



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **318455**

(13) **B1**

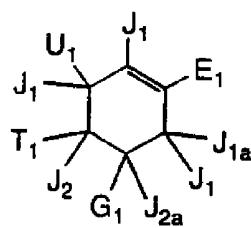
(51) Int Cl⁷

C 07 D 309/28 , A 61 K 31/15

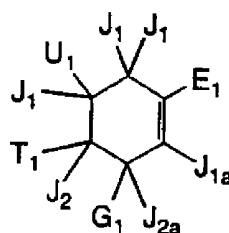
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	19973908	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	1996.02.26 PCT/US96/02882
(22)	Inng.dag	1997.08.26	(85)	Videreføringsdag	1997.08.26
(24)	Løpedag	1996.02.26	(30)	Prioritet	1995.02.27, US, 395245 1995.06.06, US, 476946 1995.12.29, US, 580567
(41)	Alm.tilgj	1997.10.27			
(45)	Meddelt	2005.03.21			
(73)	Innehaver	Gilead Sciences Inc , 333 Lakeside Drive, CA94404 FOSTER CITY, US			
(72)	Oppfinner	Norbert W. Bischofberger, , San Carlos, CA, US Choung U Kim, 1750 Elizabeth Street, CA94070 SAN CARLOS, US Willard Lew, , San Mateo, CA, US Hongtao Liu, 1354 Marlin Avenue, CA94404 FOSTER CITY, US Matthew A. Williams, , Foster City, CA, US			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS , Postboks 7085 Majorstua, 0306 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	Nye forbindelser med inhibitorfunksjon overfor spesielt virus- og bakterieneuraminidaser, farmasøytiske preparater inneholdende forbindelsene, og anvendelser av forbindelsene for å inhibere aktiviteten av spesielt neuraminidaser.			
(56)	Anførte publikasjoner	EP 539 204 A1 WO 91/16320 A1 WO 92/06691 A1			
(57)	Sammendrag	Nye forbindelser med inhibitorfunksjon som generelt omfatter en syregruppe, en basegruppe, en substituert amino- eller N-acylgruppe og en gruppe med en eventuelt hydroksylert alkankomponent. Farmasøytiske preparater som omfatter inhibitorene; fremgangsmåter for inhibering av neuraminidase i prøver som mistenkes for å inneholde neuraminidase; antigene materialer, polymerer, antistoffer og konjugater av forbindelsene med markører; samt analysemetoder for påvisning av neuraminidaseaktivitet, er også beskrevet.			

Den foreliggende oppfinnelse angår nye forbindelser med den generelle formel (III) eller (IV):



(III)



(IV)

hvor symbolene har de nedenfor angitte betydninger.

De nye forbindelser har inhiberende virkning på virus, spesielt influensavirus. Nærmere bestemt oppviser de nye forbindelser inhiberende virkning på glykolytiske enzymer, slik som neuraminidase, spesielt selektiv inhibering av virus- eller bakterieneuraminidaser.

Oppfinnelsen angår også farmasøytiske preparater som omfatter en slik forbindelse og en farmasøytisk akseptabel bærer. Videre angår oppfinnelsen anvendelse av de nye forbindelser for behandling av prøver som mistenkes for å inneholde neuraminidase, i den hensikt å inhibere aktiviteten av neuraminidasen, samt anvendelse de nye forbindelser for fremstilling av preparater for inhibering av spesielt virus- eller bakterieneuraminidaser.

Neuraminidase (også kjent som sialidase, acylneuraminylhydrolase og EC 3.2.1.18) er et enzym som er vanlig blant dyr og et antall mikroorganismer. Det er en glykohydrolase som spaltes terminale α-ketosidisk bundne sialinsyrer fra glykoproteiner, glykolipider og oligosakkarider. Mange av mikroorganismene som inneholder neuraminidase, er patogene for mennesker og andre dyr, inkludert fugler, hester, svin og seler. Disse patogene organismer inkluderer influensavirus.

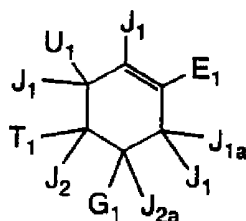
Neuraminidase er blitt implisert i patogenisiteten til influensavirus. Den antas å medvirke til eluering av nysyntetiserte virioner fra infiserte celler og medvirke ved bevegelse av viruset (gjennom dens hydrolaseaktivitet) gjennom slimet i luftveiene.

Itzstein, M. von et al., Nature, 363(6428):418-423 (1993), beskriver den rasjonelle utforming av sialidasebaserte inhibitorer av influensavirusreplikasjon.

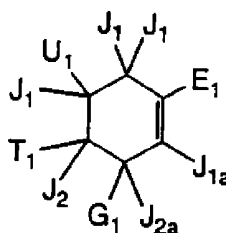
Colman, P.M. et al., internasjonal patentpublikasjon nr. WO 92/06691 (int. søkn. nr. PCT/AU90/00501, publikasjonsdato 30. april 1992), Itzstein, L.M. von et al., europeisk patentpublikasjon nr. 0 539 204 A1 (EP-søkn. nr. 92309684.6, publikasjonsdato 28. april 1993), og Itzstein, L.M. von et al., internasjonal publikasjon nr. WO 91/16320 (int. søkn. nr. PCT/AU91/00161, publikasjonsdato 31. oktober 1991) beskriver forbindelser som binder neuraminidase og hevdes å oppvise antiviral aktivitet *in vivo*.

Med oppfinnelsen tas det sikte på å tilveiebringe forbindelser med de ovenfor angitt egenskaper, og som har en nedsatt urinekskresjonshastighet, som trenger inn i nese- eller lungesekreter fra den systemiske sirkulasjon, som har tilstrekkelig oral biotilgjengelighet til å være terapeutisk effektive, som besitter forhøyet virkekraft, som oppviser klinisk akseptable toksisitetsprofiler, og som også har andre ønskelige farmakologiske egenskaper.

Med oppfinnelsen tilveiebringes således nye forbindelser som har den generelle formel (III) eller (IV):



(III)



(IV)

hvor:

- E₁ er $-(CR_1R_1)_{m_1}W_1$;
 35 G₁ er N₃, -CN, -OH, -OR_{6a}, -NO₂ eller $-(CR_1R_1)_{m_1}W_2$;
 T₁ er -NR₁W₃ eller en heterosyklus bestående av en monosyklus med 3 til 7 ringledd (2 til 6 karbonatomer og 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, O, P og S) eller av en

5



15

20

 R_1

25

30

35

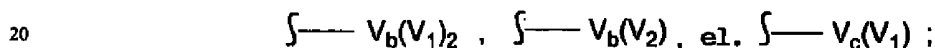
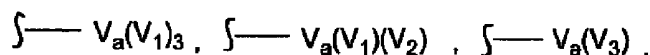
$(R_1)) (N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b})) (N(R_1) (R_{6b}))$, $-N(R_{6b})C-$
 $(N(R_1)) (N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_{6b})) (N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N-$
 $(R_{6b})) (N(R_{6b})_2)$, $=O$, $=S$, $=N(R_1)$ eller $=N(R_{6b})$;

R_4 er uavhengig av hverandre alkyl med 1-12 karbonatomer,
 5 alkenyl med 2-12 karbonatomer eller alkynyl med 2-
 12 karbonatomer;

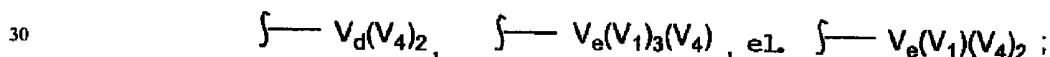
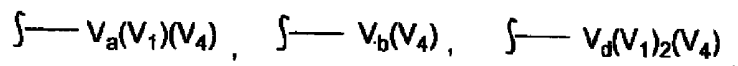
R_5 er uavhengig av hverandre R_4 , hvor hver R_4 er substi-
 tuert med 0-3 R_3 -grupper;

R_{5a} er uavhengig av hverandre alkylen med 1-12 karbon-
 10 atomer, alkenylen med 2-12 karbonatomer eller alkynylen
 med 2-12 karbonatomer som er substituert med 0-3 R_3 -
 grupper;

R_{6a} er uavhengig H; en beskyttende gruppe for hydroksyl,
 karboksylsyre, fosfonsyre, fosfonat, sulfonsyre; en
 15 gruppe av formelen:



hvor V_a er C eller Si; V_b er B, Al, N eller P; V_c er O, S eller
 25 Se; V_1 er W_6 ; V_2 er $=C(V_1)_2$; V_3 er $\equiv C(V_1)$; eller en gruppe
 av formelen:



hvor V_a er P eller N; V_e er S; og V_4 er $=O$, $=S$, $=N-V_1$ eller
 35 $=C(V_1)_2=O$, forutsatt at minst én V_4 er $=O$, $=S$ eller $=N-$
 V_1 ;

R_{6b} er uavhengig H, $-C(O)R_4$, en aminosyre, et polypeptid,
 eller resten av en karboksylholdig forbindelse;

R_{6c} er uavhengig H, $-NHSO_2R_4$, $-NHC(O)R_4$, $-N(R_4)_2$, $-NH_2$,

$-\text{NH}(\text{R}_4)$, en aminosyre, et polypeptid eller resten av en karboksylholdig forbindelse;

W_1 er $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{6a}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{OPO}_3\text{H}_2$,
 $-\text{PO}_3(\text{R}_{6a})_2$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{PO}_3(\text{H})(\text{R}_{6a})$, $-\text{OPO}_3(\text{R}_{6a})_2$ eller et R_{6c} -amid av gruppen omfattende et surt hydrogen, hvor angitte, sure hydrogen har en pK-verdi mindre enn den til vann;

W_2 er $-\text{NHR}_1$, $-\text{N}(\text{R}_{6b})(\text{R}_1)$, $-\text{N}(\text{R}_{6b})_2$, $-\text{NH}(\text{R}_5)$, $-\text{N}(\text{R}_{6b})(\text{R}_b)$,
 $-\text{N}(\text{R}_5)_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NR}_1\text{C}(\text{NR}_1)(\text{NR}_1\text{R}_3)$, $-\text{NHC}(\text{NH})(\text{NHR}_3)$,
 $-\text{NHC}(\text{NH})(\text{NHR}_1)$, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NHR}_1)(\text{CH}_2\text{OH})$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NHR}_1)(\text{CH}_2\text{NHR}_1)$, $-\text{CH}(\text{NHR}_1)(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m_2}\text{CH}(\text{NHR}_1)\text{R}_1$,
 $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m_2}\text{CH}(\text{NHR}_1)\text{R}_1$, $-\text{CH}(\text{NHR}_1)(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m_2}\text{CH}(\text{OH})\text{R}_1$,
 $-(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m_2}\text{SC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{N}=\text{C}(\text{NHR}_1)(\text{R}_3)$ eller $-\text{N}=\text{C}(\text{NHR}_1)(\text{R}_1)$;
hvor m_2 er uavhengig et helt tall fra 0 til 1;

W_3 er W_4 eller W_5 ;

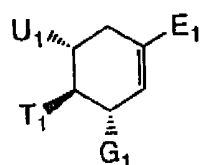
W_4 er R_5 eller $-\text{C}(\text{O})\text{R}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{W}_5$, $-\text{SO}_2\text{R}_5$ eller $-\text{SO}_2\text{W}_5$;

W_5 er en karbocyklus bestående enten av en monocyklus med fra 3 til 7 karbonatomer eller av en bisyklus med fra 7 til 12 karbonatomer, eller en heterosyklus bestående enten av en monocyklus med 3 til 7 ringledd (2 til 6 karbonatomer og 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, O, P og S) eller av en bisyklus med 7 til 10 ringledd (4 til 9 karbonatomer og 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, O, P og S), hvilken W_5 er uavhengig substituert med 0 til 3 R_2 -grupper;

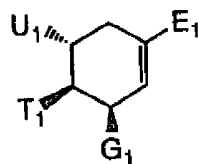
W_6 er $-\text{R}_5$, $-\text{W}_5$, $-\text{R}_{5a}\text{W}_5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{6a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{6c}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{6b})_2$,
 $-\text{C}(\text{NR}_{6b})(\text{N}(\text{R}_{6b})_2)$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{6b})_2$ eller $-\text{C}(\text{O})\text{R}_2$;

X_1 er en binding, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{H})-$, $-\text{N}(\text{W}_6)-$, $-\text{N}(\text{OH})-$, $-\text{N}(\text{OW}_6)-$,
 $-\text{N}(\text{NH}_2)-$, $-\text{N}(\text{N}(\text{H})(\text{W}_6))-$, $-\text{N}(\text{N}(\text{W}_6)_2)-$, $-\text{N}(\text{H})\text{N}(\text{W}_6)-$, $-\text{S}-$,
 $-\text{SO}-$ eller $-\text{SO}_2-$; og

hvor m_1 er uavhengig av hverandre et helt tall fra 0 til 2;
forutsatt imidlertid at forbindelser med de følgende formler er utelukket fra oppfinnelsen:



(Va)

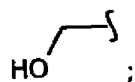


(VIa)

hvor:

i formel (Va):

- (a) E_1 er $-\text{CO}_2\text{H}$;
 G_1 er $-\text{N}(\text{H}) (\text{C}(\text{NH}) (\text{NH}_2))$;
 T_1 er $-\text{N}(\text{H}) (\text{Ac})$; og
 U_1 er formel



(b) E_1 er $-\text{CO}_2\text{H}$;

G_1 er $-\text{NH}_2$;

T_1 er $-\text{N}(\text{H}) (\text{Ac})$; og

U_1 er $-\text{CH}_2\text{OH}$;

(c) E_1 er $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OTMS}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ eller $-\text{CHO}$;

G_1 er $-\text{N}_3$;

T_1 er $-\text{N}(\text{H}) (\text{Ac})$; og

U_1 er $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$;

(d) E_1 er $-\text{CO}_2\text{H}$ eller $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;

G_1 er $-\text{N}_3$;

T_1 er $-\text{N}(\text{H}) (\text{Ac})$; og

U_1 er $-\text{CH}_2\text{OH}$;

i formel (VIa)

(a) E_1 er $-\text{CO}_2\text{H}$;

G_1 er $-\text{OCH}_3$;

T_1 er $-\text{N}(\text{H}) (\text{Ac})$; og

U_1 er $-\text{CH}_2\text{OAc}$;

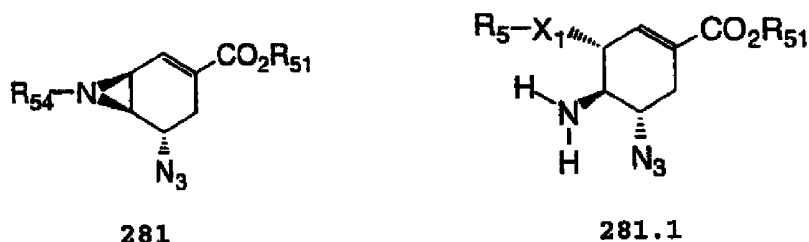
samt salter, solvater, oppløste enantiomerer og rensede diastereomerer av forbindelsene med den generelle formel (III) eller (IV).

I en annen utførelsesform av oppfinnelsen tilveiebringes et farmasøytisk preparat som omfatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Oppfinnelsen angår også anvendelse av en forbindelse ifølge oppfinnelsen for testing av en prøve som mistenkes for å inneholde neuraminidase, i den hensikt å inhibere aktiviteten av neuraminidasen.

Videre angår oppfinnelsen anvendelse av en forbindelse ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et preparat for behandling eller forebygging av virus- eller bakterieinfeksjoner, ved inhibering av glykolytiske enzymer, slik som neuraminidase, spesielt selektiv inhibering av virus- eller bakterieneuraminidaser.

Det tilveiebringes fremgangsmåter for syntese av forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Således tilveiebringes en fremgangsmåte hvor det benyttes en forbindelse med formel 281, hvilken fremgangsmåte omfatter behandling av forbindelse 281 med en forbindelse med formel R_5-X_1-H for å danne en forbindelse med formel 281.1.



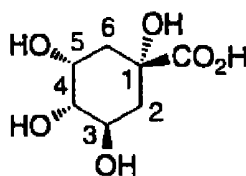
hvor:

X_1 og R_5 er som beskrevet ovenfor;

R_{51} er en syrestabil beskyttelsesgruppe for en karboksylsyre; og

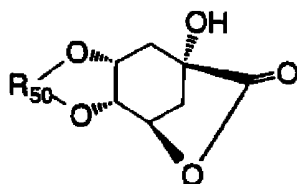
R_{54} er en aziridinaktiveringsgruppe.

Det tilveiebringes likeså en fremgangsmåte hvor det benyttes en forbindelse med formel:



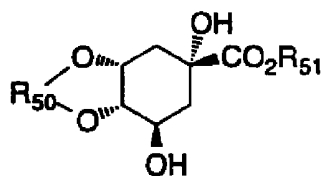
kinsyre

hvilken fremgangsmåte omfatter behandling av kinsyre med et geminalt dialkoksyalcan eller geminalt dialkoksysykloalkan og en syre for å danne en forbindelse med formel:



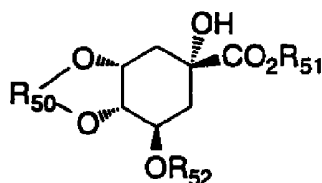
274 ;

behandling av forbindelse 274 med et metallalkoksid og en alkanol for å danne en forbindelse med formel:



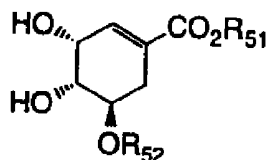
275 ;

behandling av forbindelse 275 med et sulfonsyrehalogenid og et amin for å danne en forbindelse med formel:



276 ; og

behandling av forbindelse 276 med et dehydreringsmiddel, etterfulgt av en syre og en alkanol for å danne en forbindelse med formel:



272

hvor:

R_{50} er en 1,2-diolbeskyttelsesgruppe;

10 R_{51} er en syrestabil karboksylsyrebeskyttelsesgruppe; og

R_{52} er en hydroksyaktiveringsgruppe.

Kort beskrivelse av de vedføyede figurer

Figurer 1 og 2 viser de arterielle oksygenmetnings-
 15 (SaO_2)nivåer for influensa A-infiserte mus behandlet med
 varierende i.p. doser av GG167 (4-guanidino-2,4-dideoksy-2,3-
 dehydro-N-acetylneuraminsyre), en kjent antiinfluenzaforbindelse
 (figur 1), og forbindelse 203 ifølge foreliggende oppfinnelse
 (figur 2): 50, 10, 2 og 0,5 mpk (mg/kg/dag) testforbindelser og
 20 saltløsningskontroll er henholdsvis betegnet med kvadrater, fylte
 sirkler, triangler, romber og åpne sirkler. I alle figurer er *P
 < 0,05, **P < 0,01 sammenlignet med saltløsningskontrollene.

Figurer 3-5 sammenligner SaO_2 -nivåene oppnådd i
 influensa A-infiserte mus behandlet med p.o. doser av ribavirin
 25 (triangler), forbindelse 203 (kvadrater) og GG167 (fylte
 sirkler); saltkontroller er åpne sirkler; figur 3: 150 mpk av
 hver av forbindelse 203 og GG167, 100 mpk ribavirin; figur 4: 50
 mpk av hver av forbindelse 203 og GG167, 32 mpk ribavirin; figur
 5: 10 mpk av hver av forbindelse 203 og GG167, 10 mpk ribavirin.

30 Figurer 6-8 viser SaO_2 -nivåene i influensa A-infiserte
 mus behandlet med lave p.o. doser av forbindelsene 262 (sirkler)
 og 260 (fylte kvadrater) og GG167 (triangler); saltkontroller er
 åpne sirkler, og uinfiserte kontroller er åpne kvadrater; figur
 6: mpk av hver av testforbindelsene; figur 7: 1 mpk av hver
 35 testforbindelse; figur 8: 0,1 mpk av hver testforbindelse.

Nærmere beskrivelse av oppfinnelsen

Når en forbindelse beskrevet heri er substituert med mer enn én av den samme gruppe, f.eks. "R₁" eller "R_{6a}", er det underforstått at gruppene kan være like eller forskjellige, dvs. at hver gruppe er utvalgt uavhengig av hverandre.

"Heterosyklisk gruppe" som anvendt heri, inkluderer som eksempler, og ikke som begrensninger, de heterosykliske grupper beskrevet av Paquette, Leo A., "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), spesielt kapitlene 1, 3, 4, 6, 7 og 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 til i dag), spesielt volumer 13, 14, 16, 19 og 28; og J. Am. Chem. Soc., 82:5566 (1960).

Ikke-begrensende eksempler på heterosykliske grupper inkluderer pyridyl, tiazolyl, tetrahydrotiofenyl, svoveloksidert tetrahydrotiofenyl, pyrimidinyl, furanyl, tienyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, tetrazolyl, benzofuranyl, tianaftalenyl, indolyl, indolenyl, kinolinyl, isokinolinyl, benzimidazolyl, piperidinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, 2-pyrrolidonyl, pyrrolinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrokinolinyl, tetrahydroisokinolinyl, dekahydrokinolinyl, oktahydroisokinolinyl, azocinyl, triazinyl, 6H-1,2,5-tiadiazinyl, 2H,6H-1,5,2-ditiazinyl, tienyl, tiantrenyl, pyranyl, isobenzofuranyl, kromenyl, xantenyl, fenoksatiinyl, 2H-pyrrolyl, isotiazolyl, isoksazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolizinyl, isoindolyl, 3H-indolyl, 1H-indazolyl, purinyl, 4H-kinolizinyl, ftalazinyl, naftyridinyl, kinoksalinyl, kinazoliny, cinnolinyl, pteridinyl, 4aH-karbazolyl, karbazolyl, β-karbolinyl, fenantridinyl, akridinyl, pyrimidinyl, fenantrolinyl, fenazinyl, fenotiazinyl, furazanyl, fenoksazinyl, isokromanyl, kromanyl, imidazolidinyl, imidazoliny, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperazinyl, indolinyl, isoindolinyl, kinuklidinyl, morfolinyl, oksazolidinyl, benzotriazolyl, benzisoksazolyl, oksindolyl, benzoksazolinyl og isatinoyl.

Som ikke-begrensende eksempler er karbonbundne, heterosykliske grupper bundet i posisjon 2, 3, 4, 5 eller 6 til et pyridin, posisjon 3, 4, 5 eller 6 til et pyridazin, posisjon 2, 4, 5 eller 6 til et pyrimidin, posisjon 2, 3, 5 eller 6 til et pyrazin, posisjon 2, 3, 4 eller 5 til et furan, tetrahydrofuran,

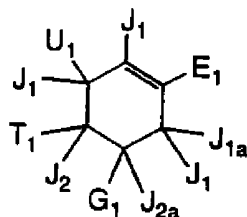
tiofuran, tiofen, pyrrol eller tetrahydropyrrol, posisjon 2, 4 eller 5 til en oksazol, imidazol eller tiazol, posisjon 3, 4 eller 5 til en isoksazol, pyrazol eller isotiazol, posisjon 2 eller 3 til et aziridin, posisjon 2, 3 eller 4 til et azetidin, 5 posisjon 2, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 til et kinolin eller posisjon 1, 3, 4, 5, 6, 7 eller 8 til et isokinolin. Enda mer typiske karbonbundne, heterosykliske grupper inkluderer 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 5-pyridyl, 6-pyridyl, 3-pyridazinyll, 4-pyridazinyll, 5-pyridazinyll, 6-pyridazinyll, 2-pyrimidinyll, 4-pyrimidinyll, 5-pyrimidinyll, 6-pyrimidinyll, 2-pyrazinyll, 3-pyrazinyll, 5-pyrazinyll, 6-pyrazinyll, 2-tiazolyll, 4-tiazolyll eller 5-tiazolyll.

Som ikke-begrensende eksempler er nitrogenbundne, heterosykliske grupper bundet i posisjon 1 til et aziridin, 15 azetidin, pyrrol, pyrrolidin, 2-pyrrolin, 3-pyrrolin, imidazol, imidazolidin, 2-imidazolidin, 3-imidazolidin, pyrazol, pyrazolin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, piperidin, piperazin, indol, indolin, 1H-indazol, posisjon 2 til et isoindol eller isoindolin, posisjon 4 til et morfolin og posisjon 9 til et karbazol eller β -karbolin. 20 Enda mer typisk inneholder nitrogenbundne, heterosykliske grupper 1-aziridyl, 1-azetedyll, 1-pyrrolyll, 1-imidazolyll, 1-pyrazolyll og 1-piperidinyll.

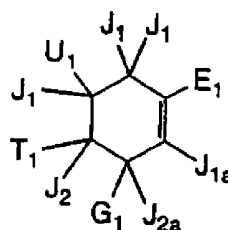
"Alkyl" som anvendt heri, dersom ikke annet er angitt, er et C₁-C₁₂-hydrokarbon inneholdende normale, sekundære, tertiære 25 eller sykliske karbonatomer. Eksempler er metyl, (Me, -CH₃), etyl (Et, -CH₂CH₃), 1-propyl (n-Pr, n-propyl, -CH₂CH₂CH₃), 2-propyl (i-Pr, i-propyl, -CH(CH₃)₂), 1-butyl (n-Bu, n-butyl, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metyl-1-propyl (i-Bu, i-butyl, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butyl (s-Bu, s-butyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metyl-2-propyl (t-Bu, t-butyl, -C(CH₃)₃), 30 1-pentyl (n-pentyl, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentyl (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentyl (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metyl-2-butyl (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metyl-2-butyl (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metyl-1-butyl (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metyl-1-butyl (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-heksyl (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-heksyl (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-heksyl (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 35 2-metyl-2-pentyl (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metyl-2-pentyl (-CH(CH₃)-CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metyl-2-pentyl (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metyl-3-pentyl (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metyl-3-pentyl (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetyl-2-butyl (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetyl-2-butyl-

(-CH(CH₃)C(CH₃)₃). Eksempler på alkylgrupper er vist i tabell 2 som grupper 2-5, 7, 9 og 100-399.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse er som ovenfor angitt representert ved de generelle formler:



(III)



(IV)

I typiske utførelsesformer velges forbindelsene med formel (III).

J₁ og J_{1a} er uavhengig av hverandre R₁, Br, Cl, F, I, CN, NO₂ eller N₃, typisk R₁ eller F, mer typisk H eller F og mest typisk H.

J₂ og J_{2a} er uavhengig av hverandre H eller R₁, typisk H.

E₁ er -(CR₁R₁)_{m1}W₁.

R₁ er H eller alkyl med 1-12 karbonatomer, vanligvis H eller alkyl med 1-4 eller 5-10 karbonatomer, mer typisk H eller alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer, enda mer typisk H eller alkyl med 1-3 karbonatomer utvalgt fra metyl, etyl, n-propyl og i-propyl. R₁ er mest typisk H.

m₁ er et helt tall fra 0 til 2, typisk 0 eller 1, mest typisk 0.

m₂ er et helt tall fra 0 til 1.

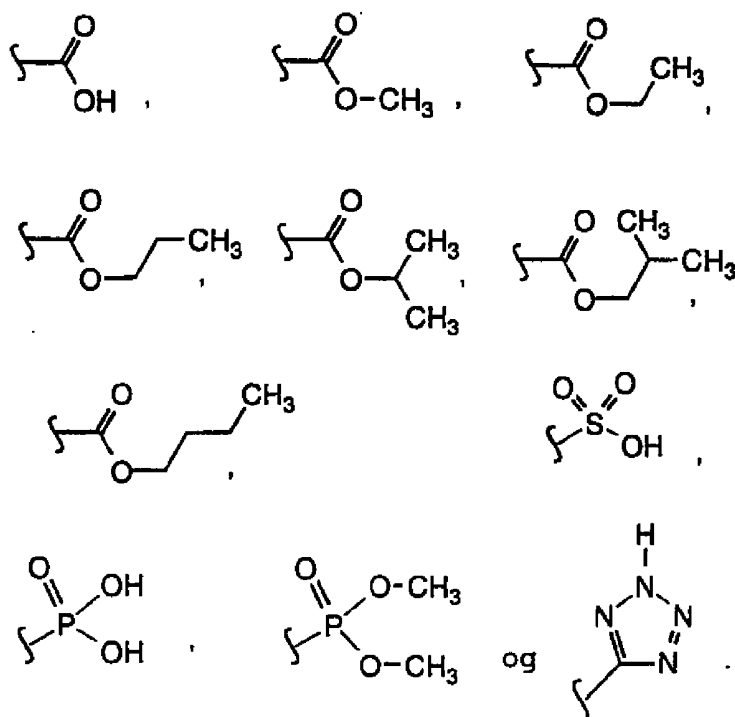
m₃ er et helt tall fra 1 til 3.

W₁ er en gruppe som omfatter et surt hydrogen, en beskyttet syregruppe eller et R_{6c}-amid av gruppen omfattende et surt hydrogen, som i sammenheng med forbindelsen betyr en gruppe med et hydrogenatom som kan fjernes ved hjelp av en base og gi et anion eller dets tilsvarende salt eller solvat. De generelle prinsipper for surhet og alkalitet av organiske materialer er klart oppfattet og er underforstått ved definisjon av W₁. En beskrivelse finnes imidlertid i Streitwieser, A. og Heathcock, C.H., "Introduction to Organic Chemistry", 2. utg. (Macmillan,

New York, 1981), s. 60-64. Syregrupper ifølge oppfinnelsen har generelt pK-verdier mindre enn vann, vanligvis mindre enn pK = 10, typisk mindre enn pK = 8 og ofte mindre enn pK = 6. De inkluderer tetrazoler og syrene av karbon, svovel, fosfor og nitrogen, typisk karboksyl-, svovel-, sulfon-, sulfin-, fosfor- og fosfonsyrer, sammen med R_{6c}-amidene og R_{6b}-esterne av disse syrer (R_{6a} og R_{6c} er som definert nedenfor). Eksempler på W₁ er -CO₂H, -CO₂R_{6a}, -OSO₃H, -SO₃H, -SO₂H, -OPO₃H₂, -PO₃(R_{6a})₂, -PO₃H₂, -PO₃(H)(R_{6a}) og -OPO₃(R_{6a})₂. W₁ er typisk E₁, og E₁ er typisk -CO₂H, -CO₂R_{6a}, -CO₂R₄ eller CO₂R₁ og er mest typisk CO₂R₁₄, hvor R₁₄ er normalt eller terminalt, sekundært C₁-C₆-alkyl.

W₁ kan også være en beskyttet syregruppe, som i sammenheng med oppfinnelsen betyr en syregruppe som beskrevet ovenfor, som er blitt beskyttet med en av gruppene vanlig anvendt i teknikken for slike grupper, og er beskrevet nedenfor under R_{6a}. Mer typisk er beskyttet W₁ -CO₂R₁-, SO₃R₁-, -S(O)OR₁-, -P(O)(OR₁)₂-, -C(O)NHSO₂R₄ eller -SO₂NHC(O)-R₄, hvori R₁ er som definert ovenfor.

Mest typisk er E₁ utvalgt fra -C(O)O(CH₂)_bCH((CH₂)_cCH₃)₂, hvori b = 0-4, c = 0-4 og b + c = 1-4, eller fra gruppen med



Eksempler på E₁-grupper er oppført i tabellene 3a-3b.

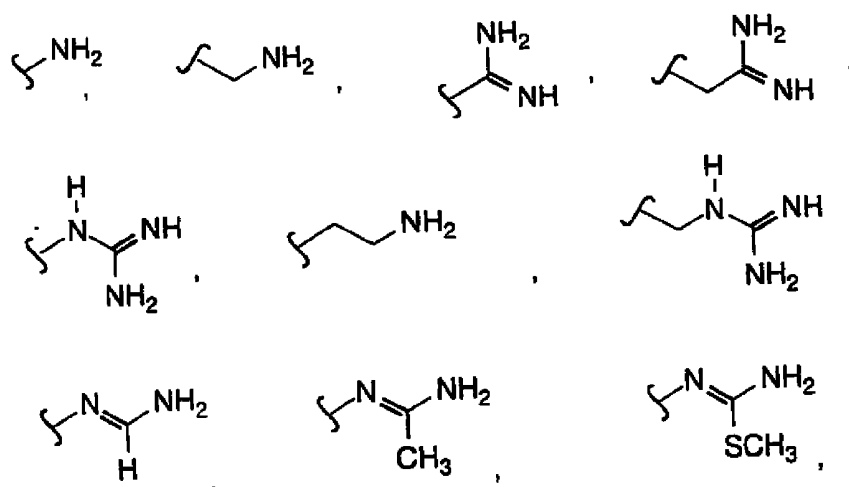
G_1 er N_3 , $-CN$, $-OH$, OR_{6a} , $-NO_2$ eller $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$, hvori R_1 og $m1$ er som definert ovenfor. Vanligvis er G_1 $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$.

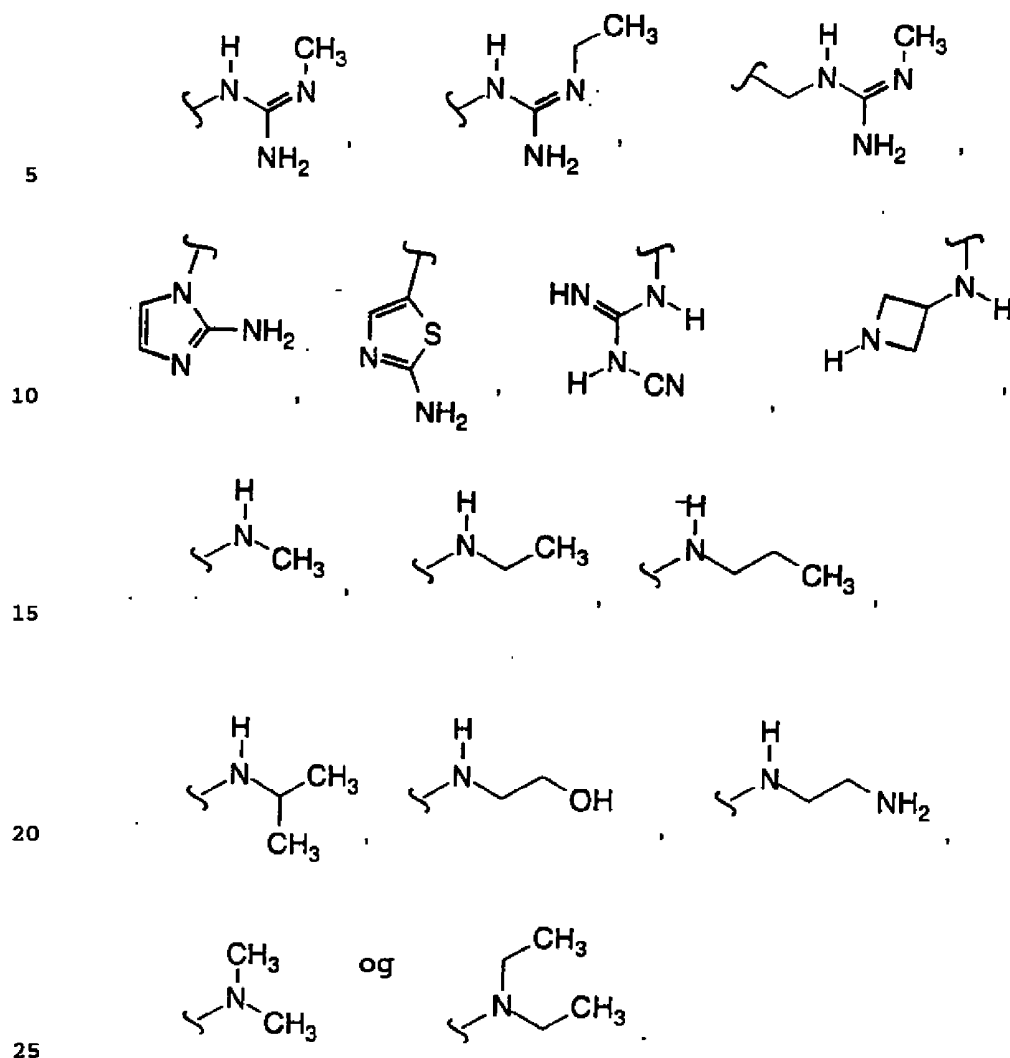
W_2 er en gruppe som omfatter et basisk heteroatom, et beskyttet basisk heteroatom eller et R_{6a} -amid av det basiske heteroatom. W_2 omfatter vanligvis et basisk heteroatom, som i sammenheng med oppfinnelsen betyr et atom foruten karbon som er i stand til protonering, typisk ved hjelp av et surt hydrogen med en surhet i området beskrevet ovenfor for W_1 . De grunnleggende prinsipper for alkalitet er beskrevet av Streitwieser og Heathcock (op. cit.) og tilveiebringer mening for betegnelsen basisk heteroatom som vil bli forstått av vanlige fagfolk på området. De basiske heteroatomer anvendt i forbindelsene ifølge oppfinnelsen har pK-verdier for den tilsvarende protonerte form som ligger innen verdiområdet beskrevet ovenfor for W_1 . Basiske heteroatomer inkluderer de normale heteroatomer i organiske forbindelser som har et ikke-delt, ikke-bindende, n-type- eller lignende elektronpar. Som eksempler, og ikke begrensninger, inkluderer typiske basiske heteroatomer oksygen-, nitrogen- og svovelatomene i grupper som alkoholer, aminer, amidiner, guanidiner, sulfider og lignende, ofte aminer, amidiner og guanidiner. W_2 er vanligvis en amino- eller aminoalkyl (generelt lavere alkyl) gruppe, slik som aminometyl, aminoetyl eller aminopropyl; en amidinyl- eller amidinoalkylgruppe, slik som amidinometyl, amidinoetyl eller amidinopropyl; eller en guanidinyl- eller guanidinoalkylgruppe, slik som guanidinometyl, guanidinoetyl eller guanidinopropyl (i hvert tilfelle hvor alkylgruppen tjener til å danne en bro mellom den basiske substituent og den karbocykliske ring). Mer typisk er W_2 en amino-, amidino-, guanidino-, heterosyklisk gruppe, heterosyklisk gruppe substituert med 1 eller 2 amino- eller guanidino-grupper (vanligvis 1) eller en alkylgruppe med 2-3 karbonatomer substituert med amino eller guanidino, eller en slik alkylgruppe substituert med en aminogruppe og en andre gruppe utvalgt fra hydroksy og amino. De heterosykliske grupper anvendelige som W_2 inkluderer typisk N- eller S-inneholdende 5- eller 6-leddete ringer, hvori ringen inneholder 1 eller 2 heteroatomer. Slike heterosykliske grupper er vanligvis substituert på ringkarbonatomer. De kan være mettede eller umettede og kan være bundet til kjernesykloheksenet med lavere alkyl ($m1 = 1$ eller 2) eller med

-NR₁-. Enda mer typisk er W₂ -NHR₁, -C(NH)(NH₂), -NR₁-C(NR₁)(NR₁R₃),
 -NH-C(NH)(NHR₃), -NH-C(NH)(NHR₁), -NH-C(NH)NH₂, -CH(CH₂NHR₁)-
 (CH₂OH), -CH(CH₂NHR₁)(CH₂NHR₁), -CH(NHR₁)-(CR₁R₁)_{m2}-CH(NHR₁)R₁,
 -CH(OH)-(CR₁R₁)_{m2}-CH(NHR₁)R₁ eller -CH(NHR₁)-(CR₁R₁)_{m2}-CH(OH)R₁,
 5 - (CR₁R₁)_{m2}-S-C(NH)NH₂, -N=C(NHR₁)(R₃), -N=C(SR₁)N(R₁)₂,
 -N(R₁)C(NH)N(R₁)C=N eller -N=C(NHR₁)(R₁), hvori hver m₂ vanligvis
 er 0 og R₁ vanligvis er H og R₃ er C(O)N(R₁)₂.

W₂ er eventuelt et beskyttet basisk heteroatom, som i
 sammenheng med oppfinnelsen betyr et basisk heteroatom som be-
 10 skrevet ovenfor, som er blitt beskyttet med R_{6b}, slik som en av de
 vanlige grupper i teknikken. Slike grupper er beskrevet i detalj
 av Greene (op. cit.), som anført nedenfor. Slike grupper inklu-
 derer som eksempler, og ikke begrensninger, amider, karbamater,
 aminoacetaler, iminer, enaminer, N-alkyl- eller N-arylfosfinyl-
 15 grupper, N-alkyl- eller N-arylsulfenyl- eller -sulfonylgrupper,
 N-alkyl- eller N-arylsilylgrupper, tioetere, tioestere, disul-
 fider, sulfenyl- og lignende. I noen utførelsesformer vil be-
 skyttelsesgruppen R_{6b} være spaltbar under fysiologiske beting-
 elser, typisk vil den være spaltbar *in vivo* hvor f.eks. det
 20 basiske heteroatom danner et amid med en organisk syre eller en
 aminosyre, slik som en naturlig forekommende aminosyre eller et
 polypeptid, slik som beskrevet nedenfor for R_{6a}-gruppen.

G₁ er typisk utvalgt fra:



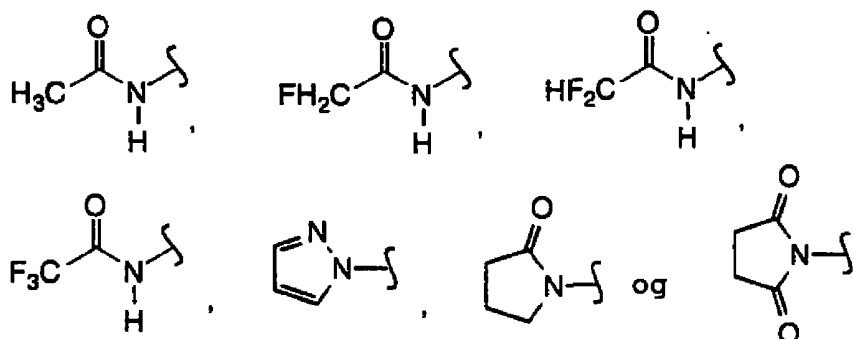


Ytterligere eksempler på G_1 -grupper er oppført i tabell 4.

T_1 er $-NR_1W_3$ eller en heterosyklisk gruppe, eller
30 danner sammen med U_1 eller G_1 en gruppe med strukturen



hvor R_{6b} er som definert nedenfor, og R_1 og W_3 er som definert ovenfor. Vanligvis utvelges T_1 fra gruppen:



10 Eksempler på T_1 -grupper er oppført i tabell 5.

W_3 er W_4 eller W_5 , hvori W_4 er R_1 eller $-C(O)R_5$, $-C(O)W_5$, $-SO_2R_5$ eller $-SO_2W_5$. Typisk er W_3 $-C(O)R_5$ eller W_5 .

R_2 er R_3 eller R_4 som definert nedenfor, med det forbehold at hver R_4 uavhengig av hverandre er substituert med 0-
15 3 R_3 -grupper.

R_3 er F, Cl, Br, I, $-CN$, N_3 , $-NO_2$, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$, $-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)OR_1$, $-S(O)OR_{6a}$, $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2OR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$, $-N(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$, $-N(R_1)(C(O)OR_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$, $-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $=O$, $=S$, $=N(R_1)$ eller $=N(R_{6b})$. Typisk er R_3 F, Cl, $-CN$, N_3 , $-NO_2$, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$, $-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$, $-NR_1C(O)R_1$, $-N(R_{6b})C(O)R_1$, $-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$ eller $=O$. Mer typisk inkluderer R_3 -grupper som omfatter R_{6b} , $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(S)N(R_{6b})_2$ eller $-C(S)N(R_{6b})(R_1)$. Enda mer typisk er R_3 F, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$ eller $=O$. I
35 sammenheng med foreliggende oppfinnelse betegner " $=O$ " et dobbeltbundet oksygenatom (okso), og " $=S$ ", $=N(R_{6b})$ og " $=N(R_1)$ " betegner svovel- og nitrogenanalogene.

R_4 er alkyl med 1-12 karbonatomer og alkynyl eller alkenyl med 2-12 karbonatomer. R_4 -alkylgruppene har typisk 1,

2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer, og R_4 -alkenyl- og -alkynylgruppene har typisk 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer. R_4 er vanligvis alkyl (som definert ovenfor). Når R_4 er alkenyl, er den typisk etenyl
 5 (-CH=CH₂), 1-prop-1-enyl (-CH=CHCH₃), 1-prop-2-enyl (-CH₂-CH=CH₂), 2-prop-1-enyl (-C(=CH₂)(CH₃)), 1-but-1-enyl (-CH=CH-CH₂CH₃), 1-but-2-enyl (-CH₂CH=CHCH₃), 1-but-3-enyl (-CH₂CH₂-CH=CH₂), 2-metyl-1-prop-1-enyl (-CH=C(CH₃)₂), 2-metyl-1-prop-2-enyl (-CH₂C(=CH₂)(CH₃)), 2-but-1-enyl (-C(=CH₂)CH₂CH₃), 2-but-
 10 2-enyl (-C-(CH₃)=CHCH₃), 2-but-3-enyl (-CH(CH₃)CH=CH₂), 1-pent-1-enyl (-C=CHCH₂CH₂CH₃), 1-pent-2-enyl (-CHCH=CHCH₂CH₃), 1-pent-3-enyl (-CHCH₂CH=CHCH₃), 1-pent-4-enyl (-CHCH₂CH₂CH=CH₂), 2-pent-1-enyl (-C(=CH₂)CH₂CH₂CH₃), 2-pent-2-enyl (-C(CH₃)=CH₂-CH₂CH₃), 2-pent-3-enyl (-CH(CH₃)CH=CHCH₃), 2-pent-4-enyl (-CH-
 15 (CH₃)CH₂CH=CH₂) eller 3-metyl-1-but-2-enyl (-CH₂CH=C(CH₃)₂). Mer typisk inneholder R_4 -alkenylgrupper 2, 3 eller 4 karbonatomer. Når R_4 er alkynyl, er den typisk etynyl (-CCH), 1-prop-1-ynyl (-CCCH₃), 1-prop-2-ynyl (-CH₂CCH), 1-but-1-ynyl (-CCCH₂CH₃), 1-but-2-ynyl (-CH₂CCCH₃), 1-but-3-ynyl (-CH₂CH₂C-
 20 CH), 2-but-3-ynyl (CH(CH₃)CCH), 1-pent-1-ynyl (-CCCH₂CH₂CH₃), 1-pent-2-ynyl (-CH₂CCCH₂CH₃), 1-pent-3-ynyl (-CH₂CH₂CCCH₃) eller 1-pent-4-ynyl (-CH₂CH₂CH₂CCH). Mer typisk inneholder R_4 -alkynylgrupper 2, 3 eller 4 karbonatomer.

R_5 er R_4 , som definert ovenfor, eller R_4 substituert
 25 med 0-3 R_3 -grupper. Typisk er R_5 en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer substituert med 0-3 fluoratomer.

R_{5a} er alkylene med 1-12 karbonatomer, alkenylene med 2-12 karbonatomer eller alkynylene med 2-12 karbonatomer som er substituert med 0-3 R_3 -grupper. Som definert ovenfor for R_4 ,
 30 inneholder R_{5a} -grupper, når de er alkylene, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer, og 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer når de er alkenylene eller alkynylene. Hver av de typiske R_4 -grupper er en typisk R_{5a} -gruppe, med det forbehold at ett av hydrogenatomene i den
 35 beskrevne R_4 -gruppe er fjernet for å danne den åpne valens til et karbonatom gjennom hvilket den andre binding til R_{5a} er festet.

R_{10} er alkyl, alkenyl, alkynyl med 1-12 karbonatomer substituert med 0-3 R_2 .

R_{11} er H eller R_{10} .

R_{12} er en sykloalkylgruppe med 3-10 karbonatomer eller en sykloalkenylgruppe med 4-10 karbonatomer.

R_{14} er normalt eller terminalt sekundært C_1 - C_6 -alkyl.

5 W_5 er en karbosyklisk eller heterosyklisk gruppe, med det forbehold at hver W_5 uavhengig av hverandre er substituert med 0-3 R_2 -grupper. W_5 -karbosykliske og T_1 - og W_5 -heterosykliske grupper er stabile kjemiske strukturer. Slike strukturer kan isoleres med målbart utbytte, med målbar ren-
10 het, fra reaksjonsblandinger ved temperaturer fra $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $200\text{ }^{\circ}\text{C}$. Hver W_5 er uavhengig av hverandre substituert med 0-3 R_2 -grupper. Typisk er T_1 og W_5 en mettet, umettet eller aromatisk ring omfattende en mono- eller bisyklisk, karbo-
syklisk eller heterosyklisk gruppe. Mer typisk har T_1 eller W_5
15 3-10 ringatomer, enda mer typisk 3-7 ringatomer og vanligvis 3-6 ringatomer. T_1 - og W_5 -ringene er mettede når de inneholder 3 ringatomer, mettede eller monoumettede når de inneholder 4 ringatomer, mettede eller mono- eller diumettede når de inneholder 5 ringatomer og mettede, mono- eller diumettede
20 eller aromatiske når de inneholder 6 ringatomer.

Når W_5 er karbosyklisk, er den typisk en 3-7 karbonatomers monosyklisk eller en 7-12 karbonatomers bisyklisk gruppe. Mer typisk inneholder W_5 -monosykliske, karbosykliske grupper 3-6 ringatomer, enda mer typisk 5 eller 6 ringatomer.
25 W_5 -bisykliske, karbosykliske grupper inneholder 7-12 ringatomer arrangert som et bisyklo[4,5],[5,5],[5,6]- eller -[6,6]-system, enda mer typisk 9 eller 10 ringatomer arrangert som et bisyklo[5,6]- eller -[6,6]-system. Eksempler inkluderer syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, 1-syklopent-1-enyl, 1-
30 syklopent-2-enyl, 1-syklopent-3-enyl, sykloheksyl, 1-sykloheks-1-enyl, 1-sykloheks-2-enyl, 1-sykloheks-3-enyl, fenyl, spiryl og naftyl.

En T_1 - eller W_5 -heterosyklisk gruppe er typisk en monosyklisk gruppe med 3-7 ringmedlemmer (2-6 karbonatomer og
35 1-3 heteroatomer utvalgt fra N, O, P og S) eller en bisyklisk gruppe med 7-10 ringmedlemmer (4-9 karbonatomer og 1-3 heteroatomer utvalgt fra N, O, P og S). Mer typisk har T_1 - og W_5 -heterosykliske, monosykliske grupper 3-6 ringatomer (2-5 karbonatomer og 1-2 heteroatomer utvalgt fra N, O og S),

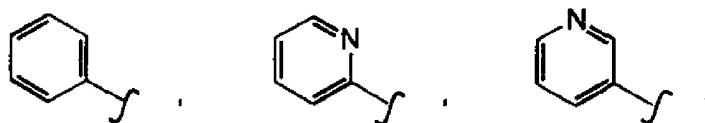
enda mer typisk 5 eller 6 ringatomer (3-5 karbonatomer og 1-2 heteroatomer utvalgt fra N og S). T_1 - og W_5 -heterosykliske, bisykliske grupper har 7-10 ringatomer (6-9 karbonatomer og 1-2 heteroatomer utvalgt fra N, O og S) arrangert som et bisyklo[4,5],[5,5],[5,6]- eller -[6,6]-system, enda mer typisk 9-10 ringatomer (8-9 karbonatomer og 1-2 heteroatomer utvalgt fra N og S) arrangert som et bisyklo[5,6]- eller -[6,6]-system.

T_1 - og W_5 -heterosykliske grupper er typisk utvalgt fra pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, s-triazinyl, oksazolyl, imidazolyl, tiazolyl, isoksazolyl, pyrazolyl, isotiazolyl, furanyl, tiofuranyl, tienyl eller pyrrolyl.

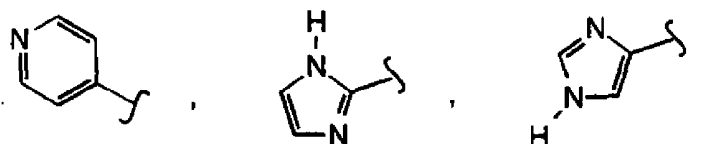
De heterosykliske grupper T_1 og W_5 er mer typisk bundet gjennom et karbonatom eller nitrogenatom. Enda mer typisk er T_1 -heterosykliske grupper bundet ved hjelp av en stabil, kovalent binding gjennom et nitrogenatom til sykloheksenringen i forbindelsene ifølge oppfinnelsen, og W_5 -heterosykliske grupper er bundet ved hjelp av en stabil, kovalent binding gjennom et karbon- eller nitrogenatom til sykloheksenringen i forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Stabile, kovalente bindinger er kjemisk stabile strukturer, som beskrevet ovenfor.

W_5 er eventuelt utvalgt fra gruppen som består av:

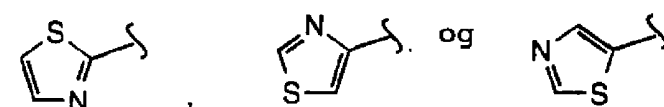
25



30



35



U_1 er H eller $-X_1W_6$, men typisk den sistnevnte.

X_1 er en binding, $-CR_5R_5-$, $-(CR_5R_5)_2-$, $-O-$, $-N(H)-$,

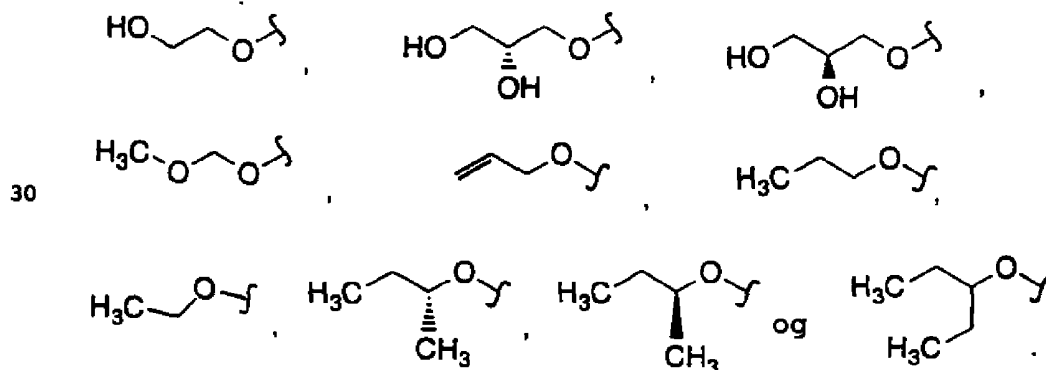
$-N(W_6)-$, $-N(OH)-$, $-N(OW_6)-$, $-N(NH_2)-$, $-N(N(H)(W_6))-$, $-N(N(W_6)_2)-$, $-N(H)N(W_6)-$, $-S-$, $-SO-$ eller $-SO_2-$; typisk er X_1 en binding, $-CR_5R_5-$, $-(CR_5R_5)_2-$, $-O-$, $-N(H)-$, $-N(R_5)-$, $-N(OH)-$, $-N(OR_5)-$, $-N(NH_2)-$, $-N(N(H)(R_5))-$, $-N(N(R_5)_2)-$, $-N(H)N(R_5)-$,
 5 $-S-$, $-SO-$ eller $-SO_2-$; mer typisk er X_1 en binding, $-CR_1R_1-$, $-(CR_1R_1)_2-$, $-O-$, $-NR_1-$, $-N(OR_1)-$, $-N(R_1R_1)-$, $-S-$, $-SO-$ eller $-SO_2-$. Vanligvis er X_1 $-O-$, $-NH-$, $-S-$, $-SO-$ eller $-SO_2-$.

W_6 er $-R_5$, $-W_5$, $-R_{5a}W_5$, $-C(O)OR_{6a}$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_{6b})(N(R_{6b})_2)$, $-C(NR_{6b})(N(H)(R_{6b}))$, $-C(N(H)(N(R_{6b})_2))$,
 10 $-C(S)N(R_{6b})_2$ eller $-C(O)R_2$, og typisk $-R_5$, $-W_5$ eller $-R_{5a}W_5$; i noen utførelsesformer er W_6 R_1 , $-C(O)R_1$, $-CHR_1W_7$, $-CH(R_1)_aW_7$, $-CH(W_7)_2$ (hvor a er 0 eller 1, men er 0 når W_7 er divalent) eller $-C(O)W_7$. I noen utførelsesformer er W_6 $-CHR_1W_7$ eller $-C(O)W_7$, eller W_6 er $-(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_3)_2$, $-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)_3$,
 15 $-(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_2$, $-(CH_2)_{m1}CH((CH_2)_{m3}R_3)((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)$, $-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)_2(CH_2)_{m3}R_{5a}W_5$, $(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_3$ eller $-(CH_2)_{m1}C((CH_2)_{m3}R_3)((CH_2)_{m3}R_{5a}W_5)_2$, og hvori $m3$ er et helt tall fra 1 til 3.

W_7 er R_3 eller R_5 , men er typisk alkyl med 1-
 20 12 karbonatomer substituert med 0-3 R_3 -grupper, idet de sistnevnte typisk er utvalgt fra gruppen bestående av $-NR_1(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-OR_{6a}$ eller SR_{6a} . Mer typisk er W_7 $-OR_1$ eller en alkylgruppe med 3-12 karbonatomer substituert med OR_1 .

Generelt er U_1 R_1O- , $-OCHR_1W_7$,

25

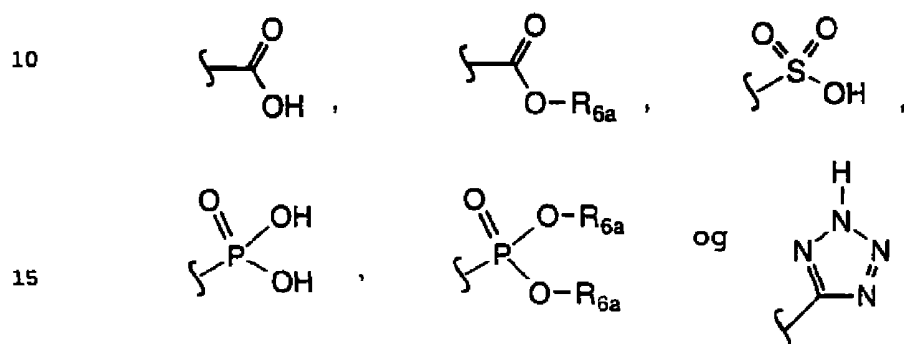


Eksempler på U_1 -grupper er oppført i tabell 2.

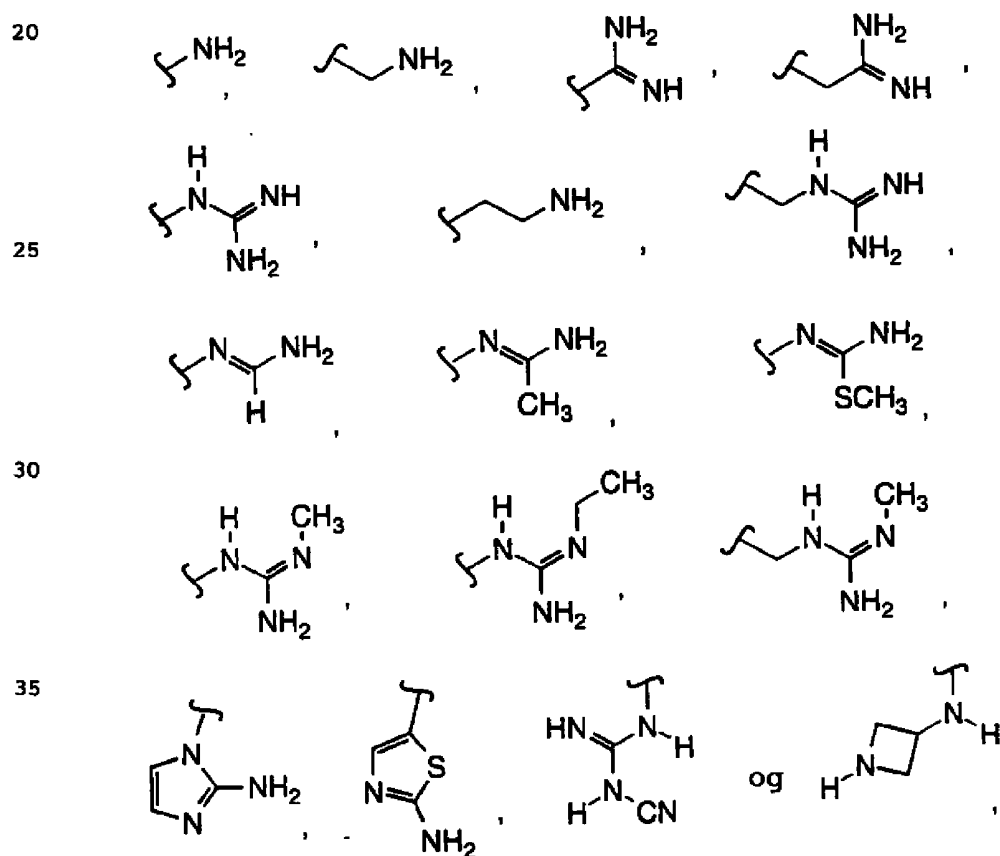
En utførelsesform av oppfinnelsen omfatter en forbindelse med formel:



hvor E_2 er E_1 , men er typisk udvalgt fra:

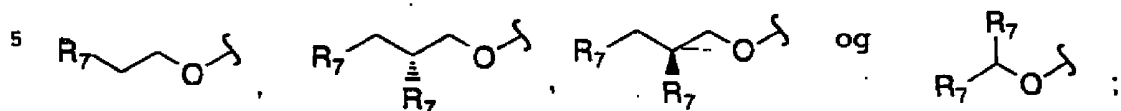


og hvor G_2 er G_1 , men er typisk udvalgt fra:



og hvori T_2 er R_4 eller R_5 . Generelt er T_2 alkyl med 1-2 karbonatomer substituert med 0-3 fluoratomer.

U_2 er en av:



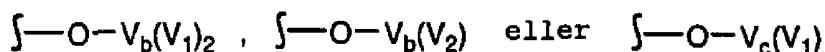
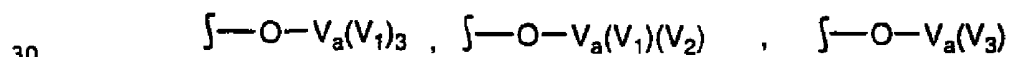
hvor R_7 er H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OAc}$ ($-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$), $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ eller $-\text{SH}$, typisk H, $-\text{CH}_3$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_3$.

10 Grupper R_{6a} og R_{6b} er ikke kritiske funksjonaliteter og kan variere i bred utstrekning. Når de ikke er H, er deres funksjon å tjene som mellomprodukter for stamlegemiddelforbindelsen. Dette betyr ikke at de er biologisk inaktive. I motsetning til dette er en hovedfunksjon for disse grupper å om-

15 danne stamlegemidlet til en prodroge, hvorved stamlegemidlet frigjøres ved omdannelse av prodrogen *in vivo*. Fordi aktive prodroger absorberes mer effektivt enn selve legemidlet, gir de faktisk ofte bedre virkningsfullhet *in vivo* enn selve legemidlet. R_{6a} og R_{6b} fjernes enten *in vitro*, i tilfellet med

20 kjemiske mellomprodukter, eller *in vivo* i tilfellet med prodroger. Med kjemiske mellomprodukter er det ikke spesielt viktig at de resulterende profunksjonalitetsprodukter, f.eks. alkoholer, er fysiologisk akseptable, selv om det generelt er mer ønskelig dersom produktene er farmakologisk ufarlige.

25 R_{6a} er H eller en eter- eller esterdannende gruppe. "Eterdannende gruppe" betyr en gruppe som er i stand til å danne en stabil, kovalent binding mellom stammolekylet og en gruppe med formel:



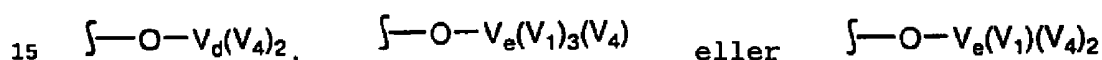
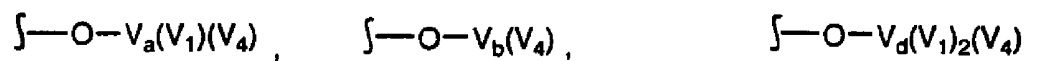
hvor V_a er et fireverdig atom typisk utvalgt fra C og Si; V_b

35 er et treverdig atom typisk utvalgt fra B, Al, N og P, mer typisk N og P; V_c er et toverdig atom typisk utvalgt fra O, S og Se, mer typisk S; V_1 er en gruppe bundet til V_a , V_b eller V_c ved hjelp av en stabil, kovalent enkeltbinding, typisk er V_1 W_6 -grupper, mer typisk er V_1 H, R_2 , W_5 eller $-\text{R}_{5a}\text{W}_5$, enda mer

typisk H eller R_2 ; V_2 er en gruppe bundet til V_a eller V_b ved hjelp av en stabil, kovalent dobbeltbinding, forutsatt at V_2 ikke er $=O$, $=S$ eller $=N-$, typisk er $V_2 = C(V_1)_2$, hvori V_1 er som beskrevet ovenfor; og V_3 er en gruppe bundet til V_2 hjelp av en stabil, kovalent trippelbinding, typisk er $V_3 \equiv C(V_1)$, hvori V_1 er som beskrevet ovenfor.

"Esterdannende gruppe" betyr en gruppe som er i stand til å danne en stabil, kovalent binding mellom stammolekylet og en gruppe med formel:

10



hvori V_a , V_b og V_1 er som beskrevet ovenfor; V_d er et femverdig atom typisk utvalgt fra P og N; V_e er et seksverdig atom, typisk S; og V_4 er en gruppe bundet til V_a , V_b , V_d eller V_e ved hjelp av en stabil, kovalent dobbeltbinding, forutsatt at minst én V_4 er $=O$, $=S$ eller $=N-V_1$, typisk er V_4 , når den ikke er $=O$, $=S$ eller $=N-$, $=C(V_1)_2$, hvori V_1 er som beskrevet ovenfor.

Beskyttende grupper for $-OH$ -funksjoner (enten de er hydroksy-, syre- eller andre funksjoner) er utførelsesformer av "eter- eller esterdannende grupper".

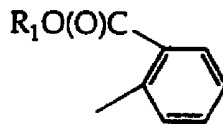
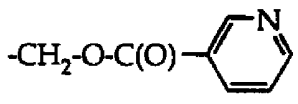
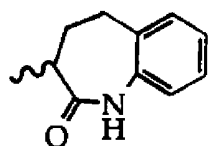
Av spesiell interesse er eter- eller esterdannende grupper som er i stand til å virke som beskyttende grupper i de syntetiske skjemaer fremlagt heri. Noen hydroksyl- og tio- beskyttende grupper er imidlertid verken eter- eller esterdannende grupper, hvilket vil fremgå for fagfolk på området, og er inkludert sammen med amider diskutert under R_{6c} nedenfor. R_{6c} er i stand til å beskytte hydroksyl- eller tio- grupper, slik at hydrolyse fra stammolekylet gir hydroksyl eller tio.

I sin esterdannende rolle er R_{6a} typisk bundet til enhver syregruppe, slik som f.eks., og ikke som begrensning, en $-CO_2H-$ eller $-C(S)OH-$ gruppe, hvilket derved fører til $-CO_2-R_{6a}$. R_{6a} er f.eks. utledet fra de nummererte estergrupper

ifølge WO 95/07920.

Eksempler på R_{6a} inkluderer:

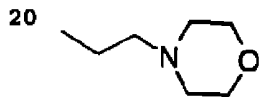
- C_3 - C_{12} -heterosyklisk gruppe (beskrevet ovenfor) eller aryl. Disse aromatiske grupper er valgfritt polysykliske eller
 5 monosykliske. Eksempler inkluderer fenyl, spiryl, 2- og 3-pyrrolyl, 2- og 3-tienyl, 2- og 4-imidazolyl, 2-, 4- og 5-oksazolyl, 3- og 4-isoksazolyl, 2-, 4- og 5-tiazolyl, 3-, 4- og 5-isotiazolyl, 3- og 4-pyrazolyl, 1-, 2-, 3- og 4-pyridinyl og 1-, 2-, 4- og 5-pyrimidinyl;
- 10 C_3 - C_{12} -heterosykliske grupper eller arylgrupper substituert med halogen, R_1 , R_1 -O- C_1 - C_{12} -alkylen, C_1 - C_{12} -alkoksy, CN, NO_2 , OH, karboksy, karboksyester, tiol, tioester, C_1 - C_{12} -halogenalkyl (1-6 halogenatomer), C_2 - C_{12} -alkenyl eller C_2 - C_{12} -alkynyl. Slike grupper inkluderer 2-, 3- og 4-alkoksy-
 15 fenyl (C_1 - C_{12} -alkyl), 2-, 3- og 4-metoksyfenyl, 2-, 3- og 4-etoksyfenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- og 3,5-dietoksyfenyl, 2- og 3-karboetoksy-4-hydroksyfenyl, 2- og 3-etoksy-4-hydroksyfenyl, 2- og 3-etoksy-5-hydroksyfenyl, 2- og 3-etoksy-6-hydroksyfenyl, 2-, 3- og 4-O-acetylphenyl, 2-, 3- og 4-di-
 20 metylaminofenyl, 2-, 3- og 4-metylmerkaptofenyl, 2-, 3- og 4-halogenfenyl (inkludert 2-, 3- og 4-fluorfenyl og 2-, 3- og 4-klorfenyl), 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- og 3,5-dimetylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- og 3,5-biskarboksyetylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- og 3,5-dimetoksyfenyl, 2,3-,
 25 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- og 3,5-dihalogenfenyl (inkludert 2,4-difluorfenyl og 3,5-difluorfenyl), 2-, 3- og 4-halogenalkylfenyl (1-5 halogenatomer, C_1 - C_{12} -alkyl, inkludert 4-trifluormetylphenyl), 2-, 3- og 4-cyanofenyl, 2-, 3- og 4-nitrofenyl, 2-, 3- og 4-halogenalkylbenzyl (1-5 halogenatomer, C_1 - C_{12} -
 30 alkyl, inkludert 4-trifluormetylbenzyl og 2-, 3- og 4-triklormetylphenyl og 2-, 3- og 4-triklormetylphenyl), 4-N-metylpiperidinyl, 3-N-metylpiperidinyl, 1-etylpiperazinyl, benzyl, alkylsalisylphenyl (C_1 - C_4 -alkyl, inkludert 2-, 3- og 4-etylsalisylphenyl), 2-, 3- og 4-acetylphenyl, 1,8-dihydroksynaftyl ($-C_{10}H_6$ -
 35 OH) og aryloksyetyl [C_6 - C_9 -aryl (inkludert fenoksyetyl)], 2,2'-dihydroksybifenyl, 2-, 3- og 4-N,N-dialkylaminofenol, $-C_6H_4CH_2-N(CH_3)_2$, trimetoksybenzyl, trietoksybenzyl, 2-alkylpyridinyl (C_1 - C_4 -alkyl);



2-karboxyfenyl; og C_1 - C_4 -alkylen- C_3 - C_6 -aryl (inkludert benzyl, 5 - CH_2 -pyrrolyl, - CH_2 -tienyl, - CH_2 -imidazoly, - CH_2 -oksazoly, - CH_2 -isoksazoly, - CH_2 -tiazoly, - CH_2 -isotiazoly, - CH_2 -pyrazoly, - CH_2 -pyridiny og - CH_2 -pyrimidiny) substituert i arylkomponenten med 3-5 halogenatomer eller 1-2 atomer eller grupper utvalgt fra halogen, C_1 - C_{12} -alkoksy (inkludert metoksy 10 og etoksy), cyano, nitro, OH, C_1 - C_{12} -halogenalkyl (1-6 halogenatomer; inkludert - CH_2 - CCl_3), C_1 - C_{12} -alkyl (inkludert metyl og etyl), C_2 - C_{12} -alkenyl eller C_2 - C_{12} -alkynyl;

alkoksyetyl [C_1 - C_6 -alkyl, inkludert - CH_2 - CH_2 -O- CH_3 (metoksyetyl)];

15 alkyl substituert med enhver av gruppene fremlagt ovenfor for aryl, spesielt OH, eller med 1-3 halogenatomer (inkludert - CH_3 , - $CH(CH_3)_2$, - $C(CH_3)_3$, - CH_2CH_3 , - $(CH_2)_2CH_3$, - $(CH_2)_3CH_3$, - $(CH_2)_4CH_3$, - $(CH_2)_5CH_3$, - CH_2CH_2F , - CH_2CH_2Cl , - CH_2CF_3 og - CH_2CCl_3);



20 -N-2-propylmorfolino, 2,3-dihydro-6-hydroksyinden, sesamol, katekolmonoester, - CH_2 -C(O)-N(R^1) $_2$, - CH_2 -S(O)-(R^1), - CH_2 -S(O) $_2$ (R^1), - CH_2 -CH(OC(O) CH_2R^1)- CH_2 (OC(O) CH_2R^1), 25 kolesteryl, enolpyruvat (HOOC-C(=CH $_2$)-), glyserol;

et monosakkarid, disakkarid eller oligosakkarid med 5 eller 6 karbonatomer (3-9 monosakkaridrester);

triglyserider som α -D- β -diglyserider (hvor i fett- 30 syrene i glyseridlipidene vanligvis er naturlig forekommende mettede eller umettede C_6 - 26^- , C_6 - 18^- eller C_6 - 10^- -fettsyrer, slik som linolsyre, laurinsyre, myristinsyre, palmitinsyre, stearinsyre, oljesyre, palmitolsyre, linolensyre og lignende fettsyrer) bundet til acylgruppene i stamforbindelsene heri gjennom et glyseryloksygen på triglyseridet;

35 fosfolipider bundet til karboksylgruppen gjennom fosfolipidets fosfatgruppe;

ftalidyl (vist i figur 1 ifølge Clayton et al., Anti-microb. Agents Chemo., 5(6):670-671 [1974]);

sykliske karbonater, slik som (5- R_d -2-okso-1,3-di-

oksolen-4-yl)metylestere (Sakamoto et al., Chem. Pharm. Bull., 32(6), 2241-2248 [1984]), hvor R_d er R_1 , R_4 eller aryl; og



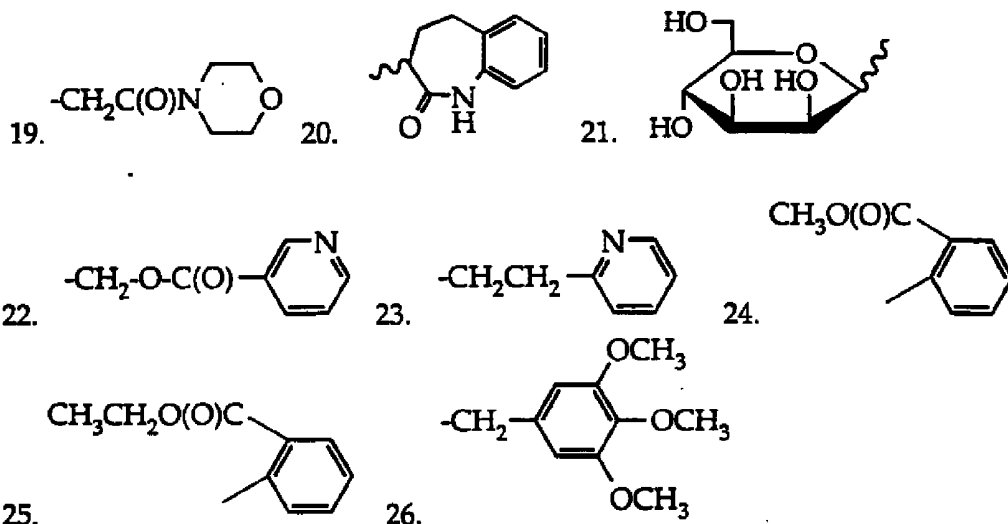
5 Hydroksylgruppene i forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er eventuelt substituert med en av gruppene III, IV eller V, beskrevet i WO 94/21604, eller med isopropyl.

Som ytterligere utførelsesformer er det i tabell A oppført eksempler på R_{6a} -esterkomponenter som f.eks. kan
10 bindes via oksygen til $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ og $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-)_2$ -grupper. Det er også vist flere R_{6c} -amidater som er bundet direkte til $-\text{C}(\text{O})-$ eller $-\text{P}(\text{O})_2$. Estere med strukturer 1-5, 8-10 og 16, 17, 19-22 syntetiseres ved omsetning av en forbindelse heri inneholdende en fri hydroksylgruppe med det tilsvarende halogenid (klorid
15 eller acylklorid og lignende) og N,N-disykloheksyl-N-morfolin-karboksamidin (eller en annen base, slik som DBU, trietylamin, CsCO_3 , N,N-dimetylanilin og lignende) i DMF (eller et annet løsningsmiddel, som acetonitril eller N-metylpyrrolidon). Når W_1 er fosfonat, syntetiseres esterene med strukturer 5-7, 11,
20 12, 21 og 23-26 ved omsetning av alkoholen eller alkoksidsaltet (eller de tilsvarende aminer i tilfellet med forbindelser som 13, 14 og 15) med monoklorfosfonatet eller diklorfosfonatet (eller et annet aktivert fosfonat).

25

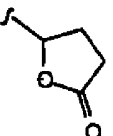
Tabell A

- | | |
|---|---|
| 1. $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_1)_2^*$ | 10. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ |
| 2. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})(\text{R}_1)$ | 11. $-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$ |
| 3. $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2(\text{R}_1)$ | 12. $-\text{C}_6\text{H}_5$ |
| 30 4. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ | 13. $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| 5. 3-kolesteryl | 14. $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ |
| 6. 3-pyridyl | 15. $-\text{NHR}_1$ |
| 7. N-etylmorfolino | 16. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{10}\text{H}_{15}$ |
| 8. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_5$ | 17. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ |
| 35 9. $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ | 18. $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{H}(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)-\text{CH}_2-$
$-(\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{R}_1)^*$ |

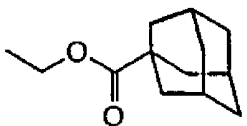


15 # - kiralt senter er (R), (S) eller racemat.

Andre estere som er egnet for anvendelse heri, er beskrevet i EP 632 048. R_{6a} inkluderer også "dobbeltester"-dannende profunksjonaliteter, slik som $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_3$,

20 , $-\text{CH}_2\text{SCOCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCON}(\text{CH}_3)_2$, eller alkyl- eller aryl-acyloksyalkylgrupper med strukturen $-\text{CH}(\text{R}_1 \text{ eller } \text{W}_5)\text{O}((\text{CO})\text{R}_{37})$ eller $-\text{CH}(\text{R}_1 \text{ eller } \text{W}_5)((\text{CO})\text{OR}_{38})$ (bundet til syregruppens oksygen), hvori R_{37} og R_{38} er alkyl-, aryl- eller alkylarylgrupper (se US patentskrift 4 968 788). R_{37} og R_{38} er ofte omfangsrige grupper, slik som forgrenet alkyl, ortosubstituert aryl, meta-substituert aryl eller kombinasjoner derav, inkludert normale, sekundære, iso- og tertiære alkylgrupper med 1-6 karbonatomer.

25 Et eksempel er pivaloyloksymetylgruppen. Disse er spesielt anvendelige med prodroger for oral administrering. Eksempler på slike anvendelige R_{6a} -grupper er alkylacyloksymetylestere og deres derivater, inkludert $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

35 , $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{10}\text{H}_{15}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_{11}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{10}\text{H}_{15}$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ og $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2-$

C_6H_5 .

For prodrogeformål er den typisk utvalgte ester en som hittil er anvendt for antibiotikalegemidler, spesielt de sykliske karbonater, dobbeltestere eller ftalidyl-, aryl- eller alkylestere.

Som anført anvendes R_{6a} -, R_{6c} - og R_{6b} -grupper eventuelt for å forhindre sidereaksjoner med den beskyttede gruppe under synteseprosedyrene, slik at de virker som beskyttende grupper (PRT) under syntese. For det meste vil avgjørelsen om hvilke grupper som skal beskyttes, når dette skal utføres, og beskaffenheten av PRT være avhengig av kjemien til reaksjonen som det skal beskyttes mot (f.eks. sure, basiske, oksidative, reduktive eller andre betingelser) og den tilsiktede synteseretning. PRT-gruppene behøver ikke å være, og er vanligvis ikke, de samme dersom forbindelsen erstattes med mange PRT. PRT vil vanligvis benyttes for å beskytte karboksyl-, hydroksyl- eller aminogrupeer. Rekkefølgen for avbeskyttelse for å gi frie grupper er avhengig av den tilsiktede synteseretning og de aktuelle reaksjonsbetingelser, og kan forekomme i enhver rekkefølge, som bestemt av fagmannen.

Et meget stort antall R_{6a} -hydroksybeskyttende grupper og R_{6c} -amiddannende grupper og tilsvarende kjemiske spaltingsreaksjoner er beskrevet i "Protective Groups in Organic Chemistry", Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) ("Greene"). Se også Kocienski, Philip J., "Protecting Groups" (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1994), som i sin helhet er inkorporert heri ved referanse, spesielt kapittel 1, beskyttende grupper: en oversikt, s. 1-20, kapittel 2, hydroksylbeskyttende grupper, s. 21-94, kapittel 3, diolbeskyttende grupper, s. 95-117, kapittel 4, karboksylbeskyttende grupper, s. 118-154, kapittel 5, karbonylbeskyttende grupper, s. 155-184. For R_{6a} -karboksylsyre-, fosfonsyre-, fosfonat-, sulfonsyre- og andre beskyttende grupper for W_1 -syrer, se Greene ovenfor. Slike grupper inkluderer som eksempler, og ikke begrensninger, estere, amider, hydrazider og lignende.

I noen utførelsesformer er den R_{6a} -beskyttede syregruppe en ester av syregruppen, og R_{6a} er resten av en hydroksylinneholdende funksjonalitet. I andre utførelsesformer

anvendes en R_{6c} -aminoforbindelse for å beskytte syrefunksjonaliteten. Restene av egnede hydroksyl- eller aminosyreholdende funksjonaliteter er beskrevet ovenfor eller finnes i WO 95/07920. Av spesiell interesse er restene av aminosyrer, 5 aminosyreestere, polypeptider eller arylalkoholer. Typiske aminosyre-, polypeptid- og karboksylforestrede aminosyrerester er beskrevet på s. 11-18 og andre steder i WO 95/07920 som grupper L1 eller L2. WO 95/07920 beskriver spesielt amidatene av fosfonsyrer, men det er underforstått at slike amidater 10 dannes med enhver av syregruppene beskrevet heri og aminosyre-restene beskrevet i WO 95/07920.

Typiske R_{6a} -estere for beskyttelse av W_1 -syrefunksjonaliteter er også beskrevet i WO 95/07920, også her med forståelsen at de samme estere kan dannes med syregruppene heri, 15 slik som med fosfonatet ifølge denne publikasjon. Typiske estergrupper er i det minste definert i WO 95/07920, s. 89-93 (under R^{31} eller R^{35}), i tabellen på s. 105, og s. 21-23 (som R). Av spesiell interesse er estere av usubstituerte arylgrupper som fenyl eller arylalkyl, slik som benzyl- eller 20 hydroksy-, halogen-, alkoksy-, karboksy- og/eller alkylesterkarboksylsubstituert aryl eller alkylaryl, spesielt fenyl, ortoetoksyfenyl eller C_1 - C_4 -alkylesterkarboksylfenyl (sali-sylat- C_1 - C_{12} -alkylestere).

De beskyttede syregrupper W_1 er, spesielt ved anvendelse av esterne eller amidene ifølge WO 95/07920, anvendelige 25 som prodroger for oral administrering. Det er imidlertid ikke vesentlig at W_1 -syregruppen er beskyttet for at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan utleveres effektivt ved hjelp av oral administrering. Når forbindelsene ifølge oppfinnelsen med beskyttede grupper, spesielt aminosyreamidater 30 eller substituerte og usubstituerte arylestere, administreres systemisk eller oralt, er de i stand til hydrolytisk spalting *in vivo* for å gi den frie syre.

En eller flere av de sure hydroksylgrupper er beskyttet. 35 Dersom mer enn én sur hydroksylgruppe er beskyttet, benyttes den samme eller en forskjellig beskyttelsesgruppe, f.eks. kan esterne være forskjellige eller like, eller det kan benyttes en blanding av amidat og ester.

Typiske R_{6a} -hydroksylbeskyttelsesgrupper beskrevet av

Greene (s. 14-118) inkluderer etere (metyl); substituerte metyletere (metoksymetyl, metyltiometyl, t-butyliometyl, (fenyldimetylsilyl)metoksymetyl, benzyloksymetyl, p-metoksybenzyloksymetyl, (4-metoksyfenoksy)metyl, guaiakolmetyl, t-butoksymetyl, 4-pentenylloksymetyl, siloksymetyl, 2-metoksyetoksymetyl, 2,2,2-trikloretoksymetyl, bis-(2-kloretoksy)metyl, 2-(trimetylsilyl)etoksymetyl, tetrahydropyranyl, 3-bromtetrahydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, 1-metoksysykloheksyl, 4-metoksytetrahydropyranyl, 4-metoksytetrahydrotiopyranyl, 4-metoksytetrahydrotiopyranyl-S,S-dioksido, 1-[(2-klor-4-metyl)fenyl]-4-metoksypiperidin-4-yl, 3,5,1,4-dioksan-2-yl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrotiofuranyl, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-oktahydro-7,8,8-trimetyl-4,7-metanobenzofuran-2-yl); substituerte etyletere (1-etoksyetyl, 1-(2-kloretoksy)etyl, 1-metyl-1-metoksyetyl, 1-metyl-1-benzyloksyetyl, 1-metyl-1-benzyloksy-2-fluoreetyl, 2,2,2-trikloretyl, 2-trimetylsilyl-etyl, 2-(fenylselenyl)etyl, t-butyl, allyl, p-klorfenyl, p-metoksyfenyl, 2,4-dinitrofenyl, benzyl); substituerte benzyletere (p-metoksybenzyl, 3,4-dimetoksybenzyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, p-halogenbenzyl, 2,6-diklorbenzyl, p-cyanobenzyl, p-fenylbenzyl, 2- og 4-pikolyl, 3-metyl-2-pikolyl-N-oksido, difenylmetyl, p,p'-dinitrobenzhydryl, 5-dibenzosuberyl, trifenylmetyl, α -naftyldifenylmetyl, p-metoksyfenyldifenylmetyl, di-(p-metoksyfenyl)fenylmetyl, tri-(p-metoksyfenyl)metyl, 4-(4'-bromfenacyloksy)fenyldifenylmetyl, 4,4',4''-tris-(4,5-diklorftalimidofenyl)metyl, 4,4',4''-tris-(levulinoyloksyfenyl)metyl, 4,4',4''-tris-(benzoyloksyfenyl)metyl, 3-(imidazol-1-ylmetyl)-bis-(4',4''-dimetoksyfenyl)metyl, 1,1-bis-(4-metoksyfenyl)-1'-pyrenylmetyl, 9-antryl, 9-(9-fenyl)xantenyl, 9-(9-fenyl-10-okso)antryl, 1,3-benzoditiolan-2-yl, benzisotiazolyl-S,S-dioksido); silyletere (trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dimetylisopropylsilyl, dietylisopropylsilyl, dimetylheksylsilyl, t-butyldimetylsilyl, t-butyldifenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-p-xylylsilyl, trifenylsilyl, difenylmetyl-silyl, t-butylmetoksyfenylsilyl); estere (formiat, benzoylformiat, acetat, choroacetat, dikloracetat, trikloracetat, trifluoracetat, metoksyacetat, trifenylmetoksyacetat, fenoksyacetat, p-klorfenoksyacetat, p-polyfenylacetat, 3-fenylpropionat, 4-oksopentanoat (levulinat), 4,4-(etylenditio)pentanoat,

pivaloat, adamantooat, krotonat, 4-metoksykrotonat, benzoat, p-fenylbenzoat, 2,4,6-trimetylbenzoat (mesitoat)); karbonater (metyl, 9-fluorenylmetyl, etyl, 2,2,2-trikloretyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, 2-(fenylsulfonyl)etyl, 2-(trifenylfosfonio)-etyl, isobutyl, vinyl, allyl, p-nitrofenyl, benzyl, p-metoksybenzyl, 3,4-dimetoksybenzyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, S-benzyltiokarbonat, 4-etoksy-1-naftyl, metylditiokarbonat); grupper med assistert spalting (2-jodbenzoat, 4-azidobutytrat, 4-nitro-4-metylpentanoat, o-(dibrommetyl)benzoat, 2-formylbenzensulfonat, 2-(metyltiometoksy)etylkarbonat, 4-(metyltiometoksy)butytrat, 2-(metyltiometoksymetyl)benzoat); blandede estere (2,6-diklor-4-metylfenoksyacetat, 2,6-diklor-4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)fenoksyacetat, 2,4-bis-(1,1-dimetylpropyl)fenoksyacetat, klordifenylacetat, isobutytrat, monosuccinat, (E)-2-metyl-2-butenooat (tigloot), o-(metoksykarbonyl)benzoat, p-polybenzoat, α -naftooat, nitrat, alkyl-N,N,N',N'-tetrametylfosfordiamidat, N-fenylkarbammat, borat, dimetylfosfinotioyl, 2,4-dinitrofenylsulfenat); og sulfonater (sulfat, metansulfonat (mesylat), benzylsulfonat, tosylat).

Mer typisk inkluderer R_{6a} -hydroksybeskyttelsesgrupper substituerte metyletere, substituerte benzyletere, silyletere og estere, inkludert sulfonsyreestere, mer typisk trialkylsilyletere, tosylater og acetater.

Typiske 1,2-diolbeskyttelsesgrupper (generelt hvor to OH-grupper tas sammen med R_{6a} -beskyttelsesfunksjonaliteten) er beskrevet av Greene på s. 118-142, og inkluderer sykliske acetaler og ketaler (metylen, etyliden, 1-t-butyletyliden, 1-fenyletyliden, (4-metoksyfenyl)etyliden, 2,2,2-trikloretyliden, acetonid (isopropyliden), syklopentyliden, sykloheksyliden, sykloheptyliden, benzyliden, p-metoksybenzyliden, 2,4-dimetoksybenzyliden, 3,4-dimetoksybenzyliden, 2-nitrobenzyliden); sykliske ortoestere (metoksymetylen, etoksymetylen, dimetoksymetylen, 1-metoksyetyliden, 1-etoksyetyliden, 1,2-dimetoksyetyliden, α -metoksybenzyliden, 1-(N,N-dimetylamino)-etylidenderivat, α -(N,N-dimetylamino)benzylidenderivat, 2-oksasyklopentyliden); silylderivater (di-t-butylsilylengruppe, 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropylidisiloksanyliden) og tetra-t-butoksydisiloksan-1,3-diyiden), sykliske karbonater, sykliske borater, etylborat og fenylboronat.

5

Tabell B

20

30

35

R_{6b} er for det meste rester av karboksylsyrer, men enhver av de typiske aminobeskyttelsesgrupper beskrevet av

Greene på s. 315-385, er anvendelige. De inkluderer karbamater (metyl og etyl, 9-fluorenylmetyl, 9-(2-sulfo)fluorenylmetyl, 9-(2,7-dibrom)fluorenylmetyl, 2,7-di-*t*-butyl-[9-(10,10-diokso-10,10,10,10-tetrahydrotioksantyl)]metyl, 4-metoksyfenacyl);

5 substitueret etyl (2,2,2-trikloretyl, 2-trimetylsilyletyl, 2-fenyletyl, 1-(1-adamantyl)-1-metyletyl, 1,1-dimetyl-2-halogen-etyl, 1,1-dimetyl-2,2-dibrometyl, 1,1-dimetyl-2,2,2-triklor-etyl, 1-metyl-1-(4-bifenyl)etyl, 1-(3,5-di-*t*-butylfenyl)-1-metyletyl, 2-(2'- og 4'-pyridyl)etyl, 2-(*N,N*-disykloheksyl-

10 karboksamido)etyl, *t*-butyl, 1-adamantyl, vinyl, allyl, 1-isopropylallyl, cinnamyl, 4-nitrocinnamyl, 8-kinolyl, *N*-hydroksy-piperidiny, alkyliditio, benzyl, *p*-metoksybenzyl, *p*-nitrobenzyl, *p*-brombenzyl, *p*-klorbenzyl, 2,4-diklorbenzyl, 4-metylsulfinylbenzyl, 9-antrylmetyl, difenylmetyl); grupper med

15 assistert spalting (2-metyltioetyl, 2-metylsulfonyletyl, 2-(*p*-toluensulfonyl)etyl, [2-(1,3-ditianyl)]metyl, 4-metyltiofenyl, 2,4-dimetyltiofenyl, 2-fosfonioetyl, 2-trifenylfosfonioisopropyl, 1,1-dimetyl-2-cyanetyl, *m*-klor-*p*-acyloksybenzyl, *p*-(dihydroksyboryl)benzyl, 5-benzisoksazolylmetyl, 2-(trifluor-

20 metyl)-6-kromonylmetyl); grupper som er i stand til fotolytisk spalting (*m*-nitrofenyl, 3,5-dimetoksybenzyl, *o*-nitrobenzyl, 3,4-dimetoksy-6-nitrobenzyl, fenyl-(*o*-nitrofenyl)metyl); urea-typederivater (fenotiazinyl-(10)-karbonyl, *N'*-*p*-toluensulfonylaminokarbonyl, *N'*-fenylaminotio-karbonyl); blandede karba-

25 mater (*t*-amyl, *S*-benzyltiokarbamat, *p*-cyanobenzyl, syklobutyl, sykloheksyl, syklopentyl, syklopropylmetyl, *p*-decyloksybenzyl, diisopropylmetyl, 2,2-dimetoksykarbonylvinyl, *o*-(*N,N*-dimetylkarboksamido)benzyl, 1,1-dimetyl-3-(*N,N*-dimetylkarboksamido)-propyl, 1,1-dimetylpropynyl, di-(2-pyridyl)metyl, 2-furanyl-

30 metyl, 2-jodetyl, isobornyl, isobutyl, isonikotinyl, *p*-(*p'*-metoksyfenylazo)benzyl, 1-metylsyklobutyl, 1-metylsykloheksyl, 1-metyl-1-syklopropylmetyl, 1-metyl-1-(3,5-dimetoksyfenyl)-etyl, 1-metyl-1-(*p*-fenylazofenyl)etyl, 1-metyl-1-fenyletyl, 1-metyl-1-(4-pyridyl)etyl, fenyl, *p*-(fenylazo)benzyl, 2,4,6-tri-

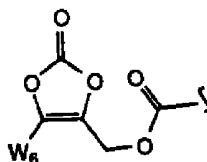
35 *t*-butylfenyl, 4-(trimetylammonium)benzyl, 2,4,6-trimetylbenzyl); amider (*N*-formyl, *N*-acetyl, *N*-kloracetyl, *N*-trikloracetyl, *N*-trifluoracetyl, *N*-fenylacetyl, *N*-3-fenylpropionyl, *N*-pikolinoyl, *N*-3-pyridylkarboksamid, *N*-benzoylfenylalanyl, *N*-benzoyl, *N*-*p*-fenylbenzoyl); amider med assistert spalting (*N*-

o-nitrofenylacetyl, *N*-o-nitrofenoksyacetyl, *N*-acetoacetyl,
 (*N'*-ditiobenzylloksykarbonylamino)acetyl, *N*-3-(*p*-hydroksy-
 fenyl)propionyl, *N*-3-(o-nitrofenyl)propionyl, *N*-2-metyl-2-(o-
 nitrofenoksy)propionyl, *N*-2-metyl-2-(o-fenylazofenoksy)propio-
 5 nyl, *N*-4-klorbutyryl, *N*-3-metyl-3-nitrobutyryl, *N*-o-nitro-
 cinnamoyl, *N*-acetylmetionin, *N*-o-nitrobenzoyl, *N*-o-(benzoyl-
 oksymetyl)benzoyl, 4,5-difenyl-3-oksazolin-2-on); sykliske
 imidderivater (*N*-ftalimid, *N*-ditiasuccinoyl, *N*-2,3-difenyl-
 maleoyl, *N*-2,5-dimetylpyrrolyl, *N*-1,1,4,4-tetrametyldisilyl-
 10 azasyklopentanaddukt, 5-substituert 1,3-dimetyl-1,3,5-triaza-
 sykloheksan-2-on, 5-substituert 1,3-dibenzyl-1,3,5-triaza-
 sykloheksan-2-on, 1-substituert 3,5-dinitro-4-pyridonyl); *N*-
 alkyl- og *N*-arylaminer (*N*-metyl, *N*-allyl, *N*-[2-(trimetyl-
 silyl)etoksy]metyl, *N*-3-acetoksypropyl, *N*-(1-isopropyl-4-
 15 nitro-2-okso-3-pyrrolin-3-yl), kvaternære ammoniumsalter, *N*-
 benzyl, *N*-di-(4-metoksyfenyl)metyl, *N*-5-dibenzosuberyl, *N*-tri-
 fenylmetyl, *N*-(4-metoksyfenyl)difenylmetyl, *N*-9-fenylfluor-
 enyl, *N*-2,7-diklor-9-fluorenylmetylen, *N*-ferrocenylmetyl, *N*-2-
 pikolyamin, *N'*-oksid); iminderivater (*N*-1,1-dimetylthiomety-
 20 len, *N*-benzyliden, *N*-*p*-metoksybenzyliden, *N*-difenylmetylen, *N*-
 [(2-pyridyl)mesityl]metylen, *N*-(*N'*,*N'*-dimetylaminometylen,
N,*N'*-isopropyliden, *N*-*p*-nitrobenzyliden, *N*-salisyliden, *N*-5-
 klorsalisyliden, *N*-(5-klor-2-hydroksyfenyl)fenylmetylen, *N*-
 sykloheksyliden); enaminderivater (*N*-(5,5-dimetyl-3-okso-1-
 25 sykloheksenyl)); *N*-metallderivater (*N*-boranderivater, *N*-di-
 fenylborsyrederivater, *N*-[fenyl(pentakarbonylkrom- eller
 -wolfram)]karbenyl, *N*-kopper- eller *N*-sinkchelater); *N*-*N*-deri-
 vater (*N*-nitro, *N*-nitroso, *N*-oksid); *N*-*P*-derivater (*N*-difenyl-
 fosfinyl, *N*-dimetylthiofosfinyl, *N*-difenylthiofosfinyl, *N*-di-
 30 alkylfosforyl, *N*-dibenzylfosforyl, *N*-difenylfosforyl); *N*-*Si*-
 derivater; *N*-*S*-derivater; *N*-sulfenylderivater (*N*-benzen-
 sulfenyl, *N*-o-nitrobenzensulfenyl, *N*-2,4-dinitrobenzen-
 sulfenyl, *N*-pentaklorbenzensulfenyl, *N*-2-nitro-4-metoksy-
 benzensulfenyl, *N*-trifenylmetylsulfenyl, *N*-3-nitropyridin-
 35 sulfenyl); og *N*-sulfonylderivater (*N*-*p*-toluensulfonyl, *N*-
 benzensulfonyl, *N*-2,3,6-trimetyl-4-metoksybenzensulfonyl, *N*-
 2,4,6-trimetoksybenzensulfonyl, *N*-2,6-dimetyl-4-metoksybenzen-
 sulfonyl, *N*-pentametylbenzensulfonyl, *N*-2,3,5,6-tetrametyl-4-
 metoksybenzensulfonyl, *N*-4-metoksybenzensulfonyl, *N*-2,4,6-tri-

metylbenzensulfonyl, *N*-2,6-dimetoksy-4-metylbenzensulfonyl, *N*-2,2,5,7,8-pentametylkroman-6-sulfonyl, *N*-metansulfonyl, *N*- β -trimetylsilyletansulfonyl, *N*-9-antracensulfonyl, *N*-4-(4',8'-dimetoksynaftylylmetyl)benzensulfonyl, *N*-benzylsulfonyl, *N*-tri-
 5 fluormetylsulfonyl, *N*-fenacylsulfonyl).

Mer typisk inkluderer beskyttede aminogruupper karbamater og amider, enda mer typisk -NHC(O)R_1 eller $\text{-N=CR}_1\text{N(R}_1)_2$. En annen beskyttelsesgruppe som også er anvendelig som en prodroge på G_1 -setet, spesielt for amino eller $\text{-NH(R}_5)$, er:

10



15 se f.eks. Alexander, J. et al., J. Med. Chem., 1996, 39, 480-486.

R_{6c} er H eller resten av en aminoinneholdende forbindelse, spesielt en aminosyre, et polypeptid, en beskyttelsesgruppe, -NHSO_2R_4 , NHC(O)R_4 , $\text{-N(R}_4)_2$, NH_2 eller $\text{-NH(R}_4)(\text{H})$,
 20 hvorved f.eks. karboksyl- eller fosfonsyregruppene i W_1 omsettes med aminet for å danne et amid, slik som i -C(O)R_{6c} , $\text{-P(O)(R}_{6c})_2$ eller $\text{-P(O)(OH)(R}_{6c})$. R_{6c} har generelt strukturen $R_{17}\text{C(O)CH(R}_{16})\text{NH-}$, hvor R_{17} er OH, OR_{6a} , OR_{6a} , OR_5 , en aminosyre eller en polypeptidrest.

25 Aminosyrer er lavmolekylære forbindelser med molekylvekt i området lavere enn ca. 1000, som inneholder minst én amino- eller iminogruppe og minst én karboksylgruppe. Aminosyrene vil vanligvis finnes i naturen, dvs. at de kan påvises i biologisk materiale som bakterier eller mikrober, planter,
 30 dyr eller menneske. Egnede aminosyrer er typisk α -aminosyrer, dvs. forbindelser som er kjennetegnet ved et amino- eller iminonitrogenatom atskilt fra karbonatomet i én karboksylgruppe med ett enkelt substituert eller usubstituert α -karbonatom. Av spesiell interesse er hydrofobe rester, slik som
 35 mono- eller dialkyl, eller arylaminosyrer, sykloalkylaminosyrer og lignende. Disse rester bidrar til cellepermeabilitet ved å øke fordelingskoeffisienten for stamlegemidlet. Resten inneholder typisk ikke en sulfhydryl- eller guanidinosubstituent.

Naturlig forekommende aminosyrerester er de rester som finnes naturlig i planter, dyr eller mikrober, spesielt proteiner derav. Polypeptider er mest typisk vesentlig sammensatt av slike naturlig forekommende aminosyrerester. Disse
 5 aminosyrer er glysin, alanin, valin, leucin, isoleucin, serin, treonin, cystein, metionin, glutaminsyre, asparaginsyre, lysin, hydroksylisin, arginin, histidin, fenylalanin, tyrosin, tryptofan, prolin, asparagin, glutamin og hydroksyprolin.

Når R_{6b} og R_{6c} er enkle aminosyrerester eller polypeptider, er de vanligvis substituert på R_3 , W_6 , W_1 og/eller W_2 , men typisk kun W_1 eller W_2 . Disse konjugater produseres ved å danne en amidbinding mellom en karboksylgruppe på aminosyren (eller f.eks. en C-terminal aminosyre i et polypeptid) og W_2 . Konjugater dannes likeledes mellom W_1 og en aminogruppe i en
 15 aminosyre eller et polypeptid. Kun ett sete i stammolekylet amideres vanligvis med en aminosyre, som beskrevet heri, selv om det er innenfor rammen for foreliggende oppfinnelse å innføre aminosyrer i mer enn ett tillatt sete. Vanligvis amideres en karboksylgruppe i W_1 med en aminosyre. Generelt bindes α -
 20 amino- eller α -karboksylgruppen i aminosyren eller den terminale amino- eller karboksylgruppe i et polypeptid til stamfunksjonalitetene, dvs. at karboksyl- eller aminogrupper i aminosyresidekjedene generelt ikke benyttes til å danne amidbindingene med stamforbindelsen (selv om disse grupper kan
 25 måtte beskyttes under syntesen av konjugatene, som beskrevet nærmere nedenfor).

Med hensyn til de karboksylinneholdende sidekjeder i aminosyrer eller polypeptider er det underforstått at karboksylgruppen eventuelt vil bli blokkert, f.eks. med R_{6a} ,
 30 forestret med R_5 eller amidert med R_{6c} . Aminosidekjedene R_{16} vil eventuelt bli blokkert med R_{6b} eller substituert med R_5 .

Slike ester- eller amidbindinger med sidekjedeamino- eller -karboksylgrupper, slik som estere eller amider med stammolekylet, er eventuelt hydrolyserbare *in vivo* eller *in*
 35 *vitro* under sure ($pH < 3$) eller basiske ($pH > 10$) betingelser. Alternativt er de vesentlig stabile i mage-tarmkanalen hos mennesker, men hydrolyseres enzymatisk i blod eller i intracellulære miljøer. Esterne eller aminosyre- eller polypeptidamidatene er også anvendelige som mellomprodukter for frem-

stilling av stammolekylet inneholdende frie amino- eller karboksylgrupper. Den frie syre eller base av stamforbindelsen dannes f.eks. lett fra esterne eller aminosyre- eller polypeptidkonjugatene ifølge oppfinnelsen ved hjelp av konvensjonelle hydrolyseprosedyrer.

Når en aminosyrerest inneholder ett eller flere kirale sentre, kan enhver av D-, L-, meso-, treo- eller erytro(som egnet)racemater, -skalemater eller blandinger derav benyttes... Dersom mellomproduktene skal hydrolyseres ikke-enzymatisk (hvilket ville være tilfelle når amidene anvendes som kjemiske mellomprodukter for de frie syrer eller frie aminer), er vanligvis D-isomerer anvendelige. På den annen side er L-isomerer mer allsidige fordi de kan hydrolyseres både ikke-enzymatisk og enzymatisk, og de transporteres mer effektivt av aminosyre- eller dipeptidyltransportsystemene i mage-tarmkanalen.

Eksempler på egnede aminosyrer hvis rester er representert av R_{6b} og R_{6c} , inkluderer de følgende:

glysin;

aminopolykarboksylsyrer, f.eks. asparaginsyre, β -hydroksyasparaginsyre, glutaminsyre, β -hydroksyglutaminsyre, β -metylasparaginsyre, β -metylglutaminsyre, β,β -dimetylasparginsyre, γ -hydroksyglutaminsyre, β,γ -dihydroksyglutaminsyre, β -fenylglutaminsyre, γ -metylenlglutaminsyre, 3-aminoadipinsyre, 2-aminopimelinsyre, 2-aminosuberinsyre og 2-aminosebasinsyre; aminosyreamider, slik som glutamin og asparagin; polyamino- eller polybasiske monokarboksylsyrer, slik som arginin, lysin, β -aminoalanin, γ -aminobutylin, ornitin, citrullin, homoarginin, homocitrullin, hydroksylysin, allohydroksylysin og diaminosmørsyre; andre basiske aminosyrerester som histidin; diaminodikarboksylsyrer, slik som α,α' -diaminoravsyre, α,α' -diaminoglutarsyre, α,α' -diaminoadipinsyre, α,α' -diaminopimelinsyre, α,α' -diamino- β -hydroksypimelinsyre, α,α' -diaminosuberinsyre, α,α' -diaminoazelainsyre og α,α' -diaminosebasinsyre;

iminosyrer, slik som prolin, hydroksyprolin, allohydroksyprolin, γ -metylprolin, pipekolsyre, 5-hydroksypipekolsyre og azetidin-2-karboksylsyre;

- en mono- eller dialkyl (typisk forgrenet eller normal C_1 - C_8) aminosyre, slik som alanin, valin, leucin, allylglysin, butyrin, norvalin, norleucin, heptylin, α -metylserin, α -amino- α -metyl- γ -hydroksyvaleriansyre, α -amino- α -metyl- δ -hydroksyvaleriansyre, α -amino- α -metyl- ϵ -hydroksykapronsyre, isovalin, α -metylglutaminsyre, α -aminoisosmørsyre, α -aminodietyleddiksyre, α -aminodiisopropyleddiksyre, α -aminodi-n-propyleddiksyre, α -aminodiisobutyleddiksyre, α -aminodi-n-butyleddiksyre, α -aminoethylisopropyleddiksyre, α -amino-n-propyleddiksyre, α -aminodiisoamyleddiksyre, α -metylasparginsyre, α -metylglutaminsyre, 1-aminosyklopropan-1-karboksyksyre, isoleucin, alloisoleucin, tert.-leucin, β -metyltryptofan og α -amino- β -etyl- β -fenylpropionsyre;
- β -fenylserinyl;
- alifatiske α -amino- β -hydroksysyrer, slik som serin, β -hydroksyleucin, β -hydroksynorleucin, β -hydroksynorvalin og α -amino- β -hydroksystearinsyre;
- α -amino, α -, γ -, δ - eller ϵ -hydroksysyrer, slik som homoserin, γ -hydroksynorvalin, δ -hydroksynorvalin og ϵ -hydroksynorleucinrester; kanavin og kanalinn; γ -hydroksyornitin;
- 2-heksosaminsyrer, slik som D-glukosaminsyre eller D-galaktosaminsyre;
- α -amino- β -tioler, slik som penicillamin, β -tiolnorvalin eller β -tiolbutyrin;
- andre svovelinnholdende aminosyrerester, inkludert cystein; homocystin, β -fenylmetionin, metionin, S-allyl-L-cysteinsulfoksid, 2-tiolhistidin, cystationin og tiolester av cystein eller homocystein;
- fenylalanin, tryptofan og ringsubstituerte α -amino-syrer, slik som fenyl- eller sykloheksylaminsyrene α -amino-fenyleddiksyre, α -aminosykloheksyleddiksyre og α -amino- β -sykloheksylpropionsyre; fenylalaninanaloger og derivater omfattende aryl-, lavere alkyl-, hydroksy-, guanidino-, oksyalkyleter-, nitro-, svovel- eller halogensubstituert fenyl (f.eks. tyrosin, metyltyrosin og o-klor-, p-klor-, 3,4-diklor-, o-, m- eller p-metyl-, 2,4,6-trimetyl-, 2-etoksy-5-nitro-, 2-hydroksy-5-nitro- og p-nitrofenylalanin); furyl-, tienyl-, pyridyl-, pyrimidinyl-, purinyl- eller naftyl-

alaniner; og tryptofananaloger og derivater inkludert kynurenin, 3-hydroksykynurenin, 2-hydroksytryptofan og 4-karboksytryptofan;

α -aminosubstituerte aminosyrer, inkludert sarkosin
5 (N-metylglysin), N-benzylglysin, N-metylalanin, N-benzylalanin, N-metylphenylalanin, N-benzylphenylalanin; N-metylvalin og N-benzylvalin; og

α -hydroksy- og substituerte α -hydroksyaminosyrer, inkludert serin, treonin, allotreonin, fosfoserin og fosfo-
10 treonin.

Polypeptider er polymerer av aminosyrer hvori en karboksylgruppe på én aminosyremonomer er bundet til en amino- eller iminogruppe på den neste aminosyremonomer ved en amidbinding. Polypeptider inkluderer dipeptider, lavmolekylære
15 polypeptider (molekylvekt ca. 1500-5000) og proteiner. Proteiner inneholder eventuelt 3, 5, 10, 50, 75, 100 eller flere rester og er fortrinnsvis vesentlig sekvenshomologe med humane, animalske, plante- eller mikrobielle proteiner. De inkluderer enzymer (f.eks. hydrogenperoksidase) så vel som
20 immunogener, som KLH, eller antistoffer eller proteiner av enhver type som man ønsker å danne en immunrespons mot. Beskaffenheten og identiteten av polypeptidet kan variere i bred utstrekning.

Polypeptidamidatene er anvendelige som immunogener
25 for å danne antistoffer mot enten polypeptidet (dersom det ikke er immunogent i dyret som det administreres til) eller mot epitopene på resten av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

Antistoffer som er i stand til å bindes til ikke-
30 peptidylstamforbindelsen, anvendes for å atskille stamforbindelsen fra blandinger, f.eks. ved diagnose eller produksjon av stamforbindelsen. Konjugatene av stamforbindelse og polypeptid er vanligvis mer immunogene enn polypeptidene i nært homologe dyr, og gjør derfor polypeptidet mer immunogent og letter
35 dannelsen av antistoffer mot dette. Polypeptidet eller proteinet behøver følgelig ikke å være immunogent i et dyr som typisk anvendes for å danne antistoffer, f.eks. kanin, mus, hest eller rotte, men sluttproduktkonjugatet bør være immunogent i minst ett av disse dyr. Polypeptidet inneholder even-

tuelt et peptidolytisk enzymspaltingssete ved peptidbindingen mellom den første og andre rest ved siden av det sure heteroatom. Slike spaltingsseter flankeres av enzymatiske gjenkjennelsesstrukturer, f.eks. en spesiell sekvens av rester som gjenkjennes av et peptidolytisk enzym.

Peptidolytisk enzymer for spalting av polypeptid-konjugatene ifølge foreliggende oppfinnelse er velkjente og inkluderer spesielt karboksypeptidaser. Karboksypeptidaser fordøyer polypeptider ved å fjerne C-terminale rester og er i mange tilfeller spesifikke for spesielle C-terminale sekvenser. Kravene til slike enzymer og deres substrater er generelt velkjente. Et dipeptid (med et gitt par rester og en fri karboksylterminal) bindes f.eks. kovalent gjennom dets α -aminogruppe til fosfor- eller karbonatomene i forbindelsene heri. I utførelsesformer hvor W_1 er fosfonat, er det forventet at dette peptidet vil spaltes av det egnede peptidolytiske enzym og etterlate til karboksylgruppen på den proksimale aminosyrerest til autokatalytisk å spalte fosfonoamidatbindingen.

Egnede dipeptidylgrupper (betegnet ved hjelp av deres enbokstavkode) er

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

TK, TM, TF, TP, TS, TT, TW, TY, TV, WA, WR, WN, WD, WC, WE, WQ,
 WG, WH, WI, WL, WK, WM, WF, WP, WS, WT, WW, WY, WV, YA, YR,
 YN, YD, YC, YE, YQ, YG, YH, YI, YL, YK, YM, YF, YP, YS, YT, YW, YY, YV, VA,
 VR, VN, VD, VC, VE, VQ, VG, VH, VI, VL, VK, VM, VF, VP, VS, VT, VW,
 5 VY og VV.

Tripeptidrester er også anvendelige som R_{6b} eller R_{6c} . Når W_1 er fosfonat, vil sekvensen $-X_4\text{-pro-X}_5-$ (hvor X_4 er enhver aminosyrerest og X_5 er en aminosyrerest, en karboksyl-ester av prolin eller hydrogen) spaltes av kroppens karboksy-
 10 peptidase for å gi X_4 med en fri karboksylgruppe, hvilken i sin tur forventes å autokatalytisk spalte fosfonoamidat-bindingen. Karboksylgruppen på X_5 forestres eventuelt med benzyl.

Dipeptid- eller tripeptidforbindelser kan utvelges på
 15 basis av kjente transportegenskaper og/eller mottakelighet for peptidaser som kan påvirke transporten til tarmslimhinne-celler eller andre celletyper. Dipeptider og tripeptider som mangler en α -aminogruppe, er transportsubstrater for peptidtransportøren funnet i "brush border"-membranen i tarmslimhinne-celler
 20 (Bai, J.P.F., Pharm Res., 9:969-978 (1992)). Transportkompetente peptider kan således benyttes for å øke biotilgjengeligheten til amidatforbindelsene. Di- eller tripeptider med én eller flere aminosyrer i D-konfigurasjon er også forenlig med peptidtransport og kan benyttes i amidatforbindelsene ifølge
 25 oppfinnelsen. Aminosyrer i D-konfigurasjon kan benyttes for å redusere mottakeligheten til et di- eller tripeptid for hydrolyse av proteaser som er vanlige i "brush border", slik som aminopeptidase N (EC 3.4.11.2). Di- eller tripeptider utvelges dessuten alternativt på basis av deres relative motstand mot
 30 hydrolyse av proteaser funnet i tarmhulrommet. Tripeptider eller polypeptider som mangler asp og/eller glu, er f.eks. dårlige substrater for aminopeptidase A (EC 3.4.11.7), di- eller tripeptider som mangler aminosyrerester på den N-terminale side av hydrofobe aminosyrer (leu, tyr, phe, val, trp),
 35 er dårlige substrater for endopeptidase 24.11 (EC 3.4.24.11), og peptider som mangler en pro-rest i den nest siste posisjon ved en fri karboksylterminal, er dårlige substrater for karboksypeptidase P (EC 3.4.17). Lignende betraktninger kan også anvendes for utvelgelse av peptider som enten er for-

holdsvis resistente eller forholdsvis mottakelige for hydrolyse av cytosoliske, renale, hepatiske, serum- eller andre peptidaser. Slike dårlig spaltede polypeptidamidater er immunogener eller er anvendelige for binding til proteiner for å fremstille immuno-
 5 gener.

Stereoisomerer

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er anrikede eller oppløste optiske isomerer på ethvert eller alle asymmetriske
 10 atomer. De kirale sentre som fremgår av avbildningene, tilveiebringes f.eks. som de kirale isomerer eller racemiske blandinger. Både racemiske og diastereomere blandinger, så vel som de individuelle isolerte eller syntetiserte, optiske isomerer som er vesentlig frie for deres enantiomere eller diastereomere
 15 partnere, er alle innenfor rammen for oppfinnelsen. De racemiske blandinger separeres i deres individuelle, vesentlig optisk rene isomerer ved hjelp av velkjente teknikker, slik som f.eks. atskillelse av diastereomere salter dannet med optisk aktive hjelpemidler, f.eks. syrer eller baser, etterfulgt av omdannelse
 20 tilbake til de optisk aktive forbindelser. I de fleste tilfeller syntetiseres den ønskede optiske isomer ved hjelp av stereospesifikke reaksjoner, idet det startes med den egnede stereoisomer av det ønskede startmaterialet.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også foreligge
 25 som tautomere isomerer i visse tilfeller. Enamintautomerer kan f.eks. foreligge for imidazol-, guanidin-, amidin- og tetrazolsystemer, og alle deres mulige tautomere former er innenfor rammen for foreliggende oppfinnelse.

Eksempelvis spesifiserte forbindelser

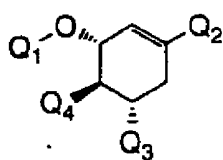
Som eksempler, og ikke begrensninger, er utførelsesformer av forbindelser oppført nedenfor i tabellform (tabell 6). Hver forbindelse er generelt avbildet som en substituert kjerne, hvori kjernen er betegnet med store bokstaver og hver substituent
 35 er betegnet i rekkefølge ved hjelp av små bokstaver eller tall. Tabellene 1a og 1b er en oversikt over kjerner som hovedsakelig atskiller seg ved posisjonen av ringumetning og typen ringsubstituent. Hver kjerne er gitt en alfabetisk betegnelse fra

tabeller 1a og 1b, og denne betegnelsen står først under hvert forbindelsesnavn. Tabeller 2a-av, 3a-b, 4a-c og 5a-d oppfører likeledes de utvalgte Q_1 -, Q_2 -, Q_3 - og Q_4 -substituenten, også her ved hjelp av bokstav- eller tallbetegnelser. Hver navngitt

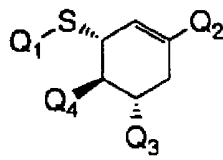
5 forbindelse vil således være avbildet ved hjelp av en stor bokstav som angir kjernen fra tabellene 1a-1b, etterfulgt av et tall som angir Q_1 -substituenten, en liten bokstav som angir Q_2 -substituenten, et tall som angir Q_3 -substituenten og en liten bokstav eller bokstaver som angir Q_4 -substituenten. Struktur 8,

10 skjema 1, er således representert ved A.49.a.4.i. Det er underforstått at Q_1 - Q_4 ikke representerer grupper eller atomer, men er kun tilknytningsbetegnelser.

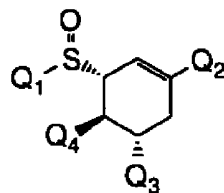
Tabell 1a



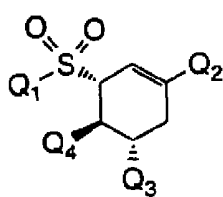
A



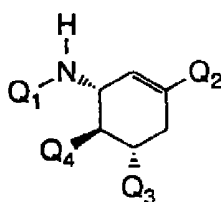
B



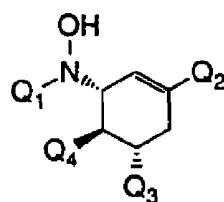
C



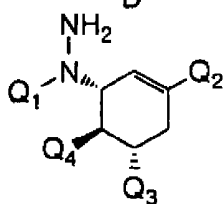
D



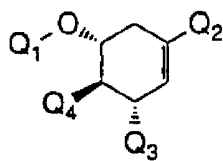
E



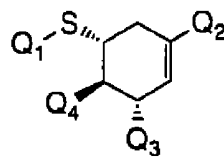
F



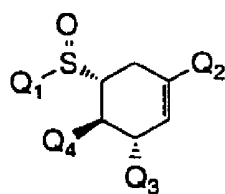
G



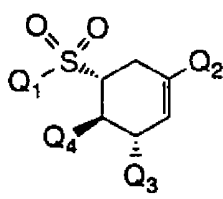
H



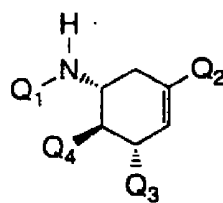
I



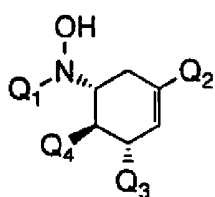
J



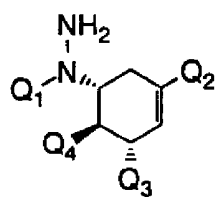
K



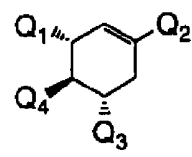
L



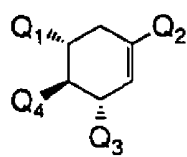
M



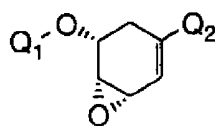
N



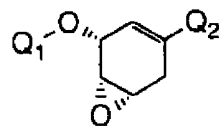
O



P

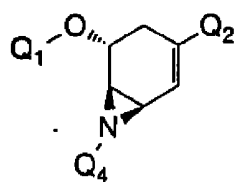


Q

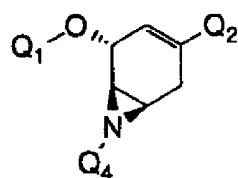


R

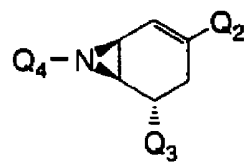
Tabell 1b



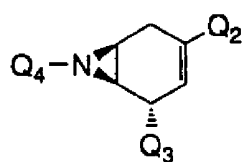
S



T

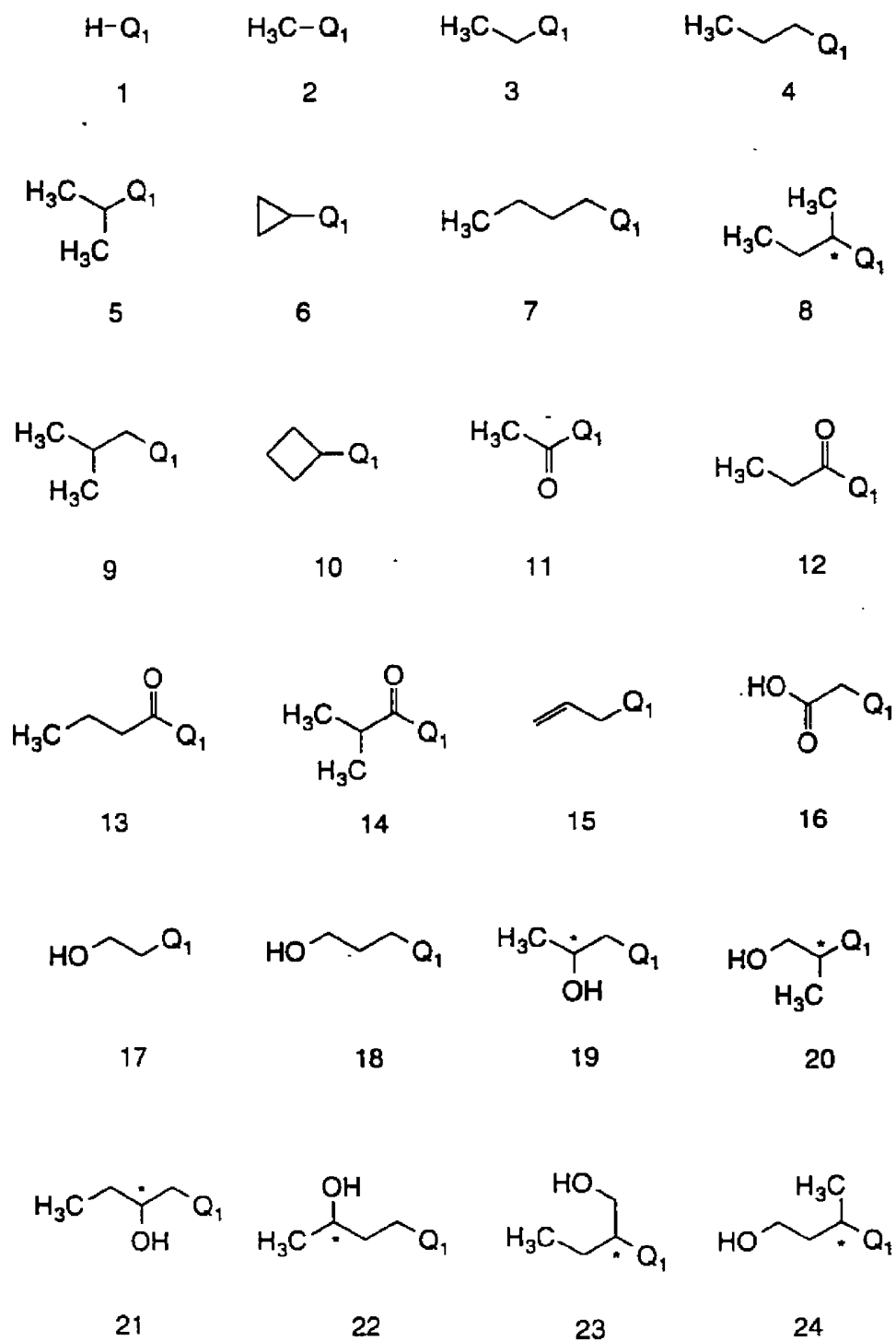


U

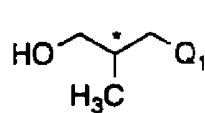


V

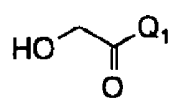
Tabell 2a



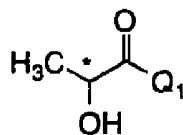
Tabell 2b



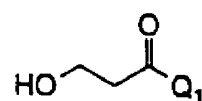
25



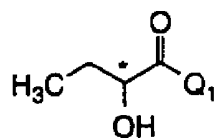
26



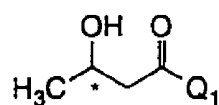
27



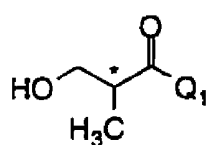
28



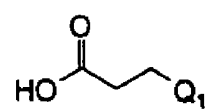
29



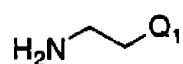
30



31



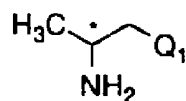
32



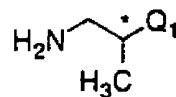
33



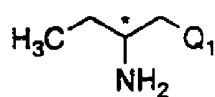
34



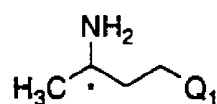
35



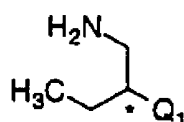
36



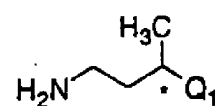
37



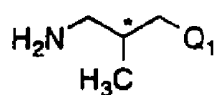
38



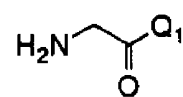
39



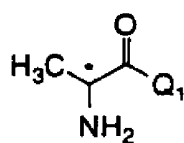
40



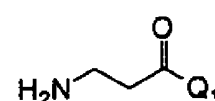
41



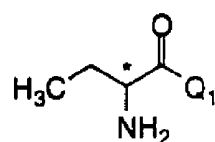
42



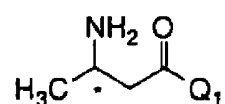
43



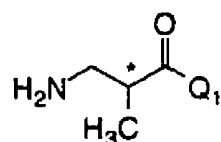
44



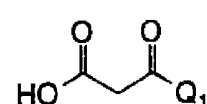
45



46

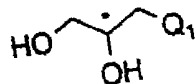


47

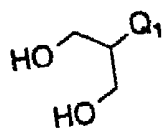


48

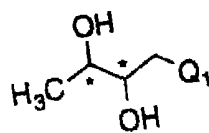
Tabell 2c



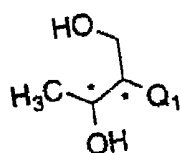
49



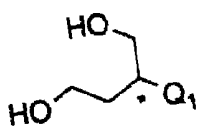
50



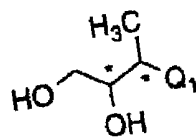
51



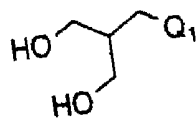
52



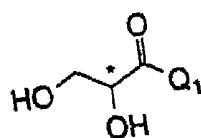
53



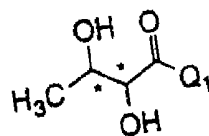
54



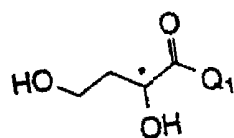
55



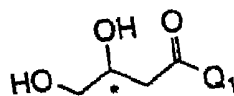
56



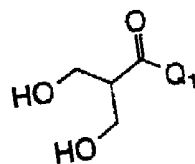
57



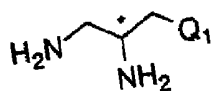
58



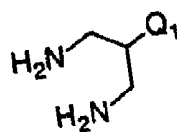
59



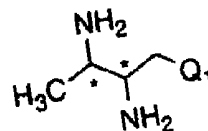
60



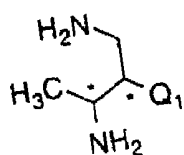
61



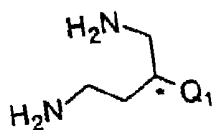
62



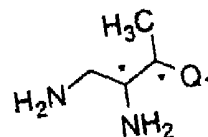
63



64

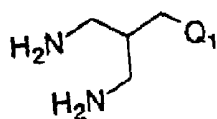


65

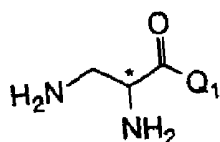


66

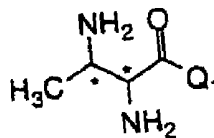
Tabell 2d



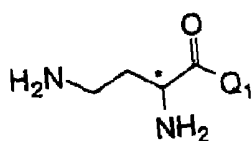
67



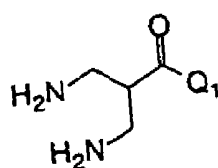
68



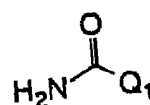
69



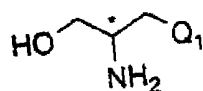
70



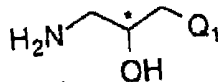
71



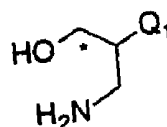
72



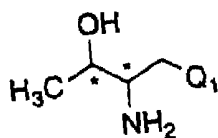
73



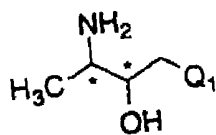
74



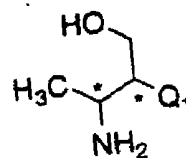
75



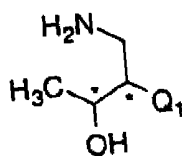
76



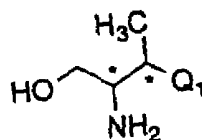
77



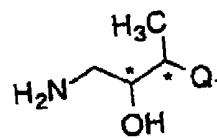
78



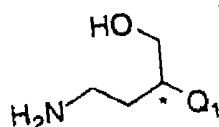
79



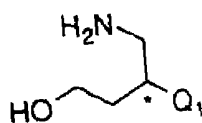
80



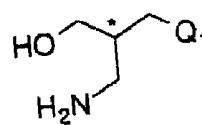
81



82

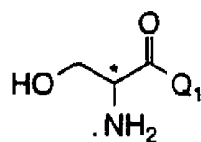


83

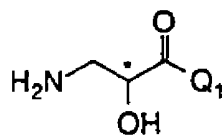


84

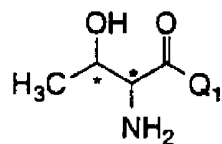
Tabell 2e



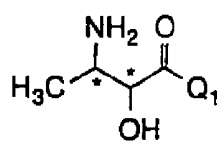
85



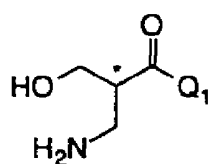
86



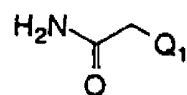
87



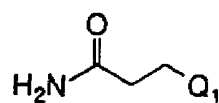
88



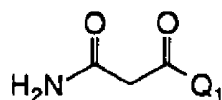
89



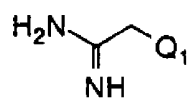
90



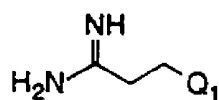
91



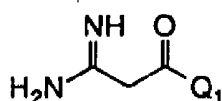
92



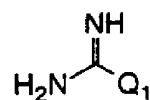
93



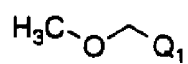
94



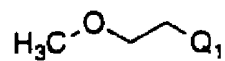
95



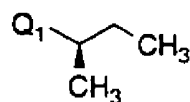
96



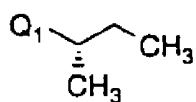
97



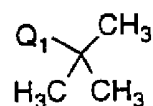
98



100



101

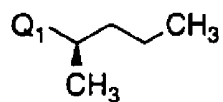


102

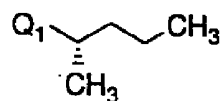
Tabell 2f



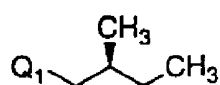
103



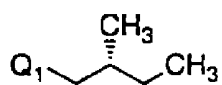
104



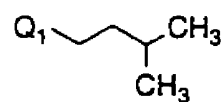
105



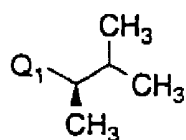
106



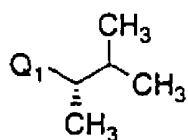
107



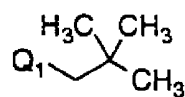
108



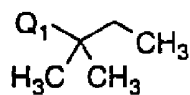
109



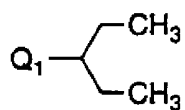
110



111



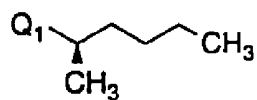
112



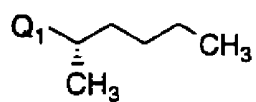
113



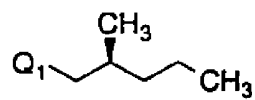
114



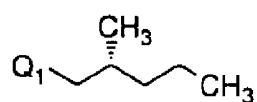
115



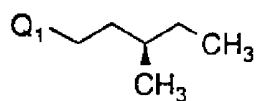
116



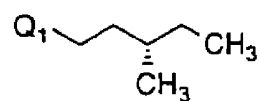
117



118

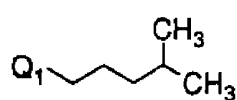


119

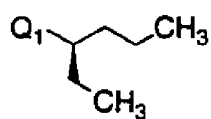


120

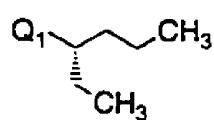
Tabell 2g



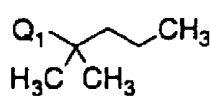
121



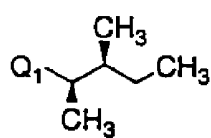
122



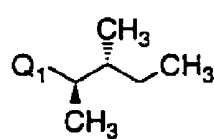
123



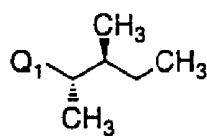
124



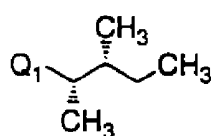
125



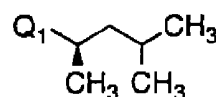
126



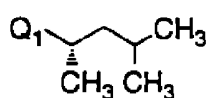
127



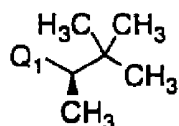
128



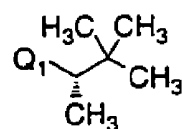
129



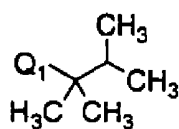
130



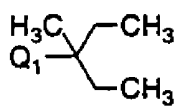
131



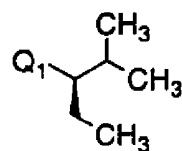
132



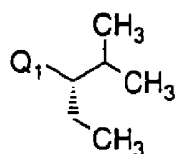
133



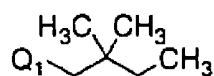
134



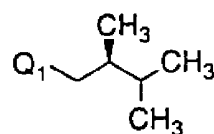
135



136

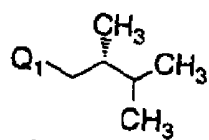


137

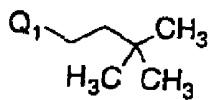


138

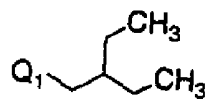
Tabell 2h



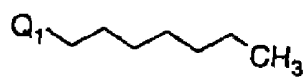
139



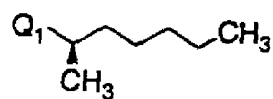
140



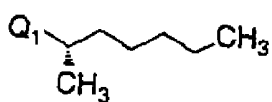
141



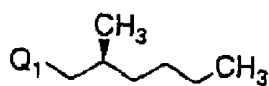
142



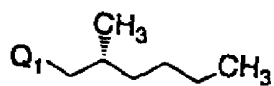
143



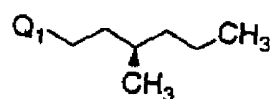
144



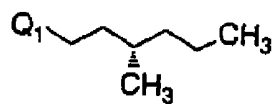
145



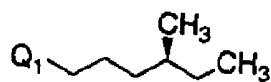
146



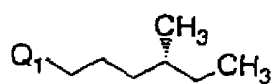
147



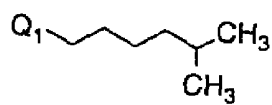
148



149

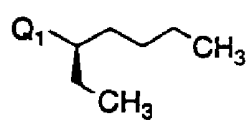


150

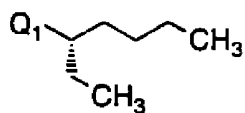


151

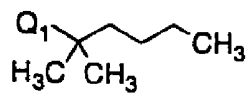
Tabelle 2i



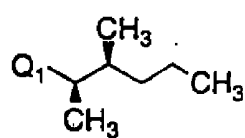
152



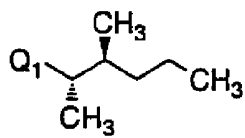
153



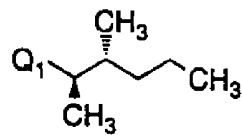
154



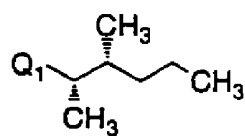
155



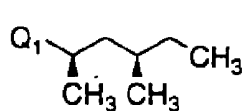
156



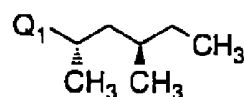
157



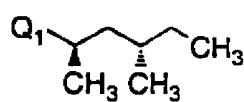
158



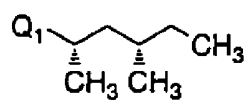
159



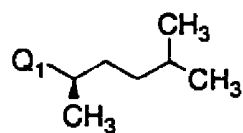
160



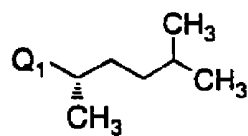
161



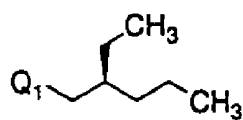
162



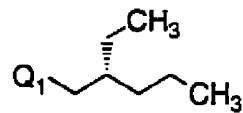
163



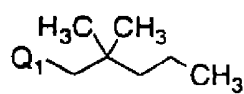
164



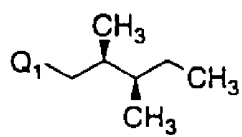
165



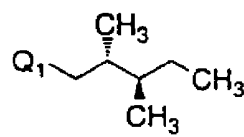
166



167

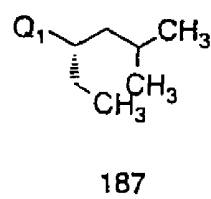
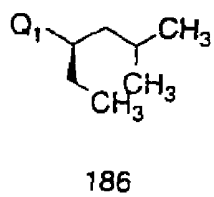
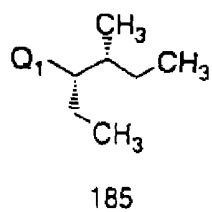
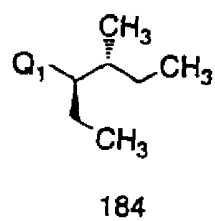
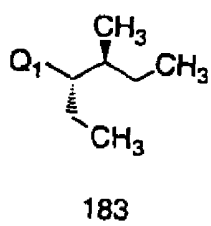
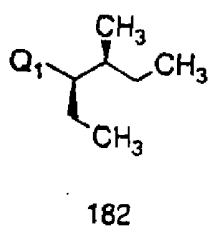
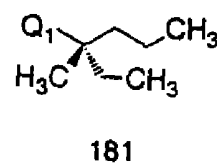
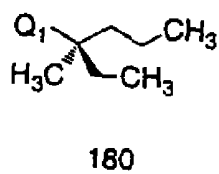
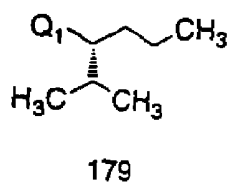
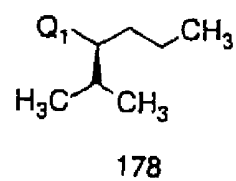
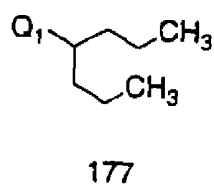
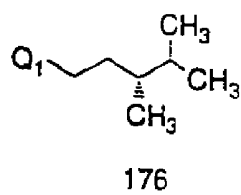
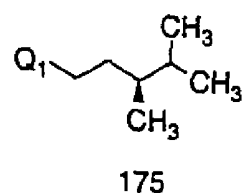
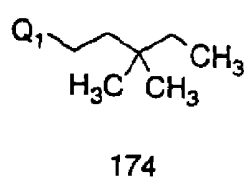
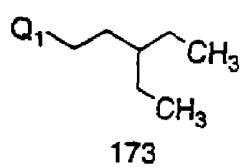
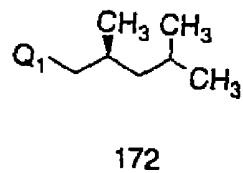
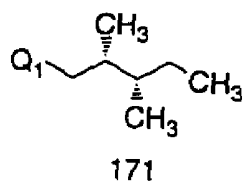
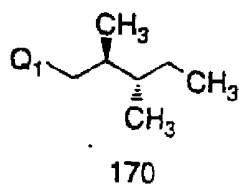


168

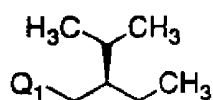


169

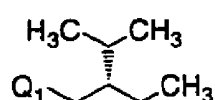
Tabell 2j



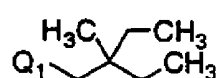
Tabell 2k



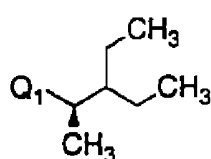
188



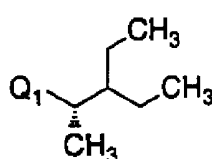
189



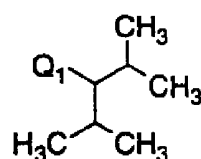
190



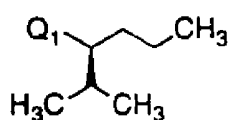
191



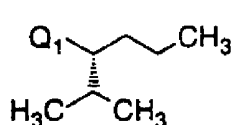
192



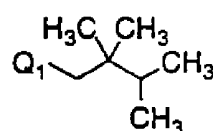
193



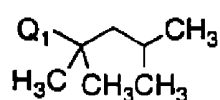
194



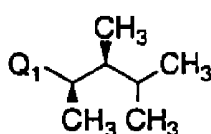
195



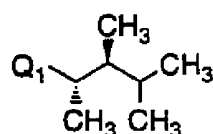
196



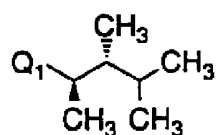
197



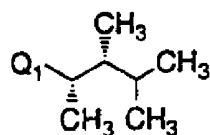
198



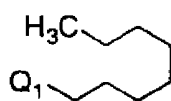
199



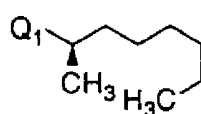
200



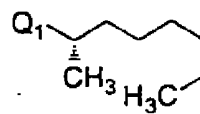
201



202

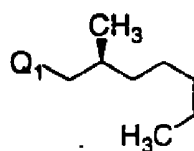


203

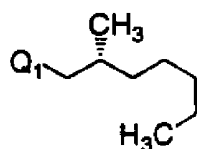


204

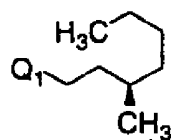
Tabelle 21



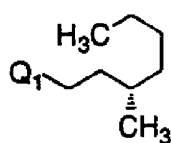
205



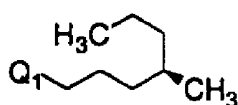
206



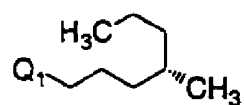
207



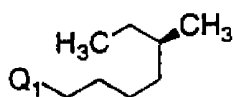
208



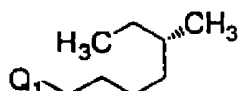
209



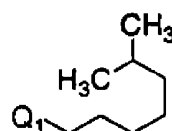
210



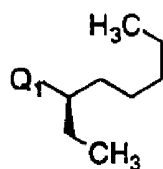
211



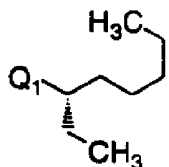
212



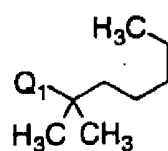
213



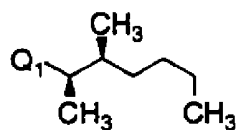
214



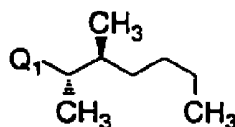
215



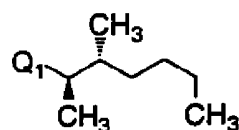
216



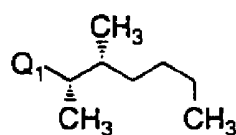
217



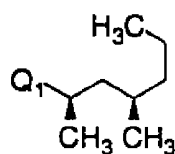
218



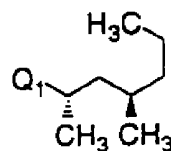
219



220

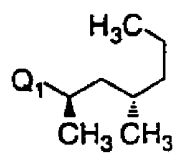


221

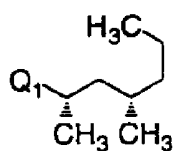


222

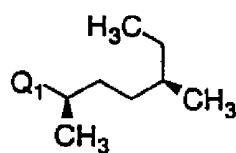
Tabell 2m



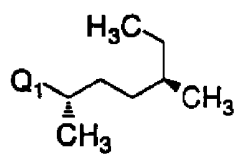
223



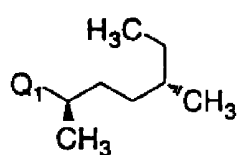
224



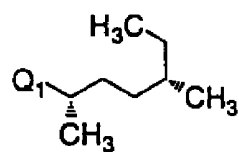
225



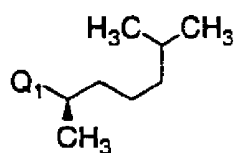
226



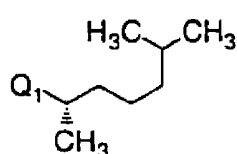
227



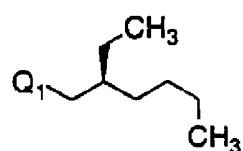
228



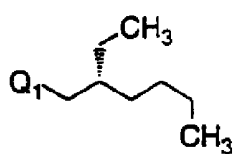
229



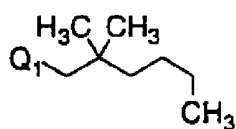
230



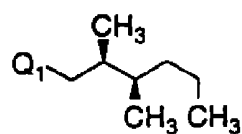
231



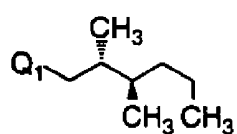
232



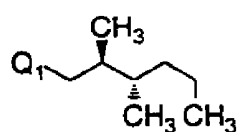
233



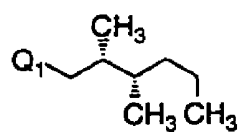
234



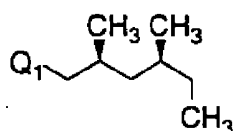
235



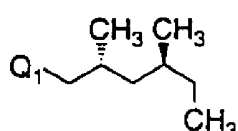
236



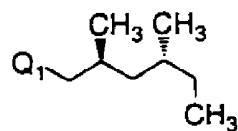
237



238

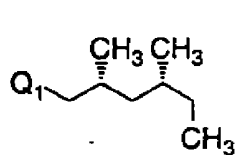


239

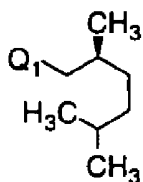


240

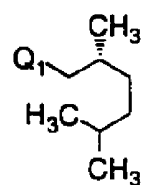
Tabell 2n



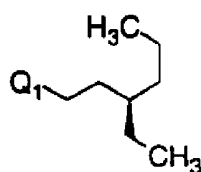
241



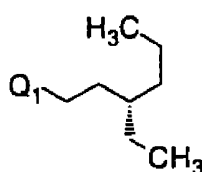
242



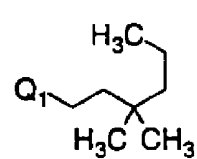
243



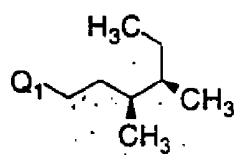
244



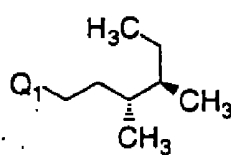
245



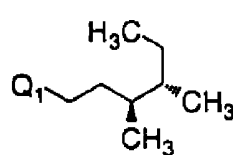
246



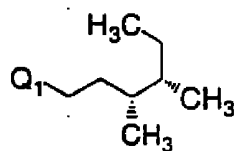
247



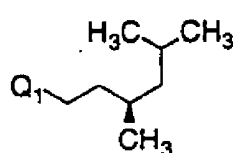
248



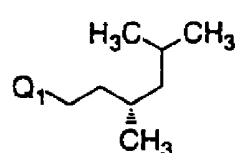
249



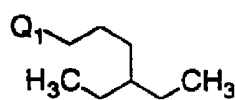
250



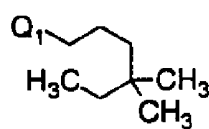
251



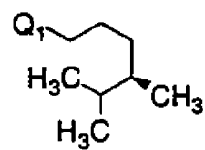
252



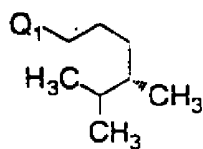
253



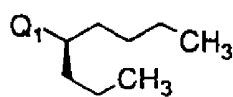
254



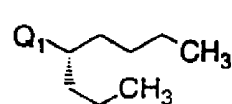
255



256

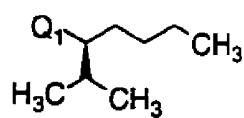


257

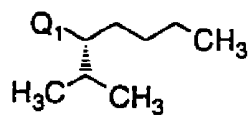


258

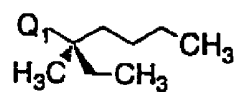
Tabell 2o



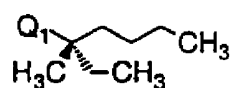
259



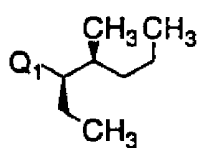
260



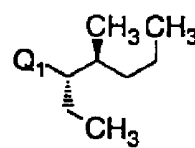
261



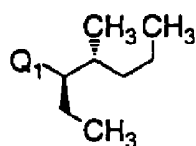
262



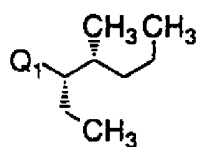
263



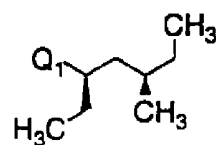
264



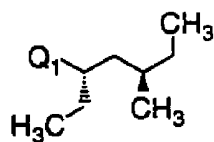
265



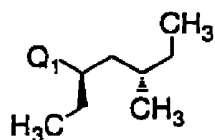
266



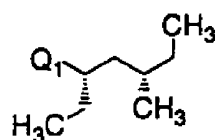
267



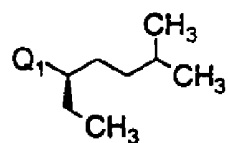
268



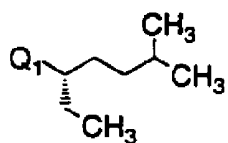
269



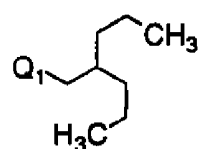
270



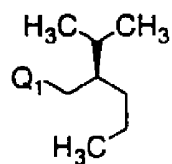
271



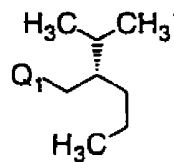
272



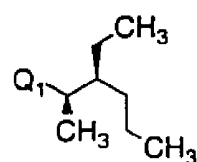
273



274

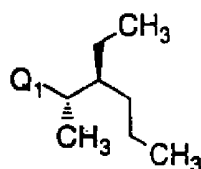


275

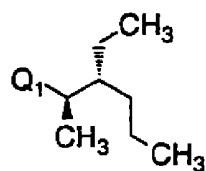


276

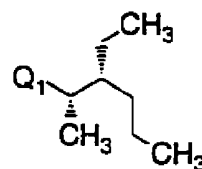
Tabelle 2p



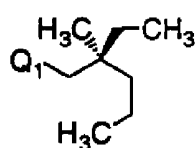
277



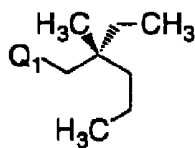
278



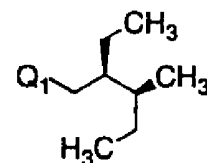
279



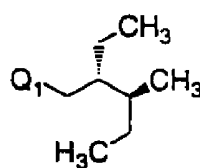
280



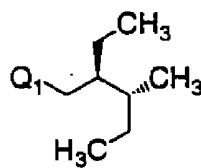
281



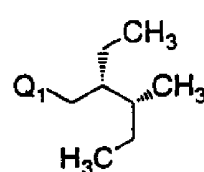
282



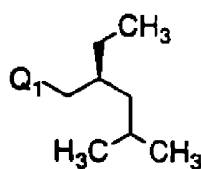
283



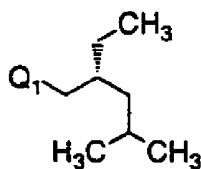
284



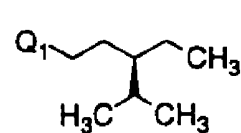
285



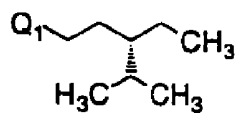
286



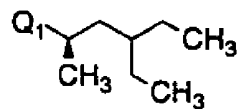
287



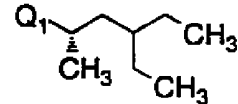
288



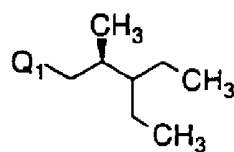
289



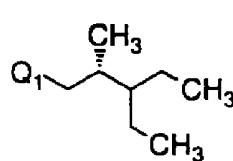
290



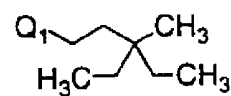
291



292

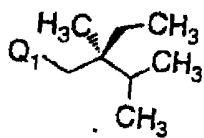


293

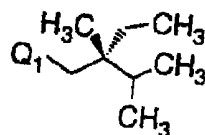


294

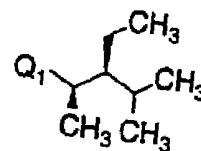
Tabelle 2g



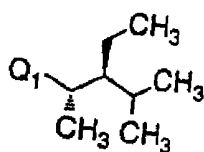
295



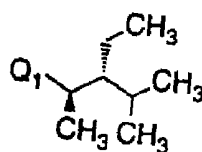
296



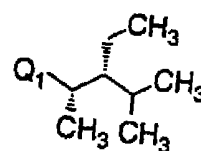
297



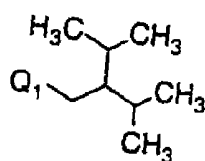
298



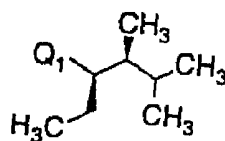
299



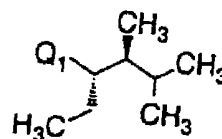
300



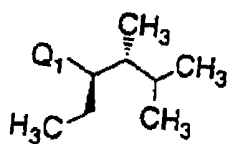
301



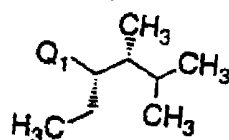
302



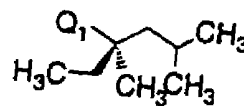
303



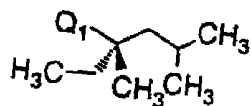
304



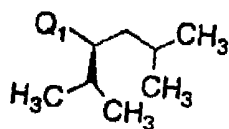
305



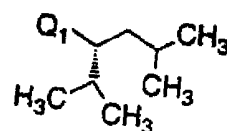
306



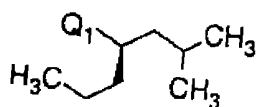
307



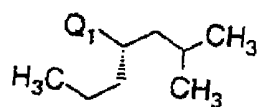
308



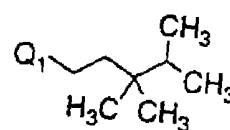
309



310

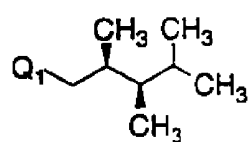


311

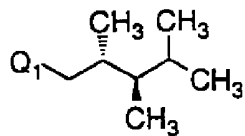


312

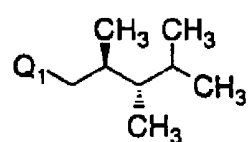
Tabell 2r



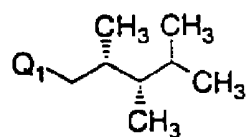
313



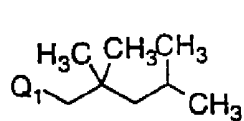
314



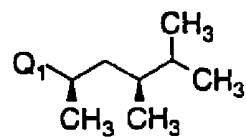
315



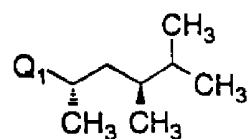
316



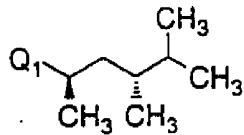
317



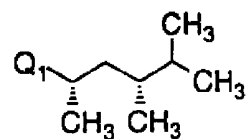
318



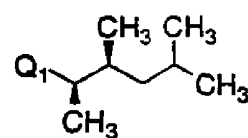
319



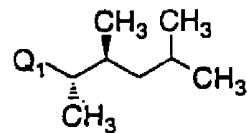
320



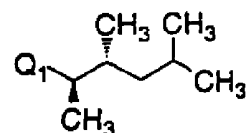
321



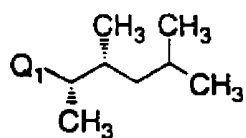
322



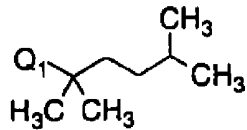
323



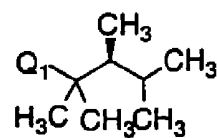
324



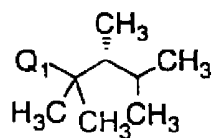
325



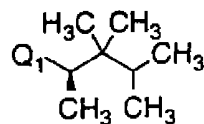
326



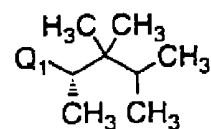
327



328

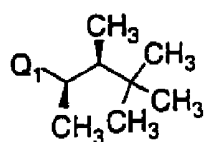


329

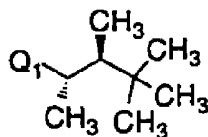


330

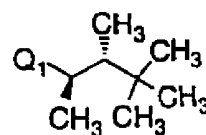
Tabell 2s



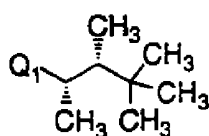
331



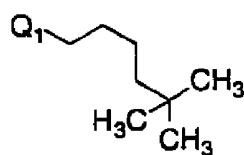
332



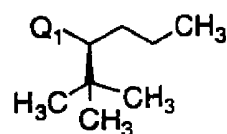
333



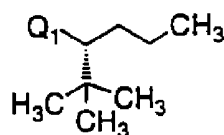
334



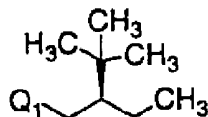
335



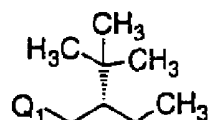
336



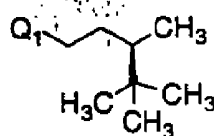
337



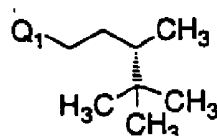
338



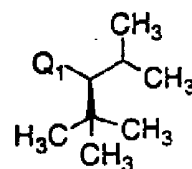
339



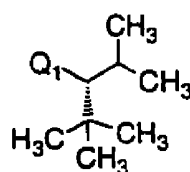
340



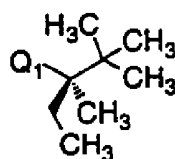
341



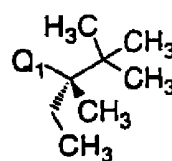
342



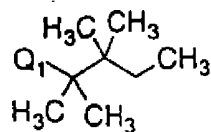
343



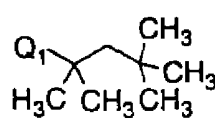
344



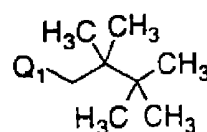
345



346

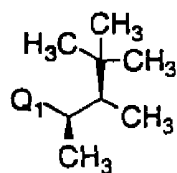


347

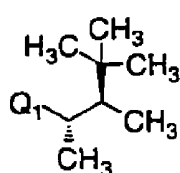


348

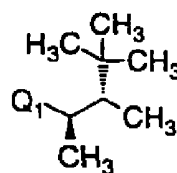
Tabell 2t



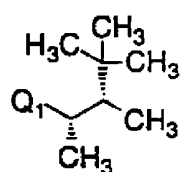
349



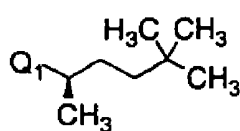
350



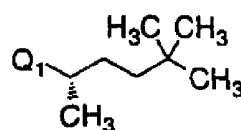
351



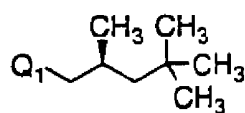
352



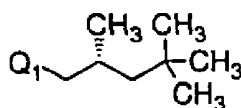
353



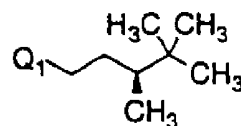
354



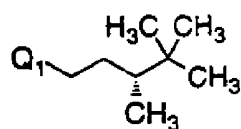
355



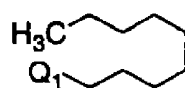
356



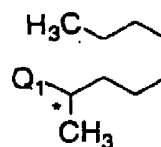
357



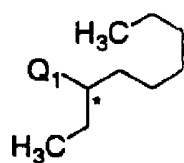
358



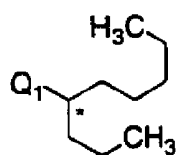
359



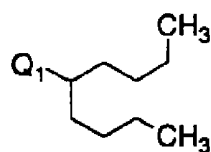
360



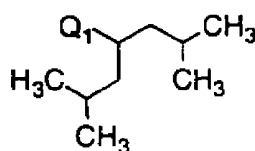
361



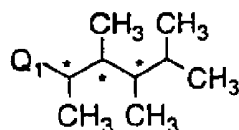
362



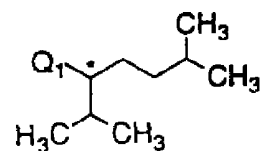
363



364



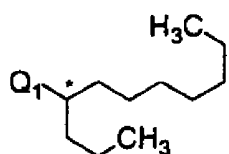
365



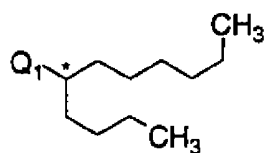
366

CC(C)CC(C)(C)C

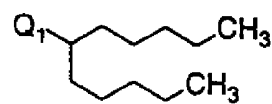
Tabell 2v



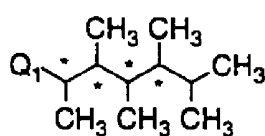
385



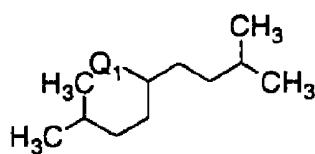
386



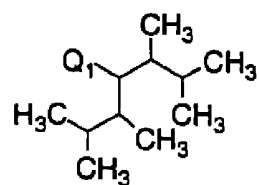
387



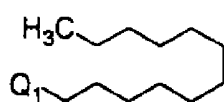
388



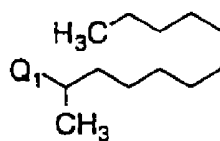
389



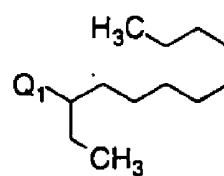
390



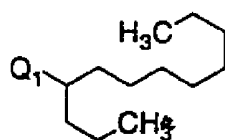
391



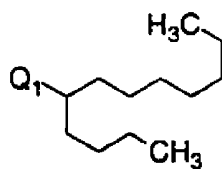
392



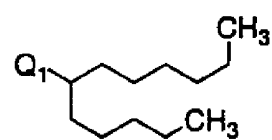
393



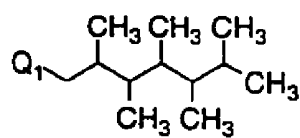
394



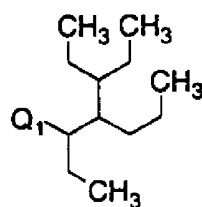
395



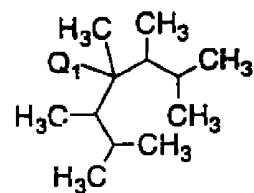
396



397

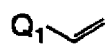


398

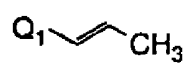


399

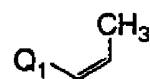
Tabell 2w



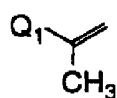
400



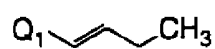
401



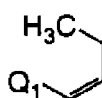
402



403



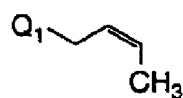
404



405



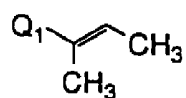
406



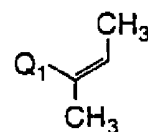
407



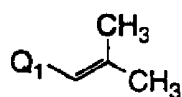
408



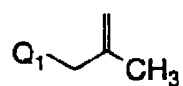
409



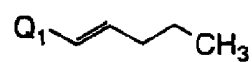
410



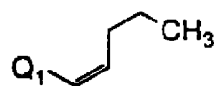
411



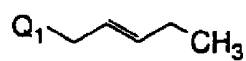
412



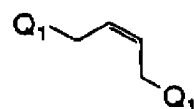
413



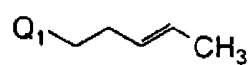
414



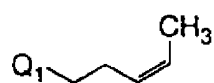
415



416



417

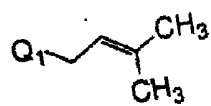


418

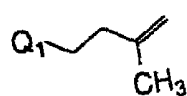


419

Tabell 2x



420



423



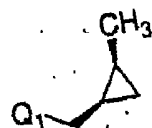
426



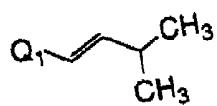
429



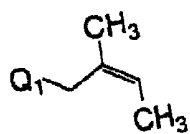
432



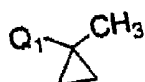
436



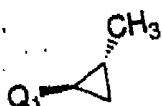
421



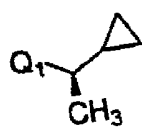
424



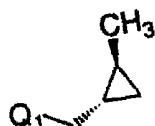
427



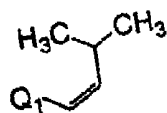
430



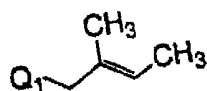
433



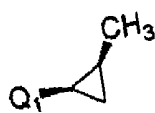
437



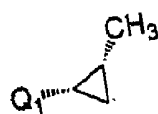
422



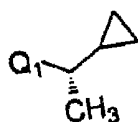
425



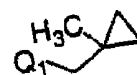
428



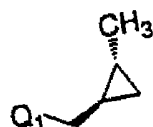
431



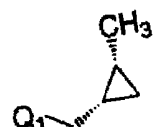
434



435

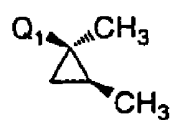


438

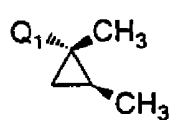


439

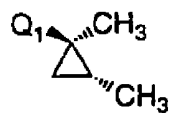
Tabell 2y



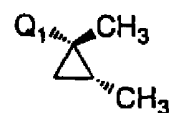
440



441



442



443



444



445



446



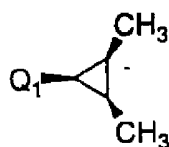
447



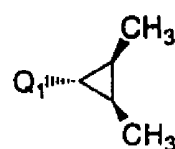
448



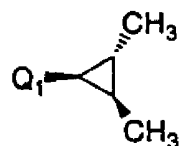
449



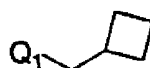
450



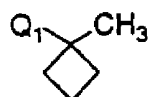
451



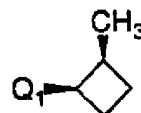
452



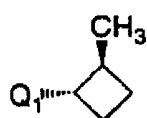
453



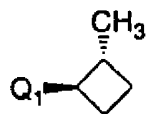
454



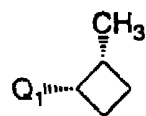
455



456



457



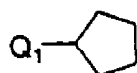
458



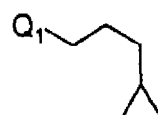
459



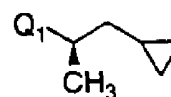
460



461

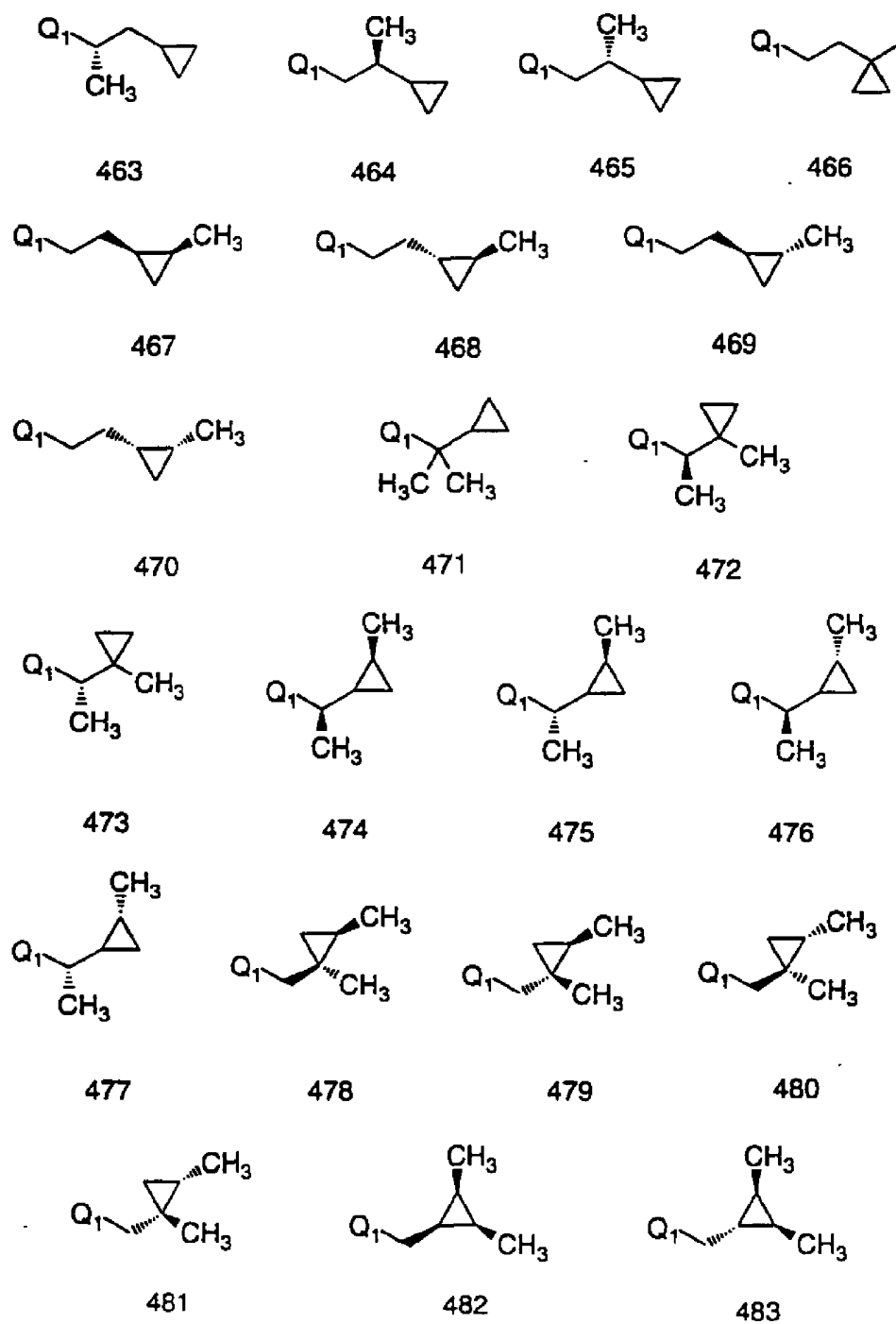


462

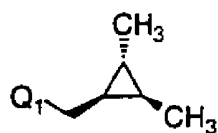


666

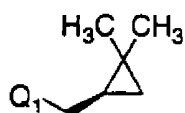
Tabell 2z



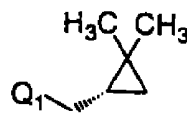
Tabell 2aa



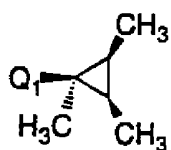
484



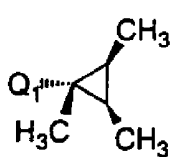
485



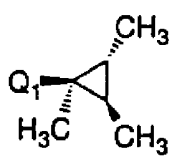
486



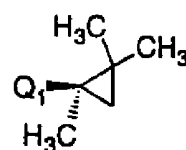
487



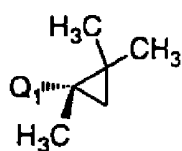
488



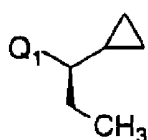
489



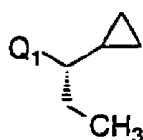
490



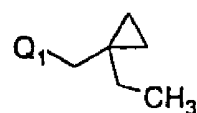
491



492



493



494



495



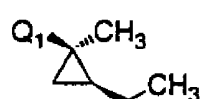
496



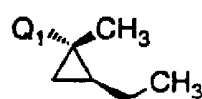
497



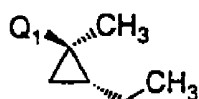
498



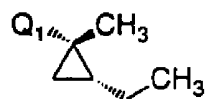
499



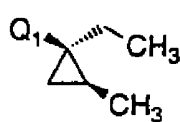
500



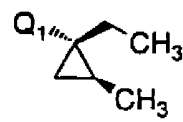
501



502

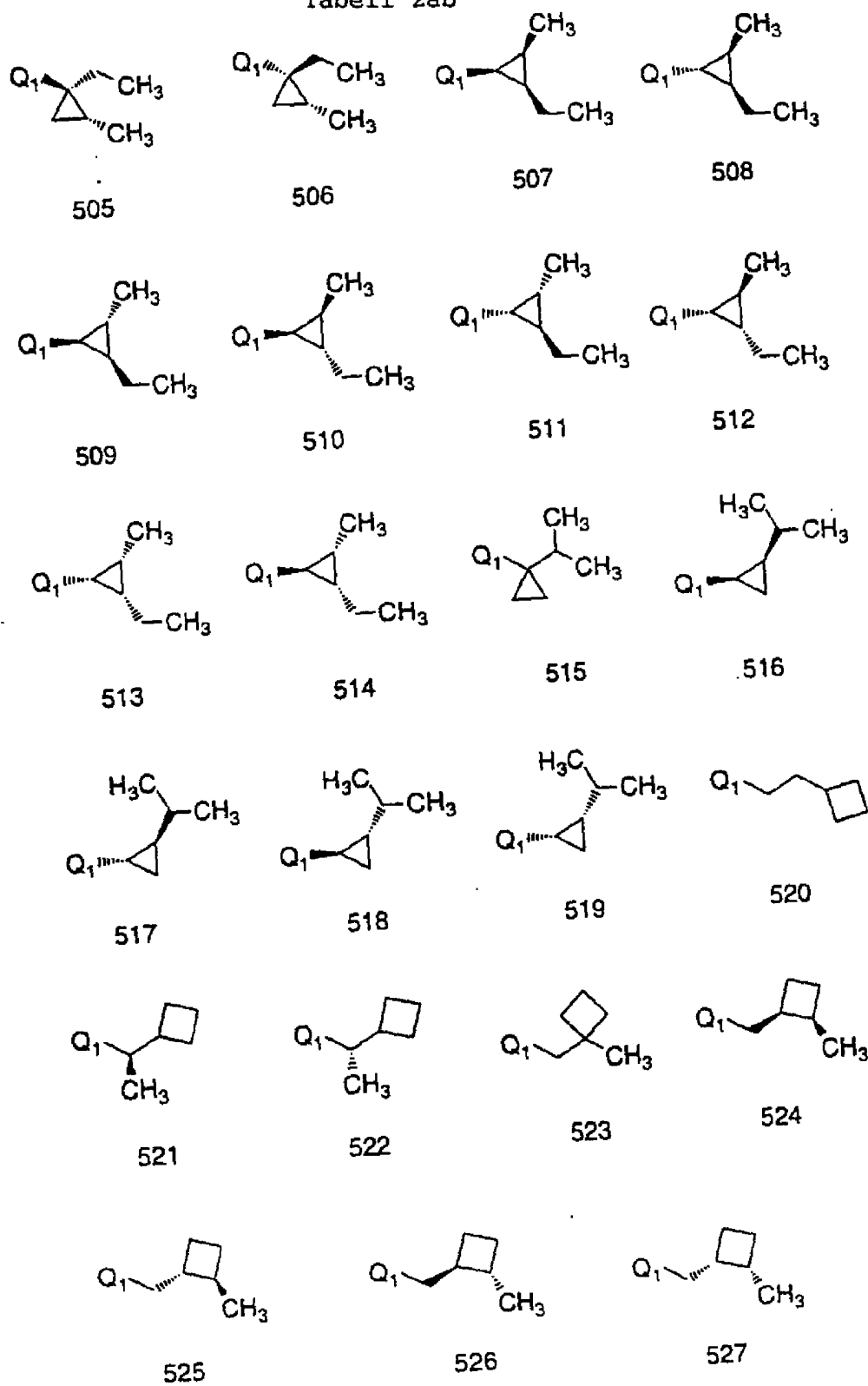


503

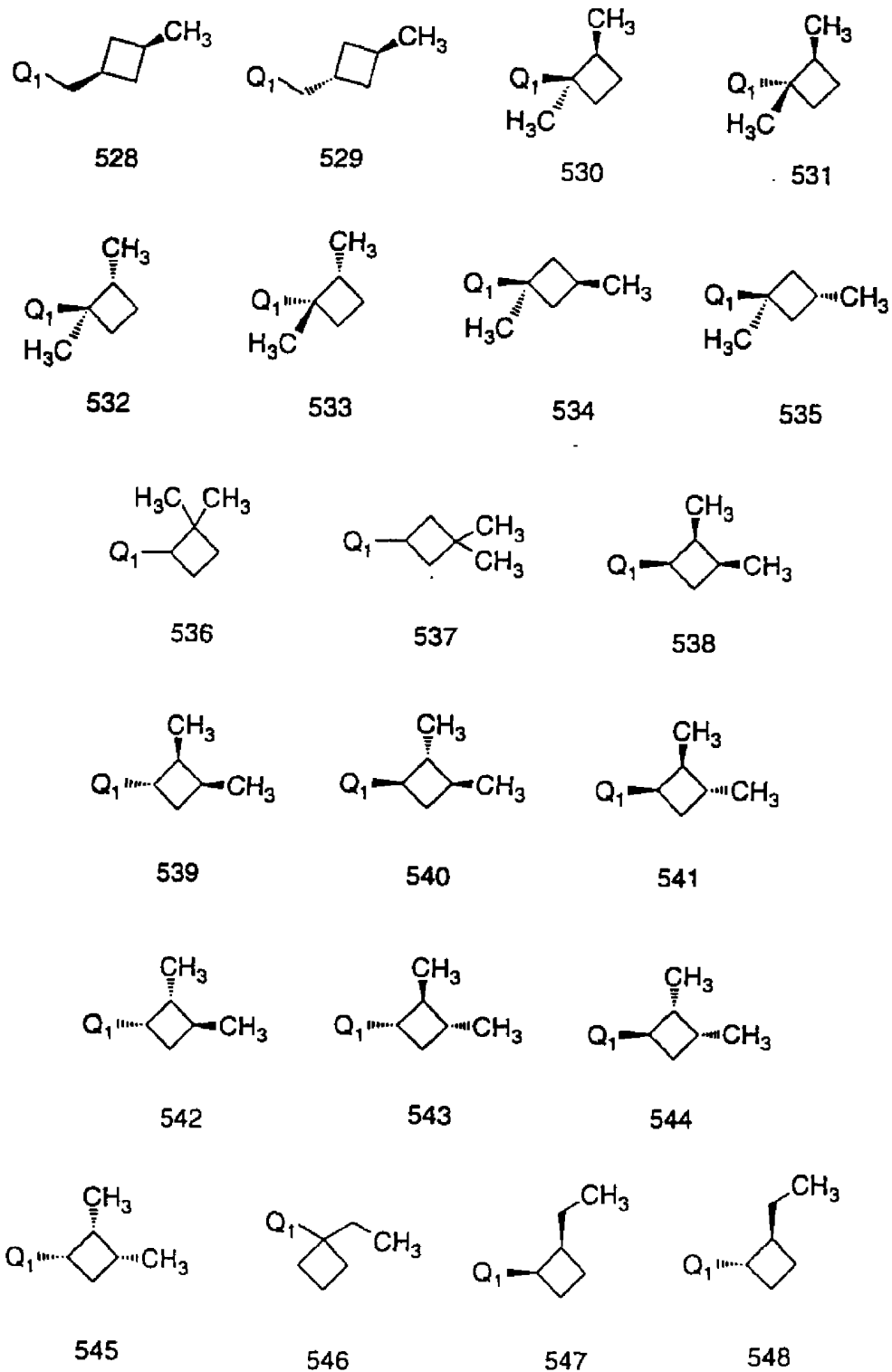


504

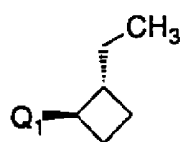
Tabell 2ab



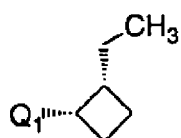
Tabell 2ac



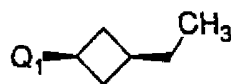
Tabell 2ad



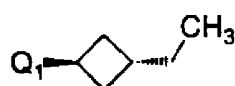
549



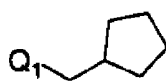
550



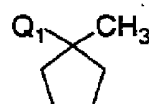
551



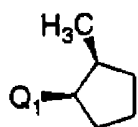
552



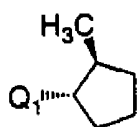
553



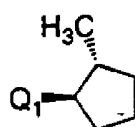
554



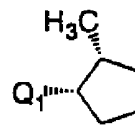
555



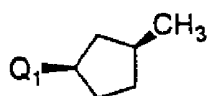
556



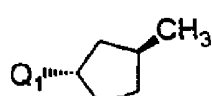
557



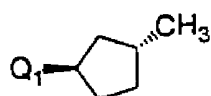
558



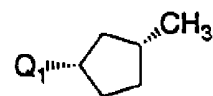
559



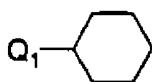
560



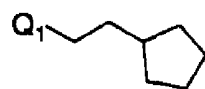
561



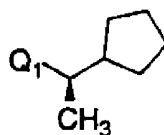
562



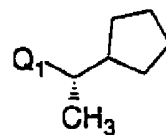
563



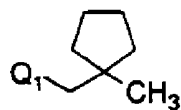
564



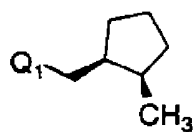
565



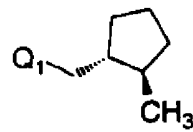
566



567

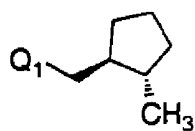


568

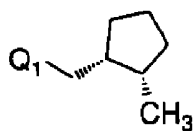


569

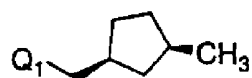
Tabell 2ae



570



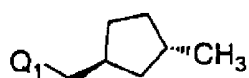
571



572



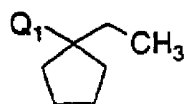
573



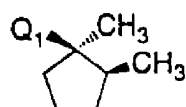
574



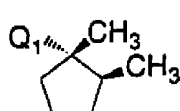
575



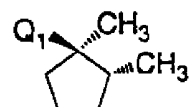
576



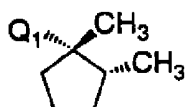
577



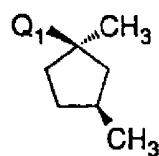
578



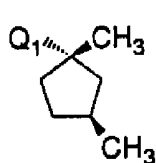
579



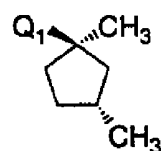
580



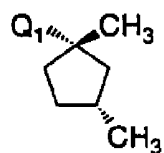
581



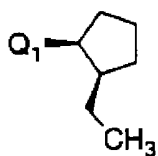
582



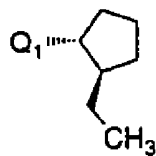
583



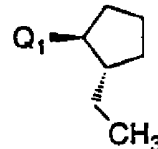
584



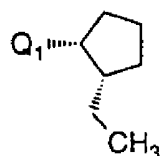
585



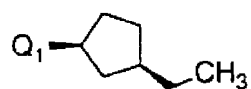
586



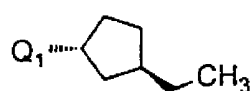
587



588

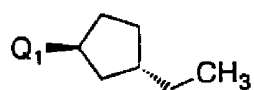


589

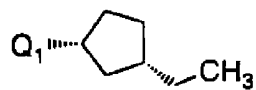


590

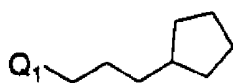
Tabell 2af



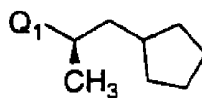
591



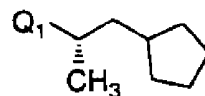
592



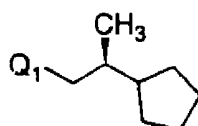
593



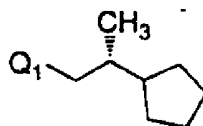
594



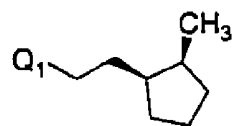
595



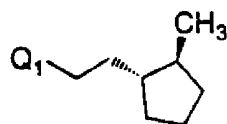
596



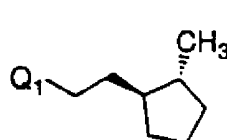
597



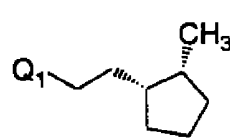
598



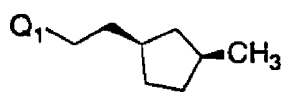
599



600



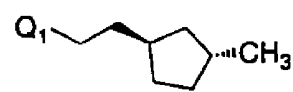
601



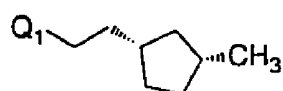
602



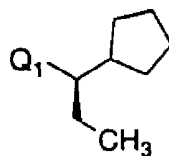
603



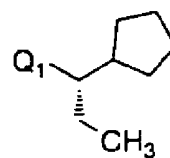
604



605

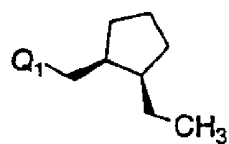


606

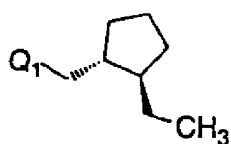


607

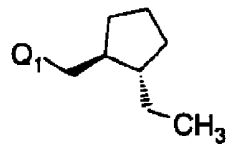
Tabell 2ag



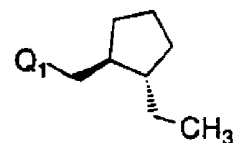
608



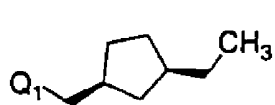
609



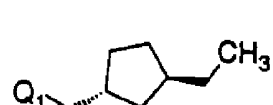
610



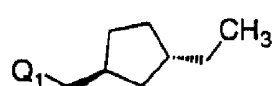
611



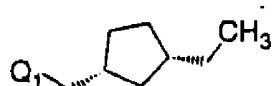
612



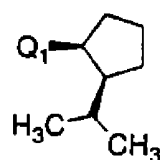
613



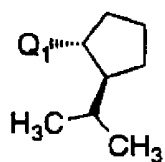
614



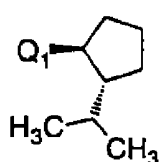
615



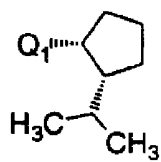
616



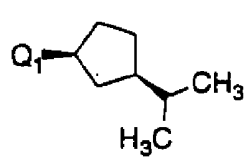
617



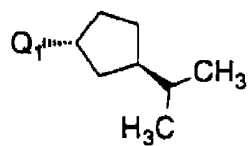
618



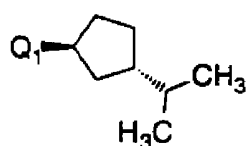
619



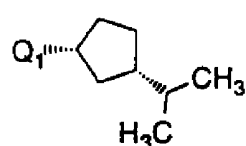
620



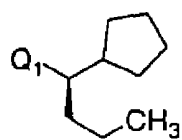
621



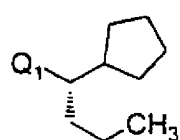
622



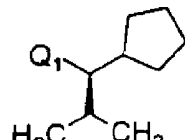
623



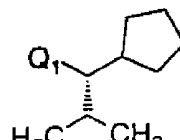
624



625

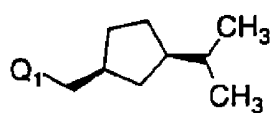


626

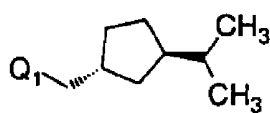


627

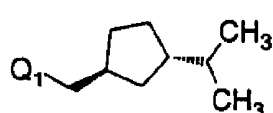
Tabell 2ah



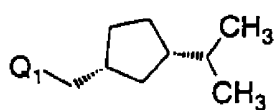
628



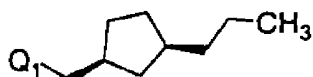
629



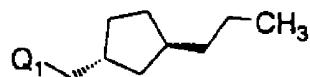
630



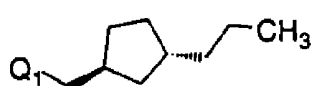
631



632



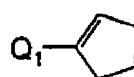
633



634



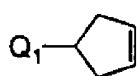
635



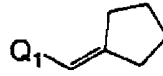
636



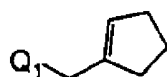
637



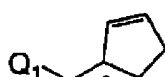
638



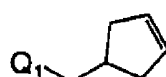
639



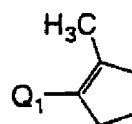
640



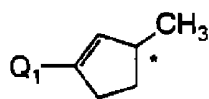
641



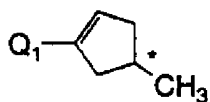
642



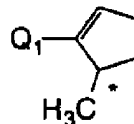
643



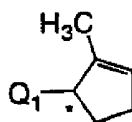
644



645

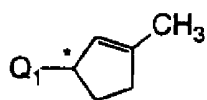


646

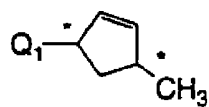


647

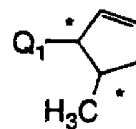
Tabell 2ai



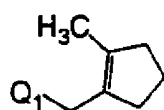
648



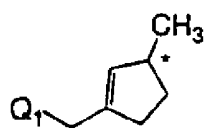
649



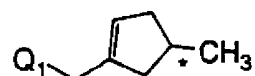
650



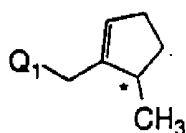
651



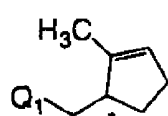
652



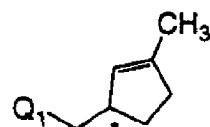
653



654



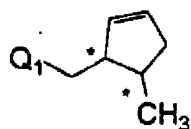
655



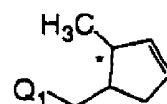
656



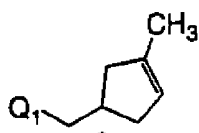
657



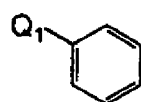
658



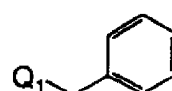
659



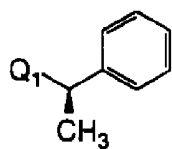
660



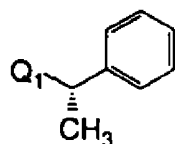
661



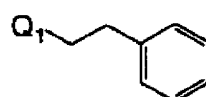
662



663

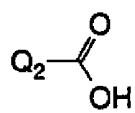


664

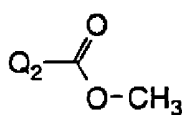


665

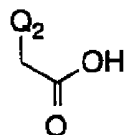
Tabell 3a



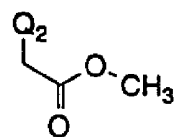
a



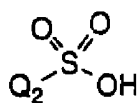
b



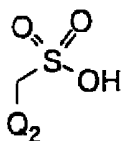
c



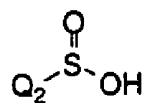
d



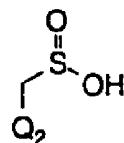
e



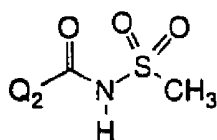
f



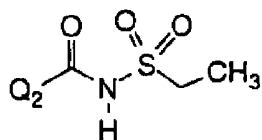
g



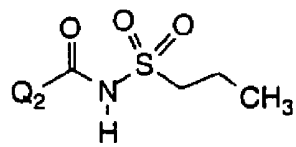
h



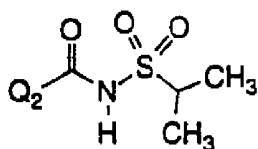
i



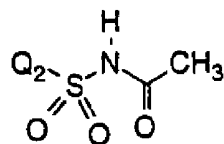
j



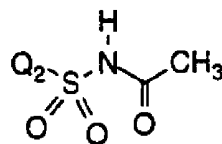
k



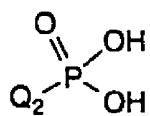
l



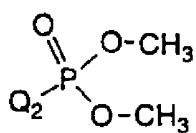
m



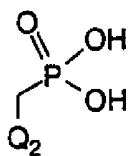
n



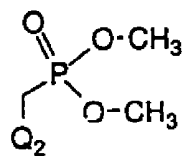
o



p

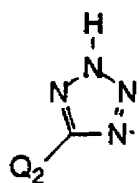


q

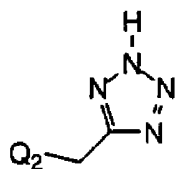


r

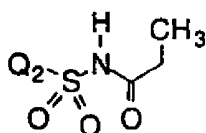
Tabell 3b



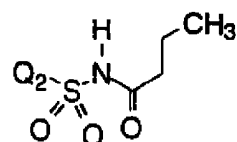
s



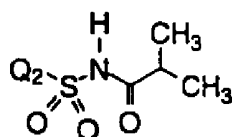
t



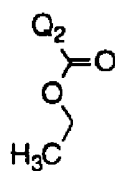
u



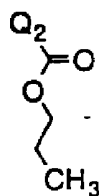
v



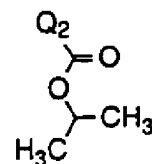
w



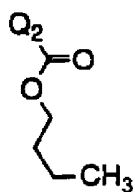
x



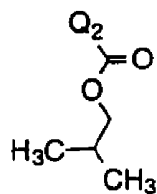
y



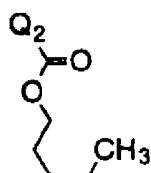
z



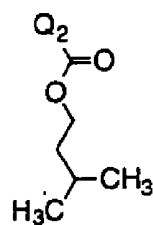
A



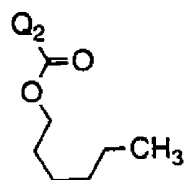
B



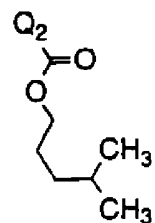
C



D



E

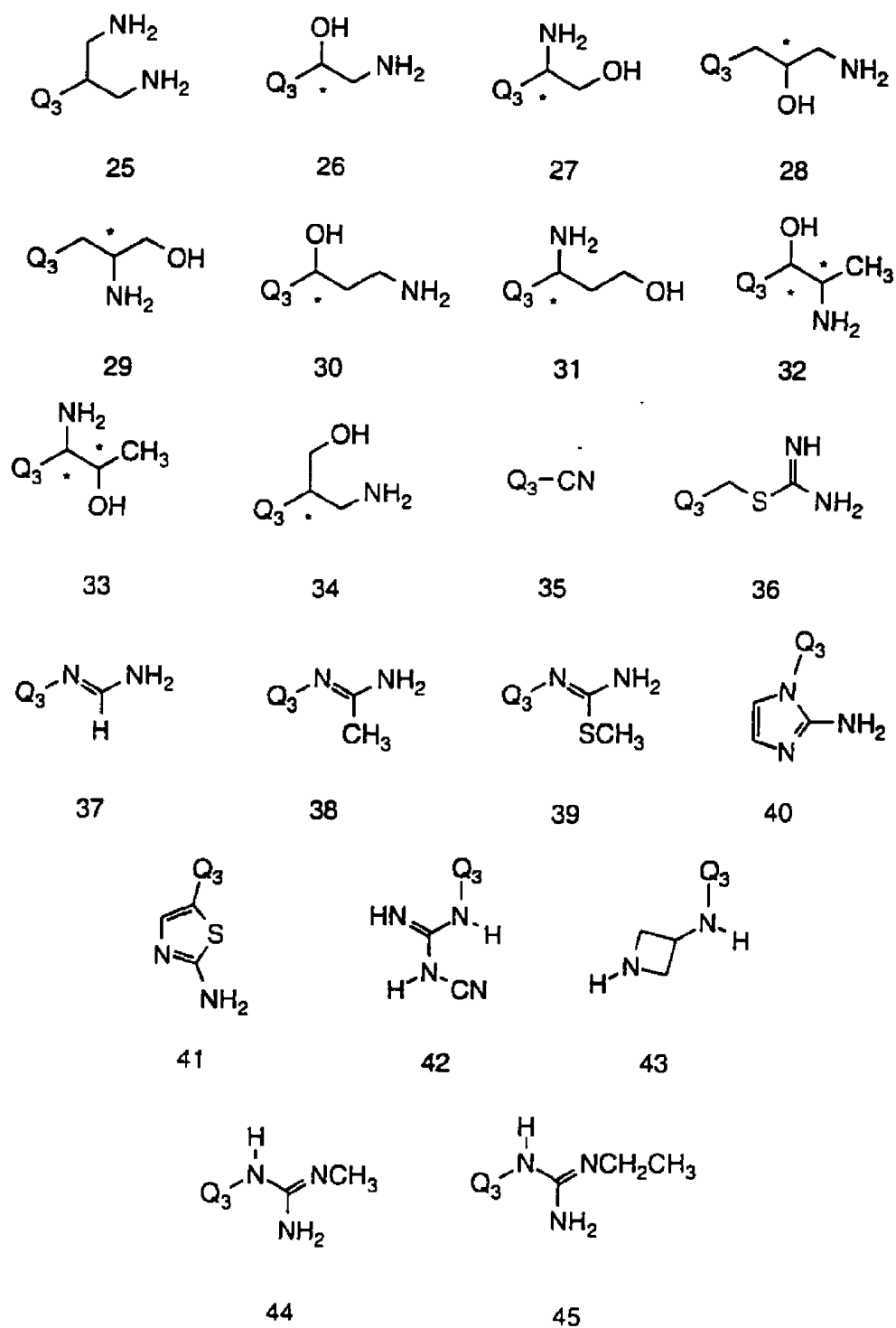


F

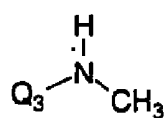
Tabell 4a

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

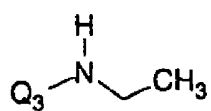
Tabell 4b



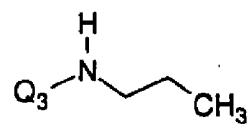
Tabell 4c



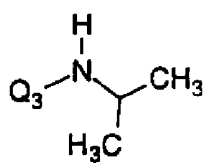
46



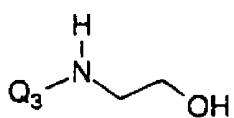
47



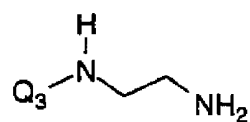
48



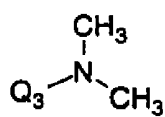
49



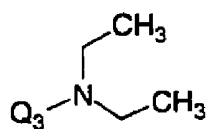
50



51



52



53

Tabell 5a

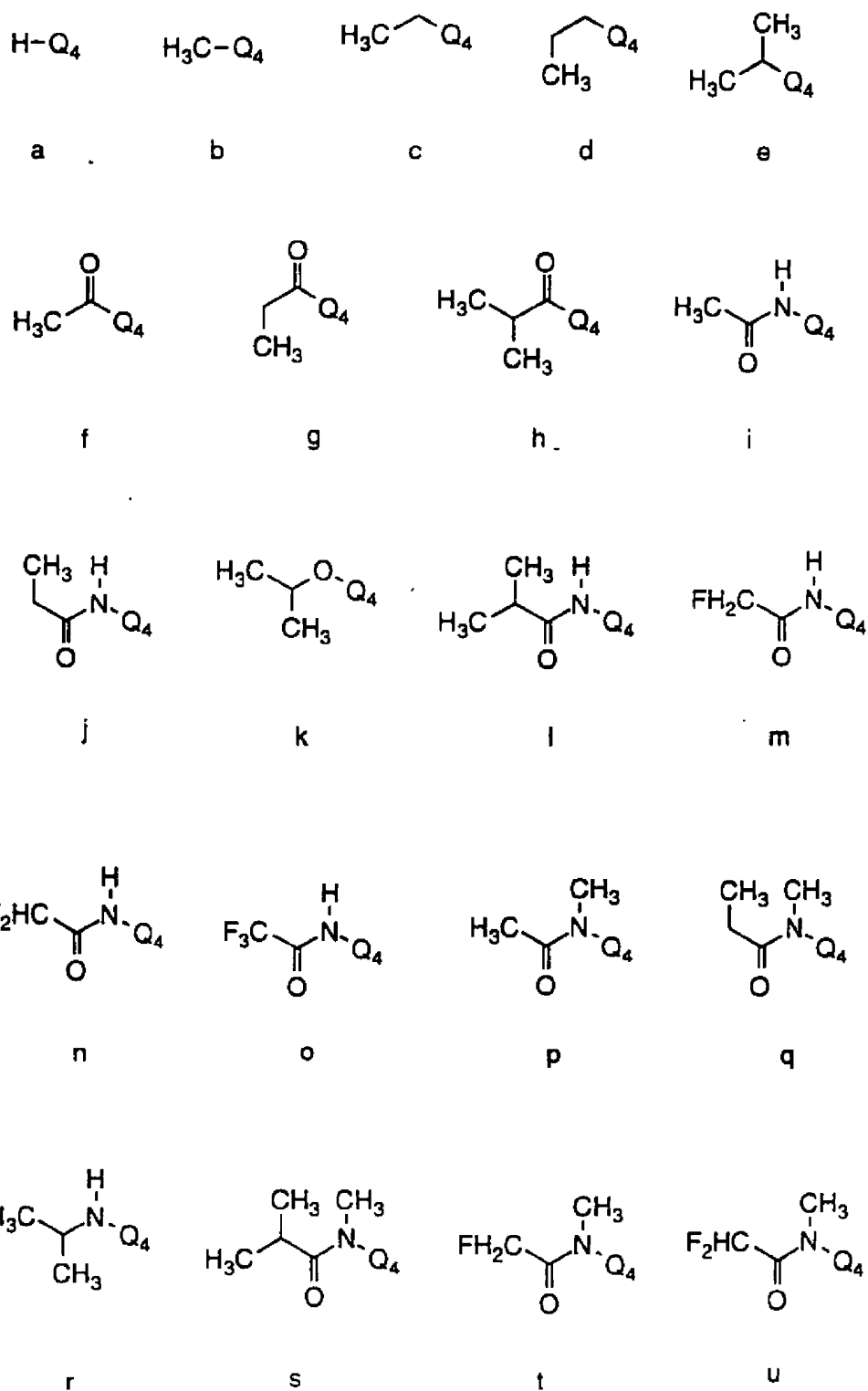
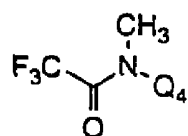
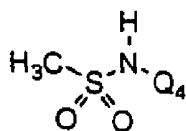


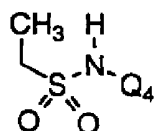
Tabelle 5b



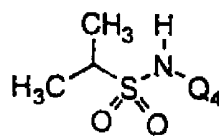
v



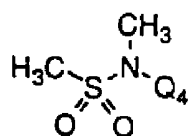
w



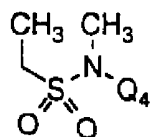
x



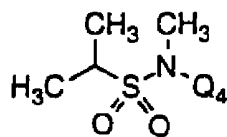
y



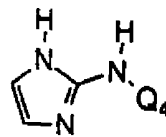
z



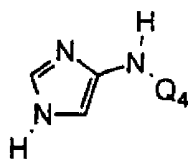
aa



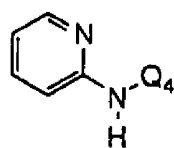
ab



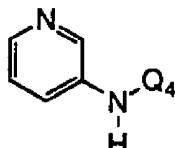
ac



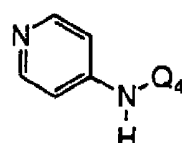
ad



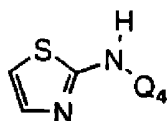
ae



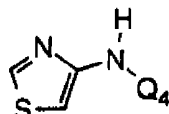
af



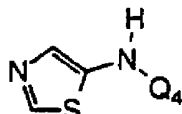
ag



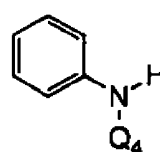
ah



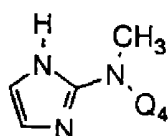
ai



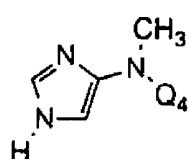
aj



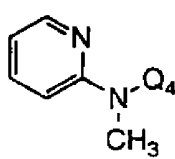
ak



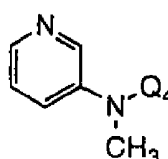
al



am

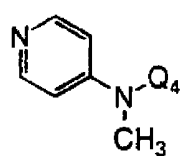


an

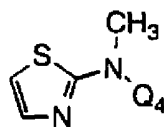


ao

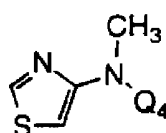
Tabell 5c



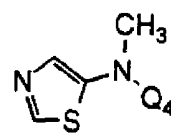
ap



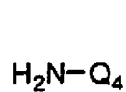
aq



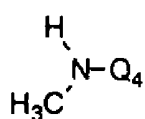
ar



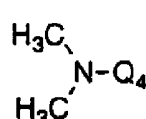
as



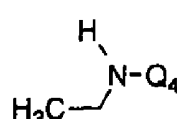
at



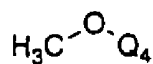
au



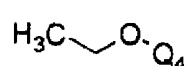
av



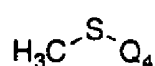
aw



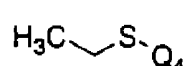
ax



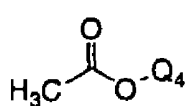
ay



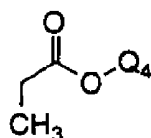
az



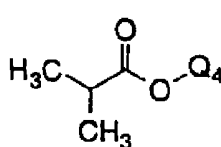
ba



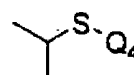
bb



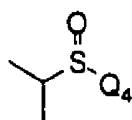
bc



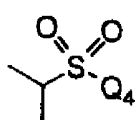
bd



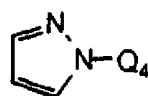
be



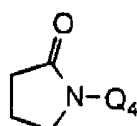
bf



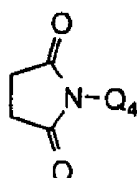
bg



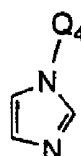
bh



bi



bj



bk

Tabell 6 - Eksempelvisse spesifiserte forbindelser

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

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

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

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

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

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

- I.93.g.14.i; I.93.g.14.v; I.93.g.15.i; I.93.g.15.v; I.93.g.18.i; I.93.g.18.v; I.93.g.25.i;
 I.93.g.25.v; I.93.l.4.i; I.93.l.4.v; I.93.l.6.i; I.93.l.6.v; I.93.l.11.i; I.93.l.11.v; I.93.l.14.i;
 I.93.l.14.v; I.93.l.15.i; I.93.l.15.v; I.93.l.18.i; I.93.l.18.v; I.93.l.25.i; I.93.l.25.v;
 I.93.m.4.i; I.93.m.4.v; I.93.m.6.i; I.93.m.6.v; I.93.m.11.i; I.93.m.11.v; I.93.m.14.i;
 5 I.93.m.14.v; I.93.m.15.i; I.93.m.15.v; I.93.m.18.i; I.93.m.18.v; I.93.m.25.i;
 I.93.m.25.v; I.93.o.4.i; I.93.o.4.v; I.93.o.6.i; I.93.o.6.v; I.93.o.11.i; I.93.o.11.v;
 I.93.o.14.i; I.93.o.14.v; I.93.o.15.i; I.93.o.15.v; I.93.o.18.i; I.93.o.18.v; I.93.o.25.i;
 I.93.o.25.v; I.94.a.4.i; I.94.a.4.v; I.94.a.6.i; I.94.a.6.v; I.94.a.11.i; I.94.a.11.v;
 I.94.a.14.i; I.94.a.14.v; I.94.a.15.i; I.94.a.15.v; I.94.a.18.i; I.94.a.18.v; I.94.a.25.i;
 10 I.94.a.25.v; I.94.e.4.i; I.94.e.4.v; I.94.e.6.i; I.94.e.6.v; I.94.e.11.i; I.94.e.11.v;
 I.94.e.14.i; I.94.e.14.v; I.94.e.15.i; I.94.e.15.v; I.94.e.18.i; I.94.e.18.v; I.94.e.25.i;
 I.94.e.25.v; I.94.g.4.i; I.94.g.4.v; I.94.g.6.i; I.94.g.6.v; I.94.g.11.i; I.94.g.11.v;
 I.94.g.14.i; I.94.g.14.v; I.94.g.15.i; I.94.g.15.v; I.94.g.18.i; I.94.g.18.v; I.94.g.25.i;
 I.94.g.25.v; I.94.l.4.i; I.94.l.4.v; I.94.l.6.i; I.94.l.6.v; I.94.l.11.i; I.94.l.11.v; I.94.l.14.i;
 15 I.94.l.14.v; I.94.l.15.i; I.94.l.15.v; I.94.l.18.i; I.94.l.18.v; I.94.l.25.i; I.94.l.25.v;
 I.94.m.4.i; I.94.m.4.v; I.94.m.6.i; I.94.m.6.v; I.94.m.11.i; I.94.m.11.v; I.94.m.14.i;
 I.94.m.14.v; I.94.m.15.i; I.94.m.15.v; I.94.m.18.i; I.94.m.18.v; I.94.m.25.i;
 I.94.m.25.v; I.94.o.4.i; I.94.o.4.v; I.94.o.6.i; I.94.o.6.v; I.94.o.11.i; I.94.o.11.v;
 I.94.o.14.i; I.94.o.14.v; I.94.o.15.i; I.94.o.15.v; I.94.o.18.i; I.94.o.18.v; I.94.o.25.i;
 20 I.94.o.25.v; L.93.a.4.i; L.93.a.4.v; L.93.a.6.i; L.93.a.6.v; L.93.a.11.i; L.93.a.11.v;
 L.93.a.14.i; L.93.a.14.v; L.93.a.15.i; L.93.a.15.v; L.93.a.18.i; L.93.a.18.v; L.93.a.25.i;
 L.93.a.25.v; L.93.e.4.i; L.93.e.4.v; L.93.e.6.i; L.93.e.6.v; L.93.e.11.i; L.93.e.11.v;
 L.93.e.14.i; L.93.e.14.v; L.93.e.15.i; L.93.e.15.v; L.93.e.18.i; L.93.e.18.v; L.93.e.25.i;
 L.93.e.25.v; L.93.g.4.i; L.93.g.4.v; L.93.g.6.i; L.93.g.6.v; L.93.g.11.i; L.93.g.11.v;
 25 L.93.g.14.i; L.93.g.14.v; L.93.g.15.i; L.93.g.15.v; L.93.g.18.i; L.93.g.18.v; L.93.g.25.i;
 L.93.g.25.v; L.93.l.4.i; L.93.l.4.v; L.93.l.6.i; L.93.l.6.v; L.93.l.11.i; L.93.l.11.v;
 L.93.l.14.i; L.93.l.14.v; L.93.l.15.i; L.93.l.15.v; L.93.l.18.i; L.93.l.18.v; L.93.l.25.i;
 L.93.l.25.v; L.93.m.4.i; L.93.m.4.v; L.93.m.6.i; L.93.m.6.v; L.93.m.11.i;
 L.93.m.11.v; L.93.m.14.i; L.93.m.14.v; L.93.m.15.i; L.93.m.15.v; L.93.m.18.i;
 30 L.93.m.18.v; L.93.m.25.i; L.93.m.25.v; L.93.o.4.i; L.93.o.4.v; L.93.o.6.i; L.93.o.6.v;
 L.93.o.11.i; L.93.o.11.v; L.93.o.14.i; L.93.o.14.v; L.93.o.15.i; L.93.o.15.v; L.93.o.18.i;
 L.93.o.18.v; L.93.o.25.i; L.93.o.25.v; L.94.a.4.i; L.94.a.4.v; L.94.a.6.i; L.94.a.6.v;
 L.94.a.11.i; L.94.a.11.v; L.94.a.14.i; L.94.a.14.v; L.94.a.15.i; L.94.a.15.v; L.94.a.18.i;
 L.94.a.18.v; L.94.a.25.i; L.94.a.25.v; L.94.e.4.i; L.94.e.4.v; L.94.e.6.i; L.94.e.6.v;
 35 L.94.e.11.i; L.94.e.11.v; L.94.e.14.i; L.94.e.14.v; L.94.e.15.i; L.94.e.15.v; L.94.e.18.i;
 L.94.e.18.v; L.94.e.25.i; L.94.e.25.v; L.94.g.4.i; L.94.g.4.v; L.94.g.6.i; L.94.g.6.v;
 L.94.g.11.i; L.94.g.11.v; L.94.g.14.i; L.94.g.14.v; L.94.g.15.i; L.94.g.15.v; L.94.g.18.i;
 L.94.g.18.v; L.94.g.25.i; L.94.g.25.v; L.94.l.4.i; L.94.l.4.v; L.94.l.6.i; L.94.l.6.v;
 L.94.l.11.i; L.94.l.11.v; L.94.l.14.i; L.94.l.14.v; L.94.l.15.i; L.94.l.15.v; L.94.l.18.i;
 40 L.94.l.18.v; L.94.l.25.i; L.94.l.25.v; L.94.m.4.i; L.94.m.4.v; L.94.m.6.i; L.94.m.6.v;
 L.94.m.11.i; L.94.m.11.v; L.94.m.14.i; L.94.m.14.v; L.94.m.15.i; L.94.m.15.v;
 L.94.m.18.i; L.94.m.18.v; L.94.m.25.i; L.94.m.25.v; L.94.o.4.i; L.94.o.4.v; L.94.o.6.i;
 L.94.o.6.v; L.94.o.11.i; L.94.o.11.v; L.94.o.14.i; L.94.o.14.v; L.94.o.15.i; L.94.o.15.v;
 L.94.o.18.i; L.94.o.18.v; L.94.o.25.i; L.94.o.25.v; O.93.a.4.i; O.93.a.4.v; O.93.a.6.i;
 45 O.93.a.6.v; O.93.a.11.i; O.93.a.11.v; O.93.a.14.i; O.93.a.14.v; O.93.a.15.i;
 O.93.a.15.v; O.93.a.18.i; O.93.a.18.v; O.93.a.25.i; O.93.a.25.v; O.93.e.4.i; O.93.e.4.v;
 O.93.e.6.i; O.93.e.6.v; O.93.e.11.i; O.93.e.11.v; O.93.e.14.i; O.93.e.14.v; O.93.e.15.i;

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

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

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

[illegible]

5

10

15

20

25

30

35

40

45

1. *Phragmites australis* (Cav.) Trin. ex Steud.

45

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
84

[illegible]

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Abstract

[illegible]

[illegible]

1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

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

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

[illegible]

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

[illegible]

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

45

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

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

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

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

- [illegible]

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

- A.217.C.4.i; A.218.C.4.i; A.219.C.4.i; A.220.C.4.i; A.221.C.4.i; A.222.C.4.i;
 A.223.C.4.i; A.224.C.4.i; A.225.C.4.i; A.226.C.4.i; A.227.C.4.i; A.228.C.4.i;
 A.229.C.4.i; A.230.C.4.i; A.231.C.4.i; A.232.C.4.i; A.233.C.4.i; A.234.C.4.i;
 A.235.C.4.i; A.236.C.4.i; A.237.C.4.i; A.238.C.4.i; A.239.C.4.i; A.240.C.4.i;
 5 A.241.C.4.i; A.242.C.4.i; A.243.C.4.i; A.244.C.4.i; A.245.C.4.i; A.246.C.4.i;
 A.247.C.4.i; A.248.C.4.i; A.249.C.4.i; A.250.C.4.i; A.251.C.4.i; A.252.C.4.i;
 A.253.C.4.i; A.254.C.4.i; A.255.C.4.i; A.256.C.4.i; A.257.C.4.i; A.258.C.4.i;
 A.259.C.4.i; A.260.C.4.i; A.261.C.4.i; A.262.C.4.i; A.263.C.4.i; A.264.C.4.i;
 A.265.C.4.i; A.266.C.4.i; A.267.C.4.i; A.268.C.4.i; A.269.C.4.i; A.270.C.4.i;
 10 A.271.C.4.i; A.272.C.4.i; A.273.C.4.i; A.274.C.4.i; A.275.C.4.i; A.276.C.4.i;
 A.277.C.4.i; A.278.C.4.i; A.279.C.4.i; A.280.C.4.i; A.281.C.4.i; A.282.C.4.i;
 A.283.C.4.i; A.284.C.4.i; A.285.C.4.i; A.286.C.4.i; A.287.C.4.i; A.288.C.4.i;
 A.289.C.4.i; A.290.C.4.i; A.291.C.4.i; A.292.C.4.i; A.293.C.4.i; A.294.C.4.i;
 A.295.C.4.i; A.296.C.4.i; A.297.C.4.i; A.298.C.4.i; A.299.C.4.i; A.300.C.4.i;
 15 A.301.C.4.i; A.302.C.4.i; A.303.C.4.i; A.304.C.4.i; A.305.C.4.i; A.306.C.4.i;
 A.307.C.4.i; A.308.C.4.i; A.309.C.4.i; A.310.C.4.i; A.311.C.4.i; A.312.C.4.i;
 A.313.C.4.i; A.314.C.4.i; A.315.C.4.i; A.316.C.4.i; A.317.C.4.i; A.318.C.4.i;
 A.319.C.4.i; A.320.C.4.i; A.321.C.4.i; A.322.C.4.i; A.323.C.4.i; A.324.C.4.i;
 A.325.C.4.i; A.326.C.4.i; A.327.C.4.i; A.328.C.4.i; A.329.C.4.i; A.330.C.4.i;
 20 A.331.C.4.i; A.332.C.4.i; A.333.C.4.i; A.334.C.4.i; A.335.C.4.i; A.336.C.4.i;
 A.337.C.4.i; A.338.C.4.i; A.339.C.4.i; A.340.C.4.i; A.341.C.4.i; A.342.C.4.i;
 A.343.C.4.i; A.344.C.4.i; A.345.C.4.i; A.346.C.4.i; A.347.C.4.i; A.348.C.4.i;
 A.349.C.4.i; A.350.C.4.i; A.351.C.4.i; A.352.C.4.i; A.353.C.4.i; A.354.C.4.i;
 A.355.C.4.i; A.356.C.4.i; A.357.C.4.i; A.358.C.4.i; A.359.C.4.i; A.360.C.4.i;
 25 A.361.C.4.i; A.362.C.4.i; A.363.C.4.i; A.364.C.4.i; A.365.C.4.i; A.366.C.4.i;
 A.367.C.4.i; A.368.C.4.i; A.369.C.4.i; A.370.C.4.i; A.371.C.4.i; A.372.C.4.i;
 A.373.C.4.i; A.374.C.4.i; A.375.C.4.i; A.376.C.4.i; A.377.C.4.i; A.378.C.4.i;
 A.379.C.4.i; A.380.C.4.i; A.381.C.4.i; A.382.C.4.i; A.383.C.4.i; A.384.C.4.i;
 A.385.C.4.i; A.386.C.4.i; A.387.C.4.i; A.388.C.4.i; A.389.C.4.i; A.390.C.4.i;
 30 A.391.C.4.i; A.392.C.4.i; A.393.C.4.i; A.394.C.4.i; A.395.C.4.i; A.396.C.4.i;
 A.397.C.4.i; A.398.C.4.i; A.399.C.4.i; A.400.C.4.i; A.401.C.4.i; A.402.C.4.i;
 A.403.C.4.i; A.404.C.4.i; A.405.C.4.i; A.406.C.4.i; A.407.C.4.i; A.408.C.4.i;
 A.409.C.4.i; A.410.C.4.i; A.411.C.4.i; A.412.C.4.i; A.413.C.4.i; A.414.C.4.i;
 A.415.C.4.i; A.416.C.4.i; A.417.C.4.i; A.418.C.4.i; A.419.C.4.i; A.420.C.4.i;
 35 A.421.C.4.i; A.422.C.4.i; A.423.C.4.i; A.424.C.4.i; A.425.C.4.i; A.426.C.4.i;
 A.427.C.4.i; A.428.C.4.i; A.429.C.4.i; A.430.C.4.i; A.431.C.4.i; A.432.C.4.i;
 A.433.C.4.i; A.434.C.4.i; A.435.C.4.i; A.436.C.4.i; A.437.C.4.i; A.438.C.4.i;
 A.439.C.4.i; A.440.C.4.i; A.441.C.4.i; A.442.C.4.i; A.443.C.4.i; A.444.C.4.i;
 A.445.C.4.i; A.446.C.4.i; A.447.C.4.i; A.448.C.4.i; A.449.C.4.i; A.450.C.4.i;
 40 A.451.C.4.i; A.452.C.4.i; A.453.C.4.i; A.454.C.4.i; A.455.C.4.i; A.456.C.4.i;
 A.457.C.4.i; A.458.C.4.i; A.459.C.4.i; A.460.C.4.i; A.461.C.4.i; A.462.C.4.i;
 A.463.C.4.i; A.464.C.4.i; A.465.C.4.i; A.466.C.4.i; A.467.C.4.i; A.468.C.4.i;
 A.469.C.4.i; A.470.C.4.i; A.471.C.4.i; A.472.C.4.i; A.473.C.4.i; A.474.C.4.i;
 A.475.C.4.i; A.476.C.4.i; A.477.C.4.i; A.478.C.4.i; A.479.C.4.i; A.480.C.4.i;
 45 A.481.C.4.i; A.482.C.4.i; A.483.C.4.i; A.484.C.4.i; A.485.C.4.i; A.486.C.4.i;
 A.487.C.4.i; A.488.C.4.i; A.489.C.4.i; A.490.C.4.i; A.491.C.4.i; A.492.C.4.i;
 A.493.C.4.i; A.494.C.4.i; A.495.C.4.i; A.496.C.4.i; A.497.C.4.i; A.498.C.4.i;
 A.499.C.4.i;

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

[illegible]

[illegible]

A.208.D.4.i; A.209.D.4.i; A.210.D.4.i; A.211.D.4.i; A.212.D.4.i; A.213.D.4.i;
 A.214.D.4.i; A.215.D.4.i; A.216.D.4.i; A.217.D.4.i; A.218.D.4.i; A.219.D.4.i;
 A.220.D.4.i; A.221.D.4.i; A.222.D.4.i; A.223.D.4.i; A.224.D.4.i; A.225.D.4.i;
 A.226.D.4.i; A.227.D.4.i; A.228.D.4.i; A.229.D.4.i; A.230.D.4.i; A.231.D.4.i;
 5 A.232.D.4.i; A.233.D.4.i; A.234.D.4.i; A.235.D.4.i; A.236.D.4.i; A.237.D.4.i;
 A.238.D.4.i; A.239.D.4.i; A.240.D.4.i; A.241.D.4.i; A.242.D.4.i; A.243.D.4.i;
 A.244.D.4.i; A.245.D.4.i; A.246.D.4.i; A.247.D.4.i; A.248.D.4.i; A.249.D.4.i;
 A.250.D.4.i; A.251.D.4.i; A.252.D.4.i; A.253.D.4.i; A.254.D.4.i; A.255.D.4.i;
 A.256.D.4.i; A.257.D.4.i; A.258.D.4.i; A.259.D.4.i; A.260.D.4.i; A.261.D.4.i;
 10 A.262.D.4.i; A.263.D.4.i; A.264.D.4.i; A.265.D.4.i; A.266.D.4.i; A.267.D.4.i;
 A.268.D.4.i; A.269.D.4.i; A.270.D.4.i; A.271.D.4.i; A.272.D.4.i; A.273.D.4.i;
 A.274.D.4.i; A.275.D.4.i; A.276.D.4.i; A.277.D.4.i; A.278.D.4.i; A.279.D.4.i;
 A.280.D.4.i; A.281.D.4.i; A.282.D.4.i; A.283.D.4.i; A.284.D.4.i; A.285.D.4.i;
 A.286.D.4.i; A.287.D.4.i; A.288.D.4.i; A.289.D.4.i; A.290.D.4.i; A.291.D.4.i;
 15 A.292.D.4.i; A.293.D.4.i; A.294.D.4.i; A.295.D.4.i; A.296.D.4.i; A.297.D.4.i;
 A.298.D.4.i; A.299.D.4.i; A.300.D.4.i; A.301.D.4.i; A.302.D.4.i; A.303.D.4.i;
 A.304.D.4.i; A.305.D.4.i; A.306.D.4.i; A.307.D.4.i; A.308.D.4.i; A.309.D.4.i;
 A.310.D.4.i; A.311.D.4.i; A.312.D.4.i; A.313.D.4.i; A.314.D.4.i; A.315.D.4.i;
 A.316.D.4.i; A.317.D.4.i; A.318.D.4.i; A.319.D.4.i; A.320.D.4.i; A.321.D.4.i;
 20 A.322.D.4.i; A.323.D.4.i; A.324.D.4.i; A.325.D.4.i; A.326.D.4.i; A.327.D.4.i; A.328.D.4.i;
 A.329.D.4.i; A.330.D.4.i; A.331.D.4.i; A.332.D.4.i; A.333.D.4.i; A.334.D.4.i;
 A.335.D.4.i; A.336.D.4.i; A.337.D.4.i; A.338.D.4.i; A.339.D.4.i; A.340.D.4.i;
 A.341.D.4.i; A.342.D.4.i; A.343.D.4.i; A.344.D.4.i; A.345.D.4.i; A.346.D.4.i;
 A.347.D.4.i; A.348.D.4.i; A.349.D.4.i; A.350.D.4.i; A.351.D.4.i; A.352.D.4.i;
 25 A.353.D.4.i; A.354.D.4.i; A.355.D.4.i; A.356.D.4.i; A.357.D.4.i; A.358.D.4.i;
 A.359.D.4.i; A.360.D.4.i; A.361.D.4.i; A.362.D.4.i; A.363.D.4.i; A.364.D.4.i;
 A.365.D.4.i; A.366.D.4.i; A.367.D.4.i; A.368.D.4.i; A.369.D.4.i; A.370.D.4.i;
 A.371.D.4.i; A.372.D.4.i; A.373.D.4.i; A.374.D.4.i; A.375.D.4.i; A.376.D.4.i;
 A.377.D.4.i; A.378.D.4.i; A.379.D.4.i; A.380.D.4.i; A.381.D.4.i; A.382.D.4.i;
 30 A.383.D.4.i; A.384.D.4.i; A.385.D.4.i; A.386.D.4.i; A.387.D.4.i; A.388.D.4.i;
 A.389.D.4.i; A.390.D.4.i; A.391.D.4.i; A.392.D.4.i; A.393.D.4.i; A.394.D.4.i;
 A.395.D.4.i; A.396.D.4.i; A.397.D.4.i; A.398.D.4.i; A.399.D.4.i; A.400.D.4.i;
 A.401.D.4.i; A.402.D.4.i; A.403.D.4.i; A.404.D.4.i; A.405.D.4.i; A.406.D.4.i;
 A.407.D.4.i; A.408.D.4.i; A.409.D.4.i; A.410.D.4.i; A.411.D.4.i; A.412.D.4.i;
 35 A.413.D.4.i; A.414.D.4.i; A.415.D.4.i; A.416.D.4.i; A.417.D.4.i; A.418.D.4.i;
 A.419.D.4.i; A.420.D.4.i; A.421.D.4.i; A.422.D.4.i; A.423.D.4.i; A.424.D.4.i;
 A.425.D.4.i; A.426.D.4.i; A.427.D.4.i; A.428.D.4.i; A.429.D.4.i; A.430.D.4.i;
 A.431.D.4.i; A.432.D.4.i; A.433.D.4.i; A.434.D.4.i; A.435.D.4.i; A.436.D.4.i;
 A.437.D.4.i; A.438.D.4.i; A.439.D.4.i; A.440.D.4.i; A.441.D.4.i; A.442.D.4.i;
 40 A.443.D.4.i; A.444.D.4.i; A.445.D.4.i; A.446.D.4.i; A.447.D.4.i; A.448.D.4.i;
 A.449.D.4.i; A.450.D.4.i; A.451.D.4.i; A.452.D.4.i; A.453.D.4.i; A.454.D.4.i;
 A.455.D.4.i; A.456.D.4.i; A.457.D.4.i; A.458.D.4.i; A.459.D.4.i; A.460.D.4.i;
 A.461.D.4.i; A.462.D.4.i; A.463.D.4.i; A.464.D.4.i; A.465.D.4.i; A.466.D.4.i;
 A.467.D.4.i; A.468.D.4.i; A.469.D.4.i; A.470.D.4.i; A.471.D.4.i; A.472.D.4.i;
 45 A.473.D.4.i; A.474.D.4.i; A.475.D.4.i; A.476.D.4.i; A.477.D.4.i; A.478.D.4.i;
 A.479.D.4.i; A.480.D.4.i; A.481.D.4.i; A.482.D.4.i; A.483.D.4.i; A.484.D.4.i;
 A.485.D.4.i; A.486.D.4.i; A.487.D.4.i; A.488.D.4.i; A.489.D.4.i; A.490.D.4.i;

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

- [illegible]

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

[illegible]

10

15

20

25

30

35

40

45

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

45

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

- A.191.F.4.i; A.192.F.4.i; A.193.F.4.i; A.194.F.4.i; A.195.F.4.i; A.196.F.4.i;
 A.197.F.4.i; A.198.F.4.i; A.199.F.4.i; A.200.F.4.i; A.201.F.4.i; A.202.F.4.i;
 A.203.F.4.i; A.204.F.4.i; A.205.F.4.i; A.206.F.4.i; A.207.F.4.i; A.208.F.4.i;
 A.209.F.4.i; A.210.F.4.i; A.211.F.4.i; A.212.F.4.i; A.213.F.4.i; A.214.F.4.i;
 5 A.215.F.4.i; A.216.F.4.i; A.217.F.4.i; A.218.F.4.i; A.219.F.4.i; A.220.F.4.i;
 A.221.F.4.i; A.222.F.4.i; A.223.F.4.i; A.224.F.4.i; A.225.F.4.i; A.226.F.4.i;
 A.227.F.4.i; A.228.F.4.i; A.229.F.4.i; A.230.F.4.i; A.231.F.4.i; A.232.F.4.i;
 A.233.F.4.i; A.234.F.4.i; A.235.F.4.i; A.236.F.4.i; A.237.F.4.i; A.238.F.4.i;
 A.239.F.4.i; A.240.F.4.i; A.241.F.4.i; A.242.F.4.i; A.243.F.4.i; A.244.F.4.i;
 10 A.245.F.4.i; A.246.F.4.i; A.247.F.4.i; A.248.F.4.i; A.249.F.4.i; A.250.F.4.i;
 A.251.F.4.i; A.252.F.4.i; A.253.F.4.i; A.254.F.4.i; A.255.F.4.i; A.256.F.4.i;
 A.257.F.4.i; A.258.F.4.i; A.259.F.4.i; A.260.F.4.i; A.261.F.4.i; A.262.F.4.i;
 A.263.F.4.i; A.264.F.4.i; A.265.F.4.i; A.266.F.4.i; A.267.F.4.i; A.268.F.4.i;
 A.269.F.4.i; A.270.F.4.i; A.271.F.4.i; A.272.F.4.i; A.273.F.4.i; A.274.F.4.i;
 15 A.275.F.4.i; A.276.F.4.i; A.277.F.4.i; A.278.F.4.i; A.279.F.4.i; A.280.F.4.i;
 A.281.F.4.i; A.282.F.4.i; A.283.F.4.i; A.284.F.4.i; A.285.F.4.i; A.286.F.4.i;
 A.287.F.4.i; A.288.F.4.i; A.289.F.4.i; A.290.F.4.i; A.291.F.4.i; A.292.F.4.i;
 A.293.F.4.i; A.294.F.4.i; A.295.F.4.i; A.296.F.4.i; A.297.F.4.i; A.298.F.4.i;
 A.299.F.4.i; A.300.F.4.i; A.301.F.4.i; A.302.F.4.i; A.303.F.4.i; A.304.F.4.i;
 20 A.305.F.4.i; A.306.F.4.i; A.307.F.4.i; A.308.F.4.i; A.309.F.4.i; A.310.F.4.i;
 A.311.F.4.i; A.312.F.4.i; A.313.F.4.i; A.314.F.4.i; A.315.F.4.i; A.316.F.4.i;
 A.317.F.4.i; A.318.F.4.i; A.319.F.4.i; A.320.F.4.i; A.321.F.4.i; A.323.F.4.i;
 A.324.F.4.i; A.325.F.4.i; A.326.F.4.i; A.327.F.4.i; A.328.F.4.i; A.329.F.4.i;
 A.330.F.4.i; A.331.F.4.i; A.332.F.4.i; A.333.F.4.i; A.334.F.4.i; A.335.F.4.i;
 25 A.336.F.4.i; A.337.F.4.i; A.338.F.4.i; A.339.F.4.i; A.340.F.4.i; A.341.F.4.i;
 A.342.F.4.i; A.343.F.4.i; A.344.F.4.i; A.345.F.4.i; A.346.F.4.i; A.347.F.4.i;
 A.348.F.4.i; A.349.F.4.i; A.350.F.4.i; A.351.F.4.i; A.352.F.4.i; A.353.F.4.i;
 A.354.F.4.i; A.355.F.4.i; A.356.F.4.i; A.357.F.4.i; A.358.F.4.i; A.359.F.4.i;
 A.360.F.4.i; A.361.F.4.i; A.362.F.4.i; A.363.F.4.i; A.364.F.4.i; A.365.F.4.i;
 30 A.366.F.4.i; A.367.F.4.i; A.368.F.4.i; A.369.F.4.i; A.370.F.4.i; A.371.F.4.i;
 A.372.F.4.i; A.373.F.4.i; A.374.F.4.i; A.375.F.4.i; A.376.F.4.i; A.377.F.4.i;
 A.378.F.4.i; A.379.F.4.i; A.380.F.4.i; A.381.F.4.i; A.382.F.4.i; A.383.F.4.i;
 A.384.F.4.i; A.385.F.4.i; A.386.F.4.i; A.387.F.4.i; A.388.F.4.i; A.389.F.4.i;
 A.390.F.4.i; A.391.F.4.i; A.392.F.4.i; A.393.F.4.i; A.394.F.4.i; A.395.F.4.i;
 35 A.396.F.4.i; A.397.F.4.i; A.398.F.4.i; A.399.F.4.i; A.400.F.4.i; A.401.F.4.i;
 A.402.F.4.i; A.403.F.4.i; A.404.F.4.i; A.405.F.4.i; A.406.F.4.i; A.407.F.4.i;
 A.408.F.4.i; A.409.F.4.i; A.410.F.4.i; A.411.F.4.i; A.412.F.4.i; A.413.F.4.i;
 A.414.F.4.i; A.415.F.4.i; A.416.F.4.i; A.417.F.4.i; A.418.F.4.i; A.419.F.4.i;
 A.420.F.4.i; A.421.F.4.i; A.422.F.4.i; A.423.F.4.i; A.424.F.4.i; A.425.F.4.i;
 40 A.426.F.4.i; A.427.F.4.i; A.428.F.4.i; A.429.F.4.i; A.430.F.4.i; A.431.F.4.i;
 A.432.F.4.i; A.433.F.4.i; A.434.F.4.i; A.435.F.4.i; A.436.F.4.i; A.437.F.4.i;
 A.438.F.4.i; A.439.F.4.i; A.440.F.4.i; A.441.F.4.i; A.442.F.4.i; A.443.F.4.i;
 A.444.F.4.i; A.445.F.4.i; A.446.F.4.i; A.447.F.4.i; A.448.F.4.i; A.449.F.4.i;
 A.450.F.4.i; A.451.F.4.i; A.452.F.4.i; A.453.F.4.i; A.454.F.4.i; A.455.F.4.i;
 45 A.456.F.4.i; A.457.F.4.i; A.458.F.4.i; A.459.F.4.i; A.460.F.4.i; A.461.F.4.i;
 A.462.F.4.i; A.463.F.4.i; A.464.F.4.i; A.465.F.4.i; A.466.F.4.i; A.467.F.4.i;
 A.468.F.4.i; A.469.F.4.i; A.470.F.4.i; A.471.F.4.i; A.472.F.4.i; A.473.F.4.i;

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

- [illegible]

5

10

15

20

25

30

35

40

45

THE

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

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

5
10
15
20
25
30
35
40
45

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Salter og hydrater

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse omfat-
 25 ter eventuelt salter av forbindelsene heri, spesielt farma-
 søytisk akseptable, ikke-toksiske salter inneholdende f.eks.
 Na^+ , Li^+ , K^+ , Ca^{++} og Mg^{++} . Slike salter kan inkludere dem som
 er avledet ved kombinasjon av egnede kationer, slik som
 alkali- og jordalkalimetallioner eller ammonium- og kvaternære
 30 aminioner, med en sur anionkomponent, typisk W_1 -gruppen
 karboksylsyre. Monovalente salter er foretrukket dersom et
 vannoppløselig salt er ønsket.

Metallsalter fremstilles typisk ved omsetning av
 metallhydroksidet med en forbindelse ifølge oppfinnelsen.
 35 Eksempler på metallsalter som fremstilles på denne måten, er
 salter inneholdende Li^+ , Na^+ og K^+ . Et mindre oppløselig
 metallsalt kan utfelles fra oppløsningen av et mer oppløselig
 salt ved tilsetning av den egnede metallforbindelse.

Salter kan dessuten dannes fra sur addisjon av visse

organiske og uorganiske syrer, f.eks. HCl, HBr, H₂SO₄ eller organiske sulfonsyrer, til basiske sentre, typisk aminer av gruppe G₁, eller til syregrupper som E₁. Til sist er det underforstått at preparatene heri omfatter forbindelser ifølge
5 oppfinnelsen i deres uioniserte så vel som zwitterioniske form, og kombinasjoner med støkiometriske mengder av vann, slik som i hydrater.

Også inkludert innen rammen for foreliggende oppfinnelse er saltene av stamforbindelsene med én eller flere
10 aminosyrer. Enhver av aminosyrene beskrevet ovenfor er egnet, spesielt de naturlig forekommende aminosyrer funnet som proteinkomponenter, selv om aminosyren typisk er en som inneholder en sidekjede med en basisk eller sur gruppe, f.eks. lysin, arginin eller glutaminsyre, eller en nøytral gruppe,
15 slik som glysin, serin, treonin, alanin, isoleucin eller leucin.

Fremgangsmåter for inhibering av neuraminidase

Forbindelser ifølge oppfinnelsen virker som inhibi-
20 torer av neuraminidase, som mellomprodukter for slike inhibi-
torer eller har andre anvendeligheter, som beskrevet nedenfor. Inhibitorene vil bindes til steder på overflaten eller i et hulrom på neuraminidasen som har en geometri som er unik for neuraminidase. Forbindelser som binder neuraminidase, kan
25 bindes med varierende grader av reversibilitet. De forbindelser som bindes vesentlig irreversibelt, er ideelle kandidater for denne anvendelse. Når de først er merket, er de vesentlig irreversibelt bindende forbindelser anvendelige som prober for påvisning av neuraminidase. Foreliggende oppfinn-
30 else angår således anvendelse av forbindelser ifølge oppfinnelsen for påvisning av neuraminidase i en prøve som mistenkes for å inneholde neuraminidase. Det foretas i den forbindelse behandling av en prøve som mistenkes for å inneholde neuraminidase med et preparat som omfatter en forbindelse ifølge
35 oppfinnelsen bundet til en markør; og observering av virkningen av prøven på aktiviteten til markøren. Egnede markører er velkjente på det diagnostiske området og inkluderer stabile, frie radikaler, fluoroforer, radioisotoper, enzymer,

kjemiluminescerende grupper og kromogener. Forbindelsene heri merkes på konvensjonell måte ved anvendelse av funksjonelle grupper som hydroksyl eller amino.

I sammenheng med oppfinnelsen inkluderer prøver som
 5 mistenkes for å inneholde neuraminidase, naturlige eller syntetiske materialer, slik som levende organismer; vevs- eller cellekulturer; biologiske prøver, slik som biologiske materialprøver (blod, serum, urin, cerebrospinalvæske, tårer, spytt, saliv, vevsprøver og lignende); laboratorieprøver;
 10 mat-, vann- eller luftprøver; bioproduktprøver, slik som ekstrakter av celler, spesielt rekombinante celler som syntetiserer et ønsket glykoprotein; og lignende. Typisk vil prøven mistenkes for å inneholde en organisme som produserer neuraminidase, ofte en patogen organisme, slik som et virus.
 15 Prøver kan være inneholdt i ethvert medium, inkludert vann og organisk løsningsmiddel-/vannblandinger. Prøver inkluderer materialer frembrakt av mennesker, slik som cellekulturer.

Behandlingstrinnet omfatter tilsetning av forbindelsen ifølge oppfinnelsen til prøven, eller det omfatter
 20 tilsetning av en forløper for forbindelsen til prøven.

Hvis ønskelig kan aktiviteten til neuraminidase etter applisering av preparatet observeres ved hjelp av enhver metode, inkludert direkte og indirekte metoder for påvisning av neuraminidaseaktivitet. Kvantitative, kvalitative og semi-
 25 kvantitative metoder for bestemmelse av neuraminidaseaktivitet er alle omfattet. Typisk anvendes enhver av screeningsmetodene beskrevet ovenfor, men enhver annen metode, slik som observasjon av de fysiologiske egenskaper til en levende organisme, er imidlertid også anvendelige.

30 Organismer som inneholder neuraminidase, inkluderer bakterier (*Vibrio cholerae*, *Clostridium perfringens*, *Streptococcus pneumoniae* og *Arthrobacter sialophilus*) og virus (spesielt ortomyxovirus eller paramyxovirus, slik som influensavirus A og B, parainfluenzavirus, kusmavirus, Newcastle-sykdomsvirus, fuglepestvirus og sendaivirus). Inhibering av
 35 neuraminidaseaktivitet erholdt fra, eller funnet i, enhver av disse organismer er innenfor rammen av den foreliggende oppfinnelse. Virologien for influensavirus er beskrevet i

Fundamental Virology (Raven Press, New York, 1986), kapittel 24. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er anvendelige for behandling eller profylakse av slike infeksjoner hos dyr, f.eks. ender, gnagere eller svin, eller hos mennesker.

5 Ved screening av forbindelser som er i stand til å inhibere influensavirus, bør det imidlertid tas i betraktning at resultatene fra enzymanalyser ikke nødvendigvis korrelerer med cellekulturanalyser, som vist i tabell 1 ifølge Chandler et al., *supra*. En plakkreduksjonsanalyse bør således være det
10 primære screeningsverktøy.

Screeninger for neuraminidaseinhibitorer

Forbindelser eller preparater ifølge foreliggende oppfinnelse screenes for inhibitorisk aktivitet mot neuraminidase ved hjelp av enhver av de konvensjonelle teknikker for
15 evaluering av enzymaktivitet. Typiske preparater blir først screenet for inhibering av neuraminidase *in vitro*, og preparater som viser inhibitorisk aktivitet, screenes deretter for aktivitet *in vivo*. Preparater som har *in vitro*- K_i (inhibitoriske konstanter) lavere enn ca. 5×10^{-6} M, typisk lavere enn
20 ca. 1×10^{-7} M, og fortrinnsvis lavere enn ca. 5×10^{-8} M, er foretrukket for *in vivo*-anvendelse.

Anvendelige *in vitro*-screeninger er blitt beskrevet i detalj og vil ikke beskrives nærmere her. Itzstein, M. von
25 et al., Nature, 363(6428):418-423 (1993), nærmere bestemt s. 420, spalte 2, fullt avsnitt 3, til s. 421, spalte 2, første delavsnitt, beskriver imidlertid en egnet *in vitro*-analyse ifølge Potier M. et al., Analyt. Biochem., 94:287-296 (1979), som modifisert av Chong, A.K.J. et al., Biochem.
30 Biophys. Acta, 1077:65-71 (1991); og Colman, P.M. et al., internasjonal patentpublikasjon nr. WO 92/06691 (int. søkn. nr. PCT/AU90/00501, publikasjonsdato 30. april 1992), s. 34, l. 13, til s. 35, l. 16, beskriver en annen anvendelig *in vitro*-screening.

35 In *vivo*-screeninger er også beskrevet i detalj, se Itzstein, M. von et al., *op. cit.*, nærmere bestemt s. 421, spalte 2, første hele avsnitt, til s. 423, spalte 2, første

delavsnitt, og Colman, P.M. et al., op. cit., s. 36, l. 1-38, beskriver egnede *in vivo*-screeninger.

Farmasøytiske formuleringer og administreringsmåter

5 Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse formuleres med konvensjonelle bærere og eksipienser, hvilke vil utvelges i overensstemmelse med vanlig praksis. Tabletter vil inneholde eksipienser, glidemidler, fyllstoffer, bindemidler og lignende. Vandige formuleringer fremstilles i steril form, 10 og når de er tilsiktet for utlevering på annen måte enn ved oral administrering, vil de vanligvis være isotoniske. Alle formuleringer vil eventuelt inneholde eksipienser, slik som dem beskrevet i "Handbook of Pharmaceutical Excipients" (1986). Eksipienser inkluderer askorbinsyre og andre anti- 15 oksidanter, chelateringsmidler som EDTA, karbohydrater som dekstrin, hydroksyalkylcellulose, hydroksyalkylmetylcellulose, stearinsyre og lignende. pH i formuleringene varierer fra ca. 3 til 11, men er vanligvis ca. 7 til 10.

 En eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen (heri 20 referert til som de aktive bestanddeler) administreres på enhver måte som passer for tilstanden som skal behandles. Egnede administreringsmåter inkluderer oral, rektal, nasal, topisk (inkludert bukkal og sublingual), vaginal og parenteral (inkludert subkutan, intramuskulær, intravenøs, intradermal, 25 intratekal og epidural) og lignende. Det er underforstått at den foretrukne administreringsmåte kan variere med f.eks. mot-takerens tilstand. En fordel med forbindelsene ifølge oppfinnelsen er at de er oralt biotilgjengelige og kan doseres oralt; det er ikke nødvendig å administrere dem ved intra- 30 pulmonale eller intranasale administreringsmåter. Anti-influensaforbindelsene ifølge WO 91/16320, WO 92/06691 og US patent 5 360 817 kan overraskende administreres oralt eller intraperitonealt. Se eksempel 161 infra.

 Selv om det er mulig at de aktive bestanddeler kan 35 administreres alene, kan det være foretrukket å presentere dem som farmasøytiske formuleringer. Formuleringene, både for veterinær- og human anvendelse, ifølge oppfinnelsen omfatter minst én aktiv bestanddel, som definert ovenfor, sammen med én

eller flere akseptable bærere og eventuelt andre terapeutiske bestanddeler. Bæreren (bærerne) må være "akseptable" i betydningen av å være forenlige med de andre bestanddeler av formuleringen og fysiologisk uskadelige for mottakeren.

5 Formuleringene inkluderer dem som er egnet for de ovennevnte administreringsmåter. Formuleringene kan passende presenteres i enhetsdoseform og kan prepareres ved hjelp av enhver av de velkjente metoder i den farmasøytiske teknikk. Teknikker og formuleringer finnes generelt i Remington's
10 Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Slike metoder inkluderer trinnet å la den aktive bestanddel bringes i forbindelse med bæreren som utgjør én eller flere tilleggsbestanddeler. Vanligvis prepareres formuleringene ved at den aktive bestanddel ensartet og grundig bringes i for-
15 bindelse med flytende bærere eller finfordelte, faste bærere eller begge, og deretter, hvis nødvendig, forming av produktet.

Formuleringer ifølge oppfinnelsen som er egnet for oral administrering, prepareres som atskilte enheter, slik som
20 kapsler, poser eller tabletter, som hver inneholder en forutbestemt mengde av den aktive bestanddel; som pulver eller granuler; som en oppløsning eller suspensjon i en vandig væske eller ikke-vandig væske; eller som en flytende olje-i-vann-emulsjon eller flytende vann-i-olje-emulsjon. Den aktive
25 bestanddel kan også presenteres som en bolus eller en pasta.

En tablett fremstilles ved sammenpressing eller støping, eventuelt med én eller flere tilleggsbestanddeler. Sammenpressede tabletter kan prepareres ved at den aktive bestanddel i en frittflytende form, slik som et pulver eller
30 granuler, eventuelt blandet med et bindemiddel, smøremiddel, inert fortynningsmiddel, konserveringsmiddel, overflateaktivt middel eller dispergeringsmiddel, sammenpresses i en egnet maskin. Støpte tabletter kan fremstilles ved å støpe en blanding av den pulveriserte aktive bestanddel fuktet med et
35 inert, flytende fortynningsmiddel i en egnet maskin. Tablettenene kan eventuelt overtrekkes eller stripes og formuleres eventuelt for å tilveiebringe langsom eller kontrollert frigivelse av den aktive bestanddel.

Ved infeksjoner av øyet eller andre ytre vev, f.eks. munn og hud, appliseres formuleringene fortrinnsvis som en topisk salve eller krem inneholdende den aktive bestanddel (bestanddeler) i en mengde på f.eks. 0,075-20 vekt% (inkludert 5 aktiv bestanddel (bestanddeler) i et område mellom 0,1 og 20 vekt% med økninger på 0,1 vekt%, slik som 0,6 vekt%, 0,7 vekt% etc.), fortrinnsvis 0,2-15 vekt% og helst 0,5-10 vekt%. Når de formuleres i en salve, kan de aktive bestanddeler benyttes med enten en parafinisk eller vannblandbar 10 salvebasis. Alternativt kan de aktive bestanddeler formuleres i en krem med en olje-i-vann-krembasis.

Hvis ønskelig kan den vandige fase av krembasisen inkludere f.eks. minst 30 vekt% av en flerverdig alkohol, dvs. en alkohol med to eller flere hydroksylgrupper, slik som 15 propylenglykol, butan-1,3-diol, mannitol, sorbitol, glyserol og polyetylenglykol (inkludert PEG 400) og blandinger derav. De topiske formuleringer kan med fordel inkludere en forbindelse som øker absorpsjon eller gjennomtrengning av de aktive bestanddeler gjennom huden eller andre rammede områder. 20 Eksempler på slike hudgjennomtrengningsforhøyende midler inkluderer dimetylsulfoksid og beslektede analoger.

Oljefasen av emulsjonene kan utgjøres av kjente bestanddeler på kjent måte. Selv om fasen kun kan omfatte én emulgator (ellers kjent som et emulgeringsmiddel), omfatter 25 den fortrinnsvis en blanding av minst én emulgator med et fett eller en olje eller med både et fett og en olje. Fortrinnsvis inkluderes en hydrofil emulgator sammen med en lipofil emulgator som virker som en stabilisator. Det er også foretrukket å inkludere både en olje og et fett. Sammen utgjør emulgatoren 30 (emulgatorene) med eller uten stabilisator (stabilisatorer) den såkalte emulgeringsvoks, og voksen utgjør sammen med oljen og fettene den såkalte emulgeringssalvebasis som danner den oljeaktige, dispergerte fase av kremformuleringene.

Emulgatorer og emulsjonsstabilisatorer som er egnet 35 for anvendelse i formuleringen ifølge oppfinnelsen, inkluderer "Tween" 60, "Span" 80, cetostearylalkohol, benzylalkohol, myristylalkohol, glycerylmonostearat og natriumlaurylsulfat.

Valget av egnede oljer og fettstoffer for formuleringen er basert på oppnåelse av de ønskede kosmetiske egenskaper. Kremen bør fortrinnsvis være et ikke-fettaktig, ikke-flekkdannende og vaskbart produkt med egnet konsistens for å unngå lekkasje fra tuber eller andre beholdere. Rettkjedede eller forgrenede mono- eller dibasiske alkylestere, slik som diisoadipat, isocetylstearat, propylenglykoldiester av kokosfettsyrer, isopropylmyristat, decyloleat, isopropylpalmitat, butylstearat, 2-etylheksylpalmitat eller en blanding av forgrenede estere kjent som Crodamol CAP, kan anvendes, idet de siste tre er foretrukne estere. Disse kan anvendes alene eller i kombinasjon, avhengig av de fordrede egenskaper. Alternativt anvendes høyt-smeltende lipider, slik som hvit, myk parafin og/eller flytende parafin eller andre mineraloljer.

Formuleringer som er egnet for topisk administrering i øynene, inkluderer også øyedråper hvori den aktive bestanddel er oppløst eller suspendert i en egnet bærer, spesielt et vandig løsningsmiddel for den aktive bestanddel. Den aktive bestanddel er fortrinnsvis til stede i slike formuleringer i en konsentrasjon fra 0,5 til 20 vekt%, fordelaktig fra 0,5 til 10 vekt% og spesielt ca. 1,5 vekt%.

Formuleringer egnet for topisk administrering i munnen inkluderer pastiller som omfatter den aktive bestanddel i en smaksstoffbasis, vanligvis sukrose og akasie eller tragant; pastiller som omfatter den aktive bestanddel i en inert basis, slik som gelatin og glyserol, eller sukrose og akasie; og munnskyllemidler som omfatter den aktive bestanddel i en egnet flytende bærer.

Formuleringer for rektal administrering kan foreligge som et suppositorium med en egnet basis som f.eks. omfatter kakaosmør eller et salisylat.

Formuleringer egnet for intrapulmonal eller nasal administrering har en partikkelstørrelse i f.eks. området 0,1-500 mikron (inkludert partikkelstørrelser i et område mellom 0,1 og 500 mikron med økende mikronstørrelser, slik som 0,5, 1, 30, 35 mikron etc.), som administreres ved hurtig inhalering gjennom nesehulen eller ved inhalering gjennom munnen for å nå alveolarsekkene. Egnede formuleringer inkluderer vandige

eller oljeaktige oppløsninger av den aktive bestanddel. Formuleringer egnet for aerosol- eller tørrpulveradministrering kan prepareres i overensstemmelse med konvensjonelle metoder og kan leveres med andre terapeutiske midler, slik som hittil
5 anvendte forbindelser for behandling eller profylakse av influensa A- eller -B-infeksjoner, som beskrevet nedenfor.

Formuleringer egnet for vaginal administrering kan foreligge som pessarer, tamponger, kremer, geler, pastaer, skum eller sprayformuleringer, som i tillegg til den aktive
10 bestanddel inneholder slike bærere som er kjent i teknikken som egnede.

Formuleringer egnet for parenteral administrering inkluderer vandige og ikke-vandige, sterile injeksjonsløsninger som kan inneholde antioksidanter, buffere, bakterio-
15 statiske midler og oppløste stoffer som gjør formuleringen isotonisk med blodet til den tilsiktede mottaker; og vandige og ikke-vandige, sterile suspensjoner som kan inkludere suspensjonsmidler og fortykningsmidler.

Formuleringene tilveiebringes i enhetsdose- eller
20 flerdosebeholdere, f.eks. forseglede ampuller og medisinflasker, og kan lagres i en frysetørket (lyofilisert) tilstand som kun fordrer tilsetning av den sterile, flytende bærer, f.eks. vann for injeksjon, umiddelbart før anvendelse. Injeksjonsløsninger og suspensjoner prepareres på bestilling fra
25 sterile pulvere, granuler og tabletter av den tidligere beskrevne type. Foretrukne enhetsdoseformuleringer er de som inneholder en daglig dose eller en enhet av en daglig underdose, som beskrevet ovenfor, eller en egnet delmengde derav, av den aktive bestanddel.

30 Det er underforstått at i tillegg til de spesielt nevnte bestanddeler ovenfor kan formuleringene ifølge oppfinnelsen inkludere andre midler som er konvensjonelle i teknikken når det gjelder hvilken type formulering det er spørsmål om, f.eks. kan de formuleringer som er egnet for oral
35 administrering, inkludere smaksmidler.

Det tilveiebringes videre veterinærpreparater som omfatter minst én aktiv bestanddel, som definert ovenfor, sammen med en veterinærmedisinsk bærer for bestanddelen.

Veterinærmedisinske bærere er materialer som er anvendelige for formålet å administrere preparatet og kan være faste, flytende eller gassformige materialer som ellers er inerte eller akseptable i veterinærteknikken, og som er forenlige med den aktive bestanddel. Disse veterinærpreparater kan administreres oralt, parenteralt eller på enhver annen ønsket måte.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan anvendes for å tilveiebringe farmasøytiske formuleringer med kontrollert frigivelse som inneholder som aktiv bestanddel én eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen ("kontrollert frigivelse-formuleringer"), hvori frigivelsen av den aktive bestanddel kontrolleres og reguleres for å tillate mindre hyppig dosering eller for å forbedre den farmakokinetiske eller toksisitetsprofilen for en gitt aktiv bestanddel.

En effektiv dose aktiv bestanddel avhenger i det minste av hvilken type tilstand som behandles, toksisitet, hvorvidt forbindelsen anvendes profylaktisk (lavere doser) eller mot en aktiv influensainfeksjon, utleveringsmetoden og den farmasøytiske formulering, og vil bestemmes av klinikeren ved anvendelse av konvensjonelle dosereguleringsundersøkelser. Den kan forventes å være fra ca. 0,0001 til 100 mg/kg kroppsvekt pr. dag, typisk fra ca. 0,01 til 10 mg/kg kroppsvekt pr. dag, mer typisk fra ca. 0,01 til 5 mg/kg kroppsvekt pr. dag, mer typisk fra ca. 0,05 til 0,5 mg/kg kroppsvekt pr. dag. For inhalering vil f.eks. den daglige aktuelle dose for et voksent menneske med kroppsvekt på ca. 70 kg variere fra 1 mg til 1000 mg, fortrinnsvis mellom 5 mg og 500 mg, og kan foreligge i form av enkle eller flere doser.

Aktive bestanddeler ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes også i kombinasjon med andre aktive bestanddeler. Slike kombinasjoner utvelges basert på tilstanden som skal behandles, kryssreaktiviteter mellom bestanddeler og kombinasjonens farmasøytiske egenskaper. Ved f.eks. behandling av virusinfeksjoner i respirasjonssystemet, spesielt influensa-infeksjon, kombineres preparatene ifølge oppfinnelsen med antiviral midler (slik som amantidin, rimantadin og ribavirin), mukolytiske midler, slimdrivende midler, bronkialdilatatorer,

antibiotika, antipyretiske midler eller analgetiske midler. Vanligvis administreres antibiotika, antipyretiske midler og analgetiske midler sammen med forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

5

Metabolitter av forbindelsene ifølge oppfinnelsen

Metabolske produkter *in vivo* av forbindelsene beskrevet heri kan f.eks. resultere fra oksidasjon, reduksjon, hydrolyse, amidering, forestring og lignende av den administrerte forbindelse, primært på grunn av enzymatiske prosesser. Forbindelser kan produseres ved hjelp av en prosess som omfatter at en forbindelse ifølge oppfinnelsen bringes i kontakt med et pattedyr i en tilstrekkelig tidsperiode til å danne et metabolsk produkt derav. Slike produkter identifiseres typisk ved å preparere en radiomerket (f.eks. C^{14} eller H^3) forbindelse ifølge oppfinnelsen, administrere denne parenteralt i en påvisbar dose (f.eks. mer enn 0,5 mg/kg) til et dyr, slik som en rotte, en mus, et marsvin, en ape eller et menneske, det tillates tilstrekkelig tid til at metabolisme kan foregå (typisk fra ca. 30 sekunder til 30 timer) og isolering av forbindelsens omdannelsesprodukter fra urin, blod eller andre biologiske prøver. Disse produkter kan lett isoleres fordi de er merket (andre isoleres ved anvendelse av antistoffer som er i stand til å binde epitoper som er gjenværende i metabolitten). Metabolittstrukturene bestemmes på konvensjonell måte, f.eks. ved hjelp av MS- eller NMR-analyse. Analyse av metabolitter utføres generelt på samme måte som konvensjonelle medisinetabolismeundersøkelser velkjente for fagfolk. Omdannelsesproduktene, så lenge de ikke ellers finnes *in vivo*, er anvendelige ved diagnostiske analyser for terapeutisk dosering av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, selv om de ikke besitter noen inhibitorisk neuraminidaseaktivitet i seg selv.

35

Ytterligere anvendelser av forbindelsene ifølge oppfinnelsen

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen, eller de biologisk aktive stoffer produsert av disse forbindelser ved hydrolyse eller metabolisme *in vivo*, anvendes som immunogener eller for

konjugasjon til proteiner, hvorved de tjener som komponenter av immunogene preparater for å fremstille antistoffer som er i stand til å bindes spesifikt til proteinet, til forbindelsene eller til deres metabolske produkter som beholder immunologisk gjenkjente epitoper (steder for antistoffbinding). De immunogene preparater er derfor anvendelige som mellomprodukter ved fremstilling av antistoffer for anvendelse ved diagnostikk, kvalitetskontroll eller lignende, eller i analyser rettet på forbindelsene eller deres nye metabolske produkter. Forbindelsene er anvendelige for frembringelse av antistoffer mot ellers ikke-immunogene polypeptider ved at forbindelsene tjener som haptenseter som stimulerer en immunrespons som kryssreagerer med det umodifiserte, konjugerte protein.

Hydrolyseproduktene av interesse inkluderer produkter fra hydrolysen av de beskyttede sure og basiske grupper diskutert ovenfor. Som anført ovenfor, er de sure eller basiske amider som omfatter immunogene polypeptider, slik som albumin eller "keyhole limpet"-hemocyanin, generelt anvendelige som immunogener. De metabolske produkter beskrevet ovenfor kan bibeholde en betydelig grad av immunologisk kryssreaktivitet med forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Antistoffene vil således være i stand til å bindes til de ubeskyttede forbindelser ifølge oppfinnelsen, uten å bindes til de beskyttede forbindelser; alternativt vil de metabolske produkter være i stand til å bindes til de beskyttede forbindelser og/eller metabolittproduktene uten å bindes til de beskyttede forbindelser ifølge oppfinnelsen, eller de vil være i stand til å bindes spesifikt til enhver av disse eller alle tre. Antistoffene vil fortrinnsvis ikke i betydelig grad kryssreagere med naturlig forekommende materialer. Betydelig kryssreaktivitet er reaktivitet under spesifikke analysebetingelser for spesifikke analytter som er tilstrekkelig til å forstyrre analyseresultatene.

Immunogenene inneholder forbindelsen ifølge oppfinnelsen som oppviser den ønskede epitop i assosiasjon med et immunogent materiale. Innenfor rammen av oppfinnelsen betyr en slik assosiasjon kovalent binding for å danne et immunogen-konjugat (når anvendelig) eller en blanding av ikke-kovalent

bundne materialer, eller en kombinasjon av disse. Immunogene stoffer inkluderer adjuvanser, slik som Freund's adjuvans, immunogene proteiner som virus-, bakterie-, gjær-, plante- og dyrepolypeptider, spesielt "keyhole limpet"-hemocyanin, serumalbumin, bovint tyroglobulin eller soyabønnetrypsin-inhibitor og immunogene polysakkarider. Forbindelsen som har strukturen til den ønskede epitop, blir typisk kovalent konjugert til et immunogent polypeptid eller polysakkarid ved anvendelse av et polyfunksjonelt (vanligvis bifunksjonelt) kryssbindingsmiddel. Fremgangsmåter for fremstilling av haptimmunogener er konvensjonelle per se, og enhver av de tidligere anvendte metoder for konjugasjon av haptener til immunogene polypeptider eller lignende anvendes passende også her, idet de funksjonelle grupper på forløperne eller de hydrolytiske produkter som er tilgjengelige for kryssbinding og sannsynligheten for produksjon av antistoffer som er spesifikke for den aktuelle epitop, i motsetning til det immunogene materialet, tas hensyn til.

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

Konjugatene fremstilles på konvensjonell måte. Tverrbindingsmidlene N-hydroksysuccinimid, ravsyreanhydrid eller $\text{alkN}=\text{C}=\text{Nalk}$, er f.eks. anvendelige ved fremstilling av konjugatene ifølge oppfinnelsen. Konjugatene omfatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen festet ved hjelp av en binding eller en bindingsgruppe på 1-100, typisk 1-25, mer typisk 1-10 karbonatomer, til det immunogene materialet. Konjugatene separeres fra startmaterialer og biprodukter ved anvendelse av kromatografi eller lignende, og de blir deretter sterilfiltrert og lagret i ampuller.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er f.eks. kryssbundet gjennom enhver eller flere av de følgende grupper: en hydroksylgruppe i U_1 ; en karboksylgruppe i E_1 ; et karbonatom i U_1 , E_1 , G_1 eller T_1 som erstatning for H; og en amingruppe i G_1 . Inkludert i slike forbindelser er amider av polypeptider, hvor polypeptidet tjener som en ovenfor beskrevet R_{6c} - eller R_{6b} -gruppe.

Dyr blir typisk immunisert mot de immunogene konjugater eller derivater og antiserer, eller monoklonale antistoffer fremstilles på konvensjonell måte.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er anvendelige for
 5 å opprettholde den strukturelle integritet av glykoproteiner i rekombinant cellekultur, dvs. at de tilsettes til fermenteringer hvori glykoproteiner produseres for gjenvinning, for å inhibere neuraminidasekatalysert spalting av de ønskede glykoproteiner. Dette har spesiell verdi ved den rekombinante
 10 syntese av proteiner i heterologe vertsceller som ufordelaktig kan nedbryte karbohydratdelen av proteinet som syntetiseres.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er polyfunksjonelle. Som sådanne representerer de en unik klasse av monomerer for syntese av polymerer. Som eksempel, og ikke begrensning,
 15 inkluderer polymerene fremstilt fra forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse polyamider og polyestere.

De foreliggende forbindelser anvendes som monomerer for å gi tilgang til polymerer med unike verserende funksjonaliteter. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er anvendelige i
 20 homopolymerer eller som komonomerer med monomerer som ikke faller innenfor rammen for oppfinnelsen. Homopolymerer av forbindelsene ifølge oppfinnelsen vil være anvendelige som kationebyttermidler (polyestere eller polyamider) ved fremstilling av molekyllærsiler (polyamider), tekstiler, fibrer,
 25 filmer, formede artikler og lignende, hvor syrefunksjonaliteten E_1 f.eks. er forestret til en hydroksylgruppe i U_1 , hvorved den basiske gruppe G_1 er i stand til å binde slike syrefunksjonaliteter som finnes i polypeptider som ønskes rensset. Polyamider fremstilles ved kryssbinding av E_1 og G_1 med
 30 U_1 , idet den tilstøtende del av ringen forblir fri for å virke som en hydrofil eller hydrofob affinitetsgruppe, avhengig av utvelgelsen av U_1 -gruppen. Fremstillingen av disse polymerer fra forbindelsene ifølge oppfinnelsen er konvensjonell per se.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er også anvendelige
 35 som en unik klasse av polyfunksjonelle, overflateaktive midler. Spesielt når U_1 ikke inneholder en hydrofil substituent og er f.eks. alkyl eller alkoksy, har forbindelsene egenskapene som bifunksjonelle, overflateaktive midler. Som

sådanne har de anvendelige overflateaktive, overflatebeleggende, emulsjonsmodifiserende, reologimodifiserende og overflatefuktende egenskaper.

Som polyfunksjonelle forbindelser med definert geometri og inneholdende samtidig polare og ikke-polare komponenter, er forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendelige som en unik klasse av faseoverføringsmidler. Som eksempel, og ikke begrensning, er forbindelsene ifølge oppfinnelsen anvendelige ved faseoverføringskatalyse og væske/væske-ioneekstraksjon (LIX).

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen inneholder eventuelt asymmetriske karbonatomer i grupper U_1 , E_1 , G_1 og T_1 . Som sådanne er de en unik klasse av kirale hjelpemidler for anvendelse ved syntese eller oppløsning av andre, optisk aktive materialer. En racemisk blanding av karboksylsyrer kan f.eks. oppløses i dens inneholdte enantiomerer ved: 1) dannelsen av en blanding av diastereomere estere eller amider med en forbindelse ifølge oppfinnelsen, hvori U_1 er en asymmetrisk hydroksyalkan- eller aminoalkangruppe; 2) atskillelse av diastereomerene; og 3) hydrolysering av esterstrukturen. Racemiske alkoholer atskilles ved esterdannelse med en syregruppe på E_1 . En slik metode kan dessuten anvendes for å oppløse selve forbindelsene ifølge oppfinnelsen dersom optisk aktive syrer eller alkoholer anvendes i stedet for racemiske startmaterialer.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er anvendelige som linkere eller "spacere" ved fremstilling av affinitetsabsorpsjonsmatriser, immobiliserte enzymer for prosesskontroll eller immunanalyse-reagenser. Forbindelsene heri inneholder mange forskjellige funksjonelle grupper som er egnet som seter for kryssbinding av ønskede stoffer. Det er f.eks. konvensjonelt å binde affinitetsreagenser, slik som hormoner, peptider, anti-stoffer, legemidler og lignende, til uoppløselige substrater. Disse uoppløste reagenser anvendes på kjent måte for å absorbere bindingspartnere til affinitetsreagensene fra produserte preparater, diagnostiske prøver og andre urene blandinger. På lignende måte anvendes immobiliserte enzymer for å utføre katalytiske omdannelser med enkel gjenvinning av enzym. Bi-

funksjonelle forbindelser er vanlig anvendt for å binde analytter til påvisbare grupper ved fremstilling av diagnostiske reagenser.

Mange funksjonelle grupper i forbindelsene ifølge
 5 oppfinnelsen er egnet for anvendelse ved kryssbinding. Karboksylsyren eller fosfonsyren i gruppe E₁ anvendes f.eks. for å danne estere av alkoholer eller amider med aminer i reagenset som skal kryssbindes. G₁-setene substituert med OH, NHR₁, SH, azido (som reduseres til amino hvis ønskelig før
 10 kryssbinding), CN, NO₂, amino, guanidino, halogen og lignende er egnede seter. Egned beskyttelse av reaktive grupper vil benyttes hvor nødvendig under sammensetning av det tverrbundne reagens for å forhindre polymerisering av den bifunksjonelle forbindelse ifølge oppfinnelsen. Generelt benyttes forbindel-
 15 sene her ved å binde dem gjennom karboksylsyre eller fosfonsyre til hydroksyl- eller aminogruppene på den første bindingspartner, etterfulgt av kovalent binding til den andre bindingspartner gjennom en T₁- eller G₁-gruppe. En første bind-
 20 ingspartner, slik som et steroidhormon, forestres f.eks. til karboksylsyren i en forbindelse ifølge oppfinnelsen, og deretter kryssbindes dette konjugat gjennom et G₁-hydroksyl til cyanogenbromidaktivert Sepharose, hvorved det oppnås immobilisert steroid. Andre kjemier for konjugasjon er velkjente. Se f.eks. Maggio, Enzyme-Immunoassay (CRC, 1988, s. 71-135),
 25 og referanser anført deri.

Som anført ovenfor, er de terapeutisk anvendelige forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse, hvori W₁- eller G₁-karboksyl-, -hydroksyl- eller -aminogruppene er beskyttet, anvendelige som orale former eller former med vedvarende fri-
 30 givelse. Ved disse anvendelser fjernes beskyttelsesgruppen *in vivo*, f.eks. hydrolyseres eller oksideres, for å gi den frie karboksyl-, amino- eller hydroksylgruppe. Egnede estere eller amider for denne bruk utvelges basert på substratspesifisiteten til esteraser og/eller karboksypeptidaser som forventes
 35 å finnes i cellene hvor forløperhydrolyse er ønsket. I den grad at spesifisiteten til disse enzymer er ukjent, vil et flertall av forbindelsene ifølge oppfinnelsen screenes inntil den ønskede substratspesifisitet er funnet. Dette vil fremgå

av tilsynekomsten av fri forbindelse eller antiviralaktivitet. Fra amider eller estere ifølge oppfinnelsen blir det vanligvis utvalgt en forbindelse som (i) ikke blir hydrolysert, eller som hydrolyseres forholdsvis langsomt, i den øvre tarm, (ii) er tarm- og cellepermeabel og (iii) hydrolyseres i cellecytoplasmaet og/eller den systemiske sirkulasjon. Screeningsanalyser anvender fortrinnsvis celler fra spesielle vev som er mottakelige for influensainfeksjon, f.eks. slimhinnene i bronkopulmonalsystemet. Analyser kjent i teknikken er egnet for bestemmelse av *in vivo*-biotilgjengelighet, inkludert analyser for tarmhulromsstabilitet, cellepermeabilitet, leverhomogenatstabilitet og plasmastabilitet. Selv om ester-, amid- eller andre beskyttede derivater ikke omdannes *in vivo* til de frie karboksyl-, amino- eller hydroksylgrupper, forblir de imidlertid anvendelige som kjemiske mellomprodukter.

Eksempelvis fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen fremstilles ved hjelp av de anvendelige teknikker i organisk syntese. Mange slike teknikker er velkjente. Mange av de kjente teknikker er imidlertid beskrevet i detalj i Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, New York), vol. 1, Ian T. Harrison og Shuyen Harrison, 1971; vol. 2, Ian T. Harrison og Shuyen Harrison, 1974; vol. 3, Louis S. Hegedus og Leroy Wade, 1977; vol. 4, Leroy G. Wade jr., 1980; vol. 5, Leroy G. Wade jr., 1984; og vol. 6, Michael B. Smith; samt March, J., Advanced Organic Chemistry, 3. utg. (John Wiley & Sons, New York, 1985), "Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. In 9 Volumes", Barry M. Trost, Editor-in-Chief (Pergamon Press, New York, 1993-utgave).

Et antall eksemplene fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er oppført nedenfor. Disse fremgangsmåter er ment å illustrere de typiske trekk ved slike fremstillinger og er ikke ment å begrense rammen for anvendelige fremgangsmåter.

Reaksjonsbetingelser som temperatur, reaksjonstid, løsningsmidler, opparbeidelsesprosedyrer og lignende vil generelt være de vanlige i teknikken for den spesielle reaksjon som skal utføres. Det anførte referansematerialet, sammen med materialet anført deri, inneholder detaljerte beskrivelser av slike betingelser. Typisk vil temperaturene være -100 °C til 200 °C, løsningsmidler vil være aprotiske eller protiske, og reaksjonstider vil være 10 sekunder til 10 dager. Opparbeidelse består typisk av inaktivering av eventuelle ureagerte reagenser, etterfulgt av fordeling mellom et vann-/organisk lag-system (ekstraksjon) og atskillelse av laget som inneholder produktet.

Oksidasjons- og reduksjonsreaksjoner utføres typisk ved temperaturer nær romtemperatur (ca. 20 °C), skjønt for metallhydridreduksjoner reduseres temperaturen ofte til 0 °C til -100 °C, løsningsmidler er typisk aprotiske for reduksjoner og kan være enten protiske eller aprotiske for oksidasjoner. Reaksjonstider justeres for å oppnå ønskede omdannelser.

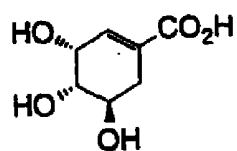
Kondensasjonsreaksjoner utføres typisk ved temperaturer nær romtemperatur, skjønt for ikke-ekvilibrerende, kinetisk kontrollerte kondensasjoner er reduserte temperaturer (0 °C til -100 °C) også vanlige. Løsningsmidler kan være enten protiske (vanlige ved ekvilibreringsreaksjoner) eller aprotiske (vanlige ved kinetisk kontrollerte reaksjoner).

Standard synteseteknikker, slik som azeotrop fjerning av reaksjonsbiprodukter og anvendelse av vannfrie reaksjonsbetingelser (f.eks. omgivelser av inert gass), er vanlige i teknikken og vil anvendes når det er passende.

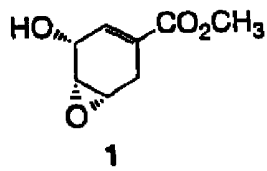
En eksempelvis fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er vist i skjema 1 nedenfor. En detaljert beskrivelse av fremgangsmåtene finnes i den eksperimentelle del i det etterfølgende.

Skjema 1

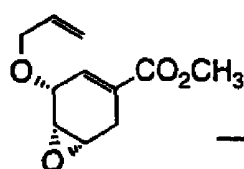
5



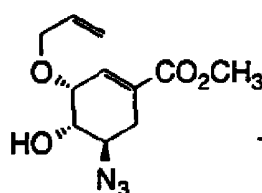
shikiminsyre



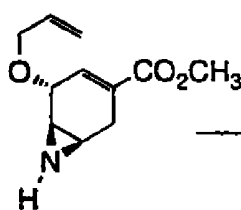
1



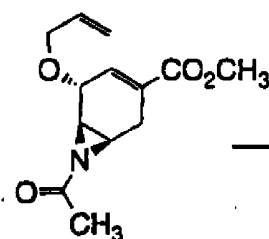
2



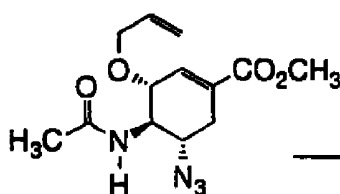
3



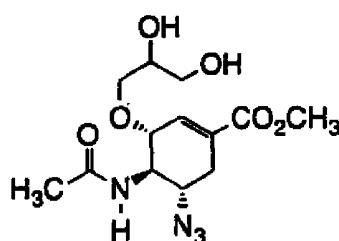
4



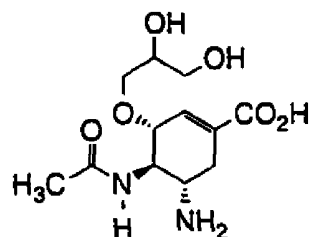
5



6



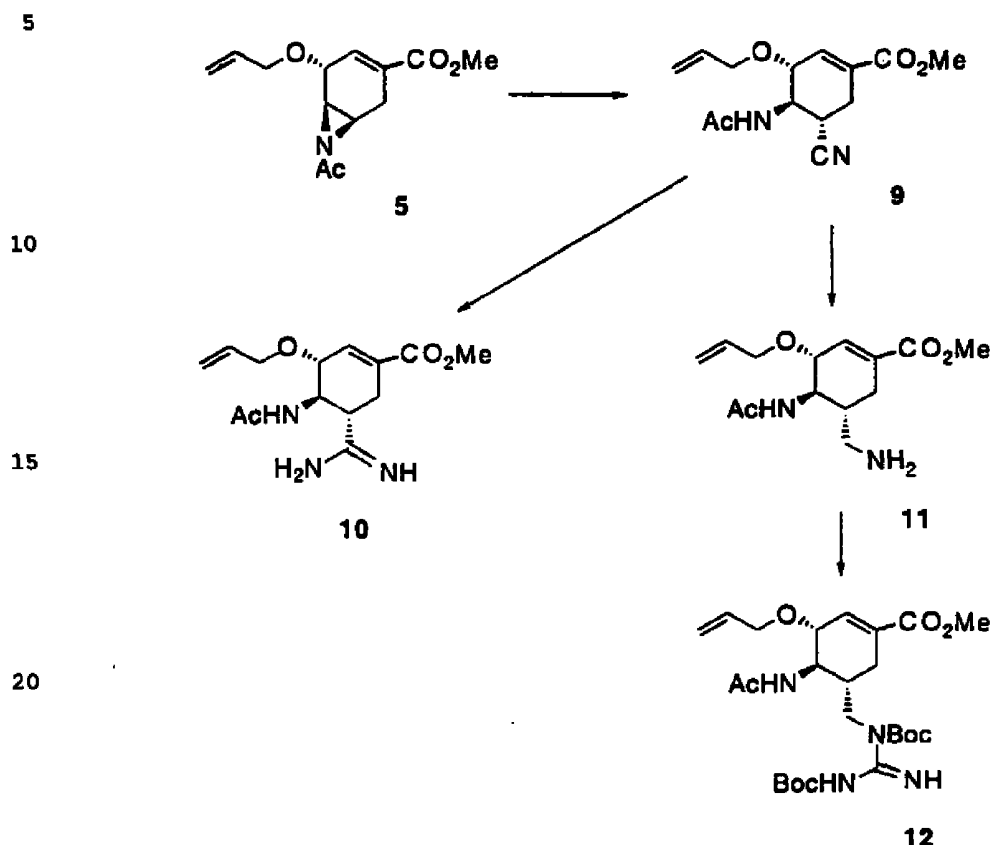
7



8

Modifikasjoner av skjema 1 for å danne ytterligere utførelsesformer er vist i skjemaer 2-4.

Skjema 2



Skjema 2

Aziridin **5** omdannes til aminonitril **9** ved hjelp av $\text{Yb}(\text{CN})_3$ -katalysert addisjon av TMSCN i overensstemmelse med prosedyren ifølge Utimoto og medarbeidere, Tetrahedron Lett., 31:6379 (1990).

Omdannelse av nitril **9** til det tilsvarende amidin **10** oppnås ved anvendelse av en standard tretrinnssekvens: i) H_2S ; ii) CH_3I ; iii) NH_4OAc . En typisk omdannelse finnes i J. Med. Chem., 36:1811 (1993).

Nitril **9** omdannes til aminometylforbindelse **11** ved reduksjon ved anvendelse av enhver av de tilgjengelige metoder funnet i Modern Synthetic Reactions, 2. utg., H.O. House, Benjamin/Cummings Publishing Co., 1972.

Aminometylforbindelse **11** omdannes til den bis-Boc-

beskyttede guanidinforbindelse 12 ved behandling av 11 med N,N'-bis-Boc-1H-pyrazol-1-karboksamidin i overensstemmelse med metoden funnet i Tetrahedron Lett., 36:299 (1995).

5

Skjema 3

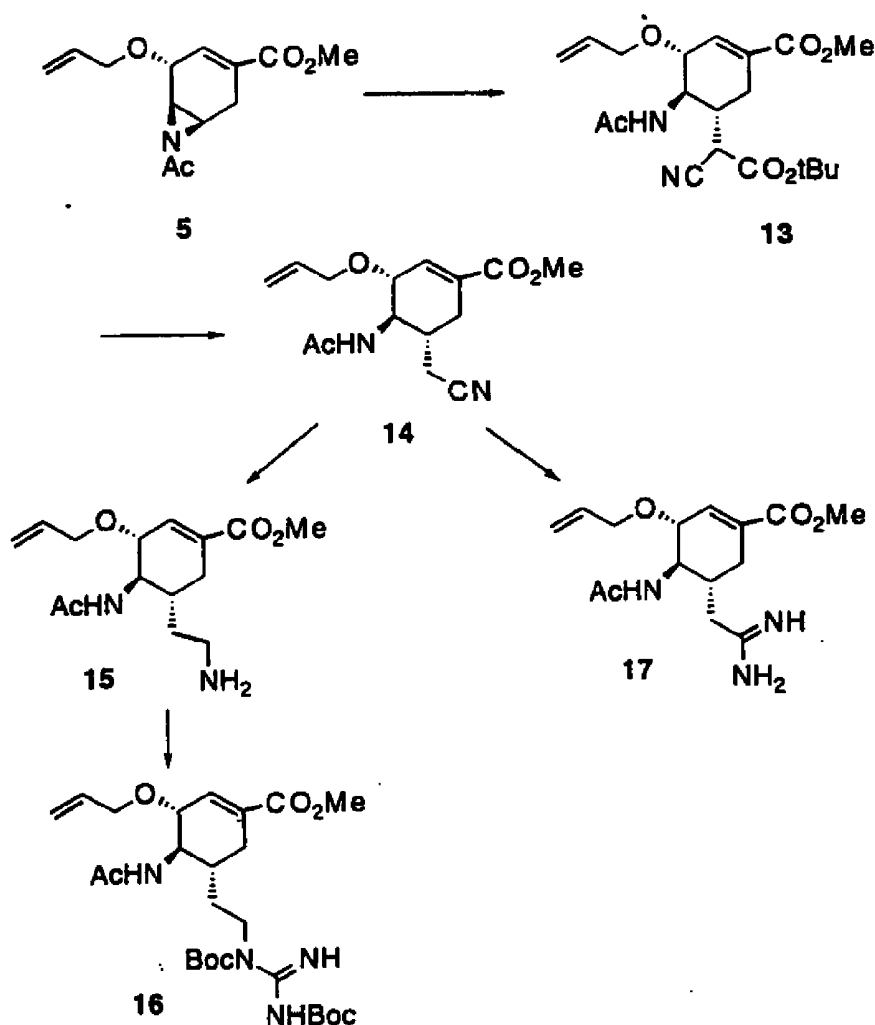
10

15

20

25

30

Skjema 3

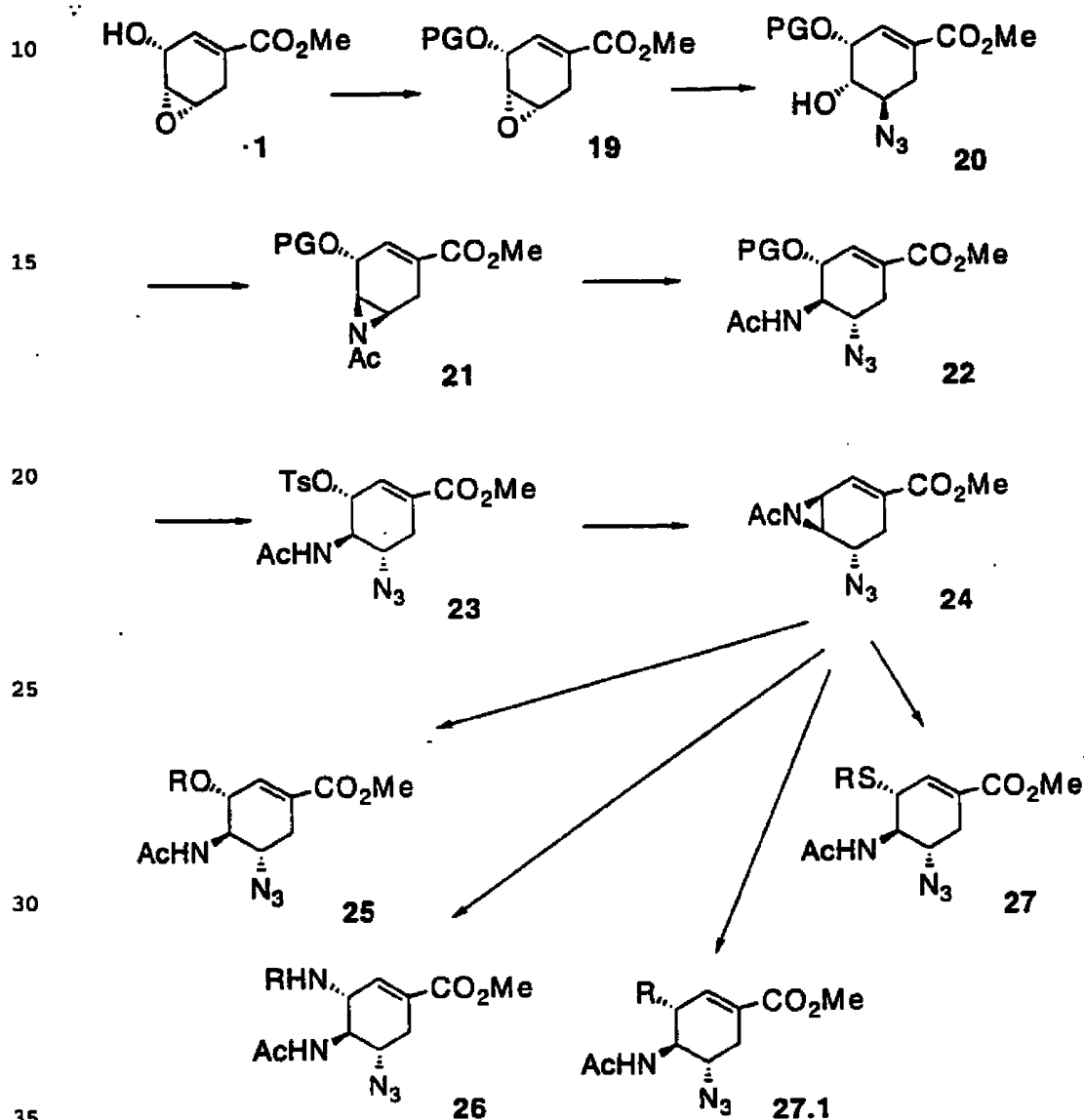
Aziridin 5 åpnes med en α -cyaneddiksyre-t-butylester for å gi 13. Aziridinåpninger av denne typen finnes i Tetrahedron Lett., 23:5021 (1982). Selektiv hydrolyse av t-butylesterkomponenten under sure betingelser, etterfulgt av dekarboksylering, gir nitril 14.

Reduksjon av 14 til aminoetylderivat 15 oppnås på samme måte som omdannelsen av 9 til 11. Amin 15 omdannes der-

etter til guanidinderivat 16 med N,N'-bis-Boc-1H-pyrazol-1-karboksamidin i overensstemmelse med metoden funnet i Tetrahedron Lett., 36:299 (1995).

Nitril 14 omdannes til det tilsvarende amidin 17 ved anvendelse av den samme sekvens beskrevet ovenfor for omdannelse av 9 til 10.

Skjema 4



Skjema 4

Epoksyalkohol 1 beskyttes (PG = beskyttende gruppe) f.eks. med MOMCl. Typiske betingelser finnes i Protective

Groups in Organic Synthesis, 2. utgave, T.W. Greene og P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY, 1991.

Epoksid **19** åpnes med $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ til aminoalkohol **20** i overensstemmelse med prosedyren ifølge Sharpless og medarbeidere, J. Org. Chem., 50:1557 (1985).

Reduksjon av **20** til N-acetylaziridin **21** oppnås i en tretrinnssekvens: 1) MsCl /trietylamin; 2) H_2/Pd ; 3) AcCl /pyridin. Slike transformasjoner kan finnes i Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 33:599 (1994).

10 Aziridin **21** omdannes til azidoamid **22** ved åpning med $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$ i DMF ved 65 °C, som beskrevet i J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 801 (1976).

Fjerning av MOM-beskyttelsesgruppen på **22** oppnås ved anvendelse av metodene beskrevet i Protective Groups in
15 Organic Synthesis, 2. utgave, T.W. Greene og P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY, 1991. Den resulterende alkohol omdannes direkte til aziridin **24** med TsCl i pyridin. Slike transformasjoner kan finnes i Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 33:599 (1994).

20 Aziridin **24** omsettes deretter med ROH, RNH_2 , RSH eller en organometallisk forbindelse (metall-R) for å gi de tilsvarende ringåpnede derivater henholdsvis **25**, **26**, **27** og **27.1**. Aziridinåpninger av denne typen finnes i Tetrahedron Lett., 23:5021 (1982), og Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 33:599
25 (1994).

Skjema 5

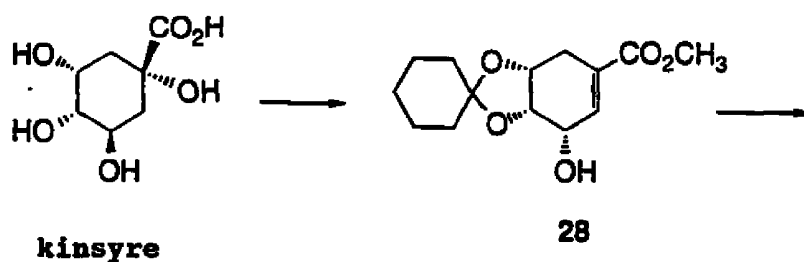
En annen klasse av forbindelser ifølge oppfinnelsen fremstilles ved fremgangsmåten ifølge skjemaene 5a og 5b. Kin-
30 syre omdannes til **28** ved hjelp av fremgangsmåten ifølge Shing, T.K.M. et al., Tetrahedron, 47(26):4571 (1991). Mesylering med MsCl i TEA/ CH_2Cl_2 vil gi **29**, som omsettes med NaN_3 i DMF for å gi **30**. Omsetning av **30** med TFA i CH_2Cl_2 vil gi **31**, som mesyleres med MsCl i TEA/ CH_2Cl_2 for å gi **32**. Reaksjon med tri-
35 fenylfosfin i vann vil gi **33**, som omdannes til **35** ved sekvensiell anvendelse av: 1) $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ i pyridin, 2) NaN_3 i DMF og 3) NaH i THF. Alkylering av **35** med forskjellige, vanlige nukleofile forbindelser i teknikken vil tilveiebringe et antall forbindelser, slik som **36**. Metoder for utforming av

forbindelsene, slik som 36, til andre utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse vil være lignende dem som beskrevet ovenfor.

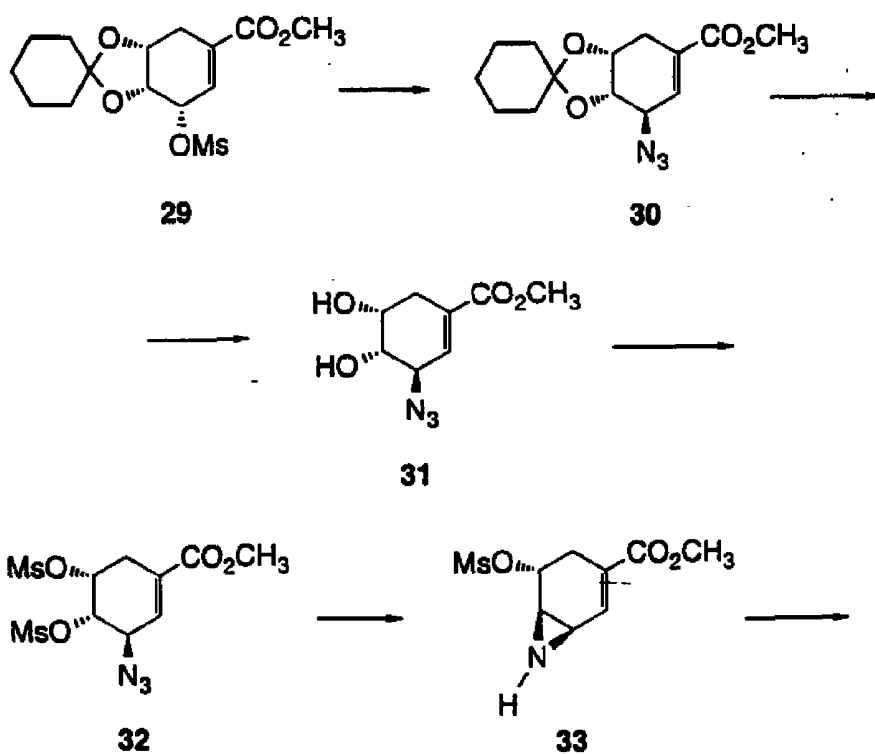
5

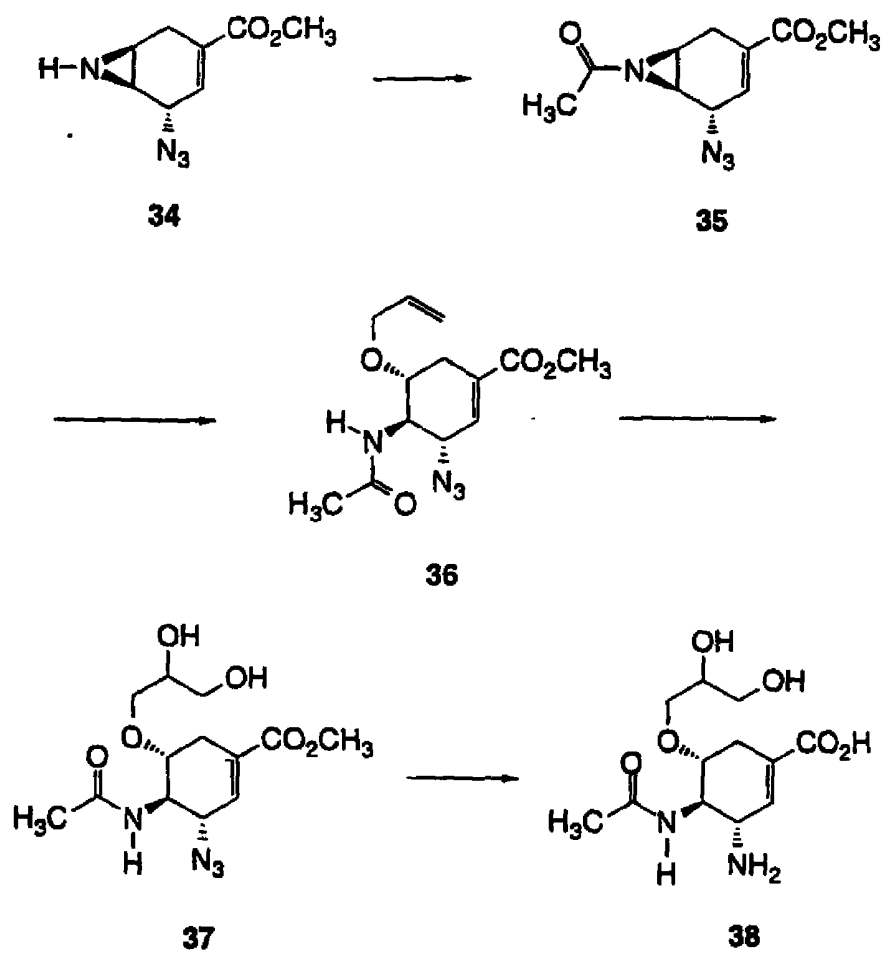
Skjema 5a

10

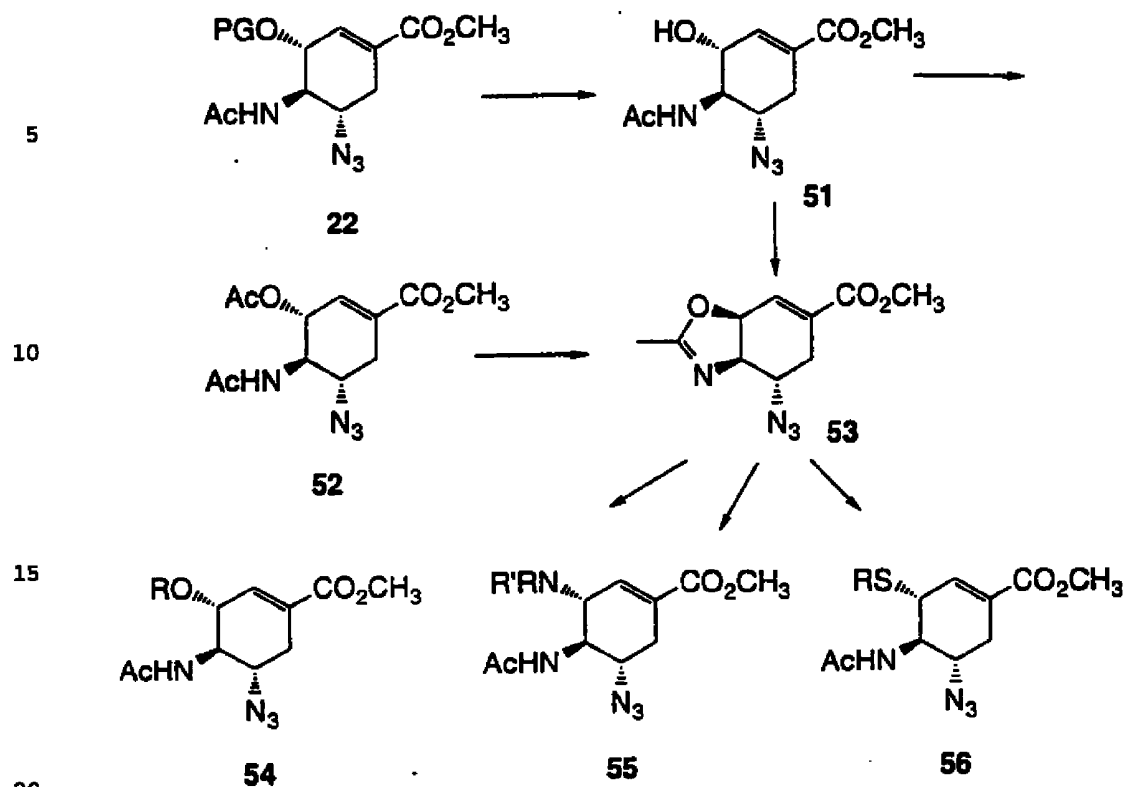


15



Skjema 5b

Skjema 6



Skjema 6

En annen klasse av forbindelser ifølge oppfinnelsen fremstilles ved fremgangsmåten ifølge skjema 6. Beskyttet

25 alkohol **22** (PG = metoksymetyleter) avbeskyttes under standardbetingelser, beskrevet i Protective Groups in Organic Synthesis, 2. utgave, T.W. Greene og P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, NY, 1991. Alkohol **51** omdannes til acetat **52** med eddiksyreanhydrid og pyridin under standardbetingelser.

30 Acetat **52** behandles med TMSOTf eller $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}$ for å gi oksazolin **53**. Slike transformasjoner er beskrevet i henholdsvis Liebigs Ann. Chem., 129 (1991), og Carbohydrate Research, 181 (1993). Alternativt overføres alkohol **51** til oksazolin **53** ved omdannelse til det tilsvarende mesylat eller tosylat **23** og

35 etterfulgt av syklisering til oksazolinet under standardbetingelser, som beskrevet i J. Org. Chem., 50:1126 (1985), og J. Chem. Soc., 1385 (1970). Oksazolin **53** omsettes med ROH, RR'NH eller RSH (hvor R og R' er utvalgt for å overensstemme med definisjonen av W_6 ovenfor) for å tilveiebringe de til-

svarende ringåpnede derivater henholdsvis **54**, **55** og **56**. Slike transformasjoner er beskrevet i J. Org. Chem., 49:4899 (1984), og Chem. Rev., 71:483 (1971).

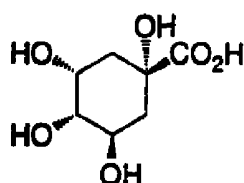
5 Skjemaer 7-35

Andre eksempelvis fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er vist i skjemaene 7-35 nedenfor. En detaljert beskrivelse av metodene finnes i den eksperimentelle del i det etterfølgende.

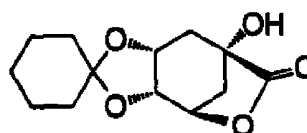
10

Skjema 7a

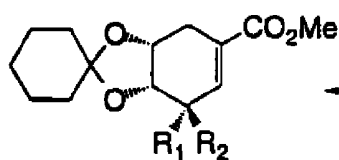
15



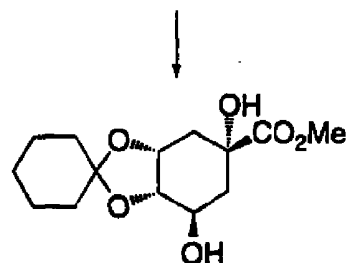
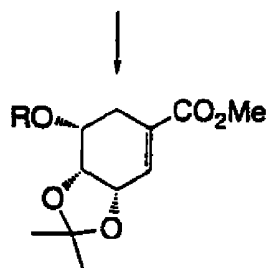
kinsyre

**62**

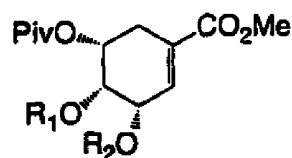
20



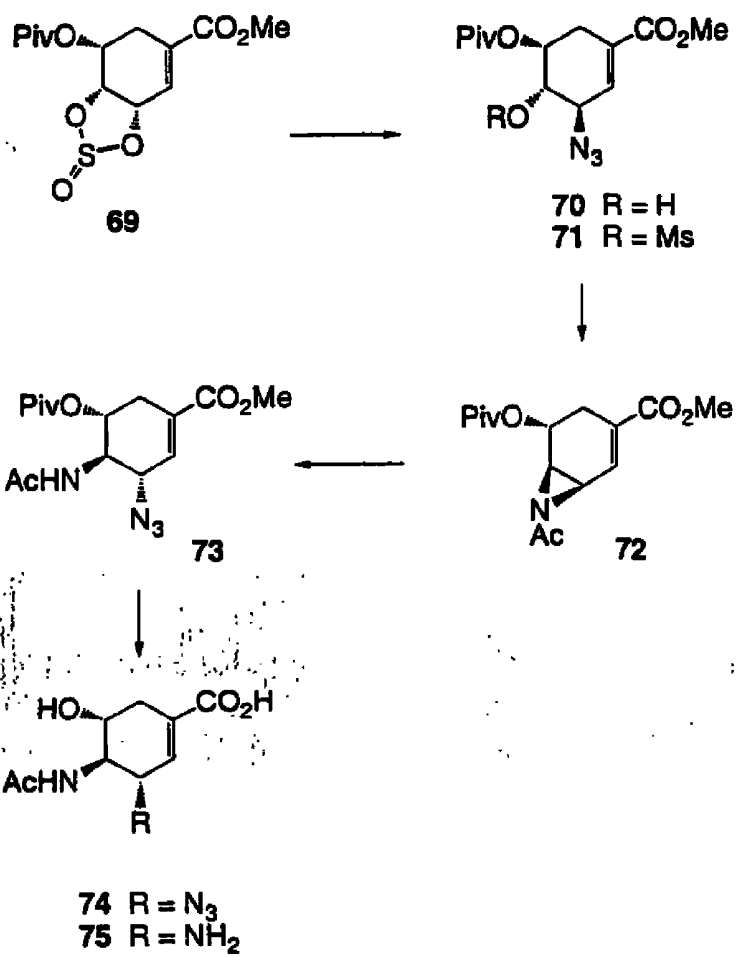
64 $R_1 = R_2 = O$
28 $R_1 = OH, R_2 = H$

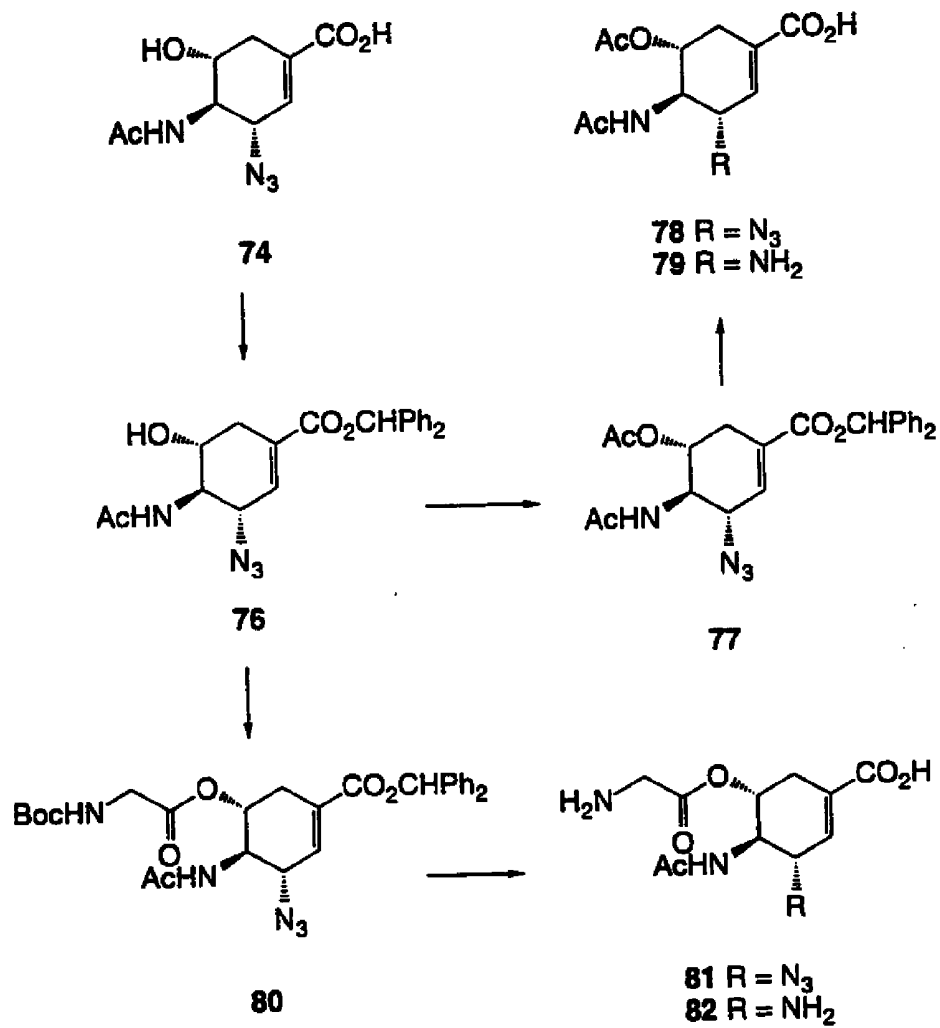
**63**

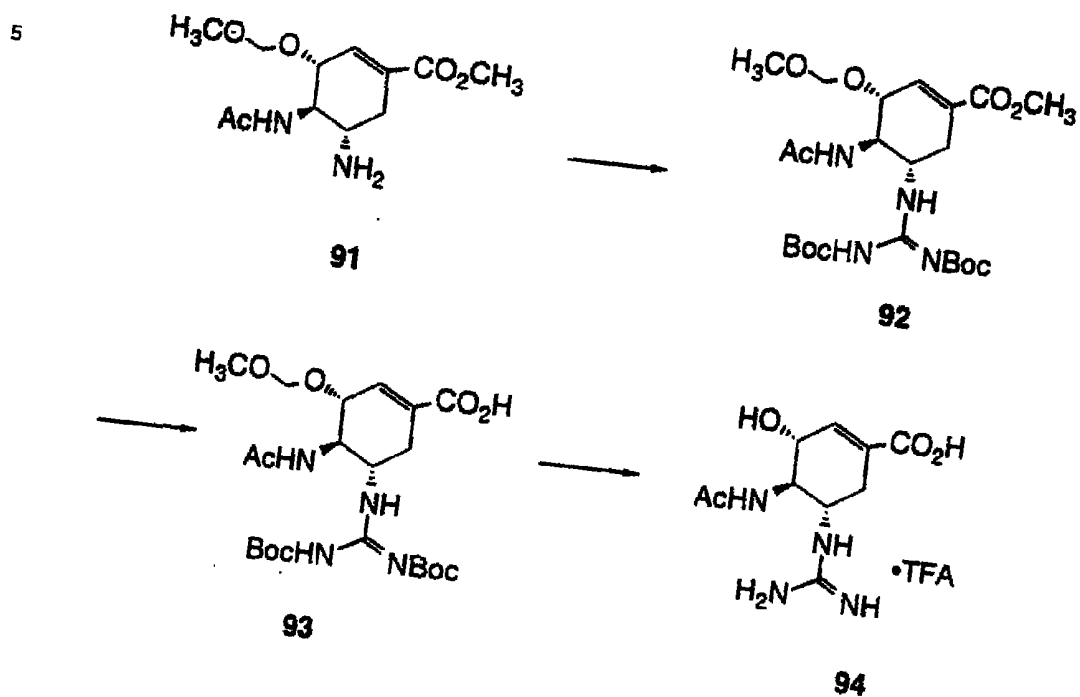
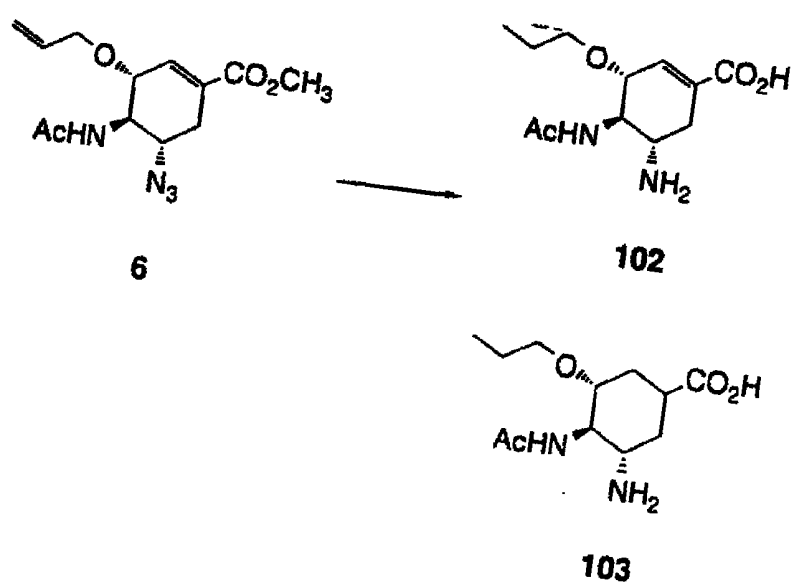
66 $R = H$
67 $R = Piv$

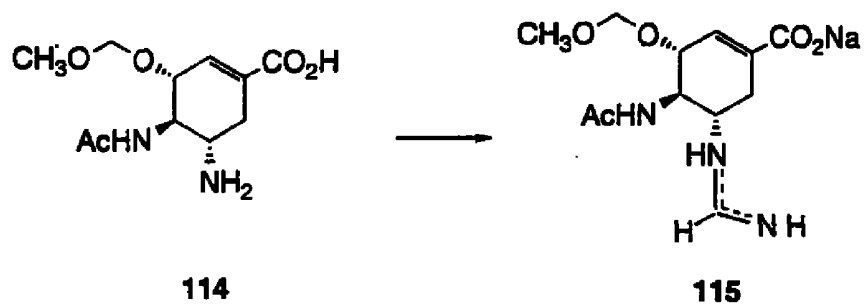


68 $R_1 = R_2 = H$
69 $R_1 + R_2 = -S(O)-$

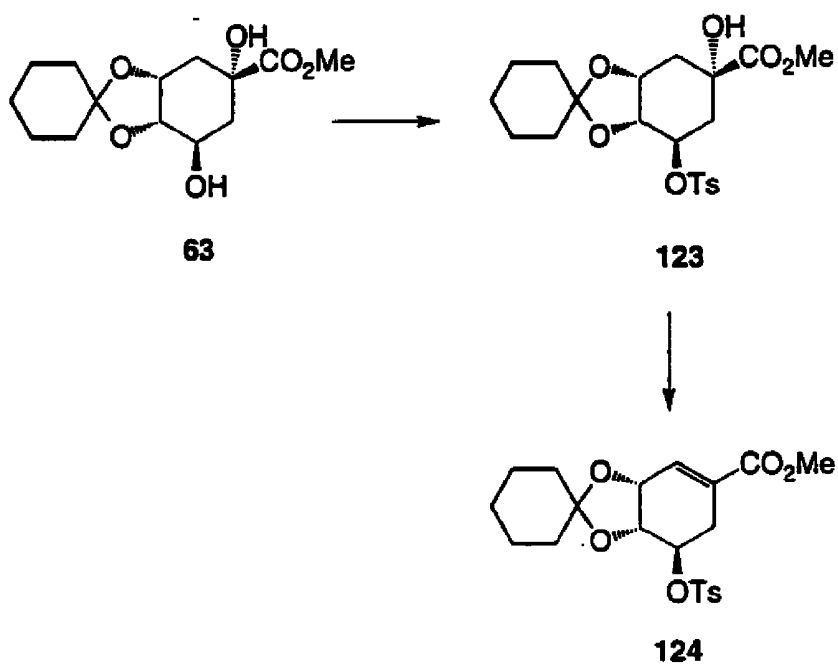
Skjema 7b

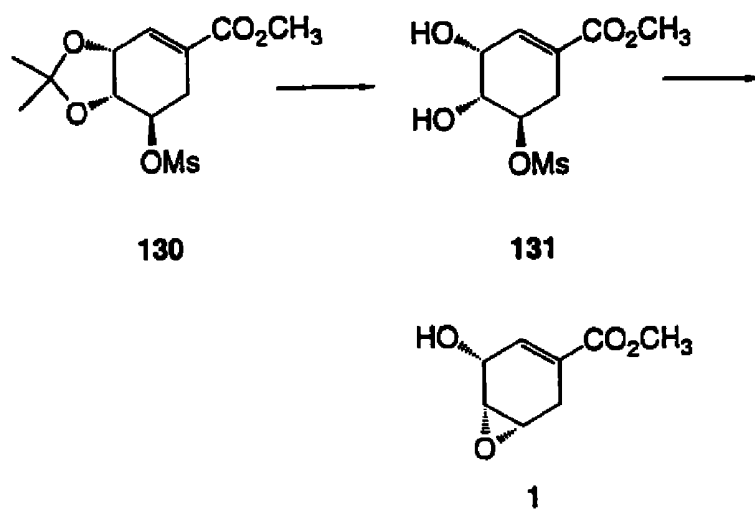
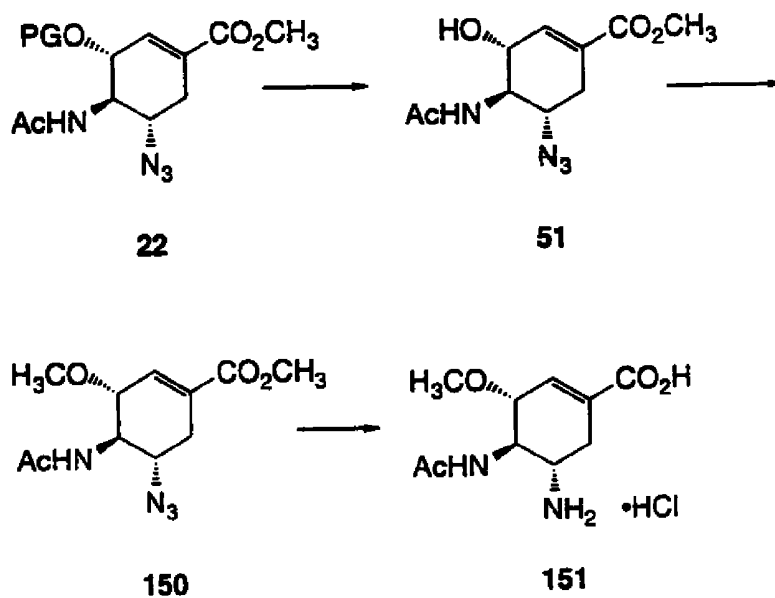
Skjema 7c

Skjema 8Skjema 9

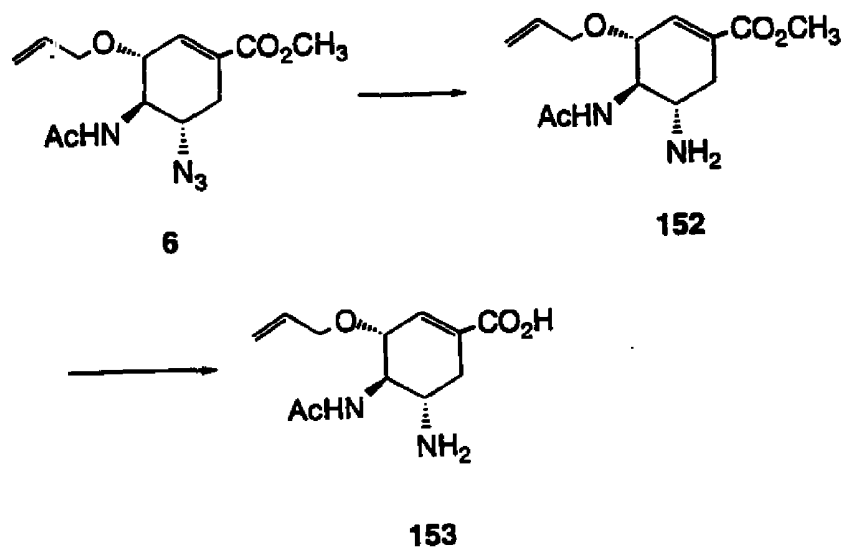
Skjema 10

10

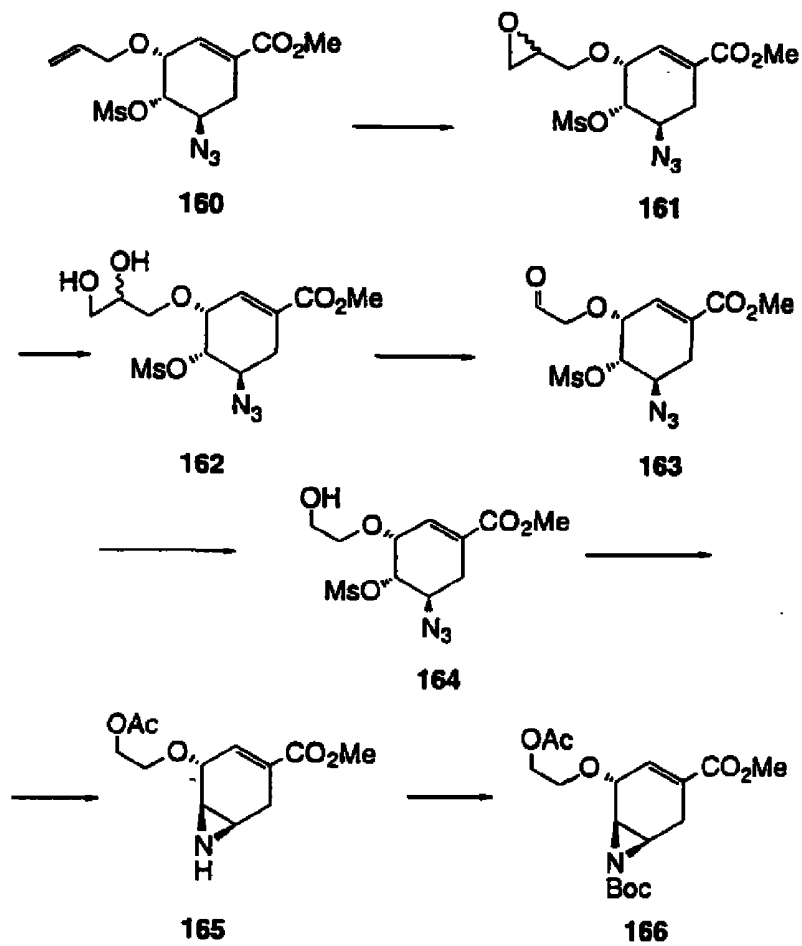
Skjema 11

Skjema 12Skjema 13

Skjema 14

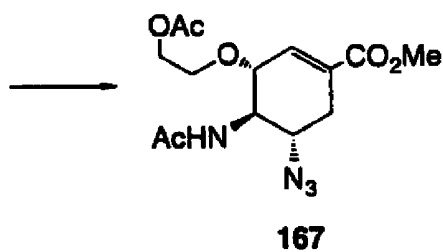


Skjema 15a

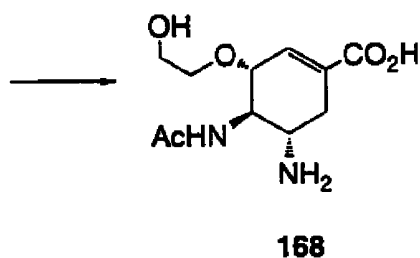


Skjema 15b

5



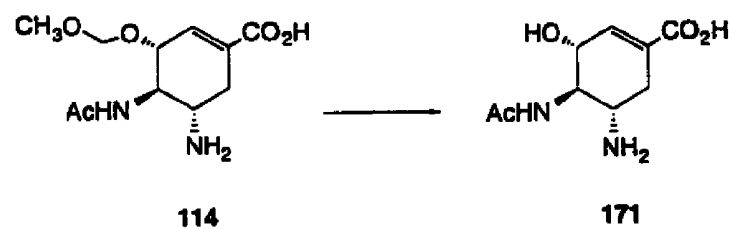
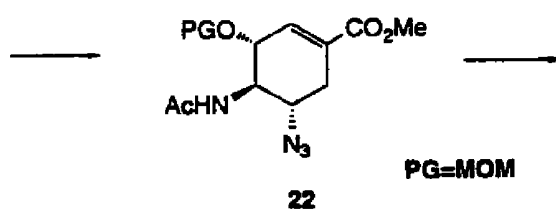
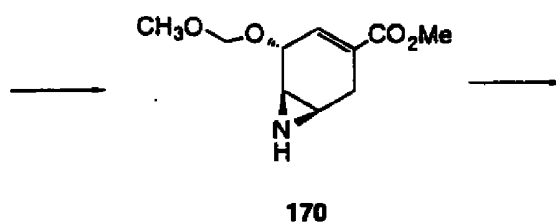
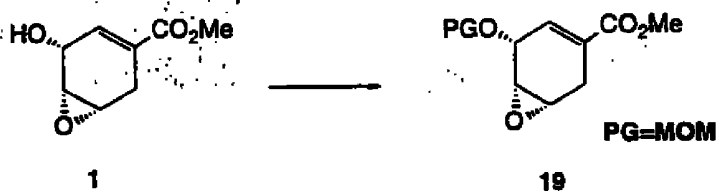
10



15

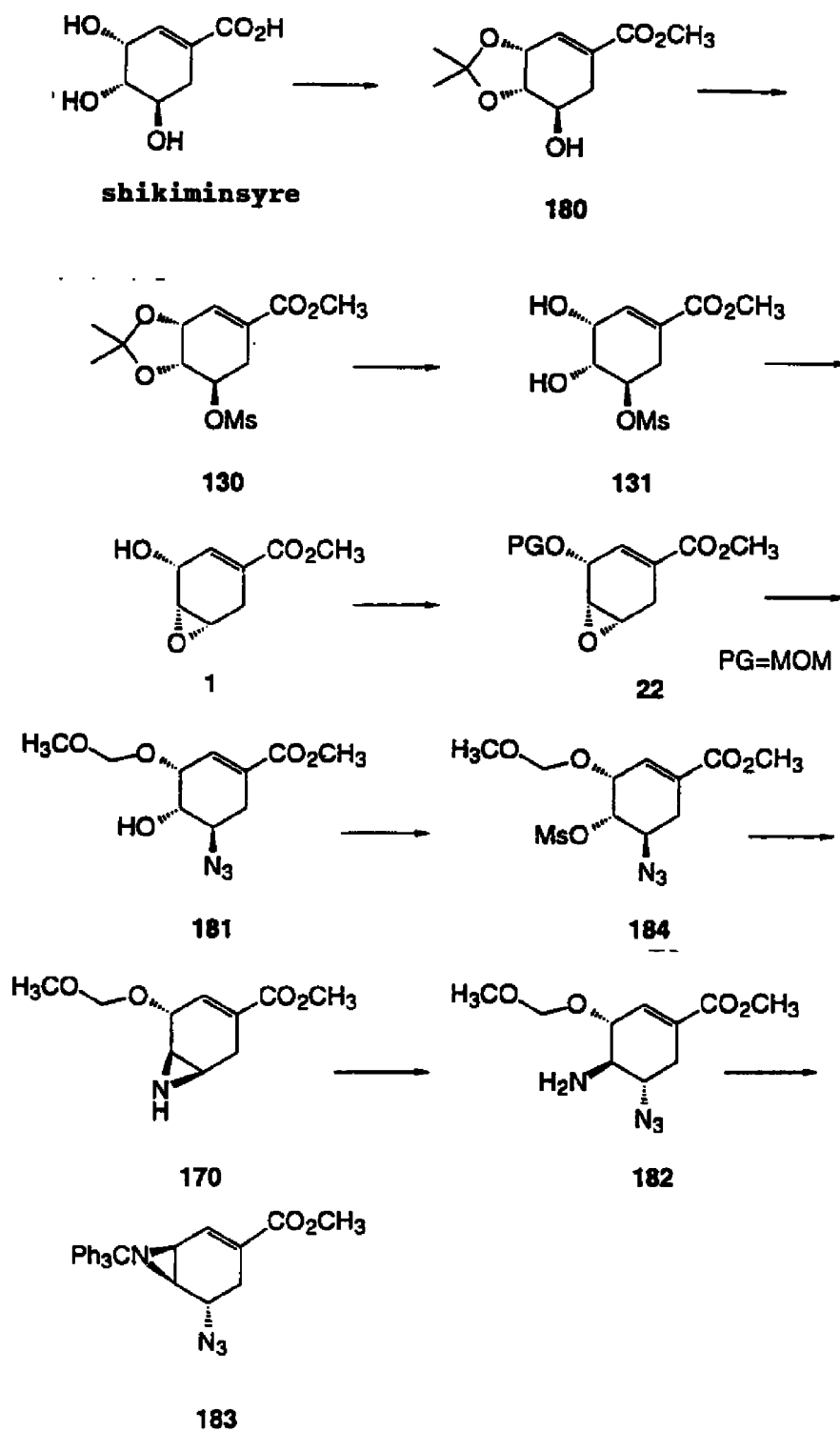
Skjema 16

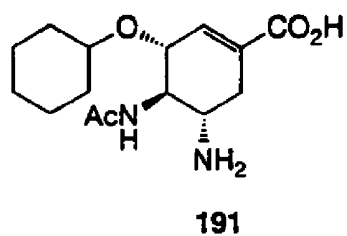
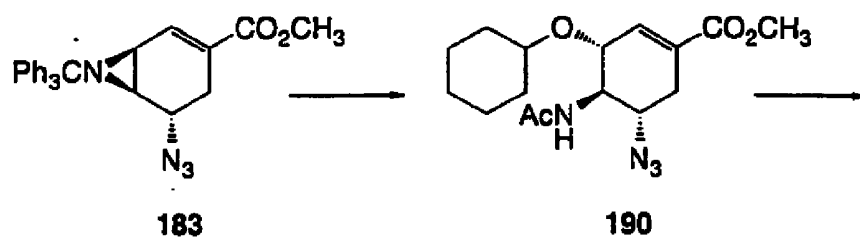
20



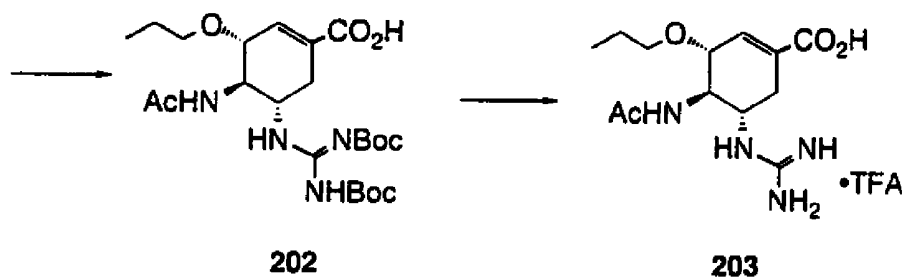
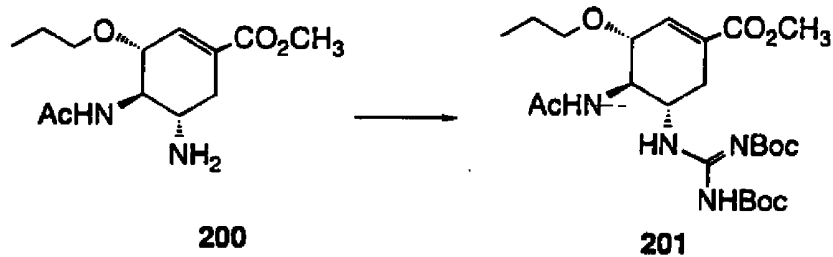
Skjema 17

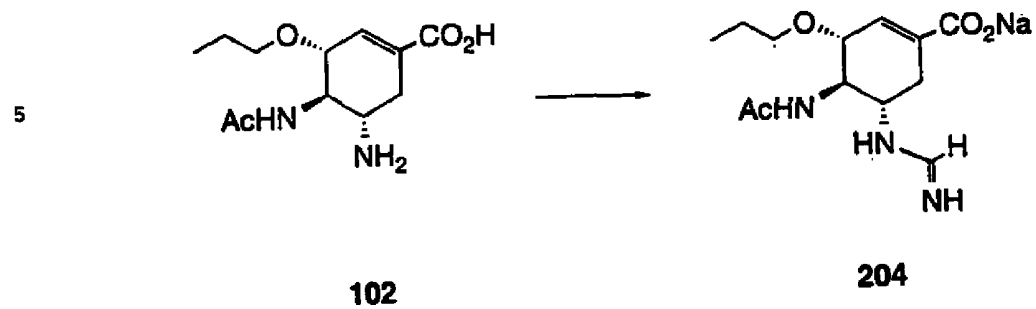
5



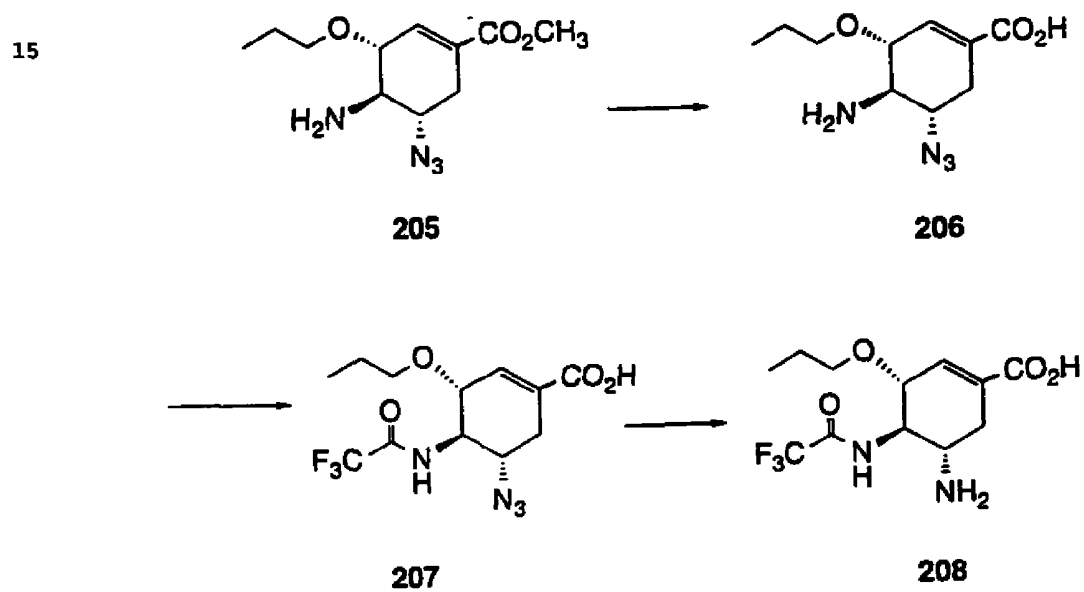
Skjema 18

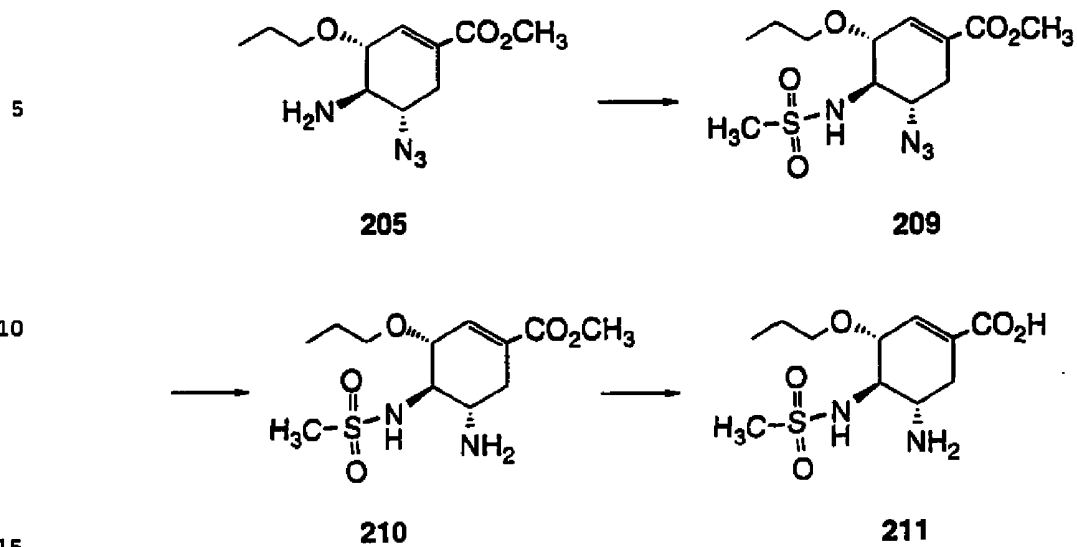
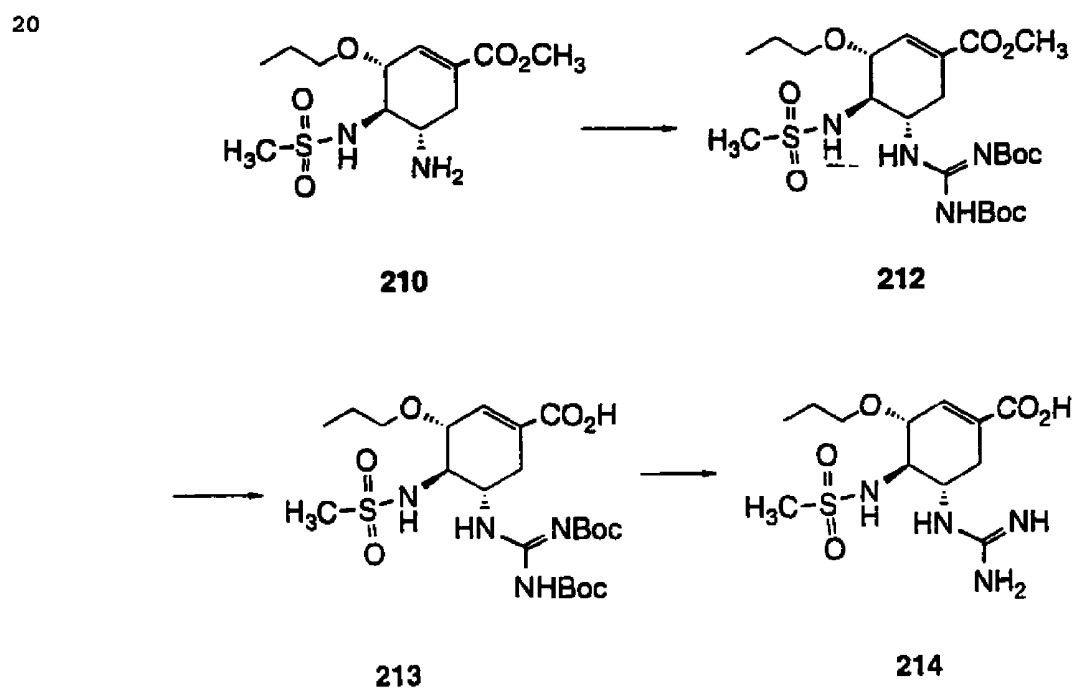
15

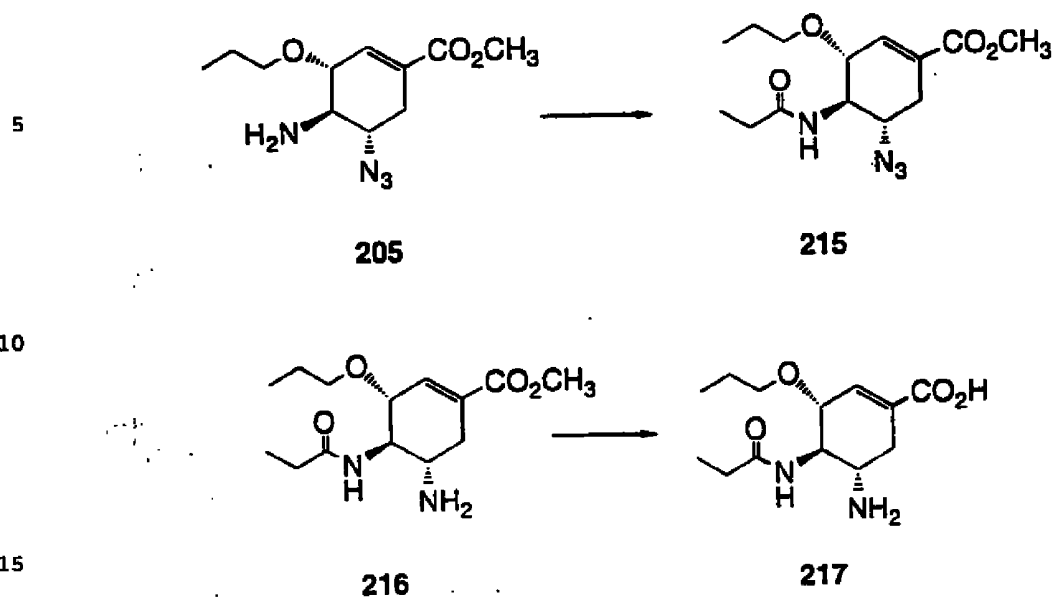
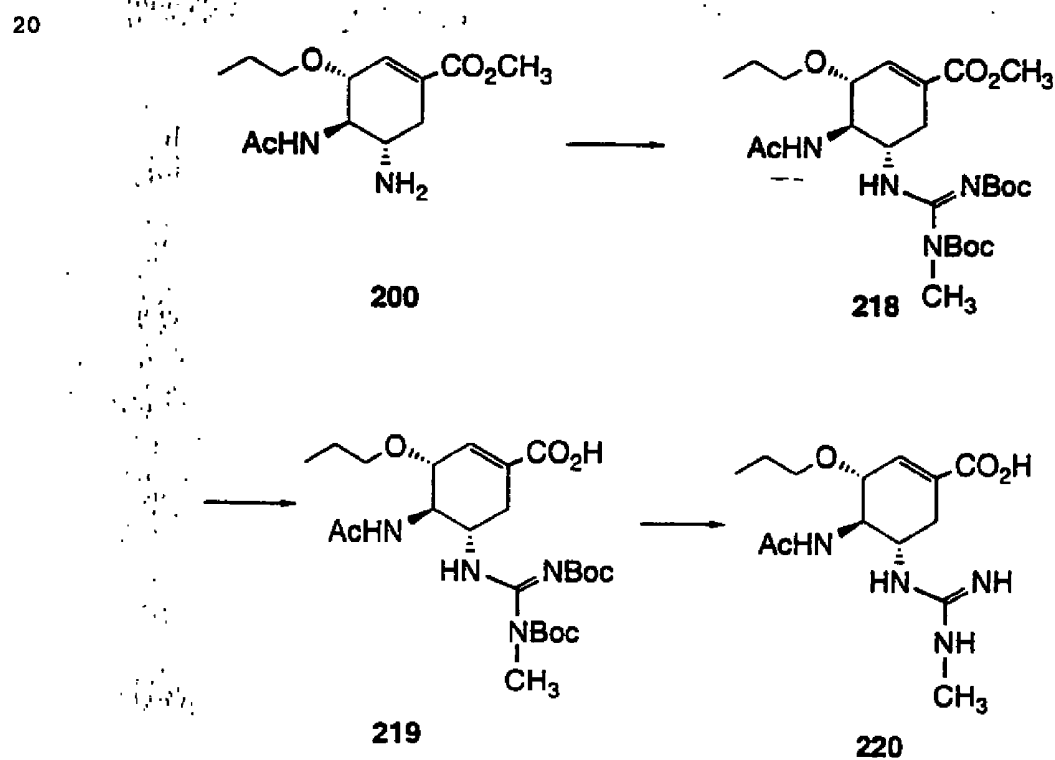
Skjema 19

Skjema 20

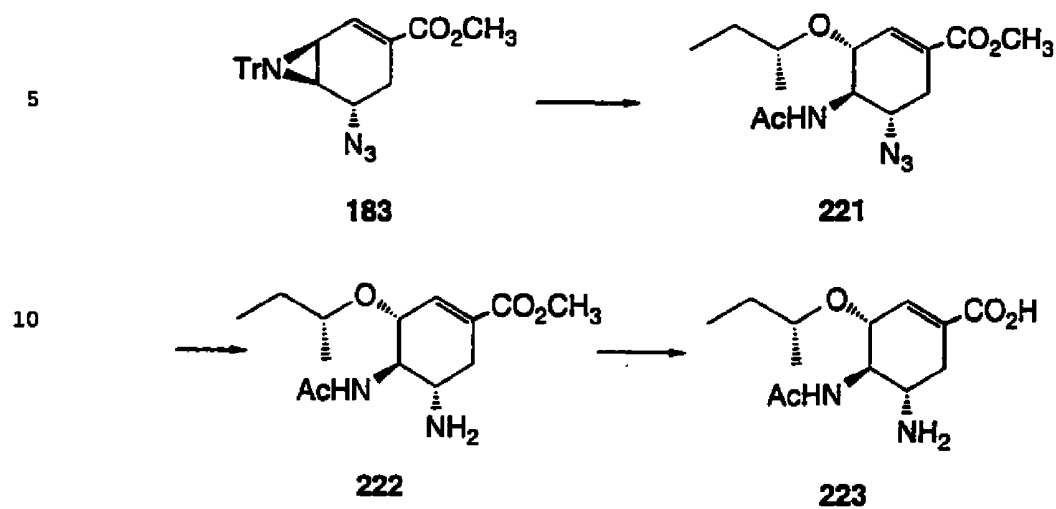
10

Skjema 21

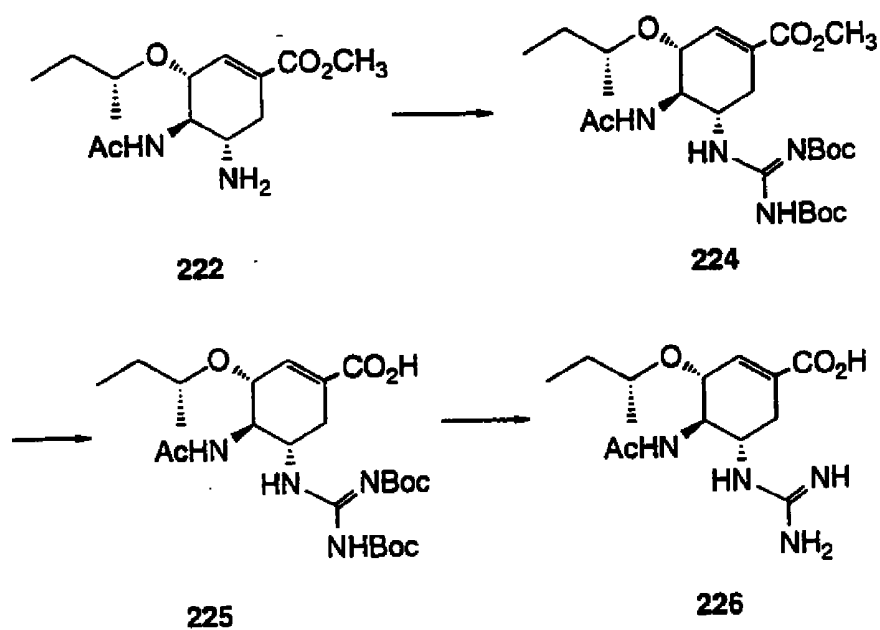
Skjema 22Skjema 23

Skjema 24Skjema 25

Skjema 26

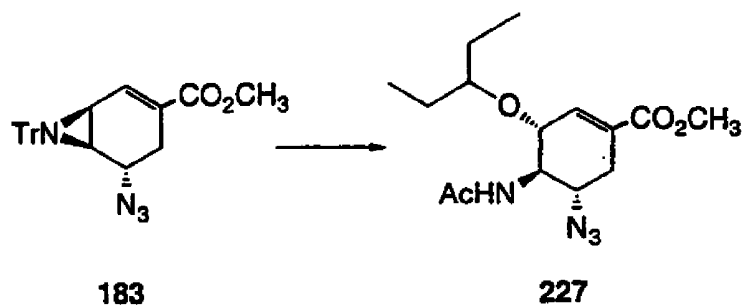


Skjema 27

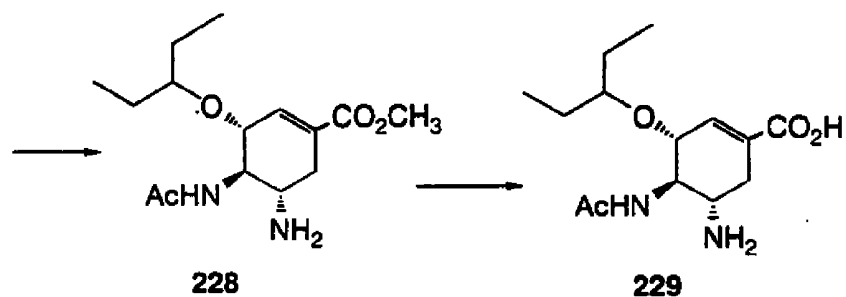


Skjema 28

5

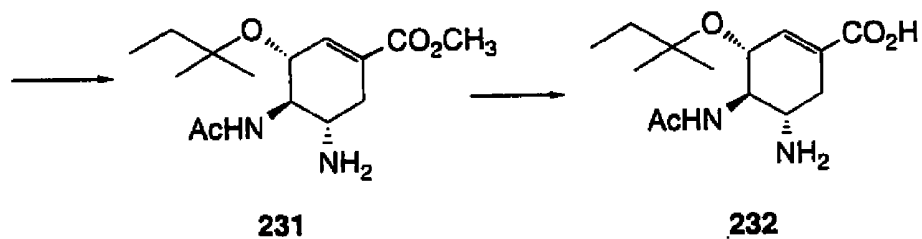
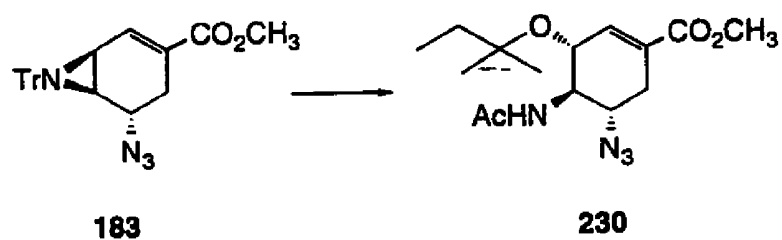


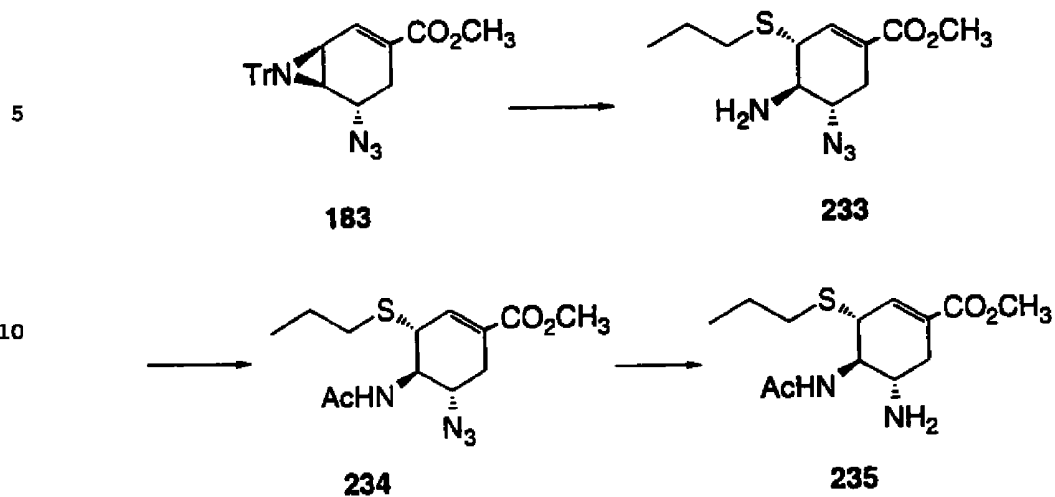
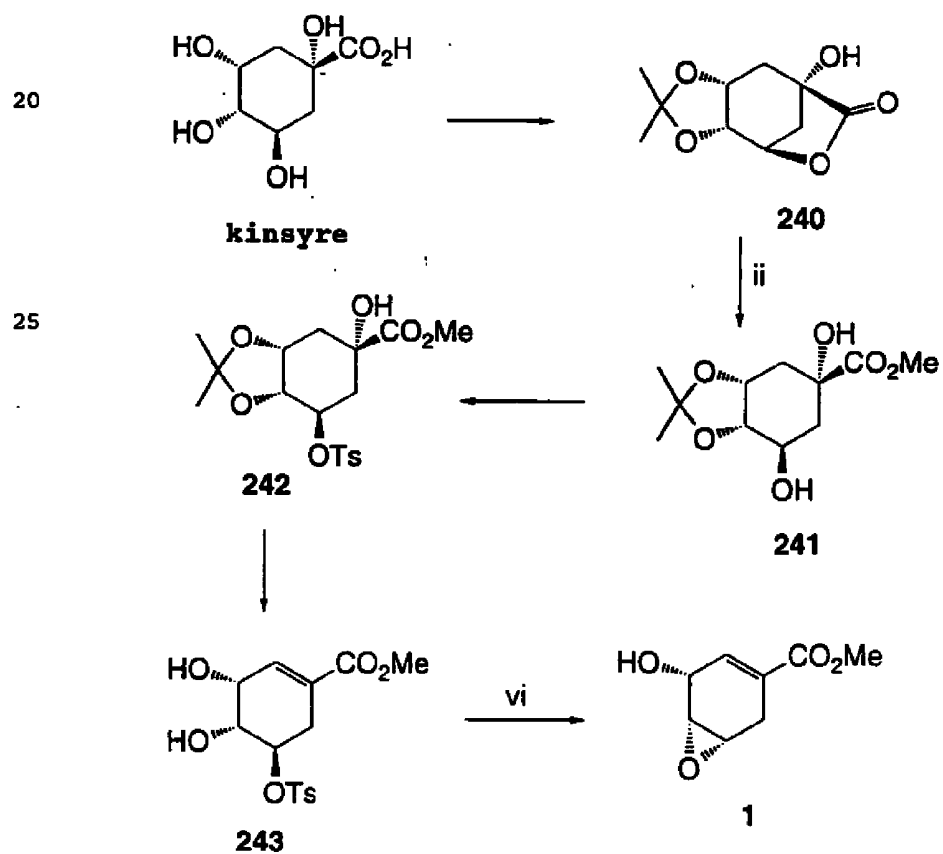
10

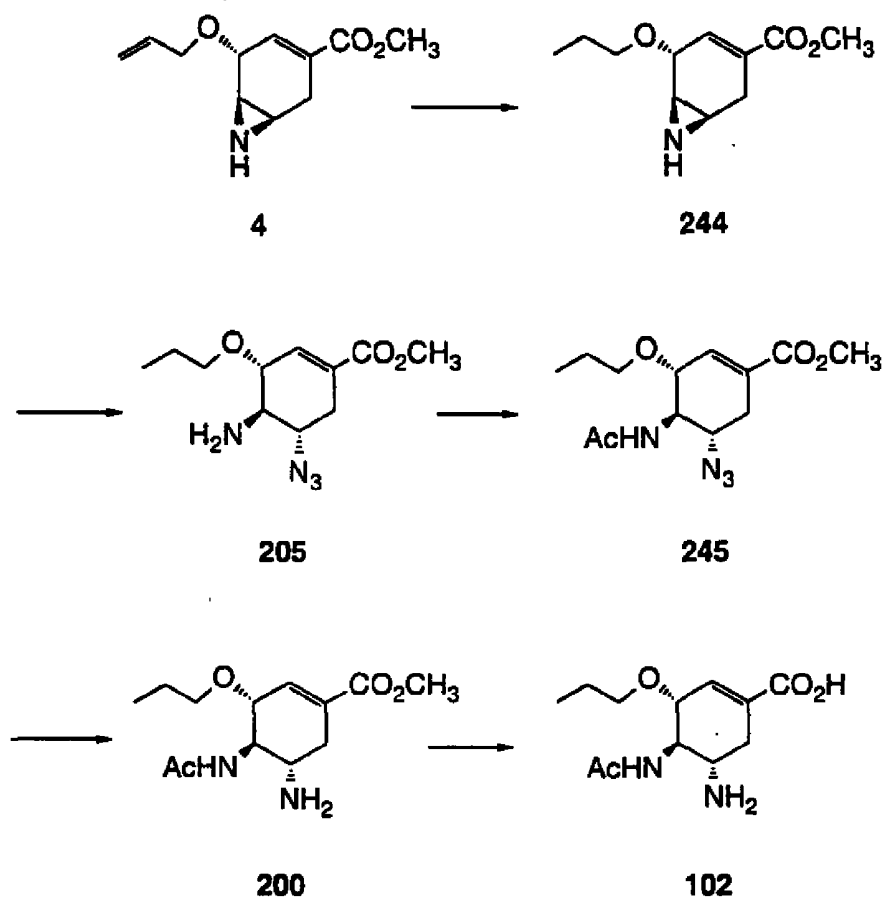


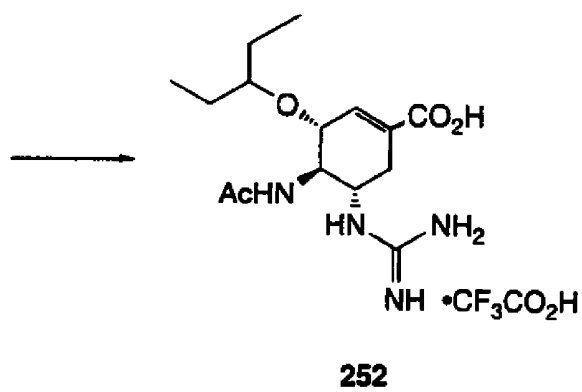
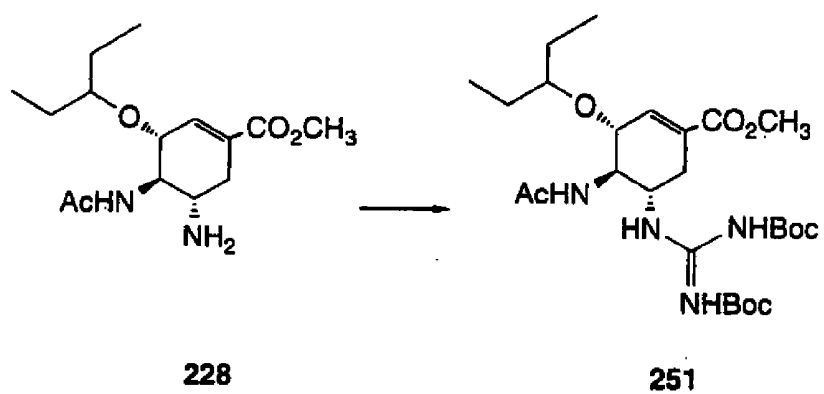
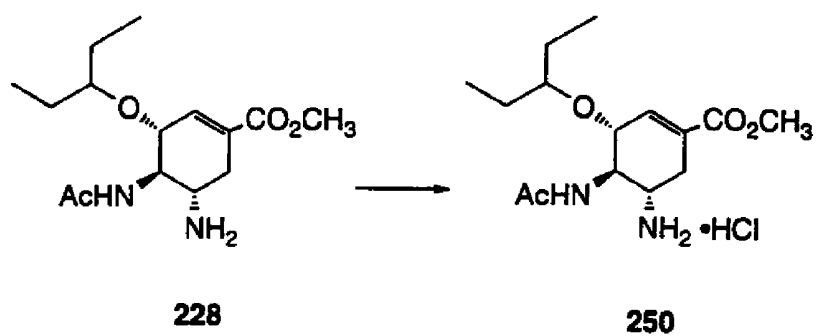
15

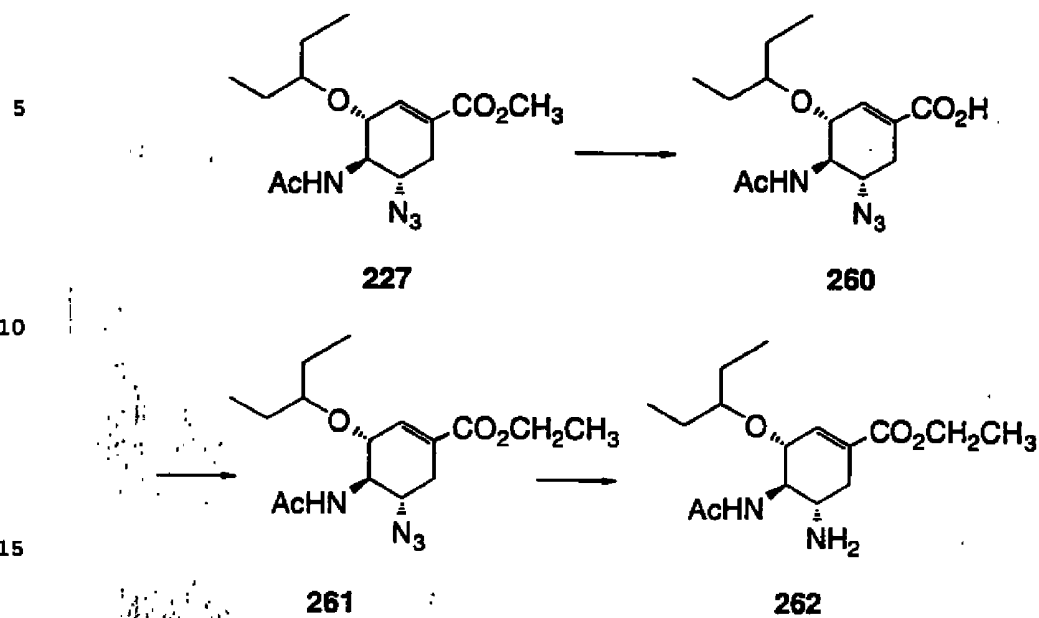
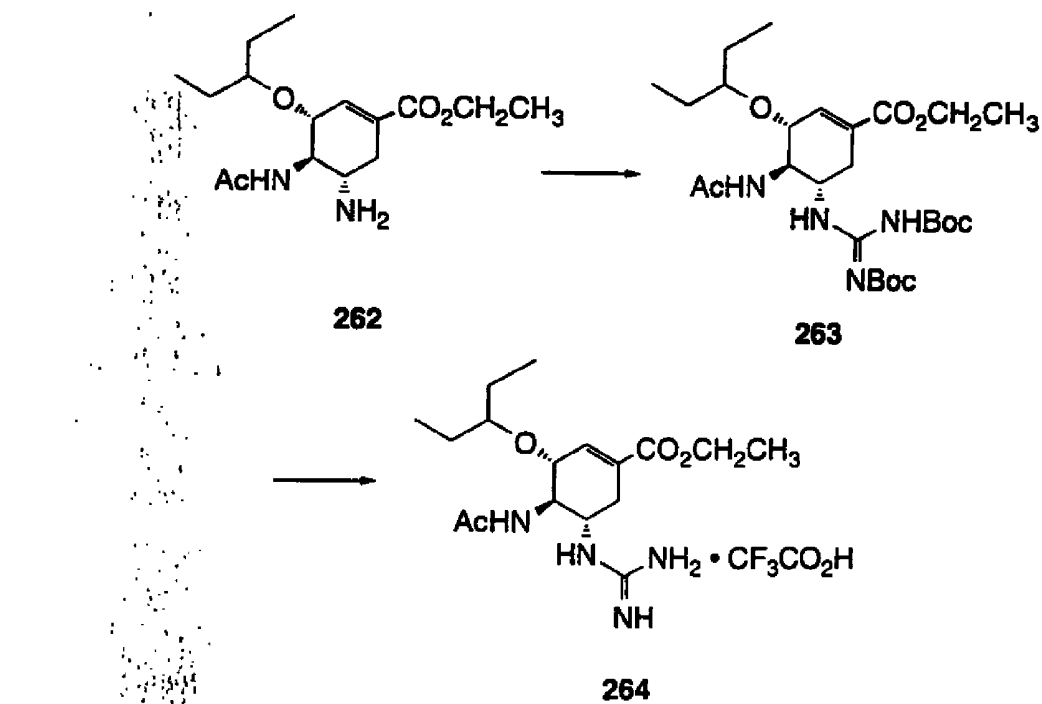
20

Skjema 29

Skjema 30Skjema 31

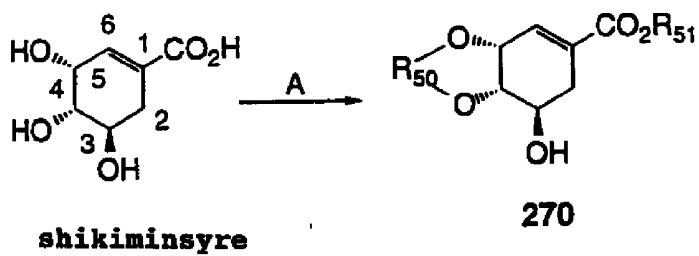
Skjema 32

Skjema 33

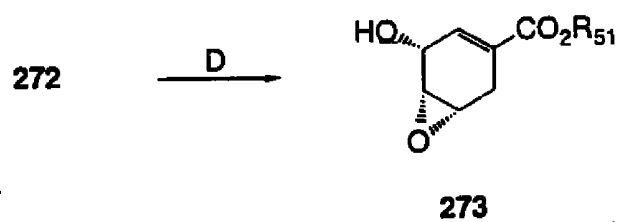
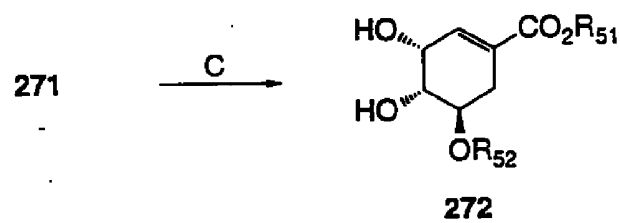
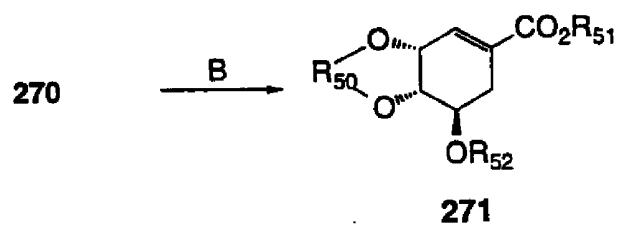
Skjema 34Skjema 35

Skjema 36

5

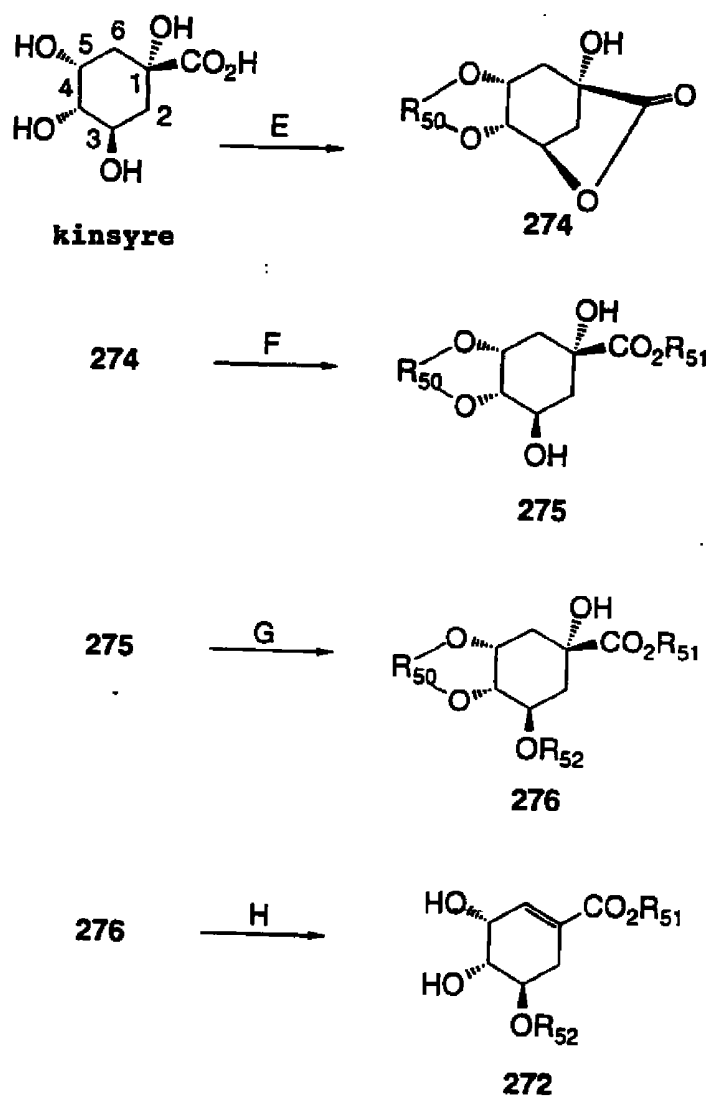


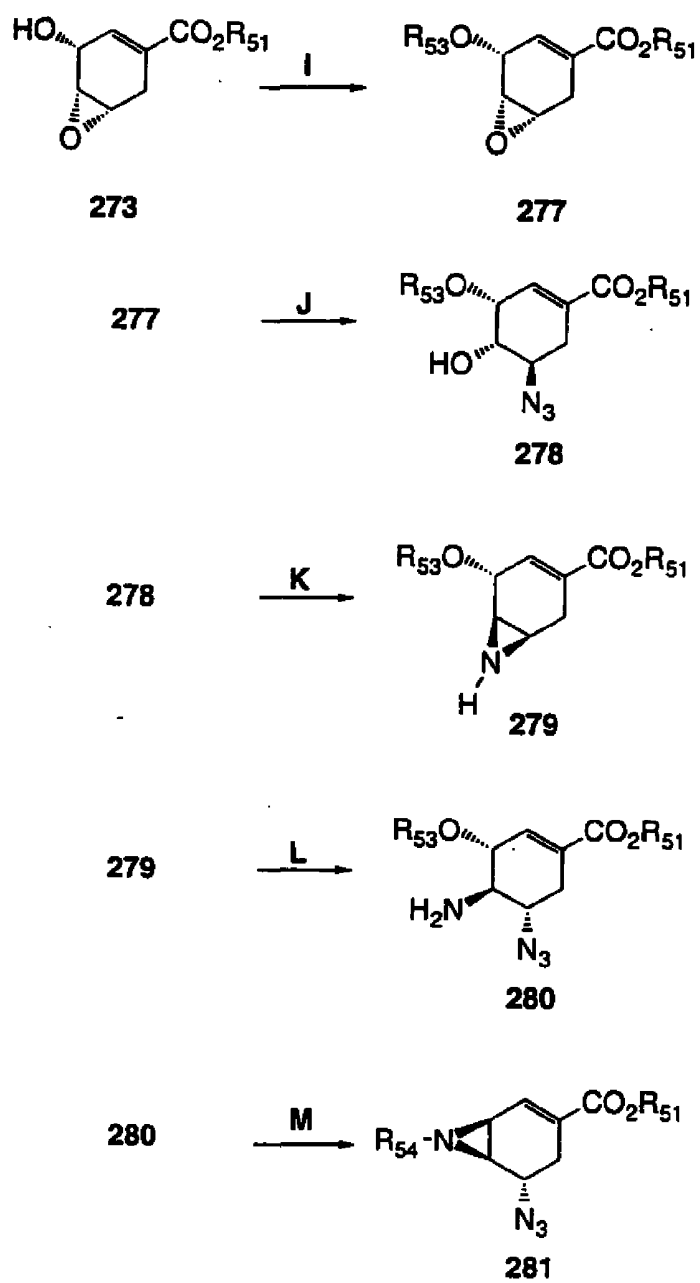
10

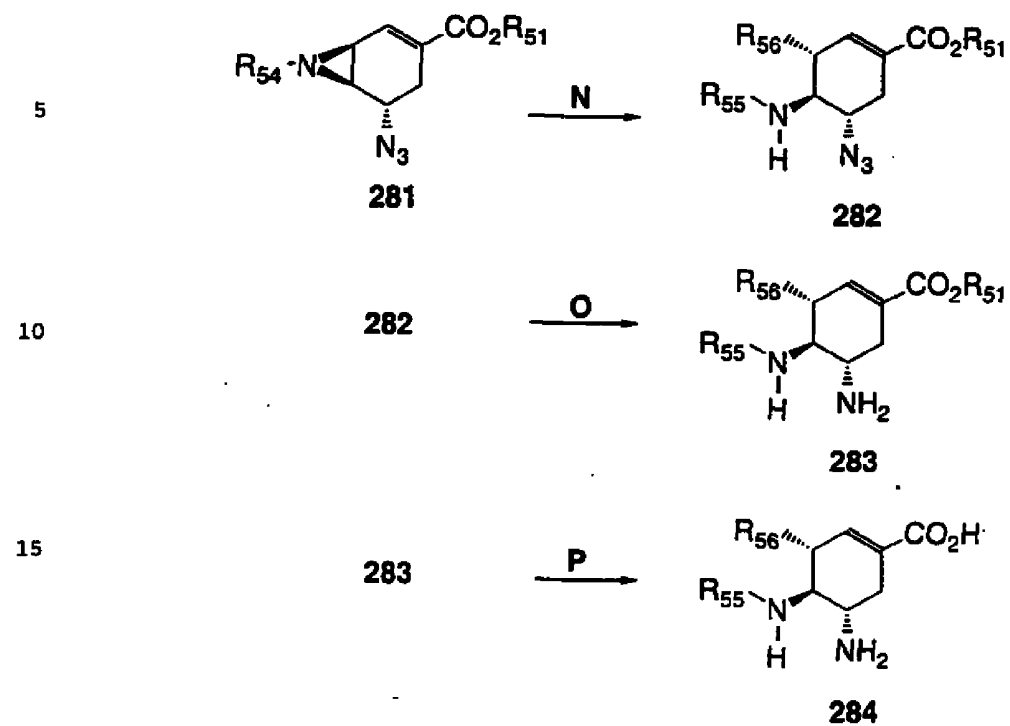
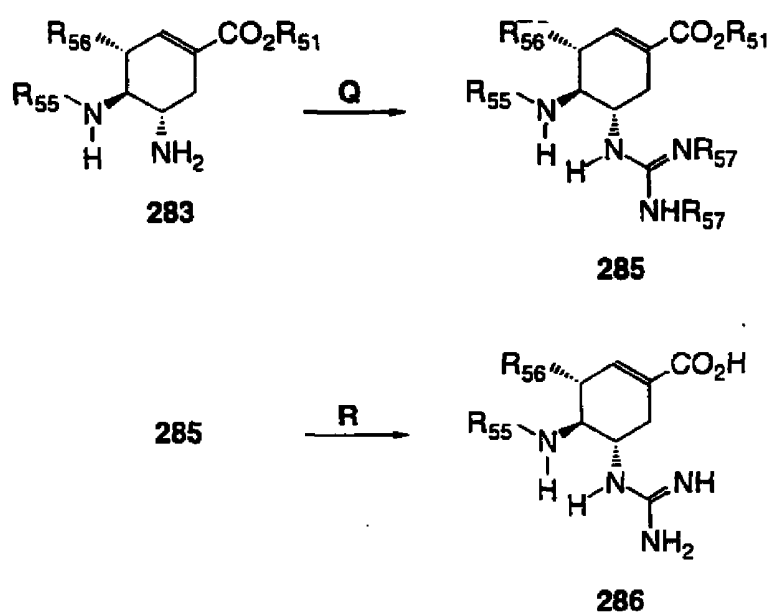


Skiema 37

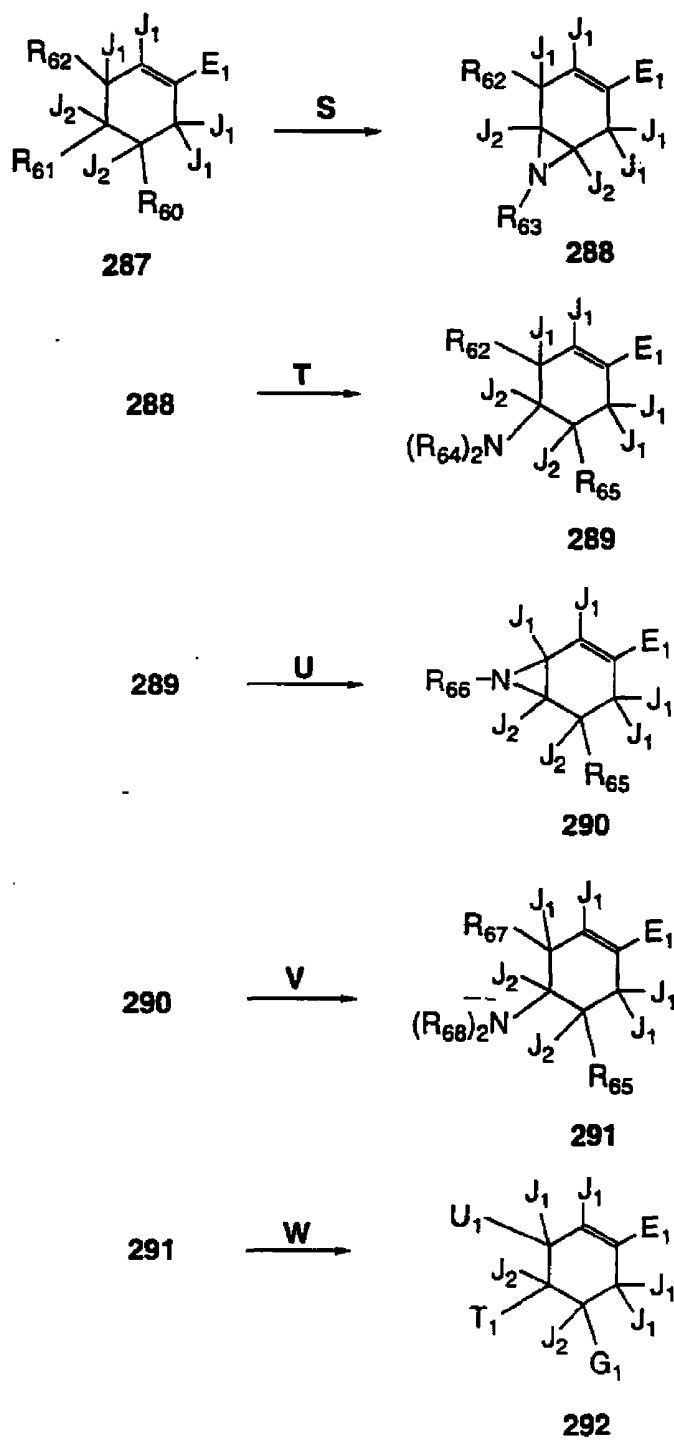
5



Skjema 38

Skjema 39Skjema 40

Skjema 40.1



Ytterligere utførelsesformer av fremgangsmåter for fremstilling og anvendelse av forbindelser ifølge oppfinnelsen er avbildet i skjemaer 36-40.1. Ett aspekt ved oppfinnelsen er rettet på fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser ifølge oppfinnelsen, omfattende fremgangsmåte A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V eller W i skjemaer 36-40.1, alene eller i kombinasjon med hverandre. Tabell 27 beskriver eksempelvis fremgangsmåteutførelsesformer av prosesser A-W. Hver utførelsesform er en individuell fremgangsmåte som anvender enhetsprosessene A-W alene eller i kombinasjon. Hver fremgangsmåteutførelsesform i tabell 27 er atskilt ved hjelp av et ";". Dersom utførelsesformen er en enkelt bokstav, tilsvarer den en av prosessene A-W; dersom den er mer enn én bokstav, tilsvarer den hver av prosessene utført sekvensielt i den angitte rekkefølge.

Andre aspekter er rettet på fremgangsmåter for anvendelse av shikiminsyre for å fremstille forbindelse 270, vist som A i skjema 36; fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 270 for å fremstille forbindelse 271, vist som B i skjema 36; fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 271 for å fremstille forbindelse 272, vist som C i skjema 36; fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 272 for å fremstille forbindelse 273, vist som D i skjema 36; fremgangsmåter for anvendelse av kinsyre for å fremstille forbindelse 274, vist som E i skjema 37; fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 274 for å fremstille forbindelse 275, vist som F i skjema 37; fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 275 for å fremstille forbindelse 276, vist som G i skjema 37; fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 276 for å fremstille forbindelse 272, vist som H i skjema 37; fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 273 for å fremstille forbindelse 277, vist som I i skjema 38; fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 277 for å fremstille forbindelse 278, vist som J i skjema 38; fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 278 for å fremstille forbindelse 279, vist som K i skjema 38; fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 279 for å fremstille forbindelse 280, vist som L i skjema 38; fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 280 for å fremstille forbindelse 281, vist som M i skjema 38; fremgangsmåter

for anvendelse av forbindelse 281 for å fremstille forbindelse 282, vist som N i skjema 39; fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 282 for å fremstille forbindelse 283, vist som O i skjema 39; fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 283
 5 for å fremstille forbindelse 284, vist som P i skjema 39; fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 283 for å fremstille forbindelse 285, vist som Q i skjema 40; fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 285 for å fremstille forbindelse 286, vist som R i skjema 40; fremgangsmåter for anvendelse av
 10 forbindelse 287 for å fremstille forbindelse 288, vist som S i skjema 40.1; fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 288 for å fremstille forbindelse 289, vist som T i skjema 40.1, fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 289 for å fremstille forbindelse 290, vist som U i skjema 40.1; fremgangs-
 15 måter for anvendelse av forbindelse 290 for å fremstille forbindelse 291, vist som V i skjema 40.1; og fremgangsmåter for anvendelse av forbindelse 291 for å fremstille forbindelse 292, vist som W i skjema 40.1.

Generelle aspekter ved disse eksempelvisse fremgangs-
 20 måter er beskrevet nedenfor og i eksemplene. Hvert av produktene fra de påfølgende prosesser blir eventuelt separert, isolert og/eller renset før de anvendes i etterfølgende prosesser.

Betegnelsene "behandlet", "behandling" og lignende
 25 betyr blanding, omsetning, tillate å reagere, bringe i kontakt og andre betegnelser vanlige i teknikken for å angi at én eller flere kjemiske entiteter behandles på en slik måte at den omdannes til én eller flere andre kjemiske entiteter. Dette betyr at "behandling av forbindelse én med forbindelse
 30 to" er synonymt med "tillatelse for forbindelse én til å reagere med forbindelse to", "forbindelse én bringes i kontakt med forbindelse to", "omsetning av forbindelse én med forbindelse to" og andre uttrykk som er vanlige i den organiske synteseteknikk for å gi en rimelig indikasjon på at forbindelse én ble "behandlet", "omsatt", "tillatt å reagere" etc.
 35 med forbindelse to.

"Behandling" indikerer den rimelige og vanlige måte som organiske kjemikalier tillates å reagere på. Normale konsentrasjoner (0,01 M til 10 M, typisk 0,1 M til 1 M),

temperaturer (-100 °C til 250 °C, typisk -78 °C til 150 °C, mer typisk -78 °C til 100 °C, enda mer typisk 0 °C til 100 °C), reaksjonsbeholdere (typisk glass, plast, metall), løsningsmidler, trykk, atmosfærer (typisk luft for oksygen- og vanninsensitive reaksjoner eller nitrogen eller argon for oksygen- eller vanninsensitive reaksjoner) etc. er ment dersom ikke annet er angitt. Kunnskap om lignende reaksjoner kjent i den organiske synteseteknikk anvendes ved utvelgelse av betingelsene og apparaturen for "behandling" i en gitt prosess.

10 Nærmere bestemt vil en vanlig fagperson på det organisk-syntetiske området utvelge betingelser og apparatur som rimelig kan forventes å gi en vellykket utførelse av de kjemiske reaksjoner i de ønskede prosesser, basert på kunnskapen i teknikken.

15

Prosess A, skjema 36

Shikiminsyre anvendes for å fremstille forbindelse 270 ved hjelp av den følgende prosess.

Cis-4,5-diolfunksjonen hos shikiminsyre differensieres fra karboksylsyren ved karbon 1 ved selektiv beskyttelse av disse to funksjonaliteter. Typisk beskyttes cis-4,5-diolfunksjonen som et syklisk ketal, og karboksylsyrefunksjonen beskyttes som en ester.

R_{50} er en syrelabil 1,2-diolbeskyttelsesgruppe, slik som dem beskrevet i det ovenfor anførte arbeid av Greene, typisk et syklisk ketal eller acetal, mer typisk et ketal av sykloheksanon eller aceton. R_{51} er en syrestabil karboksylsyrebeskyttelsesgruppe, slik som dem beskrevet i det ovenfor anførte arbeid av Greene, typisk et lineært, forgrenet eller syklisk alkyl, alkenyl eller alkynyl med 1-12 karbonatomer, slik som dem vist som grupper 2-7, 9-10, 15 eller 100-660 i tabell 2, mer typisk et lineært eller forgrenet alkyl med 1-8 karbonatomer, slik som dem vist som grupper 2-5, 9 eller 100-358 i tabell 2, enda mer typisk et lineært eller forgrenet alkyl med 1-6 karbonatomer, slik som dem vist som grupper 2-5, 9 eller 100-141 i tabell 2, enda mer typisk er R_{51} metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, sek.-butyl, i-butyl eller t-butyl.

Shikiminsyre omsettes for å beskytte karboksylsyren

med gruppe R_{51} og cis-4,5-diolen med gruppe R_{50} . Typisk behandles shikiminsyre med en alkohol, slik som metanol, etanol, n-propanol eller i-propanol, og en syrekatalysator, slik som en mineralsyre eller en sulfonsyre, slik som metan-, benzen- eller toluensulfonsyre, etterfulgt av et dialkylketal eller acetal av et keton eller aldehyd, slik som 2,2-dimetoksypropan eller 1,1-dimetoksysykloheksan, i nærvær av det tilsvarende keton eller aldehyd, slik som aceton eller sykloheksanon. Produktet fra alkohol- og syrekatalysatorbehandlingen blir eventuelt separert, isolert og/eller renset før behandling med dialkylketal eller acetal. Alternativt behandles shikiminsyre med CH_2N_2 .

Prosesen omfatter typisk behandling av shikiminsyre med en alkohol og en sulfonsyre, etterfulgt av behandling med et geminalt dialkoksyalkan eller et geminalt dialkoksysykloalkan og et alkanon eller sykloalkanon, for å danne forbindelse 270. Mer typisk omfatter prosessen behandling av shikiminsyre med en alkanol og en sulfonsyre; fordamping av overskudd av alkanol for å danne en rest; behandling av resten med et geminalt dialkoksyalkan eller et geminalt dialkoksysykloalkan og et alkanon eller sykloalkanon for å danne forbindelse 270. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av shikiminsyre med metanol og paratoluensulfonsyre; fordamping av overskudd av metanol for å danne en rest; behandling av resten med 2,2-dimetoksypropan og aceton for å danne forbindelse 270.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er gitt som eksempel 55 i det etterfølgende.

Prosess B, skjema 36

Forbindelse 270 anvendes for å fremstille forbindelse 271 ved hjelp av den følgende prosess.

Hydroksygruppen i posisjon 3 aktiveres, typisk med henblikk på erstatningsreaksjoner, mer typisk med henblikk på epoksidringdannelse med en alkohol i posisjon 4.

R_{52} er en alkoholaktiverende gruppe, typisk en aktiverende gruppe for erstatningsreaksjoner, mer typisk en aktiverende gruppe for epoksidringdannelse med en alkohol i posisjon 4. Slike grupper inkluderer de typiske i teknikken, slik som sulfonsyreestere, mer typisk metan-, benzen- eller

toluensulfonsyreestere. I én utførelsesform danner R_{52} sammen med O (dvs. $-OR_{52}$) en forlatende gruppe, slik som de vanlige i teknikken.

Prosess 5 omfatter typisk behandling av forbindelse 270 med et syrehalogenid for å danne forbindelse 271. Mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 270 med et sulfonsyrehalogenid i et egnet løsningsmiddel for å danne forbindelse 271. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 270 med et sulfonsyrehalogenid i et egnet løsningsmiddel, slik som et amin, eventuelt i nærvær av et koopløsningsmiddel, slik som et halogenalkan, for å danne forbindelse 271. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 270 med metansulfonylklorid i trietylamin/diklormetan for å danne forbindelse 271.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er gitt som eksempel 56 i det etterfølgende.

Prosess C, skjema 36

Forbindelse 271 anvendes for å fremstille forbindelse 272 ved hjelp av den følgende prosess.

Den syrelabile beskyttelsesgruppe (R_{50}) for hydroksygruppene i posisjoner 4 og 5 fjernes. R_{50} fjernes typisk uten vesentlig å fjerne baselabile karboksylsyrebeskyttelsesgrupper (f.eks. R_{51}) eller hydroksyaktiverende grupper (f.eks. R_{52}). Enda mer typisk spaltes R_{50} under sure betingelser.

Prosess 30 omfatter typisk behandling av forbindelse 271 med et protisk løsningsmiddel, mer typisk i nærvær av en syrekatalysator, som beskrevet ovenfor. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 271 med en alkanol, som beskrevet ovenfor, og en syrekatalysator, som beskrevet ovenfor. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 271 med metanol og paratoluensulfonsyre for å produsere forbindelse 272.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er gitt som eksempel 57 i det etterfølgende.

Prosess D, skjema 36

Forbindelse 272 anvendes for å fremstille forbindelse 273 ved hjelp av den følgende prosess.

Den aktiverte hydroksygruppe i posisjon 3 i forbindelse 272 erstattes med hydroksygruppen i posisjon 4 i forbindelse 272 for å produsere epoksidforbindelse 273. Typisk katalyseres erstatningen av en egnet base, mer typisk en aminbase, slik som DBU eller DBN.

Typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 272 med en basisk katalysator, eventuelt i nærvær av et egnet løsningsmiddel. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 272 med en aminbase i et polart, ikke-protisk løsningsmiddel, slik som dietyleter eller THF. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 272 med DBU i THF for å produsere forbindelse 273.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er gitt som eksempel 58 i det etterfølgende.

15

Prosess E, skjema 37

Kinsyre anvendes for å fremstille forbindelse 274 ved hjelp av den følgende prosess.

Cis-4,5-diolfunksjonen hos kinsyre atskilles fra karboksylsyren ved karbon 1 ved selektiv beskyttelse av disse to funksjonaliteter. Typisk beskyttes cis-4,5-diolfunksjonen som et syklisk ketal, og karboksylsyrefunksjonen beskyttes som et lakton med hydroksygruppen i posisjon 3.

R₅₀ er som beskrevet ovenfor.

Proessen omfatter typisk behandling av kinsyre med et geminalt dialkoksyalkan eller et geminalt dialkoksysykloalkan, som beskrevet ovenfor, og et alkanon eller sykloalkanon, som beskrevet ovenfor, eventuelt i nærvær av en syrekatalysator, som beskrevet ovenfor, for å danne forbindelse 274. Mer typisk omfatter prosessen behandling av kinsyre med et geminalt dialkoksyalkan eller et geminalt dialkoksysykloalkan, et alkanon eller sykloalkanon og en syrekatalysator for å danne forbindelse 270. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av kinsyre med 2,2-dimetoksypropan, aceton og para-toluensulfonsyre for å danne forbindelse 274.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er gitt som eksempel 101 i det etterfølgende.

Prosess F, skjema 37

Forbindelse 274 anvendes for å fremstille forbindelse 275 ved hjelp av den følgende prosess.

Laktonet åpnes for å danne forbindelse 275. Typisk
5 åpnes laktonet for å danne en beskyttet karboksylsyre i posisjon 1 og en fri hydroksygruppe i posisjon 3. Mer typisk åpnes laktonet under basiske betingelser for å danne en R_{51} -beskyttet karboksylsyre i posisjon 1 og en fri hydroksygruppe i posisjon 3.

10 R_{51} er som beskrevet ovenfor.

Forbindelse 274 behandles typisk med en egnet base i et egnet protisk løsningsmiddel. Mer typisk behandles forbindelse 275 med en metallalkoksidbase, slik som natrium-, kalium- eller litiumalkoksid, i en alkanol, som beskrevet
15 ovenfor. Enda mer typisk behandles forbindelse 274 med NaOMe i MeOH for å produsere forbindelse 275.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er gitt som eksempel 102 i det etterfølgende.

20 Prosess G, skjema 37

Forbindelse 275 anvendes for å fremstille forbindelse 276 ved hjelp av den følgende prosess.

Hydroksygruppen i posisjon 3 aktiveres, typisk med henblikk på erstatningsreaksjoner, mer typisk med henblikk på
25 epoksidringdannelse med en alkohol i posisjon 4.

R_{52} er en alkoholaktiverende gruppe, typisk en aktiverende gruppe for erstatningsreaksjoner, mer typisk en aktiverende gruppe for epoksidringdannelse med en alkohol i posisjon 4. Slike grupper inkluderer de typiske i teknikken,
30 slik som sulfonsyreestere, mer typisk metan-, benzen- eller toluensulfonsyreestere. I én utførelsesform danner R_{52} sammen med O (dvs. $-OR_{52}$) en forlatende gruppe, slik som de vanlige i teknikken.

Prosessens omfatter typisk behandling av forbindelse
35 275 med et syrehalogenid for å danne forbindelse 276. Mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 275 med et sulfonsyrehalogenid i et egnet løsningsmiddel for å danne forbindelse 276. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 275 med et sulfonsyrehalogenid i et egnet

løsningsmiddel, slik som et amin, eventuelt i nærvær av et
kooppløsningsmiddel, slik som et halogenalkan, for å danne
forbindelse 276. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling
av forbindelse 275 med p-toluensulfonylchlorid i pyridindiklor-
5 metan for å danne forbindelse 276.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er
gitt som eksempel 103 i det etterfølgende.

Prosess H, skjema 37

10 Forbindelse 276 anvendes for å fremstille forbindelse
272 ved hjelp av den følgende prosess.

Hydroksygruppen i posisjon 1 elimineres, og cis-4,5-
diolbeskyttelsesgruppen fjernes. Hydroksygruppen i posisjon 1
elimineres for å danne en olefinisk binding mellom posisjonene
15 1 og 6, og cis-4,5-diolbeskyttelsesgruppen fjernes for å
regenerere cis-4,5-diolen.

Proessen omfatter typisk behandling av forbindelse
276 med et egnet dehydreringsmiddel, slik som en mineralsyre
(HCl, H₂SO₄) eller SO₂Cl₂. Mer typisk behandles forbindelse 276
20 med SO₂Cl₂, etterfulgt av en alkanol, eventuelt i nærvær av en
syrekatalysator. Enda mer typisk behandles forbindelse 276 med
SO₂Cl₂ i et egnet polart, aprotisk løsningsmiddel, slik som et
amin, for å danne et olefin. Olefinet behandles med en
alkanol, som beskrevet ovenfor, og en syrekatalysator, som
25 beskrevet ovenfor, for å danne forbindelse 272. Enda mer
typisk behandles forbindelse 276 med SO₂Cl₂ i pyridin/CH₂Cl₂
ved en temperatur mellom -100 og 0 °C, typisk -100 og -10 °C,
mer typisk -78 °C, for å danne et olefin; olefinet behandles
med metanol og paratoluensulfonsyre for å danne forbindelse
30 272.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er
gitt som eksempel 104 i det etterfølgende.

Prosess I, skjema 38

35 Forbindelse 273 anvendes for å fremstille forbindelse
277 ved hjelp av den følgende prosess.

Hydroksygruppen i posisjon 5 beskyttes. Beskyttelses-
gruppen er typisk en syrelabil hydroksybeskyttelsesgruppe. Mer
typisk motstår beskyttelsesgruppen overføring til tilstøtende

hydroksygrupper.

R_{53} er en syrelabil hydroksybeskyttelsesgruppe, slik som dem beskrevet i det ovenfor anførte arbeid av Greene. Mer typisk er R_{53} en syrespaltbar eter, enda mer typisk er R_{53} metoksymetyl (MOM, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-}$).

Proessen omfatter typisk behandling av forbindelse 273 med et hydroksybeskyttelsesgruppereagens, som beskrevet av Greene. Mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 273 med et substituert eller usubstituert halogenalkan eller -alken, slik som metoksymetylklorid ((MOM-klorid, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-Cl}$) i et egnet løsningsmiddel, slik som et polart, aprotisk løsningsmiddel. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 273 med MOM-klorid i et aminløsningsmiddel. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 273 med MOM-klorid i diisopropyletylamin.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er gitt som eksempel 59 i det etterfølgende.

Prosess J, skjema 38

Forbindelse 277 anvendes for å fremstille forbindelse 278 ved hjelp av den følgende prosess.

Epoksidet i posisjoner 3 og 4 åpnes for å danne et azid. Mer typisk åpnes epoksidet i posisjoner 3 og 4 for å danne en 3-azido-4-hydroksyforbindelse 278.

Proessen omfatter typisk behandling av forbindelse 277 med et azidsalt i et egnet løsningsmiddel. Mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 277 med natriumazid og en mild base, slik som et ammoniumhalogenid, i et polart, protisk løsningsmiddel, slik som en alkanol, eller vann. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 277 med natriumazid og ammoniumklorid i vann-/metanolløsning for å produsere forbindelse 278.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er gitt som eksempel 60 i det etterfølgende.

Prosess K, skjema 38

Forbindelse 278 anvendes for å fremstille forbindelse 279 ved hjelp av den følgende prosess.

Hydroksygruppen i posisjon 4 i forbindelse 278

erstattes med 3-azidogruppen for å danne aziridinforbindelse 279.

Prosesen omfatter typisk behandling av forbindelse 278 med en hydroksyaktiverende gruppe, som beskrevet ovenfor, 5 et organofosfin og en base. Mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 278 med et sulfonsyrehalogenid, slik som dem beskrevet ovenfor, for å danne en aktivert hydroksyforbindelse, behandling av den aktiverte hydroksyforbindelse med trialkyl- eller triarylfosfin, slik som trifenylfosfin, 10 for å danne et fosfoniumsalt, og behandling av fosfoniumsaltet med en base, slik som et amin, for å danne forbindelse 279. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 278 med mesylklorid for å danne en aktivert hydroksyforbindelse, behandling av den aktiverte hydroksyforbindelse med 15 trifenylfosfin for å danne et fosfoniumsalt, og behandling av fosfoniumsaltet med trietylamin og H_2O for å danne forbindelse 279.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er gitt som eksemplene 61 og 62 i det etterfølgende.

20

Prosess L, skjema 38

Forbindelse 279 anvendes for å fremstille forbindelse 280 ved hjelp av den følgende prosess.

Aziridinforbindelsen 279 åpnes med azid for å danne 25 azidoamin 280.

Prosesen omfatter typisk behandling av forbindelse 279 med et azidsalt i et egnet løsningsmiddel. Mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 279 med natriumazid og en mild base, slik som et ammoniumhalogenid, i et polart, 30 aprotisk løsningsmiddel, slik som en eter, et amin eller amid. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 279 med natriumazid og ammoniumklorid i DMF-løsning for å produsere forbindelse 280.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er 35 gitt som eksempel 63 i det etterfølgende.

Prosess M, skjema 38

Forbindelse 280 anvendes for å fremstille forbindelse 281 ved hjelp av den følgende prosess.

Den beskyttede hydroksygruppe i posisjon 5 erstattes med aminet i posisjon 4 for å danne aziridin 281. Aziridinet 281 erstattes typisk med en syrelabil gruppe, mer typisk en aziridinaktiverende gruppe.

5 R_{54} er en syrelabil gruppe, typisk en syrelabil aminbeskyttelsesgruppe, slik som dem beskrevet i det ovenfor anførte arbeid av Greene. Mer typisk er R_{54} en aziridinaktiverende gruppe, enda mer typisk en gruppe som er i stand til å aktivere et aziridin for syrekatalysert ringåpning. R_{54} -gruppe
10 per inkluderer som eksempel, og ikke begrensning, typisk en lineær eller forgrenet 1-okso-alk-1-ylgruppe med 1-12 karbonatomer, hvori alkylidenen er en lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1-11 karbonatomer (slik som $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_z\text{C}(\text{O})-$, z er et helt tall fra 0 til 10, dvs. acetyl- $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ etc.), substi-
15 tuert metyl (f.eks. trifenylmetyl, $\text{Ph}_3\text{C}-$, trityl, Tr), eller et karbamat som BOC eller Cbz, eller et sulfonat (f.eks. alkylsulfonater, slik som metylsulfonat). Mer typisk inkluderer R_{54} -grupper trifenylmetyl- og 1-okso-alk-1-ylgrupper med 1-8 karbonatomer, enda mer typisk 1, 2, 3, 4, 5 eller
20 6 karbonatomer, mer typisk 2 eller 3 karbonatomer.

Proessen omfatter typisk behandling av forbindelse 280 med et avbeskyttelsesmiddel for å fjerne gruppe R_{53} , et R_{54} -produserende reagens, slik som dem beskrevet av Greene (R_{54} -halogenid, slik som acetylklorid, eller Tr-Cl, eller R_{54} -
25 O- R_{54} , slik som eddiksyreanhydrid), og en hydroksyaktiverende gruppe, slik som dem beskrevet i prosess B, skjema 36. Mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 280 med et polart, protisk løsningsmiddel, eventuelt i nærvær av en syrekatalysator, som beskrevet ovenfor, for å danne et første
30 mellomprodukt; behandling av det første mellomprodukt med Tr-Cl i et polart, aprotisk løsningsmiddel, slik som et amin, for å danne et andre mellomprodukt; og behandling av det andre mellomprodukt med et sulfonsyrehalogenid, slik som mesylklorid eller paratoluensulfonylklorid, i et polart, aprotisk
35 løsningsmiddel, slik som et amin, for å produsere forbindelse 281. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 280 med metanol og HCl for å danne et første mellomprodukt; behandling av det første mellomprodukt med Tr-Cl og trietylamin for å danne et andre mellomprodukt; og behandling

av det andre mellomprodukt med mesylklorid og trietylamin for å danne forbindelse 281.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er gitt som eksempel 64 i det etterfølgende.

5

Prosess N, skjema 39

Forbindelse 281 anvendes for å fremstille forbindelse 282 ved hjelp av den følgende prosess.

Aziridin 281 åpnes, og det resulterende amin substi-
10 tueres med en R_{55} -gruppe for å danne forbindelse 282. Aziridin 281 åpnes typisk ved hjelp av syrekatalysert ringåpning, og det resulterende amin acyleres.

R_{55} er W_3 , som definert ovenfor. Typisk er R_{55} -C-(O) R_5 . Mer typisk er R_{55} -C(O) R_1 . Enda mer typisk er R_{55} -C(O)-
15 CH_3 .

R_{56} er U_1 , som beskrevet ovenfor. Typisk er R_{56} W_6 -O-, W_6 -S- eller W_6 -N(H)-. Mer typisk er R_{56} R_5 -O-, R_5 -S- eller R_5 -N(H)-, enda mer typisk er R_{56} R_5 -O-, enda mer typisk er R_{56} R_1 -O-.

20 Prosessen omfatter typisk behandling av forbindelse 281 med en syrekatalysator og en forbindelse med formel W_6 - X_1 -H, hvori X_1 er som definert ovenfor, for å danne et aminmellomprodukt; og behandling av aminmellomproduktet med en forbindelse med formel W_3 - X_1 - W_3 , W_3 - X_{10} , hvori X_{10} er en for-
25 latende gruppe, for å danne forbindelse 282. Syrekatalysatoren er typisk en Lewis-syrekatalysator vanlig i teknikken, slik som $BF_3 \cdot Et_2O$, $TiCl_3$, $TMSOTf$, $SmI_2(THF)_2$, $LiClO_4$, $Mg(ClO_4)_2$, $Ln(OTf)_3$ (hvor $Ln = Yb, Gd, Nd$), $Ti(Oi-Pr)_4$, $AlCl_3$, $AlBr_3$, $BeCl_2$, $CdCl_2$, $ZnCl_2$, BF_3 , BCl_3 , BBr_3 , $GaCl_3$, $GaBr_3$, $TiCl_4$,
30 $TiBr_4$, $ZrCl_4$, $SnCl_4$, $SnBr_4$, $SbCl_5$, $SbCl_3$, $BiCl_3$, $FeCl_3$, UCl_4 , $ScCl_3$, YCl_3 , $LaCl_3$, $CeCl_3$, $PrCl_3$, $NdCl_3$, $SmCl_3$, $EuCl_3$, $GdCl_3$, $TbCl_3$, $LuCl_3$, $DyCl_3$, $HoCl_3$, $ErCl_3$, $TmCl_3$, $YbCl_3$, ZnI_2 , $Al(OPr^i)_3$, $Al(acac)_3$, $ZnBr_2$ eller $SnCl_4$. X_1 er typisk -O-, -S- eller -N(H)-. X_{10} er typisk et halogenid, slik som Cl, Br
35 eller I. Mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 281 med en forbindelse med formel R_5 -OH, R_5 -SH eller R_5 -NH₂, og $BF_3 \cdot Et_2O$ for å danne et mellomprodukt; og behandling av mellomproduktet med et alkansyreanhydrid for å danne forbindelse 282. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av

forbindelse 281 med en forbindelse med formel $R_5\text{-OH}$ og $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ for å danne et mellomprodukt; og behandling av mellomproduktet med et substituert eller usubstituert eddiksyreanhydrid for å danne forbindelse 282. Eksempler på forbindelser med formel $R_5\text{-OH}$ inkluderer dem beskrevet i tabell 2, grupper 2-7, 9-10, 15 og 100-660, hvori Q_1 er $-\text{OH}$. Ytterligere eksempler på forbindelser med formel $R_5\text{-OH}$ inkluderer forbindelsene vist i tabell 25 i det etterfølgende (sammen med deres Chemical Abstracts Service-registreringsnumre) og forbindelsene vist i tabell 26 i det etterfølgende (sammen med deres Chemical Abstracts Service-registreringsnumre og Aldrich Chemical Company-produktnumre). Mer typiske eksempler på forbindelser med formel $R_5\text{-OH}$ er dem beskrevet i tabell 2, grupper 2-5, 9 og 100-141, hvori Q_1 er $-\text{OH}$.

I en annen utførelsesform av prosess N, skjema 39, er R_{55} H.

Denne prosessutførelsesform omfatter typisk behandling av forbindelse 281 med en syrekatalysator og en forbindelse med formel $R_{56}\text{-X}_1\text{-H}$, hvori X_1 er som definert ovenfor, for å danne et aminmellomprodukt for å fremstille forbindelse 282. Syrekatalysatoren og X_1 er som beskrevet ovenfor. Mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 281 med en forbindelse med formel $R_5\text{-OH}$, $R_5\text{-SH}$ eller $R_5\text{-NH}_2$, og $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ for å danne forbindelse 282. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 281 med en forbindelse med formel $R_5\text{-OH}$ og $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ for å danne forbindelse 282. Eksempler på forbindelser med formel $R_5\text{-OH}$ er beskrevet ovenfor.

Eksempler på utførelsesformer av denne prosess er gitt som eksempler 65, 86, 92 og 95 i det etterfølgende.

Prosess O, skjema 39

Forbindelse 282 anvendes for å fremstille forbindelse 283 ved hjelp av den følgende prosess.

Azidet av forbindelse 282 reduseres for å danne aminoforbindelse 283.

Proessen omfatter typisk behandling av forbindelse 282 med et reduksjonsmiddel for å danne forbindelse 283. Mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 282 med hydrogengass og en katalysator (slik som platina på karbon

eller Lindlars katalysator) eller reduksjonsmidler (slik som et trialkyl- eller triarylfosfin, som beskrevet ovenfor). Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 282 med trifenylylfosfin i vann/THF for å danne forbindelse 283.

5 Eksempler på utførelsesformer av denne prosess er gitt som eksempler 87, 93 og 96 i det etterfølgende.

Prosess P, skjema 39

Forbindelse 283 anvendes for å fremstille forbindelse
10 284 ved hjelp av den følgende prosess.

Karboksytsyrebeskyttelsesgruppen fjernes.

Proessen omfatter typisk behandling av forbindelse 283 med en base. Mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 283 med et metallhydroksid i et egnet løsnings-
15 middel, slik som et aprotisk, polart løsningsmiddel. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 283 med vandig kaliumhydroksid i THF for å produsere forbindelse 284.

Eksempler på utførelsesformer av denne prosess er gitt som eksempler 88, 94 og 97 i det etterfølgende.

20

Prosess Q, skjema 40

Forbindelse 283 anvendes for å fremstille forbindelse 285 ved hjelp av den følgende prosess.

Aminet omdannes til et beskyttet guanidin.

25 R₅₇ er en guanidinbeskyttelsesgruppe vanlig i teknikken, slik som BOC eller Me.

Proessen omfatter typisk behandling av forbindelse 283 med et guanidyleringsreagens vanlig i teknikken. Eksempler på reagenser inkluderer bis-BOC-tiourea-aminoiminometansulfon-
30 syre (Kim et al., Tet. Lett., 29(26):3183-3186 (1988), og 1-guanylpirazoler (Bernatowicz et al., Tet. Lett., 34(21):3389-3392 (1993)). Mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 283 med bis-BOC-tioureasyre. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 283 med bis-BOC-tiourea-
35 syre og HgCl₂ for å danne forbindelse 285.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er gitt som eksempel 67 i det etterfølgende.

Prosess R, skjema 40

Forbindelse 285 anvendes for å fremstille forbindelse 286 ved hjelp av den følgende prosess.

Karboksylsyre- og guanidinbeskyttelsesgruppene fjernes. Prosessen omfatter typisk behandling av forbindelse 285 med en base; etterfulgt av behandling med en syre, som beskrevet ovenfor. Mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 285 med en metallhydroksidbase, beskrevet ovenfor, for å danne et mellomprodukt; og behandling av mellomproduktet med syre for å danne forbindelse 286. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 285 med vandig kaliumhydroksid og THF for å danne et mellomprodukt; og behandling av mellomproduktet med TFA for å danne forbindelse 286.

15 Prosess S, skjema 40.1

Forbindelse 287 anvendes for å fremstille forbindelse 288 ved hjelp av den følgende prosess.

E_1 , J_1 og J_2 i forbindelser 287 og 288 er som beskrevet ovenfor. E_1 er typisk $-CO_2R_{51}$, som beskrevet ovenfor. J_1 er typisk H, F eller metyl, mer typisk H. J_2 er typisk H eller en lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1-6 karbonatomer, mer typisk H, metyl, etyl, n-propyl eller i-propyl, enda mer typisk H.

R_{60} og R_{61} er grupper som er i stand til å reagere for å danne den R_{63} (definert nedenfor)-substituerte aziridinring i forbindelse 288. En av R_{60} og R_{61} er typisk et primært eller sekundært amin eller en gruppe som er i stand til å omdannes til et primært eller sekundært amin. Slike grupper for R_{60} og R_{61} inkluderer som eksempel, og ikke begrensning, $-NH_2$, $-N(H)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-N(H)(R_1)$, $-N(R_1)(R_{6b})$ og $-N_3$. Den andre av gruppene R_{60} og R_{61} er typisk en gruppe som er i stand til å erstattes av et primært eller sekundært amin for å danne et aziridin. Slike grupper inkluderer som eksempel, og ikke begrensning, $-OH$, $-OR_{6a}$, Br, Cl og I. R_{60} og R_{61} foreligger typisk i en transkonfigurasjon. Mer typisk er R_{60} et primært eller sekundært amin eller en gruppe som er i stand til å omdannes til et primært eller sekundært amin, og R_{61} er en gruppe som er i stand til å erstattes av et primært eller sekundært amin for å danne et aziridin. Enda mer typisk er R_{60}

β -azido eller β -NH₂, og R₆₁ er α -OH, α -O-mesyl eller α -O-tosyl.

R₆₂ er som beskrevet nedenfor i prosess U, skjema 40.1.

Prosessen omfatter behandling av forbindelse 287 for
5 å danne forbindelse 288. Dette oppnås typisk ved å behandle
forbindelse 287 for å erstatte R₆₁ med R₆₀. Mer typisk behand-
les forbindelse 287 for å aktivere R₆₁ for å erstatte R₆₀. Enda
mer typisk behandles forbindelse 287 for å aktivere R₆₁ for
erstatning med R₆₀, og R₆₀ aktiveres for å erstatte R₆₁. Dersom
10 både R₆₀ og R₆₁ aktiveres, kan aktiveringene utføres samtidig
eller sekvensielt. Dersom aktiveringene utføres sekvensielt,
kan de utføres i enhver rekkefølge, typisk går aktiveringen av
R₆₁ forut for aktiveringen av R₆₀.

Aktivering av R₆₁ for erstatning med R₆₀ oppnås
15 typisk ved behandling av forbindelse 287 med et hydroksyakti-
verende reagens, slik som mesyl- eller tosylklorid. Aktivering
av R₆₀ for erstatning med R₆₁ oppnås typisk ved behandling av
forbindelse 287 for å danne et primært eller sekundært amin og
behandling av aminet med en base. Som eksempel, og ikke be-
20 grensning, behandles forbindelse 287 med et reduksjonsmiddel
som er i stand til å redusere et azid til et amin og en base.

I én utførelsesform av denne prosess behandles for-
bindelse 287 med et R₆₁-aktiveringsreagens og et R₆₀-aktiver-
ingsreagens for å produsere forbindelse 288. I en annen
25 utførelsesform behandles forbindelse 287 i et egnet løsnings-
middel med et R₆₁-aktiveringsreagens og et R₆₀-aktiverings-
reagens for å produsere forbindelse 288. I en annen utførel-
sesform behandles forbindelse 287 med et R₆₁-aktiverings-
reagens, et R₆₀-aktiveringsreagens og en base for å produsere
30 forbindelse 288. I en annen utførelsesform behandles forbin-
delse 287 i et egnet løsningsmiddel med et R₆₁-aktiverings-
reagens, et R₆₀-aktiveringsreagens og en base for å produsere
forbindelse 288. I en annen utførelsesform behandles forbin-
delse 287, hvori R₆₀ er et azid, med et R₆₁-aktiveringsreagens
35 og et azidreduksjonsreagens for å produsere forbindelse 288. I
en annen utførelsesform behandles forbindelse 287, hvori R₆₀
er et azid, i et egnet løsningsmiddel med et R₆₁-aktiverings-
reagens og et azidreduksjonsreagens for å produsere forbindel-
se 288. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 287,

hvor R_{60} er et azid, med et R_{61} -aktiveringsreagens, et azid-reduksjonsreagens og en base for å produsere forbindelse 288. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 287, hvor R_{60} er et azid, i et egnet løsningsmiddel med et R_{61} -aktiveringsreagens, et azidreduksjonsreagens og en base for å produsere forbindelse 288. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 287, hvor R_{60} er et azid og R_{61} er hydroksy, med et hydroksyaktiveringsreagens og et azidreduksjonsreagens for å produsere forbindelse 288. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 287, hvor R_{60} er et azid og R_{61} er hydroksy, i et egnet løsningsmiddel med et hydroksyaktiveringsreagens og et azidreduksjonsreagens for å produsere forbindelse 288. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 287, hvor R_{60} er et azid og R_{61} er hydroksy, med et hydroksyaktiveringsreagens, et azidreduksjonsreagens og en base for å produsere forbindelse 288. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 287, hvor R_{60} er et azid og R_{61} er hydroksy, i et egnet løsningsmiddel med et hydroksyaktiveringsreagens, et azidreduksjonsreagens og en base for å produsere forbindelse 288.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er gitt som prosess K, skjema 38, ovenfor.

Prosess T, skjema 40.1

Forbindelse 288 anvendes for å fremstille forbindelse 289 ved hjelp av den følgende prosess.

R_{64} er typisk H, R_{6b} eller en gruppe som er i stand til å omdannes til H eller R_{6b} . Mer typisk er R_{64} H. R_{65} er typisk G_1 eller en gruppe som er i stand til å omdannes til G_1 . Mer typisk er R_{65} $-N_3$, $-CN$ eller $-(CR_1R_1)_mW_2$. Mer typisk er R_{65} $-N_3$, $-NH_2$, $-N(H)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-CH_2N_3$ eller $-CH_2CN$.

Forbindelse 288 behandles typisk for å danne amin 289. Mer typisk behandles forbindelse 288 med en nukleofil gruppe, typisk en nitrogennukleofil gruppe, slik som R_{65} , et kationisk salt av R_{65} eller en protonert analog av R_{65} , slik som f.eks., og ikke som begrensning, NH_3 , et azidsalt (slik som NaN_3 , KN_3 eller lignende), HCN , et cyanidsalt (slik som $NaCN$, KCN eller lignende) eller et salt av et cyanoalkyl (f.eks. $(CH_2CN)^-$) (slik som $NaCH_2CN$, KCH_2CN eller lignende). Enda mer typisk behandles forbindelse 288 med et azidsalt.

Eventuelt anvendes en base, typisk en mild base, slik som et ammoniumhalogenid, og et løsningsmiddel, typisk et polart, aprotisk løsningsmiddel, slik som en eter, et amin eller amid.

I én utførelsesform behandles forbindelse 288 med en nukleofil forbindelse. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 288 med en nukleofil forbindelse i et egnet løsningsmiddel for å produsere forbindelse 289. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 288 med en nukleofil forbindelse og en base for å produsere forbindelse 289. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 288 med en nukleofil forbindelse og en base i et egnet løsningsmiddel for å produsere forbindelse 289. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 288 med en nitrogennukleofil forbindelse for å produsere forbindelse 289. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 288 med en nitrogennukleofil forbindelse i et egnet løsningsmiddel for å produsere forbindelse 289. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 288 med en nitrogennukleofil forbindelse og en base for å produsere forbindelse 289. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 288 med en nitrogennukleofil forbindelse og en base i et egnet løsningsmiddel for å produsere forbindelse 289. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 288 med et azidsalt for å produsere forbindelse 289. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 288 med et azidsalt i et egnet løsningsmiddel for å produsere forbindelse 289. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 288 med et azidsalt og en base for å produsere forbindelse 289. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 288 med et azidsalt og en base i et egnet løsningsmiddel for å produsere forbindelse 289.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er gitt som prosess L, skjema 38, ovenfor.

Prosess U, skjema 40.1

Forbindelse 289 anvendes for å fremstille forbindelse 290 ved hjelp av den følgende prosess.

R_{62} er en gruppe som er i stand til å reagere med et amin for å danne den R_{66} (definert nedenfor)-substituerte aziridinring i forbindelse 290. R_{62} er typisk en gruppe som er i stand til å erstattes av et primært eller sekundært amin for

å danne et aziridin. Slike grupper inkluderer som eksempel, og ikke begrensning, $-OR_{53}$, $-OH$, $-OR_{6a}$, Br , Cl og I . Typisk foreligger R_{62} i en transkonfigurasjon i forhold til nitrogenet i posisjon 4. Mer typisk er R_{62} $-OR_{53}$.

5 R_{64} er H eller R_{6b} , typisk en syrelabil beskyttelsesgruppe, slik som R_{54} .

R_{66} er H , R_{6b} eller R_{54} .

Proessen omfatter behandling av forbindelse 289 for å danne forbindelse 290. Dette oppnås typisk ved behandling av
10 forbindelse 289 for å erstatte R_{62} med aminet i posisjon 4. Mer typisk behandles forbindelse 289 for å aktivere aminet i posisjon 4 for erstatning av R_{62} . Enda mer typisk behandles forbindelse 289 for å aktivere aminet i posisjon 4 for erstatning av R_{62} , og R_{62} aktiveres for erstatning med aminet i posisjon 4. Dersom både R_{62} og aminet i posisjon 4 aktiveres, kan
15 aktiveringene utføres samtidig eller sekvensielt. Dersom aktiveringene utføres sekvensielt, kan de utføres i enhver rekkefølge, typisk går aktiveringen av R_{62} forut for aktiveringen av aminet i posisjon 4.

20 Aktivering av R_{62} for erstatning av aminet i posisjon 4 oppnås typisk ved behandling av forbindelse 289 med et hydroksyaktiverende middel, slik som dem beskrevet i prosess B, skjema 36. Eventuelt avbeskyttes R_{62} før aktivering. Aktivering av aminet i posisjon 4 for R_{62} -erstatning oppnås typisk
25 ved behandling av forbindelse 289 for å danne et primært eller sekundært amin og behandling av aminet med en syrekatalysator, slik som dem beskrevet i prosess N, skjema 39, ovenfor.

Når R_{62} er $-OR_{53}$ og R_{66} er R_{56} , omfatter typisk prosessen behandling av forbindelse 289 med et avbeskyttende
30 middel for å fjerne gruppe R_{53} , et R_{54} -produserende reagens, slik som dem beskrevet av Greene (R_{54} -halogenid, slik som acetylklorid, eller $Tr-Cl$, eller $R_{54}-O-R_{54}$, slik som eddiksyreanhydrid), og en hydroksyaktiverende gruppe, slik som dem beskrevet i prosess B, skjema 36. Mer typisk omfatter prosessen
35 sen behandling av forbindelse 289 med et polart, protisk løsningsmiddel, eventuelt i nærvær av en syrekatalysator, som beskrevet ovenfor, for å danne et første mellomprodukt; behandling av det første mellomprodukt med $Tr-Cl$ i et polart, aprotisk løsningsmiddel, slik som et amin, for å danne et

andre mellomprodukt; og behandling av det andre mellomprodukt med et sulfonsyrehalogenid, slik som mesylklorid eller para-toluensulfonylklorid, i et polart, aprotisk løsningsmiddel, slik som et amin, for å produsere forbindelse 290. Enda mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 289 med metanol og HCl for å danne et første mellomprodukt; behandling av det første mellomprodukt med Tr-Cl og trietylamin for å danne et andre mellomprodukt; og behandling av det andre mellomprodukt med mesylklorid og trietylamin for å produsere forbindelse 290.

I én utførelsesform behandles forbindelse 289 med en syrekatalysator for å produsere forbindelse 290. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 289 med en syrekatalysator i et egnet løsningsmiddel for å produsere forbindelse 290. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 289 med et hydroksyaktiverende reagens og en syrekatalysator for å produsere forbindelse 290. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 289 med et hydroksyaktiverende reagens og en syrekatalysator i et egnet løsningsmiddel for å produsere forbindelse 290. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 289 med et hydroksyavbeskyttelsesreagens, et hydroksyaktiverende reagens og en syrekatalysator for å produsere forbindelse 290. I en annen utførelsesform behandles forbindelse 289 med et hydroksyaktiverende reagens og en syrekatalysator i et egnet løsningsmiddel for å produsere forbindelse 290.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er gitt som prosess M, skjema 38, ovenfor.

Prosess V, skjema 40.1

Forbindelse 290 anvendes for å fremstille forbindelse 291 ved hjelp av den følgende prosess.

Aziridin 290 behandles for å danne forbindelse 291. Aziridin 290 åpnes typisk ved hjelp av syrekatalysert ring-åpning, og det resulterende amin acyleres.

R_{68} er uavhengig av hverandre H , R_{6b} , R_1 og R_{55} , som definert ovenfor. Typisk er R_{55} $-C(O)R_5$. Typisk er én $R_{68}H$ eller R_{6b} og den andre er W_3 .

R_{67} er U_1 , som beskrevet ovenfor. Typisk er R_{67} W_6-O- , W_6-S- eller $W_6-N(H)-$. Mer typisk er R_{67} R_5-O- , R_5-S- eller R_5-

N(H)-.

Prosesen omfatter typisk behandling av forbindelse 290 med en syrekatalysator og en forbindelse med formel W_6-X_1-H , hvori X_1 er som definert ovenfor, for å danne et amin-
 5 mellomprodukt; og behandling av aminmellomproduktet med en forbindelse med formel $W_3-X_1-W_3$ eller W_3-X_{10} , hvori X_{10} er en forlatende gruppe, for å danne forbindelse 291. Behandlingen med en forbindelse med formel W_6-X_1-H og en syrekatalysator kan foregå før, eller samtidig med, behandlingen med en for-
 10 bindelse med formel $W_3-X_1-W_3$ eller W_3-X_{10} . Syrekatalysatoren er typisk en av de beskrevne i prosess N, skjema 39, ovenfor. Mer typisk omfatter prosessen behandling av forbindelse 290 med en forbindelse med formel R_5-OH , R_5-SH eller R_5-NH_2 , og en syrekatalysator; og behandling av mellomproduktet med et alkan-
 15 syreanhydrid for å danne forbindelse 291.

En utførelsesform omfatter behandling av forbindelse 290 med en forbindelse med formel W_6-X_1-H og en syrekatalysator for å produsere forbindelse 291. En annen utførelsesform omfatter behandling av forbindelse 290 med en forbindelse med
 20 formel W_6-X_1-H og en syrekatalysator i et egnet løsningsmiddel for å produsere forbindelse 291. En annen utførelsesform omfatter behandling av forbindelse 290 med en forbindelse med formel W_6-X_1-H , en syrekatalysator og en forbindelse med formel $W_3-X_1-W_3$ eller W_3-X_{10} for å produsere forbindelse 291.
 25 En annen utførelsesform omfatter behandling av forbindelse 290 med en forbindelse med formel W_6-X_1-H , en syrekatalysator og en forbindelse med formel $W_3-X_1-W_3$ eller W_3-X_{10} i et egnet løsningsmiddel for å produsere forbindelse 291.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er
 30 gitt som prosess N, skjema 39, ovenfor.

Prosess W, skjema 40.1

Forbindelse 291 anvendes for å fremstille forbindelse 292 ved hjelp av den følgende prosess.

35 Forbindelse 291 behandles for å danne forbindelse 292. Typisk omdannes R_{65} for å danne G_1 . U_1 er en utførelsesform av R_{67} , og T_1 er en utførelsesform av $-N(R_{68})_2$ fremstilt i prosess V, skjema 40.1, ovenfor.

I én utførelsesform blir R_{65} avbeskyttet, alkylert,

guanidinyllert, oksidert eller redusert for å danne G_1 . Ethvert antall slike behandlinger kan utføres i en enhver rekkefølge eller samtidig. Som eksempel, og ikke begrensning, når R_{65} er azido, inkluderer utførelsesformer av denne prosess prosessene
 5 O, OQ, OQR og OP. Typiske alkyleringsmidler er de velkjente i teknikken, inkludert, som eksempel og ikke begrensning, et alkylhalogenid, slik som metyljodid, metylbromid, etyljodid, etylbromid, n-propyljodid, n-propylbromid, i-propyljodid, i-propylbromid; og et olefinoksid, slik som etylenoksid eller
 10 propylenoksid. En basekatalysator som beskrevet heri kan eventuelt benyttes i alkyleringstrinnet.

En utførelsesform omfatter behandling av forbindelse 291, hvori R_{65} er azido, med et reduksjonsmiddel for å produsere forbindelse 292. En annen utførelsesform omfatter behandling av forbindelse 291, hvori R_{65} er azido, med et reduksjonsmiddel for å produsere forbindelse 292 i et egnet løsningsmiddel. En annen utførelsesform omfatter behandling av forbindelse 291, hvori R_{65} er amino, med et alkyleringsmiddel for å produsere forbindelse 292. En annen utførelsesform omfatter behandling av forbindelse 291, hvori R_{65} er amino, med et alkyleringsmiddel for å produsere forbindelse 292 i et egnet løsningsmiddel. En annen utførelsesform omfatter behandling av forbindelse 291, hvori R_{65} er azido, med et reduksjonsmiddel og et alkyleringsmiddel for å produsere forbindelse 292. En annen utførelsesform omfatter behandling av forbindelse 291, hvori R_{65} er azido, med et reduksjonsmiddel og et alkyleringsmiddel for å produsere forbindelse 292 i et egnet løsningsmiddel. En annen utførelsesform omfatter behandling av forbindelse 291, hvori R_{65} er amino, med et alkyleringsmiddel og en basekatalysator for å produsere forbindelse 292. En annen utførelsesform omfatter behandling av forbindelse 291, hvori R_{65} er amino, med et alkyleringsmiddel og en basekatalysator for å produsere forbindelse 292 i et egnet løsningsmiddel. En annen utførelsesform omfatter behandling av forbindelse 291, hvori R_{65} er azido, med et reduksjonsmiddel, et alkyleringsmiddel og en basekatalysator for å produsere forbindelse 292. En annen utførelsesform omfatter behandling av forbindelse 291, hvori R_{65} er azido, med et reduksjonsmiddel, et alkyleringsmiddel og en basekatalysator for å produsere

forbindelse 292 i et egnet løsningsmiddel.

Et eksempel på en utførelsesform av denne prosess er gitt som prosess O, skjema 39, ovenfor.

Eksempler på utførelsesformer av denne prosess er gitt som eksempler 68 og 69 i det etterfølgende.

Tabell 25

Eksempler på forbindelser med formel $R_5\text{-OH}$ (CAS nr.)

10 C4-fluoralkoholer

(R^*, R^*)-(±)-3-fluor-2-butanol (139755-61-6)

1-fluor-2-butanol (124536-12-5)

(R)-3-fluor-1-butanol (120406-57-7)

3-fluor-1-butanol (19808-95-8)

15 4-fluor-2-butanol (18804-31-4)

(R^*, S^*)-3-fluor-2-butanol (6228-94-0)

(R^*, S^*)-3-fluor-2-butanol (6133-82-0)

2-fluor-1-butanol (4459-24-9)

2-fluor-2-metyl-1-propanol (3109-99-7)

20 3-fluor-2-butanol (1813-13-4)

4-fluor-1-butanol (372-93-0)

1-fluor-2-metyl-2-propanol (353-80-0)

C5-fluoralkoholer

25 2-fluor-1-pentanol (123650-81-7)

(R)-2-fluor-3-metyl-1-butanol (113943-11-6)

(S)-2-fluor-3-metyl-1-butanol (113942-98-6)

4-fluor-3-metyl-1-butanol (104715-25-5)

1-fluor-3-pentanol (30390-84-2)

30 4-fluor-2-pentanol (19808-94-7)

5-fluor-2-pentanol (18804-35-8)

3-fluor-2-metyl-2-butanol (7284-96-0)

2-fluor-2-metyl-1-butanol (4456-02-4)

3-fluor-3-metyl-2-butanol (1998-77-2)

35 5-fluor-1-pentanol (592-80-3)

C6-fluoralkoholer

($R-(R^*, S^*)$)-2-fluor-3-metyl-1-pentanol (168749-88-0)

1-fluor-2,3-dimetyl-2-butanol (161082-90-2)

- 2-fluor-2,3-dimetyl-1-butanol (161082-89-9)
 (R)-2-fluor-4-metyl-1-pentanol (157988-30-2)
 (S-(R*,S*))-2-fluor-3-metyl-1-pentanol (151717-18-9)
 (R*,S*)-2-fluor-3-metyl-1-pentanol (151657-14-6)
 5 (S)-2-fluor-3,3-dimetyl-1-butanol (141022-94-8)
 (M)-2-fluor-2-metyl-1-pentanol (137505-57-8)
 (S)-2-fluor-1-heksanol (127608-47-3)
 3-fluor-3-metyl-1-pentanol (112754-22-0)
 3-fluor-2-metyl-2-pentanol (69429-54-5)
 10 2-fluor-2-metyl-3-pentanol (69429-53-4)
 1-fluor-3-heksanol (30390-85-3)
 5-fluor-2-metyl-2-pentanol (21871-78-3)
 5-fluor-3-heksanol (19808-92-5)
 4-fluor-3-metyl-2-pentanol (19808-90-3)
 15 4-fluor-4-metyl-2-pentanol (19031-69-7)
 1-fluor-3,3-dimetyl-2-butanol (4604-66-4)
 2-fluor-2-metyl-1-pentanol (4456-03-5)
 2-fluor-4-metyl-1-pentanol (4455-95-2)
 2-fluor-1-heksanol (1786-48-7)
 20 3-fluor-2,3-dimetyl-2-butanol (661-63-2)
 6-fluor-1-heksanol (373-32-0)

C7-fluoralkoholer

- 5-fluor-5-metyl-1-heksanol (168268-63-1)
 25 (R)-1-fluor-2-metyl-2-heksanol (153683-63-7)
 (S)-3-fluor-1-heptanol (141716-56-5)
 (S)-2-fluor-2-metyl-1-heksanol (132354-09-7)
 (R)-3-fluor-1-heptanol (120406-54-4)
 (S)-2-fluor-1-heptanol (110500-31-7)
 30 1-fluor-3-heptanol (30390-86-4)
 7-fluor-2-heptanol (18804-38-1)
 2-etyl-2-(fluormetyl)-1-butanol (14800-35-2)
 2-(fluormetyl)-2-metyl-1-pentanol (13674-80-1)
 2-fluor-5-metyl-1-heksanol (4455-97-4)
 35 2-fluor-1-heptanol (1786-49-8)
 7-fluor-1-heptanol (408-16-2)

C8-fluoralkoholer

- (M)-2-fluor-2-metyl-1-heptanol (137505-55-6)
 6-fluor-6-metyl-1-heptanol (135124-57-1)
 1-fluor-2-oktanol (127296-11-1)
 5 (R)-2-fluor-1-oktanol (118205-91-7)
 (±)-2-fluor-2-metyl-1-heptanol (117169-40-1)
 (S)-2-fluor-1-oktanol (110500-32-8)
 (S)-1-fluor-2-oktanol (110270-44-5)
 (R)-1-fluor-2-oktanol (110270-42-3)
 10 (±)-1-fluor-2-oktanol (110229-70-4)
 2-fluor-4-metyl-3-heptanol (87777-41-1)
 2-fluor-6-metyl-1-heptanol (4455-99-6)
 2-fluor-1-oktanol (4455-93-0)
 8-fluor-1-oktanol (408-27-5)

15

C9-fluoralkoholer

- 6-fluor-2,6-dimetyl-2-heptanol (160981-64-6)
 (S)-3-fluor-1-nonanol (160706-24-1)
 (R-(R*,R*))-3-fluor-2-nonanol (137909-46-7)
 20 (R-(R*,S*))-3-fluor-2-nonanol (137909-45-6)
 3-fluor-2-nonanol (137639-20-4)
 (S-(R*,R*))-3-fluor-2-nonanol (137639-19-1)
 (S-(R*,S*))-3-fluor-2-nonanol (137639-18-0)
 (±)-3-fluor-1-nonanol (134056-76-1)
 25 2-fluor-1-nonanol (123650-79-3)
 2-fluor-2-metyl-1-oktanol (120400-89-7)
 (R)-2-fluor-1-nonanol (118243-18-8)
 (S)-1-fluor-2-nonanol (111423-41-7)
 (S)-2-fluor-1-nonanol (110500-33-9)
 30 1-fluor-3-nonanol (30390-87-5)
 2-fluor-2,6-dimetyl-3-heptanol (684-74-2)
 9-fluor-1-nonanol (463-24-1)

C10-fluoralkoholer

- 35 4-fluor-1-dekanol (167686-45-5)
 (P)-10-fluor-3-dekanol (145438-91-1)
 (R-(R*,S*))-3-fluor-5-metyl-1-nonanol (144088-79-9)
 (P)-10-fluor-2-dekanol (139750-57-5)
 1-fluor-2-dekanol (130876-22-1)

- (S)-2-fluor-1-dekanol (127608-48-4)
 (R)-1-fluor-2-dekanol (119105-16-7)
 (S)-1-fluor-2-dekanol (119105-15-6)
 2-fluor-1-dekanol (110500-35-1)
 5 1-fluor-5-dekanol (106533-31-7)
 4-fluor-2,2,5,5-tetrametyl-3-heksanol (24212-87-1)
 10-fluor-1-dekanol (334-64-5)

C11-fluoralkoholer

- 10 10-fluor-2-metyl-1-dekanol (139750-53-1)
 2-fluor-1-undekanol (110500-34-0)
 8-fluor-5,8-dimetyl-5-nonanol (110318-90-6)
 11-fluor-2-undekanol (101803-63-8)
 11-fluor-1-undekanol (463-36-5)

15

C12-fluoralkoholer

- 11-fluor-2-metyl-1-undekanol (139750-52-0)
 1-fluor-2-dodekanol (132547-33-2)
 (R*,S*)-7-fluor-6-dodekanol (130888-52-7)
 20 (R*,R*)-7-fluor-6-dodekanol (130876-18-5)
 (S)-2-fluor-1-dodekanol (127608-49-5)
 12-fluor-2-pentyl-heptanol (120400-91-1)
 (R*,S*)-(±)-7-fluor-6-dodekanol (119174-39-9)
 (R*,R*)-(±)-7-fluor-6-dodekanol (119174-38-8)
 25 2-fluor-1-dodekanol (110500-36-2)
 11-fluor-2-metyl-2-undekanol (101803-67-2)
 1-fluor-1-dodekanol (100278-87-3)
 12-fluor-1-dodekanol (353-31-1)

30 C4-nitroalkoholer

- (R)-4-nitro-2-butanol (129520-34-9)
 (S)-4-nitro-2-butanol (120293-74-5)
 4-nitro-1-butanolradikalion(1-) (83051-13-2)
 (R*,S*)-3-nitro-2-butanol (82978-02-7)
 35 (R*,R*)-3-nitro-2-butanol (82978-01-6)
 4-nitro-1-butanol (75694-90-5)
 (±)-4-nitro-2-butanol (72959-86-5)
 4-nitro-2-butanol (55265-82-2)
 1-aci-nitro-2-butanol (22916-75-2)

- 3-aci-nitro-2-butanol (22916-74-1)
 2-metyl-3-nitro-1-propanol (21527-52-6)
 3-nitro-2-butanol (6270-16-2)
 2-metyl-1-nitro-2-propanol (5447-98-3)
 5 2-aci-nitro-1-butanol (4167-97-9)
 1-nitro-2-butanol (3156-74-9)
 2-nitro-1-butanol (609-31-4)
 2-metyl-2-nitro-1-propanol (76-39-1)
- 10 C5-nitroalkoholer
 (R)-3-metyl-3-nitro-2-butanol (154278-27-0)
 3-metyl-1-nitro-1-butanol (153977-20-9)
 (±)-1-nitro-3-pentanol (144179-64-6)
 (S)-1-nitro-3-pentanol (144139-35-5)
 15 (R)-1-nitro-3-pentanol (144139-34-4)
 (R)-3-metyl-1-nitro-2-butanol (141434-98-2)
 (±)-3-metyl-1-nitro-2-butanol (141377-55-1)
 (R*,R*)-3-nitro-2-pentanol (138751-72-1)
 (R*,S*)-3-nitro-2-pentanol (138751-71-0)
 20 (R*,R*)-2-nitro-3-pentanol (138668-26-5)
 (R*,S*)-2-nitro-3-pentanol (138668-19-6)
 3-nitro-1-pentanol (135462-98-5)
 (R)-5-nitro-2-pentanol (129520-35-0)
 (S)-5-nitro-2-pentanol (120293-75-6)
 25 4-nitro-1-pentanol (116435-64-4)
 (±)-3-metyl-3-nitro-2-butanol (114613-30-8)
 (S)-3-metyl-3-nitro-2-butanol (109849-50-5)
 3-metyl-4-nitro-2-butanol (96597-30-7)
 (±)-5-nitro-2-pentanol (78174-81-9)
 30 2-metyl-2-nitro-1-butanol (77392-55-3)
 3-metyl-2-nitro-1-butanol (77392-54-2)
 2-metyl-4-nitro-1-butanol (75694-89-2)
 2-metyl-4-nitro-2-butanol (72183-50-7)
 3-metyl-3-nitro-1-butanol (65102-50-3)
 35 5-nitro-2-pentanol (54045-33-9)
 2-metyl-3-aci-nitro-2-butanol (22916-79-6)
 2-metyl-1-aci-nitro-2-butanol (22916-78-5)
 2-metyl-3-nitro-2-butanol (22916-77-4)
 2-metyl-1-nitro-2-butanol (22916-76-3)

- 5-nitro-1-pentanol (21823-27-8)
 2-metyl-3-nitro-1-butanol (21527-53-7)
 2-nitro-3-pentanol (20575-40-0)
 3-metyl-3-nitro-2-butanol (20575-38-6)
 5 3-nitro-2-pentanol (5447-99-4)
 2-nitro-1-pentanol (2899-90-3)
 3-metyl-1-nitro-2-butanol (2224-38-6)
 1-nitro-2-pentanol (2224-37-5)
- 10 C6-nitroalkoholer
 (-)-4-metyl-1-nitro-2-pentanol (158072-33-4)
 3-(nitrometyl)-3-pentanol (156544-56-8)
 (R*,R*)-3-metyl-2-nitro-3-pentanol (148319-17-9)
 (R*,S*)-3-metyl-2-nitro-3-pentanol (148319-16-8)
- 15 6-nitro-2-heksanol (146353-95-9)
 (±)-6-nitro-3-heksanol (144179-63-5)
 (S)-6-nitro-3-heksanol (144139-33-3)
 (R)-6-nitro-3-heksanol (144139-32-2)
 3-nitro-2-heksanol (127143-52-6)
- 20 5-nitro-2-heksanol (110364-37-9)
 4-metyl-1-nitro-2-pentanol (102014-44-8)
 (R*,S*)-2-metyl-4-nitro-3-pentanol (82945-29-7)
 (R*,R*)-2-metyl-4-nitro-3-pentanol (82945-20-8)
 2-metyl-5-nitro-2-pentanol (79928-61-3)
- 25 2,3-dimetyl-1-nitro-2-butanol (68454-59-1)
 2-metyl-3-nitro-2-pentanol (59906-62-6)
 3,3-dimetyl-1-nitro-2-butanol (58054-88-9)
 2,3-dimetyl-3-nitro-2-butanol (51483-61-5)
 2-metyl-1-nitro-2-pentanol (49746-26-1)
- 30 2,3-dimetyl-2-nitro-1-butanol (37477-66-0)
 6-nitro-1-heksanol (31968-54-4)
 2-metyl-3-nitro-1-pentanol (21527-55-9)
 2,3-dimetyl-3-nitro-1-butanol (21527-54-8)
 2-metyl-4-nitro-3-pentanol (20570-70-1)
- 35 2-metyl-2-nitro-3-pentanol (20570-67-6)
 2-nitro-3-heksanol (5448-00-0)
 4-nitro-3-heksanol (5342-71-2)
 4-metyl-4-nitro-1-pentanol (5215-92-9)
 1-nitro-2-heksanol (2224-40-0)

C7-nitroalkoholer

- 1-nitro-4-heptanol (167696-66-4)
 (R)-1-nitro-2-heptanol (146608-19-7)
 7-nitro-1-heptanol (133088-94-5)
 5 (R*,S*)-3-nitro-2-heptanol (127143-73-1)
 (R*,R*)-3-nitro-2-heptanol (127143-72-0)
 (R*,S*)-2-nitro-3-heptanol (127143-71-9)
 (R*,R*)-2-nitro-3-heptanol (127143-70-8)
 (R*,S*)-2-metyl-5-nitro-3-heksanol (103077-95-8)
 10 (R*,R*)-2-metyl-5-nitro-3-heksanol (103077-87-8)
 3-etyl-4-nitro-1-pentanol (92454-38-1)
 3-etyl-2-nitro-3-pentanol (77922-54-4)
 2-nitro-3-heptanol (61097-77-6)
 2-metyl-1-nitro-3-heksanol (35469-17-1)
 15 2-metyl-4-nitro-3-heksanol (20570-71-2)
 2-metyl-2-nitro-3-heksanol (20570-69-8)
 5-metyl-5-nitro-2-heksanol (7251-87-8)
 1-nitro-2-heptanol (6302-74-5)
 3-nitro-4-heptanol (5462-04-4)
 20 4-nitro-3-heptanol (5342-70-1)

C8-nitroalkoholer

- (±)-1-nitro-3-oktanol (141956-93-6)
 1-nitro-4-oktanol (167642-45-7)
 25 (S)-1-nitro-4-oktanol (167642-18-4)
 6-metyl-6-nitro-2-heptanol (142991-77-3)
 (R*,S*)-2-nitro-3-oktanol (135764-74-8)
 (R*,R*)-2-nitro-3-oktanol (135764-73-7)
 5-nitro-4-oktanol (132272-46-9)
 30 (R*,R*)-3-nitro-4-oktanol (130711-79-4)
 (R*,S*)-3-nitro-4-oktanol (130711-78-3)
 4-etyl-2-nitro-3-heksanol (126939-74-0)
 2-nitro-3-oktanol (126939-73-9)
 1-nitro-3-oktanol (126495-48-5)
 35 (R*,R*)-(±)-3-nitro-4-oktanol (118869-22-0)
 (R*,S*)-(±)-3-nitro-4-oktanol (118869-21-9)
 3-nitro-2-oktanol (127143-53-7)
 (R*,S*)-2-metyl-5-nitro-3-heptanol (103078-03-1)
 (R*,R*)-2-metyl-5-nitro-3-heptanol (103077-90-3)

- 8-nitro-1-oktanol (101972-90-1)
 (±)-2-nitro-1-oktanol (96039-95-1)
 3,4-dimetyl-1-nitro-2-heksanol (64592-02-5)
 3-(nitrometyl)-4-heptanol (35469-20-6)
 5 2,5-dimetyl-1-nitro-3-heksanol (35469-19-3)
 2-metyl-1-nitro-3-heptanol (35469-18-2)
 2,4,4-trimetyl-1-nitro-2-pentanol (35223-67-7)
 2,5-dimetyl-4-nitro-3-heksanol (22482-65-1)
 2-nitro-1-oktanol (2882-67-9)
 10 1-nitro-2-oktanol (2224-39-7)

C9-nitroalkoholer

- 4-nitro-3-nonanol (160487-89-8)
 (R*,R*)-3-etyl-2-nitro-3-heptanol (148319-18-0)
 15 2,6-dimetyl-6-nitro-2-heptanol (117030-50-9)
 (R*,S*)-2-nitro-4-nonanol (103077-93-6)
 (R*,R*)-2-nitro-4-nonanol (103077-85-6)
 2-nitro-3-nonanol (99706-65-7)
 9-nitro-1-nonanol (81541-84-6)
 20 2-metyl-1-nitro-3-oktanol (53711-06-1)
 4-nitro-5-nonanol (34566-13-7)
 2-metyl-3-(nitrometyl)-3-heptenol (5582-88-7)
 1-nitro-2-nonanol (4013-87-0)

C10-nitroalkoholer

- 2-nitro-4-dekanol (141956-94-7)
 (R*,S*)-3-nitro-4-dekanol (135764-76-0)
 (R*,R*)-3-nitro-4-dekanol (135764-75-9)
 5,5-dimetyl-4-(2-nitroetyl)-1-heksanol (133088-96-7)
 30 (R*,R*)-(±)-3-nitro-4-dekanol (118869-20-8)
 (R*,S*)-(±)-3-nitro-4-dekanol (118869-19-5)
 5-nitro-2-dekanol (112882-29-8)
 3-nitro-4-dekanol (93297-82-6)
 4,6,6-trimetyl-1-nitro-2-heptanol (85996-72-1)
 35 2-metyl-2-nitro-3-nonanol (80379-17-5)
 1-nitro-2-dekanol (65299-35-6)
 2,2,4,4-tetrametyl-3-(nitrometyl)-3-pentanol (58293-26-8)

C11-nitroalkoholer

- 11-nitro-5-undekanol (167696-69-7)
 (R*,R*)-2-nitro-3-undekanol (144434-56-0)
 (R*,S*)-2-nitro-3-undekanol (144434-55-9)
 5 2-nitro-3-undekanol (143464-92-0)
 2,2-dimetyl-4-nitro-3-nonanol (126939-76-2)
 4,8-dimetyl-2-nitro-1-nonanol (118304-30-6)
 11-nitro-1-undekanol (81541-83-5)

10 C12-nitroalkoholer

- 2-metyl-2-nitro-3-undekanol (126939-75-1)
 2-nitro-1-dodekanol (62322-32-1)
 1-nitro-2-dodekanol (62322-31-0)
 2-nitro-3-dodekanol (82981-40-6)
 15 12-nitro-1-dodekanol (81541-78-8)

Tabell 26Eksempler på forbindelser med formel R₅-OH.

		(CAS nr. / Aldrich nr.)	
20	3-brom-1-propanol	627189	167169
	1,3-diklor-2-propanol	96231	184489
	3-klor-2,2-dimetyl-1-propanol	13401564	189316
	2,2-bis-(klormetyl)-1-propanol	5355544	207691
	1,3-difluor-2-propanol	453134	176923
25	2-(metyltio)etanol	5271385	226424
	2-(dibutylamino)etanol	102818	168491
	2-(diisopropylamino)etanol	96800	168726
	3-metyl-3-buten-1-ol	763326	129402
	2-metyl-3-buten-2-ol	115184	136816
30	3-metyl-2-buten-1-ol	556821	162353
	4-heksen-1-ol	928927	237604
	5-heksen-1-ol	821410	230324
	Cis-2-heksen-1-ol	928949	224707
	Trans-3-heksen-1-ol	928972	224715
35	Trans-2-heksen-1-ol	928950	132667
	(+/-)-6-metyl-5-hepten-2-ol	4630062	195871
	Dihydromyrcenol	18479588	196428
	Trans,trans-2,4-heksadien-1-ol	17102646	183059
	2,4-dimetyl-2,6-heptadien-1-ol	80192569	238767

	Geraniol	106241	163333
	3-butyn-1-ol	927742	130850
	3-pentyn-1-ol	10229104	208698
	Isetionsyre, natriumsalt	1562001	220078
5	(4-(2-hydroksyetyl)-1-piperazin- propansulfonsyre	16052065	163740
	HEPES, natriumsalt	75277393	233889
	1-metylsyklopropanmetanol	2746147	236594
	2-metylsyklopropanmetanol	6077721	233811
10	(+/-)-krysantemylalkohol	18383590	194654
	Syklobutanmetanol	4415821	187917
	3-syklopentyl-1-propanol	767055	187275
	1-etynylsyklopentanol	17356193	130869
	3-metylsykloheksanol	591231	139734
15	3,3,5,5-tetrametylsykloheksanol	2650400	190624
	4-sykloheksyl-1-butanol	4441570	197408
	Dihydrokarveol	619012	218421
	(1S,2R,5S)-(+)-mentol	15356704	224464
	(1S,2S,5R)-(+)-neomentol	2216526	235180
20	(1S,2R,5R)-(+)-isomentol	23283978	242195
	(+/-)-3-sykloheksen-1-metanol	72581329	162167
	(+)-P-ment-1-en-9-ol	13835308	183741
	(S)-(-)-perillylalkohol	536594	218391
	Terpinen-4-ol	562743	218383
25	Alfa-terpineol	98555	218375
	(+/-)-trans-P-ment-6-en-2,8-diol	32226543	247774
	Sykloheptanmetanol	4448753	138657
	Tetrahydrofurfurylalkohol	97994	185396
	(S)-(+)-2-pyrrolidinmetanol	23356969	186511
30	1-metyl-2-pyrrolidinmetanol	67004642	139513
	1-etyl-4-hydroksypiperidin	3518830	224634
	3-hydroksypiperidinhydroklorid	64051792	174416
	(+/-)-2-piperidinmetanol	3433372	155225
	3-piperidinmetanol	4606659	155233
35	1-metyl-2-piperidinmetanol	20845345	155241
	1-metyl-3-piperidinmetanol	7583531	146145
	2-piperidinmetanol	1484840	131520
	4-hydroksypiperidin	5382161	128775
	4-metyl-1-piperazinpropanol	5317339	238716

	Ekso-norborneol	497370	179590
	Endo-norborneol	497369	186457
	5-norbornen-2-metanol	95125	248533
	(+/-)-3-metyl-2-norbornanmetanol	6968758	130575
5	((1S)-endo)-(-)-borneol	464459	139114
	(1R)-endo-(+)-fenchylalkohol	2217029	196444
	9-etylbisylklo(3.3.1)nonan-9-ol	21951333	193895
	(+/-)-isopinokamfeol	51152115	183229
	(S)-cis-verbenol	18881044	247065
10	(1R,2R,3R,5S)-(-)-isopinokamfeol	25465650	221902
	(1R)-(-)-myrtenol	515004	188417
	1-adamantanol	768956	130346
	3,5-dimetyl-1-adamantanol	707379	231290
	2-adamantanol	700572	153826
15	1-adamantanmetanol	770718	184209
	1-adamantanetanol	6240115	188115
	3-furanmetanol	4412913	196398
	Furfurylalkohol	98000	185930
	2-(3-tienyl)etanol	13781674	228796
20	4-metyl-5-imidazolmetanolhydroklorid	38585625	227420
	Metronidazol	443481	226742
	4-(hydroksymetyl)imidazolhydroklorid	32673419	219908
	4-metyl-5-tiazoletanol	137008	190675
	2-(2-hidroksyetyl)pyridin	103742	128643
25	2-hidroksy-6-metylpyridin	3279763	128740
	4-pyridylkarbinol	586958	151629
	3-pyridylkarbinol-N-oksid	6968725	184446
	1-benzyl-4-hidroksypiperidin	4727724	152986
	1-(4-klorfenyl)-1-syklopentanmetanol	80866791	188697
30	(4S,5S)-(-)-2-metyl-5-fenyl-2-oksa-		
	zolin-4-metanol	53732415187666	
	6-(4-klorfenyl)-4,5-dihydro-2-(2-		
	hidroksybutyl)-3(2H)-pyridazinon	38958826	243728
	N-(2-hidroksyetyl)ftalimid	3891074	138339
35	2-naftalenetanol	1485070	188107
	1-naftalenetanol	773999	183458
	2-isopropylfenol	88697	129526
	4-klor-alfa,alfa-dimetylfenetylalkohol	5468973	130559
	4-fluor-alfa-metylbenzylalkohol	403418	132705

	3-fenyl-1-propanol	122974	140856
	3-(4-metoksyfenyl)-1-propanol	5406188	142328
	4-fluorfenetylalkohol	7589277	154172
	4-metoksyfenetylalkohol	702238	154180
5	Trans-2-metyl-3-fenyl-2-propen-1-ol	1504558	155888
	2-anilinoetanol	122985	156876
	3-fluorbenzylalkohol	456473	162507
	2-fluorbenzylalkohol	446515	162515
	2-metyl-1-fenyl-2-propanol	100867	170275
10	Alfa-(klormetyl)-2,4-diklorbenzyl-alkohol	13692143	178403
	2-fenyl-1-propanol	1123859	179817
	4-klorfenetylalkohol	1875883	183423
	4-bromfenetylalkohol	4654391	183431
15	4-nitrofenetylalkohol	100276	183466
	2-nitrofenetylalkohol	15121843	183474
	Beta-etylfenetylalkohol	2035941	183482
	4-fenyl-1-butanol	3360416	184756
	2-metoksyfenetylalkohol	7417187	187925
20	3-metoksyfenetylalkohol	5020417	187933
	3-fenyl-1-butanol	2722363	187976
	2-metylfenetylalkohol	19819988	188123
	3-metylfenetylalkohol	1875894	188131
	4-metylfenetylalkohol	699025	188158
25	5-fenyl-1-pentanol	10521912	188220
	4-(4-metoksyfenyl)-1-butanol	22135508	188239
	4-(4-nitrofenyl)-1-butanol	79524202	188751
	3,3-difenyl-1-propanol	20017678	188972
	1-fenyl-2-propanol	14898874	189235
30	(+/-)-alfa-etylfenetylalkohol	701702	190136
	1,1-difenyl-2-propanol	29338496	190756
	3-klorfenetylalkohol	5182445	193518
	2-klorfenetylalkohol	19819955	193844
	(+/-)-1-fenyl-2-pentanol	705737	195286
35	2,2-difenyletanol	1883325	196568
	4-etoksy-3-metoksyfenetylalkohol	77891293	197599
	3,4-dimetoksyfenetylalkohol	7417212	197653
	3-(3,4-dimetoksyfenyl)-1-propanol	3929473	197688
	2-(4-bromfenoksy)etanol	34743889	198765

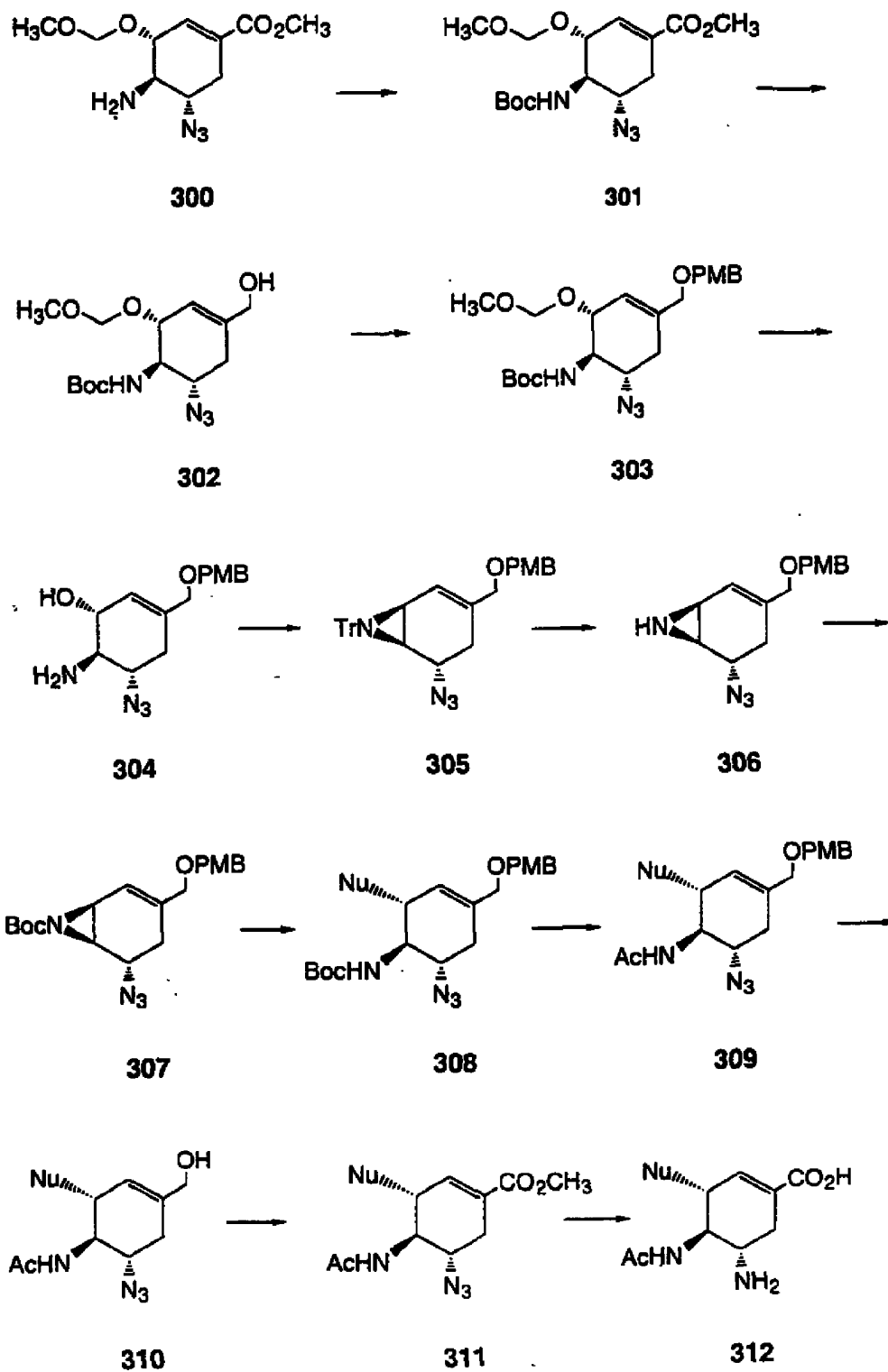
2-fluorfenetylalkohol	50919067	228788
3-(trifluormetyl)fenetylalkohol	455016	230359
2-(fenyltio)etanol	699127	232777
1-(2-metoksyfenyl)-2-propanol	15541261	233773

5

Tabell 27

Eksempler på utførelsesformer av prosesser A-R

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

Skjema 41

Skjema 41

Amin 300 (et mellomprodukt i eksempel 52, eventuelt rensset før bruk) behandles med Boc-anhydrid for å gi det mono-Boc-beskyttede amin 301. En slik transformasjon finnes i
 5 Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis, 2. utg. (John Wiley & Sons, New York, 1991), s. 327-328.

Metylester 301 reduseres til den tilsvarende primære allylalkohol 302 med DIBAL ved lav temperatur. En slik omdannelse er beskrevet av Garner, P. og Park, J.M., J. Org. Chem.,
 10 52:2361 (1987).

Den primære alkohol 302 beskyttes som dens p-metoksybenzyleterderivat 303 ved behandling med 4-metoksybenzylklorid under basiske betingelser. En slik omdannelse er beskrevet av Horita, K. et al., Tetrahedron, 42:3021 (1986).

15 MOM- og Boc-beskyttelsesgruppene på 303 fjernes ved behandling med TFA/CH₂Cl₂ for å gi aminoalkohol 304. Slike transformasjoner finnes i Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis, 2. utg. (John Wiley & Sons, New York, 1991).

20 Omdannelse av 304 til det tilsvarende tritylbeskyttede aziridin 305 oppnås ved en reaksjon i to trinn i én kolbe: 1) TrCl/TEA, 2) MsCl/TEA. Slike transformasjoner er tidligere beskrevet.

Aziridin 305 omdannes deretter til det tilsvarende
 25 Boc-beskyttede derivat 307 ved først å fjerne tritylgruppen med HCl/acetone for å gi 306. En slik transformasjon er beskrevet av Hanson, R.W. og Law, H.D., J. Chem. Soc., 7285 (1965). Aziridin 306 omdannes deretter til det tilsvarende Boc-derivat 307 ved behandling med Boc-anhydrid. En slik omdannelse er beskrevet av Fitremann, J. et al., Tetrahedron Lett., 35:1201 (1994).

Allylaziridin 307 åpnes selektivt ved allylposisjonering med en karbonnukleofil forbindelse levert via et høyere organokuprat i nærvær av BF₃·Et₂O ved lav temperatur for å gi
 35 det åpne addukt 308. En slik åpning er beskrevet av Hudlicky, T. et al., Synlett., 1125 (1995).

Det Boc-beskyttede amin 308 omdannes til N-acetyl-derivat 309 i en totrinns sekvens: 1) TFA/CH₂Cl₂; 2) Ac₂O/pyridin. Slike transformasjoner kan finnes i Greene, T.W., Protec-

tive Groups in Organic Synthesis, 2. utg. (John Wiley & Sons, New York, 1991), s. 327-328 og s. 351-352.

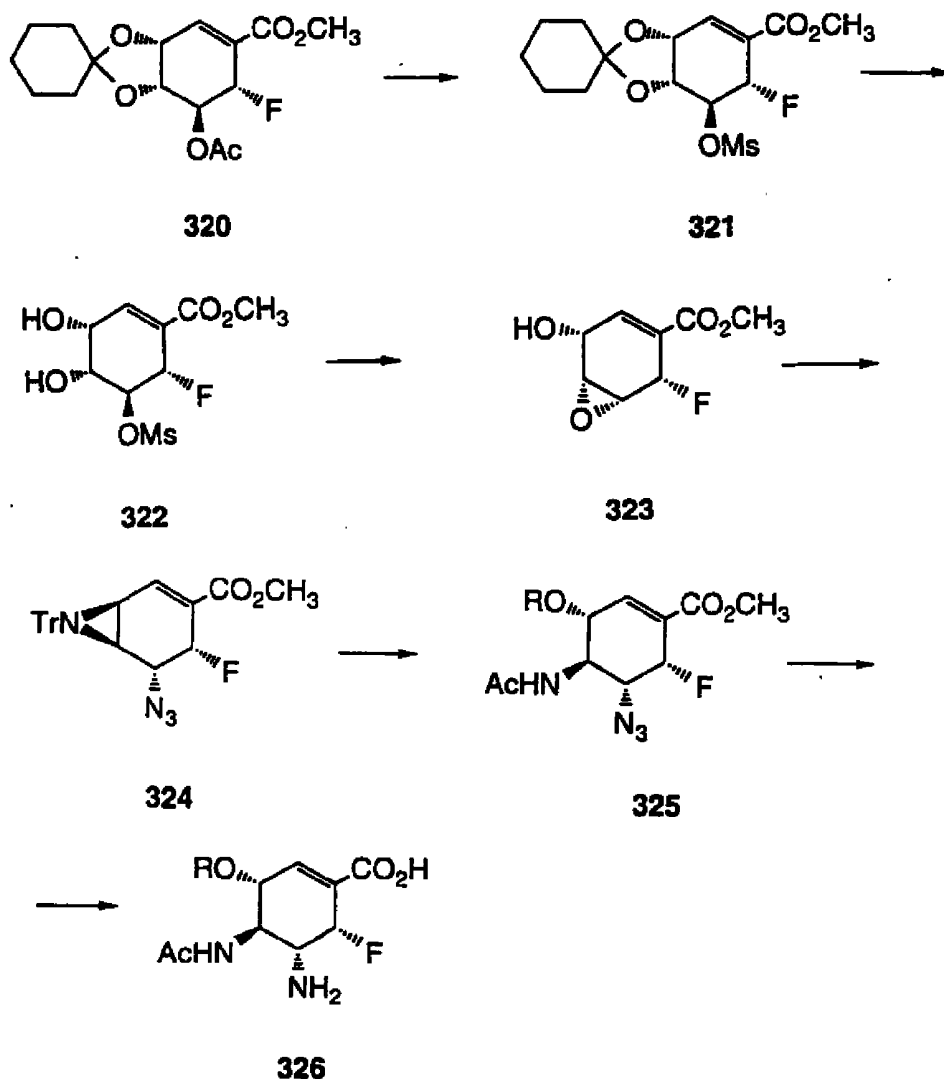
Benzylester **309** avbeskyttes med DDQ ved romtemperatur for å gi den primære allylalkohol **310**. En slik transformasjon finnes i Horita, K. et al., Tetrahedron, 42:3021 (1986).

Alkohol **310** oksideres og omdannes ved en enkolbe-reaksjon til metylester **311** via en Corey-oksidasjon ved anvendelse av $\text{MnO}_2/\text{AcOH}/\text{MeOH}/\text{NaCN}$. En slik transformasjon finnes i Corey, E.J. et al., J. Am. Chem. Soc., 90:5616 (1968).

Azidoester **311** omdannes til aminosyren **312** ved en totrinns sekvens: 1) $\text{Ph}_3\text{P}/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$; 2) KOH/THF . En slik omdannelse er tidligere beskrevet.

Skjema 42

15



Skjema 42

Det kjente fluoracetat 320 (Sutherland, J.K. et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 464 (1993) avbeskyttes til den frie alkohol og omdannes deretter til det tilsvarende mesylat 5 321 i to trinn: 1) NaOMe; 2) MsCl/TEA. Slike transformasjoner er beskrevet av Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis, 2. utg. (John Wiley & Sons, New York, 1991).

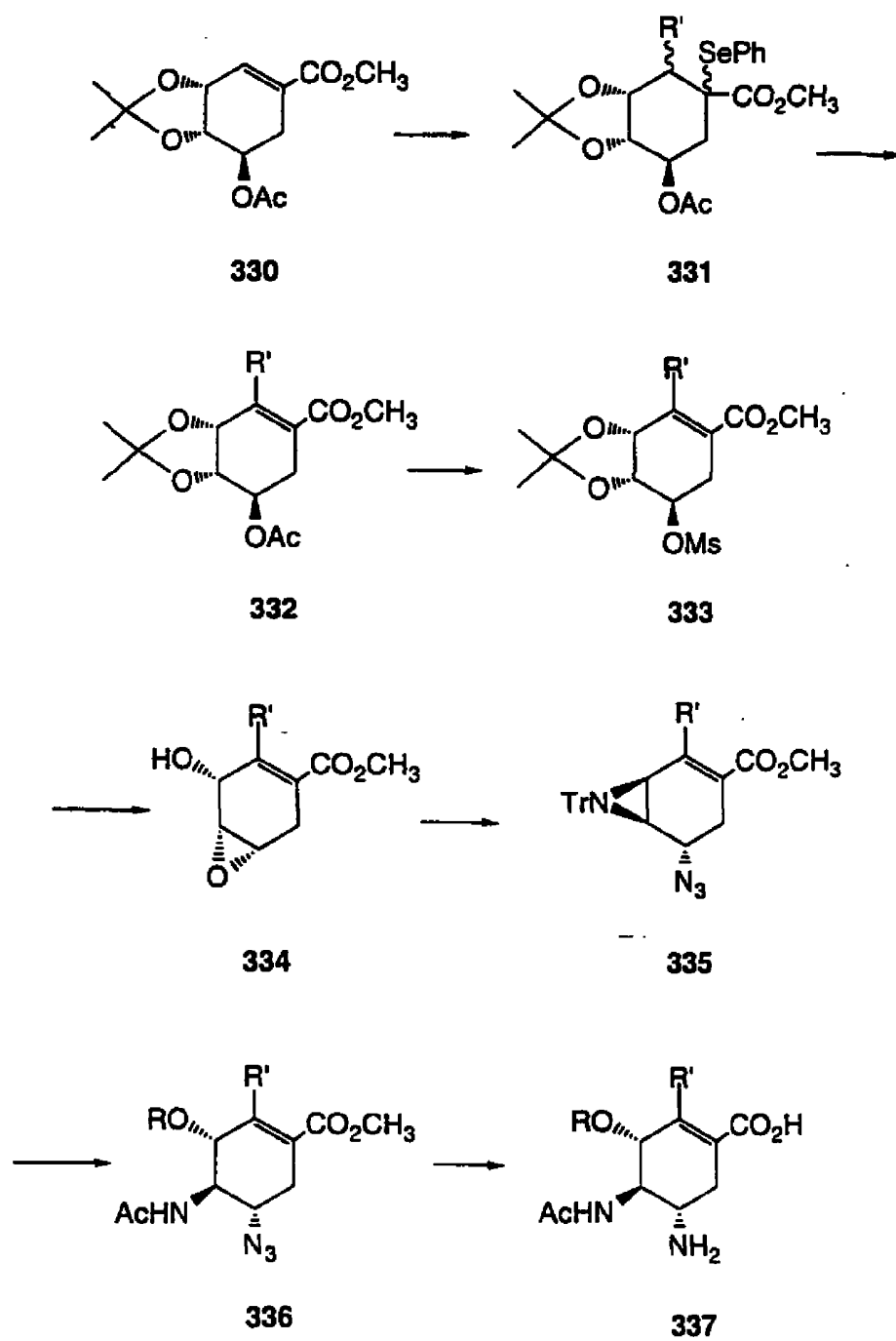
Avbeskyttelse av 321 under sure betingelser gir diol 322, som sykliseres til epoksyalkohol 323 under basiske be- 10 tingelser. En slik omdannelse er tidligere beskrevet.

Omdannelse av 323 til det N-tritylbeskyttede aziridin 324 oppnås ved hjelp av den følgende sekvens: 1) MOMCl/TEA; 2) $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$; 3) MsCl/TEA; 4) $\text{PPh}_3/\text{TEA}/\text{H}_2\text{O}$; 5) $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$; 6) HCl/MeOH; 7) i) TrCl, ii) MsCl/TEA. En slik sekvens er 15 tidligere beskrevet.

Aziridin 324 åpnes deretter med den egnede alkohol under Lewis-syrebetingelser og behandles deretter med Ac_2O /pyridin for å gi det acetylerede produkt 325. En slik transformasjon er tidligere beskrevet.

20 Esteren 325 omdannes til den tilsvarende aminosyre 326 ved en totrinns sekvens: 1) $\text{PPh}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$; 2) KOH/THF. En slik transformasjon er tidligere beskrevet.

US patentskrift nr. 5 214 165, og spesielt "Descriptions and Examples", spalte 9, l. 61, til spalte 18, l. 26, 25 beskriver fremstilling av 6 α - og 6 β -fluorshikiminsyre. Disse fluorforbindelser er egnede startmaterialer ved fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse som anvender shikiminsyre.

Skjema 43

Skjema 43

Umettet ester **330** (kan fremstilles ved standard acetyleringsmetoder fra acetonidalkoholen beskrevet av Campbell, M.M. et al., Synthesis, 179 (1993)) omsettes med det
 5 egnede organokuprat, hvor R' er liganden som skal overføres fra organokupratet. Det resulterende mellomprodukt oppfanges deretter med PhSeCl for å gi **331**, som deretter behandles med 30 % H₂O₂ for å gi den α,β -umettede ester **332**. En slik transformasjon kan finnes i Hayashi, Y. et al., J. Org. Chem.,
 10 47:3428 (1982).

Acetat **332** omdannes deretter til det tilsvarende mesylat **333** i en totrinns sekvens: 1) NaOMe/MeOH; 2) MsCl/TEA. En slik transformasjon er tidligere beskrevet og kan også finnes i Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis,
 15 2. utg. (John Wiley & Sons, New York, 1991).

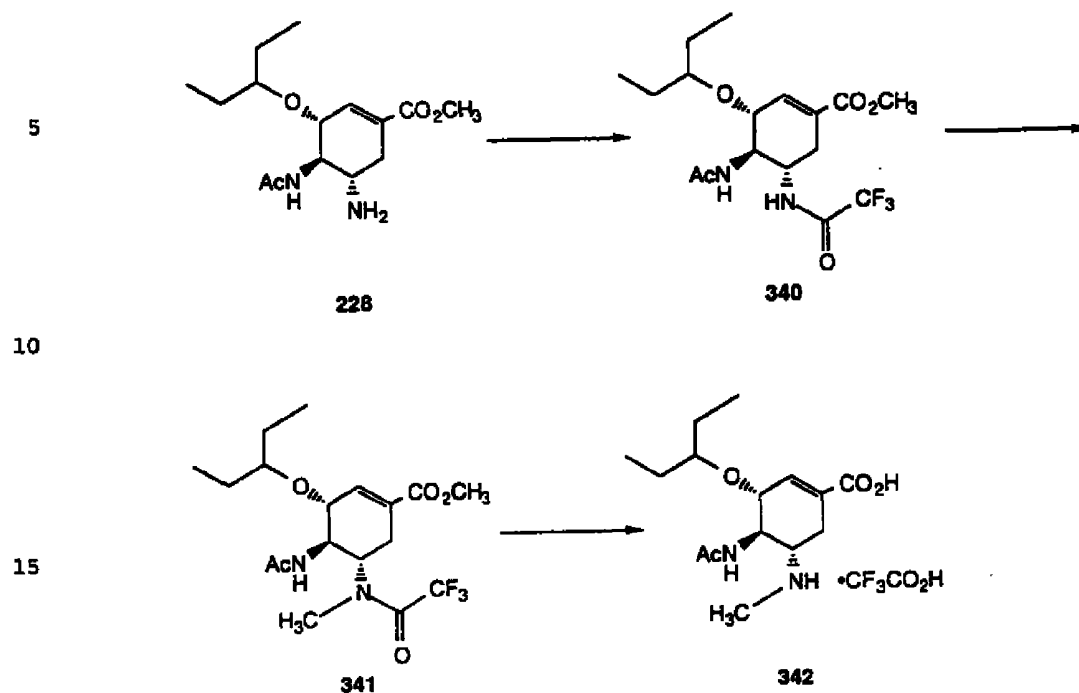
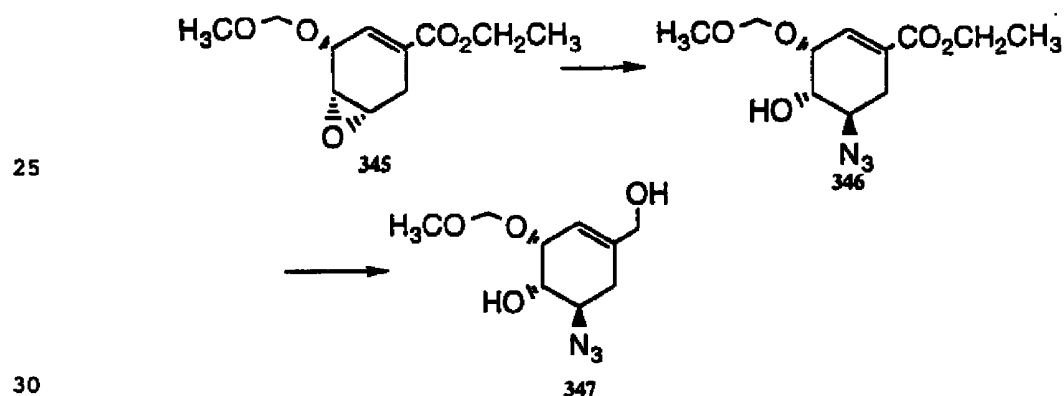
Acetonid **333** omdannes deretter til epoksyalkohol **334** i en totrinns sekvens: 1) p-TsOH/MeOH/ Δ ; 2) DBU/THF. En slik transformasjon er tidligere beskrevet.

Omdannelse av epoksid **334** til N-tritylaziridin **335**
 20 oppnås ved hjelp av den følgende sekvens: 1) MOMCl/TEA; 2) NaN₃/NH₄Cl; 3) MsCl/TEA; 4) PPh₃/TEA/H₂O; 5) NaN₃/NH₄Cl; 6) HCl/MeOH; 7) i) TrCl, ii) MsCl/TEA. En slik sekvens er tidligere beskrevet.

Aziridin **335** åpnes deretter med den egnede alkohol
 25 under Lewis-syrebetingelser og behandles deretter med Ac₂O/pyridin for å gi det acetylte produkt **336**. En slik transformasjon er tidligere beskrevet.

Azidoester **336** omdannes til den tilsvarende aminosyre **337** ved en totrinns sekvens: 1) PPh₃/H₂O/THF; 2) KOH/THF. En
 30 slik transformasjon er tidligere beskrevet.

Skjemaer 44 og 45 refereres til i eksemplene.

Skjema 44Skjema 45

Modifikasjon av de eksemplifiserte startmaterialer for å danne forskjellige E₁-grupper er blitt beskrevet i detalj og vil ikke beskrives nærmere her. Se Fleet, G.W.J. et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 905-908 (1984); Fleet, G.W.J. et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 849-850 (1983); Yee, Ying K. et al., J. Med. Chem., 33:2437-2451 (1990); Olson, R.E. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 4(18):2229-2234 (1994); Santella, J.B. III et al., Bioorganic

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

- 5 E₁-svovelanalogene av karboksylsyreforbindelsene ifølge oppfinnelsen fremstilles ved hjelp av enhver av de kjente standardteknikker. Som eksempel, og ikke begrensning, reduseres karboksylsyrene til alkoholene ved hjelp av standardmetoder. Alkoholene omdannes til halogenider eller
- 10 sulfonsyreestere ved hjelp av standardmetoder, og de resulterende forbindelser omsettes med NaSH for å produsere sulfidproduktet. Slike reaksjoner er beskrevet av Patai, The Chemistry of the Thiol Group (John Wiley, New York, 1974), pkt. 2, og spesielt s. 721-735.
- 15 Modifikasjoner av hver av de ovenfor angitte skjemaer fører til de forskjellige analoger av de spesifikke eksempelvis materialer produsert ovenfor. De ovenfor anførte referanser som beskriver egnede metoder for organisk syntese, kan anvendes til slike modifikasjoner.
- 20 I hvert av de ovenfor oppstilte eksempelvis skjemaer kan det være fordelaktig å separere reaksjonsprodukter fra hverandre og/eller fra startmaterialer. De ønskede produkter fra hvert trinn, eller serier av trinn, separeres og/eller renses (i det etterfølgende separeres) til den ønskede grad av
- 25 homogenitet ved hjelp av velkjente teknikker. Slike separeringer involverer typisk flerfaseekstraksjon, krystallisering fra et løsningsmiddel eller en løsningsmiddelblanding, destillasjon, sublimering eller kromatografi. Kromatografi kan involvere ethvert antall metoder som f.eks. inkluderer
- 30 størrelseseksklusjons- eller ionebytterkromatografi, høy-, middels- eller lavtrykksvæskeskromatografi, tynn- eller tykksjikt-kromatografi i liten og preparativ skala, så vel som teknikker med tynnsjikt-kromatografi og flashkromatografi i liten skala.
- 35 En annen klasse av separasjonsmetoder involverer behandling av en blanding med et reagens utvalgt for å bindes til, eller på annen måte muliggjøre separasjon av, et ønsket produkt, ureagert startmateriale, reaksjonsbiprodukt eller lignende. Slike reagenser inkluderer adsorpsjonsmidler eller

absorpsjonsmidler, slik som aktivert karbon, molekulærsiler, ionebyttermidier eller lignende. Alternativt kan reagensene være syrer i tilfellet med et basisk materiale, baser i tilfellet med et surt materiale, bindingsreagenser, slik som
 5 antistoffer, bindingsproteiner, selektive chelatdannende midler, slik som "crown"-etere, væske-/væske-ioneekstraksjonsreagenser (LIX) eller lignende.

Utvelgelse av egnede separasjonsmetoder avhenger av beskaffenheten av de involverte materialer, f.eks. kokepunkt
 10 og molekylvekt ved destillasjon og sublimasjon, tilstedeværelse eller fravær av polare funksjonelle grupper ved kromatografi, stabilitet til materialer i sure og basiske medier ved flerfaseekstraksjon og lignende. En fagperson vil anvende teknikker som mest sannsynlig gir den ønskede separasjon.

15 All litteratur og patentreferanser i det foregående er herved uttrykkelig inkorporert ved referanse på referansestedet. Spesielt anførte deler eller sider av de ovenfor refererte arbeider er spesifikt inkorporert ved referanse. Foreliggende oppfinnelse er beskrevet i tilstrekkelig detalj til å
 20 tillate en gjennomsnittlig fagperson å fremstille og benytte gjenstanden for de etterfølgende krav. Det fremgår at visse modifikasjoner av fremgangsmåtene og preparatene ifølge kravene kan utføres innenfor oppfinnelsens ånd og ramme.

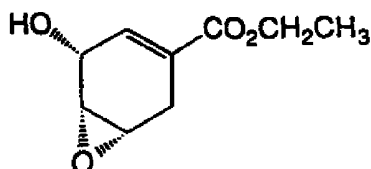
25

Eksempler

Generelt

De følgende eksempler refererer til skjemaene.

I gjentatte eksempler var reaksjonsbetingelser som tid, temperatur, konsentrasjon og lignende, og utbytter, innen
 30 normale eksperimentområder. I gjentatte eksempler hvor betydelige modifikasjoner ble utført, er de eksempler notert hvor resultatene varierte betydelig fra de beskrevne. I eksempler hvor forskjellige startmaterialer ble anvendt, er disse notert. Når de gjentatte eksempler refererer til en "til-
 35 svarende" analog av en forbindelse, slik som en "tilsvarende etylester", betyr dette at en ellers tilstedeværende gruppe, i dette tilfellet typisk en metylester, forstås å være den samme gruppe modifisert som angitt. Den "tilsvarende etylester av forbindelse 1" er f.eks.



500

Eksempel 1

Epoksyalkohol 1: Fremstilt fra shikiminsyre ved
 10 hjelp av prosedyren ifølge McGowan og Berchtold, J. Org.
 Chem., 46:2381 (1981).

Eksempel 2

Epoksyallyleter 2: Til en oppløsning av epoksyalko-
 15 hol 1 (2,37 g, 14,08 mmol) i tørt benzen (50 ml) ble det til-
 satt thallium(I)etoksid (1,01 ml) i én porsjon. Etter 2 timer
 ble reaksjonsblandingen konsentrert i vakuum, og resten ble
 oppløst i acetonitril. Allyljodid (3,0 ml) ble tilsatt, og
 blandingen ble omrørt i mørke i 16 timer. De faste materialer
 20 ble filtrert gjennom en celittpute og vasket med kloroform.
 Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi (40 %
 EtOAc i heksan) ga 1,24 g (42 %) av forbindelse 2 som en blek,
 viskøs olje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,75 (1 H, m); 6,10–5,90
 25 (1 H, m, $-\text{CH}=\text{}$, allyl); 5,40–5,15 (2 H, m, $=\text{CH}_2$, allyl); 4,47–
 4,43 (1 H, m); 4,30–4,15 (2 H, m, $-\text{CH}_2-$, allyl); 3,73 (3 H,
 s); 3,55–3,50 (1 H, m); 3,45–3,40 (1 H, m); 3,15–3,00 (1 H,
 dm, $J = 19,5$ Hz); 2,50–2,35 (1 H, dm, $J = 2,7, 19,5$ Hz).

30 Eksempel 3

Azidoalkohol 3: Epoksid 2 (1,17 g, 5,57 mmol),
 natriumazid (1,82 g) og ammoniumklorid (658 mg) ble tilbake-
 løpskokt i $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (8:1) (35 ml) i 18 timer. Reaksjons-
 blandingen ble deretter konsentrert i vakuum, og resten ble
 35 delt mellom etyleter og vann. Det organiske lag ble vasket med
 saltvann og tørket. Konsentrering i vakuum ga forbindelse 3
 som en blek olje, 1,3 g (92 %), som ble anvendt uten ytter-
 ligere rensing.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,95–6,85 (1 H, m); 6,00–

5,85 (1 H, m, -CH=, allyl); 5,35-5,25 (2 H, m, =CH₂, allyl); 4,25-4,10 (2 H, m, -CH₂-, allyl); 4,12 (1 H, bt, J = 4,2 Hz); 3-95-3,75 (2 H, m); 3,77 (3 H, s); 2,85 (1 H, dd, J = 5,3, 18,3 Hz); 2,71 (1 H, bs); 2,26 (1 H, dd, J = 7,2, 18 Hz).

5

Eksempel 4

Aziridin 4: Til en oppløsning av alkohol 3 (637 mg, 2,52 mmol) i CH₂Cl₂ (20 ml), avkjølt til 0 °C, ble det tilsatt DMAP (få krystaller) og trietylamin (442 µl). MsCl (287 µl) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 0 °C. Flyktige materialer ble fjernet, og resten ble delt mellom etyleter og vann. Det organiske lag ble vasket med mettet bikarbonat, saltvann og deretter tørket. Konsentrering i vakuum ga 881 mg urensset mesylat.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,87-6,84 (1 H, s); 6,00-5,85 (1 H, m, -CH=, allyl); 5,40-5,25 (2 H, m, =CH₂, allyl); 4,72 (1 H, dd, J = 3,9, 8,5 Hz); 4,32 (1 H, bt, J = 3,9 Hz); 4,30-4,15 (2 H, m, -CH₂-, allyl); 3,77 (3 H, s); 3,14 (3 H, s); 2,95 (1 H, dd, J = 5,7, 18,6 Hz); 2,38 (1 H, dd, J = 6,7, 18,6 Hz).

Det urensede mesylat ble oppløst i tørt THF (20 ml) og behandlet med Ph₃P (727 mg). Etter omrøring i 3 timer ved romtemperatur ble vann (15 ml) og fast NaHCO₃ (1,35 g) tilsatt, og blandingen ble omrørt over natten ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert i vakuum, og resten ble delt mellom EtOAc, mettet bikarbonat og saltvann. Det organiske lag ble separert og tørket over MgSO₄. Konsentrering i vakuum og flashkromatografi av resten ga aziridin 4, 170 mg (33 %), som en blekgul olje.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,82-6,80 (1 H, m); 6,04-5,85 (1 H, m, -CH=, allyl); 5,35-5,20 (2 H, m, =CH₂, allyl); 4,39 (1 H, bd, J = 2,4 Hz); 4,20-4,05 (2 H, m, -CH₂-, allyl); 3,73 (3 H, s); 2,90-2,80 (1 H, bd, J = 18,9 Hz); 2,65-2,40 (2 H, m).

35

Eksempel 5

N-acetylaziridin 5: Aziridin 4 (170 mg, 0,814 mmol) ble oppløst i CH₂Cl₂ (2 ml) og pyridin (4 ml) og avkjølt til 0 °C. Acetylklorid (87 µl) ble deretter tilsatt, og reaksjons-

blandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 time. Flyktige materialer ble fjernet i vakuum, resten ble delt mellom etyleter, mettet bikarbonat og saltvann. Det organiske lag ble separert og tørket over MgSO₄. Konsentrering ga urensset forbindelse 5, 196 5 mg (96 %), som ble anvendt uten ytterligere rensing.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,88-6,86 (1 H, m); 6,00-5,85 (1 H, m, -CH=, allyl); 5,40-5,20 (2 H, m, =CH₂, allyl); 4,45-4,40 (1 H, m); 4,16 (2 H, d, J = 6,0 Hz, -CH₂-, allyl); 3,76 (3 H, s); 3,00-2,95 (2 H, m); 2,65 (1 H, bd, J = 18,5 10 Hz); 2,14 (3 H, s).

Eksempel 6

Azidoallyleter 6: Aziridin 5 (219 mg, 0,873 mmol), natriumazid (426 mg) og ammoniumklorid (444 mg) i tørt DMF 15 (7 ml) ble oppvarmet ved 65 °C under argon over natten. Reaksjonsblandingen ble helt over i mettet bikarbonat/saltvann og ekstrahert med etyleter flere ganger. De kombinerte eterlag ble vasket med saltvann og tørket. Konsentrering etterfulgt av flashkromatografi (kun EtOAc) ga azidoaminet, 77 mg (35 %), 20 som ble oppløst i CH₂Cl₂ (1 ml) og pyridin (1 ml) og avkjølt til 0 °C. Acetylklorid (38 µl) ble tilsatt, og etter 45 minutter ble fast NaHCO₃ tilsatt, og de flyktige materialer ble fjernet under vakuum. Resten ble delt mellom EtOAc og saltvann. Det organiske lag ble tørket over MgSO₄ og konsentrert i 25 vakuum. Flashkromatografi (kun EtOAc) ga forbindelse 6, 90 mg (99 %).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6,86 (1 H, bt, J = 2,2 Hz); 5,95-5,82 (1 H, m, CH=, allyl); 5,68 (1 H, bd, J = 7,3 Hz); 5,35-5,20 (2 H, m, =CH₂, allyl); 4,58-4,52 (1 H, m); 30 4,22-4,10 (2 H, m); 4,04 (1 H, dd, J = 5,9, 12,5 Hz); 3,77 (3 H, s); 3,54-3,52 (1 H, m); 2,89 (1 H, dd, J = 5,9, 17,6 Hz); 2,32-2,22 (1 H, m); 2,06 (3 H, s).

Eksempel 7

35 **Azidodiol 7:** Til en oppløsning av olefin 6 (90 mg, 0,306 mmol) i aceton (3 ml) og vann (258 µl) ble det tilsatt N-metylmorfolin-N-oksid (39 mg) og OsO₄ (73 µl av en 2,5 vekt% oppløsning i t-butanol). Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 3 dager. Fast natriumhydrogensulfitt

ble tilsatt, og etter omrøring i 20 minutter ble reaksjonsblandingens filtrert gjennom en celittpute og vasket med rikelige mengder aceton. Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi (10 % MeOH i CH_2Cl_2) gav diolen 7, 50 mg (50 %).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3CN): δ 6,80–6,70 (1 H, m); 4,20–4,15 (1 H, bm); 3,95–3,80 (1 H, m); 3,80–3,25 (6 H, m); 3,70 (3 H, s); 3,10 (1 H, bs); 2,85 (1 H, bs); 2,85–2,75 (1 H, m); 2,30–2,15 (1 H, m); 2,16 (1 H, bs); 1,92 (3 H, s).

10

Eksempel 8

Aminosyrediolen 8: En oppløsning av diol 7 (23 mg, 0,07 mmol) i THF (1 ml) ble behandlet med vandig KOH (223 μl , 0,40 M oppløsning) ved romtemperatur. Etter omrøring i 1,5 time ble reaksjonsblandingen surgjort til pH = 4 med Amberlite IR-120 (pluss) ionebytterresin. Resinet ble filtrert og vasket med MeOH. Konsentrering i vakuum ga den urensede karboksylsyre, som ble oppløst i etanol (1,5 ml). Til denne oppløsning ble det tilsatt Lindlars katalysator (20 mg), og reaksjonsblandingen ble omrørt i en hydrogenatmosfære (1 atmosfære via en ballong) i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en celittpute og vasket med varm etanol og vann. Etanolen ble fjernet under vakuum, og det resulterende vandige lag ble lyofilisert for å gi en blanding av den ønskede aminosyre 8 og startforbindelsen, azid 7, som et hvitt pulver, forbindelse 8:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O): δ 6,5 (1 H, s); 4,24–4,30 (2 H, m); 4,25–4,18 (1 H, m); 3,90–3,55 (5 H, kompleks m); 2,96–2,90 (1 H, m); 2,85–2,50 (1 H, kompleks m); 2,12 (3 H, s).

30

Eksempel 9

Forbindelse 62: En suspensjon av kinsyre (60 g, sykloheksanon (160 ml) og toluensulfonsyre (600 mg) i benzen (450 ml) ble tilbakeløpskokt med Dean-Stark i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og helt over i mettet NaHCO_3 -oppløsning (150 ml). Det vandige lag ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (3 x). De kombinerte organiske lag ble vasket med vann (2 x), saltvann (1 x) og tørket over Na_2SO_4 .

Konsentrering ga et hvitaktig, fast materiale som ble rekrystallisert fra eter (75 g, 95 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4,73 (dd, $J = 6,1, 2,5$ Hz, 1 H); 4,47 (ddd, $J = 7,0, 7,0, 3,0$ Hz, 1 H); 4,30 (ddd, $J = 5,4, 2,6, 1,4$ Hz, 1 H); 2,96 (s, 1 H); 2,66 (d, $J = 11,7$ Hz, 1 H); 2,40–2,15 (m, 3 H); 1,72–1,40 (m, 10 H).

Eksempel 10

Forbindelse 63: Til en oppløsning av lakton **62**

(12,7 g, 50 mmol) i metanol (300 ml) ble det tilsatt natriummetoksid (2,7 g, 50 mmol) i én porsjon. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer, reaksjonen ble stanset med eddiksyre (3 ml), og blandingen ble omrørt i 10 minutter. Blandingen ble helt over i mettet NH_4Cl -oppløsning (300 ml) og ekstrahert med CH_2Cl_2 (3 x). Den kombinerte organiske fase ble vasket med saltvann (1 x) og tørket over MgSO_4 . Rensing ved flashkolonnekromatografi (heksan/ $\text{EtOAc} = 1/1$ til $1/2$) ga diol **63** (11,5 g, 80 %) og startmaterialet (1,2 g, 10 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4,47 (ddd, $J = 7,4, 5,8, 3,5$ Hz, 1 H); 4,11 (m, 1 H); 3,98 (m, 1 H); 3,81 (s, 3 H); 3,45 (s, 1 H); 2,47 (d, $J = 3,3$ Hz, 1 H); 2,27 (m, 2 H); 2,10 (dd, $J = 11,8, 4,3$ Hz, 1 H); 1,92–1,26 (m, 10 H).

Eksempel 11

Forbindelse 64: Til en blanding av diol **63** (1,100 g, 3,9 mmol), molekyilsiler (3 A, 2,2 g) og pyridin (1,1 g) i CH_2Cl_2 (15 ml) ble det tilsatt PCC (3,3 g, 15,6 mmol) i én porsjon. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 26 timer og fortynnet med eter (30 ml). Suspensjonen ble filtrert gjennom en pute av celitt og vasket med eter (2 x 20 ml). Den kombinerte eter ble vasket med saltvann (2 x) og tørket over MgSO_4 . Konsentrering og rensing ved flashkolonnekromatografi (heksan/ $\text{EtOAc} = 3/1$) ga ketonet (0,690 g, 67 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,84 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H); 4,69 (ddd, $J = 6,4, 4,9, 1,6$ Hz, 1 H); 4,30 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H); 3,86 (s, 3 H); 3,45 (d, $J = 22,3$ Hz, 1 H); 2,86 (m, 1 H); 1,69–1,34 (m, 10 H).

Eksempel 12

Forbindelse 28: Til en oppløsning av keton **64** (0,630 g, 2,4 mmol) i MeOH (12 ml) ved 0 °C ble det tilsatt NaBH₄ i løpet av 30 minutter. Blandingen ble omrørt i ytterligere 1,5 time ved 0 °C, og reaksjonen ble stanset med 15 ml mettet NH₄Cl-oppløsning. Oppløsningen ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x), og det kombinerte organiske ekstrakt ble tørket over MgSO₄. Rensing ved flashkolonnekromatografi (heksan/EtOAc = 2/1) ga alkoholen (0,614 g, 97 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,94 (d, J = 0,5 Hz, 1 H); 4,64 (ddd, J = 9,8, 6,7, 3,2 Hz, 1 H); 4,55 (dd, J = 7,1, 4,2 Hz, 1 H); 4,06 (m, 1 H); 3,77 (s, 3 H); 3,04 (dd, J = 16,5, 2,1 Hz, 1 H); 2,73 (d, J = 10,2 Hz, 1 H); 1,94 (m, 1 H); 1,65-1,29 (m, 10 H).

Eksempel 13

Forbindelse 66: Alkohol **28** (2,93 g, 10,9 mmol) og toluensulfonsyre (1,5 g) ble oppløst i aceton (75 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 15 timer. Reaksjonen ble stanset med vann (30 ml), og blandingen ble gjort basisk med konsentrert NH₃-H₂O inntil pH = 9. Aceton ble fjernet under redusert trykk, og vannfasen ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (3 x). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med saltvann (1 x) og tørket over Na₂SO₄. Konsentrering ga det ønskede produkt.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,01 (m, 1 H); 4,73 (m, 1 H); 4,42 (m, 1 H); 3,97 (m, 1 H); 3,76 (s, 3 H); 2,71-2,27 (m, 2 H); 2,02 (s, 3 H); 1,98 (s, 3 H).

Eksempel 14

Forbindelse 67: Til en oppløsning av alkohol **66** (10,9 mmol) i CH₂Cl₂ (60 ml) ved 0 °C ble det tilsatt pyridin (4,4 ml, 54,5 mmol), etterfulgt av tilsetning av trimetylacetylklorid (2,7 ml, 21,8 mmol). Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 14 timer. Blandingen ble fortynnet med CH₂Cl₂ og vasket med vann (2 x), saltløsning (1 x) og tørket over MgSO₄. Rensing ved flashkolonnekromatografi (heksan/EtOAc = 9/1) ga diesteren (2,320 g, 68 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,72 (m, 1 H); 5,04 (m, 1 H); 4,76

(m, 1 H); 4,40 (m, 1 H); 3,77 (s, 3 H); 2,72-2,49 (m, 2 H);
1,37 (s, 3 H); 1,35 (s, 3 H); 1,23 (s, 9 H).

Eksempel 15

5 **Forbindelse 68:** Diester 67 (2,32 g, 2,3 mmol) ble
oppløst i aceton/H₂O (1/1, 100 ml) og oppvarmet ved 55 °C i
16 timer. Oppløsningsmidler ble fjernet, vann (2 x 50 ml) ble
tilsatt og fordampet. Konsentrering med toluen (2 x 50 ml) ga
diolen, som ble anvendt uten ytterligere rensing.

10 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,83 (m, 1 H); 5,06 (m, 1 H); 4,42
(m, 1 H); 4,09 (m, 1 H); 3,77 (s, 3 H); 2,68-2,41 (m, 2 H);
1,22 (s, 9 H).

Eksempel 16

15 **Forbindelse 69:** Til en oppløsning av diol 68
(0,410 g, 1,5 mmol) i THF (8 ml) ved 0 °C ble det tilsatt tri-
etylamin (0,83 ml, 6,0 mmol), etterfulgt av langsom tilsetning
av tionylklorid (0,33 ml, 4,5 mmol). Blandingen ble oppvarmet
til romtemperatur og omrørt i 3 timer. Blandingen ble fortyn-
20 net med CHCl₃ og vasket med vann (3 x), saltvann (1 x) og
tørket over MgSO₄. Rensing ved flashkolonnekromatografi
(heksaner/EtOAc = 5/1) ga en ekso-/endoblanding (0,430 g,
90 %).

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,89-6,85 (m, 1 H); 5,48-4,84 (m,
3 H); 3,80, 3,78 (s, 3 H); 2,90-2,60 (m, 2 H); 1,25, 1,19 (s,
9 H).

Eksempel 17

30 **Forbindelse 70:** Blandingen av sulfon 69 (0,400 g,
1,3 mmol) og natriumazid (0,410 g, 6,29 mmol) i DMF (10 ml)
ble omrørt i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter for-
tynnet med etylacetat, vasket med mettet NH₄Cl-oppløsning,
vann, saltvann og tørket over MgSO₄. Konsentrering ga azidet
(0,338 g, 90 %).

35 ¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,78 (m, 1 H); 5,32 (m, 1 H); 4,20
(m, 1 H); 3,89 (m, 1 H); 3,78 (s, 3 H); 3,00-2,60 (m, 2 H);
1,21 (s, 9 H).

Eksempel 18

Forbindelse 71: Til en oppløsning av alkohol **70** (0,338 g, 1,1 mmol) i CH_2Cl_2 (11 ml) ved 0 °C ble det tilsatt trietylamin (0,4 ml, 2,9 mmol), etterfulgt av langsom tilsetning av metylsulfonsyreklorid (0,18 ml, 2,3 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 30 minutter og fortynnet med CH_2Cl_2 . Det organiske lag ble vasket med vann (2 x), saltvann og tørket over MgSO_4 . Rensing ved flashkolonnekromatografi (heksan/ EtOAc = 3/1) ga den ønskede forbindelse (0,380 g, 82 %).

¹H-NMR (CDCl_3): δ 6,82 (m, 1 H); 5,44 (m, 1 H); 4,76 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 1 H); 4,48 (m, 1 H); 3,80 (s, 3 H); 3,11 (s, 3 H); 2,82–2,61 (m, 2 H); 1,21 (s, 9 H).

Eksempel 19

Forbindelse 72: Blandingen av azid **71** (0,380 g, 0,94 mmol) og trifenylyfosfin (0,271 g, 1,04 mol) i THF (19 ml) ble omrørt i 2 timer. Reaksjonen ble stanset med vann (1,9 ml) og trietylamin (0,39 ml, 2,82 mmol), og blandingen ble omrørt i 14 timer. Løsningsmidler ble fjernet under redusert trykk, og blandingen ble anvendt i det neste trinn. Til en oppløsning av den ovenfor angitte blanding i CH_2Cl_2 (20 ml) ved 0 °C ble det tilsatt pyridin (0,68 ml, 8,4 mmol), etterfulgt av langsom tilsetning av acetylklorid (0,30 ml, 4,2 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 5 minutter og fortynnet med etylacetat.

Blandingen ble vasket med vann (2 x), saltvann (1 x) og tørket over MgSO_4 . Rensing ved flashkolonnekromatografi (heksan/ EtOAc = 3/1) ga aziridinet (0,205 g, 83 %).

¹H-NMR (CDCl_3): δ 7,19 (m, 1 H); 5,58 (m, 1 H); 3,77 (s, 3 H); 3,14 (m, 2 H); 2,85 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 1 H); 2,34 (m, 1 H); 2,16 (s, 3 H); 1,14 (s, 9 H).

Eksempel 20

Forbindelse 73: Blandingen av aziridin **72** (0,200 g, 0,68 mmol), natriumazid (0,221 g, 3,4 mmol) og ammoniumklorid (0,146 g, 2,7 mmol) i DMF (10 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 14 timer. Blandingen ble deretter fortynnet med etylacetat og vasket med vann (5 x), saltvann (1 x) og tørket over MgSO_4 . Rensing ved flashkolonnekromatografi (heksan/ EtOAc = 2/1) ga det ønskede produkt og deacetylamin (0,139 g). Blandingen ble

oppløst i eddiksyreanhydrid (2 ml) og omrørt i 2 timer. Overskudd av anhydrid ble fjernet under redusert trykk for å gi det ønskede produkt (149 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,76 (m, 1 H); 5,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H); 5,05 (m, 1 H); 4,31 (m, 1 H); 4,08 (m, 1 H); 3,79 (s, 3 H); 2,91 (m, 1 H); 2,51 (m, 1 H); 1,99 (s, 3 H); 1,20 (s, 9 H).

Eksempel 21

Forbindelse 74: En oppløsning av kaliumhydroksid i MeOH/ H_2O (0,5 M, 4,4 ml, 2,2 mmol) ble tilsatt til ester 73 (149 mg, 0,44 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer. Blandingen ble avkjølt til 0 °C og surgjort med Amberlite (sur) til pH = 3-4. Blandingen ble filtrert og vasket med MeOH. Konsentrering ga karboksylsyren som et hvitt, fast materiale (73 mg, 69 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 6,62 (m, 1 H); 4,15 (m, 1 H); 3,95-3,72 (m, 2 H); 2,84 (dd, $J = 6,7, 1,4$ Hz, 1 H); 2,23 (m, 1 H); 1,99 (s, 3 H).

Eksempel 22

Forbindelse 75: Blandingen av azid 74 (8 mg) og Pd-C (Lindlar) (15 mg) i etanol (2 ml) ble omrørt under hydrogen i 16 timer. Blandingen ble filtrert gjennom celitt og vasket med varmt MeOH/ H_2O (1/1). Konsentrering ga et fast materiale. Det faste materialet ble oppløst i vann og passert gjennom en kort C-8-kolonne og vasket med vann. Konsentrering ga et hvitt, fast materiale (6 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 6,28 (m, 1 H); 4,06-3,85 (m, 3 H); 2,83 (dd, $J = 17,7, 5,4$ Hz, 1 H); 2,35 (m, 1 H); 2,06 (s, 3 H).

Eksempel 23

Forbindelse 76: Karboksylsyre 74 (68 mg, 0,28 mmol) og difenyldiazometan (61 mg, 0,31 mmol) ble oppløst i etanol (12 ml) og omrørt i 16 timer. Reaksjonen ble stanset med eddiksyre (0,5 ml), og blandingen ble omrørt i 10 minutter. Oppløsningsmidler ble fjernet under redusert trykk. Rensing ved flashkolonnekromatografi (EtOAc) ga esteren (56 mg, 50 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7,36–7,23 (m, 10 H); 6,88 (s, 1 H); 6,76 (s, 1 H), 4,21 (m, 1 H); 3,93–3,79 (m, 2 H); 2,89 (dd, J = 17,7, 5,0 Hz, 1 H); 2,34 (m, 1 H); 2,00 (s, 3 H).

5 Eksempel 24

Forbindelse 77: Til en oppløsning av alkohol 76 (20 mg, 0,05 mmol) i CH_2Cl_2 (1 ml) ble det tilsatt pyridin (40 μl , 0,5 mmol), etterfulgt av tilsetning av eddiksyre-anhydrid (24 μl , 0,25 mmol). Blandingen ble omrørt i 24 timer, og løsningsmidler og reagenser ble fjernet under redusert trykk. Rensing ved flashkolonnekromatografi (heksan/ EtOAc = 1/2) ga diesteren (20 mg, 91 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,40–7,27 (m, 10 H); 6,95 (s, 1 H); 6,87 (m, 1 H); 5,60 (m, 1 H); 5,12 (ddd, J = 16,4, 10,2, 5,9 Hz, 1 H); 4,28 (dd, J = 20,0, 9,4 Hz, 1 H); 4,15 (m, 1 H); 2,93 (dd, J = 17,8, 5,2 Hz, 1 H); 2,57 (m, 1 H); 2,09 (s, 3 H); 2,01 (s, 3 H).

Eksempel 25

Forbindelse 78: Blandingen av diester 77 (20 mg, 0,045 mmol), anisol (50 μl , 0,45 mmol) og TFA (1 ml) i CH_2Cl_2 (1 ml) ble omrørt i 20 minutter. Løsningsmidler og reagenser ble fjernet under redusert trykk. Rensing ved flashkolonnekromatografi (EtOAc til EtOAc/AcOH = 100/1) ga karboksylsyren (6 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,85 (m, 1 H); 5,54 (m, 1 H); 5,12 (m, 1 H); 4,31–4,03 (m, 2 H); 2,89 (m, 1 H); 2,60–2,41 (m, 1 H); 2,11 (s, 3 H); 2,03 (s, 3 H).

30 Eksempel 26

Forbindelse 79: Blandingen av azid 78 (6 mg, 0,02 mmol) og Pd-C (Lindlar) (15 mg) i $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2,2 ml, 10/1) ble omrørt under hydrogen i 3 timer. Blandingen ble filtrert gjennom en pute av celitt og vasket med varmt $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1). Inndamping ga et hvitt, fast materiale. Det faste materialet ble oppløst i vann og passert gjennom en C-8-kolonne. For-

damping av vann ga et hvitt pulver (3 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 6,32 (m, 1 H); 5,06 (m, 1 H); 4,06 (t, J = 10,4 Hz, 1 H); 3,84 (m, 1 H); 2,83 (m, 1 H); 2,42 (m,

1 H); 2,06 (s, 3 H); 2,00 (s, 3 H).

Eksempel 27

Forbindelse 80: Til en oppløsning av alkohol **76**
 5 (35 mg, 0,086 mmol), Boc-glysin (30 mg, 0,172 mmol) og en
 katalytisk mengde DMAP i CH_2Cl_2 (1 ml) ble det tilsatt DCC
 (35 mg, 0,172 mmol). Blandingen ble omrørt i 30 minutter og
 filtrert og vasket med CHCl_3 . CHCl_3 -oppløsningen ble vasket
 med vann (2 x). Konsentrering ga et hvitt, fast materiale.
 10 Rensing ved flashkolonnekromatografi (heksan/EtOAc = 1/2) ga
 produktet (30 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,39–7,26 (m, 10 H); 6,95 (s, 1 H);
 6,86 (m, 1 H); 5,77 (m, 1 H); 5,27 (m, 1 H); 4,99 (m, 1 H);
 4,18–4,01 (m, 2 H); 3,94–3,84 (m, 2 H); 2,96 (dd, J = 7,8,
 15 5,9 Hz, 1 H); 2,57 (m, 1 H); 2,02 (s, 3 H); 1,45 (s, 9 H).

Eksempel 28

Forbindelse 81: Blandingen av diester **80** (30 mg,
 0,05 mmol), anisol (150 μl) og TFA (1 ml) i CH_2Cl_2 (1 ml) ble
 20 omrørt i 3 timer. Løsningsmidler og reagenser ble fordampet.
 Blandingen ble oppløst i vann og vasket med CHCl_3 (3 x). Vann-
 fasen ble inndampet for å gi et hvitt, fast materiale (15 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 6,73 (m, 1 H); 5,25–5,15 (m, 1 H);
 4,35 (m, 1 H); 4,17 (m, 1 H); 3,82 (m, 2 H); 2,93 (dd, J =
 25 17,7, 5,6 Hz, 1 H); 2,42 (m, 1 H); 1,97 (s, 3 H).

Eksempel 29

Forbindelse 82: Blandingen av azid **81** (15 mg,
 0,05 mmol) og Pd-C (Lindlar) (30 mg) i EtOH/ H_2O (4 ml, 1/1)
 30 ble omrørt under hydrogen i 3 timer. Blandingen ble filtrert
 gjennom en pute av celitt og vasket med varmt MeOH/ H_2O (1/1).
 Konsentrering ga et glasslignende, fast materiale. Det faste
 materialet ble oppløst i vann og passert gjennom en C-8-
 kolonne. Fordamping av vann ga aminosyren.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 6,68 (m, 1 H); 5,28 (m, 1 H); 4,29
 (m, 1 H); 4,08–3,79 (m, 3 H); 2,85 (m, 1 H); 2,41 (m, 1 H);
 2,04 (s, 3 H).

Eksempel 30

Bis-Boc-guanidinylmetylester 92: Behandlingen ble utført i overensstemmelse med prosedyren ifølge Kim og Qian, Tetrahedron Lett., 34:7677 (1993). Til en oppløsning av amin
 5 **91** (42 mg, 0,154 mmol), bis-Boc-tiourea (43 mg, 0,155 mmol) og trietylamin (72 μ l) i tørt DMF (310 μ l), avkjølt til 0 °C, ble det tilsatt kvikksølvklorid (46 mg, 0,170 mmol) i én porsjon. Etter 30 minutter ble reaksjonsblandingen oppvarmet til romtemperatur og omrørt i ytterligere 2,5 timer. Reaksjonsblan-
 10 dingen ble deretter filtrert gjennom en celittpute, konsentrert og renset ved flashkolonnekromatografi (100 % etylacetat) for å gi 70 mg (89 %) av forbindelse **92** som et fargeløst skum.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 11,37 (s, 1 H); 8,60 (d, 1 H, J = 7,8 Hz); 6,83 (t, 1 H, J = 2,1 Hz); 6,63 (d, 1 H, J = 8,4 Hz); 4,76 (d, 1 H, J = 7,0 Hz); 4,71 (d, 1 H, J = 7,0 Hz); 4,45-4,10 (kompleks m, 2 H); 3,76 (s, 3 H); 3,39 (s, 3 H); 2,84 (dd, 1 H, J = 5,4, 17,4 Hz); 2,45-2,30 (m, 1 H); 1,92 (s, 3 H); 1,49 (s, 18 H).

20

Eksempel 31

Bis-Boc-guanidinylkarboksylsyre 93: Til en oppløsning av ester **92** (70 mg, 0,136 mmol) i THF (3 ml), avkjølt til 0 °C, ble det tilsatt vandig KOH (350 μ l av en 0,476 M
 25 oppløsning). Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter surgjort til pH = 4,5 med Amberlite IR-120 (pluss) surt resin. Resinet ble deretter filtrert og vasket med etanol og H₂O. Konsentrering i vakuum ga 66 mg (97 %) av karboksyl-
 30 syre **93** som et hvitt, fast materiale.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 11,40 (br s, 1 H); 8,67 (d, 1 H, J = 7,8 Hz); 6,89 (s, 1 H); 6,69 (br d, 1 H, J = 8,4 Hz); 4,77 (d, 1 H, J = 7,2 Hz); 4,70 (d, 1 H, J = 7,2 Hz); 4,40-4,15 (m, 2 H); 3,39 (s, 3 H); 2,84 (dd, 1 H, J = 4,8, 17,1 Hz); 2,45-2,30 (m, 1 H); 1,95 (s, 3 H); 1,49 (s, 9 H); 1,48 (s, 9 H).

Eksempel 32

Guanidinkarboksylsyre-TFA-salt 94: Til en oppløsning

av bis-Boc-guanidinylkarboksylsyre **93** (23 mg, 0,046 mmol) i CH_2Cl_2 (1 ml), avkjølt til 0 °C, ble det tilsatt ren trifluor-
 eddiksyre (500 μl). Etter 30 minutter ble reaksjonsblandingen
 oppvarmet til romtemperatur og omrørt i ytterligere 1,25 time.
 5 Flyktige materialer ble fjernet i vakuum, og resten ble inn-
 dampet med flere porsjoner H_2O for å gi et blekøransje, fast
 materiale. Resten ble renset ved reversfase- C_{18} -kromatografi
 ved anvendelse av H_2O som et elueringsmiddel. Fraksjoner inne-
 holdende det ønskede produkt ble sammenslått og lyofilisert
 10 for å gi 15 mg av forbindelse **93** som et hvitt pulver.

^1H -NMR (D_2O , 500 MHz): δ 6,82 (t, 1 H, $J = 2,0$ Hz);
 4,51-4,47 (m, 1 H); 3,93 (dd, 1 H, $J = 9,0, 11,2$ Hz); 3,87-
 3,80 (tilsynelatende ddd, 1 H); 2,88 (m, 1 H); 2,48-2,45
 (kompleks m); 2,07 (s, 3 H).

15 ^{13}C -NMR (D_2O): δ 176,1; 170,0; 157,1; 139,2; 129,5;
 69,4; 56,2; 50,9; 30,3; 22,2.

Eksempel 33

Syntese av forbindelse 102: En oppløsning av azido-
 20 allyleter **6** (24 mg, 0,082 mmol) i etanol (1 ml) ble behandlet
 med hydrogengass (1 atmosfære) over Lindlars katalysator
 (30 mg) i 1,5 time. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom
 en celittpute og vasket med varm etanol. Konsentrering i
 vakuum ga et blekt, fast materiale som ble oppløst i THF
 25 (1,5 ml) og behandlet med vandig KOH (246 μl av en 0,50 M opp-
 løsning). Etter omrøring ved romtemperatur i 2 timer ble
 reaksjonsblandingen surgjort til pH = 4,0 med Amberlite IR-120
 (pluss) surt resin, filtrert og vasket med etanol og H_2O .
 Konsentrering i vakuum ga et oransje, fast materiale som ble
 30 renset ved C_{18} -kolonnekromatografi under eluering med H_2O .
 Fraksjoner inneholdende produktet ble sammenslått og lyofili-
 sert for å gi en 2:1-blanding av forbindelse **102** og den full-
 stendig mettede forbindelse **103** som et hvitt pulver. ^1H -NMR-
 data for forbindelse **102**:

35 ^1H -NMR (D_2O , 500 MHz): δ 7,85 (s, 1 H); 4,29 (br d,
 1 H, $J = 9,2$ Hz); 4,16 (dd, 1 H, $J = 11,6, 11,6$ Hz); 3,78-3,72
 (m, 2 H); 3,62 (tilsynelatende ddd, 1 H); 2,95 (synlig dd, 1
 H); 2,58-2,52 (m, 1 H); 2,11 (s, 3 H); 1,58 (q, 2 H, $J =$
 7,3 Hz); 0,91 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz).

Eksempel 34

Syntese av forbindelse 115: En oppløsning av aminosyre 114 (10,7 mg, 0,038 mmol) i vann (1,3 ml), avkjølt til 0 °C, ble justert til pH = 9,0 med 1,0 M NaOH. Benzylformimidathydroklorid (26 mg, 0,153 mmol) ble deretter tilsatt i én porsjon, og reaksjonsblandingen ble omrørt mellom 0 og 5 °C i 3 timer under opprettholdelse av pH mellom 8,5 og 9,0 med 1,0 M NaOH. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert i vakuum, og resten ble applisert på en C₁₈-kolonne og eluert med vann. Fraksjoner inneholdende produktet ble sammenslått og lyofilisert for å gi formamidinkarboksytsyren 115 (10 mg) som et hvitt pulver.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz, blandingsisomerer): δ 7,83 (s, 1 H); [6,46 (s) & 6,43 (s), 1 H totalt]; 4,83 (d, 1 H, J = 7,3 Hz); 4,73 (d, 1 H, J = 7,3 Hz); 4,50-4,35 (m, 1 H); 4,10-4,05 (m, 1 H); [4,03-3,95 (m) & 3,80-3,65 (m), 1 H totalt]; 3,39 (s, 3 H); 2,90-2,75 (m, 1 H); 2,55-2,30 (m, 1 H); [2,03 (s) & 2,01 (s), 3 H totalt].

Eksempel 35

Forbindelse 123: Til en oppløsning av alkohol 63 (5,842 g, 20,5 mmol) og DMAP (200 mg) i pyridin (40 ml) ble det tilsatt tosylklorid (4,3 g, 22,6 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 40 timer, og pyridin ble fjernet under redusert trykk. Reaksjonen ble stanset med vann, og blandingen ble ekstrahert med EtOAc (3 x). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann, saltvann og tørket over MgSO₄. Rensing ved flashkolonnekromatografi (heksaner/EtOAc = 2/1) ga tosylatet (8,04 g, 89 %).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 2 H); 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2 H); 4,78 (m, 1 H); 4,43 (m, 1 H); 4,06 (m, 1 H); 3,79 (s, 3 H); 2,44 (s, 3 H); 2,43-1,92 (m, 4 H); 1,61-1,22 (m, 10 H).

Eksempel 36

Forbindelse 124: Til en oppløsning av alkohol 123 (440 mg, 1,0 mmol) i pyridin (3 ml) ble det tilsatt POCl₃ (100 µl, 1,1 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer, og reaksjonen ble stanset med mettet NH₄Cl-oppløs-

ning. Vannfasen ble ekstrahert med eter (3 x). De kombinerte eterlag ble vasket med vann (2 x), 2 N HCl-oppløsning (2 x), saltvann og tørket over MgSO_4 . Rensing ved flashkolonne-kromatografi (heksan/ EtOAc = 2/1) ga en blanding av det
 5 ønskede produkt 124 og noe urenhet (350 mg, 83 %, 2/1).

Eksempel 37

Forbindelse 1: Til en oppløsning av det kjente acetonid av metylshikimat (877 mg, 3,85 mmol, Tetrahedron
 10 Lett., 26:21 (1985)) i diklormetan (15 ml) ved -10°C ble det tilsatt metansulfonylchlorid (330 μl , 4,23 mmol), etterfulgt av dråpevis tilsetning av trietylamin (640 μl , 4,62 mmol). Opp-
 løsningen ble omrørt ved -10°C i 1 time og deretter ved 0°C
 i 2 timer, ved hvilket tidspunkt metansulfonylchlorid (30 μl)
 15 og trietylamin (64 μl) ble tilsatt. Etter 1 time ble kaldt vann tilsatt, den organiske fase ble separert, vasket med
 vann, tørket (MgSO_4) og fordampet. Råproduktet ble kromato-
 grafert på kiselgel (1/1-heksan/etylacetat) for å gi mesylat
 130 (1,1 g, 93 %) som en olje. Mesylat 130 (990 mg, 3,2 mmol)
 20 ble oppløst i tetrahydrofuran (5 ml) og ble behandlet med 1 M
 HCl (5 ml). Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i
 19 timer, fortynnet med vann (5 ml) og omrørt i ytterligere
 7 timer. Fordamping av det organiske løsningsmiddel utfelte en
 oljeaktig rest som ble ekstrahert med etylacetat. De kombi-
 25 nerte organiske ekstrakter ble vasket med saltvann, tørket
 (MgSO_4) og fordampet. Tilsetning av CH_2Cl_2 til den urensede
 rest utfelte et hvitt, fast materiale som ble filtrert og
 vasket med CH_2Cl_2 for å gi diol 131 (323 mg, 38 %). Til en
 partiell suspensjon av diol 131 (260 mg, 0,98 mmol) i THF
 30 (5 ml) ved 0°C ble det tilsatt DBU (154 μl , 1,03 mmol). Opp-
 løsningen ble omrørt ved 0°C i 3 timer og ble deretter opp-
 varmet til romtemperatur under omrøring i 5 timer. Løsnings-
 midlet ble fordampet, og den urensede rest ble delt mellom
 etylacetat (40 ml) og 5 % sitronsyre (20 ml). Den organiske
 35 fase ble vasket med saltvann. Vandige faser ble ekstrahert med
 etylacetat (15 ml), og de kombinerte organiske ekstrakter ble
 tørket (MgSO_4) og fordampet for å gi epoksidet (117 mg, 70 %)
 som et hvitt, fast materiale som ga et ^1H -NMR-spektrum som var
 overensstemmende med struktur 1, fremstilt ved hjelp av kjente

litteraturmetoder.

Eksempel 38

Alkohol 51: Til en oppløsning av beskyttet alkohol
 5 (PG = metoksymetyl) (342 mg, 1,15 mmol) i CH_2Cl_2 (10 ml) ved
 0 °C ble det tilsatt trifluorediksyre (8 ml). Etter 5 minut-
 ter ved 0 °C ble oppløsningen omrørt i 1 time ved romtempera-
 tur og inndampet. Råproduktet ble renset på kiselgel (etylaceta-
 tat) for å gi alkohol 51 (237 mg, 82 %) som en olje.
 10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,11 (s, 3 H); 2,45 (m,
 1 H); 2,97 (dd, 1 H, $J = 3,8, 18,8$); 3,66 (m, 2 H); 3,78 (s,
 3 H); 4,40 (br s, 1 H); 5,22 (br s, 1 H); 6,19 (br s, 1 H);
 6,82 (m, 1 H).

15 Eksempel 39

Metyleter 150: Til en oppløsning av alkohol 51
 (46 mg, 0,18 mmol) og metyljodid (56 μl , 0,90 mmol) i THF
 (0,7 ml) ved 0 °C ble det tilsatt NaH som en 60 % mineralolje-
 dispersjon (8 mg, 0,20 mmol). Oppløsningen ble omrørt ved 0 °C
 20 i 2,5 timer, og en andre porsjon NaH (2 mg) ble tilsatt. Etter
 ytterligere 1 time ved 0 °C og 4 timer ved romtemperatur ble
 oppløsningen avkjølt til 0 °C, og 5 % sitronsyre (0,5 ml) ble
 tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat (4 x 2 ml),
 og de kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO_4) og
 25 inndampet. Rensing av råproduktet på kiselgel (etylacetat) ga
 metyleter 150 (12 mg, 25 %) som et fast materiale.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2,07 (s, 3 H); 2,23–2,34
 (m, 1 H); 2,89 (tilsynelatende ddd, 1 H); 3,43 (s, 3 H); 3,58
 (m, 1 H); 3,78 (s, 3 H); 4,13 (m, 1 H); 4,40 (m, 1 H); 5,73
 30 (d, 1 H, $J = 7,6$); 6,89 (m, 1 H).

Eksempel 40

Aminosyre 151: Til en oppløsning av metyleter 150
 (12 mg, 0,45 mmol) i THF (1 ml)/vann (100 μl) ble det tilsatt
 35 polymerstøttemateriale Ph_3P (75 mg, 3 mmol P/g resin).
 Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 19 timer. Resinet
 ble filtrert, vasket flere ganger med THF, og det kombinerte
 filtrat og vaskeløsningene ble inndampet for å gi 8 mg av en
 urensset rest. Resten ble oppløst i THF (0,5 ml), og 0,5 KOH

(132 μ l)/vann (250 μ l) ble tilsatt. Oppløsningen ble omrørt ved romtemperatur i 1,25 time, og pH ble justert til 3-4 med IR-120-ionebytterresin. Resinet ble filtrert og omrørt med 1 M HCl. Etter filtrering ble resinet underkastet den samme behandling med 1 M HCl inntil de sure vaskeløsninger ikke lenger testet positivt på amin med ninhydrin. De kombinerte resin-vaskeløsninger ble inndampet, og resten ble renset på C_{18} -reversfasesilisiumoksid under eluering med vann for å gi aminosyre **151** etter lyofilisering (1,8 mg, 15 %) som et hvitt, fast materiale.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 2,09 (s, 3 H); 2,48-2,59 (tilsynelatende qt, 1 H); 2,94 (dd, 1 H, $J = 5,7, 17,4$); 3,61 (m, 1 H); 4,14-4,26 (m, 2 H); 6,86 (br s, 1 H).

15 Eksempel 41

Aminosyreallyleter 153: Til en oppløsning av azid **6** (16 mg, 0,054 mmol) i THF (0,50 ml) og H_2O (35 μ l) ble det tilsatt polystyrenunderstøttet PPh_3 (50 mg). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 24 timer, filtrert gjennom en sintret glasstrakt og vasket med varm metanol. Konsentrering i vakuum ga den urensede aminoester, som ble oppløst i THF (1,0 ml) og behandlet med vandig KOH (220 μ l av en 0,5 M oppløsning). Etter omrøring ved romtemperatur i 2 timer ble Amberlite IR-120 (pluss) surt resin tilsatt inntil oppløsningen oppnådde pH = 4,5. Resinet ble filtrert og vasket med etanol og H_2O . Konsentrering i vakuum ga et blekoransje, fast materiale som ble renset ved reversfase- C_{18} -kromatografi ved anvendelse av H_2O som et elueringsmiddel. Fraksjoner inneholdende det ønskede produkt ble sammenslått og lyofilisert for å gi aminosyren som et hvitt pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300 MHz): δ 6,51 (br t, 1 H); 6,05-5,80 (m, 1 H, $-\text{CH}=\text{}$, allyl); 5,36-5,24 (m, 2 H, $=\text{CH}_2$, allyl); 4,35-4,25 (m, 1 H); 4,25-4,05 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-$, allyl); 4,02-3,95 (m, 1 H); 3,81-3,70 (m, 1 H); 2,86-2,77 (tilsynelatende dd, 1 H); 2,35-2,24 (kompleks m, 1 H); 2,09 (s, 3 H).

Eksempel 42

Epoksid 161: MCPBA (690 mg) ble tilsatt til en oppløsning av olefin **160** (532 mg, 1,61 mmol, fremstilt i eksempel

14, urenset mesylat ble filtrert gjennom kiselgel ved anvendelse av 30 % EtOAc/heksaner før anvendelse) i diklormetan (15 ml), avkjølt til 0 °C. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt over natten. Hovedmengden av oppløsningsmiddel ble fjernet under vakuum, og blandingen ble fortynnet med etylacetat. Det organiske lag ble vasket med vandig natriumbisulfitt, mettet natriumbikarbonat, saltvann og tørket over MgSO_4 . Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkolonnekromatografi av resten (30 % heksaner i etylacetat) ga 437 mg (78 %) av forbindelse 161 som en blek olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) [1:1-blanding av diastereomerer]: δ [4,75 (dd, $J = 3,9, 8,2$ Hz) & 4,71 (dd, $J = 3,9, 8,4$ Hz), 1 H totalt]; 4,37 (m, 1 H); 4,25-4,00 (m, 2 H); 3,78 (s, 3 H); [3,68 (dd, $J = 5,7, 11,7$ Hz) & 3,51 (dd, $J = 6,6, 11,7$ Hz), 1 H totalt]; [3,17 (s) & 3,16 (s), 3 H totalt]; [2,99 (m) & 2,93 (m), 1 H totalt]; [2,83 (t, $J = 4,1$ Hz) & 2,82 (t, $J = 4,5$ Hz), 1 H totalt]; 2,70-2,60 (m, 1 H); 2,45-2,30 (m, 1 H).

20 Eksempel 43

Diol 162: Epoksid 161 (437 mg, 1,23 mmol) ble forsiktig tilbakeløpskokt i 1 time i THF (20 ml) og H_2O (10 ml) inneholdende 5 dråper 70 % HClO_4 . Fast NaHCO_3 ble tilsatt, og blandingen ble konsentrert i vakuum. Resten ble oppløst i EtOAc, vasket med saltvann og tørket. Konsentrering i vakuum ga den urensede diol 162 som en blek olje med kvantitativt utbytte. Produktet ble anvendt uten rensing i den neste reaksjon.

30 Eksempel 44

Aldehyd 163: Oksidasjon av diol 162 ble utført i overensstemmelse med prosedyren ifølge Vo-Quang og medarbeidere, Synthesis, 68 (1988). Til en oppslemming av kiselgel (4,3 g) i diklormetan (30 ml) ble det tilsatt en oppløsning av NaIO_4 (4,4 ml av en 0,65 M vandig oppløsning). Til denne oppslemming ble det tilsatt en oppløsning av den urensede diol 162 (520 mg) i EtOAc (5 ml) og diklormetan (15 ml). Etter 1 time ble de faste materialer filtrert fra og vasket med 20 % heksaner/EtOAc. Konsentrering ga en oljeaktig rest som ble

oppløst i EtOAc og tørket over MgSO_4 . Konsentrering i vakuum ga aldehyd **163** som en blek olje, som ble anvendt umiddelbart i den neste reaksjon.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 9,69 (s, 1 H); 6,98 (m, 1 H); 4,72 (dd, 1 H, $J = 3,7, 9,1$ Hz); 4,53 (d, 1 H, $J = 18,3$ Hz); 4,45 (d, 1 H, $J = 18,3$ Hz); 4,31 (m, 1 H); 4,26-4,18 (m, 1 H); 3,79 (s, 3 H); 3,19 (s, 3 H); 3,05 (dd, 1 H, $J = 5,7, 18,6$ Hz); 2,20-2,45 (m, 1 H).

10 Eksempel 45

Alkohol 164: Det urensede aldehyd **163** ble behandlet med NaCNBH_3 i overensstemmelse med prosedyren ifølge Borch og medarbeidere, J. Amer. Chem. Soc., 93:2897 (1971) for å gi 269 mg (65 %) av alkohol **164** etter flashkromatografi (40 % heksaner i etylacetat).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,91 (m, 1 H); 4,75 (dd, 1 H, $J = 3,9, 8,7$ Hz); 4,34 (br t, 1 H, $J = 4,1$ Hz); 4,25-4,15 (m, 1 H); 3,85-3,70 (m, 4 H); 3,77 (s, 3 H); 3,16 (s, 3 H); 2,95 (dd, 1 H, $J = 5,7, 18,6$ Hz); 2,37 (dd, 1 H, $J = 7,1, 18,6$ Hz); 2,26 (br s, 1 H).

Eksempel 46

Aziridin 165: Alkohol **164** (208 mg, 0,62 mmol) ble acetyllert på vanlig måte (AcCl , pyridin, diklormetan, katalytisk DMAP) for å gi acetatet (241 mg, 100 %). Det urensede acetat (202 mg, 0,54 mmol) ble behandlet ved romtemperatur med Ph_3P (155 mg) i THF (12 ml) i 2 timer. H_2O (1,1 ml) og trietylamin (224 μl) ble tilsatt, og oppløsningen ble omrørt over natten. Reaksjonsblandingen ble konsentrert, og resten ble delt mellom etylacetat og mettet bikarbonat/saltvann. Det organiske lag ble tørket, konsentrert i vakuum og renset ved flashkromatografi (10 % MeOH i EtOAc) for å gi 125 mg (90 %) av aziridin **165** som et hvitt, fast materiale.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,80 (m, 1 H); 4,44 (br s, 1 H); 4,23 (t, 2 H, $J = 4,8$ Hz); 3,82-3,65 (m, 2 H); 3,74 (s, 3 H); 2,85 (br d, 1 H, $J = 19,2$ Hz); 2,65-2,40 (m, 3 H); 2,09 (s, 3 H); 1,25 (br s, 1 H).

Eksempel 47

N-Boc-aziridin 166: Boc-anhydrid (113 mg, 0,52 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av aziridin 165 (125 mg, 0,49 mmol), trietylamin (70 μ l) og DMAP (katalytisk mengde) i 5 diklormetan (7 ml). Etter 1 time ble reaksjonsblandingen konsentrert, og resten ble underkastet flashkromatografi (40 % EtOAc i heksaner) for å gi 154 mg (88 %) av N-Boc-aziridin 166 som en blek olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,82 (m, 1 H); 4,47 (br m, 1 H); 4,23 (t, 2 H, $J = 4,7$ Hz); 3,81 (t, 2 H, $J = 4,7$ Hz); 3,75 (s, 3 H); 3,00 (br d, 1 H, $J = 18,0$ Hz); 2,90–2,85 (m, 2 H); 2,65–2,55 (m, 1 H); 2,10 (s, 3 H); 1,44 (s, 9 H).

Eksempel 48

Azidoester 167: Aziridin 166 (154 mg, 0,43 mmol) 15 natriumazid (216 mg) og ammoniumklorid (223 mg) ble oppvarmet ved 100 °C i DMF (5 ml) i 18 timer. Den avkjølte reaksjonsblanding ble delt mellom etyleter og saltvann. Eterlaget ble vasket med H_2O , saltvann og tørket over MgSO_4 . Konsentrering 20 ga en urensset rest som ble behandlet med 40 % TFA i diklormetan ved romtemperatur. Etter 2 timer ble reaksjonsblandingen konsentrert i vakuum for å gi en blek olje som ble passert gjennom en kort kolonne av kiselgel under eluering med EtOAc. Produktet ble deretter acylert på vanlig måte (AcCl , pyridin, 25 diklormetan, katalytisk DMAP) for å gi azidoester 167 som en blekgul olje, 16 mg (11 % i tre trinn) etter flashkromatografi (5 % MeOH i kloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,85 (m, 1 H); 5,80 (br d, 1 H, $J = 7,8$ Hz); 4,55 (m, 1 H); 4,25–4,10 (m, 3 H); 3,90–3,85 (m, 2 H); 3,78 (s, 3 H); 3,55 (m, 1 H); 2,90 (dd, 1 H, $J = 5,4, 17,0$ Hz); 2,45–2,25 (m, 1 H); 2,10 (s, 3 H); 2,05 (s, 3 H).

Eksempel 49

Aminosyre 168: Til en oppløsning av ester 167 35 (16 mg, 0,047 mmol) i THF (1 ml), avkjølt til 0 °C, ble det tilsatt vandig KOH (208 μ l av en 0,476 M oppløsning). Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter surgjort

til pH = 4,0 med Amberlite IR-120 (pluss) surt resin. Resinet ble deretter filtrert og vasket med etanol og H₂O. Konsentrering i vakuum ga 14 mg (100 %) av azidokarboksylsyren som et hvitt, fast materiale. Azidosyren ble oppløst i etanol
 5 (2 ml) og behandlet med hydrogengass (1 atmosfære) over Lindlars katalysator (15 mg) i 16 timer, i overensstemmelse med prosedyren ifølge Corey og medarbeidere, Synthesis, 590 (1975). Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en celittpute og vasket med varm etanol og H₂O. Konsentrering i vakuum ga et
 10 blekoransje, fast materiale som ble renset ved C₁₈-kolonne-kromatografi under eluering med H₂O. Fraksjonene inneholdende produktet ble sammenslått og lyofilisert for å gi 9,8 mg av forbindelse 168 som et hvitt pulver.

¹H-NMR (D₂O, 500 MHz): δ 6,53 (br s, 1 H); 4,28 (br
 15 m, 1 H); 4,08 (dd, 1 H, J = 11,0, 11,0 Hz); 3,80-3,65 (kompleks m, 4 H); 3,44 (m, 1 H); 2,84 (tilsynelatende dd, 1 H); 2,46-2,39 (kompleks m, 1 H); 2,08 (s, 3 H).

Eksempel 50

20 **Epoksy-MOM-eter 19 (PG = metoksymetyl):** Forbindelsen ble fremstilt med utbytte på 74 % fra epoksyalkohol 1, i overensstemmelse med prosedyren ifølge Mordini og medarbeidere, J. Org. Chem., 59:4784 (1994).

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,73 (m, 1 H); 4,87 (s,
 25 2 H); 4,59 (t, 1 H, J = 2,4 Hz); 3,76 (s, 3 H); 3,57 (m, 1 H); 3,50-3,40 (m, 1 H); 3,48 (s, 3 H); 3,10 (d, J = 19,5 Hz); 2,45 (m, 1 H).

Eksempel 51

30 **Aziridin 170:** Forbindelsen ble fremstilt med et totalt utbytte på 77 % fra epoksid 19 (PG = metoksymetyl) i overensstemmelse med den generelle protokoll beskrevet i eksempler 3 og 4.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,85 (m, 1 H); 4,78 (s,
 35 2 H); 4,54 (m, 1 H); 3,73 (s, 3 H); 3,41 (s, 3 H); 2,87 (d, 1 H, J = 18,9 Hz); 2,70-2,45 (m, 3 H).

Eksempel 52

Azidoester 22 (PG = metoksymetyl): Aziridin 170

(329 mg, 1,54 mmol), NaN_3 (446 mg) og NH_4Cl (151 mg) ble oppvarmet ved 65 °C i DMF (20 ml) i 18 timer. Den avkjølte reaksjonsblanding ble delt mellom etyleter og saltvann. Eterlaget ble vasket med H_2O , saltvann og tørket over MgSO_4 .

5 Konsentrering i vakuum ga det urensede azidoamin som en blek olje som ble oppløst i CH_2Cl_2 (15 ml) og behandlet med pyridin (4 ml) og AcCl (150 μl). Vandig opparbeidelse etterfulgt av flashkromatografi av resten ga 350 mg (76 %) av azidoester 22 (PG = metoksymetyl) som en blek olje.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,78 (s, 1 H); 6,39 (br d, 1 H, $J = 7,8$ Hz); 4,72 (d, 1 H, $J = 6,9$ Hz); 4,66 (d, 1 H, $J = 6,9$ Hz); 4,53 (br d, 1 H, $J = 8,4$ Hz); 4,00–3,90 (m, 1 H); 3,80–3,65 (m, 1 H); 3,75 (s, 3 H); 3,37 (s, 3 H); 2,85 (dd, 1 H, $J = 5,4, 17,7$ Hz); 2,35–2,20 (m, 1 H); 2,04 (s, 3 H).

15

Eksempel 53

Aminosyre 114: Azid 22 (PG = metoksymetyl) (39 mg, 0,131 mmol) ble behandlet med hydrogengass ved 1 atmosfære over Lindlars katalysator (39 mg) i etanol i 2,5 time, i over-
20 ensstemmelse med prosedyren ifølge Corey og medarbeidere, Synthesis, 590 (1975). Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom en celittpute, vasket med varm etanol og konsentrert for å gi det urensede amin, 33 mg (92 %), som et blekt skum. Aminet i THF (1 ml) ble behandlet med vandig KOH (380 μl av en
25 0,476 M oppløsning). Etter 1 time ble reaksjonsblandingen surgjort til pH = 4,0 med Amberlite IR-120 (pluss) surt resin. Resinet ble deretter filtrert, vasket med H_2O og konsentrert for å gi et blekt, fast materiale som ble renset ved C_{18} -kolonnekromatografi under eluering med H_2O . Fraksjonene inne-
30 holdende produktet ble sammenslått og lyofilisert for å gi 20 mg av forbindelse 114 som et hvitt pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300 MHz): δ 6,65 (s, 1 H); 4,87 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz); 4,76 (d, 1 H, $J = 7,5$ Hz); 4,47 (br d, 1 H, $J = 8,7$ Hz); 4,16 (dd, 1 H, $J = 11,4, 11,4$ Hz); 3,70–3,55 (m, 1 H); 3,43 (s, 3 H); 2,95 (dd, 1 H, $J = 5,7, 17,4$ Hz); 2,60–2,45 (m, 1 H); 2,11 (s, 3 H).

Eksempel 54

Aminosyre 171: Til fast aminosyre 114 (4 mg,

0,015 mmol) ble det tilsatt 40 % TFA i CH_2Cl_2 (1 ml, avkjølt til 0 °C før tilsetning). Etter omrøring ved romtemperatur i 1,5 time ble reaksjonsblandingen konsentrert for å gi et hvitt skum. Inndamping fra H_2O flere ganger etterfulgt av lyofili-
 5 sering ga et hvitt, fast materiale, 5,5 mg, av forbindelse 117 som TFA-saltet.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300 MHz): δ 6,85 (m, 1 H); 4,45 (m, 1 H); 4,05 (dd, 1 H, $J = 11,4, 11,4$ Hz); 3,65–3,55 (m, 1 H); 3,00–2,90 (m, 1 H); 2,60–2,45 (m, 1 H); 2,09 (s, 3 H).

10

Eksempel 55

Acetonid 180: Til en suspensjon av shikiminsyre (25 g, 144 mmol, Aldrich) i metanol (300 ml) ble det tilsatt p-toluensulfonsyre (274 mg, 1,44 mmol, 1 mol%), og blandingen
 15 ble oppvarmet til tilbakeløpskoking i 2 timer. Etter tilsetning av mer p-toluensulfonsyre (1 mol%) ble reaksjonsblandingen tilbakeløpskokt i 26 timer og inndampet. Den urensede metylester (28,17 g) ble suspendert i aceton (300 ml) og ble behandlet med dimetoksypropan (35 ml, 288 mmol) og ble omrørt
 20 ved romtemperatur i 6 timer og deretter inndampet. Råproduktet ble oppløst i etylacetat (400 ml) og vasket med mettet NaHCO_3 (3 x 125 ml) og mettet NaCl . Den organiske fase ble tørket (MgSO_4), filtrert og fordampet for å gi urensset acetonid 180 (ca. 29,4 g), som ble anvendt direkte.

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,91 (t, 1 H, $J = 1,1$); 4,74 (t, 1 H, $J = 4,8$); 4,11 (t, 1 H, $J = 6,9$); 3,90 (m, 1 H); 2,79 (dd, 1 H, $J = 4,5, 17,4$); 2,25 (m, 2 H); 1,44 (s, 3 H); 1,40 (s, 3 H).

30 Eksempel 56

Mesylat 130: Til en oppløsning av acetonid 180 (29,4 g, 141 mmol) i CH_2Cl_2 (250 ml) ved 0 °C ble det tilsatt trietylamin (29,5 ml, 212 mmol), etterfulgt av tilsetning av metansulfonylchlorid (13,6 ml, 176 mmol) i løpet av 10 minut-
 35 ter. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 time, og iskaldt vann (250 ml) ble tilsatt. Etter overføring til en skilletrakt ble den organiske fase vasket med vann, 5 % sitronsyre (300 ml), mettet NaHCO_3 (300 ml) og ble tørket (MgSO_4), filtrert og inndampet. Råproduktet ble filtrert

gjennom en kort propp av kiselgel i en frittet glasstrakt under eluering med etylacetat. Filtratet ble inndampet for å gi mesylat 130 (39,5 g, 91 %) som en viskøs olje, som ble anvendt direkte i det neste trinn.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,96 (m, 1 H); 4,80 (m, 2 H); 4,28 (dd, 1 H, $J = 6,6, 7,5$); 3,79 (s, 3 H); 3,12 (s, 3 H); 3,01 (dd, 1 H, $J = 5, 17,7$); 2,56-2,46 (m, 1 H).

Eksempel 57

- 10 **Diol 131:** Til en oppløsning av mesylat 130 (35,85 g, 117 mmol) i metanol (500 ml) ble det tilsatt p-toluensulfonsyre (1,11 g, 5,85 mmol, 5 mol%), og oppløsningen ble tilbake-løpskocht i 1,5 time og inndampet. Resten ble oppløst i metanol (500 ml) og tilbakeløpskocht i ytterligere 4 timer. Løsnings-
15 midlet ble fordampet, og råoljen ble triturerert med dietyleter (250 ml). Etter fullførelse av krystalliseringen over natten ved 0 °C ble det faste materialet filtrert og vasket med kald dietyleter og tørket for å gi diol 131 (24,76 g) som et hvitt, fast materiale. Inndamping av filtratet og krystallisering av
20 resten fra metanol/dietyleter ga ytterligere 1,55 g. Det ble erholdt 26,3 g (85 %) diol 131.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 6,83 (m, 1 H); 4,86 (m, 1 H); 4,37 (t, 1 H, $J = 4,2$); 3,87 (dd, $J = 4,2, 8,4$); 3,75 (s, 3 H); 3,13 (s, 3 H); 2,98-2,90 (m, 1 H); 2,53-2,43 (m, 1 H).

25

Eksempel 58:

- Epoksyalkohol 1:** En suspensjon av diol 131 (20,78 g, 78 mmol) i tetrahydrofuran (400 ml) ved 0 °C ble behandlet med 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en (11,7 ml, 78 mmol) og ble
30 omrørt ved romtemperatur i 9 timer, ved hvilket tidspunkt reaksjonen var fullstendig. Reaksjonsblandingen ble inndampet, og resten ble oppløst i CH_2Cl_2 (200 ml) og vasket med mettet NaCl (300 ml). Den vandige fase ble ekstrahert med CH_2Cl_2 (2 x 200 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket
35 (MgSO_4), filtrert og inndampet. Råproduktet ble renset på kiselgel (etylacetat) for å gi epoksyalkohol 1 (12 g, 90 %) som et hvitt, fast materiale hvis $^1\text{H-NMR}$ -spektrum var overensstemmende med det rapporterte i litteraturen: McGowan, D.A. og Berchtold, G.A., J. Org. Chem., 46:2381 (1981).

Eksempel 59

Metoksymetyleter 22 (PG = metoksymetyl): Til en oppløsning av epoksyalkohol 1 (4 g, 23,5 mmol) i CH_2Cl_2 (100 ml) ble det tilsatt N,N'-diisopropyletylamin (12,3 ml, 70,5 mmol), etterfulgt av klormetylmetyleter (3,6 ml, 47 mmol, destillert fra teknisk kvalitet). Oppløsningen ble tilbakesløpskokt i 3,5 time, og oppløsningsmidlet ble fordampet. Resten ble delt mellom etylacetat (200 ml) og vann (200 ml). Den vandige fase ble ekstrahert med etylacetat (100 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med mettet NaCl (100 ml), tørket (MgSO_4), filtrert og inndampet for å gi 4,9 g av en fast rest som hadde en renhet egnet for direkte anvendelse i det neste trinn: smp. 62-65 °C (urensset); smp. 64-66 °C (dietyleter/heksan).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,73 (m, 1 H); 4,87 (s, 2 H); 4,59 (m, 1 H); 3,75 (s, 3 H); 3,57 (m, 1 H); 3,48 (m overlappende s, 4 H); 3,07 (dd, 1 H, $J = 1,2, 19,8$); 2,47 (dq, 1 H, $J = 2,7, 19,5$).

Etylesteranalog av forbindelse 22: Til en oppløsning av den tilsvarende etylester av forbindelse 1 (12,0 g, 0,065 mol) i CH_2Cl_2 (277 ml) ved romtemperatur ble det tilsatt diisopropyletylamin (34,0 ml, 0,13 mol), etterfulgt av klormetylmetyleter (10,0 ml, 0,19 mol). Reaksjonsblandingen ble deretter forsiktig tilbakesløpskokt i 2 timer, avkjølt, konsentrert i vakuum og delt mellom EtOAc og vann. Det organiske lag ble separert og vasket suksessivt med fortynnet HCl, mettet bikarbonatløsning, saltvann og tørket over MgSO_4 . Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi på kiselgel (50 % heksaner i EtOAc) ga 13,3 g (90 %) av den tilsvarende etylester av forbindelse 22 som en fargeløs væske.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 6,73-6,71 (m, 1 H); 4,87 (s, 2 H); 4,61-4,57 (m, 1 H); 4,21 (q, 2 H, $J = 7,2$ Hz); 3,60-3,55 (m, 1 H); 3,50-3,45 (m, 1 H); 3,48 (s, 3 H); 3,12-3,05 (m, 1 H); 2,52-2,42 (m, 1 H); 1,29 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz).

Eksempel 60

Alkohol 181: Til en oppløsning av metoksymetyleter 22 (PG = metoksymetyl) (4,9 g, 22,9 mmol) i 8/1 MeOH/ H_2O (175 ml, volum/volum) ble det tilsatt natriumazid (7,44 g,

114,5 mmol) og ammoniumklorid (2,69 g, 50,4 mmol), og blandingen ble tilbakeløpskokt i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann (75 ml) for å oppløse utfelte salter, og oppløsningen ble konsentrert for å fjerne metanol. Den resulterende vandige fase inneholdende en utfelt oljeaktig rest ble fortynnet til et volum på 200 ml med vann og ble ekstrahert med etylacetat (3 x 100 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med mettet NaCl (100 ml), tørket (MgSO_4), filtrert og inndampet. Råproduktet ble renset på kiselgel (1/1
 10 heksan/etylacetat) for å gi alkohol 181 (5,09 g, 86 %) som en blekgul olje. Etterfølgende prepareringer av alkohol 181 tilveiebrakte materialet med tilstrekkelig renhet for anvendelse i det neste trinn uten ytterligere rensing.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,86 (m, 1 H); 4,79 (s, 2 H); 4,31
 15 (br t, 1 H, $J = 4,2$); 3,90–3,75, 3,77 (m overlappende s, 5 H); 3,43 (s, 3 H); 2,92 (d, 1 H, $J = 6,6$); 2,87 (dd, 1 H, $J = 5,4, 18,6$); 2,21–2,30 (m, 1 H).

Eksempel 61

20 **Mesylat 184:** Til en oppløsning av alkohol 181 (6,47 g, 25,2 mmol) i CH_2Cl_2 (100 ml) ved 0 °C ble det først tilsatt trietylamin (4,4 ml, 31,5 mmol), etterfulgt av metansulfonylchlorid (2,14 ml, 27,7 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 45 minutter og ble deretter oppvarmet til
 25 romtemperatur under omrøring i 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble inndampet, og resten ble delt mellom etylacetat (200 ml) og vann (100 ml). Den organiske fase ble vasket med vann (100 ml), mettet NaHCO_3 (100 ml) og mettet NaCl (100 ml). Vannvaskeløsningene ble ekstrahert med en enkelt porsjon etyl-
 30 acetat som ble vasket med de samme NaHCO_3 -/NaCl-oppløsninger. De kombinerte organiske ekstrakter ble tørket (MgSO_4), filtrert og inndampet. Råproduktet var tilstrekkelig rent til å kunne benyttes direkte i det neste trinn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,85 (m, 1 H); 4,82 (d, 1 H, $J =$
 35 6,9); 4,73 (d, 1 H, $J = 6,9$); 4,67 (dd, 1 H, $J = 3,9, 9,0$); 4,53 (br t, 1 H, $J = 4,2$), 3,78 (s, 3 H); 3,41 (s, 3 H); 3,15 (s, 3 H); 2,98 (dd, 1 H, $J = 6,0, 18,6$); 2,37 (m, 1 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 165,6; 134,3; 129,6; 96,5; 78,4; 69,6; 55,8; 55,7; 52,1; 38,2; 29,1.

Eksempel 62

Aziridin 170: Til en oppløsning av mesylat **184** (8,56 g, 25 mmol) i THF (150 ml) ved 0 °C ble det tilsatt Ph_3P (8,2 g, 31 mmol) ved først å tilsette en tredjedel av mengden
 5 under avkjøling, og etter fjerning av isbadet tilsetning av resten av Ph_3P i løpet av en periode på 10-15 minutter. Etter fullstendig tilsetning av Ph_3P ble reaksjonsløsningen omrørt ved romtemperatur i 3 timer under dannelsen av et hvitt bunnfall. Til denne suspensjon ble det tilsatt trietylamin
 10 (5,2 ml, 37,5 mmol) og vann (10 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert for å fjerne THF, og resten ble delt mellom CH_2Cl_2 (200 ml) og mettet NaCl (200 ml). Den vandige fase ble ekstrahert med flere porsjoner CH_2Cl_2 , og de kombinerte organiske
 15 ekstrakter ble tørket (Na_2SO_4), filtrert og fordampet for å gi et råprodukt som ble rensset på kiselgel (10 % MeOH/EtOAc) for å gi aziridin **170** (4,18 g, 78 %) som en olje som typisk inneholdt spormengder av trifenyldifosfinoksid som urenheter.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,81 (m, 1 H); 4,78 (s, 2 H); 4,54 (m, 1 H); 3,73 (s, 3 H); 3,41 (s, 3 H); 2,87 (tilsynelatende dd, 1 H); 2,64 (br s, 1 H); 2,56-2,47 (m, 2 H); tilsynelatende ikke NH-signal.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ 166,9; 132,5; 128,0; 95,9; 69,5; 55,2; 51,6; 31,1; 27,7; 24,1.

25

Eksempel 63

Amin 182: En oppløsning av aziridin **170** (3,2 g, 15 mmol) i DMF (30 ml) ble påført et vakuum på en rotasjonsfordamper (40 °C) i flere minutter for å avgasse oppløsningen.
 30 Til oppløsningen ble det tilsatt natriumazid (4,9 g, 75 mmol) og ammoniumklorid (1,6 g, 30 mmol), og blandingen ble oppvarmet ved 65-70 °C i 21 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med etylacetat (ca. 100 ml) og filtrert. Filtratet ble inndampet, og resten ble delt
 35 mellom dietyleter (100 ml) og mettet NaCl (100 ml). Den organiske fase ble vasket på nytt med mettet NaCl (100 ml), tørket (MgSO_4), filtrert og fordampet. Ytterligere råprodukt ble erholdt fra de vandige vaskeløsninger ved ekstraksjon med etylacetat og behandlet på samme måte som beskrevet ovenfor.

Råproduktet ble renset på kiselgel (5 % MeOH/CH₂Cl₂) for å gi amin 182 (2,95 g) som en olje som inneholdt en liten mengde trifenyldifosfinoksid som urenheter fra det tidligere trinn.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,82 (t, 1 H, J = 2,3); 4,81 (d, 1 H, J = 7,2); 4,77 (d, 1 H, J = 6,9); 4,09-4,04 (m, 1 H); 3,76 (s, 3 H); 3,47 og 3,44 (m overlappende s, 4 H); 2,94-2,86 (m, 2 H); 2,36-2,24 (m, 1 H).

¹³C-NMR (CDCl₃): δ 165,9; 137,3; 128,2; 96,5; 79,3; 61,5; 55,7; 55,6; 51,9; 29,5.

10

Eksempel 64

N-tritylaziridin 183: Amin 182 (2,59 g, 10,2 mmol) ble oppløst i 5 % HCl/MeOH (30 ml), og oppløsningen ble omrørt i 3 timer ved romtemperatur. Ytterligere 5 % HCl/MeOH (10 ml) ble tilsatt under omrøring i 1 time, og oppløsningsmidlet ble fordampet for å gi 2,52 g av HCl-saltet som et gyllenbrunt, fast materiale etter anvendelse av høyvakuum. Til en suspensjon av HCl-saltet i CH₂Cl₂ (50 ml) ved 0 °C ble det tilsatt trietylamin (3,55 ml, 25,5 mmol), etterfulgt av tilsetning av fast tritylklorid (5,55 g, 12,8 mmol) i én porsjon. Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 time og ble deretter oppvarmet til romtemperatur under omrøring i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C, trietylamin (3,6 ml, 25,5 mmol) og metansulfonylklorid (0,97 ml, 12,5 mmol) ble tilsatt under omrøring av den resulterende blanding i 1 time ved 0 °C og i 22 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen ble inndampet, og resten ble delt mellom dietyleter (200 ml) og vann (200 ml). Den organiske fase ble vasket med vann (200 ml), og de kombinerte organiske faser ble ekstrahert med dietyleter (200 ml). De kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med vann (100 ml), mettet NaCl (200 ml) og ble tørket (Na₂SO₄), filtrert og inndampet. Råproduktet ble renset på kiselgel (1/1 heksan/CH₂Cl₂) for å gi N-tritylaziridin 183 (3,84 g, 86 %) som et hvitt skum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 7,4-7,23 (m, 16 H); 4,32 (m, 1 H); 3,81 (s, 3 H); 3,06 (dt, 1 H, J = 1,8, 17,1); 2,94-2,86 (m, 1 H); 2,12 (m, 1 H); 1,85 (t, 1 H, J = 5,0).

Eksempel 65

Forbindelse 190: En oppløsning av N-tritylaziridin **183** (100 mg, 0,23 mmol), sykloheksanol (2 ml) og bortri-fluorideterat (42 μ l, 0,35 mmol) ble oppvarmet ved 70 °C i 5 1,25 time og inndampet. Resten ble oppløst i pyridin (2 ml) og behandlet med eddiksyreanhydrid (110 μ l, 1,15 mmol) og katalytisk DMAP. Etter omrøring i 3 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen inndampet. Resten ble delt mellom etylacetat og 5 % sitronsyre. Den vandige fase ble ekstrahert med 10 etylacetat, og de kombinerte organiske ekstrakter ble vasket med mettet NaHCO₃ og mettet NaCl. Den organiske fase ble tørket (MgSO₄), filtrert og fordampet. Råproduktet ble renset på kiselgel (1/1 heksan/etylacetat) for å gi forbindelse **190** (53 mg, 69 %) som et fast materiale: smp. 105-107 °C (etylacetat/heksan).

¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,78 (m, 1 H); 6,11 (d, 1 H, J = 7,4); 4,61 (m, 1 H); 4,32-4,23 (m, 1 H); 3,76 (s, 3 H); 3,44-3,28 (m, 2 H); 2,85 (dd, 1 H, J = 5,7, 17,6); 2,28-2,17 (m, 1 H); 2,04 (s, 3 H); 1,88-1,19 (m, 10 H).

20

Eksempel 66

Forbindelse 191: Til en oppløsning av forbindelse **190** (49 mg, 0,15 mmol) i THF ble det tilsatt trifenylofosfin (57 mg, 0,22 mmol) og vann (270 μ l), og oppløsningen ble opp- 25 varmet ved 50 °C i 10 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet, og resten ble oppløst i etylacetat, tørket (Na₂SO₄), filtrert og inndampet. Råproduktet ble renset på kiselgel (1/1 metanol/etylacetat) for å gi aminet (46 mg) som et blekgult, fast materiale. Oppløsningen av aminet i THF (1,5 ml) ble til- 30 satt 1,039 N KOH-oppløsning (217 μ l) og vann (200 μ l). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter avkjølt til 0 °C og surgjort til pH 6-6,5 med IR-120-ionebytterresin. Resinet ble filtrert, vasket med metanol, og filtratet ble inndampet. Den faste rest ble oppløst i vann og passert 35 gjennom en kolonne (4 x 1 cm) av C₁₈-reversfasekiselgel under eluering med vann og deretter 2,5 % acetonitril/vann. Produktfraksjoner ble kombinert og inndampet, og resten ble oppløst i vann og lyofilisert for å gi aminosyre **191** (28 mg) som et hvitt, fast materiale.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): δ 6,47 (br s, 1 H); 4,80 (br d, 1 H); 4,00 (dd, 1 H, $J = 8,9, 11,6$); 3,59–3,50 (m, 2 H); 2,87 (dd, 1 H, $J = 5,5, 17,2$); 2,06 (s, 3 H); 1,90–1,15 (serier av m, 10 H).

5 Analyse: beregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$:
 C 57,31; H 8,34; N 8,91;
 funnet: C 57,38; H 8,09; N 8,77.

Eksempel 67

10 **Bis-Boc-guanidinoester 201:** Fremgangsmåten ble utført i overensstemmelse med prosedyren ifølge Kim og Qian, Tetrahedron Lett., 34:7677 (1993). Til en oppløsning av amin 200 (529 mg, 1,97 mmol), fremstilt ved fremgangsmåten ifølge eksempel 109, bis-Boc-tiourea (561 mg, 2,02 mmol) og Et_3N
 15 (930 μl) i tørt DMF (5,0 ml), avkjølt til 0 °C, ble det tilsatt HgCl_2 (593 mg, 2,18 mmol) i én porsjon. Den heterogene reaksjonsblanding ble omrørt i 45 minutter ved 0 °C og deretter ved romtemperatur i 15 minutter, hvorefter reaksjonsblandingene ble fortynnet med EtOAc og filtrert gjennom en pute
 20 av celitt. Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi av resten på kiselgel (10 % heksaner i etylacetat) ga 904 mg (90 %) av forbindelse 201 som en blek olje.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 11,39 (s, 1 H); 8,63 (d, 1 H, $J = 7,8$ Hz); 6,89 (t, 1 H, $J = 2,4$ Hz); 6,46 (d, 1 H, $J =$
 25 8,7 Hz); 4,43–4,32 (m, 1 H); 4,27–4,17 (m, 1 H); 4,13–4,06 (m, 1 H); 3,77 (s, 3 H); 3,67–3,59 (m, 1 H); 2,83 (dd, 1 H, $J =$ 5,1, 17,7 Hz); 2,45–2,33 (m, 1 H); 1,95 (s, 3 H); 1,65–1,50 (m, 2 H); 1,45 (s, 18 H); 0,90 (t, 3 H, $J = 7,5$ Hz).

30 Eksempel 68

Karboksylsyre 202: Til en oppløsning av metylester 201 (904 mg, 1,77 mmol) i THF (10 ml), ble det tilsatt vandig KOH (3,45 ml av en 1,039 N oppløsning). Reaksjonsblanding ble omrørt ved romtemperatur i 17 timer, avkjølt til 0 °C og
 35 surgjort til pH 4,0 med Amberlite IR-120 (H^+) surt resin. Resinet ble filtrert og vasket med vann og metanol. Konsentrering i vakuum ga den frie syren som et blekt skum, som ble anvendt uten ytterligere rensing i den neste reaksjon.

Eksempel 69

Guanidinkarboksylsyre 203: Til en oppløsning av bis-Boc-guanidinylsyre **202** (urenset fra en tidligere reaksjon) i CH_2Cl_2 (40 ml), avkjølt til 0 °C, ble det tilsatt ren tri-
 5 fluoreddiksyre (25 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 time og deretter ved romtemperatur i 2 timer. Konsentrering i vakuum ga et blekoransje, fast materiale som ble rensset ved C_{18} -reversfasekromatografi under eluering med vann. Fraksjoner inneholdende det ønskede produkt ble sammenslått og
 10 lyofilisert for å gi 495 mg (68 %, to trinn) av guanidinkarboksylsyre **203** som trifluoreddiksyresaltet.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300 MHz): δ 6,66 (s, 1 H); 4,29 (bd, 1 H, $J = 9,0$ Hz); 4,01 (dd, 1 H, $J = 10,8, 10,8$ Hz); 3,87-3,79 (m, 1 H); 3,76-3,67 (m, 1 H); 3,60-3,50 (m, 1 H); 2,83 (dd,
 15 1 H, $J = 5,1, 17,4$ Hz); 2,47-2,36 (m, 1 H); 2,06 (s, 3 H); 1,65-1,50 (m, 2 H); 0,90 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz).

Analyse: beregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}_4\text{F}_3$:

C 43,69; H 5,62; N 13,59;

funnet: C 43,29; H 5,90; N 13,78.

20

Eksempel 70

Formamidinkarboksylsyre 204: En oppløsning av aminosyre **102** (25 mg, 0,10 mmol, fremstilt ved metoden ifølge eksempel 110) i vann (500 μl) ved 0-5 °C ble justert til pH
 25 8,5 med 1,0 N NaOH. Benzylformimidathydroklorid (45 mg, 0,26 mmol) ble tilsatt i én porsjon, og reaksjonsblandingen ble deretter omrørt i 3 timer ved denne temperaturen under opprettholdelse av pH ved 8,5-9,0 med 1,0 N NaOH. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert i vakuum og rensset ved
 30 C_{18} -reversfasekromatografi under eluering med vann. Fraksjoner inneholdende det ønskede produkt ble sammenslått og lyofilisert for å gi 4,0 mg (13 %) av formamidinkarboksylsyre **204**.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300 MHz): δ 7,85 (s, 1 H); 6,53 (bd, 1 H, $J = 7,8$ Hz); 4,32-4,25 (bm, 1 H); 4,10-3,97 (m, 1 H);
 35 3,76-3,67 (m, 2 H); 3,57-3,49 (m, 1 H); 2,86-2,81 (m, 1 H); 2,55-2,40 (m, 1 H); 2,04 (s, 3 H); 1,65-1,50 (m, 2 H); 0,90 (t, 3 H, $J = 7,4$ Hz).

Eksempel 71

Aminosyre 206: Til en oppløsning av aminometylester **205** (84 mg, 0,331 mmol, fremstilt i eksempel 107) i THF (1,0 ml) ble det tilsatt vandig KOH (481 μ l av en 1,039 N opp-
5 løsnings). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer og surgjort til pH 6,5 med Amberlite IR-120 (H^+) surt resin. Resinet ble filtrert og vasket med vann og metanol. Konsentrering i vakuum ga aminosyren som et hvitt, fast materiale som ble renset ved C_{18} -reversfasekromatografi
10 under eluering med vann. Fraksjoner inneholdende det ønskede produkt ble sammenslått og lyofilisert for å gi 59 mg (74 %) av aminosyre **206**.

1H -NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 6,60 (bd, 1 H, J = 1,8 Hz); 4,01-3,95 (m, 1 H); 3,71-3,60 (m, 2 H); 3,50-3,42 (m,
15 1 H); 3,05-2,85 (m, 2 H); 2,39-2,28 (m, 1 H); 1,70-1,55 (m, 2 H); 0,95 (t, 3 H, J = 7,5 Hz).

Eksempel 72

Trifluoracetamid 207: Til en avgasset oppløsning av
20 aminosyre **206** (59 mg, 0,246 mmol) i tørr metanol (1,0 ml) under argon ble det tilsatt Et_3N (35 μ l), etterfulgt av metyltrifluoracetat (35 μ l). Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 uke ved romtemperatur og konsentrert. Analyse ved 1H -NMR viste at reaksjonen var 40 % fullført. Det urensede reaksjonsprodukt
25 ble oppløst i tørr metanol (1,0 ml), metyltrifluoracetat (1,0 ml) og Et_3N (0,5 ml) og omrørt ved romtemperatur i 5 dager. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert i vakuum og oppløst i 50 % vandig THF (2,0 ml), surgjort til pH 4 med Amberlite IR-120 (H^+) surt resin og filtrert. Konsentrering ga
30 den urensede trifluoracetamidkarboksylsyre, som ble anvendt uten ytterligere rensing i den neste reaksjon.

Eksempel 73

Aminosyre 208: En oppløsning av azid **207** (urensset
35 fra en tidligere reaksjon) i THF (2,0 ml) og vann (160 μ l) ble behandlet med polymerunderstøttet trifenyfosfin (225 mg) ved romtemperatur. Etter omrøring i 20 timer ble polymeren filtrert og vasket med metanol. Konsentrering i vakuum ga et blekt, fast materiale som ble renset ved C_{18} -reversfase-

kromatografi under eluering med vann. Fraksjoner inneholdende det ønskede produkt ble sammenslått og lyofilisert for å gi 6,5 mg (9 %) av trifluoracetamidaminosyre **208**.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): δ 6,59 (bs, 1 H); 4,40–4,30 (m, 1 H); 4,26 (t, 1 H, J = 10,1 Hz); 3,80–3,66 (m, 2 H); 3,56–3,47 (m, 1 H); 2,96 (bdd, 1 H, J = 5,4, 17,7 Hz); 2,58–2,45 (m, 1 H); 1,62–1,50 (m, 2 H); 0,89 (t, 3 H, J = 7,5 Hz).

Eksempel 74

Metylsulfonamidmetylester 209: Metansulfonylklorid (19 µl) ble tilsatt til en oppløsning av amin **205** (58 mg, 0,23 mmol, fremstilt i eksempel 107), Et₃N (97 µl) og en katalytisk mengde DMAP (få krystaller) i CH₂Cl₂ (1,0 ml) ved 0 °C. Etter 30 minutter ble reaksjonsblandingen oppvarmet til romtemperatur og omrørt i ytterligere 1 time. Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi av resten på kiselgel (50 % heksaner i etylacetat) ga 61 mg (79 %) av sulfonamid **209**.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 6,87 (t, 1 H, J = 2,3 Hz); 5,08 (d, 1 H, J = 7,5 Hz); 4,03–3,90 (m, 1 H); 3,78 (s, 3 H); 3,75–3,45 (m, 4 H); 3,14 (s, 3 H); 2,95 (dd, 1 H, J = 5,2, 17,3 Hz); 2,42–2,30 (m, 1 H); 1,75–1,55 (m, 2 H); 0,95 (t, 3 H, J = 7,5 Hz).

Eksempel 75

Aminoester 210: En oppløsning av azid **209** (61 mg, 0,183 mmol) i THF (2,0 ml) og vann (118 µl) ble behandlet med polymerunderstøttet trifenyfosfin (170 mg) ved romtemperatur. Etter omrøring i 17,5 timer ble polymeren filtrert og vasket med metanol. Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi av resten gjennom en kort kiselgelkolonne (100 % metanol) ga 45 mg (80 %) av aminester **210** som et blekt skum.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,85 (s, 1 H); 3,94 (bd, 1 H, J = 7,8 Hz); 3,77 (s, 3 H); 3,74–3,60 (m, 2 H); 3,55–3,45 (m, 1 H); 3,25–3,15 (m, 1 H); 3,11 (s, 3 H); 2,94–2,85 (m, 1 H); 2,85 (bs, 2 H); 2,22–2,10 (m, 1 H); 1,70–1,56 (m, 2 H); 0,94 (t, 3 H, J = 7,5 Hz).

Eksempel 76

Aminosyre 211: En oppløsning av metylester **210** (21 mg, 0,069 mmol) i THF (200 μ l) ble behandlet med vandig KOH (135 μ l av en 1,039 N oppløsning). Reaksjonsblandingen ble
 5 omrørt ved romtemperatur i 40 minutter og nøytralisert til pH 7,0 med Amberlite IR-120 (H^+) surt resin. Resinet ble filtrert og vasket med vann og metanol. Konsentrering i vakuum ga aminosyren som et blekt, fast materiale som ble rensert ved C_{18} -reversfasekromatografi under eluering med vann. Fraksjoner
 10 inneholdende det ønskede produkt ble sammenslått og lyofilisert for å gi 3,5 mg (17 %) av aminosyre **211**.

1H -NMR (D_2O , 300 MHz): δ 6,60 (d, 1 H, $J = 1,8$ Hz); 4,30-4,20 (m, 1 H); 3,84-3,75 (m, 1 H); 3,68-3,58 (m, 1 H); 3,60-3,40 (m, 2 H); 3,20 (s, 3 H); 2,96-2,88 (m, 1 H); 2,55-
 15 2,45 (m, 1 H); 1,72-1,59 (m, 2 H); 0,93 (t, 3 H, $J = 7,4$ Hz).

Eksempel 77

Bis-Boc-guanidinoester 212: Behandlingen ble utført i overensstemmelse med prosedyren ifølge Kim og Qian, Tetra-
 20 hedron Lett., 34:7677 (1993). Til en oppløsning av amin **210** (31 mg, 0,101 mmol), bis-Boc-tiourea (28,5 mg, 0,103 mmol) og Et_3N (47 μ l) i tørt DMF (203 μ l), avkjølt til 0 $^{\circ}C$, ble det tilsatt $HgCl_2$ (30 mg, 0,11 mmol) i én porsjon. Den heterogene reaksjonsblanding ble omrørt i 30 minutter ved 0 $^{\circ}C$ og der-
 25 etter ved romtemperatur i 30 minutter, hvorefter reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc og filtrert gjennom en pute av celitt. Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi av resten på kiselgel (10 % heksaner i etylacetat) ga 49 mg (89 %) av forbindelse **212** som en blek olje.

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 11,47 (s, 1 H); 8,66 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz); 6,87 (s, 1 H); 6,01 (bs, 1 H); 4,50-4,35 (m, 1 H); 4,04 (bd, 1 H, $J = 8,4$ Hz); 3,76 (s, 3 H); 3,70-3,60 (m, 1 H); 3,53-3,45 (m, 2 H); 3,02 (s, 3 H); 2,85 (dd, 1 H, $J = 5,3, 17,3$ Hz); 2,42-2,30 (m, 1 H); 1,66-1,55 (m, 2 H); 1,49
 35 (s, 9 H); 1,48 (s, 9 H); 0,93 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz).

Eksempel 78

Karboksylsyre 213: Til en oppløsning av metylester **212** (49 mg, 0,090 mmol) i THF (1,0 ml), ble det tilsatt vandig

KOH (260 μ l av en 1,039 N oppløsning). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer, avkjølt til 0 °C og surgjort til pH 4,0 med Amberlite IR-120 (H^+) surt resin. Resinet ble filtrert og vasket med vann og metanol. Konsentrering i vakuu ga den frie syren som et blekt skum, som ble anvendt uten ytterligere rensing i den neste reaksjon.

Eksempel 79

Guanidinkarboksylsyre 214: Til en oppløsning av bis-Boc-guanidinylsyre 213 (urensset fra en tidligere reaksjon) i CH_2Cl_2 (2,0 ml), avkjølt til 0 °C, ble det tilsatt ren trifluoreddiksyre (2,0 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 time og deretter ved romtemperatur i 1 time. Konsentrering i vakuu ga et blekoransje, fast materiale som ble rensset ved C_{18} -reversfasekromatografi under eluering med vann. Fraksjoner inneholdende det ønskede produkt ble sammenslått og lyofilisert for å gi 10 mg (25 %, to trinn) av guanidinkarboksylsyre 214.

1H -NMR (D_2O , 300 MHz): δ 6,60 (bs, 1 H); 4,22 (bd, 1 H, J = 9,0 Hz); 3,82–3,66 (m, 2 H); 3,65–3,54 (m, 1 H); 3,43 (bt, 1 H, J = 9,9 Hz); 3,15 (s, 3 H); 2,82 (dd, 1 H, J = 5,0, 17,5 Hz); 2,48–2,30 (m, 1 H); 1,71–1,58 (m, 2 H); 0,93 (t, 3 H, J = 7,3 Hz).

Eksempel 80

Propionamidmetylester 215: Propionylklorid (96 μ l, 1,1 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av amin 205 (178 mg, 0,70 mmol, fremstilt i eksempel 107) og pyridin (1,5 ml) i CH_2Cl_2 (2,0 ml), avkjølt til 0 °C. Etter 30 minutter ved 0 °C ble reaksjonsblandingen konsentrert og delt mellom etylacetat og saltvann. Det organiske lag ble separert og vasket sekvensielt med mettet natriumbikarbonat, saltvann og tørket over $MgSO_4$. Konsentrering i vakuu etterfulgt av flashkromatografi av resten på kiselgel (40 % heksaner i etylacetat) ga 186 mg (86 %) av propionamidmetylester 215 som et blekgult, fast materiale.

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6,86 (t, 1 H, J = 2,3 Hz); 5,72 (bd, 1 H, J = 7,8 Hz); 4,52–4,49 (m, 1 H); 4,25–4,15 (m, 1 H); 3,77 (s, 3 H); 3,65–3,37 (kompleks m, 3 H); 2,87 (dd,

1 H, $J = 5,7, 17,7$ Hz); 2,28 (q, 2 H, $J = 7,5$ Hz); 2,25-2,20 (m, 1 H); 1,65-1,50 (m, 2 H); 1,19 (t, 3 H, $J = 7,5$ Hz); 0,92 (t, 3 H, $J = 7,5$ Hz).

5 Eksempel 81

Aminometylester 216: En oppløsning av azid 215 (186 mg, 0,60 mmol) i THF (5,0 ml) og vann (400 μ l) ble behandlet med polymerunderstøttet trifenyfosfin (560 mg) ved romtemperatur. Etter omrøring i 21 timer ble polymeren
10 filtrert og vasket med metanol. Konsentrering i vakuum ga den urensede aminoester 216, som ble anvendt uten ytterligere rensing i det neste trinn.

Eksempel 82

15 **Aminosyre 217:** En oppløsning av metylester 216 (urenset fra en tidligere reaksjon) i THF (500 μ l) ble behandlet med vandig KOH (866 μ l av en 1,039 N oppløsning). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer og nøytralisert til pH 7,0 med Amberlite IR-120 (H^+) surt resin.
20 Resinet ble filtrert og vasket med vann og metanol. Konsentrering i vakuum ga aminosyren som et blekt, fast materiale som ble renset ved C_{18} -reversfasekromatografi under eluering med vann. Fraksjoner inneholdende det ønskede produkt ble sammenslått og lyofilisert for å gi 49 mg (31 %, to trinn) av
25 aminosyre 217.

1H -NMR (D_2O , 300 MHz): δ 6,54 (s, 1 H); 4,25 (bd, 1 H, $J = 8,7$ Hz); 4,13 (dd, 1 H, $J = 9,0, 11,3$ Hz); 3,74-3,60 (m, 1 H); 3,61-3,40 (m, 2 H); 2,85 (dd, 1 H, $J = 5,9, 17,1$ Hz); 2,55-2,40 (m, 1 H); 2,35 (q, 2 H, $J = 7,5$ Hz); 1,65-1,45
30 (m, 2 H); 1,13 (t, 3 H, $J = 7,5$ Hz); 0,88 (t, 3 H, $J = 7,5$ Hz).

Eksempel 83

(Monometyl)-bis-Boc-guanidinoester 218: Til en oppløsning av amin 200 (51 mg, 0,19 mmol) og monometyl-bis-Boc-tiourea (36 mg, 0,19 mmol) i tørt DMF (1,0 ml) ble det tilsatt 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid (38 mg) og Et_3N (56 μ l) ved romtemperatur. Etter 1,5 time ved romtemperatur ble $HgCl_2$ (ca. 75 mg, overskudd) tilsatt i én

porsjon. Den heterogene reaksjonsblanding ble omrørt i 45 minutter, fortynnet med etylacetat og filtrert gjennom en pute av celitt. Filtratet ble fortynnet med ytterligere etylacetat og vasket med fortynnet HCl, mettet natriumbikarbonat, saltvann og tørket over MgSO₄. Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi av resten på kiselgel (10 % metanol i etylacetat) ga 13 mg (16 %) av (monometyl)-bis-Boc-guanidinoester 218 som et fargeløst skum.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,84 (s, 1 H); 6,20 (bd, 1 H, J = 5,1 Hz); 5,45 (bs, 1 H); 4,25-4,40 (bm, 1 H); 4,20-4,05 (bm, 2 H); 3,76 (s, 3 H); 3,60-3,50 (m, 1 H); 3,43-3,30 (m, 1 H); 2,90 (dd, 1 H, J = 5,4, 17,7 Hz); 2,77 (d, 3 H, J = 4,8 Hz); 2,35-2,25 (m, 1 H); 1,96 (s, 3 H); 1,60-1,50 (m, 2 H); 1,47 (s, 9 H); 0,91 (t, 3 H, J = 7,2 Hz).

15

Eksempel 84

(Monometyl)-bis-Boc-guanidinosyre 219: Til en oppløsning av metylester 218 (13 mg, 0,031 mmol) i THF (500 µl) ble det tilsatt vandig KOH (60 µl av en 1,039 N oppløsning). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1 time og deretter forsiktig tilbakeløpskokt i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C og surgjort til pH 6,0 med Amberlite IR-120 (H⁺) surt resin. Resinet ble filtrert og vasket med vann og metanol. Konsentrering i vakuum ga den frie syre 219, som ble anvendt uten ytterligere rensing i den neste reaksjon.

Eksempel 85

(Monometyl)-guanidinoaminosyre 220: Til en oppløsning av (monometyl)-bis-Boc-guanidinylsyre 219 (urenset fra en tidligere reaksjon) i CH₂Cl₂ (1,0 ml), avkjølt til 0 °C, ble det tilsatt ren trifluoreddiksyre (1,0 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 time og deretter ved romtemperatur i 1 time. Konsentrering i vakuum ga et blekt, fast materiale som ble rensert ved C₁₈-reversfasekromatografi under eluering med vann. Fraksjoner inneholdende det ønskede produkt ble sammenslått og lyofilisert for å gi 4,4 mg (33 %, to trinn) av guanidinkarboksylsyre 220.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): δ 6,52 (bs, 1 H); 4,27 (bd,

1 H, $J = 8,4$ Hz); 4,01 (dd, 1 H, $J = 9,2, 10,3$ Hz); 3,86-3,75 (m, 1 H); 3,75-3,67 (m, 1 H); 3,60-3,49 (m, 1 H); 2,85 (s, 3 H); 2,80 (dd, 1 H, $J = 5,1, 17,7$ Hz); 2,47-2,37 (m, 1 H); 2,04 (s, 3 H); 1,64-1,50 (m, 2 H); 0,90 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz).

5

Eksempel 86

(R)-metylpropylester 221: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (63 μl , 0,51 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av N-tritylaziridin 183 (150 mg, 0,341 mmol) i (R)-(-)-2-butanol (1,2 ml) under argon under omrøring ved romtemperatur. Den bleke oppløsning ble oppvarmet til 70 °C i 2 timer og deretter konsentrert i vakuum for å gi en brun rest som ble oppløst i tørt pyridin (2,0 ml) og behandlet med eddiksyreanhydrid (225 μl) og en katalytisk mengde DMAP (få krystaller) ved 0 °C. Reaksjons-
15 blandingen ble tillatt å oppvarmes til romtemperatur og ble omrørt i 2 timer, konsentrert i vakuum og delt mellom etylacetat og saltvann. Det organiske lag ble separert og vasket sekvensielt med fortynnet HCl, mettet natriumbikarbonat, saltvann og tørket over MgSO_4 . Konsentrering i vakuum etterfulgt
20 av flashkromatografi av resten på kiselgel (50 % heksaner i etylacetat) ga 75 mg (72 %) av (R)-metylpropylester 221 som et blekt, fast materiale.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,79 (t, 1 H, $J = 2,2$ Hz); 6,14 (d, 1 H, $J = 7,3$ Hz); 4,55 (bd, 1 H, $J = 8,7$ Hz); 4,33-
25 4,23 (m, 1 H); 3,77 (s, 3 H); 3,56-3,45 (m, 1 H); 3,40-3,27 (m, 1 H); 2,85 (dd, 1 H, $J = 5,5, 17,5$ Hz); 2,30-2,15 (m, 1 H); 2,04 (s, 3 H); 1,59-1,40 (m, 2 H); 1,10 (d, 3 H, $J = 6,0$ Hz); 0,91 (t, 3 H, $J = 7,4$ Hz).

30 Eksempel 87

(R)-metylpropylaminoester 221: Ph_3P (95 mg, 0,36 mmol) ble tilsatt i én porsjon til en oppløsning av azid 221 (75 mg, 0,24 mmol) og vann (432 μl) i THF (3,0 ml). Den blekgule oppløsning ble deretter oppvarmet ved 50 °C i
35 10 timer, avkjølt og konsentrert i vakuum for å gi et blekt, fast materiale. Rensing ved flashkromatografi på kiselgel (50 % metanol i etylacetat) ga 66 mg (97 %) av aminoester 222 som et blekt, fast materiale.

Eksempel 88

Aminosyre 223: En oppløsning av metylester **222** (34 mg, 0,12 mmol) i THF (1,0 ml) ble behandlet med vandig KOH (175 μ l av en 1,039 N oppløsning). Reaksjonsblandingen ble
 5 omrørt ved romtemperatur i 3 timer og surgjort til pH 6,0 med Amberlite IR-120 (H^+) surt resin. Resinet ble filtrert og vasket med vann og metanol. Konsentrering i vakuum ga aminosyren som et blekt, fast materiale som ble rensset ved C_{18} -reversfasekromatografi under eluering med vann. Fraksjoner
 10 inneholdende det ønskede produkt ble sammenslått og lyofilisert for å gi 11,5 mg (36 %) av aminosyre **223**.

1H -NMR (D_2O , 300 MHz): δ 6,52 (bs, 1 H); 4,28 (bd, 1 H, $J = 8,7$ Hz); 4,04 (dd, 1 H, $J = 8,8, 11,5$ Hz); 3,74-3,65 (m, 1 H); 3,50-3,60 (m, 1 H); 2,90 (dd, 1 H, $J = 5,5,$
 15 17,2 Hz); 2,50-2,40 (m, 1 H); 2,10 (s, 3 H); 1,60-1,45 (m, 2 H); 1,14 (d, 3 H, $J = 6,2$ Hz); 0,91 (t, 3 H, $J = 7,4$ Hz).

Eksempel 89

Bis-Boc-guanidinoester 224: Behandlingen ble utført
 20 i overensstemmelse med prosedyren ifølge Kim og Qian, Tetrahedron Lett., 34:7677 (1993). Til en oppløsning av amin **222** (32 mg, 0,113 mmol), bis-Boc-tiourea (32 mg, 0,115 mmol) og Et_3N (53 μ l) i tørt DMF (350 μ l), avkjølt til 0 $^{\circ}C$, ble det tilsatt $HgCl_2$ (34 mg, 0,125 mmol) i én porsjon. Den heterogene
 25 reaksjonsblanding ble omrørt i 45 minutter ved 0 $^{\circ}C$ og deretter ved romtemperatur i 1 time, hvorefter reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc og filtrert gjennom en pute av celitt. Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi av resten på kiselgel (20 % heksaner i etylacetat) ga 57 mg
 30 (96 %) av forbindelse **224** som et fargeløst skum.

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 11,40 (s, 1 H); 8,65 (d, 1 H, $J = 8,7$ Hz); 6,82 (s, 1 H); 6,36 (d, 1 H, $J = 8,7$ Hz); 4,46-4,34 (m, 1 H); 4,20-4,10 (m, 1 H); 4,10-3,95 (m, 1 H); 3,76 (s, 3 H); 2,79 (dd, 1 H, $J = 5,4, 17,7$ Hz); 2,47-2,35 (m,
 35 1 H); 1,93 (s, 3 H); 1,60-1,45 (m, 2 H); 1,49 (s, 18 H); 1,13 (d, 3 H, $J = 6,0$ Hz); 0,91 (t, 3 H, $J = 7,5$ Hz).

Eksempel 90

Karboksylsyre 225: Til en oppløsning av metylester

224 (57 mg, 0,11 mmol) i THF (1,5 ml), ble det tilsatt vandig KOH (212 μ l av en 1,039 N oppløsning). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer, avkjølt til 0 °C og surgjort til pH 4,0 med Amberlite IR-120 (H^+) surt resin. Resinet
 5 ble filtrert og vasket med vann og metanol. Konsentrering i vakuum ga den frie syren som et blekt skum, som ble anvendt uten ytterligere rensing i den neste reaksjon.

Eksempel 91

10 **Guanidinkarboksylsyre 226:** Til en oppløsning av bis-Boc-guanidinylsyre 225 (urensset fra en tidligere reaksjon) i CH_2Cl_2 (4,0 ml), avkjølt til 0 °C, ble det tilsatt ren trifluoreddiksyre (4,0 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 time og deretter ved romtemperatur i 2 timer. Konsen-
 15 trering i vakuum ga et blekoransje, fast materiale som ble rensset ved C_{18} -reversfasekromatografi under eluering med vann. Fraksjoner inneholdende det ønskede produkt ble sammenslått og lyofilisert for å gi 18,4 mg (40 %, to trinn) av guanidinkarboksylsyre 226.

20 1H -NMR (D_2O , 300 MHz): δ 6,47 (s, 1 H); 4,28 (bd, 1 H, J = 8,4 Hz); 3,93-3,74 (m, 2 H); 3,72-3,63 (m, 1 H); 2,78 (dd, 1 H, J = 4,8, 17,4 Hz); 2,43-2,32 (m, 1 H); 1,58-1,45 (m, 2 H); 1,13 (d, 3 H, J = 6,0 Hz); 0,90 (t, 3 H, J = 7,4 Hz).

25

Eksempel 92

(Dietyl)metyleterester 227: $BF_3 \cdot Et_2O$ (6,27 ml, 51 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av N-tritylaziridin 183 (15 g, 34 mmol) i 3-pentanol (230 ml) under argon under om-
 30 røring ved romtemperatur. Den bleke oppløsning ble oppvarmet ved 70-75 °C i 1,75 time og deretter konsentrert i vakuum for å gi en brun rest som ble oppløst i tørt pyridin (2,0 ml) og behandlet med eddiksyreanhydrid (16 ml, 170 mmol) og en katalytisk mengde DMAP, 200 mg. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved
 35 romtemperatur i 18 timer, konsentrert i vakuum og delt mellom etylacetat og 1 M HCl. Det organiske lag ble separert og vasket sekvensielt med mettet natriumbikarbonat, saltvann og tørket over $MgSO_4$. Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi av resten på kiselgel (50 % heksaner i etylace-

tat) ga 7,66 g (72 %) av (dietyl)metyleteresteren, som ble rekrystallisert fra etylacetat/heksan for å gi forbindelse 227 (7,25 g, 66 %) som fargeløse nåler.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,79 (t, 1 H, J = 2,1 Hz);
 5 5,92 (d, 1 H, J = 7,5 Hz); 4,58 (bd, 1 H, J = 8,7 Hz); 4,35-
 4,25 (m, 1 H); 3,77 (s, 3 H); 3,36-3,25 (m, 2 H); 2,85 (dd,
 1 H, J = 5,7, 17,4 Hz); 2,29-2,18 (m, 1 H); 2,04 (s, 3 H);
 1,60-1,45 (m, 4 H); 0,91 (t, 3 H, J = 3,7 Hz); 0,90 (t, 3 H, J
 = 7,3 Hz).

10

Eksempel 93

(Dietyl)metyleteraminoester 228: Ph₃P (1,21 g,
 4,6 mmol) ble tilsatt i én porsjon til en oppløsning av azid
 227 (1 g, 3,1 mmol) og vann (5,6 ml) i THF (30 ml). Den blek-
 15 gule oppløsning ble deretter oppvarmet ved 50 °C i 10 timer,
 avkjølt og konsentrert i vakuum. Den vandige, oljeaktige rest
 ble delt mellom EtOAc og mettet NaCl. Den organiske fase ble
 tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet. Rensing ved flash-
 kromatografi på kiselgel (50 % metanol i etylacetat) ga 830 mg
 20 (90 %) av aminoester 228 som et blekhvitt, fast materiale.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,78 (t, 1 H, J = 2,1 Hz);
 5,68 (bd, 1 H, J = 7,8 Hz); 4,21-4,18 (m, 1 H); 3,75 (s, 3 H);
 3,54-3,45 (m, 1 H); 3,37-3,15 (m, 2 H); 2,74 (dd, 1 H, J =
 5,1, 17,7 Hz); 2,20-2,07 (m, 1 H); 2,03 (s, 3 H); 1,69 (bs,
 25 2 H, -NH₂); 1,57-1,44 (m, 4 H); 0,90 (t, 3 H, J = 7,5 Hz);
 0,89 (t, 3 H, J = 7,5 Hz).

Eksempel 94

Aminosyre 229: En oppløsning av metylester 228
 30 (830 mg, 2,8 mmol) i THF (15 ml) ble behandlet med vandig KOH
 (4 ml av en 1,039 N oppløsning). Reaksjonsblandingen ble om-
 rørt ved romtemperatur i 40 minutter og surgjort til pH 5,5-
 6,0 med Dowex 50WX8 surt resin. Resinet ble filtrert og vasket
 med vann og metanol. Konsentrering i vakuum ga aminosyren som
 35 et blekt, fast materiale som ble rensset ved C₁₈-reversfase-
 kromatografi under eluering med vann og deretter med 5 % CH₃-
 CN/vann. Fraksjoner inneholdende det ønskede produkt ble
 sammenslått og lyofilisert for å gi 600 mg (75 %) av aminosyre
 229.

^1H -NMR (D_2O , 300 MHz): δ 6,50 (t, 1 H, $J = 2,1$ Hz); 4,30-4,26 (m, 1 H); 4,03 (dd, 1 H, $J = 9,0, 11,7$ Hz); 3,58-3,48 (m, 2 H); 2,88 (dd, 1 H, $J = 5,4, 16,8$ Hz); 2,53-2,41 (m, 1 H); 1,62-1,40 (m, 4 H); 0,90 (t, 3 H, $J = 7,5$ Hz); 0,85 (t, 3 H, $J = 7,5$ Hz).

Eksempel 95

t-amyleterester 230: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (43 μl , 0,35 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av N-tritylaziridin **183** (104 mg, 0,24 mmol) i t-amylalkohol (2,5 ml) under argon under omrøring ved romtemperatur. Den bleke oppløsning ble oppvarmet til 75 °C i 3 timer og deretter konsentrert i vakuum for å gi en brun rest som ble oppløst i tørt pyridin (2,0 ml) og behandlet med eddiksyreanhydrid (250 μl) og en katalytisk mengde DMAP (få krystaller). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 1,5 time, konsentrert i vakuum og delt mellom etylacetat og saltvann. Det organiske lag ble separert og vasket sekvensielt med fortynnet HCl, mettet natriumbikarbonat, saltvann og tørket over MgSO_4 . Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi av resten på kiselgel (50 % heksaner i etylacetat) ga 27 mg (35 %) av t-amyleterester **230** som en blekoransje olje.

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,72 (t, 1 H, $J = 2,1$ Hz); 5,83 (d, 1 H, $J = 7,2$ Hz); 4,71 (bd, 1 H, $J = 8,1$ Hz); 4,45-4,35 (m, 1 H); 3,75 (s, 3 H); 3,27-3,17 (m, 1 H); 2,84 (dd, 1 H, $J = 5,7, 17,4$ Hz); 2,27-2,15 (m, 1 H); 2,05 (s, 3 H); 1,57-1,47 (m, 2 H); 1,19 (s, 3 H); 1,15 (s, 3 H); 0,90 (t, 3 H, $J = 7,5$ Hz).

Eksempel 96

t-amyleteraminoester 231: Ph_3P (35 mg, 0,133 mmol) ble tilsatt i én porsjon til en oppløsning av azid **230** (27 mg, 0,083 mmol) og vann (160 μl) i THF (1,5 ml). Den blekoransje oppløsning ble deretter oppvarmet ved 50 °C i 10 timer, avkjølt og konsentrert i vakuum for å gi et blekt, fast materiale. Rensing ved flashkromatografi på kiselgel (50 % metanol i etylacetat) ga 20 mg (82 %) av aminoester **231** som en blek olje.

Eksempel 97

Aminosyre 232: En oppløsning av metylester **231** (20 mg, 0,068 mmol) i THF (1,0 ml) ble behandlet med vandig KOH (131 μ l av en 1,039 N oppløsning). Reaksjonsblandingen ble
 5 omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer og surgjort til pH 5,0 med Amberlite IR-120 (H^+) surt resin. Resinet ble filtrert og vasket med vann og metanol. Konsentrering i vakuum ga aminosyren som et blekt, fast materiale som ble renset ved C_{18} -reversfasekromatografi under eluering med vann. Fraksjoner
 10 inneholdende det ønskede produkt ble sammenslått og lyofilisert for å gi 8,6 mg (45 %) av aminosyre **232**.

1H -NMR (D_2O , 300 MHz): δ 6,47 (bs, 1 H); 4,42 (bd, 1 H, $J = 8,1$ Hz); 3,97 (dd, 1 H, $J = 8,4, 11,4$ Hz); 3,65-3,54 (m, 1 H); 2,88 (dd, 1 H, $J = 5,5, 17,3$ Hz); 2,51-2,39 (m,
 15 1 H); 2,08 (s, 3 H); 1,61-1,46 (m, 2 H); 1,23 (s, 3 H); 1,18 (s, 3 H); 0,86 (t, 3 H, $J = 7,5$ Hz).

Eksempel 98

n-propyltioeterester 233: $BF_3 \cdot Et_2O$ (130 μ l, 20 1,06 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av N-tritylaziridin **183** (300 mg, 0,68 mmol) i 1-propantiol (8,0 ml) under argon under omrøring ved romtemperatur. Den bleke oppløsning ble deretter oppvarmet ved 65 °C i 45 minutter, konsentrert og delt mellom etylacetat og saltvann. Det organiske lag ble
 25 separert og vasket med mettet natriumbikarbonat, saltvann og tørket over $MgSO_4$. Konsentrering i vakuum etterfulgt av flash-kromatografi av resten på kiselgel (30 % heksaner i etylacetat) ga 134 mg (73 %) av n-propyltioeterester **233** som en blek olje.

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 6,87 (t, 1 H, $J = 2,4$ Hz); 3,77 (s, 3 H); 3,48-3,38 (m, 1 H); 3,22-3,18 (m, 1 H); 2,93 (dd, 1 H, $J = 5,4, 17,4$ Hz); 2,80 (t, 1 H, $J = 9,9$ Hz); 2,51 (t, 2 H, $J = 7,2$ Hz); 2,32-2,20 (m, 1 H); 1,96 (bs, 2 H, $-NH_2$); 1,69-1,56 (m, 2 H); 1,00 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz).
 35

Eksempel 99

n-propyltioeterazidoester 234: Til en oppløsning av amin **233** (134 mg, 0,50 mmol) i pyridin (1,5 ml), avkjølt til 0 °C, ble det tilsatt rent acetylklorid (60 μ l, 0,84 mmol).

Etter omrøring i 1 time ble reaksjonsblandingen oppvarmet til romtemperatur og omrørt i ytterligere 15 minutter. Reaksjonsblandingen ble konsentrert og delt mellom etylacetat og saltvann og vasket sekvensielt med fortynnet HCl, vann, mettet

5 natriumbikarbonat, saltvann og tørket over MgSO_4 . Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi av resten på kiselgel (30 % heksaner i etylacetat) ga 162 mg (100 %) av n-propyltioeterazidoester 234 som et blekgult, fast materiale.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,90 (t, 1 H, $J = 2,7$ Hz);
10 5,87 (bd, 1 H, $J = 7,8$ Hz); 4,07-3,98 (m, 1 H); 3,77 (s, 3 H);
3,65-3,55 (m, 1 H); 2,95-2,85 (m, 1 H); 2,60-2,45 (m, 2 H);
2,30-2,18 (m, 1 H); 2,08 (s, 3 H); 1,65-1,53 (m, 2 H); 0,98
(t, 3 H, $J = 7,2$ Hz).

15 Eksempel 100

n-propyltioeteraminoester 235: Azid 234 (130 mg, 0,416 mmol) i etylacetat (10 ml) ble hydrogenert (1 atmosfære) over Lindlars katalysator (150 mg) i 18 timer ved romtemperatur. Katalysatoren ble deretter filtrert gjennom en celittpute
20 og vasket med varmt etylacetat og metanol. Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi av den oransje rest ga 62 mg (53 %) av n-propyltioeteraminoester 235.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,88 (t, 1 H, $J = 2,7$ Hz);
5,67 (bd, 1 H, $J = 8,7$ Hz); 3,76 (s, 3 H); 3,75-3,65 (m, 1 H);
25 3,45-3,35 (bm, 1 H); 3,05-2,95 (m, 1 H); 2,87-2,78 (m, 1 H);
2,56-2,40 (m, 2 H); 2,18-2,05 (m, 1 H); 2,09 (s, 3 H); 1,65-
1,50 (m, 2 H); 1,53 (bs, 2 H, $-\text{NH}_2$); 0,98 (t, 3 H, $J =$
7,2 Hz).

30 Eksempel 101

Forbindelse 240: En suspensjon av kinsyre (103 g), 2,2-dimetoksypropan (200 ml) og toluensulfonsyre (850 mg) i aceton (700 ml) ble omrørt ved romtemperatur i 4 dager. Løsningsmidler og overskudd av reagenser ble fjernet under
35 redusert trykk. Rensing ved flashkolonnekromatografi (heksaner/ $\text{EtOAc} = 2/1-1,5/1$) ga lakton 240 (84 g, 73 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4,72 (dd, $J = 2,4, 6,1$ Hz, 1 H);
4,50 (m, 1 H); 4,31 (m, 1 H); 2,67 (m, 2 H); 2,4-2,2 (m, 3 H);
1,52 (s, 3 H); 1,33 (s, 3 H).

Utførelse av reaksjonen ved tilbakeløpstemperaturer i 4 timer ga lakton **240** med 71 % utbytte etter vandig opparbeidelse (deling mellom etylacetat og vann) og rekrystallisering av råproduktet fra etylacetat/heksan.

5

Eksempel 102

Forbindelse 241: Til en oppløsning av lakton **240** (43,5 g, 203 mmol) i metanol (1200 ml) ble det tilsatt natriummetoksid (4,37 M, 46,5 ml, 203 mmol) i én porsjon.

10 Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer, og reaksjonen ble stanset med eddiksyre (11,62 ml). Metanol ble fjernet under redusert trykk. Blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med EtOAc (3 x). Den kombinerte organiske fase ble vasket med vann (1 x) og saltvann (1 x) og tørket

15 over MgSO_4 . Rensing ved flashkolonnekromatografi (heksaner/EtOAc = 1/1 til 1/4) ga diolen (43,4 g, 87 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4,48 (m, 1 H); 4,13 (m, 1 H); 3,99 (t, $J = 6,4$ Hz, 1 H); 3,82 (s, 3 H); 3,34 (s, 1 H); 2,26 (d, $J = 3,8$ Hz, 2 H); 2,08 (m, 1 H); 1,91 (m, 1 H); 1,54 (s, 3 H);

20 1,38 (s, 3 H).

Alternativt ga behandling av lakton **240** med katalytisk natriummetoksid (1 mol%) i etanol den tilsvarende etylester med 67 % utbytte etter krystallisering av råproduktet fra etylacetat/heksan. Resten beholdt fra moderluten (be-

25 stående av startmateriale og produkt) ble på nytt underkastet de samme reaksjonsbetingelser og ga ytterligere produkt etter rekrystallisering. Totalt utbytte var 83 %.

Eksempel 103

30 **Forbindelse 242:** Til en oppløsning av diol **241** (29,8 g, 121 mmol) og 4-(N,N-dimetylamino)pyridin (500 mg) i pyridin (230 ml) ble det tilsatt tosylklorid (27,7 g, 145 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 3 dager, og pyridin ble fjernet under redusert trykk. Blandingen ble

35 fortynnet med vann og ekstrahert med EtOAc (3 x). Den kombinerte organiske fase ble vasket med vann (2 x) og saltvann (1 x) og tørket over MgSO_4 . Konsentrering og rensing ved flashkolonnekromatografi (heksaner/EtOAc = 2/1-1/1) ga tosylat **242** (44,6 g, 92 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H); 7,33 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H); 4,76 (m, 1 H); 4,42 (m, 1 H); 4,05 (dd, $J = 5,5, 7,5$ Hz, 1 H); 3,80 (s, 3 H); 2,44 (s, 3 H); 2,35 (m, 1 H); 2,24 (m, 2 H); 1,96 (m, 1 H); 1,26 (s, 3 H); 1,13 (s, 3 H).

Den tilsvarende etylester av forbindelse 241 ble behandlet med metansulfonylchlorid og trietylamin i CH_2Cl_2 ved 0°C for å gi mesylatderivatet med kvantitativt utbytte etter vandig opparbeidelse. Mesylatet ble anvendt direkte uten ytterligere rensing.

Eksempel 104

Forbindelse 243: Til en oppløsning av tosylat 242 (44,6 g, 111,5 mmol) i CH_2Cl_2 (450 ml) ved -78°C ble det tilsatt pyridin (89 ml), etterfulgt av langsom tilsetning av SO_2Cl_2 (26,7 ml, 335 mmol). Blandingen ble omrørt ved -78°C i 5 timer, og metanol (45 ml) ble tilsatt dråpevis. Blandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 12 timer. Etyleter ble tilsatt, og blandingen ble vasket med vann (3 x) og saltvann (1 x) og tørket over MgSO_4 . Konsentrering ga mellomproduktet som en olje (44,8 g). Til en oppløsning av mellomproduktet (44,8 g, 111,5 mmol) i MeOH (500 ml) ble det tilsatt TsOH (1,06 g, 5,6 mmol). Blandingen ble tilbakeløpskokt i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, og metanol ble fjernet under redusert trykk. Ny metanol (500 ml) ble tilsatt, og hele blandingen ble tilbakeløpskokt i ytterligere 4 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, og metanol ble fjernet under redusert trykk. Rensing ved flashkolonnekromatografi (heksaner/EtOAc = 3/1-1/3) ga en blanding av de to isomerer (26,8 g). Rekrystallisering fra EtOAc/heksaner ga det rene ønskede produkt 243 (20,5 g, 54 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,82 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H); 7,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H); 6,84 (m, 1 H); 4,82 (dd, $J = 5,8, 7,4$ Hz, 1 H); 4,50 (m, 1 H); 3,90 (dd, $J = 4,4, 8,2$ Hz, 1 H); 3,74 (s, 3 H); 2,79 (dd, $J = 5,5, 18,2$ Hz, 1 H); 2,42 (dd, $J = 6,6, 18,2$ Hz, 1 H).

Det tilsvarende mesylatetylestonderivat av forbindelse 242 ble behandlet på samme måte som beskrevet. Fjerning av acetonidbeskyttelsesgruppen ble oppnådd med eddiksyre i til-

bakeløpskokende etanol for å gi diolen med 39 % utbytte ved direkte utfelling med eter fra reaksjonsblandingen.

Eksempel 105

- 5 **Forbindelse 1:** Til en oppløsning av diol 243 (20,0 g, 58,5 mmol) i THF (300 ml) ved 0 °C ble det tilsatt DBU (8,75 ml, 58,5 mmol). Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til romtemperatur og omrørt i 12 timer. Løsningsmiddel (THF) ble fjernet under redusert trykk. Rensing ved flashkolonne-
10 kromatografi (heksaner/EtOAc = 1/3) ga epoksid 1 (9,72 g, 100 %).
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,72 (m, 1 H); 4,56 (td, $J = 2,6$, 10,7 Hz; 1 H); 3,76 (s, 3 H); 3,56 (m, 2 H); 3,0 (d, $J = 21$ Hz, 1 H); 2,50 (d, $J = 20$ Hz, 1 H); 2,11 (d, 10,9 Hz, 1 H).
- 15 Det tilsvarende mesylatetylsterderivat av forbindelse 243 ble behandlet på samme måte som beskrevet og ga epoksidet med nesten kvantitativt utbytte.

Eksempel 106

- 20 **Aziridin 244:** En oppløsning av allyleter 4 (223 mg, 1,07 mmol) og Lindlars katalysator (200 mg) i absolutt etanol (8,0 ml) ble behandlet med hydrogengass (1 atmosfære) ved romtemperatur i 50 minutter. Katalysatoren ble deretter filtrert gjennom en celittpute og vasket med varm metanol. Konsentrering i vakuum ga ca. 230 mg av forbindelse 244 som en blekgul olje, som ble anvendt i den neste reaksjon uten ytterligere rensing.

Eksempel 107

- 30 **Azidoamin 205:** Urenset aziridin 244 (230 mg), natriumazid (309 mg, 4,75 mmol) og ammoniumklorid (105 mg, 1,96 mmol) i tørt DMF (10 ml) ble oppvarmet ved 70 °C i 16 timer under en argonatmosfære. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, filtrert gjennom en frittet glasstrakt for å fjerne
35 faste materialer og delt mellom etylacetat og saltvann. Det organiske lag ble separert og tørket over MgSO_4 . Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi av resten på kiselgel (10 % heksaner i etylacetat) ga 154 mg (57 %, to trinn) av forbindelse 205 som en gul, viskøs olje med tilstrekkelig ren-

het for den neste reaksjon.

Eksempel 108

N-acetylazid 245: Acetylklorid (70 μ l, 0,98 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av amin 205 (154 mg, 0,61 mmol) og pyridin (1,3 ml) i CH_2Cl_2 (4,0 ml), avkjølt til 0 °C. Etter 1,5 time ved 0 °C ble reaksjonsblandingen konsentrert og delt mellom etylacetat og saltvann. Det organiske lag ble separert og vasket sekvensielt med mettet natriumbikarbonat, saltvann og tørket over MgSO_4 . Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi av resten på kiselgel (etylacetat) ga 167 mg (93 %) av forbindelse 245 som et blekgult, fast materiale.

Eksempel 109

Aminoester 200: Trifenylfosfin (1,7 g, 6,48 mmol) ble tilsatt i flere porsjoner til en oppløsning av forbindelse 245 (1,78 g, 6,01 mmol) i THF (40 ml) og vann (1,5 ml). Reaksjonsblandingen ble deretter omrørt ved romtemperatur i 42,5 timer. Flyktige materialer ble fjernet under vakuum, og det faste råprodukt ble absorbert på kiselgel og renset ved flashkromatografi på kiselgel (100 % etylacetat og deretter 100 % metanol) for å gi 1,24 g (77 %) av forbindelse 200 som et blekt, fast materiale.

Eksempel 110

Aminosyre 102: Til en oppløsning av metylester 200 (368 mg, 1,37 mmol) i THF (4,0 ml), avkjølt til 0 °C, ble det tilsatt vandig NaOH (1,37 ml av en 1,0 N oppløsning). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 10 minutter, ved romtemperatur i 1,5 time og deretter surgjort til pH 7,0-7,5 med Amberlite IR-120 (H^+) surt resin. Resinet ble filtrert og vasket med vann og metanol. Konsentrering i vakuum ga aminosyren som et hvitt, fast materiale som ble renset ved C_{18} -reversfasekromatografi under eluering med vann. Fraksjoner inneholdende det ønskede produkt ble sammenslått og lyofilisert for å gi 290 mg (83 %) av aminosyre 102.

Eksempel 111

Aminhydroklorid 250: Amin 228 (15,6 mg, 0,05 mmol)

ble behandlet med 0,1 N HCl og inndampet. Resten ble oppløst i vann og filtrert gjennom en liten kolonne av C₁₈-reversfase-kisegel. Hydrokloridsaltet **250** (12 mg) ble erholdt som et fast materiale etter lyofilisering.

5 ¹H-NMR (D₂O): δ 6,86 (s, 1 H); 4,35 (br d, J = 9,0); 4,06 (dd, 1 H, J = 9,0, 11,6); 3,79 (s, 3 H); 3,65-3,52 (m, 2 H); 2,97 (dd, 1 H, J = 5,5, 17,2); 2,58-2,47 (m, 1 H); 2,08 (s, 3 H); 1,61-1,41 (m, 4 H); 0,88 (t, 3 H, J = 7,4); 0,84 (t, 3 H, J = 7,4).

10

Eksempel 112

Bis-Boc-guanidin 251: Til en oppløsning av amin **228** (126 mg, 0,42 mmol), N,N'-bis-tert.-butoksykarbonyltiourea (127 mg, 0,46 mmol) og trietylamin (123 µl, 0,88 mmol) i DMF
15 (4 ml) ved 0 °C ble det tilsatt HgCl₂ (125 mg, 0,46 mmol). Blandingen ble omrørt ved 0 °C i 30 minutter og ved romtemperatur i 1,5 time. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og filtrert gjennom celitt. Løsningsmidlet ble fordampet, og resten ble delt mellom etylacetat og vann. Den
20 organiske fase ble vasket med mettet NaCl, tørket (MgSO₄), filtrert, og løsningsmidlet ble fordampet. Råproduktet ble renset på kiselgel (2/1, 1/1 heksan/etylacetat) for å gi bis-Boc-guanidin **251** (155 mg, 69 %) som et fast materiale.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 11,40 (s, 1 H); 8,66 (d, 1 H, J =
25 7,9); 6,8 (s, 1 H); 6,22 (d, 1 H, J = 8,9); 4,43-4,34 (m, 1 H); 4,19-4,08 (m, 1 H); 4,03 (m, 1 H); 3,76 (s, 3 H); 3,35 (m, 1 H); 2,79 (dd, 1 H, J = 5,4, 17,7); 2,47-2,36 (m, 1 H); 1,92 (s, 3 H); 1,50, 1,49 (2 s, 18 H); 0,89 (m, 6 H).

30 Eksempel 113

Guanidinosyre 252: Til en oppløsning av bis-Boc-guanidin **251** (150 mg, 0,28 mmol) i THF (3 ml) ble det tilsatt 1,039 N KOH-oppløsning (337 µl) og vann (674 µl). Blandingen ble omrørt i 3 timer, ytterligere 1,039 N KOH-oppløsning
35 (67 µl) ble tilsatt, og omrøringen ble fortsatt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert for å fjerne en liten mengde mørkt bunnfall. Filtratet ble avkjølt til 0 °C og surgjort med IR-120 ionebytterresin til pH 4,5-5,0. Resinet ble filtrert og vasket med metanol. Filtratet ble inndampet til en rest som

ble oppløst i CH_2Cl_2 (3 ml), avkjølt til 0 °C og behandlet med trifluoreddiksyre (3 ml). Etter omrøring i 10 minutter ved 0 °C ble reaksjonsblandingen omrørt ved romtemperatur i 2,5 timer. Løsningsmidlene ble fordampet, og resten ble oppløst i vann og kromatografert på en kort kolonne (3 x 1,5 cm) av C_{18} -reversfasekiselgel ved innledningsvis eluering med vann og deretter med 5 % acetonitril/vann. Produktfraksjoner ble kombinert og inndampet. Resten ble oppløst i vann og lyofilisert for å gi guanidinosyre **252** (97 mg, 79 %) som et hvitt, fast materiale.

Eksempel 114

Azidosyre 260: Til en oppløsning av metylester **227** (268 mg, 0,83 mmol) i THF (7,0 ml) ble det tilsatt vandig KOH (1,60 ml av en 1,039 N oppløsning) ved romtemperatur. Etter omrøring i 19 timer ved romtemperatur ble reaksjonsblandingen surgjort til pH 4,0 med Amberlite IR-120 (H^+) surt resin. Resinet ble filtrert og vasket med vann og etanol. Konsentrering i vakuum ga den urensede azidosyre **260** som et blek-oransje skum, som ble anvendt i den neste reaksjon uten ytterligere rensing.

Eksempel 115

Azidoetylerster 261: Til en oppløsning av karboksylsyre **260** (råprodukt fra tidligere reaksjon, antatt som 0,83 mmol), etylalkohol (150 μl) og katalytisk DMAP i CH_2Cl_2 (6,0 ml) ble det tilsatt DCC (172 mg, 0,83 mmol) i én porsjon ved romtemperatur. Etter flere minutter ble det dannet et bunnfall, og etter omrøring i ytterligere 1 time ble reaksjonsblandingen filtrert og vasket med CH_2Cl_2 . Konsentrering i vakuum ga et blekt, fast materiale som ble rensed ved flashkromatografi på kiselgel (50 % heksaner i etylacetat) for å gi 272 mg (96 %, en liten mengde DCU-urenheter var til stede) av forbindelse **261** som et hvitt, fast materiale. Når DCC ble erstattet med diisopropylkarbodiimid, var utbyttet av forbindelse **261** 93 %, men den kromatografiske rensing fjernet tilstedeværende urenheter av urea når DCC ble anvendt.

Eksempel 116

Aminoetylever 262: Trifenylfosfin (342 mg, 1,30 mmol) ble tilsatt i én porsjon til en oppløsning av forbindelse 261 (272 mg, 0,80 mmol) i THF (17 ml) og vann 5 (1,6 ml). Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet ved 50 °C i 10 timer, avkjølt og konsentrert i vakuum for å gi et blek-hvitt, fast materiale. Rensing av det faste råmaterialet ved flashkromatografi på kiselgel (50 % metanol i etylacetat) ga 242 mg (96 %) av aminoetylever 262 som et blekt, fast 10 materiale. Aminoetyleveren oppløses i 3 N HCl og lyofiliseres for å gi den tilsvarende vannoppløselige HCl-saltform.

¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): δ 6,84 (s, 1 H); 4,36-4,30 (br m, 1 H); 4,24 (q, 2 H, J = 7,2 Hz); 4,05 (dd, 1 H, J = 9,0, 11,7 Hz); 3,63-3,50 (m, 2 H); 2,95 (dd, 1 H, J = 5,7, 15 17,1 Hz); 2,57-2,45 (m, 1 H); 1,60-1,39 (m, 4 H); 1,27 (t, 3 H, J = 7,2 Hz); 0,89-0,80 (m, 6 H).

Eksempel 117

Bis-boc-guanidinetylester 263: Forbindelsen frem- 20 stilles i overensstemmelse med prosedyren ifølge Kim og Qian, Tetrahedron Lett., 34:7677 (1993). Til en oppløsning av amin 262 (72 mg, 0,23 mmol), bis-Boc-tiourea (66 mg, 0,24 mmol) og Et₃N (108 µl) i tørt DMF (600 µl), avkjølt til 0 °C, ble det tilsatt HgCl₂ (69 mg, 0,25 mmol) i én porsjon. Den heterogene 25 reaksjonsblanding ble omrørt i 1 time ved 0 °C og deretter ved romtemperatur i 15 minutter, hvorefter reaksjonsblandingen ble fortynnet med EtOAc og filtrert gjennom en pute av celitt. Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi av resten på kiselgel (20 % heksaner i etylacetat) ga 113 mg 30 (89 %) av forbindelse 263 som et fargeløst skum.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 11,41 (s, 1 H); 8,65 (d, 1 H, J = 8,1 Hz); 6,83 (s, 1 H); 6,22 (d, 1 H, J = 9,0 Hz); 4,46-4,34 (m, 1 H); 4,21 (q, 2 H, J = 6,9 Hz); 4,22-4,10 (m, 1 H); 4,04-4,00 (m, 1 H); 3,36 (kvintett, 1 H, J = 5,7 Hz); 35 2,78 (dd, 1 H, J = 5,4, 17,7 Hz); 2,46-2,35 (m, 1 H); 1,94 (s, 3 H); 1,60-1,40 (m, 4 H); 1,49 (s, 9 H); 1,50 (s, 9 H); 1,30 (t, 3 H, J = 6,9 Hz); 0,93-0,84 (m, 6 H).

Eksempel 118

Guanidinetylester 264: Til en oppløsning av bis-boc-guanidinetylester **263** (113 mg, 0,20 mmol) i CH_2Cl_2 (5,0 ml), avkjølt til 0 °C, ble det tilsatt ren trifluoreddiksyre (5,0 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 30 minutter og deretter ved romtemperatur i 1,5 time. Reaksjonsblandingen ble deretter konsentrert i vakuum for å gi et blek-oransje, fast materiale som ble renset ved C_{18} -reversfase-kromatografi under eluering med vann. Fraksjoner inneholdende det ønskede produkt ble sammenslått og lyofilisert for å gi 63 mg (66 %) av guanidinetylester **264** som et hvitt, fast materiale.

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300 MHz): δ 6,82 (s, 1 H); 4,35-4,31 (m, 1 H); 4,24 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz); 3,95-3,87 (m, 1 H); 3,85-3,76 (m, 1 H); 3,57-3,49 (m, 1 H); 2,87 (dd, 1 H, $J = 5,1$, 17,7 Hz); 2,46-2,34 (m, 1 H); 2,20 (s, 3 H); 1,60-1,38 (m, 4 H); 1,28 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz); 0,90-0,80 (m, 6 H).

Eksempel 119

Enzyminhibering: Ved anvendelse av metodene for screening av *in vitro*-aktivitet beskrevet i det foregående, ble de følgende aktiviteter observert (+ 10-100 μm , ++ 1-10 μm , +++ < 1,0 μm):

Forbindelse	IC_{50}
102/103 (2:1)	+++
8	++
A.17.a.4.i	++
114	++
A.1.a.4.i	++
79	+
82/75 (1,2:1)	+
94	+++
A.100.a.11.i	+++
A.101.a.11.i	+++
A.113.a.4.i	+++

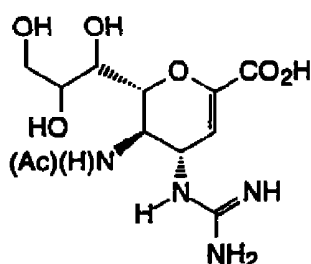
Eksempel 120

Forbindelser A.113.b.4.i og A.113.x.4.i ble inkubert separat i en enzymanalysebuffer og testet for aktivitet, som beskrevet i eksempel 119. Aktivitet var $> 100 \mu\text{m}$ for begge.

- 5 Når hver forbindelse ble inkubert separat i rotteplasma før testing, som beskrevet i eksempel 119, var aktiviteten til begge den samme som for forbindelse A.113.a.4.i.

Eksempel 121

- 10 Undersøkelser ble utført under ledelse av dr. Robert Sidwell ved the Institute for Antiviral Research ved Utah State University, for å bestemme den komparative antiinfluenza A-aktivitet til forbindelse 203 (eksempel 69), GG167 og ribavirin *in vivo* i mus, ved i.p. eller p.o. administrering. GG167
15 og ribavirin er kjente antiinfluenzavirusforbindelser.



GG167

25

- Mus:** Spesifikt patogenfrie BALB/c-hunnmus med vekt 13-15 g ble erholdt fra Simonsen Laboratories (Gilroy, CA). De ble holdt i karantene i 24 timer før anvendelse, og de ble holdt på Wayne Lab Blox og kranvann. Når de var infisert,
30 inneholdt drikkevannet 0,006 % oksytetrasyklin (Pfizer, New York, NY) for å kontrollere mulige sekundære bakterieinfeksjoner.

- Virus:** Influenza A/NWS/33 (H1N1) ble erholdt fra K.W. Cochran, University of Michigan (Ann Arbor, MI). Et
35 virusforråd ble preparert ved at konfluente monolag av Madin Darby-hundenyreceller (MDCK) ble infisert, cellene ble inkubert ved 37 °C i 5 % CO₂, og cellene ble innhøstet etter 3-5 dager når den virale cytopatiske effekt var 90-100 %. Virusforrådet ble lagret i ampuller ved -80 °C inntil anven-

delse.

Forbindelser: Forbindelse 203 og GG167 ble oppløst i steril, fysiologisk saltløsning for denne undersøkelsen.

Bestemmelser av arteriell oksygenmetning (SaO₂):

5 SaO₂ ble bestemt ved anvendelse av Ohmeda Biox 3740 pulsoksimeter (Ohmeda, Louisville, OH). Øreprobeanordningen ble anvendt, proben ble plassert på låret til dyret, og den langsomme instrumentmodus ble valgt. Avlesninger ble utført på hvert dyr etter en stabiliseringstid på 30 sekunder. Anven-
10 delse av dette utstyr for måling av effekter av influensavirus på arteriell oksygenmetning er beskrevet av Sidwell et al., Antimicrob. Agents Chemother., 36:473-476 (1992).

Eksperimentutforming for undersøkelse med oral

administrering: Grupper på 11 mus som var infisert intra-
15 nasalt med en ca. 95 % letal dose av virus, mottok hver dose av testforbindelse. Doser av både forbindelse 203 og GG167 var 50, 10, 2 og 0,5 mg/kg/dag. Behandlinger var i.p. to ganger daglig i 5 dager med start 4 timer før virusinfeksjon. Åtte av de infiserte mus som var behandlet med de angitte doser og
20 16 infiserte kontroll dyr behandlet med saltvann, ble analysert for SaO₂-nivå fra dag 3 til dag 10; dødsfall ble registrert daglig hos disse dyr i 21 dager. De resterende 3 dyr i hver gruppe, så vel som 6 saltvannsbehandlede kontrollmus, ble avlivet på dag 6, og deres lunger ble fjernet, veid og gitt et
25 konsoliderende poengttall basert på plommesfarge i lungene (0 = normal, 4 = 100 % angrepet lunge). Fordi ingen toksisitet var blitt observert i en dose på 300 mg/kg/dag av forbindelse 203, og litteraturrapporter indikerer at GG167 likeledes er ikke-toksisk, ble toksisitetsskontroller ikke inkludert i denne
30 undersøkelsen.

Eksperimentutforming for undersøkelse med intraperi-

toneal administrering: Grupper på 11 mus ble infisert intranasalt med en ca. 95 % letal dose av virus og behandlet med
250, 50 eller 10 mg/kg/dag av forbindelse 203 eller GG167,
35 eller med 100, 32 eller 10 mg/kg/dag av ribavirin. Behandlingen foregikk ved oral tilførsel (p.o.) to ganger daglig i 5 dager, med start 4 timer før virusinfeksjon. Åtte av dyrene i hver gruppe ble oppbevart i 21 dager, dødsfall ble notert daglig, og SaO₂-nivåer ble bestemt på dager 3-10. De rester-

ende 3 infiserte mus i hver gruppe ble avlivet på dag 6, og deres lunger ble fjernet, veid og gitt et konsolideringspoeng-tall fra 0 (normal) til 4 (100 % angrepne lunger). Femten infiserte mus ble kun behandlet med saltvann og oppbevart i 5 21 dager, SaO_2 ble bestemt som angitt ovenfor, og 6 ytterligere infiserte, saltvannsbehandlede mus ble avlivet på dag 6 for lungeanalyse. Tre normale kontroller ble oppbevart i 21 dager, SaO_2 ble bestemt parallelt med de andre dyrene, og ytterligere 3 normale dyr ble avlivet på dag 6 for veiing av 10 lunger og angivelse av poengtall.

Eksperimentutforming for undersøkelse av oral administrering med lav dose: Grupper på 8 mus som var infisert intranasalt med en ca. 90 % letal konsentrasjon av virus, mottok hver dose med forbindelse. Doser av hver forbindelse var 15 10, 1 og 0,1 mg/kg/dag. Behandlinger var p.o. to ganger daglig i 5 dager med start 4 timer før virusinfeksjon. Åtte av de infiserte, behandlede mus ved hver doseringsmengde og 16 infiserte, saltvannsbehandlede kontrolldyr ble analysert for SaO_2 -nivå fra dag 3 til dag 11; dødsfall ble registrert 20 daglig hos disse dyr i 21 dager.

Statistisk evaluering: Økning i overlevelsesantall ble evaluert ved hjelp av chi-kvadratanalyse med Yates' korreksjon. Økninger i gjennomsnittlig overlevelsestid og forskjeller i SaO_2 , lungevekt og lungevirustitere ble analysert 25 ved hjelp av t-testen. Lungepoengtallforskjeller ble evaluert ved hjelp av gradert sumanalyse. I alle tilfeller ble forskjeller mellom legemiddelbehandlede og saltvannsbehandlede kontrolldyr undersøkt.

Resultatene fra i.p.-doseringseksperimentet er opp- 30 summert i tabell I og i figurene 1 og 2. Selv om begge forbindelser i denne modell var betydelig inhibitoriske i den høye dosen som ble benyttet, resulterte behandling med forbindelse 203 også i et betydelig antall overlevende dyr ved en dose på 10 mg/kg/dag. SaO_2 -reduksjon ble spesielt inhibert av begge 35 forbindelser ved dosen på 50 mg/kg/dag, og GG167 syntes også her å forhindre denne reduksjon ved en dose på 10 og til og med 2 mg/kg/dag. Lungepoengtalldataene synes å vise den samme tendens at GG167 er effektiv i mer enn én dose. Noen uregelmessigheter ble observert for lungevekter, idet lunger tatt

fra mus som mottok den høyeste dose GG167, har en høyere gjennomsnittsvekt enn de saltvannsbehandlede kontroll dyr.

P.o.-doseringsundersøkelsen er oppsummert i tabell II, og daglige SaO_2 -verdier er gitt i figurene 3-5. Oral behandling med alle tre legemidler i denne modell var betydelig inhibitoriske overfor influensavirusinfeksjon, forebygget død, minsket lungepoengtall og infeksjonsassosierte lungevekter, og inhiberte den vanlige reduksjon av SaO_2 .

Resultatene fra p.o.-lavdoseundersøkelsen er oppsummert i tabell III og i figurene 6-8. I dette eksperimentet var infeksjonen letal for 14 av 16 saltvannsbehandlede dyr, den gjennomsnittlige overlevelsestid var 9,6 dager i denne gruppen. Selv om alle tre forbindelser oppviste noen grad av inhibitorisk effekt på virusinfeksjon, var forbindelse 262 (etylester-prodroge) den mest effektive i hver dose, som vist ved antall overlevende dyr, gjennomsnittlig overlevelsestid og forebyggelse av SaO_2 -reduksjon.

Tabell III viser den gjennomsnittlige SaO_2 -prosent for den samlede analysetid. De daglige verdier for hver forbindelse er grafisk representert i figurene 6-8. Figur 6 illustrerer SaO_2 -data med de høyeste konsentrasjoner av hver forbindelse; figur 7 viser verdiene ved den midlere dose av hver forbindelse, og SaO_2 -verdiene for den lave dose av hver forbindelse er sammenlignet i figur 8.

Tabell III og figurene 6-8 indikerer at, selv om alle tre forbindelser var oralt aktive mot en eksperimentelt induisert influensa A(H1N1)-virusinfeksjon, ble forbindelse 262 betraktet som mest effektiv. Det ble ikke bestemt hvorvidt den forbedrede antiviruspotens av forbindelse 262 ikke ble fulgt av en samtidig økt dyretoksisitet, men dette er usannsynlig fordi forbindelsens høyere effektivitet forventes å være et resultat av dens forbedrede orale biotilgjengelighet.

Tabell I

Sammenligning mellom effekten av forbindelse 203 og GG167 administrert i.p.^a til influensa A(H1N1)-virusinfiserte mus

Forbindelse	Dose (mg/kg/dag)	Overlev./ totalt	Gj.sn. overlev. tid ^b (dager)	Gj.sn. SaO ₂ ^c %	Gj.sn. lungeparametere ^d	
					Poengttall	Vekt mg
203	50	8/8**	> 21,0**	87,2**	0,7*	173*
	10	3/8*	10,8	84,7	2,5	217
	2	0/7	12,6	84,4	2,0	203
	0,5	0/8	11,1	85,2*	2,0	230
GG167	50	8/8**	> 21,0**	87,6**	0,7*	230
	10	7/8*	15,0	87,5**	1,7	170*
	2	1/8	12,6	86,0**	1,3	213
	0,5	0/8	12,3	84,5	2,3	227
Saltløsning	-	0/16	11,0	82,9	2,0	220

Tabell II

Sammenligning mellom effekten av oralt administrert^a forbindelse 203, GG167 og ribavirin på influensa A(H1N1)-virusinfeksjoner i mus

Forbindelse	Dose (mg/kg/dag)	Infiserte, behandlede				
		Overlev./ totalt	Gj.sn. overlev. tid ^b (dager)	Gj.sn. SaO ₂ ^c %	Gj.sn. lungeparametere ^d	
					Poengtall	Vekt mg
203	250	8/8**	> 21,0**	87,9**	0,8*	160**
	50	8/8**	> 21,0**	87,9*	1,3*	200
	10	4/8*	12,8*	87,7*	1,3*	240
GG167	250	8/8**	> 21,0**	88,6*	0,3*	163**
	50	8/8**	> 21,0**	88,0*	1,5*	187*
	10	5/7*	10,5	85,2	1,5*	250
Ribavirin	100	8/8**	> 21,0**	88,2*	0,3**	140**
	32	6/8**	13,0	88,0*	0,8**	163**
	10	3/8	11,0	86,4	2,2	267
Saltløsning	-	1/16	10,9	84,5	2,4	203

Tabell III

Sammenligning mellom effekten av oralt administrert^a forbindelse 260, 262 og GG167 på influensa A(H1N1)-virusinfeksjoner i mus

5

10

15

Forb.	Dose (mg/kg/ dag)	Overlev./ totalt	% over- levende	Gj.sn. overlev. tid ^b (dager)	Gj.sn. SaO ₂ ^c %
260	10	6/8**	75**	13,5**	87,6*
	1	3/5	38	11,8	86,8
	0,1	0/8	0	10,0	84,3
262	10	8/8***	100***	> 21,0**	88,1**
	1	7/8***	88***	14,0**	87,4*
	0,1	2/8	25	11,1*	85,7
GG167	10	58/8*	63*	12,3**	86,9
	1	2/8	25	11,7**	85,7
	0,1	0/8	0	9,8	83,5
Saltlsn.	0	2/6	13	9,6	83,8

Fotnoter for tabeller I-III

^aBid x 5 med start 4 timer før virusinfeksjon

20 ^bdyr som dør på eller før dag 21

^cgjennomsnitt av verdier bestemt på dager 3-10

^dbestemt på dag 6

*P < 0,05, **P < 0,01, ***P < 0,001 sammenlignet med saltlsningsbehandlete kontroller

25

Det ovenstående demonstrerer overraskende at i denne modell var den orale eller intraperitoneale administrering av GG167 effektiv i praktiske terapeutiske doser for  redusere dødelighet av influensainfiserte mus, til tross for konklusjonen til Ryan et al. (Antimicrob. Agents Chemother., 38(10):2270-2275) [1994]) om at "det er sannsynlig at den forholdsvis dårlige in vivo-aktivitet observert med GG167 i mus

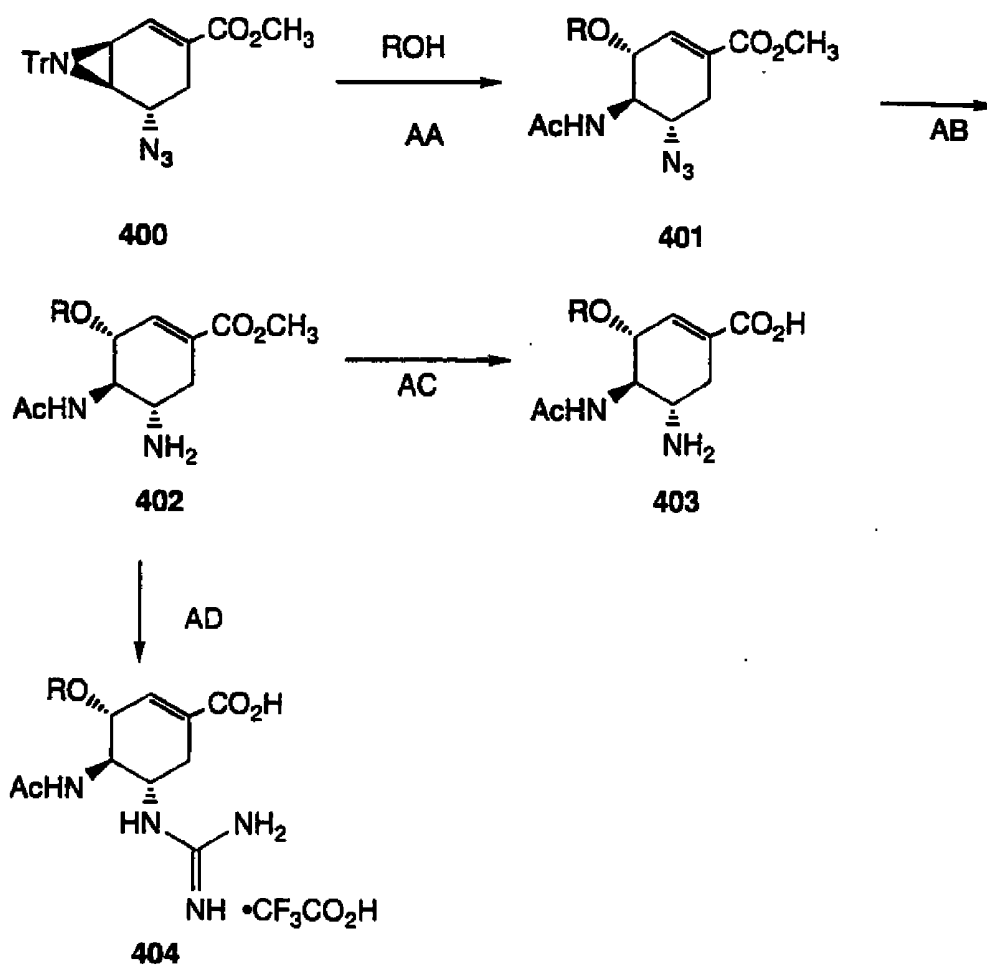
30

etter intraperitoneal administrering, til tross for god biotilgjengelighet, skyldes at forbindelsen hurtig fjernes fra plasma og gir dårlig inntrengning i åndedrettssekresjoner, koblet med dens manglende evne til å trenge inn i, og vedvare, sinne i celler... Likeledes er den dårlige effektivitet etter oral dosering antakeligvis en konsekvens av dårlig oral biotilgjengelighet i tillegg til disse andre faktorer" (s. 2274). Disse observasjoner er overensstemmende med Von Itzstein et al., WO 91/16320, WO 92/06691 og US patent 5 360 817, som dekker, eller er rettet spesifikt på, GG167. Disse patentdokumenter inneholder ingen lære eller antydning om å administrere GG167 på en annen måte enn intranasalt. Intranasal administrering antas imidlertid å være ubekvem og kostbar i noen tilfeller. Det ville være fordelaktig dersom enklere administreringsmåter kunne benyttes for GG167 og dens beslektede forbindelser beskrevet i WO 91/16320, WO 92/06691 og US patent 5 360 817.

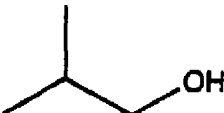
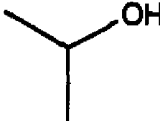
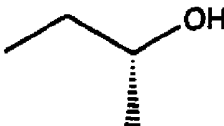
Eksempel 122

20 Hver av reaksjonene vist i tabell 50 ble utført i overensstemmelse med skjema 50. De utførte reaksjoner er angitt med en "✓". Dersom ikke annet er angitt i tabell 50, ble trinnene AA, AB og AC utført i overensstemmelse med henholdsvis eksempel 92, 93 og 94, og trinn AD ble utført i overensstemmelse med kombinasjonen av eksempler 112 og 113.

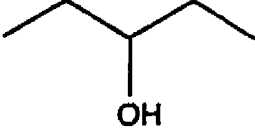
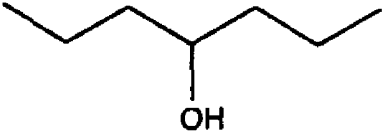
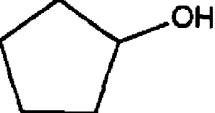
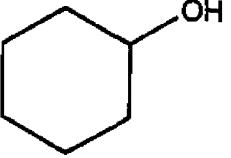
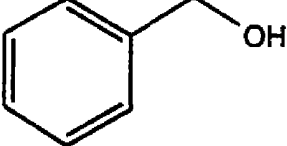
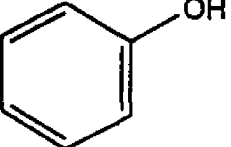
Skjema 50



Tabell 50

ROH	AA	AB	AC	AD
	✓	✓ a,b	✓ c	
	✓	✓ a,d	✓ c,e	✓
	✓	✓	✓	
	✓	✓	✓	
	✓	✓ d	✓ c	✓
	✓	✓ f	✓	
	✓ g	✓	✓	✓
	✓ g	✓	✓	✓

Tabell 50 (forts.)

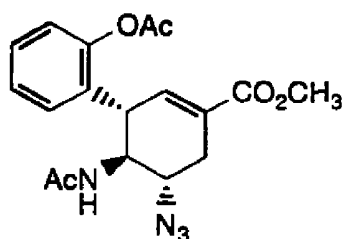
ROH	AA	AB	AC	AD
	✓	✓	✓	
	✓	✓	✓	✓
	✓	✓	✓	
	✓	✓ h	✓	✓
	✓	✓	✓	
	✓	✓ b, d	✓	✓
	✓ i, j	✓	✓	

Tabell 50 (merknader)

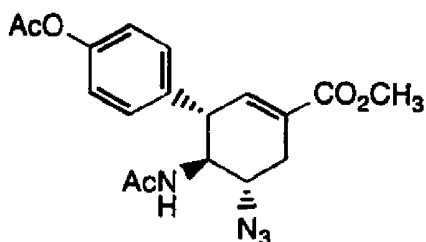
- a) esterhydrolyse før azidreduksjon
- b) azidreduksjon ved anvendelse av Ph_3P ved romtemperatur
- c) esterhydrolyse ved anvendelse av vandig KOH/MeOH
- 5 d) azidreduksjon ved anvendelse av polymert støttemateriale Ph_3P ved romtemperatur
- e) isolert som HCl -saltet
- f) azidreduksjon ved anvendelse av Ph_3P i $\text{MeOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$
- g) diastereomer blanding, den viktigste diastereomer er
- 10 angitt
- h) azidreduksjon ble også utført med Me_3P
- i) aziridinåpning utført ved $55\text{ }^\circ\text{C}$
- j) C-alkylerte produkter ble isolert

15

20



405



406

Eksempel 123

- 25 **Trifluoracetamid 340:** Til en oppløsning av amin 228 (100 mg, 0,34 mmol) i CH_2Cl_2 (3,5 ml) ved $0\text{ }^\circ\text{C}$ ble det tilsatt pyridin (41 μl , 0,51 mmol) og trifluoreddiksyreanhydrid (TFAA) (52 μl , 0,37 mmol), og oppløsningen ble omrørt i 45 minutter, ved hvilket tidspunkt ytterligere TFAA (0,5 ekv.) ble tilsatt.
- 30 Etter 15 minutter ble reaksjonsblandingen inndampet under redusert trykk, og resten ble delt mellom etylacetat og 1 M HCl . Den organiske fase ble vasket med mettet NaHCO_3 , mettet NaCl og tørket (MgSO_4), filtrert og inndampet. Resten ble kromatografert på kiselgel (2/1 heksan/etylacetat) for å gi
- 35 trifluoracetamid 340 (105 mg, 78 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8,64 (d, 1 H, $J = 7,7$); 6,81 (s, 1 H); 6,48 (d, 1 H, $J = 8,2$); 4,25–4,07 (m, 3 H); 3,75 (s, 3 H); 3,37 (m, 1 H); 2,76 (dd, 1 H, $J = 4,5, 18,7$), 2,54 (m, 1 H); 1,93 (s, 3 H); 1,48 (m, 4 H); 0,86 (m, 6 H).

Eksempel 124

N-metyltrifluoracetamid 341: Til en oppløsning av trifluoracetamid 340 (90 mg, 0,23 mmol) i DMF (2 ml) ved 0 °C ble det tilsatt natriumhydrid (10 mg, 60 % dispersjon i mineralolje, 0,25 mmol). Etter 15 minutter ved 0 °C ble metyljodid (71 µl, 1,15 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 2 timer ved 0 °C og i 1 time ved romtemperatur. Eddiksyre (28 µl) ble tilsatt, og oppløsningen ble inndampet. Resten ble delt mellom etylacetat og vann. Den organiske fase ble vasket med mettet NaCl, tørket (MgSO₄), filtrert og inndampet. Resten ble kromatografert på kiselgel (1/1 heksan/etylacetat) for å gi N-metyltrifluoracetamid 341 (81 mg, 87 %) som et fargeløst, glassaktig materiale.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 6,80 (s, 1 H); 6,26 (d, 1 H, J = 9,9); 4,67 (m, 1 H); 4,32 (m, 1 H); 4,11 (m, 1 H); 3,78 (s, 3 H); 3,32 (m, 1 H); 3,07 (br s, 3 H); 2,60 (m, 2 H); 1,91 (s, 3 H); 1,48 (m, 4 H); 0,87 (m, 6 H).

Eksempel 125

N-metylamin 343: Til en oppløsning av N-metyltrifluoracetamid 341 (81 mg, 0,20 mmol) i THF (3 ml) ble det tilsatt 1,04 N KOH (480 µl, 0,50 mmol), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 14 timer. Reaksjonsblandingen ble surgjort med IR-120 ionebytterresin til pH ca. 4. Resinet ble filtrert, vasket med THF, og filtratet ble inndampet. Resten ble oppløst i 10 % TFA/vann (5 ml) og inndampet. Resten ble passert gjennom en kolonne (1,5 x 2,5 cm) av C₁₈-reversfasekiselgel under eluering med vann. Produktfraksjoner ble sammenslått og lyofilisert for å gi N-metylamin 342 (46 mg, 56 %) som et hvitt, fast materiale.

¹H-NMR (D₂O): δ 6,80 (s, 1 H); 4,31 (br d, J = 8,8); 4,09 (dd, 1 H, J = 8,9, 11,6); 3,53 (m, 2 H); 2,98 (dd, 1 H, J = 5,4, 16,9); 2,73 (s, 3 H); 2,52-2,41 (m, 1 H); 2,07 (s, 3 H); 1,61-1,39 (m, 4 H); 0,84 (m, 6 H).

Eksempel 126

Forbindelse 346: Til en oppløsning av epoksid 345 (13,32 g, 58,4 mmol) i 8/1 MeOH/H₂O (440 ml, volum/volum) ble det tilsatt natriumazid (19,0 g, 292,0 mmol) og ammoniumklorid

(2,69 g, 129,3 mmol), og blandingen ble tilbakeløpskokt i 15 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt, konsentrert under redusert trykk og delt mellom EtOAc og H₂O. Det organiske lag ble vasket suksessivt med mettet bikarbonat og saltvann og 5 tørket over MgSO₄. Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi på kiselgel (30 % EtOAc i heksaner) ga 11,81 g (75 %) azidoalkohol **346** som en viskøs olje.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6,90-6,86 (m, 1 H); 4,80 (s, 2 H); 4,32 (bt, 1 H, J = 4,2 Hz); 4,22 (q, 2 H, J = 10 7,2 Hz); 3,90-3,74 (overlappende m, 2 H); 3,44 (s, 3 H); 2,90 (d, 1 H, J = 6,9 Hz); 2,94-2,82 (m, 1 H); 2,35-2,21 (m, 1 H); 1,30 (t, 3 H, J = 7,2 Hz).

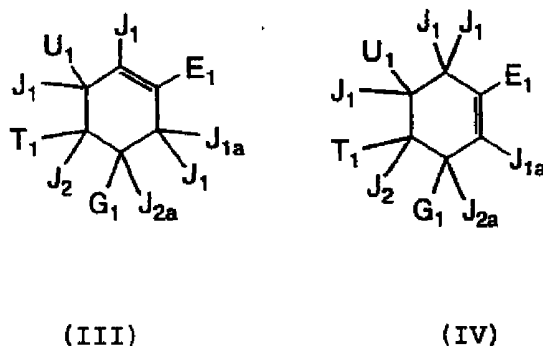
Forbindelse 127

15 **Forbindelse 347:** Til en oppløsning av etylester **346** (420 mg, 1,55 mmol) i tørt THF (8,0 ml), avkjølt til -78 °C, ble det tilsatt DIBAL (5,1 ml av en 1,0 M oppløsning i toluen) dråpevis via en sprøyte. Den klargule reaksjonsblandingen ble omrørt ved -78 °C i 1,25 time og deretter langsomt hydrolysert 20 ved langsom tilsetning av MeOH (1,2 ml). Flyktige materialer ble fjernet under redusert trykk, og resten ble delt mellom EtOAc og kald, fortynnet HCl. Det organiske lag ble separert, og det vandige lag ble ekstrahert med EtOAc. De organiske lag ble kombinert og vasket suksessivt med mettet bikarbonat og 25 saltvann og tørket over MgSO₄. Konsentrering i vakuum etterfulgt av flashkromatografi på kiselgel (20 % heksaner i EtOAc) ga 127 mg (36 %) av diolen **347** som en fargeløs, viskøs olje.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5,83-5,82 (m, 1 H); 4,78 (s, 2 H); 4,21 (bt, 1 H, J = 4,4 Hz); 4,06 (bs, 2 H); 3,85-30 3,65 (overlappende m, 2 H); 3,43 (s, 3 H); 3,18 (d, 1 H, J = 8,1 Hz); 2,51 (dd, 1 H, J = 5,5, 17,7 Hz); 2,07-1,90 (m, 1 H); 1,92 (bs, 1 H).

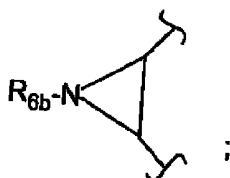
P a t e n t k r a v

1. Forbindelse,
karakterisert ved at den er innbefattet av den
generelle formel (III) eller (IV):



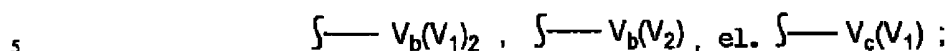
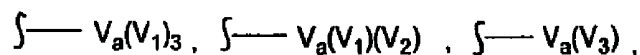
hvor:

- E_1 er $-(CR_1R_1)_{m1}W_1$;
 G_1 er N_3 , $-CN$, $-OH$, $-OR_{6a}$, $-NO_2$ eller $-(CR_1R_1)_{m1}W_2$;
 T_1 er $-NR_1W_3$ eller en heterosyklus bestående av en mono-
syklus med 3 til 7 ringledd (2 til 6 karbonatomer og 1
til 3 heteroatomer valgt fra N, O, P og S) eller av en
bisyklus med 7 til 10 ringledd (4 til 9 karbonatomer og
1 til 3 heteroatomer valgt fra N, O, P og S), eller T_1
sammen med U_1 eller G_1 danner en gruppe med strukturen

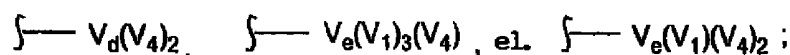
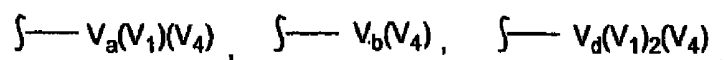


- U_1 er H eller $-X_1W_6$, forutsatt at når A_2 er O, er U_1
 $(CH_3CH_2)_2CHO-$, $(CH_3CH_2)(CH_3)CHO-$, $(CH_3)_2CHO-$,
 $(CH_3)_2CHCH_2O-$, $CH_3(CH_2)_4O-$, $CH_3(CH_2)_3O-$, $CH_3(CH_2)_2O-$,
 $(CH_3CH_2)(CH_3)_2CO-$, $(CH_3CH_2)(CH_3CH_2)HCO-$,
 $(CH_3CH_2CH_2)(CH_3CH_2)HCO-$, $(CH_3CH_2CH_2)(CH_3CH_2CH_2)HCO-$,
sykloheksyl-O- eller syklopentyl-O-;

- J_1 og J_{1a} er uafhængig af hverandre R_1 , Br, Cl, F, I, CN, NO_2 eller N_3 ;
- J_2 og J_{2a} er uafhængig af hverandre H eller R_1 ;
- R_1 er uafhængig af hverandre H eller alkyl med 1-12 karbonatomer;
- R_2 er uafhængig af hverandre R_3 eller R_4 , hvor hver R_4 uafhængig af hverandre er substitueret med 0-3 R_3 -grupper;
- R_3 er uafhængig af hverandre F, Cl, Br, I, -CN, N_3 , $-NO_2$, $-OR_{6a}$, $-OR_1$, $-N(R_1)_2$, $-N(R_1)(R_{6b})$, $-N(R_{6b})_2$, $-SR_1$, $-SR_{6a}$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$, $-S(O)OR_1$, $-S(O)OR_{6a}$, $-S(O)_2OR_1$, $-S(O)_2OR_{6a}$, $-C(O)OR_1$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)OR_{6a}$, $-OC(O)R_1$, $-N(R_1)(C(O)R_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)R_1)$, $-N(R_1)(C(O)OR_1)$, $-N(R_{6b})(C(O)OR_1)$, $-C(O)N(R_1)_2$, $-C(O)N(R_{6b})(R_1)$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_1)(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_1)C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_1)(R_{6b}))$, $-N(R_{6b})C(N(R_1))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_1)C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $-N(R_{6b})C(N(R_{6b}))(N(R_{6b})_2)$, $=O$, $=S$, $=N(R_1)$ eller $=N(R_{6b})$;
- R_4 er uafhængig af hverandre alkyl med 1-12 karbonatomer, alkenyl med 2-12 karbonatomer eller alkynyl med 2-12 karbonatomer;
- R_5 er uafhængig af hverandre R_4 , hvor hver R_4 er substitueret med 0-3 R_3 -grupper;
- R_{5a} er uafhængig af hverandre alkyl med 1-12 karbonatomer, alkenyl med 2-12 karbonatomer eller alkynyl med 2-12 karbonatomer som er substitueret med 0-3 R_3 -grupper;
- R_{6a} er uafhængig H; en beskyttende gruppe for hydroksyl, karboksylsyre, fosfonsyre, fosfonat, sulfonsyre; en gruppe af formelen:



hvor V_a er C eller Si; V_b er B, Al, N eller P; V_c er O, S eller Se; V_1 er W_6 ; V_2 er $=C(V_1)_2$; V_3 er $\equiv C(V_1)$; eller en gruppe av formelen:



hvor V_d er P eller N; V_e er S; og V_4 er $=O$, $=S$, $=N-V_1$ eller $=C(V_1)_2=O$, forutsatt at minst én V_4 er $=O$, $=S$ eller $=N-V_1$;

R_{6b} er uavhengig H, $-C(O)R_4$, en aminosyre, et polypeptid, eller resten av en karboksylholdig forbindelse;

R_{6c} er uavhengig H, $-NH\text{SO}_2R_4$, $-NHC(O)R_4$, $-N(R_4)_2$, $-NH_2$, $-NH(R_4)$, en aminosyre, et polypeptid eller resten av en karboksylholdig forbindelse;

W_1 er $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2R_{6a}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{OPO}_3\text{H}_2$, $-\text{PO}_3(R_{6a})_2$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{PO}_3(\text{H})(R_{6a})$, $-\text{OPO}_3(R_{6a})_2$ eller et R_{6c} -amid av gruppen omfattende et surt hydrogen, hvor angitte, sure hydrogen har en pK-verdi mindre enn den til vann;

W_2 er $-\text{NHR}_1$, $-\text{N}(R_{6b})(R_1)$, $-\text{N}(R_{6b})_2$, $-\text{NH}(R_5)$, $-\text{N}(R_{6b})(R_5)$, $-\text{N}(R_5)_2$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{NR}_1\text{C}(\text{NR}_1)(\text{NR}_1\text{R}_3)$, $-\text{NHC}(\text{NH})(\text{NHR}_3)$, $-\text{NHC}(\text{NH})(\text{NHR}_1)$, $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NHR}_1)(\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NHR}_1)(\text{CH}_2\text{NHR}_1)$, $-\text{CH}(\text{NHR}_1)(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m2}\text{CH}(\text{NHR}_1)\text{R}_1$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m2}\text{CH}(\text{NHR}_1)\text{R}_1$, $-\text{CH}(\text{NHR}_1)(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m2}\text{CH}(\text{OH})\text{R}_1$, $-(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m2}\text{SC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{N}=\text{C}(\text{NHR}_1)(\text{R}_3)$ eller $-\text{N}=\text{C}(\text{NHR}_1)(\text{R}_1)$;

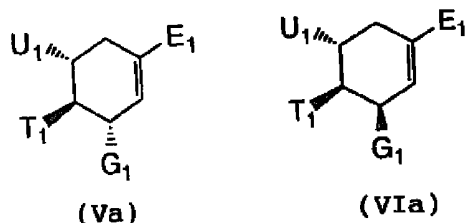
hvor $m2$ er uavhengig et helt tall fra 0 til 1;

W_3 er W_4 eller W_5 ;

W_4 er R_5 eller $-\text{C}(\text{O})R_5$, $-\text{C}(\text{O})W_5$, $-\text{SO}_2R_5$ eller $-\text{SO}_2W_5$;

- W_5 er en karbosyklus bestående enten av en monosyklus med fra 3 til 7 karbonatomer eller av en bisyklus med fra 7 til 12 karbonatomer, eller en heterosyklus bestående enten av en monosyklus med 3 til 7 ringledd (2 til 6 karbonatomer og 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, O, P og S) eller av en bisyklus med 7 til 10 ringledd (4 til 9 karbonatomer og 1 til 3 heteroatomer valgt fra N, O, P og S), hvilken W_5 er uavhengig substituert med 0 til 3 R_2 -grupper;
- W_6 er $-R_5$, $-W_5$, $-R_{5a}W_5$, $-C(O)OR_{6a}$, $-C(O)R_{6c}$, $-C(O)N(R_{6b})_2$, $-C(NR_{6b})(N(R_{6b})_2)$, $-C(S)N(R_{6b})_2$ eller $-C(O)R_2$;
- X_1 er en binding, $-O-$, $-N(H)-$, $-N(W_6)-$, $-N(OH)-$, $-N(OW_6)-$, $-N(NH_2)-$, $-N(N(H)(W_6))-$, $-N(N(W_6)_2)-$, $-N(H)N(W_6)-$, $-S-$, $-SO-$ eller $-SO_2-$; og
- hver m_1 er uavhengig av hverandre et helt tall fra 0 til 2;

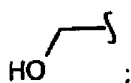
forutsatt imidlertid at forbindelser med de følgende formler er utelukket fra oppfinnelsen:



hvor:

i formel (Va):

- (a) E_1 er $-CO_2H$;
- G_1 er $-N(H)(C(NH)(NH_2))$;
- T_1 er $-N(H)(Ac)$; og
- U_1 er formel



- (b) E_1 er $-CO_2H$;
- G_1 er $-NH_2$;
- T_1 er $-N(H)(Ac)$; og

(c) U_1 er $-\text{CH}_2\text{OH}$;
 E_1 er $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OTMS}$, $-\text{CO}_2\text{H}$ eller $-\text{CHO}$;

G_1 er $-\text{N}_3$;

T_1 er $-\text{N}(\text{H})(\text{Ac})$; og

5 U_1 er $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$;

(d) E_1 er $-\text{CO}_2\text{H}$ eller $-\text{CO}_2\text{CH}_3$;

G_1 er $-\text{N}_3$;

T_1 er $-\text{N}(\text{H})(\text{Ac})$; og

U_1 er $-\text{CH}_2\text{OH}$;

10 i formel (VIa)

(a) E_1 er $-\text{CO}_2\text{H}$;

G_1 er $-\text{OCH}_3$;

T_1 er $-\text{N}(\text{H})(\text{Ac})$; og

U_1 er $-\text{CH}_2\text{OAc}$;

15

samt salter, solvater, oppløste enantiomerer og rensede diastereomerer av forbindelsen svarende til den generelle formel (III) eller (IV).

20 2. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den er innbefattet av den generelle formel (III), hvor symbolene har de i krav 1 angitte betydninger.

25 3. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at T_1 er $-\text{NR}_1\text{W}_3$.

4. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R_{6a} er H.

30 5. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R_{6b} er H.

6. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at R_{6c} er H.

35

7. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at W_1 er $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2R_{6a}$, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{OPO}_3\text{H}_2$, $-\text{PO}_3(\text{R}_{6a})_2$, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{PO}_3(\text{H})(\text{R}_{6a})$ eller $-\text{OPO}_3(\text{R}_{6a})_2$.

8. Forbindelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at E_1 er $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{6a}$,
 $-\text{CO}_2\text{R}_4$ eller CO_2R_1 .

5 9. Forbindelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at E_1 er CO_2R_{14} hvor R_{14} er
normalt eller terminalt sekundært C_1 - C_6 -alkyl.

10. Forbindelse ifølge krav 1,
10 karakterisert ved at W_2 er amino eller amino-
alkyl-, amidinyl- eller amidinoalkyl-, guanidinyl- eller
guanidinoalkylgruppe, hvor alkylgruppen i hvert tilfelle tjener
som en bro mellom den basiske substituent og den karbocykliske
ring.

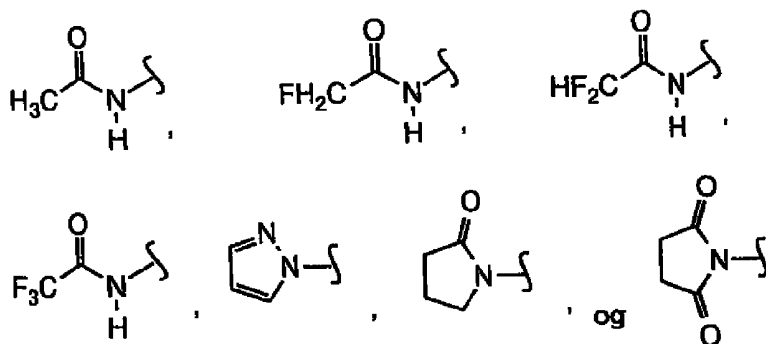
15 11. Forbindelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at W_2 er $-\text{NHR}_1$,
 $-\text{C}(\text{NH})(\text{NH}_2)$, $-\text{NR}_1\text{C}(\text{NR}_1)(\text{NR}_1\text{R}_3)$, $-\text{NHC}(\text{NH})(\text{NHR}_3)$, $-\text{NHC}(\text{NH})(\text{NHR}_1)$,
 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NHR}_1)(\text{CH}_2\text{OH})$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NHR}_1)(\text{CH}_2\text{NHR}_1)$,
20 $-\text{CH}(\text{NHR}_1) - (\text{CR}_1\text{R}_1)_{m2} - \text{CH}(\text{NHR}_1)\text{R}_1$, $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m2} - \text{CH}(\text{NHR}_1)\text{R}_1$ eller
 $-\text{CH}(\text{NHR}_1)(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m2} - \text{CH}(\text{OH})\text{R}_1$, $-(\text{CR}_1\text{R}_1)_{m2} - \text{SC}(\text{NH})\text{NH}_2$, $-\text{N}=\text{C}(\text{NHR}_1)(\text{R}_3)$,
 $-\text{N}=\text{C}(\text{SR}_1)\text{N}(\text{R}_1)_2$, $-\text{N}(\text{R}_1)\text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{R}_1)\text{C}=\text{N}$ eller $-\text{N}=\text{C}(\text{NHR}_1)(\text{R}_1)$.

12. Forbindelse ifølge krav 1,
25 karakterisert ved at W_6 er C_1 - C_3 -alkyl substi-
tuert med 1-3 OR_{6a} eller SR_{6a} , hvilke OR_{6a} - eller SR_{6a} -grupper er
stabile overfor hydrolyse i gastrointestinalfluid.

13. Forbindelse ifølge krav 1,
30 karakterisert ved at W_6 er $-(\text{CH}_2)_{m1}\text{CH}-$
 $((\text{CH}_2)_{m3}\text{R}_3)_2$, $-(\text{CH}_2)_{m1}\text{C}((\text{CH}_2)_{m3}\text{R}_3)_3$, $-(\text{CH}_2)_{m1}\text{CH}((\text{CH}_2)_{m3}\text{R}_{5a}\text{W}_5)_2$,
 $-(\text{CH}_2)_{m1}\text{CH}((\text{CH}_2)_{m3}\text{R}_3)((\text{CH}_2)_{m3}\text{R}_{5a}\text{W}_5)$, $-(\text{CH}_2)_{m1}\text{C}((\text{CH}_2)_{m3}\text{R}_3)_2(\text{CH}_2)_{m3}\text{R}_{5a}\text{W}_5$,
 $(\text{CH}_2)_{m1}\text{C}((\text{CH}_2)_{m3}\text{R}_{5a}\text{W}_5)_3$ eller $-(\text{CH}_2)_{m1}\text{C}((\text{CH}_2)_{m3}\text{R}_3)((\text{CH}_2)_{m3}\text{R}_{5a}\text{W}_5)_2$, og $m3$
er et helt tall fra 1 til 3.

35 14. Forbindelse ifølge krav 1,
karakterisert ved at X_1 er en binding og W_6 er
 $-\text{R}_5$, $-\text{W}_5$ eller $-\text{R}_{5a}\text{W}_5$.

15. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at X_1 er en binding og W_6 er R_5 .
- 5 16. Forbindelse ifølge krav 15,
karakteriseret ved at R_5 er R_4 substitueret med 0-2 $-OR_1$.
17. Forbindelse ifølge krav 1,
10 karakteriseret ved at W_6 er en forgrenet R_5 -gruppe.
18. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at X_1 er $-O-$, $-N(H)-$,
15 $-N(R_5)-$, $-N(OH)-$, $-N(OR_5)-$, $-S(O)-$ eller $-S-$.
19. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at X_1 er $-O-$.
- 20 20. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at G_1 er $-NHR_1$, $-N(R_{6b})(R_1)$,
 $-N(R_{6b})_2$, $-N(H)(R_5)$, $-N(R_{6b})(R_5)$, $-N(R_5)_2C(NH)(NH_2)$, $-N(R_1)C(NR_1)-$
 (NR_1R_3) , $-NHC(NH)(NHR_3)$, $-NHC(NH)(NHR_1)$, $-NHC(NH)NH_2$,
 $-CH(CH_2NHR_1)(CH_2OH)$, $-CH(CH_2NHR_1)(CH_2NHR_1)$, $-CH(NHR_1)-(CR_1R_1)_{m2}-$
25 $CH(NHR_1)R_1$, $-CH(OH)-(CR_1R_1)_{m2}-CH(NHR_1)R_1$ eller $-CH(NHR_1)-(CR_1R_1)_{m2}-$
 $CH(OH)R_1$, $-(CR_1R_1)_{m2}-S-C(NH)NH_2$, $-N=C(NHR_1)(R_3)$ eller
 $-N=C(NHR_1)(R_1)$; og $m2$ er uafhængig af hverandre et helt tall fra 0
til 1.
- 30 21. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at G_1 er amino, amidino eller
guanidino, eller amino, amidino eller guanidino substitueret med
 C_1-C_6 -alkyl.
- 35 22. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at W_3 er $-C(O)-R_5$.
23. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at T_1 er udvalgt fra



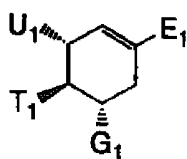
24. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at W_6 er $-(CH_2)_{m1}CH(R_1)_aW_7$,
hvor W_7 er en alkylgruppe med 1-4 karbonatomer substitueret med 0-
15 3 R_3 , a er 0 eller 1, og når a er 0, så er W_7 bundet til CH med en
dobbeltbinding.

25. Forbindelse ifølge krav 24,
karakteriseret ved at U_1 er $-O-CH_2CH(R_1)W_7$.

26. Forbindelse ifølge krav 24,
karakteriseret ved at W_7 er $-CH_2OR_1$ og R_1 er C_4 -
20 C_{12} -alkyl.

27. Forbindelse ifølge krav 1 eller 2,
karakteriseret ved at U_1 er $(CH_3CH_2)_2CHO-$,
 $(CH_3CH_2)(CH_3)CHO-$, $(CH_3)_2CHO-$, $(CH_3)_2CHCH_2O-$, $CH_3(CH_2)_4O-$, CH_3-
 $(CH_2)_3O-$, $CH_3(CH_2)_2O-$, $(CH_3CH_2)(CH_3)_2CO-$, $(CH_3CH_2)(CH_3CH_2)HCO-$,
 $(CH_3CH_2CH_2)(CH_3CH_2)HCO-$, $(CH_3CH_2CH_2)(CH_3CH_2CH_2)HCO-$, sykleheksyl-O-
30 eller syklopentyl-O-.

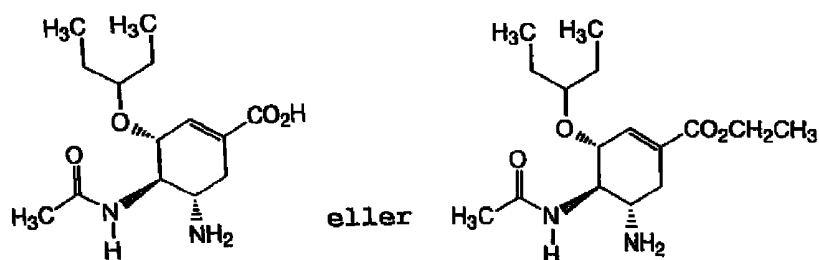
28. Forbindelse ifølge krav 1,
karakteriseret ved at den har formelen:



hvor

- E_1 er $-\text{CO}_2\text{R}_1$;
 G_1 er $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{H})(\text{R}_5)$ eller $-\text{N}(\text{H})(\text{C}(\text{N}(\text{H}))(\text{NH}_2))$;
 T_1 er $-\text{N}(\text{H})(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)$;
 U_1 er $-\text{OR}_{60}$;
 R_1 er H eller alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer; og
 R_{60} er forgrenet alkyl med 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 eller 12 karbonatomer.

29. Forbindelse ifølge krav 1, karakterisert ved at den har formelen:



30. Farmasøytisk preparat, karakterisert ved at det omfatter en forbindelse ifølge ett av kravene 1-29 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

31. Anvendelse av en forbindelse ifølge ett av kravene 1-29 for testing av en prøve som mistenkes for å inneholde neuraminidase, i den hensikt å inhibere aktiviteten av neuraminidasen.

32. Anvendelse av en forbindelse ifølge ett av kravene 1-29 for fremstilling av et preparat for behandling eller forebygging av virus- eller bakterieinfeksjoner, gjennom inhibering av glykolytiske enzymer, slik som neuraminidase, spesielt selektiv inhibering av virus- eller bakterieneuraminidaser.