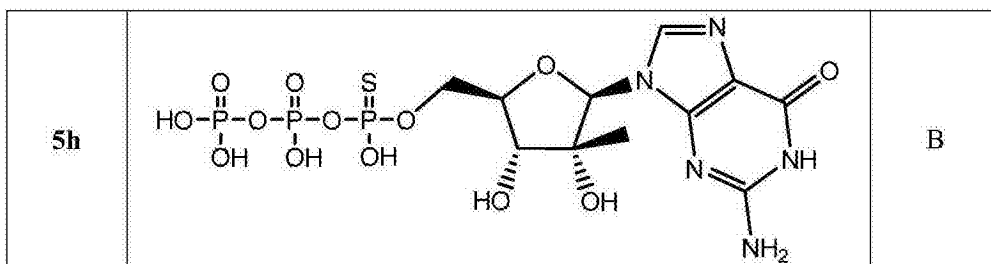
[0522]

	结构	IC_{50} 值
5a		C

[0523]

5b		A
5c		B
5d		C
5e		A
5f		A
5g		A

[0524]

[0525] 实施例 42[0526] 肝细胞激活检验

[0527] 从 CellzDirect 购买制板的人肝细胞。以 5mM 将 30 μ L 的试验物（化合物 3a）的 DMSO 给予包含约 150 万人肝细胞的各个孔的培养培养基（3mL）达到 50uM 的最终浓度。在 37℃ 下培养 6 小时后，去除培养基并使用 500 μ L 冷 0.9% NaCl 的 H₂O 将细胞洗涤两次。将 500 μ L 冷甲醇 /H₂O (70/30) 的等分加入至孔以裂解肝细胞。将细胞从孔中刮下来，并去除整个含量至埃彭道夫管。在 -20℃ 下储存大于 3 小时后，将裂解物升温至室温，涡流并离心。在 Speed-Vac 中蒸发上清液，并使用 500 μ L 1mM 磷酸铵的 H₂O 重新组成样品。将 20 μ L 注射至 LC/MS/MS 系统用于试验物的 α -硫代三磷酸酯的特殊检测（参见图 1，面板 D）。将 Thermo Hypurity C18 柱（50 $\times$ 2.1mm, 3 μ 粒径用于实现 HPLC 分离。流动相 A 由 3mM 甲酸铵和 10mM 二甲基 - 己铵的 H₂O 组成并且流动相 B 由 3mM 甲酸铵和 10mM 二甲基 - 己铵的乙腈 /H₂O (50/50) 组成。HPLC 洗脱通过在 0.22mL/min 的流速下增加流动相 B 的线性梯度。通过负离子 MRM 模式的 Sciex API 3200 检测化合物 5a 和 5b。

[0528] 在图 1 中，板 A、B、C 和 D 显示下列。板 A. 在 300nM 的 1mM 磷酸铵的 H₂O 中 α -硫代三磷酸酯，5a 的合成样品的 HPLC 色谱图。板 B. 在 300nM 的 1mM 磷酸铵的 H₂O 中 α -硫代三磷酸酯，5b 的合成样品的 HPLC 色谱图。板 C. 各自在 150nM 的 1mM 磷酸铵的 H₂O 中特意制备的 α -硫代三磷酸酯非对映异构体 5a 和 5b 的合成样品的 1:1 混合物的 HPLC 色谱图。这表明能区分化合物 5a 和 5b。板 D. 在人肝细胞中培养化合物 3a 后形成的 α -硫代三磷酸酯非对映异构体的 HPLC 色谱图。如由板 D 例示的，仅形成化合物 5b。

[0529] 实施例 43[0530] 化合物的组合[0531] 组合测试

[0532] 使用潜伏于具有稳定的荧光素酶 (LUC) 报道的 Huh7 细胞的 HCV 基因型 1b HCV 复制子结合彼此测试两种或多种试验化合物。在包含 10% 热 - 灭活的胎牛血清 (FBS; Mediatech Inc, Herndon, VA) 2mM L- 谷氨酰胺和非必需氨基酸 (JRH Biosciences) 的 Dulbecco 改良伊格尔培养基 (DMEM; Mediatech Inc, Herndon, VA) 中在标准条件下培养细胞。在包含 10% FBS 的 DMEM 中，以 10⁴ 细胞每孔的密度在 96- 孔板中将 HCV 复制子细胞制板。第二天，使用包含没有化合物作为对照的在 2% FBS 和 0.5% DMSO 的存在下连续稀释的试验化合物或化合物 3b 与一种或多种在 2% FBS 和 0.5% DMSO 的存在下连续稀释的试验化合物的组合的 DMEM 替换培养介质。使用没有化合物作为对照、使用试验化合物或化合物组合将细胞培养 72h。使用荧光素酶 (LUC) 类报道检验试验化合物的组合直接效果，如通过明亮的 - 血清球蛋白荧光素酶检验 (Promega, Madison, WI) 测定的。测定各个化合物和两种或多种试验化合物的固定比例的组合的剂量反应曲线。

[0533] 通过两种单独的方法评价试验化合物组合的效果。在洛伊可加性模型中,通过使用 CalcuSyn (Biosoft, Ferguson, MO) 分析实验复制子数据,基于 Chou 和 Talalay 方法的计算机程序。程序使用实验数据以计算组合指数 (CI) 值用于测试的各个实验组合。<1 的 CI 值表明协同效应,1 的 CI 值表明相加效应并且 >1 的 CI 值表明对抗效应。

[0534] 用于评价组合效应的第二种方法使用称为 MacSynergy II 的程序。MacSynergy II 软件由 M. Prichard 博士 (University of Michigan) 友情提供。Prichard 模型允许药物相互作用的三维检验和从运行使用两种或多种抑制剂的棋盘组合的复制子检验产生的协同体积 (单位: $\mu\text{M}^2\%$) 的计算。协同体积 (正体积) 或对抗 (负体积) 代表两种药物浓度的每一变化的协同作用或对抗作用的相对量。基于 Bliss 独立模型定义协同和对抗体积。在该模型中,小于 -25 的协同体积表明对抗相互作用, -25 至 25 的体积表明相加行为, 25 至 100 的体积表明协同行为并且 >100 的体积表明强的协同行为。化合物组合的体外相加、协同和强的协同行为的测定在预测体内给予感染患者化合物组合的治疗益处中能为有用的。

[0535] CI 和协同体积的组合结果在表 13 中提供。

[0536] 表 13

[0537]

组合化合物	EC ₅₀ 的 CI	协同体积 ($\mu\text{M}^2\%$)
INX-189	0.42	65
PSI-938	0.73	27
PSI-6130	0.78	15
PSI-7851	1.1	0
GS-9190	0.92	79
非利布韦	0.85	23
ANA-598	0.02	161
7008	0.01	127
VX-222	0.67	38
VX-950	0.06	76
ITMN-191	0.28	126
TMC-435	0.5	126
BMS-790052	0.64	26
利巴韦林	1	22

聚乙二醇化干扰素	0.33	117
复合干扰素	1	31
环孢菌素 A	0.07	60
BILN-2061	0.7	31
HCV-796	0.42	31
IFN- λ 1	0.35	116
IFN- λ 2	0.49	34
IFN- λ 3	0.63	35

[0538] 此外, 尽管为了清楚和理解目的已经通过插图和实施例在一些细节中描述前述内容, 但本领域技术人员理解在不违背本公开主旨的前提下能进行许多和各种修改。因此, 应当清楚理解, 本文公开的形式仅为例示性的并且不意图限制本公开的范围, 而且还包括属于本发明真实范围和实质的所有修改和替代。

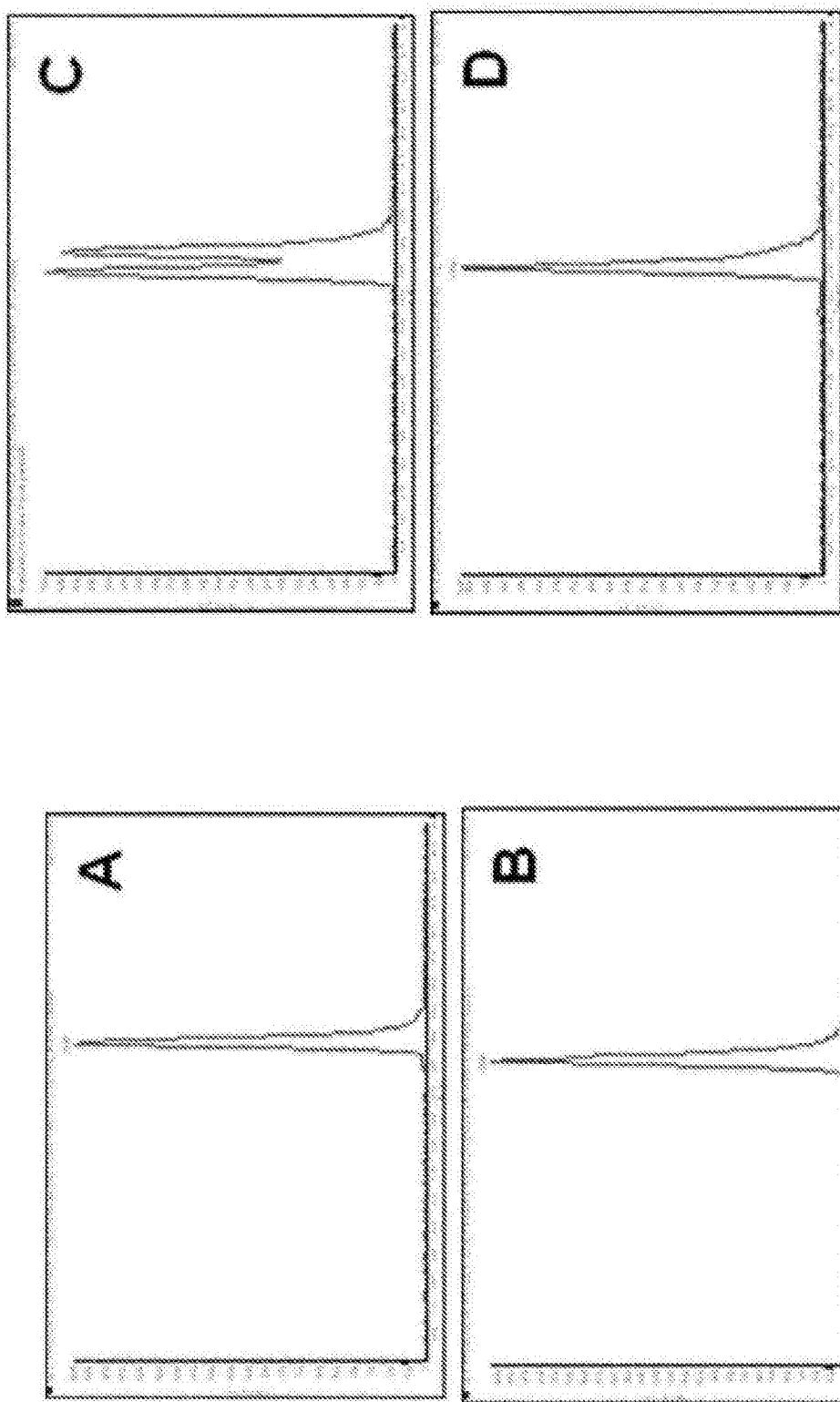
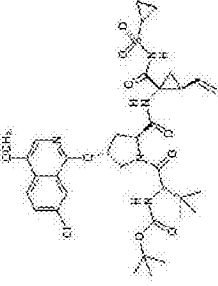
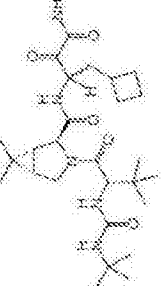
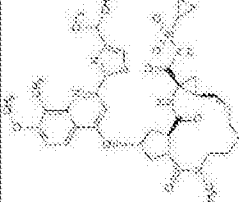
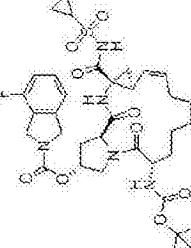


图 1

#	名称	结构
1006	BMS-650032	
1007	Boceprevir SCH 503034	
1008	GS-9256	
1009	GS-9451	
1010	IDN-320	
1011	ACH-1625	
1012	ACH-2684	
1013	TMC-435 TMC-435350	
1014	Danoprevir ITMN-191 RG7227 RO5190591	

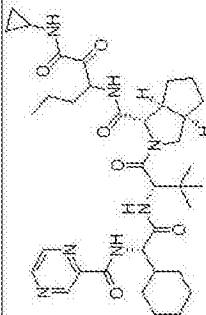
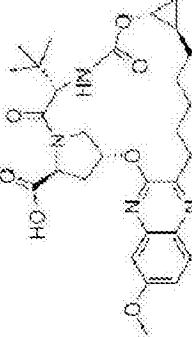
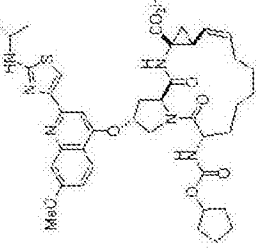
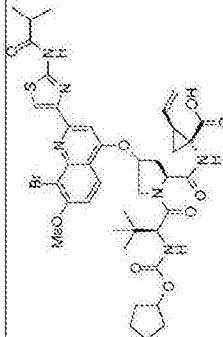
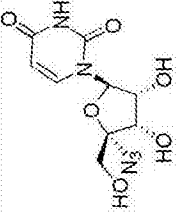
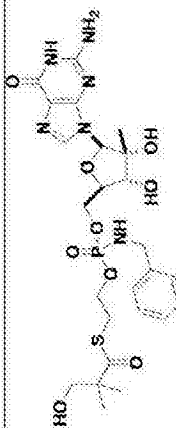
#	名称	结构
1001	Telaprevir VX-950	
1002	MK-5172	
1003	ABT-450	
1004	BILN-2061	
1005	BI-201335	

图 2 :HCV 蛋白酶抑制剂

#	名称	结构
2005	PSI-352938	
2006	4'-azidouridine 及其前药	
2007	PSI-661	
2008	GS-6620	
2009	IDX-184	
2010	TMC649128	

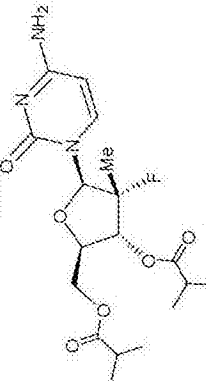
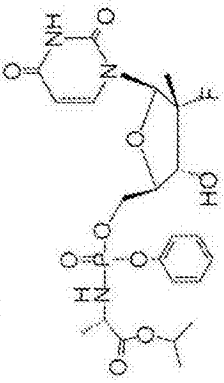
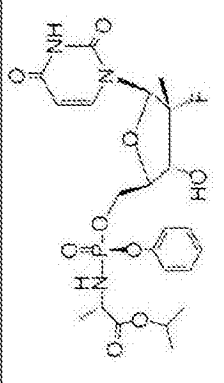
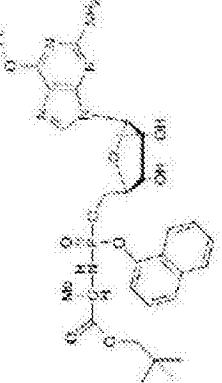
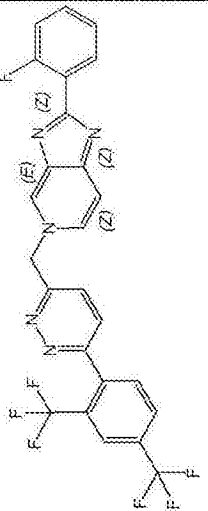
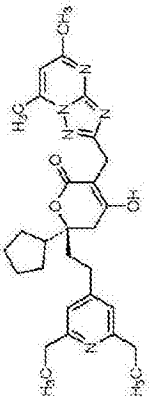
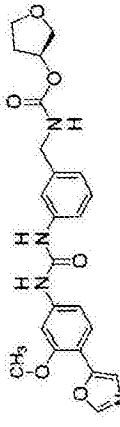
#	名称	结构
2001	RG7128	
2002	PSI-7851	
2003	PSI-7977	
2004	INX-189	

图 3 :HCV 聚合酶抑制剂 - 核苷、核苷酸及其类似物

#	名称	结构
3006	GS-9190	
3007	Filbuvir PF- 00868554	
3008	VX-497	

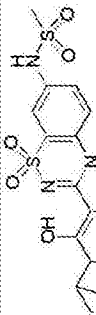
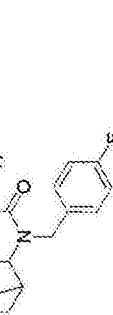
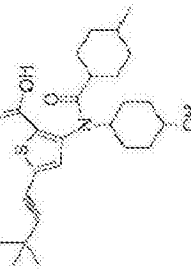
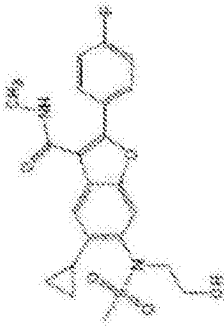
#	名称	结构
3001	ABT-333	
3002	ANA-598	
3003	VX-222 SI480 VCH-222	
3004	HCV-796	
3005	BI-207127	

图4:HCV聚合酶抑制-非核苷

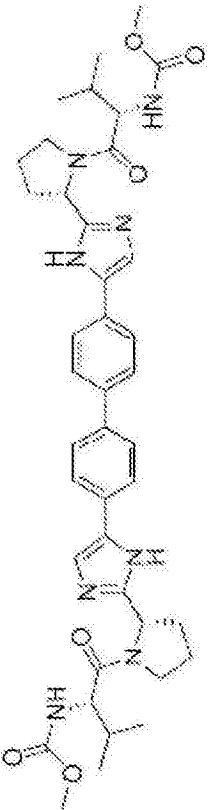
#	名称	结构
4001	BMS-790052 S1482	
4002	PPI-461	
4003	ACH-2928	
4004	GS-5885	
4005	BMS-824393	

图 5 :NS5A 抑制剂

#	名称
5001	Debio-025
5002	MIR-122

图 6 :其它抗病毒药

#	结构
6006	
6007	
6008	
6009	
6010	
6011	

#	结构
6000	
6001	
6002	
6003	
6004	
6005	

图 7A : 式 (I) 的化合物

#	结构
6018	
6019	
6020	
6021	
6022	

#	结构
6012	
6013	
6014	
6015	
6016	
6017	

图 7B : 式 (I) 的化合物

#	结构
6027	
6028	
6029	
6030	

#	结构
6023	
6024	
6025	
6026	

图 7C : 式 (I) 的化合物

#	结构
6036	
6037	
6038	
6039	
6040	

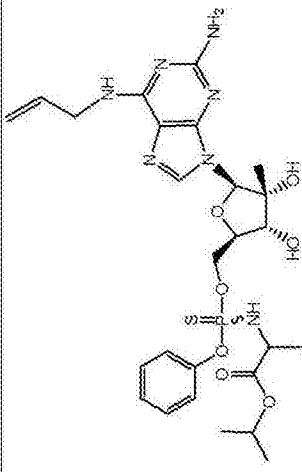
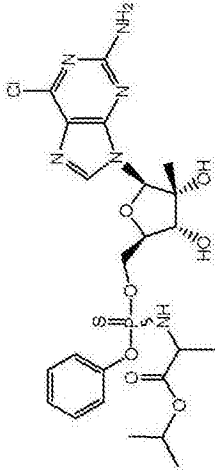
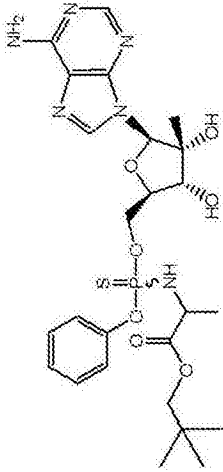
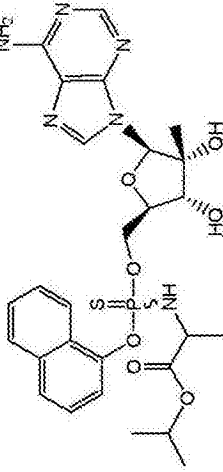
#	结构
6031	
6032	
6033	
6034	
6035	

图 7D : 式 (I) 的化合物

#	结构
6045	
6046	
6047	
6048	

#	结构
6041	
6042	
6043	
6044	

图 7E : 式 (I) 的化合物

结构	结构	结构	结构
			
6053	6054	6055	6056

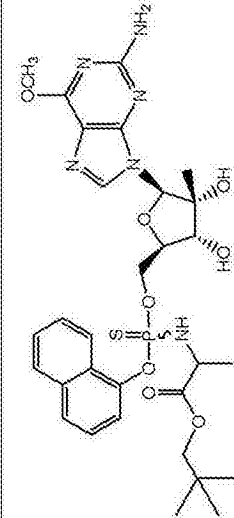
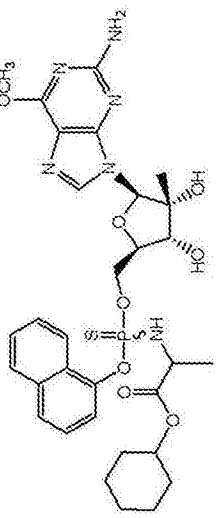
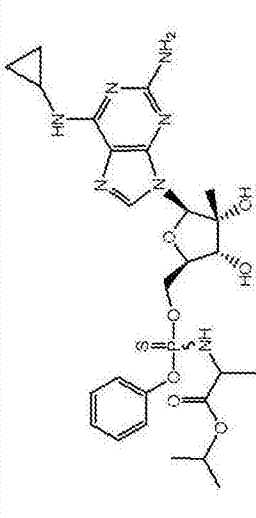
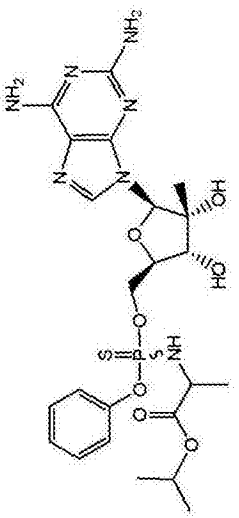
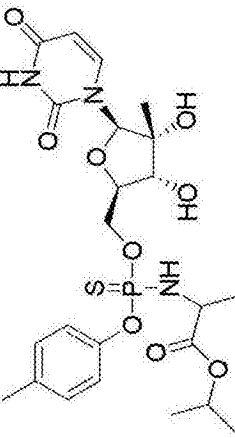
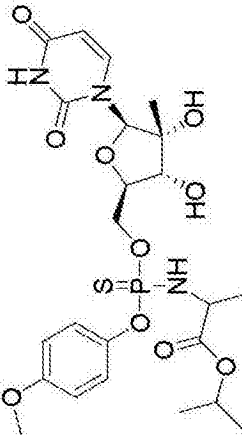
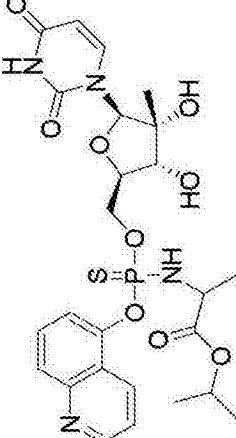
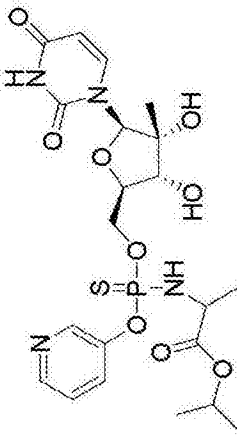
结构	结构	结构	结构
			
6049	6050	6051	6052

图 7F : 式 (I) 的化合物

#	结构
6061	
6062	
6063	
6064	

#	结构
6057	
6058	
6059	
6060	

图 7G : 式 (I) 的化合物

#	结构
6069	
6070	
6071	
6072	

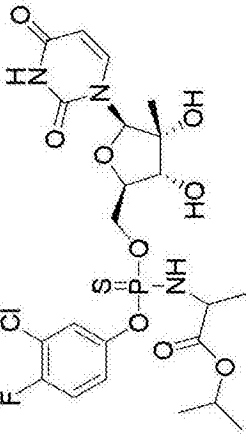
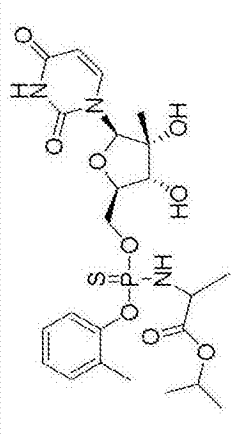
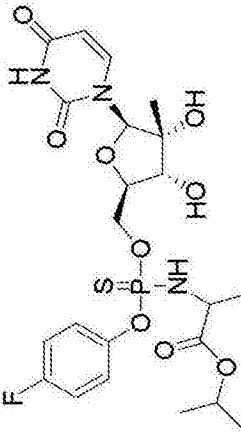
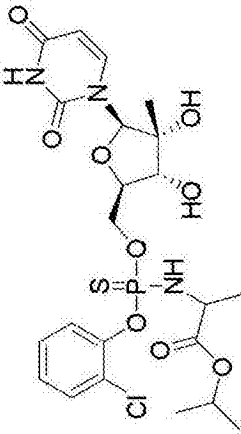
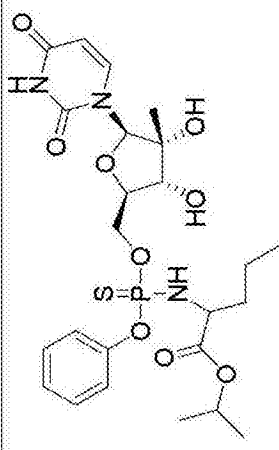
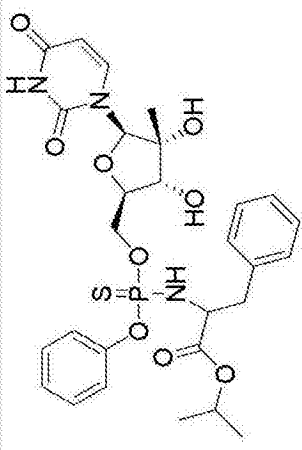
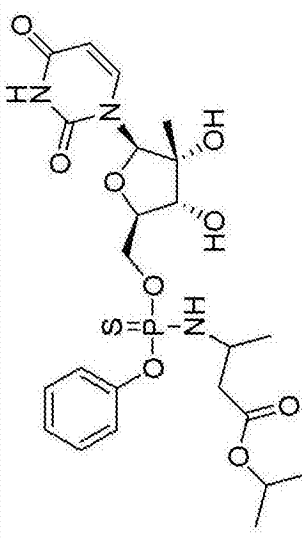
#	结构
6065	
6066	
6067	
6068	

图 7H: 式 (I) 的化合物

#	结构
6076	
6077	
6078	

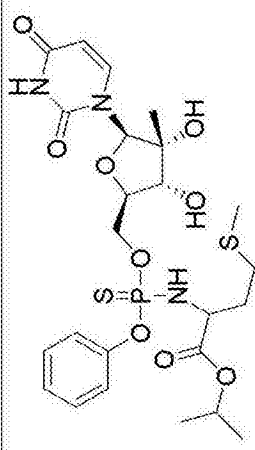
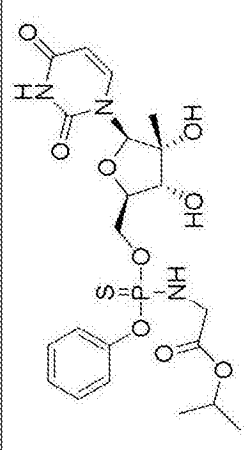
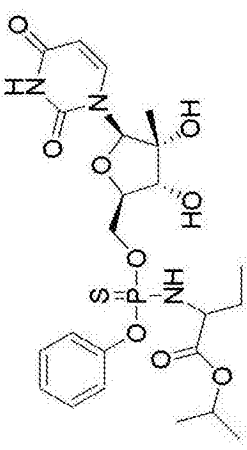
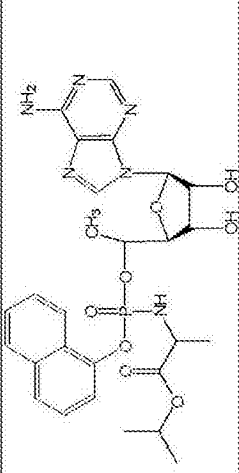
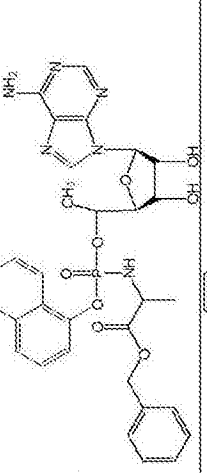
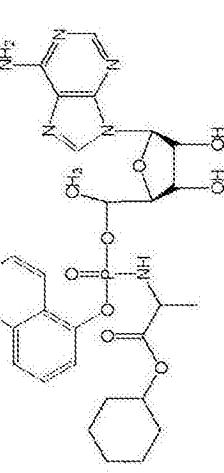
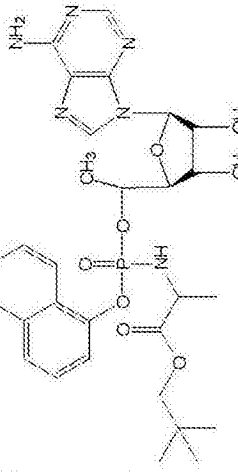
#	结构
6073	
6074	
6075	

图 7I : 式 (I) 的化合物

#	结构
7004	
7005	
7006	
7007	

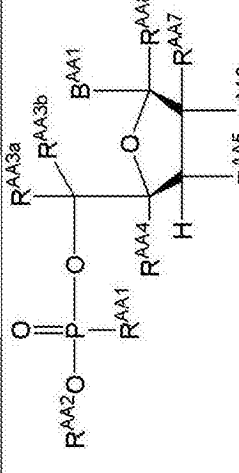
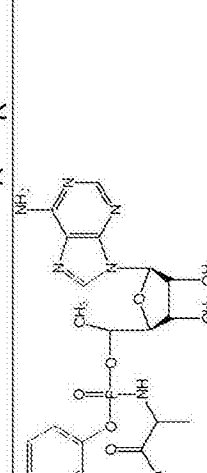
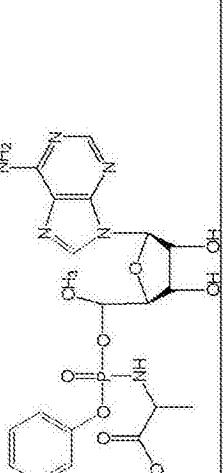
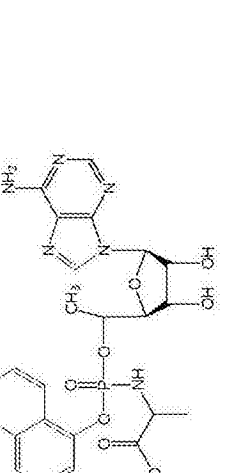
#	结构
7000	
7001	
7002	
7003	

图 8A : 式 (AA) 的化合物

#	结构
7013	
7014	
7015	
7016	
7017	

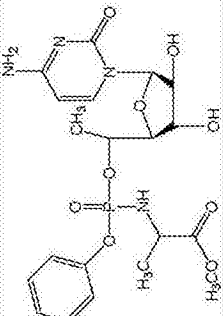
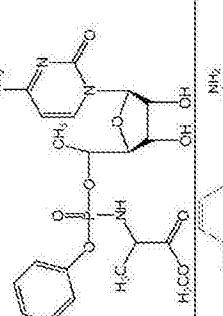
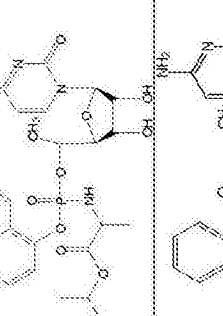
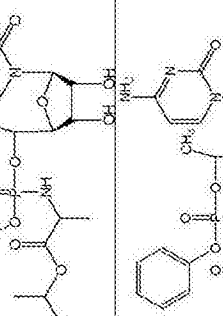
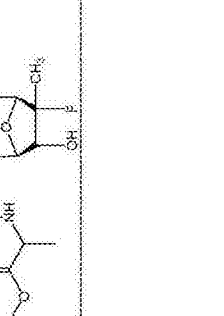
#	结构
7008	
7009	
7010	
7011	
7012	

图 8B : 式 (AA) 的化合物

#	结构
7022	
7023	
7024	
7025	

#	结构
7018	
7019	
7020	
7021	

图 8C : 式 (AA) 的化合物

结构	#
	7031
	7032
	7033
	7034
	7035

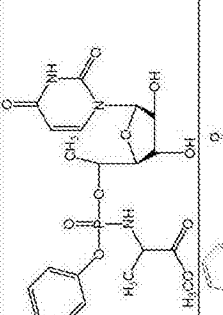
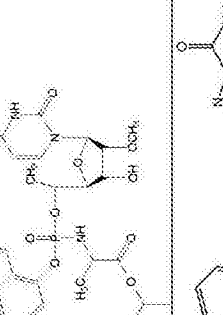
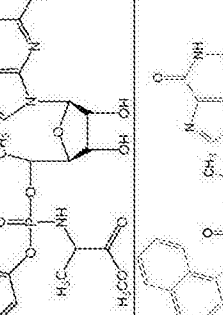
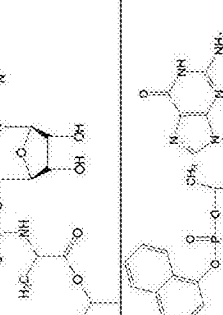
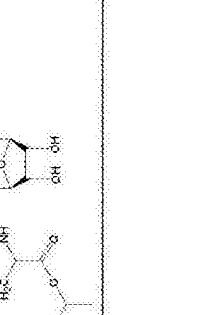
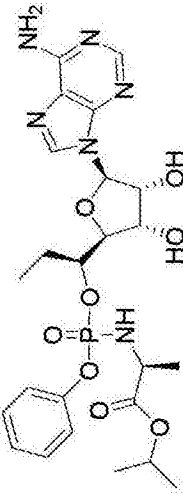
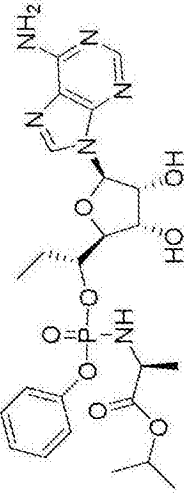
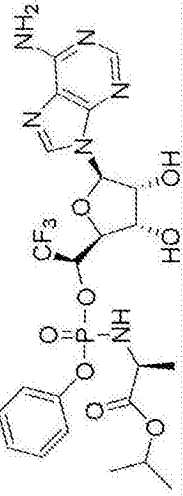
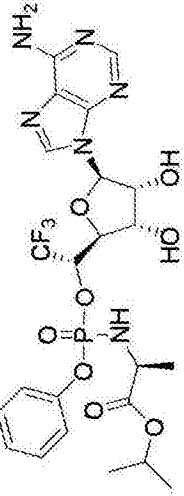
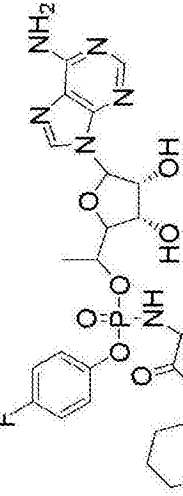
结构	#
	7026
	7027
	7028
	7029
	7030

图 8D :式 (AA) 的化合物

#	结构
7041	
7042	
7043	
7044	
7045	
#	结构
7036	
7037	
7038	
7039	
7040	

图 8E : 式 (AA) 的化合物

#	结构
7052	
7053	
7054	
7055	
7056	

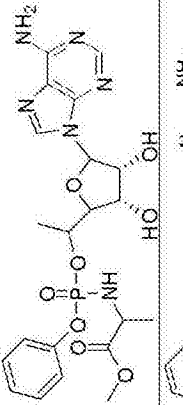
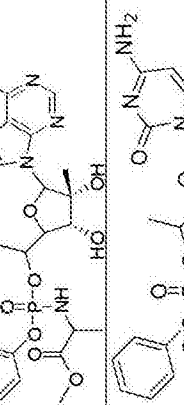
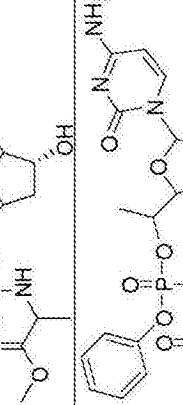
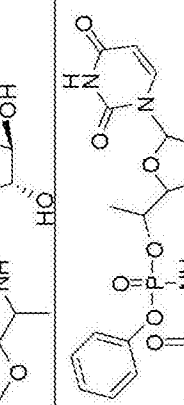
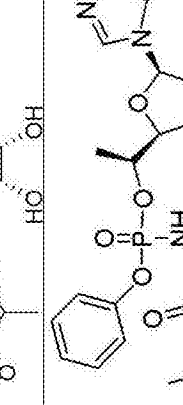
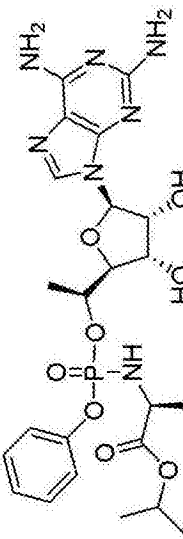
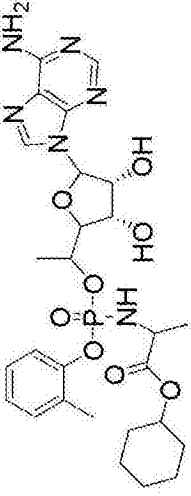
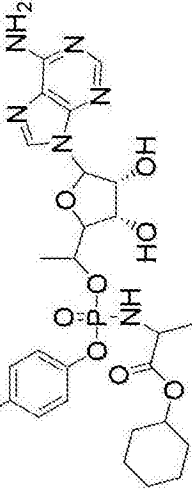
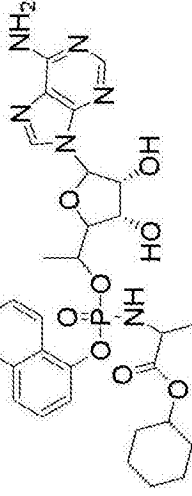
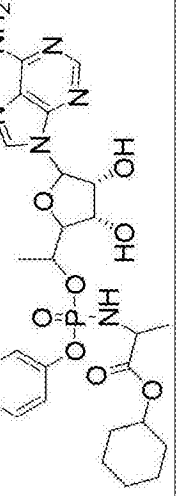
#	结构
7046	
7047	
7048	
7049	
7050	
7051	

图 8F :式 (AA) 的化合物

#	结构
7061	
7062	
7063	
7064	

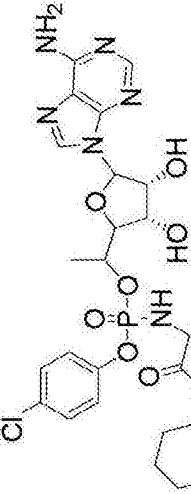
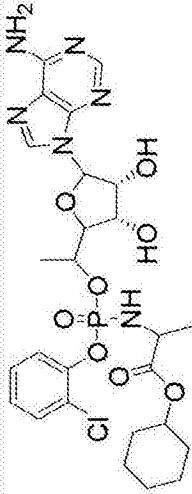
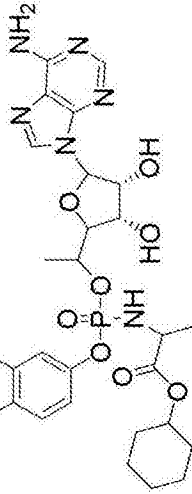
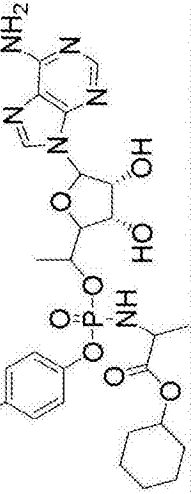
#	结构
7057	
7058	
7059	
7060	

图 8G : 式 (AA) 的化合物

#	结构
7069	
7070	
7071	
7072	

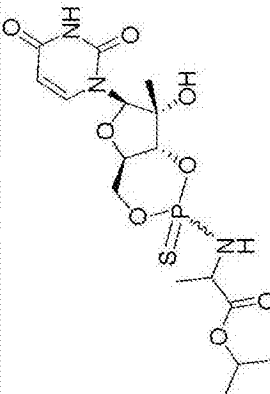
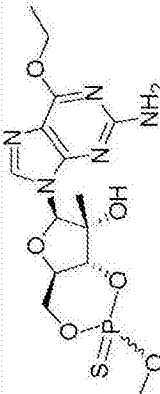
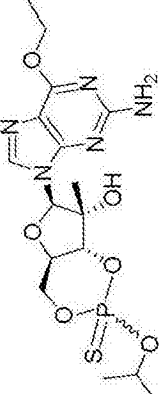
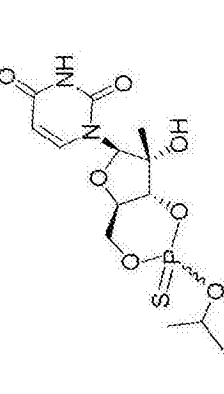
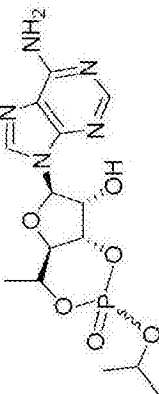
#	结构
7065	
7066	
7067	
7068	

图 8H: 式 (AA) 的化合物

#	结构
7076	
7077	

#	结构
7073	
7074	
7075	

图 8I : 式 (AA) 的化合物

#	结构
8004	
8005	
8006	
8007	
8008	

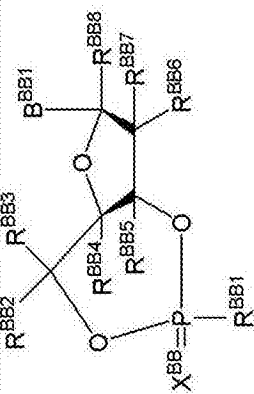
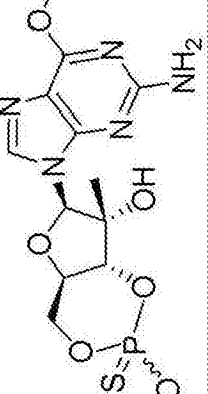
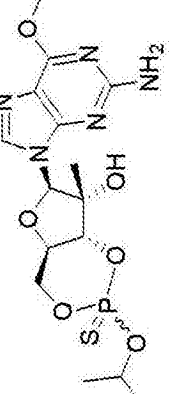
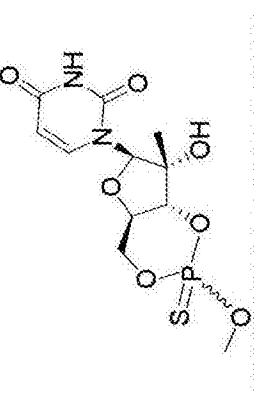
#	结构
8000	
8001	
8002	
8003	

图 9A : 式 (BB) 的化合物

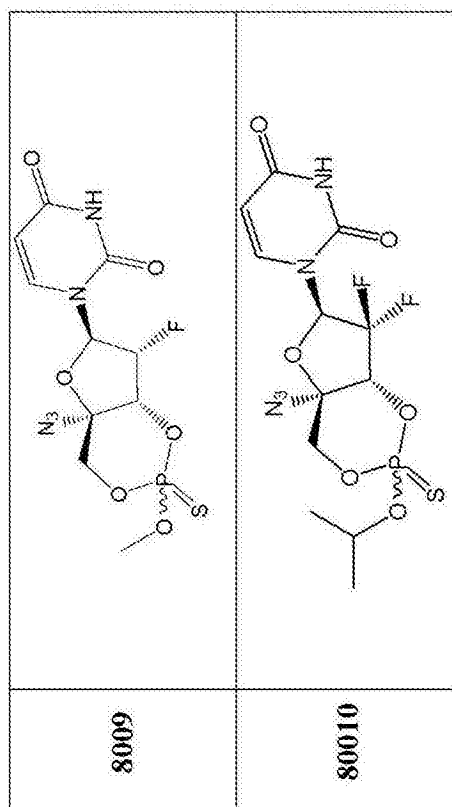
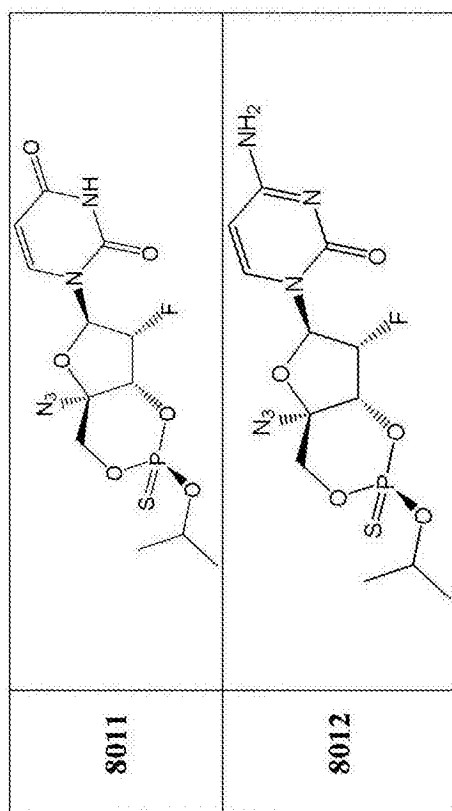


图 9B : 式 (BB) 的化合物

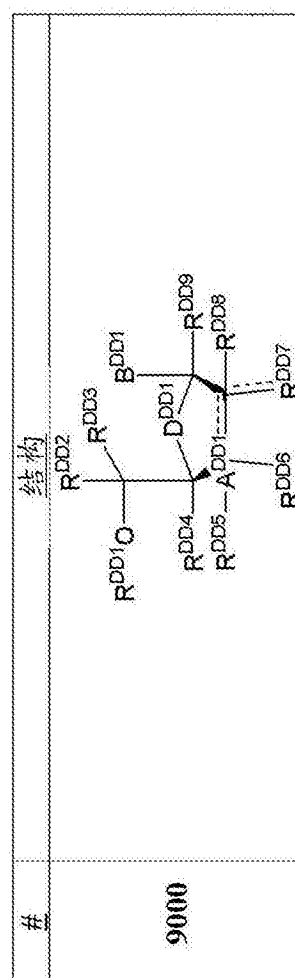


图 10 : 式 (DD)

Abstract

Disclosed herein are phosphorothioate nucleotide analogs, methods of synthesizing phosphorothioate nucleotide analogs and methods of treating diseases and/or conditions such as viral infections, cancer, and/or parasitic diseases with the phosphorothioate nucleotide analogs.