



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101679325 B

(45) 授权公告日 2013. 08. 28

(21) 申请号 200880013255. 4

*C07D 417/14* (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 02. 22

*A61P 31/12* (2006. 01)

(30) 优先权数据

60/903, 228 2007. 02. 23 US

60/958, 716 2007. 07. 06 US

(56) 对比文件

CN 1353607 A, 2002. 06. 12,

US 20060199851 A1, 2006. 09. 07,

W0 2008010921 A2, 2008. 01. 24,

(85) PCT申请进入国家阶段日

2009. 10. 23

审查员 李哲

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/054788 2008. 02. 22

(87) PCT申请的公布数据

W02008/103949 EN 2008. 08. 28

(73) 专利权人 吉里德科学公司

地址 美国加利福尼亚

(72) 发明人 M·C·德赛 A·Y·宏 H·C·辉

刘洪涛 R·W·维维安 徐连红

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 于巧玲

(51) Int. Cl.

*C07D 277/28* (2006. 01)

*A61K 31/427* (2006. 01)

权利要求书30页 说明书296页

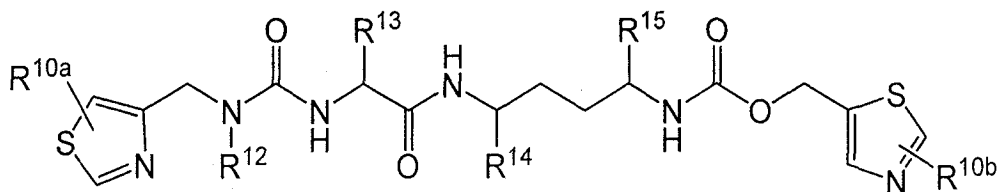
(54) 发明名称

治疗剂的药代动力学特性调节剂

(57) 摘要

本申请提供了式 IV 的化合物,或其药学上可接受的盐,溶剂合物和 / 或酯,包含这类化合物的组合物,包括给予这类化合物的治疗方法和包括给予这类化合物与至少一种额外的治疗剂的治疗方法。

1. 药物组合物, 包括式 IIB 的化合物或其药学上可接受的盐和 / 或立体异构体, 和药学上可接受的载体或赋形剂, 以及至少一种额外的治疗剂:



式 IIB

其中,

$R^{10a}$  和  $R^{10b}$  各自独立为 H 或  $-C_{1-4}$  烷基;

$R^{12}$  为 H 或  $-CH_3$ ;

$R^{13}$  为 H,  $-C_{1-4}$  烷基,  $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$  或  $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ ;

$R^{14}$  和  $R^{15}$  各自独立为 H,  $-C_{1-4}$  烷基或包含 6-20 个碳原子的芳基烷基;

$R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立为 H 或  $-C_{1-3}$  烷基;

$R^{19}$  为 H,  $-C_{1-4}$  烷基或包含 6-20 个碳原子的芳基烷基;

$R^{20}$  和  $R^{21}$  各自独立为 H,  $-C_{1-3}$  烷基,  $-C(O)R^{17}$  或  $-S(O)_2R^{17}$  或

$R^{20}$  和  $R^{21}$  与连接它们的氮原子共同构成含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环;

$R^{22}$  为 H,  $-C_{1-3}$  烷基,  $-OR^{19}$  或  $-NR^{20}R^{21}$  且

$R^{23}$  为含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环;

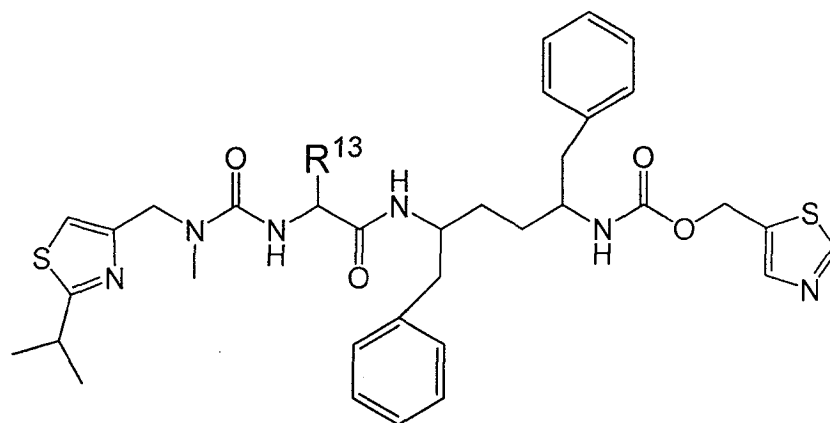
其中, 所述由  $R^{20}$  和  $R^{21}$  构成的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环和所述  $R^{23}$  的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环各自任选被  $C_{1-2}$  烷基取代。

2. 权利要求 1 的药物组合物, 其中  $R^{13}$  为  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$  或  $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ 。

3. 权利要求 1 的药物组合物, 其中  $R^{13}$  为  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$  或  $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ 。

4. 权利要求 3 的药物组合物, 其中  $R^{13}$  为  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$  或  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ 。

5. 权利要求 1 的药物组合物, 其中式 IIB 的化合物是式 IIC 的化合物:



式 IIC

其中： $R^{13}$  为 H,  $-C_{1-4}$  烷基,  $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$  或  $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ ;

$R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立为 H 或  $C_{1-3}$  烷基;

$R^{19}$  为 H,  $-C_{1-4}$  烷基或包含 6-20 个碳原子的芳基烷基;

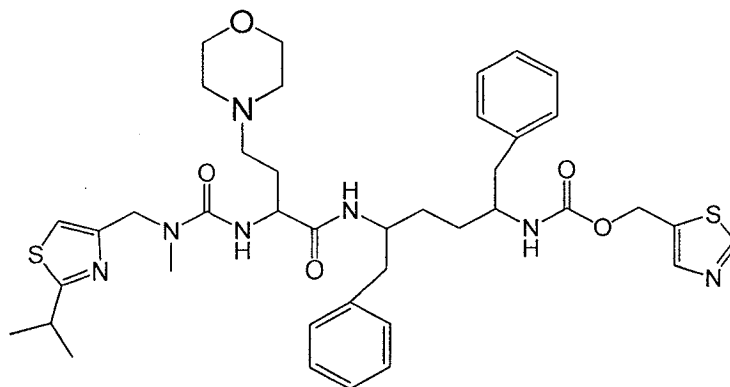
$R^{20}$  和  $R^{21}$  各自独立为 H,  $-C_{1-3}$  烷基,  $-C(O)R^{17}$  或  $-S(O)_2R^{17}$ ; 或

$R^{20}$  和  $R^{21}$  与连接它们的氮原子共同构成含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的 5-6 元杂环基环;

$R^{22}$  为 H,  $-C_{1-3}$  烷基,  $-OR^{19}$  或  $-NR^{20}R^{21}$ ; 且

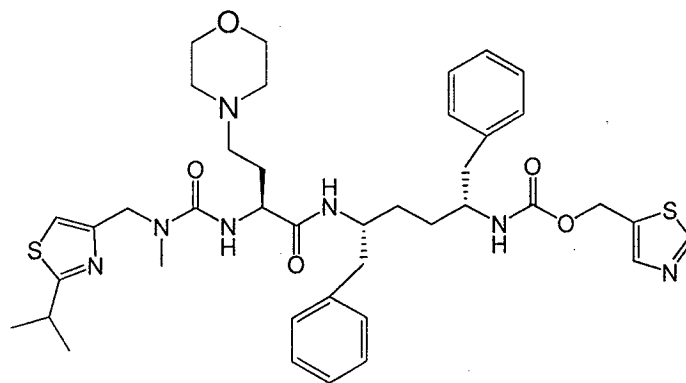
$R^{23}$  为含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环。

6. 权利要求 1 的药物组合物, 其中式 IIB 的化合物是式 IIBa 的化合物:



(IIBa).

7. 权利要求 6 的药物组合物, 其中式 IIB 的化合物是式 IIBb 的化合物:



(IIBb).

8. 权利要求 1-7 任一项所述的药物组合物, 其中所述至少一种额外的治疗剂被细胞色素 P450 单加氧酶代谢。

9. 权利要求 8 所述的药物组合物, 其中所述至少一种额外的治疗剂被 P450 的一种或多种同工酶代谢。

10. 权利要求 9 所述的药物组合物, 其中所述至少一种额外的治疗剂被细胞色素 P450 单加氧酶 3A4 代谢。

11. 权利要求 1-7 和 9-10 任一项所述的药物组合物, 其中所述的药物组合物包含两种或三种额外的治疗剂, 所述治疗剂选自 HIV 蛋白酶抑制剂、HIV 逆转录酶非核苷抑制剂、HIV

逆转录酶核苷抑制剂、HIV 逆转录酶核苷酸抑制剂、以及 HIV 整合酶抑制剂。

12. 权利要求 1-7 和 9-10 任一项所述的药物组合物,其中所述至少一种额外的治疗剂选自抑制 HIV 蛋白酶的化合物。

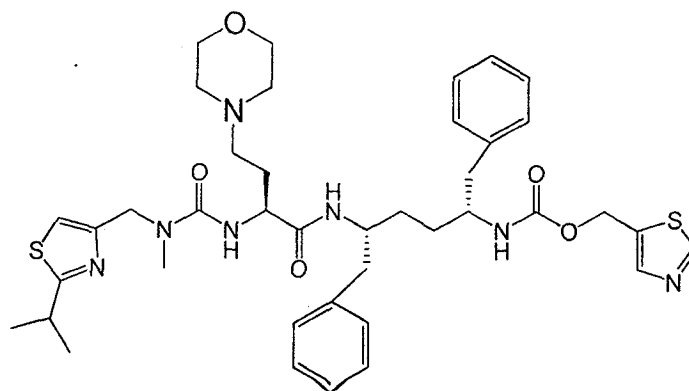
13. 权利要求 12 所述的药物组合物,其中所述抑制 HIV 蛋白酶的化合物选自地瑞那韦,阿扎那韦,氨普那韦,呋山那韦,茆地那韦,洛匹那韦,利托那韦,奈非那韦,沙奎那韦,替拉那韦,贝卡那韦,TMC-126,TMC-114,莫折那韦(DMP-450),JE-2147(AG1776),L-756423,R00334649,KNI-272,DPC-681,DPC-684,GW640385X,DG17,PPL-100,DG35 和 AG1859。

14. 权利要求 1-7 和 9-10 任一项所述的药物组合物,其中所述至少一种额外的治疗剂选自地瑞那韦,阿扎那韦,氨普那韦,呋山那韦,茆地那韦,洛匹那韦,利托那韦,奈非那韦,沙奎那韦,替拉那韦,贝卡那韦,TMC-126,TMC-114,莫折那韦(DMP-450),JE-2147(AG1776),L-756423,R00334649,KNI-272,DPC-681,DPC-684,GW640385X,DG17,PPL-100,DG35,AG1859,卡普韦林,乙米韦林,地拉韦定,依法韦仑,奈韦拉平,右旋胡桐素 A,依曲韦林,GW5634,DPC-083,DPC-961,DPC-963,MIV-150,TMC-120,TMC-278(rilpivirene),BILR355BS,VRX840773,UK-453061,RDEA806,齐多夫定,去羟肌苷,司他夫定,扎西他滨,拉米夫定,阿巴卡韦,氨多索韦,艾夫他滨,阿洛韦定,MIV-210,Racivir(±-FTC),D-d4FC,叠氮磷,福齐夫定替酯,阿立他滨 AVX754,KP-1461 和磷夫定酯(以前称为 HDP99.0003),阿德福韦二匹伏酯,GS-9131,姜黄素,姜黄素衍生物,菊苣酸,菊苣酸衍生物,3,5-二咖啡酰奎宁酸,3,5-二咖啡酰奎宁酸衍生物,金精三羧酸,金精三羧酸衍生物,咖啡酸苯乙酯,咖啡酸苯乙酯衍生物,酪氨酸磷酸化抑制剂,酪氨酸磷酸化抑制剂衍生物,槲皮素,槲皮素衍生物,S-1360,zintevir(AR-177),L-870812,L-870810,MK-0518(雷特格韦),BMS-538158,GSK364735C,BMS-707035,MK-2048,BA011,恩夫韦地,西夫韦肽,FB006M,TRI-1144,AMD-070,SP01A,BMS-488043,BlockAide/CR,immunitin,苯并咪唑衍生物,苯并-1,2,4-噻二嗪衍生物,苯丙氨酸衍生物,阿拉韦罗,vicriviroc 和马拉韦罗,环孢素,FK-506,雷帕霉素,泰素,泰素帝,克拉霉素,A-77003,A-80987,MK-639,VX-478,AG1343,DMP-323,XM-450,BILA2011BS,BILA1096BS,BILA2185BS,BMS186,318,LB71262,SC-52151,SC-629(N,N-二甲基甘氨酸基-N-(2-羟基-3-(((4-甲氧基苯基)磺酰基)(2-甲基丙基)氨基)-1-(苯基甲基)丙基)-3-甲基-L-缬氨酸酰胺),KNI-272,CGP53437,CGP57813 和 U-103017。

15. 权利要求 1-7 和 9-10 任一项所述的药物组合物,其中所述至少一种额外的治疗剂是地瑞那韦。

16. 权利要求 15 所述的药物组合物,其中所述式 IIB 的化合物是式 IIBb 的化合物:





(IIBb)。

17. 权利要求 16 所述的药物组合物, 包含选自以下的组合:

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / GS-9131 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / elvitegravir / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / 依法韦仑 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / 阿扎那韦 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / 地瑞那韦 / 雷特格韦, 和

式 IIBb 化合物 / 地瑞那韦 / 利匹韦林。

18. 权利要求 17 所述的药物组合物, 包含式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 地瑞那韦的组合。

19. 权利要求 17 所述的药物组合物, 包含式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 地瑞那韦的组合。

20. 权利要求 16 所述的药物组合物, 包含选自以下的组合:

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 地瑞那韦 / 雷特格韦,

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 地瑞那韦 / 利匹韦林,

式 IIBb 化合物 / GS-9131 / 恩曲他滨 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / GS-9131 / elvitegravir / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / GS-9131 / 依法韦仑 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / GS-9131 / 阿扎那韦 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / GS-9131 / 地瑞那韦 / 雷特格韦,

式 IIBb 化合物 / GS-9131 / 地瑞那韦 / 利匹韦林,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / elvitegravir / 地瑞那韦,

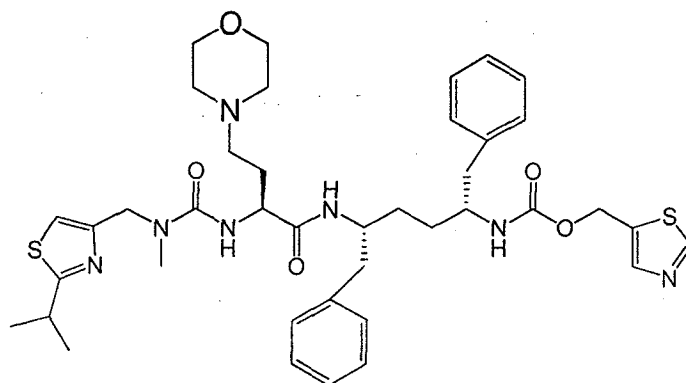
式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦 / 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 地瑞那韦 / 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 地瑞那韦 / 利匹韦林,  
式 IIBb 化合物 / elvitegravir / 依法韦仑 / 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 / elvitegravir / 阿扎那韦 / 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 / elvitegravir / 地瑞那韦 / 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 / elvitegravir / 地瑞那韦 / 利匹韦林,  
式 IIBb 化合物 / 依法韦仑 / 阿扎那韦 / 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 / 依法韦仑 / 地瑞那韦 / 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 / 依法韦仑 / 地瑞那韦 / 利匹韦林,  
式 IIBb 化合物 / 阿扎那韦 / 地瑞那韦 / 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 / 阿扎那韦 / 地瑞那韦 / 利匹韦林, 和  
式 IIBb 化合物 / 地瑞那韦 / 雷特格韦 / 利匹韦林。

21. 权利要求 20 所述的药物组合物, 包含式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 地瑞那韦的组合。

22. 权利要求 1-6 任一项所述的药物组合物, 其中所述至少一种额外的治疗剂是阿扎那韦。

23. 权利要求 22 所述的药物组合物, 其中所述式 IIB 的化合物是式 IIBb 的化合物:



(IIBb)。

24. 权利要求 23 所述的药物组合物, 包含选自以下的组合:

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / GS-9131 / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / elvitegravir / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / 依法韦仑 / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / 阿扎那韦 / 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 / 阿扎那韦 / 雷特格韦, 和  
式 IIBb 化合物 / 阿扎那韦 / 利匹韦林。

25. 权利要求 23 所述的药物组合物, 包含选自以下的组合:

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131 / 阿扎那韦,

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑 / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦 / 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦 / 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦 / 利匹韦林,  
式 IIBb 化合物 / GS-9131 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / GS-9131 / elvitegravir / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / GS-9131 / 依法韦仑 / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / GS-9131 / 阿扎那韦 / 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 / GS-9131 / 阿扎那韦 / 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 / GS-9131 / 阿扎那韦 / 利匹韦林,  
式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / elvitegravir / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦 / 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦 / 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦 / 利匹韦林,  
式 IIBb 化合物 / elvitegravir / 依法韦仑 / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / elvitegravir / 阿扎那韦 / 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 / elvitegravir / 阿扎那韦 / 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 / elvitegravir / 阿扎那韦 / 利匹韦林,  
式 IIBb 化合物 / 依法韦仑 / 阿扎那韦 / 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 / 依法韦仑 / 阿扎那韦 / 雷特格韦, 和  
式 IIBb 化合物 / 依法韦仑 / 阿扎那韦 / 利匹韦林。

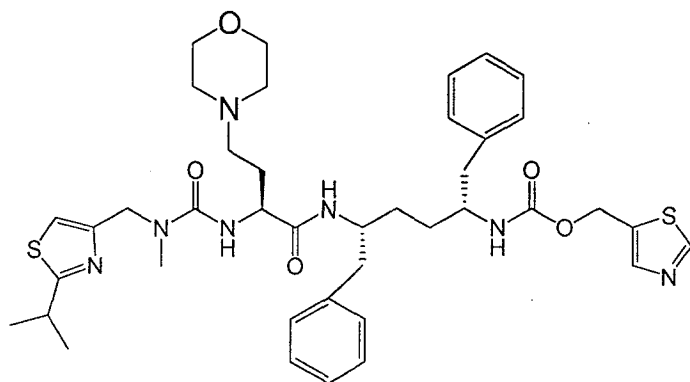
26. 权利要求 24 所述的药物组合物, 包含式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦的组合。

27. 权利要求 24 所述的药物组合物, 包含式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦的组合。

28. 权利要求 25 所述的药物组合物, 包含式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦的组合。

29. 权利要求 1-6 任一项所述的药物组合物, 其中所述至少一种额外的治疗剂是 HIV 整合酶抑制剂。

30. 权利要求 29 所述的药物组合物, 其中所述式 IIB 的化合物是式 IIBb 的化合物:

**(IIBb)。**

31. 权利要求 30 所述的药物组合物,其中所述至少一种额外的治疗剂被细胞色素 P450 单加氧酶代谢。

32. 权利要求 30 所述的药物组合物,其中所述 HIV 整合酶抑制剂选自姜黄素,姜黄素衍生物,菊苣酸,菊苣酸衍生物,3,5-二咖啡酰奎宁酸,3,5-二咖啡酰奎宁酸衍生物,金精三羧酸,金精三羧酸衍生物,咖啡酸苯乙酯,咖啡酸苯乙酯衍生物,酪氨酸磷酸化抑制剂,酪氨酸磷酸化抑制剂衍生物,槲皮素,槲皮素衍生物,S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (雷特格韦), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048 和 BA011。

33. 权利要求 30 所述的药物组合物,其中所述 HIV 整合酶抑制剂是 elvitegravir。

34. 权利要求 30 所述的药物组合物,包含选自以下的组合:

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir,

式 IIBb 化合物 / GS-9131 / elvitegravir,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / elvitegravir,

式 IIBb 化合物 / elvitegravir / 依法韦仑,

式 IIBb 化合物 / elvitegravir / 阿扎那韦,

式 IIBb 化合物 / elvitegravir / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / elvitegravir / 雷特格韦,和

式 IIBb 化合物 / elvitegravir / 利匹韦林。

35. 权利要求 33 所述的药物组合物,包含式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir 的组合。

36. 权利要求 33 所述的药物组合物,包含式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / elvitegravir 的组合。

37. 权利要求 30 所述的药物组合物,包含选自以下的组合:

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131 / elvitegravir,

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / elvitegravir,

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir / 依法韦仑,

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir / 阿扎那韦,

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir / 地瑞那韦,

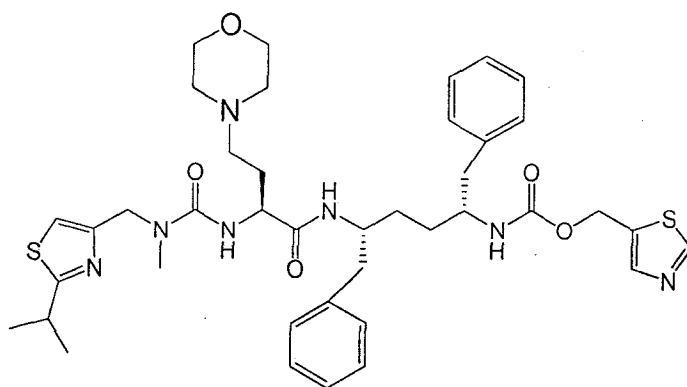
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir / 雷特格韦,

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 /elvitegravir/ 利匹韦林,  
式 IIBb 化合物 /GS-9131/elvitegravir/ 依法韦仑,  
式 IIBb 化合物 /GS-9131/elvitegravir/ 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 /GS-9131/elvitegravir/ 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 /GS-9131/elvitegravir/ 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 /GS-9131/elvitegravir/ 利匹韦林,  
式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 /elvitegravir/ 依法韦仑,  
式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 /elvitegravir/ 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 /elvitegravir/ 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 /elvitegravir/ 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 /elvitegravir/ 利匹韦林,  
式 IIBb 化合物 /elvitegravir/ 依法韦仑 / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 /elvitegravir/ 依法韦仑 / 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 /elvitegravir/ 依法韦仑 / 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 /elvitegravir/ 依法韦仑 / 利匹韦林,  
式 IIBb 化合物 /elvitegravir/ 阿扎那韦 / 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 /elvitegravir/ 阿扎那韦 / 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 /elvitegravir/ 阿扎那韦 / 利匹韦林,  
式 IIBb 化合物 /elvitegravir/ 地瑞那韦 / 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 /elvitegravir/ 地瑞那韦 / 利匹韦林,和  
式 IIBb 化合物 /elvitegravir/ 雷特格韦 / 利匹韦林。

38. 权利要求 37 所述的药物组合物,包含式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 /elvitegravir 的组合。

39. 权利要求 1-6 任一项所述的药物组合物,其中所述至少一种额外的治疗剂是 HIV 逆转录酶核苷抑制剂。

40. 权利要求 39 所述的药物组合物,其中所述式 IIB 的化合物是式 IIBb 的化合物:



(IIBb)。

41. 权利要求 40 所述的药物组合物,其中所述至少一种额外的治疗剂被细胞色素 P450 单加氧酶代谢。

42. 权利要求 40 所述的药物组合物,其中所述的 HIV 逆转录酶核苷抑制剂选自齐多夫定,恩曲他滨,去羟肌苷,司他夫定,扎西他滨,拉米夫定,阿巴卡韦,氨多索韦,艾夫他滨,阿洛韦定, MIV-210, racivir(±-FTC), D-d4FC, 叠氮磷,福齐夫定替酯,阿立地滨 (AVX754), KP-1461 和磷夫定酯。

43. 权利要求 40 所述的药物组合物,其中所述 HIV 逆转录酶核苷抑制剂是恩曲他滨。

44. 权利要求 43 所述的药物组合物,包含选自以下的组合:

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨,

式 IIBb 化合物 /GS-9131/ 恩曲他滨,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 /elvitegravir,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 依法韦仑,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 雷特格韦,和

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 利匹韦林。

45. 权利要求 44 所述的药物组合物,包含式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨的组合。

46. 权利要求 43 所述的药物组合物,包含选自以下的组合:

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 /elvitegravir,

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 依法韦仑,

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦,

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 雷特格韦,

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 利匹韦林,

式 IIBb 化合物 /GS-9131/ 恩曲他滨 /elvitegravir,

式 IIBb 化合物 /GS-9131/ 恩曲他滨 / 依法韦仑,

式 IIBb 化合物 /GS-9131/ 恩曲他滨 / 阿扎那韦,

式 IIBb 化合物 /GS-9131/ 恩曲他滨 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 /GS-9131/ 恩曲他滨 / 雷特格韦,

式 IIBb 化合物 /GS-9131/ 恩曲他滨 / 利匹韦林,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 /elvitegravir/ 依法韦仑,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 /elvitegravir/ 阿扎那韦,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 /elvitegravir/ 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 /elvitegravir/ 雷特格韦,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 /elvitegravir/ 利匹韦林,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 阿扎那韦,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 雷特格韦,

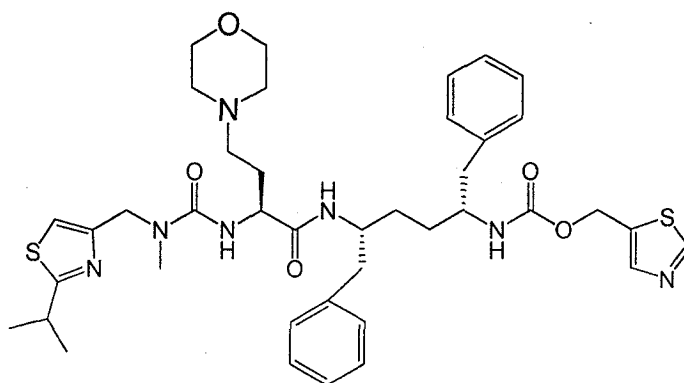
式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 利匹韦林,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦 / 地瑞那韦,

式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦 / 雷特格韦,  
 式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦 / 利匹韦林,  
 式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 地瑞那韦 / 雷特格韦,  
 式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 地瑞那韦 / 利匹韦林, 和  
 式 IIBb 化合物 / 恩曲他滨 / 雷特格韦 / 利匹韦林。

47. 权利要求 1-6 任一项所述的药物组合物, 其中所述至少一种额外的治疗剂是 HIV 逆转录酶核苷酸抑制剂。

48. 权利要求 47 所述的药物组合物, 其中所述式 IIB 的化合物是式 IIBb 的化合物:



(IIBb)。

49. 权利要求 48 所述的药物组合物, 其中所述至少一种额外的治疗剂被细胞色素 P450 单加氧酶代谢。

50. 权利要求 48 所述的药物组合物, 其中所述的 HIV 逆转录酶核苷酸抑制剂选自富马酸替诺福韦酯和阿德福韦二匹伏酯。

51. 权利要求 50 所述的药物组合物, 其中所述的 HIV 逆转录酶核苷酸抑制剂是富马酸替诺福韦酯。

52. 权利要求 40 所述的药物组合物, 其中所述的 HIV 逆转录酶核苷抑制剂是 GS-7340。

53. 权利要求 51 所述的药物组合物, 包含选自以下的组合:

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131,  
 式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨,  
 式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir,  
 式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑,  
 式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦,  
 式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 地瑞那韦,  
 式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 雷特格韦, 和  
 式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 利匹韦林。

54. 权利要求 53 所述的药物组合物, 包含式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir 的组合。

55. 权利要求 53 所述的药物组合物, 包含式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨的组合。

56. 权利要求 49 所述的药物组合物, 包含式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那

韦的组合。

57. 权利要求 53 所述的药物组合物, 包含式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 地瑞那韦的组合。

58. 权利要求 51 所述的药物组合物, 包含选自以下的组合:

式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131 / 恩曲他滨,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131 / elvitegravir,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131 / 依法韦仑,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131 / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131 / 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131 / 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131 / 利匹韦林,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / elvitegravir,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 依法韦仑,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 利匹韦林,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir / 依法韦仑,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir / 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir / 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir / 利匹韦林,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑 / 阿扎那韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑 / 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑 / 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑 / 利匹韦林,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦 / 地瑞那韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦 / 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦 / 利匹韦林,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 地瑞那韦 / 雷特格韦,  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 地瑞那韦 / 利匹韦林, 和  
式 IIBb 化合物 / 富马酸替诺福韦酯 / 雷特格韦 / 利匹韦林。

59. 权利要求 8 所述的药物组合物, 其中所述的药物组合物包含两种或三种额外的治疗剂, 所述治疗剂选自 HIV 蛋白酶抑制剂、HIV 逆转录酶非核苷抑制剂、HIV 逆转录酶核苷抑制剂、HIV 逆转录酶核苷酸抑制剂、以及 HIV 整合酶抑制剂。

60. 权利要求 8 所述的药物组合物, 其中所述至少一种额外的治疗剂选自抑制 HIV 蛋白酶的化合物。

61. 权利要求 11 所述的药物组合物, 其中所述至少一种额外的治疗剂选自抑制 HIV 蛋白酶的化合物。



62. 权利要求 59 所述的药物组合物,其中所述至少一种额外的治疗剂选自抑制 HIV 蛋白酶抑制剂化合物。

63. 权利要求 8 所述的药物组合物,其中所述至少一种额外的治疗剂选自地瑞那韦,阿扎那韦,氨普那韦,呋山那韦,茆地那韦,洛匹那韦,利托那韦,奈非那韦,沙奎那韦,替拉那韦,贝卡那韦, TMC-126, TMC-114, 莫折那韦 (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG1859, 卡普韦林, 乙米韦林, 地拉韦定, 依法韦仑, 奈韦拉平, 右旋胡桐素 A, 依曲韦林, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278(rilpivirene), BILR355BS, VRX840773, UK-453061, RDEA806, 齐多夫定, 去羟肌苷, 司他夫定, 扎西他滨, 拉米夫定, 阿巴卡韦, 氨多索韦, 艾夫他滨, 阿洛夫定, MIV-210, Racivir(±-FTC), D-d4FC, 叠氮磷, 福齐夫定替酯, 阿立他滨 AVX754, KP-1461 和磷夫定酯(以前称为 HDP99.0003), 阿德福韦二匹伏酯, GS-9131, 姜黄素, 姜黄素衍生物, 菊苣酸, 菊苣酸衍生物, 3,5-二咖啡酰奎宁酸, 3,5-二咖啡酰奎宁酸衍生物, 金精三羧酸, 金精三羧酸衍生物, 咖啡酸苯乙酯, 咖啡酸苯乙酯衍生物, 酪氨酸磷酸化抑制剂, 酪氨酸磷酸化抑制剂衍生物, 槲皮素, 槲皮素衍生物, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518(雷特格韦), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA011, 恩夫韦地, 西夫韦肽, FB006M, TRI-1144, AMD-070, SP01A, BMS-488043, BlockAide/CR, immunitin, 苯并咪唑衍生物, 苯并-1,2,4-噻二嗪衍生物, 苯丙氨酸衍生物, 阿拉韦罗, vicriviroc 和 马拉韦罗, 环孢素, FK-506, 雷帕霉素, 泰素, 泰素帝, 克拉霉素, A-77003, A-80987, MK-639, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA2011BS, BILA1096BS, BILA2185BS, BMS186,318, LB71262, SC-52151, SC-629(N,N-二甲基甘氨酸基-N-(2-羟基-3-(((4-甲氧基苯基)磺酰基)(2-甲基丙基)氨基)-1-(苯基甲基)丙基)-3-甲基-L-缬氨酸酰胺), KNI-272, CGP53437, CGP57813 和 U-103017。

64. 权利要求 8 所述的药物组合物,其中所述至少一种额外的治疗剂是地瑞那韦。

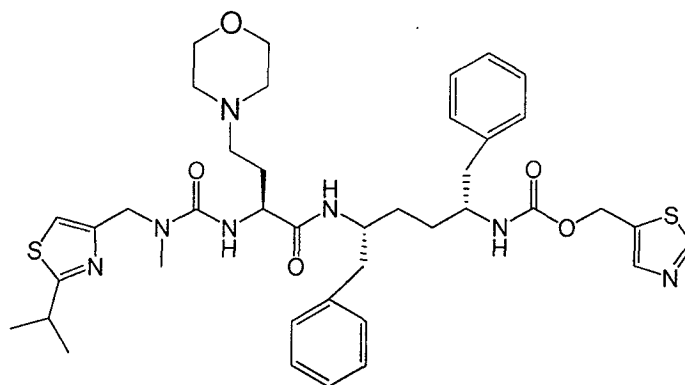
65. 权利要求 11 所述的药物组合物,其中所述至少一种额外的治疗剂是地瑞那韦。

66. 权利要求 12 所述的药物组合物,其中所述至少一种额外的治疗剂是地瑞那韦。

67. 权利要求 59-62 任一项所述的药物组合物,其中所述至少一种额外的治疗剂是地瑞那韦。

68. 权利要求 1-6 任一项所述的药物组合物在制备用于治疗 HCV 感染的药物中的应用,其中,所述的额外治疗剂选自干扰素,利巴韦林类似物, NS3 蛋白酶抑制剂, NS5b 聚合酶抑制剂,  $\alpha$ -糖苷酶 1 抑制剂, 肝保护剂, HCV 的非核苷抑制剂, 和治疗 HCV 的其它药物, 或其混合物。

69. 权利要求 68 所述的应用,其中所述式 IIB 的化合物是式 IIBb 的化合物:



(IIBb)。

70. 权利要求 69 所述的应用,其中所述至少一种额外的治疗剂被细胞色素 P450 单加氧酶代谢。

71. 权利要求 69 所述的应用,其中:

(1) 所述的干扰素选自聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2b, 聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2a, rIFN- $\alpha$  2b, rIFN- $\alpha$  2a, 共有 IFN $\alpha$  (干复津),  $\beta$ -干扰素, reafteron, intermax $\alpha$ , r-IFN- $\beta$ , 干复津+干扰素  $\gamma$ -1b, IFN- $\omega$  与 DUKOS, albuferon, locteron, 利比, 口服干扰素 $\alpha$ , IFN $\alpha$ -2b XL, AVI-005, PEG-Infergen 和聚乙二醇化的 IFN- $\beta$ ;

(2) 所述的利巴韦林类似物选自 rebetol, copegus 和 viramidine (taribavirin);

(3) 所述的 NS5b 聚合酶抑制剂选自 NM-283, valopicitabine, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554 和 GSK625433;

(4) 所述的 NS3 蛋白酶抑制剂选自 SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339 和 ITMN-191;

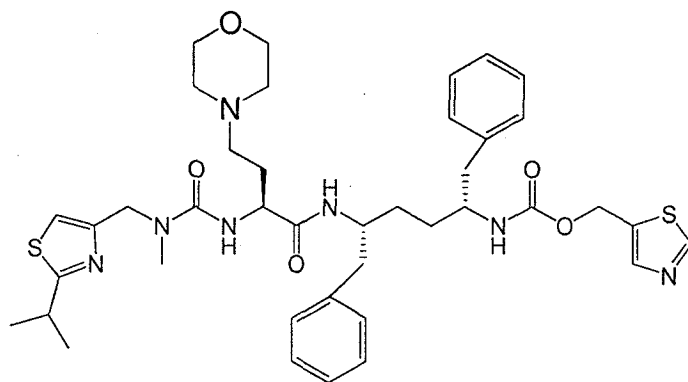
(5) 所述的  $\alpha$ -糖苷酶 1 抑制剂选自 MX-3253 (西戈斯韦) 和 UT-231B;

(6) 所述的肝保护剂选自 IDN-6556, ME3738, LB-84451 和 MitoQ;

(7) 所述的 HCV 的非-核苷抑制剂选自苯并咪唑衍生物, 苯并-1,2,4-噻二嗪衍生物, 苯丙氨酸衍生物, A-831 和 A-689; 和

(8) 所述的治疗 HCV 的其它药物选自日达仙, 硝唑尼特 (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA971, NOV-205, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI4065, 巴维昔单抗, Oglufanide 和 VX-497 (merimepodib)。

72. 药物组合物, 包含式 IIBb 的化合物或其药学上可接受的盐和/或立体异构体, 和药学上可接受的载体或赋形剂, 以及一种或多种额外的治疗剂,



(IIBb),

所述的一种或多种额外的治疗剂选自干扰素,利巴韦林类似物,NS3 蛋白酶抑制剂,NS5b 聚合酶抑制剂, $\alpha$ -糖苷酶 1 抑制剂,肝保护剂,HCV 的非核苷抑制剂,和治疗 HCV 的其它药物,或其混合物。

73. 权利要求 72 的药物组合物,其中

(1) 所述的干扰素选自聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2b, 聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2a, rIFN- $\alpha$  2b, rIFN- $\alpha$  2a, 共有 IFN $\alpha$  (干复津),  $\beta$ -干扰素, reafteron, intermax  $\alpha$ , r-IFN- $\beta$ , 干复津 + 干扰素  $\gamma$ -1b, IFN- $\omega$  与 DUROS, albuferon, locteron, 利比, 口服干扰素  $\alpha$ , IFN $\alpha$ -2b XL, AVI-005, PEG-Infergen 和聚乙二醇化的 IFN- $\beta$ ;

(2) 所述的利巴韦林类似物选自 rebetol, copegus 和 viramidine (taribavirin);

(3) 所述的 NS5b 聚合酶抑制剂选自 NM-283, valopicitabine, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554 和 GSK625433;

(4) 所述的 NS3 蛋白酶抑制剂选自 SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339 和 ITMN-191;

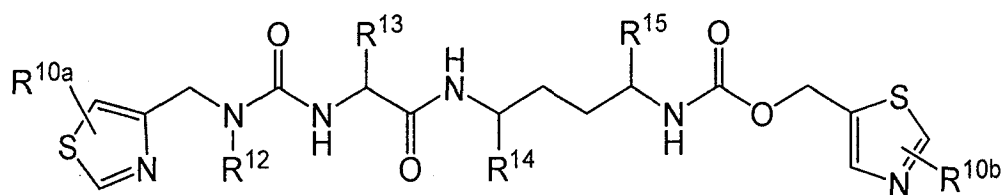
(5) 所述的  $\alpha$ -糖苷酶 1 抑制剂选自 MX-3253 (西戈斯韦) 和 UT-231B;

(6) 所述的肝保护剂选自 IDN-6556, ME3738, LB-84451 和 MitoQ;

(7) 所述的 HCV 的非-核苷抑制剂选自苯并咪唑衍生物, 苯并-1,2,4-噻二嗪衍生物, 苯丙氨酸衍生物, A-831 和 A-689; 和

(8) 所述的治疗 HCV 的其它药物选自日达仙, 硝唑尼特 (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, ciVacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA971, NOV-205, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI4065, 巴维昔单抗, Oglufanide 和 VX-497 (merimepodib)。

74. 式 IIB 的化合物或其药学上可接受的盐和 / 或立体异构体在制备用于治疗 HCV 的药物中的应用:



式 IIB

其中,  $R^{10a}$  和  $R^{10b}$  各自独立为 H 或  $-C_{1-4}$  烷基;

$R^{12}$  为 H 或  $-CH_3$ ;

$R^{13}$  为 H,  $-C_{1-4}$  烷基,  $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$  或  $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ ;

$R^{14}$  和  $R^{15}$  各自独立为 H,  $-C_{1-4}$  烷基或包含 6-20 个碳原子的芳基烷基;

$R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立为 H 或  $-C_{1-3}$  烷基;

$R^{19}$  为 H,  $-C_{1-4}$  烷基或包含 6-20 个碳原子的芳基烷基;

$R^{20}$  和  $R^{21}$  各自独立为 H,  $-C_{1-3}$  烷基,  $-C(O)R^{17}$  或  $-S(O)_2R^{17}$ ; 或

$R^{20}$  和  $R^{21}$  与连接它们的氮原子共同构成含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环;

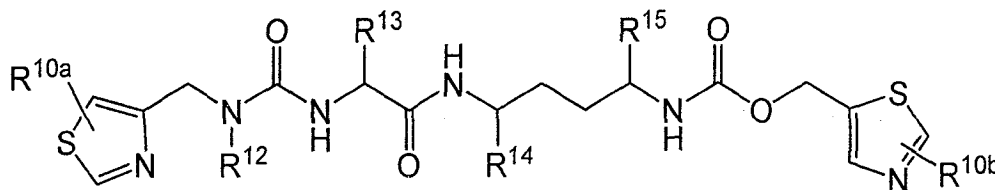
$R^{22}$  为 H,  $-C_{1-3}$  烷基,  $-OR^{19}$  或  $-NR^{20}R^{21}$ ; 且

$R^{23}$  为含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环;

其中, 所述由  $R^{20}$  和  $R^{21}$  构成的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环和所述  $R^{23}$  的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环各自任选被  $C_{1-2}$  烷基取代;

其中, 所述药物与至少一种额外的治疗剂联用, 所述治疗剂选自干扰素, 利巴韦林类似物, NS3 蛋白酶抑制剂,  $\alpha$ -糖苷酶 1 抑制剂, 肝保护剂, HCV 的非核苷抑制剂, 和治疗 HCV 的其它药物, 或其混合物。

75. 式 IIB 的化合物或其药学上可接受的盐和 / 或立体异构体在制备用于治疗 HIV 的药物中的应用:



式 IIB

其中,  $R^{10a}$  和  $R^{10b}$  各自独立为 H 或  $-C_{1-4}$  烷基;

$R^{12}$  为 H 或  $-CH_3$ ;

$R^{13}$  为 H,  $-C_{1-4}$  烷基,  $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$  或  $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ ;

$R^{14}$  和  $R^{15}$  各自独立为 H,  $-C_{1-4}$  烷基或包含 6-20 个碳原子的芳基烷基;

$R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立为 H 或  $-C_{1-3}$  烷基;

$R^{19}$  为 H,  $-C_{1-4}$  烷基或包含 6-20 个碳原子的芳基烷基;

$R^{20}$  和  $R^{21}$  各自独立为 H,  $-C_{1-3}$  烷基,  $-C(O)R^{17}$  或  $-S(O)_2R^{17}$ ; 或

$R^{20}$  和  $R^{21}$  与连接它们的氮原子共同构成含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环;

$R^{22}$  为 H,  $-C_{1-3}$  烷基,  $-OR^{19}$  或  $-NR^{20}R^{21}$ ; 且

$R^{23}$  为含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环;

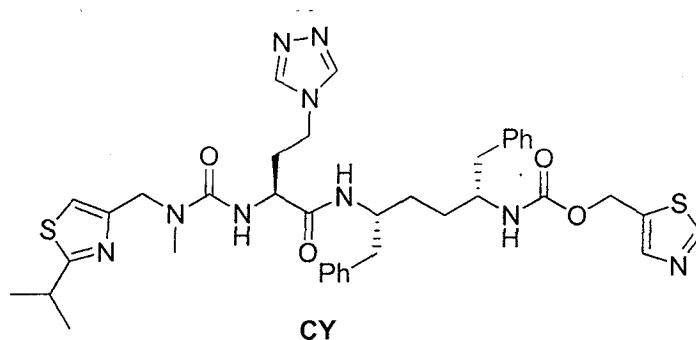
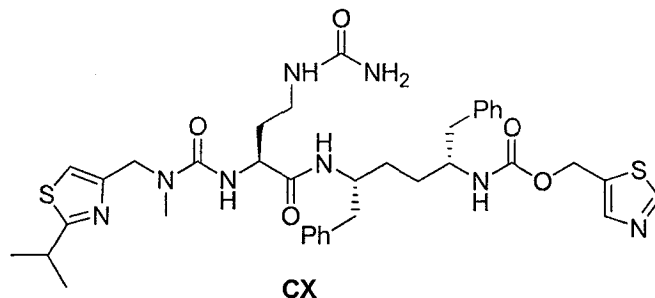
其中, 所述由  $R^{20}$  和  $R^{21}$  构成的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环和所述  $R^{23}$  的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环各自任选被  $C_{1-2}$  烷基取代;

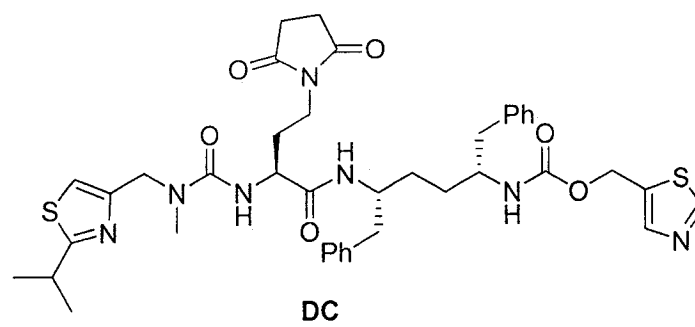
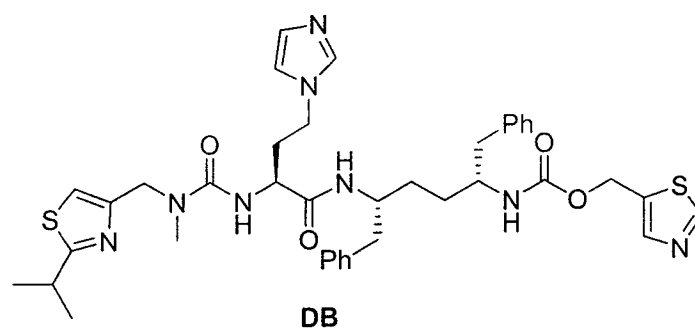
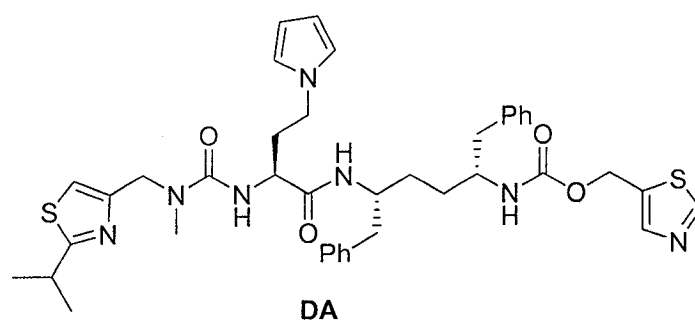
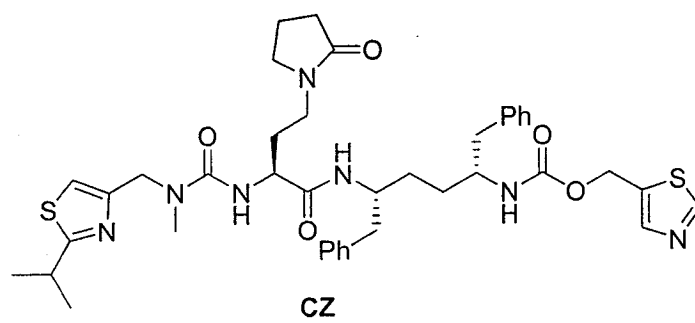
其中, 所述药物与至少一种额外的治疗剂联用, 所述治疗剂选自干扰素, 利巴韦林类似

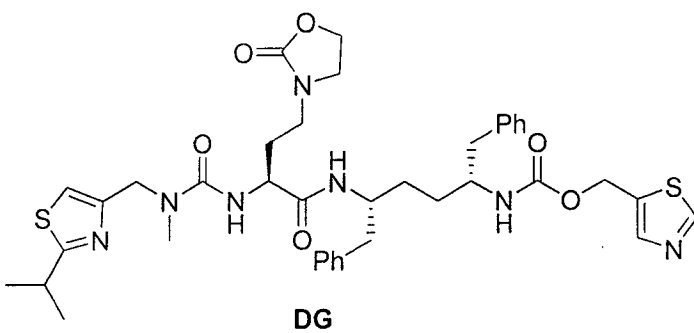
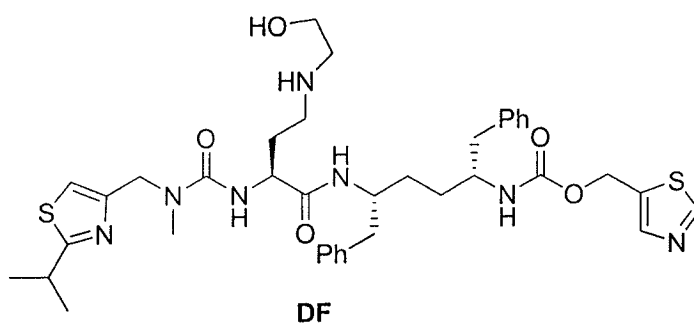
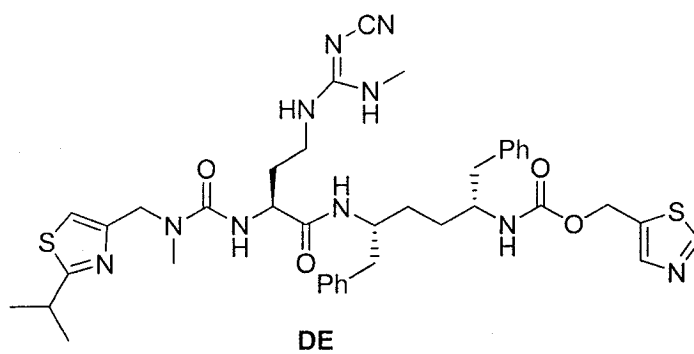
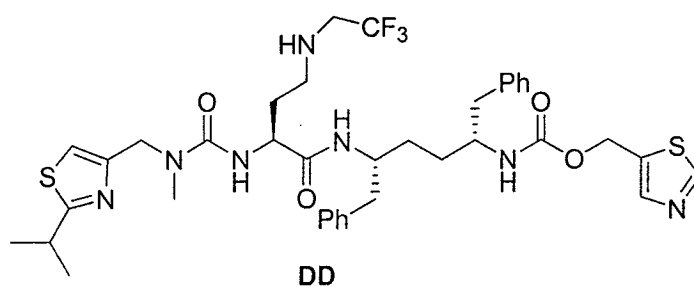
物, NS3 蛋白酶抑制剂,  $\alpha$ -糖苷酶 1 抑制剂, 肝保护剂, HCV 的非核苷抑制剂, 和治疗 HCV 的其它药物, 或其混合物。

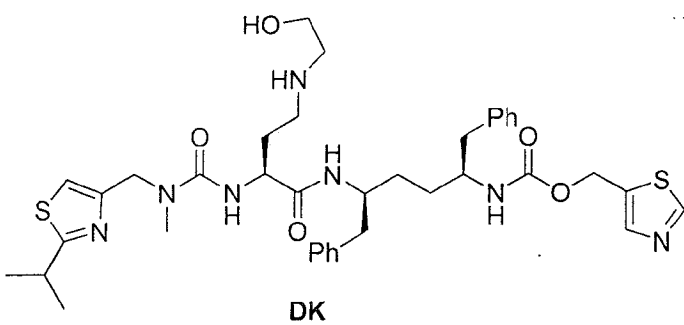
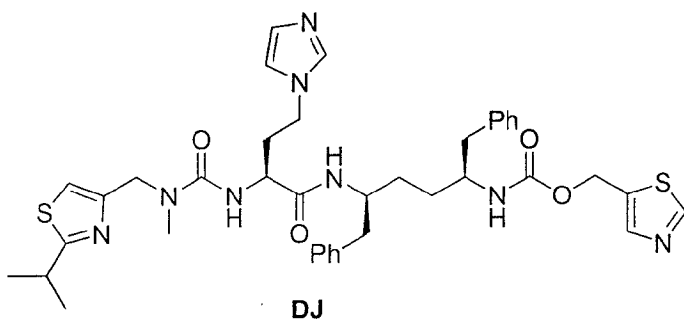
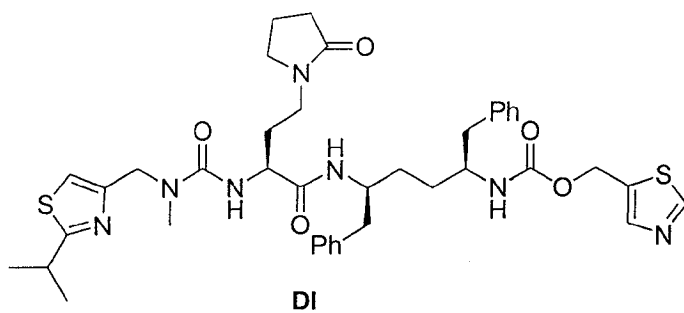
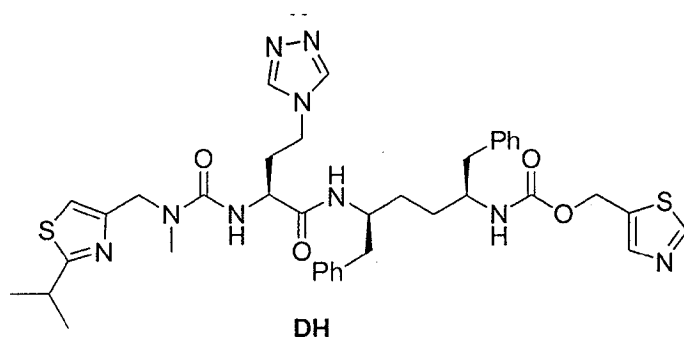
76. 权利要求 1 所述的药物组合物在制备用于治疗 HIV 感染的药物中的应用, 其中, 所述额外的治疗剂选自 HIV 蛋白酶抑制剂、HIV 逆转录酶非核苷抑制剂、HIV 逆转录酶核苷抑制剂、HIV 逆转录酶核苷酸抑制剂、以及 HIV 整合酶抑制剂。

77. 选自以下的化合物或其药学上可接受的盐:

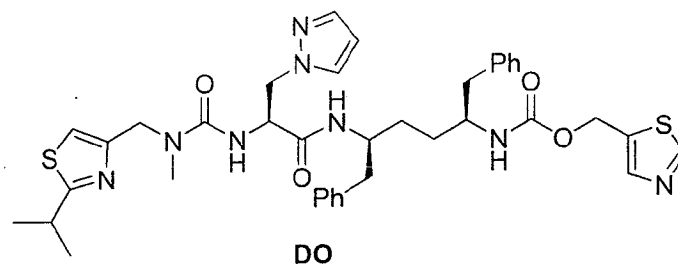
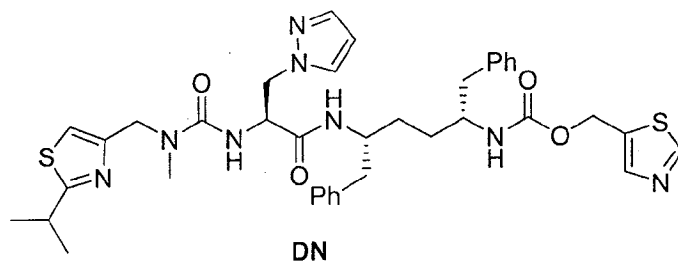
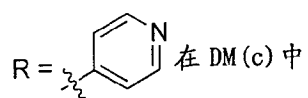
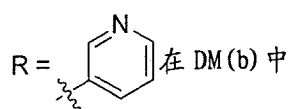
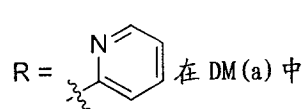
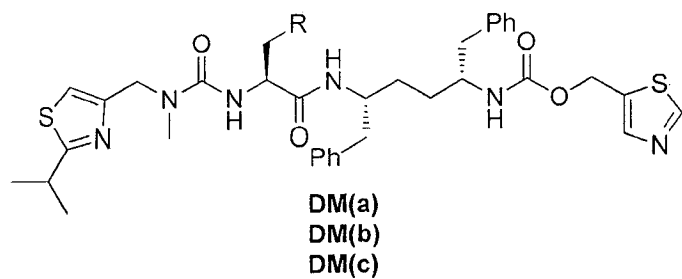
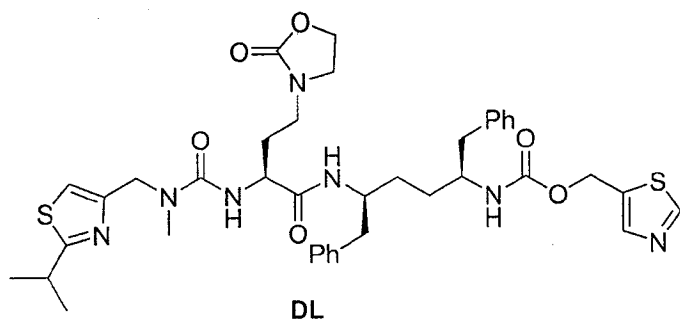


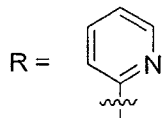
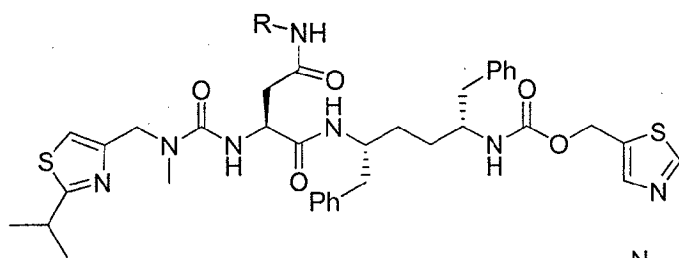




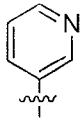




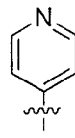




DP



DQ



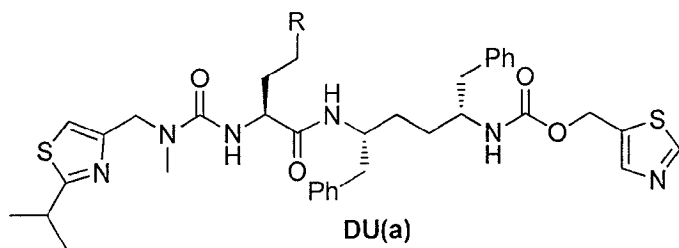
DR



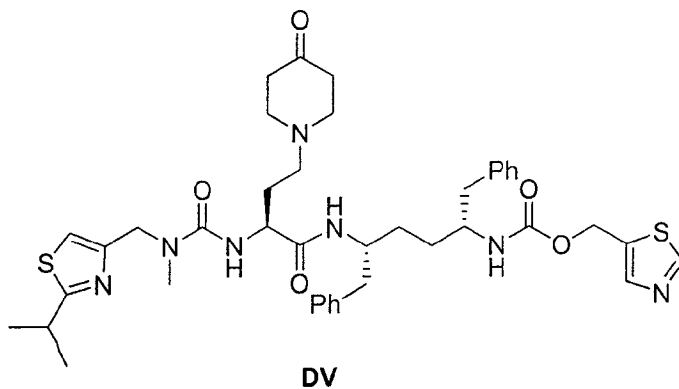
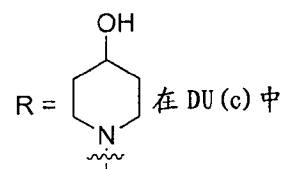
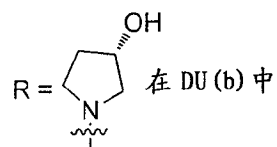
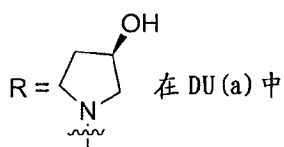
DS



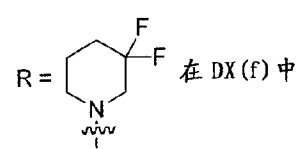
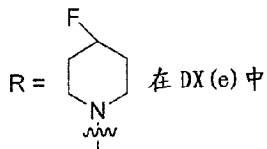
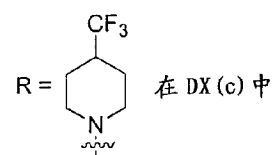
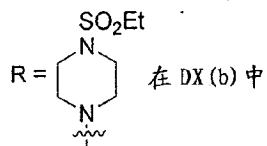
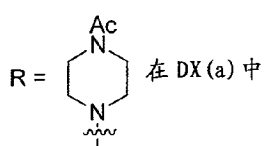
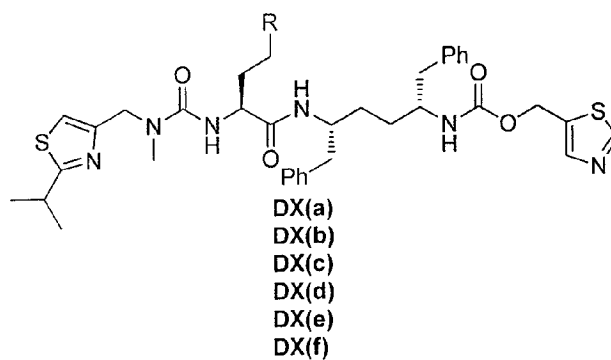
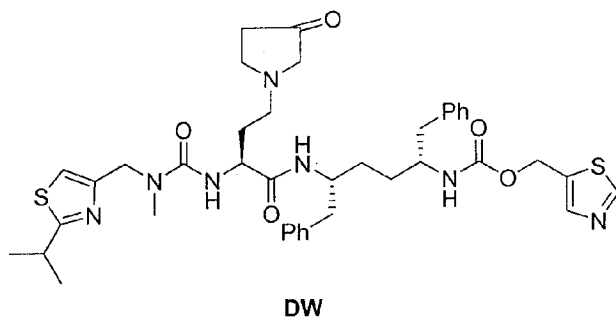
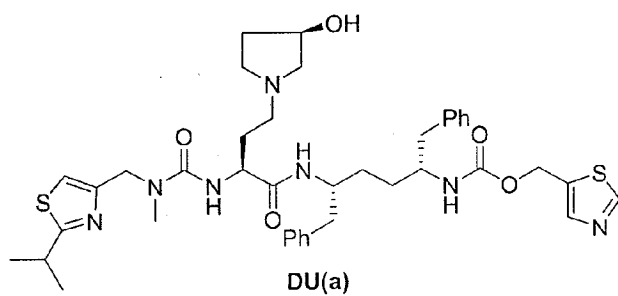
DT

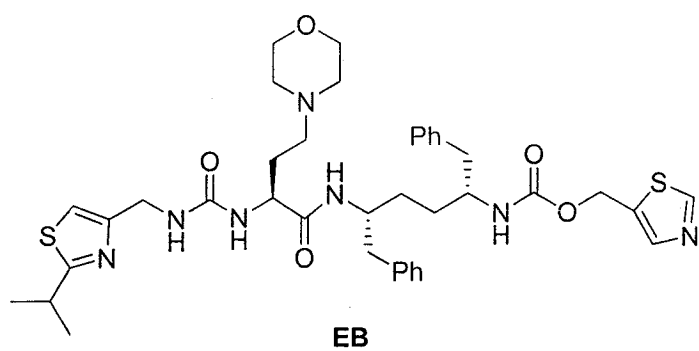
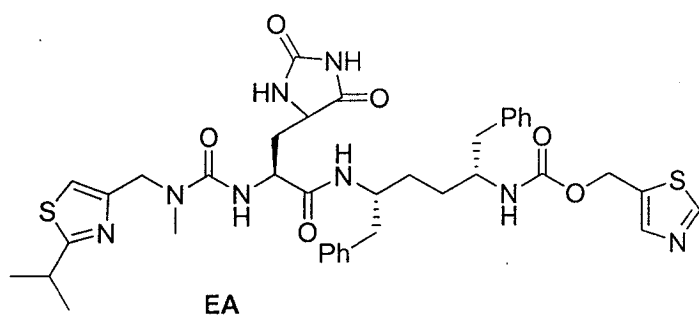
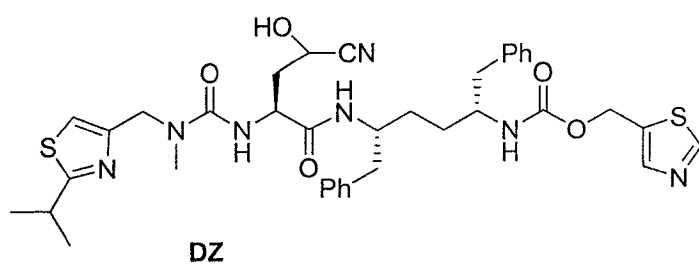
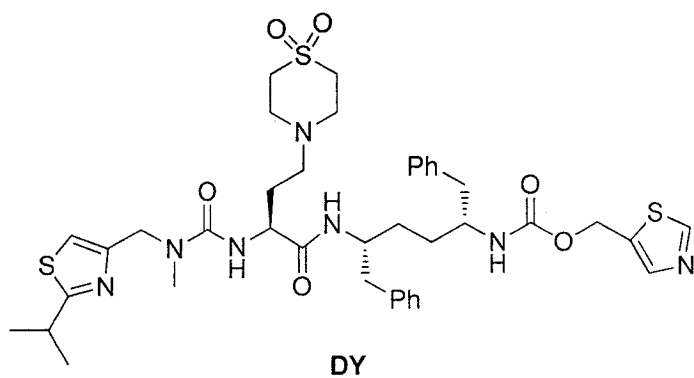


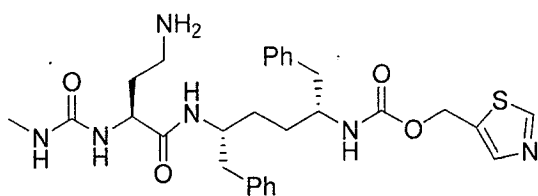
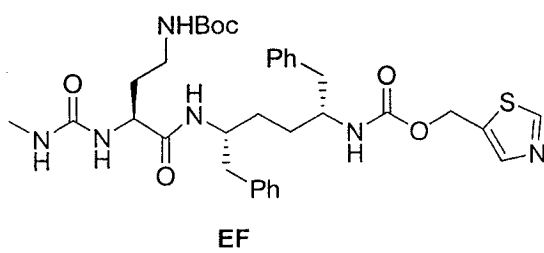
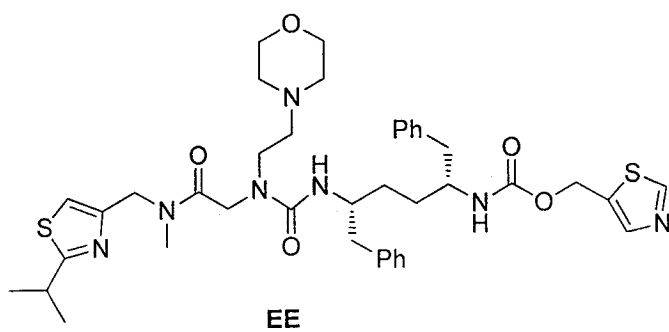
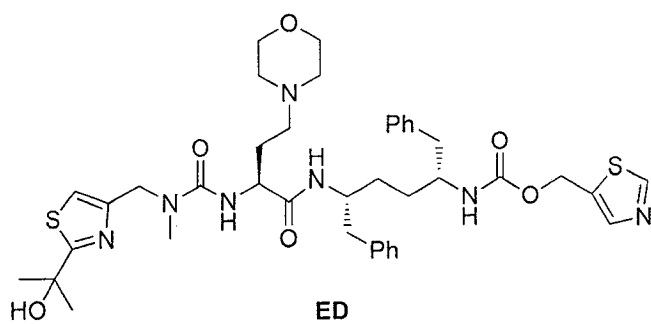
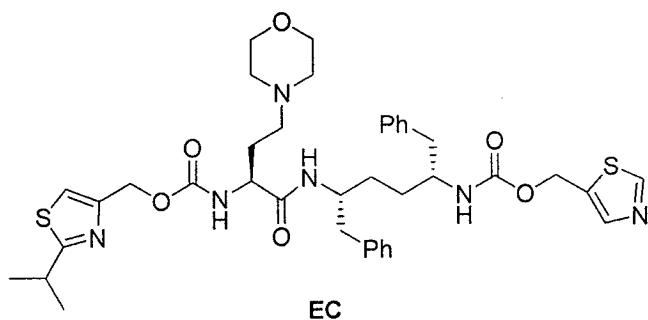
DU(a)  
DU(b)  
DU(c)

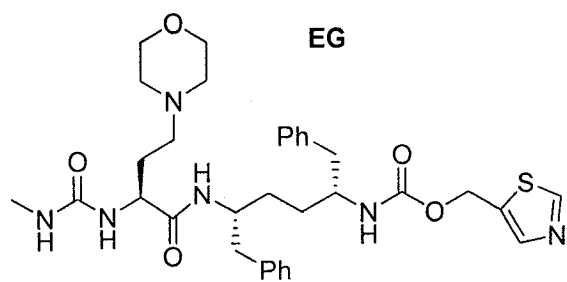


DV

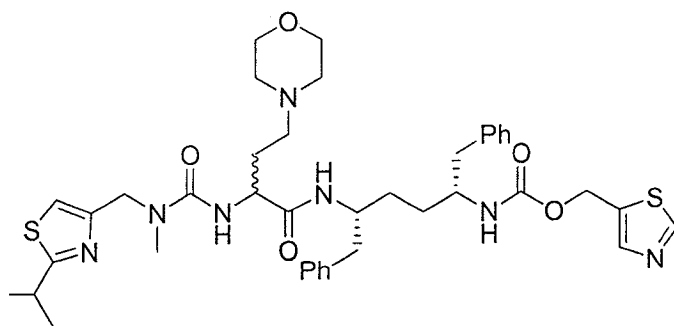




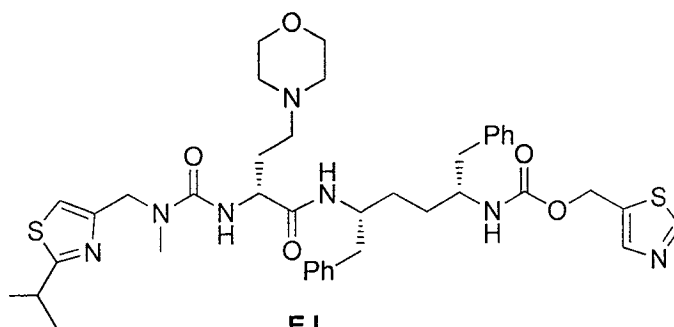




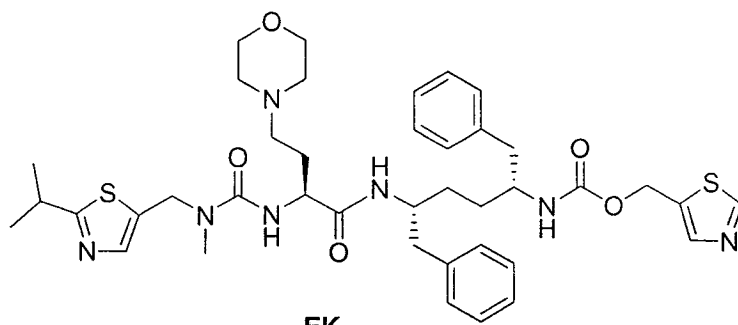
EH



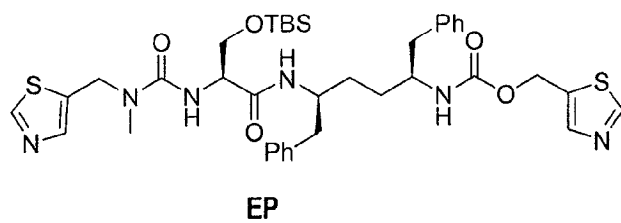
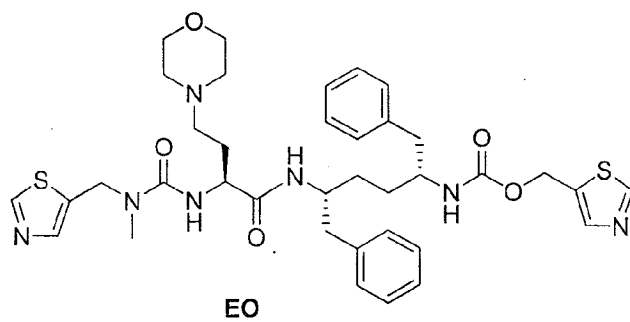
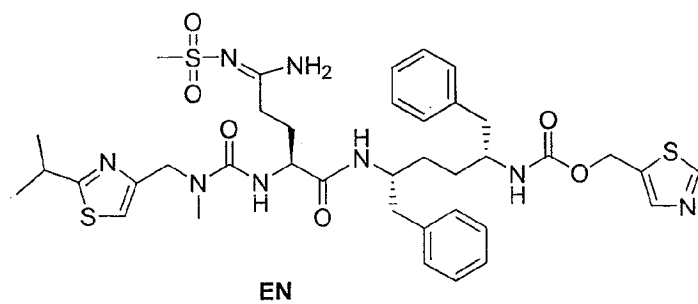
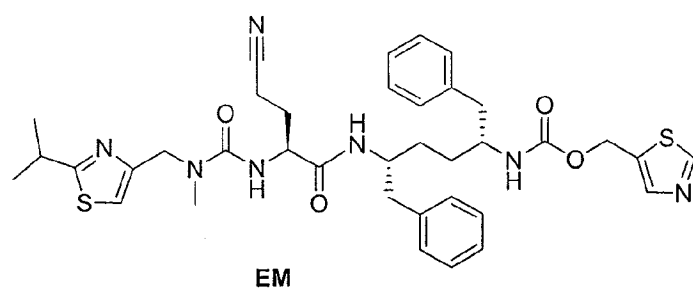
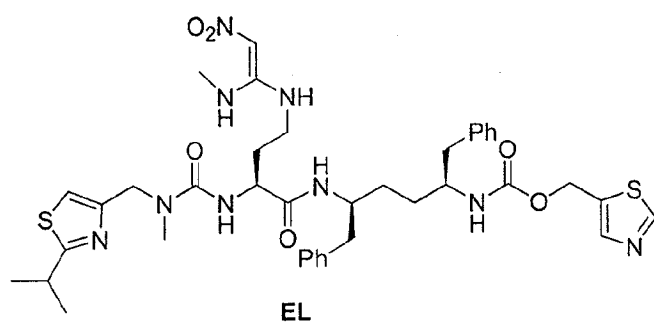
EJ

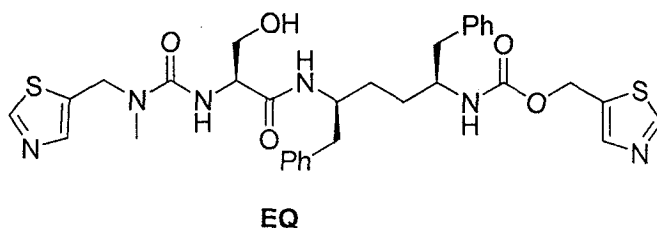


EK



EK





78. 药物组合物,包括权利要求 77 的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体或赋形剂。

79. 权利要求 78 的药物组合物,其还包含至少一种额外的治疗剂。

80. 权利要求 79 的药物组合物,其中所述额外的治疗剂被细胞色素 P450 单加氧酶代谢。

81. 权利要求 80 的药物组合物,其中所述额外的治疗剂被细胞色素 P450 单加氧酶 3A4 代谢。

82. 权利要求 79 的药物组合物,其中所述至少一种额外的治疗剂选自抑制 HIV 蛋白酶的化合物,HIV 逆转录酶非-核苷抑制剂,HIV 逆转录酶核苷抑制剂,HIV 逆转录酶核苷酸抑制剂,HIV 整合酶抑制剂, gp41 抑制剂, CXCR4 抑制剂,进入抑制剂, gp120 抑制剂, G6PD 和 NADH-氧化酶抑制剂, CCR5 抑制剂,治疗 HIV 的其它药物,壳体聚合抑制剂,干扰素,利巴韦林类似物, NS3 蛋白酶抑制剂, NS5b 聚合酶抑制剂,  $\alpha$ -糖苷酶 1 抑制剂,肝保护剂, HCV 的非-核苷抑制剂,治疗 HCV 的其它药物,及其混合物。

83. 权利要求 82 的药物组合物,其中

(1) 所述的 HIV 蛋白酶抑制剂选自氨普那韦,阿扎那韦,呋山那韦,茚地那韦,洛匹那韦,利托那韦,奈非那韦,沙奎那韦,替拉那韦,贝卡那韦,地瑞那韦, TMC-126, TMC-114, 莫折那韦 (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 和 AG1859 ;

(2) 所述的 HIV 逆转录酶非核苷抑制剂选自卡普韦林,乙米韦林,地拉韦定,奈韦拉平,右旋胡桐素 A,依曲韦林, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 和 TMC-120, TMC-278 (rilpivirene), 依法韦仑, BILR355BS, VRX840773, UK-453061 和 RDEA806 ;

(3) 所述的 HIV 逆转录酶核苷抑制剂选自齐多夫定,恩曲他滨,去羟肌苷,司他夫定,扎西他滨,拉米夫定,阿巴卡韦,氨多素韦,艾夫他滨,阿洛夫定, MIV-210, racivir (±-FTC), D-d4FC, 叠氮磷,福齐夫定替酯,阿立他滨 (AVX754), KP-1461 和磷夫定酯 (以前称为 HDP99.0003) ;

(4) 所述的 HIV 逆转录酶核苷酸抑制剂选自富马酸替诺福韦酯, GS-9131,和阿德福韦二匹伏酯 ;

(5) 所述的 HIV 整合酶抑制剂选自姜黄素,姜黄素衍生物,菊苣酸,菊苣酸衍生物,3,5-二咖啡酰奎宁酸,3,5-二咖啡酰奎宁酸衍生物,金精三羧酸,金精三羧酸衍生物,咖啡酸苯乙酯,咖啡酸苯乙酯衍生物,酪氨酸磷酸化抑制剂,酪氨酸磷酸化抑制剂衍生物,槲皮素,槲皮素衍生物, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 和 L-870810, MK-0518 (雷特格韦), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048 和 BA011 ;

(6) 所述的 gp41 抑制剂选自恩夫韦地,西夫韦肽, FB006M 和 TRI-1144 ;



- (7) 所述的 CXCR4 抑制剂为 AMD-070 ;
- (8) 所述的进入抑制剂为 SP01A ;
- (9) 所述的 gp120 抑制剂为 BMS-488043 或 BlockAide/CR ;
- (10) 所述的 G6PD 和 NADH- 氧化酶抑制剂为 immunitin ;
- (11) 所述的 CCR5 抑制剂选自阿拉韦罗, vicriviroc, 马拉韦罗, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) 和 CCR5mAb004 ;
- (12) 所述治疗 HIV 的其它药物选自 BAS-100, SPI-452, REP9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevrimat), 聚肌胞, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ0026, CYT99007A-221HIV, DEBIO-025, BAY50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS119, ALG889 和 PA-1050040 (PA-040) ;
- (13) 所述的干扰素选自聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2b, 聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2a, rIFN- $\alpha$  2b, rIFN- $\alpha$  2a, 共有 IFN $\alpha$  (干复津),  $\beta$ -干扰素, reaferon, intermax $\alpha$ , r-IFN- $\beta$ , 干复津 + 干扰素  $\gamma$ -1b, IFN- $\omega$  与 DUROS, albuferon, locteron, 利比, 口服干扰素  $\alpha$ , IFN $\alpha$ -2b XL, AVI-005, PEG-Infergen 和聚乙二醇化的 IFN- $\beta$  ;
- (14) 所述的利巴韦林类似物选自 rebetol, copegus 和 viramidine (taribavirin) ;
- (15) 所述的 NS5b 聚合酶抑制剂选自 NM-283, valopicitabine, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554 和 GSK625433 ;
- (16) 所述的 NS3 蛋白酶抑制剂选自 SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir), BILN-2065, BMS-605339 和 ITMN-191 ;
- (17) 所述的  $\alpha$ -糖苷酶 1 抑制剂选自 MX-3253 (西戈斯韦) 和 UT-231B ;
- (18) 所述的肝保护剂选自 IDN-6556, ME3738, LB-84451 和 MitoQ ;
- (19) 所述 HCV 的非-核苷抑制剂选自苯并咪唑衍生物, 苯并-1,2,4-噻二嗪衍生物, 苯丙氨酸衍生物, A-831 和 A-689 ;和
- (20) 所述治疗 HCV 的其它药物选自日达仙, 硝唑尼特 (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA971, NOV-205, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI4065, 巴维昔单抗, Oglufanide 和 VX-497 (merimepodib)。

84. 权利要求 77 的化合物, 或其药学上可接受的盐在制备药物中的应用, 所述药物用于在患者中改善被细胞色素 P450 单加氧酶代谢的药物的药代动力学, 增加被细胞色素 P450 单加氧酶代谢的药物的血浆水平, 抑制细胞色素 P450 单加氧酶, 治疗 HIV 感染或治疗 HCV 感染。

85. 权利要求 84 的应用, 其中所述细胞色素 P450 单加氧酶是细胞色素 P450 单加氧酶 3A。

86. 权利要求 84 或 85 所述的应用, 其中被细胞色素 P450 单加氧酶代谢的药物选自抑制 HIV 蛋白酶的化合物, HIV 逆转录酶非核苷抑制剂, HIV 逆转录酶核苷抑制剂, HIV 逆转录酶核苷酸抑制剂, HIV 整合酶抑制剂, gp41 抑制剂, CXCR4 抑制剂, 进入抑制剂, gp120 抑制剂, G6PD 和 NADH-氧化酶抑制剂, CCR5 抑制剂, 治疗 HIV 的其它药物, 干扰素, 利巴韦林类似物, NS5b 聚合酶抑制剂, NS3 蛋白酶抑制剂,  $\alpha$ -糖苷酶 1 抑制剂, 肝保护剂, HCV 的非-核

苷抑制剂,治疗 HCV 的其它药物,或其混合物。

87. 权利要求 86 所述的应用,其中:

(1) 所述的 HIV 蛋白酶抑制剂选自氨普那韦,阿扎那韦,呋山那韦,茚地那韦,洛匹那韦,利托那韦,奈非那韦,沙奎那韦,替拉那韦,贝卡那韦,地瑞那韦, TMC-126, TMC-114, 莫折那韦 (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 和 AG1859;

(2) 所述的 HIV 逆转录酶非核苷抑制剂选自卡普韦林,乙米韦林,地拉韦定,依法韦仑,奈韦拉平,右旋胡桐素 A,依曲韦林, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 和 TMC-120, TMC-278 (rilpivirene), BILR355BS, VRX840773, UK-453061 和 RDEA806;

(3) 所述的 HIV 逆转录酶核苷抑制剂选自齐多夫定,恩曲他滨,去羟肌苷,司他夫定,扎西他滨,拉米夫定,阿巴卡韦,氨多素韦,艾夫他滨,阿洛夫定, MIV-210, racivir (±-FTC), D-d4FC, 叠氮磷,福齐夫定替酯,阿立他滨 (AVX754), KP-1461 和磷夫定酯 (以前称为 HDP99.0003);

(4) 所述的 HIV 逆转录酶核苷酸抑制剂选自富马酸替诺福韦酯和阿德福韦二匹伏酯;

(5) 所述的 HIV 整合酶抑制剂选自姜黄素,姜黄素衍生物,菊苣酸,菊苣酸衍生物,3,5-二咖啡酰奎宁酸,3,5-二咖啡酰奎宁酸衍生物,金精三羧酸,金精三羧酸衍生物,咖啡酸苯乙酯,咖啡酸苯乙酯衍生物,酪氨酸磷酸化抑制剂,酪氨酸磷酸化抑制剂衍生物,槲皮素,槲皮素衍生物, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (雷特格韦), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048 和 BA011;

(6) 所述的 gp41 抑制剂选自恩夫韦地,西夫韦肽, FB006M 和 TRI-1144;

(7) 所述的 CXCR4 抑制剂为 AMD-070;

(8) 所述的进入抑制剂为 SP01A;

(9) 所述的 gp120 抑制剂为 BMS-488043 或 BlockAide/CR;

(10) 所述的 G6PD 和 NADH-氧化酶抑制剂为 immunitin;

(11) 所述的 CCR5 抑制剂选自阿拉韦罗, vicriviroc, 马拉韦罗, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) 和 CCR5mAb004;

(12) 所述治疗 HIV 的其它药物选自 BAS-100, SPI-452, REP9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), 聚肌胞, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ0026, CYT99007A-221HIV, DEBIO-025, BAY50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS119, ALG889 和 PA-1050040 (PA-040);

(13) 所述的干扰素选自聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2b, 聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2a, rIFN- $\alpha$  2b, rIFN- $\alpha$  2a, 共有 IFN $\alpha$  (干复津),  $\beta$ -干扰素, reaféron, intermax $\alpha$ , r-IFN- $\beta$ , 干复津+干扰素  $\gamma$ -1b, IFN- $\omega$  与 DUROS, albuferon, locteron, 利比, 口服干扰素  $\alpha$ , IFN $\alpha$ -2b XL, AVI-005, PEG-Infergen 和聚乙二醇化的 IFN- $\beta$ ;

(14) 所述的利巴韦林类似物选自 rebetol, copegus 和 viramidine (taribavirin);

(15) 所述的 NS5b 聚合酶抑制剂选自 NM-283, valopicitabine, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554 和 GSK625433;

(16) 所述的 NS3 蛋白酶抑制剂选自 SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (telaprevir),

BILN-2065, BMS-605339 和 ITMN-191 ;

(17) 所述的  $\alpha$ -糖苷酶 1 抑制剂选自 MX-3253(西戈斯韦)和 UT-231B ;

(18) 所述的肝保护剂选自 IDN-6556, ME3738, LB-84451 和 MitoQ ;

(19) 所述 HCV 的非-核苷抑制剂选自苯并咪唑衍生物, 苯并-1,2,4-噻二嗪衍生物, 苯丙氨酸衍生物, A-831 和 A-689 ;和

(20) 所述治疗 HCV 的其它药物选自日达仙, 硝唑尼特 (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA971, NOV-205, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI4065, 巴维昔单抗, Oglufanide 和 VX-497 (merimepodib)。

## 治疗剂的药代动力学特性调节剂

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2007 年 2 月 23 日提交的美国临时申请序列 No. 60/903, 228, 发明名称为“治疗剂的药代动力学特性的调节剂”, 以及 2007 年 7 月 6 日提交的美国临时申请序列 No. 60/958, 716, 发明名称为“治疗剂的药代动力学特性的调节剂”。这些临时申请的内容其全部以参考的方式并入本文用于所有的目的。

[0003] 发明领域

[0004] 本申请一般涉及改变, 例如改善了共同给药的药物的药代动力学的化合物和药物组合物, 并且涉及通过共同给予所述化合物与所述药物改变, 例如改善药物的药代动力学的方法。

[0005] 发明背景

[0006] 细胞色素 P450 酶的氧化代谢为药物代谢的主要机制之一。难以维持由细胞色素 P450 酶快速代谢的药物的治疗有效血浆水平。因此, 可以通过共同给予细胞色素 P450 抑制剂维持或提高对细胞色素 P450 酶降解敏感的药物血浆水平, 由此改善药物的药代动力学。

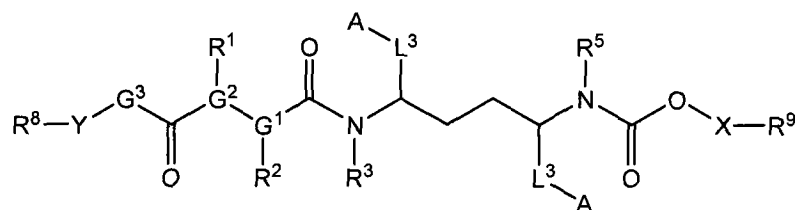
[0007] 尽管已知某些药物抑制细胞色素 P450 酶, 但是更多和 / 或改进的细胞色素 P450 单加氧酶的抑制剂是需要的。特别地, 需要拥有不具有非细胞色素 P450 抑制作用的可感觉到的生物活性的细胞色素 P450 单加氧酶抑制剂。这类抑制剂可以用于将不需要的生物活性, 例如副作用减少至最低限度。此外, 需要拥有缺乏明显或具有降低水平的蛋白酶抑制剂活性的 P450 单加氧酶抑制剂。这类抑制剂可以用于增强抗逆转录病毒药物的有效性, 同时 will 引起病毒抗性, 尤其是对蛋白酶抑制剂的抗性 的可能性减小至最低限度。

[0008] 发明概述

[0009] 本申请的一个方面涉及例如通过抑制细胞色素 P450 单加氧酶改变, 例如改善共同给药的药物的药代动力学的化合物和药物组合物。

[0010] 本申请在一个实施方案中提供了具有式 IV 结构的化合物:

[0011]



[0012] 式 IV

[0013] 或其药学上可接受的盐, 溶剂化物和 / 或酯, 其中,

[0014] L<sup>3</sup> 各自独立地是亚烷基或取代的亚烷基;

[0015] A 各自独立地是芳基或取代的芳基;

[0016] X 是杂环基烷基;

[0017] Y 是杂环基烷基或烷基;

[0018] G<sup>1</sup> 和 G<sup>2</sup> 独立地是 CH 或 N, 条件是 G<sup>1</sup> 和 G<sup>2</sup> 不同;

[0019]  $G^3$  是  $-NR^7-$  或  $-O-$ ;

[0020]  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ , 和  $R^7$  各自独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, 芳基烷基, 和取代的芳基烷基;

[0021]  $R^2$  各自独立地选自取代的烷基, 烷氧基烷基, 羟基烷基, 三烷基甲硅烷氧基烷基, 杂环基烷基, 取代的杂环基烷基, 氨基烷基, 取代的氨基烷基,  $-N(R^a)-C(O)-$  烷基,  $-N(R^a)-C(O)-N(R^a)_2$ ,  $-N(R^a)-C(=N-R^b)-N(R^a)_2$ ,  $-C(=N-R^b)-N(R^a)_2$ ,  $-C(O)-OH$ ,  $-C(O)-O$  烷基, 和  $-C(O)-N(R^c)_2$ ;

[0022]  $R^8$  和  $R^9$  各自为一个或多个取代基, 其独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, 卤素和  $-CN$ ;

[0023]  $R^a$  各自独立地选自 H, 烷基, 和取代的烷基;

[0024]  $R^b$  选自 H, 烷基, 取代的烷基,  $CN$ , 和  $-S(O_2)-$  烷基; 并且

[0025]  $R^c$  各自独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, 杂环基, 取代的杂环基,  $-S(O_2)-$  烷基,  $-S(O_2)-$  芳基, 和取代的  $-S(O_2)-$  芳基。

[0026] 本申请在另一个实施方案中提供了包含式 I 的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0027] 本申请在另一个实施方案中提供了包含式 I 的化合物, 至少一种额外的治疗剂和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0028] 本申请在另一个实施方案中提供了改善药物的药代动力学的方法, 包括对使用所述药物治疗的患者给予治疗有效量的式 I 的化合物, 或其药学上可接受的盐, 溶剂合物和/或酯。

[0029] 本申请在另一个实施方案中提供了抑制患者细胞色素 P450 单加氧酶的方法, 包括对有此需要的患者给予有效抑制细胞色素 P450 单加氧酶的用量的式 I 的化合物, 或其药学上可接受的盐, 溶剂合物和/或酯。

[0030] 本申请在另一个实施方案中提供了治疗病毒感染, 例如 HIV 的方法, 包括对有此需要的患者给予治疗有效量的式 I 的化合物, 或其药学上可接受的盐, 溶剂合物和/或酯与治疗有效量的一种或多种额外的治疗剂的组合, 所述的一种或多种额外的治疗剂被细胞色素 P450 单加氧酶代谢并且适合于治疗病毒感染, 例如 HIV。

[0031] 本申请在另一个实施方案中提供了包括如下组分的联用药剂:

[0032] a) 包含式 I 的化合物, 或其药学上可接受的盐, 溶剂合物和/或酯的第一种药物组合物; 和

[0033] b) 包含至少一种额外的被细胞色素 P450 单加氧酶代谢的活性剂的第二种药物组合物。

[0034] 详细描述

[0035] 现在涉及针对本发明某些权利要求的详细描述, 其中的实例例证在附加的结构和式中。尽管会结合列出的权利要求描述本发明, 但是可以理解并非指定它们将本发明限定到那些权利要求。相反, 本发明意图是覆盖所有的可选择方案, 变型和等效方案, 它们包括在如权利要求定义的本发明范围内。

[0036] 在此引用的所有文献每一个以全文的方式并入本文用于所有的目的。

[0037] 定义

[0038] 除非另作陈述,否则指定本文所用的术语和措辞具有如下含义:

[0039] 当在本文中使用商品名时,申请人独立地指定包括商品名的产品和该商品名产品的活性药物组分。

[0040] 本文所用的“本发明的化合物”或“式(I)的化合物”意指式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物,酯或立体异构体或其生理功能衍生物。类似地,就可分离的中间体而言,措辞“式(编号)的化合物”意指该式的化合物及其药学上可接受到盐,溶剂化物和生理功能衍生物。

[0041] “烷基”为含正,仲,叔或环碳原子的烃。例如,烷基可以具有 1-20 个碳原子(即  $C_1$ - $C_{20}$  烷基),1-10 个碳原子(即  $C_1$ - $C_{10}$  烷基)或 1-6 个碳原子(即  $C_1$ - $C_6$  烷基)。合适的烷基的实例包括,但不限于甲基(Me,  $-CH_3$ ),乙基(Et,  $-CH_2CH_3$ ),1-丙基( $n$ -Pr,  $n$ -丙基,  $-CH_2CH_2CH_3$ ),2-丙基( $i$ -Pr,  $i$ -丙基,  $-CH(CH_3)_2$ ),1-丁基( $n$ -Bu,  $n$ -丁基,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ),2-甲基-1-丙基( $i$ -Bu,  $i$ -丁基,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ),2-丁基( $s$ -Bu,  $s$ -丁基,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ),2-甲基-2-丙基( $t$ -Bu,  $t$ -丁基,  $-C(CH_3)_3$ ),1-戊基( $n$ -戊基,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ),2-戊基( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ),3-戊基( $-CH(CH_2CH_3)_2$ ),2-甲基-2-丁基( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ),3-甲基-2-丁基( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ),3-甲基-1-丁基( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ),2-甲基-1-丁基( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ),1-己基( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ),2-己基( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ),3-己基( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ),2-甲基-2-戊基( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ),3-甲基-2-戊基( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ),4-甲基-2-戊基( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ),3-甲基-3-戊基( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ),2-甲基-3-戊基( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ),2,3-二甲基-2-丁基( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ),3,3-二甲基-2-丁基( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ )和辛基( $-(CH_2)_7CH_3$ )。

[0042] “烷氧基”意指具有式  $-O-$  烷基的基团,其中如上述定义的烷基通过氧原子与母体分子连接。烷氧基的烷基部分可以具有 1-20 个碳原子(即  $C_1$ - $C_{20}$  烷氧基),1-12 个碳原子(即  $C_1$ - $C_{12}$  烷氧基)或 1-6 个碳原子(即  $C_1$ - $C_6$  烷氧基)。合适的烷氧基的实例包括,但不限于甲氧基( $-O-CH_3$  或  $-OMe$ ),乙氧基( $-OCH_2CH_3$  或  $-OEt$ ), $t$ -丁氧基( $-O-C(CH_3)_3$  或  $-OtBu$ )等。

[0043] “卤代烷基”为如上述定义的烷基,其中烷基的一个或多个氢原子被卤原子取代。卤代烷基的烷基部分可以具有 1-20 个碳原子(即  $C_1$ - $C_{20}$  卤代烷基),1-12 个碳原子(即  $C_1$ - $C_{12}$  卤代烷基)或 1-6 个碳原子(即  $C_1$ - $C_6$  烷基)。合适的卤代烷基的实例包括,但不限于  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CFH_2$ ,  $-CH_2CF_3$  等。

[0044] “链烯基”为含正,仲,叔或环碳原子与至少一个不饱和位置,即碳-碳  $sp^2$  双键的烃。例如,链烯基可以具有 2-20 个碳原子(即  $C_2$ - $C_{20}$  链烯基),2-12 个碳原子(即  $C_2$ - $C_{12}$  链烯基)或 2-6 个碳原子(即  $C_2$ - $C_6$  链烯基)。合适的链烯基的实例包括,但不限于乙烯基(ethylene)或乙烯基(vinyl) ( $-CH=CH_2$ ),烯丙基( $-CH_2CH=CH_2$ ),环戊烯基( $-C_5H_7$ )和 5-己烯基( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$ )。

[0045] “炔基”为含正,仲,叔或环碳原子与至少一个不饱和位置,即碳-碳  $sp$  三键的烃。例如,炔基可以具有 2-20 个碳原子(即  $C_2$ - $C_{20}$  炔基),2-12 个碳原子(即  $C_2$ - $C_{12}$  炔基)或 2-6 个碳原子(即  $C_2$ - $C_6$  炔基)。合适的炔基的实例包括,但不限于乙炔( $-C\equiv CH$ ),炔丙基( $-CH_2C\equiv CH$ )等。

[0046] “亚烷基”意指具有 2 个通过从母体烷的相同或两个不同碳原子上除去两个氢原

子衍生的一价基团中心的饱和支链或直链或环状烃基。例如,亚烷基可以具有 1-20 个碳原子,1-10 个碳原子或 1-6 个碳原子。典型的亚烷基包括,但不限于亚甲基 ( $-\text{CH}_2-$ ),1,1-乙基 ( $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ),1,2-乙基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ),1,1-丙基 ( $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ ),1,2-丙基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ),1,3-丙基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ),1,4-丁基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) 等。

[0047] “亚烯基”意旨具有 2 个通过从母体烯的相同或两个不同碳原子上除去两个氢原子衍生的一价基团中心的不饱和支链或直链或环状烃基。例如,亚烯基可以具有 1-20 个碳原子,1-10 个碳原子或 1-6 个碳原子。典型的亚烯基包括,但不限于 1,2-乙基 ( $-\text{CH}=\text{CH}-$ )。

[0048] “亚炔基”意旨具有 2 个通过从母体炔的相同或两个不同碳原子上除去两个氢原子衍生的一价基团中心的不饱和支链或直链或环状烃基。例如,亚炔基可以具有 1-20 个碳原子,1-10 个碳原子或 1-6 个碳原子。典型的亚炔基包括,但不限于乙炔 ( $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ),炔丙基 ( $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ) 和 4-戊炔基 ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}-$ )。

[0049] “氨基”意旨  $-\text{NH}_2$  或  $-\text{NR}_2$  基团,其中“R”基团独立为 H,烷基,卤代烷基,羟基烷基,碳环基(取代或未取代的,包括饱和或部分不饱和的环烷基和芳基),杂环基(取代或未取代的,包括饱和或不饱和的杂环烷基和杂芳基),芳基烷基(取代或未取代的)或芳基烷基(取代或未取代的)。氨基的非限制性实例包括  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}$ (烷基),  $\text{NH}$ (卤代烷基),  $-\text{NH}$ (碳环基),  $-\text{NH}$ (杂环基),  $-\text{N}$ (烷基)<sub>2</sub>,  $-\text{N}$ (碳环基)<sub>2</sub>,  $-\text{N}$ (杂环基)<sub>2</sub>,  $-\text{N}$ (烷基)(碳环基),  $-\text{N}$ (烷基)(杂环基),  $-\text{N}$ (碳环基)(杂环基)等,其中烷基,碳环基和杂环基可以被取代或未取代并且如本文定义和描述。“取代的”或“被保护的”氨基意旨如本文所述和定义的氨基烷基,其中氨基的 H 被例如酰基取代,例如常用胺保护基,诸如氨基甲酸 9-苄基甲酯(“Fmoc”),氨基甲酸叔丁酯(“Boc”),氨基甲酸苄酯(“Cbz”),乙酰基,三氟乙酰基,  $-\text{C}(=\text{O})-$  氨基,邻苯二酰亚胺基,三苯甲基,对-甲苯磺酰基(“甲苯磺酰基”),甲基磺酰基(“甲磺酰基”)等。

[0050] “氨基烷基”意旨无环烷基,其中与碳原子,一般为末端或  $\text{sp}^3$  碳原子键合的氢原子之一被如本文定义和描述的氨基取代。氨基烷基的非限制性实例包括  $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$  等。“取代的”或“被保护的”氨基烷基意旨如本文所述和定义的氨基烷基,其中氨基的 H 被,例如酰基取代,例如常用胺保护基,诸如氨基甲酸 9-苄基甲酯(“Fmoc”),氨基甲酸叔丁酯(“Boc”),氨基甲酸苄酯(“Cbz”),乙酰基,  $-\text{C}(=\text{O})-$  氨基,三氟乙酰基,邻苯二酰亚胺基,三苯甲基,对-甲苯磺酰基(“甲苯磺酰基”),甲基磺酰基(“甲磺酰基”)等。

[0051] “芳基”意旨通过从母体芳族环系的单一碳原子上除去一个氢原子衍生的芳族烃基。例如,芳基可以具有 6-20 个碳原子,6-14 个碳原子或 6-12 个碳原子。典型的芳基包括,但不限于衍生自苯(例如苯基),取代的苯,萘,蒽,联苯的基团等。

[0052] “芳基烷基”意旨无环烷基,其中与碳原子,一般为末端或  $\text{sp}^3$  碳原子键合的氢原

子之一被芳基取代。典型的芳基烷基包括,但不限于苄基,2-苯乙-1-基,萘基甲基,2-萘乙-1-基,萘并苄基,2-萘并苄乙-1-基等。芳基烷基可以包含 6-20 个碳原子,例如烷基部分为 1-6 个碳原子且芳基部分为 6-14 个碳原子。

[0053] “芳基链烯基”意旨无环链烯基,其中与碳原子,一般为末端或  $sp^3$  碳原子,而且还有  $sp^2$  碳原子键合的氢原子之一被芳基取代。芳基链烯基的芳基部分可以包括,例如本文披露的任意芳基,且芳基链烯基的链烯基部分可以包括,例如本文披露的任意链烯基。芳基链烯基可以包含 6-20 个碳原子,例如链烯基部分为 1-6 个碳原子且芳基部分为 6-14 个碳原子。

[0054] “芳基炔基”意旨无环炔基,其中与碳原子,一般为末端或  $sp^3$  碳原子,而且还有  $sp$  碳原子键合的氢原子之一被芳基取代。芳基炔基的芳基部分可以包括,例如本文披露的任意芳基,且芳基炔基的炔基部分可以包括,例如本文披露的任意炔基。芳基炔基可以包含 6-20 个碳原子,例如炔基部分为 1-6 个碳原子且芳基部分为 6-14 个碳原子。

[0055] 涉及烷基,亚烷基,芳基,芳基烷基,杂环基,杂芳基,碳环基等的术语“取代”,例如,“取代的烷基”,“取代的亚烷基”,“取代的芳基”,“取代的芳基烷基”,“取代的杂环基”和“取代的碳环基”分别意旨烷基,亚烷基,芳基,芳基烷基,杂环基,碳环基,其中一个或多个氢原子各自独立地被非-氢取代基取代。典型的取代基包括,但不限于  $-X$ ,  $-R$ ,  $-O^-$ ,  $=O$ ,  $-OR$ ,  $-SR$ ,  $-S^-$ ,  $-NR_2$ ,  $-N^+R_3$ ,  $=NR$ ,  $-CX_3$ ,  $-CN$ ,  $-OCN$ ,  $-SCN$ ,  $-N=C=O$ ,  $-NCS$ ,  $-NO$ ,  $-NO_2$ ,  $=N_2$ ,  $-N_3$ ,  $-NHC(=O)R$ ,  $-NHS(=O)_2R$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-C(=O)NRR-S(=O)_2O^-$ ,  $-S(=O)_2OH$ ,  $-S(=O)_2R$ ,  $-OS(=O)_2OR$ ,  $-S(=O)_2NR$ ,  $-S(=O)R$ ,  $-OP(=O)(OR)_2$ ,  $-P(=O)(OR)_2$ ,  $-P(=O)(O^-)_2$ ,  $-P(=O)(OH)_2$ ,  $-P(O)(OR)(O^-)$ ,  $-C(=O)R$ ,  $-C(=O)OR$ ,  $-C(=O)X$ ,  $-C(S)R$ ,  $-C(O)OR$ ,  $-C(O)O^-$ ,  $-C(S)OR$ ,  $-C(O)SR$ ,  $-C(S)SR$ ,  $-C(O)NRR$ ,  $-C(S)NRR$ ,  $-C(=NR)NRR$ , 其中  $X$  各自独立为卤素:  $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$  或  $I$ ; 且  $R$  各自独立为  $H$ , 烷基, 芳基, 芳基烷基, 杂环或保护基或前体药物部分。亚烷基, 亚烯基和亚炔基也可以类似地被取代。当对取代基指定碳原子数时, 碳原子数意旨基团, 而非取代基(除非另作陈述)。例如,  $C_{1-4}$  取代的烷基意旨  $C_{1-4}$  烷基, 它可以被具有更多, 例如 4 个碳原子的基团取代。

[0056] 本文所用的术语“前体药物”意旨任意的化合物, 在对生物系统给药时, 作为自发化学反应, 酶催化化学反应, 光解和/或代谢化学反应的结果, 它生成药物物质, 即活性组分。前体药物由此为治疗活性化合物的共价修饰的类似物或潜伏形式。

[0057] 本领域技术人员公认应选择式 I 化合物的取代基和其它部分以便提供足以稳定提供药学有用化合物的化合物, 所述药学有用的化合物可以被配制成可接受的稳定药物组合物。预期具有这类稳定性的式 I 的化合物为属于本发明的范围。

[0058] “杂烷基”意旨烷基, 其中一个或多个碳原子被杂原子, 诸如  $O$ ,  $N$  或  $S$  取代。例如, 如果与母体分子连接的烷基的碳原子被杂原子(例如  $O$ ,  $N$  或  $S$ )取代, 那么所得杂烷基分别为烷氧基(例如  $-OCH_3$  等), 胺(例如  $-NHCH_3$ ,  $-N(CH_3)_2$  等)或硫代烷基(例如  $-SCH_3$ )。如果不与母体分子连接的烷基的非-末端碳原子被杂原子(例如  $O$ ,  $N$  或  $S$ )取代, 那么所得杂烷基分别为烷基醚(例如  $-CH_2CH_2-O-CH_3$  等), 烷基胺(例如  $-CH_2NHCH_3$ ,  $-CH_2N(CH_3)_2$  等)或硫代烷基醚(例如  $-CH_2-S-CH_3$ )。如果烷基的末端碳原子被杂原子(例如  $O$ ,  $N$  或  $S$ )取代, 那么所得杂烷基分别为羟基烷基(例如  $-CH_2CH_2-OH$ ), 氨基烷基(例如  $-CH_2NH_2$ )或烷硫基(例如  $-CH_2CH_2-SH$ )。杂烷基可以具有例如, 1-20 个碳原子, 1-10 个碳原子或 1-6 个碳原子。



C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 杂烷基意旨具有 1-6 个碳原子的杂烷基。

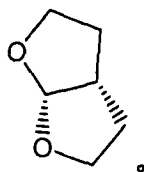
[0059] 本文所用的“杂环”或“杂环基”作为实例包括,但不限于描述在下列文献中的那些杂环:Paquette, Leo A. ;Principles of Modern Heterocyclic Chemistry(W. A. Benjamin, New York, 1968), 特别是 Chapters 1, 3, 4, 6, 7 和 9 ;The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs”(John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), 特别是 Volumes 13, 14, 16, 19 和 28 ;和 J. Am. Chem. Soc. (1960) 82 :5566。在本发明的一个具体的实施方案中,“杂环”包括如本文定义的“碳环”,其中一个或多个(例如 1, 2, 3 或 4) 个碳原子被杂原子(例如 O, N 或 S) 取代。术语“杂环”或“杂环基”包括饱和环(例如杂环烷基),部分不饱和环和芳族环(即杂芳族环)。取代的杂环基包括,例如,被本文披露的任意取代基取代的杂环包括羰基。羰基取代基的杂环基的非限制性实例为:

[0060]



[0061] 杂环的实例作为实例且不限于吡啶基,二羟基吡啶基,四氢吡啶基(哌啶基),噻唑基,四氢苯硫基,硫氧化的四氢苯硫基,嘧啶基,呋喃基,噻吩基,吡咯基,吡唑基,咪唑基,四唑基,苯并呋喃基,噻萘基,吲哚基, indolanyl, 喹啉基,异喹啉基,苯并咪唑基,哌啶基,4-哌啶酮基,吡咯烷基,2-吡咯烷酮基,吡咯啉基,四氢呋喃基,四氢喹啉基,四氢异喹啉基,十氢喹啉基,八氢异喹啉基,吡辛基(azocinyl),三嗪基,6H-1,2,5-噻二嗪基,2H,6H-1,5,2-二噻嗪基,噻吩基,噻蒎基(thianthrenyl),吡喃基,异苯并呋喃基,色烯基,咕吨基,酚黄素基(phenoxathinyl),2H-吡咯基,异噻唑基,异噁唑基,吡嗪基,哒嗪基,吡啶基,异吡啶基,3H-吡啶基,1H-吡啶基,嘌呤基,4H-喹啉基,酞嗪基,萘啶基,喹啉基,喹唑啉基,噌啉基,蝶啶基,4aH-呋唑基,呋唑基,β-呋啉基,菲啶基,吡啶基,嘧啶基,菲咯啉基,吩嗪基,吩噻嗪基,呋喃基,吩噻嗪基,异苯并二氢吡喃基,苯并二氢吡喃基,咪唑烷基,咪唑啉基,吡唑烷基,吡唑啉基,哌嗪基,二氢吡啶基,异二氢吡啶基,奎宁环基,吗啉基,噁唑烷基,苯并三唑基,苯并异噁唑基,羟吡啶基,苯并噁唑啉基,靛红酰基(isatinoyl)和双-四氢呋喃基:

[0062]



[0063] 作为实例且并不限于此,碳键合的杂环键合在吡啶的 2, 3, 4, 5 或 6 位上,哒嗪的 3, 4, 5 或 6 位上,嘧啶的 2, 4, 5 或 6 位上,吡嗪的 2, 3, 5 或 6 位上,呋喃,四氢呋喃,硫代呋喃,噻吩,吡咯或四氢吡咯的 2, 3, 4 或 5 位上,噁唑,咪唑或噻唑的 2, 4 或 5 位上,异噁唑,吡唑或异噻唑的 3, 4 或 5 位上,氮丙啶的 2 或 3 位上,氮杂环丁烷的 2, 3 或 4 位上,喹啉的 2, 3, 4, 5, 6, 7 或 8 位上或异喹啉的 1, 3, 4, 5, 6, 7 或 8 位上。更一般地,碳键合的杂环包括 2-吡啶基,3-吡啶基,4-吡啶基,5-吡啶基,6-吡啶基,3-哒嗪基,4-哒嗪基,5-哒嗪基,6-哒嗪基,2-嘧啶基,4-嘧啶基,5-嘧啶基,6-嘧啶基,2-吡嗪基,3-吡嗪基,5-吡嗪基,6-吡嗪基,2-噻唑基,4-噻唑基或 5-噻唑基。

[0064] 作为实例且并不限于此,氮键合的杂环键合在氮丙啶,氮杂环丁烷,吡咯,吡咯烷,2-吡咯啉,3-吡咯啉,咪唑,咪唑烷,2-咪唑啉,3-咪唑啉,吡唑,吡唑啉,2-吡唑啉,3-吡唑啉,哌啶,哌嗪,吡啶,二氢吡啶,1H-吡啶的1位上,异吡啶或异二氢吡啶的2位上,吗啉的4位上和咪唑或 $\beta$ -咪唑的9位上。更一般地,氮键合的杂环包括1-吡啶基(1-aziridyl),1-氮杂环丁二烯基(azetedy),1-吡咯基,1-咪唑基,1-吡唑基和1-哌啶基。

[0065] “杂环基烷基”意旨无环烷基,其中与碳原子键合的氢原子之一,一般为末端或 $sp^3$ 碳原子被杂环基基团取代(即杂环基-亚烷基-部分)。典型的杂环基烷基包括,但不限于杂环基- $CH_2$ -,杂环基- $CH(CH_3)$ -,杂环基- $CH_2CH_2$ -,2-(杂环基)乙-1-基等,其中“杂环基”部分包括上述任意的杂环基,包括描述在 Principles of Modern Heterocyclic Chemistry 中的那些。本领域技术人员还可以理解杂环基可以通过碳-碳键或碳-杂原子键与杂环基烷基的烷基部分连接,只要所得基团为化学稳定的。杂环基烷基包含2-20个碳原子,例如杂环基烷基的烷基部分为1-6个碳原子且杂环基部分为1-14个碳原子。杂环基烷基的实例作为实例包括,但不限于5-元含硫,氧和/或氮杂环,诸如噻唑基甲基,2-噻唑基乙-1-基,咪唑基甲基,噁唑基甲基,噻二唑基甲基等,6-元含硫,氧和/或氮杂环,诸如哌啶基甲基,哌嗪基甲基,吗啉基甲基,吡啶基甲基(pyridizylmethyl),吡啶基甲基,嘧啶基甲基,吡嗪基甲基等。

[0066] “杂环基烯基”意旨无环链烯基,其中与碳原子键合的氢原子之一,一般为末端或 $sp^3$ 碳原子,还有 $sp^2$ 碳原子被杂环基基团取代(即杂环基-亚链烯基-部分)。杂环基链烯基的杂环基部分包括本文所述的任意杂环基,包括描述在 Principles of Modern Heterocyclic Chemistry 中的那些;杂环基链烯基的链烯基部分包括本文披露的任意链烯基。本领域技术人员还可以理解杂环基可以通过碳-碳键或碳-杂原子键与杂环基链烯基的链烯基部分连接,只要所得基团为化学稳定的。杂环基链烯基包含3-20个碳原子,例如杂环基链烯基的链烯基部分为2-6个碳原子且杂环基部分为1-14个碳原子。

[0067] “杂环基炔基”意旨无环炔基,其中与碳原子键合的氢原子之一,一般为末端或 $sp^3$ 碳原子,还有 $sp$ 碳原子被杂环基基团取代(即杂环基-亚炔基-部分)。杂环基炔基的杂环基部分包括本文所述的任意杂环基,包括描述在 Principles of Modern Heterocyclic Chemistry 中的那些,且杂环基炔基的炔基部分包括本文披露的任意炔基。本领域技术人员还可以理解杂环基可以通过碳-碳键或碳-杂原子键与杂环基炔基的炔基部分连接,只要所得基团为化学稳定的。杂环基炔基包含3-20个碳原子,例如杂环基炔基的炔基部分为2-6个碳原子且杂环基部分为1-14个碳原子。

[0068] “杂芳基”意旨环上具有至少一个杂原子的芳族杂环基。可以在芳族环上包括的合适的杂原子的非限制性实例包括氧,硫和氮。杂芳基环的非限制性实例包括“杂环基”定义中所列的所有那些,包括吡啶基,吡咯基,噁唑基,吡嗪基,异吡嗪基,嘌呤基,呋喃基,噻吩基,苯并呋喃基,苯并苯硫基,咪唑基,咪唑基,噻唑基,异噻唑基,吡唑基,异噻唑基,喹啉基,异喹啉基,哒嗪基,嘧啶基,吡嗪基等。

[0069] “碳环”或“碳环基”意旨具有3-7个碳原子作为单环,7-12个碳原子作为双环和约达20个碳原子作为多环的饱和(即环烷基),部分不饱和(例如环烯基,环烷二烯基等)或芳族环。单环碳环具有3-6个环原子,更一般的是5或6个环原子。双环碳环具有7-12个环原子,例如排列为双环[4,5],[5,5],[5,6]或[6,6]系统;或9或10个环原子,排列为

双环 [5,6] 或 [6,6] 系统或螺-稠合环。单环碳环的非限制性实例包括环丙基,环丁基,环戊基,1-环戊-1-烯基,1-环戊-2-烯基,1-环戊-3-烯基,环己基,1-环己-1-烯基,1-环己-2-烯基,1-环己-3-烯基和苯基。双环碳环的非限制性实例包括萘基。

[0070] “芳基杂烷基”意旨如本文定义的杂烷基,其中氢原子(可以与碳原子或杂原子连接)被如本文定义的芳基取代。芳基可以与杂烷基的碳原子或杂烷基的杂原子键合,只要所得芳基杂烷基提供化学上合适的部分。例如,芳基杂烷基可以具有通式-亚烷基-O-芳基,-亚烷基-O-亚烷基-芳基,-亚烷基-NH-芳基,-亚烷基-NH-亚烷基-芳基,-亚烷基-S-芳基,-亚烷基-S-亚烷基-芳基等。此外,上述通式中的任意亚烷基部分可以进一步被本文定义或列举的任意取代基取代。

[0071] “杂芳基烷基”意旨如本文定义的烷基,其中氢原子被如本文定义的杂芳基取代。杂芳基烷基的非限制性实例包括-CH<sub>2</sub>-吡啶基,-CH<sub>2</sub>-吡咯基,-CH<sub>2</sub>-噁唑基,-CH<sub>2</sub>-呋喃基,-CH<sub>2</sub>-异呋喃基,-CH<sub>2</sub>-噻吩基,-CH<sub>2</sub>-苯并呋喃基,-CH<sub>2</sub>-苯并硫基,-CH<sub>2</sub>-咪唑基,-CH<sub>2</sub>-噻唑基,-CH<sub>2</sub>-异噻唑基,-CH<sub>2</sub>-吡唑基,-CH<sub>2</sub>-异噻唑基,-CH<sub>2</sub>-喹啉基,-CH<sub>2</sub>-异喹啉基,-CH<sub>2</sub>-哒嗪基(pyridazyl),-CH<sub>2</sub>-嘧啶基,-CH<sub>2</sub>-吡嗪基(pyrazyl),-CH(CH<sub>3</sub>)-吡啶基,-CH(CH<sub>3</sub>)-吡咯基,-CH(CH<sub>3</sub>)-噁唑基,-CH(CH<sub>3</sub>)-呋喃基,-CH(CH<sub>3</sub>)-异呋喃基,-CH(CH<sub>3</sub>)-噻吩基,-CH(CH<sub>3</sub>)-苯并呋喃基,-CH(CH<sub>3</sub>)-苯并硫基,-CH(CH<sub>3</sub>)-咪唑基,-CH(CH<sub>3</sub>)-噻唑基,-CH(CH<sub>3</sub>)-异噻唑基,-CH(CH<sub>3</sub>)-吡唑基,-CH(CH<sub>3</sub>)-异噻唑基,-CH(CH<sub>3</sub>)-喹啉基,-CH(CH<sub>3</sub>)-异喹啉基,-CH(CH<sub>3</sub>)-哒嗪基(pyridazyl),-CH(CH<sub>3</sub>)-嘧啶基,-CH(CH<sub>3</sub>)-吡嗪基(pyrazyl)等。

[0072] 涉及式 I 化合物的具体部分的术语“任选取代的”(例如任选取代的芳基)意旨具有 0, 1, 2 或多个取代基的部分。

[0073] “Ac”意旨乙酰基(-C(=O)CH<sub>3</sub>)。

[0074] “Ac<sub>2</sub>O”意旨乙酸酐。

[0075] “DCM”意旨二氯甲烷(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。

[0076] “DIBAL”意旨二异丁基氢化铝。

[0077] “DMAP”意旨二甲基氨基吡啶。

[0078] “EDC”意旨 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺。

[0079] “Et”意旨乙基。

[0080] “EtOAc”意旨乙酸乙酯。

[0081] “HOBt”意旨 N-羟基苯并三唑。

[0082] “Me”意旨甲基(-CH<sub>3</sub>)。

[0083] “MeOH”意旨甲醇。

[0084] “MeCN”意旨乙腈。

[0085] “Pr”意旨丙基。

[0086] “i-Pr”意旨异丙基(-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)。

[0087] “i-PrOH”意旨异丙醇。

[0088] “rt”意旨室温。

[0089] “TFA”意旨三氟乙酸。

[0090] “THF”意旨四氢呋喃。

[0091] 术语“手性”意旨具有不能重叠的镜像的配偶体的特性的分子,而术语“非手性”意旨在其镜像配偶体上可重叠的分子。

[0092] 术语“立体异构体”意旨具有相同化学组成,但在原子或基团的空间排列方面不同的化合物。

[0093] “非对映体”意旨具有两个或多个手性中心且其分子彼此为非镜像的立体异构体。非对映体具有不同的物理特性,例如熔点,沸点,光谱特性和反应性。非对映体的混合物可以在高拆分分析操作,诸如电泳和色谱法中分离。

[0094] “对映体”意旨彼此为不能重叠的镜像的化合物的两种立体异构体。

[0095] 本文所用的立体化学定义和规定一般遵循 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 和 Eliel, E. 和 Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compound (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York。许多有机化合物以旋光形式存在,即它们具有沿平面偏振光平面旋转的能力。在描述旋光活性化合物中,前缀 D 和 L 或 R 和 S 用于表示该分子有关其手性中心的绝对构型。前缀 d 和 l 或 (+) 和 (-) 用于表示该化合物沿平面偏振光平面旋转的标记,其中 (-) 或 l 意旨该化合物为左旋的。以 (+) 或 d 为前缀的化合物为右旋的。就指定的化学结构而言,这些立体异构体相同,除外它们彼此为镜像的情况。具体的立体异构体还可以称作对映体且这类异构体的混合物通常称作对映体混合物。对映体的 50 : 50 混合物称作外消旋混合物或外消旋物,它们可以存在,其中在化学反应或过程中无立体选择性或立体特异性。术语“外消旋 混合物”和“外消旋物”意旨两种无旋光性的对映体种类的等摩尔混合物。

[0096] 保护基

[0097] 在本发明的上下文中,保护基包括前体药物部分和化学保护基。

[0098] 保护基为可得到的,通常已知的和使用的并且任选用于防止在合成操作,即制备本发明化合物的途径或方法过程中与被保护基团的副反应。在很大程度上,关于保护哪一个基团,何时这样做的决定和化学保护基“PG”的性质取决于被保护反应的化学(例如酸性,碱性,氧化性,还原性或其它条件)和指定的合成方向。PG 基团无需相同且一般不同,只要化合物被多个 PG 取代。一般而言,PG 用于保护官能基,诸如羧基,羟基,硫代或氨基且由此防止副反应乃至有利于合成效率。脱保护产生游离脱保护基团的顺序取决于指定的合成方向和遇到的反应条件,并且可以按照本领域技术人员确定的任意顺序进行。

[0099] 可以保护本发明化合物的各种官能基。例如,-OH 基团的保护基(无论是羟基,羧酸,磷酸还是其它官能基)包括“醚-或酯-形成基团”。醚-或酯-形成基团能够在如本文所述的合成方案中起化学保护基的作用。然而,某些羟基和硫代保护基既非醚-,也非酯-形成基团,正如本领域技术人员可以理解的并且包括下述酰胺类。

[0100] 大量羟基保护基和酰胺形成基团和相应的化学裂解反应描述在 Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN0-471-16019-9) (“Greene”) 中。另外参见 Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994), 将这些文献完整地引入本文作为参考。特别是 Chapter 1, Protecting Groups: An Overview, 1-20 页, Chapter 2, Hydroxyl Protecting Groups, 21-94 页, Chapter 3, Diol Protecting Groups,

95-117 页, Chapter 4, Carboxyl Protecting Groups, 118-154 页, Chapter 5, Carbonyl Protecting Groups, 155-184 页。就羧酸, 磷酸, 磷酸酯、磺酸的保护基和其它酸保护基而言, 参见如下文 Greene 所述。这类基团作为实例包括且不限于酯类, 酰胺类, 酰肼类等。

[0101] 醚-和酯-形成保护基

[0102] 酯-形成基团包括:(1) 磷酸酯-形成基团, 诸如磷酸酰胺酯类 (phosphonamidate esters), 硫代磷酸酯类, 磷酸酯类和磷酸双-酰胺化物类 (phosphon-bis-amidates); (2) 羧基酯-形成基团; 和 (3) 硫酯-形成基团, 诸如磺酸酯, 硫酸酯和亚磺酸酯。

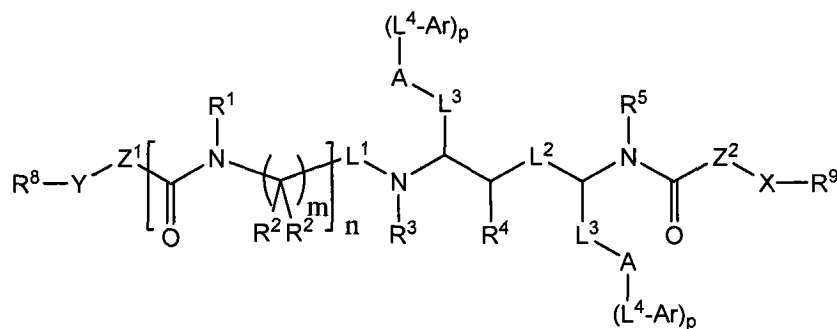
[0103] 本发明化合物的代谢物

[0104] 在本发明范围内还有本文所述化合物的体内代谢产物。这类产物可以例如因给予化合物的氧化, 还原, 水解, 酰胺化, 酯化等, 主要因酶促过程而产生。因此, 本发明包括通过一种方法生产的化合物, 该方法包括使本发明的化合物接触哺乳动物足以产生其代谢产物的时间期限。这类产物一般通过下列步骤来鉴定: 制备放射性标记的本发明 (例如  $C^{14}$  或  $H^3$ ) 化合物, 将其通过非肠道以可检测剂量 (例如大于约 0.5mg/kg) 给予动物, 诸如大鼠, 小鼠, 豚鼠, 猴子或人, 进行足以发生代谢的时间 (一般约 30 秒-30 小时) 并且从尿, 血或其它生物样品中分离其转化产物。易于分离这些产物, 因为它们被标记 (其它产物通过使用能够结合在代谢物中存留的表位的抗体分离)。按照常规方式, 例如通过 MS 或 NMR 分析测定代谢物结构。一般而言, 按照与本领域技术人员众所周知的常规药物代谢研究相同的方式进行代谢物分析。只要转化产物并非在体内额外发现, 那么它们就在用于本发明化合物治疗给药的诊断试验中有益, 即使它们自身无抗感染活性。

[0105] 式 I 的化合物

[0106] 本申请在一个实施方案中提供了如本文所述的式 I 的化合物,

[0107]



[0108] 式 I

[0109] 或其药学上可接受的盐, 溶剂化物和 / 或酯, 其中,

[0110]  $L^1$  选自  $-C(R^6)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-N(R^7)-C(O)-$ , 和  $-O-C(O)-$ ;

[0111]  $L^2$  为共价键,  $-C(R^6)_2-$  或  $-C(O)-$ ;

[0112]  $L^3$  各自独立地为共价键, 亚烷基或取代的亚烷基;

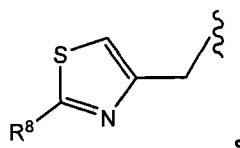
[0113]  $L^4$  各自独立地选自共价键, 亚烷基, 取代的亚烷基,  $-O-$ ,  $-CH_2O-$  和  $-NH-$ ;

[0114] A 各自独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂环基和取代的杂环基,

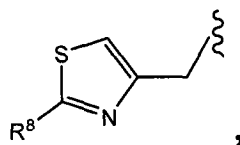
[0115] 条件是当 A 为 H 时, p 为 0;

[0116]  $Z^1$  和  $Z^2$  各自独立地为  $-O-$  或  $-N(R^7)-$ ;

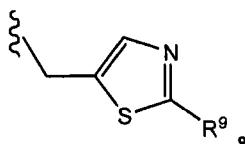
- [0117] Y 和 X 独立地选自杂环基和杂环基烷基；
- [0118] Ar 各自独立地选自芳基, 取代的芳基, 杂芳基和取代的杂芳基；
- [0119]  $R^1$ ,  $R^3$  和  $R^5$  各自独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, 芳基烷基和取代的芳基烷基；
- [0120]  $R^2$  各自独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, 烷氧基烷基, 羟基烷基, 芳基杂烷基, 取代的芳基杂烷基, 芳基烷基, 取代的芳基烷基, 杂环基烷基, 取代的杂环基烷基, 氨基烷基, 取代的氨基烷基, - 亚烷基 -C(O)-OH, - 亚烷基 -C(O)-O 烷基, - 亚烷基 -C(O) 氨基, - 亚烷基 -C(O)- 烷基；
- [0121]  $R^4$  和  $R^6$  独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基和杂烷基；
- [0122]  $R^7$  各自独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, 杂烷基, 碳环基, 取代的碳环基, 杂环基和取代的杂环基；
- [0123]  $R^8$  和  $R^9$  各自为一个或多个取代基, 其独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, 卤素, 芳基, 取代的芳基, 杂环基, 取代的杂环基和 -CN；
- [0124] m 为 1 或 2；
- [0125] n 为 0 或 1；且
- [0126] p 各自独立为 0 或 1。
- [0127] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1。
- [0128] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 0。
- [0129] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且  $L^2$  为 -CH( $R^6$ )-, 其中  $R^6$  选自 H, 烷基, 取代的烷基和杂烷基。
- [0130] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且  $L^2$  为 -CH<sub>2</sub>-。
- [0131] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且  $L^2$  为 -C(O)-。
- [0132] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且 Y 为杂环基烷基。
- [0133] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且 Y- $R^8$  为 -CH<sub>2</sub>-( 取代的杂芳基 )。
- [0134] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且 Y- $R^8$  为
- [0135]



- [0136] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且 Y- $R^8$  为
- [0137]

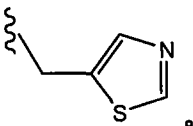


- [0138] 其中  $R^8$  为烷基, 例如 2- 丙基。
- [0139] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且 X 为杂环基烷基。
- [0140] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且 X 为 -CH<sub>2</sub>- 杂芳基。
- [0141] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且 X- $R^9$  为
- [0142]



[0143] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且 X-R<sup>9</sup> 为

[0144]



[0145] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且 Z<sup>1</sup> 为 -N(R<sup>7</sup>)-。

[0146] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且 Z<sup>1</sup> 为 -N(烷基)- 或 -N(碳环基)-。

[0147] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且 Z<sup>1</sup> 为 -N(CH<sub>3</sub>)- 或 -N(环丙基)-。

[0148] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且 Z<sup>1</sup> 为 -NH-。

[0149] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且 A 各自独立为芳基或取代的芳基。

[0150] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且 A 为苯基。

[0151] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且 A 各自为苯基且 p 各自为 0。

[0152] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且 R<sup>2</sup> 为 H, 烷基, 取代的烷基或杂烷基。

[0153] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, n 为 1 且 R<sup>2</sup> 为 2- 丙基, 甲基, -CH<sub>2</sub>-O- 苄基, -CH(CH<sub>3</sub>)(O-t-Bu) 或 -CH(CH<sub>3</sub>)(OH)。

[0154] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, L<sup>1</sup> 为 -C(O)-;

[0155] A 各自独立为芳基, 取代的芳基, 烷基或取代的烷基;

[0156] R<sup>1</sup> 为 H 或烷基;

[0157] R<sup>2</sup> 各自独立为 H, 烷基, 取代的烷基或杂烷基;

[0158] R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 各自为 H;

[0159] R<sup>7</sup> 各自独立为 H, 烷基或碳环基;

[0160] R<sup>8</sup> 为 H 或烷基;

[0161] R<sup>9</sup> 为 H;

[0162] X 和 Y 均为杂环基烷基;

[0163] Z<sup>2</sup> 为 -O-; 且

[0164] p 为 0。

[0165] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, A 各自为苯基;

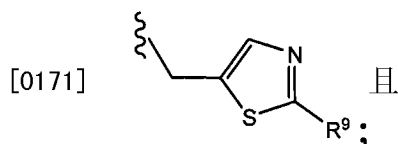
[0166] R<sup>1</sup> 为 H 或 -CH<sub>3</sub>;

[0167] R<sup>2</sup> 各自为 H, 甲基, 乙基, 2- 丙基, -CH<sub>2</sub>-O- 苄基, -CH(CH<sub>3</sub>)-OH 或 -CH(CH<sub>3</sub>)(O-t-Bu);

[0168] R<sup>7</sup> 各自为 H, 甲基或环丙基;

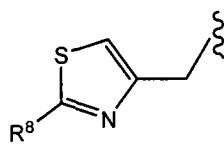
[0169] R<sup>8</sup> 为 H 或 2- 丙基;

[0170] X 为



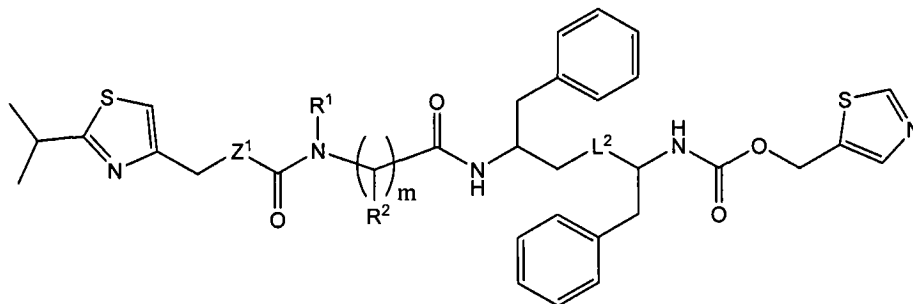
[0172] Y 为

[0173]



[0174] 在另一个实施方案中,式 I 的化合物具有如下通式 IA:

[0175]



[0176] 式 IA。

[0177] 在式 IA 化合物的另一个实施方案中, $Z^1$  为  $-N(R^7)-$ 。在一个具体的实施方案中, $R^7$  为 H。在另一个具体的实施方案中, $R^7$  为烷基,例如本文披露的任意烷基。在另一个具体的实施方案中, $R^7$  为杂烷基,例如本文披露的任意杂烷基。在另一个具体的实施方案中, $R^7$  为取代或未取代的碳环基,其中例如,所述的碳环基为本文披露的任意碳环基。在另一个具体的实施方案中, $R^7$  为取代或未取代的杂环基,其中例如,所述的杂环基为本文披露的任意杂环基。

[0178] 在式 IA 化合物的另一个实施方案中, $Z^1$  为  $-O-$ 。

[0179] 在式 IA 化合物的另一个实施方案中, $L^2$  为  $-C(R^6)_2-$ ,其中  $R^6$  各自为 H。

[0180] 在式 IA 化合物的另一个实施方案中, $L^2$  为  $-C(R^6)_2-$ ,其中  $R^6$  各自独立为 H 或烷基且所述的烷基包括本文披露的任意烷基。

[0181] 在式 IA 化合物的另一个实施方案中, $L^2$  为  $-C(R^6)_2-$ ,其中一个  $R^6$  为 H 且另一个  $R^6$  为烷基,其中所述的烷基包括本文披露的任意烷基。

[0182] 在式 IA 化合物的另一个实施方案中, $m$  为 1 且  $R^2$  为 H。

[0183] 在式 IA 化合物的另一个实施方案中, $m$  为 1 且  $R^2$  为烷基,其中所述的烷基包括本文披露的任意烷基。

[0184] 在式 IA 化合物的另一个实施方案中, $m$  为 1 且  $R^2$  为 i-丙基。

[0185] 在式 IA 化合物的另一个实施方案中, $m$  为 1 且  $R^2$  为 i-丁基。

[0186] 在式 IA 化合物的另一个实施方案中, $m$  为 1 且  $R^2$  为乙基。

[0187] 在式 IA 化合物的另一个实施方案中, $m$  为 1 且  $R^2$  为甲基。

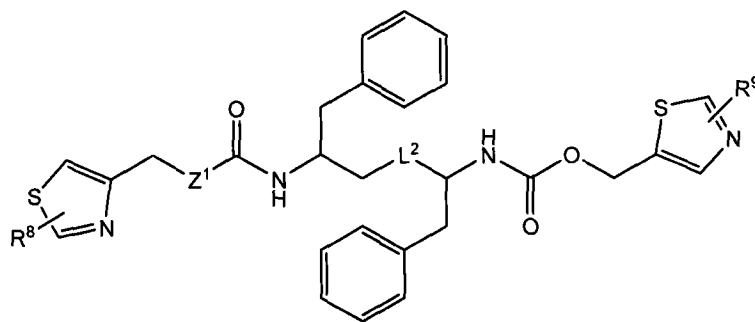
[0188] 在式 IA 化合物的另一个实施方案中, $m$  为 2 且  $R^2$  各自独立地选自 H 和烷基。

[0189] 在式 IA 化合物的另一个实施方案中, $m$  为 2 且  $R^2$  各自为 H。

[0190] 在另一个实施方案中,式 I 的化合物具有如下通式 IB:

[0191]





[0192] 式 IB。

[0193] 在式 IB 化合物的另一个实施方案中,  $Z^1$  为  $-N(R^7)-$ 。在一个具体的实施方案中,  $R^7$  为 H。在另一个具体的实施方案中,  $R^7$  为烷基, 例如本文披露的任意烷基。在另一个具体的实施方案中,  $R^7$  为杂烷基, 例如本文披露的任意杂烷基。在另一个具体的实施方案中,  $R^7$  为取代或未取代的碳环基, 其中, 例如, 所述的碳环基为本文披露的任意碳环基。在另一个具体的实施方案中,  $R^7$  为取代或未取代的杂环基, 其中, 例如, 所述的杂环基为本文披露的任意杂环基。

[0194] 在式 IB 化合物的另一个实施方案中,  $Z^1$  为  $-O-$ 。

[0195] 在式 IB 化合物的另一个实施方案中,  $L^2$  为  $-C(R^6)_2-$ , 其中  $R^6$  各自为 H。

[0196] 在式 IB 化合物的另一个实施方案中,  $L^2$  为  $-C(R^6)_2-$ , 其中  $R^6$  各自独立为 H 或烷基且所述的烷基包括本文披露的任意烷基。

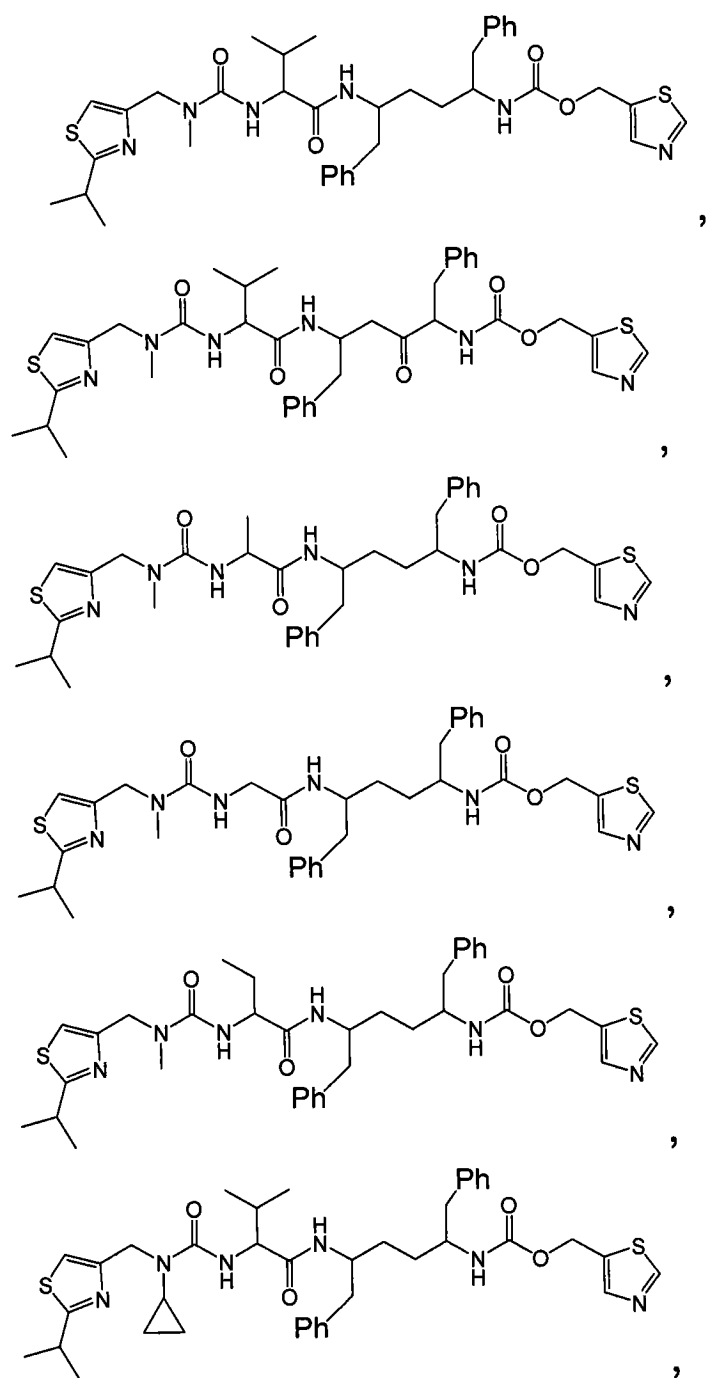
[0197] 在式 IB 化合物的另一个实施方案中,  $L^2$  为  $-C(R^6)_2-$ , 其中一个  $R^6$  为 H 且另一个  $R^6$  为烷基, 其中所述的烷基包括本文披露的任意烷基。

[0198] 在式 IB 化合物的另一个实施方案中,  $R^8$  和  $R^9$  均为 H。

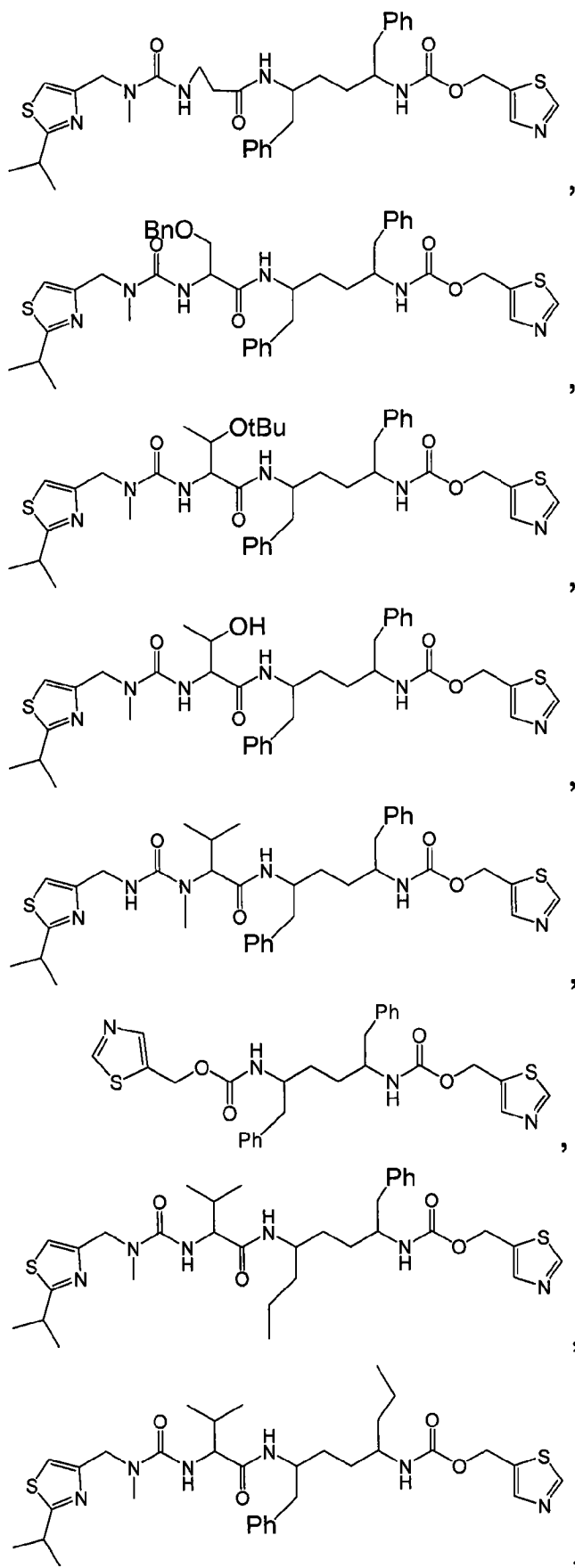
[0199] 在式 IB 化合物的另一个实施方案中,  $R^8$  和  $R^9$  独立地选自 H 和烷基, 其中所述的烷基包括本文披露的任意烷基。

[0200] 在另一个实施方案中, 式 I 的化合物具有如下结构之一:

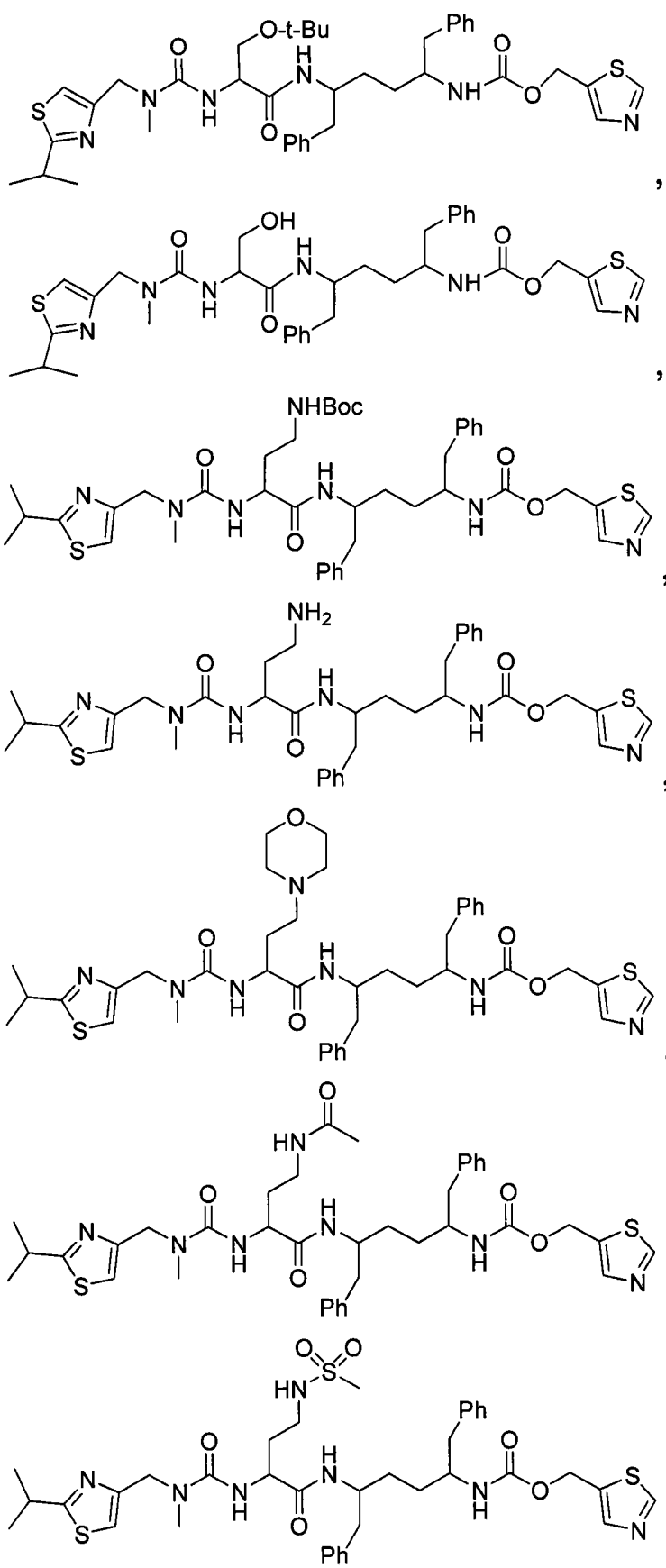
[0201]



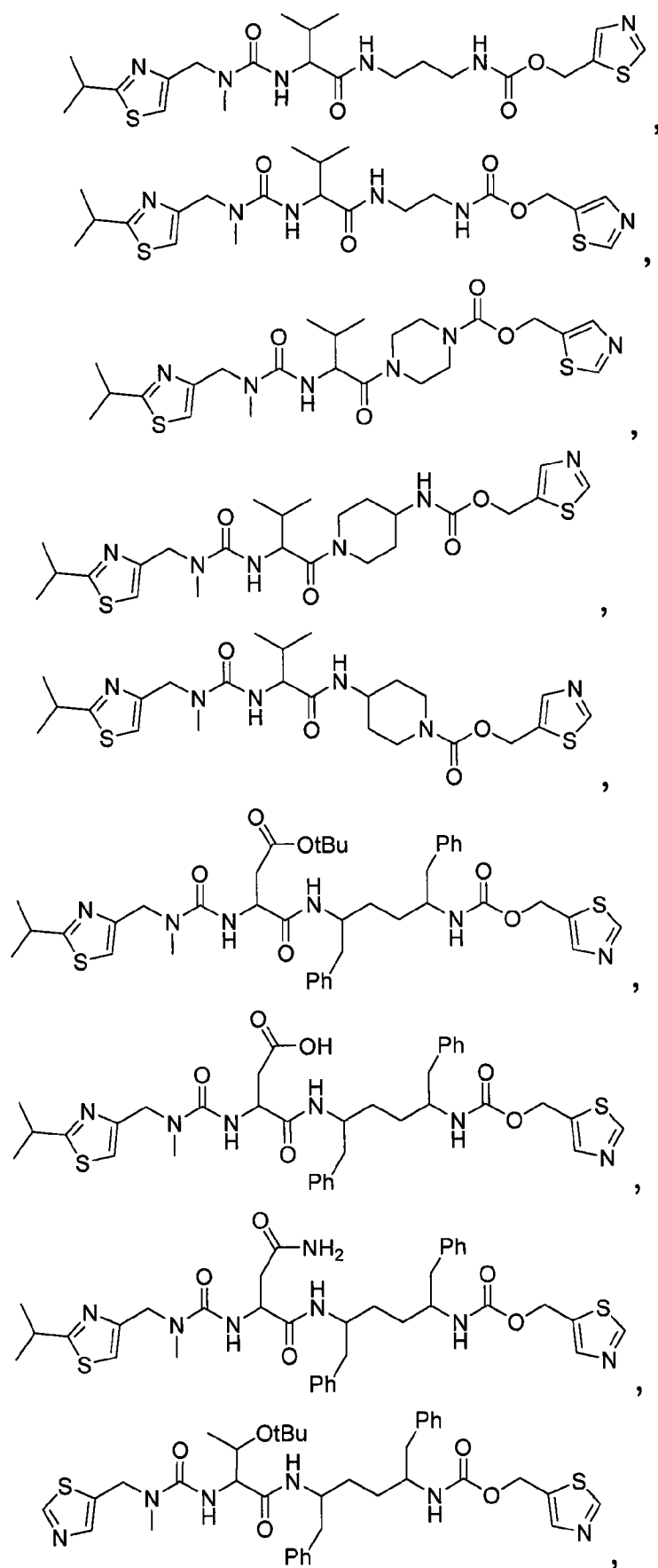
[0202]



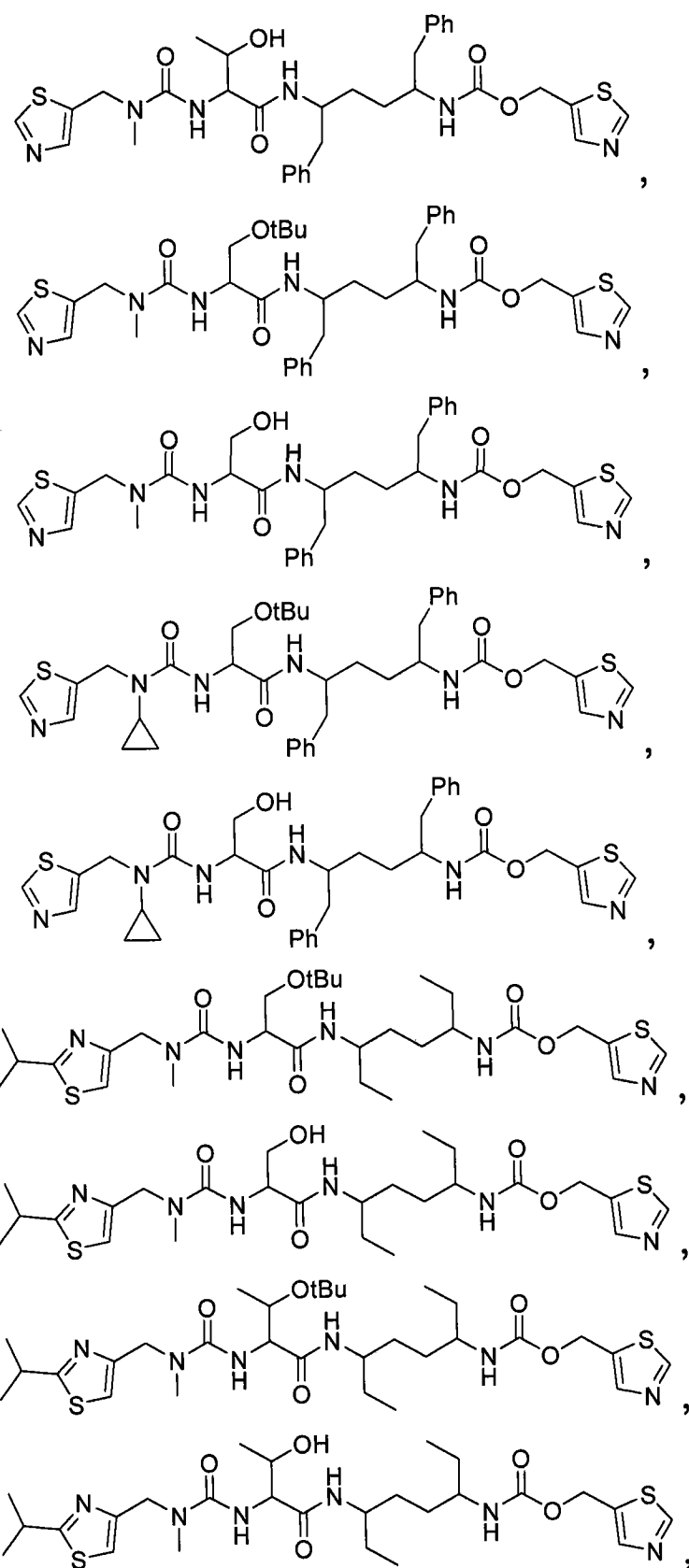
[0203]



[0204]

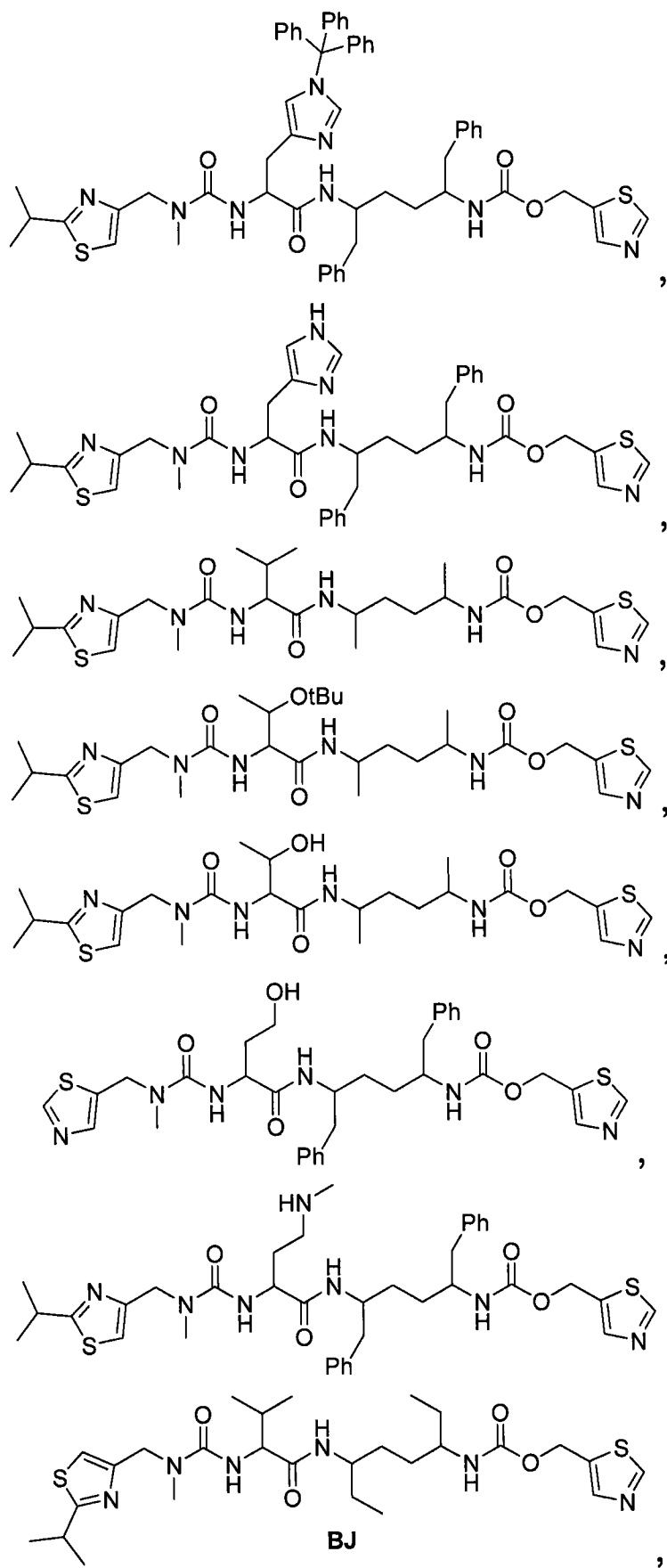


[0205]



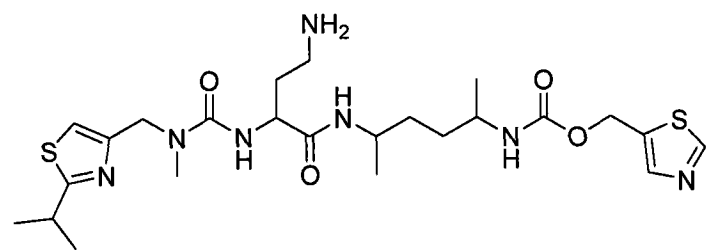
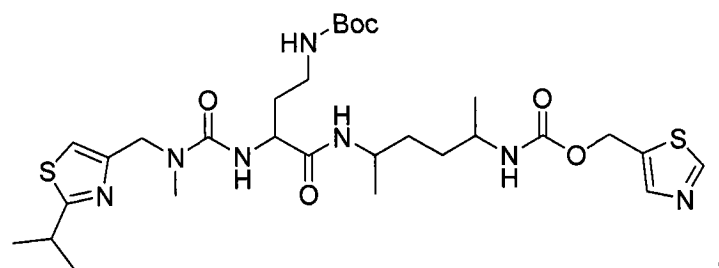
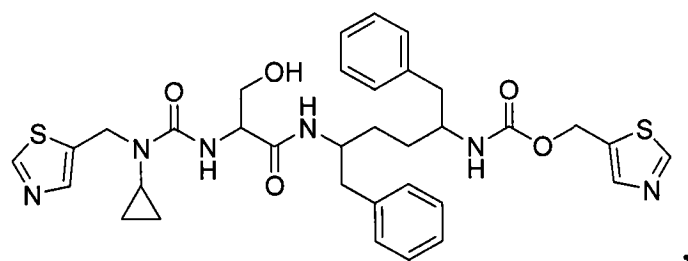
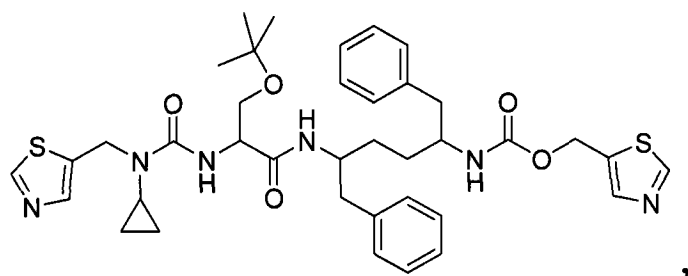
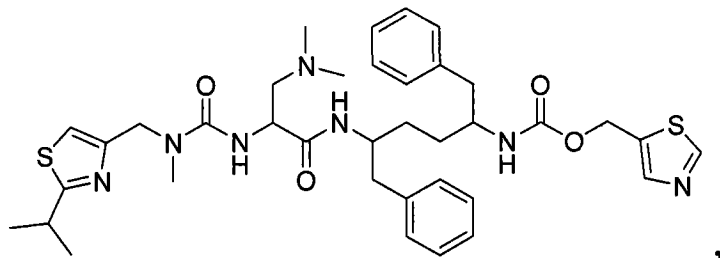
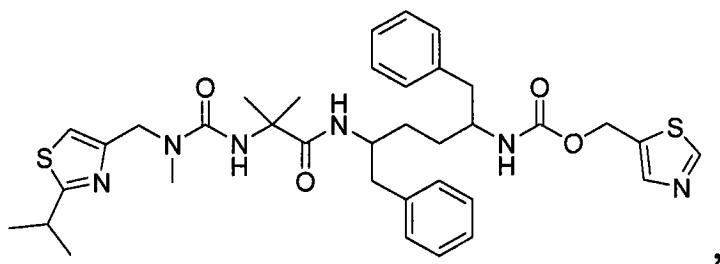
[0206]



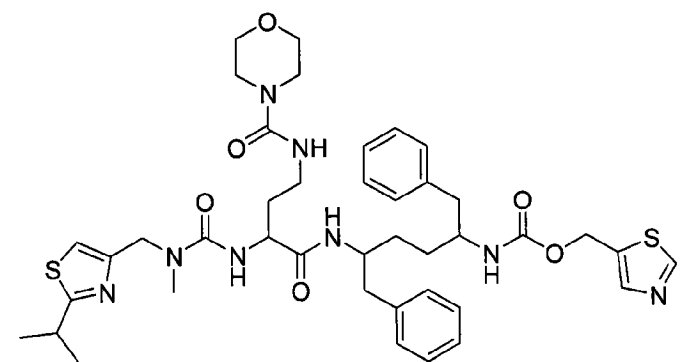
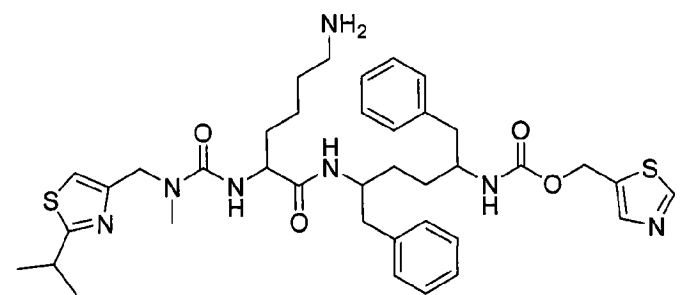
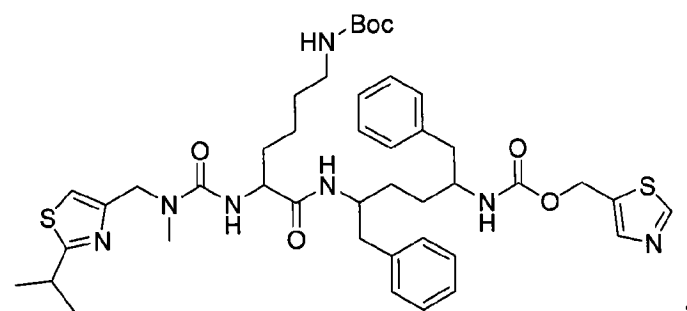
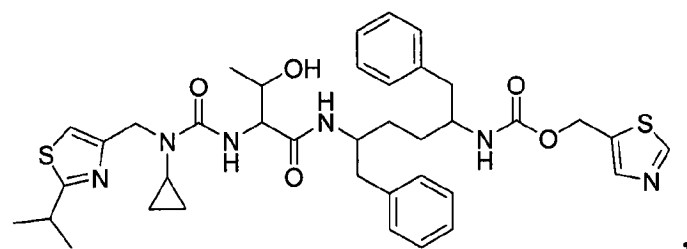
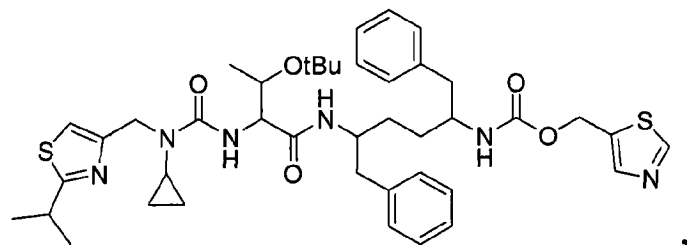
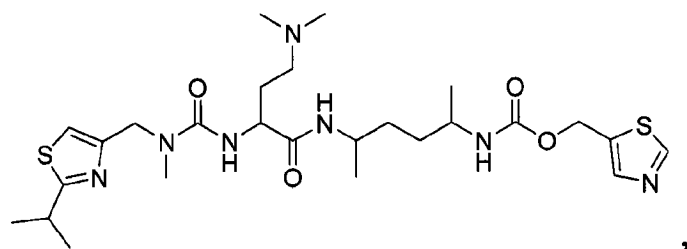


[0208]

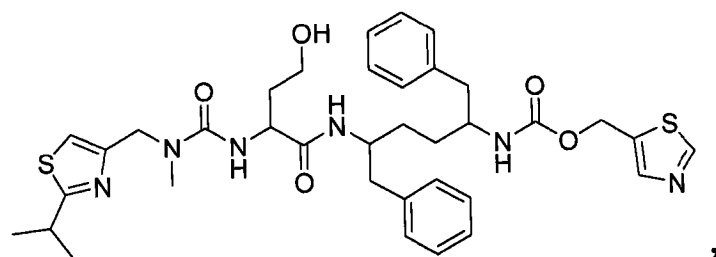
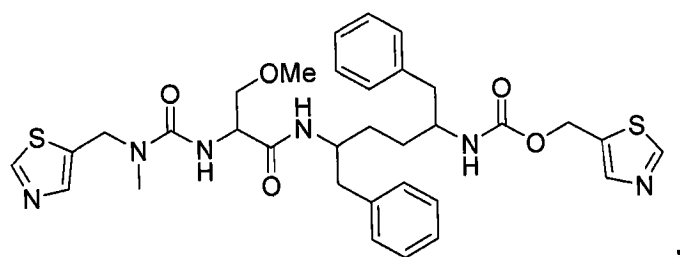
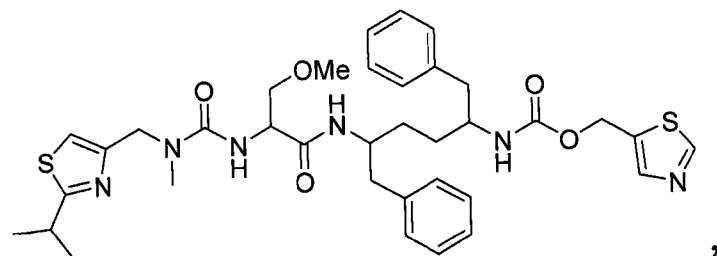
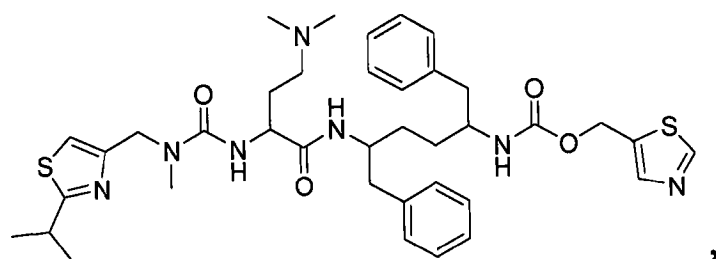
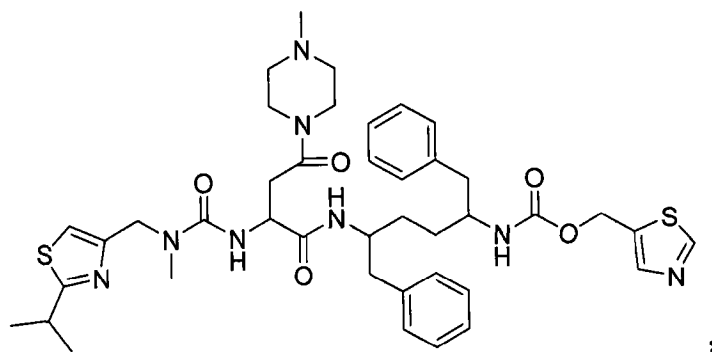
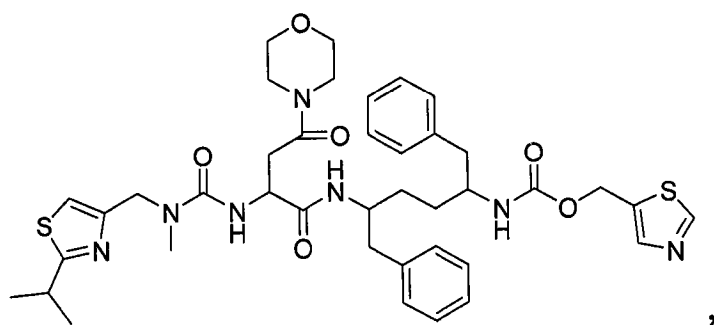




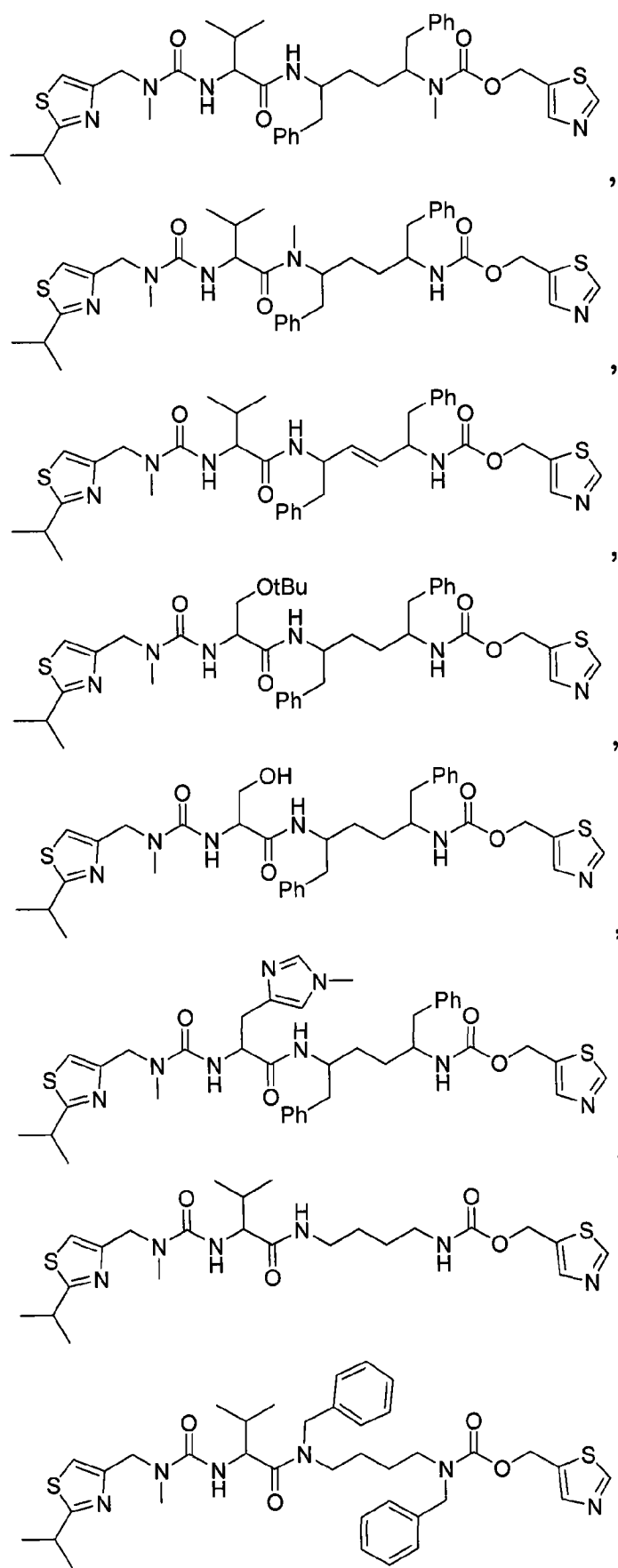
[0209]



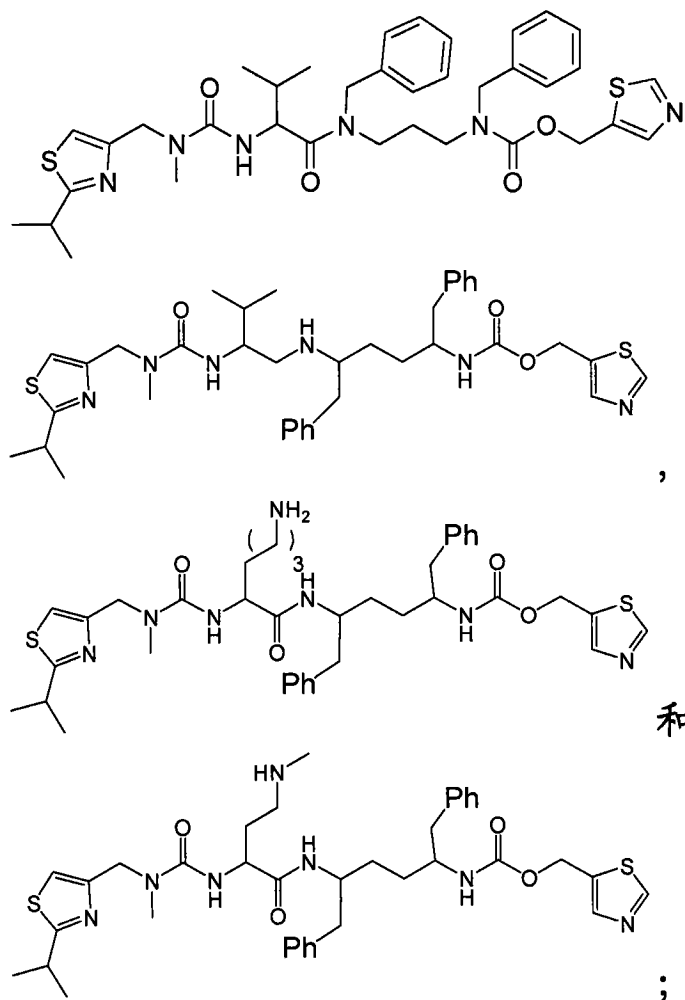
[0210]



[0211]

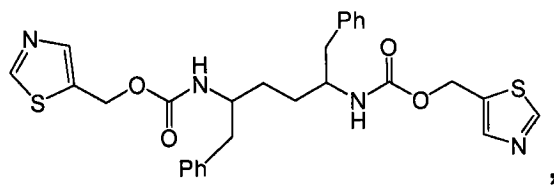


[0212]



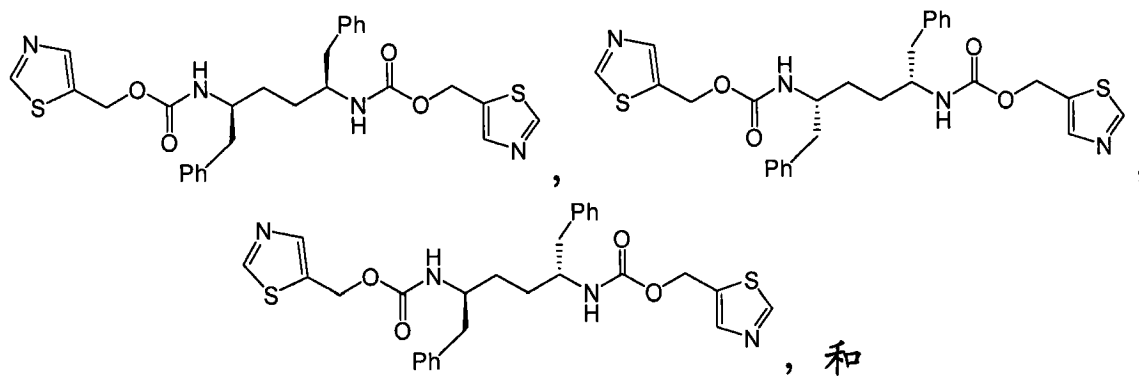
[0213] 包括其立体异构体或立体异构体混合物。本领域技术人员公认本申请化合物的立体异构体或立体异构体混合物包括对映体,非对映体和其它立体异构体。例如,就如下结构而言:

[0214]

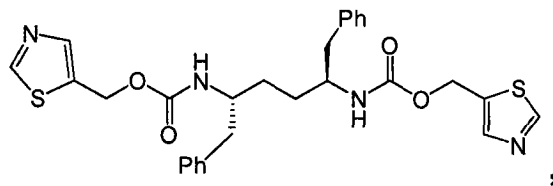


[0215] 预期立体异构体至少包括:

[0216]



[0217]



[0218] 和这些立体异构体的两种或多种混合物。

[0219] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(R^6)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O_2)-$ ,  $-N(R^7)-C(O)-$  或  $-O-C(O)-$ 。当  $L^1$  为  $-C(R^6)_2-$  时,  $R^6$  各自独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基和杂烷基, 其中烷基, 取代的烷基和杂烷基如本文定义和例举。 $-C(R^6)_2-$  的非限制性实例包括  $-CH_2-$ ,  $-CH(\text{烷基})-$ ,  $-CH(\text{取代的烷基})-$ ,  $-CH(\text{杂烷基})-$ ,  $-C(\text{烷基})_2-$ ,  $-C(\text{取代的烷基})_2-$ ,  $-C(\text{杂烷基})_2-$ ,  $-C(\text{烷基})(\text{取代的烷基})-$ ,  $-C(\text{杂烷基})(\text{取代的烷基})-$  和  $-C(\text{烷基})(\text{杂烷基})-$ , 其中烷基, 取代的烷基和杂烷基如本文定义和例举。当  $L^1$  为  $-N(R^7)-C(O)-$  时,  $R^7$  为 H, 烷基, 取代的烷基, 杂烷基, 碳环基, 取代的碳环基, 杂环基或取代的杂环基, 其中烷基, 取代的烷基, 杂烷基, 碳环基, 取代的碳环基, 杂环基或取代的杂环基如本文定义和例举。

[0220] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^2$  为  $-C(R^6)_2-$  或  $-C(O)-$ 。当  $L^2$  为  $-C(R^6)_2-$  时,  $R^6$  各自独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基或杂烷基, 其中烷基, 取代的烷基或杂烷基各自可以包括本文定义或披露的任意烷基, 取代的烷基或杂烷基。 $-C(R^6)_2-$  的非限制性实例包括  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-CH(-CH_2CH_3)-$ ,  $-CH(-CH_2CH_2CH_3)-$ ,  $-CH(-CH(CH_3)_2)-$ ,  $-CH(-CH_2CH_2CH_2CH_3)-$ ,  $-CH(-CH_2CH(CH_3)_2)-$ ,  $-CH(-CH(CH_3)CH_2CH_3)-$ ,  $-CH(-C(CH_3)_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH(OCH_3)-$ ,  $-CH(CH_2OH)-$ ,  $-CH(CH_2CH_2OH)-$  等。

[0221] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^3$  各自独立为共价键, 亚烷基或取代的亚烷基。当任意的  $L^3$  为亚烷基时, 亚烷基的非限制性实例包括本文定义或披露的任意亚烷基。当任意的  $L^3$  为取代的亚烷基时, 取代的亚烷基的非限制性实例包括本文定义或披露的任意取代的亚烷基。例如, 取代的亚烷基包括被一个或多个  $-OH$  取代的亚烷基, 被一个或多个醚基取代的亚烷基, 例如  $-O-Bn$  基团, 被一个或多个卤素取代的亚烷基或被两个或多个取代基 (例如  $-OH$  和卤素, 卤素和醚等) 的组合取代的亚烷基。

[0222] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^3$  各自相同, 即  $L^3$  各自为相同的亚烷基或取代的亚烷基。

[0223] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^3$  各自不同, 即一个  $L^3$  为亚烷基且另一个  $L^3$  为取代的亚烷基, 一个  $L^3$  为亚烷基且另一个  $L^3$  为不同的亚烷基或一个  $L^3$  为取代的亚烷基且另一个  $L^3$  为不同的取代的亚烷基。

[0224] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^4$  各自独立地选自共价键, 亚烷基, 取代的亚烷基,  $-O-$ ,  $-CH_2-O-$  和  $-NH-$ 。当  $L^4$  为亚烷基时, 所述的亚烷基包括本文定义或例举的任意亚烷基。当  $L^4$  为取代的亚烷基时, 所述的取代基包括本文定义或例举的任意亚烷基, 其被如本文定义的一个或多个取代基取代。

[0225] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^4$  基团均相同, 即  $L^4$  均为共价键, 均为  $-O-$ , 均为  $-CH_2-O-$  (其中  $CH_2$  基团与式 I 的 “A” 部分或 “Ar” 部分连接), 均为取代或未取代的亚烷基或均为  $-NH-$ 。

[0226] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^4$  各自不同。例如, 一个  $L^4$  为共价键且另一个

$L^4$  为  $-O-$ ，一个  $L^4$  为共价键且另一个  $L^4$  为  $-CH_2-O-$ （其中  $CH_2$  基团与式 I 的“A”部分或“Ar”部分连接），一个  $L^4$  为共价键且另一个  $L^4$  为  $-NH-$ ，一个  $L^4$  为  $-O-$  且另一个  $L^4$  为  $-CH_2-O-$ （其中  $CH_2$  基团与式 I 的“A”部分或“Ar”部分连接），一个  $L^4$  为  $-O-$  且另一个  $L^4$  为  $-NH-$ ，一个  $L^4$  为  $-CH_2-O-$ （其中  $CH_2$  基团与式 I 的“A”部分或“Ar”部分连接）且另一个  $L^4$  为  $-NH-$ ，一个  $L^4$  为共价键且另一个  $L^4$  为取代或未取代的亚烷基，一个  $L^4$  为取代的亚烷基且另一个  $L^4$  为未取代的亚烷基，一个  $L^4$  为取代或未取代的烯且另一个  $L^4$  为  $-O-$ ，一个  $L^4$  为取代或未取代的亚烷基且另一个  $L^4$  为  $-CH_2-O-$ （其中  $CH_2$  基团与式 I 的“A”部分或“Ar”部分连接）或一个  $L^4$  为取代或未取代的亚烷基且另一个  $L^4$  为  $-NH-$ 。

[0227] 在式 I 化合物的另一个实施方案中，A 各自独立为 H，烷基，取代的烷基，芳基，取代的芳基，杂环基或取代的杂环基，条件是当 A 为 H 时，p 为 0。当任意的 A 为烷基时，所述的烷基包括本文定义或例举的任意烷基。当任意的 A 为取代的烷基时，所述的烷基包括本文定义或例举的任意烷基，其被一个或多个本文定义或例举的任意取代基取代。当任意的 A 为芳基时，所述的芳基包括本文定义或例举的任意芳基。当任意的 A 为取代的芳基时，所述的芳基包括本文定义或例举的任意芳基，其被一个或多个本文定义或例举的任意取代基取代。当任意的 A 为杂环基时，所述的杂环基包括本文定义或例举的任意杂环基。当任意的 A 为取代的杂环基时，所述的杂环基为包括本文定义或例举的任意杂环基，其被一个或多个本文定义或例举的任意取代基取代。

[0228] 在式 I 化合物的另一个实施方案中，A 各自为 H 且 p 各自为 0。

[0229] 在式 I 化合物的另一个实施方案中，A 各自为取代或未取代的烷基，其中烷基为本文定义或例举的任意烷基，并且如果存在，那么所述烷基上的取代基包括本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种。

[0230] 在式 I 化合物的另一个实施方案中，A 各自为取代或未取代的芳基，其中芳基为本文定义或例举的任意芳基，并且如果存在，那么所述芳基上的取代基包括本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种。在一个具体的实施方案中，A 为苯基。

[0231] 在式 I 化合物的另一个实施方案中，A 各自为取代或未取代的杂环基，其中杂环基为本文定义或例举的任意杂环基，并且如果存在，那么所述杂环基上的取代基包括本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种。

[0232] 在式 I 化合物的另一个实施方案中，一个 A 为 H 且另一个 A 为取代或未取代的烷基，其中烷基为本文定义或例举的任意烷基，并且如果存在，那么所述烷基上的取代基包括本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种。

[0233] 在式 I 化合物的另一个实施方案中，一个 A 为 H 且另一个 A 为取代或未取代的芳基，其中芳基为本文定义或例举的任意芳基，并且所述芳基上的取代基包括本文定义和例举的任意取代基。在一个具体的实施方案中，一个 A 为苯基。

[0234] 在式 I 化合物的另一个实施方案中，一个 A 为 H 且另一个 A 为取代或未取代的杂环基，其中杂环基为本文定义或例举的任意杂环基，并且如果存在，那么所述杂环基上的取代基包括本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种。

[0235] 在式 I 化合物的另一个实施方案中，一个 A 为取代或未取代的烷基且另一个 A 为取代或未取代的芳基，其中烷基和芳基为本文定义或例举的任意烷基或芳基，并且如果存在，那么所述烷基或芳基上的取代基包括本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种。

[0236] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, 一个 A 为取代或未取代的烷基且另一个 A 为取代或未取代的杂环基, 其中烷基和杂环基为本文定义或例举的任意烷基或杂环基, 并且如果存在, 那么所述烷基或杂环基上的取代基包括本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种。

[0237] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, 一个 A 为取代或未取代的芳基且另一个 A 为取代或未取代的杂环基, 其中芳基和杂环基为本文定义或例举的任意芳基或杂环基, 并且如果存在, 那么所述芳基或杂环基上的取代基包括本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种。

[0238] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $Z^1$  为  $-O-$  或  $-N(R^7)-$ 。当  $Z^1$  为  $-N(R^7)-$  时,  $R^7$  为 H, 烷基, 取代的烷基, 杂烷基, 碳环基, 取代的碳环基, 杂环基或取代的杂环基, 其中烷基, 取代的烷基, 杂烷基, 碳环基, 取代的碳环基, 杂环基或取代的杂环基为本文定义或例举的任意烷基, 取代的烷基, 杂烷基, 碳环基, 取代的碳环基, 杂环基或取代的杂环基。

[0239] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $Z^2$  为  $-O-$  或  $-N(R^7)-$ 。当  $Z^2$  为  $-N(R^7)-$  时,  $R^7$  为 H, 烷基, 取代的烷基, 杂烷基, 碳环基, 取代的碳环基, 杂环基或取代的杂环基, 其中烷基, 取代的烷基, 杂烷基, 碳环基, 取代的碳环基, 杂环基或取代的杂环基为本文定义或例举的任意烷基, 取代的烷基, 杂烷基, 碳环基, 取代的碳环基, 杂环基或取代的杂环基。

[0240] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $Z^1$  和  $Z^2$  相同, 例如  $Z^1$  和  $Z^2$  均为  $-O-$  或  $Z^1$  和  $Z^2$  均为  $-N(R^7)-$ , 其中  $R^7$  为 H, 烷基, 取代的烷基, 杂烷基, 碳环基, 取代的碳环基, 杂环基或取代的杂环基, 其中烷基, 取代的烷基, 杂烷基, 碳环基, 取代的碳环基, 杂环基或取代的杂环基为本文定义或为典型的任意烷基, 取代的烷基, 杂烷基, 碳环基, 取代的碳环基, 杂环基或取代的杂环基。

[0241] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $Z^1$  和  $Z^2$  不同, 例如  $Z^1$  为  $-O-$  和  $Z^2$  为  $-N(R^7)-$ ,  $Z^1$  为  $-N(R^7)-$  且  $Z^2$  为  $-O-$  或  $Z^1$  和  $Z^2$  均为  $-N(R^7)-$ , 但在  $Z^1$  中,  $R^7$  与  $Z^2$  中的  $R^7$  不同。当  $Z^2$  的  $Z^1$  为  $-N(R^7)-$  时,  $R^7$  为 H, 烷基, 取代的烷基, 杂烷基, 碳环基, 取代的碳环基, 杂环基或取代的杂环基, 其中烷基, 取代的烷基, 杂烷基, 碳环基, 取代的碳环基, 杂环基或取代的杂环基为本文定义或例举的任意烷基, 取代的烷基, 杂烷基, 碳环基, 取代的碳环基, 杂环基或取代的杂环基。

[0242] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, Y 为杂环基或杂环基烷基, 其中杂环基和杂环基烷基为本文定义或例举的任意杂环基或杂环基烷基。在一个具体的实施方案中, Y 为杂环基烷基, 例如噻唑基甲基 ( $-\text{CH}_2-$  噻唑基)。

[0243] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, X 为杂环基或杂环基烷基, 其中杂环基和杂环基烷基为本文定义或例举的任意杂环基或杂环基烷基。在一个具体的实施方案中, X 为杂环基烷基, 例如噻唑基甲基。

[0244] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, X 和 Y 不同, 例如 X 和 Y 为不同的杂环基, X 和 Y 为不同的杂环基烷基, X 为杂环基且 Y 为杂环基烷基或 X 为杂环基烷基且 Y 为杂环基, 其中杂环基和杂环基烷基为本文定义或例举的任意杂环基或杂环基烷基。

[0245] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, X 和 Y 相同。在一个具体的实施方案中, X 和 Y 均为杂环基烷基, 例如噻唑基甲基。

[0246] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, Ar 各自为芳基, 取代的芳基, 杂芳基或取代的



杂芳基,其中芳基或杂芳基为本文定义或例举的任意芳基或杂芳基,并且如果存在,那么芳基或杂芳基上的取代基包括本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种。

[0247] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,Ar 各自相同,例如 Ar 各自为芳基,诸如苯基。

[0248] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,Ar 各自不同,例如一个 Ar 为取代或未取代的芳基且另一个 Ar 为取代或未取代的杂芳基,Ar 各自为不同的取代或未取代的芳基或 Ar 各自为不同的取代或未取代的杂芳基,其中芳基和杂芳基为本文定义或例举的任意芳基或杂芳基,并且如果存在,那么芳基或杂芳基上的取代基包括本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种。

[0249] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, $R^1$ ,  $R^3$  和  $R^5$  各自独立为 H, 烷基或取代的烷基,其中烷基和取代的烷基包括本文定义或披露的任意烷基或取代的烷基。

[0250] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, $R^1$ ,  $R^3$  和  $R^5$  各自相同。在一个具体的实施方案中  $R^1$ ,  $R^3$  和  $R^5$  各自为 H。在另一个具体的实施方案中  $R^1$ ,  $R^3$  和  $R^5$  各自为烷基,例如本文定义或披露的烷基之一。

[0251] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, $R^1$ ,  $R^3$  和  $R^5$  各自不同。

[0252] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, $R^1$ ,  $R^3$  和  $R^5$  中之一与另外两个基团不同。

[0253] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,n 和 m 均为 1 且各自  $R^2$  各自独立为 H, 烷基, 取代的烷基, 芳基杂烷基, 芳基烷基或杂环基烷基, 其中烷基, 取代的烷基, 芳基杂烷基, 芳基烷基或杂环基烷基为本文定义或披露的任意烷基, 取代的烷基, 芳基杂烷基, 芳基烷基或杂环基烷基。

[0254] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,n 和 m 均为 1 且  $R^2$  为 H。

[0255] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,n 为 1, m 为 2 且  $R^2$  为 H。

[0256] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,n 和 m 均为 1 且至少一个  $R^2$  为烷基。在一个具体的实施方案中,至少一个  $R^2$  为甲基。在另一个具体的实施方案中,至少一个  $R^2$  为乙基。在另一个具体的实施方案中,至少一个  $R^2$  为 i-丙基。在另一个具体的实施方案中,至少一个  $R^2$  为 t-丁基。在另一个具体的实施方案中,一个  $R^2$  为 H 且另一个  $R^2$  为甲基。在另一个具体的实施方案中,一个  $R^2$  为 H 且另一个  $R^2$  为乙基。在另一个具体的实施方案中,一个  $R^2$  为 H 且另一个  $R^2$  为 i-丙基。在另一个具体的实施方案中,一个  $R^2$  为 H 且另一个  $R^2$  为 t-丁基。

[0257] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,n 和 m 均为 1 且  $R^2$  为取代的烷基。在一个具体的实施方案中,至少一个  $R^2$  为  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$  或  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}(\text{t-Bu})$ 。

[0258] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,n 和 m 均为 1 且至少一个  $R^2$  为芳基杂烷基。在具体的实施方案中,n 和 m 均为 1 且至少一个  $R^2$  选自 H, 甲基, 乙基, 苄基  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ , i-丙基,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OBn}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{tBu}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OtBu}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{P}$  (其中 P 为保护基,诸如 Boc, Ac, 甲磺酰基等),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  吗啉,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$  和  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 。

[0259] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,n 和 m 均为 1 且至少一个  $R^2$  为芳基杂烷基。在具体的实施方案中,n 和 m 均为 1, 一个  $R^2$  为 H 且一个  $R^2$  选自 H, 甲基, 乙基, 苄基  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ , i-丙基,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OBn}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{tBu}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OtBu}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-\text{P}$  (其中 P 为保护基,诸如 Boc, Ac, 甲磺酰基等),  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  吗啉,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$

OtBu 和  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 。

[0260] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $\text{R}^4$  为 H, 烷基, 取代的烷基和杂烷基, 其中烷基, 取代的烷基和杂烷基为本文定义或披露的任意烷基, 取代的烷基或杂烷基。在一个具体的实施方案中,  $\text{R}^4$  为 H。

[0261] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $\text{R}^6$  为 H, 烷基, 取代的烷基和杂烷基, 其中烷基, 取代的烷基和杂烷基为本文定义或披露的任意烷基, 取代的烷基或杂烷基。在一个具体的实施方案中,  $\text{R}^6$  为 H。

[0262] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  各自为一个或多个取代基, 其独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, 卤素, 芳基, 取代的芳基, 杂环基, 取代的杂环基和  $-\text{CN}$ , 其中当  $\text{R}^8$  或  $\text{R}^9$  为烷基, 取代的烷基, 卤素, 芳基, 取代的芳基, 杂环基或取代的杂环基时, 所述的烷基, 取代的烷基, 卤素, 芳基, 取代的芳基, 杂环基或取代的杂环基为本文定义或披露的任意这类基团。

[0263] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  相同。在一个具体的实施方案中,  $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  均为 H。

[0264] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $\text{R}^8$  和  $\text{R}^9$  不同。在一个具体的实施方案中,  $\text{R}^8$  为烷基和  $\text{R}^9$  为 H。在另一个具体的实施方案中,  $\text{R}^8$  为 i- 丙基和  $\text{R}^9$  为 H,

[0265] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-\text{L}^3-\text{A}-(\text{L}^4-\text{Ar})_p$  部分中的至少一个为亚烷基-芳基, 其中所述的亚烷基和芳基部分为本文定义或例举的任意亚烷基和芳基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0266] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-\text{L}^3-\text{A}-(\text{L}^4-\text{Ar})_p$  部分中的至少一个为亚烷基-芳基-亚烷基-芳基, 其中所述的亚烷基和芳基部分为本文定义或例举的任意亚烷基和芳基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0267] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-\text{L}^3-\text{A}-(\text{L}^4-\text{Ar})_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基-芳基-亚烷基-杂芳基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂芳基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂芳基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂芳基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0268] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-\text{L}^3-\text{A}-(\text{L}^4-\text{Ar})_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基-杂芳基-亚烷基-杂芳基, 其中所述的亚烷基和杂芳基部分为本文定义或例举的任意亚烷基和杂芳基部分, 其任选在亚烷基和 / 或杂芳基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0269] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-\text{L}^3-\text{A}-(\text{L}^4-\text{Ar})_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基-杂芳基-亚烷基-芳基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂芳基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂芳基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂芳基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0270] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-\text{L}^3-\text{A}-(\text{L}^4-\text{Ar})_p$  部分中的至少一个为亚烷基-芳基-芳基, 其中所述的亚烷基和芳基部分为本文定义或例举的任意亚烷基和芳基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0271] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-\text{L}^3-\text{A}-(\text{L}^4-\text{Ar})_p$  部分中的至少一个为亚烷

基-芳基-O-芳基,其中所述的亚烷基和芳基部分为本文定义或例举的任意亚烷基和芳基部分,其任选在亚烷基和/或芳基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0272] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为亚烷基-芳基- $CH_2$ -O-芳基,其中所述的亚烷基和芳基部分为本文定义或例举的任意亚烷基和芳基部分,其任选在亚烷基和/或芳基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0273] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为亚烷基-芳基- $OCH_2$ -芳基,其中所述的亚烷基和芳基部分为本文定义或例举的任意亚烷基和芳基部分,其任选在亚烷基和/或芳基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0274] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为亚烷基-芳基-NH-芳基,其中所述的亚烷基和芳基部分为本文定义或例举的任意亚烷基和芳基部分,其任选在亚烷基和/或芳基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0275] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为亚烷基-芳基-杂环基,其中所述的亚烷基,芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基、芳基和杂环基部分,其任选在亚烷基和/或芳基和/或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0276] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为-亚烷基-芳基-O-杂环基,其中所述的亚烷基,芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基和芳基部分,其任选在亚烷基和/或芳基和/或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0277] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为-亚烷基-芳基- $CH_2$ -O-杂环基,其中所述的亚烷基,芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基,芳基和杂环基部分,其任选在亚烷基和/或芳基和/或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0278] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为-亚烷基-芳基- $OCH_2$ -杂环基,其中所述的亚烷基,芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基,芳基和杂环基部分,其任选在亚烷基和/或芳基和/或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0279] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为-亚烷基-芳基-NH-杂环基,其中所述的亚烷基,芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基,芳基和杂环基部分,其任选在亚烷基和/或芳基和/或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0280] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为亚烷基-杂环基-芳基-,其中所述的亚烷基,芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基,芳基和杂环基部分,其任选在亚烷基和/或芳基和/或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0281] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂环基 -O- 芳基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0282] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂环基 -CH<sub>2</sub>-O- 芳基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0283] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂环基 -OCH<sub>2</sub>- 芳基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0284] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂环基 -NH- 芳基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0285] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂环基 - 杂环基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0286] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂环基 -O- 杂环基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0287] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂环基 -CH<sub>2</sub>-O- 杂环基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0288] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂环基 -OCH<sub>2</sub>- 杂环基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0289] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂环基 -NH- 杂环基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0290] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为亚烷基 - 芳基 - 杂芳基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任

意取代基中的一种或多种取代。

[0291] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 芳基 -O- 杂芳基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0292] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 芳基 -CH<sub>2</sub>-O- 杂芳基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0293] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 芳基 -OCH<sub>2</sub>- 杂芳基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0294] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 芳基 -NH- 杂芳基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0295] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为亚烷基 - 杂芳基 - 芳基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0296] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂芳基 -O- 芳基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0297] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂芳基 -CH<sub>2</sub>-O- 芳基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0298] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂芳基 -OCH<sub>2</sub>- 芳基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0299] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂芳基 -NH- 芳基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基, 芳基和杂环基部分, 其任选在亚烷基和 / 或芳基和 / 或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0300] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂环基 - 杂芳基, 其中所述的亚烷基, 芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基

基,芳基和杂环基部分,其任选在亚烷基和/或芳基和/或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0301] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂环基 -O- 杂芳基,其中所述的亚烷基,芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基,芳基和杂环基部分,其任选在亚烷基和/或芳基和/或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0302] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂环基  $-CH_2-O-$  杂芳基,其中所述的亚烷基,芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基,芳基和杂环基部分,其任选在亚烷基和/或芳基和/或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0303] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂芳基  $-OCH_2-$  杂芳基,其中所述的亚烷基,芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基,芳基和杂环基部分,其任选在亚烷基和/或芳基和/或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0304] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为 - 亚烷基 - 杂芳基  $-NH-$  杂芳基,其中所述的亚烷基,芳基和杂环基部分为本文定义或例举的任意亚烷基,芳基和杂环基部分,其任选在亚烷基和/或芳基和/或杂环基上被本文定义或例举的任意取代基中的一种或多种取代。

[0305] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分中的至少一个为烷基。

[0306] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分均为烷基,其中所述的烷基相同或不同。

[0307] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分均为  $-CH_2-$  苯基且 X 和 Y 均为  $-CH_2-$  杂环基。

[0308] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分均为  $-CH_2-$  苯基且 Y 为  $-CH_2-$  杂环基。

[0309] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分均为  $-CH_2-$  苯基且 X 为  $-CH_2-$  杂环基。

[0310] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分均为  $-CH_2-$  苯基且 Y 为  $-CH_2-$  噻唑基。

[0311] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分均为  $-CH_2-$  苯基且 X 为  $-CH_2-$  噻唑基。

[0312] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分均为  $-CH_2-$  苯基且 X 和 Y 均为  $-CH_2-$  噻唑基。

[0313] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分均为  $-CH_2-$  苯基, X 和 Y 均为  $-CH_2-$  噻唑基和 n 和 m 均为 1。

[0314] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分均为  $-CH_2-$  苯基, X 和 Y 均为  $-CH_2-$  噻唑基, n 和 m 均为 1 且至少一个  $R^2$  为  $C_1-C_6$  烷基。

[0315] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分均为  $-CH_2-$  苯基, X 和 Y 均为  $-CH_2-$  噻唑基, n 和 m 均为 1 且至少一个  $R^2$  为  $C_1-C_6$  羟基烷基。

[0316] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分均为  $-CH_2-$  苯基, X 和 Y 均为  $-CH_2-$  噻唑基, n 和 m 均为 1 且至少一个  $R^2$  为  $C_2-C_{10}$  烷氧基烷基。

[0317] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分均为  $-CH_2-$  苯基, X 和 Y 均为  $-CH_2-$  噻唑基, n 和 m 均为 1 且至少一个  $R^2$  为  $C_7-C_{14}$  芳基烷氧基烷基。

[0318] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分均为  $-CH_2-$  苯基, X 和 Y 均为  $-CH_2-$  噻唑基, n 和 m 均为 1 且至少一个  $R^2$  为  $C_1-C_6$  氨基烷基。

[0319] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分均为  $-CH_2-$  苯基, X 和 Y 均为  $-CH_2-$  噻唑基, n 和 m 均为 1 且至少一个  $R^2$  为在含有选自酰基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, 杂环基酰基和苄基的胺保护基的氮上被取代的  $C_1-C_6$  氨基烷基。

[0320] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分均为  $-CH_2-$  苯基, X 和 Y 均为  $-CH_2-$  噻唑基, n 和 m 均为 1 且至少一个  $R^2$  为取代或未取代的杂环基烷基。

[0321] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分均为  $-CH_2-$  苯基, X 和 Y 均为  $-CH_2-$  噻唑基, n 和 m 均为 1 且  $L^2$  为  $-CH_2-$ 。

[0322] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, 至少一个  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分为  $-CH_2-$  苯基  $-CH_2-$  苯基。

[0323] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, 至少一个  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分为  $-CH_2-$  杂芳基  $-CH_2-$  苯基。

[0324] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, 至少一个  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分为  $-CH_2-$  苯基  $-CH_2-$  杂芳基。

[0325] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, 至少一个  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  部分为  $-CH_2-$  杂芳基  $-CH_2-$  杂芳基。

[0326] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, X 和 Y 均为杂环基烷基。

[0327] 在式 I 化合物的另一个实施方案中, X 和 Y 均为杂芳基烷基。

[0328] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H 且  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基。

[0329] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基且  $L^2$  为  $-CH_2-$ 。

[0330] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$  和 m 和 n 均为 1。

[0331] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ , m 和 n 均为 1 且  $R^1$  为 H。

[0332] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ , m 和 n 均为 1,  $R^1$  为 H 和  $Z^1$  为  $-N(\text{烷基})-$ 。

[0333] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ , m 和 n 均为 1,  $R^1$  为 H 和  $Z^1$  为  $-N(CH_3)-$ 。

[0334] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ , m 和 n 均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(\text{烷基})-$  和  $Z^2$  为  $-O-$ 。

[0335] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ , m 和 n 均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(CH_3)-$  和  $Z^2$  为  $-O-$ 。

[0336] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ ,  $m$  和  $n$  均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(\text{烷基})-$ ,  $Z^2$  为  $-O-$  和  $Y$  为取代或未取代的  $-CH_2-4-$  噻唑。

[0337] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ ,  $m$  和  $n$  均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(\text{烷基})-$ ,  $Z^2$  为  $-O-$  和  $R^8-Y$  为  $-CH_2-(2-\text{烷基}-4-\text{噻唑})$ 。

[0338] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ ,  $m$  和  $n$  均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(H)-$ ,  $Z^2$  为  $-O-$  和  $R^8-Y$  为  $-CH_2-(2-iPr-4-\text{噻唑})$ 。

[0339] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ ,  $m$  和  $n$  均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(\text{烷基})-$ ,  $Z^2$  为  $-O-$ ,  $Y$  为取代或未取代的  $-CH_2-4-$  噻唑和  $X$  为取代或未取代的  $-CH_2-5-$  噻唑。

[0340] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ ,  $m$  和  $n$  均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(\text{烷基})-$ ,  $Z^2$  为  $-O-$ ,  $Y$  为取代或未取代的  $-CH_2-4-$  噻唑和  $X$  为未取代的  $-CH_2-5-$  噻唑。

[0341] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ ,  $m$  和  $n$  均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(H)-$ ,  $Z^2$  为  $-O-$ ,  $R^8-Y$  为  $-CH_2-(2-iPr-4-\text{噻唑})$  和  $X$  为未取代的  $-CH_2-5-$  噻唑。

[0342] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $R^2$  各自独立为 H 或羟基烷基。

[0343] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $R^2$  各自独立为 H 或杂环基烷基。

[0344] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $R^2$  各自独立为 H 或  $-CH_2-$  杂环基, 其中所述的杂环基为具有至少一个环氮原子的 5- 或 6- 元环。

[0345] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $R^2$  各自独立为 H 或  $-CH_2-$  杂环基, 其中所述的杂环基为具有至少一个环氮原子的 6- 元环。

[0346] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $R^2$  各自独立为 H 或  $-CH_2-$  杂环基, 其中所述的杂环基为具有至少一个环氮原子的 6- 元环, 其中其  $-CH_2-$  部分与环氮原子键合。

[0347] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $R^2$  各自独立为 H 或  $-CH_2-$  杂环基, 其中所述的杂环基选自哌啶基, 哌嗪基和吗啉基。

[0348] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $R^2$  各自独立为 H 或  $-CH_2-$  杂环基, 其中所述的杂环基选自哌啶基 (piperadyl), 哌嗪基 (piperazyl) 和吗啉基且其  $-CH_2-$  部分与杂环基的环氮原子键合。

[0349] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $R^2$  各自独立为 H 或氨基烷基。

[0350] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $R^2$  各自独立为 H 或被选自乙酰基, 烷基磺酰基, Boc, Cbz 和 Fmoc 的胺保护基取代的氨基烷基。

[0351] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $R^2$  各自独立为 H 或乙基乙酰胺 ( $-CH_2CH_2NHC(O)CH_3$ )。

[0352] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ ,  $m$  和  $n$  均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(H)-$ ,  $Z^2$  为  $-O-$ ,  $R^8-Y$  为  $-CH_2-(2-iPr-4-\text{噻唑})$ ,  $X$  为未取代的  $-CH_2-5-$  噻唑且  $R^2$  各自独立为 H 或羟基烷基。



[0353] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ , m 和 n 均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(H)-$ ,  $Z^2$  为  $-O-$ ,  $R^8-Y$  为  $-CH_2-(2-iPr-4-噻唑)$ , X 为未取代的  $-CH_2-5-噻唑$  且一个  $R^2$  为 H 且另一个  $R^2$  为羟基烷基。

[0354] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ , m 和 n 均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(H)-$ ,  $Z^2$  为  $-O-$ ,  $R^8-Y$  为  $-CH_2-(2-iPr-4-噻唑)$ , X 为未取代的  $-CH_2-5-噻唑$  和一个  $R^2$  为 H 且另一个  $R^2$  为羟基甲基。

[0355] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ , m 和 n 均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(H)-$ ,  $Z^2$  为  $-O-$ ,  $R^8-Y$  为  $-CH_2-(2-iPr-4-噻唑)$ , X 为未取代的  $-CH_2-5-噻唑$  且  $R^2$  各自独立为 H 或  $-CH_2-$  杂环基, 其中所述的杂环基为具有至少一个环氮原子的 5- 或 6- 元环。

[0356] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ , m 和 n 均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(H)-$ ,  $Z^2$  为  $-O-$ ,  $R^8-Y$  为  $-CH_2-(2-iPr-4-噻唑)$ , X 为未取代的  $-CH_2-5-噻唑$  且  $R^2$  各自独立为 H 或  $-CH_2-$  杂环基, 其中所述的杂环基选自哌啶基, 哌嗪基和吗啉且其  $-CH_2-$  部分与杂环基的环氮原子键合。

[0357] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ , m 和 n 均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(H)-$ ,  $Z^2$  为  $-O-$ ,  $R^8-Y$  为  $-CH_2-(2-iPr-4-噻唑)$ , X 为未取代的  $-CH_2-5-噻唑$  且一个  $R^2$  为 H 且另一个  $R^2$  为  $-CH_2-$  杂环基, 其中所述的杂环基选自哌啶基, 哌嗪基和吗啉且其  $-CH_2-$  部分与杂环基的环氮原子键合。

[0358] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ , m 和 n 均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(H)-$ ,  $Z^2$  为  $-O-$ ,  $R^8-Y$  为  $-CH_2-(2-iPr-4-噻唑)$ , X 为未取代的  $-CH_2-5-噻唑$  且  $R^2$  各自独立为 H 或被选自乙酰基, 烷基磺酰基, Boc, Cbz 和 Fmoc 的胺保护基取代的氨基烷基。

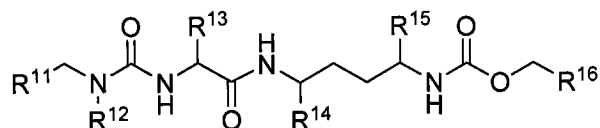
[0359] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ , m 和 n 均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(H)-$ ,  $Z^2$  为  $-O-$ ,  $R^8-Y$  为  $-CH_2-(2-iPr-4-噻唑)$ , X 为未取代的  $-CH_2-5-噻唑$  且一个  $R^2$  为 H 且另一个  $R^2$  为被选自乙酰基, 烷基磺酰基, Boc, Cbz 和 Fmoc 的胺保护基取代的氨基烷基。

[0360] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  基团均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ , m 和 n 均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(H)-$ ,  $Z^2$  为  $-O-$ ,  $R^8-Y$  为  $-CH_2-(2-iPr-4-噻唑)$ , X 为未取代的  $-CH_2-5-噻唑$  且一个  $R^2$  为 H 且另一个  $R^2$  为乙基乙酰胺 ( $-CH_2CH_2NHC(O)CH_3$ )。

[0361] 在式 I 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(O)-$ ,  $R^4$  为 H,  $-L^3-A-(L^4-Ar)_p$  均为取代或未取代的苄基,  $L^2$  为  $-CH_2-$ , m 和 n 均为 1,  $R^1$  为 H,  $Z^1$  为  $-N(烷基)-$ ,  $Z^2$  为  $-O-$  和 Y 为取代或未取代的  $-CH_2-$  噻唑。

[0362] 在另一个实施方案中, 式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 溶剂化物, 酯类或立体异构体具有式 IIA 中所示的结构:

[0363]



[0364] 式 IIA

[0365] 其中  $R^{11}$  和  $R^{16}$  各自独立为杂环基或取代的杂环基；且  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  和  $R^{15}$  各自独立为 H,  $-C_{1-4}$  烷基或  $-C_{1-4}$  取代的烷基。

[0366] 在式 IIA 化合物的另一个实施方案中,  $R^{13}$  为 H,  $-C_{1-4}$  烷基,  $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$  或  $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ ;  $R^{14}$  和  $R^{15}$  各自独立为 H,  $-C_{1-4}$  烷基或芳基烷基;  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立为 H 或  $-C_{1-3}$  烷基;  $R^{19}$  为 H,  $-C_{1-4}$  烷基或芳基烷基;  $R^{20}$  和  $R^{21}$  各自独立为 H,  $-C_{1-3}$  烷基,  $-C(O)R^{17}$  或  $-S(O)_2R^{17}$ ; 或  $R^{20}$  和  $R^{21}$  与连接它们的氮原子共同构成含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环;  $R^{22}$  为 H,  $-C_{1-3}$  烷基,  $-OR^{19}$  或  $-NR^{20}R^{21}$ ; 且  $R^{23}$  为含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环。

[0367] 在式 IIA 化合物的另一个实施方案中,  $R^{13}$  为  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$  或  $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ , 其中  $R^{20}$  和  $R^{21}$  构成含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的 5-6 元杂环基环或  $R^{23}$  为含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环且 5-6 元杂环基任选被  $C_{1-2}$  烷基取代。

[0368] 在式 IIA 化合物的另一个实施方案中,  $R^{13}$  为  $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ 。在一个具体的实施方案中,  $R^{13}$  为  $C_{1-2}$  羟基烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基烷基。

[0369] 在式 IIA 化合物的另一个实施方案中,  $R^{13}$  为  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 。在一个具体的实施方案中,  $R^{13}$  为  $C_{1-4}$  亚烷基  $-NH_2$ ,  $C_{1-4}$  亚烷基  $-NHP$  (其中 P 为保护基, 诸如 Boc, Fmoc, Cbz, Ac, 三氟乙酰基, 甲苯磺酰基, 苄基等) 或  $C_{1-4}$  亚烷基  $-N(烷基)_2$ 。

[0370] 在式 IIA 化合物的另一个实施方案中,  $R^{13}$  为  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ 。在一个具体的实施方案中,  $R^{13}$  为  $C_{1-4}$  亚烷基  $-C(O)NH_2$  或  $C_{1-4}$  亚烷基  $-C(O)N(烷基)_2$ 。

[0371] 在式 IIA 化合物的另一个实施方案中,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  和  $R^{16}$  各自独立地选自下表所示的基团:

[0372]

| R <sup>11</sup> | R <sup>12</sup> | R <sup>13</sup> |  |  | R <sup>14</sup> | R <sup>15</sup> | R <sup>16</sup> |
|-----------------|-----------------|-----------------|--|--|-----------------|-----------------|-----------------|
|                 | H               |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 | Me              | Me              |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 | H               |  |  | Et              | Et              |                 |
|                 |                 | Et              |  |  | Me              | Me              |                 |
|                 |                 |                 |  |  | H               | H               |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |
|                 |                 |                 |  |  |                 |                 |                 |

[0375] 在式 IIA 化合物的另一个实施方案中,  $R^{11}$  为取代的杂环基,  $R^{12}$  为烷基,  $R^{13}$  为未取代的杂环基烷基,  $R^{14}$  和  $R^{15}$  均为未取代的芳基烷基和  $R^{16}$  为未取代的杂环基。

[0376] 在式 IIA 化合物的另一个实施方案中,  $R^{11}$  为取代或未取代的杂环基,  $R^{12}$  为烷基,  $R^{13}$  为羟基烷基,  $R^{14}$  和  $R^{15}$  各自独立为取代或未取代的芳基烷基且  $R^{16}$  为取代或未取代的杂环基。

[0377] 在式 IIA 化合物的另一个实施方案中,  $R^{11}$  为取代的杂环基,  $R^{12}$  为烷基,  $R^{13}$  为羟基烷基,  $R^{14}$  和  $R^{15}$  均为未取代的芳基烷基和  $R^{16}$  为未取代的杂环基。

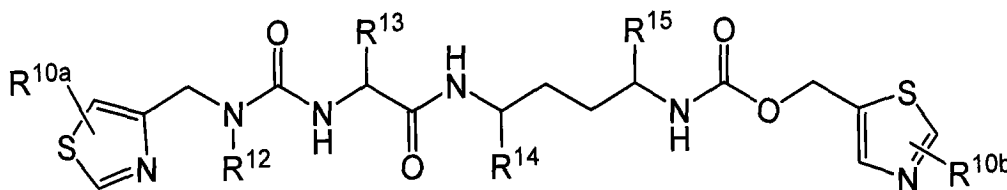
[0378] 在式 IIA 化合物的另一个实施方案中,  $R^{11}$  为取代或未取代的杂环基,  $R^{12}$  为烷基,  $R^{13}$  为保护或未保护的氨基烷基,  $R^{14}$  和  $R^{15}$  各自独立为取代或未取代的芳基烷基且  $R^{16}$  为取代或未取代的杂环基。

[0379] 在式 IIA 化合物的另一个实施方案中,  $R^{11}$  为取代的杂环基,  $R^{12}$  为烷基,  $R^{13}$  为被保护的氨基烷基,  $R^{14}$  和  $R^{15}$  均为未取代的芳基烷基且  $R^{16}$  为未取代的杂环基。

[0380] 在式 IIA 化合物的另一个实施方案中,  $R^{11}$  为取代的杂环基,  $R^{12}$  为烷基,  $R^{13}$  为酰化氨基烷基,  $R^{14}$  和  $R^{15}$  均为未取代的芳基烷基和  $R^{16}$  为未取代的杂环基。

[0381] 在另一个实施方案中, 式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 溶剂化物, 立体异构体和 / 或酯类具有如下结构 IIB:

[0382]



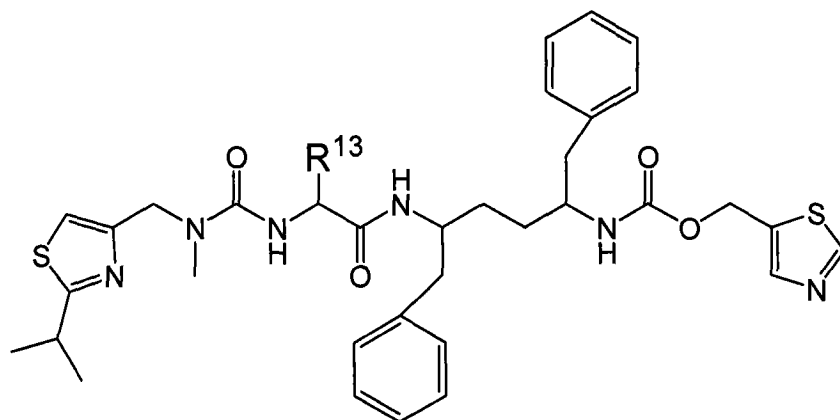
[0383] 式 IIB

[0384]  $R^{10a}$  和  $R^{10b}$  各自独立为 H 或  $-C_{1-4}$  烷基;  $R^{12}$  为 H 或  $-CH_3$ ;  $R^{13}$  为 H,  $-C_{1-4}$  烷基,  $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}S(O)_2R^{22}$  或  $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ ;  $R^{14}$  和  $R^{15}$  各自独立为 H,  $-C_{1-4}$  烷基或芳基烷基;  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立为 H 或  $-C_{1-3}$  烷基;  $R^{19}$  为 H,  $-C_{1-4}$  烷基或芳基烷基;  $R^{20}$  和  $R^{21}$  各自独立为 H,  $-C_{1-3}$  烷基,  $-C(O)R^{17}$  或  $-S(O)_2R^{17}$ ; 或  $R^{20}$  和  $R^{21}$  与连接它们的氮原子共同构成含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环;  $R^{22}$  为 H,  $-C_{1-3}$  烷基,  $-OR^{19}$  或  $-NR^{20}R^{21}$ ; 且  $R^{23}$  为含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环。

[0385] 在式 IIB 化合物的另一个实施方案中,  $R^{13}$  为  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$  或  $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ , 其中  $R^{20}$  和  $R^{21}$  构成含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的 5-6 元杂环基环或  $R^{23}$  为含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环且 5-6 元杂环基环任选被  $C_{1-2}$  烷基取代。

[0386] 在另一个实施方案中, 式 I 的化合物或其药学上可接受的盐, 溶剂化物, 立体异构体和 / 或酯类具有如下结构 IIC:

[0387]



[0388] 式 IIC

[0389] 其中： $R^{13}$  为 H,  $-C_{1-4}$  烷基,  $-(CH_2)_{0-1}CR^{17}R^{18}OR^{19}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{1-3}C(O)R^{22}$  或  $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ ;  $R^{17}$  和  $R^{18}$  各自独立为 H 或  $C_{1-3}$  烷基;  $R^{19}$  为 H,  $-C_{1-4}$  烷基或芳基烷基;  $R^{20}$  和  $R^{21}$  各自独立为 H,  $-C_{1-3}$  烷基,  $-C(O)R^{17}$  或  $-S(O)_2R^{17}$ ; 或  $R^{20}$  和  $R^{21}$  与连接它们的氮原子共同构成含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的 5-6 元杂环基环;  $R^{22}$  为 H,  $-C_{1-3}$  烷基,  $-OR^{19}$  或  $-NR^{20}R^{21}$ ; 且  $R^{23}$  为含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的 5-6 元杂环基环。

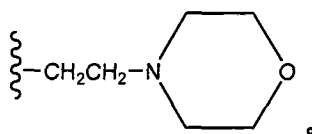
[0390] 在式 IIC 化合物的另一个实施方案中,  $R^{13}$  为  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ ,  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$  或  $-(CH_2)_{1-3}-R^{23}$ , 其中  $R^{20}$  和  $R^{21}$  构成含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的 5-6 元杂环基环或  $R^{23}$  为含 1-2 个选自 N 和 O 的杂原子的未被取代或取代的 5-6 元杂环基环且 5-6 元杂环基环任选被  $C_{1-2}$  烷基取代。

[0391] 在式 IIC 化合物的另一个实施方案中,  $R^{13}$  为  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{20}R^{21}$ 。在一个具体的实施方案中,  $R^{13}$  为  $C_{1-4}$  亚烷基  $-NH_2$ ,  $C_{1-4}$  亚烷基  $-NHP$  (其中 P 为保护基, 诸如 Boc, Fmoc, Cbz, Ac, 三氟乙酰基, 甲苯磺酰基, 苄基等) 或  $C_{1-4}$  亚烷基  $-N(烷基)_2$ 。

[0392] 在式 IIC 化合物的另一个实施方案中,  $R^{13}$  为  $-(CH_2)_{0-3}CR^{17}R^{18}NR^{17}C(O)-NR^{20}R^{21}$ 。在一个具体的实施方案中,  $R^{13}$  为  $C_{1-4}$  亚烷基  $-C(O)NH_2$  基团或  $C_{1-4}$  亚烷基  $-C(O)N(烷基)_2$  基团。

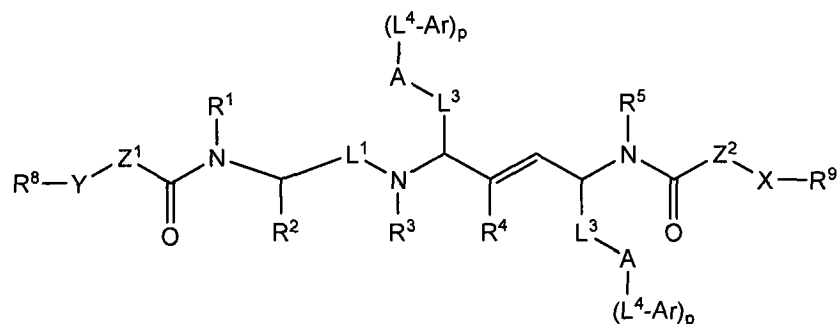
[0393] 在式 IIC 化合物的另一个实施方案中,  $R^{13}$  为  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2NHC(O)CH_3$  或

[0394]



[0395] 在另一个实施方案中, 本发明的化合物或其药学上可接受的盐, 溶剂化物, 立体异构体和 / 或酯类具有如下结构 IID:

[0396]



- [0397] 式 IID
- [0398] 其中,
- [0399] L1 选自  $-C(R_6)_2-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S(O_2)-$ ,  $-N(R_7)-C(O)-$  和  $-O-C(O)-$ ;
- [0400] L3 各自独立为共价键, 亚烷基或取代的亚烷基;
- [0401] L4 各自独立地选自共价键, 亚烷基, 取代的亚烷基,  $-O-$ ,  $-CH_2-O-$  和  $-NH-$ ;
- [0402] A 各自独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂环基和取代的杂环基,
- [0403] 条件是当 A 为 H 时, p 为 0;
- [0404] Z1 和 Z2 各自独立为  $-O-$  或  $-N(R_7)-$ ;
- [0405] Y 和 X 独立地选自杂环基和杂环基烷基;
- [0406] Ar 各自独立地选自芳基, 取代的芳基, 杂芳基和取代的杂芳基;
- [0407] R1, R3 和 R5 各自独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, 芳基烷基和取代的芳基烷基;
- [0408] R2 各自独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, 烷氧基烷基, 羟基烷基, 芳基杂烷基, 取代的芳基杂烷基, 芳基烷基, 取代的芳基烷基, 杂环基烷基, 取代的杂环基烷基, 氨基烷基, 取代的氨基烷基,  $-$  亚烷基  $-C(O)-OH$ ,  $-$  亚烷基  $-C(O)-O$  烷基,  $-$  亚烷基  $-C(O)$  氨基,  $-$  亚烷基  $-C(O)-$  烷基;
- [0409] R4 和 R6 独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基和杂烷基;
- [0410] R7 各自独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, 杂烷基, 碳环基, 取代的碳环基, 杂环基和取代的杂环基;
- [0411] R8 和 R9 各自为一个或多个取代基, 其独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, 卤素, 芳基, 取代的芳基, 杂环基, 取代的杂环基和  $-CN$ ; 且 p 各自独立为 0 或 1。
- [0412] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, L1 为  $-C(R_6)_2-$ 。
- [0413] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, L1 为  $-CH_2-$ 。
- [0414] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, L3 各自为亚烷基。
- [0415] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, L3 各自为  $-CH_2-$ 。
- [0416] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, A 各自为芳基或取代的芳基。
- [0417] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, A 各自为苯基或取代的苯基。
- [0418] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, X 为杂环基烷基。
- [0419] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, X 为噻唑基甲基。
- [0420] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, Y 为杂环基烷基。
- [0421] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, Y 为噻唑基甲基。
- [0422] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, Z1 为  $-N(R_7)-$ 。
- [0423] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, Z1 为  $-NH-$ 。
- [0424] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, Z1 为  $-N(\text{烷基})-$ 。
- [0425] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, Z1 为  $-N(CH_3)-$ 。
- [0426] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, Z2 为  $-O-$ 。
- [0427] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, L1 为  $-C(R_6)_2-$  且 X 和 Y 为杂环基烷基。
- [0428] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, L1 为  $-CH_2-$  且 X 和 Y 为杂环基烷基。
- [0429] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, L1 为  $-CH_2-$  且 X 和 Y 为噻唑基甲基。

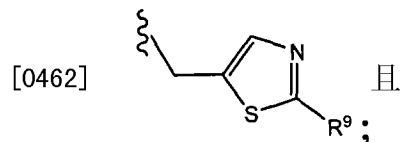
- [0430] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(R^6)_2-$  且  $Z^1$  为  $-N(R^7)-$ 。
- [0431] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-CH_2-$  且  $Z^1$  为  $-N(R^7)-$ 。
- [0432] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-CH_2-$  且  $Z^1$  为  $-NH-$ 。
- [0433] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-CH_2-$  且  $Z^1$  为  $-N(\text{烷基})-$ 。
- [0434] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-CH_2-$  且  $Z^1$  为  $-N(CH_3)-$ 。
- [0435] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(R^6)_2-$  和  $Z^2$  为  $-O-$ 。
- [0436] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^3$  各自为亚烷基且 A 各自为芳基或取代的芳基。
- [0437] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^3$  各自为  $-CH_2-$  且 A 各自为芳基或取代的芳基。
- [0438] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^3$ -A 各自为苄基或取代的苄基。
- [0439] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, X 和 Y 为杂环基烷基且  $Z^1$  为  $-N(R^7)-$ 。
- [0440] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, X 和 Y 为噻唑基甲基且  $Z^1$  为  $-N(R^7)-$ 。
- [0441] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, X 和 Y 为噻唑基甲基且  $Z^1$  为  $-N(\text{烷基})-$ 。
- [0442] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, X 和 Y 为噻唑基甲基且  $Z^1$  为  $-N(CH_3)-$ 。
- [0443] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, X 和 Y 为噻唑基甲基和  $Z^1$  为  $-NH-$ 。
- [0444] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, X 和 Y 为杂环基烷基和  $Z^2$  为  $-O-$ 。
- [0445] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中, X 和 Y 为噻唑基甲基和  $Z^2$  为  $-O-$ 。
- [0446] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $Z^1$  为  $-N(R^7)-$  和  $Z^2$  为  $-O-$ 。
- [0447] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $Z^1$  为  $-N(\text{烷基})-$  和  $Z^2$  为  $-O-$ 。
- [0448] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $Z^1$  为  $-N(CH_3)-$  和  $Z^2$  为  $-O-$ 。
- [0449] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $Z^1$  为  $-NH-$  和  $Z^2$  为  $-O-$ 。
- [0450] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(R^6)_2-$ , X 和 Y 为杂环基烷基且  $Z^1$  为  $-N(R^7)-$ 。
- [0451] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-CH_2-$ , X 和 Y 为杂环基烷基且  $Z^1$  为  $-N(R^7)-$ 。
- [0452] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-CH_2-$ , X 和 Y 为噻唑基甲基且  $Z^1$  为  $-N(R^7)-$ 。
- [0453] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-CH_2-$ , X 和 Y 为噻唑基甲基且  $Z^1$  为  $-N(\text{烷基})-$ 。
- [0454] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-CH_2-$ , X 和 Y 为噻唑基甲基且  $Z^1$  为  $-N(CH_3)-$ 。
- [0455] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-CH_2-$ , X 和 Y 为噻唑基甲基且  $Z^1$  为  $-NH-$ 。
- [0456] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(R^6)_2-$ ; X 和 Y 为杂环基烷基; 且  $Z^2$  为  $-O-$ 。
- [0457] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-CH_2-$ ; X 和 Y 为杂环基烷基; 且  $Z^2$  为  $-O-$ 。
- [0458] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-CH_2-$ ; X 和 Y 为噻唑基甲基; 且  $Z^2$

为 -O-。

[0459] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-C(R^6)_2-$ ;  $L^3$  各自为亚烷基; A 各自为芳基或取代的芳基; X 和 Y 为杂环基烷基;  $Z^1$  为  $-N(R^7)-$ ; 且  $Z^2$  为 -O-。

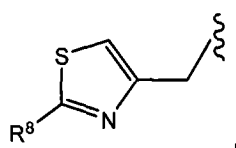
[0460] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-CH_2-$ ;  $L^3-A$  各自为苄基或取代的苄基; X 和 Y 为噻唑基甲基;  $Z^1$  为  $-N(CH_3)-$ ; 和  $Z^2$  为 -O-。

[0461] 在式 IID 化合物的另一个实施方案中,  $L^1$  为  $-CH_2-$ ;  $L^3-A$  各自为苄基或取代的苄基;  $Z^1$  为  $-N(CH_3)-$ ;  $Z^2$  为 -O-; X 为



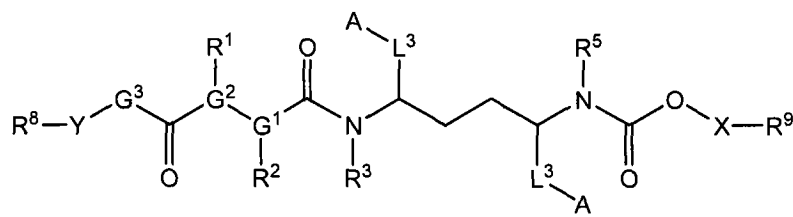
[0463] Y 为

[0464]



[0465] 在另一个实施方式中, 本发明的化合物或其或其药学上可接受的盐, 溶剂化物和 / 或酯, 具有以下的结构 IV:

[0466]



[0467] 其中,

[0468]  $L^3$  各自独立地是亚烷基或取代的亚烷基;

[0469] A 各自独立地是芳基或取代的芳基;

[0470] X 是杂环基烷基;

[0471] Y 是杂环基烷基或烷基;

[0472]  $G^1$  和  $G^2$  独立地是 CH 或 N, 条件是  $G^1$  和  $G^2$  不同;

[0473]  $G^3$  是  $-NR^7-$  或 -O-;

[0474]  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ , 和  $R^7$  各自独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, 芳基烷基, 和取代的芳基烷基;

[0475]  $R^2$  各自独立地选自取代的烷基, 烷氧基烷基, 羟基烷基, 三烷基甲硅烷氧基烷基, 杂环基烷基, 取代的杂环基烷基, 氨基烷基, 取代的氨基烷基, - 亚烷基  $-N(R^a)-C(O)-$  烷基, - 亚烷基  $-NR^a-C(O)-N(R^a)_2$ , - 亚烷基  $-NR^a-C(=N-R^b)-N(R^a)_2$ , - 亚烷基  $-C(=N-R^b)-N(R^a)_2$ , - 亚烷基, - 亚烷基  $-C(O)-O$  烷基, 和 - 亚烷基  $-C(O)-N(R^c)_2$ ;

[0476]  $R^8$  和  $R^9$  各自为一个或多个取代基, 其独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, 卤素和 -CN;

[0477]  $R^a$  各自独立地选自 H, 烷基, 和取代的烷基;



[0478]  $R^b$  选自 H, 烷基, 取代的烷基, CN, 和  $-S(O_2)-$  烷基; 并且

[0479]  $R^c$  各自独立地选自 H, 烷基, 取代的烷基, 杂环基, 和  $-S(O_2)-$  烷基。

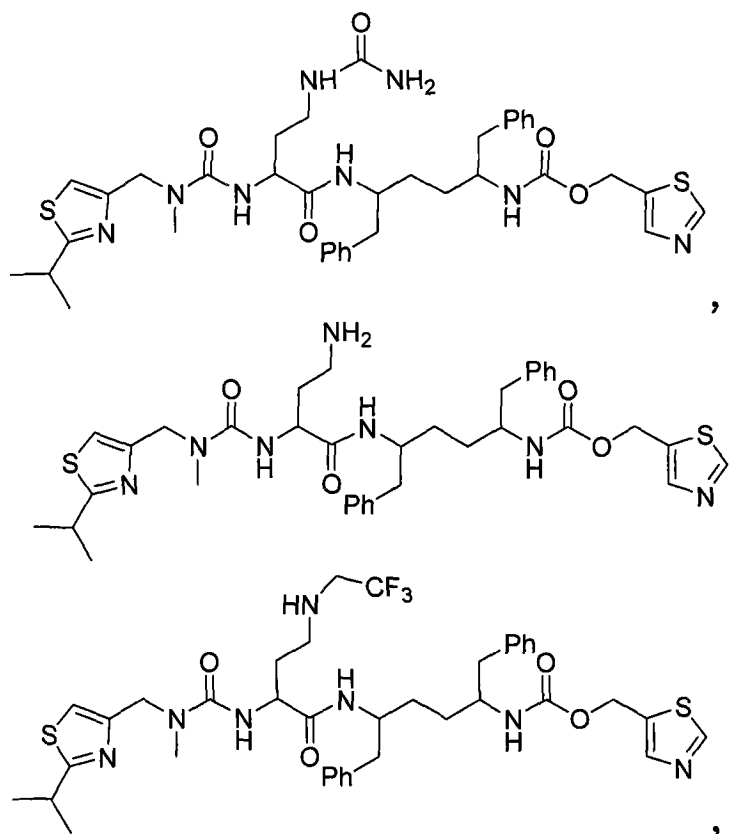
[0480] 式 IV 的化合物的一些实施方式中, 各自  $L^3$  是亚烷基, 例如在此所述那些中的任一个, 例如  $-CH_2-$ , 且各自 A 是苯基。在一个具体实施方式中, 两个  $-L^3-A$  部分都是苄基。

[0481] 式 IV 的化合物的一些实施方式中, X 和 Y 都是杂芳基 (例如, 在此所述的任意杂芳基)。在一个特定的实施方式中, X 和 Y 都是噻唑基。式 IV 的化合物的一些实施方式中,  $G^1$  是 CH, 和  $G^2$  是 N。在一个特定的实施方式中,  $G^2$  是 N 和  $R^1$  是 H。在另一个特定的实施方式中,  $G^2$  是 N, 和  $R^1$  是 H, 和  $G^3$  是 NR<sup>7</sup>。在又一个另外的特定的实施方式中,  $G^2$  是 N,  $R^1$  是 H, 和  $G^3$  是 NCH<sub>3</sub>。

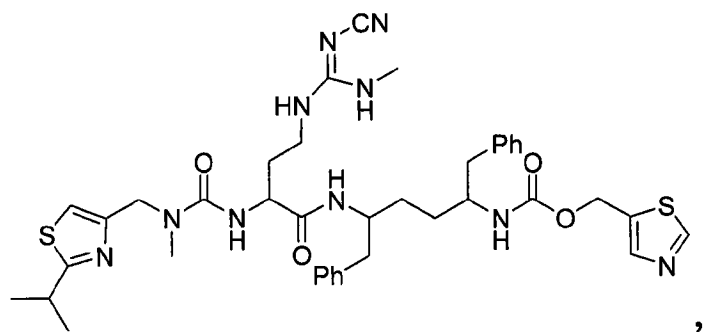
[0482] 式 IV 的化合物的一些实施方式中,  $R^2$  是取代的或未取代的氨基烷基。在一个特定的实施方式中,  $R^2$  是取代的或未取代的氨基烷基,  $G^2$  是 N 和  $R^1$  是 H, 和 X 和 Y 都是噻唑基。在另一个特定的实施方式中,  $R^2$  是  $-CH_2CH_2-NHR^d$ , 其中  $R^d$  选自 H, 卤代烷基,  $-C(O)-N(R^a)_2$ ,  $-C(=N-R^b)-N(R^a)_2$ , 羟基烷基,  $-C(N(R^a)_2)=CHNO_2$ ,  $-C(O)-$  烷基,  $G^2$  是 N 和  $R^1$  是 H, 和 X 和 Y 都是噻唑基。在又一另外的特定的实施方式中,  $R^2$  是  $-CH_2CH_2-NH-C(O)-$  烷基。

[0483] 在特定的实施方式中, 式 IV 的化合物具有下述结构:

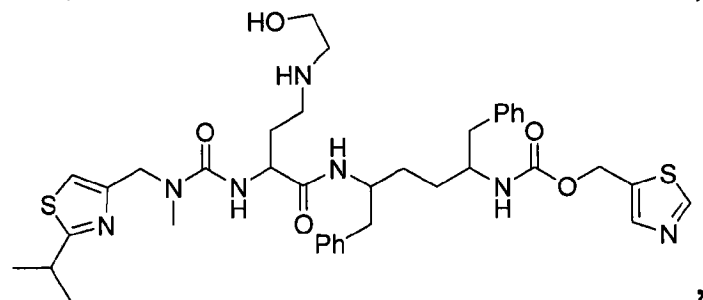
[0484]



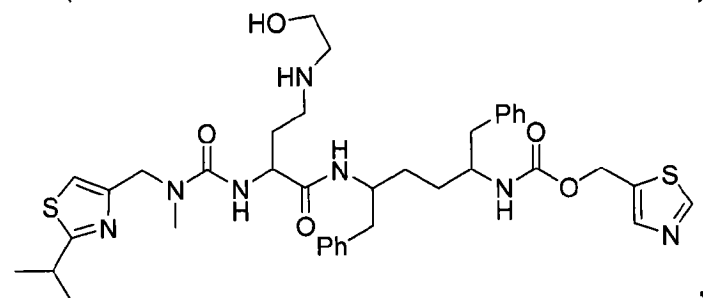
[0485]



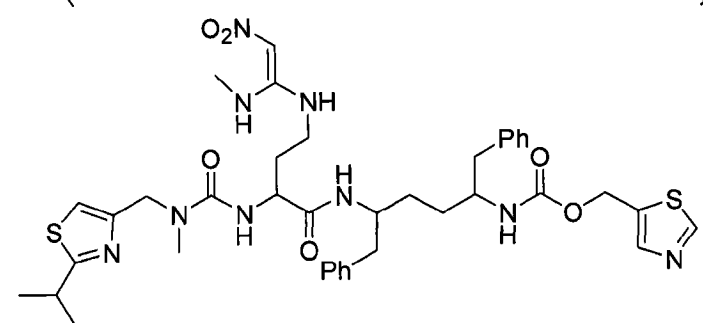
,



,

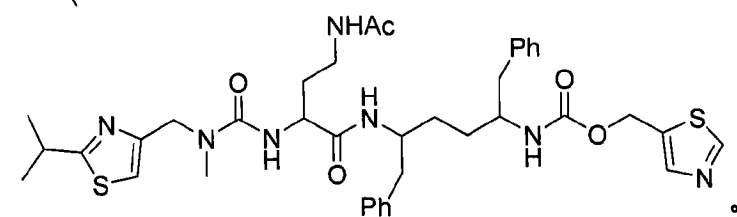


,



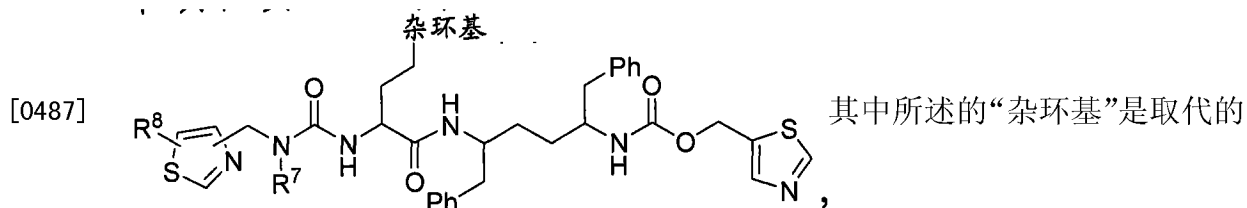
,

和



。

[0486] 在其他实施方式中,式 IV 的化合物具有下述通式:

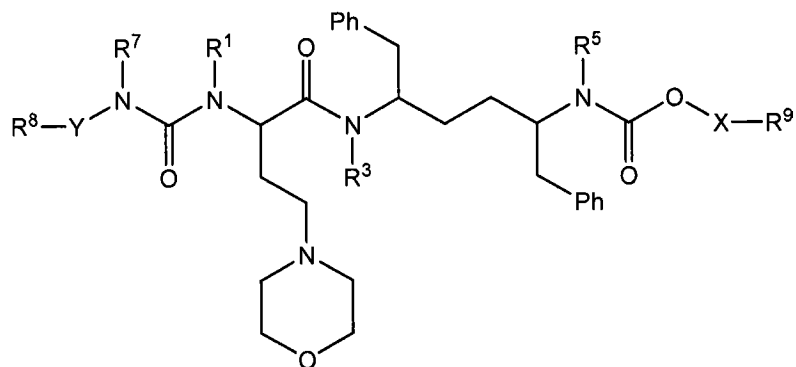


或未取代的。在一个特定的实施方式中,所述的“杂环基”是取代的或未取代的杂芳基,例如本文所述的杂芳基之一。在其他实施方式中,所述的“杂环基”是取代的或未取代的杂环烷基,包括本文所述的任意的杂环烷基。在一个特定的实施方式中,所述的杂环基是未取代

的吗啉基。在又一个特定的实施方式中,所述的杂环基是未取代的吗啉基和  $R^8$  是烷基。

[0488] 在其他实施方式中,式 IV 的化合物具有下述的通式:

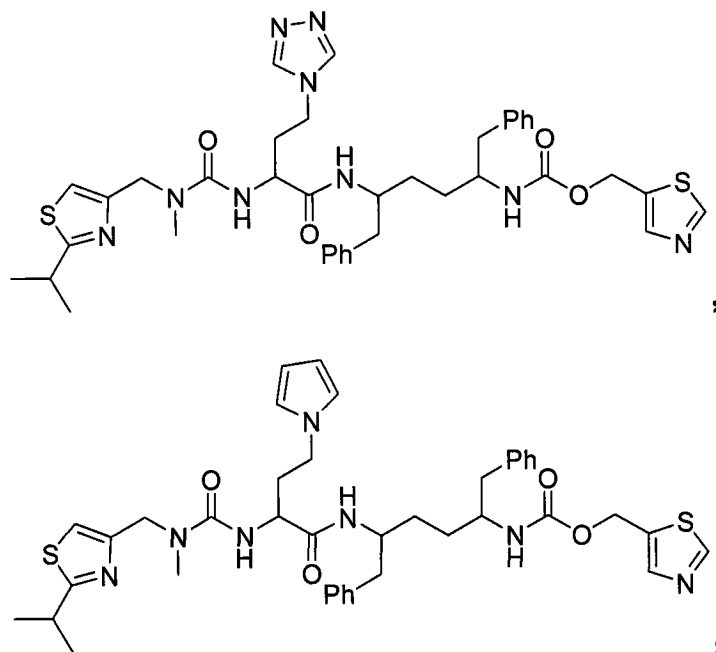
[0489]



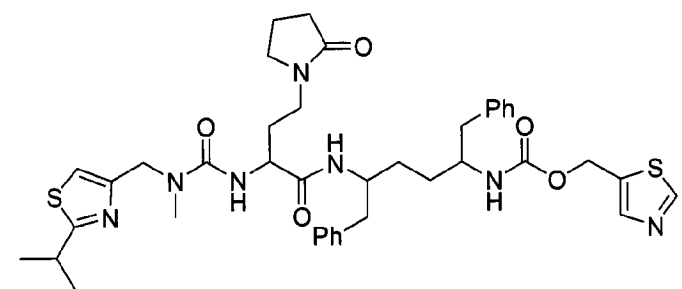
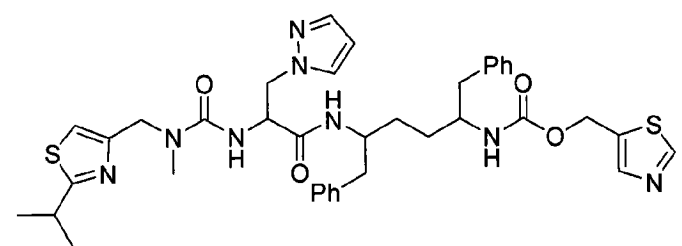
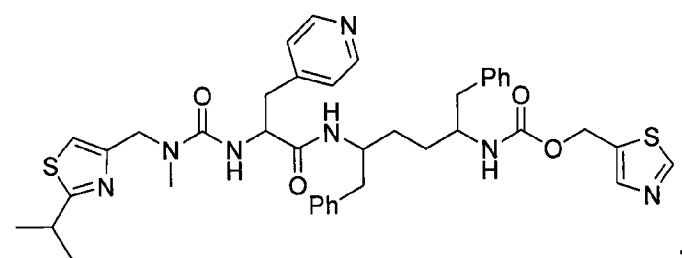
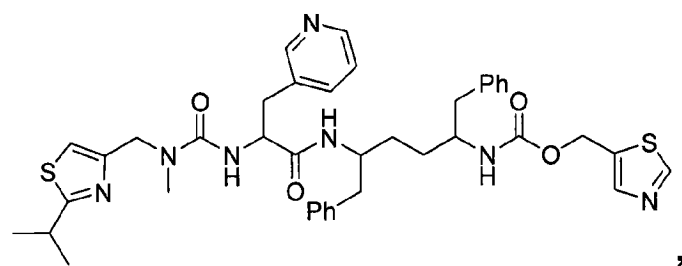
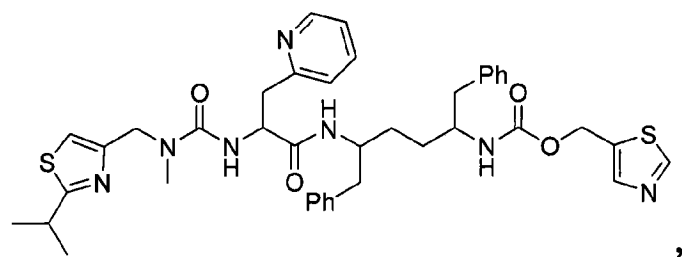
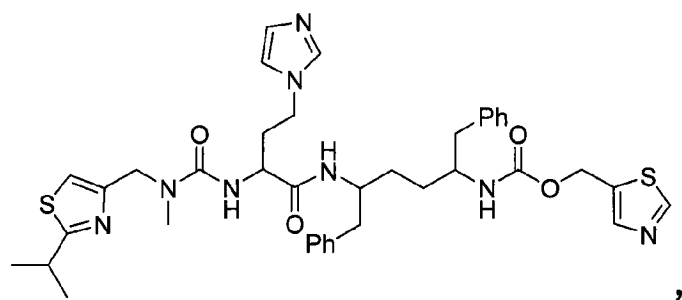
[0490] 在上述通式的化合物的一个特定的实施方式中, X 和 Y 都是杂芳基烷基。

[0491] 在其他特定实施方式中,式 IV 的化合物具有下述结构:

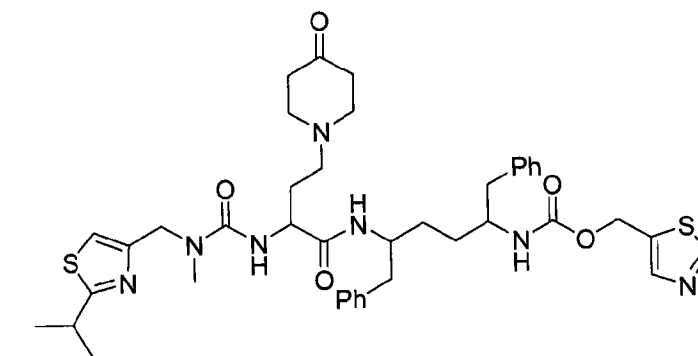
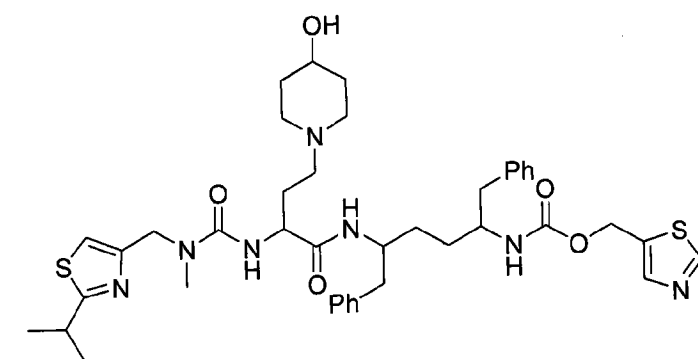
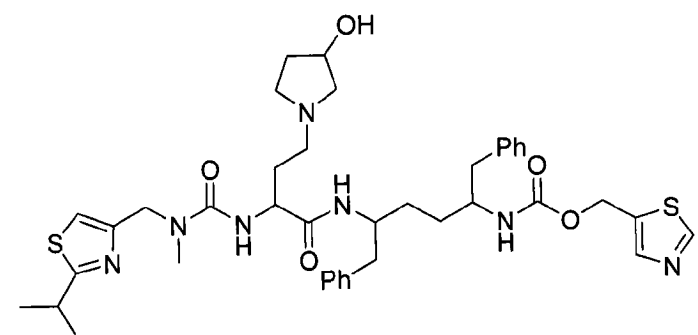
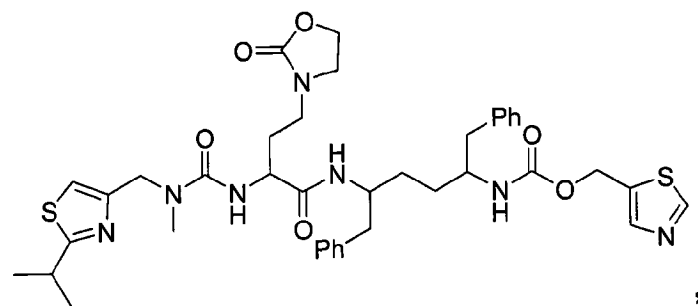
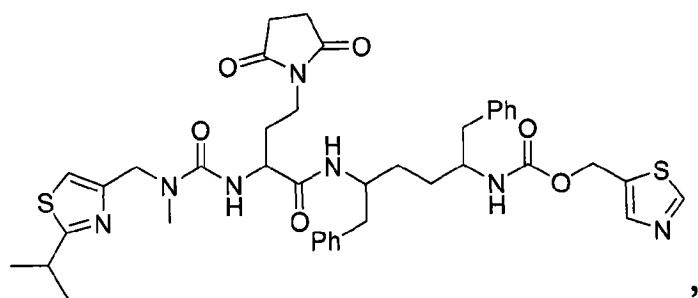
[0492]



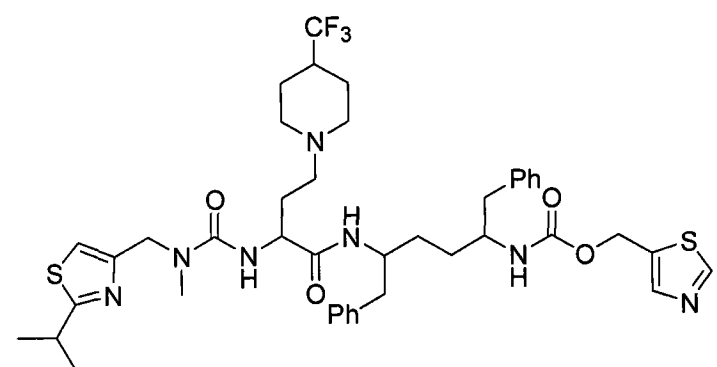
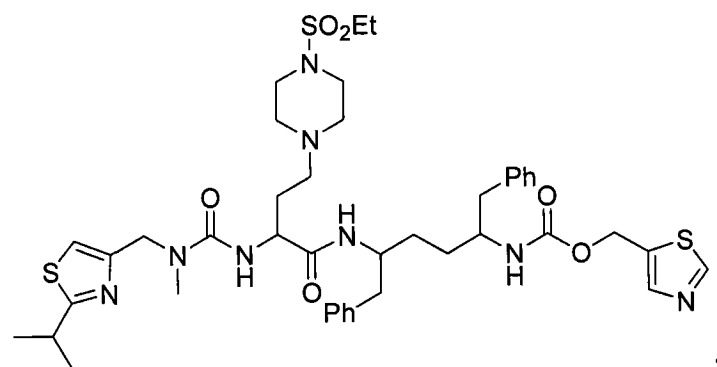
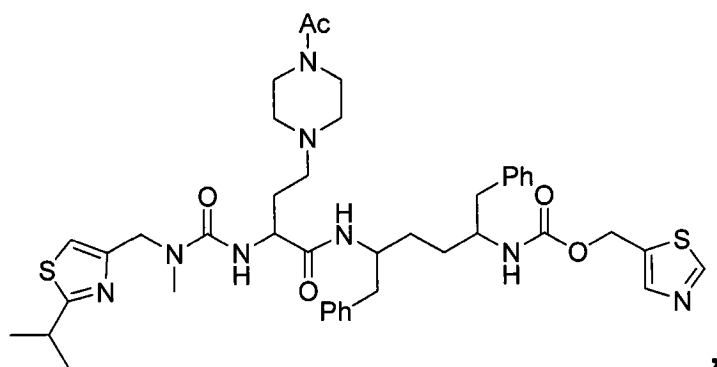
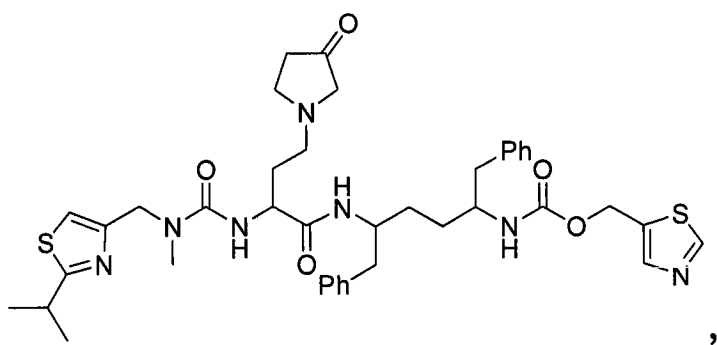
[0493]



[0494]

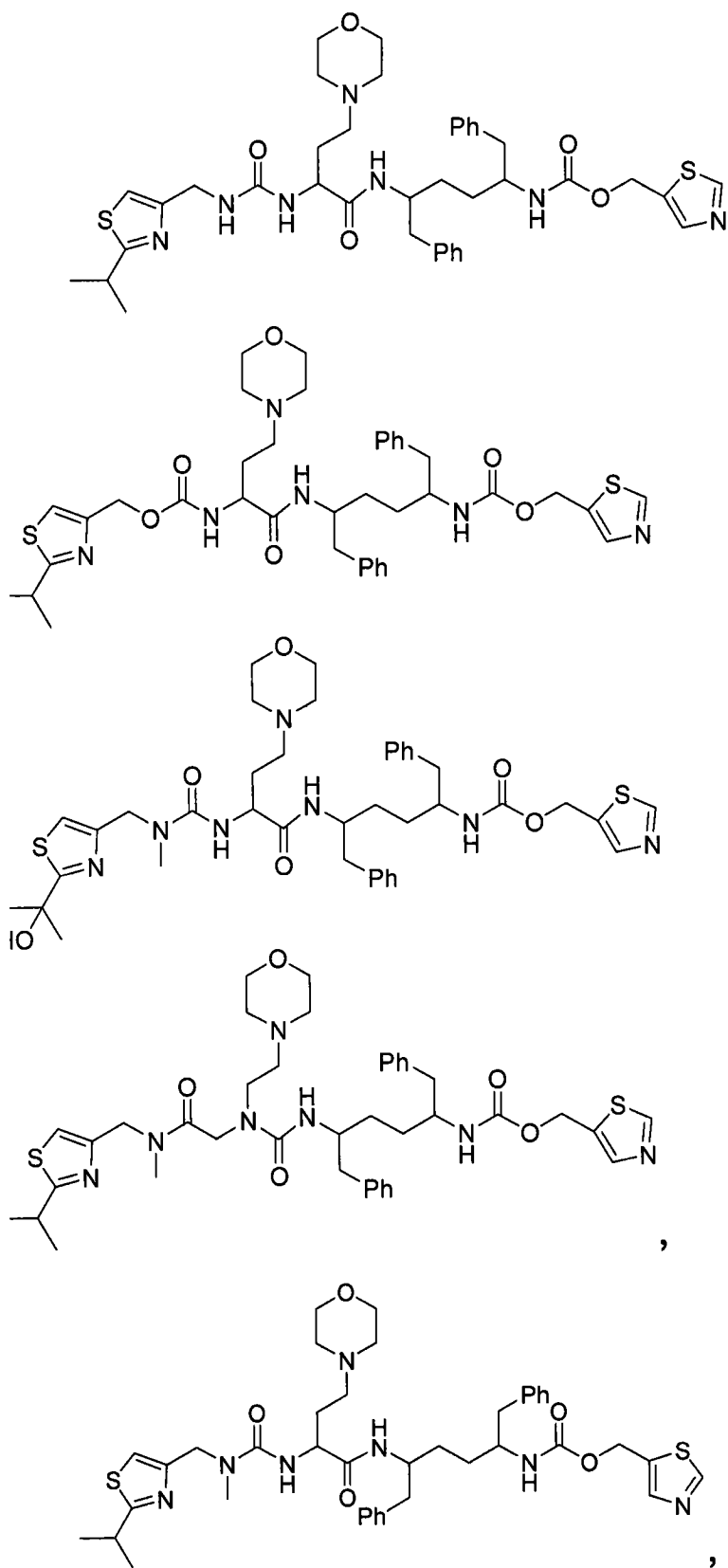


[0495]



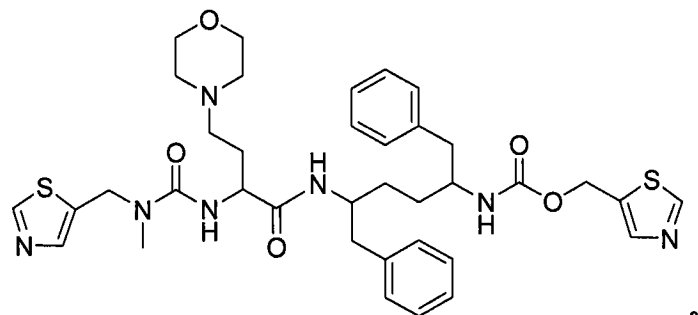
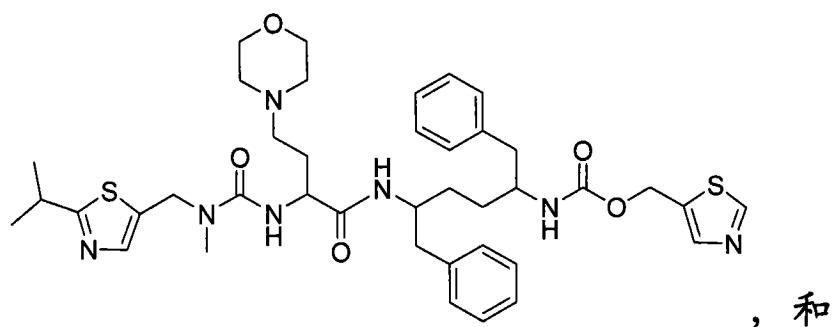
[0496]





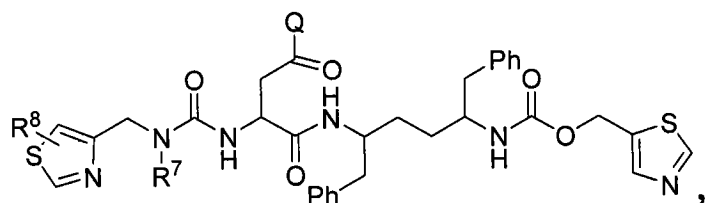
[0498]





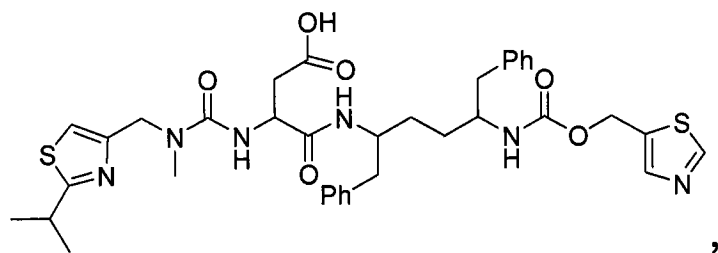
[0499] 在其他实施方式中,式 IV 的化合物具有下述通式:

[0500]

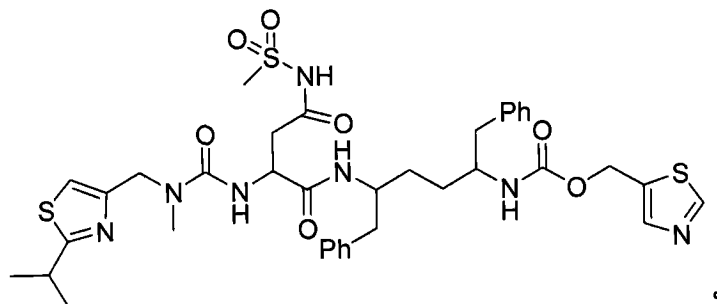
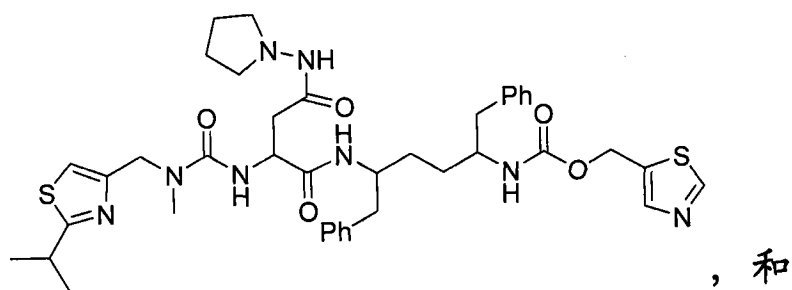
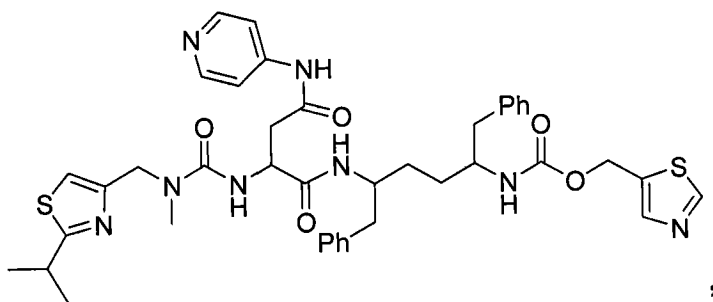
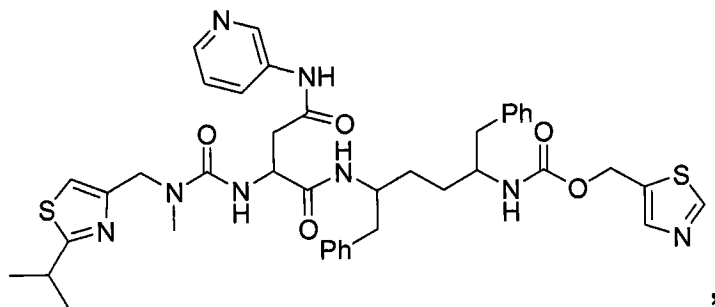
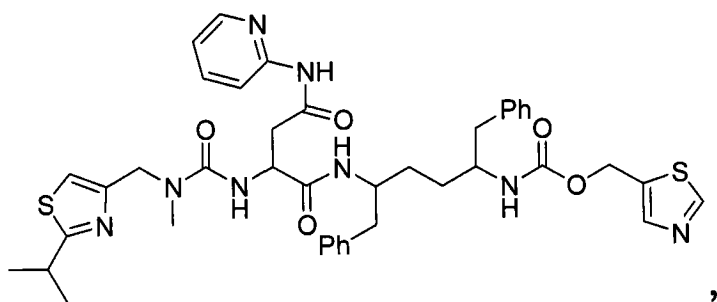


[0501] 其中 Q 是 -OH 或 -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>。在一个特定的实施方式中, Q 是 -OH。在另一个特定的实施方式中, Q 是 -N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>。在又一个另外的特定的实施方式中, Q 是 -NH- 吡啶基, -NH- 吡咯基, 或 -NH-S(O<sub>2</sub>)- 烷基。在其他特定实施方式中, 上述通式的化合物具有下述结构:

[0502]

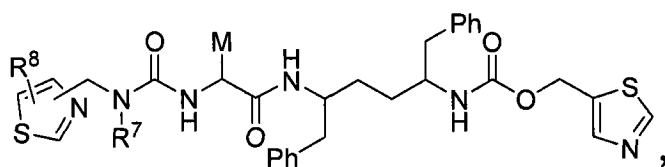


[0503]



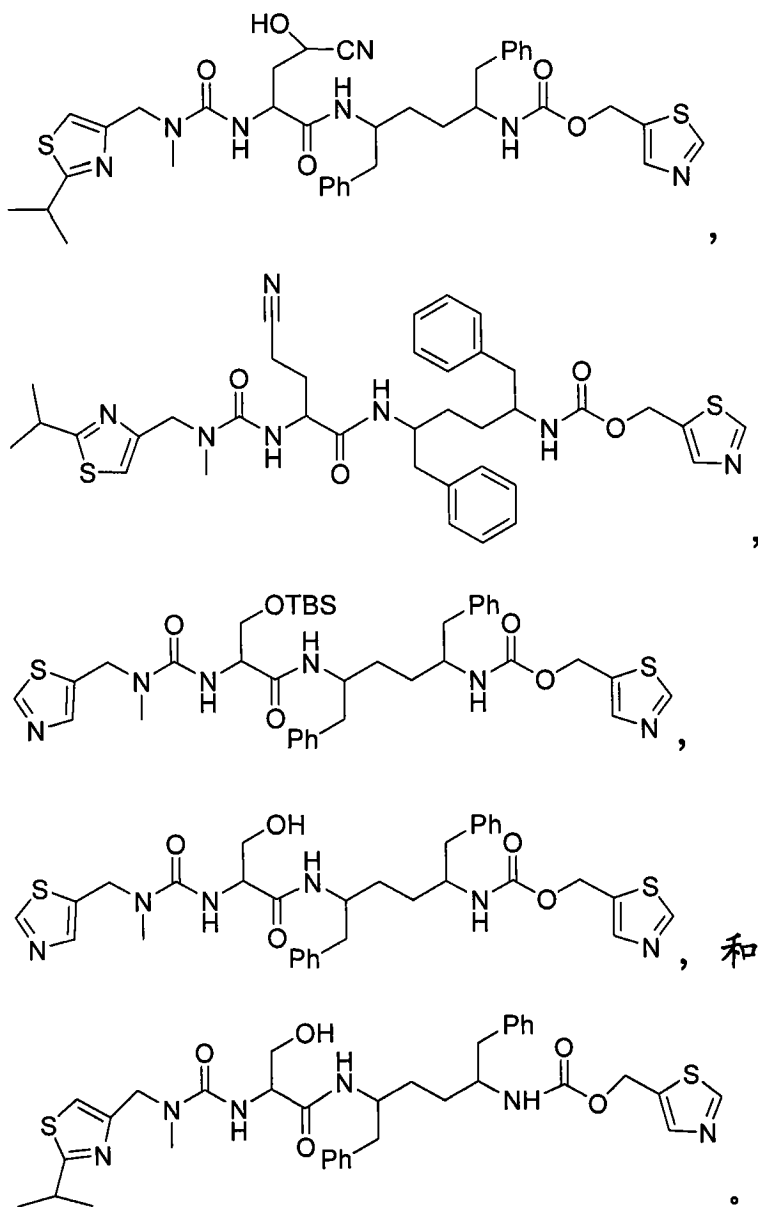
[0504] 在其他实施方式中,式 IV 的化合物具有下述通式:

[0505]

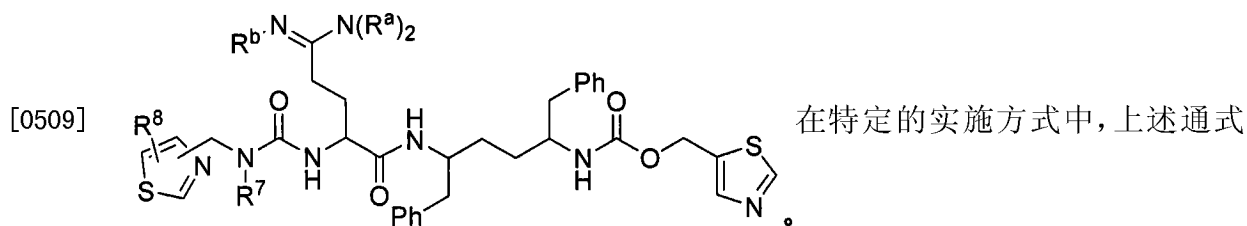


[0506] 其中 M 是取代的或未取代的烷基。在特定的实施方式中, M 是取代的烷基, 例如羟基烷基, 取代的羟基烷基, 氰基烷基, 取代的氰基烷基, 和三烷基甲硅烷氧基烷基。在其他特定实施方式中, 上述的通式的化合物具有下述结构:

[0507]

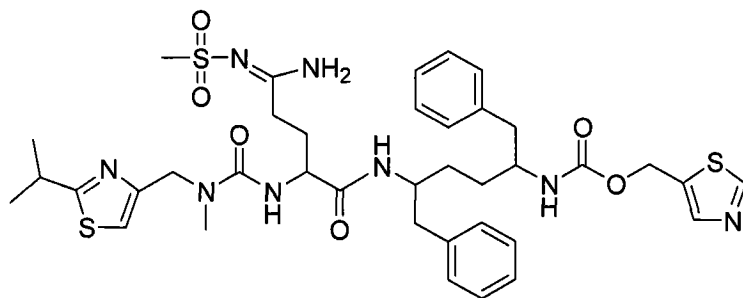


[0508] 在另外其他的实施方式中, 式 IV 的化合物具有下述通式:

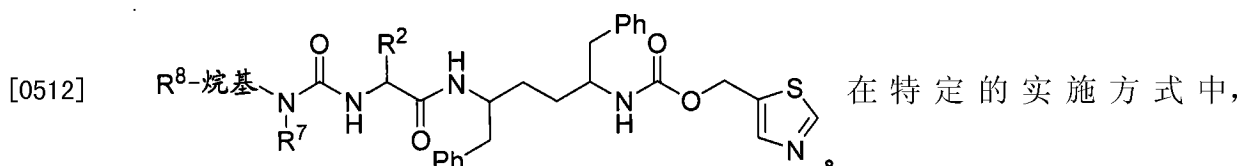


的化合物具有下述结构:

[0510]

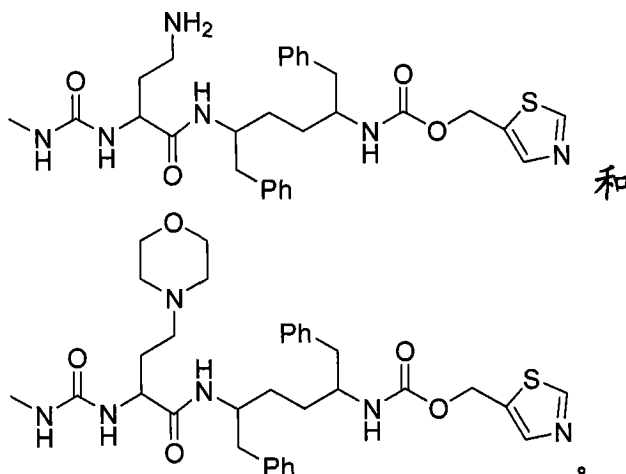


[0511] 式 IV 的化合物的另外其他实施方式中, Y 是烷基。在特定的实施方式中, 该化合物具有下述通式:



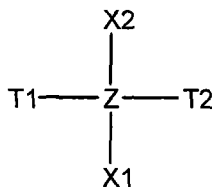
R<sup>8</sup>-Y- 是烷基, 例如本文所述的任意的烷基。在一个特定的实施方式中, R<sup>8</sup>-Y- 是甲基。上述通式结构的特定的特别实施方案包括以下的结构:

[0513]



[0514] 在另一个实施方案中, 将式 I 的化合物在下表格 (表 6) 中命名为通式 II 的化合物:

[0515]

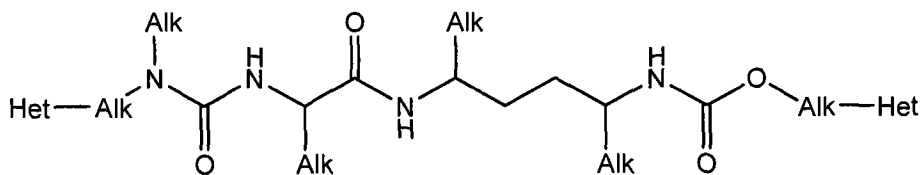


[0516] 式 II。

[0517] 将通式 II 的化合物描述为被 4 个部分 T1, T2, X1 和 X2 取代的“核心”结构 (Z)。将核心结构 Z 描述在表 1 中。将 T1, T2, X1 和 X2 的连接点表示在表 1 中所示各核心结构上。表 2-5 分别表示 T1, T2, X1 和 X2 部分的结构。将核心结构 Z 的连接点表示在 T1, T2, X1 和 X2 各结构上。表 1 中的各核心结构 Z 和各取代基 T1, T2, X1 和 X2 和表 2-5 由包含字母和数字的“代码”表示。可以通过合并使用下列有序排列表示各结构部分的“代码”将式

II 的化合物的结构各自命名在表格中 :Z, T1, T2, X1, X2。因此, 例如, Z1, T1A, T2B, X1A, X2A 表示如下结构 :

[0518]

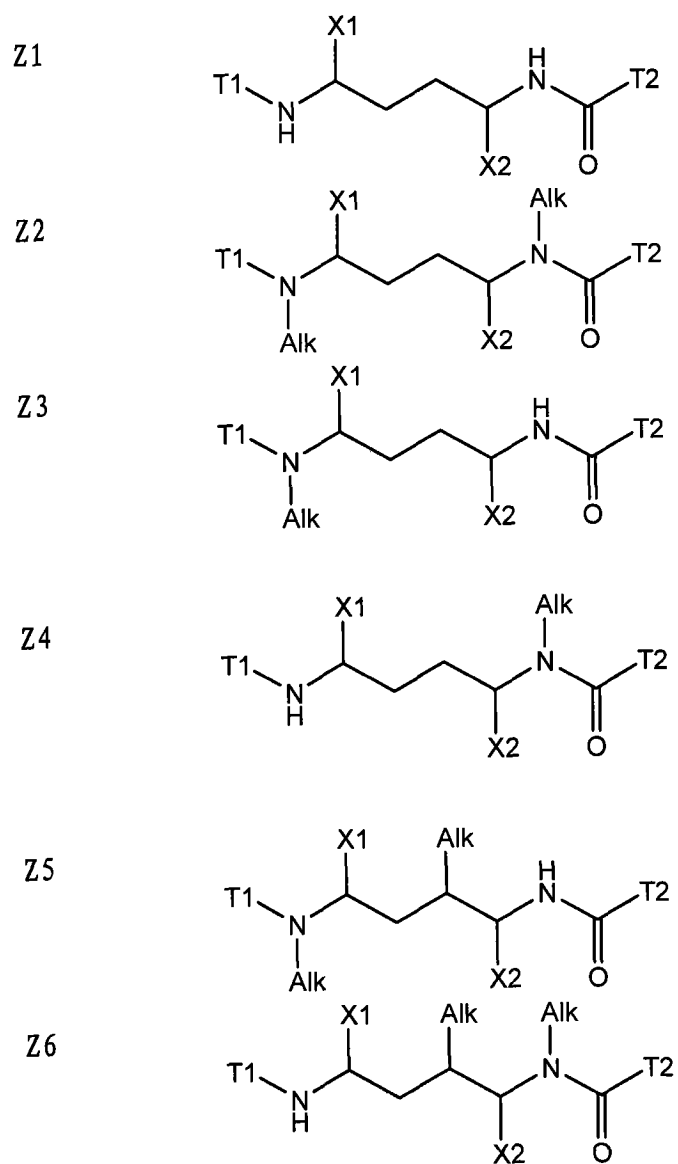


[0519] 在表 1-5 中所示的结构中, 术语“Alk”意旨取代或未取代的烷基, 环烷基或亚烷基, 其中术语“烷基”, “环烷基”和“亚烷基”如本文所定义。“Alk”意旨描述为一价的烷基或环烷基和描述为二价的亚烷基。“Het”为取代或未取代的杂环基或杂亚环基, 其中术语“杂环基”如本文所定义且术语“杂亚环基”意旨如本文定义的杂环基, 其中氢原子被开放的化合价取代 (与亚烷基类似), 由此确定为二价杂环基。“Het”为描述为一价的杂环基和描述为二价的杂亚环基。“Ar”为取代或未取代的芳基或亚芳基, 其中术语“芳基”如本文所定义且术语“亚芳基”意旨如本文定义的芳基, 其中氢原子被开放的化合价取代 (与亚烷基类似), 由此确定为二价芳基。“Ar”为描述为一价的芳基和描述为二价的亚芳基。当取代时的“Alk”, “Het”和“Ar”可以被本文定义或例举的任意取代基取代。例如, “Alk”的取代基可以包括醚, 卤素, -OH, 酰胺, 胺等, “Het”的取代基可以包括烷基, 芳基, 羰基, -OH, 卤素且“Ar”的取代基可以包括烷基, 芳基, -OH, 卤素等, 条件是所得结构为化学上稳定的并且可以提供足以配制药学上可接受的组合物的化合物。当下表中所示的结构或子结构包含一个以上“Alk”, “Het”或“Ar”基团时, 这些基团独立地选择并且可以相同或不同。因此, 例如, 子结构 T1A 的“Alk”基团各自独立地选择并且可以相同或不同。

[0520] 表 1 : 核心结构

[0521] 代码                      核心结构

[0522]

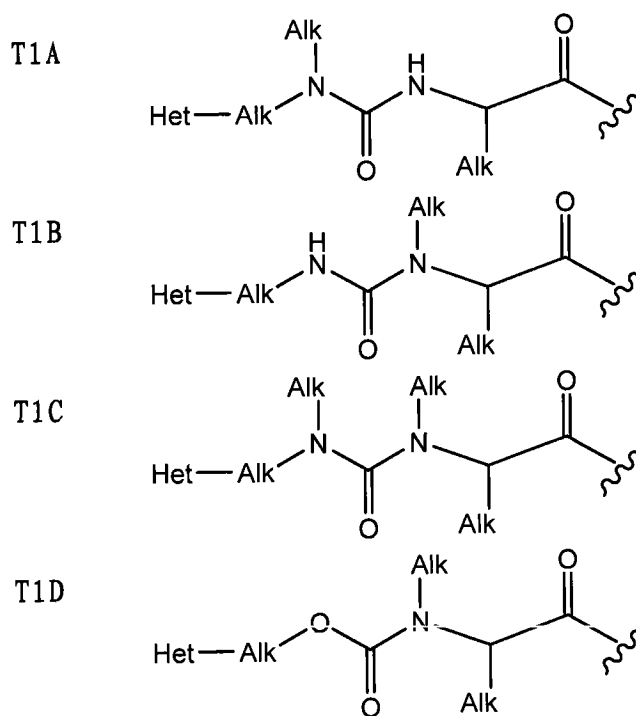


[0523] 表 2 :T1 结构

[0524] 代码

T1 结构

[0525]



[0526] 表 3 :T2 结构

[0527] 代码 T2 结构

[0528] T2A -O-Alk-Het

[0529] T2B -NH-Alk-Het

[0530] T2C -N(Alk)-Alk-Het

[0531] T2D -N(Alk)-Het

[0532] 表 4 :X1 结构

[0533] 代码 X1 结构

[0534] X1A -Alk

[0535] X1B -Alk-Ar

[0536] X1C -Alk-Het

[0537] X1D -Alk-Ar-O-Alk-Ar

[0538] X1E -Alk-Ar-O-Alk-Het

[0539] 表 5 :X2 结构

[0540] 代码 X2 结构

[0541] X2A -Alk

[0542] X2B -Alk-Ar

[0543] X2C -Alk-Het

[0544] X2D -Alk-Ar-O-Alk-Ar

[0545] X2E -Alk-Ar-O-Alk-Het

[0546] 表 6 :式 II 化合物结构列表

[0547] Z1. T1A. T2A. X1A. X2A, Z2. T1A. T2A. X1A. X2A, Z3. T1A. T2A. X1A. X2A, Z4. T1A. T2A. X1A. X2A, Z5. T1A. T2A. X1A. X2A, Z6. T1A. T2A. X1A. X2A,

[0548] Z1. T1B. T2A. X1A. X2A, Z2. T1B. T2A. X1A. X2A, Z3. T1B. T2A. X1A. X2A, Z4. T1B. T2A.

X1A. X2A, Z5. T1B. T2A. X1A. X2A, Z6. T1B. T2A. X1A. X2A,

[0549] Z1. T1C. T2A. X1A. X2A, Z2. T1C. T2A. X1A. X2A, Z3. T1C. T2A. X1A. X2A, Z4. T1C. T2A. X1A. X2A, Z5. T1C. T2A. X1A. X2A, Z6. T1C. T2A. X1A. X2A,

[0550] Z1. T1D. T2A. X1A. X2A, Z2. T1D. T2A. X1A. X2A, Z3. T1D. T2A. X1A. X2A, Z4. T1D. T2A. X1A. X2A, Z5. T1D. T2A. X1A. X2A, Z6. T1D. T2A. X1A. X2A,

[0551] Z1. T1A. T2B. X1A. X2A, Z2. T1A. T2B. X1A. X2A, Z3. T1A. T2B. X1A. X2A, Z4. T1A. T2B. X1A. X2A, Z5. T1A. T2B. X1A. X2A, Z6. T1A. T2B. X1A. X2A,

[0552] Z1. T1B. T2B. X1A. X2A, Z2. T1B. T2B. X1A. X2A, Z3. T1B. T2B. X1A. X2A, Z4. T1B. T2B. X1A. X2A, Z5. T1B. T2B. X1A. X2A, Z6. T1B. T2B. X1A. X2A,

[0553] Z1. T1C. T2B. X1A. X2A, Z2. T1C. T2B. X1A. X2A, Z3. T1C. T2B. X1A. X2A, Z4. T1C. T2B. X1A. X2A, Z5. T1C. T2B. X1A. X2A, Z6. T1C. T2B. X1A. X2A,

[0554] Z1. T1D. T2B. X1A. X2A, Z2. T1D. T2B. X1A. X2A, Z3. T1D. T2B. X1A. X2A, Z4. T1D. T2B. X1A. X2A, Z5. T1D. T2B. X1A. X2A, Z6. T1D. T2B. X1A. X2A,

[0555] Z1. T1A. T2C. X1A. X2A, Z2. T1A. T2C. X1A. X2A, Z3. T1A. T2C. X1A. X2A, Z4. T1A. T2C. X1A. X2A, Z5. T1A. T2C. X1A. X2A, Z6. T1A. T2C. X1A. X2A,

[0556] Z1. T1B. T2C. X1A. X2A, Z2. T1B. T2C. X1A. X2A, Z3. T1B. T2C. X1A. X2A, Z4. T1B. T2C. X1A. X2A, Z5. T1B. T2C. X1A. X2A, Z6. T1B. T2C. X1A. X2A,

[0557] Z1. T1C. T2C. X1A. X2A, Z2. T1C. T2C. X1A. X2A, Z3. T1C. T2C. X1A. X2A, Z4. T1C. T2C. X1A. X2A, Z5. T1C. T2C. X1A. X2A, Z6. T1C. T2C. X1A. X2A,

[0558] Z1. T1D. T2C. X1A. X2A, Z2. T1D. T2C. X1A. X2A, Z3. T1D. T2C. X1A. X2A, Z4. T1D. T2C. X1A. X2A, Z5. T1D. T2C. X1A. X2A, Z6. T1D. T2C. X1A. X2A,

[0559] Z1. T1A. T2D. X1A. X2A, Z2. T1A. T2D. X1A. X2A, Z3. T1A. T2D. X1A. X2A, Z4. T1A. T2D. X1A. X2A, Z5. T1A. T2D. X1A. X2A, Z6. T1A. T2D. X1A. X2A,

[0560] Z1. T1B. T2D. X1A. X2A, Z2. T1B. T2D. X1A. X2A, Z3. T1B. T2D. X1A. X2A, Z4. T1B. T2D. X1A. X2A, Z5. T1B. T2D. X1A. X2A, Z6. T1B. T2D. X1A. X2A,

[0561] Z1. T1C. T2D. X1A. X2A, Z2. T1C. T2D. X1A. X2A, Z3. T1C. T2D. X1A. X2A, Z4. T1C. T2D. X1A. X2A, Z5. T1C. T2D. X1A. X2A, Z6. T1C. T2D. X1A. X2A,

[0562] Z1. T1D. T2D. X1A. X2A, Z2. T1D. T2D. X1A. X2A, Z3. T1D. T2D. X1A. X2A, Z4. T1D. T2D. X1A. X2A, Z5. T1D. T2D. X1A. X2A, Z6. T1D. T2D. X1A. X2A,

[0563] Z1. T1A. T2A. X1B. X2A, Z2. T1A. T2A. X1B. X2A, Z3. T1A. T2A. X1B. X2A, Z4. T1A. T2A. X1B. X2A, Z5. T1A. T2A. X1B. X2A, Z6. T1A. T2A. X1B. X2A,

[0564] Z1. T1B. T2A. X1B. X2A, Z2. T1B. T2A. X1B. X2A, Z3. T1B. T2A. X1B. X2A, Z4. T1B. T2A. X1B. X2A, Z5. T1B. T2A. X1B. X2A, Z6. T1B. T2A. X1B. X2A,

[0565] Z1. T1C. T2A. X1B. X2A, Z2. T1C. T2A. X1B. X2A, Z3. T1C. T2A. X1B. X2A, Z4. T1C. T2A. X1B. X2A, Z5. T1C. T2A. X1B. X2A, Z6. T1C. T2A. X1B. X2A,

[0566] Z1. T1D. T2A. X1B. X2A, Z2. T1D. T2A. X1B. X2A, Z3. T1D. T2A. X1B. X2A, Z4. T1D. T2A. X1B. X2A, Z5. T1D. T2A. X1B. X2A, Z6. T1D. T2A. X1B. X2A,

[0567] Z1. T1A. T2B. X1B. X2A, Z2. T1A. T2B. X1B. X2A, Z3. T1A. T2B. X1B. X2A, Z4. T1A. T2B. X1B. X2A, Z5. T1A. T2B. X1B. X2A, Z6. T1A. T2B. X1B. X2A,



- [0568] Z1. T1B. T2B. X1B. X2A, Z2. T1B. T2B. X1B. X2A, Z3. T1B. T2B. X1B. X2A, Z4. T1B. T2B. X1B. X2A, Z5. T1B. T2B. X1B. X2A, Z6. T1B. T2B. X1B. X2A,
- [0569] Z1. T1C. T2B. X1B. X2A, Z2. T1C. T2B. X1B. X2A, Z3. T1C. T2B. X1B. X2A, Z4. T1C. T2B. X1B. X2A, Z5. T1C. T2B. X1B. X2A, Z6. T1C. T2B. X1B. X2A,
- [0570] Z1. T1D. T2B. X1B. X2A, Z2. T1D. T2B. X1B. X2A, Z3. T1D. T2B. X1B. X2A, Z4. T1D. T2B. X1B. X2A, Z5. T1D. T2B. X1B. X2A, Z6. T1D. T2B. X1B. X2A,
- [0571] Z1. T1A. T2C. X1B. X2A, Z2. T1A. T2C. X1B. X2A, Z3. T1A. T2C. X1B. X2A, Z4. T1A. T2C. X1B. X2A, Z5. T1A. T2C. X1B. X2A, Z6. T1A. T2C. X1B. X2A,
- [0572] Z1. T1B. T2C. X1B. X2A, Z2. T1B. T2C. X1B. X2A, Z3. T1B. T2C. X1B. X2A, Z4. T1B. T2C. X1B. X2A, Z5. T1B. T2C. X1B. X2A, Z6. T1B. T2C. X1B. X2A,
- [0573] Z1. T1C. T2C. X1B. X2A, Z2. T1C. T2C. X1B. X2A, Z3. T1C. T2C. X1B. X2A, Z4. T1C. T2C. X1B. X2A, Z5. T1C. T2C. X1B. X2A, Z6. T1C. T2C. X1B. X2A,
- [0574] Z1. T1D. T2C. X1B. X2A, Z2. T1D. T2C. X1B. X2A, Z3. T1D. T2C. X1B. X2A, Z4. T1D. T2C. X1B. X2A, Z5. T1D. T2C. X1B. X2A, Z6. T1D. T2C. X1B. X2A,
- [0575] Z1. T1A. T2D. X1B. X2A, Z2. T1A. T2D. X1B. X2A, Z3. T1A. T2D. X1B. X2A, Z4. T1A. T2D. X1B. X2A, Z5. T1A. T2D. X1B. X2A, Z6. T1A. T2D. X1B. X2A,
- [0576] Z1. T1B. T2D. X1B. X2A, Z2. T1B. T2D. X1B. X2A, Z3. T1B. T2D. X1B. X2A, Z4. T1B. T2D. X1B. X2A, Z5. T1B. T2D. X1B. X2A, Z6. T1B. T2D. X1B. X2A,
- [0577] Z1. T1C. T2D. X1B. X2A, Z2. T1C. T2D. X1B. X2A, Z3. T1C. T2D. X1B. X2A, Z4. T1C. T2D. X1B. X2A, Z5. T1C. T2D. X1B. X2A, Z6. T1C. T2D. X1B. X2A,
- [0578] Z1. T1D. T2D. X1B. X2A, Z2. T1D. T2D. X1B. X2A, Z3. T1D. T2D. X1B. X2A, Z4. T1D. T2D. X1B. X2A, Z5. T1D. T2D. X1B. X2A, Z6. T1D. T2D. X1B. X2A,
- [0579] Z1. T1A. T2A. X1C. X2A, Z2. T1A. T2A. X1C. X2A, Z3. T1A. T2A. X1C. X2A, Z4. T1A. T2A. X1C. X2A, Z5. T1A. T2A. X1C. X2A, Z6. T1A. T2A. X1C. X2A,
- [0580] Z1. T1B. T2A. X1C. X2A, Z2. T1B. T2A. X1C. X2A, Z3. T1B. T2A. X1C. X2A, Z4. T1B. T2A. X1C. X2A, Z5. T1B. T2A. X1C. X2A, Z6. T1B. T2A. X1C. X2A,
- [0581] Z1. T1C. T2A. X1C. X2A, Z2. T1C. T2A. X1C. X2A, Z3. T1C. T2A. X1C. X2A, Z4. T1C. T2A. X1C. X2A, Z5. T1C. T2A. X1C. X2A, Z6. T1C. T2A. X1C. X2A,
- [0582] Z1. T1D. T2A. X1C. X2A, Z2. T1D. T2A. X1C. X2A, Z3. T1D. T2A. X1C. X2A, Z4. T1D. T2A. X1C. X2A, Z5. T1D. T2A. X1C. X2A, Z6. T1D. T2A. X1C. X2A,
- [0583] Z1. T1A. T2B. X1C. X2A, Z2. T1A. T2B. X1C. X2A, Z3. T1A. T2B. X1C. X2A, Z4. T1A. T2B. X1C. X2A, Z5. T1A. T2B. X1C. X2A, Z6. T1A. T2B. X1C. X2A,
- [0584] Z1. T1B. T2B. X1C. X2A, Z2. T1B. T2B. X1C. X2A, Z3. T1B. T2B. X1C. X2A, Z4. T1B. T2B. X1C. X2A, Z5. T1B. T2B. X1C. X2A, Z6. T1B. T2B. X1C. X2A,
- [0585] Z1. T1C. T2B. X1C. X2A, Z2. T1C. T2B. X1C. X2A, Z3. T1C. T2B. X1C. X2A, Z4. T1C. T2B. X1C. X2A, Z5. T1C. T2B. X1C. X2A, Z6. T1C. T2B. X1C. X2A,
- [0586] Z1. T1D. T2B. X1C. X2A, Z2. T1D. T2B. X1C. X2A, Z3. T1D. T2B. X1C. X2A, Z4. T1D. T2B. X1C. X2A, Z5. T1D. T2B. X1C. X2A, Z6. T1D. T2B. X1C. X2A,
- [0587] Z1. T1A. T2C. X1C. X2A, Z2. T1A. T2C. X1C. X2A, Z3. T1A. T2C. X1C. X2A, Z4. T1A. T2C.

X1C. X2A, Z5. T1A. T2C. X1C. X2A, Z6. T1A. T2C. X1C. X2A,

[0588] Z1. T1B. T2C. X1C. X2A, Z2. T1B. T2C. X1C. X2A, Z3. T1B. T2C. X1C. X2A, Z4. T1B. T2C. X1C. X2A, Z5. T1B. T2C. X1C. X2A, Z6. T1B. T2C. X1C. X2A,

[0589] Z1. T1C. T2C. X1C. X2A, Z2. T1C. T2C. X1C. X2A, Z3. T1C. T2C. X1C. X2A, Z4. T1C. T2C. X1C. X2A, Z5. T1C. T2C. X1C. X2A, Z6. T1C. T2C. X1C. X2A,

[0590] Z1. T1D. T2C. X1C. X2A, Z2. T1D. T2C. X1C. X2A, Z3. T1D. T2C. X1C. X2A, Z4. T1D. T2C. X1C. X2A, Z5. T1D. T2C. X1C. X2A, Z6. T1D. T2C. X1C. X2A,

[0591] Z1. T1A. T2D. X1C. X2A, Z2. T1A. T2D. X1C. X2A, Z3. T1A. T2D. X1C. X2A, Z4. T1A. T2D. X1C. X2A, Z5. T1A. T2D. X1C. X2A, Z6. T1A. T2D. X1C. X2A,

[0592] Z1. T1B. T2D. X1C. X2A, Z2. T1B. T2D. X1C. X2A, Z3. T1B. T2D. X1C. X2A, Z4. T1B. T2D. X1C. X2A, Z5. T1B. T2D. X1C. X2A, Z6. T1B. T2D. X1C. X2A,

[0593] Z1. T1C. T2D. X1C. X2A, Z2. T1C. T2D. X1C. X2A, Z3. T1C. T2D. X1C. X2A, Z4. T1C. T2D. X1C. X2A, Z5. T1C. T2D. X1C. X2A, Z6. T1C. T2D. X1C. X2A,

[0594] Z1. T1D. T2D. X1C. X2A, Z2. T1D. T2D. X1C. X2A, Z3. T1D. T2D. X1C. X2A, Z4. T1D. T2D. X1C. X2A, Z5. T1D. T2D. X1C. X2A, Z6. T1D. T2D. X1C. X2A,

[0595] Z1. T1A. T2A. X1D. X2A, Z2. T1A. T2A. X1D. X2A, Z3. T1A. T2A. X1D. X2A, Z4. T1A. T2A. X1D. X2A, Z5. T1A. T2A. X1D. X2A, Z6. T1A. T2A. X1D. X2A,

[0596] Z1. T1B. T2A. X1D. X2A, Z2. T1B. T2A. X1D. X2A, Z3. T1B. T2A. X1D. X2A, Z4. T1B. T2A. X1D. X2A, Z5. T1B. T2A. X1D. X2A, Z6. T1B. T2A. X1D. X2A,

[0597] Z1. T1C. T2A. X1D. X2A, Z2. T1C. T2A. X1D. X2A, Z3. T1C. T2A. X1D. X2A, Z4. T1C. T2A. X1D. X2A, Z5. T1C. T2A. X1D. X2A, Z6. T1C. T2A. X1D. X2A,

[0598] Z1. T1D. T2A. X1D. X2A, Z2. T1D. T2A. X1D. X2A, Z3. T1D. T2A. X1D. X2A, Z4. T1D. T2A. X1D. X2A, Z5. T1D. T2A. X1D. X2A, Z6. T1D. T2A. X1D. X2A,

[0599] Z1. T1A. T2B. X1D. X2A, Z2. T1A. T2B. X1D. X2A, Z3. T1A. T2B. X1D. X2A, Z4. T1A. T2B. X1D. X2A, Z5. T1A. T2B. X1D. X2A, Z6. T1A. T2B. X1D. X2A,

[0600] Z1. T1B. T2B. X1D. X2A, Z2. T1B. T2B. X1D. X2A, Z3. T1B. T2B. X1D. X2A, Z4. T1B. T2B. X1D. X2A, Z5. T1B. T2B. X1D. X2A, Z6. T1B. T2B. X1D. X2A,

[0601] Z1. T1C. T2B. X1D. X2A, Z2. T1C. T2B. X1D. X2A, Z3. T1C. T2B. X1D. X2A, Z4. T1C. T2B. X1D. X2A, Z5. T1C. T2B. X1D. X2A, Z6. T1C. T2B. X1D. X2A,

[0602] Z1. T1D. T2B. X1D. X2A, Z2. T1D. T2B. X1D. X2A, Z3. T1D. T2B. X1D. X2A, Z4. T1D. T2B. X1D. X2A, Z5. T1D. T2B. X1D. X2A, Z6. T1D. T2B. X1D. X2A,

[0603] Z1. T1A. T2C. X1D. X2A, Z2. T1A. T2C. X1D. X2A, Z3. T1A. T2C. X1D. X2A, Z4. T1A. T2C. X1D. X2A, Z5. T1A. T2C. X1D. X2A, Z6. T1A. T2C. X1D. X2A,

[0604] Z1. T1B. T2C. X1D. X2A, Z2. T1B. T2C. X1D. X2A, Z3. T1B. T2C. X1D. X2A, Z4. T1B. T2C. X1D. X2A, Z5. T1B. T2C. X1D. X2A, Z6. T1B. T2C. X1D. X2A,

[0605] Z1. T1C. T2C. X1D. X2A, Z2. T1C. T2C. X1D. X2A, Z3. T1C. T2C. X1D. X2A, Z4. T1C. T2C. X1D. X2A, Z5. T1C. T2C. X1D. X2A, Z6. T1C. T2C. X1D. X2A,

[0606] Z1. T1D. T2C. X1D. X2A, Z2. T1D. T2C. X1D. X2A, Z3. T1D. T2C. X1D. X2A, Z4. T1D. T2C. X1D. X2A, Z5. T1D. T2C. X1D. X2A, Z6. T1D. T2C. X1D. X2A,

- [0607] Z1. T1A. T2D. X1D. X2A, Z2. T1A. T2D. X1D. X2A, Z3. T1A. T2D. X1D. X2A, Z4. T1A. T2D. X1D. X2A, Z5. T1A. T2D. X1D. X2A, Z6. T1A. T2D. X1D. X2A,
- [0608] Z1. T1B. T2D. X1D. X2A, Z2. T1B. T2D. X1D. X2A, Z3. T1B. T2D. X1D. X2A, Z4. T1B. T2D. X1D. X2A, Z5. T1B. T2D. X1D. X2A, Z6. T1B. T2D. X1D. X2A,
- [0609] Z1. T1C. T2D. X1D. X2A, Z2. T1C. T2D. X1D. X2A, Z3. T1C. T2D. X1D. X2A, Z4. T1C. T2D. X1D. X2A, Z5. T1C. T2D. X1D. X2A, Z6. T1C. T2D. X1D. X2A,
- [0610] Z1. T1D. T2D. X1D. X2A, Z2. T1D. T2D. X1D. X2A, Z3. T1D. T2D. X1D. X2A, Z4. T1D. T2D. X1D. X2A, Z5. T1D. T2D. X1D. X2A, Z6. T1D. T2D. X1D. X2A,
- [0611] Z1. T1A. T2A. X1E. X2A, Z2. T1A. T2A. X1E. X2A, Z3. T1A. T2A. X1E. X2A, Z4. T1A. T2A. X1E. X2A, Z5. T1A. T2A. X1E. X2A, Z6. T1A. T2A. X1E. X2A,
- [0612] Z1. T1B. T2A. X1E. X2A, Z2. T1B. T2A. X1E. X2A, Z3. T1B. T2A. X1E. X2A, Z4. T1B. T2A. X1E. X2A, Z5. T1B. T2A. X1E. X2A, Z6. T1B. T2A. X1E. X2A,
- [0613] Z1. T1C. T2A. X1E. X2A, Z2. T1C. T2A. X1E. X2A, Z3. T1C. T2A. X1E. X2A, Z4. T1C. T2A. X1E. X2A, Z5. T1C. T2A. X1E. X2A, Z6. T1C. T2A. X1E. X2A,
- [0614] Z1. T1D. T2A. X1E. X2A, Z2. T1D. T2A. X1E. X2A, Z3. T1D. T2A. X1E. X2A, Z4. T1D. T2A. X1E. X2A, Z5. T1D. T2A. X1E. X2A, Z6. T1D. T2A. X1E. X2A,
- [0615] Z1. T1A. T2B. X1E. X2A, Z2. T1A. T2B. X1E. X2A, Z3. T1A. T2B. X1E. X2A, Z4. T1A. T2B. X1E. X2A, Z5. T1A. T2B. X1E. X2A, Z6. T1A. T2B. X1E. X2A,
- [0616] Z1. T1B. T2B. X1E. X2A, Z2. T1B. T2B. X1E. X2A, Z3. T1B. T2B. X1E. X2A, Z4. T1B. T2B. X1E. X2A, Z5. T1B. T2B. X1E. X2A, Z6. T1B. T2B. X1E. X2A,
- [0617] Z1. T1C. T2B. X1E. X2A, Z2. T1C. T2B. X1E. X2A, Z3. T1C. T2B. X1E. X2A, Z4. T1C. T2B. X1E. X2A, Z5. T1C. T2B. X1E. X2A, Z6. T1C. T2B. X1E. X2A,
- [0618] Z1. T1D. T2B. X1E. X2A, Z2. T1D. T2B. X1E. X2A, Z3. T1D. T2B. X1E. X2A, Z4. T1D. T2B. X1E. X2A, Z5. T1D. T2B. X1E. X2A, Z6. T1D. T2B. X1E. X2A,
- [0619] Z1. T1A. T2C. X1E. X2A, Z2. T1A. T2C. X1E. X2A, Z3. T1A. T2C. X1E. X2A, Z4. T1A. T2C. X1E. X2A, Z5. T1A. T2C. X1E. X2A, Z6. T1A. T2C. X1E. X2A,
- [0620] Z1. T1B. T2C. X1E. X2A, Z2. T1B. T2C. X1E. X2A, Z3. T1B. T2C. X1E. X2A, Z4. T1B. T2C. X1E. X2A, Z5. T1B. T2C. X1E. X2A, Z6. T1B. T2C. X1E. X2A,
- [0621] Z1. T1C. T2C. X1E. X2A, Z2. T1C. T2C. X1E. X2A, Z3. T1C. T2C. X1E. X2A, Z4. T1C. T2C. X1E. X2A, Z5. T1C. T2C. X1E. X2A, Z6. T1C. T2C. X1E. X2A,
- [0622] Z1. T1D. T2C. X1E. X2A, Z2. T1D. T2C. X1E. X2A, Z3. T1D. T2C. X1E. X2A, Z4. T1D. T2C. X1E. X2A, Z5. T1D. T2C. X1E. X2A, Z6. T1D. T2C. X1E. X2A,
- [0623] Z1. T1A. T2D. X1E. X2A, Z2. T1A. T2D. X1E. X2A, Z3. T1A. T2D. X1E. X2A, Z4. T1A. T2D. X1E. X2A, Z5. T1A. T2D. X1E. X2A, Z6. T1A. T2D. X1E. X2A,
- [0624] Z1. T1B. T2D. X1E. X2A, Z2. T1B. T2D. X1E. X2A, Z3. T1B. T2D. X1E. X2A, Z4. T1B. T2D. X1E. X2A, Z5. T1B. T2D. X1E. X2A, Z6. T1B. T2D. X1E. X2A,
- [0625] Z1. T1C. T2D. X1E. X2A, Z2. T1C. T2D. X1E. X2A, Z3. T1C. T2D. X1E. X2A, Z4. T1C. T2D. X1E. X2A, Z5. T1C. T2D. X1E. X2A, Z6. T1C. T2D. X1E. X2A,
- [0626] Z1. T1D. T2D. X1E. X2A, Z2. T1D. T2D. X1E. X2A, Z3. T1D. T2D. X1E. X2A, Z4. T1D. T2D.

X1E. X2A, Z5. T1D. T2D. X1E. X2A, Z6. T1D. T2D. X1E. X2A,  
[0627] Z1. T1A. T2A. X1A. X2B, Z2. T1A. T2A. X1A. X2B, Z3. T1A. T2A. X1A. X2B, Z4. T1A. T2A.  
X1A. X2B, Z5. T1A. T2A. X1A. X2B, Z6. T1A. T2A. X1A. X2B,  
[0628] Z1. T1B. T2A. X1A. X2B, Z2. T1B. T2A. X1A. X2B, Z3. T1B. T2A. X1A. X2B, Z4. T1B. T2A.  
X1A. X2B, Z5. T1B. T2A. X1A. X2B, Z6. T1B. T2A. X1A. X2B,  
[0629] Z1. T1C. T2A. X1A. X2B, Z2. T1C. T2A. X1A. X2B, Z3. T1C. T2A. X1A. X2B, Z4. T1C. T2A.  
X1A. X2B, Z5. T1C. T2A. X1A. X2B, Z6. T1C. T2A. X1A. X2B,  
[0630] Z1. T1D. T2A. X1A. X2B, Z2. T1D. T2A. X1A. X2B, Z3. T1D. T2A. X1A. X2B, Z4. T1D. T2A.  
X1A. X2B, Z5. T1D. T2A. X1A. X2B, Z6. T1D. T2A. X1A. X2B,  
[0631] Z1. T1A. T2B. X1A. X2B, Z2. T1A. T2B. X1A. X2B, Z3. T1A. T2B. X1A. X2B, Z4. T1A. T2B.  
X1A. X2B, Z5. T1A. T2B. X1A. X2B, Z6. T1A. T2B. X1A. X2B,  
[0632] Z1. T1B. T2B. X1A. X2B, Z2. T1B. T2B. X1A. X2B, Z3. T1B. T2B. X1A. X2B, Z4. T1B. T2B.  
X1A. X2B, Z5. T1B. T2B. X1A. X2B, Z6. T1B. T2B. X1A. X2B,  
[0633] Z1. T1C. T2B. X1A. X2B, Z2. T1C. T2B. X1A. X2B, Z3. T1C. T2B. X1A. X2B, Z4. T1C. T2B.  
X1A. X2B, Z5. T1C. T2B. X1A. X2B, Z6. T1C. T2B. X1A. X2B,  
[0634] Z1. T1D. T2B. X1A. X2B, Z2. T1D. T2B. X1A. X2B, Z3. T1D. T2B. X1A. X2B, Z4. T1D. T2B.  
X1A. X2B, Z5. T1D. T2B. X1A. X2B, Z6. T1D. T2B. X1A. X2B,  
[0635] Z1. T1A. T2C. X1A. X2B, Z2. T1A. T2C. X1A. X2B, Z3. T1A. T2C. X1A. X2B, Z4. T1A. T2C.  
X1A. X2B, Z5. T1A. T2C. X1A. X2B, Z6. T1A. T2C. X1A. X2B,  
[0636] Z1. T1B. T2C. X1A. X2B, Z2. T1B. T2C. X1A. X2B, Z3. T1B. T2C. X1A. X2B, Z4. T1B. T2C.  
X1A. X2B, Z5. T1B. T2C. X1A. X2B, Z6. T1B. T2C. X1A. X2B,  
[0637] Z1. T1C. T2C. X1A. X2B, Z2. T1C. T2C. X1A. X2B, Z3. T1C. T2C. X1A. X2B, Z4. T1C. T2C.  
X1A. X2B, Z5. T1C. T2C. X1A. X2B, Z6. T1C. T2C. X1A. X2B,  
[0638] Z1. T1D. T2C. X1A. X2B, Z2. T1D. T2C. X1A. X2B, Z3. T1D. T2C. X1A. X2B, Z4. T1D. T2C.  
X1A. X2B, Z5. T1D. T2C. X1A. X2B, Z6. T1D. T2C. X1A. X2B,  
[0639] Z1. T1A. T2D. X1A. X2B, Z2. T1A. T2D. X1A. X2B, Z3. T1A. T2D. X1A. X2B, Z4. T1A. T2D.  
X1A. X2B, Z5. T1A. T2D. X1A. X2B, Z6. T1A. T2D. X1A. X2B,  
[0640] Z1. T1B. T2D. X1A. X2B, Z2. T1B. T2D. X1A. X2B, Z3. T1B. T2D. X1A. X2B, Z4. T1B. T2D.  
X1A. X2B, Z5. T1B. T2D. X1A. X2B, Z6. T1B. T2D. X1A. X2B,  
[0641] Z1. T1C. T2D. X1A. X2B, Z2. T1C. T2D. X1A. X2B, Z3. T1C. T2D. X1A. X2B, Z4. T1C. T2D.  
X1A. X2B, Z5. T1C. T2D. X1A. X2B, Z6. T1C. T2D. X1A. X2B,  
[0642] Z1. T1D. T2D. X1A. X2B, Z2. T1D. T2D. X1A. X2B, Z3. T1D. T2D. X1A. X2B, Z4. T1D. T2D.  
X1A. X2B, Z5. T1D. T2D. X1A. X2B, Z6. T1D. T2D. X1A. X2B,  
[0643] Z1. T1A. T2A. X1B. X2B, Z2. T1A. T2A. X1B. X2B, Z3. T1A. T2A. X1B. X2B, Z4. T1A. T2A.  
X1B. X2B, Z5. T1A. T2A. X1B. X2B, Z6. T1A. T2A. X1B. X2B,  
[0644] Z1. T1B. T2A. X1B. X2B, Z2. T1B. T2A. X1B. X2B, Z3. T1B. T2A. X1B. X2B, Z4. T1B. T2A.  
X1B. X2B, Z5. T1B. T2A. X1B. X2B, Z6. T1B. T2A. X1B. X2B,  
[0645] Z1. T1C. T2A. X1B. X2B, Z2. T1C. T2A. X1B. X2B, Z3. T1C. T2A. X1B. X2B, Z4. T1C. T2A.  
X1B. X2B, Z5. T1C. T2A. X1B. X2B, Z6. T1C. T2A. X1B. X2B,

- [0646] Z1. T1D. T2A. X1B. X2B, Z2. T1D. T2A. X1B. X2B, Z3. T1D. T2A. X1B. X2B, Z4. T1D. T2A. X1B. X2B, Z5. T1D. T2A. X1B. X2B, Z6. T1D. T2A. X1B. X2B,
- [0647] Z1. T1A. T2B. X1B. X2B, Z2. T1A. T2B. X1B. X2B, Z3. T1A. T2B. X1B. X2B, Z4. T1A. T2B. X1B. X2B, Z5. T1A. T2B. X1B. X2B, Z6. T1A. T2B. X1B. X2B,
- [0648] Z1. T1B. T2B. X1B. X2B, Z2. T1B. T2B. X1B. X2B, Z3. T1B. T2B. X1B. X2B, Z4. T1B. T2B. X1B. X2B, Z5. T1B. T2B. X1B. X2B, Z6. T1B. T2B. X1B. X2B,
- [0649] Z1. T1C. T2B. X1B. X2B, Z2. T1C. T2B. X1B. X2B, Z3. T1C. T2B. X1B. X2B, Z4. T1C. T2B. X1B. X2B, Z5. T1C. T2B. X1B. X2B, Z6. T1C. T2B. X1B. X2B,
- [0650] Z1. T1D. T2B. X1B. X2B, Z2. T1D. T2B. X1B. X2B, Z3. T1D. T2B. X1B. X2B, Z4. T1D. T2B. X1B. X2B, Z5. T1D. T2B. X1B. X2B, Z6. T1D. T2B. X1B. X2B,
- [0651] Z1. T1A. T2C. X1B. X2B, Z2. T1A. T2C. X1B. X2B, Z3. T1A. T2C. X1B. X2B, Z4. T1A. T2C. X1B. X2B, Z5. T1A. T2C. X1B. X2B, Z6. T1A. T2C. X1B. X2B,
- [0652] Z1. T1B. T2C. X1B. X2B, Z2. T1B. T2C. X1B. X2B, Z3. T1B. T2C. X1B. X2B, Z4. T1B. T2C. X1B. X2B, Z5. T1B. T2C. X1B. X2B, Z6. T1B. T2C. X1B. X2B,
- [0653] Z1. T1C. T2C. X1B. X2B, Z2. T1C. T2C. X1B. X2B, Z3. T1C. T2C. X1B. X2B, Z4. T1C. T2C. X1B. X2B, Z5. T1C. T2C. X1B. X2B, Z6. T1C. T2C. X1B. X2B,
- [0654] Z1. T1D. T2C. X1B. X2B, Z2. T1D. T2C. X1B. X2B, Z3. T1D. T2C. X1B. X2B, Z4. T1D. T2C. X1B. X2B, Z5. T1D. T2C. X1B. X2B, Z6. T1D. T2C. X1B. X2B,
- [0655] Z1. T1A. T2D. X1B. X2B, Z2. T1A. T2D. X1B. X2B, Z3. T1A. T2D. X1B. X2B, Z4. T1A. T2D. X1B. X2B, Z5. T1A. T2D. X1B. X2B, Z6. T1A. T2D. X1B. X2B,
- [0656] Z1. T1B. T2D. X1B. X2B, Z2. T1B. T2D. X1B. X2B, Z3. T1B. T2D. X1B. X2B, Z4. T1B. T2D. X1B. X2B, Z5. T1B. T2D. X1B. X2B, Z6. T1B. T2D. X1B. X2B,
- [0657] Z1. T1C. T2D. X1B. X2B, Z2. T1C. T2D. X1B. X2B, Z3. T1C. T2D. X1B. X2B, Z4. T1C. T2D. X1B. X2B, Z5. T1C. T2D. X1B. X2B, Z6. T1C. T2D. X1B. X2B,
- [0658] Z1. T1D. T2D. X1B. X2B, Z2. T1D. T2D. X1B. X2B, Z3. T1D. T2D. X1B. X2B, Z4. T1D. T2D. X1B. X2B, Z5. T1D. T2D. X1B. X2B, Z6. T1D. T2D. X1B. X2B,
- [0659] Z1. T1A. T2A. X1C. X2B, Z2. T1A. T2A. X1C. X2B, Z3. T1A. T2A. X1C. X2B, Z4. T1A. T2A. X1C. X2B, Z5. T1A. T2A. X1C. X2B, Z6. T1A. T2A. X1C. X2B,
- [0660] Z1. T1B. T2A. X1C. X2B, Z2. T1B. T2A. X1C. X2B, Z3. T1B. T2A. X1C. X2B, Z4. T1B. T2A. X1C. X2B, Z5. T1B. T2A. X1C. X2B, Z6. T1B. T2A. X1C. X2B,
- [0661] Z1. T1C. T2A. X1C. X2B, Z2. T1C. T2A. X1C. X2B, Z3. T1C. T2A. X1C. X2B, Z4. T1C. T2A. X1C. X2B, Z5. T1C. T2A. X1C. X2B, Z6. T1C. T2A. X1C. X2B,
- [0662] Z1. T1D. T2A. X1C. X2B, Z2. T1D. T2A. X1C. X2B, Z3. T1D. T2A. X1C. X2B, Z4. T1D. T2A. X1C. X2B, Z5. T1D. T2A. X1C. X2B, Z6. T1D. T2A. X1C. X2B,
- [0663] Z1. T1A. T2B. X1C. X2B, Z2. T1A. T2B. X1C. X2B, Z3. T1A. T2B. X1C. X2B, Z4. T1A. T2B. X1C. X2B, Z5. T1A. T2B. X1C. X2B, Z6. T1A. T2B. X1C. X2B,
- [0664] Z1. T1B. T2B. X1C. X2B, Z2. T1B. T2B. X1C. X2B, Z3. T1B. T2B. X1C. X2B, Z4. T1B. T2B. X1C. X2B, Z5. T1B. T2B. X1C. X2B, Z6. T1B. T2B. X1C. X2B,
- [0665] Z1. T1C. T2B. X1C. X2B, Z2. T1C. T2B. X1C. X2B, Z3. T1C. T2B. X1C. X2B, Z4. T1C. T2B.

X1C. X2B, Z5. T1C. T2B. X1C. X2B, Z6. T1C. T2B. X1C. X2B,

[0666] Z1. T1D. T2B. X1C. X2B, Z2. T1D. T2B. X1C. X2B, Z 3. T1D. T2B. X1C. X2B, Z4. T1D. T2B. X1C. X2B, Z5. T1D. T2B. X1C. X2B, Z6. T1D. T2B. X1C. X2B,

[0667] Z1. T1A. T2C. X1C. X2B, Z2. T1A. T2C. X1C. X2B, Z3. T1A. T2C. X1C. X2B, Z4. T1A. T2C. X1C. X2B, Z5. T1A. T2C. X1C. X2B, Z6. T1A. T2C. X1C. X2B,

[0668] Z1. T1B. T2C. X1C. X2B, Z2. T1B. T2C. X1C. X2B, Z3. T1B. T2C. X1C. X2B, Z4. T1B. T2C. X1C. X2B, Z5. T1B. T2C. X1C. X2B, Z6. T1B. T2C. X1C. X2B,

[0669] Z1. T1C. T2C. X1C. X2B, Z2. T1C. T2C. X1C. X2B, Z3. T1C. T2C. X1C. X2B, Z4. T1C. T2C. X1C. X2B, Z5. T1C. T2C. X1C. X2B, Z6. T1C. T2C. X1C. X2B,

[0670] Z1. T1D. T2C. X1C. X2B, Z2. T1D. T2C. X1C. X2B, Z3. T1D. T2C. X1C. X2B, Z4. T1D. T2C. X1C. X2B, Z5. T1D. T2C. X1C. X2B, Z6. T1D. T2C. X1C. X2B,

[0671] Z1. T1A. T2D. X1C. X2B, Z2. T1A. T2D. X1C. X2B, Z3. T1A. T2D. X1C. X2B, Z4. T1A. T2D. X1C. X2B, Z5. T1A. T2D. X1C. X2B, Z6. T1A. T2D. X1C. X2B,

[0672] Z1. T1B. T2D. X1C. X2B, Z2. T1B. T2D. X1C. X2B, Z3. T1B. T2D. X1C. X2B, Z4. T1B. T2D. X1C. X2B, Z5. T1B. T2D. X1C. X2B, Z6. T1B. T2D. X1C. X2B,

[0673] Z1. T1C. T2D. X1C. X2B, Z2. T1C. T2D. X1C. X2B, Z3. T1C. T2D. X1C. X2B, Z4. T1C. T2D. X1C. X2B, Z5. T1C. T2D. X1C. X2B, Z6. T1C. T2D. X1C. X2B,

[0674] Z1. T1D. T2D. X1C. X2B, Z2. T1D. T2D. X1C. X2B, Z3. T1D. T2D. X1C. X2B, Z4. T1D. T2D. X1C. X2B, Z5. T1D. T2D. X1C. X2B, Z6. T1D. T2D. X1C. X2B,

[0675] Z1. T1A. T2A. X1D. X2B, Z2. T1A. T2A. X1D. X2B, Z3. T1A. T2A. X1D. X2B, Z4. T1A. T2A. X1D. X2B, Z5. T1A. T2A. X1D. X2B, Z6. T1A. T2A. X1D. X2B,

[0676] Z1. T1B. T2A. X1D. X2B, Z2. T1B. T2A. X1D. X2B, Z3. T1B. T2A. X1D. X2B, Z4. T1B. T2A. X1D. X2B, Z5. T1B. T2A. X1D. X2B, Z6. T1B. T2A. X1D. X2B,

[0677] Z1. T1C. T2A. X1D. X2B, Z2. T1C. T2A. X1D. X2B, Z3. T1C. T2A. X1D. X2B, Z4. T1C. T2A. X1D. X2B, Z5. T1C. T2A. X1D. X2B, Z6. T1C. T2A. X1D. X2B,

[0678] Z1. T1D. T2A. X1D. X2B, Z2. T1D. T2A. X1D. X2B, Z3. T1D. T2A. X1D. X2B, Z4. T1D. T2A. X1D. X2B, Z5. T1D. T2A. X1D. X2B, Z6. T1D. T2A. X1D. X2B,

[0679] Z1. T1A. T2B. X1D. X2B, Z2. T1A. T2B. X1D. X2B, Z3. T1A. T2B. X1D. X2B, Z4. T1A. T2B. X1D. X2B, Z5. T1A. T2B. X1D. X2B, Z6. T1A. T2B. X1D. X2B,

[0680] Z1. T1B. T2B. X1D. X2B, Z2. T1B. T2B. X1D. X2B, Z3. T1B. T2B. X1D. X2B, Z4. T1B. T2B. X1D. X2B, Z5. T1B. T2B. X1D. X2B, Z6. T1B. T2B. X1D. X2B,

[0681] Z1. T1C. T2B. X1D. X2B, Z2. T1C. T2B. X1D. X2B, Z3. T1C. T2B. X1D. X2B, Z4. T1C. T2B. X1D. X2B, Z5. T1C. T2B. X1D. X2B, Z6. T1C. T2B. X1D. X2B,

[0682] Z1. T1D. T2B. X1D. X2B, Z2. T1D. T2B. X1D. X2B, Z 3. T1D. T2B. X1D. X2B, Z4. T1D. T2B. X1D. X2B, Z5. T1D. T2B. X1D. X2B, Z6. T1D. T2B. X1D. X2B,

[0683] Z1. T1A. T2C. X1D. X2B, Z2. T1A. T2C. X1D. X2B, Z3. T1A. T2C. X1D. X2B, Z4. T1A. T2C. X1D. X2B, Z5. T1A. T2C. X1D. X2B, Z6. T1A. T2C. X1D. X2B,

[0684] Z1. T1B. T2C. X1D. X2B, Z2. T1B. T2C. X1D. X2B, Z3. T1B. T2C. X1D. X2B, Z4. T1B. T2C. X1D. X2B, Z5. T1B. T2C. X1D. X2B, Z6. T1B. T2C. X1D. X2B,

- [0685] Z1. T1C. T2C. X1D. X2B, Z2. T1C. T2C. X1D. X2B, Z3. T1C. T2C. X1D. X2B, Z4. T1C. T2C. X1D. X2B, Z5. T1C. T2C. X1D. X2B, Z6. T1C. T2C. X1D. X2B,
- [0686] Z1. T1D. T2C. X1D. X2B, Z2. T1D. T2C. X1D. X2B, Z3. T1D. T2C. X1D. X2B, Z4. T1D. T2C. X1D. X2B, Z5. T1D. T2C. X1D. X2B, Z6. T1D. T2C. X1D. X2B,
- [0687] Z1. T1A. T2D. X1D. X2B, Z2. T1A. T2D. X1D. X2B, Z3. T1A. T2D. X1D. X2B, Z4. T1A. T2D. X1D. X2B, Z5. T1A. T2D. X1D. X2B, Z6. T1A. T2D. X1D. X2B,
- [0688] Z1. T1B. T2D. X1D. X2B, Z2. T1B. T2D. X1D. X2B, Z3. T1B. T2D. X1D. X2B, Z4. T1B. T2D. X1D. X2B, Z5. T1B. T2D. X1D. X2B, Z6. T1B. T2D. X1D. X2B,
- [0689] Z1. T1C. T2D. X1D. X2B, Z2. T1C. T2D. X1D. X2B, Z3. T1C. T2D. X1D. X2B, Z4. T1C. T2D. X1D. X2B, Z5. T1C. T2D. X1D. X2B, Z6. T1C. T2D. X1D. X2B,
- [0690] Z1. T1D. T2D. X1D. X2B, Z2. T1D. T2D. X1D. X2B, Z3. T1D. T2D. X1D. X2B, Z4. T1D. T2D. X1D. X2B, Z5. T1D. T2D. X1D. X2B, Z6. T1D. T2D. X1D. X2B,
- [0691] Z1. T1A. T2A. X1E. X2B, Z2. T1A. T2A. X1E. X2B, Z3. T1A. T2A. X1E. X2B, Z4. T1A. T2A. X1E. X2B, Z5. T1A. T2A. X1E. X2B, Z6. T1A. T2A. X1E. X2B,
- [0692] Z1. T1B. T2A. X1E. X2B, Z2. T1B. T2A. X1E. X2B, Z3. T1B. T2A. X1E. X2B, Z4. T1B. T2A. X1E. X2B, Z5. T1B. T2A. X1E. X2B, Z6. T1B. T2A. X1E. X2B,
- [0693] Z1. T1C. T2A. X1E. X2B, Z2. T1C. T2A. X1E. X2B, Z3. T1C. T2A. X1E. X2B, Z4. T1C. T2A. X1E. X2B, Z5. T1C. T2A. X1E. X2B, Z6. T1C. T2A. X1E. X2B,
- [0694] Z1. T1D. T2A. X1E. X2B, Z2. T1D. T2A. X1E. X2B, Z3. T1D. T2A. X1E. X2B, Z4. T1D. T2A. X1E. X2B, Z5. T1D. T2A. X1E. X2B, Z6. T1D. T2A. X1E. X2B,
- [0695] Z1. T1A. T2B. X1E. X2B, Z2. T1A. T2B. X1E. X2B, Z3. T1A. T2B. X1E. X2B, Z4. T1A. T2B. X1E. X2B, Z5. T1A. T2B. X1E. X2B, Z6. T1A. T2B. X1E. X2B,
- [0696] Z1. T1B. T2B. X1E. X2B, Z2. T1B. T2B. X1E. X2B, Z3. T1B. T2B. X1E. X2B, Z4. T1B. T2B. X1E. X2B, Z5. T1B. T2B. X1E. X2B, Z6. T1B. T2B. X1E. X2B,
- [0697] Z1. T1C. T2B. X1E. X2B, Z2. T1C. T2B. X1E. X2B, Z3. T1C. T2B. X1E. X2B, Z4. T1C. T2B. X1E. X2B, Z5. T1C. T2B. X1E. X2B, Z6. T1C. T2B. X1E. X2B,
- [0698] Z1. T1D. T2B. X1E. X2B, Z2. T1D. T2B. X1E. X2B, Z3. T1D. T2B. X1E. X2B, Z4. T1D. T2B. X1E. X2B, Z5. T1D. T2B. X1E. X2B, Z6. T1D. T2B. X1E. X2B,
- [0699] Z1. T1A. T2C. X1E. X2B, Z2. T1A. T2C. X1E. X2B, Z3. T1A. T2C. X1E. X2B, Z4. T1A. T2C. X1E. X2B, Z5. T1A. T2C. X1E. X2B, Z6. T1A. T2C. X1E. X2B,
- [0700] Z1. T1B. T2C. X1E. X2B, Z2. T1B. T2C. X1E. X2B, Z3. T1B. T2C. X1E. X2B, Z4. T1B. T2C. X1E. X2B, Z5. T1B. T2C. X1E. X2B, Z6. T1B. T2C. X1E. X2B,
- [0701] Z1. T1C. T2C. X1E. X2B, Z2. T1C. T2C. X1E. X2B, Z3. T1C. T2C. X1E. X2B, Z4. T1C. T2C. X1E. X2B, Z5. T1C. T2C. X1E. X2B, Z6. T1C. T2C. X1E. X2B,
- [0702] Z1. T1D. T2C. X1E. X2B, Z2. T1D. T2C. X1E. X2B, Z3. T1D. T2C. X1E. X2B, Z4. T1D. T2C. X1E. X2B, Z5. T1D. T2C. X1E. X2B, Z6. T1D. T2C. X1E. X2B,
- [0703] Z1. T1A. T2D. X1E. X2B, Z2. T1A. T2D. X1E. X2B, Z3. T1A. T2D. X1E. X2B, Z4. T1A. T2D. X1E. X2B, Z5. T1A. T2D. X1E. X2B, Z6. T1A. T2D. X1E. X2B,
- [0704] Z1. T1B. T2D. X1E. X2B, Z2. T1B. T2D. X1E. X2B, Z3. T1B. T2D. X1E. X2B, Z4. T1B. T2D.

X1E. X2B, Z5. T1B. T2D. X1E. X2B, Z6. T1B. T2D. X1E. X2B,

[0705] Z1. T1C. T2D. X1E. X2B, Z2. T1C. T2D. X1E. X2B, Z3. T1C. T2D. X1E. X2B, Z4. T1C. T2D. X1E. X2B, Z5. T1C. T2D. X1E. X2B, Z6. T1C. T2D. X1E. X2B,

[0706] Z1. T1D. T2D. X1E. X2B, Z2. T1D. T2D. X1E. X2B, Z3. T1D. T2D. X1E. X2B, Z4. T1D. T2D. X1E. X2B, Z5. T1D. T2D. X1E. X2B, Z6. T1D. T2D. X1E. X2B,

[0707] Z1. T1A. T2A. X1A. X2C, Z2. T1A. T2A. X1A. X2C, Z3. T1A. T2A. X1A. X2C, Z4. T1A. T2A. X1A. X2C, Z5. T1A. T2A. X1A. X2C, Z6. T1A. T2A. X1A. X2C,

[0708] Z1. T1B. T2A. X1A. X2C, Z2. T1B. T2A. X1A. X2C, Z3. T1B. T2A. X1A. X2C, Z4. T1B. T2A. X1A. X2C, Z5. T1B. T2A. X1A. X2C, Z6. T1B. T2A. X1A. X2C,

[0709] Z1. T1C. T2A. X1A. X2C, Z2. T1C. T2A. X1A. X2C, Z3. T1C. T2A. X1A. X2C, Z4. T1C. T2A. X1A. X2C, Z5. T1C. T2A. X1A. X2C, Z6. T1C. T2A. X1A. X2C,

[0710] Z1. T1D. T2A. X1A. X2C, Z2. T1D. T2A. X1A. X2C, Z3. T1D. T2A. X1A. X2C, Z4. T1D. T2A. X1A. X2C, Z5. T1D. T2A. X1A. X2C, Z6. T1D. T2A. X1A. X2C,

[0711] Z1. T1A. T2B. X1A. X2C, Z2. T1A. T2B. X1A. X2C, Z3. T1A. T2B. X1A. X2C, Z4. T1A. T2B. X1A. X2C, Z5. T1A. T2B. X1A. X2C, Z6. T1A. T2B. X1A. X2C,

[0712] Z1. T1B. T2B. X1A. X2C, Z2. T1B. T2B. X1A. X2C, Z3. T1B. T2B. X1A. X2C, Z4. T1B. T2B. X1A. X2C, Z5. T1B. T2B. X1A. X2C, Z6. T1B. T2B. X1A. X2C,

[0713] Z1. T1C. T2B. X1A. X2C, Z2. T1C. T2B. X1A. X2C, Z3. T1C. T2B. X1A. X2C, Z4. T1C. T2B. X1A. X2C, Z5. T1C. T2B. X1A. X2C, Z6. T1C. T2B. X1A. X2C,

[0714] Z1. T1D. T2B. X1A. X2C, Z2. T1D. T2B. X1A. X2C, Z3. T1D. T2B. X1A. X2C, Z4. T1D. T2B. X1A. X2C, Z5. T1D. T2B. X1A. X2C, Z6. T1D. T2B. X1A. X2C,

[0715] Z1. T1A. T2C. X1A. X2C, Z2. T1A. T2C. X1A. X2C, Z3. T1A. T2C. X1A. X2C, Z4. T1A. T2C. X1A. X2C, Z5. T1A. T2C. X1A. X2C, Z6. T1A. T2C. X1A. X2C,

[0716] Z1. T1B. T2C. X1A. X2C, Z2. T1B. T2C. X1A. X2C, Z3. T1B. T2C. X1A. X2C, Z4. T1B. T2C. X1A. X2C, Z5. T1B. T2C. X1A. X2C, Z6. T1B. T2C. X1A. X2C,

[0717] Z1. T1C. T2C. X1A. X2C, Z2. T1C. T2C. X1A. X2C, Z3. T1C. T2C. X1A. X2C, Z4. T1C. T2C. X1A. X2C, Z5. T1C. T2C. X1A. X2C, Z6. T1C. T2C. X1A. X2C,

[0718] Z1. T1D. T2C. X1A. X2C, Z2. T1D. T2C. X1A. X2C, Z3. T1D. T2C. X1A. X2C, Z4. T1D. T2C. X1A. X2C, Z5. T1D. T2C. X1A. X2C, Z6. T1D. T2C. X1A. X2C,

[0719] Z1. T1A. T2D. X1A. X2C, Z2. T1A. T2D. X1A. X2C, Z3. T1A. T2D. X1A. X2C, Z4. T1A. T2D. X1A. X2C, Z5. T1A. T2D. X1A. X2C, Z6. T1A. T2D. X1A. X2C,

[0720] Z1. T1B. T2D. X1A. X2C, Z2. T1B. T2D. X1A. X2C, Z3. T1B. T2D. X1A. X2C, Z4. T1B. T2D. X1A. X2C, Z5. T1B. T2D. X1A. X2C, Z6. T1B. T2D. X1A. X2C,

[0721] Z1. T1C. T2D. X1A. X2C, Z2. T1C. T2D. X1A. X2C, Z3. T1C. T2D. X1A. X2C, Z4. T1C. T2D. X1A. X2C, Z5. T1C. T2D. X1A. X2C, Z6. T1C. T2D. X1A. X2C,

[0722] Z1. T1D. T2D. X1A. X2C, Z2. T1D. T2D. X1A. X2C, Z3. T1D. T2D. X1A. X2C, Z4. T1D. T2D. X1A. X2C, Z5. T1D. T2D. X1A. X2C, Z6. T1D. T2D. X1A. X2C,

[0723] Z1. T1A. T2A. X1B. X2C, Z2. T1A. T2A. X1B. X2C, Z3. T1A. T2A. X1B. X2C, Z4. T1A. T2A. X1B. X2C, Z5. T1A. T2A. X1B. X2C, Z6. T1A. T2A. X1B. X2C,



- [0724] Z1. T1B. T2A. X1B. X2C, Z2. T1B. T2A. X1B. X2C, Z3. T1B. T2A. X1B. X2C, Z4. T1B. T2A. X1B. X2C, Z5. T1B. T2A. X1B. X2C, Z6. T1B. T2A. X1B. X2C,
- [0725] Z1. T1C. T2A. X1B. X2C, Z2. T1C. T2A. X1B. X2C, Z3. T1C. T2A. X1B. X2C, Z4. T1C. T2A. X1B. X2C, Z5. T1C. T2A. X1B. X2C, Z6. T1C. T2A. X1B. X2C,
- [0726] Z1. T1D. T2A. X1B. X2C, Z2. T1D. T2A. X1B. X2C, Z3. T1D. T2A. X1B. X2C, Z4. T1D. T2A. X1B. X2C, Z5. T1D. T2A. X1B. X2C, Z6. T1D. T2A. X1B. X2C,
- [0727] Z1. T1A. T2B. X1B. X2C, Z2. T1A. T2B. X1B. X2C, Z3. T1A. T2B. X1B. X2C, Z4. T1A. T2B. X1B. X2C, Z5. T1A. T2B. X1B. X2C, Z6. T1A. T2B. X1B. X2C,
- [0728] Z1. T1B. T2B. X1B. X2C, Z2. T1B. T2B. X1B. X2C, Z3. T1B. T2B. X1B. X2C, Z4. T1B. T2B. X1B. X2C, Z5. T1B. T2B. X1B. X2C, Z6. T1B. T2B. X1B. X2C,
- [0729] Z1. T1C. T2B. X1B. X2C, Z2. T1C. T2B. X1B. X2C, Z3. T1C. T2B. X1B. X2C, Z4. T1C. T2B. X1B. X2C, Z5. T1C. T2B. X1B. X2C, Z6. T1C. T2B. X1B. X2C,
- [0730] Z1. T1D. T2B. X1B. X2C, Z2. T1D. T2B. X1B. X2C, Z3. T1D. T2B. X1B. X2C, Z4. T1D. T2B. X1B. X2C, Z5. T1D. T2B. X1B. X2C, Z6. T1D. T2B. X1B. X2C,
- [0731] Z1. T1A. T2C. X1B. X2C, Z2. T1A. T2C. X1B. X2C, Z3. T1A. T2C. X1B. X2C, Z4. T1A. T2C. X1B. X2C, Z5. T1A. T2C. X1B. X2C, Z6. T1A. T2C. X1B. X2C,
- [0732] Z1. T1B. T2C. X1B. X2C, Z2. T1B. T2C. X1B. X2C, Z3. T1B. T2C. X1B. X2C, Z4. T1B. T2C. X1B. X2C, Z5. T1B. T2C. X1B. X2C, Z6. T1B. T2C. X1B. X2C,
- [0733] Z1. T1C. T2C. X1B. X2C, Z2. T1C. T2C. X1B. X2C, Z3. T1C. T2C. X1B. X2C, Z4. T1C. T2C. X1B. X2C, Z5. T1C. T2C. X1B. X2C, Z6. T1C. T2C. X1B. X2C,
- [0734] Z1. T1D. T2C. X1B. X2C, Z2. T1D. T2C. X1B. X2C, Z3. T1D. T2C. X1B. X2C, Z4. T1D. T2C. X1B. X2C, Z5. T1D. T2C. X1B. X2C, Z6. T1D. T2C. X1B. X2C,
- [0735] Z1. T1A. T2D. X1B. X2C, Z2. T1A. T2D. X1B. X2C, Z3. T1A. T2D. X1B. X2C, Z4. T1A. T2D. X1B. X2C, Z5. T1A. T2D. X1B. X2C, Z6. T1A. T2D. X1B. X2C,
- [0736] Z1. T1B. T2D. X1B. X2C, Z2. T1B. T2D. X1B. X2C, Z3. T1B. T2D. X1B. X2C, Z4. T1B. T2D. X1B. X2C, Z5. T1B. T2D. X1B. X2C, Z6. T1B. T2D. X1B. X2C,
- [0737] Z1. T1C. T2D. X1B. X2C, Z2. T1C. T2D. X1B. X2C, Z3. T1C. T2D. X1B. X2C, Z4. T1C. T2D. X1B. X2C, Z5. T1C. T2D. X1B. X2C, Z6. T1C. T2D. X1B. X2C,
- [0738] Z1. T1D. T2D. X1B. X2C, Z2. T1D. T2D. X1B. X2C, Z3. T1D. T2D. X1B. X2C, Z4. T1D. T2D. X1B. X2C, Z5. T1D. T2D. X1B. X2C, Z6. T1D. T2D. X1B. X2C,
- [0739] Z1. T1A. T2A. X1C. X2C, Z2. T1A. T2A. X1C. X2C, Z3. T1A. T2A. X1C. X2C, Z4. T1A. T2A. X1C. X2C, Z5. T1A. T2A. X1C. X2C, Z6. T1A. T2A. X1C. X2C,
- [0740] Z1. T1B. T2A. X1C. X2C, Z2. T1B. T2A. X1C. X2C, Z3. T1B. T2A. X1C. X2C, Z4. T1B. T2A. X1C. X2C, Z5. T1B. T2A. X1C. X2C, Z6. T1B. T2A. X1C. X2C,
- [0741] Z1. T1C. T2A. X1C. X2C, Z2. T1C. T2A. X1C. X2C, Z3. T1C. T2A. X1C. X2C, Z4. T1C. T2A. X1C. X2C, Z5. T1C. T2A. X1C. X2C, Z6. T1C. T2A. X1C. X2C,
- [0742] Z1. T1D. T2A. X1C. X2C, Z2. T1D. T2A. X1C. X2C, Z3. T1D. T2A. X1C. X2C, Z4. T1D. T2A. X1C. X2C, Z5. T1D. T2A. X1C. X2C, Z6. T1D. T2A. X1C. X2C,
- [0743] Z1. T1A. T2B. X1C. X2C, Z2. T1A. T2B. X1C. X2C, Z3. T1A. T2B. X1C. X2C, Z4. T1A. T2B.

X1C. X2C, Z5. T1A. T2B. X1C. X2C, Z6. T1A. T2B. X1C. X2C,

[0744] Z1. T1B. T2B. X1C. X2C, Z2. T1B. T2B. X1C. X2C, Z3. T1B. T2B. X1C. X2C, Z4. T1B. T2B. X1C. X2C, Z5. T1B. T2B. X1C. X2C, Z6. T1B. T2B. X1C. X2C,

[0745] Z1. T1C. T2B. X1C. X2C, Z2. T1C. T2B. X1C. X2C, Z3. T1C. T2B. X1C. X2C, Z4. T1C. T2B. X1C. X2C, Z5. T1C. T2B. X1C. X2C, Z6. T1C. T2B. X1C. X2C,

[0746] Z1. T1D. T2B. X1C. X2C, Z2. T1D. T2B. X1C. X2C, Z3. T1D. T2B. X1C. X2C, Z4. T1D. T2B. X1C. X2C, Z5. T1D. T2B. X1C. X2C, Z6. T1D. T2B. X1C. X2C,

[0747] Z1. T1A. T2C. X1C. X2C, Z2. T1A. T2C. X1C. X2C, Z3. T1A. T2C. X1C. X2C, Z4. T1A. T2C. X1C. X2C, Z5. T1A. T2C. X1C. X2C, Z6. T1A. T2C. X1C. X2C,

[0748] Z1. T1B. T2C. X1C. X2C, Z2. T1B. T2C. X1C. X2C, Z3. T1B. T2C. X1C. X2C, Z4. T1B. T2C. X1C. X2C, Z5. T1B. T2C. X1C. X2C, Z6. T1B. T2C. X1C. X2C,

[0749] Z1. T1C. T2C. X1C. X2C, Z2. T1C. T2C. X1C. X2C, Z3. T1C. T2C. X1C. X2C, Z4. T1C. T2C. X1C. X2C, Z5. T1C. T2C. X1C. X2C, Z6. T1C. T2C. X1C. X2C,

[0750] Z1. T1D. T2C. X1C. X2C, Z2. T1D. T2C. X1C. X2C, Z3. T1D. T2C. X1C. X2C, Z4. T1D. T2C. X1C. X2C, Z5. T1D. T2C. X1C. X2C, Z6. T1D. T2C. X1C. X2C,

[0751] Z1. T1A. T2D. X1C. X2C, Z2. T1A. T2D. X1C. X2C, Z3. T1A. T2D. X1C. X2C, Z4. T1A. T2D. X1C. X2C, Z5. T1A. T2D. X1C. X2C, Z6. T1A. T2D. X1C. X2C,

[0752] Z1. T1B. T2D. X1C. X2C, Z2. T1B. T2D. X1C. X2C, Z3. T1B. T2D. X1C. X2C, Z4. T1B. T2D. X1C. X2C, Z5. T1B. T2D. X1C. X2C, Z6. T1B. T2D. X1C. X2C,

[0753] Z1. T1C. T2D. X1C. X2C, Z2. T1C. T2D. X1C. X2C, Z3. T1C. T2D. X1C. X2C, Z4. T1C. T2D. X1C. X2C, Z5. T1C. T2D. X1C. X2C, Z6. T1C. T2D. X1C. X2C,

[0754] Z1. T1D. T2D. X1C. X2C, Z2. T1D. T2D. X1C. X2C, Z3. T1D. T2D. X1C. X2C, Z4. T1D. T2D. X1C. X2C, Z5. T1D. T2D. X1C. X2C, Z6. T1D. T2D. X1C. X2C,

[0755] Z1. T1A. T2A. X1D. X2C, Z2. T1A. T2A. X1D. X2C, Z3. T1A. T2A. X1D. X2C, Z4. T1A. T2A. X1D. X2C, Z5. T1A. T2A. X1D. X2C, Z6. T1A. T2A. X1D. X2C,

[0756] Z1. T1B. T2A. X1D. X2C, Z2. T1B. T2A. X1D. X2C, Z3. T1B. T2A. X1D. X2C, Z4. T1B. T2A. X1D. X2C, Z5. T1B. T2A. X1D. X2C, Z6. T1B. T2A. X1D. X2C,

[0757] Z1. T1C. T2A. X1D. X2C, Z2. T1C. T2A. X1D. X2C, Z3. T1C. T2A. X1D. X2C, Z4. T1C. T2A. X1D. X2C, Z5. T1C. T2A. X1D. X2C, Z6. T1C. T2A. X1D. X2C,

[0758] Z1. T1D. T2A. X1D. X2C, Z2. T1D. T2A. X1D. X2C, Z3. T1D. T2A. X1D. X2C, Z4. T1D. T2A. X1D. X2C, Z5. T1D. T2A. X1D. X2C, Z6. T1D. T2A. X1D. X2C,

[0759] Z1. T1A. T2B. X1D. X2C, Z2. T1A. T2B. X1D. X2C, Z3. T1A. T2B. X1D. X2C, Z4. T1A. T2B. X1D. X2C, Z5. T1A. T2B. X1D. X2C, Z6. T1A. T2B. X1D. X2C,

[0760] Z1. T1B. T2B. X1D. X2C, Z2. T1B. T2B. X1D. X2C, Z3. T1B. T2B. X1D. X2C, Z4. T1B. T2B. X1D. X2C, Z5. T1B. T2B. X1D. X2C, Z6. T1B. T2B. X1D. X2C,

[0761] Z1. T1C. T2B. X1D. X2C, Z2. T1C. T2B. X1D. X2C, Z3. T1C. T2B. X1D. X2C, Z4. T1C. T2B. X1D. X2C, Z5. T1C. T2B. X1D. X2C, Z6. T1C. T2B. X1D. X2C,

[0762] Z1. T1D. T2B. X1D. X2C, Z2. T1D. T2B. X1D. X2C, Z3. T1D. T2B. X1D. X2C, Z4. T1D. T2B. X1D. X2C, Z5. T1D. T2B. X1D. X2C, Z6. T1D. T2B. X1D. X2C,

- [0763] Z1. T1A. T2C. X1D. X2C, Z2. T1A. T2C. X1D. X2C, Z3. T1A. T2C. X1D. X2C, Z4. T1A. T2C. X1D. X2C, Z5. T1A. T2C. X1D. X2C, Z6. T1A. T2C. X1D. X2C,
- [0764] Z1. T1B. T2C. X1D. X2C, Z2. T1B. T2C. X1D. X2C, Z3. T1B. T2C. X1D. X2C, Z4. T1B. T2C. X1D. X2C, Z5. T1B. T2C. X1D. X2C, Z6. T1B. T2C. X1D. X2C,
- [0765] Z1. T1C. T2C. X1D. X2C, Z2. T1C. T2C. X1D. X2C, Z3. T1C. T2C. X1D. X2C, Z4. T1C. T2C. X1D. X2C, Z5. T1C. T2C. X1D. X2C, Z6. T1C. T2C. X1D. X2C,
- [0766] Z1. T1D. T2C. X1D. X2C, Z2. T1D. T2C. X1D. X2C, Z3. T1D. T2C. X1D. X2C, Z4. T1D. T2C. X1D. X2C, Z5. T1D. T2C. X1D. X2C, Z6. T1D. T2C. X1D. X2C,
- [0767] Z1. T1A. T2D. X1D. X2C, Z2. T1A. T2D. X1D. X2C, Z3. T1A. T2D. X1D. X2C, Z4. T1A. T2D. X1D. X2C, Z5. T1A. T2D. X1D. X2C, Z6. T1A. T2D. X1D. X2C,
- [0768] Z1. T1B. T2D. X1D. X2C, Z2. T1B. T2D. X1D. X2C, Z3. T1B. T2D. X1D. X2C, Z4. T1B. T2D. X1D. X2C, Z5. T1B. T2D. X1D. X2C, Z6. T1B. T2D. X1D. X2C,
- [0769] Z1. T1C. T2D. X1D. X2C, Z2. T1C. T2D. X1D. X2C, Z3. T1C. T2D. X1D. X2C, Z4. T1C. T2D. X1D. X2C, Z5. T1C. T2D. X1D. X2C, Z6. T1C. T2D. X1D. X2C,
- [0770] Z1. T1D. T2D. X1D. X2C, Z2. T1D. T2D. X1D. X2C, Z3. T1D. T2D. X1D. X2C, Z4. T1D. T2D. X1D. X2C, Z5. T1D. T2D. X1D. X2C, Z6. T1D. T2D. X1D. X2C,
- [0771] Z1. T1A. T2A. X1E. X2C, Z2. T1A. T2A. X1E. X2C, Z3. T1A. T2A. X1E. X2C, Z4. T1A. T2A. X1E. X2C, Z5. T1A. T2A. X1E. X2C, Z6. T1A. T2A. X1E. X2C,
- [0772] Z1. T1B. T2A. X1E. X2C, Z2. T1B. T2A. X1E. X2C, Z3. T1B. T2A. X1E. X2C, Z4. T1B. T2A. X1E. X2C, Z5. T1B. T2A. X1E. X2C, Z6. T1B. T2A. X1E. X2C,
- [0773] Z1. T1C. T2A. X1E. X2C, Z2. T1C. T2A. X1E. X2C, Z3. T1C. T2A. X1E. X2C, Z4. T1C. T2A. X1E. X2C, Z5. T1C. T2A. X1E. X2C, Z6. T1C. T2A. X1E. X2C,
- [0774] Z1. T1D. T2A. X1E. X2C, Z2. T1D. T2A. X1E. X2C, Z3. T1D. T2A. X1E. X2C, Z4. T1D. T2A. X1E. X2C, Z5. T1D. T2A. X1E. X2C, Z6. T1D. T2A. X1E. X2C,
- [0775] Z1. T1A. T2B. X1E. X2C, Z2. T1A. T2B. X1E. X2C, Z3. T1A. T2B. X1E. X2C, Z4. T1A. T2B. X1E. X2C, Z5. T1A. T2B. X1E. X2C, Z6. T1A. T2B. X1E. X2C,
- [0776] Z1. T1B. T2B. X1E. X2C, Z2. T1B. T2B. X1E. X2C, Z3. T1B. T2B. X1E. X2C, Z4. T1B. T2B. X1E. X2C, Z5. T1B. T2B. X1E. X2C, Z6. T1B. T2B. X1E. X2C,
- [0777] Z1. T1C. T2B. X1E. X2C, Z2. T1C. T2B. X1E. X2C, Z3. T1C. T2B. X1E. X2C, Z4. T1C. T2B. X1E. X2C, Z5. T1C. T2B. X1E. X2C, Z6. T1C. T2B. X1E. X2C,
- [0778] Z1. T1D. T2B. X1E. X2C, Z2. T1D. T2B. X1E. X2C, Z3. T1D. T2B. X1E. X2C, Z4. T1D. T2B. X1E. X2C, Z5. T1D. T2B. X1E. X2C, Z6. T1D. T2B. X1E. X2C,
- [0779] Z1. T1A. T2C. X1E. X2C, Z2. T1A. T2C. X1E. X2C, Z3. T1A. T2C. X1E. X2C, Z4. T1A. T2C. X1E. X2C, Z5. T1A. T2C. X1E. X2C, Z6. T1A. T2C. X1E. X2C,
- [0780] Z1. T1B. T2C. X1E. X2C, Z2. T1B. T2C. X1E. X2C, Z3. T1B. T2C. X1E. X2C, Z4. T1B. T2C. X1E. X2C, Z5. T1B. T2C. X1E. X2C, Z6. T1B. T2C. X1E. X2C,
- [0781] Z1. T1C. T2C. X1E. X2C, Z2. T1C. T2C. X1E. X2C, Z3. T1C. T2C. X1E. X2C, Z4. T1C. T2C. X1E. X2C, Z5. T1C. T2C. X1E. X2C, Z6. T1C. T2C. X1E. X2C,
- [0782] Z1. T1D. T2C. X1E. X2C, Z2. T1D. T2C. X1E. X2C, Z3. T1D. T2C. X1E. X2C, Z4. T1D. T2C.

X1E. X2C, Z5. T1D. T2C. X1E. X2C, Z6. T1D. T2C. X1E. X2C,

[0783] Z1. T1A. T2D. X1E. X2C, Z2. T1A. T2D. X1E. X2C, Z3. T1A. T2D. X1E. X2C, Z4. T1A. T2D. X1E. X2C, Z5. T1A. T2D. X1E. X2C, Z6. T1A. T2D. X1E. X2C,

[0784] Z1. T1B. T2D. X1E. X2C, Z2. T1B. T2D. X1E. X2C, Z3. T1B. T2D. X1E. X2C, Z4. T1B. T2D. X1E. X2C, Z5. T1B. T2D. X1E. X2C, Z6. T1B. T2D. X1E. X2C,

[0785] Z1. T1C. T2D. X1E. X2C, Z2. T1C. T2D. X1E. X2C, Z3. T1C. T2D. X1E. X2C, Z4. T1C. T2D. X1E. X2C, Z5. T1C. T2D. X1E. X2C, Z6. T1C. T2D. X1E. X2C,

[0786] Z1. T1D. T2D. X1E. X2C, Z2. T1D. T2D. X1E. X2C, Z3. T1D. T2D. X1E. X2C, Z4. T1D. T2D. X1E. X2C, Z5. T1D. T2D. X1E. X2C, Z6. T1D. T2D. X1E. X2C,

[0787] Z1. T1A. T2A. X1A. X2D, Z2. T1A. T2A. X1A. X2D, Z3. T1A. T2A. X1A. X2D, Z4. T1A. T2A. X1A. X2D, Z5. T1A. T2A. X1A. X2D, Z6. T1A. T2A. X1A. X2D,

[0788] Z1. T1B. T2A. X1A. X2D, Z2. T1B. T2A. X1A. X2D, Z3. T1B. T2A. X1A. X2D, Z4. T1B. T2A. X1A. X2D, Z5. T1B. T2A. X1A. X2D, Z6. T1B. T2A. X1A. X2D,

[0789] Z1. T1C. T2A. X1A. X2D, Z2. T1C. T2A. X1A. X2D, Z3. T1C. T2A. X1A. X2D, Z4. T1C. T2A. X1A. X2D, Z5. T1C. T2A. X1A. X2D, Z6. T1C. T2A. X1A. X2D,

[0790] Z1. T1D. T2A. X1A. X2D, Z2. T1D. T2A. X1A. X2D, Z3. T1D. T2A. X1A. X2D, Z4. T1D. T2A. X1A. X2D, Z5. T1D. T2A. X1A. X2D, Z6. T1D. T2A. X1A. X2D,

[0791] Z1. T1A. T2B. X1A. X2D, Z2. T1A. T2B. X1A. X2D, Z3. T1A. T2B. X1A. X2D, Z4. T1A. T2B. X1A. X2D, Z5. T1A. T2B. X1A. X2D, Z6. T1A. T2B. X1A. X2D,

[0792] Z1. T1B. T2B. X1A. X2D, Z2. T1B. T2B. X1A. X2D, Z3. T1B. T2B. X1A. X2D, Z4. T1B. T2B. X1A. X2D, Z5. T1B. T2B. X1A. X2D, Z6. T1B. T2B. X1A. X2D,

[0793] Z1. T1C. T2B. X1A. X2D, Z2. T1C. T2B. X1A. X2D, Z3. T1C. T2B. X1A. X2D, Z4. T1C. T2B. X1A. X2D, Z5. T1C. T2B. X1A. X2D, Z6. T1C. T2B. X1A. X2D,

[0794] Z1. T1D. T2B. X1A. X2D, Z2. T1D. T2B. X1A. X2D, Z3. T1D. T2B. X1A. X2D, Z4. T1D. T2B. X1A. X2D, Z5. T1D. T2B. X1A. X2D, Z6. T1D. T2B. X1A. X2D,

[0795] Z1. T1A. T2C. X1A. X2D, Z2. T1A. T2C. X1A. X2D, Z3. T1A. T2C. X1A. X2D, Z4. T1A. T2C. X1A. X2D, Z5. T1A. T2C. X1A. X2D, Z6. T1A. T2C. X1A. X2D,

[0796] Z1. T1B. T2C. X1A. X2D, Z2. T1B. T2C. X1A. X2D, Z3. T1B. T2C. X1A. X2D, Z4. T1B. T2C. X1A. X2D, Z5. T1B. T2C. X1A. X2D, Z6. T1B. T2C. X1A. X2D,

[0797] Z1. T1C. T2C. X1A. X2D, Z2. T1C. T2C. X1A. X2D, Z3. T1C. T2C. X1A. X2D, Z4. T1C. T2C. X1A. X2D, Z5. T1C. T2C. X1A. X2D, Z6. T1C. T2C. X1A. X2D,

[0798] Z1. T1D. T2C. X1A. X2D, Z2. T1D. T2C. X1A. X2D, Z3. T1D. T2C. X1A. X2D, Z4. T1D. T2C. X1A. X2D, Z5. T1D. T2C. X1A. X2D, Z6. T1D. T2C. X1A. X2D,

[0799] Z1. T1A. T2D. X1A. X2D, Z2. T1A. T2D. X1A. X2D, Z3. T1A. T2D. X1A. X2D, Z4. T1A. T2D. X1A. X2D, Z5. T1A. T2D. X1A. X2D, Z6. T1A. T2D. X1A. X2D,

[0800] Z1. T1B. T2D. X1A. X2D, Z2. T1B. T2D. X1A. X2D, Z3. T1B. T2D. X1A. X2D, Z4. T1B. T2D. X1A. X2D, Z5. T1B. T2D. X1A. X2D, Z6. T1B. T2D. X1A. X2D,

[0801] Z1. T1C. T2D. X1A. X2D, Z2. T1C. T2D. X1A. X2D, Z3. T1C. T2D. X1A. X2D, Z4. T1C. T2D. X1A. X2D, Z5. T1C. T2D. X1A. X2D, Z6. T1C. T2D. X1A. X2D,

- [0802] Z1. T1D. T2D. X1A. X2D, Z2. T1D. T2D. X1A. X2D, Z3. T1D. T2D. X1A. X2D, Z4. T1D. T2D. X1A. X2D, Z5. T1D. T2D. X1A. X2D, Z6. T1D. T2D. X1A. X2D,
- [0803] Z1. T1A. T2A. X1B. X2D, Z2. T1A. T2A. X1B. X2D, Z3. T1A. T2A. X1B. X2D, Z4. T1A. T2A. X1B. X2D, Z5. T1A. T2A. X1B. X2D, Z6. T1A. T2A. X1B. X2D,
- [0804] Z1. T1B. T2A. X1B. X2D, Z2. T1B. T2A. X1B. X2D, Z3. T1B. T2A. X1B. X2D, Z4. T1B. T2A. X1B. X2D, Z5. T1B. T2A. X1B. X2D, Z6. T1B. T2A. X1B. X2D,
- [0805] Z1. T1C. T2A. X1B. X2D, Z2. T1C. T2A. X1B. X2D, Z3. T1C. T2A. X1B. X2D, Z4. T1C. T2A. X1B. X2D, Z5. T1C. T2A. X1B. X2D, Z6. T1C. T2A. X1B. X2D,
- [0806] Z1. T1D. T2A. X1B. X2D, Z2. T1D. T2A. X1B. X2D, Z3. T1D. T2A. X1B. X2D, Z4. T1D. T2A. X1B. X2D, Z5. T1D. T2A. X1B. X2D, Z6. T1D. T2A. X1B. X2D,
- [0807] Z1. T1A. T2B. X1B. X2D, Z2. T1A. T2B. X1B. X2D, Z3. T1A. T2B. X1B. X2D, Z4. T1A. T2B. X1B. X2D, Z5. T1A. T2B. X1B. X2D, Z6. T1A. T2B. X1B. X2D,
- [0808] Z1. T1B. T2B. X1B. X2D, Z2. T1B. T2B. X1B. X2D, Z3. T1B. T2B. X1B. X2D, Z4. T1B. T2B. X1B. X2D, Z5. T1B. T2B. X1B. X2D, Z6. T1B. T2B. X1B. X2D,
- [0809] Z1. T1C. T2B. X1B. X2D, Z2. T1C. T2B. X1B. X2D, Z3. T1C. T2B. X1B. X2D, Z4. T1C. T2B. X1B. X2D, Z5. T1C. T2B. X1B. X2D, Z6. T1C. T2B. X1B. X2D,
- [0810] Z1. T1D. T2B. X1B. X2D, Z2. T1D. T2B. X1B. X2D, Z3. T1D. T2B. X1B. X2D, Z4. T1D. T2B. X1B. X2D, Z5. T1D. T2B. X1B. X2D, Z6. T1D. T2B. X1B. X2D,
- [0811] Z1. T1A. T2C. X1B. X2D, Z2. T1A. T2C. X1B. X2D, Z3. T1A. T2C. X1B. X2D, Z4. T1A. T2C. X1B. X2D, Z5. T1A. T2C. X1B. X2D, Z6. T1A. T2C. X1B. X2D,
- [0812] Z1. T1B. T2C. X1B. X2D, Z2. T1B. T2C. X1B. X2D, Z3. T1B. T2C. X1B. X2D, Z4. T1B. T2C. X1B. X2D, Z5. T1B. T2C. X1B. X2D, Z6. T1B. T2C. X1B. X2D,
- [0813] Z1. T1C. T2C. X1B. X2D, Z2. T1C. T2C. X1B. X2D, Z3. T1C. T2C. X1B. X2D, Z4. T1C. T2C. X1B. X2D, Z5. T1C. T2C. X1B. X2D, Z6. T1C. T2C. X1B. X2D,
- [0814] Z1. T1D. T2C. X1B. X2D, Z2. T1D. T2C. X1B. X2D, Z3. T1D. T2C. X1B. X2D, Z4. T1D. T2C. X1B. X2D, Z5. T1D. T2C. X1B. X2D, Z6. T1D. T2C. X1B. X2D,
- [0815] Z1. T1A. T2D. X1B. X2D, Z2. T1A. T2D. X1B. X2D, Z3. T1A. T2D. X1B. X2D, Z4. T1A. T2D. X1B. X2D, Z5. T1A. T2D. X1B. X2D, Z6. T1A. T2D. X1B. X2D,
- [0816] Z1. T1B. T2D. X1B. X2D, Z2. T1B. T2D. X1B. X2D, Z3. T1B. T2D. X1B. X2D, Z4. T1B. T2D. X1B. X2D, Z5. T1B. T2D. X1B. X2D, Z6. T1B. T2D. X1B. X2D,
- [0817] Z1. T1C. T2D. X1B. X2D, Z2. T1C. T2D. X1B. X2D, Z3. T1C. T2D. X1B. X2D, Z4. T1C. T2D. X1B. X2D, Z5. T1C. T2D. X1B. X2D, Z6. T1C. T2D. X1B. X2D,
- [0818] Z1. T1D. T2D. X1B. X2D, Z2. T1D. T2D. X1B. X2D, Z3. T1D. T2D. X1B. X2D, Z4. T1D. T2D. X1B. X2D, Z5. T1D. T2D. X1B. X2D, Z6. T1D. T2D. X1B. X2D,
- [0819] Z1. T1A. T2A. X1C. X2D, Z2. T1A. T2A. X1C. X2D, Z3. T1A. T2A. X1C. X2D, Z4. T1A. T2A. X1C. X2D, Z5. T1A. T2A. X1C. X2D, Z6. T1A. T2A. X1C. X2D,
- [0820] Z1. T1B. T2A. X1C. X2D, Z2. T1B. T2A. X1C. X2D, Z3. T1B. T2A. X1C. X2D, Z4. T1B. T2A. X1C. X2D, Z5. T1B. T2A. X1C. X2D, Z6. T1B. T2A. X1C. X2D,
- [0821] Z1. T1C. T2A. X1C. X2D, Z2. T1C. T2A. X1C. X2D, Z3. T1C. T2A. X1C. X2D, Z4. T1C. T2A.

X1C. X2D, Z5. T1C. T2A. X1C. X2D, Z6. T1C. T2A. X1C. X2D,

[0822] Z1. T1D. T2A. X1C. X2D, Z2. T1D. T2A. X1C. X2D, Z3. T1D. T2A. X1C. X2D, Z4. T1D. T2A. X1C. X2D, Z5. T1D. T2A. X1C. X2D, Z6. T1D. T2A. X1C. X2D,

[0823] Z1. T1A. T2B. X1C. X2D, Z2. T1A. T2B. X1C. X2D, Z3. T1A. T2B. X1C. X2D, Z4. T1A. T2B. X1C. X2D, Z5. T1A. T2B. X1C. X2D, Z6. T1A. T2B. X1C. X2D,

[0824] Z1. T1B. T2B. X1C. X2D, Z2. T1B. T2B. X1C. X2D, Z3. T1B. T2B. X1C. X2D, Z4. T1B. T2B. X1C. X2D, Z5. T1B. T2B. X1C. X2D, Z6. T1B. T2B. X1C. X2D,

[0825] Z1. T1C. T2B. X1C. X2D, Z2. T1C. T2B. X1C. X2D, Z3. T1C. T2B. X1C. X2D, Z4. T1C. T2B. X1C. X2D, Z5. T1C. T2B. X1C. X2D, Z6. T1C. T2B. X1C. X2D,

[0826] Z1. T1D. T2B. X1C. X2D, Z2. T1D. T2B. X1C. X2D, Z3. T1D. T2B. X1C. X2D, Z4. T1D. T2B. X1C. X2D, Z5. T1D. T2B. X1C. X2D, Z6. T1D. T2B. X1C. X2D,

[0827] Z1. T1A. T2C. X1C. X2D, Z2. T1A. T2C. X1C. X2D, Z3. T1A. T2C. X1C. X2D, Z4. T1A. T2C. X1C. X2D, Z5. T1A. T2C. X1C. X2D, Z6. T1A. T2C. X1C. X2D,

[0828] Z1. T1B. T2C. X1C. X2D, Z2. T1B. T2C. X1C. X2D, Z3. T1B. T2C. X1C. X2D, Z4. T1B. T2C. X1C. X2D, Z5. T1B. T2C. X1C. X2D, Z6. T1B. T2C. X1C. X2D,

[0829] Z1. T1C. T2C. X1C. X2D, Z2. T1C. T2C. X1C. X2D, Z3. T1C. T2C. X1C. X2D, Z4. T1C. T2C. X1C. X2D, Z5. T1C. T2C. X1C. X2D, Z6. T1C. T2C. X1C. X2D,

[0830] Z1. T1D. T2C. X1C. X2D, Z2. T1D. T2C. X1C. X2D, Z3. T1D. T2C. X1C. X2D, Z4. T1D. T2C. X1C. X2D, Z5. T1D. T2C. X1C. X2D, Z6. T1D. T2C. X1C. X2D,

[0831] Z1. T1A. T2D. X1C. X2D, Z2. T1A. T2D. X1C. X2D, Z3. T1A. T2D. X1C. X2D, Z4. T1A. T2D. X1C. X2D, Z5. T1A. T2D. X1C. X2D, Z6. T1A. T2D. X1C. X2D,

[0832] Z1. T1B. T2D. X1C. X2D, Z2. T1B. T2D. X1C. X2D, Z3. T1B. T2D. X1C. X2D, Z4. T1B. T2D. X1C. X2D, Z5. T1B. T2D. X1C. X2D, Z6. T1B. T2D. X1C. X2D,

[0833] Z1. T1C. T2D. X1C. X2D, Z2. T1C. T2D. X1C. X2D, Z3. T1C. T2D. X1C. X2D, Z4. T1C. T2D. X1C. X2D, Z5. T1C. T2D. X1C. X2D, Z6. T1C. T2D. X1C. X2D,

[0834] Z1. T1D. T2D. X1C. X2D, Z2. T1D. T2D. X1C. X2D, Z3. T1D. T2D. X1C. X2D, Z4. T1D. T2D. X1C. X2D, Z5. T1D. T2D. X1C. X2D, Z6. T1D. T2D. X1C. X2D,

[0835] Z1. T1A. T2A. X1D. X2D, Z2. T1A. T2A. X1D. X2D, Z3. T1A. T2A. X1D. X2D, Z4. T1A. T2A. X1D. X2D, Z5. T1A. T2A. X1D. X2D, Z6. T1A. T2A. X1D. X2D,

[0836] Z1. T1B. T2A. X1D. X2D, Z2. T1B. T2A. X1D. X2D, Z3. T1B. T2A. X1D. X2D, Z4. T1B. T2A. X1D. X2D, Z5. T1B. T2A. X1D. X2D, Z6. T1B. T2A. X1D. X2D,

[0837] Z1. T1C. T2A. X1D. X2D, Z2. T1C. T2A. X1D. X2D, Z3. T1C. T2A. X1D. X2D, Z4. T1C. T2A. X1D. X2D, Z5. T1C. T2A. X1D. X2D, Z6. T1C. T2A. X1D. X2D,

[0838] Z1. T1D. T2A. X1D. X2D, Z2. T1D. T2A. X1D. X2D, Z3. T1D. T2A. X1D. X2D, Z4. T1D. T2A. X1D. X2D, Z5. T1D. T2A. X1D. X2D, Z6. T1D. T2A. X1D. X2D,

[0839] Z1. T1A. T2B. X1D. X2D, Z2. T1A. T2B. X1D. X2D, Z3. T1A. T2B. X1D. X2D, Z4. T1A. T2B. X1D. X2D, Z5. T1A. T2B. X1D. X2D, Z6. T1A. T2B. X1D. X2D,

[0840] Z1. T1B. T2B. X1D. X2D, Z2. T1B. T2B. X1D. X2D, Z3. T1B. T2B. X1D. X2D, Z4. T1B. T2B. X1D. X2D, Z5. T1B. T2B. X1D. X2D, Z6. T1B. T2B. X1D. X2D,

- [0841] Z1. T1C. T2B. X1D. X2D, Z2. T1C. T2B. X1D. X2D, Z3. T1C. T2B. X1D. X2D, Z4. T1C. T2B. X1D. X2D, Z5. T1C. T2B. X1D. X2D, Z6. T1C. T2B. X1D. X2D,
- [0842] Z1. T1D. T2B. X1D. X2D, Z2. T1D. T2B. X1D. X2D, Z3. T1D. T2B. X1D. X2D, Z4. T1D. T2B. X1D. X2D, Z5. T1D. T2B. X1D. X2D, Z6. T1D. T2B. X1D. X2D,
- [0843] Z1. T1A. T2C. X1D. X2D, Z2. T1A. T2C. X1D. X2D, Z3. T1A. T2C. X1D. X2D, Z4. T1A. T2C. X1D. X2D, Z5. T1A. T2C. X1D. X2D, Z6. T1A. T2C. X1D. X2D,
- [0844] Z1. T1B. T2C. X1D. X2D, Z2. T1B. T2C. X1D. X2D, Z3. T1B. T2C. X1D. X2D, Z4. T1B. T2C. X1D. X2D, Z5. T1B. T2C. X1D. X2D, Z6. T1B. T2C. X1D. X2D,
- [0845] Z1. T1C. T2C. X1D. X2D, Z2. T1C. T2C. X1D. X2D, Z3. T1C. T2C. X1D. X2D, Z4. T1C. T2C. X1D. X2D, Z5. T1C. T2C. X1D. X2D, Z6. T1C. T2C. X1D. X2D,
- [0846] Z1. T1D. T2C. X1D. X2D, Z2. T1D. T2C. X1D. X2D, Z3. T1D. T2C. X1D. X2D, Z4. T1D. T2C. X1D. X2D, Z5. T1D. T2C. X1D. X2D, Z6. T1D. T2C. X1D. X2D,
- [0847] Z1. T1A. T2D. X1D. X2D, Z2. T1A. T2D. X1D. X2D, Z3. T1A. T2D. X1D. X2D, Z4. T1A. T2D. X1D. X2D, Z5. T1A. T2D. X1D. X2D, Z6. T1A. T2D. X1D. X2D,
- [0848] Z1. T1B. T2D. X1D. X2D, Z2. T1B. T2D. X1D. X2D, Z3. T1B. T2D. X1D. X2D, Z4. T1B. T2D. X1D. X2D, Z5. T1B. T2D. X1D. X2D, Z6. T1B. T2D. X1D. X2D,
- [0849] Z1. T1C. T2D. X1D. X2D, Z2. T1C. T2D. X1D. X2D, Z3. T1C. T2D. X1D. X2D, Z4. T1C. T2D. X1D. X2D, Z5. T1C. T2D. X1D. X2D, Z6. T1C. T2D. X1D. X2D,
- [0850] Z1. T1D. T2D. X1D. X2D, Z2. T1D. T2D. X1D. X2D, Z3. T1D. T2D. X1D. X2D, Z4. T1D. T2D. X1D. X2D, Z5. T1D. T2D. X1D. X2D, Z6. T1D. T2D. X1D. X2D,
- [0851] Z1. T1A. T2A. X1E. X2D, Z2. T1A. T2A. X1E. X2D, Z3. T1A. T2A. X1E. X2D, Z4. T1A. T2A. X1E. X2D, Z5. T1A. T2A. X1E. X2D, Z6. T1A. T2A. X1E. X2D,
- [0852] Z1. T1B. T2A. X1E. X2D, Z2. T1B. T2A. X1E. X2D, Z3. T1B. T2A. X1E. X2D, Z4. T1B. T2A. X1E. X2D, Z5. T1B. T2A. X1E. X2D, Z6. T1B. T2A. X1E. X2D,
- [0853] Z1. T1C. T2A. X1E. X2D, Z2. T1C. T2A. X1E. X2D, Z3. T1C. T2A. X1E. X2D, Z4. T1C. T2A. X1E. X2D, Z5. T1C. T2A. X1E. X2D, Z6. T1C. T2A. X1E. X2D,
- [0854] Z1. T1D. T2A. X1E. X2D, Z2. T1D. T2A. X1E. X2D, Z3. T1D. T2A. X1E. X2D, Z4. T1D. T2A. X1E. X2D, Z5. T1D. T2A. X1E. X2D, Z6. T1D. T2A. X1E. X2D,
- [0855] Z1. T1A. T2B. X1E. X2D, Z2. T1A. T2B. X1E. X2D, Z3. T1A. T2B. X1E. X2D, Z4. T1A. T2B. X1E. X2D, Z5. T1A. T2B. X1E. X2D, Z6. T1A. T2B. X1E. X2D,
- [0856] Z1. T1B. T2B. X1E. X2D, Z2. T1B. T2B. X1E. X2D, Z3. T1B. T2B. X1E. X2D, Z4. T1B. T2B. X1E. X2D, Z5. T1B. T2B. X1E. X2D, Z6. T1B. T2B. X1E. X2D,
- [0857] Z1. T1C. T2B. X1E. X2D, Z2. T1C. T2B. X1E. X2D, Z3. T1C. T2B. X1E. X2D, Z4. T1C. T2B. X1E. X2D, Z5. T1C. T2B. X1E. X2D, Z6. T1C. T2B. X1E. X2D,
- [0858] Z1. T1D. T2B. X1E. X2D, Z2. T1D. T2B. X1E. X2D, Z3. T1D. T2B. X1E. X2D, Z4. T1D. T2B. X1E. X2D, Z5. T1D. T2B. X1E. X2D, Z6. T1D. T2B. X1E. X2D,
- [0859] Z1. T1A. T2C. X1E. X2D, Z2. T1A. T2C. X1E. X2D, Z3. T1A. T2C. X1E. X2D, Z4. T1A. T2C. X1E. X2D, Z5. T1A. T2C. X1E. X2D, Z6. T1A. T2C. X1E. X2D,
- [0860] Z1. T1B. T2C. X1E. X2D, Z2. T1B. T2C. X1E. X2D, Z3. T1B. T2C. X1E. X2D, Z4. T1B. T2C.

X1E. X2D, Z5. T1B. T2C. X1E. X2D, Z6. T1B. T2C. X1E. X2D,

[0861] Z1. T1C. T2C. X1E. X2D, Z2. T1C. T2C. X1E. X2D, Z3. T1C. T2C. X1E. X2D, Z4. T1C. T2C. X1E. X2D, Z5. T1C. T2C. X1E. X2D, Z6. T1C. T2C. X1E. X2D,

[0862] Z1. T1D. T2C. X1E. X2D, Z2. T1D. T2C. X1E. X2D, Z3. T1D. T2C. X1E. X2D, Z4. T1D. T2C. X1E. X2D, Z5. T1D. T2C. X1E. X2D, Z6. T1D. T2C. X1E. X2D,

[0863] Z1. T1A. T2D. X1E. X2D, Z2. T1A. T2D. X1E. X2D, Z3. T1A. T2D. X1E. X2D, Z4. T1A. T2D. X1E. X2D, Z5. T1A. T2D. X1E. X2D, Z6. T1A. T2D. X1E. X2D,

[0864] Z1. T1B. T2D. X1E. X2D, Z2. T1B. T2D. X1E. X2D, Z3. T1B. T2D. X1E. X2D, Z4. T1B. T2D. X1E. X2D, Z5. T1B. T2D. X1E. X2D, Z6. T1B. T2D. X1E. X2D,

[0865] Z1. T1C. T2D. X1E. X2D, Z2. T1C. T2D. X1E. X2D, Z3. T1C. T2D. X1E. X2D, Z4. T1C. T2D. X1E. X2D, Z5. T1C. T2D. X1E. X2D, Z6. T1C. T2D. X1E. X2D,

[0866] Z1. T1D. T2D. X1E. X2D, Z2. T1D. T2D. X1E. X2D, Z3. T1D. T2D. X1E. X2D, Z4. T1D. T2D. X1E. X2D, Z5. T1D. T2D. X1E. X2D, Z6. T1D. T2D. X1E. X2D,

[0867] Z1. T1A. T2A. X1A. X2E, Z2. T1A. T2A. X1A. X2E, Z3. T1A. T2A. X1A. X2E, Z4. T1A. T2A. X1A. X2E, Z5. T1A. T2A. X1A. X2E, Z6. T1A. T2A. X1A. X2E,

[0868] Z1. T1B. T2A. X1A. X2E, Z2. T1B. T2A. X1A. X2E, Z3. T1B. T2A. X1A. X2E, Z4. T1B. T2A. X1A. X2E, Z5. T1B. T2A. X1A. X2E, Z6. T1B. T2A. X1A. X2E,

[0869] Z1. T1C. T2A. X1A. X2E, Z2. T1C. T2A. X1A. X2E, Z3. T1C. T2A. X1A. X2E, Z4. T1C. T2A. X1A. X2E, Z5. T1C. T2A. X1A. X2E, Z6. T1C. T2A. X1A. X2E,

[0870] Z1. T1D. T2A. X1A. X2E, Z2. T1D. T2A. X1A. X2E, Z3. T1D. T2A. X1A. X2E, Z4. T1D. T2A. X1A. X2E, Z5. T1D. T2A. X1A. X2E, Z6. T1D. T2A. X1A. X2E,

[0871] Z1. T1A. T2B. X1A. X2E, Z2. T1A. T2B. X1A. X2E, Z3. T1A. T2B. X1A. X2E, Z4. T1A. T2B. X1A. X2E, Z5. T1A. T2B. X1A. X2E, Z6. T1A. T2B. X1A. X2E,

[0872] Z1. T1B. T2B. X1A. X2E, Z2. T1B. T2B. X1A. X2E, Z3. T1B. T2B. X1A. X2E, Z4. T1B. T2B. X1A. X2E, Z5. T1B. T2B. X1A. X2E, Z6. T1B. T2B. X1A. X2E,

[0873] Z1. T1C. T2B. X1A. X2E, Z2. T1C. T2B. X1A. X2E, Z3. T1C. T2B. X1A. X2E, Z4. T1C. T2B. X1A. X2E, Z5. T1C. T2B. X1A. X2E, Z6. T1C. T2B. X1A. X2E,

[0874] Z1. T1D. T2B. X1A. X2E, Z2. T1D. T2B. X1A. X2E, Z3. T1D. T2B. X1A. X2E, Z4. T1D. T2B. X1A. X2E, Z5. T1D. T2B. X1A. X2E, Z6. T1D. T2B. X1A. X2E,

[0875] Z1. T1A. T2C. X1A. X2E, Z2. T1A. T2C. X1A. X2E, Z3. T1A. T2C. X1A. X2E, Z4. T1A. T2C. X1A. X2E, Z5. T1A. T2C. X1A. X2E, Z6. T1A. T2C. X1A. X2E,

[0876] Z1. T1B. T2C. X1A. X2E, Z2. T1B. T2C. X1A. X2E, Z3. T1B. T2C. X1A. X2E, Z4. T1B. T2C. X1A. X2E, Z5. T1B. T2C. X1A. X2E, Z6. T1B. T2C. X1A. X2E,

[0877] Z1. T1C. T2C. X1A. X2E, Z2. T1C. T2C. X1A. X2E, Z3. T1C. T2C. X1A. X2E, Z4. T1C. T2C. X1A. X2E, Z5. T1C. T2C. X1A. X2E, Z6. T1C. T2C. X1A. X2E,

[0878] Z1. T1D. T2C. X1A. X2E, Z2. T1D. T2C. X1A. X2E, Z3. T1D. T2C. X1A. X2E, Z4. T1D. T2C. X1A. X2E, Z5. T1D. T2C. X1A. X2E, Z6. T1D. T2C. X1A. X2E,

[0879] Z1. T1A. T2D. X1A. X2E, Z2. T1A. T2D. X1A. X2E, Z3. T1A. T2D. X1A. X2E, Z4. T1A. T2D. X1A. X2E, Z5. T1A. T2D. X1A. X2E, Z6. T1A. T2D. X1A. X2E,



- [0880] Z1. T1B. T2D. X1A. X2E, Z2. T1B. T2D. X1A. X2E, Z3. T1B. T2D. X1A. X2E, Z4. T1B. T2D. X1A. X2E, Z5. T1B. T2D. X1A. X2E, Z6. T1B. T2D. X1A. X2E,
- [0881] Z1. T1C. T2D. X1A. X2E, Z2. T1C. T2D. X1A. X2E, Z3. T1C. T2D. X1A. X2E, Z4. T1C. T2D. X1A. X2E, Z5. T1C. T2D. X1A. X2E, Z6. T1C. T2D. X1A. X2E,
- [0882] Z1. T1D. T2D. X1A. X2E, Z2. T1D. T2D. X1A. X2E, Z3. T1D. T2D. X1A. X2E, Z4. T1D. T2D. X1A. X2E, Z5. T1D. T2D. X1A. X2E, Z6. T1D. T2D. X1A. X2E,
- [0883] Z1. T1A. T2A. X1B. X2E, Z2. T1A. T2A. X1B. X2E, Z3. T1A. T2A. X1B. X2E, Z4. T1A. T2A. X1B. X2E, Z5. T1A. T2A. X1B. X2E, Z6. T1A. T2A. X1B. X2E,
- [0884] Z1. T1B. T2A. X1B. X2E, Z2. T1B. T2A. X1B. X2E, Z3. T1B. T2A. X1B. X2E, Z4. T1B. T2A. X1B. X2E, Z5. T1B. T2A. X1B. X2E, Z6. T1B. T2A. X1B. X2E,
- [0885] Z1. T1C. T2A. X1B. X2E, Z2. T1C. T2A. X1B. X2E, Z3. T1C. T2A. X1B. X2E, Z4. T1C. T2A. X1B. X2E, Z5. T1C. T2A. X1B. X2E, Z6. T1C. T2A. X1B. X2E,
- [0886] Z1. T1D. T2A. X1B. X2E, Z2. T1D. T2A. X1B. X2E, Z3. T1D. T2A. X1B. X2E, Z4. T1D. T2A. X1B. X2E, Z5. T1D. T2A. X1B. X2E, Z6. T1D. T2A. X1B. X2E,
- [0887] Z1. T1A. T2B. X1B. X2E, Z2. T1A. T2B. X1B. X2E, Z3. T1A. T2B. X1B. X2E, Z4. T1A. T2B. X1B. X2E, Z5. T1A. T2B. X1B. X2E, Z6. T1A. T2B. X1B. X2E,
- [0888] Z1. T1B. T2B. X1B. X2E, Z2. T1B. T2B. X1B. X2E, Z3. T1B. T2B. X1B. X2E, Z4. T1B. T2B. X1B. X2E, Z5. T1B. T2B. X1B. X2E, Z6. T1B. T2B. X1B. X2E,
- [0889] Z1. T1C. T2B. X1B. X2E, Z2. T1C. T2B. X1B. X2E, Z3. T1C. T2B. X1B. X2E, Z4. T1C. T2B. X1B. X2E, Z5. T1C. T2B. X1B. X2E, Z6. T1C. T2B. X1B. X2E,
- [0890] Z1. T1D. T2B. X1B. X2E, Z2. T1D. T2B. X1B. X2E, Z3. T1D. T2B. X1B. X2E, Z4. T1D. T2B. X1B. X2E, Z5. T1D. T2B. X1B. X2E, Z6. T1D. T2B. X1B. X2E,
- [0891] Z1. T1A. T2C. X1B. X2E, Z2. T1A. T2C. X1B. X2E, Z3. T1A. T2C. X1B. X2E, Z4. T1A. T2C. X1B. X2E, Z5. T1A. T2C. X1B. X2E, Z6. T1A. T2C. X1B. X2E,
- [0892] Z1. T1B. T2C. X1B. X2E, Z2. T1B. T2C. X1B. X2E, Z3. T1B. T2C. X1B. X2E, Z4. T1B. T2C. X1B. X2E, Z5. T1B. T2C. X1B. X2E, Z6. T1B. T2C. X1B. X2E,
- [0893] Z1. T1C. T2C. X1B. X2E, Z2. T1C. T2C. X1B. X2E, Z3. T1C. T2C. X1B. X2E, Z4. T1C. T2C. X1B. X2E, Z5. T1C. T2C. X1B. X2E, Z6. T1C. T2C. X1B. X2E,
- [0894] Z1. T1D. T2C. X1B. X2E, Z2. T1D. T2C. X1B. X2E, Z3. T1D. T2C. X1B. X2E, Z4. T1D. T2C. X1B. X2E, Z5. T1D. T2C. X1B. X2E, Z6. T1D. T2C. X1B. X2E,
- [0895] Z1. T1A. T2D. X1B. X2E, Z2. T1A. T2D. X1B. X2E, Z3. T1A. T2D. X1B. X2E, Z4. T1A. T2D. X1B. X2E, Z5. T1A. T2D. X1B. X2E, Z6. T1A. T2D. X1B. X2E,
- [0896] Z1. T1B. T2D. X1B. X2E, Z2. T1B. T2D. X1B. X2E, Z3. T1B. T2D. X1B. X2E, Z4. T1B. T2D. X1B. X2E, Z5. T1B. T2D. X1B. X2E, Z6. T1B. T2D. X1B. X2E,
- [0897] Z1. T1C. T2D. X1B. X2E, Z2. T1C. T2D. X1B. X2E, Z3. T1C. T2D. X1B. X2E, Z4. T1C. T2D. X1B. X2E, Z5. T1C. T2D. X1B. X2E, Z6. T1C. T2D. X1B. X2E,
- [0898] Z1. T1D. T2D. X1B. X2E, Z2. T1D. T2D. X1B. X2E, Z3. T1D. T2D. X1B. X2E, Z4. T1D. T2D. X1B. X2E, Z5. T1D. T2D. X1B. X2E, Z6. T1D. T2D. X1B. X2E,
- [0899] Z1. T1A. T2A. X1C. X2E, Z2. T1A. T2A. X1C. X2E, Z3. T1A. T2A. X1C. X2E, Z4. T1A. T2A.

X1C. X2E, Z5. T1A. T2A. X1C. X2E, Z6. T1A. T2A. X1C. X2E,

[0900] Z1. T1B. T2A. X1C. X2E, Z2. T1B. T2A. X1C. X2E, Z3. T1B. T2A. X1C. X2E, Z4. T1B. T2A. X1C. X2E, Z5. T1B. T2A. X1C. X2E, Z6. T1B. T2A. X1C. X2E,

[0901] Z1. T1C. T2A. X1C. X2E, Z2. T1C. T2A. X1C. X2E, Z3. T1C. T2A. X1C. X2E, Z4. T1C. T2A. X1C. X2E, Z5. T1C. T2A. X1C. X2E, Z6. T1C. T2A. X1C. X2E,

[0902] Z1. T1D. T2A. X1C. X2E, Z2. T1D. T2A. X1C. X2E, Z3. T1D. T2A. X1C. X2E, Z4. T1D. T2A. X1C. X2E, Z5. T1D. T2A. X1C. X2E, Z6. T1D. T2A. X1C. X2E,

[0903] Z1. T1A. T2B. X1C. X2E, Z2. T1A. T2B. X1C. X2E, Z3. T1A. T2B. X1C. X2E, Z4. T1A. T2B. X1C. X2E, Z5. T1A. T2B. X1C. X2E, Z6. T1A. T2B. X1C. X2E,

[0904] Z1. T1B. T2B. X1C. X2E, Z2. T1B. T2B. X1C. X2E, Z3. T1B. T2B. X1C. X2E, Z4. T1B. T2B. X1C. X2E, Z5. T1B. T2B. X1C. X2E, Z6. T1B. T2B. X1C. X2E,

[0905] Z1. T1C. T2B. X1C. X2E, Z2. T1C. T2B. X1C. X2E, Z3. T1C. T2B. X1C. X2E, Z4. T1C. T2B. X1C. X2E, Z5. T1C. T2B. X1C. X2E, Z6. T1C. T2B. X1C. X2E,

[0906] Z1. T1D. T2B. X1C. X2E, Z2. T1D. T2B. X1C. X2E, Z3. T1D. T2B. X1C. X2E, Z4. T1D. T2B. X1C. X2E, Z5. T1D. T2B. X1C. X2E, Z6. T1D. T2B. X1C. X2E,

[0907] Z1. T1A. T2C. X1C. X2E, Z2. T1A. T2C. X1C. X2E, Z3. T1A. T2C. X1C. X2E, Z4. T1A. T2C. X1C. X2E, Z5. T1A. T2C. X1C. X2E, Z6. T1A. T2C. X1C. X2E,

[0908] Z1. T1B. T2C. X1C. X2E, Z2. T1B. T2C. X1C. X2E, Z3. T1B. T2C. X1C. X2E, Z4. T1B. T2C. X1C. X2E, Z5. T1B. T2C. X1C. X2E, Z6. T1B. T2C. X1C. X2E,

[0909] Z1. T1C. T2C. X1C. X2E, Z2. T1C. T2C. X1C. X2E, Z3. T1C. T2C. X1C. X2E, Z4. T1C. T2C. X1C. X2E, Z5. T1C. T2C. X1C. X2E, Z6. T1C. T2C. X1C. X2E,

[0910] Z1. T1D. T2C. X1C. X2E, Z2. T1D. T2C. X1C. X2E, Z3. T1D. T2C. X1C. X2E, Z4. T1D. T2C. X1C. X2E, Z5. T1D. T2C. X1C. X2E, Z6. T1D. T2C. X1C. X2E,

[0911] Z1. T1A. T2D. X1C. X2E, Z2. T1A. T2D. X1C. X2E, Z3. T1A. T2D. X1C. X2E, Z4. T1A. T2D. X1C. X2E, Z5. T1A. T2D. X1C. X2E, Z6. T1A. T2D. X1C. X2E,

[0912] Z1. T1B. T2D. X1C. X2E, Z2. T1B. T2D. X1C. X2E, Z3. T1B. T2D. X1C. X2E, Z4. T1B. T2D. X1C. X2E, Z5. T1B. T2D. X1C. X2E, Z6. T1B. T2D. X1C. X2E,

[0913] Z1. T1C. T2D. X1C. X2E, Z2. T1C. T2D. X1C. X2E, Z3. T1C. T2D. X1C. X2E, Z4. T1C. T2D. X1C. X2E, Z5. T1C. T2D. X1C. X2E, Z6. T1C. T2D. X1C. X2E,

[0914] Z1. T1D. T2D. X1C. X2E, Z2. T1D. T2D. X1C. X2E, Z3. T1D. T2D. X1C. X2E, Z4. T1D. T2D. X1C. X2E, Z5. T1D. T2D. X1C. X2E, Z6. T1D. T2D. X1C. X2E,

[0915] Z1. T1A. T2A. X1D. X2E, Z2. T1A. T2A. X1D. X2E, Z3. T1A. T2A. X1D. X2E, Z4. T1A. T2A. X1D. X2E, Z5. T1A. T2A. X1D. X2E, Z6. T1A. T2A. X1D. X2E,

[0916] Z1. T1B. T2A. X1D. X2E, Z2. T1B. T2A. X1D. X2E, Z3. T1B. T2A. X1D. X2E, Z4. T1B. T2A. X1D. X2E, Z5. T1B. T2A. X1D. X2E, Z6. T1B. T2A. X1D. X2E,

[0917] Z1. T1C. T2A. X1D. X2E, Z2. T1C. T2A. X1D. X2E, Z3. T1C. T2A. X1D. X2E, Z4. T1C. T2A. X1D. X2E, Z5. T1C. T2A. X1D. X2E, Z6. T1C. T2A. X1D. X2E,

[0918] Z1. T1D. T2A. X1D. X2E, Z2. T1D. T2A. X1D. X2E, Z3. T1D. T2A. X1D. X2E, Z4. T1D. T2A. X1D. X2E, Z5. T1D. T2A. X1D. X2E, Z6. T1D. T2A. X1D. X2E,

- [0919] Z1. T1A. T2B. X1D. X2E, Z2. T1A. T2B. X1D. X2E, Z3. T1A. T2B. X1D. X2E, Z4. T1A. T2B. X1D. X2E, Z5. T1A. T2B. X1D. X2E, Z6. T1A. T2B. X1D. X2E,
- [0920] Z1. T1B. T2B. X1D. X2E, Z2. T1B. T2B. X1D. X2E, Z3. T1B. T2B. X1D. X2E, Z4. T1B. T2B. X1D. X2E, Z5. T1B. T2B. X1D. X2E, Z6. T1B. T2B. X1D. X2E,
- [0921] Z1. T1C. T2B. X1D. X2E, Z2. T1C. T2B. X1D. X2E, Z3. T1C. T2B. X1D. X2E, Z4. T1C. T2B. X1D. X2E, Z5. T1C. T2B. X1D. X2E, Z6. T1C. T2B. X1D. X2E,
- [0922] Z1. T1D. T2B. X1D. X2E, Z2. T1D. T2B. X1D. X2E, Z3. T1D. T2B. X1D. X2E, Z4. T1D. T2B. X1D. X2E, Z5. T1D. T2B. X1D. X2E, Z6. T1D. T2B. X1D. X2E,
- [0923] Z1. T1A. T2C. X1D. X2E, Z2. T1A. T2C. X1D. X2E, Z3. T1A. T2C. X1D. X2E, Z4. T1A. T2C. X1D. X2E, Z5. T1A. T2C. X1D. X2E, Z6. T1A. T2C. X1D. X2E,
- [0924] Z1. T1B. T2C. X1D. X2E, Z2. T1B. T2C. X1D. X2E, Z3. T1B. T2C. X1D. X2E, Z4. T1B. T2C. X1D. X2E, Z5. T1B. T2C. X1D. X2E, Z6. T1B. T2C. X1D. X2E,
- [0925] Z1. T1C. T2C. X1D. X2E, Z2. T1C. T2C. X1D. X2E, Z3. T1C. T2C. X1D. X2E, Z4. T1C. T2C. X1D. X2E, Z5. T1C. T2C. X1D. X2E, Z6. T1C. T2C. X1D. X2E,
- [0926] Z1. T1D. T2C. X1D. X2E, Z2. T1D. T2C. X1D. X2E, Z3. T1D. T2C. X1D. X2E, Z4. T1D. T2C. X1D. X2E, Z5. T1D. T2C. X1D. X2E, Z6. T1D. T2C. X1D. X2E,
- [0927] Z1. T1A. T2D. X1D. X2E, Z2. T1A. T2D. X1D. X2E, Z3. T1A. T2D. X1D. X2E, Z4. T1A. T2D. X1D. X2E, Z5. T1A. T2D. X1D. X2E, Z6. T1A. T2D. X1D. X2E,
- [0928] Z1. T1B. T2D. X1D. X2E, Z2. T1B. T2D. X1D. X2E, Z3. T1B. T2D. X1D. X2E, Z4. T1B. T2D. X1D. X2E, Z5. T1B. T2D. X1D. X2E, Z6. T1B. T2D. X1D. X2E,
- [0929] Z1. T1C. T2D. X1D. X2E, Z2. T1C. T2D. X1D. X2E, Z3. T1C. T2D. X1D. X2E, Z4. T1C. T2D. X1D. X2E, Z5. T1C. T2D. X1D. X2E, Z6. T1C. T2D. X1D. X2E,
- [0930] Z1. T1D. T2D. X1D. X2E, Z2. T1D. T2D. X1D. X2E, Z3. T1D. T2D. X1D. X2E, Z4. T1D. T2D. X1D. X2E, Z5. T1D. T2D. X1D. X2E, Z6. T1D. T2D. X1D. X2E,
- [0931] Z1. T1A. T2A. X1E. X2E, Z2. T1A. T2A. X1E. X2E, Z3. T1A. T2A. X1E. X2E, Z4. T1A. T2A. X1E. X2E, Z5. T1A. T2A. X1E. X2E, Z6. T1A. T2A. X1E. X2E,
- [0932] Z1. T1B. T2A. X1E. X2E, Z2. T1B. T2A. X1E. X2E, Z3. T1B. T2A. X1E. X2E, Z4. T1B. T2A. X1E. X2E, Z5. T1B. T2A. X1E. X2E, Z6. T1B. T2A. X1E. X2E,
- [0933] Z1. T1C. T2A. X1E. X2E, Z2. T1C. T2A. X1E. X2E, Z3. T1C. T2A. X1E. X2E, Z4. T1C. T2A. X1E. X2E, Z5. T1C. T2A. X1E. X2E, Z6. T1C. T2A. X1E. X2E,
- [0934] Z1. T1D. T2A. X1E. X2E, Z2. T1D. T2A. X1E. X2E, Z3. T1D. T2A. X1E. X2E, Z4. T1D. T2A. X1E. X2E, Z5. T1D. T2A. X1E. X2E, Z6. T1D. T2A. X1E. X2E,
- [0935] Z1. T1A. T2B. X1E. X2E, Z2. T1A. T2B. X1E. X2E, Z3. T1A. T2B. X1E. X2E, Z4. T1A. T2B. X1E. X2E, Z5. T1A. T2B. X1E. X2E, Z6. T1A. T2B. X1E. X2E,
- [0936] Z1. T1B. T2B. X1E. X2E, Z2. T1B. T2B. X1E. X2E, Z3. T1B. T2B. X1E. X2E, Z4. T1B. T2B. X1E. X2E, Z5. T1B. T2B. X1E. X2E, Z6. T1B. T2B. X1E. X2E,
- [0937] Z1. T1C. T2B. X1E. X2E, Z2. T1C. T2B. X1E. X2E, Z3. T1C. T2B. X1E. X2E, Z4. T1C. T2B. X1E. X2E, Z5. T1C. T2B. X1E. X2E, Z6. T1C. T2B. X1E. X2E,
- [0938] Z1. T1D. T2B. X1E. X2E, Z2. T1D. T2B. X1E. X2E, Z3. T1D. T2B. X1E. X2E, Z4. T1D. T2B.

X1E. X2E, Z5. T1D. T2B. X1E. X2E, Z6. T1D. T2B. X1E. X2E,

[0939] Z1. T1A. T2C. X1E. X2E, Z2. T1A. T2C. X1E. X2E, Z3. T1A. T2C. X1E. X2E, Z4. T1A. T2C. X1E. X2E, Z5. T1A. T2C. X1E. X2E, Z6. T1A. T2C. X1E. X2E,

[0940] Z1. T1B. T2C. X1E. X2E, Z2. T1B. T2C. X1E. X2E, Z3. T1B. T2C. X1E. X2E, Z4. T1B. T2C. X1E. X2E, Z5. T1B. T2C. X1E. X2E, Z6. T1B. T2C. X1E. X2E,

[0941] Z1. T1C. T2C. X1E. X2E, Z2. T1C. T2C. X1E. X2E, Z3. T1C. T2C. X1E. X2E, Z4. T1C. T2C. X1E. X2E, Z5. T1C. T2C. X1E. X2E, Z6. T1C. T2C. X1E. X2E,

[0942] Z1. T1D. T2C. X1E. X2E, Z2. T1D. T2C. X1E. X2E, Z3. T1D. T2C. X1E. X2E, Z4. T1D. T2C. X1E. X2E, Z5. T1D. T2C. X1E. X2E, Z6. T1D. T2C. X1E. X2E,

[0943] Z1. T1A. T2D. X1E. X2E, Z2. T1A. T2D. X1E. X2E, Z3. T1A. T2D. X1E. X2E, Z4. T1A. T2D. X1E. X2E, Z5. T1A. T2D. X1E. X2E, Z6. T1A. T2D. X1E. X2E,

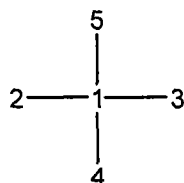
[0944] Z1. T1B. T2D. X1E. X2E, Z2. T1B. T2D. X1E. X2E, Z3. T1B. T2D. X1E. X2E, Z4. T1B. T2D. X1E. X2E, Z5. T1B. T2D. X1E. X2E, Z6. T1B. T2D. X1E. X2E,

[0945] Z1. T1C. T2D. X1E. X2E, Z2. T1C. T2D. X1E. X2E, Z3. T1C. T2D. X1E. X2E, Z4. T1C. T2D. X1E. X2E, Z5. T1C. T2D. X1E. X2E, Z6. T1C. T2D. X1E. X2E,

[0946] Z1. T1D. T2D. X1E. X2E, Z2. T1D. T2D. X1E. X2E, Z3. T1D. T2D. X1E. X2E, Z4. T1D. T2D. X1E. X2E, Z5. T1D. T2D. X1E. X2E, 和 Z6. T1D. T2D. X1E. X2E.

[0947] 在另一个实施方案中,将选择的式 I 的化合物命在下标格(表 12)中命名为通式 III 的化合物(如下):

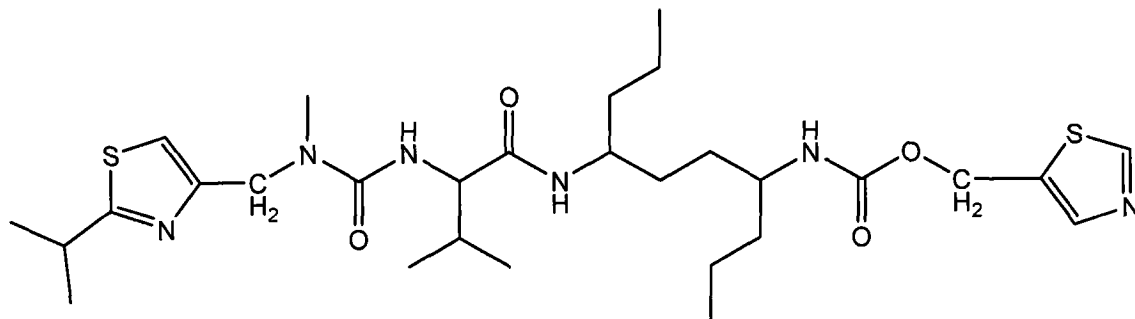
[0948]



[0949] 式 III

[0950] 其中将 1, 2, 3, 4 和 5 定义在下表 7-11 中。通过合并表示各自结构部分的“代码”，使用下列有序排列：1. 2. 3. 4. 5 将化合物各自命名在表格中。因此，例如，1a. 2a. 3a. 4a. 5a 表示如下结构：

[0951]

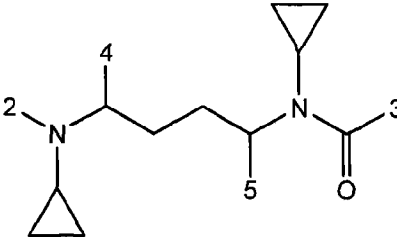
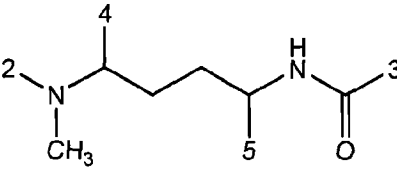
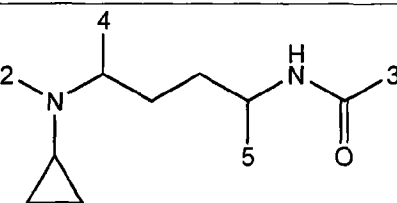
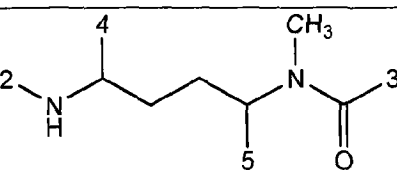
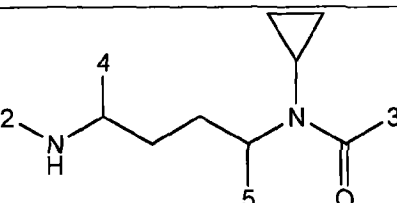
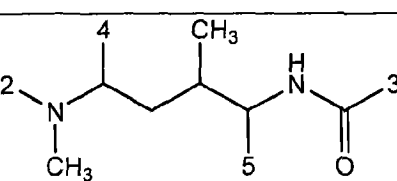
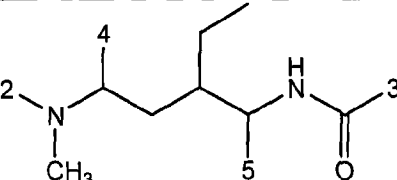


[0952] 表 7：“1”结构

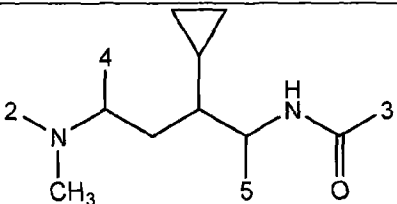
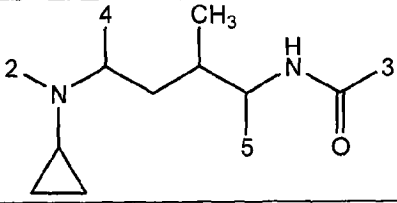
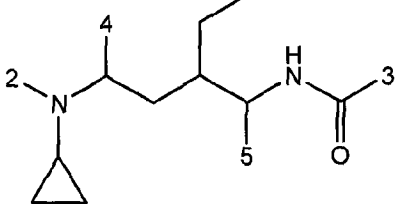
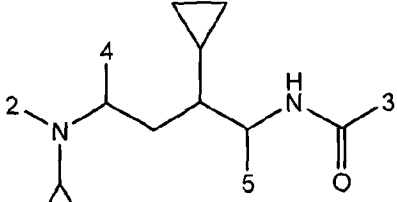
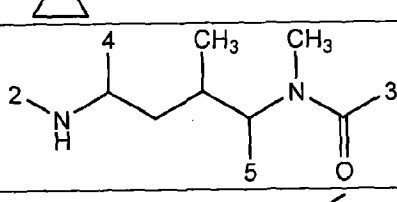
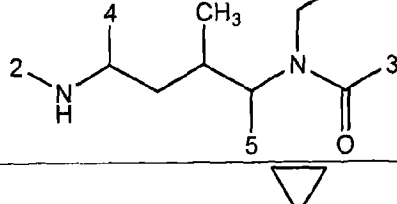
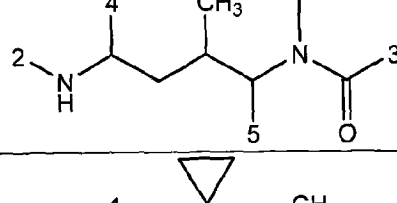
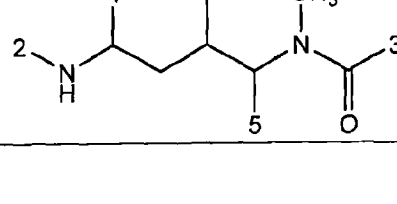
[0953]

| 代码 | “1” 结构                                      |
|----|---------------------------------------------|
| 1a | <br><chem>CC(=O)NCCCCNC</chem>              |
| 1b | <br><chem>CC(=O)N(C)CCCCN(C)C</chem>        |
| 1c | <br><chem>CC(=O)N(C)CCCCC(=O)C1CCCC1</chem> |
| 1d | <br><chem>CC(=O)N(C)CCCCC(=O)N1CCCC1</chem> |

[0954]

| 代码 | “1” 结构                                                                               |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1e |    |
| 1f |    |
| 1g |    |
| 1h |   |
| 1i |  |
| 1j |  |
| 1k |  |

[0955]

| 代码 | “1” 结构                                                                               |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1l |    |
| 1m |    |
| 1n |    |
| 1o |   |
| 1p |  |
| 1q |  |
| 1r |  |
| 1s |  |

[0956]

| 代码 | “1” 结构 |
|----|--------|
| 1t |        |
| 1u |        |

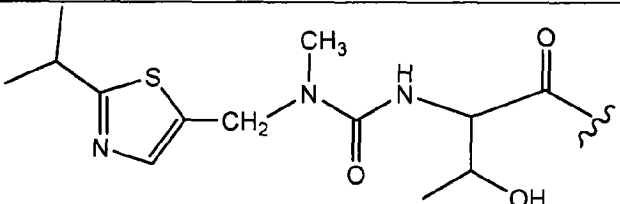
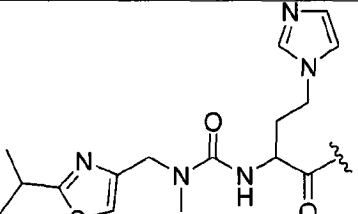
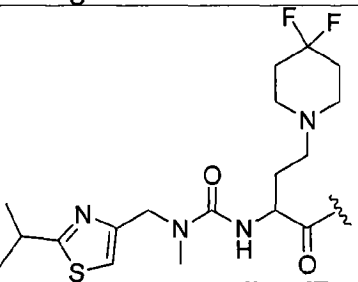
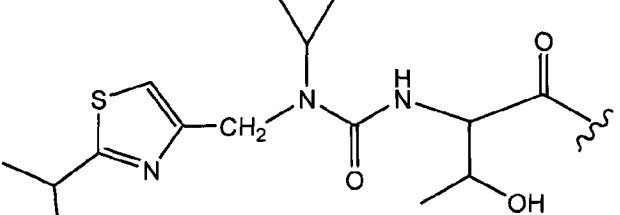
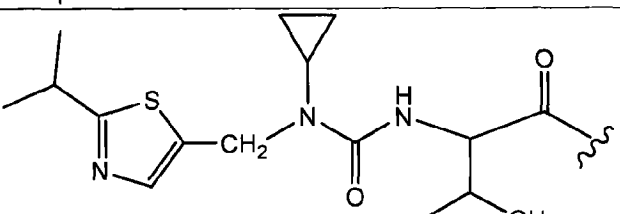
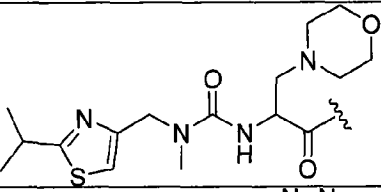
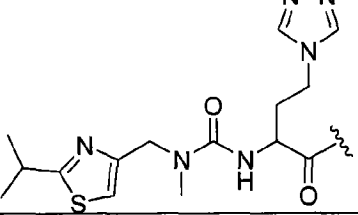
[0957] 表 8 : “2” 结构

[0958]

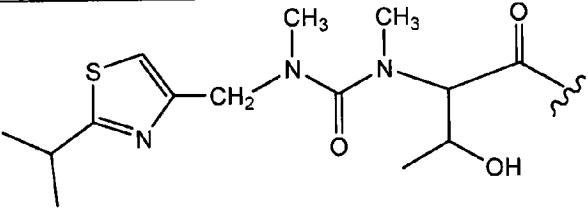
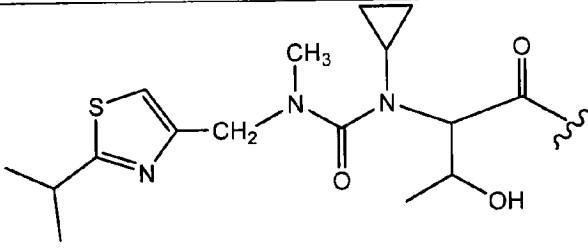
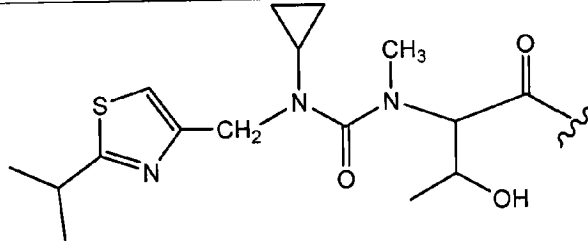
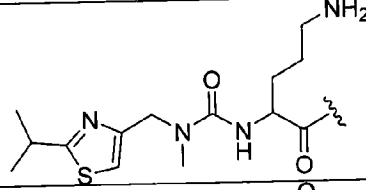
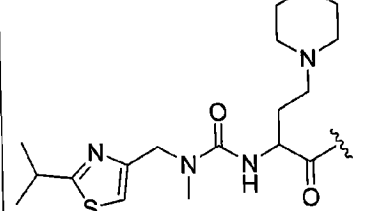
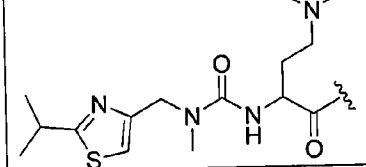
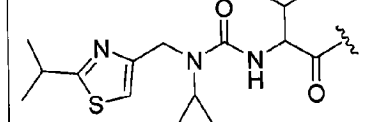
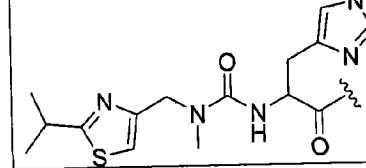
| 代码 | “2” 结构 |
|----|--------|
| 2a |        |
| 2b |        |
| 2c |        |
| 2d |        |
| 2e |        |

[0959]



| 代码 | “2” 结构                                                                               |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2f |    |
| 2g |     |
| 2h |     |
| 2i |   |
| 2j |  |
| 2k |   |
| 2l |   |

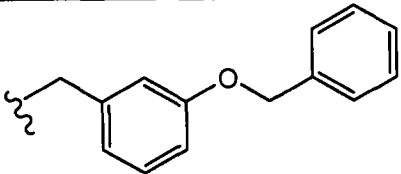
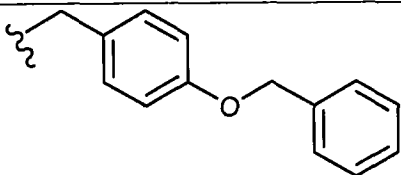
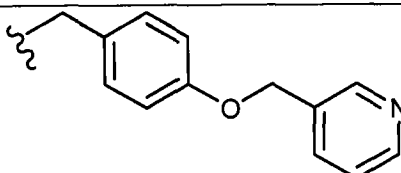
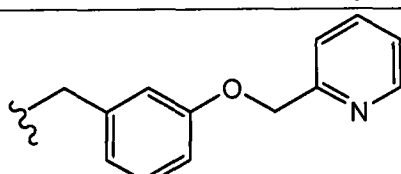
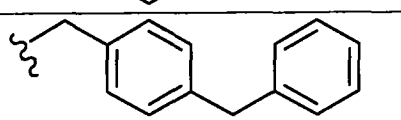
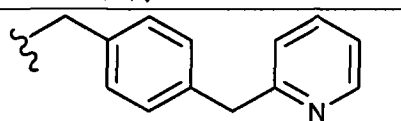
[0960]

| 代码 | “2” 结构                                                                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 2m |   |
| 2n |   |
| 2o |   |
| 2p |  |
| 2q |  |
| 2r |  |
| 2s |  |
| 2t |  |

[0961]



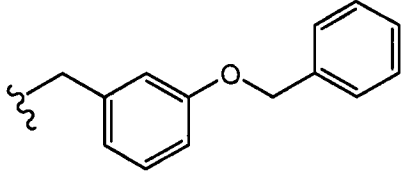
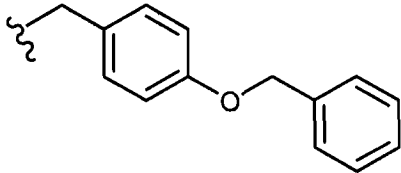
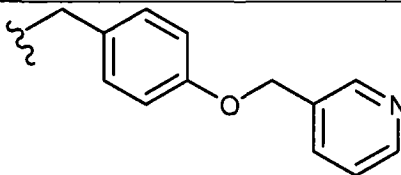
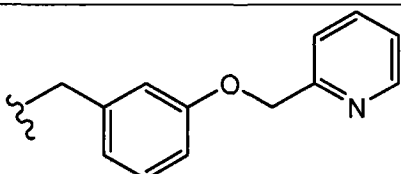
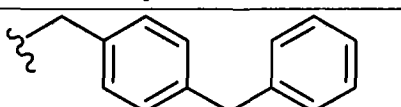
[0966]

| 代码 | “4” 结构                                                                               |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 4a | n-丙基                                                                                 |
| 4b | i-丁基                                                                                 |
| 4c | -CH <sub>2</sub> -环己基                                                                |
| 4d | -CH <sub>2</sub> -苯基                                                                 |
| 4e | -CH <sub>2</sub> -(4-甲氧基苯基)                                                          |
| 4f | -CH <sub>2</sub> -(3-氟苯基)                                                            |
| 4g | -CH <sub>2</sub> -(4-吡啶基)                                                            |
| 4h | -CH <sub>2</sub> -(3-吡啶基)                                                            |
| 4i | -CH <sub>2</sub> -(2-吡啶基)                                                            |
| 4j | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-吗啉基)                                            |
| 4k |   |
| 4l |  |
| 4m |  |
| 4n |  |
| 4o |  |
| 代码 | “4” 结构                                                                               |
| 4p |  |

[0967]

[0968] 表 11:“5”结构

[0969]

| 代码 | “5”结构                                                                                |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5a | n-丙基                                                                                 |
| 5b | i-丁基                                                                                 |
| 5c | -CH <sub>2</sub> -环己基                                                                |
| 5d | -CH <sub>2</sub> -苯基                                                                 |
| 5e | -CH <sub>2</sub> -(4-甲氧基苯基)                                                          |
| 5f | -CH <sub>2</sub> -(3-氟苯基)                                                            |
| 5g | -CH <sub>2</sub> -(4-吡啶基)                                                            |
| 5h | -CH <sub>2</sub> -(3-吡啶基)                                                            |
| 5i | -CH <sub>2</sub> -(2-吡啶基)                                                            |
| 5j | -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -(4-吗啉基)                                            |
| 5k |   |
| 5l |  |
| 5m |  |
| 5n |  |
| 5o |  |

[0970] 表 12:式 II 化合物结构列表

[0971] 1a. 2a. 3a. 4a. 5a., 1b. 2a. 3a. 4a. 5a., 1f. 2a. 3a. 4a. 5a.,

[0972] 1h. 2a. 3a. 4a. 5a., 1j. 2a. 3a. 4a. 5a., 1p. 2a. 3a. 4a. 5a.,

[0973] 1a. 2b. 3a. 4a. 5a., 1b. 2b. 3a. 4a. 5a., 1f. 2b. 3a. 4a. 5a.,

- [0974] 1h. 2b. 3a. 4a. 5a. , 1j. 2b. 3a. 4a. 5a. , 1p. 2b. 3a. 4a. 5a. ,  
[0975] 1a. 2e. 3a. 4a. 5a. , 1b. 2e. 3a. 4a. 5a. , 1f. 2e. 3a. 4a. 5a. ,  
[0976] 1h. 2e. 3a. 4a. 5a. , 1j. 2e. 3a. 4a. 5a. , 1p. 2e. 3a. 4a. 5a. ,  
[0977] 1a. 2f. 3a. 4a. 5a. , 1b. 2f. 3a. 4a. 5a. , 1f. 2f. 3a. 4a. 5a. ,  
[0978] 1h. 2f. 3a. 4a. 5a. , 1j. 2f. 3a. 4a. 5a. , 1p. 2f. 3a. 4a. 5a. ,  
[0979] 1a. 2i. 3a. 4a. 5a. , 1b. 2i. 3a. 4a. 5a. , 1f. 2i. 3a. 4a. 5a. ,  
[0980] 1h. 2i. 3a. 4a. 5a. , 1j. 2i. 3a. 4a. 5a. , 1p. 2i. 3a. 4a. 5a. ,  
[0981] 1a. 2m. 3a. 4a. 5a. , 1b. 2m. 3a. 4a. 5a. , 1f. 2m. 3a. 4a. 5a. ,  
[0982] 1h. 2m. 3a. 4a. 5a. , 1j. 2m. 3a. 4a. 5a. , 1p. 2m. 3a. 4a. 5a. ,  
[0983] 1a. 2o. 3a. 4a. 5a. , 1b. 2o. 3a. 4a. 5a. , 1f. 2o. 3a. 4a. 5a. ,  
[0984] 1h. 2o. 3a. 4a. 5a. , 1j. 2o. 3a. 4a. 5a. , 1p. 2o. 3a. 4a. 5a. ,  
[0985] 1a. 2u. 3a. 4a. 5a. , 1b. 2u. 3a. 4a. 5a. , 1f. 2u. 3a. 4a. 5a. ,  
[0986] 1h. 2u. 3a. 4a. 5a. , 1j. 2u. 3a. 4a. 5a. , 1p. 2u. 3a. 4a. 5a. ,  
[0987] 1a. 2y. 3a. 4a. 5a. , 1b. 2y. 3a. 4a. 5a. , 1f. 2y. 3a. 4a. 5a. ,  
[0988] 1h. 2y. 3a. 4a. 5a. , 1j. 2y. 3a. 4a. 5a. , 1p. 2y. 3a. 4a. 5a. ,  
[0989] 1a. 2a. 3b. 4a. 5a. , 1b. 2a. 3b. 4a. 5a. , 1f. 2a. 3b. 4a. 5a. ,  
[0990] 1h. 2a. 3b. 4a. 5a. , 1j. 2a. 3b. 4a. 5a. , 1p. 2a. 3b. 4a. 5a. ,  
[0991] 1a. 2b. 3b. 4a. 5a. , 1b. 2b. 3b. 4a. 5a. , 1f. 2b. 3b. 4a. 5a. ,  
[0992] 1h. 2b. 3b. 4a. 5a. , 1j. 2b. 3b. 4a. 5a. , 1p. 2b. 3b. 4a. 5a. ,  
[0993] 1a. 2e. 3b. 4a. 5a. , 1b. 2e. 3b. 4a. 5a. , 1f. 2e. 3b. 4a. 5a. ,  
[0994] 1h. 2e. 3b. 4a. 5a. , 1j. 2e. 3b. 4a. 5a. , 1p. 2e. 3b. 4a. 5a. ,  
[0995] 1a. 2f. 3b. 4a. 5a. , 1b. 2f. 3b. 4a. 5a. , 1f. 2f. 3b. 4a. 5a. ,  
[0996] 1h. 2f. 3b. 4a. 5a. , 1j. 2f. 3b. 4a. 5a. , 1p. 2f. 3b. 4a. 5a. ,  
[0997] 1a. 2i. 3b. 4a. 5a. , 1b. 2i. 3b. 4a. 5a. , 1f. 2i. 3b. 4a. 5a. ,  
[0998] 1h. 2i. 3b. 4a. 5a. , 1j. 2i. 3b. 4a. 5a. , 1p. 2i. 3b. 4a. 5a. ,  
[0999] 1a. 2m. 3b. 4a. 5a. , 1b. 2m. 3b. 4a. 5a. , 1f. 2m. 3b. 4a. 5a. ,  
[1000] 1h. 2m. 3b. 4a. 5a. , 1j. 2m. 3b. 4a. 5a. , 1p. 2m. 3b. 4a. 5a. ,  
[1001] 1a. 2o. 3b. 4a. 5a. , 1b. 2o. 3b. 4a. 5a. , 1f. 2o. 3b. 4a. 5a. ,  
[1002] 1h. 2o. 3b. 4a. 5a. , 1j. 2o. 3b. 4a. 5a. , 1p. 2o. 3b. 4a. 5a. ,  
[1003] 1a. 2u. 3b. 4a. 5a. , 1b. 2u. 3b. 4a. 5a. , 1f. 2u. 3b. 4a. 5a. ,  
[1004] 1h. 2u. 3b. 4a. 5a. , 1j. 2u. 3b. 4a. 5a. , 1p. 2u. 3b. 4a. 5a. ,  
[1005] 1a. 2y. 3b. 4a. 5a. , 1b. 2y. 3b. 4a. 5a. , 1f. 2y. 3b. 4a. 5a. ,  
[1006] 1h. 2y. 3b. 4a. 5a. , 1j. 2y. 3b. 4a. 5a. , 1p. 2y. 3b. 4a. 5a. ,  
[1007] 1a. 2a. 3e. 4a. 5a. , 1b. 2a. 3e. 4a. 5a. , 1f. 2a. 3e. 4a. 5a. ,  
[1008] 1h. 2a. 3e. 4a. 5a. , 1j. 2a. 3e. 4a. 5a. , 1p. 2a. 3e. 4a. 5a. ,  
[1009] 1a. 2b. 3e. 4a. 5a. , 1b. 2b. 3e. 4a. 5a. , 1f. 2b. 3e. 4a. 5a. ,  
[1010] 1h. 2b. 3e. 4a. 5a. , 1j. 2b. 3e. 4a. 5a. , 1p. 2b. 3e. 4a. 5a. ,  
[1011] 1a. 2e. 3e. 4a. 5a. , 1b. 2e. 3e. 4a. 5a. , 1f. 2e. 3e. 4a. 5a. ,  
[1012] 1h. 2e. 3e. 4a. 5a. , 1j. 2e. 3e. 4a. 5a. , 1p. 2e. 3e. 4a. 5a. ,

- [1013] 1a. 2f. 3e. 4a. 5a. , 1b. 2f. 3e. 4a. 5a. , 1f. 2f. 3e. 4a. 5a. ,  
[1014] 1h. 2f. 3e. 4a. 5a. , 1j. 2f. 3e. 4a. 5a. , 1p. 2f. 3e. 4a. 5a. ,  
[1015] 1a. 2i. 3e. 4a. 5a. , 1b. 2i. 3e. 4a. 5a. , 1f. 2i. 3e. 4a. 5a. ,  
[1016] 1h. 2i. 3e. 4a. 5a. , 1j. 2i. 3e. 4a. 5a. , 1p. 2i. 3e. 4a. 5a. ,  
[1017] 1a. 2m. 3e. 4a. 5a. , 1b. 2m. 3e. 4a. 5a. , 1f. 2m. 3e. 4a. 5a. ,  
[1018] 1h. 2m. 3e. 4a. 5a. , 1j. 2m. 3e. 4a. 5a. , 1p. 2m. 3e. 4a. 5a. ,  
[1019] 1a. 2o. 3e. 4a. 5a. , 1b. 2o. 3e. 4a. 5a. , 1f. 2o. 3e. 4a. 5a. ,  
[1020] 1h. 2o. 3e. 4a. 5a. , 1j. 2o. 3e. 4a. 5a. , 1p. 2o. 3e. 4a. 5a. ,  
[1021] 1a. 2u. 3e. 4a. 5a. , 1b. 2u. 3e. 4a. 5a. , 1f. 2u. 3e. 4a. 5a. ,  
[1022] 1h. 2u. 3e. 4a. 5a. , 1j. 2u. 3e. 4a. 5a. , 1p. 2u. 3e. 4a. 5a. ,  
[1023] 1a. 2y. 3e. 4a. 5a. , 1b. 2y. 3e. 4a. 5a. , 1f. 2y. 3e. 4a. 5a. ,  
[1024] 1h. 2y. 3e. 4a. 5a. , 1j. 2y. 3e. 4a. 5a. , 1p. 2y. 3e. 4a. 5a. ,  
[1025] 1a. 2a. 3g. 4a. 5a. , 1b. 2a. 3g. 4a. 5a. , 1f. 2a. 3g. 4a. 5a. ,  
[1026] 1h. 2a. 3g. 4a. 5a. , 1j. 2a. 3g. 4a. 5a. , 1p. 2a. 3g. 4a. 5a. ,  
[1027] 1a. 2b. 3g. 4a. 5a. , 1b. 2b. 3g. 4a. 5a. , 1f. 2b. 3g. 4a. 5a. ,  
[1028] 1h. 2b. 3g. 4a. 5a. , 1j. 2b. 3g. 4a. 5a. , 1p. 2b. 3g. 4a. 5a. ,  
[1029] 1a. 2e. 3g. 4a. 5a. , 1b. 2e. 3g. 4a. 5a. , 1f. 2e. 3g. 4a. 5a. ,  
[1030] 1h. 2e. 3g. 4a. 5a. , 1j. 2e. 3g. 4a. 5a. , 1p. 2e. 3g. 4a. 5a. ,  
[1031] 1a. 2f. 3g. 4a. 5a. , 1b. 2f. 3g. 4a. 5a. , 1f. 2f. 3g. 4a. 5a. ,  
[1032] 1h. 2f. 3g. 4a. 5a. , 1j. 2f. 3g. 4a. 5a. , 1p. 2f. 3g. 4a. 5a. ,  
[1033] 1a. 2i. 3g. 4a. 5a. , 1b. 2i. 3g. 4a. 5a. , 1f. 2i. 3g. 4a. 5a. ,  
[1034] 1h. 2i. 3g. 4a. 5a. , 1j. 2i. 3g. 4a. 5a. , 1p. 2i. 3g. 4a. 5a. ,  
[1035] 1a. 2m. 3g. 4a. 5a. , 1b. 2m. 3g. 4a. 5a. , 1f. 2m. 3g. 4a. 5a. ,  
[1036] 1h. 2m. 3g. 4a. 5a. , 1j. 2m. 3g. 4a. 5a. , 1p. 2m. 3g. 4a. 5a. ,  
[1037] 1a. 2o. 3g. 4a. 5a. , 1b. 2o. 3g. 4a. 5a. , 1f. 2o. 3g. 4a. 5a. ,  
[1038] 1h. 2o. 3g. 4a. 5a. , 1j. 2o. 3g. 4a. 5a. , 1p. 2o. 3g. 4a. 5a. ,  
[1039] 1a. 2u. 3g. 4a. 5a. , 1b. 2u. 3g. 4a. 5a. , 1f. 2u. 3g. 4a. 5a. ,  
[1040] 1h. 2u. 3g. 4a. 5a. , 1j. 2u. 3g. 4a. 5a. , 1p. 2u. 3g. 4a. 5a. ,  
[1041] 1a. 2y. 3g. 4a. 5a. , 1b. 2y. 3g. 4a. 5a. , 1f. 2y. 3g. 4a. 5a. ,  
[1042] 1h. 2y. 3g. 4a. 5a. , 1j. 2y. 3g. 4a. 5a. , 1p. 2y. 3g. 4a. 5a. ,  
[1043] 1a. 2a. 3a. 4d. 5a. , 1b. 2a. 3a. 4d. 5a. , 1f. 2a. 3a. 4d. 5a. ,  
[1044] 1h. 2a. 3a. 4d. 5a. , 1j. 2a. 3a. 4d. 5a. , 1p. 2a. 3a. 4d. 5a. ,  
[1045] 1a. 2b. 3a. 4d. 5a. , 1b. 2b. 3a. 4d. 5a. , 1f. 2b. 3a. 4d. 5a. ,  
[1046] 1h. 2b. 3a. 4d. 5a. , 1j. 2b. 3a. 4d. 5a. , 1p. 2b. 3a. 4d. 5a. ,  
[1047] 1a. 2e. 3a. 4d. 5a. , 1b. 2e. 3a. 4d. 5a. , 1f. 2e. 3a. 4d. 5a. ,  
[1048] 1h. 2e. 3a. 4d. 5a. , 1j. 2e. 3a. 4d. 5a. , 1p. 2e. 3a. 4d. 5a. ,  
[1049] 1a. 2f. 3a. 4d. 5a. , 1b. 2f. 3a. 4d. 5a. , 1f. 2f. 3a. 4d. 5a. ,  
[1050] 1h. 2f. 3a. 4d. 5a. , 1j. 2f. 3a. 4d. 5a. , 1p. 2f. 3a. 4d. 5a. ,  
[1051] 1a. 2i. 3a. 4d. 5a. , 1b. 2i. 3a. 4d. 5a. , 1f. 2i. 3a. 4d. 5a. ,

- [1052] 1h. 2i. 3a. 4d. 5a. , 1j. 2i. 3a. 4d. 5a. , 1p. 2i. 3a. 4d. 5a. ,  
[1053] 1a. 2m. 3a. 4d. 5a. , 1b. 2m. 3a. 4d. 5a. , 1f. 2m. 3a. 4d. 5a. ,  
[1054] 1h. 2m. 3a. 4d. 5a. , 1j. 2m. 3a. 4d. 5a. , 1p. 2m. 3a. 4d. 5a. ,  
[1055] 1a. 2o. 3a. 4d. 5a. , 1b. 2o. 3a. 4d. 5a. , 1f. 2o. 3a. 4d. 5a. ,  
[1056] 1h. 2o. 3a. 4d. 5a. , 1j. 2o. 3a. 4d. 5a. , 1p. 2o. 3a. 4d. 5a. ,  
[1057] 1a. 2u. 3a. 4d. 5a. , 1b. 2u. 3a. 4d. 5a. , 1f. 2u. 3a. 4d. 5a. ,  
[1058] 1h. 2u. 3a. 4d. 5a. , 1j. 2u. 3a. 4d. 5a. , 1p. 2u. 3a. 4d. 5a. ,  
[1059] 1a. 2y. 3a. 4d. 5a. , 1b. 2y. 3a. 4d. 5a. , 1f. 2y. 3a. 4d. 5a. ,  
[1060] 1h. 2y. 3a. 4d. 5a. , 1j. 2y. 3a. 4d. 5a. , 1p. 2y. 3a. 4d. 5a. ,  
[1061] 1a. 2a. 3b. 4d. 5a. , 1b. 2a. 3b. 4d. 5a. , 1f. 2a. 3b. 4d. 5a. ,  
[1062] 1h. 2a. 3b. 4d. 5a. , 1j. 2a. 3b. 4d. 5a. , 1p. 2a. 3b. 4d. 5a. ,  
[1063] 1a. 2b. 3b. 4d. 5a. , 1b. 2b. 3b. 4d. 5a. , 1f. 2b. 3b. 4d. 5a. ,  
[1064] 1h. 2b. 3b. 4d. 5a. , 1j. 2b. 3b. 4d. 5a. , 1p. 2b. 3b. 4d. 5a. ,  
[1065] 1a. 2e. 3b. 4d. 5a. , 1b. 2e. 3b. 4d. 5a. , 1f. 2e. 3b. 4d. 5a. ,  
[1066] 1h. 2e. 3b. 4d. 5a. , 1j. 2e. 3b. 4d. 5a. , 1p. 2e. 3b. 4d. 5a. ,  
[1067] 1a. 2f. 3b. 4d. 5a. , 1b. 2f. 3b. 4d. 5a. , 1f. 2f. 3b. 4d. 5a. ,  
[1068] 1h. 2f. 3b. 4d. 5a. , 1j. 2f. 3b. 4d. 5a. , 1p. 2f. 3b. 4d. 5a. ,  
[1069] 1a. 2i. 3b. 4d. 5a. , 1b. 2i. 3b. 4d. 5a. , 1f. 2i. 3b. 4d. 5a. ,  
[1070] 1h. 2i. 3b. 4d. 5a. , 1j. 2i. 3b. 4d. 5a. , 1p. 2i. 3b. 4d. 5a. ,  
[1071] 1a. 2m. 3b. 4d. 5a. , 1b. 2m. 3b. 4d. 5a. , 1f. 2m. 3b. 4d. 5a. ,  
[1072] 1h. 2m. 3b. 4d. 5a. , 1j. 2m. 3b. 4d. 5a. , 1p. 2m. 3b. 4d. 5a. ,  
[1073] 1a. 2o. 3b. 4d. 5a. , 1b. 2o. 3b. 4d. 5a. , 1f. 2o. 3b. 4d. 5a. ,  
[1074] 1h. 2o. 3b. 4d. 5a. , 1j. 2o. 3b. 4d. 5a. , 1p. 2o. 3b. 4d. 5a. ,  
[1075] 1a. 2u. 3b. 4d. 5a. , 1b. 2u. 3b. 4d. 5a. , 1f. 2u. 3b. 4d. 5a. ,  
[1076] 1h. 2u. 3b. 4d. 5a. , 1j. 2u. 3b. 4d. 5a. , 1p. 2u. 3b. 4d. 5a. ,  
[1077] 1a. 2y. 3b. 4d. 5a. , 1b. 2y. 3b. 4d. 5a. , 1f. 2y. 3b. 4d. 5a. ,  
[1078] 1h. 2y. 3b. 4d. 5a. , 1j. 2y. 3b. 4d. 5a. , 1p. 2y. 3b. 4d. 5a. ,  
[1079] 1a. 2a. 3e. 4d. 5a. , 1b. 2a. 3e. 4d. 5a. , 1f. 2a. 3e. 4d. 5a. ,  
[1080] 1h. 2a. 3e. 4d. 5a. , 1j. 2a. 3e. 4d. 5a. , 1p. 2a. 3e. 4d. 5a. ,  
[1081] 1a. 2b. 3e. 4d. 5a. , 1b. 2b. 3e. 4d. 5a. , 1f. 2b. 3e. 4d. 5a. ,  
[1082] 1h. 2b. 3e. 4d. 5a. , 1j. 2b. 3e. 4d. 5a. , 1p. 2b. 3e. 4d. 5a. ,  
[1083] 1a. 2e. 3e. 4d. 5a. , 1b. 2e. 3e. 4d. 5a. , 1f. 2e. 3e. 4d. 5a. ,  
[1084] 1h. 2e. 3e. 4d. 5a. , 1j. 2e. 3e. 4d. 5a. , 1p. 2e. 3e. 4d. 5a. ,  
[1085] 1a. 2f. 3e. 4d. 5a. , 1b. 2f. 3e. 4d. 5a. , 1f. 2f. 3e. 4d. 5a. ,  
[1086] 1h. 2f. 3e. 4d. 5a. , 1j. 2f. 3e. 4d. 5a. , 1p. 2f. 3e. 4d. 5a. ,  
[1087] 1a. 2i. 3e. 4d. 5a. , 1b. 2i. 3e. 4d. 5a. , 1f. 2i. 3e. 4d. 5a. ,  
[1088] 1h. 2i. 3e. 4d. 5a. , 1j. 2i. 3e. 4d. 5a. , 1p. 2i. 3e. 4d. 5a. ,  
[1089] 1a. 2m. 3e. 4d. 5a. , 1b. 2m. 3e. 4d. 5a. , 1f. 2m. 3e. 4d. 5a. ,  
[1090] 1h. 2m. 3e. 4d. 5a. , 1j. 2m. 3e. 4d. 5a. , 1p. 2m. 3e. 4d. 5a. ,



- [1091] 1a. 2o. 3e. 4d. 5a. , 1b. 2o. 3e. 4d. 5a. , 1f. 2o. 3e. 4d. 5a. ,  
[1092] 1h. 2o. 3e. 4d. 5a. , 1j. 2o. 3e. 4d. 5a. , 1p. 2o. 3e. 4d. 5a. ,  
[1093] 1a. 2u. 3e. 4d. 5a. , 1b. 2u. 3e. 4d. 5a. , 1f. 2u. 3e. 4d. 5a. ,  
[1094] 1h. 2u. 3e. 4d. 5a. , 1j. 2u. 3e. 4d. 5a. , 1p. 2u. 3e. 4d. 5a. ,  
[1095] 1a. 2y. 3e. 4d. 5a. , 1b. 2y. 3e. 4d. 5a. , 1f. 2y. 3e. 4d. 5a. ,  
[1096] 1h. 2y. 3e. 4d. 5a. , 1j. 2y. 3e. 4d. 5a. , 1p. 2y. 3e. 4d. 5a. ,  
[1097] 1a. 2a. 3g. 4d. 5a. , 1b. 2a. 3g. 4d. 5a. , 1f. 2a. 3g. 4d. 5a. ,  
[1098] 1h. 2a. 3g. 4d. 5a. , 1j. 2a. 3g. 4d. 5a. , 1p. 2a. 3g. 4d. 5a. ,  
[1099] 1a. 2b. 3g. 4d. 5a. , 1b. 2b. 3g. 4d. 5a. , 1f. 2b. 3g. 4d. 5a. ,  
[1100] 1h. 2b. 3g. 4d. 5a. , 1j. 2b. 3g. 4d. 5a. , 1p. 2b. 3g. 4d. 5a. ,  
[1101] 1a. 2e. 3g. 4d. 5a. , 1b. 2e. 3g. 4d. 5a. , 1f. 2e. 3g. 4d. 5a. ,  
[1102] 1h. 2e. 3g. 4d. 5a. , 1j. 2e. 3g. 4d. 5a. , 1p. 2e. 3g. 4d. 5a. ,  
[1103] 1a. 2f. 3g. 4d. 5a. , 1b. 2f. 3g. 4d. 5a. , 1f. 2f. 3g. 4d. 5a. ,  
[1104] 1h. 2f. 3g. 4d. 5a. , 1j. 2f. 3g. 4d. 5a. , 1p. 2f. 3g. 4d. 5a. ,  
[1105] 1a. 2i. 3g. 4d. 5a. , 1b. 2i. 3g. 4d. 5a. , 1f. 2i. 3g. 4d. 5a. ,  
[1106] 1h. 2i. 3g. 4d. 5a. , 1j. 2i. 3g. 4d. 5a. , 1p. 2i. 3g. 4d. 5a. ,  
[1107] 1a. 2m. 3g. 4d. 5a. , 1b. 2m. 3g. 4d. 5a. , 1f. 2m. 3g. 4d. 5a. ,  
[1108] 1h. 2m. 3g. 4d. 5a. , 1j. 2m. 3g. 4d. 5a. , 1p. 2m. 3g. 4d. 5a. ,  
[1109] 1a. 2o. 3g. 4d. 5a. , 1b. 2o. 3g. 4d. 5a. , 1f. 2o. 3g. 4d. 5a. ,  
[1110] 1h. 2o. 3g. 4d. 5a. , 1j. 2o. 3g. 4d. 5a. , 1p. 2o. 3g. 4d. 5a. ,  
[1111] 1a. 2u. 3g. 4d. 5a. , 1b. 2u. 3g. 4d. 5a. , 1f. 2u. 3g. 4d. 5a. ,  
[1112] 1h. 2u. 3g. 4d. 5a. , 1j. 2u. 3g. 4d. 5a. , 1p. 2u. 3g. 4d. 5a. ,  
[1113] 1a. 2y. 3g. 4d. 5a. , 1b. 2y. 3g. 4d. 5a. , 1f. 2y. 3g. 4d. 5a. ,  
[1114] 1h. 2y. 3g. 4d. 5a. , 1j. 2y. 3g. 4d. 5a. , 1p. 2y. 3g. 4d. 5a. ,  
[1115] 1a. 2a. 3a. 4f. 5a. , 1b. 2a. 3a. 4f. 5a. , 1f. 2a. 3a. 4f. 5a. ,  
[1116] 1h. 2a. 3a. 4f. 5a. , 1j. 2a. 3a. 4f. 5a. , 1p. 2a. 3a. 4f. 5a. ,  
[1117] 1a. 2b. 3a. 4f. 5a. , 1b. 2b. 3a. 4f. 5a. , 1f. 2b. 3a. 4f. 5a. ,  
[1118] 1h. 2b. 3a. 4f. 5a. , 1j. 2b. 3a. 4f. 5a. , 1p. 2b. 3a. 4f. 5a. ,  
[1119] 1a. 2e. 3a. 4f. 5a. , 1b. 2e. 3a. 4f. 5a. , 1f. 2e. 3a. 4f. 5a. ,  
[1120] 1h. 2e. 3a. 4f. 5a. , 1j. 2e. 3a. 4f. 5a. , 1p. 2e. 3a. 4f. 5a. ,  
[1121] 1a. 2f. 3a. 4f. 5a. , 1b. 2f. 3a. 4f. 5a. , 1f. 2f. 3a. 4f. 5a. ,  
[1122] 1h. 2f. 3a. 4f. 5a. , 1j. 2f. 3a. 4f. 5a. , 1p. 2f. 3a. 4f. 5a. ,  
[1123] 1a. 2i. 3a. 4f. 5a. , 1b. 2i. 3a. 4f. 5a. , 1f. 2i. 3a. 4f. 5a. ,  
[1124] 1h. 2i. 3a. 4f. 5a. , 1j. 2i. 3a. 4f. 5a. , 1p. 2i. 3a. 4f. 5a. ,  
[1125] 1a. 2m. 3a. 4f. 5a. , 1b. 2m. 3a. 4f. 5a. , 1f. 2m. 3a. 4f. 5a. ,  
[1126] 1h. 2m. 3a. 4f. 5a. , 1j. 2m. 3a. 4f. 5a. , 1p. 2m. 3a. 4f. 5a. ,  
[1127] 1a. 2o. 3a. 4f. 5a. , 1b. 2o. 3a. 4f. 5a. , 1f. 2o. 3a. 4f. 5a. ,  
[1128] 1h. 2o. 3a. 4f. 5a. , 1j. 2o. 3a. 4f. 5a. , 1p. 2o. 3a. 4f. 5a. ,  
[1129] 1a. 2u. 3a. 4f. 5a. , 1b. 2u. 3a. 4f. 5a. , 1f. 2u. 3a. 4f. 5a. ,

- [1130] 1h. 2u. 3a. 4f. 5a. , 1j. 2u. 3a. 4f. 5a. , 1p. 2u. 3a. 4f. 5a. ,  
[1131] 1a. 2y. 3a. 4f. 5a. , 1b. 2y. 3a. 4f. 5a. , 1f. 2y. 3a. 4f. 5a. ,  
[1132] 1h. 2y. 3a. 4f. 5a. , 1j. 2y. 3a. 4f. 5a. , 1p. 2y. 3a. 4f. 5a. ,  
[1133] 1a. 2a. 3b. 4f. 5a. , 1b. 2a. 3b. 4f. 5a. , 1f. 2a. 3b. 4f. 5a. ,  
[1134] 1h. 2a. 3b. 4f. 5a. , 1j. 2a. 3b. 4f. 5a. , 1p. 2a. 3b. 4f. 5a. ,  
[1135] 1a. 2b. 3b. 4f. 5a. , 1b. 2b. 3b. 4f. 5a. , 1f. 2b. 3b. 4f. 5a. ,  
[1136] 1h. 2b. 3b. 4f. 5a. , 1j. 2b. 3b. 4f. 5a. , 1p. 2b. 3b. 4f. 5a. ,  
[1137] 1a. 2e. 3b. 4f. 5a. , 1b. 2e. 3b. 4f. 5a. , 1f. 2e. 3b. 4f. 5a. ,  
[1138] 1h. 2e. 3b. 4f. 5a. , 1j. 2e. 3b. 4f. 5a. , 1p. 2e. 3b. 4f. 5a. ,  
[1139] 1a. 2f. 3b. 4f. 5a. , 1b. 2f. 3b. 4f. 5a. , 1f. 2f. 3b. 4f. 5a. ,  
[1140] 1h. 2f. 3b. 4f. 5a. , 1j. 2f. 3b. 4f. 5a. , 1p. 2f. 3b. 4f. 5a. ,  
[1141] 1a. 2i. 3b. 4f. 5a. , 1b. 2i. 3b. 4f. 5a. , 1f. 2i. 3b. 4f. 5a. ,  
[1142] 1h. 2i. 3b. 4f. 5a. , 1j. 2i. 3b. 4f. 5a. , 1p. 2i. 3b. 4f. 5a. ,  
[1143] 1a. 2m. 3b. 4f. 5a. , 1b. 2m. 3b. 4f. 5a. , 1f. 2m. 3b. 4f. 5a. ,  
[1144] 1h. 2m. 3b. 4f. 5a. , 1j. 2m. 3b. 4f. 5a. , 1p. 2m. 3b. 4f. 5a. ,  
[1145] 1a. 2o. 3b. 4f. 5a. , 1b. 2o. 3b. 4f. 5a. , 1f. 2o. 3b. 4f. 5a. ,  
[1146] 1h. 2o. 3b. 4f. 5a. , 1j. 2o. 3b. 4f. 5a. , 1p. 2o. 3b. 4f. 5a. ,  
[1147] 1a. 2u. 3b. 4f. 5a. , 1b. 2u. 3b. 4f. 5a. , 1f. 2u. 3b. 4f. 5a. ,  
[1148] 1h. 2u. 3b. 4f. 5a. , 1j. 2u. 3b. 4f. 5a. , 1p. 2u. 3b. 4f. 5a. ,  
[1149] 1a. 2y. 3b. 4f. 5a. , 1b. 2y. 3b. 4f. 5a. , 1f. 2y. 3b. 4f. 5a. ,  
[1150] 1h. 2y. 3b. 4f. 5a. , 1j. 2y. 3b. 4f. 5a. , 1p. 2y. 3b. 4f. 5a. ,  
[1151] 1a. 2a. 3e. 4f. 5a. , 1b. 2a. 3e. 4f. 5a. , 1f. 2a. 3e. 4f. 5a. ,  
[1152] 1h. 2a. 3e. 4f. 5a. , 1j. 2a. 3e. 4f. 5a. , 1p. 2a. 3e. 4f. 5a. ,  
[1153] 1a. 2b. 3e. 4f. 5a. , 1b. 2b. 3e. 4f. 5a. , 1f. 2b. 3e. 4f. 5a. ,  
[1154] 1h. 2b. 3e. 4f. 5a. , 1j. 2b. 3e. 4f. 5a. , 1p. 2b. 3e. 4f. 5a. ,  
[1155] 1a. 2e. 3e. 4f. 5a. , 1b. 2e. 3e. 4f. 5a. , 1f. 2e. 3e. 4f. 5a. ,  
[1156] 1h. 2e. 3e. 4f. 5a. , 1j. 2e. 3e. 4f. 5a. , 1p. 2e. 3e. 4f. 5a. ,  
[1157] 1a. 2f. 3e. 4f. 5a. , 1b. 2f. 3e. 4f. 5a. , 1f. 2f. 3e. 4f. 5a. ,  
[1158] 1h. 2f. 3e. 4f. 5a. , 1j. 2f. 3e. 4f. 5a. , 1p. 2f. 3e. 4f. 5a. ,  
[1159] 1a. 2i. 3e. 4f. 5a. , 1b. 2i. 3e. 4f. 5a. , 1f. 2i. 3e. 4f. 5a. ,  
[1160] 1h. 2i. 3e. 4f. 5a. , 1j. 2i. 3e. 4f. 5a. , 1p. 2i. 3e. 4f. 5a. ,  
[1161] 1a. 2m. 3e. 4f. 5a. , 1b. 2m. 3e. 4f. 5a. , 1f. 2m. 3e. 4f. 5a. ,  
[1162] 1h. 2m. 3e. 4f. 5a. , 1j. 2m. 3e. 4f. 5a. , 1p. 2m. 3e. 4f. 5a. ,  
[1163] 1a. 2o. 3e. 4f. 5a. , 1b. 2o. 3e. 4f. 5a. , 1f. 2o. 3e. 4f. 5a. ,  
[1164] 1h. 2o. 3e. 4f. 5a. , 1j. 2o. 3e. 4f. 5a. , 1p. 2o. 3e. 4f. 5a. ,  
[1165] 1a. 2u. 3e. 4f. 5a. , 1b. 2u. 3e. 4f. 5a. , 1f. 2u. 3e. 4f. 5a. ,  
[1166] 1h. 2u. 3e. 4f. 5a. , 1j. 2u. 3e. 4f. 5a. , 1p. 2u. 3e. 4f. 5a. ,  
[1167] 1a. 2y. 3e. 4f. 5a. , 1b. 2y. 3e. 4f. 5a. , 1f. 2y. 3e. 4f. 5a. ,  
[1168] 1h. 2y. 3e. 4f. 5a. , 1j. 2y. 3e. 4f. 5a. , 1p. 2y. 3e. 4f. 5a. ,

- [1169] 1a. 2a. 3g. 4f. 5a. , 1b. 2a. 3g. 4f. 5a. , 1f. 2a. 3g. 4f. 5a. ,  
[1170] 1h. 2a. 3g. 4f. 5a. , 1j. 2a. 3g. 4f. 5a. , 1p. 2a. 3g. 4f. 5a. ,  
[1171] 1a. 2b. 3g. 4f. 5a. , 1b. 2b. 3g. 4f. 5a. , 1f. 2b. 3g. 4f. 5a. ,  
[1172] 1h. 2b. 3g. 4f. 5a. , 1j. 2b. 3g. 4f. 5a. , 1p. 2b. 3g. 4f. 5a. ,  
[1173] 1a. 2e. 3g. 4f. 5a. , 1b. 2e. 3g. 4f. 5a. , 1f. 2e. 3g. 4f. 5a. ,  
[1174] 1h. 2e. 3g. 4f. 5a. , 1j. 2e. 3g. 4f. 5a. , 1p. 2e. 3g. 4f. 5a. ,  
[1175] 1a. 2f. 3g. 4f. 5a. , 1b. 2f. 3g. 4f. 5a. , 1f. 2f. 3g. 4f. 5a. ,  
[1176] 1h. 2f. 3g. 4f. 5a. , 1j. 2f. 3g. 4f. 5a. , 1p. 2f. 3g. 4f. 5a. ,  
[1177] 1a. 2i. 3g. 4f. 5a. , 1b. 2i. 3g. 4f. 5a. , 1f. 2i. 3g. 4f. 5a. ,  
[1178] 1h. 2i. 3g. 4f. 5a. , 1j. 2i. 3g. 4f. 5a. , 1p. 2i. 3g. 4f. 5a. ,  
[1179] 1a. 2m. 3g. 4f. 5a. , 1b. 2m. 3g. 4f. 5a. , 1f. 2m. 3g. 4f. 5a. ,  
[1180] 1h. 2m. 3g. 4f. 5a. , 1j. 2m. 3g. 4f. 5a. , 1p. 2m. 3g. 4f. 5a. ,  
[1181] 1a. 2o. 3g. 4f. 5a. , 1b. 2o. 3g. 4f. 5a. , 1f. 2o. 3g. 4f. 5a. ,  
[1182] 1h. 2o. 3g. 4f. 5a. , 1j. 2o. 3g. 4f. 5a. , 1p. 2o. 3g. 4f. 5a. ,  
[1183] 1a. 2u. 3g. 4f. 5a. , 1b. 2u. 3g. 4f. 5a. , 1f. 2u. 3g. 4f. 5a. ,  
[1184] 1h. 2u. 3g. 4f. 5a. , 1j. 2u. 3g. 4f. 5a. , 1p. 2u. 3g. 4f. 5a. ,  
[1185] 1a. 2y. 3g. 4f. 5a. , 1b. 2y. 3g. 4f. 5a. , 1f. 2y. 3g. 4f. 5a. ,  
[1186] 1h. 2y. 3g. 4f. 5a. , 1j. 2y. 3g. 4f. 5a. , 1p. 2y. 3g. 4f. 5a. ,  
[1187] 1a. 2a. 3a. 4g. 5a. , 1b. 2a. 3a. 4g. 5a. , 1f. 2a. 3a. 4g. 5a. ,  
[1188] 1h. 2a. 3a. 4g. 5a. , 1j. 2a. 3a. 4g. 5a. , 1p. 2a. 3a. 4g. 5a. ,  
[1189] 1a. 2b. 3a. 4g. 5a. , 1b. 2b. 3a. 4g. 5a. , 1f. 2b. 3a. 4g. 5a. ,  
[1190] 1h. 2b. 3a. 4g. 5a. , 1j. 2b. 3a. 4g. 5a. , 1p. 2b. 3a. 4g. 5a. ,  
[1191] 1a. 2e. 3a. 4g. 5a. , 1b. 2e. 3a. 4g. 5a. , 1f. 2e. 3a. 4g. 5a. ,  
[1192] 1h. 2e. 3a. 4g. 5a. , 1j. 2e. 3a. 4g. 5a. , 1p. 2e. 3a. 4g. 5a. ,  
[1193] 1a. 2f. 3a. 4g. 5a. , 1b. 2f. 3a. 4g. 5a. , 1f. 2f. 3a. 4g. 5a. ,  
[1194] 1h. 2f. 3a. 4g. 5a. , 1j. 2f. 3a. 4g. 5a. , 1p. 2f. 3a. 4g. 5a. ,  
[1195] 1a. 2i. 3a. 4g. 5a. , 1b. 2i. 3a. 4g. 5a. , 1f. 2i. 3a. 4g. 5a. ,  
[1196] 1h. 2i. 3a. 4g. 5a. , 1j. 2i. 3a. 4g. 5a. , 1p. 2i. 3a. 4g. 5a. ,  
[1197] 1a. 2m. 3a. 4g. 5a. , 1b. 2m. 3a. 4g. 5a. , 1f. 2m. 3a. 4g. 5a. ,  
[1198] 1h. 2m. 3a. 4g. 5a. , 1j. 2m. 3a. 4g. 5a. , 1p. 2m. 3a. 4g. 5a. ,  
[1199] 1a. 2o. 3a. 4g. 5a. , 1b. 2o. 3a. 4g. 5a. , 1f. 2o. 3a. 4g. 5a. ,  
[1200] 1h. 2o. 3a. 4g. 5a. , 1j. 2o. 3a. 4g. 5a. , 1p. 2o. 3a. 4g. 5a. ,  
[1201] 1a. 2u. 3a. 4g. 5a. , 1b. 2u. 3a. 4g. 5a. , 1f. 2u. 3a. 4g. 5a. ,  
[1202] 1h. 2u. 3a. 4g. 5a. , 1j. 2u. 3a. 4g. 5a. , 1p. 2u. 3a. 4g. 5a. ,  
[1203] 1a. 2y. 3a. 4g. 5a. , 1b. 2y. 3a. 4g. 5a. , 1f. 2y. 3a. 4g. 5a. ,  
[1204] 1h. 2y. 3a. 4g. 5a. , 1j. 2y. 3a. 4g. 5a. , 1p. 2y. 3a. 4g. 5a. ,  
[1205] 1a. 2a. 3b. 4g. 5a. , 1b. 2a. 3b. 4g. 5a. , 1f. 2a. 3b. 4g. 5a. ,  
[1206] 1h. 2a. 3b. 4g. 5a. , 1j. 2a. 3b. 4g. 5a. , 1p. 2a. 3b. 4g. 5a. ,  
[1207] 1a. 2b. 3b. 4g. 5a. , 1b. 2b. 3b. 4g. 5a. , 1f. 2b. 3b. 4g. 5a. ,

- [1208] 1h. 2b. 3b. 4g. 5a. , 1j. 2b. 3b. 4g. 5a. , 1p. 2b. 3b. 4g. 5a. ,  
[1209] 1a. 2e. 3b. 4g. 5a. , 1b. 2e. 3b. 4g. 5a. , 1f. 2e. 3b. 4g. 5a. ,  
[1210] 1h. 2e. 3b. 4g. 5a. , 1j. 2e. 3b. 4g. 5a. , 1p. 2e. 3b. 4g. 5a. ,  
[1211] 1a. 2f. 3b. 4g. 5a. , 1b. 2f. 3b. 4g. 5a. , 1f. 2f. 3b. 4g. 5a. ,  
[1212] 1h. 2f. 3b. 4g. 5a. , 1j. 2f. 3b. 4g. 5a. , 1p. 2f. 3b. 4g. 5a. ,  
[1213] 1a. 2i. 3b. 4g. 5a. , 1b. 2i. 3b. 4g. 5a. , 1f. 2i. 3b. 4g. 5a. ,  
[1214] 1h. 2i. 3b. 4g. 5a. , 1j. 2i. 3b. 4g. 5a. , 1p. 2i. 3b. 4g. 5a. ,  
[1215] 1a. 2m. 3b. 4g. 5a. , 1b. 2m. 3b. 4g. 5a. , 1f. 2m. 3b. 4g. 5a. ,  
[1216] 1h. 2m. 3b. 4g. 5a. , 1j. 2m. 3b. 4g. 5a. , 1p. 2m. 3b. 4g. 5a. ,  
[1217] 1a. 2o. 3b. 4g. 5a. , 1b. 2o. 3b. 4g. 5a. , 1f. 2o. 3b. 4g. 5a. ,  
[1218] 1h. 2o. 3b. 4g. 5a. , 1j. 2o. 3b. 4g. 5a. , 1p. 2o. 3b. 4g. 5a. ,  
[1219] 1a. 2u. 3b. 4g. 5a. , 1b. 2u. 3b. 4g. 5a. , 1f. 2u. 3b. 4g. 5a. ,  
[1220] 1h. 2u. 3b. 4g. 5a. , 1j. 2u. 3b. 4g. 5a. , 1p. 2u. 3b. 4g. 5a. ,  
[1221] 1a. 2y. 3b. 4g. 5a. , 1b. 2y. 3b. 4g. 5a. , 1f. 2y. 3b. 4g. 5a. ,  
[1222] 1h. 2y. 3b. 4g. 5a. , 1j. 2y. 3b. 4g. 5a. , 1p. 2y. 3b. 4g. 5a. ,  
[1223] 1a. 2a. 3e. 4g. 5a. , 1b. 2a. 3e. 4g. 5a. , 1f. 2a. 3e. 4g. 5a. ,  
[1224] 1h. 2a. 3e. 4g. 5a. , 1j. 2a. 3e. 4g. 5a. , 1p. 2a. 3e. 4g. 5a. ,  
[1225] 1a. 2b. 3e. 4g. 5a. , 1b. 2b. 3e. 4g. 5a. , 1f. 2b. 3e. 4g. 5a. ,  
[1226] 1h. 2b. 3e. 4g. 5a. , 1j. 2b. 3e. 4g. 5a. , 1p. 2b. 3e. 4g. 5a. ,  
[1227] 1a. 2e. 3e. 4g. 5a. , 1b. 2e. 3e. 4g. 5a. , 1f. 2e. 3e. 4g. 5a. ,  
[1228] 1h. 2e. 3e. 4g. 5a. , 1j. 2e. 3e. 4g. 5a. , 1p. 2e. 3e. 4g. 5a. ,  
[1229] 1a. 2f. 3e. 4g. 5a. , 1b. 2f. 3e. 4g. 5a. , 1f. 2f. 3e. 4g. 5a. ,  
[1230] 1h. 2f. 3e. 4g. 5a. , 1j. 2f. 3e. 4g. 5a. , 1p. 2f. 3e. 4g. 5a. ,  
[1231] 1a. 2i. 3e. 4g. 5a. , 1b. 2i. 3e. 4g. 5a. , 1f. 2i. 3e. 4g. 5a. ,  
[1232] 1h. 2i. 3e. 4g. 5a. , 1j. 2i. 3e. 4g. 5a. , 1p. 2i. 3e. 4g. 5a. ,  
[1233] 1a. 2m. 3e. 4g. 5a. , 1b. 2m. 3e. 4g. 5a. , 1f. 2m. 3e. 4g. 5a. ,  
[1234] 1h. 2m. 3e. 4g. 5a. , 1j. 2m. 3e. 4g. 5a. , 1p. 2m. 3e. 4g. 5a. ,  
[1235] 1a. 2o. 3e. 4g. 5a. , 1b. 2o. 3e. 4g. 5a. , 1f. 2o. 3e. 4g. 5a. ,  
[1236] 1h. 2o. 3e. 4g. 5a. , 1j. 2o. 3e. 4g. 5a. , 1p. 2o. 3e. 4g. 5a. ,  
[1237] 1a. 2u. 3e. 4g. 5a. , 1b. 2u. 3e. 4g. 5a. , 1f. 2u. 3e. 4g. 5a. ,  
[1238] 1h. 2u. 3e. 4g. 5a. , 1j. 2u. 3e. 4g. 5a. , 1p. 2u. 3e. 4g. 5a. ,  
[1239] 1a. 2y. 3e. 4g. 5a. , 1b. 2y. 3e. 4g. 5a. , 1f. 2y. 3e. 4g. 5a. ,  
[1240] 1h. 2y. 3e. 4g. 5a. , 1j. 2y. 3e. 4g. 5a. , 1p. 2y. 3e. 4g. 5a. ,  
[1241] 1a. 2a. 3g. 4g. 5a. , 1b. 2a. 3g. 4g. 5a. , 1f. 2a. 3g. 4g. 5a. ,  
[1242] 1h. 2a. 3g. 4g. 5a. , 1j. 2a. 3g. 4g. 5a. , 1p. 2a. 3g. 4g. 5a. ,  
[1243] 1a. 2b. 3g. 4g. 5a. , 1b. 2b. 3g. 4g. 5a. , 1f. 2b. 3g. 4g. 5a. ,  
[1244] 1h. 2b. 3g. 4g. 5a. , 1j. 2b. 3g. 4g. 5a. , 1p. 2b. 3g. 4g. 5a. ,  
[1245] 1a. 2e. 3g. 4g. 5a. , 1b. 2e. 3g. 4g. 5a. , 1f. 2e. 3g. 4g. 5a. ,  
[1246] 1h. 2e. 3g. 4g. 5a. , 1j. 2e. 3g. 4g. 5a. , 1p. 2e. 3g. 4g. 5a. ,

- [1247] 1a. 2f. 3g. 4g. 5a. , 1b. 2f. 3g. 4g. 5a. , 1f. 2f. 3g. 4g. 5a. ,  
[1248] 1h. 2f. 3g. 4g. 5a. , 1j. 2f. 3g. 4g. 5a. , 1p. 2f. 3g. 4g. 5a. ,  
[1249] 1a. 2i. 3g. 4g. 5a. , 1b. 2i. 3g. 4g. 5a. , 1f. 2i. 3g. 4g. 5a. ,  
[1250] 1h. 2i. 3g. 4g. 5a. , 1j. 2i. 3g. 4g. 5a. , 1p. 2i. 3g. 4g. 5a. ,  
[1251] 1a. 2m. 3g. 4g. 5a. , 1b. 2m. 3g. 4g. 5a. , 1f. 2m. 3g. 4g. 5a. ,  
[1252] 1h. 2m. 3g. 4g. 5a. , 1j. 2m. 3g. 4g. 5a. , 1p. 2m. 3g. 4g. 5a. ,  
[1253] 1a. 2o. 3g. 4g. 5a. , 1b. 2o. 3g. 4g. 5a. , 1f. 2o. 3g. 4g. 5a. ,  
[1254] 1h. 2o. 3g. 4g. 5a. , 1j. 2o. 3g. 4g. 5a. , 1p. 2o. 3g. 4g. 5a. ,  
[1255] 1a. 2u. 3g. 4g. 5a. , 1b. 2u. 3g. 4g. 5a. , 1f. 2u. 3g. 4g. 5a. ,  
[1256] 1h. 2u. 3g. 4g. 5a. , 1j. 2u. 3g. 4g. 5a. , 1p. 2u. 3g. 4g. 5a. ,  
[1257] 1a. 2y. 3g. 4g. 5a. , 1b. 2y. 3g. 4g. 5a. , 1f. 2y. 3g. 4g. 5a. ,  
[1258] 1h. 2y. 3g. 4g. 5a. , 1j. 2y. 3g. 4g. 5a. , 1p. 2y. 3g. 4g. 5a. ,  
[1259] 1a. 2a. 3a. 4h. 5a. , 1b. 2a. 3a. 4h. 5a. , 1f. 2a. 3a. 4h. 5a. ,  
[1260] 1h. 2a. 3a. 4h. 5a. , 1j. 2a. 3a. 4h. 5a. , 1p. 2a. 3a. 4h. 5a. ,  
[1261] 1a. 2b. 3a. 4h. 5a. , 1b. 2b. 3a. 4h. 5a. , 1f. 2b. 3a. 4h. 5a. ,  
[1262] 1h. 2b. 3a. 4h. 5a. , 1j. 2b. 3a. 4h. 5a. , 1p. 2b. 3a. 4h. 5a. ,  
[1263] 1a. 2e. 3a. 4h. 5a. , 1b. 2e. 3a. 4h. 5a. , 1f. 2e. 3a. 4h. 5a. ,  
[1264] 1h. 2e. 3a. 4h. 5a. , 1j. 2e. 3a. 4h. 5a. , 1p. 2e. 3a. 4h. 5a. ,  
[1265] 1a. 2f. 3a. 4h. 5a. , 1b. 2f. 3a. 4h. 5a. , 1f. 2f. 3a. 4h. 5a. ,  
[1266] 1h. 2f. 3a. 4h. 5a. , 1j. 2f. 3a. 4h. 5a. , 1p. 2f. 3a. 4h. 5a. ,  
[1267] 1a. 2i. 3a. 4h. 5a. , 1b. 2i. 3a. 4h. 5a. , 1f. 2i. 3a. 4h. 5a. ,  
[1268] 1h. 2i. 3a. 4h. 5a. , 1j. 2i. 3a. 4h. 5a. , 1p. 2i. 3a. 4h. 5a. ,  
[1269] 1a. 2m. 3a. 4h. 5a. , 1b. 2m. 3a. 4h. 5a. , 1f. 2m. 3a. 4h. 5a. ,  
[1270] 1h. 2m. 3a. 4h. 5a. , 1j. 2m. 3a. 4h. 5a. , 1p. 2m. 3a. 4h. 5a. ,  
[1271] 1a. 2o. 3a. 4h. 5a. , 1b. 2o. 3a. 4h. 5a. , 1f. 2o. 3a. 4h. 5a. ,  
[1272] 1h. 2o. 3a. 4h. 5a. , 1j. 2o. 3a. 4h. 5a. , 1p. 2o. 3a. 4h. 5a. ,  
[1273] 1a. 2u. 3a. 4h. 5a. , 1b. 2u. 3a. 4h. 5a. , 1f. 2u. 3a. 4h. 5a. ,  
[1274] 1h. 2u. 3a. 4h. 5a. , 1j. 2u. 3a. 4h. 5a. , 1p. 2u. 3a. 4h. 5a. ,  
[1275] 1a. 2y. 3a. 4h. 5a. , 1b. 2y. 3a. 4h. 5a. , 1f. 2y. 3a. 4h. 5a. ,  
[1276] 1h. 2y. 3a. 4h. 5a. , 1j. 2y. 3a. 4h. 5a. , 1p. 2y. 3a. 4h. 5a. ,  
[1277] 1a. 2a. 3b. 4h. 5a. , 1b. 2a. 3b. 4h. 5a. , 1f. 2a. 3b. 4h. 5a. ,  
[1278] 1h. 2a. 3b. 4h. 5a. , 1j. 2a. 3b. 4h. 5a. , 1p. 2a. 3b. 4h. 5a. ,  
[1279] 1a. 2b. 3b. 4h. 5a. , 1b. 2b. 3b. 4h. 5a. , 1f. 2b. 3b. 4h. 5a. ,  
[1280] 1h. 2b. 3b. 4h. 5a. , 1j. 2b. 3b. 4h. 5a. , 1p. 2b. 3b. 4h. 5a. ,  
[1281] 1a. 2e. 3b. 4h. 5a. , 1b. 2e. 3b. 4h. 5a. , 1f. 2e. 3b. 4h. 5a. ,  
[1282] 1h. 2e. 3b. 4h. 5a. , 1j. 2e. 3b. 4h. 5a. , 1p. 2e. 3b. 4h. 5a. ,  
[1283] 1a. 2f. 3b. 4h. 5a. , 1b. 2f. 3b. 4h. 5a. , 1f. 2f. 3b. 4h. 5a. ,  
[1284] 1h. 2f. 3b. 4h. 5a. , 1j. 2f. 3b. 4h. 5a. , 1p. 2f. 3b. 4h. 5a. ,  
[1285] 1a. 2i. 3b. 4h. 5a. , 1b. 2i. 3b. 4h. 5a. , 1f. 2i. 3b. 4h. 5a. ,

- [1286] 1h. 2i. 3b. 4h. 5a. , 1j. 2i. 3b. 4h. 5a. , 1p. 2i. 3b. 4h. 5a. ,  
[1287] 1a. 2m. 3b. 4h. 5a. , 1b. 2m. 3b. 4h. 5a. , 1f. 2m. 3b. 4h. 5a. ,  
[1288] 1h. 2m. 3b. 4h. 5a. , 1j. 2m. 3b. 4h. 5a. , 1p. 2m. 3b. 4h. 5a. ,  
[1289] 1a. 2o. 3b. 4h. 5a. , 1b. 2o. 3b. 4h. 5a. , 1f. 2o. 3b. 4h. 5a. ,  
[1290] 1h. 2o. 3b. 4h. 5a. , 1j. 2o. 3b. 4h. 5a. , 1p. 2o. 3b. 4h. 5a. ,  
[1291] 1a. 2u. 3b. 4h. 5a. , 1b. 2u. 3b. 4h. 5a. , 1f. 2u. 3b. 4h. 5a. ,  
[1292] 1h. 2u. 3b. 4h. 5a. , 1j. 2u. 3b. 4h. 5a. , 1p. 2u. 3b. 4h. 5a. ,  
[1293] 1a. 2y. 3b. 4h. 5a. , 1b. 2y. 3b. 4h. 5a. , 1f. 2y. 3b. 4h. 5a. ,  
[1294] 1h. 2y. 3b. 4h. 5a. , 1j. 2y. 3b. 4h. 5a. , 1p. 2y. 3b. 4h. 5a. ,  
[1295] 1a. 2a. 3e. 4h. 5a. , 1b. 2a. 3e. 4h. 5a. , 1f. 2a. 3e. 4h. 5a. ,  
[1296] 1h. 2a. 3e. 4h. 5a. , 1j. 2a. 3e. 4h. 5a. , 1p. 2a. 3e. 4h. 5a. ,  
[1297] 1a. 2b. 3e. 4h. 5a. , 1b. 2b. 3e. 4h. 5a. , 1f. 2b. 3e. 4h. 5a. ,  
[1298] 1h. 2b. 3e. 4h. 5a. , 1j. 2b. 3e. 4h. 5a. , 1p. 2b. 3e. 4h. 5a. ,  
[1299] 1a. 2e. 3e. 4h. 5a. , 1b. 2e. 3e. 4h. 5a. , 1f. 2e. 3e. 4h. 5a. ,  
[1300] 1h. 2e. 3e. 4h. 5a. , 1j. 2e. 3e. 4h. 5a. , 1p. 2e. 3e. 4h. 5a. ,  
[1301] 1a. 2f. 3e. 4h. 5a. , 1b. 2f. 3e. 4h. 5a. , 1f. 2f. 3e. 4h. 5a. ,  
[1302] 1h. 2f. 3e. 4h. 5a. , 1j. 2f. 3e. 4h. 5a. , 1p. 2f. 3e. 4h. 5a. ,  
[1303] 1a. 2i. 3e. 4h. 5a. , 1b. 2i. 3e. 4h. 5a. , 1f. 2i. 3e. 4h. 5a. ,  
[1304] 1h. 2i. 3e. 4h. 5a. , 1j. 2i. 3e. 4h. 5a. , 1p. 2i. 3e. 4h. 5a. ,  
[1305] 1a. 2m. 3e. 4h. 5a. , 1b. 2m. 3e. 4h. 5a. , 1f. 2m. 3e. 4h. 5a. ,  
[1306] 1h. 2m. 3e. 4h. 5a. , 1j. 2m. 3e. 4h. 5a. , 1p. 2m. 3e. 4h. 5a. ,  
[1307] 1a. 2o. 3e. 4h. 5a. , 1b. 2o. 3e. 4h. 5a. , 1f. 2o. 3e. 4h. 5a. ,  
[1308] 1h. 2o. 3e. 4h. 5a. , 1j. 2o. 3e. 4h. 5a. , 1p. 2o. 3e. 4h. 5a. ,  
[1309] 1a. 2u. 3e. 4h. 5a. , 1b. 2u. 3e. 4h. 5a. , 1f. 2u. 3e. 4h. 5a. ,  
[1310] 1h. 2u. 3e. 4h. 5a. , 1j. 2u. 3e. 4h. 5a. , 1p. 2u. 3e. 4h. 5a. ,  
[1311] 1a. 2y. 3e. 4h. 5a. , 1b. 2y. 3e. 4h. 5a. , 1f. 2y. 3e. 4h. 5a. ,  
[1312] 1h. 2y. 3e. 4h. 5a. , 1j. 2y. 3e. 4h. 5a. , 1p. 2y. 3e. 4h. 5a. ,  
[1313] 1a. 2a. 3g. 4h. 5a. , 1b. 2a. 3g. 4h. 5a. , 1f. 2a. 3g. 4h. 5a. ,  
[1314] 1h. 2a. 3g. 4h. 5a. , 1j. 2a. 3g. 4h. 5a. , 1p. 2a. 3g. 4h. 5a. ,  
[1315] 1a. 2b. 3g. 4h. 5a. , 1b. 2b. 3g. 4h. 5a. , 1f. 2b. 3g. 4h. 5a. ,  
[1316] 1h. 2b. 3g. 4h. 5a. , 1j. 2b. 3g. 4h. 5a. , 1p. 2b. 3g. 4h. 5a. ,  
[1317] 1a. 2e. 3g. 4h. 5a. , 1b. 2e. 3g. 4h. 5a. , 1f. 2e. 3g. 4h. 5a. ,  
[1318] 1h. 2e. 3g. 4h. 5a. , 1j. 2e. 3g. 4h. 5a. , 1p. 2e. 3g. 4h. 5a. ,  
[1319] 1a. 2f. 3g. 4h. 5a. , 1b. 2f. 3g. 4h. 5a. , 1f. 2f. 3g. 4h. 5a. ,  
[1320] 1h. 2f. 3g. 4h. 5a. , 1j. 2f. 3g. 4h. 5a. , 1p. 2f. 3g. 4h. 5a. ,  
[1321] 1a. 2i. 3g. 4h. 5a. , 1b. 2i. 3g. 4h. 5a. , 1f. 2i. 3g. 4h. 5a. ,  
[1322] 1h. 2i. 3g. 4h. 5a. , 1j. 2i. 3g. 4h. 5a. , 1p. 2i. 3g. 4h. 5a. ,  
[1323] 1a. 2m. 3g. 4h. 5a. , 1b. 2m. 3g. 4h. 5a. , 1f. 2m. 3g. 4h. 5a. ,  
[1324] 1h. 2m. 3g. 4h. 5a. , 1j. 2m. 3g. 4h. 5a. , 1p. 2m. 3g. 4h. 5a. ,

- [1325] 1a. 2o. 3g. 4h. 5a. , 1b. 2o. 3g. 4h. 5a. , 1f. 2o. 3g. 4h. 5a. ,  
[1326] 1h. 2o. 3g. 4h. 5a. , 1j. 2o. 3g. 4h. 5a. , 1p. 2o. 3g. 4h. 5a. ,  
[1327] 1a. 2u. 3g. 4h. 5a. , 1b. 2u. 3g. 4h. 5a. , 1f. 2u. 3g. 4h. 5a. ,  
[1328] 1h. 2u. 3g. 4h. 5a. , 1j. 2u. 3g. 4h. 5a. , 1p. 2u. 3g. 4h. 5a. ,  
[1329] 1a. 2y. 3g. 4h. 5a. , 1b. 2y. 3g. 4h. 5a. , 1f. 2y. 3g. 4h. 5a. ,  
[1330] 1h. 2y. 3g. 4h. 5a. , 1j. 2y. 3g. 4h. 5a. , 1p. 2y. 3g. 4h. 5a. ,  
[1331] 1a. 2a. 3a. 4i. 5a. , 1b. 2a. 3a. 4i. 5a. , 1f. 2a. 3a. 4i. 5a. ,  
[1332] 1h. 2a. 3a. 4i. 5a. , 1j. 2a. 3a. 4i. 5a. , 1p. 2a. 3a. 4i. 5a. ,  
[1333] 1a. 2b. 3a. 4i. 5a. , 1b. 2b. 3a. 4i. 5a. , 1f. 2b. 3a. 4i. 5a. ,  
[1334] 1h. 2b. 3a. 4i. 5a. , 1j. 2b. 3a. 4i. 5a. , 1p. 2b. 3a. 4i. 5a. ,  
[1335] 1a. 2e. 3a. 4i. 5a. , 1b. 2e. 3a. 4i. 5a. , 1f. 2e. 3a. 4i. 5a. ,  
[1336] 1h. 2e. 3a. 4i. 5a. , 1j. 2e. 3a. 4i. 5a. , 1p. 2e. 3a. 4i. 5a. ,  
[1337] 1a. 2f. 3a. 4i. 5a. , 1b. 2f. 3a. 4i. 5a. , 1f. 2f. 3a. 4i. 5a. ,  
[1338] 1h. 2f. 3a. 4i. 5a. , 1j. 2f. 3a. 4i. 5a. , 1p. 2f. 3a. 4i. 5a. ,  
[1339] 1a. 2i. 3a. 4i. 5a. , 1b. 2i. 3a. 4i. 5a. , 1f. 2i. 3a. 4i. 5a. ,  
[1340] 1h. 2i. 3a. 4i. 5a. , 1j. 2i. 3a. 4i. 5a. , 1p. 2i. 3a. 4i. 5a. ,  
[1341] 1a. 2m. 3a. 4i. 5a. , 1b. 2m. 3a. 4i. 5a. , 1f. 2m. 3a. 4i. 5a. ,  
[1342] 1h. 2m. 3a. 4i. 5a. , 1j. 2m. 3a. 4i. 5a. , 1p. 2m. 3a. 4i. 5a. ,  
[1343] 1a. 2o. 3a. 4i. 5a. , 1b. 2o. 3a. 4i. 5a. , 1f. 2o. 3a. 4i. 5a. ,  
[1344] 1h. 2o. 3a. 4i. 5a. , 1j. 2o. 3a. 4i. 5a. , 1p. 2o. 3a. 4i. 5a. ,  
[1345] 1a. 2u. 3a. 4i. 5a. , 1b. 2u. 3a. 4i. 5a. , 1f. 2u. 3a. 4i. 5a. ,  
[1346] 1h. 2u. 3a. 4i. 5a. , 1j. 2u. 3a. 4i. 5a. , 1p. 2u. 3a. 4i. 5a. ,  
[1347] 1a. 2y. 3a. 4i. 5a. , 1b. 2y. 3a. 4i. 5a. , 1f. 2y. 3a. 4i. 5a. ,  
[1348] 1h. 2y. 3a. 4i. 5a. , 1j. 2y. 3a. 4i. 5a. , 1p. 2y. 3a. 4i. 5a. ,  
[1349] 1a. 2a. 3b. 4i. 5a. , 1b. 2a. 3b. 4i. 5a. , 1f. 2a. 3b. 4i. 5a. ,  
[1350] 1h. 2a. 3b. 4i. 5a. , 1j. 2a. 3b. 4i. 5a. , 1p. 2a. 3b. 4i. 5a. ,  
[1351] 1a. 2b. 3b. 4i. 5a. , 1b. 2b. 3b. 4i. 5a. , 1f. 2b. 3b. 4i. 5a. ,  
[1352] 1h. 2b. 3b. 4i. 5a. , 1j. 2b. 3b. 4i. 5a. , 1p. 2b. 3b. 4i. 5a. ,  
[1353] 1a. 2e. 3b. 4i. 5a. , 1b. 2e. 3b. 4i. 5a. , 1f. 2e. 3b. 4i. 5a. ,  
[1354] 1h. 2e. 3b. 4i. 5a. , 1j. 2e. 3b. 4i. 5a. , 1p. 2e. 3b. 4i. 5a. ,  
[1355] 1a. 2f. 3b. 4i. 5a. , 1b. 2f. 3b. 4i. 5a. , 1f. 2f. 3b. 4i. 5a. ,  
[1356] 1h. 2f. 3b. 4i. 5a. , 1j. 2f. 3b. 4i. 5a. , 1p. 2f. 3b. 4i. 5a. ,  
[1357] 1a. 2i. 3b. 4i. 5a. , 1b. 2i. 3b. 4i. 5a. , 1f. 2i. 3b. 4i. 5a. ,  
[1358] 1h. 2i. 3b. 4i. 5a. , 1j. 2i. 3b. 4i. 5a. , 1p. 2i. 3b. 4i. 5a. ,  
[1359] 1a. 2m. 3b. 4i. 5a. , 1b. 2m. 3b. 4i. 5a. , 1f. 2m. 3b. 4i. 5a. ,  
[1360] 1h. 2m. 3b. 4i. 5a. , 1j. 2m. 3b. 4i. 5a. , 1p. 2m. 3b. 4i. 5a. ,  
[1361] 1a. 2o. 3b. 4i. 5a. , 1b. 2o. 3b. 4i. 5a. , 1f. 2o. 3b. 4i. 5a. ,  
[1362] 1h. 2o. 3b. 4i. 5a. , 1j. 2o. 3b. 4i. 5a. , 1p. 2o. 3b. 4i. 5a. ,  
[1363] 1a. 2u. 3b. 4i. 5a. , 1b. 2u. 3b. 4i. 5a. , 1f. 2u. 3b. 4i. 5a. ,

- [1364] 1h. 2u. 3b. 4i. 5a. , 1j. 2u. 3b. 4i. 5a. , 1p. 2u. 3b. 4i. 5a. ,  
[1365] 1a. 2y. 3b. 4i. 5a. , 1b. 2y. 3b. 4i. 5a. , 1f. 2y. 3b. 4i. 5a. ,  
[1366] 1h. 2y. 3b. 4i. 5a. , 1j. 2y. 3b. 4i. 5a. , 1p. 2y. 3b. 4i. 5a. ,  
[1367] 1a. 2a. 3e. 4i. 5a. , 1b. 2a. 3e. 4i. 5a. , 1f. 2a. 3e. 4i. 5a. ,  
[1368] 1h. 2a. 3e. 4i. 5a. , 1j. 2a. 3e. 4i. 5a. , 1p. 2a. 3e. 4i. 5a. ,  
[1369] 1a. 2b. 3e. 4i. 5a. , 1b. 2b. 3e. 4i. 5a. , 1f. 2b. 3e. 4i. 5a. ,  
[1370] 1h. 2b. 3e. 4i. 5a. , 1j. 2b. 3e. 4i. 5a. , 1p. 2b. 3e. 4i. 5a. ,  
[1371] 1a. 2e. 3e. 4i. 5a. , 1b. 2e. 3e. 4i. 5a. , 1f. 2e. 3e. 4i. 5a. ,  
[1372] 1h. 2e. 3e. 4i. 5a. , 1j. 2e. 3e. 4i. 5a. , 1p. 2e. 3e. 4i. 5a. ,  
[1373] 1a. 2f. 3e. 4i. 5a. , 1b. 2f. 3e. 4i. 5a. , 1f. 2f. 3e. 4i. 5a. ,  
[1374] 1h. 2f. 3e. 4i. 5a. , 1j. 2f. 3e. 4i. 5a. , 1p. 2f. 3e. 4i. 5a. ,  
[1375] 1a. 2i. 3e. 4i. 5a. , 1b. 2i. 3e. 4i. 5a. , 1f. 2i. 3e. 4i. 5a. ,  
[1376] 1h. 2i. 3e. 4i. 5a. , 1j. 2i. 3e. 4i. 5a. , 1p. 2i. 3e. 4i. 5a. ,  
[1377] 1a. 2m. 3e. 4i. 5a. , 1b. 2m. 3e. 4i. 5a. , 1f. 2m. 3e. 4i. 5a. ,  
[1378] 1h. 2m. 3e. 4i. 5a. , 1j. 2m. 3e. 4i. 5a. , 1p. 2m. 3e. 4i. 5a. ,  
[1379] 1a. 2o. 3e. 4i. 5a. , 1b. 2o. 3e. 4i. 5a. , 1f. 2o. 3e. 4i. 5a. ,  
[1380] 1h. 2o. 3e. 4i. 5a. , 1j. 2o. 3e. 4i. 5a. , 1p. 2o. 3e. 4i. 5a. ,  
[1381] 1a. 2u. 3e. 4i. 5a. , 1b. 2u. 3e. 4i. 5a. , 1f. 2u. 3e. 4i. 5a. ,  
[1382] 1h. 2u. 3e. 4i. 5a. , 1j. 2u. 3e. 4i. 5a. , 1p. 2u. 3e. 4i. 5a. ,  
[1383] 1a. 2y. 3e. 4i. 5a. , 1b. 2y. 3e. 4i. 5a. , 1f. 2y. 3e. 4i. 5a. ,  
[1384] 1h. 2y. 3e. 4i. 5a. , 1j. 2y. 3e. 4i. 5a. , 1p. 2y. 3e. 4i. 5a. ,  
[1385] 1a. 2a. 3g. 4i. 5a. , 1b. 2a. 3g. 4i. 5a. , 1f. 2a. 3g. 4i. 5a. ,  
[1386] 1h. 2a. 3g. 4i. 5a. , 1j. 2a. 3g. 4i. 5a. , 1p. 2a. 3g. 4i. 5a. ,  
[1387] 1a. 2b. 3g. 4i. 5a. , 1b. 2b. 3g. 4i. 5a. , 1f. 2b. 3g. 4i. 5a. ,  
[1388] 1h. 2b. 3g. 4i. 5a. , 1j. 2b. 3g. 4i. 5a. , 1p. 2b. 3g. 4i. 5a. ,  
[1389] 1a. 2e. 3g. 4i. 5a. , 1b. 2e. 3g. 4i. 5a. , 1f. 2e. 3g. 4i. 5a. ,  
[1390] 1h. 2e. 3g. 4i. 5a. , 1j. 2e. 3g. 4i. 5a. , 1p. 2e. 3g. 4i. 5a. ,  
[1391] 1a. 2f. 3g. 4i. 5a. , 1b. 2f. 3g. 4i. 5a. , 1f. 2f. 3g. 4i. 5a. ,  
[1392] 1h. 2f. 3g. 4i. 5a. , 1j. 2f. 3g. 4i. 5a. , 1p. 2f. 3g. 4i. 5a. ,  
[1393] 1a. 2i. 3g. 4i. 5a. , 1b. 2i. 3g. 4i. 5a. , 1f. 2i. 3g. 4i. 5a. ,  
[1394] 1h. 2i. 3g. 4i. 5a. , 1j. 2i. 3g. 4i. 5a. , 1p. 2i. 3g. 4i. 5a. ,  
[1395] 1a. 2m. 3g. 4i. 5a. , 1b. 2m. 3g. 4i. 5a. , 1f. 2m. 3g. 4i. 5a. ,  
[1396] 1h. 2m. 3g. 4i. 5a. , 1j. 2m. 3g. 4i. 5a. , 1p. 2m. 3g. 4i. 5a. ,  
[1397] 1a. 2o. 3g. 4i. 5a. , 1b. 2o. 3g. 4i. 5a. , 1f. 2o. 3g. 4i. 5a. ,  
[1398] 1h. 2o. 3g. 4i. 5a. , 1j. 2o. 3g. 4i. 5a. , 1p. 2o. 3g. 4i. 5a. ,  
[1399] 1a. 2u. 3g. 4i. 5a. , 1b. 2u. 3g. 4i. 5a. , 1f. 2u. 3g. 4i. 5a. ,  
[1400] 1h. 2u. 3g. 4i. 5a. , 1j. 2u. 3g. 4i. 5a. , 1p. 2u. 3g. 4i. 5a. ,  
[1401] 1a. 2y. 3g. 4i. 5a. , 1b. 2y. 3g. 4i. 5a. , 1f. 2y. 3g. 4i. 5a. ,  
[1402] 1h. 2y. 3g. 4i. 5a. , 1j. 2y. 3g. 4i. 5a. , 1p. 2y. 3g. 4i. 5a. ,



- [1403] 1a. 2a. 3a. 4a. 5d. , 1b. 2a. 3a. 4a. 5d. , 1f. 2a. 3a. 4a. 5d. ,  
[1404] 1h. 2a. 3a. 4a. 5d. , 1j. 2a. 3a. 4a. 5d. , 1p. 2a. 3a. 4a. 5d. ,  
[1405] 1a. 2b. 3a. 4a. 5d. , 1b. 2b. 3a. 4a. 5d. , 1f. 2b. 3a. 4a. 5d. ,  
[1406] 1h. 2b. 3a. 4a. 5d. , 1j. 2b. 3a. 4a. 5d. , 1p. 2b. 3a. 4a. 5d. ,  
[1407] 1a. 2e. 3a. 4a. 5d. , 1b. 2e. 3a. 4a. 5d. , 1f. 2e. 3a. 4a. 5d. ,  
[1408] 1h. 2e. 3a. 4a. 5d. , 1j. 2e. 3a. 4a. 5d. , 1p. 2e. 3a. 4a. 5d. ,  
[1409] 1a. 2f. 3a. 4a. 5d. , 1b. 2f. 3a. 4a. 5d. , 1f. 2f. 3a. 4a. 5d. ,  
[1410] 1h. 2f. 3a. 4a. 5d. , 1j. 2f. 3a. 4a. 5d. , 1p. 2f. 3a. 4a. 5d. ,  
[1411] 1a. 2i. 3a. 4a. 5d. , 1b. 2i. 3a. 4a. 5d. , 1f. 2i. 3a. 4a. 5d. ,  
[1412] 1h. 2i. 3a. 4a. 5d. , 1j. 2i. 3a. 4a. 5d. , 1p. 2i. 3a. 4a. 5d. ,  
[1413] 1a. 2m. 3a. 4a. 5d. , 1b. 2m. 3a. 4a. 5d. , 1f. 2m. 3a. 4a. 5d. ,  
[1414] 1h. 2m. 3a. 4a. 5d. , 1j. 2m. 3a. 4a. 5d. , 1p. 2m. 3a. 4a. 5d. ,  
[1415] 1a. 2o. 3a. 4a. 5d. , 1b. 2o. 3a. 4a. 5d. , 1f. 2o. 3a. 4a. 5d. ,  
[1416] 1h. 2o. 3a. 4a. 5d. , 1j. 2o. 3a. 4a. 5d. , 1p. 2o. 3a. 4a. 5d. ,  
[1417] 1a. 2u. 3a. 4a. 5d. , 1b. 2u. 3a. 4a. 5d. , 1f. 2u. 3a. 4a. 5d. ,  
[1418] 1h. 2u. 3a. 4a. 5d. , 1j. 2u. 3a. 4a. 5d. , 1p. 2u. 3a. 4a. 5d. ,  
[1419] 1a. 2y. 3a. 4a. 5d. , 1b. 2y. 3a. 4a. 5d. , 1f. 2y. 3a. 4a. 5d. ,  
[1420] 1h. 2y. 3a. 4a. 5d. , 1j. 2y. 3a. 4a. 5d. , 1p. 2y. 3a. 4a. 5d. ,  
[1421] 1a. 2a. 3b. 4a. 5d. , 1b. 2a. 3b. 4a. 5d. , 1f. 2a. 3b. 4a. 5d. ,  
[1422] 1h. 2a. 3b. 4a. 5d. , 1j. 2a. 3b. 4a. 5d. , 1p. 2a. 3b. 4a. 5d. ,  
[1423] 1a. 2b. 3b. 4a. 5d. , 1b. 2b. 3b. 4a. 5d. , 1f. 2b. 3b. 4a. 5d. ,  
[1424] 1h. 2b. 3b. 4a. 5d. , 1j. 2b. 3b. 4a. 5d. , 1p. 2b. 3b. 4a. 5d. ,  
[1425] 1a. 2e. 3b. 4a. 5d. , 1b. 2e. 3b. 4a. 5d. , 1f. 2e. 3b. 4a. 5d. ,  
[1426] 1h. 2e. 3b. 4a. 5d. , 1j. 2e. 3b. 4a. 5d. , 1p. 2e. 3b. 4a. 5d. ,  
[1427] 1a. 2f. 3b. 4a. 5d. , 1b. 2f. 3b. 4a. 5d. , 1f. 2f. 3b. 4a. 5d. ,  
[1428] 1h. 2f. 3b. 4a. 5d. , 1j. 2f. 3b. 4a. 5d. , 1p. 2f. 3b. 4a. 5d. ,  
[1429] 1a. 2i. 3b. 4a. 5d. , 1b. 2i. 3b. 4a. 5d. , 1f. 2i. 3b. 4a. 5d. ,  
[1430] 1h. 2i. 3b. 4a. 5d. , 1j. 2i. 3b. 4a. 5d. , 1p. 2i. 3b. 4a. 5d. ,  
[1431] 1a. 2m. 3b. 4a. 5d. , 1b. 2m. 3b. 4a. 5d. , 1f. 2m. 3b. 4a. 5d. ,  
[1432] 1h. 2m. 3b. 4a. 5d. , 1j. 2m. 3b. 4a. 5d. , 1p. 2m. 3b. 4a. 5d. ,  
[1433] 1a. 2o. 3b. 4a. 5d. , 1b. 2o. 3b. 4a. 5d. , 1f. 2o. 3b. 4a. 5d. ,  
[1434] 1h. 2o. 3b. 4a. 5d. , 1j. 2o. 3b. 4a. 5d. , 1p. 2o. 3b. 4a. 5d. ,  
[1435] 1a. 2u. 3b. 4a. 5d. , 1b. 2u. 3b. 4a. 5d. , 1f. 2u. 3b. 4a. 5d. ,  
[1436] 1h. 2u. 3b. 4a. 5d. , 1j. 2u. 3b. 4a. 5d. , 1p. 2u. 3b. 4a. 5d. ,  
[1437] 1a. 2y. 3b. 4a. 5d. , 1b. 2y. 3b. 4a. 5d. , 1f. 2y. 3b. 4a. 5d. ,  
[1438] 1h. 2y. 3b. 4a. 5d. , 1j. 2y. 3b. 4a. 5d. , 1p. 2y. 3b. 4a. 5d. ,  
[1439] 1a. 2a. 3e. 4a. 5d. , 1b. 2a. 3e. 4a. 5d. , 1f. 2a. 3e. 4a. 5d. ,  
[1440] 1h. 2a. 3e. 4a. 5d. , 1j. 2a. 3e. 4a. 5d. , 1p. 2a. 3e. 4a. 5d. ,  
[1441] 1a. 2b. 3e. 4a. 5d. , 1b. 2b. 3e. 4a. 5d. , 1f. 2b. 3e. 4a. 5d. ,

- [1442] 1h. 2b. 3e. 4a. 5d. , 1j. 2b. 3e. 4a. 5d. , 1p. 2b. 3e. 4a. 5d. ,  
[1443] 1a. 2e. 3e. 4a. 5d. , 1b. 2e. 3e. 4a. 5d. , 1f. 2e. 3e. 4a. 5d. ,  
[1444] 1h. 2e. 3e. 4a. 5d. , 1j. 2e. 3e. 4a. 5d. , 1p. 2e. 3e. 4a. 5d. ,  
[1445] 1a. 2f. 3e. 4a. 5d. , 1b. 2f. 3e. 4a. 5d. , 1f. 2f. 3e. 4a. 5d. ,  
[1446] 1h. 2f. 3e. 4a. 5d. , 1j. 2f. 3e. 4a. 5d. , 1p. 2f. 3e. 4a. 5d. ,  
[1447] 1a. 2i. 3e. 4a. 5d. , 1b. 2i. 3e. 4a. 5d. , 1f. 2i. 3e. 4a. 5d. ,  
[1448] 1h. 2i. 3e. 4a. 5d. , 1j. 2i. 3e. 4a. 5d. , 1p. 2i. 3e. 4a. 5d. ,  
[1449] 1a. 2m. 3e. 4a. 5d. , 1b. 2m. 3e. 4a. 5d. , 1f. 2m. 3e. 4a. 5d. ,  
[1450] 1h. 2m. 3e. 4a. 5d. , 1j. 2m. 3e. 4a. 5d. , 1p. 2m. 3e. 4a. 5d. ,  
[1451] 1a. 2o. 3e. 4a. 5d. , 1b. 2o. 3e. 4a. 5d. , 1f. 2o. 3e. 4a. 5d. ,  
[1452] 1h. 2o. 3e. 4a. 5d. , 1j. 2o. 3e. 4a. 5d. , 1p. 2o. 3e. 4a. 5d. ,  
[1453] 1a. 2u. 3e. 4a. 5d. , 1b. 2u. 3e. 4a. 5d. , 1f. 2u. 3e. 4a. 5d. ,  
[1454] 1h. 2u. 3e. 4a. 5d. , 1j. 2u. 3e. 4a. 5d. , 1p. 2u. 3e. 4a. 5d. ,  
[1455] 1a. 2y. 3e. 4a. 5d. , 1b. 2y. 3e. 4a. 5d. , 1f. 2y. 3e. 4a. 5d. ,  
[1456] 1h. 2y. 3e. 4a. 5d. , 1j. 2y. 3e. 4a. 5d. , 1p. 2y. 3e. 4a. 5d. ,  
[1457] 1a. 2a. 3g. 4a. 5d. , 1b. 2a. 3g. 4a. 5d. , 1f. 2a. 3g. 4a. 5d. ,  
[1458] 1h. 2a. 3g. 4a. 5d. , 1j. 2a. 3g. 4a. 5d. , 1p. 2a. 3g. 4a. 5d. ,  
[1459] 1a. 2b. 3g. 4a. 5d. , 1b. 2b. 3g. 4a. 5d. , 1f. 2b. 3g. 4a. 5d. ,  
[1460] 1h. 2b. 3g. 4a. 5d. , 1j. 2b. 3g. 4a. 5d. , 1p. 2b. 3g. 4a. 5d. ,  
[1461] 1a. 2e. 3g. 4a. 5d. , 1b. 2e. 3g. 4a. 5d. , 1f. 2e. 3g. 4a. 5d. ,  
[1462] 1h. 2e. 3g. 4a. 5d. , 1j. 2e. 3g. 4a. 5d. , 1p. 2e. 3g. 4a. 5d. ,  
[1463] 1a. 2f. 3g. 4a. 5d. , 1b. 2f. 3g. 4a. 5d. , 1f. 2f. 3g. 4a. 5d. ,  
[1464] 1h. 2f. 3g. 4a. 5d. , 1j. 2f. 3g. 4a. 5d. , 1p. 2f. 3g. 4a. 5d. ,  
[1465] 1a. 2i. 3g. 4a. 5d. , 1b. 2i. 3g. 4a. 5d. , 1f. 2i. 3g. 4a. 5d. ,  
[1466] 1h. 2i. 3g. 4a. 5d. , 1j. 2i. 3g. 4a. 5d. , 1p. 2i. 3g. 4a. 5d. ,  
[1467] 1a. 2m. 3g. 4a. 5d. , 1b. 2m. 3g. 4a. 5d. , 1f. 2m. 3g. 4a. 5d. ,  
[1468] 1h. 2m. 3g. 4a. 5d. , 1j. 2m. 3g. 4a. 5d. , 1p. 2m. 3g. 4a. 5d. ,  
[1469] 1a. 2o. 3g. 4a. 5d. , 1b. 2o. 3g. 4a. 5d. , 1f. 2o. 3g. 4a. 5d. ,  
[1470] 1h. 2o. 3g. 4a. 5d. , 1j. 2o. 3g. 4a. 5d. , 1p. 2o. 3g. 4a. 5d. ,  
[1471] 1a. 2u. 3g. 4a. 5d. , 1b. 2u. 3g. 4a. 5d. , 1f. 2u. 3g. 4a. 5d. ,  
[1472] 1h. 2u. 3g. 4a. 5d. , 1j. 2u. 3g. 4a. 5d. , 1p. 2u. 3g. 4a. 5d. ,  
[1473] 1a. 2y. 3g. 4a. 5d. , 1b. 2y. 3g. 4a. 5d. , 1f. 2y. 3g. 4a. 5d. ,  
[1474] 1h. 2y. 3g. 4a. 5d. , 1j. 2y. 3g. 4a. 5d. , 1p. 2y. 3g. 4a. 5d. ,  
[1475] 1a. 2a. 3a. 4d. 5d. , 1b. 2a. 3a. 4d. 5d. , 1f. 2a. 3a. 4d. 5d. ,  
[1476] 1h. 2a. 3a. 4d. 5d. , 1j. 2a. 3a. 4d. 5d. , 1p. 2a. 3a. 4d. 5d. ,  
[1477] 1a. 2b. 3a. 4d. 5d. , 1b. 2b. 3a. 4d. 5d. , 1f. 2b. 3a. 4d. 5d. ,  
[1478] 1h. 2b. 3a. 4d. 5d. , 1j. 2b. 3a. 4d. 5d. , 1p. 2b. 3a. 4d. 5d. ,  
[1479] 1a. 2e. 3a. 4d. 5d. , 1b. 2e. 3a. 4d. 5d. , 1f. 2e. 3a. 4d. 5d. ,  
[1480] 1h. 2e. 3a. 4d. 5d. , 1j. 2e. 3a. 4d. 5d. , 1p. 2e. 3a. 4d. 5d. ,

- [1481] 1a. 2f. 3a. 4d. 5d. , 1b. 2f. 3a. 4d. 5d. , 1f. 2f. 3a. 4d. 5d. ,  
[1482] 1h. 2f. 3a. 4d. 5d. , 1j. 2f. 3a. 4d. 5d. , 1p. 2f. 3a. 4d. 5d. ,  
[1483] 1a. 2i. 3a. 4d. 5d. , 1b. 2i. 3a. 4d. 5d. , 1f. 2i. 3a. 4d. 5d. ,  
[1484] 1h. 2i. 3a. 4d. 5d. , 1j. 2i. 3a. 4d. 5d. , 1p. 2i. 3a. 4d. 5d. ,  
[1485] 1a. 2m. 3a. 4d. 5d. , 1b. 2m. 3a. 4d. 5d. , 1f. 2m. 3a. 4d. 5d. ,  
[1486] 1h. 2m. 3a. 4d. 5d. , 1j. 2m. 3a. 4d. 5d. , 1p. 2m. 3a. 4d. 5d. ,  
[1487] 1a. 2o. 3a. 4d. 5d. , 1b. 2o. 3a. 4d. 5d. , 1f. 2o. 3a. 4d. 5d. ,  
[1488] 1h. 2o. 3a. 4d. 5d. , 1j. 2o. 3a. 4d. 5d. , 1p. 2o. 3a. 4d. 5d. ,  
[1489] 1a. 2u. 3a. 4d. 5d. , 1b. 2u. 3a. 4d. 5d. , 1f. 2u. 3a. 4d. 5d. ,  
[1490] 1h. 2u. 3a. 4d. 5d. , 1j. 2u. 3a. 4d. 5d. , 1p. 2u. 3a. 4d. 5d. ,  
[1491] 1a. 2y. 3a. 4d. 5d. , 1b. 2y. 3a. 4d. 5d. , 1f. 2y. 3a. 4d. 5d. ,  
[1492] 1h. 2y. 3a. 4d. 5d. , 1j. 2y. 3a. 4d. 5d. , 1p. 2y. 3a. 4d. 5d. ,  
[1493] 1a. 2a. 3b. 4d. 5d. , 1b. 2a. 3b. 4d. 5d. , 1f. 2a. 3b. 4d. 5d. ,  
[1494] 1h. 2a. 3b. 4d. 5d. , 1j. 2a. 3b. 4d. 5d. , 1p. 2a. 3b. 4d. 5d. ,  
[1495] 1a. 2b. 3b. 4d. 5d. , 1b. 2b. 3b. 4d. 5d. , 1f. 2b. 3b. 4d. 5d. ,  
[1496] 1h. 2b. 3b. 4d. 5d. , 1j. 2b. 3b. 4d. 5d. , 1p. 2b. 3b. 4d. 5d. ,  
[1497] 1a. 2e. 3b. 4d. 5d. , 1b. 2e. 3b. 4d. 5d. , 1f. 2e. 3b. 4d. 5d. ,  
[1498] 1h. 2e. 3b. 4d. 5d. , 1j. 2e. 3b. 4d. 5d. , 1p. 2e. 3b. 4d. 5d. ,  
[1499] 1a. 2f. 3b. 4d. 5d. , 1b. 2f. 3b. 4d. 5d. , 1f. 2f. 3b. 4d. 5d. ,  
[1500] 1h. 2f. 3b. 4d. 5d. , 1j. 2f. 3b. 4d. 5d. , 1p. 2f. 3b. 4d. 5d. ,  
[1501] 1a. 2i. 3b. 4d. 5d. , 1b. 2i. 3b. 4d. 5d. , 1f. 2i. 3b. 4d. 5d. ,  
[1502] 1h. 2i. 3b. 4d. 5d. , 1j. 2i. 3b. 4d. 5d. , 1p. 2i. 3b. 4d. 5d. ,  
[1503] 1a. 2m. 3b. 4d. 5d. , 1b. 2m. 3b. 4d. 5d. , 1f. 2m. 3b. 4d. 5d. ,  
[1504] 1h. 2m. 3b. 4d. 5d. , 1j. 2m. 3b. 4d. 5d. , 1p. 2m. 3b. 4d. 5d. ,  
[1505] 1a. 2o. 3b. 4d. 5d. , 1b. 2o. 3b. 4d. 5d. , 1f. 2o. 3b. 4d. 5d. ,  
[1506] 1h. 2o. 3b. 4d. 5d. , 1j. 2o. 3b. 4d. 5d. , 1p. 2o. 3b. 4d. 5d. ,  
[1507] 1a. 2u. 3b. 4d. 5d. , 1b. 2u. 3b. 4d. 5d. , 1f. 2u. 3b. 4d. 5d. ,  
[1508] 1h. 2u. 3b. 4d. 5d. , 1j. 2u. 3b. 4d. 5d. , 1p. 2u. 3b. 4d. 5d. ,  
[1509] 1a. 2y. 3b. 4d. 5d. , 1b. 2y. 3b. 4d. 5d. , 1f. 2y. 3b. 4d. 5d. ,  
[1510] 1h. 2y. 3b. 4d. 5d. , 1j. 2y. 3b. 4d. 5d. , 1p. 2y. 3b. 4d. 5d. ,  
[1511] 1a. 2a. 3e. 4d. 5d. , 1b. 2a. 3e. 4d. 5d. , 1f. 2a. 3e. 4d. 5d. ,  
[1512] 1h. 2a. 3e. 4d. 5d. , 1j. 2a. 3e. 4d. 5d. , 1p. 2a. 3e. 4d. 5d. ,  
[1513] 1a. 2b. 3e. 4d. 5d. , 1b. 2b. 3e. 4d. 5d. , 1f. 2b. 3e. 4d. 5d. ,  
[1514] 1h. 2b. 3e. 4d. 5d. , 1j. 2b. 3e. 4d. 5d. , 1p. 2b. 3e. 4d. 5d. ,  
[1515] 1a. 2e. 3e. 4d. 5d. , 1b. 2e. 3e. 4d. 5d. , 1f. 2e. 3e. 4d. 5d. ,  
[1516] 1h. 2e. 3e. 4d. 5d. , 1j. 2e. 3e. 4d. 5d. , 1p. 2e. 3e. 4d. 5d. ,  
[1517] 1a. 2f. 3e. 4d. 5d. , 1b. 2f. 3e. 4d. 5d. , 1f. 2f. 3e. 4d. 5d. ,  
[1518] 1h. 2f. 3e. 4d. 5d. , 1j. 2f. 3e. 4d. 5d. , 1p. 2f. 3e. 4d. 5d. ,  
[1519] 1a. 2i. 3e. 4d. 5d. , 1b. 2i. 3e. 4d. 5d. , 1f. 2i. 3e. 4d. 5d. ,

- [1520] 1h. 2i. 3e. 4d. 5d. , 1j. 2i. 3e. 4d. 5d. , 1p. 2i. 3e. 4d. 5d. ,  
[1521] 1a. 2m. 3e. 4d. 5d. , 1b. 2m. 3e. 4d. 5d. , 1f. 2m. 3e. 4d. 5d. ,  
[1522] 1h. 2m. 3e. 4d. 5d. , 1j. 2m. 3e. 4d. 5d. , 1p. 2m. 3e. 4d. 5d. ,  
[1523] 1a. 2o. 3e. 4d. 5d. , 1b. 2o. 3e. 4d. 5d. , 1f. 2o. 3e. 4d. 5d. ,  
[1524] 1h. 2o. 3e. 4d. 5d. , 1j. 2o. 3e. 4d. 5d. , 1p. 2o. 3e. 4d. 5d. ,  
[1525] 1a. 2u. 3e. 4d. 5d. , 1b. 2u. 3e. 4d. 5d. , 1f. 2u. 3e. 4d. 5d. ,  
[1526] 1h. 2u. 3e. 4d. 5d. , 1j. 2u. 3e. 4d. 5d. , 1p. 2u. 3e. 4d. 5d. ,  
[1527] 1a. 2y. 3e. 4d. 5d. , 1b. 2y. 3e. 4d. 5d. , 1f. 2y. 3e. 4d. 5d. ,  
[1528] 1h. 2y. 3e. 4d. 5d. , 1j. 2y. 3e. 4d. 5d. , 1p. 2y. 3e. 4d. 5d. ,  
[1529] 1a. 2a. 3g. 4d. 5d. , 1b. 2a. 3g. 4d. 5d. , 1f. 2a. 3g. 4d. 5d. ,  
[1530] 1h. 2a. 3g. 4d. 5d. , 1j. 2a. 3g. 4d. 5d. , 1p. 2a. 3g. 4d. 5d. ,  
[1531] 1a. 2b. 3g. 4d. 5d. , 1b. 2b. 3g. 4d. 5d. , 1f. 2b. 3g. 4d. 5d. ,  
[1532] 1h. 2b. 3g. 4d. 5d. , 1j. 2b. 3g. 4d. 5d. , 1p. 2b. 3g. 4d. 5d. ,  
[1533] 1a. 2e. 3g. 4d. 5d. , 1b. 2e. 3g. 4d. 5d. , 1f. 2e. 3g. 4d. 5d. ,  
[1534] 1h. 2e. 3g. 4d. 5d. , 1j. 2e. 3g. 4d. 5d. , 1p. 2e. 3g. 4d. 5d. ,  
[1535] 1a. 2f. 3g. 4d. 5d. , 1b. 2f. 3g. 4d. 5d. , 1f. 2f. 3g. 4d. 5d. ,  
[1536] 1h. 2f. 3g. 4d. 5d. , 1j. 2f. 3g. 4d. 5d. , 1p. 2f. 3g. 4d. 5d. ,  
[1537] 1a. 2i. 3g. 4d. 5d. , 1b. 2i. 3g. 4d. 5d. , 1f. 2i. 3g. 4d. 5d. ,  
[1538] 1h. 2i. 3g. 4d. 5d. , 1j. 2i. 3g. 4d. 5d. , 1p. 2i. 3g. 4d. 5d. ,  
[1539] 1a. 2m. 3g. 4d. 5d. , 1b. 2m. 3g. 4d. 5d. , 1f. 2m. 3g. 4d. 5d. ,  
[1540] 1h. 2m. 3g. 4d. 5d. , 1j. 2m. 3g. 4d. 5d. , 1p. 2m. 3g. 4d. 5d. ,  
[1541] 1a. 2o. 3g. 4d. 5d. , 1b. 2o. 3g. 4d. 5d. , 1f. 2o. 3g. 4d. 5d. ,  
[1542] 1h. 2o. 3g. 4d. 5d. , 1j. 2o. 3g. 4d. 5d. , 1p. 2o. 3g. 4d. 5d. ,  
[1543] 1a. 2u. 3g. 4d. 5d. , 1b. 2u. 3g. 4d. 5d. , 1f. 2u. 3g. 4d. 5d. ,  
[1544] 1h. 2u. 3g. 4d. 5d. , 1j. 2u. 3g. 4d. 5d. , 1p. 2u. 3g. 4d. 5d. ,  
[1545] 1a. 2y. 3g. 4d. 5d. , 1b. 2y. 3g. 4d. 5d. , 1f. 2y. 3g. 4d. 5d. ,  
[1546] 1h. 2y. 3g. 4d. 5d. , 1j. 2y. 3g. 4d. 5d. , 1p. 2y. 3g. 4d. 5d. ,  
[1547] 1a. 2a. 3a. 4f. 5d. , 1b. 2a. 3a. 4f. 5d. , 1f. 2a. 3a. 4f. 5d. ,  
[1548] 1h. 2a. 3a. 4f. 5d. , 1j. 2a. 3a. 4f. 5d. , 1p. 2a. 3a. 4f. 5d. ,  
[1549] 1a. 2b. 3a. 4f. 5d. , 1b. 2b. 3a. 4f. 5d. , 1f. 2b. 3a. 4f. 5d. ,  
[1550] 1h. 2b. 3a. 4f. 5d. , 1j. 2b. 3a. 4f. 5d. , 1p. 2b. 3a. 4f. 5d. ,  
[1551] 1a. 2e. 3a. 4f. 5d. , 1b. 2e. 3a. 4f. 5d. , 1f. 2e. 3a. 4f. 5d. ,  
[1552] 1h. 2e. 3a. 4f. 5d. , 1j. 2e. 3a. 4f. 5d. , 1p. 2e. 3a. 4f. 5d. ,  
[1553] 1a. 2f. 3a. 4f. 5d. , 1b. 2f. 3a. 4f. 5d. , 1f. 2f. 3a. 4f. 5d. ,  
[1554] 1h. 2f. 3a. 4f. 5d. , 1j. 2f. 3a. 4f. 5d. , 1p. 2f. 3a. 4f. 5d. ,  
[1555] 1a. 2i. 3a. 4f. 5d. , 1b. 2i. 3a. 4f. 5d. , 1f. 2i. 3a. 4f. 5d. ,  
[1556] 1h. 2i. 3a. 4f. 5d. , 1j. 2i. 3a. 4f. 5d. , 1p. 2i. 3a. 4f. 5d. ,  
[1557] 1a. 2m. 3a. 4f. 5d. , 1b. 2m. 3a. 4f. 5d. , 1f. 2m. 3a. 4f. 5d. ,  
[1558] 1h. 2m. 3a. 4f. 5d. , 1j. 2m. 3a. 4f. 5d. , 1p. 2m. 3a. 4f. 5d. ,

- [1559] 1a. 2o. 3a. 4f. 5d. , 1b. 2o. 3a. 4f. 5d. , 1f. 2o. 3a. 4f. 5d. ,  
[1560] 1h. 2o. 3a. 4f. 5d. , 1j. 2o. 3a. 4f. 5d. , 1p. 2o. 3a. 4f. 5d. ,  
[1561] 1a. 2u. 3a. 4f. 5d. , 1b. 2u. 3a. 4f. 5d. , 1f. 2u. 3a. 4f. 5d. ,  
[1562] 1h. 2u. 3a. 4f. 5d. , 1j. 2u. 3a. 4f. 5d. , 1p. 2u. 3a. 4f. 5d. ,  
[1563] 1a. 2y. 3a. 4f. 5d. , 1b. 2y. 3a. 4f. 5d. , 1f. 2y. 3a. 4f. 5d. ,  
[1564] 1h. 2y. 3a. 4f. 5d. , 1j. 2y. 3a. 4f. 5d. , 1p. 2y. 3a. 4f. 5d. ,  
[1565] 1a. 2a. 3b. 4f. 5d. , 1b. 2a. 3b. 4f. 5d. , 1f. 2a. 3b. 4f. 5d. ,  
[1566] 1h. 2a. 3b. 4f. 5d. , 1j. 2a. 3b. 4f. 5d. , 1p. 2a. 3b. 4f. 5d. ,  
[1567] 1a. 2b. 3b. 4f. 5d. , 1b. 2b. 3b. 4f. 5d. , 1f. 2b. 3b. 4f. 5d. ,  
[1568] 1h. 2b. 3b. 4f. 5d. , 1j. 2b. 3b. 4f. 5d. , 1p. 2b. 3b. 4f. 5d. ,  
[1569] 1a. 2e. 3b. 4f. 5d. , 1b. 2e. 3b. 4f. 5d. , 1f. 2e. 3b. 4f. 5d. ,  
[1570] 1h. 2e. 3b. 4f. 5d. , 1j. 2e. 3b. 4f. 5d. , 1p. 2e. 3b. 4f. 5d. ,  
[1571] 1a. 2f. 3b. 4f. 5d. , 1b. 2f. 3b. 4f. 5d. , 1f. 2f. 3b. 4f. 5d. ,  
[1572] 1h. 2f. 3b. 4f. 5d. , 1j. 2f. 3b. 4f. 5d. , 1p. 2f. 3b. 4f. 5d. ,  
[1573] 1a. 2i. 3b. 4f. 5d. , 1b. 2i. 3b. 4f. 5d. , 1f. 2i. 3b. 4f. 5d. ,  
[1574] 1h. 2i. 3b. 4f. 5d. , 1j. 2i. 3b. 4f. 5d. , 1p. 2i. 3b. 4f. 5d. ,  
[1575] 1a. 2m. 3b. 4f. 5d. , 1b. 2m. 3b. 4f. 5d. , 1f. 2m. 3b. 4f. 5d. ,  
[1576] 1h. 2m. 3b. 4f. 5d. , 1j. 2m. 3b. 4f. 5d. , 1p. 2m. 3b. 4f. 5d. ,  
[1577] 1a. 2o. 3b. 4f. 5d. , 1b. 2o. 3b. 4f. 5d. , 1f. 2o. 3b. 4f. 5d. ,  
[1578] 1h. 2o. 3b. 4f. 5d. , 1j. 2o. 3b. 4f. 5d. , 1p. 2o. 3b. 4f. 5d. ,  
[1579] 1a. 2u. 3b. 4f. 5d. , 1b. 2u. 3b. 4f. 5d. , 1f. 2u. 3b. 4f. 5d. ,  
[1580] 1h. 2u. 3b. 4f. 5d. , 1j. 2u. 3b. 4f. 5d. , 1p. 2u. 3b. 4f. 5d. ,  
[1581] 1a. 2y. 3b. 4f. 5d. , 1b. 2y. 3b. 4f. 5d. , 1f. 2y. 3b. 4f. 5d. ,  
[1582] 1h. 2y. 3b. 4f. 5d. , 1j. 2y. 3b. 4f. 5d. , 1p. 2y. 3b. 4f. 5d. ,  
[1583] 1a. 2a. 3e. 4f. 5d. , 1b. 2a. 3e. 4f. 5d. , 1f. 2a. 3e. 4f. 5d. ,  
[1584] 1h. 2a. 3e. 4f. 5d. , 1j. 2a. 3e. 4f. 5d. , 1p. 2a. 3e. 4f. 5d. ,  
[1585] 1a. 2b. 3e. 4f. 5d. , 1b. 2b. 3e. 4f. 5d. , 1f. 2b. 3e. 4f. 5d. ,  
[1586] 1h. 2b. 3e. 4f. 5d. , 1j. 2b. 3e. 4f. 5d. , 1p. 2b. 3e. 4f. 5d. ,  
[1587] 1a. 2e. 3e. 4f. 5d. , 1b. 2e. 3e. 4f. 5d. , 1f. 2e. 3e. 4f. 5d. ,  
[1588] 1h. 2e. 3e. 4f. 5d. , 1j. 2e. 3e. 4f. 5d. , 1p. 2e. 3e. 4f. 5d. ,  
[1589] 1a. 2f. 3e. 4f. 5d. , 1b. 2f. 3e. 4f. 5d. , 1f. 2f. 3e. 4f. 5d. ,  
[1590] 1h. 2f. 3e. 4f. 5d. , 1j. 2f. 3e. 4f. 5d. , 1p. 2f. 3e. 4f. 5d. ,  
[1591] 1a. 2i. 3e. 4f. 5d. , 1b. 2i. 3e. 4f. 5d. , 1f. 2i. 3e. 4f. 5d. ,  
[1592] 1h. 2i. 3e. 4f. 5d. , 1j. 2i. 3e. 4f. 5d. , 1p. 2i. 3e. 4f. 5d. ,  
[1593] 1a. 2m. 3e. 4f. 5d. , 1b. 2m. 3e. 4f. 5d. , 1f. 2m. 3e. 4f. 5d. ,  
[1594] 1h. 2m. 3e. 4f. 5d. , 1j. 2m. 3e. 4f. 5d. , 1p. 2m. 3e. 4f. 5d. ,  
[1595] 1a. 2o. 3e. 4f. 5d. , 1b. 2o. 3e. 4f. 5d. , 1f. 2o. 3e. 4f. 5d. ,  
[1596] 1h. 2o. 3e. 4f. 5d. , 1j. 2o. 3e. 4f. 5d. , 1p. 2o. 3e. 4f. 5d. ,  
[1597] 1a. 2u. 3e. 4f. 5d. , 1b. 2u. 3e. 4f. 5d. , 1f. 2u. 3e. 4f. 5d. ,

- [1598] 1h. 2u. 3e. 4f. 5d. , 1j. 2u. 3e. 4f. 5d. , 1p. 2u. 3e. 4f. 5d. ,  
[1599] 1a. 2y. 3e. 4f. 5d. , 1b. 2y. 3e. 4f. 5d. , 1f. 2y. 3e. 4f. 5d. ,  
[1600] 1h. 2y. 3e. 4f. 5d. , 1j. 2y. 3e. 4f. 5d. , 1p. 2y. 3e. 4f. 5d. ,  
[1601] 1a. 2a. 3g. 4f. 5d. , 1b. 2a. 3g. 4f. 5d. , 1f. 2a. 3g. 4f. 5d. ,  
[1602] 1h. 2a. 3g. 4f. 5d. , 1j. 2a. 3g. 4f. 5d. , 1p. 2a. 3g. 4f. 5d. ,  
[1603] 1a. 2b. 3g. 4f. 5d. , 1b. 2b. 3g. 4f. 5d. , 1f. 2b. 3g. 4f. 5d. ,  
[1604] 1h. 2b. 3g. 4f. 5d. , 1j. 2b. 3g. 4f. 5d. , 1p. 2b. 3g. 4f. 5d. ,  
[1605] 1a. 2e. 3g. 4f. 5d. , 1b. 2e. 3g. 4f. 5d. , 1f. 2e. 3g. 4f. 5d. ,  
[1606] 1h. 2e. 3g. 4f. 5d. , 1j. 2e. 3g. 4f. 5d. , 1p. 2e. 3g. 4f. 5d. ,  
[1607] 1a. 2f. 3g. 4f. 5d. , 1b. 2f. 3g. 4f. 5d. , 1f. 2f. 3g. 4f. 5d. ,  
[1608] 1h. 2f. 3g. 4f. 5d. , 1j. 2f. 3g. 4f. 5d. , 1p. 2f. 3g. 4f. 5d. ,  
[1609] 1a. 2i. 3g. 4f. 5d. , 1b. 2i. 3g. 4f. 5d. , 1f. 2i. 3g. 4f. 5d. ,  
[1610] 1h. 2i. 3g. 4f. 5d. , 1j. 2i. 3g. 4f. 5d. , 1p. 2i. 3g. 4f. 5d. ,  
[1611] 1a. 2m. 3g. 4f. 5d. , 1b. 2m. 3g. 4f. 5d. , 1f. 2m. 3g. 4f. 5d. ,  
[1612] 1h. 2m. 3g. 4f. 5d. , 1j. 2m. 3g. 4f. 5d. , 1p. 2m. 3g. 4f. 5d. ,  
[1613] 1a. 2o. 3g. 4f. 5d. , 1b. 2o. 3g. 4f. 5d. , 1f. 2o. 3g. 4f. 5d. ,  
[1614] 1h. 2o. 3g. 4f. 5d. , 1j. 2o. 3g. 4f. 5d. , 1p. 2o. 3g. 4f. 5d. ,  
[1615] 1a. 2u. 3g. 4f. 5d. , 1b. 2u. 3g. 4f. 5d. , 1f. 2u. 3g. 4f. 5d. ,  
[1616] 1h. 2u. 3g. 4f. 5d. , 1j. 2u. 3g. 4f. 5d. , 1p. 2u. 3g. 4f. 5d. ,  
[1617] 1a. 2y. 3g. 4f. 5d. , 1b. 2y. 3g. 4f. 5d. , 1f. 2y. 3g. 4f. 5d. ,  
[1618] 1h. 2y. 3g. 4f. 5d. , 1j. 2y. 3g. 4f. 5d. , 1p. 2y. 3g. 4f. 5d. ,  
[1619] 1a. 2a. 3a. 4g. 5d. , 1b. 2a. 3a. 4g. 5d. , 1f. 2a. 3a. 4g. 5d. ,  
[1620] 1h. 2a. 3a. 4g. 5d. , 1j. 2a. 3a. 4g. 5d. , 1p. 2a. 3a. 4g. 5d. ,  
[1621] 1a. 2b. 3a. 4g. 5d. , 1b. 2b. 3a. 4g. 5d. , 1f. 2b. 3a. 4g. 5d. ,  
[1622] 1h. 2b. 3a. 4g. 5d. , 1j. 2b. 3a. 4g. 5d. , 1p. 2b. 3a. 4g. 5d. ,  
[1623] 1a. 2e. 3a. 4g. 5d. , 1b. 2e. 3a. 4g. 5d. , 1f. 2e. 3a. 4g. 5d. ,  
[1624] 1h. 2e. 3a. 4g. 5d. , 1j. 2e. 3a. 4g. 5d. , 1p. 2e. 3a. 4g. 5d. ,  
[1625] 1a. 2f. 3a. 4g. 5d. , 1b. 2f. 3a. 4g. 5d. , 1f. 2f. 3a. 4g. 5d. ,  
[1626] 1h. 2f. 3a. 4g. 5d. , 1j. 2f. 3a. 4g. 5d. , 1p. 2f. 3a. 4g. 5d. ,  
[1627] 1a. 2i. 3a. 4g. 5d. , 1b. 2i. 3a. 4g. 5d. , 1f. 2i. 3a. 4g. 5d. ,  
[1628] 1h. 2i. 3a. 4g. 5d. , 1j. 2i. 3a. 4g. 5d. , 1p. 2i. 3a. 4g. 5d. ,  
[1629] 1a. 2m. 3a. 4g. 5d. , 1b. 2m. 3a. 4g. 5d. , 1f. 2m. 3a. 4g. 5d. ,  
[1630] 1h. 2m. 3a. 4g. 5d. , 1j. 2m. 3a. 4g. 5d. , 1p. 2m. 3a. 4g. 5d. ,  
[1631] 1a. 2o. 3a. 4g. 5d. , 1b. 2o. 3a. 4g. 5d. , 1f. 2o. 3a. 4g. 5d. ,  
[1632] 1h. 2o. 3a. 4g. 5d. , 1j. 2o. 3a. 4g. 5d. , 1p. 2o. 3a. 4g. 5d. ,  
[1633] 1a. 2u. 3a. 4g. 5d. , 1b. 2u. 3a. 4g. 5d. , 1f. 2u. 3a. 4g. 5d. ,  
[1634] 1h. 2u. 3a. 4g. 5d. , 1j. 2u. 3a. 4g. 5d. , 1p. 2u. 3a. 4g. 5d. ,  
[1635] 1a. 2y. 3a. 4g. 5d. , 1b. 2y. 3a. 4g. 5d. , 1f. 2y. 3a. 4g. 5d. ,  
[1636] 1h. 2y. 3a. 4g. 5d. , 1j. 2y. 3a. 4g. 5d. , 1p. 2y. 3a. 4g. 5d. ,

- [1637] 1a. 2a. 3b. 4g. 5d. , 1b. 2a. 3b. 4g. 5d. , 1f. 2a. 3b. 4g. 5d. ,  
[1638] 1h. 2a. 3b. 4g. 5d. , 1j. 2a. 3b. 4g. 5d. , 1p. 2a. 3b. 4g. 5d. ,  
[1639] 1a. 2b. 3b. 4g. 5d. , 1b. 2b. 3b. 4g. 5d. , 1f. 2b. 3b. 4g. 5d. ,  
[1640] 1h. 2b. 3b. 4g. 5d. , 1j. 2b. 3b. 4g. 5d. , 1p. 2b. 3b. 4g. 5d. ,  
[1641] 1a. 2e. 3b. 4g. 5d. , 1b. 2e. 3b. 4g. 5d. , 1f. 2e. 3b. 4g. 5d. ,  
[1642] 1h. 2e. 3b. 4g. 5d. , 1j. 2e. 3b. 4g. 5d. , 1p. 2e. 3b. 4g. 5d. ,  
[1643] 1a. 2f. 3b. 4g. 5d. , 1b. 2f. 3b. 4g. 5d. , 1f. 2f. 3b. 4g. 5d. ,  
[1644] 1h. 2f. 3b. 4g. 5d. , 1j. 2f. 3b. 4g. 5d. , 1p. 2f. 3b. 4g. 5d. ,  
[1645] 1a. 2i. 3b. 4g. 5d. , 1b. 2i. 3b. 4g. 5d. , 1f. 2i. 3b. 4g. 5d. ,  
[1646] 1h. 2i. 3b. 4g. 5d. , 1j. 2i. 3b. 4g. 5d. , 1p. 2i. 3b. 4g. 5d. ,  
[1647] 1a. 2m. 3b. 4g. 5d. , 1b. 2m. 3b. 4g. 5d. , 1f. 2m. 3b. 4g. 5d. ,  
[1648] 1h. 2m. 3b. 4g. 5d. , 1j. 2m. 3b. 4g. 5d. , 1p. 2m. 3b. 4g. 5d. ,  
[1649] 1a. 2o. 3b. 4g. 5d. , 1b. 2o. 3b. 4g. 5d. , 1f. 2o. 3b. 4g. 5d. ,  
[1650] 1h. 2o. 3b. 4g. 5d. , 1j. 2o. 3b. 4g. 5d. , 1p. 2o. 3b. 4g. 5d. ,  
[1651] 1a. 2u. 3b. 4g. 5d. , 1b. 2u. 3b. 4g. 5d. , 1f. 2u. 3b. 4g. 5d. ,  
[1652] 1h. 2u. 3b. 4g. 5d. , 1j. 2u. 3b. 4g. 5d. , 1p. 2u. 3b. 4g. 5d. ,  
[1653] 1a. 2y. 3b. 4g. 5d. , 1b. 2y. 3b. 4g. 5d. , 1f. 2y. 3b. 4g. 5d. ,  
[1654] 1h. 2y. 3b. 4g. 5d. , 1j. 2y. 3b. 4g. 5d. , 1p. 2y. 3b. 4g. 5d. ,  
[1655] 1a. 2a. 3e. 4g. 5d. , 1b. 2a. 3e. 4g. 5d. , 1f. 2a. 3e. 4g. 5d. ,  
[1656] 1h. 2a. 3e. 4g. 5d. , 1j. 2a. 3e. 4g. 5d. , 1p. 2a. 3e. 4g. 5d. ,  
[1657] 1a. 2b. 3e. 4g. 5d. , 1b. 2b. 3e. 4g. 5d. , 1f. 2b. 3e. 4g. 5d. ,  
[1658] 1h. 2b. 3e. 4g. 5d. , 1j. 2b. 3e. 4g. 5d. , 1p. 2b. 3e. 4g. 5d. ,  
[1659] 1a. 2e. 3e. 4g. 5d. , 1b. 2e. 3e. 4g. 5d. , 1f. 2e. 3e. 4g. 5d. ,  
[1660] 1h. 2e. 3e. 4g. 5d. , 1j. 2e. 3e. 4g. 5d. , 1p. 2e. 3e. 4g. 5d. ,  
[1661] 1a. 2f. 3e. 4g. 5d. , 1b. 2f. 3e. 4g. 5d. , 1f. 2f. 3e. 4g. 5d. ,  
[1662] 1h. 2f. 3e. 4g. 5d. , 1j. 2f. 3e. 4g. 5d. , 1p. 2f. 3e. 4g. 5d. ,  
[1663] 1a. 2i. 3e. 4g. 5d. , 1b. 2i. 3e. 4g. 5d. , 1f. 2i. 3e. 4g. 5d. ,  
[1664] 1h. 2i. 3e. 4g. 5d. , 1j. 2i. 3e. 4g. 5d. , 1p. 2i. 3e. 4g. 5d. ,  
[1665] 1a. 2m. 3e. 4g. 5d. , 1b. 2m. 3e. 4g. 5d. , 1f. 2m. 3e. 4g. 5d. ,  
[1666] 1h. 2m. 3e. 4g. 5d. , 1j. 2m. 3e. 4g. 5d. , 1p. 2m. 3e. 4g. 5d. ,  
[1667] 1a. 2o. 3e. 4g. 5d. , 1b. 2o. 3e. 4g. 5d. , 1f. 2o. 3e. 4g. 5d. ,  
[1668] 1h. 2o. 3e. 4g. 5d. , 1j. 2o. 3e. 4g. 5d. , 1p. 2o. 3e. 4g. 5d. ,  
[1669] 1a. 2u. 3e. 4g. 5d. , 1b. 2u. 3e. 4g. 5d. , 1f. 2u. 3e. 4g. 5d. ,  
[1670] 1h. 2u. 3e. 4g. 5d. , 1j. 2u. 3e. 4g. 5d. , 1p. 2u. 3e. 4g. 5d. ,  
[1671] 1a. 2y. 3e. 4g. 5d. , 1b. 2y. 3e. 4g. 5d. , 1f. 2y. 3e. 4g. 5d. ,  
[1672] 1h. 2y. 3e. 4g. 5d. , 1j. 2y. 3e. 4g. 5d. , 1p. 2y. 3e. 4g. 5d. ,  
[1673] 1a. 2a. 3g. 4g. 5d. , 1b. 2a. 3g. 4g. 5d. , 1f. 2a. 3g. 4g. 5d. ,  
[1674] 1h. 2a. 3g. 4g. 5d. , 1j. 2a. 3g. 4g. 5d. , 1p. 2a. 3g. 4g. 5d. ,  
[1675] 1a. 2b. 3g. 4g. 5d. , 1b. 2b. 3g. 4g. 5d. , 1f. 2b. 3g. 4g. 5d. ,

- [1676] 1h. 2b. 3g. 4g. 5d. , 1j. 2b. 3g. 4g. 5d. , 1p. 2b. 3g. 4g. 5d. ,  
[1677] 1a. 2e. 3g. 4g. 5d. , 1b. 2e. 3g. 4g. 5d. , 1f. 2e. 3g. 4g. 5d. ,  
[1678] 1h. 2e. 3g. 4g. 5d. , 1j. 2e. 3g. 4g. 5d. , 1p. 2e. 3g. 4g. 5d. ,  
[1679] 1a. 2f. 3g. 4g. 5d. , 1b. 2f. 3g. 4g. 5d. , 1f. 2f. 3g. 4g. 5d. ,  
[1680] 1h. 2f. 3g. 4g. 5d. , 1j. 2f. 3g. 4g. 5d. , 1p. 2f. 3g. 4g. 5d. ,  
[1681] 1a. 2i. 3g. 4g. 5d. , 1b. 2i. 3g. 4g. 5d. , 1f. 2i. 3g. 4g. 5d. ,  
[1682] 1h. 2i. 3g. 4g. 5d. , 1j. 2i. 3g. 4g. 5d. , 1p. 2i. 3g. 4g. 5d. ,  
[1683] 1a. 2m. 3g. 4g. 5d. , 1b. 2m. 3g. 4g. 5d. , 1f. 2m. 3g. 4g. 5d. ,  
[1684] 1h. 2m. 3g. 4g. 5d. , 1j. 2m. 3g. 4g. 5d. , 1p. 2m. 3g. 4g. 5d. ,  
[1685] 1a. 2o. 3g. 4g. 5d. , 1b. 2o. 3g. 4g. 5d. , 1f. 2o. 3g. 4g. 5d. ,  
[1686] 1h. 2o. 3g. 4g. 5d. , 1j. 2o. 3g. 4g. 5d. , 1p. 2o. 3g. 4g. 5d. ,  
[1687] 1a. 2u. 3g. 4g. 5d. , 1b. 2u. 3g. 4g. 5d. , 1f. 2u. 3g. 4g. 5d. ,  
[1688] 1h. 2u. 3g. 4g. 5d. , 1j. 2u. 3g. 4g. 5d. , 1p. 2u. 3g. 4g. 5d. ,  
[1689] 1a. 2y. 3g. 4g. 5d. , 1b. 2y. 3g. 4g. 5d. , 1f. 2y. 3g. 4g. 5d. ,  
[1690] 1h. 2y. 3g. 4g. 5d. , 1j. 2y. 3g. 4g. 5d. , 1p. 2y. 3g. 4g. 5d. ,  
[1691] 1a. 2a. 3a. 4h. 5d. , 1b. 2a. 3a. 4h. 5d. , 1f. 2a. 3a. 4h. 5d. ,  
[1692] 1h. 2a. 3a. 4h. 5d. , 1j. 2a. 3a. 4h. 5d. , 1p. 2a. 3a. 4h. 5d. ,  
[1693] 1a. 2b. 3a. 4h. 5d. , 1b. 2b. 3a. 4h. 5d. , 1f. 2b. 3a. 4h. 5d. ,  
[1694] 1h. 2b. 3a. 4h. 5d. , 1j. 2b. 3a. 4h. 5d. , 1p. 2b. 3a. 4h. 5d. ,  
[1695] 1a. 2e. 3a. 4h. 5d. , 1b. 2e. 3a. 4h. 5d. , 1f. 2e. 3a. 4h. 5d. ,  
[1696] 1h. 2e. 3a. 4h. 5d. , 1j. 2e. 3a. 4h. 5d. , 1p. 2e. 3a. 4h. 5d. ,  
[1697] 1a. 2f. 3a. 4h. 5d. , 1b. 2f. 3a. 4h. 5d. , 1f. 2f. 3a. 4h. 5d. ,  
[1698] 1h. 2f. 3a. 4h. 5d. , 1j. 2f. 3a. 4h. 5d. , 1p. 2f. 3a. 4h. 5d. ,  
[1699] 1a. 2i. 3a. 4h. 5d. , 1b. 2i. 3a. 4h. 5d. , 1f. 2i. 3a. 4h. 5d. ,  
[1700] 1h. 2i. 3a. 4h. 5d. , 1j. 2i. 3a. 4h. 5d. , 1p. 2i. 3a. 4h. 5d. ,  
[1701] 1a. 2m. 3a. 4h. 5d. , 1b. 2m. 3a. 4h. 5d. , 1f. 2m. 3a. 4h. 5d. ,  
[1702] 1h. 2m. 3a. 4h. 5d. , 1j. 2m. 3a. 4h. 5d. , 1p. 2m. 3a. 4h. 5d. ,  
[1703] 1a. 2o. 3a. 4h. 5d. , 1b. 2o. 3a. 4h. 5d. , 1f. 2o. 3a. 4h. 5d. ,  
[1704] 1h. 2o. 3a. 4h. 5d. , 1j. 2o. 3a. 4h. 5d. , 1p. 2o. 3a. 4h. 5d. ,  
[1705] 1a. 2u. 3a. 4h. 5d. , 1b. 2u. 3a. 4h. 5d. , 1f. 2u. 3a. 4h. 5d. ,  
[1706] 1h. 2u. 3a. 4h. 5d. , 1j. 2u. 3a. 4h. 5d. , 1p. 2u. 3a. 4h. 5d. ,  
[1707] 1a. 2y. 3a. 4h. 5d. , 1b. 2y. 3a. 4h. 5d. , 1f. 2y. 3a. 4h. 5d. ,  
[1708] 1h. 2y. 3a. 4h. 5d. , 1j. 2y. 3a. 4h. 5d. , 1p. 2y. 3a. 4h. 5d. ,  
[1709] 1a. 2a. 3b. 4h. 5d. , 1b. 2a. 3b. 4h. 5d. , 1f. 2a. 3b. 4h. 5d. ,  
[1710] 1h. 2a. 3b. 4h. 5d. , 1j. 2a. 3b. 4h. 5d. , 1p. 2a. 3b. 4h. 5d. ,  
[1711] 1a. 2b. 3b. 4h. 5d. , 1b. 2b. 3b. 4h. 5d. , 1f. 2b. 3b. 4h. 5d. ,  
[1712] 1h. 2b. 3b. 4h. 5d. , 1j. 2b. 3b. 4h. 5d. , 1p. 2b. 3b. 4h. 5d. ,  
[1713] 1a. 2e. 3b. 4h. 5d. , 1b. 2e. 3b. 4h. 5d. , 1f. 2e. 3b. 4h. 5d. ,  
[1714] 1h. 2e. 3b. 4h. 5d. , 1j. 2e. 3b. 4h. 5d. , 1p. 2e. 3b. 4h. 5d. ,



- [1715] 1a. 2f. 3b. 4h. 5d. , 1b. 2f. 3b. 4h. 5d. , 1f. 2f. 3b. 4h. 5d. ,  
[1716] 1h. 2f. 3b. 4h. 5d. , 1j. 2f. 3b. 4h. 5d. , 1p. 2f. 3b. 4h. 5d. ,  
[1717] 1a. 2i. 3b. 4h. 5d. , 1b. 2i. 3b. 4h. 5d. , 1f. 2i. 3b. 4h. 5d. ,  
[1718] 1h. 2i. 3b. 4h. 5d. , 1j. 2i. 3b. 4h. 5d. , 1p. 2i. 3b. 4h. 5d. ,  
[1719] 1a. 2m. 3b. 4h. 5d. , 1b. 2m. 3b. 4h. 5d. , 1f. 2m. 3b. 4h. 5d. ,  
[1720] 1h. 2m. 3b. 4h. 5d. , 1j. 2m. 3b. 4h. 5d. , 1p. 2m. 3b. 4h. 5d. ,  
[1721] 1a. 2o. 3b. 4h. 5d. , 1b. 2o. 3b. 4h. 5d. , 1f. 2o. 3b. 4h. 5d. ,  
[1722] 1h. 2o. 3b. 4h. 5d. , 1j. 2o. 3b. 4h. 5d. , 1p. 2o. 3b. 4h. 5d. ,  
[1723] 1a. 2u. 3b. 4h. 5d. , 1b. 2u. 3b. 4h. 5d. , 1f. 2u. 3b. 4h. 5d. ,  
[1724] 1h. 2u. 3b. 4h. 5d. , 1j. 2u. 3b. 4h. 5d. , 1p. 2u. 3b. 4h. 5d. ,  
[1725] 1a. 2y. 3b. 4h. 5d. , 1b. 2y. 3b. 4h. 5d. , 1f. 2y. 3b. 4h. 5d. ,  
[1726] 1h. 2y. 3b. 4h. 5d. , 1j. 2y. 3b. 4h. 5d. , 1p. 2y. 3b. 4h. 5d. ,  
[1727] 1a. 2a. 3e. 4h. 5d. , 1b. 2a. 3e. 4h. 5d. , 1f. 2a. 3e. 4h. 5d. ,  
[1728] 1h. 2a. 3e. 4h. 5d. , 1j. 2a. 3e. 4h. 5d. , 1p. 2a. 3e. 4h. 5d. ,  
[1729] 1a. 2b. 3e. 4h. 5d. , 1b. 2b. 3e. 4h. 5d. , 1f. 2b. 3e. 4h. 5d. ,  
[1730] 1h. 2b. 3e. 4h. 5d. , 1j. 2b. 3e. 4h. 5d. , 1p. 2b. 3e. 4h. 5d. ,  
[1731] 1a. 2e. 3e. 4h. 5d. , 1b. 2e. 3e. 4h. 5d. , 1f. 2e. 3e. 4h. 5d. ,  
[1732] 1h. 2e. 3e. 4h. 5d. , 1j. 2e. 3e. 4h. 5d. , 1p. 2e. 3e. 4h. 5d. ,  
[1733] 1a. 2f. 3e. 4h. 5d. , 1b. 2f. 3e. 4h. 5d. , 1f. 2f. 3e. 4h. 5d. ,  
[1734] 1h. 2f. 3e. 4h. 5d. , 1j. 2f. 3e. 4h. 5d. , 1p. 2f. 3e. 4h. 5d. ,  
[1735] 1a. 2i. 3e. 4h. 5d. , 1b. 2i. 3e. 4h. 5d. , 1f. 2i. 3e. 4h. 5d. ,  
[1736] 1h. 2i. 3e. 4h. 5d. , 1j. 2i. 3e. 4h. 5d. , 1p. 2i. 3e. 4h. 5d. ,  
[1737] 1a. 2m. 3e. 4h. 5d. , 1b. 2m. 3e. 4h. 5d. , 1f. 2m. 3e. 4h. 5d. ,  
[1738] 1h. 2m. 3e. 4h. 5d. , 1j. 2m. 3e. 4h. 5d. , 1p. 2m. 3e. 4h. 5d. ,  
[1739] 1a. 2o. 3e. 4h. 5d. , 1b. 2o. 3e. 4h. 5d. , 1f. 2o. 3e. 4h. 5d. ,  
[1740] 1h. 2o. 3e. 4h. 5d. , 1j. 2o. 3e. 4h. 5d. , 1p. 2o. 3e. 4h. 5d. ,  
[1741] 1a. 2u. 3e. 4h. 5d. , 1b. 2u. 3e. 4h. 5d. , 1f. 2u. 3e. 4h. 5d. ,  
[1742] 1h. 2u. 3e. 4h. 5d. , 1j. 2u. 3e. 4h. 5d. , 1p. 2u. 3e. 4h. 5d. ,  
[1743] 1a. 2y. 3e. 4h. 5d. , 1b. 2y. 3e. 4h. 5d. , 1f. 2y. 3e. 4h. 5d. ,  
[1744] 1h. 2y. 3e. 4h. 5d. , 1j. 2y. 3e. 4h. 5d. , 1p. 2y. 3e. 4h. 5d. ,  
[1745] 1a. 2a. 3g. 4h. 5d. , 1b. 2a. 3g. 4h. 5d. , 1f. 2a. 3g. 4h. 5d. ,  
[1746] 1h. 2a. 3g. 4h. 5d. , 1j. 2a. 3g. 4h. 5d. , 1p. 2a. 3g. 4h. 5d. ,  
[1747] 1a. 2b. 3g. 4h. 5d. , 1b. 2b. 3g. 4h. 5d. , 1f. 2b. 3g. 4h. 5d. ,  
[1748] 1h. 2b. 3g. 4h. 5d. , 1j. 2b. 3g. 4h. 5d. , 1p. 2b. 3g. 4h. 5d. ,  
[1749] 1a. 2e. 3g. 4h. 5d. , 1b. 2e. 3g. 4h. 5d. , 1f. 2e. 3g. 4h. 5d. ,  
[1750] 1h. 2e. 3g. 4h. 5d. , 1j. 2e. 3g. 4h. 5d. , 1p. 2e. 3g. 4h. 5d. ,  
[1751] 1a. 2f. 3g. 4h. 5d. , 1b. 2f. 3g. 4h. 5d. , 1f. 2f. 3g. 4h. 5d. ,  
[1752] 1h. 2f. 3g. 4h. 5d. , 1j. 2f. 3g. 4h. 5d. , 1p. 2f. 3g. 4h. 5d. ,  
[1753] 1a. 2i. 3g. 4h. 5d. , 1b. 2i. 3g. 4h. 5d. , 1f. 2i. 3g. 4h. 5d. ,

- [1754] 1h. 2i. 3g. 4h. 5d. , 1j. 2i. 3g. 4h. 5d. , 1p. 2i. 3g. 4h. 5d. ,  
[1755] 1a. 2m. 3g. 4h. 5d. , 1b. 2m. 3g. 4h. 5d. , 1f. 2m. 3g. 4h. 5d. ,  
[1756] 1h. 2m. 3g. 4h. 5d. , 1j. 2m. 3g. 4h. 5d. , 1p. 2m. 3g. 4h. 5d. ,  
[1757] 1a. 2o. 3g. 4h. 5d. , 1b. 2o. 3g. 4h. 5d. , 1f. 2o. 3g. 4h. 5d. ,  
[1758] 1h. 2o. 3g. 4h. 5d. , 1j. 2o. 3g. 4h. 5d. , 1p. 2o. 3g. 4h. 5d. ,  
[1759] 1a. 2u. 3g. 4h. 5d. , 1b. 2u. 3g. 4h. 5d. , 1f. 2u. 3g. 4h. 5d. ,  
[1760] 1h. 2u. 3g. 4h. 5d. , 1j. 2u. 3g. 4h. 5d. , 1p. 2u. 3g. 4h. 5d. ,  
[1761] 1a. 2y. 3g. 4h. 5d. , 1b. 2y. 3g. 4h. 5d. , 1f. 2y. 3g. 4h. 5d. ,  
[1762] 1h. 2y. 3g. 4h. 5d. , 1j. 2y. 3g. 4h. 5d. , 1p. 2y. 3g. 4h. 5d. ,  
[1763] 1a. 2a. 3a. 4i. 5d. , 1b. 2a. 3a. 4i. 5d. , 1f. 2a. 3a. 4i. 5d. ,  
[1764] 1h. 2a. 3a. 4i. 5d. , 1j. 2a. 3a. 4i. 5d. , 1p. 2a. 3a. 4i. 5d. ,  
[1765] 1a. 2b. 3a. 4i. 5d. , 1b. 2b. 3a. 4i. 5d. , 1f. 2b. 3a. 4i. 5d. ,  
[1766] 1h. 2b. 3a. 4i. 5d. , 1j. 2b. 3a. 4i. 5d. , 1p. 2b. 3a. 4i. 5d. ,  
[1767] 1a. 2e. 3a. 4i. 5d. , 1b. 2e. 3a. 4i. 5d. , 1f. 2e. 3a. 4i. 5d. ,  
[1768] 1h. 2e. 3a. 4i. 5d. , 1j. 2e. 3a. 4i. 5d. , 1p. 2e. 3a. 4i. 5d. ,  
[1769] 1a. 2f. 3a. 4i. 5d. , 1b. 2f. 3a. 4i. 5d. , 1f. 2f. 3a. 4i. 5d. ,  
[1770] 1h. 2f. 3a. 4i. 5d. , 1j. 2f. 3a. 4i. 5d. , 1p. 2f. 3a. 4i. 5d. ,  
[1771] 1a. 2i. 3a. 4i. 5d. , 1b. 2i. 3a. 4i. 5d. , 1f. 2i. 3a. 4i. 5d. ,  
[1772] 1h. 2i. 3a. 4i. 5d. , 1j. 2i. 3a. 4i. 5d. , 1p. 2i. 3a. 4i. 5d. ,  
[1773] 1a. 2m. 3a. 4i. 5d. , 1b. 2m. 3a. 4i. 5d. , 1f. 2m. 3a. 4i. 5d. ,  
[1774] 1h. 2m. 3a. 4i. 5d. , 1j. 2m. 3a. 4i. 5d. , 1p. 2m. 3a. 4i. 5d. ,  
[1775] 1a. 2o. 3a. 4i. 5d. , 1b. 2o. 3a. 4i. 5d. , 1f. 2o. 3a. 4i. 5d. ,  
[1776] 1h. 2o. 3a. 4i. 5d. , 1j. 2o. 3a. 4i. 5d. , 1p. 2o. 3a. 4i. 5d. ,  
[1777] 1a. 2u. 3a. 4i. 5d. , 1b. 2u. 3a. 4i. 5d. , 1f. 2u. 3a. 4i. 5d. ,  
[1778] 1h. 2u. 3a. 4i. 5d. , 1j. 2u. 3a. 4i. 5d. , 1p. 2u. 3a. 4i. 5d. ,  
[1779] 1a. 2y. 3a. 4i. 5d. , 1b. 2y. 3a. 4i. 5d. , 1f. 2y. 3a. 4i. 5d. ,  
[1780] 1h. 2y. 3a. 4i. 5d. , 1j. 2y. 3a. 4i. 5d. , 1p. 2y. 3a. 4i. 5d. ,  
[1781] 1a. 2a. 3b. 4i. 5d. , 1b. 2a. 3b. 4i. 5d. , 1f. 2a. 3b. 4i. 5d. ,  
[1782] 1h. 2a. 3b. 4i. 5d. , 1j. 2a. 3b. 4i. 5d. , 1p. 2a. 3b. 4i. 5d. ,  
[1783] 1a. 2b. 3b. 4i. 5d. , 1b. 2b. 3b. 4i. 5d. , 1f. 2b. 3b. 4i. 5d. ,  
[1784] 1h. 2b. 3b. 4i. 5d. , 1j. 2b. 3b. 4i. 5d. , 1p. 2b. 3b. 4i. 5d. ,  
[1785] 1a. 2e. 3b. 4i. 5d. , 1b. 2e. 3b. 4i. 5d. , 1f. 2e. 3b. 4i. 5d. ,  
[1786] 1h. 2e. 3b. 4i. 5d. , 1j. 2e. 3b. 4i. 5d. , 1p. 2e. 3b. 4i. 5d. ,  
[1787] 1a. 2f. 3b. 4i. 5d. , 1b. 2f. 3b. 4i. 5d. , 1f. 2f. 3b. 4i. 5d. ,  
[1788] 1h. 2f. 3b. 4i. 5d. , 1j. 2f. 3b. 4i. 5d. , 1p. 2f. 3b. 4i. 5d. ,  
[1789] 1a. 2i. 3b. 4i. 5d. , 1b. 2i. 3b. 4i. 5d. , 1f. 2i. 3b. 4i. 5d. ,  
[1790] 1h. 2i. 3b. 4i. 5d. , 1j. 2i. 3b. 4i. 5d. , 1p. 2i. 3b. 4i. 5d. ,  
[1791] 1a. 2m. 3b. 4i. 5d. , 1b. 2m. 3b. 4i. 5d. , 1f. 2m. 3b. 4i. 5d. ,  
[1792] 1h. 2m. 3b. 4i. 5d. , 1j. 2m. 3b. 4i. 5d. , 1p. 2m. 3b. 4i. 5d. ,

- [1793] 1a. 2o. 3b. 4i. 5d. , 1b. 2o. 3b. 4i. 5d. , 1f. 2o. 3b. 4i. 5d. ,  
[1794] 1h. 2o. 3b. 4i. 5d. , 1j. 2o. 3b. 4i. 5d. , 1p. 2o. 3b. 4i. 5d. ,  
[1795] 1a. 2u. 3b. 4i. 5d. , 1b. 2u. 3b. 4i. 5d. , 1f. 2u. 3b. 4i. 5d. ,  
[1796] 1h. 2u. 3b. 4i. 5d. , 1j. 2u. 3b. 4i. 5d. , 1p. 2u. 3b. 4i. 5d. ,  
[1797] 1a. 2y. 3b. 4i. 5d. , 1b. 2y. 3b. 4i. 5d. , 1f. 2y. 3b. 4i. 5d. ,  
[1798] 1h. 2y. 3b. 4i. 5d. , 1j. 2y. 3b. 4i. 5d. , 1p. 2y. 3b. 4i. 5d. ,  
[1799] 1a. 2a. 3e. 4i. 5d. , 1b. 2a. 3e. 4i. 5d. , 1f. 2a. 3e. 4i. 5d. ,  
[1800] 1h. 2a. 3e. 4i. 5d. , 1j. 2a. 3e. 4i. 5d. , 1p. 2a. 3e. 4i. 5d. ,  
[1801] 1a. 2b. 3e. 4i. 5d. , 1b. 2b. 3e. 4i. 5d. , 1f. 2b. 3e. 4i. 5d. ,  
[1802] 1h. 2b. 3e. 4i. 5d. , 1j. 2b. 3e. 4i. 5d. , 1p. 2b. 3e. 4i. 5d. ,  
[1803] 1a. 2e. 3e. 4i. 5d. , 1b. 2e. 3e. 4i. 5d. , 1f. 2e. 3e. 4i. 5d. ,  
[1804] 1h. 2e. 3e. 4i. 5d. , 1j. 2e. 3e. 4i. 5d. , 1p. 2e. 3e. 4i. 5d. ,  
[1805] 1a. 2f. 3e. 4i. 5d. , 1b. 2f. 3e. 4i. 5d. , 1f. 2f. 3e. 4i. 5d. ,  
[1806] 1h. 2f. 3e. 4i. 5d. , 1j. 2f. 3e. 4i. 5d. , 1p. 2f. 3e. 4i. 5d. ,  
[1807] 1a. 2i. 3e. 4i. 5d. , 1b. 2i. 3e. 4i. 5d. , 1f. 2i. 3e. 4i. 5d. ,  
[1808] 1h. 2i. 3e. 4i. 5d. , 1j. 2i. 3e. 4i. 5d. , 1p. 2i. 3e. 4i. 5d. ,  
[1809] 1a. 2m. 3e. 4i. 5d. , 1b. 2m. 3e. 4i. 5d. , 1f. 2m. 3e. 4i. 5d. ,  
[1810] 1h. 2m. 3e. 4i. 5d. , 1j. 2m. 3e. 4i. 5d. , 1p. 2m. 3e. 4i. 5d. ,  
[1811] 1a. 2o. 3e. 4i. 5d. , 1b. 2o. 3e. 4i. 5d. , 1f. 2o. 3e. 4i. 5d. ,  
[1812] 1h. 2o. 3e. 4i. 5d. , 1j. 2o. 3e. 4i. 5d. , 1p. 2o. 3e. 4i. 5d. ,  
[1813] 1a. 2u. 3e. 4i. 5d. , 1b. 2u. 3e. 4i. 5d. , 1f. 2u. 3e. 4i. 5d. ,  
[1814] 1h. 2u. 3e. 4i. 5d. , 1j. 2u. 3e. 4i. 5d. , 1p. 2u. 3e. 4i. 5d. ,  
[1815] 1a. 2y. 3e. 4i. 5d. , 1b. 2y. 3e. 4i. 5d. , 1f. 2y. 3e. 4i. 5d. ,  
[1816] 1h. 2y. 3e. 4i. 5d. , 1j. 2y. 3e. 4i. 5d. , 1p. 2y. 3e. 4i. 5d. ,  
[1817] 1a. 2a. 3g. 4i. 5d. , 1b. 2a. 3g. 4i. 5d. , 1f. 2a. 3g. 4i. 5d. ,  
[1818] 1h. 2a. 3g. 4i. 5d. , 1j. 2a. 3g. 4i. 5d. , 1p. 2a. 3g. 4i. 5d. ,  
[1819] 1a. 2b. 3g. 4i. 5d. , 1b. 2b. 3g. 4i. 5d. , 1f. 2b. 3g. 4i. 5d. ,  
[1820] 1h. 2b. 3g. 4i. 5d. , 1j. 2b. 3g. 4i. 5d. , 1p. 2b. 3g. 4i. 5d. ,  
[1821] 1a. 2e. 3g. 4i. 5d. , 1b. 2e. 3g. 4i. 5d. , 1f. 2e. 3g. 4i. 5d. ,  
[1822] 1h. 2e. 3g. 4i. 5d. , 1j. 2e. 3g. 4i. 5d. , 1p. 2e. 3g. 4i. 5d. ,  
[1823] 1a. 2f. 3g. 4i. 5d. , 1b. 2f. 3g. 4i. 5d. , 1f. 2f. 3g. 4i. 5d. ,  
[1824] 1h. 2f. 3g. 4i. 5d. , 1j. 2f. 3g. 4i. 5d. , 1p. 2f. 3g. 4i. 5d. ,  
[1825] 1a. 2i. 3g. 4i. 5d. , 1b. 2i. 3g. 4i. 5d. , 1f. 2i. 3g. 4i. 5d. ,  
[1826] 1h. 2i. 3g. 4i. 5d. , 1j. 2i. 3g. 4i. 5d. , 1p. 2i. 3g. 4i. 5d. ,  
[1827] 1a. 2m. 3g. 4i. 5d. , 1b. 2m. 3g. 4i. 5d. , 1f. 2m. 3g. 4i. 5d. ,  
[1828] 1h. 2m. 3g. 4i. 5d. , 1j. 2m. 3g. 4i. 5d. , 1p. 2m. 3g. 4i. 5d. ,  
[1829] 1a. 2o. 3g. 4i. 5d. , 1b. 2o. 3g. 4i. 5d. , 1f. 2o. 3g. 4i. 5d. ,  
[1830] 1h. 2o. 3g. 4i. 5d. , 1j. 2o. 3g. 4i. 5d. , 1p. 2o. 3g. 4i. 5d. ,  
[1831] 1a. 2u. 3g. 4i. 5d. , 1b. 2u. 3g. 4i. 5d. , 1f. 2u. 3g. 4i. 5d. ,

- [1832] 1h. 2u. 3g. 4i. 5d. , 1j. 2u. 3g. 4i. 5d. , 1p. 2u. 3g. 4i. 5d. ,  
[1833] 1a. 2y. 3g. 4i. 5d. , 1b. 2y. 3g. 4i. 5d. , 1f. 2y. 3g. 4i. 5d. ,  
[1834] 1h. 2y. 3g. 4i. 5d. , 1j. 2y. 3g. 4i. 5d. , 1p. 2y. 3g. 4i. 5d. ,  
[1835] 1a. 2a. 3a. 4a. 5f. , 1b. 2a. 3a. 4a. 5f. , 1f. 2a. 3a. 4a. 5f. ,  
[1836] 1h. 2a. 3a. 4a. 5f. , 1j. 2a. 3a. 4a. 5f. , 1p. 2a. 3a. 4a. 5f. ,  
[1837] 1a. 2b. 3a. 4a. 5f. , 1b. 2b. 3a. 4a. 5f. , 1f. 2b. 3a. 4a. 5f. ,  
[1838] 1h. 2b. 3a. 4a. 5f. , 1j. 2b. 3a. 4a. 5f. , 1p. 2b. 3a. 4a. 5f. ,  
[1839] 1a. 2e. 3a. 4a. 5f. , 1b. 2e. 3a. 4a. 5f. , 1f. 2e. 3a. 4a. 5f. ,  
[1840] 1h. 2e. 3a. 4a. 5f. , 1j. 2e. 3a. 4a. 5f. , 1p. 2e. 3a. 4a. 5f. ,  
[1841] 1a. 2f. 3a. 4a. 5f. , 1b. 2f. 3a. 4a. 5f. , 1f. 2f. 3a. 4a. 5f. ,  
[1842] 1h. 2f. 3a. 4a. 5f. , 1j. 2f. 3a. 4a. 5f. , 1p. 2f. 3a. 4a. 5f. ,  
[1843] 1a. 2i. 3a. 4a. 5f. , 1b. 2i. 3a. 4a. 5f. , 1f. 2i. 3a. 4a. 5f. ,  
[1844] 1h. 2i. 3a. 4a. 5f. , 1j. 2i. 3a. 4a. 5f. , 1p. 2i. 3a. 4a. 5f. ,  
[1845] 1a. 2m. 3a. 4a. 5f. , 1b. 2m. 3a. 4a. 5f. , 1f. 2m. 3a. 4a. 5f. ,  
[1846] 1h. 2m. 3a. 4a. 5f. , 1j. 2m. 3a. 4a. 5f. , 1p. 2m. 3a. 4a. 5f. ,  
[1847] 1a. 2o. 3a. 4a. 5f. , 1b. 2o. 3a. 4a. 5f. , 1f. 2o. 3a. 4a. 5f. ,  
[1848] 1h. 2o. 3a. 4a. 5f. , 1j. 2o. 3a. 4a. 5f. , 1p. 2o. 3a. 4a. 5f. ,  
[1849] 1a. 2u. 3a. 4a. 5f. , 1b. 2u. 3a. 4a. 5f. , 1f. 2u. 3a. 4a. 5f. ,  
[1850] 1h. 2u. 3a. 4a. 5f. , 1j. 2u. 3a. 4a. 5f. , 1p. 2u. 3a. 4a. 5f. ,  
[1851] 1a. 2y. 3a. 4a. 5f. , 1b. 2y. 3a. 4a. 5f. , 1f. 2y. 3a. 4a. 5f. ,  
[1852] 1h. 2y. 3a. 4a. 5f. , 1j. 2y. 3a. 4a. 5f. , 1p. 2y. 3a. 4a. 5f. ,  
[1853] 1a. 2a. 3b. 4a. 5f. , 1b. 2a. 3b. 4a. 5f. , 1f. 2a. 3b. 4a. 5f. ,  
[1854] 1h. 2a. 3b. 4a. 5f. , 1j. 2a. 3b. 4a. 5f. , 1p. 2a. 3b. 4a. 5f. ,  
[1855] 1a. 2b. 3b. 4a. 5f. , 1b. 2b. 3b. 4a. 5f. , 1f. 2b. 3b. 4a. 5f. ,  
[1856] 1h. 2b. 3b. 4a. 5f. , 1j. 2b. 3b. 4a. 5f. , 1p. 2b. 3b. 4a. 5f. ,  
[1857] 1a. 2e. 3b. 4a. 5f. , 1b. 2e. 3b. 4a. 5f. , 1f. 2e. 3b. 4a. 5f. ,  
[1858] 1h. 2e. 3b. 4a. 5f. , 1j. 2e. 3b. 4a. 5f. , 1p. 2e. 3b. 4a. 5f. ,  
[1859] 1a. 2f. 3b. 4a. 5f. , 1b. 2f. 3b. 4a. 5f. , 1f. 2f. 3b. 4a. 5f. ,  
[1860] 1h. 2f. 3b. 4a. 5f. , 1j. 2f. 3b. 4a. 5f. , 1p. 2f. 3b. 4a. 5f. ,  
[1861] 1a. 2i. 3b. 4a. 5f. , 1b. 2i. 3b. 4a. 5f. , 1f. 2i. 3b. 4a. 5f. ,  
[1862] 1h. 2i. 3b. 4a. 5f. , 1j. 2i. 3b. 4a. 5f. , 1p. 2i. 3b. 4a. 5f. ,  
[1863] 1a. 2m. 3b. 4a. 5f. , 1b. 2m. 3b. 4a. 5f. , 1f. 2m. 3b. 4a. 5f. ,  
[1864] 1h. 2m. 3b. 4a. 5f. , 1j. 2m. 3b. 4a. 5f. , 1p. 2m. 3b. 4a. 5f. ,  
[1865] 1a. 2o. 3b. 4a. 5f. , 1b. 2o. 3b. 4a. 5f. , 1f. 2o. 3b. 4a. 5f. ,  
[1866] 1h. 2o. 3b. 4a. 5f. , 1j. 2o. 3b. 4a. 5f. , 1p. 2o. 3b. 4a. 5f. ,  
[1867] 1a. 2u. 3b. 4a. 5f. , 1b. 2u. 3b. 4a. 5f. , 1f. 2u. 3b. 4a. 5f. ,  
[1868] 1h. 2u. 3b. 4a. 5f. , 1j. 2u. 3b. 4a. 5f. , 1p. 2u. 3b. 4a. 5f. ,  
[1869] 1a. 2y. 3b. 4a. 5f. , 1b. 2y. 3b. 4a. 5f. , 1f. 2y. 3b. 4a. 5f. ,  
[1870] 1h. 2y. 3b. 4a. 5f. , 1j. 2y. 3b. 4a. 5f. , 1p. 2y. 3b. 4a. 5f. ,

- [1871] 1a. 2a. 3e. 4a. 5f. , 1b. 2a. 3e. 4a. 5f. , 1f. 2a. 3e. 4a. 5f. ,  
[1872] 1h. 2a. 3e. 4a. 5f. , 1j. 2a. 3e. 4a. 5f. , 1p. 2a. 3e. 4a. 5f. ,  
[1873] 1a. 2b. 3e. 4a. 5f. , 1b. 2b. 3e. 4a. 5f. , 1f. 2b. 3e. 4a. 5f. ,  
[1874] 1h. 2b. 3e. 4a. 5f. , 1j. 2b. 3e. 4a. 5f. , 1p. 2b. 3e. 4a. 5f. ,  
[1875] 1a. 2e. 3e. 4a. 5f. , 1b. 2e. 3e. 4a. 5f. , 1f. 2e. 3e. 4a. 5f. ,  
[1876] 1h. 2e. 3e. 4a. 5f. , 1j. 2e. 3e. 4a. 5f. , 1p. 2e. 3e. 4a. 5f. ,  
[1877] 1a. 2f. 3e. 4a. 5f. , 1b. 2f. 3e. 4a. 5f. , 1f. 2f. 3e. 4a. 5f. ,  
[1878] 1h. 2f. 3e. 4a. 5f. , 1j. 2f. 3e. 4a. 5f. , 1p. 2f. 3e. 4a. 5f. ,  
[1879] 1a. 2i. 3e. 4a. 5f. , 1b. 2i. 3e. 4a. 5f. , 1f. 2i. 3e. 4a. 5f. ,  
[1880] 1h. 2i. 3e. 4a. 5f. , 1j. 2i. 3e. 4a. 5f. , 1p. 2i. 3e. 4a. 5f. ,  
[1881] 1a. 2m. 3e. 4a. 5f. , 1b. 2m. 3e. 4a. 5f. , 1f. 2m. 3e. 4a. 5f. ,  
[1882] 1h. 2m. 3e. 4a. 5f. , 1j. 2m. 3e. 4a. 5f. , 1p. 2m. 3e. 4a. 5f. ,  
[1883] 1a. 2o. 3e. 4a. 5f. , 1b. 2o. 3e. 4a. 5f. , 1f. 2o. 3e. 4a. 5f. ,  
[1884] 1h. 2o. 3e. 4a. 5f. , 1j. 2o. 3e. 4a. 5f. , 1p. 2o. 3e. 4a. 5f. ,  
[1885] 1a. 2u. 3e. 4a. 5f. , 1b. 2u. 3e. 4a. 5f. , 1f. 2u. 3e. 4a. 5f. ,  
[1886] 1h. 2u. 3e. 4a. 5f. , 1j. 2u. 3e. 4a. 5f. , 1p. 2u. 3e. 4a. 5f. ,  
[1887] 1a. 2y. 3e. 4a. 5f. , 1b. 2y. 3e. 4a. 5f. , 1f. 2y. 3e. 4a. 5f. ,  
[1888] 1h. 2y. 3e. 4a. 5f. , 1j. 2y. 3e. 4a. 5f. , 1p. 2y. 3e. 4a. 5f. ,  
[1889] 1a. 2a. 3g. 4a. 5f. , 1b. 2a. 3g. 4a. 5f. , 1f. 2a. 3g. 4a. 5f. ,  
[1890] 1h. 2a. 3g. 4a. 5f. , 1j. 2a. 3g. 4a. 5f. , 1p. 2a. 3g. 4a. 5f. ,  
[1891] 1a. 2b. 3g. 4a. 5f. , 1b. 2b. 3g. 4a. 5f. , 1f. 2b. 3g. 4a. 5f. ,  
[1892] 1h. 2b. 3g. 4a. 5f. , 1j. 2b. 3g. 4a. 5f. , 1p. 2b. 3g. 4a. 5f. ,  
[1893] 1a. 2e. 3g. 4a. 5f. , 1b. 2e. 3g. 4a. 5f. , 1f. 2e. 3g. 4a. 5f. ,  
[1894] 1h. 2e. 3g. 4a. 5f. , 1j. 2e. 3g. 4a. 5f. , 1p. 2e. 3g. 4a. 5f. ,  
[1895] 1a. 2f. 3g. 4a. 5f. , 1b. 2f. 3g. 4a. 5f. , 1f. 2f. 3g. 4a. 5f. ,  
[1896] 1h. 2f. 3g. 4a. 5f. , 1j. 2f. 3g. 4a. 5f. , 1p. 2f. 3g. 4a. 5f. ,  
[1897] 1a. 2i. 3g. 4a. 5f. , 1b. 2i. 3g. 4a. 5f. , 1f. 2i. 3g. 4a. 5f. ,  
[1898] 1h. 2i. 3g. 4a. 5f. , 1j. 2i. 3g. 4a. 5f. , 1p. 2i. 3g. 4a. 5f. ,  
[1899] 1a. 2m. 3g. 4a. 5f. , 1b. 2m. 3g. 4a. 5f. , 1f. 2m. 3g. 4a. 5f. ,  
[1900] 1h. 2m. 3g. 4a. 5f. , 1j. 2m. 3g. 4a. 5f. , 1p. 2m. 3g. 4a. 5f. ,  
[1901] 1a. 2o. 3g. 4a. 5f. , 1b. 2o. 3g. 4a. 5f. , 1f. 2o. 3g. 4a. 5f. ,  
[1902] 1h. 2o. 3g. 4a. 5f. , 1j. 2o. 3g. 4a. 5f. , 1p. 2o. 3g. 4a. 5f. ,  
[1903] 1a. 2u. 3g. 4a. 5f. , 1b. 2u. 3g. 4a. 5f. , 1f. 2u. 3g. 4a. 5f. ,  
[1904] 1h. 2u. 3g. 4a. 5f. , 1j. 2u. 3g. 4a. 5f. , 1p. 2u. 3g. 4a. 5f. ,  
[1905] 1a. 2y. 3g. 4a. 5f. , 1b. 2y. 3g. 4a. 5f. , 1f. 2y. 3g. 4a. 5f. ,  
[1906] 1h. 2y. 3g. 4a. 5f. , 1j. 2y. 3g. 4a. 5f. , 1p. 2y. 3g. 4a. 5f. ,  
[1907] 1a. 2a. 3a. 4d. 5f. , 1b. 2a. 3a. 4d. 5f. , 1f. 2a. 3a. 4d. 5f. ,  
[1908] 1h. 2a. 3a. 4d. 5f. , 1j. 2a. 3a. 4d. 5f. , 1p. 2a. 3a. 4d. 5f. ,  
[1909] 1a. 2b. 3a. 4d. 5f. , 1b. 2b. 3a. 4d. 5f. , 1f. 2b. 3a. 4d. 5f. ,

- [1910] 1h. 2b. 3a. 4d. 5f. , 1j. 2b. 3a. 4d. 5f. , 1p. 2b. 3a. 4d. 5f. ,  
[1911] 1a. 2e. 3a. 4d. 5f. , 1b. 2e. 3a. 4d. 5f. , 1f. 2e. 3a. 4d. 5f. ,  
[1912] 1h. 2e. 3a. 4d. 5f. , 1j. 2e. 3a. 4d. 5f. , 1p. 2e. 3a. 4d. 5f. ,  
[1913] 1a. 2f. 3a. 4d. 5f. , 1b. 2f. 3a. 4d. 5f. , 1f. 2f. 3a. 4d. 5f. ,  
[1914] 1h. 2f. 3a. 4d. 5f. , 1j. 2f. 3a. 4d. 5f. , 1p. 2f. 3a. 4d. 5f. ,  
[1915] 1a. 2i. 3a. 4d. 5f. , 1b. 2i. 3a. 4d. 5f. , 1f. 2i. 3a. 4d. 5f. ,  
[1916] 1h. 2i. 3a. 4d. 5f. , 1j. 2i. 3a. 4d. 5f. , 1p. 2i. 3a. 4d. 5f. ,  
[1917] 1a. 2m. 3a. 4d. 5f. , 1b. 2m. 3a. 4d. 5f. , 1f. 2m. 3a. 4d. 5f. ,  
[1918] 1h. 2m. 3a. 4d. 5f. , 1j. 2m. 3a. 4d. 5f. , 1p. 2m. 3a. 4d. 5f. ,  
[1919] 1a. 2o. 3a. 4d. 5f. , 1b. 2o. 3a. 4d. 5f. , 1f. 2o. 3a. 4d. 5f. ,  
[1920] 1h. 2o. 3a. 4d. 5f. , 1j. 2o. 3a. 4d. 5f. , 1p. 2o. 3a. 4d. 5f. ,  
[1921] 1a. 2u. 3a. 4d. 5f. , 1b. 2u. 3a. 4d. 5f. , 1f. 2u. 3a. 4d. 5f. ,  
[1922] 1h. 2u. 3a. 4d. 5f. , 1j. 2u. 3a. 4d. 5f. , 1p. 2u. 3a. 4d. 5f. ,  
[1923] 1a. 2y. 3a. 4d. 5f. , 1b. 2y. 3a. 4d. 5f. , 1f. 2y. 3a. 4d. 5f. ,  
[1924] 1h. 2y. 3a. 4d. 5f. , 1j. 2y. 3a. 4d. 5f. , 1p. 2y. 3a. 4d. 5f. ,  
[1925] 1a. 2a. 3b. 4d. 5f. , 1b. 2a. 3b. 4d. 5f. , 1f. 2a. 3b. 4d. 5f. ,  
[1926] 1h. 2a. 3b. 4d. 5f. , 1j. 2a. 3b. 4d. 5f. , 1p. 2a. 3b. 4d. 5f. ,  
[1927] 1a. 2b. 3b. 4d. 5f. , 1b. 2b. 3b. 4d. 5f. , 1f. 2b. 3b. 4d. 5f. ,  
[1928] 1h. 2b. 3b. 4d. 5f. , 1j. 2b. 3b. 4d. 5f. , 1p. 2b. 3b. 4d. 5f. ,  
[1929] 1a. 2e. 3b. 4d. 5f. , 1b. 2e. 3b. 4d. 5f. , 1f. 2e. 3b. 4d. 5f. ,  
[1930] 1h. 2e. 3b. 4d. 5f. , 1j. 2e. 3b. 4d. 5f. , 1p. 2e. 3b. 4d. 5f. ,  
[1931] 1a. 2f. 3b. 4d. 5f. , 1b. 2f. 3b. 4d. 5f. , 1f. 2f. 3b. 4d. 5f. ,  
[1932] 1h. 2f. 3b. 4d. 5f. , 1j. 2f. 3b. 4d. 5f. , 1p. 2f. 3b. 4d. 5f. ,  
[1933] 1a. 2i. 3b. 4d. 5f. , 1b. 2i. 3b. 4d. 5f. , 1f. 2i. 3b. 4d. 5f. ,  
[1934] 1h. 2i. 3b. 4d. 5f. , 1j. 2i. 3b. 4d. 5f. , 1p. 2i. 3b. 4d. 5f. ,  
[1935] 1a. 2m. 3b. 4d. 5f. , 1b. 2m. 3b. 4d. 5f. , 1f. 2m. 3b. 4d. 5f. ,  
[1936] 1h. 2m. 3b. 4d. 5f. , 1j. 2m. 3b. 4d. 5f. , 1p. 2m. 3b. 4d. 5f. ,  
[1937] 1a. 2o. 3b. 4d. 5f. , 1b. 2o. 3b. 4d. 5f. , 1f. 2o. 3b. 4d. 5f. ,  
[1938] 1h. 2o. 3b. 4d. 5f. , 1j. 2o. 3b. 4d. 5f. , 1p. 2o. 3b. 4d. 5f. ,  
[1939] 1a. 2u. 3b. 4d. 5f. , 1b. 2u. 3b. 4d. 5f. , 1f. 2u. 3b. 4d. 5f. ,  
[1940] 1h. 2u. 3b. 4d. 5f. , 1j. 2u. 3b. 4d. 5f. , 1p. 2u. 3b. 4d. 5f. ,  
[1941] 1a. 2y. 3b. 4d. 5f. , 1b. 2y. 3b. 4d. 5f. , 1f. 2y. 3b. 4d. 5f. ,  
[1942] 1h. 2y. 3b. 4d. 5f. , 1j. 2y. 3b. 4d. 5f. , 1p. 2y. 3b. 4d. 5f. ,  
[1943] 1a. 2a. 3e. 4d. 5f. , 1b. 2a. 3e. 4d. 5f. , 1f. 2a. 3e. 4d. 5f. ,  
[1944] 1h. 2a. 3e. 4d. 5f. , 1j. 2a. 3e. 4d. 5f. , 1p. 2a. 3e. 4d. 5f. ,  
[1945] 1a. 2b. 3e. 4d. 5f. , 1b. 2b. 3e. 4d. 5f. , 1f. 2b. 3e. 4d. 5f. ,  
[1946] 1h. 2b. 3e. 4d. 5f. , 1j. 2b. 3e. 4d. 5f. , 1p. 2b. 3e. 4d. 5f. ,  
[1947] 1a. 2e. 3e. 4d. 5f. , 1b. 2e. 3e. 4d. 5f. , 1f. 2e. 3e. 4d. 5f. ,  
[1948] 1h. 2e. 3e. 4d. 5f. , 1j. 2e. 3e. 4d. 5f. , 1p. 2e. 3e. 4d. 5f. ,

- [1949] 1a. 2f. 3e. 4d. 5f. , 1b. 2f. 3e. 4d. 5f. , 1f. 2f. 3e. 4d. 5f. ,  
[1950] 1h. 2f. 3e. 4d. 5f. , 1j. 2f. 3e. 4d. 5f. , 1p. 2f. 3e. 4d. 5f. ,  
[1951] 1a. 2i. 3e. 4d. 5f. , 1b. 2i. 3e. 4d. 5f. , 1f. 2i. 3e. 4d. 5f. ,  
[1952] 1h. 2i. 3e. 4d. 5f. , 1j. 2i. 3e. 4d. 5f. , 1p. 2i. 3e. 4d. 5f. ,  
[1953] 1a. 2m. 3e. 4d. 5f. , 1b. 2m. 3e. 4d. 5f. , 1f. 2m. 3e. 4d. 5f. ,  
[1954] 1h. 2m. 3e. 4d. 5f. , 1j. 2m. 3e. 4d. 5f. , 1p. 2m. 3e. 4d. 5f. ,  
[1955] 1a. 2o. 3e. 4d. 5f. , 1b. 2o. 3e. 4d. 5f. , 1f. 2o. 3e. 4d. 5f. ,  
[1956] 1h. 2o. 3e. 4d. 5f. , 1j. 2o. 3e. 4d. 5f. , 1p. 2o. 3e. 4d. 5f. ,  
[1957] 1a. 2u. 3e. 4d. 5f. , 1b. 2u. 3e. 4d. 5f. , 1f. 2u. 3e. 4d. 5f. ,  
[1958] 1h. 2u. 3e. 4d. 5f. , 1j. 2u. 3e. 4d. 5f. , 1p. 2u. 3e. 4d. 5f. ,  
[1959] 1a. 2y. 3e. 4d. 5f. , 1b. 2y. 3e. 4d. 5f. , 1f. 2y. 3e. 4d. 5f. ,  
[1960] 1h. 2y. 3e. 4d. 5f. , 1j. 2y. 3e. 4d. 5f. , 1p. 2y. 3e. 4d. 5f. ,  
[1961] 1a. 2a. 3g. 4d. 5f. , 1b. 2a. 3g. 4d. 5f. , 1f. 2a. 3g. 4d. 5f. ,  
[1962] 1h. 2a. 3g. 4d. 5f. , 1j. 2a. 3g. 4d. 5f. , 1p. 2a. 3g. 4d. 5f. ,  
[1963] 1a. 2b. 3g. 4d. 5f. , 1b. 2b. 3g. 4d. 5f. , 1f. 2b. 3g. 4d. 5f. ,  
[1964] 1h. 2b. 3g. 4d. 5f. , 1j. 2b. 3g. 4d. 5f. , 1p. 2b. 3g. 4d. 5f. ,  
[1965] 1a. 2e. 3g. 4d. 5f. , 1b. 2e. 3g. 4d. 5f. , 1f. 2e. 3g. 4d. 5f. ,  
[1966] 1h. 2e. 3g. 4d. 5f. , 1j. 2e. 3g. 4d. 5f. , 1p. 2e. 3g. 4d. 5f. ,  
[1967] 1a. 2f. 3g. 4d. 5f. , 1b. 2f. 3g. 4d. 5f. , 1f. 2f. 3g. 4d. 5f. ,  
[1968] 1h. 2f. 3g. 4d. 5f. , 1j. 2f. 3g. 4d. 5f. , 1p. 2f. 3g. 4d. 5f. ,  
[1969] 1a. 2i. 3g. 4d. 5f. , 1b. 2i. 3g. 4d. 5f. , 1f. 2i. 3g. 4d. 5f. ,  
[1970] 1h. 2i. 3g. 4d. 5f. , 1j. 2i. 3g. 4d. 5f. , 1p. 2i. 3g. 4d. 5f. ,  
[1971] 1a. 2m. 3g. 4d. 5f. , 1b. 2m. 3g. 4d. 5f. , 1f. 2m. 3g. 4d. 5f. ,  
[1972] 1h. 2m. 3g. 4d. 5f. , 1j. 2m. 3g. 4d. 5f. , 1p. 2m. 3g. 4d. 5f. ,  
[1973] 1a. 2o. 3g. 4d. 5f. , 1b. 2o. 3g. 4d. 5f. , 1f. 2o. 3g. 4d. 5f. ,  
[1974] 1h. 2o. 3g. 4d. 5f. , 1j. 2o. 3g. 4d. 5f. , 1p. 2o. 3g. 4d. 5f. ,  
[1975] 1a. 2u. 3g. 4d. 5f. , 1b. 2u. 3g. 4d. 5f. , 1f. 2u. 3g. 4d. 5f. ,  
[1976] 1h. 2u. 3g. 4d. 5f. , 1j. 2u. 3g. 4d. 5f. , 1p. 2u. 3g. 4d. 5f. ,  
[1977] 1a. 2y. 3g. 4d. 5f. , 1b. 2y. 3g. 4d. 5f. , 1f. 2y. 3g. 4d. 5f. ,  
[1978] 1h. 2y. 3g. 4d. 5f. , 1j. 2y. 3g. 4d. 5f. , 1p. 2y. 3g. 4d. 5f. ,  
[1979] 1a. 2a. 3a. 4f. 5f. , 1b. 2a. 3a. 4f. 5f. , 1f. 2a. 3a. 4f. 5f. ,  
[1980] 1h. 2a. 3a. 4f. 5f. , 1j. 2a. 3a. 4f. 5f. , 1p. 2a. 3a. 4f. 5f. ,  
[1981] 1a. 2b. 3a. 4f. 5f. , 1b. 2b. 3a. 4f. 5f. , 1f. 2b. 3a. 4f. 5f. ,  
[1982] 1h. 2b. 3a. 4f. 5f. , 1j. 2b. 3a. 4f. 5f. , 1p. 2b. 3a. 4f. 5f. ,  
[1983] 1a. 2e. 3a. 4f. 5f. , 1b. 2e. 3a. 4f. 5f. , 1f. 2e. 3a. 4f. 5f. ,  
[1984] 1h. 2e. 3a. 4f. 5f. , 1j. 2e. 3a. 4f. 5f. , 1p. 2e. 3a. 4f. 5f. ,  
[1985] 1a. 2f. 3a. 4f. 5f. , 1b. 2f. 3a. 4f. 5f. , 1f. 2f. 3a. 4f. 5f. ,  
[1986] 1h. 2f. 3a. 4f. 5f. , 1j. 2f. 3a. 4f. 5f. , 1p. 2f. 3a. 4f. 5f. ,  
[1987] 1a. 2i. 3a. 4f. 5f. , 1b. 2i. 3a. 4f. 5f. , 1f. 2i. 3a. 4f. 5f. ,

- [1988] 1h. 2i. 3a. 4f. 5f. , 1j. 2i. 3a. 4f. 5f. , 1p. 2i. 3a. 4f. 5f. ,  
[1989] 1a. 2m. 3a. 4f. 5f. , 1b. 2m. 3a. 4f. 5f. , 1f. 2m. 3a. 4f. 5f. ,  
[1990] 1h. 2m. 3a. 4f. 5f. , 1j. 2m. 3a. 4f. 5f. , 1p. 2m. 3a. 4f. 5f. ,  
[1991] 1a. 2o. 3a. 4f. 5f. , 1b. 2o. 3a. 4f. 5f. , 1f. 2o. 3a. 4f. 5f. ,  
[1992] 1h. 2o. 3a. 4f. 5f. , 1j. 2o. 3a. 4f. 5f. , 1p. 2o. 3a. 4f. 5f. ,  
[1993] 1a. 2u. 3a. 4f. 5f. , 1b. 2u. 3a. 4f. 5f. , 1f. 2u. 3a. 4f. 5f. ,  
[1994] 1h. 2u. 3a. 4f. 5f. , 1j. 2u. 3a. 4f. 5f. , 1p. 2u. 3a. 4f. 5f. ,  
[1995] 1a. 2y. 3a. 4f. 5f. , 1b. 2y. 3a. 4f. 5f. , 1f. 2y. 3a. 4f. 5f. ,  
[1996] 1h. 2y. 3a. 4f. 5f. , 1j. 2y. 3a. 4f. 5f. , 1p. 2y. 3a. 4f. 5f. ,  
[1997] 1a. 2a. 3b. 4f. 5f. , 1b. 2a. 3b. 4f. 5f. , 1f. 2a. 3b. 4f. 5f. ,  
[1998] 1h. 2a. 3b. 4f. 5f. , 1j. 2a. 3b. 4f. 5f. , 1p. 2a. 3b. 4f. 5f. ,  
[1999] 1a. 2b. 3b. 4f. 5f. , 1b. 2b. 3b. 4f. 5f. , 1f. 2b. 3b. 4f. 5f. ,  
[2000] 1h. 2b. 3b. 4f. 5f. , 1j. 2b. 3b. 4f. 5f. , 1p. 2b. 3b. 4f. 5f. ,  
[2001] 1a. 2e. 3b. 4f. 5f. , 1b. 2e. 3b. 4f. 5f. , 1f. 2e. 3b. 4f. 5f. ,  
[2002] 1h. 2e. 3b. 4f. 5f. , 1j. 2e. 3b. 4f. 5f. , 1p. 2e. 3b. 4f. 5f. ,  
[2003] 1a. 2f. 3b. 4f. 5f. , 1b. 2f. 3b. 4f. 5f. , 1f. 2f. 3b. 4f. 5f. ,  
[2004] 1h. 2f. 3b. 4f. 5f. , 1j. 2f. 3b. 4f. 5f. , 1p. 2f. 3b. 4f. 5f. ,  
[2005] 1a. 2i. 3b. 4f. 5f. , 1b. 2i. 3b. 4f. 5f. , 1f. 2i. 3b. 4f. 5f. ,  
[2006] 1h. 2i. 3b. 4f. 5f. , 1j. 2i. 3b. 4f. 5f. , 1p. 2i. 3b. 4f. 5f. ,  
[2007] 1a. 2m. 3b. 4f. 5f. , 1b. 2m. 3b. 4f. 5f. , 1f. 2m. 3b. 4f. 5f. ,  
[2008] 1h. 2m. 3b. 4f. 5f. , 1j. 2m. 3b. 4f. 5f. , 1p. 2m. 3b. 4f. 5f. ,  
[2009] 1a. 2o. 3b. 4f. 5f. , 1b. 2o. 3b. 4f. 5f. , 1f. 2o. 3b. 4f. 5f. ,  
[2010] 1h. 2o. 3b. 4f. 5f. , 1j. 2o. 3b. 4f. 5f. , 1p. 2o. 3b. 4f. 5f. ,  
[2011] 1a. 2u. 3b. 4f. 5f. , 1b. 2u. 3b. 4f. 5f. , 1f. 2u. 3b. 4f. 5f. ,  
[2012] 1h. 2u. 3b. 4f. 5f. , 1j. 2u. 3b. 4f. 5f. , 1p. 2u. 3b. 4f. 5f. ,  
[2013] 1a. 2y. 3b. 4f. 5f. , 1b. 2y. 3b. 4f. 5f. , 1f. 2y. 3b. 4f. 5f. ,  
[2014] 1h. 2y. 3b. 4f. 5f. , 1j. 2y. 3b. 4f. 5f. , 1p. 2y. 3b. 4f. 5f. ,  
[2015] 1a. 2a. 3e. 4f. 5f. , 1b. 2a. 3e. 4f. 5f. , 1f. 2a. 3e. 4f. 5f. ,  
[2016] 1h. 2a. 3e. 4f. 5f. , 1j. 2a. 3e. 4f. 5f. , 1p. 2a. 3e. 4f. 5f. ,  
[2017] 1a. 2b. 3e. 4f. 5f. , 1b. 2b. 3e. 4f. 5f. , 1f. 2b. 3e. 4f. 5f. ,  
[2018] 1h. 2b. 3e. 4f. 5f. , 1j. 2b. 3e. 4f. 5f. , 1p. 2b. 3e. 4f. 5f. ,  
[2019] 1a. 2e. 3e. 4f. 5f. , 1b. 2e. 3e. 4f. 5f. , 1f. 2e. 3e. 4f. 5f. ,  
[2020] 1h. 2e. 3e. 4f. 5f. , 1j. 2e. 3e. 4f. 5f. , 1p. 2e. 3e. 4f. 5f. ,  
[2021] 1a. 2f. 3e. 4f. 5f. , 1b. 2f. 3e. 4f. 5f. , 1f. 2f. 3e. 4f. 5f. ,  
[2022] 1h. 2f. 3e. 4f. 5f. , 1j. 2f. 3e. 4f. 5f. , 1p. 2f. 3e. 4f. 5f. ,  
[2023] 1a. 2i. 3e. 4f. 5f. , 1b. 2i. 3e. 4f. 5f. , 1f. 2i. 3e. 4f. 5f. ,  
[2024] 1h. 2i. 3e. 4f. 5f. , 1j. 2i. 3e. 4f. 5f. , 1p. 2i. 3e. 4f. 5f. ,  
[2025] 1a. 2m. 3e. 4f. 5f. , 1b. 2m. 3e. 4f. 5f. , 1f. 2m. 3e. 4f. 5f. ,  
[2026] 1h. 2m. 3e. 4f. 5f. , 1j. 2m. 3e. 4f. 5f. , 1p. 2m. 3e. 4f. 5f. ,



- [2027] 1a. 2o. 3e. 4f. 5f. , 1b. 2o. 3e. 4f. 5f. , 1f. 2o. 3e. 4f. 5f. ,  
[2028] 1h. 2o. 3e. 4f. 5f. , 1j. 2o. 3e. 4f. 5f. , 1p. 2o. 3e. 4f. 5f. ,  
[2029] 1a. 2u. 3e. 4f. 5f. , 1b. 2u. 3e. 4f. 5f. , 1f. 2u. 3e. 4f. 5f. ,  
[2030] 1h. 2u. 3e. 4f. 5f. , 1j. 2u. 3e. 4f. 5f. , 1p. 2u. 3e. 4f. 5f. ,  
[2031] 1a. 2y. 3e. 4f. 5f. , 1b. 2y. 3e. 4f. 5f. , 1f. 2y. 3e. 4f. 5f. ,  
[2032] 1h. 2y. 3e. 4f. 5f. , 1j. 2y. 3e. 4f. 5f. , 1p. 2y. 3e. 4f. 5f. ,  
[2033] 1a. 2a. 3g. 4f. 5f. , 1b. 2a. 3g. 4f. 5f. , 1f. 2a. 3g. 4f. 5f. ,  
[2034] 1h. 2a. 3g. 4f. 5f. , 1j. 2a. 3g. 4f. 5f. , 1p. 2a. 3g. 4f. 5f. ,  
[2035] 1a. 2b. 3g. 4f. 5f. , 1b. 2b. 3g. 4f. 5f. , 1f. 2b. 3g. 4f. 5f. ,  
[2036] 1h. 2b. 3g. 4f. 5f. , 1j. 2b. 3g. 4f. 5f. , 1p. 2b. 3g. 4f. 5f. ,  
[2037] 1a. 2e. 3g. 4f. 5f. , 1b. 2e. 3g. 4f. 5f. , 1f. 2e. 3g. 4f. 5f. ,  
[2038] 1h. 2e. 3g. 4f. 5f. , 1j. 2e. 3g. 4f. 5f. , 1p. 2e. 3g. 4f. 5f. ,  
[2039] 1a. 2f. 3g. 4f. 5f. , 1b. 2f. 3g. 4f. 5f. , 1f. 2f. 3g. 4f. 5f. ,  
[2040] 1h. 2f. 3g. 4f. 5f. , 1j. 2f. 3g. 4f. 5f. , 1p. 2f. 3g. 4f. 5f. ,  
[2041] 1a. 2i. 3g. 4f. 5f. , 1b. 2i. 3g. 4f. 5f. , 1f. 2i. 3g. 4f. 5f. ,  
[2042] 1h. 2i. 3g. 4f. 5f. , 1j. 2i. 3g. 4f. 5f. , 1p. 2i. 3g. 4f. 5f. ,  
[2043] 1a. 2m. 3g. 4f. 5f. , 1b. 2m. 3g. 4f. 5f. , 1f. 2m. 3g. 4f. 5f. ,  
[2044] 1h. 2m. 3g. 4f. 5f. , 1j. 2m. 3g. 4f. 5f. , 1p. 2m. 3g. 4f. 5f. ,  
[2045] 1a. 2o. 3g. 4f. 5f. , 1b. 2o. 3g. 4f. 5f. , 1f. 2o. 3g. 4f. 5f. ,  
[2046] 1h. 2o. 3g. 4f. 5f. , 1j. 2o. 3g. 4f. 5f. , 1p. 2o. 3g. 4f. 5f. ,  
[2047] 1a. 2u. 3g. 4f. 5f. , 1b. 2u. 3g. 4f. 5f. , 1f. 2u. 3g. 4f. 5f. ,  
[2048] 1h. 2u. 3g. 4f. 5f. , 1j. 2u. 3g. 4f. 5f. , 1p. 2u. 3g. 4f. 5f. ,  
[2049] 1a. 2y. 3g. 4f. 5f. , 1b. 2y. 3g. 4f. 5f. , 1f. 2y. 3g. 4f. 5f. ,  
[2050] 1h. 2y. 3g. 4f. 5f. , 1j. 2y. 3g. 4f. 5f. , 1p. 2y. 3g. 4f. 5f. ,  
[2051] 1a. 2a. 3a. 4g. 5f. , 1b. 2a. 3a. 4g. 5f. , 1f. 2a. 3a. 4g. 5f. ,  
[2052] 1h. 2a. 3a. 4g. 5f. , 1j. 2a. 3a. 4g. 5f. , 1p. 2a. 3a. 4g. 5f. ,  
[2053] 1a. 2b. 3a. 4g. 5f. , 1b. 2b. 3a. 4g. 5f. , 1f. 2b. 3a. 4g. 5f. ,  
[2054] 1h. 2b. 3a. 4g. 5f. , 1j. 2b. 3a. 4g. 5f. , 1p. 2b. 3a. 4g. 5f. ,  
[2055] 1a. 2e. 3a. 4g. 5f. , 1b. 2e. 3a. 4g. 5f. , 1f. 2e. 3a. 4g. 5f. ,  
[2056] 1h. 2e. 3a. 4g. 5f. , 1j. 2e. 3a. 4g. 5f. , 1p. 2e. 3a. 4g. 5f. ,  
[2057] 1a. 2f. 3a. 4g. 5f. , 1b. 2f. 3a. 4g. 5f. , 1f. 2f. 3a. 4g. 5f. ,  
[2058] 1h. 2f. 3a. 4g. 5f. , 1j. 2f. 3a. 4g. 5f. , 1p. 2f. 3a. 4g. 5f. ,  
[2059] 1a. 2i. 3a. 4g. 5f. , 1b. 2i. 3a. 4g. 5f. , 1f. 2i. 3a. 4g. 5f. ,  
[2060] 1h. 2i. 3a. 4g. 5f. , 1j. 2i. 3a. 4g. 5f. , 1p. 2i. 3a. 4g. 5f. ,  
[2061] 1a. 2m. 3a. 4g. 5f. , 1b. 2m. 3a. 4g. 5f. , 1f. 2m. 3a. 4g. 5f. ,  
[2062] 1h. 2m. 3a. 4g. 5f. , 1j. 2m. 3a. 4g. 5f. , 1p. 2m. 3a. 4g. 5f. ,  
[2063] 1a. 2o. 3a. 4g. 5f. , 1b. 2o. 3a. 4g. 5f. , 1f. 2o. 3a. 4g. 5f. ,  
[2064] 1h. 2o. 3a. 4g. 5f. , 1j. 2o. 3a. 4g. 5f. , 1p. 2o. 3a. 4g. 5f. ,  
[2065] 1a. 2u. 3a. 4g. 5f. , 1b. 2u. 3a. 4g. 5f. , 1f. 2u. 3a. 4g. 5f. ,

- [2066] 1h. 2u. 3a. 4g. 5f. , 1j. 2u. 3a. 4g. 5f. , 1p. 2u. 3a. 4g. 5f. ,  
[2067] 1a. 2y. 3a. 4g. 5f. , 1b. 2y. 3a. 4g. 5f. , 1f. 2y. 3a. 4g. 5f. ,  
[2068] 1h. 2y. 3a. 4g. 5f. , 1j. 2y. 3a. 4g. 5f. , 1p. 2y. 3a. 4g. 5f. ,  
[2069] 1a. 2a. 3b. 4g. 5f. , 1b. 2a. 3b. 4g. 5f. , 1f. 2a. 3b. 4g. 5f. ,  
[2070] 1h. 2a. 3b. 4g. 5f. , 1j. 2a. 3b. 4g. 5f. , 1p. 2a. 3b. 4g. 5f. ,  
[2071] 1a. 2b. 3b. 4g. 5f. , 1b. 2b. 3b. 4g. 5f. , 1f. 2b. 3b. 4g. 5f. ,  
[2072] 1h. 2b. 3b. 4g. 5f. , 1j. 2b. 3b. 4g. 5f. , 1p. 2b. 3b. 4g. 5f. ,  
[2073] 1a. 2e. 3b. 4g. 5f. , 1b. 2e. 3b. 4g. 5f. , 1f. 2e. 3b. 4g. 5f. ,  
[2074] 1h. 2e. 3b. 4g. 5f. , 1j. 2e. 3b. 4g. 5f. , 1p. 2e. 3b. 4g. 5f. ,  
[2075] 1a. 2f. 3b. 4g. 5f. , 1b. 2f. 3b. 4g. 5f. , 1f. 2f. 3b. 4g. 5f. ,  
[2076] 1h. 2f. 3b. 4g. 5f. , 1j. 2f. 3b. 4g. 5f. , 1p. 2f. 3b. 4g. 5f. ,  
[2077] 1a. 2i. 3b. 4g. 5f. , 1b. 2i. 3b. 4g. 5f. , 1f. 2i. 3b. 4g. 5f. ,  
[2078] 1h. 2i. 3b. 4g. 5f. , 1j. 2i. 3b. 4g. 5f. , 1p. 2i. 3b. 4g. 5f. ,  
[2079] 1a. 2m. 3b. 4g. 5f. , 1b. 2m. 3b. 4g. 5f. , 1f. 2m. 3b. 4g. 5f. ,  
[2080] 1h. 2m. 3b. 4g. 5f. , 1j. 2m. 3b. 4g. 5f. , 1p. 2m. 3b. 4g. 5f. ,  
[2081] 1a. 2o. 3b. 4g. 5f. , 1b. 2o. 3b. 4g. 5f. , 1f. 2o. 3b. 4g. 5f. ,  
[2082] 1h. 2o. 3b. 4g. 5f. , 1j. 2o. 3b. 4g. 5f. , 1p. 2o. 3b. 4g. 5f. ,  
[2083] 1a. 2u. 3b. 4g. 5f. , 1b. 2u. 3b. 4g. 5f. , 1f. 2u. 3b. 4g. 5f. ,  
[2084] 1h. 2u. 3b. 4g. 5f. , 1j. 2u. 3b. 4g. 5f. , 1p. 2u. 3b. 4g. 5f. ,  
[2085] 1a. 2y. 3b. 4g. 5f. , 1b. 2y. 3b. 4g. 5f. , 1f. 2y. 3b. 4g. 5f. ,  
[2086] 1h. 2y. 3b. 4g. 5f. , 1j. 2y. 3b. 4g. 5f. , 1p. 2y. 3b. 4g. 5f. ,  
[2087] 1a. 2a. 3e. 4g. 5f. , 1b. 2a. 3e. 4g. 5f. , 1f. 2a. 3e. 4g. 5f. ,  
[2088] 1h. 2a. 3e. 4g. 5f. , 1j. 2a. 3e. 4g. 5f. , 1p. 2a. 3e. 4g. 5f. ,  
[2089] 1a. 2b. 3e. 4g. 5f. , 1b. 2b. 3e. 4g. 5f. , 1f. 2b. 3e. 4g. 5f. ,  
[2090] 1h. 2b. 3e. 4g. 5f. , 1j. 2b. 3e. 4g. 5f. , 1p. 2b. 3e. 4g. 5f. ,  
[2091] 1a. 2e. 3e. 4g. 5f. , 1b. 2e. 3e. 4g. 5f. , 1f. 2e. 3e. 4g. 5f. ,  
[2092] 1h. 2e. 3e. 4g. 5f. , 1j. 2e. 3e. 4g. 5f. , 1p. 2e. 3e. 4g. 5f. ,  
[2093] 1a. 2f. 3e. 4g. 5f. , 1b. 2f. 3e. 4g. 5f. , 1f. 2f. 3e. 4g. 5f. ,  
[2094] 1h. 2f. 3e. 4g. 5f. , 1j. 2f. 3e. 4g. 5f. , 1p. 2f. 3e. 4g. 5f. ,  
[2095] 1a. 2i. 3e. 4g. 5f. , 1b. 2i. 3e. 4g. 5f. , 1f. 2i. 3e. 4g. 5f. ,  
[2096] 1h. 2i. 3e. 4g. 5f. , 1j. 2i. 3e. 4g. 5f. , 1p. 2i. 3e. 4g. 5f. ,  
[2097] 1a. 2m. 3e. 4g. 5f. , 1b. 2m. 3e. 4g. 5f. , 1f. 2m. 3e. 4g. 5f. ,  
[2098] 1h. 2m. 3e. 4g. 5f. , 1j. 2m. 3e. 4g. 5f. , 1p. 2m. 3e. 4g. 5f. ,  
[2099] 1a. 2o. 3e. 4g. 5f. , 1b. 2o. 3e. 4g. 5f. , 1f. 2o. 3e. 4g. 5f. ,  
[2100] 1h. 2o. 3e. 4g. 5f. , 1j. 2o. 3e. 4g. 5f. , 1p. 2o. 3e. 4g. 5f. ,  
[2101] 1a. 2u. 3e. 4g. 5f. , 1b. 2u. 3e. 4g. 5f. , 1f. 2u. 3e. 4g. 5f. ,  
[2102] 1h. 2u. 3e. 4g. 5f. , 1j. 2u. 3e. 4g. 5f. , 1p. 2u. 3e. 4g. 5f. ,  
[2103] 1a. 2y. 3e. 4g. 5f. , 1b. 2y. 3e. 4g. 5f. , 1f. 2y. 3e. 4g. 5f. ,  
[2104] 1h. 2y. 3e. 4g. 5f. , 1j. 2y. 3e. 4g. 5f. , 1p. 2y. 3e. 4g. 5f. ,

- [2105] 1a. 2a. 3g. 4g. 5f. , 1b. 2a. 3g. 4g. 5f. , 1f. 2a. 3g. 4g. 5f. ,  
[2106] 1h. 2a. 3g. 4g. 5f. , 1j. 2a. 3g. 4g. 5f. , 1p. 2a. 3g. 4g. 5f. ,  
[2107] 1a. 2b. 3g. 4g. 5f. , 1b. 2b. 3g. 4g. 5f. , 1f. 2b. 3g. 4g. 5f. ,  
[2108] 1h. 2b. 3g. 4g. 5f. , 1j. 2b. 3g. 4g. 5f. , 1p. 2b. 3g. 4g. 5f. ,  
[2109] 1a. 2e. 3g. 4g. 5f. , 1b. 2e. 3g. 4g. 5f. , 1f. 2e. 3g. 4g. 5f. ,  
[2110] 1h. 2e. 3g. 4g. 5f. , 1j. 2e. 3g. 4g. 5f. , 1p. 2e. 3g. 4g. 5f. ,  
[2111] 1a. 2f. 3g. 4g. 5f. , 1b. 2f. 3g. 4g. 5f. , 1f. 2f. 3g. 4g. 5f. ,  
[2112] 1h. 2f. 3g. 4g. 5f. , 1j. 2f. 3g. 4g. 5f. , 1p. 2f. 3g. 4g. 5f. ,  
[2113] 1a. 2i. 3g. 4g. 5f. , 1b. 2i. 3g. 4g. 5f. , 1f. 2i. 3g. 4g. 5f. ,  
[2114] 1h. 2i. 3g. 4g. 5f. , 1j. 2i. 3g. 4g. 5f. , 1p. 2i. 3g. 4g. 5f. ,  
[2115] 1a. 2m. 3g. 4g. 5f. , 1b. 2m. 3g. 4g. 5f. , 1f. 2m. 3g. 4g. 5f. ,  
[2116] 1h. 2m. 3g. 4g. 5f. , 1j. 2m. 3g. 4g. 5f. , 1p. 2m. 3g. 4g. 5f. ,  
[2117] 1a. 2o. 3g. 4g. 5f. , 1b. 2o. 3g. 4g. 5f. , 1f. 2o. 3g. 4g. 5f. ,  
[2118] 1h. 2o. 3g. 4g. 5f. , 1j. 2o. 3g. 4g. 5f. , 1p. 2o. 3g. 4g. 5f. ,  
[2119] 1a. 2u. 3g. 4g. 5f. , 1b. 2u. 3g. 4g. 5f. , 1f. 2u. 3g. 4g. 5f. ,  
[2120] 1h. 2u. 3g. 4g. 5f. , 1j. 2u. 3g. 4g. 5f. , 1p. 2u. 3g. 4g. 5f. ,  
[2121] 1a. 2y. 3g. 4g. 5f. , 1b. 2y. 3g. 4g. 5f. , 1f. 2y. 3g. 4g. 5f. ,  
[2122] 1h. 2y. 3g. 4g. 5f. , 1j. 2y. 3g. 4g. 5f. , 1p. 2y. 3g. 4g. 5f. ,  
[2123] 1a. 2a. 3a. 4h. 5f. , 1b. 2a. 3a. 4h. 5f. , 1f. 2a. 3a. 4h. 5f. ,  
[2124] 1h. 2a. 3a. 4h. 5f. , 1j. 2a. 3a. 4h. 5f. , 1p. 2a. 3a. 4h. 5f. ,  
[2125] 1a. 2b. 3a. 4h. 5f. , 1b. 2b. 3a. 4h. 5f. , 1f. 2b. 3a. 4h. 5f. ,  
[2126] 1h. 2b. 3a. 4h. 5f. , 1j. 2b. 3a. 4h. 5f. , 1p. 2b. 3a. 4h. 5f. ,  
[2127] 1a. 2e. 3a. 4h. 5f. , 1b. 2e. 3a. 4h. 5f. , 1f. 2e. 3a. 4h. 5f. ,  
[2128] 1h. 2e. 3a. 4h. 5f. , 1j. 2e. 3a. 4h. 5f. , 1p. 2e. 3a. 4h. 5f. ,  
[2129] 1a. 2f. 3a. 4h. 5f. , 1b. 2f. 3a. 4h. 5f. , 1f. 2f. 3a. 4h. 5f. ,  
[2130] 1h. 2f. 3a. 4h. 5f. , 1j. 2f. 3a. 4h. 5f. , 1p. 2f. 3a. 4h. 5f. ,  
[2131] 1a. 2i. 3a. 4h. 5f. , 1b. 2i. 3a. 4h. 5f. , 1f. 2i. 3a. 4h. 5f. ,  
[2132] 1h. 2i. 3a. 4h. 5f. , 1j. 2i. 3a. 4h. 5f. , 1p. 2i. 3a. 4h. 5f. ,  
[2133] 1a. 2m. 3a. 4h. 5f. , 1b. 2m. 3a. 4h. 5f. , 1f. 2m. 3a. 4h. 5f. ,  
[2134] 1h. 2m. 3a. 4h. 5f. , 1j. 2m. 3a. 4h. 5f. , 1p. 2m. 3a. 4h. 5f. ,  
[2135] 1a. 2o. 3a. 4h. 5f. , 1b. 2o. 3a. 4h. 5f. , 1f. 2o. 3a. 4h. 5f. ,  
[2136] 1h. 2o. 3a. 4h. 5f. , 1j. 2o. 3a. 4h. 5f. , 1p. 2o. 3a. 4h. 5f. ,  
[2137] 1a. 2u. 3a. 4h. 5f. , 1b. 2u. 3a. 4h. 5f. , 1f. 2u. 3a. 4h. 5f. ,  
[2138] 1h. 2u. 3a. 4h. 5f. , 1j. 2u. 3a. 4h. 5f. , 1p. 2u. 3a. 4h. 5f. ,  
[2139] 1a. 2y. 3a. 4h. 5f. , 1b. 2y. 3a. 4h. 5f. , 1f. 2y. 3a. 4h. 5f. ,  
[2140] 1h. 2y. 3a. 4h. 5f. , 1j. 2y. 3a. 4h. 5f. , 1p. 2y. 3a. 4h. 5f. ,  
[2141] 1a. 2a. 3b. 4h. 5f. , 1b. 2a. 3b. 4h. 5f. , 1f. 2a. 3b. 4h. 5f. ,  
[2142] 1h. 2a. 3b. 4h. 5f. , 1j. 2a. 3b. 4h. 5f. , 1p. 2a. 3b. 4h. 5f. ,  
[2143] 1a. 2b. 3b. 4h. 5f. , 1b. 2b. 3b. 4h. 5f. , 1f. 2b. 3b. 4h. 5f. ,

- [2144] 1h. 2b. 3b. 4h. 5f. , 1j. 2b. 3b. 4h. 5f. , 1p. 2b. 3b. 4h. 5f. ,  
[2145] 1a. 2e. 3b. 4h. 5f. , 1b. 2e. 3b. 4h. 5f. , 1f. 2e. 3b. 4h. 5f. ,  
[2146] 1h. 2e. 3b. 4h. 5f. , 1j. 2e. 3b. 4h. 5f. , 1p. 2e. 3b. 4h. 5f. ,  
[2147] 1a. 2f. 3b. 4h. 5f. , 1b. 2f. 3b. 4h. 5f. , 1f. 2f. 3b. 4h. 5f. ,  
[2148] 1h. 2f. 3b. 4h. 5f. , 1j. 2f. 3b. 4h. 5f. , 1p. 2f. 3b. 4h. 5f. ,  
[2149] 1a. 2i. 3b. 4h. 5f. , 1b. 2i. 3b. 4h. 5f. , 1f. 2i. 3b. 4h. 5f. ,  
[2150] 1h. 2i. 3b. 4h. 5f. , 1j. 2i. 3b. 4h. 5f. , 1p. 2i. 3b. 4h. 5f. ,  
[2151] 1a. 2m. 3b. 4h. 5f. , 1b. 2m. 3b. 4h. 5f. , 1f. 2m. 3b. 4h. 5f. ,  
[2152] 1h. 2m. 3b. 4h. 5f. , 1j. 2m. 3b. 4h. 5f. , 1p. 2m. 3b. 4h. 5f. ,  
[2153] 1a. 2o. 3b. 4h. 5f. , 1b. 2o. 3b. 4h. 5f. , 1f. 2o. 3b. 4h. 5f. ,  
[2154] 1h. 2o. 3b. 4h. 5f. , 1j. 2o. 3b. 4h. 5f. , 1p. 2o. 3b. 4h. 5f. ,  
[2155] 1a. 2u. 3b. 4h. 5f. , 1b. 2u. 3b. 4h. 5f. , 1f. 2u. 3b. 4h. 5f. ,  
[2156] 1h. 2u. 3b. 4h. 5f. , 1j. 2u. 3b. 4h. 5f. , 1p. 2u. 3b. 4h. 5f. ,  
[2157] 1a. 2y. 3b. 4h. 5f. , 1b. 2y. 3b. 4h. 5f. , 1f. 2y. 3b. 4h. 5f. ,  
[2158] 1h. 2y. 3b. 4h. 5f. , 1j. 2y. 3b. 4h. 5f. , 1p. 2y. 3b. 4h. 5f. ,  
[2159] 1a. 2a. 3e. 4h. 5f. , 1b. 2a. 3e. 4h. 5f. , 1f. 2a. 3e. 4h. 5f. ,  
[2160] 1h. 2a. 3e. 4h. 5f. , 1j. 2a. 3e. 4h. 5f. , 1p. 2a. 3e. 4h. 5f. ,  
[2161] 1a. 2b. 3e. 4h. 5f. , 1b. 2b. 3e. 4h. 5f. , 1f. 2b. 3e. 4h. 5f. ,  
[2162] 1h. 2b. 3e. 4h. 5f. , 1j. 2b. 3e. 4h. 5f. , 1p. 2b. 3e. 4h. 5f. ,  
[2163] 1a. 2e. 3e. 4h. 5f. , 1b. 2e. 3e. 4h. 5f. , 1f. 2e. 3e. 4h. 5f. ,  
[2164] 1h. 2e. 3e. 4h. 5f. , 1j. 2e. 3e. 4h. 5f. , 1p. 2e. 3e. 4h. 5f. ,  
[2165] 1a. 2f. 3e. 4h. 5f. , 1b. 2f. 3e. 4h. 5f. , 1f. 2f. 3e. 4h. 5f. ,  
[2166] 1h. 2f. 3e. 4h. 5f. , 1j. 2f. 3e. 4h. 5f. , 1p. 2f. 3e. 4h. 5f. ,  
[2167] 1a. 2i. 3e. 4h. 5f. , 1b. 2i. 3e. 4h. 5f. , 1f. 2i. 3e. 4h. 5f. ,  
[2168] 1h. 2i. 3e. 4h. 5f. , 1j. 2i. 3e. 4h. 5f. , 1p. 2i. 3e. 4h. 5f. ,  
[2169] 1a. 2m. 3e. 4h. 5f. , 1b. 2m. 3e. 4h. 5f. , 1f. 2m. 3e. 4h. 5f. ,  
[2170] 1h. 2m. 3e. 4h. 5f. , 1j. 2m. 3e. 4h. 5f. , 1p. 2m. 3e. 4h. 5f. ,  
[2171] 1a. 2o. 3e. 4h. 5f. , 1b. 2o. 3e. 4h. 5f. , 1f. 2o. 3e. 4h. 5f. ,  
[2172] 1h. 2o. 3e. 4h. 5f. , 1j. 2o. 3e. 4h. 5f. , 1p. 2o. 3e. 4h. 5f. ,  
[2173] 1a. 2u. 3e. 4h. 5f. , 1b. 2u. 3e. 4h. 5f. , 1f. 2u. 3e. 4h. 5f. ,  
[2174] 1h. 2u. 3e. 4h. 5f. , 1j. 2u. 3e. 4h. 5f. , 1p. 2u. 3e. 4h. 5f. ,  
[2175] 1a. 2y. 3e. 4h. 5f. , 1b. 2y. 3e. 4h. 5f. , 1f. 2y. 3e. 4h. 5f. ,  
[2176] 1h. 2y. 3e. 4h. 5f. , 1j. 2y. 3e. 4h. 5f. , 1p. 2y. 3e. 4h. 5f. ,  
[2177] 1a. 2a. 3g. 4h. 5f. , 1b. 2a. 3g. 4h. 5f. , 1f. 2a. 3g. 4h. 5f. ,  
[2178] 1h. 2a. 3g. 4h. 5f. , 1j. 2a. 3g. 4h. 5f. , 1p. 2a. 3g. 4h. 5f. ,  
[2179] 1a. 2b. 3g. 4h. 5f. , 1b. 2b. 3g. 4h. 5f. , 1f. 2b. 3g. 4h. 5f. ,  
[2180] 1h. 2b. 3g. 4h. 5f. , 1j. 2b. 3g. 4h. 5f. , 1p. 2b. 3g. 4h. 5f. ,  
[2181] 1a. 2e. 3g. 4h. 5f. , 1b. 2e. 3g. 4h. 5f. , 1f. 2e. 3g. 4h. 5f. ,  
[2182] 1h. 2e. 3g. 4h. 5f. , 1j. 2e. 3g. 4h. 5f. , 1p. 2e. 3g. 4h. 5f. ,

- [2183] 1a. 2f. 3g. 4h. 5f. , 1b. 2f. 3g. 4h. 5f. , 1f. 2f. 3g. 4h. 5f. ,  
[2184] 1h. 2f. 3g. 4h. 5f. , 1j. 2f. 3g. 4h. 5f. , 1p. 2f. 3g. 4h. 5f. ,  
[2185] 1a. 2i. 3g. 4h. 5f. , 1b. 2i. 3g. 4h. 5f. , 1f. 2i. 3g. 4h. 5f. ,  
[2186] 1h. 2i. 3g. 4h. 5f. , 1j. 2i. 3g. 4h. 5f. , 1p. 2i. 3g. 4h. 5f. ,  
[2187] 1a. 2m. 3g. 4h. 5f. , 1b. 2m. 3g. 4h. 5f. , 1f. 2m. 3g. 4h. 5f. ,  
[2188] 1h. 2m. 3g. 4h. 5f. , 1j. 2m. 3g. 4h. 5f. , 1p. 2m. 3g. 4h. 5f. ,  
[2189] 1a. 2o. 3g. 4h. 5f. , 1b. 2o. 3g. 4h. 5f. , 1f. 2o. 3g. 4h. 5f. ,  
[2190] 1h. 2o. 3g. 4h. 5f. , 1j. 2o. 3g. 4h. 5f. , 1p. 2o. 3g. 4h. 5f. ,  
[2191] 1a. 2u. 3g. 4h. 5f. , 1b. 2u. 3g. 4h. 5f. , 1f. 2u. 3g. 4h. 5f. ,  
[2192] 1h. 2u. 3g. 4h. 5f. , 1j. 2u. 3g. 4h. 5f. , 1p. 2u. 3g. 4h. 5f. ,  
[2193] 1a. 2y. 3g. 4h. 5f. , 1b. 2y. 3g. 4h. 5f. , 1f. 2y. 3g. 4h. 5f. ,  
[2194] 1h. 2y. 3g. 4h. 5f. , 1j. 2y. 3g. 4h. 5f. , 1p. 2y. 3g. 4h. 5f. ,  
[2195] 1a. 2a. 3a. 4i. 5f. , 1b. 2a. 3a. 4i. 5f. , 1f. 2a. 3a. 4i. 5f. ,  
[2196] 1h. 2a. 3a. 4i. 5f. , 1j. 2a. 3a. 4i. 5f. , 1p. 2a. 3a. 4i. 5f. ,  
[2197] 1a. 2b. 3a. 4i. 5f. , 1b. 2b. 3a. 4i. 5f. , 1f. 2b. 3a. 4i. 5f. ,  
[2198] 1h. 2b. 3a. 4i. 5f. , 1j. 2b. 3a. 4i. 5f. , 1p. 2b. 3a. 4i. 5f. ,  
[2199] 1a. 2e. 3a. 4i. 5f. , 1b. 2e. 3a. 4i. 5f. , 1f. 2e. 3a. 4i. 5f. ,  
[2200] 1h. 2e. 3a. 4i. 5f. , 1j. 2e. 3a. 4i. 5f. , 1p. 2e. 3a. 4i. 5f. ,  
[2201] 1a. 2f. 3a. 4i. 5f. , 1b. 2f. 3a. 4i. 5f. , 1f. 2f. 3a. 4i. 5f. ,  
[2202] 1h. 2f. 3a. 4i. 5f. , 1j. 2f. 3a. 4i. 5f. , 1p. 2f. 3a. 4i. 5f. ,  
[2203] 1a. 2i. 3a. 4i. 5f. , 1b. 2i. 3a. 4i. 5f. , 1f. 2i. 3a. 4i. 5f. ,  
[2204] 1h. 2i. 3a. 4i. 5f. , 1j. 2i. 3a. 4i. 5f. , 1p. 2i. 3a. 4i. 5f. ,  
[2205] 1a. 2m. 3a. 4i. 5f. , 1b. 2m. 3a. 4i. 5f. , 1f. 2m. 3a. 4i. 5f. ,  
[2206] 1h. 2m. 3a. 4i. 5f. , 1j. 2m. 3a. 4i. 5f. , 1p. 2m. 3a. 4i. 5f. ,  
[2207] 1a. 2o. 3a. 4i. 5f. , 1b. 2o. 3a. 4i. 5f. , 1f. 2o. 3a. 4i. 5f. ,  
[2208] 1h. 2o. 3a. 4i. 5f. , 1j. 2o. 3a. 4i. 5f. , 1p. 2o. 3a. 4i. 5f. ,  
[2209] 1a. 2u. 3a. 4i. 5f. , 1b. 2u. 3a. 4i. 5f. , 1f. 2u. 3a. 4i. 5f. ,  
[2210] 1h. 2u. 3a. 4i. 5f. , 1j. 2u. 3a. 4i. 5f. , 1p. 2u. 3a. 4i. 5f. ,  
[2211] 1a. 2y. 3a. 4i. 5f. , 1b. 2y. 3a. 4i. 5f. , 1f. 2y. 3a. 4i. 5f. ,  
[2212] 1h. 2y. 3a. 4i. 5f. , 1j. 2y. 3a. 4i. 5f. , 1p. 2y. 3a. 4i. 5f. ,  
[2213] 1a. 2a. 3b. 4i. 5f. , 1b. 2a. 3b. 4i. 5f. , 1f. 2a. 3b. 4i. 5f. ,  
[2214] 1h. 2a. 3b. 4i. 5f. , 1j. 2a. 3b. 4i. 5f. , 1p. 2a. 3b. 4i. 5f. ,  
[2215] 1a. 2b. 3b. 4i. 5f. , 1b. 2b. 3b. 4i. 5f. , 1f. 2b. 3b. 4i. 5f. ,  
[2216] 1h. 2b. 3b. 4i. 5f. , 1j. 2b. 3b. 4i. 5f. , 1p. 2b. 3b. 4i. 5f. ,  
[2217] 1a. 2e. 3b. 4i. 5f. , 1b. 2e. 3b. 4i. 5f. , 1f. 2e. 3b. 4i. 5f. ,  
[2218] 1h. 2e. 3b. 4i. 5f. , 1j. 2e. 3b. 4i. 5f. , 1p. 2e. 3b. 4i. 5f. ,  
[2219] 1a. 2f. 3b. 4i. 5f. , 1b. 2f. 3b. 4i. 5f. , 1f. 2f. 3b. 4i. 5f. ,  
[2220] 1h. 2f. 3b. 4i. 5f. , 1j. 2f. 3b. 4i. 5f. , 1p. 2f. 3b. 4i. 5f. ,  
[2221] 1a. 2i. 3b. 4i. 5f. , 1b. 2i. 3b. 4i. 5f. , 1f. 2i. 3b. 4i. 5f. ,

- [2222] 1h. 2i. 3b. 4i. 5f. , 1j. 2i. 3b. 4i. 5f. , 1p. 2i. 3b. 4i. 5f. ,  
[2223] 1a. 2m. 3b. 4i. 5f. , 1b. 2m. 3b. 4i. 5f. , 1f. 2m. 3b. 4i. 5f. ,  
[2224] 1h. 2m. 3b. 4i. 5f. , 1j. 2m. 3b. 4i. 5f. , 1p. 2m. 3b. 4i. 5f. ,  
[2225] 1a. 2o. 3b. 4i. 5f. , 1b. 2o. 3b. 4i. 5f. , 1f. 2o. 3b. 4i. 5f. ,  
[2226] 1h. 2o. 3b. 4i. 5f. , 1j. 2o. 3b. 4i. 5f. , 1p. 2o. 3b. 4i. 5f. ,  
[2227] 1a. 2u. 3b. 4i. 5f. , 1b. 2u. 3b. 4i. 5f. , 1f. 2u. 3b. 4i. 5f. ,  
[2228] 1h. 2u. 3b. 4i. 5f. , 1j. 2u. 3b. 4i. 5f. , 1p. 2u. 3b. 4i. 5f. ,  
[2229] 1a. 2y. 3b. 4i. 5f. , 1b. 2y. 3b. 4i. 5f. , 1f. 2y. 3b. 4i. 5f. ,  
[2230] 1h. 2y. 3b. 4i. 5f. , 1j. 2y. 3b. 4i. 5f. , 1p. 2y. 3b. 4i. 5f. ,  
[2231] 1a. 2a. 3e. 4i. 5f. , 1b. 2a. 3e. 4i. 5f. , 1f. 2a. 3e. 4i. 5f. ,  
[2232] 1h. 2a. 3e. 4i. 5f. , 1j. 2a. 3e. 4i. 5f. , 1p. 2a. 3e. 4i. 5f. ,  
[2233] 1a. 2b. 3e. 4i. 5f. , 1b. 2b. 3e. 4i. 5f. , 1f. 2b. 3e. 4i. 5f. ,  
[2234] 1h. 2b. 3e. 4i. 5f. , 1j. 2b. 3e. 4i. 5f. , 1p. 2b. 3e. 4i. 5f. ,  
[2235] 1a. 2e. 3e. 4i. 5f. , 1b. 2e. 3e. 4i. 5f. , 1f. 2e. 3e. 4i. 5f. ,  
[2236] 1h. 2e. 3e. 4i. 5f. , 1j. 2e. 3e. 4i. 5f. , 1p. 2e. 3e. 4i. 5f. ,  
[2237] 1a. 2f. 3e. 4i. 5f. , 1b. 2f. 3e. 4i. 5f. , 1f. 2f. 3e. 4i. 5f. ,  
[2238] 1h. 2f. 3e. 4i. 5f. , 1j. 2f. 3e. 4i. 5f. , 1p. 2f. 3e. 4i. 5f. ,  
[2239] 1a. 2i. 3e. 4i. 5f. , 1b. 2i. 3e. 4i. 5f. , 1f. 2i. 3e. 4i. 5f. ,  
[2240] 1h. 2i. 3e. 4i. 5f. , 1j. 2i. 3e. 4i. 5f. , 1p. 2i. 3e. 4i. 5f. ,  
[2241] 1a. 2m. 3e. 4i. 5f. , 1b. 2m. 3e. 4i. 5f. , 1f. 2m. 3e. 4i. 5f. ,  
[2242] 1h. 2m. 3e. 4i. 5f. , 1j. 2m. 3e. 4i. 5f. , 1p. 2m. 3e. 4i. 5f. ,  
[2243] 1a. 2o. 3e. 4i. 5f. , 1b. 2o. 3e. 4i. 5f. , 1f. 2o. 3e. 4i. 5f. ,  
[2244] 1h. 2o. 3e. 4i. 5f. , 1j. 2o. 3e. 4i. 5f. , 1p. 2o. 3e. 4i. 5f. ,  
[2245] 1a. 2u. 3e. 4i. 5f. , 1b. 2u. 3e. 4i. 5f. , 1f. 2u. 3e. 4i. 5f. ,  
[2246] 1h. 2u. 3e. 4i. 5f. , 1j. 2u. 3e. 4i. 5f. , 1p. 2u. 3e. 4i. 5f. ,  
[2247] 1a. 2y. 3e. 4i. 5f. , 1b. 2y. 3e. 4i. 5f. , 1f. 2y. 3e. 4i. 5f. ,  
[2248] 1h. 2y. 3e. 4i. 5f. , 1j. 2y. 3e. 4i. 5f. , 1p. 2y. 3e. 4i. 5f. ,  
[2249] 1a. 2a. 3g. 4i. 5f. , 1b. 2a. 3g. 4i. 5f. , 1f. 2a. 3g. 4i. 5f. ,  
[2250] 1h. 2a. 3g. 4i. 5f. , 1j. 2a. 3g. 4i. 5f. , 1p. 2a. 3g. 4i. 5f. ,  
[2251] 1a. 2b. 3g. 4i. 5f. , 1b. 2b. 3g. 4i. 5f. , 1f. 2b. 3g. 4i. 5f. ,  
[2252] 1h. 2b. 3g. 4i. 5f. , 1j. 2b. 3g. 4i. 5f. , 1p. 2b. 3g. 4i. 5f. ,  
[2253] 1a. 2e. 3g. 4i. 5f. , 1b. 2e. 3g. 4i. 5f. , 1f. 2e. 3g. 4i. 5f. ,  
[2254] 1h. 2e. 3g. 4i. 5f. , 1j. 2e. 3g. 4i. 5f. , 1p. 2e. 3g. 4i. 5f. ,  
[2255] 1a. 2f. 3g. 4i. 5f. , 1b. 2f. 3g. 4i. 5f. , 1f. 2f. 3g. 4i. 5f. ,  
[2256] 1h. 2f. 3g. 4i. 5f. , 1j. 2f. 3g. 4i. 5f. , 1p. 2f. 3g. 4i. 5f. ,  
[2257] 1a. 2i. 3g. 4i. 5f. , 1b. 2i. 3g. 4i. 5f. , 1f. 2i. 3g. 4i. 5f. ,  
[2258] 1h. 2i. 3g. 4i. 5f. , 1j. 2i. 3g. 4i. 5f. , 1p. 2i. 3g. 4i. 5f. ,  
[2259] 1a. 2m. 3g. 4i. 5f. , 1b. 2m. 3g. 4i. 5f. , 1f. 2m. 3g. 4i. 5f. ,  
[2260] 1h. 2m. 3g. 4i. 5f. , 1j. 2m. 3g. 4i. 5f. , 1p. 2m. 3g. 4i. 5f. ,

- [2261] 1a. 2o. 3g. 4i. 5f. , 1b. 2o. 3g. 4i. 5f. , 1f. 2o. 3g. 4i. 5f. ,  
[2262] 1h. 2o. 3g. 4i. 5f. , 1j. 2o. 3g. 4i. 5f. , 1p. 2o. 3g. 4i. 5f. ,  
[2263] 1a. 2u. 3g. 4i. 5f. , 1b. 2u. 3g. 4i. 5f. , 1f. 2u. 3g. 4i. 5f. ,  
[2264] 1h. 2u. 3g. 4i. 5f. , 1j. 2u. 3g. 4i. 5f. , 1p. 2u. 3g. 4i. 5f. ,  
[2265] 1a. 2y. 3g. 4i. 5f. , 1b. 2y. 3g. 4i. 5f. , 1f. 2y. 3g. 4i. 5f. ,  
[2266] 1h. 2y. 3g. 4i. 5f. , 1j. 2y. 3g. 4i. 5f. , 1p. 2y. 3g. 4i. 5f. ,  
[2267] 1a. 2a. 3a. 4a. 5g. , 1b. 2a. 3a. 4a. 5g. , 1f. 2a. 3a. 4a. 5g. ,  
[2268] 1h. 2a. 3a. 4a. 5g. , 1j. 2a. 3a. 4a. 5g. , 1p. 2a. 3a. 4a. 5g. ,  
[2269] 1a. 2b. 3a. 4a. 5g. , 1b. 2b. 3a. 4a. 5g. , 1f. 2b. 3a. 4a. 5g. ,  
[2270] 1h. 2b. 3a. 4a. 5g. , 1j. 2b. 3a. 4a. 5g. , 1p. 2b. 3a. 4a. 5g. ,  
[2271] 1a. 2e. 3a. 4a. 5g. , 1b. 2e. 3a. 4a. 5g. , 1f. 2e. 3a. 4a. 5g. ,  
[2272] 1h. 2e. 3a. 4a. 5g. , 1j. 2e. 3a. 4a. 5g. , 1p. 2e. 3a. 4a. 5g. ,  
[2273] 1a. 2f. 3a. 4a. 5g. , 1b. 2f. 3a. 4a. 5g. , 1f. 2f. 3a. 4a. 5g. ,  
[2274] 1h. 2f. 3a. 4a. 5g. , 1j. 2f. 3a. 4a. 5g. , 1p. 2f. 3a. 4a. 5g. ,  
[2275] 1a. 2i. 3a. 4a. 5g. , 1b. 2i. 3a. 4a. 5g. , 1f. 2i. 3a. 4a. 5g. ,  
[2276] 1h. 2i. 3a. 4a. 5g. , 1j. 2i. 3a. 4a. 5g. , 1p. 2i. 3a. 4a. 5g. ,  
[2277] 1a. 2m. 3a. 4a. 5g. , 1b. 2m. 3a. 4a. 5g. , 1f. 2m. 3a. 4a. 5g. ,  
[2278] 1h. 2m. 3a. 4a. 5g. , 1j. 2m. 3a. 4a. 5g. , 1p. 2m. 3a. 4a. 5g. ,  
[2279] 1a. 2o. 3a. 4a. 5g. , 1b. 2o. 3a. 4a. 5g. , 1f. 2o. 3a. 4a. 5g. ,  
[2280] 1h. 2o. 3a. 4a. 5g. , 1j. 2o. 3a. 4a. 5g. , 1p. 2o. 3a. 4a. 5g. ,  
[2281] 1a. 2u. 3a. 4a. 5g. , 1b. 2u. 3a. 4a. 5g. , 1f. 2u. 3a. 4a. 5g. ,  
[2282] 1h. 2u. 3a. 4a. 5g. , 1j. 2u. 3a. 4a. 5g. , 1p. 2u. 3a. 4a. 5g. ,  
[2283] 1a. 2y. 3a. 4a. 5g. , 1b. 2y. 3a. 4a. 5g. , 1f. 2y. 3a. 4a. 5g. ,  
[2284] 1h. 2y. 3a. 4a. 5g. , 1j. 2y. 3a. 4a. 5g. , 1p. 2y. 3a. 4a. 5g. ,  
[2285] 1a. 2a. 3b. 4a. 5g. , 1b. 2a. 3b. 4a. 5g. , 1f. 2a. 3b. 4a. 5g. ,  
[2286] 1h. 2a. 3b. 4a. 5g. , 1j. 2a. 3b. 4a. 5g. , 1p. 2a. 3b. 4a. 5g. ,  
[2287] 1a. 2b. 3b. 4a. 5g. , 1b. 2b. 3b. 4a. 5g. , 1f. 2b. 3b. 4a. 5g. ,  
[2288] 1h. 2b. 3b. 4a. 5g. , 1j. 2b. 3b. 4a. 5g. , 1p. 2b. 3b. 4a. 5g. ,  
[2289] 1a. 2e. 3b. 4a. 5g. , 1b. 2e. 3b. 4a. 5g. , 1f. 2e. 3b. 4a. 5g. ,  
[2290] 1h. 2e. 3b. 4a. 5g. , 1j. 2e. 3b. 4a. 5g. , 1p. 2e. 3b. 4a. 5g. ,  
[2291] 1a. 2f. 3b. 4a. 5g. , 1b. 2f. 3b. 4a. 5g. , 1f. 2f. 3b. 4a. 5g. ,  
[2292] 1h. 2f. 3b. 4a. 5g. , 1j. 2f. 3b. 4a. 5g. , 1p. 2f. 3b. 4a. 5g. ,  
[2293] 1a. 2i. 3b. 4a. 5g. , 1b. 2i. 3b. 4a. 5g. , 1f. 2i. 3b. 4a. 5g. ,  
[2294] 1h. 2i. 3b. 4a. 5g. , 1j. 2i. 3b. 4a. 5g. , 1p. 2i. 3b. 4a. 5g. ,  
[2295] 1a. 2m. 3b. 4a. 5g. , 1b. 2m. 3b. 4a. 5g. , 1f. 2m. 3b. 4a. 5g. ,  
[2296] 1h. 2m. 3b. 4a. 5g. , 1j. 2m. 3b. 4a. 5g. , 1p. 2m. 3b. 4a. 5g. ,  
[2297] 1a. 2o. 3b. 4a. 5g. , 1b. 2o. 3b. 4a. 5g. , 1f. 2o. 3b. 4a. 5g. ,  
[2298] 1h. 2o. 3b. 4a. 5g. , 1j. 2o. 3b. 4a. 5g. , 1p. 2o. 3b. 4a. 5g. ,  
[2299] 1a. 2u. 3b. 4a. 5g. , 1b. 2u. 3b. 4a. 5g. , 1f. 2u. 3b. 4a. 5g. ,

- [2300] 1h. 2u. 3b. 4a. 5g. , 1j. 2u. 3b. 4a. 5g. , 1p. 2u. 3b. 4a. 5g. ,  
[2301] 1a. 2y. 3b. 4a. 5g. , 1b. 2y. 3b. 4a. 5g. , 1f. 2y. 3b. 4a. 5g. ,  
[2302] 1h. 2y. 3b. 4a. 5g. , 1j. 2y. 3b. 4a. 5g. , 1p. 2y. 3b. 4a. 5g. ,  
[2303] 1a. 2a. 3e. 4a. 5g. , 1b. 2a. 3e. 4a. 5g. , 1f. 2a. 3e. 4a. 5g. ,  
[2304] 1h. 2a. 3e. 4a. 5g. , 1j. 2a. 3e. 4a. 5g. , 1p. 2a. 3e. 4a. 5g. ,  
[2305] 1a. 2b. 3e. 4a. 5g. , 1b. 2b. 3e. 4a. 5g. , 1f. 2b. 3e. 4a. 5g. ,  
[2306] 1h. 2b. 3e. 4a. 5g. , 1j. 2b. 3e. 4a. 5g. , 1p. 2b. 3e. 4a. 5g. ,  
[2307] 1a. 2e. 3e. 4a. 5g. , 1b. 2e. 3e. 4a. 5g. , 1f. 2e. 3e. 4a. 5g. ,  
[2308] 1h. 2e. 3e. 4a. 5g. , 1j. 2e. 3e. 4a. 5g. , 1p. 2e. 3e. 4a. 5g. ,  
[2309] 1a. 2f. 3e. 4a. 5g. , 1b. 2f. 3e. 4a. 5g. , 1f. 2f. 3e. 4a. 5g. ,  
[2310] 1h. 2f. 3e. 4a. 5g. , 1j. 2f. 3e. 4a. 5g. , 1p. 2f. 3e. 4a. 5g. ,  
[2311] 1a. 2i. 3e. 4a. 5g. , 1b. 2i. 3e. 4a. 5g. , 1f. 2i. 3e. 4a. 5g. ,  
[2312] 1h. 2i. 3e. 4a. 5g. , 1j. 2i. 3e. 4a. 5g. , 1p. 2i. 3e. 4a. 5g. ,  
[2313] 1a. 2m. 3e. 4a. 5g. , 1b. 2m. 3e. 4a. 5g. , 1f. 2m. 3e. 4a. 5g. ,  
[2314] 1h. 2m. 3e. 4a. 5g. , 1j. 2m. 3e. 4a. 5g. , 1p. 2m. 3e. 4a. 5g. ,  
[2315] 1a. 2o. 3e. 4a. 5g. , 1b. 2o. 3e. 4a. 5g. , 1f. 2o. 3e. 4a. 5g. ,  
[2316] 1h. 2o. 3e. 4a. 5g. , 1j. 2o. 3e. 4a. 5g. , 1p. 2o. 3e. 4a. 5g. ,  
[2317] 1a. 2u. 3e. 4a. 5g. , 1b. 2u. 3e. 4a. 5g. , 1f. 2u. 3e. 4a. 5g. ,  
[2318] 1h. 2u. 3e. 4a. 5g. , 1j. 2u. 3e. 4a. 5g. , 1p. 2u. 3e. 4a. 5g. ,  
[2319] 1a. 2y. 3e. 4a. 5g. , 1b. 2y. 3e. 4a. 5g. , 1f. 2y. 3e. 4a. 5g. ,  
[2320] 1h. 2y. 3e. 4a. 5g. , 1j. 2y. 3e. 4a. 5g. , 1p. 2y. 3e. 4a. 5g. ,  
[2321] 1a. 2a. 3g. 4a. 5g. , 1b. 2a. 3g. 4a. 5g. , 1f. 2a. 3g. 4a. 5g. ,  
[2322] 1h. 2a. 3g. 4a. 5g. , 1j. 2a. 3g. 4a. 5g. , 1p. 2a. 3g. 4a. 5g. ,  
[2323] 1a. 2b. 3g. 4a. 5g. , 1b. 2b. 3g. 4a. 5g. , 1f. 2b. 3g. 4a. 5g. ,  
[2324] 1h. 2b. 3g. 4a. 5g. , 1j. 2b. 3g. 4a. 5g. , 1p. 2b. 3g. 4a. 5g. ,  
[2325] 1a. 2e. 3g. 4a. 5g. , 1b. 2e. 3g. 4a. 5g. , 1f. 2e. 3g. 4a. 5g. ,  
[2326] 1h. 2e. 3g. 4a. 5g. , 1j. 2e. 3g. 4a. 5g. , 1p. 2e. 3g. 4a. 5g. ,  
[2327] 1a. 2f. 3g. 4a. 5g. , 1b. 2f. 3g. 4a. 5g. , 1f. 2f. 3g. 4a. 5g. ,  
[2328] 1h. 2f. 3g. 4a. 5g. , 1j. 2f. 3g. 4a. 5g. , 1p. 2f. 3g. 4a. 5g. ,  
[2329] 1a. 2i. 3g. 4a. 5g. , 1b. 2i. 3g. 4a. 5g. , 1f. 2i. 3g. 4a. 5g. ,  
[2330] 1h. 2i. 3g. 4a. 5g. , 1j. 2i. 3g. 4a. 5g. , 1p. 2i. 3g. 4a. 5g. ,  
[2331] 1a. 2m. 3g. 4a. 5g. , 1b. 2m. 3g. 4a. 5g. , 1f. 2m. 3g. 4a. 5g. ,  
[2332] 1h. 2m. 3g. 4a. 5g. , 1j. 2m. 3g. 4a. 5g. , 1p. 2m. 3g. 4a. 5g. ,  
[2333] 1a. 2o. 3g. 4a. 5g. , 1b. 2o. 3g. 4a. 5g. , 1f. 2o. 3g. 4a. 5g. ,  
[2334] 1h. 2o. 3g. 4a. 5g. , 1j. 2o. 3g. 4a. 5g. , 1p. 2o. 3g. 4a. 5g. ,  
[2335] 1a. 2u. 3g. 4a. 5g. , 1b. 2u. 3g. 4a. 5g. , 1f. 2u. 3g. 4a. 5g. ,  
[2336] 1h. 2u. 3g. 4a. 5g. , 1j. 2u. 3g. 4a. 5g. , 1p. 2u. 3g. 4a. 5g. ,  
[2337] 1a. 2y. 3g. 4a. 5g. , 1b. 2y. 3g. 4a. 5g. , 1f. 2y. 3g. 4a. 5g. ,  
[2338] 1h. 2y. 3g. 4a. 5g. , 1j. 2y. 3g. 4a. 5g. , 1p. 2y. 3g. 4a. 5g. ,



- [2339] 1a. 2a. 3a. 4d. 5g. , 1b. 2a. 3a. 4d. 5g. , 1f. 2a. 3a. 4d. 5g. ,  
[2340] 1h. 2a. 3a. 4d. 5g. , 1j. 2a. 3a. 4d. 5g. , 1p. 2a. 3a. 4d. 5g. ,  
[2341] 1a. 2b. 3a. 4d. 5g. , 1b. 2b. 3a. 4d. 5g. , 1f. 2b. 3a. 4d. 5g. ,  
[2342] 1h. 2b. 3a. 4d. 5g. , 1j. 2b. 3a. 4d. 5g. , 1p. 2b. 3a. 4d. 5g. ,  
[2343] 1a. 2e. 3a. 4d. 5g. , 1b. 2e. 3a. 4d. 5g. , 1f. 2e. 3a. 4d. 5g. ,  
[2344] 1h. 2e. 3a. 4d. 5g. , 1j. 2e. 3a. 4d. 5g. , 1p. 2e. 3a. 4d. 5g. ,  
[2345] 1a. 2f. 3a. 4d. 5g. , 1b. 2f. 3a. 4d. 5g. , 1f. 2f. 3a. 4d. 5g. ,  
[2346] 1h. 2f. 3a. 4d. 5g. , 1j. 2f. 3a. 4d. 5g. , 1p. 2f. 3a. 4d. 5g. ,  
[2347] 1a. 2i. 3a. 4d. 5g. , 1b. 2i. 3a. 4d. 5g. , 1f. 2i. 3a. 4d. 5g. ,  
[2348] 1h. 2i. 3a. 4d. 5g. , 1j. 2i. 3a. 4d. 5g. , 1p. 2i. 3a. 4d. 5g. ,  
[2349] 1a. 2m. 3a. 4d. 5g. , 1b. 2m. 3a. 4d. 5g. , 1f. 2m. 3a. 4d. 5g. ,  
[2350] 1h. 2m. 3a. 4d. 5g. , 1j. 2m. 3a. 4d. 5g. , 1p. 2m. 3a. 4d. 5g. ,  
[2351] 1a. 2o. 3a. 4d. 5g. , 1b. 2o. 3a. 4d. 5g. , 1f. 2o. 3a. 4d. 5g. ,  
[2352] 1h. 2o. 3a. 4d. 5g. , 1j. 2o. 3a. 4d. 5g. , 1p. 2o. 3a. 4d. 5g. ,  
[2353] 1a. 2u. 3a. 4d. 5g. , 1b. 2u. 3a. 4d. 5g. , 1f. 2u. 3a. 4d. 5g. ,  
[2354] 1h. 2u. 3a. 4d. 5g. , 1j. 2u. 3a. 4d. 5g. , 1p. 2u. 3a. 4d. 5g. ,  
[2355] 1a. 2y. 3a. 4d. 5g. , 1b. 2y. 3a. 4d. 5g. , 1f. 2y. 3a. 4d. 5g. ,  
[2356] 1h. 2y. 3a. 4d. 5g. , 1j. 2y. 3a. 4d. 5g. , 1p. 2y. 3a. 4d. 5g. ,  
[2357] 1a. 2a. 3b. 4d. 5g. , 1b. 2a. 3b. 4d. 5g. , 1f. 2a. 3b. 4d. 5g. ,  
[2358] 1h. 2a. 3b. 4d. 5g. , 1j. 2a. 3b. 4d. 5g. , 1p. 2a. 3b. 4d. 5g. ,  
[2359] 1a. 2b. 3b. 4d. 5g. , 1b. 2b. 3b. 4d. 5g. , 1f. 2b. 3b. 4d. 5g. ,  
[2360] 1h. 2b. 3b. 4d. 5g. , 1j. 2b. 3b. 4d. 5g. , 1p. 2b. 3b. 4d. 5g. ,  
[2361] 1a. 2e. 3b. 4d. 5g. , 1b. 2e. 3b. 4d. 5g. , 1f. 2e. 3b. 4d. 5g. ,  
[2362] 1h. 2e. 3b. 4d. 5g. , 1j. 2e. 3b. 4d. 5g. , 1p. 2e. 3b. 4d. 5g. ,  
[2363] 1a. 2f. 3b. 4d. 5g. , 1b. 2f. 3b. 4d. 5g. , 1f. 2f. 3b. 4d. 5g. ,  
[2364] 1h. 2f. 3b. 4d. 5g. , 1j. 2f. 3b. 4d. 5g. , 1p. 2f. 3b. 4d. 5g. ,  
[2365] 1a. 2i. 3b. 4d. 5g. , 1b. 2i. 3b. 4d. 5g. , 1f. 2i. 3b. 4d. 5g. ,  
[2366] 1h. 2i. 3b. 4d. 5g. , 1j. 2i. 3b. 4d. 5g. , 1p. 2i. 3b. 4d. 5g. ,  
[2367] 1a. 2m. 3b. 4d. 5g. , 1b. 2m. 3b. 4d. 5g. , 1f. 2m. 3b. 4d. 5g. ,  
[2368] 1h. 2m. 3b. 4d. 5g. , 1j. 2m. 3b. 4d. 5g. , 1p. 2m. 3b. 4d. 5g. ,  
[2369] 1a. 2o. 3b. 4d. 5g. , 1b. 2o. 3b. 4d. 5g. , 1f. 2o. 3b. 4d. 5g. ,  
[2370] 1h. 2o. 3b. 4d. 5g. , 1j. 2o. 3b. 4d. 5g. , 1p. 2o. 3b. 4d. 5g. ,  
[2371] 1a. 2u. 3b. 4d. 5g. , 1b. 2u. 3b. 4d. 5g. , 1f. 2u. 3b. 4d. 5g. ,  
[2372] 1h. 2u. 3b. 4d. 5g. , 1j. 2u. 3b. 4d. 5g. , 1p. 2u. 3b. 4d. 5g. ,  
[2373] 1a. 2y. 3b. 4d. 5g. , 1b. 2y. 3b. 4d. 5g. , 1f. 2y. 3b. 4d. 5g. ,  
[2374] 1h. 2y. 3b. 4d. 5g. , 1j. 2y. 3b. 4d. 5g. , 1p. 2y. 3b. 4d. 5g. ,  
[2375] 1a. 2a. 3e. 4d. 5g. , 1b. 2a. 3e. 4d. 5g. , 1f. 2a. 3e. 4d. 5g. ,  
[2376] 1h. 2a. 3e. 4d. 5g. , 1j. 2a. 3e. 4d. 5g. , 1p. 2a. 3e. 4d. 5g. ,  
[2377] 1a. 2b. 3e. 4d. 5g. , 1b. 2b. 3e. 4d. 5g. , 1f. 2b. 3e. 4d. 5g. ,

- [2378] 1h. 2b. 3e. 4d. 5g. , 1j. 2b. 3e. 4d. 5g. , 1p. 2b. 3e. 4d. 5g. ,  
[2379] 1a. 2e. 3e. 4d. 5g. , 1b. 2e. 3e. 4d. 5g. , 1f. 2e. 3e. 4d. 5g. ,  
[2380] 1h. 2e. 3e. 4d. 5g. , 1j. 2e. 3e. 4d. 5g. , 1p. 2e. 3e. 4d. 5g. ,  
[2381] 1a. 2f. 3e. 4d. 5g. , 1b. 2f. 3e. 4d. 5g. , 1f. 2f. 3e. 4d. 5g. ,  
[2382] 1h. 2f. 3e. 4d. 5g. , 1j. 2f. 3e. 4d. 5g. , 1p. 2f. 3e. 4d. 5g. ,  
[2383] 1a. 2i. 3e. 4d. 5g. , 1b. 2i. 3e. 4d. 5g. , 1f. 2i. 3e. 4d. 5g. ,  
[2384] 1h. 2i. 3e. 4d. 5g. , 1j. 2i. 3e. 4d. 5g. , 1p. 2i. 3e. 4d. 5g. ,  
[2385] 1a. 2m. 3e. 4d. 5g. , 1b. 2m. 3e. 4d. 5g. , 1f. 2m. 3e. 4d. 5g. ,  
[2386] 1h. 2m. 3e. 4d. 5g. , 1j. 2m. 3e. 4d. 5g. , 1p. 2m. 3e. 4d. 5g. ,  
[2387] 1a. 2o. 3e. 4d. 5g. , 1b. 2o. 3e. 4d. 5g. , 1f. 2o. 3e. 4d. 5g. ,  
[2388] 1h. 2o. 3e. 4d. 5g. , 1j. 2o. 3e. 4d. 5g. , 1p. 2o. 3e. 4d. 5g. ,  
[2389] 1a. 2u. 3e. 4d. 5g. , 1b. 2u. 3e. 4d. 5g. , 1f. 2u. 3e. 4d. 5g. ,  
[2390] 1h. 2u. 3e. 4d. 5g. , 1j. 2u. 3e. 4d. 5g. , 1p. 2u. 3e. 4d. 5g. ,  
[2391] 1a. 2y. 3e. 4d. 5g. , 1b. 2y. 3e. 4d. 5g. , 1f. 2y. 3e. 4d. 5g. ,  
[2392] 1h. 2y. 3e. 4d. 5g. , 1j. 2y. 3e. 4d. 5g. , 1p. 2y. 3e. 4d. 5g. ,  
[2393] 1a. 2a. 3g. 4d. 5g. , 1b. 2a. 3g. 4d. 5g. , 1f. 2a. 3g. 4d. 5g. ,  
[2394] 1h. 2a. 3g. 4d. 5g. , 1j. 2a. 3g. 4d. 5g. , 1p. 2a. 3g. 4d. 5g. ,  
[2395] 1a. 2b. 3g. 4d. 5g. , 1b. 2b. 3g. 4d. 5g. , 1f. 2b. 3g. 4d. 5g. ,  
[2396] 1h. 2b. 3g. 4d. 5g. , 1j. 2b. 3g. 4d. 5g. , 1p. 2b. 3g. 4d. 5g. ,  
[2397] 1a. 2e. 3g. 4d. 5g. , 1b. 2e. 3g. 4d. 5g. , 1f. 2e. 3g. 4d. 5g. ,  
[2398] 1h. 2e. 3g. 4d. 5g. , 1j. 2e. 3g. 4d. 5g. , 1p. 2e. 3g. 4d. 5g. ,  
[2399] 1a. 2f. 3g. 4d. 5g. , 1b. 2f. 3g. 4d. 5g. , 1f. 2f. 3g. 4d. 5g. ,  
[2400] 1h. 2f. 3g. 4d. 5g. , 1j. 2f. 3g. 4d. 5g. , 1p. 2f. 3g. 4d. 5g. ,  
[2401] 1a. 2i. 3g. 4d. 5g. , 1b. 2i. 3g. 4d. 5g. , 1f. 2i. 3g. 4d. 5g. ,  
[2402] 1h. 2i. 3g. 4d. 5g. , 1j. 2i. 3g. 4d. 5g. , 1p. 2i. 3g. 4d. 5g. ,  
[2403] 1a. 2m. 3g. 4d. 5g. , 1b. 2m. 3g. 4d. 5g. , 1f. 2m. 3g. 4d. 5g. ,  
[2404] 1h. 2m. 3g. 4d. 5g. , 1j. 2m. 3g. 4d. 5g. , 1p. 2m. 3g. 4d. 5g. ,  
[2405] 1a. 2o. 3g. 4d. 5g. , 1b. 2o. 3g. 4d. 5g. , 1f. 2o. 3g. 4d. 5g. ,  
[2406] 1h. 2o. 3g. 4d. 5g. , 1j. 2o. 3g. 4d. 5g. , 1p. 2o. 3g. 4d. 5g. ,  
[2407] 1a. 2u. 3g. 4d. 5g. , 1b. 2u. 3g. 4d. 5g. , 1f. 2u. 3g. 4d. 5g. ,  
[2408] 1h. 2u. 3g. 4d. 5g. , 1j. 2u. 3g. 4d. 5g. , 1p. 2u. 3g. 4d. 5g. ,  
[2409] 1a. 2y. 3g. 4d. 5g. , 1b. 2y. 3g. 4d. 5g. , 1f. 2y. 3g. 4d. 5g. ,  
[2410] 1h. 2y. 3g. 4d. 5g. , 1j. 2y. 3g. 4d. 5g. , 1p. 2y. 3g. 4d. 5g. ,  
[2411] 1a. 2a. 3a. 4f. 5g. , 1b. 2a. 3a. 4f. 5g. , 1f. 2a. 3a. 4f. 5g. ,  
[2412] 1h. 2a. 3a. 4f. 5g. , 1j. 2a. 3a. 4f. 5g. , 1p. 2a. 3a. 4f. 5g. ,  
[2413] 1a. 2b. 3a. 4f. 5g. , 1b. 2b. 3a. 4f. 5g. , 1f. 2b. 3a. 4f. 5g. ,  
[2414] 1h. 2b. 3a. 4f. 5g. , 1j. 2b. 3a. 4f. 5g. , 1p. 2b. 3a. 4f. 5g. ,  
[2415] 1a. 2e. 3a. 4f. 5g. , 1b. 2e. 3a. 4f. 5g. , 1f. 2e. 3a. 4f. 5g. ,  
[2416] 1h. 2e. 3a. 4f. 5g. , 1j. 2e. 3a. 4f. 5g. , 1p. 2e. 3a. 4f. 5g. ,

- [2417] 1a. 2f. 3a. 4f. 5g. , 1b. 2f. 3a. 4f. 5g. , 1f. 2f. 3a. 4f. 5g. ,  
[2418] 1h. 2f. 3a. 4f. 5g. , 1j. 2f. 3a. 4f. 5g. , 1p. 2f. 3a. 4f. 5g. ,  
[2419] 1a. 2i. 3a. 4f. 5g. , 1b. 2i. 3a. 4f. 5g. , 1f. 2i. 3a. 4f. 5g. ,  
[2420] 1h. 2i. 3a. 4f. 5g. , 1j. 2i. 3a. 4f. 5g. , 1p. 2i. 3a. 4f. 5g. ,  
[2421] 1a. 2m. 3a. 4f. 5g. , 1b. 2m. 3a. 4f. 5g. , 1f. 2m. 3a. 4f. 5g. ,  
[2422] 1h. 2m. 3a. 4f. 5g. , 1j. 2m. 3a. 4f. 5g. , 1p. 2m. 3a. 4f. 5g. ,  
[2423] 1a. 2o. 3a. 4f. 5g. , 1b. 2o. 3a. 4f. 5g. , 1f. 2o. 3a. 4f. 5g. ,  
[2424] 1h. 2o. 3a. 4f. 5g. , 1j. 2o. 3a. 4f. 5g. , 1p. 2o. 3a. 4f. 5g. ,  
[2425] 1a. 2u. 3a. 4f. 5g. , 1b. 2u. 3a. 4f. 5g. , 1f. 2u. 3a. 4f. 5g. ,  
[2426] 1h. 2u. 3a. 4f. 5g. , 1j. 2u. 3a. 4f. 5g. , 1p. 2u. 3a. 4f. 5g. ,  
[2427] 1a. 2y. 3a. 4f. 5g. , 1b. 2y. 3a. 4f. 5g. , 1f. 2y. 3a. 4f. 5g. ,  
[2428] 1h. 2y. 3a. 4f. 5g. , 1j. 2y. 3a. 4f. 5g. , 1p. 2y. 3a. 4f. 5g. ,  
[2429] 1a. 2a. 3b. 4f. 5g. , 1b. 2a. 3b. 4f. 5g. , 1f. 2a. 3b. 4f. 5g. ,  
[2430] 1h. 2a. 3b. 4f. 5g. , 1j. 2a. 3b. 4f. 5g. , 1p. 2a. 3b. 4f. 5g. ,  
[2431] 1a. 2b. 3b. 4f. 5g. , 1b. 2b. 3b. 4f. 5g. , 1f. 2b. 3b. 4f. 5g. ,  
[2432] 1h. 2b. 3b. 4f. 5g. , 1j. 2b. 3b. 4f. 5g. , 1p. 2b. 3b. 4f. 5g. ,  
[2433] 1a. 2e. 3b. 4f. 5g. , 1b. 2e. 3b. 4f. 5g. , 1f. 2e. 3b. 4f. 5g. ,  
[2434] 1h. 2e. 3b. 4f. 5g. , 1j. 2e. 3b. 4f. 5g. , 1p. 2e. 3b. 4f. 5g. ,  
[2435] 1a. 2f. 3b. 4f. 5g. , 1b. 2f. 3b. 4f. 5g. , 1f. 2f. 3b. 4f. 5g. ,  
[2436] 1h. 2f. 3b. 4f. 5g. , 1j. 2f. 3b. 4f. 5g. , 1p. 2f. 3b. 4f. 5g. ,  
[2437] 1a. 2i. 3b. 4f. 5g. , 1b. 2i. 3b. 4f. 5g. , 1f. 2i. 3b. 4f. 5g. ,  
[2438] 1h. 2i. 3b. 4f. 5g. , 1j. 2i. 3b. 4f. 5g. , 1p. 2i. 3b. 4f. 5g. ,  
[2439] 1a. 2m. 3b. 4f. 5g. , 1b. 2m. 3b. 4f. 5g. , 1f. 2m. 3b. 4f. 5g. ,  
[2440] 1h. 2m. 3b. 4f. 5g. , 1j. 2m. 3b. 4f. 5g. , 1p. 2m. 3b. 4f. 5g. ,  
[2441] 1a. 2o. 3b. 4f. 5g. , 1b. 2o. 3b. 4f. 5g. , 1f. 2o. 3b. 4f. 5g. ,  
[2442] 1h. 2o. 3b. 4f. 5g. , 1j. 2o. 3b. 4f. 5g. , 1p. 2o. 3b. 4f. 5g. ,  
[2443] 1a. 2u. 3b. 4f. 5g. , 1b. 2u. 3b. 4f. 5g. , 1f. 2u. 3b. 4f. 5g. ,  
[2444] 1h. 2u. 3b. 4f. 5g. , 1j. 2u. 3b. 4f. 5g. , 1p. 2u. 3b. 4f. 5g. ,  
[2445] 1a. 2y. 3b. 4f. 5g. , 1b. 2y. 3b. 4f. 5g. , 1f. 2y. 3b. 4f. 5g. ,  
[2446] 1h. 2y. 3b. 4f. 5g. , 1j. 2y. 3b. 4f. 5g. , 1p. 2y. 3b. 4f. 5g. ,  
[2447] 1a. 2a. 3e. 4f. 5g. , 1b. 2a. 3e. 4f. 5g. , 1f. 2a. 3e. 4f. 5g. ,  
[2448] 1h. 2a. 3e. 4f. 5g. , 1j. 2a. 3e. 4f. 5g. , 1p. 2a. 3e. 4f. 5g. ,  
[2449] 1a. 2b. 3e. 4f. 5g. , 1b. 2b. 3e. 4f. 5g. , 1f. 2b. 3e. 4f. 5g. ,  
[2450] 1h. 2b. 3e. 4f. 5g. , 1j. 2b. 3e. 4f. 5g. , 1p. 2b. 3e. 4f. 5g. ,  
[2451] 1a. 2e. 3e. 4f. 5g. , 1b. 2e. 3e. 4f. 5g. , 1f. 2e. 3e. 4f. 5g. ,  
[2452] 1h. 2e. 3e. 4f. 5g. , 1j. 2e. 3e. 4f. 5g. , 1p. 2e. 3e. 4f. 5g. ,  
[2453] 1a. 2f. 3e. 4f. 5g. , 1b. 2f. 3e. 4f. 5g. , 1f. 2f. 3e. 4f. 5g. ,  
[2454] 1h. 2f. 3e. 4f. 5g. , 1j. 2f. 3e. 4f. 5g. , 1p. 2f. 3e. 4f. 5g. ,  
[2455] 1a. 2i. 3e. 4f. 5g. , 1b. 2i. 3e. 4f. 5g. , 1f. 2i. 3e. 4f. 5g. ,

- [2456] 1h. 2i. 3e. 4f. 5g. , 1j. 2i. 3e. 4f. 5g. , 1p. 2i. 3e. 4f. 5g. ,  
[2457] 1a. 2m. 3e. 4f. 5g. , 1b. 2m. 3e. 4f. 5g. , 1f. 2m. 3e. 4f. 5g. ,  
[2458] 1h. 2m. 3e. 4f. 5g. , 1j. 2m. 3e. 4f. 5g. , 1p. 2m. 3e. 4f. 5g. ,  
[2459] 1a. 2o. 3e. 4f. 5g. , 1b. 2o. 3e. 4f. 5g. , 1f. 2o. 3e. 4f. 5g. ,  
[2460] 1h. 2o. 3e. 4f. 5g. , 1j. 2o. 3e. 4f. 5g. , 1p. 2o. 3e. 4f. 5g. ,  
[2461] 1a. 2u. 3e. 4f. 5g. , 1b. 2u. 3e. 4f. 5g. , 1f. 2u. 3e. 4f. 5g. ,  
[2462] 1h. 2u. 3e. 4f. 5g. , 1j. 2u. 3e. 4f. 5g. , 1p. 2u. 3e. 4f. 5g. ,  
[2463] 1a. 2y. 3e. 4f. 5g. , 1b. 2y. 3e. 4f. 5g. , 1f. 2y. 3e. 4f. 5g. ,  
[2464] 1h. 2y. 3e. 4f. 5g. , 1j. 2y. 3e. 4f. 5g. , 1p. 2y. 3e. 4f. 5g. ,  
[2465] 1a. 2a. 3g. 4f. 5g. , 1b. 2a. 3g. 4f. 5g. , 1f. 2a. 3g. 4f. 5g. ,  
[2466] 1h. 2a. 3g. 4f. 5g. , 1j. 2a. 3g. 4f. 5g. , 1p. 2a. 3g. 4f. 5g. ,  
[2467] 1a. 2b. 3g. 4f. 5g. , 1b. 2b. 3g. 4f. 5g. , 1f. 2b. 3g. 4f. 5g. ,  
[2468] 1h. 2b. 3g. 4f. 5g. , 1j. 2b. 3g. 4f. 5g. , 1p. 2b. 3g. 4f. 5g. ,  
[2469] 1a. 2e. 3g. 4f. 5g. , 1b. 2e. 3g. 4f. 5g. , 1f. 2e. 3g. 4f. 5g. ,  
[2470] 1h. 2e. 3g. 4f. 5g. , 1j. 2e. 3g. 4f. 5g. , 1p. 2e. 3g. 4f. 5g. ,  
[2471] 1a. 2f. 3g. 4f. 5g. , 1b. 2f. 3g. 4f. 5g. , 1f. 2f. 3g. 4f. 5g. ,  
[2472] 1h. 2f. 3g. 4f. 5g. , 1j. 2f. 3g. 4f. 5g. , 1p. 2f. 3g. 4f. 5g. ,  
[2473] 1a. 2i. 3g. 4f. 5g. , 1b. 2i. 3g. 4f. 5g. , 1f. 2i. 3g. 4f. 5g. ,  
[2474] 1h. 2i. 3g. 4f. 5g. , 1j. 2i. 3g. 4f. 5g. , 1p. 2i. 3g. 4f. 5g. ,  
[2475] 1a. 2m. 3g. 4f. 5g. , 1b. 2m. 3g. 4f. 5g. , 1f. 2m. 3g. 4f. 5g. ,  
[2476] 1h. 2m. 3g. 4f. 5g. , 1j. 2m. 3g. 4f. 5g. , 1p. 2m. 3g. 4f. 5g. ,  
[2477] 1a. 2o. 3g. 4f. 5g. , 1b. 2o. 3g. 4f. 5g. , 1f. 2o. 3g. 4f. 5g. ,  
[2478] 1h. 2o. 3g. 4f. 5g. , 1j. 2o. 3g. 4f. 5g. , 1p. 2o. 3g. 4f. 5g. ,  
[2479] 1a. 2u. 3g. 4f. 5g. , 1b. 2u. 3g. 4f. 5g. , 1f. 2u. 3g. 4f. 5g. ,  
[2480] 1h. 2u. 3g. 4f. 5g. , 1j. 2u. 3g. 4f. 5g. , 1p. 2u. 3g. 4f. 5g. ,  
[2481] 1a. 2y. 3g. 4f. 5g. , 1b. 2y. 3g. 4f. 5g. , 1f. 2y. 3g. 4f. 5g. ,  
[2482] 1h. 2y. 3g. 4f. 5g. , 1j. 2y. 3g. 4f. 5g. , 1p. 2y. 3g. 4f. 5g. ,  
[2483] 1a. 2a. 3a. 4g. 5g. , 1b. 2a. 3a. 4g. 5g. , 1f. 2a. 3a. 4g. 5g. ,  
[2484] 1h. 2a. 3a. 4g. 5g. , 1j. 2a. 3a. 4g. 5g. , 1p. 2a. 3a. 4g. 5g. ,  
[2485] 1a. 2b. 3a. 4g. 5g. , 1b. 2b. 3a. 4g. 5g. , 1f. 2b. 3a. 4g. 5g. ,  
[2486] 1h. 2b. 3a. 4g. 5g. , 1j. 2b. 3a. 4g. 5g. , 1p. 2b. 3a. 4g. 5g. ,  
[2487] 1a. 2e. 3a. 4g. 5g. , 1b. 2e. 3a. 4g. 5g. , 1f. 2e. 3a. 4g. 5g. ,  
[2488] 1h. 2e. 3a. 4g. 5g. , 1j. 2e. 3a. 4g. 5g. , 1p. 2e. 3a. 4g. 5g. ,  
[2489] 1a. 2f. 3a. 4g. 5g. , 1b. 2f. 3a. 4g. 5g. , 1f. 2f. 3a. 4g. 5g. ,  
[2490] 1h. 2f. 3a. 4g. 5g. , 1j. 2f. 3a. 4g. 5g. , 1p. 2f. 3a. 4g. 5g. ,  
[2491] 1a. 2i. 3a. 4g. 5g. , 1b. 2i. 3a. 4g. 5g. , 1f. 2i. 3a. 4g. 5g. ,  
[2492] 1h. 2i. 3a. 4g. 5g. , 1j. 2i. 3a. 4g. 5g. , 1p. 2i. 3a. 4g. 5g. ,  
[2493] 1a. 2m. 3a. 4g. 5g. , 1b. 2m. 3a. 4g. 5g. , 1f. 2m. 3a. 4g. 5g. ,  
[2494] 1h. 2m. 3a. 4g. 5g. , 1j. 2m. 3a. 4g. 5g. , 1p. 2m. 3a. 4g. 5g. ,

- [2495] 1a. 2o. 3a. 4g. 5g. , 1b. 2o. 3a. 4g. 5g. , 1f. 2o. 3a. 4g. 5g. ,  
[2496] 1h. 2o. 3a. 4g. 5g. , 1j. 2o. 3a. 4g. 5g. , 1p. 2o. 3a. 4g. 5g. ,  
[2497] 1a. 2u. 3a. 4g. 5g. , 1b. 2u. 3a. 4g. 5g. , 1f. 2u. 3a. 4g. 5g. ,  
[2498] 1h. 2u. 3a. 4g. 5g. , 1j. 2u. 3a. 4g. 5g. , 1p. 2u. 3a. 4g. 5g. ,  
[2499] 1a. 2y. 3a. 4g. 5g. , 1b. 2y. 3a. 4g. 5g. , 1f. 2y. 3a. 4g. 5g. ,  
[2500] 1h. 2y. 3a. 4g. 5g. , 1j. 2y. 3a. 4g. 5g. , 1p. 2y. 3a. 4g. 5g. ,  
[2501] 1a. 2a. 3b. 4g. 5g. , 1b. 2a. 3b. 4g. 5g. , 1f. 2a. 3b. 4g. 5g. ,  
[2502] 1h. 2a. 3b. 4g. 5g. , 1j. 2a. 3b. 4g. 5g. , 1p. 2a. 3b. 4g. 5g. ,  
[2503] 1a. 2b. 3b. 4g. 5g. , 1b. 2b. 3b. 4g. 5g. , 1f. 2b. 3b. 4g. 5g. ,  
[2504] 1h. 2b. 3b. 4g. 5g. , 1j. 2b. 3b. 4g. 5g. , 1p. 2b. 3b. 4g. 5g. ,  
[2505] 1a. 2e. 3b. 4g. 5g. , 1b. 2e. 3b. 4g. 5g. , 1f. 2e. 3b. 4g. 5g. ,  
[2506] 1h. 2e. 3b. 4g. 5g. , 1j. 2e. 3b. 4g. 5g. , 1p. 2e. 3b. 4g. 5g. ,  
[2507] 1a. 2f. 3b. 4g. 5g. , 1b. 2f. 3b. 4g. 5g. , 1f. 2f. 3b. 4g. 5g. ,  
[2508] 1h. 2f. 3b. 4g. 5g. , 1j. 2f. 3b. 4g. 5g. , 1p. 2f. 3b. 4g. 5g. ,  
[2509] 1a. 2i. 3b. 4g. 5g. , 1b. 2i. 3b. 4g. 5g. , 1f. 2i. 3b. 4g. 5g. ,  
[2510] 1h. 2i. 3b. 4g. 5g. , 1j. 2i. 3b. 4g. 5g. , 1p. 2i. 3b. 4g. 5g. ,  
[2511] 1a. 2m. 3b. 4g. 5g. , 1b. 2m. 3b. 4g. 5g. , 1f. 2m. 3b. 4g. 5g. ,  
[2512] 1h. 2m. 3b. 4g. 5g. , 1j. 2m. 3b. 4g. 5g. , 1p. 2m. 3b. 4g. 5g. ,  
[2513] 1a. 2o. 3b. 4g. 5g. , 1b. 2o. 3b. 4g. 5g. , 1f. 2o. 3b. 4g. 5g. ,  
[2514] 1h. 2o. 3b. 4g. 5g. , 1j. 2o. 3b. 4g. 5g. , 1p. 2o. 3b. 4g. 5g. ,  
[2515] 1a. 2u. 3b. 4g. 5g. , 1b. 2u. 3b. 4g. 5g. , 1f. 2u. 3b. 4g. 5g. ,  
[2516] 1h. 2u. 3b. 4g. 5g. , 1j. 2u. 3b. 4g. 5g. , 1p. 2u. 3b. 4g. 5g. ,  
[2517] 1a. 2y. 3b. 4g. 5g. , 1b. 2y. 3b. 4g. 5g. , 1f. 2y. 3b. 4g. 5g. ,  
[2518] 1h. 2y. 3b. 4g. 5g. , 1j. 2y. 3b. 4g. 5g. , 1p. 2y. 3b. 4g. 5g. ,  
[2519] 1a. 2a. 3e. 4g. 5g. , 1b. 2a. 3e. 4g. 5g. , 1f. 2a. 3e. 4g. 5g. ,  
[2520] 1h. 2a. 3e. 4g. 5g. , 1j. 2a. 3e. 4g. 5g. , 1p. 2a. 3e. 4g. 5g. ,  
[2521] 1a. 2b. 3e. 4g. 5g. , 1b. 2b. 3e. 4g. 5g. , 1f. 2b. 3e. 4g. 5g. ,  
[2522] 1h. 2b. 3e. 4g. 5g. , 1j. 2b. 3e. 4g. 5g. , 1p. 2b. 3e. 4g. 5g. ,  
[2523] 1a. 2e. 3e. 4g. 5g. , 1b. 2e. 3e. 4g. 5g. , 1f. 2e. 3e. 4g. 5g. ,  
[2524] 1h. 2e. 3e. 4g. 5g. , 1j. 2e. 3e. 4g. 5g. , 1p. 2e. 3e. 4g. 5g. ,  
[2525] 1a. 2f. 3e. 4g. 5g. , 1b. 2f. 3e. 4g. 5g. , 1f. 2f. 3e. 4g. 5g. ,  
[2526] 1h. 2f. 3e. 4g. 5g. , 1j. 2f. 3e. 4g. 5g. , 1p. 2f. 3e. 4g. 5g. ,  
[2527] 1a. 2i. 3e. 4g. 5g. , 1b. 2i. 3e. 4g. 5g. , 1f. 2i. 3e. 4g. 5g. ,  
[2528] 1h. 2i. 3e. 4g. 5g. , 1j. 2i. 3e. 4g. 5g. , 1p. 2i. 3e. 4g. 5g. ,  
[2529] 1a. 2m. 3e. 4g. 5g. , 1b. 2m. 3e. 4g. 5g. , 1f. 2m. 3e. 4g. 5g. ,  
[2530] 1h. 2m. 3e. 4g. 5g. , 1j. 2m. 3e. 4g. 5g. , 1p. 2m. 3e. 4g. 5g. ,  
[2531] 1a. 2o. 3e. 4g. 5g. , 1b. 2o. 3e. 4g. 5g. , 1f. 2o. 3e. 4g. 5g. ,  
[2532] 1h. 2o. 3e. 4g. 5g. , 1j. 2o. 3e. 4g. 5g. , 1p. 2o. 3e. 4g. 5g. ,  
[2533] 1a. 2u. 3e. 4g. 5g. , 1b. 2u. 3e. 4g. 5g. , 1f. 2u. 3e. 4g. 5g. ,

- [2534] 1h. 2u. 3e. 4g. 5g. , 1j. 2u. 3e. 4g. 5g. , 1p. 2u. 3e. 4g. 5g. ,  
[2535] 1a. 2y. 3e. 4g. 5g. , 1b. 2y. 3e. 4g. 5g. , 1f. 2y. 3e. 4g. 5g. ,  
[2536] 1h. 2y. 3e. 4g. 5g. , 1j. 2y. 3e. 4g. 5g. , 1p. 2y. 3e. 4g. 5g. ,  
[2537] 1a. 2a. 3g. 4g. 5g. , 1b. 2a. 3g. 4g. 5g. , 1f. 2a. 3g. 4g. 5g. ,  
[2538] 1h. 2a. 3g. 4g. 5g. , 1j. 2a. 3g. 4g. 5g. , 1p. 2a. 3g. 4g. 5g. ,  
[2539] 1a. 2b. 3g. 4g. 5g. , 1b. 2b. 3g. 4g. 5g. , 1f. 2b. 3g. 4g. 5g. ,  
[2540] 1h. 2b. 3g. 4g. 5g. , 1j. 2b. 3g. 4g. 5g. , 1p. 2b. 3g. 4g. 5g. ,  
[2541] 1a. 2e. 3g. 4g. 5g. , 1b. 2e. 3g. 4g. 5g. , 1f. 2e. 3g. 4g. 5g. ,  
[2542] 1h. 2e. 3g. 4g. 5g. , 1j. 2e. 3g. 4g. 5g. , 1p. 2e. 3g. 4g. 5g. ,  
[2543] 1a. 2f. 3g. 4g. 5g. , 1b. 2f. 3g. 4g. 5g. , 1f. 2f. 3g. 4g. 5g. ,  
[2544] 1h. 2f. 3g. 4g. 5g. , 1j. 2f. 3g. 4g. 5g. , 1p. 2f. 3g. 4g. 5g. ,  
[2545] 1a. 2i. 3g. 4g. 5g. , 1b. 2i. 3g. 4g. 5g. , 1f. 2i. 3g. 4g. 5g. ,  
[2546] 1h. 2i. 3g. 4g. 5g. , 1j. 2i. 3g. 4g. 5g. , 1p. 2i. 3g. 4g. 5g. ,  
[2547] 1a. 2m. 3g. 4g. 5g. , 1b. 2m. 3g. 4g. 5g. , 1f. 2m. 3g. 4g. 5g. ,  
[2548] 1h. 2m. 3g. 4g. 5g. , 1j. 2m. 3g. 4g. 5g. , 1p. 2m. 3g. 4g. 5g. ,  
[2549] 1a. 2o. 3g. 4g. 5g. , 1b. 2o. 3g. 4g. 5g. , 1f. 2o. 3g. 4g. 5g. ,  
[2550] 1h. 2o. 3g. 4g. 5g. , 1j. 2o. 3g. 4g. 5g. , 1p. 2o. 3g. 4g. 5g. ,  
[2551] 1a. 2u. 3g. 4g. 5g. , 1b. 2u. 3g. 4g. 5g. , 1f. 2u. 3g. 4g. 5g. ,  
[2552] 1h. 2u. 3g. 4g. 5g. , 1j. 2u. 3g. 4g. 5g. , 1p. 2u. 3g. 4g. 5g. ,  
[2553] 1a. 2y. 3g. 4g. 5g. , 1b. 2y. 3g. 4g. 5g. , 1f. 2y. 3g. 4g. 5g. ,  
[2554] 1h. 2y. 3g. 4g. 5g. , 1j. 2y. 3g. 4g. 5g. , 1p. 2y. 3g. 4g. 5g. ,  
[2555] 1a. 2a. 3a. 4h. 5g. , 1b. 2a. 3a. 4h. 5g. , 1f. 2a. 3a. 4h. 5g. ,  
[2556] 1h. 2a. 3a. 4h. 5g. , 1j. 2a. 3a. 4h. 5g. , 1p. 2a. 3a. 4h. 5g. ,  
[2557] 1a. 2b. 3a. 4h. 5g. , 1b. 2b. 3a. 4h. 5g. , 1f. 2b. 3a. 4h. 5g. ,  
[2558] 1h. 2b. 3a. 4h. 5g. , 1j. 2b. 3a. 4h. 5g. , 1p. 2b. 3a. 4h. 5g. ,  
[2559] 1a. 2e. 3a. 4h. 5g. , 1b. 2e. 3a. 4h. 5g. , 1f. 2e. 3a. 4h. 5g. ,  
[2560] 1h. 2e. 3a. 4h. 5g. , 1j. 2e. 3a. 4h. 5g. , 1p. 2e. 3a. 4h. 5g. ,  
[2561] 1a. 2f. 3a. 4h. 5g. , 1b. 2f. 3a. 4h. 5g. , 1f. 2f. 3a. 4h. 5g. ,  
[2562] 1h. 2f. 3a. 4h. 5g. , 1j. 2f. 3a. 4h. 5g. , 1p. 2f. 3a. 4h. 5g. ,  
[2563] 1a. 2i. 3a. 4h. 5g. , 1b. 2i. 3a. 4h. 5g. , 1f. 2i. 3a. 4h. 5g. ,  
[2564] 1h. 2i. 3a. 4h. 5g. , 1j. 2i. 3a. 4h. 5g. , 1p. 2i. 3a. 4h. 5g. ,  
[2565] 1a. 2m. 3a. 4h. 5g. , 1b. 2m. 3a. 4h. 5g. , 1f. 2m. 3a. 4h. 5g. ,  
[2566] 1h. 2m. 3a. 4h. 5g. , 1j. 2m. 3a. 4h. 5g. , 1p. 2m. 3a. 4h. 5g. ,  
[2567] 1a. 2o. 3a. 4h. 5g. , 1b. 2o. 3a. 4h. 5g. , 1f. 2o. 3a. 4h. 5g. ,  
[2568] 1h. 2o. 3a. 4h. 5g. , 1j. 2o. 3a. 4h. 5g. , 1p. 2o. 3a. 4h. 5g. ,  
[2569] 1a. 2u. 3a. 4h. 5g. , 1b. 2u. 3a. 4h. 5g. , 1f. 2u. 3a. 4h. 5g. ,  
[2570] 1h. 2u. 3a. 4h. 5g. , 1j. 2u. 3a. 4h. 5g. , 1p. 2u. 3a. 4h. 5g. ,  
[2571] 1a. 2y. 3a. 4h. 5g. , 1b. 2y. 3a. 4h. 5g. , 1f. 2y. 3a. 4h. 5g. ,  
[2572] 1h. 2y. 3a. 4h. 5g. , 1j. 2y. 3a. 4h. 5g. , 1p. 2y. 3a. 4h. 5g. ,

- [2573] 1a. 2a. 3b. 4h. 5g. , 1b. 2a. 3b. 4h. 5g. , 1f. 2a. 3b. 4h. 5g. ,  
[2574] 1h. 2a. 3b. 4h. 5g. , 1j. 2a. 3b. 4h. 5g. , 1p. 2a. 3b. 4h. 5g. ,  
[2575] 1a. 2b. 3b. 4h. 5g. , 1b. 2b. 3b. 4h. 5g. , 1f. 2b. 3b. 4h. 5g. ,  
[2576] 1h. 2b. 3b. 4h. 5g. , 1j. 2b. 3b. 4h. 5g. , 1p. 2b. 3b. 4h. 5g. ,  
[2577] 1a. 2e. 3b. 4h. 5g. , 1b. 2e. 3b. 4h. 5g. , 1f. 2e. 3b. 4h. 5g. ,  
[2578] 1h. 2e. 3b. 4h. 5g. , 1j. 2e. 3b. 4h. 5g. , 1p. 2e. 3b. 4h. 5g. ,  
[2579] 1a. 2f. 3b. 4h. 5g. , 1b. 2f. 3b. 4h. 5g. , 1f. 2f. 3b. 4h. 5g. ,  
[2580] 1h. 2f. 3b. 4h. 5g. , 1j. 2f. 3b. 4h. 5g. , 1p. 2f. 3b. 4h. 5g. ,  
[2581] 1a. 2i. 3b. 4h. 5g. , 1b. 2i. 3b. 4h. 5g. , 1f. 2i. 3b. 4h. 5g. ,  
[2582] 1h. 2i. 3b. 4h. 5g. , 1j. 2i. 3b. 4h. 5g. , 1p. 2i. 3b. 4h. 5g. ,  
[2583] 1a. 2m. 3b. 4h. 5g. , 1b. 2m. 3b. 4h. 5g. , 1f. 2m. 3b. 4h. 5g. ,  
[2584] 1h. 2m. 3b. 4h. 5g. , 1j. 2m. 3b. 4h. 5g. , 1p. 2m. 3b. 4h. 5g. ,  
[2585] 1a. 2o. 3b. 4h. 5g. , 1b. 2o. 3b. 4h. 5g. , 1f. 2o. 3b. 4h. 5g. ,  
[2586] 1h. 2o. 3b. 4h. 5g. , 1j. 2o. 3b. 4h. 5g. , 1p. 2o. 3b. 4h. 5g. ,  
[2587] 1a. 2u. 3b. 4h. 5g. , 1b. 2u. 3b. 4h. 5g. , 1f. 2u. 3b. 4h. 5g. ,  
[2588] 1h. 2u. 3b. 4h. 5g. , 1j. 2u. 3b. 4h. 5g. , 1p. 2u. 3b. 4h. 5g. ,  
[2589] 1a. 2y. 3b. 4h. 5g. , 1b. 2y. 3b. 4h. 5g. , 1f. 2y. 3b. 4h. 5g. ,  
[2590] 1h. 2y. 3b. 4h. 5g. , 1j. 2y. 3b. 4h. 5g. , 1p. 2y. 3b. 4h. 5g. ,  
[2591] 1a. 2a. 3e. 4h. 5g. , 1b. 2a. 3e. 4h. 5g. , 1f. 2a. 3e. 4h. 5g. ,  
[2592] 1h. 2a. 3e. 4h. 5g. , 1j. 2a. 3e. 4h. 5g. , 1p. 2a. 3e. 4h. 5g. ,  
[2593] 1a. 2b. 3e. 4h. 5g. , 1b. 2b. 3e. 4h. 5g. , 1f. 2b. 3e. 4h. 5g. ,  
[2594] 1h. 2b. 3e. 4h. 5g. , 1j. 2b. 3e. 4h. 5g. , 1p. 2b. 3e. 4h. 5g. ,  
[2595] 1a. 2e. 3e. 4h. 5g. , 1b. 2e. 3e. 4h. 5g. , 1f. 2e. 3e. 4h. 5g. ,  
[2596] 1h. 2e. 3e. 4h. 5g. , 1j. 2e. 3e. 4h. 5g. , 1p. 2e. 3e. 4h. 5g. ,  
[2597] 1a. 2f. 3e. 4h. 5g. , 1b. 2f. 3e. 4h. 5g. , 1f. 2f. 3e. 4h. 5g. ,  
[2598] 1h. 2f. 3e. 4h. 5g. , 1j. 2f. 3e. 4h. 5g. , 1p. 2f. 3e. 4h. 5g. ,  
[2599] 1a. 2i. 3e. 4h. 5g. , 1b. 2i. 3e. 4h. 5g. , 1f. 2i. 3e. 4h. 5g. ,  
[2600] 1h. 2i. 3e. 4h. 5g. , 1j. 2i. 3e. 4h. 5g. , 1p. 2i. 3e. 4h. 5g. ,  
[2601] 1a. 2m. 3e. 4h. 5g. , 1b. 2m. 3e. 4h. 5g. , 1f. 2m. 3e. 4h. 5g. ,  
[2602] 1h. 2m. 3e. 4h. 5g. , 1j. 2m. 3e. 4h. 5g. , 1p. 2m. 3e. 4h. 5g. ,  
[2603] 1a. 2o. 3e. 4h. 5g. , 1b. 2o. 3e. 4h. 5g. , 1f. 2o. 3e. 4h. 5g. ,  
[2604] 1h. 2o. 3e. 4h. 5g. , 1j. 2o. 3e. 4h. 5g. , 1p. 2o. 3e. 4h. 5g. ,  
[2605] 1a. 2u. 3e. 4h. 5g. , 1b. 2u. 3e. 4h. 5g. , 1f. 2u. 3e. 4h. 5g. ,  
[2606] 1h. 2u. 3e. 4h. 5g. , 1j. 2u. 3e. 4h. 5g. , 1p. 2u. 3e. 4h. 5g. ,  
[2607] 1a. 2y. 3e. 4h. 5g. , 1b. 2y. 3e. 4h. 5g. , 1f. 2y. 3e. 4h. 5g. ,  
[2608] 1h. 2y. 3e. 4h. 5g. , 1j. 2y. 3e. 4h. 5g. , 1p. 2y. 3e. 4h. 5g. ,  
[2609] 1a. 2a. 3g. 4h. 5g. , 1b. 2a. 3g. 4h. 5g. , 1f. 2a. 3g. 4h. 5g. ,  
[2610] 1h. 2a. 3g. 4h. 5g. , 1j. 2a. 3g. 4h. 5g. , 1p. 2a. 3g. 4h. 5g. ,  
[2611] 1a. 2b. 3g. 4h. 5g. , 1b. 2b. 3g. 4h. 5g. , 1f. 2b. 3g. 4h. 5g. ,

- [2612] 1h. 2b. 3g. 4h. 5g. , 1j. 2b. 3g. 4h. 5g. , 1p. 2b. 3g. 4h. 5g. ,  
[2613] 1a. 2e. 3g. 4h. 5g. , 1b. 2e. 3g. 4h. 5g. , 1f. 2e. 3g. 4h. 5g. ,  
[2614] 1h. 2e. 3g. 4h. 5g. , 1j. 2e. 3g. 4h. 5g. , 1p. 2e. 3g. 4h. 5g. ,  
[2615] 1a. 2f. 3g. 4h. 5g. , 1b. 2f. 3g. 4h. 5g. , 1f. 2f. 3g. 4h. 5g. ,  
[2616] 1h. 2f. 3g. 4h. 5g. , 1j. 2f. 3g. 4h. 5g. , 1p. 2f. 3g. 4h. 5g. ,  
[2617] 1a. 2i. 3g. 4h. 5g. , 1b. 2i. 3g. 4h. 5g. , 1f. 2i. 3g. 4h. 5g. ,  
[2618] 1h. 2i. 3g. 4h. 5g. , 1j. 2i. 3g. 4h. 5g. , 1p. 2i. 3g. 4h. 5g. ,  
[2619] 1a. 2m. 3g. 4h. 5g. , 1b. 2m. 3g. 4h. 5g. , 1f. 2m. 3g. 4h. 5g. ,  
[2620] 1h. 2m. 3g. 4h. 5g. , 1j. 2m. 3g. 4h. 5g. , 1p. 2m. 3g. 4h. 5g. ,  
[2621] 1a. 2o. 3g. 4h. 5g. , 1b. 2o. 3g. 4h. 5g. , 1f. 2o. 3g. 4h. 5g. ,  
[2622] 1h. 2o. 3g. 4h. 5g. , 1j. 2o. 3g. 4h. 5g. , 1p. 2o. 3g. 4h. 5g. ,  
[2623] 1a. 2u. 3g. 4h. 5g. , 1b. 2u. 3g. 4h. 5g. , 1f. 2u. 3g. 4h. 5g. ,  
[2624] 1h. 2u. 3g. 4h. 5g. , 1j. 2u. 3g. 4h. 5g. , 1p. 2u. 3g. 4h. 5g. ,  
[2625] 1a. 2y. 3g. 4h. 5g. , 1b. 2y. 3g. 4h. 5g. , 1f. 2y. 3g. 4h. 5g. ,  
[2626] 1h. 2y. 3g. 4h. 5g. , 1j. 2y. 3g. 4h. 5g. , 1p. 2y. 3g. 4h. 5g. ,  
[2627] 1a. 2a. 3a. 4i. 5g. , 1b. 2a. 3a. 4i. 5g. , 1f. 2a. 3a. 4i. 5g. ,  
[2628] 1h. 2a. 3a. 4i. 5g. , 1j. 2a. 3a. 4i. 5g. , 1p. 2a. 3a. 4i. 5g. ,  
[2629] 1a. 2b. 3a. 4i. 5g. , 1b. 2b. 3a. 4i. 5g. , 1f. 2b. 3a. 4i. 5g. ,  
[2630] 1h. 2b. 3a. 4i. 5g. , 1j. 2b. 3a. 4i. 5g. , 1p. 2b. 3a. 4i. 5g. ,  
[2631] 1a. 2e. 3a. 4i. 5g. , 1b. 2e. 3a. 4i. 5g. , 1f. 2e. 3a. 4i. 5g. ,  
[2632] 1h. 2e. 3a. 4i. 5g. , 1j. 2e. 3a. 4i. 5g. , 1p. 2e. 3a. 4i. 5g. ,  
[2633] 1a. 2f. 3a. 4i. 5g. , 1b. 2f. 3a. 4i. 5g. , 1f. 2f. 3a. 4i. 5g. ,  
[2634] 1h. 2f. 3a. 4i. 5g. , 1j. 2f. 3a. 4i. 5g. , 1p. 2f. 3a. 4i. 5g. ,  
[2635] 1a. 2i. 3a. 4i. 5g. , 1b. 2i. 3a. 4i. 5g. , 1f. 2i. 3a. 4i. 5g. ,  
[2636] 1h. 2i. 3a. 4i. 5g. , 1j. 2i. 3a. 4i. 5g. , 1p. 2i. 3a. 4i. 5g. ,  
[2637] 1a. 2m. 3a. 4i. 5g. , 1b. 2m. 3a. 4i. 5g. , 1f. 2m. 3a. 4i. 5g. ,  
[2638] 1h. 2m. 3a. 4i. 5g. , 1j. 2m. 3a. 4i. 5g. , 1p. 2m. 3a. 4i. 5g. ,  
[2639] 1a. 2o. 3a. 4i. 5g. , 1b. 2o. 3a. 4i. 5g. , 1f. 2o. 3a. 4i. 5g. ,  
[2640] 1h. 2o. 3a. 4i. 5g. , 1j. 2o. 3a. 4i. 5g. , 1p. 2o. 3a. 4i. 5g. ,  
[2641] 1a. 2u. 3a. 4i. 5g. , 1b. 2u. 3a. 4i. 5g. , 1f. 2u. 3a. 4i. 5g. ,  
[2642] 1h. 2u. 3a. 4i. 5g. , 1j. 2u. 3a. 4i. 5g. , 1p. 2u. 3a. 4i. 5g. ,  
[2643] 1a. 2y. 3a. 4i. 5g. , 1b. 2y. 3a. 4i. 5g. , 1f. 2y. 3a. 4i. 5g. ,  
[2644] 1h. 2y. 3a. 4i. 5g. , 1j. 2y. 3a. 4i. 5g. , 1p. 2y. 3a. 4i. 5g. ,  
[2645] 1a. 2a. 3b. 4i. 5g. , 1b. 2a. 3b. 4i. 5g. , 1f. 2a. 3b. 4i. 5g. ,  
[2646] 1h. 2a. 3b. 4i. 5g. , 1j. 2a. 3b. 4i. 5g. , 1p. 2a. 3b. 4i. 5g. ,  
[2647] 1a. 2b. 3b. 4i. 5g. , 1b. 2b. 3b. 4i. 5g. , 1f. 2b. 3b. 4i. 5g. ,  
[2648] 1h. 2b. 3b. 4i. 5g. , 1j. 2b. 3b. 4i. 5g. , 1p. 2b. 3b. 4i. 5g. ,  
[2649] 1a. 2e. 3b. 4i. 5g. , 1b. 2e. 3b. 4i. 5g. , 1f. 2e. 3b. 4i. 5g. ,  
[2650] 1h. 2e. 3b. 4i. 5g. , 1j. 2e. 3b. 4i. 5g. , 1p. 2e. 3b. 4i. 5g. ,



- [2651] 1a. 2f. 3b. 4i. 5g. , 1b. 2f. 3b. 4i. 5g. , 1f. 2f. 3b. 4i. 5g. ,  
[2652] 1h. 2f. 3b. 4i. 5g. , 1j. 2f. 3b. 4i. 5g. , 1p. 2f. 3b. 4i. 5g. ,  
[2653] 1a. 2i. 3b. 4i. 5g. , 1b. 2i. 3b. 4i. 5g. , 1f. 2i. 3b. 4i. 5g. ,  
[2654] 1h. 2i. 3b. 4i. 5g. , 1j. 2i. 3b. 4i. 5g. , 1p. 2i. 3b. 4i. 5g. ,  
[2655] 1a. 2m. 3b. 4i. 5g. , 1b. 2m. 3b. 4i. 5g. , 1f. 2m. 3b. 4i. 5g. ,  
[2656] 1h. 2m. 3b. 4i. 5g. , 1j. 2m. 3b. 4i. 5g. , 1p. 2m. 3b. 4i. 5g. ,  
[2657] 1a. 2o. 3b. 4i. 5g. , 1b. 2o. 3b. 4i. 5g. , 1f. 2o. 3b. 4i. 5g. ,  
[2658] 1h. 2o. 3b. 4i. 5g. , 1j. 2o. 3b. 4i. 5g. , 1p. 2o. 3b. 4i. 5g. ,  
[2659] 1a. 2u. 3b. 4i. 5g. , 1b. 2u. 3b. 4i. 5g. , 1f. 2u. 3b. 4i. 5g. ,  
[2660] 1h. 2u. 3b. 4i. 5g. , 1j. 2u. 3b. 4i. 5g. , 1p. 2u. 3b. 4i. 5g. ,  
[2661] 1a. 2y. 3b. 4i. 5g. , 1b. 2y. 3b. 4i. 5g. , 1f. 2y. 3b. 4i. 5g. ,  
[2662] 1h. 2y. 3b. 4i. 5g. , 1j. 2y. 3b. 4i. 5g. , 1p. 2y. 3b. 4i. 5g. ,  
[2663] 1a. 2a. 3e. 4i. 5g. , 1b. 2a. 3e. 4i. 5g. , 1f. 2a. 3e. 4i. 5g. ,  
[2664] 1h. 2a. 3e. 4i. 5g. , 1j. 2a. 3e. 4i. 5g. , 1p. 2a. 3e. 4i. 5g. ,  
[2665] 1a. 2b. 3e. 4i. 5g. , 1b. 2b. 3e. 4i. 5g. , 1f. 2b. 3e. 4i. 5g. ,  
[2666] 1h. 2b. 3e. 4i. 5g. , 1j. 2b. 3e. 4i. 5g. , 1p. 2b. 3e. 4i. 5g. ,  
[2667] 1a. 2e. 3e. 4i. 5g. , 1b. 2e. 3e. 4i. 5g. , 1f. 2e. 3e. 4i. 5g. ,  
[2668] 1h. 2e. 3e. 4i. 5g. , 1j. 2e. 3e. 4i. 5g. , 1p. 2e. 3e. 4i. 5g. ,  
[2669] 1a. 2f. 3e. 4i. 5g. , 1b. 2f. 3e. 4i. 5g. , 1f. 2f. 3e. 4i. 5g. ,  
[2670] 1h. 2f. 3e. 4i. 5g. , 1j. 2f. 3e. 4i. 5g. , 1p. 2f. 3e. 4i. 5g. ,  
[2671] 1a. 2i. 3e. 4i. 5g. , 1b. 2i. 3e. 4i. 5g. , 1f. 2i. 3e. 4i. 5g. ,  
[2672] 1h. 2i. 3e. 4i. 5g. , 1j. 2i. 3e. 4i. 5g. , 1p. 2i. 3e. 4i. 5g. ,  
[2673] 1a. 2m. 3e. 4i. 5g. , 1b. 2m. 3e. 4i. 5g. , 1f. 2m. 3e. 4i. 5g. ,  
[2674] 1h. 2m. 3e. 4i. 5g. , 1j. 2m. 3e. 4i. 5g. , 1p. 2m. 3e. 4i. 5g. ,  
[2675] 1a. 2o. 3e. 4i. 5g. , 1b. 2o. 3e. 4i. 5g. , 1f. 2o. 3e. 4i. 5g. ,  
[2676] 1h. 2o. 3e. 4i. 5g. , 1j. 2o. 3e. 4i. 5g. , 1p. 2o. 3e. 4i. 5g. ,  
[2677] 1a. 2u. 3e. 4i. 5g. , 1b. 2u. 3e. 4i. 5g. , 1f. 2u. 3e. 4i. 5g. ,  
[2678] 1h. 2u. 3e. 4i. 5g. , 1j. 2u. 3e. 4i. 5g. , 1p. 2u. 3e. 4i. 5g. ,  
[2679] 1a. 2y. 3e. 4i. 5g. , 1b. 2y. 3e. 4i. 5g. , 1f. 2y. 3e. 4i. 5g. ,  
[2680] 1h. 2y. 3e. 4i. 5g. , 1j. 2y. 3e. 4i. 5g. , 1p. 2y. 3e. 4i. 5g. ,  
[2681] 1a. 2a. 3g. 4i. 5g. , 1b. 2a. 3g. 4i. 5g. , 1f. 2a. 3g. 4i. 5g. ,  
[2682] 1h. 2a. 3g. 4i. 5g. , 1j. 2a. 3g. 4i. 5g. , 1p. 2a. 3g. 4i. 5g. ,  
[2683] 1a. 2b. 3g. 4i. 5g. , 1b. 2b. 3g. 4i. 5g. , 1f. 2b. 3g. 4i. 5g. ,  
[2684] 1h. 2b. 3g. 4i. 5g. , 1j. 2b. 3g. 4i. 5g. , 1p. 2b. 3g. 4i. 5g. ,  
[2685] 1a. 2e. 3g. 4i. 5g. , 1b. 2e. 3g. 4i. 5g. , 1f. 2e. 3g. 4i. 5g. ,  
[2686] 1h. 2e. 3g. 4i. 5g. , 1j. 2e. 3g. 4i. 5g. , 1p. 2e. 3g. 4i. 5g. ,  
[2687] 1a. 2f. 3g. 4i. 5g. , 1b. 2f. 3g. 4i. 5g. , 1f. 2f. 3g. 4i. 5g. ,  
[2688] 1h. 2f. 3g. 4i. 5g. , 1j. 2f. 3g. 4i. 5g. , 1p. 2f. 3g. 4i. 5g. ,  
[2689] 1a. 2i. 3g. 4i. 5g. , 1b. 2i. 3g. 4i. 5g. , 1f. 2i. 3g. 4i. 5g. ,

- [2690] 1h. 2i. 3g. 4i. 5g. , 1j. 2i. 3g. 4i. 5g. , 1p. 2i. 3g. 4i. 5g. ,  
[2691] 1a. 2m. 3g. 4i. 5g. , 1b. 2m. 3g. 4i. 5g. , 1f. 2m. 3g. 4i. 5g. ,  
[2692] 1h. 2m. 3g. 4i. 5g. , 1j. 2m. 3g. 4i. 5g. , 1p. 2m. 3g. 4i. 5g. ,  
[2693] 1a. 2o. 3g. 4i. 5g. , 1b. 2o. 3g. 4i. 5g. , 1f. 2o. 3g. 4i. 5g. ,  
[2694] 1h. 2o. 3g. 4i. 5g. , 1j. 2o. 3g. 4i. 5g. , 1p. 2o. 3g. 4i. 5g. ,  
[2695] 1a. 2u. 3g. 4i. 5g. , 1b. 2u. 3g. 4i. 5g. , 1f. 2u. 3g. 4i. 5g. ,  
[2696] 1h. 2u. 3g. 4i. 5g. , 1j. 2u. 3g. 4i. 5g. , 1p. 2u. 3g. 4i. 5g. ,  
[2697] 1a. 2y. 3g. 4i. 5g. , 1b. 2y. 3g. 4i. 5g. , 1f. 2y. 3g. 4i. 5g. ,  
[2698] 1h. 2y. 3g. 4i. 5g. , 1j. 2y. 3g. 4i. 5g. , 1p. 2y. 3g. 4i. 5g. ,  
[2699] 1a. 2a. 3a. 4a. 5h. , 1b. 2a. 3a. 4a. 5h. , 1f. 2a. 3a. 4a. 5h. ,  
[2700] 1h. 2a. 3a. 4a. 5h. , 1j. 2a. 3a. 4a. 5h. , 1p. 2a. 3a. 4a. 5h. ,  
[2701] 1a. 2b. 3a. 4a. 5h. , 1b. 2b. 3a. 4a. 5h. , 1f. 2b. 3a. 4a. 5h. ,  
[2702] 1h. 2b. 3a. 4a. 5h. , 1j. 2b. 3a. 4a. 5h. , 1p. 2b. 3a. 4a. 5h. ,  
[2703] 1a. 2e. 3a. 4a. 5h. , 1b. 2e. 3a. 4a. 5h. , 1f. 2e. 3a. 4a. 5h. ,  
[2704] 1h. 2e. 3a. 4a. 5h. , 1j. 2e. 3a. 4a. 5h. , 1p. 2e. 3a. 4a. 5h. ,  
[2705] 1a. 2f. 3a. 4a. 5h. , 1b. 2f. 3a. 4a. 5h. , 1f. 2f. 3a. 4a. 5h. ,  
[2706] 1h. 2f. 3a. 4a. 5h. , 1j. 2f. 3a. 4a. 5h. , 1p. 2f. 3a. 4a. 5h. ,  
[2707] 1a. 2i. 3a. 4a. 5h. , 1b. 2i. 3a. 4a. 5h. , 1f. 2i. 3a. 4a. 5h. ,  
[2708] 1h. 2i. 3a. 4a. 5h. , 1j. 2i. 3a. 4a. 5h. , 1p. 2i. 3a. 4a. 5h. ,  
[2709] 1a. 2m. 3a. 4a. 5h. , 1b. 2m. 3a. 4a. 5h. , 1f. 2m. 3a. 4a. 5h. ,  
[2710] 1h. 2m. 3a. 4a. 5h. , 1j. 2m. 3a. 4a. 5h. , 1p. 2m. 3a. 4a. 5h. ,  
[2711] 1a. 2o. 3a. 4a. 5h. , 1b. 2o. 3a. 4a. 5h. , 1f. 2o. 3a. 4a. 5h. ,  
[2712] 1h. 2o. 3a. 4a. 5h. , 1j. 2o. 3a. 4a. 5h. , 1p. 2o. 3a. 4a. 5h. ,  
[2713] 1a. 2u. 3a. 4a. 5h. , 1b. 2u. 3a. 4a. 5h. , 1f. 2u. 3a. 4a. 5h. ,  
[2714] 1h. 2u. 3a. 4a. 5h. , 1j. 2u. 3a. 4a. 5h. , 1p. 2u. 3a. 4a. 5h. ,  
[2715] 1a. 2y. 3a. 4a. 5h. , 1b. 2y. 3a. 4a. 5h. , 1f. 2y. 3a. 4a. 5h. ,  
[2716] 1h. 2y. 3a. 4a. 5h. , 1j. 2y. 3a. 4a. 5h. , 1p. 2y. 3a. 4a. 5h. ,  
[2717] 1a. 2a. 3b. 4a. 5h. , 1b. 2a. 3b. 4a. 5h. , 1f. 2a. 3b. 4a. 5h. ,  
[2718] 1h. 2a. 3b. 4a. 5h. , 1j. 2a. 3b. 4a. 5h. , 1p. 2a. 3b. 4a. 5h. ,  
[2719] 1a. 2b. 3b. 4a. 5h. , 1b. 2b. 3b. 4a. 5h. , 1f. 2b. 3b. 4a. 5h. ,  
[2720] 1h. 2b. 3b. 4a. 5h. , 1j. 2b. 3b. 4a. 5h. , 1p. 2b. 3b. 4a. 5h. ,  
[2721] 1a. 2e. 3b. 4a. 5h. , 1b. 2e. 3b. 4a. 5h. , 1f. 2e. 3b. 4a. 5h. ,  
[2722] 1h. 2e. 3b. 4a. 5h. , 1j. 2e. 3b. 4a. 5h. , 1p. 2e. 3b. 4a. 5h. ,  
[2723] 1a. 2f. 3b. 4a. 5h. , 1b. 2f. 3b. 4a. 5h. , 1f. 2f. 3b. 4a. 5h. ,  
[2724] 1h. 2f. 3b. 4a. 5h. , 1j. 2f. 3b. 4a. 5h. , 1p. 2f. 3b. 4a. 5h. ,  
[2725] 1a. 2i. 3b. 4a. 5h. , 1b. 2i. 3b. 4a. 5h. , 1f. 2i. 3b. 4a. 5h. ,  
[2726] 1h. 2i. 3b. 4a. 5h. , 1j. 2i. 3b. 4a. 5h. , 1p. 2i. 3b. 4a. 5h. ,  
[2727] 1a. 2m. 3b. 4a. 5h. , 1b. 2m. 3b. 4a. 5h. , 1f. 2m. 3b. 4a. 5h. ,  
[2728] 1h. 2m. 3b. 4a. 5h. , 1j. 2m. 3b. 4a. 5h. , 1p. 2m. 3b. 4a. 5h. ,

- [2729] 1a. 2o. 3b. 4a. 5h. , 1b. 2o. 3b. 4a. 5h. , 1f. 2o. 3b. 4a. 5h. ,  
[2730] 1h. 2o. 3b. 4a. 5h. , 1j. 2o. 3b. 4a. 5h. , 1p. 2o. 3b. 4a. 5h. ,  
[2731] 1a. 2u. 3b. 4a. 5h. , 1b. 2u. 3b. 4a. 5h. , 1f. 2u. 3b. 4a. 5h. ,  
[2732] 1h. 2u. 3b. 4a. 5h. , 1j. 2u. 3b. 4a. 5h. , 1p. 2u. 3b. 4a. 5h. ,  
[2733] 1a. 2y. 3b. 4a. 5h. , 1b. 2y. 3b. 4a. 5h. , 1f. 2y. 3b. 4a. 5h. ,  
[2734] 1h. 2y. 3b. 4a. 5h. , 1j. 2y. 3b. 4a. 5h. , 1p. 2y. 3b. 4a. 5h. ,  
[2735] 1a. 2a. 3e. 4a. 5h. , 1b. 2a. 3e. 4a. 5h. , 1f. 2a. 3e. 4a. 5h. ,  
[2736] 1h. 2a. 3e. 4a. 5h. , 1j. 2a. 3e. 4a. 5h. , 1p. 2a. 3e. 4a. 5h. ,  
[2737] 1a. 2b. 3e. 4a. 5h. , 1b. 2b. 3e. 4a. 5h. , 1f. 2b. 3e. 4a. 5h. ,  
[2738] 1h. 2b. 3e. 4a. 5h. , 1j. 2b. 3e. 4a. 5h. , 1p. 2b. 3e. 4a. 5h. ,  
[2739] 1a. 2e. 3e. 4a. 5h. , 1b. 2e. 3e. 4a. 5h. , 1f. 2e. 3e. 4a. 5h. ,  
[2740] 1h. 2e. 3e. 4a. 5h. , 1j. 2e. 3e. 4a. 5h. , 1p. 2e. 3e. 4a. 5h. ,  
[2741] 1a. 2f. 3e. 4a. 5h. , 1b. 2f. 3e. 4a. 5h. , 1f. 2f. 3e. 4a. 5h. ,  
[2742] 1h. 2f. 3e. 4a. 5h. , 1j. 2f. 3e. 4a. 5h. , 1p. 2f. 3e. 4a. 5h. ,  
[2743] 1a. 2i. 3e. 4a. 5h. , 1b. 2i. 3e. 4a. 5h. , 1f. 2i. 3e. 4a. 5h. ,  
[2744] 1h. 2i. 3e. 4a. 5h. , 1j. 2i. 3e. 4a. 5h. , 1p. 2i. 3e. 4a. 5h. ,  
[2745] 1a. 2m. 3e. 4a. 5h. , 1b. 2m. 3e. 4a. 5h. , 1f. 2m. 3e. 4a. 5h. ,  
[2746] 1h. 2m. 3e. 4a. 5h. , 1j. 2m. 3e. 4a. 5h. , 1p. 2m. 3e. 4a. 5h. ,  
[2747] 1a. 2o. 3e. 4a. 5h. , 1b. 2o. 3e. 4a. 5h. , 1f. 2o. 3e. 4a. 5h. ,  
[2748] 1h. 2o. 3e. 4a. 5h. , 1j. 2o. 3e. 4a. 5h. , 1p. 2o. 3e. 4a. 5h. ,  
[2749] 1a. 2u. 3e. 4a. 5h. , 1b. 2u. 3e. 4a. 5h. , 1f. 2u. 3e. 4a. 5h. ,  
[2750] 1h. 2u. 3e. 4a. 5h. , 1j. 2u. 3e. 4a. 5h. , 1p. 2u. 3e. 4a. 5h. ,  
[2751] 1a. 2y. 3e. 4a. 5h. , 1b. 2y. 3e. 4a. 5h. , 1f. 2y. 3e. 4a. 5h. ,  
[2752] 1h. 2y. 3e. 4a. 5h. , 1j. 2y. 3e. 4a. 5h. , 1p. 2y. 3e. 4a. 5h. ,  
[2753] 1a. 2a. 3g. 4a. 5h. , 1b. 2a. 3g. 4a. 5h. , 1f. 2a. 3g. 4a. 5h. ,  
[2754] 1h. 2a. 3g. 4a. 5h. , 1j. 2a. 3g. 4a. 5h. , 1p. 2a. 3g. 4a. 5h. ,  
[2755] 1a. 2b. 3g. 4a. 5h. , 1b. 2b. 3g. 4a. 5h. , 1f. 2b. 3g. 4a. 5h. ,  
[2756] 1h. 2b. 3g. 4a. 5h. , 1j. 2b. 3g. 4a. 5h. , 1p. 2b. 3g. 4a. 5h. ,  
[2757] 1a. 2e. 3g. 4a. 5h. , 1b. 2e. 3g. 4a. 5h. , 1f. 2e. 3g. 4a. 5h. ,  
[2758] 1h. 2e. 3g. 4a. 5h. , 1j. 2e. 3g. 4a. 5h. , 1p. 2e. 3g. 4a. 5h. ,  
[2759] 1a. 2f. 3g. 4a. 5h. , 1b. 2f. 3g. 4a. 5h. , 1f. 2f. 3g. 4a. 5h. ,  
[2760] 1h. 2f. 3g. 4a. 5h. , 1j. 2f. 3g. 4a. 5h. , 1p. 2f. 3g. 4a. 5h. ,  
[2761] 1a. 2i. 3g. 4a. 5h. , 1b. 2i. 3g. 4a. 5h. , 1f. 2i. 3g. 4a. 5h. ,  
[2762] 1h. 2i. 3g. 4a. 5h. , 1j. 2i. 3g. 4a. 5h. , 1p. 2i. 3g. 4a. 5h. ,  
[2763] 1a. 2m. 3g. 4a. 5h. , 1b. 2m. 3g. 4a. 5h. , 1f. 2m. 3g. 4a. 5h. ,  
[2764] 1h. 2m. 3g. 4a. 5h. , 1j. 2m. 3g. 4a. 5h. , 1p. 2m. 3g. 4a. 5h. ,  
[2765] 1a. 2o. 3g. 4a. 5h. , 1b. 2o. 3g. 4a. 5h. , 1f. 2o. 3g. 4a. 5h. ,  
[2766] 1h. 2o. 3g. 4a. 5h. , 1j. 2o. 3g. 4a. 5h. , 1p. 2o. 3g. 4a. 5h. ,  
[2767] 1a. 2u. 3g. 4a. 5h. , 1b. 2u. 3g. 4a. 5h. , 1f. 2u. 3g. 4a. 5h. ,

- [2768] 1h. 2u. 3g. 4a. 5h. , 1j. 2u. 3g. 4a. 5h. , 1p. 2u. 3g. 4a. 5h. ,  
[2769] 1a. 2y. 3g. 4a. 5h. , 1b. 2y. 3g. 4a. 5h. , 1f. 2y. 3g. 4a. 5h. ,  
[2770] 1h. 2y. 3g. 4a. 5h. , 1j. 2y. 3g. 4a. 5h. , 1p. 2y. 3g. 4a. 5h. ,  
[2771] 1a. 2a. 3a. 4d. 5h. , 1b. 2a. 3a. 4d. 5h. , 1f. 2a. 3a. 4d. 5h. ,  
[2772] 1h. 2a. 3a. 4d. 5h. , 1j. 2a. 3a. 4d. 5h. , 1p. 2a. 3a. 4d. 5h. ,  
[2773] 1a. 2b. 3a. 4d. 5h. , 1b. 2b. 3a. 4d. 5h. , 1f. 2b. 3a. 4d. 5h. ,  
[2774] 1h. 2b. 3a. 4d. 5h. , 1j. 2b. 3a. 4d. 5h. , 1p. 2b. 3a. 4d. 5h. ,  
[2775] 1a. 2e. 3a. 4d. 5h. , 1b. 2e. 3a. 4d. 5h. , 1f. 2e. 3a. 4d. 5h. ,  
[2776] 1h. 2e. 3a. 4d. 5h. , 1j. 2e. 3a. 4d. 5h. , 1p. 2e. 3a. 4d. 5h. ,  
[2777] 1a. 2f. 3a. 4d. 5h. , 1b. 2f. 3a. 4d. 5h. , 1f. 2f. 3a. 4d. 5h. ,  
[2778] 1h. 2f. 3a. 4d. 5h. , 1j. 2f. 3a. 4d. 5h. , 1p. 2f. 3a. 4d. 5h. ,  
[2779] 1a. 2i. 3a. 4d. 5h. , 1b. 2i. 3a. 4d. 5h. , 1f. 2i. 3a. 4d. 5h. ,  
[2780] 1h. 2i. 3a. 4d. 5h. , 1j. 2i. 3a. 4d. 5h. , 1p. 2i. 3a. 4d. 5h. ,  
[2781] 1a. 2m. 3a. 4d. 5h. , 1b. 2m. 3a. 4d. 5h. , 1f. 2m. 3a. 4d. 5h. ,  
[2782] 1h. 2m. 3a. 4d. 5h. , 1j. 2m. 3a. 4d. 5h. , 1p. 2m. 3a. 4d. 5h. ,  
[2783] 1a. 2o. 3a. 4d. 5h. , 1b. 2o. 3a. 4d. 5h. , 1f. 2o. 3a. 4d. 5h. ,  
[2784] 1h. 2o. 3a. 4d. 5h. , 1j. 2o. 3a. 4d. 5h. , 1p. 2o. 3a. 4d. 5h. ,  
[2785] 1a. 2u. 3a. 4d. 5h. , 1b. 2u. 3a. 4d. 5h. , 1f. 2u. 3a. 4d. 5h. ,  
[2786] 1h. 2u. 3a. 4d. 5h. , 1j. 2u. 3a. 4d. 5h. , 1p. 2u. 3a. 4d. 5h. ,  
[2787] 1a. 2y. 3a. 4d. 5h. , 1b. 2y. 3a. 4d. 5h. , 1f. 2y. 3a. 4d. 5h. ,  
[2788] 1h. 2y. 3a. 4d. 5h. , 1j. 2y. 3a. 4d. 5h. , 1p. 2y. 3a. 4d. 5h. ,  
[2789] 1a. 2a. 3b. 4d. 5h. , 1b. 2a. 3b. 4d. 5h. , 1f. 2a. 3b. 4d. 5h. ,  
[2790] 1h. 2a. 3b. 4d. 5h. , 1j. 2a. 3b. 4d. 5h. , 1p. 2a. 3b. 4d. 5h. ,  
[2791] 1a. 2b. 3b. 4d. 5h. , 1b. 2b. 3b. 4d. 5h. , 1f. 2b. 3b. 4d. 5h. ,  
[2792] 1h. 2b. 3b. 4d. 5h. , 1j. 2b. 3b. 4d. 5h. , 1p. 2b. 3b. 4d. 5h. ,  
[2793] 1a. 2e. 3b. 4d. 5h. , 1b. 2e. 3b. 4d. 5h. , 1f. 2e. 3b. 4d. 5h. ,  
[2794] 1h. 2e. 3b. 4d. 5h. , 1j. 2e. 3b. 4d. 5h. , 1p. 2e. 3b. 4d. 5h. ,  
[2795] 1a. 2f. 3b. 4d. 5h. , 1b. 2f. 3b. 4d. 5h. , 1f. 2f. 3b. 4d. 5h. ,  
[2796] 1h. 2f. 3b. 4d. 5h. , 1j. 2f. 3b. 4d. 5h. , 1p. 2f. 3b. 4d. 5h. ,  
[2797] 1a. 2i. 3b. 4d. 5h. , 1b. 2i. 3b. 4d. 5h. , 1f. 2i. 3b. 4d. 5h. ,  
[2798] 1h. 2i. 3b. 4d. 5h. , 1j. 2i. 3b. 4d. 5h. , 1p. 2i. 3b. 4d. 5h. ,  
[2799] 1a. 2m. 3b. 4d. 5h. , 1b. 2m. 3b. 4d. 5h. , 1f. 2m. 3b. 4d. 5h. ,  
[2800] 1h. 2m. 3b. 4d. 5h. , 1j. 2m. 3b. 4d. 5h. , 1p. 2m. 3b. 4d. 5h. ,  
[2801] 1a. 2o. 3b. 4d. 5h. , 1b. 2o. 3b. 4d. 5h. , 1f. 2o. 3b. 4d. 5h. ,  
[2802] 1h. 2o. 3b. 4d. 5h. , 1j. 2o. 3b. 4d. 5h. , 1p. 2o. 3b. 4d. 5h. ,  
[2803] 1a. 2u. 3b. 4d. 5h. , 1b. 2u. 3b. 4d. 5h. , 1f. 2u. 3b. 4d. 5h. ,  
[2804] 1h. 2u. 3b. 4d. 5h. , 1j. 2u. 3b. 4d. 5h. , 1p. 2u. 3b. 4d. 5h. ,  
[2805] 1a. 2y. 3b. 4d. 5h. , 1b. 2y. 3b. 4d. 5h. , 1f. 2y. 3b. 4d. 5h. ,  
[2806] 1h. 2y. 3b. 4d. 5h. , 1j. 2y. 3b. 4d. 5h. , 1p. 2y. 3b. 4d. 5h. ,

- [2807] 1a. 2a. 3e. 4d. 5h. , 1b. 2a. 3e. 4d. 5h. , 1f. 2a. 3e. 4d. 5h. ,  
[2808] 1h. 2a. 3e. 4d. 5h. , 1j. 2a. 3e. 4d. 5h. , 1p. 2a. 3e. 4d. 5h. ,  
[2809] 1a. 2b. 3e. 4d. 5h. , 1b. 2b. 3e. 4d. 5h. , 1f. 2b. 3e. 4d. 5h. ,  
[2810] 1h. 2b. 3e. 4d. 5h. , 1j. 2b. 3e. 4d. 5h. , 1p. 2b. 3e. 4d. 5h. ,  
[2811] 1a. 2e. 3e. 4d. 5h. , 1b. 2e. 3e. 4d. 5h. , 1f. 2e. 3e. 4d. 5h. ,  
[2812] 1h. 2e. 3e. 4d. 5h. , 1j. 2e. 3e. 4d. 5h. , 1p. 2e. 3e. 4d. 5h. ,  
[2813] 1a. 2f. 3e. 4d. 5h. , 1b. 2f. 3e. 4d. 5h. , 1f. 2f. 3e. 4d. 5h. ,  
[2814] 1h. 2f. 3e. 4d. 5h. , 1j. 2f. 3e. 4d. 5h. , 1p. 2f. 3e. 4d. 5h. ,  
[2815] 1a. 2i. 3e. 4d. 5h. , 1b. 2i. 3e. 4d. 5h. , 1f. 2i. 3e. 4d. 5h. ,  
[2816] 1h. 2i. 3e. 4d. 5h. , 1j. 2i. 3e. 4d. 5h. , 1p. 2i. 3e. 4d. 5h. ,  
[2817] 1a. 2m. 3e. 4d. 5h. , 1b. 2m. 3e. 4d. 5h. , 1f. 2m. 3e. 4d. 5h. ,  
[2818] 1h. 2m. 3e. 4d. 5h. , 1j. 2m. 3e. 4d. 5h. , 1p. 2m. 3e. 4d. 5h. ,  
[2819] 1a. 2o. 3e. 4d. 5h. , 1b. 2o. 3e. 4d. 5h. , 1f. 2o. 3e. 4d. 5h. ,  
[2820] 1h. 2o. 3e. 4d. 5h. , 1j. 2o. 3e. 4d. 5h. , 1p. 2o. 3e. 4d. 5h. ,  
[2821] 1a. 2u. 3e. 4d. 5h. , 1b. 2u. 3e. 4d. 5h. , 1f. 2u. 3e. 4d. 5h. ,  
[2822] 1h. 2u. 3e. 4d. 5h. , 1j. 2u. 3e. 4d. 5h. , 1p. 2u. 3e. 4d. 5h. ,  
[2823] 1a. 2y. 3e. 4d. 5h. , 1b. 2y. 3e. 4d. 5h. , 1f. 2y. 3e. 4d. 5h. ,  
[2824] 1h. 2y. 3e. 4d. 5h. , 1j. 2y. 3e. 4d. 5h. , 1p. 2y. 3e. 4d. 5h. ,  
[2825] 1a. 2a. 3g. 4d. 5h. , 1b. 2a. 3g. 4d. 5h. , 1f. 2a. 3g. 4d. 5h. ,  
[2826] 1h. 2a. 3g. 4d. 5h. , 1j. 2a. 3g. 4d. 5h. , 1p. 2a. 3g. 4d. 5h. ,  
[2827] 1a. 2b. 3g. 4d. 5h. , 1b. 2b. 3g. 4d. 5h. , 1f. 2b. 3g. 4d. 5h. ,  
[2828] 1h. 2b. 3g. 4d. 5h. , 1j. 2b. 3g. 4d. 5h. , 1p. 2b. 3g. 4d. 5h. ,  
[2829] 1a. 2e. 3g. 4d. 5h. , 1b. 2e. 3g. 4d. 5h. , 1f. 2e. 3g. 4d. 5h. ,  
[2830] 1h. 2e. 3g. 4d. 5h. , 1j. 2e. 3g. 4d. 5h. , 1p. 2e. 3g. 4d. 5h. ,  
[2831] 1a. 2f. 3g. 4d. 5h. , 1b. 2f. 3g. 4d. 5h. , 1f. 2f. 3g. 4d. 5h. ,  
[2832] 1h. 2f. 3g. 4d. 5h. , 1j. 2f. 3g. 4d. 5h. , 1p. 2f. 3g. 4d. 5h. ,  
[2833] 1a. 2i. 3g. 4d. 5h. , 1b. 2i. 3g. 4d. 5h. , 1f. 2i. 3g. 4d. 5h. ,  
[2834] 1h. 2i. 3g. 4d. 5h. , 1j. 2i. 3g. 4d. 5h. , 1p. 2i. 3g. 4d. 5h. ,  
[2835] 1a. 2m. 3g. 4d. 5h. , 1b. 2m. 3g. 4d. 5h. , 1f. 2m. 3g. 4d. 5h. ,  
[2836] 1h. 2m. 3g. 4d. 5h. , 1j. 2m. 3g. 4d. 5h. , 1p. 2m. 3g. 4d. 5h. ,  
[2837] 1a. 2o. 3g. 4d. 5h. , 1b. 2o. 3g. 4d. 5h. , 1f. 2o. 3g. 4d. 5h. ,  
[2838] 1h. 2o. 3g. 4d. 5h. , 1j. 2o. 3g. 4d. 5h. , 1p. 2o. 3g. 4d. 5h. ,  
[2839] 1a. 2u. 3g. 4d. 5h. , 1b. 2u. 3g. 4d. 5h. , 1f. 2u. 3g. 4d. 5h. ,  
[2840] 1h. 2u. 3g. 4d. 5h. , 1j. 2u. 3g. 4d. 5h. , 1p. 2u. 3g. 4d. 5h. ,  
[2841] 1a. 2y. 3g. 4d. 5h. , 1b. 2y. 3g. 4d. 5h. , 1f. 2y. 3g. 4d. 5h. ,  
[2842] 1h. 2y. 3g. 4d. 5h. , 1j. 2y. 3g. 4d. 5h. , 1p. 2y. 3g. 4d. 5h. ,  
[2843] 1a. 2a. 3a. 4f. 5h. , 1b. 2a. 3a. 4f. 5h. , 1f. 2a. 3a. 4f. 5h. ,  
[2844] 1h. 2a. 3a. 4f. 5h. , 1j. 2a. 3a. 4f. 5h. , 1p. 2a. 3a. 4f. 5h. ,  
[2845] 1a. 2b. 3a. 4f. 5h. , 1b. 2b. 3a. 4f. 5h. , 1f. 2b. 3a. 4f. 5h. ,

- [2846] 1h. 2b. 3a. 4f. 5h. , 1j. 2b. 3a. 4f. 5h. , 1p. 2b. 3a. 4f. 5h. ,  
[2847] 1a. 2e. 3a. 4f. 5h. , 1b. 2e. 3a. 4f. 5h. , 1f. 2e. 3a. 4f. 5h. ,  
[2848] 1h. 2e. 3a. 4f. 5h. , 1j. 2e. 3a. 4f. 5h. , 1p. 2e. 3a. 4f. 5h. ,  
[2849] 1a. 2f. 3a. 4f. 5h. , 1b. 2f. 3a. 4f. 5h. , 1f. 2f. 3a. 4f. 5h. ,  
[2850] 1h. 2f. 3a. 4f. 5h. , 1j. 2f. 3a. 4f. 5h. , 1p. 2f. 3a. 4f. 5h. ,  
[2851] 1a. 2i. 3a. 4f. 5h. , 1b. 2i. 3a. 4f. 5h. , 1f. 2i. 3a. 4f. 5h. ,  
[2852] 1h. 2i. 3a. 4f. 5h. , 1j. 2i. 3a. 4f. 5h. , 1p. 2i. 3a. 4f. 5h. ,  
[2853] 1a. 2m. 3a. 4f. 5h. , 1b. 2m. 3a. 4f. 5h. , 1f. 2m. 3a. 4f. 5h. ,  
[2854] 1h. 2m. 3a. 4f. 5h. , 1j. 2m. 3a. 4f. 5h. , 1p. 2m. 3a. 4f. 5h. ,  
[2855] 1a. 2o. 3a. 4f. 5h. , 1b. 2o. 3a. 4f. 5h. , 1f. 2o. 3a. 4f. 5h. ,  
[2856] 1h. 2o. 3a. 4f. 5h. , 1j. 2o. 3a. 4f. 5h. , 1p. 2o. 3a. 4f. 5h. ,  
[2857] 1a. 2u. 3a. 4f. 5h. , 1b. 2u. 3a. 4f. 5h. , 1f. 2u. 3a. 4f. 5h. ,  
[2858] 1h. 2u. 3a. 4f. 5h. , 1j. 2u. 3a. 4f. 5h. , 1p. 2u. 3a. 4f. 5h. ,  
[2859] 1a. 2y. 3a. 4f. 5h. , 1b. 2y. 3a. 4f. 5h. , 1f. 2y. 3a. 4f. 5h. ,  
[2860] 1h. 2y. 3a. 4f. 5h. , 1j. 2y. 3a. 4f. 5h. , 1p. 2y. 3a. 4f. 5h. ,  
[2861] 1a. 2a. 3b. 4f. 5h. , 1b. 2a. 3b. 4f. 5h. , 1f. 2a. 3b. 4f. 5h. ,  
[2862] 1h. 2a. 3b. 4f. 5h. , 1j. 2a. 3b. 4f. 5h. , 1p. 2a. 3b. 4f. 5h. ,  
[2863] 1a. 2b. 3b. 4f. 5h. , 1b. 2b. 3b. 4f. 5h. , 1f. 2b. 3b. 4f. 5h. ,  
[2864] 1h. 2b. 3b. 4f. 5h. , 1j. 2b. 3b. 4f. 5h. , 1p. 2b. 3b. 4f. 5h. ,  
[2865] 1a. 2e. 3b. 4f. 5h. , 1b. 2e. 3b. 4f. 5h. , 1f. 2e. 3b. 4f. 5h. ,  
[2866] 1h. 2e. 3b. 4f. 5h. , 1j. 2e. 3b. 4f. 5h. , 1p. 2e. 3b. 4f. 5h. ,  
[2867] 1a. 2f. 3b. 4f. 5h. , 1b. 2f. 3b. 4f. 5h. , 1f. 2f. 3b. 4f. 5h. ,  
[2868] 1h. 2f. 3b. 4f. 5h. , 1j. 2f. 3b. 4f. 5h. , 1p. 2f. 3b. 4f. 5h. ,  
[2869] 1a. 2i. 3b. 4f. 5h. , 1b. 2i. 3b. 4f. 5h. , 1f. 2i. 3b. 4f. 5h. ,  
[2870] 1h. 2i. 3b. 4f. 5h. , 1j. 2i. 3b. 4f. 5h. , 1p. 2i. 3b. 4f. 5h. ,  
[2871] 1a. 2m. 3b. 4f. 5h. , 1b. 2m. 3b. 4f. 5h. , 1f. 2m. 3b. 4f. 5h. ,  
[2872] 1h. 2m. 3b. 4f. 5h. , 1j. 2m. 3b. 4f. 5h. , 1p. 2m. 3b. 4f. 5h. ,  
[2873] 1a. 2o. 3b. 4f. 5h. , 1b. 2o. 3b. 4f. 5h. , 1f. 2o. 3b. 4f. 5h. ,  
[2874] 1h. 2o. 3b. 4f. 5h. , 1j. 2o. 3b. 4f. 5h. , 1p. 2o. 3b. 4f. 5h. ,  
[2875] 1a. 2u. 3b. 4f. 5h. , 1b. 2u. 3b. 4f. 5h. , 1f. 2u. 3b. 4f. 5h. ,  
[2876] 1h. 2u. 3b. 4f. 5h. , 1j. 2u. 3b. 4f. 5h. , 1p. 2u. 3b. 4f. 5h. ,  
[2877] 1a. 2y. 3b. 4f. 5h. , 1b. 2y. 3b. 4f. 5h. , 1f. 2y. 3b. 4f. 5h. ,  
[2878] 1h. 2y. 3b. 4f. 5h. , 1j. 2y. 3b. 4f. 5h. , 1p. 2y. 3b. 4f. 5h. ,  
[2879] 1a. 2a. 3e. 4f. 5h. , 1b. 2a. 3e. 4f. 5h. , 1f. 2a. 3e. 4f. 5h. ,  
[2880] 1h. 2a. 3e. 4f. 5h. , 1j. 2a. 3e. 4f. 5h. , 1p. 2a. 3e. 4f. 5h. ,  
[2881] 1a. 2b. 3e. 4f. 5h. , 1b. 2b. 3e. 4f. 5h. , 1f. 2b. 3e. 4f. 5h. ,  
[2882] 1h. 2b. 3e. 4f. 5h. , 1j. 2b. 3e. 4f. 5h. , 1p. 2b. 3e. 4f. 5h. ,  
[2883] 1a. 2e. 3e. 4f. 5h. , 1b. 2e. 3e. 4f. 5h. , 1f. 2e. 3e. 4f. 5h. ,  
[2884] 1h. 2e. 3e. 4f. 5h. , 1j. 2e. 3e. 4f. 5h. , 1p. 2e. 3e. 4f. 5h. ,

- [2885] 1a. 2f. 3e. 4f. 5h. , 1b. 2f. 3e. 4f. 5h. , 1f. 2f. 3e. 4f. 5h. ,  
[2886] 1h. 2f. 3e. 4f. 5h. , 1j. 2f. 3e. 4f. 5h. , 1p. 2f. 3e. 4f. 5h. ,  
[2887] 1a. 2i. 3e. 4f. 5h. , 1b. 2i. 3e. 4f. 5h. , 1f. 2i. 3e. 4f. 5h. ,  
[2888] 1h. 2i. 3e. 4f. 5h. , 1j. 2i. 3e. 4f. 5h. , 1p. 2i. 3e. 4f. 5h. ,  
[2889] 1a. 2m. 3e. 4f. 5h. , 1b. 2m. 3e. 4f. 5h. , 1f. 2m. 3e. 4f. 5h. ,  
[2890] 1h. 2m. 3e. 4f. 5h. , 1j. 2m. 3e. 4f. 5h. , 1p. 2m. 3e. 4f. 5h. ,  
[2891] 1a. 2o. 3e. 4f. 5h. , 1b. 2o. 3e. 4f. 5h. , 1f. 2o. 3e. 4f. 5h. ,  
[2892] 1h. 2o. 3e. 4f. 5h. , 1j. 2o. 3e. 4f. 5h. , 1p. 2o. 3e. 4f. 5h. ,  
[2893] 1a. 2u. 3e. 4f. 5h. , 1b. 2u. 3e. 4f. 5h. , 1f. 2u. 3e. 4f. 5h. ,  
[2894] 1h. 2u. 3e. 4f. 5h. , 1j. 2u. 3e. 4f. 5h. , 1p. 2u. 3e. 4f. 5h. ,  
[2895] 1a. 2y. 3e. 4f. 5h. , 1b. 2y. 3e. 4f. 5h. , 1f. 2y. 3e. 4f. 5h. ,  
[2896] 1h. 2y. 3e. 4f. 5h. , 1j. 2y. 3e. 4f. 5h. , 1p. 2y. 3e. 4f. 5h. ,  
[2897] 1a. 2a. 3g. 4f. 5h. , 1b. 2a. 3g. 4f. 5h. , 1f. 2a. 3g. 4f. 5h. ,  
[2898] 1h. 2a. 3g. 4f. 5h. , 1j. 2a. 3g. 4f. 5h. , 1p. 2a. 3g. 4f. 5h. ,  
[2899] 1a. 2b. 3g. 4f. 5h. , 1b. 2b. 3g. 4f. 5h. , 1f. 2b. 3g. 4f. 5h. ,  
[2900] 1h. 2b. 3g. 4f. 5h. , 1j. 2b. 3g. 4f. 5h. , 1p. 2b. 3g. 4f. 5h. ,  
[2901] 1a. 2e. 3g. 4f. 5h. , 1b. 2e. 3g. 4f. 5h. , 1f. 2e. 3g. 4f. 5h. ,  
[2902] 1h. 2e. 3g. 4f. 5h. , 1j. 2e. 3g. 4f. 5h. , 1p. 2e. 3g. 4f. 5h. ,  
[2903] 1a. 2f. 3g. 4f. 5h. , 1b. 2f. 3g. 4f. 5h. , 1f. 2f. 3g. 4f. 5h. ,  
[2904] 1h. 2f. 3g. 4f. 5h. , 1j. 2f. 3g. 4f. 5h. , 1p. 2f. 3g. 4f. 5h. ,  
[2905] 1a. 2i. 3g. 4f. 5h. , 1b. 2i. 3g. 4f. 5h. , 1f. 2i. 3g. 4f. 5h. ,  
[2906] 1h. 2i. 3g. 4f. 5h. , 1j. 2i. 3g. 4f. 5h. , 1p. 2i. 3g. 4f. 5h. ,  
[2907] 1a. 2m. 3g. 4f. 5h. , 1b. 2m. 3g. 4f. 5h. , 1f. 2m. 3g. 4f. 5h. ,  
[2908] 1h. 2m. 3g. 4f. 5h. , 1j. 2m. 3g. 4f. 5h. , 1p. 2m. 3g. 4f. 5h. ,  
[2909] 1a. 2o. 3g. 4f. 5h. , 1b. 2o. 3g. 4f. 5h. , 1f. 2o. 3g. 4f. 5h. ,  
[2910] 1h. 2o. 3g. 4f. 5h. , 1j. 2o. 3g. 4f. 5h. , 1p. 2o. 3g. 4f. 5h. ,  
[2911] 1a. 2u. 3g. 4f. 5h. , 1b. 2u. 3g. 4f. 5h. , 1f. 2u. 3g. 4f. 5h. ,  
[2912] 1h. 2u. 3g. 4f. 5h. , 1j. 2u. 3g. 4f. 5h. , 1p. 2u. 3g. 4f. 5h. ,  
[2913] 1a. 2y. 3g. 4f. 5h. , 1b. 2y. 3g. 4f. 5h. , 1f. 2y. 3g. 4f. 5h. ,  
[2914] 1h. 2y. 3g. 4f. 5h. , 1j. 2y. 3g. 4f. 5h. , 1p. 2y. 3g. 4f. 5h. ,  
[2915] 1a. 2a. 3a. 4g. 5h. , 1b. 2a. 3a. 4g. 5h. , 1f. 2a. 3a. 4g. 5h. ,  
[2916] 1h. 2a. 3a. 4g. 5h. , 1j. 2a. 3a. 4g. 5h. , 1p. 2a. 3a. 4g. 5h. ,  
[2917] 1a. 2b. 3a. 4g. 5h. , 1b. 2b. 3a. 4g. 5h. , 1f. 2b. 3a. 4g. 5h. ,  
[2918] 1h. 2b. 3a. 4g. 5h. , 1j. 2b. 3a. 4g. 5h. , 1p. 2b. 3a. 4g. 5h. ,  
[2919] 1a. 2e. 3a. 4g. 5h. , 1b. 2e. 3a. 4g. 5h. , 1f. 2e. 3a. 4g. 5h. ,  
[2920] 1h. 2e. 3a. 4g. 5h. , 1j. 2e. 3a. 4g. 5h. , 1p. 2e. 3a. 4g. 5h. ,  
[2921] 1a. 2f. 3a. 4g. 5h. , 1b. 2f. 3a. 4g. 5h. , 1f. 2f. 3a. 4g. 5h. ,  
[2922] 1h. 2f. 3a. 4g. 5h. , 1j. 2f. 3a. 4g. 5h. , 1p. 2f. 3a. 4g. 5h. ,  
[2923] 1a. 2i. 3a. 4g. 5h. , 1b. 2i. 3a. 4g. 5h. , 1f. 2i. 3a. 4g. 5h. ,

- [2924] 1h. 2i. 3a. 4g. 5h. , 1j. 2i. 3a. 4g. 5h. , 1p. 2i. 3a. 4g. 5h. ,  
[2925] 1a. 2m. 3a. 4g. 5h. , 1b. 2m. 3a. 4g. 5h. , 1f. 2m. 3a. 4g. 5h. ,  
[2926] 1h. 2m. 3a. 4g. 5h. , 1j. 2m. 3a. 4g. 5h. , 1p. 2m. 3a. 4g. 5h. ,  
[2927] 1a. 2o. 3a. 4g. 5h. , 1b. 2o. 3a. 4g. 5h. , 1f. 2o. 3a. 4g. 5h. ,  
[2928] 1h. 2o. 3a. 4g. 5h. , 1j. 2o. 3a. 4g. 5h. , 1p. 2o. 3a. 4g. 5h. ,  
[2929] 1a. 2u. 3a. 4g. 5h. , 1b. 2u. 3a. 4g. 5h. , 1f. 2u. 3a. 4g. 5h. ,  
[2930] 1h. 2u. 3a. 4g. 5h. , 1j. 2u. 3a. 4g. 5h. , 1p. 2u. 3a. 4g. 5h. ,  
[2931] 1a. 2y. 3a. 4g. 5h. , 1b. 2y. 3a. 4g. 5h. , 1f. 2y. 3a. 4g. 5h. ,  
[2932] 1h. 2y. 3a. 4g. 5h. , 1j. 2y. 3a. 4g. 5h. , 1p. 2y. 3a. 4g. 5h. ,  
[2933] 1a. 2a. 3b. 4g. 5h. , 1b. 2a. 3b. 4g. 5h. , 1f. 2a. 3b. 4g. 5h. ,  
[2934] 1h. 2a. 3b. 4g. 5h. , 1j. 2a. 3b. 4g. 5h. , 1p. 2a. 3b. 4g. 5h. ,  
[2935] 1a. 2b. 3b. 4g. 5h. , 1b. 2b. 3b. 4g. 5h. , 1f. 2b. 3b. 4g. 5h. ,  
[2936] 1h. 2b. 3b. 4g. 5h. , 1j. 2b. 3b. 4g. 5h. , 1p. 2b. 3b. 4g. 5h. ,  
[2937] 1a. 2e. 3b. 4g. 5h. , 1b. 2e. 3b. 4g. 5h. , 1f. 2e. 3b. 4g. 5h. ,  
[2938] 1h. 2e. 3b. 4g. 5h. , 1j. 2e. 3b. 4g. 5h. , 1p. 2e. 3b. 4g. 5h. ,  
[2939] 1a. 2f. 3b. 4g. 5h. , 1b. 2f. 3b. 4g. 5h. , 1f. 2f. 3b. 4g. 5h. ,  
[2940] 1h. 2f. 3b. 4g. 5h. , 1j. 2f. 3b. 4g. 5h. , 1p. 2f. 3b. 4g. 5h. ,  
[2941] 1a. 2i. 3b. 4g. 5h. , 1b. 2i. 3b. 4g. 5h. , 1f. 2i. 3b. 4g. 5h. ,  
[2942] 1h. 2i. 3b. 4g. 5h. , 1j. 2i. 3b. 4g. 5h. , 1p. 2i. 3b. 4g. 5h. ,  
[2943] 1a. 2m. 3b. 4g. 5h. , 1b. 2m. 3b. 4g. 5h. , 1f. 2m. 3b. 4g. 5h. ,  
[2944] 1h. 2m. 3b. 4g. 5h. , 1j. 2m. 3b. 4g. 5h. , 1p. 2m. 3b. 4g. 5h. ,  
[2945] 1a. 2o. 3b. 4g. 5h. , 1b. 2o. 3b. 4g. 5h. , 1f. 2o. 3b. 4g. 5h. ,  
[2946] 1h. 2o. 3b. 4g. 5h. , 1j. 2o. 3b. 4g. 5h. , 1p. 2o. 3b. 4g. 5h. ,  
[2947] 1a. 2u. 3b. 4g. 5h. , 1b. 2u. 3b. 4g. 5h. , 1f. 2u. 3b. 4g. 5h. ,  
[2948] 1h. 2u. 3b. 4g. 5h. , 1j. 2u. 3b. 4g. 5h. , 1p. 2u. 3b. 4g. 5h. ,  
[2949] 1a. 2y. 3b. 4g. 5h. , 1b. 2y. 3b. 4g. 5h. , 1f. 2y. 3b. 4g. 5h. ,  
[2950] 1h. 2y. 3b. 4g. 5h. , 1j. 2y. 3b. 4g. 5h. , 1p. 2y. 3b. 4g. 5h. ,  
[2951] 1a. 2a. 3e. 4g. 5h. , 1b. 2a. 3e. 4g. 5h. , 1f. 2a. 3e. 4g. 5h. ,  
[2952] 1h. 2a. 3e. 4g. 5h. , 1j. 2a. 3e. 4g. 5h. , 1p. 2a. 3e. 4g. 5h. ,  
[2953] 1a. 2b. 3e. 4g. 5h. , 1b. 2b. 3e. 4g. 5h. , 1f. 2b. 3e. 4g. 5h. ,  
[2954] 1h. 2b. 3e. 4g. 5h. , 1j. 2b. 3e. 4g. 5h. , 1p. 2b. 3e. 4g. 5h. ,  
[2955] 1a. 2e. 3e. 4g. 5h. , 1b. 2e. 3e. 4g. 5h. , 1f. 2e. 3e. 4g. 5h. ,  
[2956] 1h. 2e. 3e. 4g. 5h. , 1j. 2e. 3e. 4g. 5h. , 1p. 2e. 3e. 4g. 5h. ,  
[2957] 1a. 2f. 3e. 4g. 5h. , 1b. 2f. 3e. 4g. 5h. , 1f. 2f. 3e. 4g. 5h. ,  
[2958] 1h. 2f. 3e. 4g. 5h. , 1j. 2f. 3e. 4g. 5h. , 1p. 2f. 3e. 4g. 5h. ,  
[2959] 1a. 2i. 3e. 4g. 5h. , 1b. 2i. 3e. 4g. 5h. , 1f. 2i. 3e. 4g. 5h. ,  
[2960] 1h. 2i. 3e. 4g. 5h. , 1j. 2i. 3e. 4g. 5h. , 1p. 2i. 3e. 4g. 5h. ,  
[2961] 1a. 2m. 3e. 4g. 5h. , 1b. 2m. 3e. 4g. 5h. , 1f. 2m. 3e. 4g. 5h. ,  
[2962] 1h. 2m. 3e. 4g. 5h. , 1j. 2m. 3e. 4g. 5h. , 1p. 2m. 3e. 4g. 5h. ,



- [2963] 1a. 2o. 3e. 4g. 5h. , 1b. 2o. 3e. 4g. 5h. , 1f. 2o. 3e. 4g. 5h. ,  
[2964] 1h. 2o. 3e. 4g. 5h. , 1j. 2o. 3e. 4g. 5h. , 1p. 2o. 3e. 4g. 5h. ,  
[2965] 1a. 2u. 3e. 4g. 5h. , 1b. 2u. 3e. 4g. 5h. , 1f. 2u. 3e. 4g. 5h. ,  
[2966] 1h. 2u. 3e. 4g. 5h. , 1j. 2u. 3e. 4g. 5h. , 1p. 2u. 3e. 4g. 5h. ,  
[2967] 1a. 2y. 3e. 4g. 5h. , 1b. 2y. 3e. 4g. 5h. , 1f. 2y. 3e. 4g. 5h. ,  
[2968] 1h. 2y. 3e. 4g. 5h. , 1j. 2y. 3e. 4g. 5h. , 1p. 2y. 3e. 4g. 5h. ,  
[2969] 1a. 2a. 3g. 4g. 5h. , 1b. 2a. 3g. 4g. 5h. , 1f. 2a. 3g. 4g. 5h. ,  
[2970] 1h. 2a. 3g. 4g. 5h. , 1j. 2a. 3g. 4g. 5h. , 1p. 2a. 3g. 4g. 5h. ,  
[2971] 1a. 2b. 3g. 4g. 5h. , 1b. 2b. 3g. 4g. 5h. , 1f. 2b. 3g. 4g. 5h. ,  
[2972] 1h. 2b. 3g. 4g. 5h. , 1j. 2b. 3g. 4g. 5h. , 1p. 2b. 3g. 4g. 5h. ,  
[2973] 1a. 2e. 3g. 4g. 5h. , 1b. 2e. 3g. 4g. 5h. , 1f. 2e. 3g. 4g. 5h. ,  
[2974] 1h. 2e. 3g. 4g. 5h. , 1j. 2e. 3g. 4g. 5h. , 1p. 2e. 3g. 4g. 5h. ,  
[2975] 1a. 2f. 3g. 4g. 5h. , 1b. 2f. 3g. 4g. 5h. , 1f. 2f. 3g. 4g. 5h. ,  
[2976] 1h. 2f. 3g. 4g. 5h. , 1j. 2f. 3g. 4g. 5h. , 1p. 2f. 3g. 4g. 5h. ,  
[2977] 1a. 2i. 3g. 4g. 5h. , 1b. 2i. 3g. 4g. 5h. , 1f. 2i. 3g. 4g. 5h. ,  
[2978] 1h. 2i. 3g. 4g. 5h. , 1j. 2i. 3g. 4g. 5h. , 1p. 2i. 3g. 4g. 5h. ,  
[2979] 1a. 2m. 3g. 4g. 5h. , 1b. 2m. 3g. 4g. 5h. , 1f. 2m. 3g. 4g. 5h. ,  
[2980] 1h. 2m. 3g. 4g. 5h. , 1j. 2m. 3g. 4g. 5h. , 1p. 2m. 3g. 4g. 5h. ,  
[2981] 1a. 2o. 3g. 4g. 5h. , 1b. 2o. 3g. 4g. 5h. , 1f. 2o. 3g. 4g. 5h. ,  
[2982] 1h. 2o. 3g. 4g. 5h. , 1j. 2o. 3g. 4g. 5h. , 1p. 2o. 3g. 4g. 5h. ,  
[2983] 1a. 2u. 3g. 4g. 5h. , 1b. 2u. 3g. 4g. 5h. , 1f. 2u. 3g. 4g. 5h. ,  
[2984] 1h. 2u. 3g. 4g. 5h. , 1j. 2u. 3g. 4g. 5h. , 1p. 2u. 3g. 4g. 5h. ,  
[2985] 1a. 2y. 3g. 4g. 5h. , 1b. 2y. 3g. 4g. 5h. , 1f. 2y. 3g. 4g. 5h. ,  
[2986] 1h. 2y. 3g. 4g. 5h. , 1j. 2y. 3g. 4g. 5h. , 1p. 2y. 3g. 4g. 5h. ,  
[2987] 1a. 2a. 3a. 4h. 5h. , 1b. 2a. 3a. 4h. 5h. , 1f. 2a. 3a. 4h. 5h. ,  
[2988] 1h. 2a. 3a. 4h. 5h. , 1j. 2a. 3a. 4h. 5h. , 1p. 2a. 3a. 4h. 5h. ,  
[2989] 1a. 2b. 3a. 4h. 5h. , 1b. 2b. 3a. 4h. 5h. , 1f. 2b. 3a. 4h. 5h. ,  
[2990] 1h. 2b. 3a. 4h. 5h. , 1j. 2b. 3a. 4h. 5h. , 1p. 2b. 3a. 4h. 5h. ,  
[2991] 1a. 2e. 3a. 4h. 5h. , 1b. 2e. 3a. 4h. 5h. , 1f. 2e. 3a. 4h. 5h. ,  
[2992] 1h. 2e. 3a. 4h. 5h. , 1j. 2e. 3a. 4h. 5h. , 1p. 2e. 3a. 4h. 5h. ,  
[2993] 1a. 2f. 3a. 4h. 5h. , 1b. 2f. 3a. 4h. 5h. , 1f. 2f. 3a. 4h. 5h. ,  
[2994] 1h. 2f. 3a. 4h. 5h. , 1j. 2f. 3a. 4h. 5h. , 1p. 2f. 3a. 4h. 5h. ,  
[2995] 1a. 2i. 3a. 4h. 5h. , 1b. 2i. 3a. 4h. 5h. , 1f. 2i. 3a. 4h. 5h. ,  
[2996] 1h. 2i. 3a. 4h. 5h. , 1j. 2i. 3a. 4h. 5h. , 1p. 2i. 3a. 4h. 5h. ,  
[2997] 1a. 2m. 3a. 4h. 5h. , 1b. 2m. 3a. 4h. 5h. , 1f. 2m. 3a. 4h. 5h. ,  
[2998] 1h. 2m. 3a. 4h. 5h. , 1j. 2m. 3a. 4h. 5h. , 1p. 2m. 3a. 4h. 5h. ,  
[2999] 1a. 2o. 3a. 4h. 5h. , 1b. 2o. 3a. 4h. 5h. , 1f. 2o. 3a. 4h. 5h. ,  
[3000] 1h. 2o. 3a. 4h. 5h. , 1j. 2o. 3a. 4h. 5h. , 1p. 2o. 3a. 4h. 5h. ,  
[3001] 1a. 2u. 3a. 4h. 5h. , 1b. 2u. 3a. 4h. 5h. , 1f. 2u. 3a. 4h. 5h. ,

- [3002] 1h. 2u. 3a. 4h. 5h. , 1j. 2u. 3a. 4h. 5h. , 1p. 2u. 3a. 4h. 5h. ,  
[3003] 1a. 2y. 3a. 4h. 5h. , 1b. 2y. 3a. 4h. 5h. , 1f. 2y. 3a. 4h. 5h. ,  
[3004] 1h. 2y. 3a. 4h. 5h. , 1j. 2y. 3a. 4h. 5h. , 1p. 2y. 3a. 4h. 5h. ,  
[3005] 1a. 2a. 3b. 4h. 5h. , 1b. 2a. 3b. 4h. 5h. , 1f. 2a. 3b. 4h. 5h. ,  
[3006] 1h. 2a. 3b. 4h. 5h. , 1j. 2a. 3b. 4h. 5h. , 1p. 2a. 3b. 4h. 5h. ,  
[3007] 1a. 2b. 3b. 4h. 5h. , 1b. 2b. 3b. 4h. 5h. , 1f. 2b. 3b. 4h. 5h. ,  
[3008] 1h. 2b. 3b. 4h. 5h. , 1j. 2b. 3b. 4h. 5h. , 1p. 2b. 3b. 4h. 5h. ,  
[3009] 1a. 2e. 3b. 4h. 5h. , 1b. 2e. 3b. 4h. 5h. , 1f. 2e. 3b. 4h. 5h. ,  
[3010] 1h. 2e. 3b. 4h. 5h. , 1j. 2e. 3b. 4h. 5h. , 1p. 2e. 3b. 4h. 5h. ,  
[3011] 1a. 2f. 3b. 4h. 5h. , 1b. 2f. 3b. 4h. 5h. , 1f. 2f. 3b. 4h. 5h. ,  
[3012] 1h. 2f. 3b. 4h. 5h. , 1j. 2f. 3b. 4h. 5h. , 1p. 2f. 3b. 4h. 5h. ,  
[3013] 1a. 2i. 3b. 4h. 5h. , 1b. 2i. 3b. 4h. 5h. , 1f. 2i. 3b. 4h. 5h. ,  
[3014] 1h. 2i. 3b. 4h. 5h. , 1j. 2i. 3b. 4h. 5h. , 1p. 2i. 3b. 4h. 5h. ,  
[3015] 1a. 2m. 3b. 4h. 5h. , 1b. 2m. 3b. 4h. 5h. , 1f. 2m. 3b. 4h. 5h. ,  
[3016] 1h. 2m. 3b. 4h. 5h. , 1j. 2m. 3b. 4h. 5h. , 1p. 2m. 3b. 4h. 5h. ,  
[3017] 1a. 2o. 3b. 4h. 5h. , 1b. 2o. 3b. 4h. 5h. , 1f. 2o. 3b. 4h. 5h. ,  
[3018] 1h. 2o. 3b. 4h. 5h. , 1j. 2o. 3b. 4h. 5h. , 1p. 2o. 3b. 4h. 5h. ,  
[3019] 1a. 2u. 3b. 4h. 5h. , 1b. 2u. 3b. 4h. 5h. , 1f. 2u. 3b. 4h. 5h. ,  
[3020] 1h. 2u. 3b. 4h. 5h. , 1j. 2u. 3b. 4h. 5h. , 1p. 2u. 3b. 4h. 5h. ,  
[3021] 1a. 2y. 3b. 4h. 5h. , 1b. 2y. 3b. 4h. 5h. , 1f. 2y. 3b. 4h. 5h. ,  
[3022] 1h. 2y. 3b. 4h. 5h. , 1j. 2y. 3b. 4h. 5h. , 1p. 2y. 3b. 4h. 5h. ,  
[3023] 1a. 2a. 3e. 4h. 5h. , 1b. 2a. 3e. 4h. 5h. , 1f. 2a. 3e. 4h. 5h. ,  
[3024] 1h. 2a. 3e. 4h. 5h. , 1j. 2a. 3e. 4h. 5h. , 1p. 2a. 3e. 4h. 5h. ,  
[3025] 1a. 2b. 3e. 4h. 5h. , 1b. 2b. 3e. 4h. 5h. , 1f. 2b. 3e. 4h. 5h. ,  
[3026] 1h. 2b. 3e. 4h. 5h. , 1j. 2b. 3e. 4h. 5h. , 1p. 2b. 3e. 4h. 5h. ,  
[3027] 1a. 2e. 3e. 4h. 5h. , 1b. 2e. 3e. 4h. 5h. , 1f. 2e. 3e. 4h. 5h. ,  
[3028] 1h. 2e. 3e. 4h. 5h. , 1j. 2e. 3e. 4h. 5h. , 1p. 2e. 3e. 4h. 5h. ,  
[3029] 1a. 2f. 3e. 4h. 5h. , 1b. 2f. 3e. 4h. 5h. , 1f. 2f. 3e. 4h. 5h. ,  
[3030] 1h. 2f. 3e. 4h. 5h. , 1j. 2f. 3e. 4h. 5h. , 1p. 2f. 3e. 4h. 5h. ,  
[3031] 1a. 2i. 3e. 4h. 5h. , 1b. 2i. 3e. 4h. 5h. , 1f. 2i. 3e. 4h. 5h. ,  
[3032] 1h. 2i. 3e. 4h. 5h. , 1j. 2i. 3e. 4h. 5h. , 1p. 2i. 3e. 4h. 5h. ,  
[3033] 1a. 2m. 3e. 4h. 5h. , 1b. 2m. 3e. 4h. 5h. , 1f. 2m. 3e. 4h. 5h. ,  
[3034] 1h. 2m. 3e. 4h. 5h. , 1j. 2m. 3e. 4h. 5h. , 1p. 2m. 3e. 4h. 5h. ,  
[3035] 1a. 2o. 3e. 4h. 5h. , 1b. 2o. 3e. 4h. 5h. , 1f. 2o. 3e. 4h. 5h. ,  
[3036] 1h. 2o. 3e. 4h. 5h. , 1j. 2o. 3e. 4h. 5h. , 1p. 2o. 3e. 4h. 5h. ,  
[3037] 1a. 2u. 3e. 4h. 5h. , 1b. 2u. 3e. 4h. 5h. , 1f. 2u. 3e. 4h. 5h. ,  
[3038] 1h. 2u. 3e. 4h. 5h. , 1j. 2u. 3e. 4h. 5h. , 1p. 2u. 3e. 4h. 5h. ,  
[3039] 1a. 2y. 3e. 4h. 5h. , 1b. 2y. 3e. 4h. 5h. , 1f. 2y. 3e. 4h. 5h. ,  
[3040] 1h. 2y. 3e. 4h. 5h. , 1j. 2y. 3e. 4h. 5h. , 1p. 2y. 3e. 4h. 5h. ,

- [3041] 1a. 2a. 3g. 4h. 5h. , 1b. 2a. 3g. 4h. 5h. , 1f. 2a. 3g. 4h. 5h. ,  
[3042] 1h. 2a. 3g. 4h. 5h. , 1j. 2a. 3g. 4h. 5h. , 1p. 2a. 3g. 4h. 5h. ,  
[3043] 1a. 2b. 3g. 4h. 5h. , 1b. 2b. 3g. 4h. 5h. , 1f. 2b. 3g. 4h. 5h. ,  
[3044] 1h. 2b. 3g. 4h. 5h. , 1j. 2b. 3g. 4h. 5h. , 1p. 2b. 3g. 4h. 5h. ,  
[3045] 1a. 2e. 3g. 4h. 5h. , 1b. 2e. 3g. 4h. 5h. , 1f. 2e. 3g. 4h. 5h. ,  
[3046] 1h. 2e. 3g. 4h. 5h. , 1j. 2e. 3g. 4h. 5h. , 1p. 2e. 3g. 4h. 5h. ,  
[3047] 1a. 2f. 3g. 4h. 5h. , 1b. 2f. 3g. 4h. 5h. , 1f. 2f. 3g. 4h. 5h. ,  
[3048] 1h. 2f. 3g. 4h. 5h. , 1j. 2f. 3g. 4h. 5h. , 1p. 2f. 3g. 4h. 5h. ,  
[3049] 1a. 2i. 3g. 4h. 5h. , 1b. 2i. 3g. 4h. 5h. , 1f. 2i. 3g. 4h. 5h. ,  
[3050] 1h. 2i. 3g. 4h. 5h. , 1j. 2i. 3g. 4h. 5h. , 1p. 2i. 3g. 4h. 5h. ,  
[3051] 1a. 2m. 3g. 4h. 5h. , 1b. 2m. 3g. 4h. 5h. , 1f. 2m. 3g. 4h. 5h. ,  
[3052] 1h. 2m. 3g. 4h. 5h. , 1j. 2m. 3g. 4h. 5h. , 1p. 2m. 3g. 4h. 5h. ,  
[3053] 1a. 2o. 3g. 4h. 5h. , 1b. 2o. 3g. 4h. 5h. , 1f. 2o. 3g. 4h. 5h. ,  
[3054] 1h. 2o. 3g. 4h. 5h. , 1j. 2o. 3g. 4h. 5h. , 1p. 2o. 3g. 4h. 5h. ,  
[3055] 1a. 2u. 3g. 4h. 5h. , 1b. 2u. 3g. 4h. 5h. , 1f. 2u. 3g. 4h. 5h. ,  
[3056] 1h. 2u. 3g. 4h. 5h. , 1j. 2u. 3g. 4h. 5h. , 1p. 2u. 3g. 4h. 5h. ,  
[3057] 1a. 2y. 3g. 4h. 5h. , 1b. 2y. 3g. 4h. 5h. , 1f. 2y. 3g. 4h. 5h. ,  
[3058] 1h. 2y. 3g. 4h. 5h. , 1j. 2y. 3g. 4h. 5h. , 1p. 2y. 3g. 4h. 5h. ,  
[3059] 1a. 2a. 3a. 4i. 5h. , 1b. 2a. 3a. 4i. 5h. , 1f. 2a. 3a. 4i. 5h. ,  
[3060] 1h. 2a. 3a. 4i. 5h. , 1j. 2a. 3a. 4i. 5h. , 1p. 2a. 3a. 4i. 5h. ,  
[3061] 1a. 2b. 3a. 4i. 5h. , 1b. 2b. 3a. 4i. 5h. , 1f. 2b. 3a. 4i. 5h. ,  
[3062] 1h. 2b. 3a. 4i. 5h. , 1j. 2b. 3a. 4i. 5h. , 1p. 2b. 3a. 4i. 5h. ,  
[3063] 1a. 2e. 3a. 4i. 5h. , 1b. 2e. 3a. 4i. 5h. , 1f. 2e. 3a. 4i. 5h. ,  
[3064] 1h. 2e. 3a. 4i. 5h. , 1j. 2e. 3a. 4i. 5h. , 1p. 2e. 3a. 4i. 5h. ,  
[3065] 1a. 2f. 3a. 4i. 5h. , 1b. 2f. 3a. 4i. 5h. , 1f. 2f. 3a. 4i. 5h. ,  
[3066] 1h. 2f. 3a. 4i. 5h. , 1j. 2f. 3a. 4i. 5h. , 1p. 2f. 3a. 4i. 5h. ,  
[3067] 1a. 2i. 3a. 4i. 5h. , 1b. 2i. 3a. 4i. 5h. , 1f. 2i. 3a. 4i. 5h. ,  
[3068] 1h. 2i. 3a. 4i. 5h. , 1j. 2i. 3a. 4i. 5h. , 1p. 2i. 3a. 4i. 5h. ,  
[3069] 1a. 2m. 3a. 4i. 5h. , 1b. 2m. 3a. 4i. 5h. , 1f. 2m. 3a. 4i. 5h. ,  
[3070] 1h. 2m. 3a. 4i. 5h. , 1j. 2m. 3a. 4i. 5h. , 1p. 2m. 3a. 4i. 5h. ,  
[3071] 1a. 2o. 3a. 4i. 5h. , 1b. 2o. 3a. 4i. 5h. , 1f. 2o. 3a. 4i. 5h. ,  
[3072] 1h. 2o. 3a. 4i. 5h. , 1j. 2o. 3a. 4i. 5h. , 1p. 2o. 3a. 4i. 5h. ,  
[3073] 1a. 2u. 3a. 4i. 5h. , 1b. 2u. 3a. 4i. 5h. , 1f. 2u. 3a. 4i. 5h. ,  
[3074] 1h. 2u. 3a. 4i. 5h. , 1j. 2u. 3a. 4i. 5h. , 1p. 2u. 3a. 4i. 5h. ,  
[3075] 1a. 2y. 3a. 4i. 5h. , 1b. 2y. 3a. 4i. 5h. , 1f. 2y. 3a. 4i. 5h. ,  
[3076] 1h. 2y. 3a. 4i. 5h. , 1j. 2y. 3a. 4i. 5h. , 1p. 2y. 3a. 4i. 5h. ,  
[3077] 1a. 2a. 3b. 4i. 5h. , 1b. 2a. 3b. 4i. 5h. , 1f. 2a. 3b. 4i. 5h. ,  
[3078] 1h. 2a. 3b. 4i. 5h. , 1j. 2a. 3b. 4i. 5h. , 1p. 2a. 3b. 4i. 5h. ,  
[3079] 1a. 2b. 3b. 4i. 5h. , 1b. 2b. 3b. 4i. 5h. , 1f. 2b. 3b. 4i. 5h. ,

- [3080] 1h. 2b. 3b. 4i. 5h. , 1j. 2b. 3b. 4i. 5h. , 1p. 2b. 3b. 4i. 5h. ,  
[3081] 1a. 2e. 3b. 4i. 5h. , 1b. 2e. 3b. 4i. 5h. , 1f. 2e. 3b. 4i. 5h. ,  
[3082] 1h. 2e. 3b. 4i. 5h. , 1j. 2e. 3b. 4i. 5h. , 1p. 2e. 3b. 4i. 5h. ,  
[3083] 1a. 2f. 3b. 4i. 5h. , 1b. 2f. 3b. 4i. 5h. , 1f. 2f. 3b. 4i. 5h. ,  
[3084] 1h. 2f. 3b. 4i. 5h. , 1j. 2f. 3b. 4i. 5h. , 1p. 2f. 3b. 4i. 5h. ,  
[3085] 1a. 2i. 3b. 4i. 5h. , 1b. 2i. 3b. 4i. 5h. , 1f. 2i. 3b. 4i. 5h. ,  
[3086] 1h. 2i. 3b. 4i. 5h. , 1j. 2i. 3b. 4i. 5h. , 1p. 2i. 3b. 4i. 5h. ,  
[3087] 1a. 2m. 3b. 4i. 5h. , 1b. 2m. 3b. 4i. 5h. , 1f. 2m. 3b. 4i. 5h. ,  
[3088] 1h. 2m. 3b. 4i. 5h. , 1j. 2m. 3b. 4i. 5h. , 1p. 2m. 3b. 4i. 5h. ,  
[3089] 1a. 2o. 3b. 4i. 5h. , 1b. 2o. 3b. 4i. 5h. , 1f. 2o. 3b. 4i. 5h. ,  
[3090] 1h. 2o. 3b. 4i. 5h. , 1j. 2o. 3b. 4i. 5h. , 1p. 2o. 3b. 4i. 5h. ,  
[3091] 1a. 2u. 3b. 4i. 5h. , 1b. 2u. 3b. 4i. 5h. , 1f. 2u. 3b. 4i. 5h. ,  
[3092] 1h. 2u. 3b. 4i. 5h. , 1j. 2u. 3b. 4i. 5h. , 1p. 2u. 3b. 4i. 5h. ,  
[3093] 1a. 2y. 3b. 4i. 5h. , 1b. 2y. 3b. 4i. 5h. , 1f. 2y. 3b. 4i. 5h. ,  
[3094] 1h. 2y. 3b. 4i. 5h. , 1j. 2y. 3b. 4i. 5h. , 1p. 2y. 3b. 4i. 5h. ,  
[3095] 1a. 2a. 3e. 4i. 5h. , 1b. 2a. 3e. 4i. 5h. , 1f. 2a. 3e. 4i. 5h. ,  
[3096] 1h. 2a. 3e. 4i. 5h. , 1j. 2a. 3e. 4i. 5h. , 1p. 2a. 3e. 4i. 5h. ,  
[3097] 1a. 2b. 3e. 4i. 5h. , 1b. 2b. 3e. 4i. 5h. , 1f. 2b. 3e. 4i. 5h. ,  
[3098] 1h. 2b. 3e. 4i. 5h. , 1j. 2b. 3e. 4i. 5h. , 1p. 2b. 3e. 4i. 5h. ,  
[3099] 1a. 2e. 3e. 4i. 5h. , 1b. 2e. 3e. 4i. 5h. , 1f. 2e. 3e. 4i. 5h. ,  
[3100] 1h. 2e. 3e. 4i. 5h. , 1j. 2e. 3e. 4i. 5h. , 1p. 2e. 3e. 4i. 5h. ,  
[3101] 1a. 2f. 3e. 4i. 5h. , 1b. 2f. 3e. 4i. 5h. , 1f. 2f. 3e. 4i. 5h. ,  
[3102] 1h. 2f. 3e. 4i. 5h. , 1j. 2f. 3e. 4i. 5h. , 1p. 2f. 3e. 4i. 5h. ,  
[3103] 1a. 2i. 3e. 4i. 5h. , 1b. 2i. 3e. 4i. 5h. , 1f. 2i. 3e. 4i. 5h. ,  
[3104] 1h. 2i. 3e. 4i. 5h. , 1j. 2i. 3e. 4i. 5h. , 1p. 2i. 3e. 4i. 5h. ,  
[3105] 1a. 2m. 3e. 4i. 5h. , 1b. 2m. 3e. 4i. 5h. , 1f. 2m. 3e. 4i. 5h. ,  
[3106] 1h. 2m. 3e. 4i. 5h. , 1j. 2m. 3e. 4i. 5h. , 1p. 2m. 3e. 4i. 5h. ,  
[3107] 1a. 2o. 3e. 4i. 5h. , 1b. 2o. 3e. 4i. 5h. , 1f. 2o. 3e. 4i. 5h. ,  
[3108] 1h. 2o. 3e. 4i. 5h. , 1j. 2o. 3e. 4i. 5h. , 1p. 2o. 3e. 4i. 5h. ,  
[3109] 1a. 2u. 3e. 4i. 5h. , 1b. 2u. 3e. 4i. 5h. , 1f. 2u. 3e. 4i. 5h. ,  
[3110] 1h. 2u. 3e. 4i. 5h. , 1j. 2u. 3e. 4i. 5h. , 1p. 2u. 3e. 4i. 5h. ,  
[3111] 1a. 2y. 3e. 4i. 5h. , 1b. 2y. 3e. 4i. 5h. , 1f. 2y. 3e. 4i. 5h. ,  
[3112] 1h. 2y. 3e. 4i. 5h. , 1j. 2y. 3e. 4i. 5h. , 1p. 2y. 3e. 4i. 5h. ,  
[3113] 1a. 2a. 3g. 4i. 5h. , 1b. 2a. 3g. 4i. 5h. , 1f. 2a. 3g. 4i. 5h. ,  
[3114] 1h. 2a. 3g. 4i. 5h. , 1j. 2a. 3g. 4i. 5h. , 1p. 2a. 3g. 4i. 5h. ,  
[3115] 1a. 2b. 3g. 4i. 5h. , 1b. 2b. 3g. 4i. 5h. , 1f. 2b. 3g. 4i. 5h. ,  
[3116] 1h. 2b. 3g. 4i. 5h. , 1j. 2b. 3g. 4i. 5h. , 1p. 2b. 3g. 4i. 5h. ,  
[3117] 1a. 2e. 3g. 4i. 5h. , 1b. 2e. 3g. 4i. 5h. , 1f. 2e. 3g. 4i. 5h. ,  
[3118] 1h. 2e. 3g. 4i. 5h. , 1j. 2e. 3g. 4i. 5h. , 1p. 2e. 3g. 4i. 5h. ,

- [3119] 1a. 2f. 3g. 4i. 5h. , 1b. 2f. 3g. 4i. 5h. , 1f. 2f. 3g. 4i. 5h. ,  
[3120] 1h. 2f. 3g. 4i. 5h. , 1j. 2f. 3g. 4i. 5h. , 1p. 2f. 3g. 4i. 5h. ,  
[3121] 1a. 2i. 3g. 4i. 5h. , 1b. 2i. 3g. 4i. 5h. , 1f. 2i. 3g. 4i. 5h. ,  
[3122] 1h. 2i. 3g. 4i. 5h. , 1j. 2i. 3g. 4i. 5h. , 1p. 2i. 3g. 4i. 5h. ,  
[3123] 1a. 2m. 3g. 4i. 5h. , 1b. 2m. 3g. 4i. 5h. , 1f. 2m. 3g. 4i. 5h. ,  
[3124] 1h. 2m. 3g. 4i. 5h. , 1j. 2m. 3g. 4i. 5h. , 1p. 2m. 3g. 4i. 5h. ,  
[3125] 1a. 2o. 3g. 4i. 5h. , 1b. 2o. 3g. 4i. 5h. , 1f. 2o. 3g. 4i. 5h. ,  
[3126] 1h. 2o. 3g. 4i. 5h. , 1j. 2o. 3g. 4i. 5h. , 1p. 2o. 3g. 4i. 5h. ,  
[3127] 1a. 2u. 3g. 4i. 5h. , 1b. 2u. 3g. 4i. 5h. , 1f. 2u. 3g. 4i. 5h. ,  
[3128] 1h. 2u. 3g. 4i. 5h. , 1j. 2u. 3g. 4i. 5h. , 1p. 2u. 3g. 4i. 5h. ,  
[3129] 1a. 2y. 3g. 4i. 5h. , 1b. 2y. 3g. 4i. 5h. , 1f. 2y. 3g. 4i. 5h. ,  
[3130] 1h. 2y. 3g. 4i. 5h. , 1j. 2y. 3g. 4i. 5h. , 1p. 2y. 3g. 4i. 5h. ,  
[3131] 1a. 2a. 3a. 4a. 5i. , 1b. 2a. 3a. 4a. 5i. , 1f. 2a. 3a. 4a. 5i. ,  
[3132] 1h. 2a. 3a. 4a. 5i. , 1j. 2a. 3a. 4a. 5i. , 1p. 2a. 3a. 4a. 5i. ,  
[3133] 1a. 2b. 3a. 4a. 5i. , 1b. 2b. 3a. 4a. 5i. , 1f. 2b. 3a. 4a. 5i. ,  
[3134] 1h. 2b. 3a. 4a. 5i. , 1j. 2b. 3a. 4a. 5i. , 1p. 2b. 3a. 4a. 5i. ,  
[3135] 1a. 2e. 3a. 4a. 5i. , 1b. 2e. 3a. 4a. 5i. , 1f. 2e. 3a. 4a. 5i. ,  
[3136] 1h. 2e. 3a. 4a. 5i. , 1j. 2e. 3a. 4a. 5i. , 1p. 2e. 3a. 4a. 5i. ,  
[3137] 1a. 2f. 3a. 4a. 5i. , 1b. 2f. 3a. 4a. 5i. , 1f. 2f. 3a. 4a. 5i. ,  
[3138] 1h. 2f. 3a. 4a. 5i. , 1j. 2f. 3a. 4a. 5i. , 1p. 2f. 3a. 4a. 5i. ,  
[3139] 1a. 2i. 3a. 4a. 5i. , 1b. 2i. 3a. 4a. 5i. , 1f. 2i. 3a. 4a. 5i. ,  
[3140] 1h. 2i. 3a. 4a. 5i. , 1j. 2i. 3a. 4a. 5i. , 1p. 2i. 3a. 4a. 5i. ,  
[3141] 1a. 2m. 3a. 4a. 5i. , 1b. 2m. 3a. 4a. 5i. , 1f. 2m. 3a. 4a. 5i. ,  
[3142] 1h. 2m. 3a. 4a. 5i. , 1j. 2m. 3a. 4a. 5i. , 1p. 2m. 3a. 4a. 5i. ,  
[3143] 1a. 2o. 3a. 4a. 5i. , 1b. 2o. 3a. 4a. 5i. , 1f. 2o. 3a. 4a. 5i. ,  
[3144] 1h. 2o. 3a. 4a. 5i. , 1j. 2o. 3a. 4a. 5i. , 1p. 2o. 3a. 4a. 5i. ,  
[3145] 1a. 2u. 3a. 4a. 5i. , 1b. 2u. 3a. 4a. 5i. , 1f. 2u. 3a. 4a. 5i. ,  
[3146] 1h. 2u. 3a. 4a. 5i. , 1j. 2u. 3a. 4a. 5i. , 1p. 2u. 3a. 4a. 5i. ,  
[3147] 1a. 2y. 3a. 4a. 5i. , 1b. 2y. 3a. 4a. 5i. , 1f. 2y. 3a. 4a. 5i. ,  
[3148] 1h. 2y. 3a. 4a. 5i. , 1j. 2y. 3a. 4a. 5i. , 1p. 2y. 3a. 4a. 5i. ,  
[3149] 1a. 2a. 3b. 4a. 5i. , 1b. 2a. 3b. 4a. 5i. , 1f. 2a. 3b. 4a. 5i. ,  
[3150] 1h. 2a. 3b. 4a. 5i. , 1j. 2a. 3b. 4a. 5i. , 1p. 2a. 3b. 4a. 5i. ,  
[3151] 1a. 2b. 3b. 4a. 5i. , 1b. 2b. 3b. 4a. 5i. , 1f. 2b. 3b. 4a. 5i. ,  
[3152] 1h. 2b. 3b. 4a. 5i. , 1j. 2b. 3b. 4a. 5i. , 1p. 2b. 3b. 4a. 5i. ,  
[3153] 1a. 2e. 3b. 4a. 5i. , 1b. 2e. 3b. 4a. 5i. , 1f. 2e. 3b. 4a. 5i. ,  
[3154] 1h. 2e. 3b. 4a. 5i. , 1j. 2e. 3b. 4a. 5i. , 1p. 2e. 3b. 4a. 5i. ,  
[3155] 1a. 2f. 3b. 4a. 5i. , 1b. 2f. 3b. 4a. 5i. , 1f. 2f. 3b. 4a. 5i. ,  
[3156] 1h. 2f. 3b. 4a. 5i. , 1j. 2f. 3b. 4a. 5i. , 1p. 2f. 3b. 4a. 5i. ,  
[3157] 1a. 2i. 3b. 4a. 5i. , 1b. 2i. 3b. 4a. 5i. , 1f. 2i. 3b. 4a. 5i. ,

- [3158] 1h. 2i. 3b. 4a. 5i. , 1j. 2i. 3b. 4a. 5i. , 1p. 2i. 3b. 4a. 5i. ,  
[3159] 1a. 2m. 3b. 4a. 5i. , 1b. 2m. 3b. 4a. 5i. , 1f. 2m. 3b. 4a. 5i. ,  
[3160] 1h. 2m. 3b. 4a. 5i. , 1j. 2m. 3b. 4a. 5i. , 1p. 2m. 3b. 4a. 5i. ,  
[3161] 1a. 2o. 3b. 4a. 5i. , 1b. 2o. 3b. 4a. 5i. , 1f. 2o. 3b. 4a. 5i. ,  
[3162] 1h. 2o. 3b. 4a. 5i. , 1j. 2o. 3b. 4a. 5i. , 1p. 2o. 3b. 4a. 5i. ,  
[3163] 1a. 2u. 3b. 4a. 5i. , 1b. 2u. 3b. 4a. 5i. , 1f. 2u. 3b. 4a. 5i. ,  
[3164] 1h. 2u. 3b. 4a. 5i. , 1j. 2u. 3b. 4a. 5i. , 1p. 2u. 3b. 4a. 5i. ,  
[3165] 1a. 2y. 3b. 4a. 5i. , 1b. 2y. 3b. 4a. 5i. , 1f. 2y. 3b. 4a. 5i. ,  
[3166] 1h. 2y. 3b. 4a. 5i. , 1j. 2y. 3b. 4a. 5i. , 1p. 2y. 3b. 4a. 5i. ,  
[3167] 1a. 2a. 3e. 4a. 5i. , 1b. 2a. 3e. 4a. 5i. , 1f. 2a. 3e. 4a. 5i. ,  
[3168] 1h. 2a. 3e. 4a. 5i. , 1j. 2a. 3e. 4a. 5i. , 1p. 2a. 3e. 4a. 5i. ,  
[3169] 1a. 2b. 3e. 4a. 5i. , 1b. 2b. 3e. 4a. 5i. , 1f. 2b. 3e. 4a. 5i. ,  
[3170] 1h. 2b. 3e. 4a. 5i. , 1j. 2b. 3e. 4a. 5i. , 1p. 2b. 3e. 4a. 5i. ,  
[3171] 1a. 2e. 3e. 4a. 5i. , 1b. 2e. 3e. 4a. 5i. , 1f. 2e. 3e. 4a. 5i. ,  
[3172] 1h. 2e. 3e. 4a. 5i. , 1j. 2e. 3e. 4a. 5i. , 1p. 2e. 3e. 4a. 5i. ,  
[3173] 1a. 2f. 3e. 4a. 5i. , 1b. 2f. 3e. 4a. 5i. , 1f. 2f. 3e. 4a. 5i. ,  
[3174] 1h. 2f. 3e. 4a. 5i. , 1j. 2f. 3e. 4a. 5i. , 1p. 2f. 3e. 4a. 5i. ,  
[3175] 1a. 2i. 3e. 4a. 5i. , 1b. 2i. 3e. 4a. 5i. , 1f. 2i. 3e. 4a. 5i. ,  
[3176] 1h. 2i. 3e. 4a. 5i. , 1j. 2i. 3e. 4a. 5i. , 1p. 2i. 3e. 4a. 5i. ,  
[3177] 1a. 2m. 3e. 4a. 5i. , 1b. 2m. 3e. 4a. 5i. , 1f. 2m. 3e. 4a. 5i. ,  
[3178] 1h. 2m. 3e. 4a. 5i. , 1j. 2m. 3e. 4a. 5i. , 1p. 2m. 3e. 4a. 5i. ,  
[3179] 1a. 2o. 3e. 4a. 5i. , 1b. 2o. 3e. 4a. 5i. , 1f. 2o. 3e. 4a. 5i. ,  
[3180] 1h. 2o. 3e. 4a. 5i. , 1j. 2o. 3e. 4a. 5i. , 1p. 2o. 3e. 4a. 5i. ,  
[3181] 1a. 2u. 3e. 4a. 5i. , 1b. 2u. 3e. 4a. 5i. , 1f. 2u. 3e. 4a. 5i. ,  
[3182] 1h. 2u. 3e. 4a. 5i. , 1j. 2u. 3e. 4a. 5i. , 1p. 2u. 3e. 4a. 5i. ,  
[3183] 1a. 2y. 3e. 4a. 5i. , 1b. 2y. 3e. 4a. 5i. , 1f. 2y. 3e. 4a. 5i. ,  
[3184] 1h. 2y. 3e. 4a. 5i. , 1j. 2y. 3e. 4a. 5i. , 1p. 2y. 3e. 4a. 5i. ,  
[3185] 1a. 2a. 3g. 4a. 5i. , 1b. 2a. 3g. 4a. 5i. , 1f. 2a. 3g. 4a. 5i. ,  
[3186] 1h. 2a. 3g. 4a. 5i. , 1j. 2a. 3g. 4a. 5i. , 1p. 2a. 3g. 4a. 5i. ,  
[3187] 1a. 2b. 3g. 4a. 5i. , 1b. 2b. 3g. 4a. 5i. , 1f. 2b. 3g. 4a. 5i. ,  
[3188] 1h. 2b. 3g. 4a. 5i. , 1j. 2b. 3g. 4a. 5i. , 1p. 2b. 3g. 4a. 5i. ,  
[3189] 1a. 2e. 3g. 4a. 5i. , 1b. 2e. 3g. 4a. 5i. , 1f. 2e. 3g. 4a. 5i. ,  
[3190] 1h. 2e. 3g. 4a. 5i. , 1j. 2e. 3g. 4a. 5i. , 1p. 2e. 3g. 4a. 5i. ,  
[3191] 1a. 2f. 3g. 4a. 5i. , 1b. 2f. 3g. 4a. 5i. , 1f. 2f. 3g. 4a. 5i. ,  
[3192] 1h. 2f. 3g. 4a. 5i. , 1j. 2f. 3g. 4a. 5i. , 1p. 2f. 3g. 4a. 5i. ,  
[3193] 1a. 2i. 3g. 4a. 5i. , 1b. 2i. 3g. 4a. 5i. , 1f. 2i. 3g. 4a. 5i. ,  
[3194] 1h. 2i. 3g. 4a. 5i. , 1j. 2i. 3g. 4a. 5i. , 1p. 2i. 3g. 4a. 5i. ,  
[3195] 1a. 2m. 3g. 4a. 5i. , 1b. 2m. 3g. 4a. 5i. , 1f. 2m. 3g. 4a. 5i. ,  
[3196] 1h. 2m. 3g. 4a. 5i. , 1j. 2m. 3g. 4a. 5i. , 1p. 2m. 3g. 4a. 5i. ,

- [3197] 1a. 2o. 3g. 4a. 5i. , 1b. 2o. 3g. 4a. 5i. , 1f. 2o. 3g. 4a. 5i. ,  
[3198] 1h. 2o. 3g. 4a. 5i. , 1j. 2o. 3g. 4a. 5i. , 1p. 2o. 3g. 4a. 5i. ,  
[3199] 1a. 2u. 3g. 4a. 5i. , 1b. 2u. 3g. 4a. 5i. , 1f. 2u. 3g. 4a. 5i. ,  
[3200] 1h. 2u. 3g. 4a. 5i. , 1j. 2u. 3g. 4a. 5i. , 1p. 2u. 3g. 4a. 5i. ,  
[3201] 1a. 2y. 3g. 4a. 5i. , 1b. 2y. 3g. 4a. 5i. , 1f. 2y. 3g. 4a. 5i. ,  
[3202] 1h. 2y. 3g. 4a. 5i. , 1j. 2y. 3g. 4a. 5i. , 1p. 2y. 3g. 4a. 5i. ,  
[3203] 1a. 2a. 3a. 4d. 5i. , 1b. 2a. 3a. 4d. 5i. , 1f. 2a. 3a. 4d. 5i. ,  
[3204] 1h. 2a. 3a. 4d. 5i. , 1j. 2a. 3a. 4d. 5i. , 1p. 2a. 3a. 4d. 5i. ,  
[3205] 1a. 2b. 3a. 4d. 5i. , 1b. 2b. 3a. 4d. 5i. , 1f. 2b. 3a. 4d. 5i. ,  
[3206] 1h. 2b. 3a. 4d. 5i. , 1j. 2b. 3a. 4d. 5i. , 1p. 2b. 3a. 4d. 5i. ,  
[3207] 1a. 2e. 3a. 4d. 5i. , 1b. 2e. 3a. 4d. 5i. , 1f. 2e. 3a. 4d. 5i. ,  
[3208] 1h. 2e. 3a. 4d. 5i. , 1j. 2e. 3a. 4d. 5i. , 1p. 2e. 3a. 4d. 5i. ,  
[3209] 1a. 2f. 3a. 4d. 5i. , 1b. 2f. 3a. 4d. 5i. , 1f. 2f. 3a. 4d. 5i. ,  
[3210] 1h. 2f. 3a. 4d. 5i. , 1j. 2f. 3a. 4d. 5i. , 1p. 2f. 3a. 4d. 5i. ,  
[3211] 1a. 2i. 3a. 4d. 5i. , 1b. 2i. 3a. 4d. 5i. , 1f. 2i. 3a. 4d. 5i. ,  
[3212] 1h. 2i. 3a. 4d. 5i. , 1j. 2i. 3a. 4d. 5i. , 1p. 2i. 3a. 4d. 5i. ,  
[3213] 1a. 2m. 3a. 4d. 5i. , 1b. 2m. 3a. 4d. 5i. , 1f. 2m. 3a. 4d. 5i. ,  
[3214] 1h. 2m. 3a. 4d. 5i. , 1j. 2m. 3a. 4d. 5i. , 1p. 2m. 3a. 4d. 5i. ,  
[3215] 1a. 2o. 3a. 4d. 5i. , 1b. 2o. 3a. 4d. 5i. , 1f. 2o. 3a. 4d. 5i. ,  
[3216] 1h. 2o. 3a. 4d. 5i. , 1j. 2o. 3a. 4d. 5i. , 1p. 2o. 3a. 4d. 5i. ,  
[3217] 1a. 2u. 3a. 4d. 5i. , 1b. 2u. 3a. 4d. 5i. , 1f. 2u. 3a. 4d. 5i. ,  
[3218] 1h. 2u. 3a. 4d. 5i. , 1j. 2u. 3a. 4d. 5i. , 1p. 2u. 3a. 4d. 5i. ,  
[3219] 1a. 2y. 3a. 4d. 5i. , 1b. 2y. 3a. 4d. 5i. , 1f. 2y. 3a. 4d. 5i. ,  
[3220] 1h. 2y. 3a. 4d. 5i. , 1j. 2y. 3a. 4d. 5i. , 1p. 2y. 3a. 4d. 5i. ,  
[3221] 1a. 2a. 3b. 4d. 5i. , 1b. 2a. 3b. 4d. 5i. , 1f. 2a. 3b. 4d. 5i. ,  
[3222] 1h. 2a. 3b. 4d. 5i. , 1j. 2a. 3b. 4d. 5i. , 1p. 2a. 3b. 4d. 5i. ,  
[3223] 1a. 2b. 3b. 4d. 5i. , 1b. 2b. 3b. 4d. 5i. , 1f. 2b. 3b. 4d. 5i. ,  
[3224] 1h. 2b. 3b. 4d. 5i. , 1j. 2b. 3b. 4d. 5i. , 1p. 2b. 3b. 4d. 5i. ,  
[3225] 1a. 2e. 3b. 4d. 5i. , 1b. 2e. 3b. 4d. 5i. , 1f. 2e. 3b. 4d. 5i. ,  
[3226] 1h. 2e. 3b. 4d. 5i. , 1j. 2e. 3b. 4d. 5i. , 1p. 2e. 3b. 4d. 5i. ,  
[3227] 1a. 2f. 3b. 4d. 5i. , 1b. 2f. 3b. 4d. 5i. , 1f. 2f. 3b. 4d. 5i. ,  
[3228] 1h. 2f. 3b. 4d. 5i. , 1j. 2f. 3b. 4d. 5i. , 1p. 2f. 3b. 4d. 5i. ,  
[3229] 1a. 2i. 3b. 4d. 5i. , 1b. 2i. 3b. 4d. 5i. , 1f. 2i. 3b. 4d. 5i. ,  
[3230] 1h. 2i. 3b. 4d. 5i. , 1j. 2i. 3b. 4d. 5i. , 1p. 2i. 3b. 4d. 5i. ,  
[3231] 1a. 2m. 3b. 4d. 5i. , 1b. 2m. 3b. 4d. 5i. , 1f. 2m. 3b. 4d. 5i. ,  
[3232] 1h. 2m. 3b. 4d. 5i. , 1j. 2m. 3b. 4d. 5i. , 1p. 2m. 3b. 4d. 5i. ,  
[3233] 1a. 2o. 3b. 4d. 5i. , 1b. 2o. 3b. 4d. 5i. , 1f. 2o. 3b. 4d. 5i. ,  
[3234] 1h. 2o. 3b. 4d. 5i. , 1j. 2o. 3b. 4d. 5i. , 1p. 2o. 3b. 4d. 5i. ,  
[3235] 1a. 2u. 3b. 4d. 5i. , 1b. 2u. 3b. 4d. 5i. , 1f. 2u. 3b. 4d. 5i. ,

- [3236] 1h. 2u. 3b. 4d. 5i. , 1j. 2u. 3b. 4d. 5i. , 1p. 2u. 3b. 4d. 5i. ,  
[3237] 1a. 2y. 3b. 4d. 5i. , 1b. 2y. 3b. 4d. 5i. , 1f. 2y. 3b. 4d. 5i. ,  
[3238] 1h. 2y. 3b. 4d. 5i. , 1j. 2y. 3b. 4d. 5i. , 1p. 2y. 3b. 4d. 5i. ,  
[3239] 1a. 2a. 3e. 4d. 5i. , 1b. 2a. 3e. 4d. 5i. , 1f. 2a. 3e. 4d. 5i. ,  
[3240] 1h. 2a. 3e. 4d. 5i. , 1j. 2a. 3e. 4d. 5i. , 1p. 2a. 3e. 4d. 5i. ,  
[3241] 1a. 2b. 3e. 4d. 5i. , 1b. 2b. 3e. 4d. 5i. , 1f. 2b. 3e. 4d. 5i. ,  
[3242] 1h. 2b. 3e. 4d. 5i. , 1j. 2b. 3e. 4d. 5i. , 1p. 2b. 3e. 4d. 5i. ,  
[3243] 1a. 2e. 3e. 4d. 5i. , 1b. 2e. 3e. 4d. 5i. , 1f. 2e. 3e. 4d. 5i. ,  
[3244] 1h. 2e. 3e. 4d. 5i. , 1j. 2e. 3e. 4d. 5i. , 1p. 2e. 3e. 4d. 5i. ,  
[3245] 1a. 2f. 3e. 4d. 5i. , 1b. 2f. 3e. 4d. 5i. , 1f. 2f. 3e. 4d. 5i. ,  
[3246] 1h. 2f. 3e. 4d. 5i. , 1j. 2f. 3e. 4d. 5i. , 1p. 2f. 3e. 4d. 5i. ,  
[3247] 1a. 2i. 3e. 4d. 5i. , 1b. 2i. 3e. 4d. 5i. , 1f. 2i. 3e. 4d. 5i. ,  
[3248] 1h. 2i. 3e. 4d. 5i. , 1j. 2i. 3e. 4d. 5i. , 1p. 2i. 3e. 4d. 5i. ,  
[3249] 1a. 2m. 3e. 4d. 5i. , 1b. 2m. 3e. 4d. 5i. , 1f. 2m. 3e. 4d. 5i. ,  
[3250] 1h. 2m. 3e. 4d. 5i. , 1j. 2m. 3e. 4d. 5i. , 1p. 2m. 3e. 4d. 5i. ,  
[3251] 1a. 2o. 3e. 4d. 5i. , 1b. 2o. 3e. 4d. 5i. , 1f. 2o. 3e. 4d. 5i. ,  
[3252] 1h. 2o. 3e. 4d. 5i. , 1j. 2o. 3e. 4d. 5i. , 1p. 2o. 3e. 4d. 5i. ,  
[3253] 1a. 2u. 3e. 4d. 5i. , 1b. 2u. 3e. 4d. 5i. , 1f. 2u. 3e. 4d. 5i. ,  
[3254] 1h. 2u. 3e. 4d. 5i. , 1j. 2u. 3e. 4d. 5i. , 1p. 2u. 3e. 4d. 5i. ,  
[3255] 1a. 2y. 3e. 4d. 5i. , 1b. 2y. 3e. 4d. 5i. , 1f. 2y. 3e. 4d. 5i. ,  
[3256] 1h. 2y. 3e. 4d. 5i. , 1j. 2y. 3e. 4d. 5i. , 1p. 2y. 3e. 4d. 5i. ,  
[3257] 1a. 2a. 3g. 4d. 5i. , 1b. 2a. 3g. 4d. 5i. , 1f. 2a. 3g. 4d. 5i. ,  
[3258] 1h. 2a. 3g. 4d. 5i. , 1j. 2a. 3g. 4d. 5i. , 1p. 2a. 3g. 4d. 5i. ,  
[3259] 1a. 2b. 3g. 4d. 5i. , 1b. 2b. 3g. 4d. 5i. , 1f. 2b. 3g. 4d. 5i. ,  
[3260] 1h. 2b. 3g. 4d. 5i. , 1j. 2b. 3g. 4d. 5i. , 1p. 2b. 3g. 4d. 5i. ,  
[3261] 1a. 2e. 3g. 4d. 5i. , 1b. 2e. 3g. 4d. 5i. , 1f. 2e. 3g. 4d. 5i. ,  
[3262] 1h. 2e. 3g. 4d. 5i. , 1j. 2e. 3g. 4d. 5i. , 1p. 2e. 3g. 4d. 5i. ,  
[3263] 1a. 2f. 3g. 4d. 5i. , 1b. 2f. 3g. 4d. 5i. , 1f. 2f. 3g. 4d. 5i. ,  
[3264] 1h. 2f. 3g. 4d. 5i. , 1j. 2f. 3g. 4d. 5i. , 1p. 2f. 3g. 4d. 5i. ,  
[3265] 1a. 2i. 3g. 4d. 5i. , 1b. 2i. 3g. 4d. 5i. , 1f. 2i. 3g. 4d. 5i. ,  
[3266] 1h. 2i. 3g. 4d. 5i. , 1j. 2i. 3g. 4d. 5i. , 1p. 2i. 3g. 4d. 5i. ,  
[3267] 1a. 2m. 3g. 4d. 5i. , 1b. 2m. 3g. 4d. 5i. , 1f. 2m. 3g. 4d. 5i. ,  
[3268] 1h. 2m. 3g. 4d. 5i. , 1j. 2m. 3g. 4d. 5i. , 1p. 2m. 3g. 4d. 5i. ,  
[3269] 1a. 2o. 3g. 4d. 5i. , 1b. 2o. 3g. 4d. 5i. , 1f. 2o. 3g. 4d. 5i. ,  
[3270] 1h. 2o. 3g. 4d. 5i. , 1j. 2o. 3g. 4d. 5i. , 1p. 2o. 3g. 4d. 5i. ,  
[3271] 1a. 2u. 3g. 4d. 5i. , 1b. 2u. 3g. 4d. 5i. , 1f. 2u. 3g. 4d. 5i. ,  
[3272] 1h. 2u. 3g. 4d. 5i. , 1j. 2u. 3g. 4d. 5i. , 1p. 2u. 3g. 4d. 5i. ,  
[3273] 1a. 2y. 3g. 4d. 5i. , 1b. 2y. 3g. 4d. 5i. , 1f. 2y. 3g. 4d. 5i. ,  
[3274] 1h. 2y. 3g. 4d. 5i. , 1j. 2y. 3g. 4d. 5i. , 1p. 2y. 3g. 4d. 5i. ,



- [3275] 1a. 2a. 3a. 4f. 5i. , 1b. 2a. 3a. 4f. 5i. , 1f. 2a. 3a. 4f. 5i. ,  
[3276] 1h. 2a. 3a. 4f. 5i. , 1j. 2a. 3a. 4f. 5i. , 1p. 2a. 3a. 4f. 5i. ,  
[3277] 1a. 2b. 3a. 4f. 5i. , 1b. 2b. 3a. 4f. 5i. , 1f. 2b. 3a. 4f. 5i. ,  
[3278] 1h. 2b. 3a. 4f. 5i. , 1j. 2b. 3a. 4f. 5i. , 1p. 2b. 3a. 4f. 5i. ,  
[3279] 1a. 2e. 3a. 4f. 5i. , 1b. 2e. 3a. 4f. 5i. , 1f. 2e. 3a. 4f. 5i. ,  
[3280] 1h. 2e. 3a. 4f. 5i. , 1j. 2e. 3a. 4f. 5i. , 1p. 2e. 3a. 4f. 5i. ,  
[3281] 1a. 2f. 3a. 4f. 5i. , 1b. 2f. 3a. 4f. 5i. , 1f. 2f. 3a. 4f. 5i. ,  
[3282] 1h. 2f. 3a. 4f. 5i. , 1j. 2f. 3a. 4f. 5i. , 1p. 2f. 3a. 4f. 5i. ,  
[3283] 1a. 2i. 3a. 4f. 5i. , 1b. 2i. 3a. 4f. 5i. , 1f. 2i. 3a. 4f. 5i. ,  
[3284] 1h. 2i. 3a. 4f. 5i. , 1j. 2i. 3a. 4f. 5i. , 1p. 2i. 3a. 4f. 5i. ,  
[3285] 1a. 2m. 3a. 4f. 5i. , 1b. 2m. 3a. 4f. 5i. , 1f. 2m. 3a. 4f. 5i. ,  
[3286] 1h. 2m. 3a. 4f. 5i. , 1j. 2m. 3a. 4f. 5i. , 1p. 2m. 3a. 4f. 5i. ,  
[3287] 1a. 2o. 3a. 4f. 5i. , 1b. 2o. 3a. 4f. 5i. , 1f. 2o. 3a. 4f. 5i. ,  
[3288] 1h. 2o. 3a. 4f. 5i. , 1j. 2o. 3a. 4f. 5i. , 1p. 2o. 3a. 4f. 5i. ,  
[3289] 1a. 2u. 3a. 4f. 5i. , 1b. 2u. 3a. 4f. 5i. , 1f. 2u. 3a. 4f. 5i. ,  
[3290] 1h. 2u. 3a. 4f. 5i. , 1j. 2u. 3a. 4f. 5i. , 1p. 2u. 3a. 4f. 5i. ,  
[3291] 1a. 2y. 3a. 4f. 5i. , 1b. 2y. 3a. 4f. 5i. , 1f. 2y. 3a. 4f. 5i. ,  
[3292] 1h. 2y. 3a. 4f. 5i. , 1j. 2y. 3a. 4f. 5i. , 1p. 2y. 3a. 4f. 5i. ,  
[3293] 1a. 2a. 3b. 4f. 5i. , 1b. 2a. 3b. 4f. 5i. , 1f. 2a. 3b. 4f. 5i. ,  
[3294] 1h. 2a. 3b. 4f. 5i. , 1j. 2a. 3b. 4f. 5i. , 1p. 2a. 3b. 4f. 5i. ,  
[3295] 1a. 2b. 3b. 4f. 5i. , 1b. 2b. 3b. 4f. 5i. , 1f. 2b. 3b. 4f. 5i. ,  
[3296] 1h. 2b. 3b. 4f. 5i. , 1j. 2b. 3b. 4f. 5i. , 1p. 2b. 3b. 4f. 5i. ,  
[3297] 1a. 2e. 3b. 4f. 5i. , 1b. 2e. 3b. 4f. 5i. , 1f. 2e. 3b. 4f. 5i. ,  
[3298] 1h. 2e. 3b. 4f. 5i. , 1j. 2e. 3b. 4f. 5i. , 1p. 2e. 3b. 4f. 5i. ,  
[3299] 1a. 2f. 3b. 4f. 5i. , 1b. 2f. 3b. 4f. 5i. , 1f. 2f. 3b. 4f. 5i. ,  
[3300] 1h. 2f. 3b. 4f. 5i. , 1j. 2f. 3b. 4f. 5i. , 1p. 2f. 3b. 4f. 5i. ,  
[3301] 1a. 2i. 3b. 4f. 5i. , 1b. 2i. 3b. 4f. 5i. , 1f. 2i. 3b. 4f. 5i. ,  
[3302] 1h. 2i. 3b. 4f. 5i. , 1j. 2i. 3b. 4f. 5i. , 1p. 2i. 3b. 4f. 5i. ,  
[3303] 1a. 2m. 3b. 4f. 5i. , 1b. 2m. 3b. 4f. 5i. , 1f. 2m. 3b. 4f. 5i. ,  
[3304] 1h. 2m. 3b. 4f. 5i. , 1j. 2m. 3b. 4f. 5i. , 1p. 2m. 3b. 4f. 5i. ,  
[3305] 1a. 2o. 3b. 4f. 5i. , 1b. 2o. 3b. 4f. 5i. , 1f. 2o. 3b. 4f. 5i. ,  
[3306] 1h. 2o. 3b. 4f. 5i. , 1j. 2o. 3b. 4f. 5i. , 1p. 2o. 3b. 4f. 5i. ,  
[3307] 1a. 2u. 3b. 4f. 5i. , 1b. 2u. 3b. 4f. 5i. , 1f. 2u. 3b. 4f. 5i. ,  
[3308] 1h. 2u. 3b. 4f. 5i. , 1j. 2u. 3b. 4f. 5i. , 1p. 2u. 3b. 4f. 5i. ,  
[3309] 1a. 2y. 3b. 4f. 5i. , 1b. 2y. 3b. 4f. 5i. , 1f. 2y. 3b. 4f. 5i. ,  
[3310] 1h. 2y. 3b. 4f. 5i. , 1j. 2y. 3b. 4f. 5i. , 1p. 2y. 3b. 4f. 5i. ,  
[3311] 1a. 2a. 3e. 4f. 5i. , 1b. 2a. 3e. 4f. 5i. , 1f. 2a. 3e. 4f. 5i. ,  
[3312] 1h. 2a. 3e. 4f. 5i. , 1j. 2a. 3e. 4f. 5i. , 1p. 2a. 3e. 4f. 5i. ,  
[3313] 1a. 2b. 3e. 4f. 5i. , 1b. 2b. 3e. 4f. 5i. , 1f. 2b. 3e. 4f. 5i. ,

- [3314] 1h. 2b. 3e. 4f. 5i. , 1j. 2b. 3e. 4f. 5i. , 1p. 2b. 3e. 4f. 5i. ,  
[3315] 1a. 2e. 3e. 4f. 5i. , 1b. 2e. 3e. 4f. 5i. , 1f. 2e. 3e. 4f. 5i. ,  
[3316] 1h. 2e. 3e. 4f. 5i. , 1j. 2e. 3e. 4f. 5i. , 1p. 2e. 3e. 4f. 5i. ,  
[3317] 1a. 2f. 3e. 4f. 5i. , 1b. 2f. 3e. 4f. 5i. , 1f. 2f. 3e. 4f. 5i. ,  
[3318] 1h. 2f. 3e. 4f. 5i. , 1j. 2f. 3e. 4f. 5i. , 1p. 2f. 3e. 4f. 5i. ,  
[3319] 1a. 2i. 3e. 4f. 5i. , 1b. 2i. 3e. 4f. 5i. , 1f. 2i. 3e. 4f. 5i. ,  
[3320] 1h. 2i. 3e. 4f. 5i. , 1j. 2i. 3e. 4f. 5i. , 1p. 2i. 3e. 4f. 5i. ,  
[3321] 1a. 2m. 3e. 4f. 5i. , 1b. 2m. 3e. 4f. 5i. , 1f. 2m. 3e. 4f. 5i. ,  
[3322] 1h. 2m. 3e. 4f. 5i. , 1j. 2m. 3e. 4f. 5i. , 1p. 2m. 3e. 4f. 5i. ,  
[3323] 1a. 2o. 3e. 4f. 5i. , 1b. 2o. 3e. 4f. 5i. , 1f. 2o. 3e. 4f. 5i. ,  
[3324] 1h. 2o. 3e. 4f. 5i. , 1j. 2o. 3e. 4f. 5i. , 1p. 2o. 3e. 4f. 5i. ,  
[3325] 1a. 2u. 3e. 4f. 5i. , 1b. 2u. 3e. 4f. 5i. , 1f. 2u. 3e. 4f. 5i. ,  
[3326] 1h. 2u. 3e. 4f. 5i. , 1j. 2u. 3e. 4f. 5i. , 1p. 2u. 3e. 4f. 5i. ,  
[3327] 1a. 2y. 3e. 4f. 5i. , 1b. 2y. 3e. 4f. 5i. , 1f. 2y. 3e. 4f. 5i. ,  
[3328] 1h. 2y. 3e. 4f. 5i. , 1j. 2y. 3e. 4f. 5i. , 1p. 2y. 3e. 4f. 5i. ,  
[3329] 1a. 2a. 3g. 4f. 5i. , 1b. 2a. 3g. 4f. 5i. , 1f. 2a. 3g. 4f. 5i. ,  
[3330] 1h. 2a. 3g. 4f. 5i. , 1j. 2a. 3g. 4f. 5i. , 1p. 2a. 3g. 4f. 5i. ,  
[3331] 1a. 2b. 3g. 4f. 5i. , 1b. 2b. 3g. 4f. 5i. , 1f. 2b. 3g. 4f. 5i. ,  
[3332] 1h. 2b. 3g. 4f. 5i. , 1j. 2b. 3g. 4f. 5i. , 1p. 2b. 3g. 4f. 5i. ,  
[3333] 1a. 2e. 3g. 4f. 5i. , 1b. 2e. 3g. 4f. 5i. , 1f. 2e. 3g. 4f. 5i. ,  
[3334] 1h. 2e. 3g. 4f. 5i. , 1j. 2e. 3g. 4f. 5i. , 1p. 2e. 3g. 4f. 5i. ,  
[3335] 1a. 2f. 3g. 4f. 5i. , 1b. 2f. 3g. 4f. 5i. , 1f. 2f. 3g. 4f. 5i. ,  
[3336] 1h. 2f. 3g. 4f. 5i. , 1j. 2f. 3g. 4f. 5i. , 1p. 2f. 3g. 4f. 5i. ,  
[3337] 1a. 2i. 3g. 4f. 5i. , 1b. 2i. 3g. 4f. 5i. , 1f. 2i. 3g. 4f. 5i. ,  
[3338] 1h. 2i. 3g. 4f. 5i. , 1j. 2i. 3g. 4f. 5i. , 1p. 2i. 3g. 4f. 5i. ,  
[3339] 1a. 2m. 3g. 4f. 5i. , 1b. 2m. 3g. 4f. 5i. , 1f. 2m. 3g. 4f. 5i. ,  
[3340] 1h. 2m. 3g. 4f. 5i. , 1j. 2m. 3g. 4f. 5i. , 1p. 2m. 3g. 4f. 5i. ,  
[3341] 1a. 2o. 3g. 4f. 5i. , 1b. 2o. 3g. 4f. 5i. , 1f. 2o. 3g. 4f. 5i. ,  
[3342] 1h. 2o. 3g. 4f. 5i. , 1j. 2o. 3g. 4f. 5i. , 1p. 2o. 3g. 4f. 5i. ,  
[3343] 1a. 2u. 3g. 4f. 5i. , 1b. 2u. 3g. 4f. 5i. , 1f. 2u. 3g. 4f. 5i. ,  
[3344] 1h. 2u. 3g. 4f. 5i. , 1j. 2u. 3g. 4f. 5i. , 1p. 2u. 3g. 4f. 5i. ,  
[3345] 1a. 2y. 3g. 4f. 5i. , 1b. 2y. 3g. 4f. 5i. , 1f. 2y. 3g. 4f. 5i. ,  
[3346] 1h. 2y. 3g. 4f. 5i. , 1j. 2y. 3g. 4f. 5i. , 1p. 2y. 3g. 4f. 5i. ,  
[3347] 1a. 2a. 3a. 4g. 5i. , 1b. 2a. 3a. 4g. 5i. , 1f. 2a. 3a. 4g. 5i. ,  
[3348] 1h. 2a. 3a. 4g. 5i. , 1j. 2a. 3a. 4g. 5i. , 1p. 2a. 3a. 4g. 5i. ,  
[3349] 1a. 2b. 3a. 4g. 5i. , 1b. 2b. 3a. 4g. 5i. , 1f. 2b. 3a. 4g. 5i. ,  
[3350] 1h. 2b. 3a. 4g. 5i. , 1j. 2b. 3a. 4g. 5i. , 1p. 2b. 3a. 4g. 5i. ,  
[3351] 1a. 2e. 3a. 4g. 5i. , 1b. 2e. 3a. 4g. 5i. , 1f. 2e. 3a. 4g. 5i. ,  
[3352] 1h. 2e. 3a. 4g. 5i. , 1j. 2e. 3a. 4g. 5i. , 1p. 2e. 3a. 4g. 5i. ,

- [3353] 1a. 2f. 3a. 4g. 5i. , 1b. 2f. 3a. 4g. 5i. , 1f. 2f. 3a. 4g. 5i. ,  
[3354] 1h. 2f. 3a. 4g. 5i. , 1j. 2f. 3a. 4g. 5i. , 1p. 2f. 3a. 4g. 5i. ,  
[3355] 1a. 2i. 3a. 4g. 5i. , 1b. 2i. 3a. 4g. 5i. , 1f. 2i. 3a. 4g. 5i. ,  
[3356] 1h. 2i. 3a. 4g. 5i. , 1j. 2i. 3a. 4g. 5i. , 1p. 2i. 3a. 4g. 5i. ,  
[3357] 1a. 2m. 3a. 4g. 5i. , 1b. 2m. 3a. 4g. 5i. , 1f. 2m. 3a. 4g. 5i. ,  
[3358] 1h. 2m. 3a. 4g. 5i. , 1j. 2m. 3a. 4g. 5i. , 1p. 2m. 3a. 4g. 5i. ,  
[3359] 1a. 2o. 3a. 4g. 5i. , 1b. 2o. 3a. 4g. 5i. , 1f. 2o. 3a. 4g. 5i. ,  
[3360] 1h. 2o. 3a. 4g. 5i. , 1j. 2o. 3a. 4g. 5i. , 1p. 2o. 3a. 4g. 5i. ,  
[3361] 1a. 2u. 3a. 4g. 5i. , 1b. 2u. 3a. 4g. 5i. , 1f. 2u. 3a. 4g. 5i. ,  
[3362] 1h. 2u. 3a. 4g. 5i. , 1j. 2u. 3a. 4g. 5i. , 1p. 2u. 3a. 4g. 5i. ,  
[3363] 1a. 2y. 3a. 4g. 5i. , 1b. 2y. 3a. 4g. 5i. , 1f. 2y. 3a. 4g. 5i. ,  
[3364] 1h. 2y. 3a. 4g. 5i. , 1j. 2y. 3a. 4g. 5i. , 1p. 2y. 3a. 4g. 5i. ,  
[3365] 1a. 2a. 3b. 4g. 5i. , 1b. 2a. 3b. 4g. 5i. , 1f. 2a. 3b. 4g. 5i. ,  
[3366] 1h. 2a. 3b. 4g. 5i. , 1j. 2a. 3b. 4g. 5i. , 1p. 2a. 3b. 4g. 5i. ,  
[3367] 1a. 2b. 3b. 4g. 5i. , 1b. 2b. 3b. 4g. 5i. , 1f. 2b. 3b. 4g. 5i. ,  
[3368] 1h. 2b. 3b. 4g. 5i. , 1j. 2b. 3b. 4g. 5i. , 1p. 2b. 3b. 4g. 5i. ,  
[3369] 1a. 2e. 3b. 4g. 5i. , 1b. 2e. 3b. 4g. 5i. , 1f. 2e. 3b. 4g. 5i. ,  
[3370] 1h. 2e. 3b. 4g. 5i. , 1j. 2e. 3b. 4g. 5i. , 1p. 2e. 3b. 4g. 5i. ,  
[3371] 1a. 2f. 3b. 4g. 5i. , 1b. 2f. 3b. 4g. 5i. , 1f. 2f. 3b. 4g. 5i. ,  
[3372] 1h. 2f. 3b. 4g. 5i. , 1j. 2f. 3b. 4g. 5i. , 1p. 2f. 3b. 4g. 5i. ,  
[3373] 1a. 2i. 3b. 4g. 5i. , 1b. 2i. 3b. 4g. 5i. , 1f. 2i. 3b. 4g. 5i. ,  
[3374] 1h. 2i. 3b. 4g. 5i. , 1j. 2i. 3b. 4g. 5i. , 1p. 2i. 3b. 4g. 5i. ,  
[3375] 1a. 2m. 3b. 4g. 5i. , 1b. 2m. 3b. 4g. 5i. , 1f. 2m. 3b. 4g. 5i. ,  
[3376] 1h. 2m. 3b. 4g. 5i. , 1j. 2m. 3b. 4g. 5i. , 1p. 2m. 3b. 4g. 5i. ,  
[3377] 1a. 2o. 3b. 4g. 5i. , 1b. 2o. 3b. 4g. 5i. , 1f. 2o. 3b. 4g. 5i. ,  
[3378] 1h. 2o. 3b. 4g. 5i. , 1j. 2o. 3b. 4g. 5i. , 1p. 2o. 3b. 4g. 5i. ,  
[3379] 1a. 2u. 3b. 4g. 5i. , 1b. 2u. 3b. 4g. 5i. , 1f. 2u. 3b. 4g. 5i. ,  
[3380] 1h. 2u. 3b. 4g. 5i. , 1j. 2u. 3b. 4g. 5i. , 1p. 2u. 3b. 4g. 5i. ,  
[3381] 1a. 2y. 3b. 4g. 5i. , 1b. 2y. 3b. 4g. 5i. , 1f. 2y. 3b. 4g. 5i. ,  
[3382] 1h. 2y. 3b. 4g. 5i. , 1j. 2y. 3b. 4g. 5i. , 1p. 2y. 3b. 4g. 5i. ,  
[3383] 1a. 2a. 3e. 4g. 5i. , 1b. 2a. 3e. 4g. 5i. , 1f. 2a. 3e. 4g. 5i. ,  
[3384] 1h. 2a. 3e. 4g. 5i. , 1j. 2a. 3e. 4g. 5i. , 1p. 2a. 3e. 4g. 5i. ,  
[3385] 1a. 2b. 3e. 4g. 5i. , 1b. 2b. 3e. 4g. 5i. , 1f. 2b. 3e. 4g. 5i. ,  
[3386] 1h. 2b. 3e. 4g. 5i. , 1j. 2b. 3e. 4g. 5i. , 1p. 2b. 3e. 4g. 5i. ,  
[3387] 1a. 2e. 3e. 4g. 5i. , 1b. 2e. 3e. 4g. 5i. , 1f. 2e. 3e. 4g. 5i. ,  
[3388] 1h. 2e. 3e. 4g. 5i. , 1j. 2e. 3e. 4g. 5i. , 1p. 2e. 3e. 4g. 5i. ,  
[3389] 1a. 2f. 3e. 4g. 5i. , 1b. 2f. 3e. 4g. 5i. , 1f. 2f. 3e. 4g. 5i. ,  
[3390] 1h. 2f. 3e. 4g. 5i. , 1j. 2f. 3e. 4g. 5i. , 1p. 2f. 3e. 4g. 5i. ,  
[3391] 1a. 2i. 3e. 4g. 5i. , 1b. 2i. 3e. 4g. 5i. , 1f. 2i. 3e. 4g. 5i. ,

- [3392] 1h. 2i. 3e. 4g. 5i. , 1j. 2i. 3e. 4g. 5i. , 1p. 2i. 3e. 4g. 5i. ,  
[3393] 1a. 2m. 3e. 4g. 5i. , 1b. 2m. 3e. 4g. 5i. , 1f. 2m. 3e. 4g. 5i. ,  
[3394] 1h. 2m. 3e. 4g. 5i. , 1j. 2m. 3e. 4g. 5i. , 1p. 2m. 3e. 4g. 5i. ,  
[3395] 1a. 2o. 3e. 4g. 5i. , 1b. 2o. 3e. 4g. 5i. , 1f. 2o. 3e. 4g. 5i. ,  
[3396] 1h. 2o. 3e. 4g. 5i. , 1j. 2o. 3e. 4g. 5i. , 1p. 2o. 3e. 4g. 5i. ,  
[3397] 1a. 2u. 3e. 4g. 5i. , 1b. 2u. 3e. 4g. 5i. , 1f. 2u. 3e. 4g. 5i. ,  
[3398] 1h. 2u. 3e. 4g. 5i. , 1j. 2u. 3e. 4g. 5i. , 1p. 2u. 3e. 4g. 5i. ,  
[3399] 1a. 2y. 3e. 4g. 5i. , 1b. 2y. 3e. 4g. 5i. , 1f. 2y. 3e. 4g. 5i. ,  
[3400] 1h. 2y. 3e. 4g. 5i. , 1j. 2y. 3e. 4g. 5i. , 1p. 2y. 3e. 4g. 5i. ,  
[3401] 1a. 2a. 3g. 4g. 5i. , 1b. 2a. 3g. 4g. 5i. , 1f. 2a. 3g. 4g. 5i. ,  
[3402] 1h. 2a. 3g. 4g. 5i. , 1j. 2a. 3g. 4g. 5i. , 1p. 2a. 3g. 4g. 5i. ,  
[3403] 1a. 2b. 3g. 4g. 5i. , 1b. 2b. 3g. 4g. 5i. , 1f. 2b. 3g. 4g. 5i. ,  
[3404] 1h. 2b. 3g. 4g. 5i. , 1j. 2b. 3g. 4g. 5i. , 1p. 2b. 3g. 4g. 5i. ,  
[3405] 1a. 2e. 3g. 4g. 5i. , 1b. 2e. 3g. 4g. 5i. , 1f. 2e. 3g. 4g. 5i. ,  
[3406] 1h. 2e. 3g. 4g. 5i. , 1j. 2e. 3g. 4g. 5i. , 1p. 2e. 3g. 4g. 5i. ,  
[3407] 1a. 2f. 3g. 4g. 5i. , 1b. 2f. 3g. 4g. 5i. , 1f. 2f. 3g. 4g. 5i. ,  
[3408] 1h. 2f. 3g. 4g. 5i. , 1j. 2f. 3g. 4g. 5i. , 1p. 2f. 3g. 4g. 5i. ,  
[3409] 1a. 2i. 3g. 4g. 5i. , 1b. 2i. 3g. 4g. 5i. , 1f. 2i. 3g. 4g. 5i. ,  
[3410] 1h. 2i. 3g. 4g. 5i. , 1j. 2i. 3g. 4g. 5i. , 1p. 2i. 3g. 4g. 5i. ,  
[3411] 1a. 2m. 3g. 4g. 5i. , 1b. 2m. 3g. 4g. 5i. , 1f. 2m. 3g. 4g. 5i. ,  
[3412] 1h. 2m. 3g. 4g. 5i. , 1j. 2m. 3g. 4g. 5i. , 1p. 2m. 3g. 4g. 5i. ,  
[3413] 1a. 2o. 3g. 4g. 5i. , 1b. 2o. 3g. 4g. 5i. , 1f. 2o. 3g. 4g. 5i. ,  
[3414] 1h. 2o. 3g. 4g. 5i. , 1j. 2o. 3g. 4g. 5i. , 1p. 2o. 3g. 4g. 5i. ,  
[3415] 1a. 2u. 3g. 4g. 5i. , 1b. 2u. 3g. 4g. 5i. , 1f. 2u. 3g. 4g. 5i. ,  
[3416] 1h. 2u. 3g. 4g. 5i. , 1j. 2u. 3g. 4g. 5i. , 1p. 2u. 3g. 4g. 5i. ,  
[3417] 1a. 2y. 3g. 4g. 5i. , 1b. 2y. 3g. 4g. 5i. , 1f. 2y. 3g. 4g. 5i. ,  
[3418] 1h. 2y. 3g. 4g. 5i. , 1j. 2y. 3g. 4g. 5i. , 1p. 2y. 3g. 4g. 5i. ,  
[3419] 1a. 2a. 3a. 4h. 5i. , 1b. 2a. 3a. 4h. 5i. , 1f. 2a. 3a. 4h. 5i. ,  
[3420] 1h. 2a. 3a. 4h. 5i. , 1j. 2a. 3a. 4h. 5i. , 1p. 2a. 3a. 4h. 5i. ,  
[3421] 1a. 2b. 3a. 4h. 5i. , 1b. 2b. 3a. 4h. 5i. , 1f. 2b. 3a. 4h. 5i. ,  
[3422] 1h. 2b. 3a. 4h. 5i. , 1j. 2b. 3a. 4h. 5i. , 1p. 2b. 3a. 4h. 5i. ,  
[3423] 1a. 2e. 3a. 4h. 5i. , 1b. 2e. 3a. 4h. 5i. , 1f. 2e. 3a. 4h. 5i. ,  
[3424] 1h. 2e. 3a. 4h. 5i. , 1j. 2e. 3a. 4h. 5i. , 1p. 2e. 3a. 4h. 5i. ,  
[3425] 1a. 2f. 3a. 4h. 5i. , 1b. 2f. 3a. 4h. 5i. , 1f. 2f. 3a. 4h. 5i. ,  
[3426] 1h. 2f. 3a. 4h. 5i. , 1j. 2f. 3a. 4h. 5i. , 1p. 2f. 3a. 4h. 5i. ,  
[3427] 1a. 2i. 3a. 4h. 5i. , 1b. 2i. 3a. 4h. 5i. , 1f. 2i. 3a. 4h. 5i. ,  
[3428] 1h. 2i. 3a. 4h. 5i. , 1j. 2i. 3a. 4h. 5i. , 1p. 2i. 3a. 4h. 5i. ,  
[3429] 1a. 2m. 3a. 4h. 5i. , 1b. 2m. 3a. 4h. 5i. , 1f. 2m. 3a. 4h. 5i. ,  
[3430] 1h. 2m. 3a. 4h. 5i. , 1j. 2m. 3a. 4h. 5i. , 1p. 2m. 3a. 4h. 5i. ,

- [3431] 1a. 2o. 3a. 4h. 5i., 1b. 2o. 3a. 4h. 5i., 1f. 2o. 3a. 4h. 5i.,  
[3432] 1h. 2o. 3a. 4h. 5i., 1j. 2o. 3a. 4h. 5i., 1p. 2o. 3a. 4h. 5i.,  
[3433] 1a. 2u. 3a. 4h. 5i., 1b. 2u. 3a. 4h. 5i., 1f. 2u. 3a. 4h. 5i.,  
[3434] 1h. 2u. 3a. 4h. 5i., 1j. 2u. 3a. 4h. 5i., 1p. 2u. 3a. 4h. 5i.,  
[3435] 1a. 2y. 3a. 4h. 5i., 1b. 2y. 3a. 4h. 5i., 1f. 2y. 3a. 4h. 5i.,  
[3436] 1h. 2y. 3a. 4h. 5i., 1j. 2y. 3a. 4h. 5i., 1p. 2y. 3a. 4h. 5i.,  
[3437] 1a. 2a. 3b. 4h. 5i., 1b. 2a. 3b. 4h. 5i., 1f. 2a. 3b. 4h. 5i.,  
[3438] 1h. 2a. 3b. 4h. 5i., 1j. 2a. 3b. 4h. 5i., 1p. 2a. 3b. 4h. 5i.,  
[3439] 1a. 2b. 3b. 4h. 5i., 1b. 2b. 3b. 4h. 5i., 1f. 2b. 3b. 4h. 5i.,  
[3440] 1h. 2b. 3b. 4h. 5i., 1j. 2b. 3b. 4h. 5i., 1p. 2b. 3b. 4h. 5i.,  
[3441] 1a. 2e. 3b. 4h. 5i., 1b. 2e. 3b. 4h. 5i., 1f. 2e. 3b. 4h. 5i.,  
[3442] 1h. 2e. 3b. 4h. 5i., 1j. 2e. 3b. 4h. 5i., 1p. 2e. 3b. 4h. 5i.,  
[3443] 1a. 2f. 3b. 4h. 5i., 1b. 2f. 3b. 4h. 5i., 1f. 2f. 3b. 4h. 5i.,  
[3444] 1h. 2f. 3b. 4h. 5i., 1j. 2f. 3b. 4h. 5i., 1p. 2f. 3b. 4h. 5i.,  
[3445] 1a. 2i. 3b. 4h. 5i., 1b. 2i. 3b. 4h. 5i., 1f. 2i. 3b. 4h. 5i.,  
[3446] 1h. 2i. 3b. 4h. 5i., 1j. 2i. 3b. 4h. 5i., 1p. 2i. 3b. 4h. 5i.,  
[3447] 1a. 2m. 3b. 4h. 5i., 1b. 2m. 3b. 4h. 5i., 1f. 2m. 3b. 4h. 5i.,  
[3448] 1h. 2m. 3b. 4h. 5i., 1j. 2m. 3b. 4h. 5i., 1p. 2m. 3b. 4h. 5i.,  
[3449] 1a. 2o. 3b. 4h. 5i., 1b. 2o. 3b. 4h. 5i., 1f. 2o. 3b. 4h. 5i.,  
[3450] 1h. 2o. 3b. 4h. 5i., 1j. 2o. 3b. 4h. 5i., 1p. 2o. 3b. 4h. 5i.,  
[3451] 1a. 2u. 3b. 4h. 5i., 1b. 2u. 3b. 4h. 5i., 1f. 2u. 3b. 4h. 5i.,  
[3452] 1h. 2u. 3b. 4h. 5i., 1j. 2u. 3b. 4h. 5i., 1p. 2u. 3b. 4h. 5i.,  
[3453] 1a. 2y. 3b. 4h. 5i., 1b. 2y. 3b. 4h. 5i., 1f. 2y. 3b. 4h. 5i.,  
[3454] 1h. 2y. 3b. 4h. 5i., 1j. 2y. 3b. 4h. 5i., 1p. 2y. 3b. 4h. 5i.,  
[3455] 1a. 2a. 3e. 4h. 5i., 1b. 2a. 3e. 4h. 5i., 1f. 2a. 3e. 4h. 5i.,  
[3456] 1h. 2a. 3e. 4h. 5i., 1j. 2a. 3e. 4h. 5i., 1p. 2a. 3e. 4h. 5i.,  
[3457] 1a. 2b. 3e. 4h. 5i., 1b. 2b. 3e. 4h. 5i., 1f. 2b. 3e. 4h. 5i.,  
[3458] 1h. 2b. 3e. 4h. 5i., 1j. 2b. 3e. 4h. 5i., 1p. 2b. 3e. 4h. 5i.,  
[3459] 1a. 2e. 3e. 4h. 5i., 1b. 2e. 3e. 4h. 5i., 1f. 2e. 3e. 4h. 5i.,  
[3460] 1h. 2e. 3e. 4h. 5i., 1j. 2e. 3e. 4h. 5i., 1p. 2e. 3e. 4h. 5i.,  
[3461] 1a. 2f. 3e. 4h. 5i., 1b. 2f. 3e. 4h. 5i., 1f. 2f. 3e. 4h. 5i.,  
[3462] 1h. 2f. 3e. 4h. 5i., 1j. 2f. 3e. 4h. 5i., 1p. 2f. 3e. 4h. 5i.,  
[3463] 1a. 2i. 3e. 4h. 5i., 1b. 2i. 3e. 4h. 5i., 1f. 2i. 3e. 4h. 5i.,  
[3464] 1h. 2i. 3e. 4h. 5i., 1j. 2i. 3e. 4h. 5i., 1p. 2i. 3e. 4h. 5i.,  
[3465] 1a. 2m. 3e. 4h. 5i., 1b. 2m. 3e. 4h. 5i., 1f. 2m. 3e. 4h. 5i.,  
[3466] 1h. 2m. 3e. 4h. 5i., 1j. 2m. 3e. 4h. 5i., 1p. 2m. 3e. 4h. 5i.,  
[3467] 1a. 2o. 3e. 4h. 5i., 1b. 2o. 3e. 4h. 5i., 1f. 2o. 3e. 4h. 5i.,  
[3468] 1h. 2o. 3e. 4h. 5i., 1j. 2o. 3e. 4h. 5i., 1p. 2o. 3e. 4h. 5i.,  
[3469] 1a. 2u. 3e. 4h. 5i., 1b. 2u. 3e. 4h. 5i., 1f. 2u. 3e. 4h. 5i.,

- [3470] 1h. 2u. 3e. 4h. 5i. , 1j. 2u. 3e. 4h. 5i. , 1p. 2u. 3e. 4h. 5i. ,  
[3471] 1a. 2y. 3e. 4h. 5i. , 1b. 2y. 3e. 4h. 5i. , 1f. 2y. 3e. 4h. 5i. ,  
[3472] 1h. 2y. 3e. 4h. 5i. , 1j. 2y. 3e. 4h. 5i. , 1p. 2y. 3e. 4h. 5i. ,  
[3473] 1a. 2a. 3g. 4h. 5i. , 1b. 2a. 3g. 4h. 5i. , 1f. 2a. 3g. 4h. 5i. ,  
[3474] 1h. 2a. 3g. 4h. 5i. , 1j. 2a. 3g. 4h. 5i. , 1p. 2a. 3g. 4h. 5i. ,  
[3475] 1a. 2b. 3g. 4h. 5i. , 1b. 2b. 3g. 4h. 5i. , 1f. 2b. 3g. 4h. 5i. ,  
[3476] 1h. 2b. 3g. 4h. 5i. , 1j. 2b. 3g. 4h. 5i. , 1p. 2b. 3g. 4h. 5i. ,  
[3477] 1a. 2e. 3g. 4h. 5i. , 1b. 2e. 3g. 4h. 5i. , 1f. 2e. 3g. 4h. 5i. ,  
[3478] 1h. 2e. 3g. 4h. 5i. , 1j. 2e. 3g. 4h. 5i. , 1p. 2e. 3g. 4h. 5i. ,  
[3479] 1a. 2f. 3g. 4h. 5i. , 1b. 2f. 3g. 4h. 5i. , 1f. 2f. 3g. 4h. 5i. ,  
[3480] 1h. 2f. 3g. 4h. 5i. , 1j. 2f. 3g. 4h. 5i. , 1p. 2f. 3g. 4h. 5i. ,  
[3481] 1a. 2i. 3g. 4h. 5i. , 1b. 2i. 3g. 4h. 5i. , 1f. 2i. 3g. 4h. 5i. ,  
[3482] 1h. 2i. 3g. 4h. 5i. , 1j. 2i. 3g. 4h. 5i. , 1p. 2i. 3g. 4h. 5i. ,  
[3483] 1a. 2m. 3g. 4h. 5i. , 1b. 2m. 3g. 4h. 5i. , 1f. 2m. 3g. 4h. 5i. ,  
[3484] 1h. 2m. 3g. 4h. 5i. , 1j. 2m. 3g. 4h. 5i. , 1p. 2m. 3g. 4h. 5i. ,  
[3485] 1a. 2o. 3g. 4h. 5i. , 1b. 2o. 3g. 4h. 5i. , 1f. 2o. 3g. 4h. 5i. ,  
[3486] 1h. 2o. 3g. 4h. 5i. , 1j. 2o. 3g. 4h. 5i. , 1p. 2o. 3g. 4h. 5i. ,  
[3487] 1a. 2u. 3g. 4h. 5i. , 1b. 2u. 3g. 4h. 5i. , 1f. 2u. 3g. 4h. 5i. ,  
[3488] 1h. 2u. 3g. 4h. 5i. , 1j. 2u. 3g. 4h. 5i. , 1p. 2u. 3g. 4h. 5i. ,  
[3489] 1a. 2y. 3g. 4h. 5i. , 1b. 2y. 3g. 4h. 5i. , 1f. 2y. 3g. 4h. 5i. ,  
[3490] 1h. 2y. 3g. 4h. 5i. , 1j. 2y. 3g. 4h. 5i. , 1p. 2y. 3g. 4h. 5i. ,  
[3491] 1a. 2a. 3a. 4i. 5i. , 1b. 2a. 3a. 4i. 5i. , 1f. 2a. 3a. 4i. 5i. ,  
[3492] 1h. 2a. 3a. 4i. 5i. , 1j. 2a. 3a. 4i. 5i. , 1p. 2a. 3a. 4i. 5i. ,  
[3493] 1a. 2b. 3a. 4i. 5i. , 1b. 2b. 3a. 4i. 5i. , 1f. 2b. 3a. 4i. 5i. ,  
[3494] 1h. 2b. 3a. 4i. 5i. , 1j. 2b. 3a. 4i. 5i. , 1p. 2b. 3a. 4i. 5i. ,  
[3495] 1a. 2e. 3a. 4i. 5i. , 1b. 2e. 3a. 4i. 5i. , 1f. 2e. 3a. 4i. 5i. ,  
[3496] 1h. 2e. 3a. 4i. 5i. , 1j. 2e. 3a. 4i. 5i. , 1p. 2e. 3a. 4i. 5i. ,  
[3497] 1a. 2f. 3a. 4i. 5i. , 1b. 2f. 3a. 4i. 5i. , 1f. 2f. 3a. 4i. 5i. ,  
[3498] 1h. 2f. 3a. 4i. 5i. , 1j. 2f. 3a. 4i. 5i. , 1p. 2f. 3a. 4i. 5i. ,  
[3499] 1a. 2i. 3a. 4i. 5i. , 1b. 2i. 3a. 4i. 5i. , 1f. 2i. 3a. 4i. 5i. ,  
[3500] 1h. 2i. 3a. 4i. 5i. , 1j. 2i. 3a. 4i. 5i. , 1p. 2i. 3a. 4i. 5i. ,  
[3501] 1a. 2m. 3a. 4i. 5i. , 1b. 2m. 3a. 4i. 5i. , 1f. 2m. 3a. 4i. 5i. ,  
[3502] 1h. 2m. 3a. 4i. 5i. , 1j. 2m. 3a. 4i. 5i. , 1p. 2m. 3a. 4i. 5i. ,  
[3503] 1a. 2o. 3a. 4i. 5i. , 1b. 2o. 3a. 4i. 5i. , 1f. 2o. 3a. 4i. 5i. ,  
[3504] 1h. 2o. 3a. 4i. 5i. , 1j. 2o. 3a. 4i. 5i. , 1p. 2o. 3a. 4i. 5i. ,  
[3505] 1a. 2u. 3a. 4i. 5i. , 1b. 2u. 3a. 4i. 5i. , 1f. 2u. 3a. 4i. 5i. ,  
[3506] 1h. 2u. 3a. 4i. 5i. , 1j. 2u. 3a. 4i. 5i. , 1p. 2u. 3a. 4i. 5i. ,  
[3507] 1a. 2y. 3a. 4i. 5i. , 1b. 2y. 3a. 4i. 5i. , 1f. 2y. 3a. 4i. 5i. ,  
[3508] 1h. 2y. 3a. 4i. 5i. , 1j. 2y. 3a. 4i. 5i. , 1p. 2y. 3a. 4i. 5i. ,

- [3509] 1a. 2a. 3b. 4i. 5i. , 1b. 2a. 3b. 4i. 5i. , 1f. 2a. 3b. 4i. 5i. ,  
[3510] 1h. 2a. 3b. 4i. 5i. , 1j. 2a. 3b. 4i. 5i. , 1p. 2a. 3b. 4i. 5i. ,  
[3511] 1a. 2b. 3b. 4i. 5i. , 1b. 2b. 3b. 4i. 5i. , 1f. 2b. 3b. 4i. 5i. ,  
[3512] 1h. 2b. 3b. 4i. 5i. , 1j. 2b. 3b. 4i. 5i. , 1p. 2b. 3b. 4i. 5i. ,  
[3513] 1a. 2e. 3b. 4i. 5i. , 1b. 2e. 3b. 4i. 5i. , 1f. 2e. 3b. 4i. 5i. ,  
[3514] 1h. 2e. 3b. 4i. 5i. , 1j. 2e. 3b. 4i. 5i. , 1p. 2e. 3b. 4i. 5i. ,  
[3515] 1a. 2f. 3b. 4i. 5i. , 1b. 2f. 3b. 4i. 5i. , 1f. 2f. 3b. 4i. 5i. ,  
[3516] 1h. 2f. 3b. 4i. 5i. , 1j. 2f. 3b. 4i. 5i. , 1p. 2f. 3b. 4i. 5i. ,  
[3517] 1a. 2i. 3b. 4i. 5i. , 1b. 2i. 3b. 4i. 5i. , 1f. 2i. 3b. 4i. 5i. ,  
[3518] 1h. 2i. 3b. 4i. 5i. , 1j. 2i. 3b. 4i. 5i. , 1p. 2i. 3b. 4i. 5i. ,  
[3519] 1a. 2m. 3b. 4i. 5i. , 1b. 2m. 3b. 4i. 5i. , 1f. 2m. 3b. 4i. 5i. ,  
[3520] 1h. 2m. 3b. 4i. 5i. , 1j. 2m. 3b. 4i. 5i. , 1p. 2m. 3b. 4i. 5i. ,  
[3521] 1a. 2o. 3b. 4i. 5i. , 1b. 2o. 3b. 4i. 5i. , 1f. 2o. 3b. 4i. 5i. ,  
[3522] 1h. 2o. 3b. 4i. 5i. , 1j. 2o. 3b. 4i. 5i. , 1p. 2o. 3b. 4i. 5i. ,  
[3523] 1a. 2u. 3b. 4i. 5i. , 1b. 2u. 3b. 4i. 5i. , 1f. 2u. 3b. 4i. 5i. ,  
[3524] 1h. 2u. 3b. 4i. 5i. , 1j. 2u. 3b. 4i. 5i. , 1p. 2u. 3b. 4i. 5i. ,  
[3525] 1a. 2y. 3b. 4i. 5i. , 1b. 2y. 3b. 4i. 5i. , 1f. 2y. 3b. 4i. 5i. ,  
[3526] 1h. 2y. 3b. 4i. 5i. , 1j. 2y. 3b. 4i. 5i. , 1p. 2y. 3b. 4i. 5i. ,  
[3527] 1a. 2a. 3e. 4i. 5i. , 1b. 2a. 3e. 4i. 5i. , 1f. 2a. 3e. 4i. 5i. ,  
[3528] 1h. 2a. 3e. 4i. 5i. , 1j. 2a. 3e. 4i. 5i. , 1p. 2a. 3e. 4i. 5i. ,  
[3529] 1a. 2b. 3e. 4i. 5i. , 1b. 2b. 3e. 4i. 5i. , 1f. 2b. 3e. 4i. 5i. ,  
[3530] 1h. 2b. 3e. 4i. 5i. , 1j. 2b. 3e. 4i. 5i. , 1p. 2b. 3e. 4i. 5i. ,  
[3531] 1a. 2e. 3e. 4i. 5i. , 1b. 2e. 3e. 4i. 5i. , 1f. 2e. 3e. 4i. 5i. ,  
[3532] 1h. 2e. 3e. 4i. 5i. , 1j. 2e. 3e. 4i. 5i. , 1p. 2e. 3e. 4i. 5i. ,  
[3533] 1a. 2f. 3e. 4i. 5i. , 1b. 2f. 3e. 4i. 5i. , 1f. 2f. 3e. 4i. 5i. ,  
[3534] 1h. 2f. 3e. 4i. 5i. , 1j. 2f. 3e. 4i. 5i. , 1p. 2f. 3e. 4i. 5i. ,  
[3535] 1a. 2i. 3e. 4i. 5i. , 1b. 2i. 3e. 4i. 5i. , 1f. 2i. 3e. 4i. 5i. ,  
[3536] 1h. 2i. 3e. 4i. 5i. , 1j. 2i. 3e. 4i. 5i. , 1p. 2i. 3e. 4i. 5i. ,  
[3537] 1a. 2m. 3e. 4i. 5i. , 1b. 2m. 3e. 4i. 5i. , 1f. 2m. 3e. 4i. 5i. ,  
[3538] 1h. 2m. 3e. 4i. 5i. , 1j. 2m. 3e. 4i. 5i. , 1p. 2m. 3e. 4i. 5i. ,  
[3539] 1a. 2o. 3e. 4i. 5i. , 1b. 2o. 3e. 4i. 5i. , 1f. 2o. 3e. 4i. 5i. ,  
[3540] 1h. 2o. 3e. 4i. 5i. , 1j. 2o. 3e. 4i. 5i. , 1p. 2o. 3e. 4i. 5i. ,  
[3541] 1a. 2u. 3e. 4i. 5i. , 1b. 2u. 3e. 4i. 5i. , 1f. 2u. 3e. 4i. 5i. ,  
[3542] 1h. 2u. 3e. 4i. 5i. , 1j. 2u. 3e. 4i. 5i. , 1p. 2u. 3e. 4i. 5i. ,  
[3543] 1a. 2y. 3e. 4i. 5i. , 1b. 2y. 3e. 4i. 5i. , 1f. 2y. 3e. 4i. 5i. ,  
[3544] 1h. 2y. 3e. 4i. 5i. , 1j. 2y. 3e. 4i. 5i. , 1p. 2y. 3e. 4i. 5i. ,  
[3545] 1a. 2a. 3g. 4i. 5i. , 1b. 2a. 3g. 4i. 5i. , 1f. 2a. 3g. 4i. 5i. ,  
[3546] 1h. 2a. 3g. 4i. 5i. , 1j. 2a. 3g. 4i. 5i. , 1p. 2a. 3g. 4i. 5i. ,  
[3547] 1a. 2b. 3g. 4i. 5i. , 1b. 2b. 3g. 4i. 5i. , 1f. 2b. 3g. 4i. 5i. ,

- [3548] 1h. 2b. 3g. 4i. 5i., 1j. 2b. 3g. 4i. 5i., 1p. 2b. 3g. 4i. 5i.,  
[3549] 1a. 2e. 3g. 4i. 5i., 1b. 2e. 3g. 4i. 5i., 1f. 2e. 3g. 4i. 5i.,  
[3550] 1h. 2e. 3g. 4i. 5i., 1j. 2e. 3g. 4i. 5i., 1p. 2e. 3g. 4i. 5i.,  
[3551] 1a. 2f. 3g. 4i. 5i., 1b. 2f. 3g. 4i. 5i., 1f. 2f. 3g. 4i. 5i.,  
[3552] 1h. 2f. 3g. 4i. 5i., 1j. 2f. 3g. 4i. 5i., 1p. 2f. 3g. 4i. 5i.,  
[3553] 1a. 2i. 3g. 4i. 5i., 1b. 2i. 3g. 4i. 5i., 1f. 2i. 3g. 4i. 5i.,  
[3554] 1h. 2i. 3g. 4i. 5i., 1j. 2i. 3g. 4i. 5i., 1p. 2i. 3g. 4i. 5i.,  
[3555] 1a. 2m. 3g. 4i. 5i., 1b. 2m. 3g. 4i. 5i., 1f. 2m. 3g. 4i. 5i.,  
[3556] 1h. 2m. 3g. 4i. 5i., 1j. 2m. 3g. 4i. 5i., 1p. 2m. 3g. 4i. 5i.,  
[3557] 1a. 2o. 3g. 4i. 5i., 1b. 2o. 3g. 4i. 5i., 1f. 2o. 3g. 4i. 5i.,  
[3558] 1h. 2o. 3g. 4i. 5i., 1j. 2o. 3g. 4i. 5i., 1p. 2o. 3g. 4i. 5i.,  
[3559] 1a. 2u. 3g. 4i. 5i., 1b. 2u. 3g. 4i. 5i., 1f. 2u. 3g. 4i. 5i.,  
[3560] 1h. 2u. 3g. 4i. 5i., 1j. 2u. 3g. 4i. 5i., 1p. 2u. 3g. 4i. 5i.,  
[3561] 1a. 2y. 3g. 4i. 5i., 1b. 2y. 3g. 4i. 5i., 1f. 2y. 3g. 4i. 5i.,  
[3562] 1h. 2y. 3g. 4i. 5i., 1j. 2y. 3g. 4i. 5i., 和 1p. 2y. 3g. 4i. 5i..

[3563] 在另一个实施方案中,本发明的化合物对 P450 的抑制活性水平等于或优于由  $IC_{50}$  表示的化合物的抑制活性,即低于约 2000nM,低于约 1500nM,低于约 1000nM,低于约 900nM,低于约 800nM,低于约 700nM,低于约 650nM,低于约 600nM,低于约 550nM,低于约 500nM,低于约 400nM,低于约 350nM,低于约 300nM,低于约 250nM,低于约 200nM,低于约 100nM 或低于约 50nM。

[3564] 在另一个实施方案中,本发明的化合物对 P450 同工酶,例如 3A 的抑制活性在  $IC_{50}$  表示的范围,即约 2000nM-约 100nM,约 1000nM-约 100nM,约 900nM-约 200nM,约 800nM-约 300nM,约 700nM-约 200nM,约 600nM-约 200nM,约 500nM-约 200nM,约 700nM-约 300nM,约 600nM-约 300nM,约 700nM-约 400nM,约 600nM-约 400nM,约 400nM-约 100nM,约 300nM-约 100nM 或约 600nM-约 150nM。

[3565] 在另一个实施方案中,本发明的化合物对 P450 的抑制活性水平等于或优于由  $IC_{50}$  表示的化合物的抑制活性,即低于约 2000nM,低于约 1500nM,低于约 1000nM,低于约 900nM,低于约 800nM,低于约 700nM,低于约 650nM,低于约 600nM,低于约 550nM,低于约 500nM,低于约 400nM,低于约 350nM,低于约 300nM,低于约 250nM,低于约 200nM,低于约 100nM 或低于约 50nM,只要这类化合物还基本上不表现出非其对 P450 的抑制活性的生物活性。例如,本发明的化合物可以具有降低或不明显的蛋白酶抑制活性,包括,但不限于由  $HIV\ EC_{50}$  表示的蛋白酶抑制水平,即大于约 1000nM,大于约 900nM,大于约 800nM,大于约 700nM,大于约 600nM,大于约 500nM,大于约 400nM,大于约 300nM,大于约 200nM,大于约 100nM,大于约 50nM,大于约 40nM,大于约 30nM,大于约 20nM,大于约 10nM,大于约 5nM 或大于约 1nM。

[3566] 在另一个实施方案中,本发明的化合物特别对 P450 的一种或多种同工酶具有抑制活性,包括,但不限于 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1 和 3A4, 5, 7 等。

[3567] 在另一个实施方案中,本发明的化合物特别对 P450 的同工酶具有抑制活性,这些同工酶涉及代谢抗病毒药物,例如茚地那韦,奈非那韦,利托那韦,沙奎那韦等。

[3568] 在另一个实施方案中,本发明的化合物特别对 P450 的一种或多种同工酶,但不限



于其它具有抑制活性。例如,本发明的化合物特别对 P450 3A 具有抑制活性,但对 P450 的另一种同工酶,例如 P450 2C9 具有降低,无或最低限度的抑制活性。

#### [3569] 药物制剂

[3570] 可以使用根据常规实践选择的常用载体和赋形剂配制本发明的化合物。表中包含赋形剂,助流剂,填充剂,粘合剂等。制备无菌形式的含水制剂并且在指定通过非口服给药的递送时一般为等渗的。所有制剂任选包含赋形剂,诸如在 Handbook of Pharmaceutical Excipients(1986) 中所列的那些,将该文献完整地引入本文作为参考。赋形剂包括抗坏血酸和其它抗氧化剂,螯合剂,诸如 EDTA,碳水化合物,诸如糊精,羟基烷基纤维素,羟基烷基甲基纤维素,硬脂酸等。制剂的 pH 在约 3- 约 11,但通常在约 7-10。

[3571] 尽管能够将活性组分单独给药,但是优选将它们制成药物制剂。本发明的制剂,无论是用于兽类还是人类应用,均包含至少一种活性组分,例如本发明的化合物与一种或多种可接受的载体和任选的其它治疗组分。载体必须是“可接受的”,其含义是与制剂中的其它组分相容并且在生理上对其接受者而言无害。

[3572] 制剂包括适合于上述给药途径的那些。可以将制剂便利地制成单位剂型并且可以通过制药领域众所周知的任意方法制成制剂。技术和制剂一般可以在 Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co., Easton, Pa.) 中找到,将该文献完整地引入本文作为参考。这类方法包括将活性组分与构成一种或多种辅助组分的载体混合的步骤。一般而言,通过均匀和紧密混合活性组分与液体载体或固体载体细粉或它们两者且然后如果必要使产物成形制备制剂。

[3573] 可以将适合于口服给药的本发明制剂制成分散单位,诸如各自包含预定量活性组分的胶囊,扁囊剂或片剂;粉末或颗粒;在水性或非水性液体中的溶液或混悬液;或水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。还可以将活性组分作为丸剂,药糖剂或糊剂给药。

[3574] 通过任选使用一种或多种辅助组分压制或模制制备片剂。可以通过在合适的机器中压制自由流动形式的任选混合了粘合剂,润滑剂,惰性稀释剂,防腐剂,表面活性剂分散剂的活性组分,诸如粉末或颗粒制备压制片。可以通过在合适的机器中模制使用经惰性液体稀释剂湿润的粉状活性组分混合物制备模制片。可以任选给片剂包衣或刻痕并且任选配制以提供活性组分缓慢或受控释放。

[3575] 就对眼或其它外部组织,诸如口腔和皮肤给药而言,优选将制剂作为局部用软膏剂或霜剂施用,其含例如,0.075-20% w/w 的用量(包括活性组分),范围在 0.1% -20% 以 0.1% w/w 递增,诸如 0.6% w/w,0.7% w/w 等),优选 0.2-15% w/w 且最优选 0.5-10% w/w。当配制成软膏剂时,可以将活性组分与石蜡或与水易混溶的软膏剂基质一起使用。可选择地,可以使用水包油型霜剂基质将活性组分配制成霜剂。

[3576] 如果需要,霜剂基质的水相可以包括,例如,至少 30% w/w 的多元醇,即具有两个或多个羟基的醇,诸如丙二醇,丁 1,3- 二醇,甘露糖醇,山梨醇,甘油和聚乙二醇(包括 PEG400) 及其混合物。局部用制剂可以理想地包括促进活性组分通过皮肤或其它受侵害区域吸收或渗透的化合物。这类透皮促进剂的实例包括二甲亚砜和相关类似物。

[3577] 本发明乳剂的油相可以由已知组分按照已知方式构成。尽管该相可以仅包含乳化剂(也称作利泄剂),但是理想的是包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油的混合物。优选包括亲水性乳化剂与作为稳定剂起作用的亲脂性乳化剂。还优选包括油和脂肪。

乳化剂与或不与稳定剂共同构成所谓的乳化蜡并且该蜡与油和脂肪共同构成所谓的乳化软膏剂基质,该基质形成霜剂的油分散相。

[3578] 适用于本发明制剂的利泄剂和乳剂稳定剂包括 **Tween® 60**, **Span® 80**, 十六醇十八醇混合物 (cetostearyl alcohol), 苧醇, 肉豆蔻醇, 单硬脂酸甘油酯和十二烷基硫酸钠。

[3579] 用于制剂的合适的油或脂肪的选择基于实现所需的化妆品特性。霜剂应优选为具有合适的稠度的非油腻性的无染色和可洗涤的产品,以避免从管或其它容器中渗漏。可以使用直链或支链一-或二元烷基酯类,诸如二-异己二酸酯,硬脂酸异鲸蜡酯,椰子油脂肪酸丙二醇二酯,肉豆蔻酸异丙酯,油酸癸酯,棕榈酸异丙酯,硬脂酸丁酯,棕榈酸 2-乙基己酯或称作 Crodamol CAP 的支链酯类的掺合物,最后三种为优选的酯类。可以单独或以组合方式使用它们,这取决于所需的特性。可选择地,使用高熔点脂质,诸如白软石蜡和/或液体石蜡或其它矿物油。

[3580] 本发明的药物制剂包含本发明的一种或多种化合物与一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂和任选的其它治疗剂。含有活性组分的药物制剂可以适合于指定给药方法的任意形式。当用于口服应用时,例如,可以制备片剂,药片,锭剂,水或油混悬液,可分散粉末或颗粒,乳剂,硬或软胶囊,糖浆剂或酏剂。可以按照制备药物组合物领域公知的任意方法制备指定用于口服应用的组合物,并且这类组合物可以包含一种或多种试剂,包括甜味剂,矫味剂,着色剂和防腐剂,以便提供适口的制剂。包含活性组分与适合于制备片剂的无毒性药学上可接受赋形剂的片剂为接受的。这些赋形剂可以为,例如,惰性稀释剂,诸如碳酸钙或碳酸钠,乳糖,乳糖一水合物,交联羧甲基纤维素钠,聚维酮,磷酸钙或磷酸钠;制粒剂和崩解剂,诸如玉米淀粉或藻酸;粘合剂,诸如纤维素,微晶纤维素,淀粉,明胶或阿拉伯胶;和润滑剂,诸如硬脂酸镁,硬脂酸或滑石粉。可以给片剂不包衣或通过公知技术,包括微囊化包衣以便延缓在胃肠道中崩解和吸收且由此在延长时间内提供持续作用。例如,可以使用延时材料,诸如单独或与蜡混合的单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。

[3581] 还可以将口服使用的制剂制成硬胶囊,其中将活性组分与惰性固体稀释剂混合,例如磷酸钙或高岭土或软胶囊,其中将活性组分与水或油介质混合,诸如花生油,液体石蜡或橄榄油。

[3582] 本发明的含水混悬液包含活性物质与适合于制备含水混悬液的赋形剂的混合物。这类赋形剂包括悬浮剂,诸如羧甲基纤维素钠,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,藻酸钠,聚乙烯吡咯烷酮,黄蓍树胶和阿拉伯树胶和分散或湿润剂,诸如天然存在的磷脂(例如卵磷脂),环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯),环氧乙烷与长链脂族醇的缩合产物(例如十七烯氧基鲸蜡醇 (hoptadecaethyleneoxycetanol)),环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯)。含水混悬液还可以包含一种或多种防腐剂,诸如对-羟基-苯甲酸乙酯或对-羟基-苯甲酸正-丙酯,一种或多种着色剂,一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂,诸如蔗糖或糖精。

[3583] 可以通过将活性组分悬浮于植物油中配制油混悬液,诸如花生油,橄榄油,芝麻油或椰子油或矿物油,诸如液体石蜡。口服混悬液可以包含增稠剂,诸如蜂蜡,硬石蜡或鲸蜡醇。可以加入甜味剂,诸如本文所述的那些和矫味剂以便提供适口的口服制剂。可以通过添加抗氧化剂,诸如抗坏血酸对这些组合物防腐。

[3584] 适合于通过添加水制备含水混悬液的本发明的可分散粉末和颗粒提供了活性组分与分散剂或湿润剂,悬浮剂和一种或多种防腐剂的混合物。通过上述披露例举那些合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂。还可以存在其它赋形剂,例如甜味剂,矫味剂和着色剂。

[3585] 本发明的药物组合物还可以为水包油型乳剂的形式。油相可以为植物油,诸如橄榄油或花生油,矿物油,诸如液体石蜡或它们的混合物。合适的乳化剂包括天然存在的树胶,诸如阿拉伯树胶和黄蓍树胶,天然存在的磷脂类,诸如大豆卵磷脂,衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯类或偏酯类,诸如失水山梨糖醇单油酸酯和这些偏酯与环氧乙烷的缩合产物,诸如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯。该乳剂还可以包含甜味剂和矫味剂。可以使用甜味剂,诸如甘油,山梨醇或蔗糖配制糖浆剂和酏剂。这类制剂还可以包含缓和剂,防腐剂,矫味剂或着色剂。

[3586] 本发明的药物组合物可以为无菌可注射制剂形式,诸如无菌可注射的水或油混悬液。可以按照公知技术,使用本文所述的合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌可注射制剂还可以为在无毒性非肠道可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液,诸如在 1,3-丁二醇中的溶液或制备成冻干粉末。在可以使用的可接受的媒介物和溶剂中有水,林格液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌固定油常用作溶剂或悬浮介质。为了这一目的,可以使用任意温和的固定油,包括合成的一-或二甘油酯类。此外,脂肪酸,诸如油酸同样可以用于制备可注射制剂。

[3587] 可以与载体物质合并产生单一剂型的活性组分的量根据所治疗宿主和特定给药方式的不同而改变。例如,指定用于对人体口服给药的定时释放制剂可以包含混合了适当和适宜用量的载体物质的约 1-1000mg 活性组分,所述的载体物质的适当和适宜用量可以占总组合物的约 5-约 95% (重量:重量)。可以制备该药物组合物以便提供易于给药的可测定用量。例如,指定用于静脉内输注的水溶液可以包含约 3-500  $\mu$ g 活性组分/毫升溶液,以便可以约 30mL/hr 的速率输注适当的体积。

[3588] 适合于对眼部给药的制剂包括滴眼剂,其中将活性组分溶于或悬浮于合适的载体,尤其是用于活性组分的含水溶剂中。活性组分优选以 0.5-20%,有利的是 0.5-10%,特别是约 1.5% w/w 的浓度存在于这类制剂中。

[3589] 适合于在口腔中局部给药的制剂包括包含在矫味基质,通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中的活性组分的锭剂;包括在惰性基质,诸如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的活性组分的软锭剂;和包括在合适的液体载体中的活性组分的漱口药。

[3590] 可以将用于直肠给药的制剂制成含合适的基质的栓剂,所述的合适的基质例如为可可脂或水杨酸酯。

[3591] 适合于肺内或鼻部给药的制剂具有例如 0.1-500  $\mu$ m 的粒度(包括 0.1-500  $\mu$ m 的粒度,以诸如 0.5  $\mu$ m, 1  $\mu$ m, 30  $\mu$ m, 35  $\mu$ m 等递增),通过经鼻道快速吸入或通过经口腔吸入给药,以便达到肺泡囊。合适的制剂包括活性组分的水或油溶液。可以按照常规方法制备适合于气雾剂或干粉给药的制剂并且可以使其与其它治疗剂一起递送,诸如上文所用治疗或预防本文所述感染的化合物。

[3592] 可以将适合于阴道给药的制剂制成阴道栓剂,棉塞,霜剂,凝胶剂,糊剂,泡沫剂或喷雾剂,其除包含活性组分外还包含诸如本领域公知的合适的这类载体。

[3593] 适合于非肠道给药的制剂包括:水性和非水性的无菌注射溶液,其可以包含抗氧

化剂,缓冲剂,制菌剂和赋予制剂与指定接受者血液等渗的溶质;和可以包括悬浮剂和增稠剂的水和非水的无菌混悬液。

[3594] 将制剂提供在单位剂量或多剂量容器中,例如密封安瓿和小瓶并且可以将其储存在仅需要在使用前即刻添加无菌液体载体,例如注射用水的冷冻干燥(冻干)条件下。由上述类型的无菌粉末,颗粒和片制备临时注射溶液和混悬液。优选的单位剂量制剂为包含如上文所述活性组分的每日剂量或单位每日亚剂量或其适当部分的那些。

[3595] 应理解除本发明提供的组分外,本发明的制剂可以包括本领域中有关所讨论制剂类型的其它试剂,例如适合于口服给药的那些可以包括矫味剂。

[3596] 本发明进一步提供了兽用组合物,其包含至少一种活性组分,例如本发明的化合物与兽用载体。

[3597] 兽用载体为用于给予组合物目的的物质并且可以为固体,液体或气态物质,另外其为惰性的或兽药领域中可接受的且与活性成分相容。可以通过口服,非肠道或通过任意其它所需途径给予这些兽用组合物。

[3598] 还可以将本发明的化合物配制成可提供活性组分控释,以使给药频率较少或改善活性组分的药代动力学或毒性特性。因此,本发明还提供了包括本发明一种或多种化合物的配制成可缓释或控释的组合物。

[3599] 活性组分的有效剂量至少取决于所治疗疾患的性质,毒性,无论是以预防方式使用化合物(较低剂量)还是针对活动型疾病或疾患,递送方法和药物制剂,并且由临床医师使用常规剂量按比例上升研究确定。可以预计有效剂量约为 0.0001-约 100mg/kg 体重/天。一般而言,约 0.01-约 10mg/kg 体重/天。更一般地,约 0.01-约 5mg/kg 体重/天。更一般地,约 0.05-约 0.5mg/kg 体重/天。例如,约 70kg 体重的成年人的每日候选剂量在 1mg-1000mg 或 5mg-500mg 并且可以采用单剂量或多剂量形式。

[3600] 本申请在另一个实施方案中披露了药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂合物和/或酯和药学上可接受的载体或赋形剂。

[3601] 本申请在另一个实施方案中披露了药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂合物和/或酯与至少一种额外的治疗剂和药学上可接受的载体或赋形剂。

[3602] 按照本发明,与本发明化合物联用的治疗剂可以在与本发明化合物联用时具有治疗作用的任意活性剂。例如,与本发明化合物联用的治疗剂可以为易于被细胞色素 P450 酶,尤其是细胞色素 P450 单加氧酶,例如 1A2,2B6,2C8,2C19,2C9,2D6,2E1,3A4,5,7 等氧化代谢的任意活性剂。

[3603] 在另一个实例中,用于本发明化合物组合的治疗剂可以为任意的抗病毒药,例如抗-HIV,抗-HCV 等,抗菌药,抗真菌药,免疫调节剂,例如免疫抑制剂,抗肿瘤药,化疗剂,用于心血管疾患,神经疾患的活性剂等。

[3604] 在另一个实例中,用于本发明化合物组合的治疗剂可以为任意的质子泵抑制剂,抗癫痫药,NSAID,口服降血糖药,血管紧张素 II,磺酰脲类, $\beta$  阻滞剂,抗抑郁药,抗精神病药或麻醉药或其组合。

[3605] 在另一个实例中,用于本发明化合物组合的治疗剂可以为任意的:1) 大环内酯抗生素类,例如克拉霉素,红霉素,泰利霉素,2) 抗心律不齐药,例如奎尼丁= $> 3\text{-OH}$ ,

3) 苯二氮 䓬类,例如阿普唑仑,地西洋=> 3OH,咪达唑仑,三唑仑,4) 免疫调节剂,例如环孢菌素,他克莫司 (FK506),5) HIV 抗病毒药,例如茚地那韦,奈非那韦,利托那韦,沙奎那韦,6) 促运动药,例如西沙必利,7) 抗组胺药,例如阿司咪唑,氯苯那敏,非索芬那定 (terfenidine),8) 钙通道阻滞剂,例如氨氯地平,地尔硫卓,非洛地平,乐卡地平,硝苯地平,尼索地平,尼群地平,维拉帕米,9) HMG CoA 还原酶抑制剂,例如阿托伐他汀,西立伐他汀,洛伐他汀,辛伐他汀或 10) 类固醇  $6\beta$ -OH,例如雌二醇,氢化可的松,孕酮,睾酮。

[3606] 在另一个实例中,用于本发明化合物组合的治疗剂可以为任意的四唑芬太尼 (alfentanyl),阿瑞匹坦,阿立哌唑,丁螺环酮,咖啡角 (cafergil),咖啡因,TMU,西洛他唑,可卡因,可待因-N-去甲基化,氨苯砜,右美沙芬,多西他赛,多潘立酮,依普利酮,芬太尼,非那雄胺,格列卫,氟哌啶醇,伊立替康,LAAM,利多卡因,美沙酮,那格列奈,昂丹司琼,匹莫齐特,普萘洛尔,喹硫平,奎宁,沙美特罗,西地那非,西罗莫司,他莫昔芬,泰素 (taxol),特非那定,曲唑酮,长春新碱,扎来普隆或唑吡坦或其组合。

[3607] 本申请在另一个实施方案中披露了药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物和 / 或酯与至少一种额外的治疗剂和药学上可接受的载体或赋形剂,所述额外的治疗剂选自抑制 HIV 蛋白酶的化合物,逆转录酶的 HIV 非核苷抑制剂,逆转录酶的 HIV 核苷抑制剂,逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂,HIV 整合酶抑制剂,HCV 的非-核苷抑制剂,CCR5 抑制剂及其组合。

[3608] 本申请在另一个实施方案中披露了药物组合物,其包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物和 / 或酯与至少一种额外的治疗剂和药学上可接受的载体或赋形剂,所述额外的治疗剂选自氨普那韦,阿扎那韦,呋山那韦,茚地那韦,洛匹那韦,利托那韦,奈非那韦,沙奎那韦,替拉那韦,贝卡那韦 (brecanavir),地瑞那韦 (darunavir),TMC-126, TMC-114, 莫折那韦 (mozenavir) (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG 1859, 卡普韦林,乙米韦林 (emivirine),地拉韦定 (delaviridine),依法韦仑,奈韦拉平,右旋胡桐素 A((+)calanolide A),依曲韦林 (etravirine), GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, TMC-278 (rilpivirene), 齐多夫定,恩曲他滨,去羟肌苷,司他夫定,扎西他滨,拉米夫定,阿巴卡韦,氨多索韦 (amdoxovir), 艾夫他滨 (elvucitabine), 阿洛夫定, MIV-210, Racivir (±-FTC), D-d4FC, 叠氮磷 (phosphazide), 福齐夫定替酯 (fozivudine tidoxil), 阿立他滨 (apricitibine) AVX754, 氨多索韦 (amdoxovir), KP-1461 和磷夫定酯 (fosalvudine tidoxil) (以前称为 HDP 99.0003), 富马酸替诺福韦酯,阿德福韦二匹伏酯, GS-9131, 姜黄素,姜黄素衍生物,菊苣酸,菊苣酸衍生物,3,5-二咖啡酰奎宁酸,3,5-二咖啡酰奎宁酸衍生物,金精三羧酸,金精三羧酸衍生物,咖啡酸苯乙酯,咖啡酸苯乙酯衍生物,酪氨酸磷酸化抑制剂 (tyrphostin) (tyrphostin),酪氨酸磷酸化抑制剂 (tyrphostin) 衍生物,槲皮素,槲皮素衍生物, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (雷特格韦), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, BA 011, 恩夫韦地, 西夫韦肽, FB006M, TRI-1144, AMD-070, SP01A, BMS-488043, BlockAide/CR, immunitin, 苯并咪唑衍生物, 苯并-1,2,4-噻二嗪衍生物, 苯丙氨酸衍生物, 阿拉韦罗, vicriviroc 和 马拉韦罗, 环孢素, FK-506, 雷帕霉素, 泰素, 泰素帝, 克拉霉素, A-77003, A-80987, MK-639, 沙奎那韦, VX-478, AG1343, DMP-323, XM-450, BILA 2011 BS, BILA 1096 BS, BILA 2185 BS,

BMS 186, 318, LB71262, SC-52151, SC-629 (N, N- 二甲基甘氨酸基 -N-(2- 羟基 -3-(((4- 甲氧基苯基) 磺酰基)(2- 甲基丙基) 氨基)-1-( 苯基甲基) 丙基)-3- 甲基 -L- 缬氨酸酰胺), KNI-272, CGP 53437, CGP 57813 和 U-103017。

[3609] 在另一个实施方式中, 本发明提供药物组合物, 包含本发明的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或酯, 以及与两种或三种另外治疗剂的组合。例如, 本发明的化合物、或其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或酯与选自下述的两种或三种另外治疗剂的组合: HIV 蛋白酶抑制剂的种类、逆转录酶的 HIV 非核苷抑制剂、逆转录酶的 HIV 核苷抑制剂、逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂、以及 HIV 整合酶抑制剂。所述的两种或三种另外治疗剂可以是不同治疗剂, 其选自治疗剂的相同类别或者他们可以选自治疗剂的不同类别。在这样的三组分或者四组分中的本发明的化合物可以包括本文公开的通式 I 的任何化合物, 例如通式 IIA-D 或通式 IV 化合物。在一个特定的实施方式中, 本发明的药物组合物包括通式 IV 的化合物或其药学可接受的盐、溶剂化物和 / 或酯与选自下述的两种或者三种另外的治疗剂的组合: HIV 蛋白酶抑制剂类, 逆转录酶的 HIV 非核苷抑制剂, 逆转录酶的 HIV 核苷抑制剂, 逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂, HIV 整合酶抑制剂。在又一个特别实施方式中, 本发明的药物组合物包括实施例 P, S, 或 X, 或 a 其药学可接受的盐、溶剂化物和 / 或酯与选自下述的两种或者三种另外的治疗剂的组合: HIV 蛋白酶抑制剂类, 逆转录酶的 HIV 非核苷抑制剂, 逆转录酶的 HIV 核苷抑制剂, 逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂, HIV 整合酶抑制剂。例如, 这样的组合物可以包括实施例 P, S, 或 X, 或其药学可接受的盐、溶剂化物和 / 或酯与选自下述的两种或者三种另外的治疗剂的组合: 富马酸替诺福韦酯, GS-9131, 恩曲他滨, elvitegravir, 依法韦仑 (efavirenz), 阿扎那韦, 达芦那韦, 雷特格韦 (raltegravir), 和利匹韦林 (或其药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或酯)。

[3610] 三组分特定实施方式包括, 例如, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 /GS-9131, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 /elvitegravir, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 达芦那韦 (darunavir), 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 雷特格韦, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 利匹韦林, 实施例 P/GS-9131/ 恩曲他滨, 实施例 P/GS-9131/ elvitegravir, 实施例 P/GS-9131/ 依法韦仑, 实施例 P/GS-9131/ 阿扎那韦, 实施例 P/GS-9131/ 达芦那韦, 实施例 P/GS-9131/ 雷特格韦, 实施例 P/GS-9131/ 利匹韦林, 实施例 P/ 恩曲他滨 /elvitegravir, 实施例 P/ 恩曲他滨 / 依法韦仑, 实施例 P/ 恩曲他滨 / 阿扎那韦, 实施例 P/ 恩曲他滨 / 达芦那韦, 实施例 P/ 恩曲他滨 / 雷特格韦, 实施例 P/ 恩曲他滨 / 利匹韦林, 实施例 P/elvitegravir/ 依法韦仑, 实施例 P/elvitegravir/ 阿扎那韦, 实施例 P/elvitegravir/ 达芦那韦, 实施例 P/elvitegravir/ 雷特格韦, 实施例 P/elvitegravir/ 利匹韦林, 实施例 P/ 依法韦仑 / 阿扎那韦, 实施例 P/ 依法韦仑 / 达芦那韦, 实施例 P/ 依法韦仑 / 雷特格韦, 实施例 P/ 依法韦仑 / 利匹韦林, 实施例 P/ 阿扎那韦 / 达芦那韦, 实施例 P/ 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 P/ 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 P/ 达芦那韦 / 雷特格韦, 实施例 P/ 达芦那韦 / 利匹韦林, 实施例 P/ 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 /GS-9131, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 /elvitegravir, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 达芦那韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 雷特

格韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 利匹韦林, 实施例 S/GS-9131/ 恩曲他滨, 实施例 S/GS-9131/ elvitegravir, 实施例 S/GS-9131/ 依法韦仑, 实施例 S/GS-9131/ 阿扎那韦, 实施例 S/GS-9131/ 达如那韦, 实施例 S/GS-9131/ 雷特格韦, 实施例 S/GS-9131/ 利匹韦林, 实施例 S/ 恩曲他滨 / elvitegravir, 实施例 S/ 恩曲他滨 / 依法韦仑, 实施例 S/ 恩曲他滨 / 阿扎那韦, 实施例 S/ 恩曲他滨 / 达如那韦, 实施例 S/ 恩曲他滨 / 雷特格韦, 实施例 S/ 恩曲他滨 / 利匹韦林, 实施例 S/ elvitegravir/ 依法韦仑, 实施例 S/ elvitegravir/ 阿扎那韦, 实施例 S/ elvitegravir/ 达如那韦, 实施例 S/ elvitegravir/ 雷特格韦, 实施例 S/ elvitegravir/ 利匹韦林, 实施例 S/ 依法韦仑 / 阿扎那韦, 实施例 S/ 依法韦仑 / 达如那韦, 实施例 S/ 依法韦仑 / 雷特格韦, 实施例 S/ 依法韦仑 / 利匹韦林, 实施例 S/ 阿扎那韦 / 达如那韦, 实施例 S/ 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 S/ 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 S/ 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 S/ 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 S/ 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 达如那韦, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 雷特格韦, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 利匹韦林, 实施例 X/GS-9131/ 恩曲他滨, 实施例 X/GS-9131/ elvitegravir, 实施例 X/GS-9131/ 依法韦仑, 实施例 X/GS-9131/ 阿扎那韦, 实施例 X/GS-9131/ 达如那韦, 实施例 X/GS-9131/ 雷特格韦, 实施例 X/GS-9131/ 利匹韦林, 实施例 X/ 恩曲他滨 / elvitegravir, 实施例 X/ 恩曲他滨 / 依法韦仑, 实施例 X/ 恩曲他滨 / 阿扎那韦, 实施例 X/ 恩曲他滨 / 达如那韦, 实施例 X/ 恩曲他滨 / 雷特格韦, 实施例 X/ 恩曲他滨 / 利匹韦林, 实施例 X/ elvitegravir/ 依法韦仑, 实施例 X/ elvitegravir/ 阿扎那韦, 实施例 X/ elvitegravir/ 达如那韦, 实施例 X/ elvitegravir/ 雷特格韦, 实施例 X/ elvitegravir/ 利匹韦林, 实施例 X/ 依法韦仑 / 阿扎那韦, 实施例 X/ 依法韦仑 / 达如那韦, 实施例 X/ 依法韦仑 / 雷特格韦, 实施例 X/ 依法韦仑 / 利匹韦林, 实施例 X/ 阿扎那韦 / 达如那韦, 实施例 X/ 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 X/ 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 X/ 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 X/ 达如那韦 / 利匹韦林, 和实施例 X/ 雷特格韦 / 利匹韦林 (包括上述任意的药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或酯)。

[3611] 四组分特定实施方式包括, 例如, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131/ 恩曲他滨, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131/ elvitegravir, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131/ 依法韦仑, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131/ 阿扎那韦, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131/ 达如那韦, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131/ 雷特格韦, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131/ 利匹韦林, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / elvitegravir, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 依法韦仑, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 达如那韦, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 雷特格韦, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 利匹韦林, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir/ 依法韦仑, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir/ 阿扎那韦, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir/ 达如那韦, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir/ 雷特格韦, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / elvitegravir/ 利匹韦林, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑 / 阿扎那韦, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑 / 达如那韦, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑

/ 雷特格韦, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑 / 利匹韦林, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦 / 达如那韦, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 P/ 富马酸替诺福韦酯 / 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 P/GS-9131/ 恩曲他滨 / elvitegravir, 实施例 P/GS-9131/ 恩曲他滨 / 依法韦仑, 实施例 P/GS-9131/ 恩曲他滨 / 阿扎那韦, 实施例 P/GS-9131/ 恩曲他滨 / 达如那韦, 实施例 P/GS-9131/ 恩曲他滨 / 雷特格韦, 实施例 P/GS-9131/ 恩曲他滨 / 利匹韦林, 实施例 P/GS-9131/ elvitegravir/ 依法韦仑, 实施例 P/GS-9131/ elvitegravir/ 阿扎那韦, 实施例 P/GS-9131/ elvitegravir/ 达如那韦, 实施例 P/GS-9131/ elvitegravir/ 雷特格韦, 实施例 P/GS-9131/ elvitegravir/ 利匹韦林, 实施例 P/GS-9131/ 依法韦仑 / 阿扎那韦, 实施例 P/GS-9131/ 依法韦仑 / 达如那韦, 实施例 P/GS-9131/ 依法韦仑 / 雷特格韦, 实施例 P/GS-9131/ 依法韦仑 / 利匹韦林, 实施例 P/GS-9131/ 阿扎那韦 / 达如那韦, 实施例 P/GS-9131/ 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 P/GS-9131/ 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 P/GS-9131/ 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 P/GS-9131/ 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 P/GS-9131/ 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 P/ 恩曲他滨 / elvitegravir/ 依法韦仑, 实施例 P/ 恩曲他滨 / elvitegravir/ 阿扎那韦, 实施例 P/ 恩曲他滨 / elvitegravir/ 达如那韦, 实施例 P/ 恩曲他滨 / elvitegravir/ 雷特格韦, 实施例 P/ 恩曲他滨 / elvitegravir/ 利匹韦林, 实施例 P/ 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 阿扎那韦, 实施例 P/ 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 达如那韦, 实施例 P/ 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 雷特格韦, 实施例 P/ 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 利匹韦林, 实施例 P/ 恩曲他滨 / 阿扎那韦 / 达如那韦, 实施例 P/ 恩曲他滨 / 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 P/ 恩曲他滨 / 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 P/ 恩曲他滨 / 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 P/ 恩曲他滨 / 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 P/ 恩曲他滨 / 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 P/ elvitegravir/ 依法韦仑 / 阿扎那韦, 实施例 P/ elvitegravir/ 依法韦仑 / 达如那韦, 实施例 P/ elvitegravir/ 依法韦仑 / 雷特格韦, 实施例 P/ elvitegravir/ 依法韦仑 / 利匹韦林, 实施例 P/ elvitegravir/ 阿扎那韦 / 达如那韦, 实施例 P/ elvitegravir/ 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 P/ elvitegravir/ 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 P/ elvitegravir/ 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 P/ elvitegravir/ 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 P/ elvitegravir/ 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 P/ 依法韦仑 / 阿扎那韦 / 达如那韦, 实施例 P/ 依法韦仑 / 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 P/ 依法韦仑 / 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 P/ 依法韦仑 / 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 P/ 依法韦仑 / 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 P/ 依法韦仑 / 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 P/ 阿扎那韦 / 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 P/ 阿扎那韦 / 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 P/ 达如那韦 / 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131/ 恩曲他滨, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131/ elvitegravir, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131/ 依法韦仑, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131/ 阿扎那韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131/ 达如那韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131/ 雷特格韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / GS-9131/ 利匹韦林, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / elvitegravir, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 依法韦仑, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 达如那韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 雷特格韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲



他滨 / 利匹韦林, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 /elvitegravir/ 依法韦仑, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 /elvitegravir/ 阿扎那韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 /elvitegravir/ 达如那韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 /elvitegravir/ 雷特格韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 /elvitegravir/ 利匹韦林, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑 / 阿扎那韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑 / 达如那韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑 / 雷特格韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑 / 利匹韦林, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦 / 达如那韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 S/ 富马酸替诺福韦酯 / 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 S/GS-9131/ 恩曲他滨 /elvitegravir, 实施例 S/GS-9131/ 恩曲他滨 / 依法韦仑, 实施例 S/GS-9131/ 恩曲他滨 / 阿扎那韦, 实施例 S/GS-9131/ 恩曲他滨 / 达如那韦, 实施例 S/GS-9131/ 恩曲他滨 / 雷特格韦, 实施例 S/GS-9131/ 恩曲他滨 / 利匹韦林, 实施例 S/GS-9131/elvitegravir/ 依法韦仑, 实施例 S/GS-9131/elvitegravir/ 阿扎那韦, 实施例 S/GS-9131/elvitegravir/ 达如那韦, 实施例 S/GS-9131/elvitegravir/ 雷特格韦, 实施例 S/GS-9131/elvitegravir/ 利匹韦林, 实施例 S/GS-9131/ 依法韦仑 / 阿扎那韦, 实施例 S/GS-9131/ 依法韦仑 / 达如那韦, 实施例 S/GS-9131/ 依法韦仑 / 雷特格韦, 实施例 S/GS-9131/ 依法韦仑 / 利匹韦林, 实施例 S/GS-9131/ 阿扎那韦 / 达如那韦, 实施例 S/GS-9131/ 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 S/GS-9131/ 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 S/GS-9131/ 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 S/GS-9131/ 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 S/GS-9131/ 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 S/ 恩曲他滨 /elvitegravir/ 依法韦仑, 实施例 S/ 恩曲他滨 /elvitegravir/ 阿扎那韦, 实施例 S/ 恩曲他滨 /elvitegravir/ 达如那韦, 实施例 S/ 恩曲他滨 /elvitegravir/ 雷特格韦, 实施例 S/ 恩曲他滨 /elvitegravir/ 利匹韦林, 实施例 S/ 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 阿扎那韦, 实施例 S/ 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 达如那韦, 实施例 S/ 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 雷特格韦, 实施例 S/ 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 利匹韦林, 实施例 S/ 恩曲他滨 / 阿扎那韦 / 达如那韦, 实施例 S/ 恩曲他滨 / 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 S/ 恩曲他滨 / 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 S/ 恩曲他滨 / 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 S/ 恩曲他滨 / 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 S/ 恩曲他滨 / 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 S/elvitegravir/ 依法韦仑 / 阿扎那韦, 实施例 S/elvitegravir/ 依法韦仑 / 达如那韦, 实施例 S/elvitegravir/ 依法韦仑 / 雷特格韦, 实施例 S/elvitegravir/ 依法韦仑 / 利匹韦林, 实施例 S/elvitegravir/ 阿扎那韦 / 达如那韦, 实施例 S/elvitegravir/ 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 S/elvitegravir/ 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 S/elvitegravir/ 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 S/elvitegravir/ 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 S/elvitegravir/ 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 S/ 依法韦仑 / 阿扎那韦 / 达如那韦, 实施例 S/ 依法韦仑 / 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 S/ 依法韦仑 / 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 S/ 依法韦仑 / 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 S/ 依法韦仑 / 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 S/ 依法韦仑 / 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 S/ 阿扎那韦 / 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 S/ 阿扎那韦 / 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 S/ 达如那韦 / 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 /GS-9131/ 恩曲他滨, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 /GS-9131/elvitegravir, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 /GS-9131/ 依法韦仑, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 /GS-9131/ 阿扎那韦, 实施例 X/ 富

马酸替诺福韦酯 /GS-9131/ 达如那韦, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 /GS-9131/ 雷特格韦, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 /GS-9131/ 利匹韦林, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 /elvitegravir, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 依法韦仑, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 阿扎那韦, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 达如那韦, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 雷特格韦, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 恩曲他滨 / 利匹韦林, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 /elvitegravir/ 依法韦仑, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 /elvitegravir/ 阿扎那韦, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 /elvitegravir/ 达如那韦, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 /elvitegravir/ 雷特格韦, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 /elvitegravir/ 利匹韦林, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑 / 阿扎那韦, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑 / 达如那韦, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑 / 雷特格韦, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 依法韦仑 / 利匹韦林, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦 / 达如那韦, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 X/ 富马酸替诺福韦酯 / 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 X/GS-9131/ 恩曲他滨 /elvitegravir, 实施例 X/GS-9131/ 恩曲他滨 / 依法韦仑, 实施例 X/GS-9131/ 恩曲他滨 / 阿扎那韦, 实施例 X/GS-9131/ 恩曲他滨 / 达如那韦, 实施例 X/GS-9131/ 恩曲他滨 / 雷特格韦, 实施例 X/GS-9131/ 恩曲他滨 / 利匹韦林, 实施例 X/GS-9131/elvitegravir/ 依法韦仑, 实施例 X/GS-9131/elvitegravir/ 阿扎那韦, 实施例 X/GS-9131/elvitegravir/ 达如那韦, 实施例 X/GS-9131/elvitegravir/ 雷特格韦, 实施例 X/GS-9131/elvitegravir/ 利匹韦林, 实施例 X/GS-9131/ 依法韦仑 / 阿扎那韦, 实施例 X/GS-9131/ 依法韦仑 / 达如那韦, 实施例 X/GS-9131/ 依法韦仑 / 雷特格韦, 实施例 X/GS-9131/ 依法韦仑 / 利匹韦林, 实施例 X/GS-9131/ 阿扎那韦 / 达如那韦, 实施例 X/GS-9131/ 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 X/GS-9131/ 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 X/GS-9131/ 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 X/GS-9131/ 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 X/GS-9131/ 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 X/ 恩曲他滨 /elvitegravir/ 依法韦仑, 实施例 X/ 恩曲他滨 /elvitegravir/ 阿扎那韦, 实施例 X/ 恩曲他滨 /elvitegravir/ 达如那韦, 实施例 X/ 恩曲他滨 /elvitegravir/ 雷特格韦, 实施例 X/ 恩曲他滨 /elvitegravir/ 利匹韦林, 实施例 X/ 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 阿扎那韦, 实施例 X/ 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 达如那韦, 实施例 X/ 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 雷特格韦, 实施例 X/ 恩曲他滨 / 依法韦仑 / 利匹韦林, 实施例 X/ 恩曲他滨 / 阿扎那韦 / 达如那韦, 实施例 X/ 恩曲他滨 / 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 X/ 恩曲他滨 / 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 X/ 恩曲他滨 / 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 X/ 恩曲他滨 / 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 X/ 恩曲他滨 / 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 X/ elvitegravir/ 依法韦仑 / 阿扎那韦, 实施例 X/elvitegravir/ 依法韦仑 / 达如那韦, 实施例 X/elvitegravir/ 依法韦仑 / 雷特格韦, 实施例 X/elvitegravir/ 依法韦仑 / 利匹韦林, 实施例 X/elvitegravir/ 阿扎那韦 / 达如那韦, 实施例 X/elvitegravir/ 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 X/elvitegravir/ 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 X/elvitegravir/ 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 X/elvitegravir/ 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 X/elvitegravir/ 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 X/ 依法韦仑 / 阿扎那韦 / 达如那韦, 实施例 X/ 依法韦仑 / 阿扎那韦 / 雷特格韦, 实施例 X/ 依法韦仑 / 阿扎那韦 / 利匹韦林, 实施例 X/ 依法韦仑 / 达如那韦 /

雷特格韦, 实施例 X/ 依法韦仑 / 达如那韦 / 利匹韦林, 实施例 X/ 依法韦仑 / 雷特格韦 / 利匹韦林, 实施例 X/ 阿扎那韦 / 达如那韦 / 雷特格韦, 实施例 X/ 阿扎那韦 / 达如那韦 / 利匹韦林, 和实施例 X/ 达如那韦 / 雷特格韦 / 利匹韦林 (包括上述任意的药学上可接受的盐、溶剂化物和 / 或酯)。

[3612] 本申请在另一个实施方案中提供了组合药剂, 包括:

[3613] a) 第一种药物组合物, 其包括本发明的化合物或其药学上可接受的盐, 溶剂化物或酯; 和

[3614] b) 第二种药物组合物, 其包括至少一种额外的治疗剂, 该治疗剂选自抑制 HIV 蛋白酶的化合物, 逆转录酶的 HIV 非核苷抑制剂, 逆转录酶的 HIV 核苷抑制剂, 逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂, HIV 整合酶抑制剂, gp41 抑制剂, CXCR4 抑制剂, gp120 抑制剂, CCR5 抑制剂, 干扰素, 利巴韦林类似物, NS3 蛋白酶抑制剂,  $\alpha$ -糖苷酶 1 抑制剂, 肝保护剂, HCV 的非-核苷抑制剂和治疗 HCV 的其它药物及其组合。

[3615] 给药途径

[3616] 通过适合于所治疗疾患的任意途径给予本发明的一种或多种化合物 (本文称作活性组分)。合适的途径包括口服, 直肠, 鼻部, 局部 (包括口含和舌下), 阴道和非肠道 (包括皮下, 肌内, 静脉内, 真皮内, 鞘内和硬膜外) 等。可以理解优选的途径可以根据例如接受者疾患的不同而改变。本发明化合物的优点在于它们为口服生物可利用的并且可以通过口服给药。

[3617] 联合疗法

[3618] 在一个实施方案中, 可以单独使用本发明的化合物, 例如用于抑制细胞色素 P450 单加氧酶。在另一个实施方案中, 可以将本发明的化合物与其它治疗组分或活性剂联用。优选其它的活性治疗组分或活性剂易于被细胞色素 P450 酶, 例如单加氧酶, 诸如 1A2, 2B6, 2C8, 2C19, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4, 5, 7 等氧化代谢。

[3619] 一般基于所治疗的疾患, 组分的交叉反应性和组合中的药物特性选择本发明化合物的组合。例如, 当治疗感染 (例如 HIV 或 HCV) 时, 本发明的组合物与抗感染药 (诸如本文所述的那些) 联用。

[3620] 在一个实施方案中, 合适的组合的非限制性实例包括本发明的一种或多种化合物与一种或多种抗病毒药的组合, 例如抗-HIV, 抗-HCV 等, 抗菌药, 抗真菌药, 免疫调节剂, 例如免疫抑制剂, 抗肿瘤药, 化疗剂, 用于治疗心血管疾患, 神经疾患的活性剂等。

[3621] 在另一个实施方案中, 合适的组合的非限制性实例包括本发明的一种或多种化合物与一种或多种质子泵抑制剂, 抗癫痫药, NSAID, 口服降血糖药, 血管紧张素 II, 磺酰脲类,  $\beta$  阻滞剂, 抗抑郁药, 抗精神病药或麻醉药或其组合的组合。

[3622] 在另一个实施方案中, 合适的组合的非限制性实例包括本发明的一种或多种化合物与一种或多种如下药物的组合: 1) 大环内酯抗生素类, 例如克拉霉素, 红霉素, 泰利霉素, 2) 抗心律不齐药, 例如奎尼丁 => 3-OH, 3) 苯二氮卓类, 例如阿普唑仑, 地西泮 => 3OH, 咪达唑仑, 三唑仑, 4) 免疫调节剂, 例如环孢菌素, 他克莫司 (FK506), 5) HIV 抗病毒药, 例如茚地那韦, 奈非那韦, 利托那韦, 沙奎那韦, 6) 促运动药, 例如西沙必利, 7) 抗组胺药, 例如阿司咪唑, 氯苯那敏, 非索芬那定 (terfenidine), 8) 钙通道阻滞剂, 例如氨氯地平, 地尔硫卓, 非洛地平, 乐卡地平, 硝苯地平, 尼索地平, 尼群地平, 维拉帕米, 9) HMG CoA 还原酶

抑制剂,例如阿托伐他汀,西立伐他汀,洛伐他汀,辛伐他汀或 10) 类固醇  $6\beta$ -OH,例如雌二醇,氢化可的松,孕酮,睾酮。

[3623] 在另一个实施方案中,合适的组合的非限制性实例包括本发明的一种或多种化合物与一种或多种选自如下化合物的组合:四唑芬太尼,阿瑞匹坦,阿立哌唑,丁螺环酮,咖啡角,咖啡因=> TMU,西洛他唑,可卡因,可待因-N-去甲基化,氨苯砜,右美沙芬,多西他赛,多潘立酮,依普利酮,芬太尼,非那雄胺,格列卫,氟哌啶醇,伊立替康,LAAM,利多卡因,美沙酮,那格列奈,昂丹司琼,匹莫齐特,普萘洛尔,喹硫平,奎宁,沙美特罗,西地那非,西罗莫司,他莫昔芬,泰素,特非那定,曲唑酮,长春新碱,扎来普隆或唑吡坦或其组合。

[3624] 在另一个实施方案中,合适的组合的非限制性实例包括本发明的一种或多种化合物与一种或多种抑制 HIV 蛋白酶的如下化合物:逆转录酶的 HIV 非核苷抑制剂,逆转录酶的 HIV 核苷抑制剂,逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂, HIV 整合酶抑制剂, gp41 抑制剂, CXCR4 抑制剂, gp120 抑制剂, CCR5 抑制剂和治疗 HIV 的其它药物,干扰素,利巴韦林类似物, HCV NS3 蛋白酶抑制剂,  $\alpha$ -糖苷酶 1 抑制剂,肝保护剂, HCV 的核苷或核苷酸抑制剂, HCV 的非-核苷抑制剂和治疗 HCV 的其它药物。

[3625] 更具体地说,可以将本发明的化合物与一种或多种选自如下的化合物联用:1) 氨普那韦,阿扎那韦,呋山那韦,茆地那韦,洛匹那韦,利托那韦,奈非那韦,沙奎那韦,替拉那韦,贝卡那韦,地瑞那韦, TMC-126, TMC-114, 莫折那韦 (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, GS-8374, PPL-100, DG35 和 AG1859, 2) 逆转录酶的 HIV 非-核苷抑制剂,例如卡普韦林,乙米韦林,地拉韦定,依法韦仑,奈韦拉平,右旋胡桐素 A,依曲韦林, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 和 TMC-120, TMC-278 (rilpivirene), 依法韦仑, BILR355BS, VRX840773, UK-453061 和 RDEA806, 3) 逆转录酶的 HIV 核苷抑制剂,例如齐多夫定,恩曲他滨,去羟肌苷,司他夫定,扎西他滨,拉米夫定,阿巴卡韦,氨多索韦,艾夫他滨,阿洛韦定, MIV-210, racivir ( $\pm$ -FTC), D-d4FC, 恩曲他滨,叠氮膦 (phosphazide), 福齐夫定替酯 (fozivudine tidoxil), 阿立他滨 (apricitibine) (AVX754), GS-7340, KP-1461 和 磷夫定酯 (fosalvudine tidoxil) (以前称为 HDP 99.0003), 4) 逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂,例如富马酸替诺福韦酶和阿德福韦二匹伏酯, 5) HIV 整合酶抑制剂,例如姜黄素,姜黄素衍生物,菊苣酸,菊苣酸衍生物, 3,5-二咖啡酰奎宁酸, 3,5-二咖啡酰奎宁酸衍生物,金精三羧酸,金精三羧酸衍生物,咖啡酸苯乙酯,咖啡酸苯乙酯衍生物,酪氨酸磷酸化抑制剂 (tyrphostin), 酪氨酸磷酸化抑制剂 (tyrphostin) 衍生物,槲皮素,槲皮素衍生物, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 和 L-870810, MK-0518 雷特格韦 (raltegravir), elvitegravir, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048 和 BA 011, 6) gp41 抑制剂,例如恩夫韦地,西夫韦肽 (sifuvirtide), FB006M 和 TRI-1144, 7) CXCR4 抑制剂,例如 AMD-070, 8) 进入抑制剂,例如 SP01A, 9) gp120 抑制剂,例如 BMS-488043 或 BlockAide/CR, 10) G6PD 和 NADH-氧化酶抑制剂,例如 immunitin, 11) CCR5 抑制剂,例如阿拉韦罗, vicriviroc, 马拉韦罗, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) 和 CCR5mAb004, 12) 治疗 HIV 的其它药物,例如 BAS-100, SPI-452, REP9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), 聚肌胞, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ0026, CYT99007A-221HIV, DEBIO-025, BAY50-4798, MDX010 (伊匹木单抗), PBS119, ALG889 和 PA-1050040 (PA-040), 13) 干扰

素,例如聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2b,聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2a, rIFN- $\alpha$  2b, rIFN- $\alpha$  2a, 共有 IFN $\alpha$  (干复津),  $\beta$ -干扰素, reafteron, intermax  $\alpha$ , r-IFN- $\beta$ , 干复津+干扰素  $\gamma$ -1b, IFN- $\omega$  与 DUROS,  $\alpha$ -干扰素白蛋白 (albuferon), locteron,  $\alpha$ -干扰素白蛋白 (Albuferon), 利比,口服干扰素  $\alpha$ , IFN $\alpha$ -2bXL, AVI-005, PEG-干复津和聚乙二醇化的 IFN- $\beta$ , 14) 利巴韦林类似物,例如 rebetol, copegus, viramidine (taribavirin), 15) NS5b 聚合酶抑制剂,例如 NM-283, 伐洛他滨, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554 和 GSK625433, 16) NS3 蛋白酶抑制剂,例如 SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (替拉瑞韦), BILN-2065, BMS-605339 和 ITMN-191, 17)  $\alpha$ -糖苷酶 1 抑制剂,例如 MX-3253 (西戈斯韦), UT-231B, 18) 肝保护剂,例如 IDN-6556, ME3738, LB-84451 和 MitoQ, 19) HCV 的非核苷抑制剂,例如苯并咪唑衍生物, 苯并-1,2,4-噻二嗪衍生物, 苯丙氨酸衍生物, A-831, GS-9190 和 A-689; 和 20) 治疗 HCV 的其它药物,例如日达仙, 硝唑尼特 (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI4065, 巴维昔单抗 (Bavituximab), 奥谷法奈和 VX-497 (美泊地布)。

[3626] 还可以预期本发明的化合物可以与任意其它明显被细胞色素 P450 单加氧酶酶, 例如细胞色素 P450 单加氧酶 3A 代谢的活性治疗剂或组分联用, 由此降低被代谢的其它活性治疗剂或组分的量或速率, 从而改善其它活性治疗剂或组分的药代动力学。这类改善可以包括升高其它治疗剂或组分的血浆水平或在治疗上维持比未与本发明化合物联合给药的其它治疗活性剂或组分的血浆水平更有效的其它治疗活性剂或组分的血浆水平。

[3627] 还能将本发明的任意化合物与一种或多种其它活性治疗剂合并并在单位剂型中可同时或依次对患者给药。可以将该联合疗法作为同时或依次方案给予。当依次给予时, 可以将该组合以两次或多次给药形式给予。

[3628] 本发明化合物与一种或多种其它活性治疗剂的共同给药一般意旨同时或依次给予本发明的化合物与一种或多种其它活性治疗剂, 使得本发明化合物和一种或多种其它活性治疗剂的治疗有效量均存在于患者体内。

[3629] 共同给药包括在给予一种或多种其它活性治疗剂之前或之后给予单位剂量的本发明的化合物, 例如, 在给予一种或多种其它活性治疗剂的数秒, 数分钟或数小时内给予本发明的化合物。例如, 可以通过在给予单位剂量的一种或多种活性治疗剂的数秒或数分钟内, 首先给予单位剂量的本发明的化合物。可选择地, 可以在首先给予单位剂量的一种或多种其它治疗剂, 随后在数秒或数分钟内给予单位剂量的本发明的化合物。在某些情况中, 可能需要在给予单位剂量的一种或多种其它活性治疗剂的数小时 (例如 1-12 小时) 前, 首先给予单位剂量的本发明的化合物。在其它情况中, 可能需要在给予单位剂量的本发明的化合物的数小时 (例如 1-12 小时) 前, 首先给予单位剂量的一种或多种其它活性治疗剂。

[3630] 联合疗法可以提供 "协同作用" 和 "协同效应", 即在共同使用活性组分时获得的作用大于因单独使用所述化合物获得的作用总和。可以获得协同效应, 此时活性组分: (1) 以合并制剂同时共同配制和给药或递送; (2) 作为单独制剂交替或平行递送; 或 (3) 通过某些其它方案。当以交替疗法递送时, 协同作用在依次给予或递送化合物, 例如在单独的片剂, 丸剂或胶囊中时或用在单独的系统中的不同注射剂获得。一般而言, 在交替疗法过程

中,依次,即按顺序给予有效剂量的各活性组分,而在联合疗法中,共同给予有效剂量的两种或多种活性组分。

[3631] 本申请在另一个实施方案中提供了改善被细胞色素 P450 单加氧酶代谢的药物的药代动力学的方法,包括对使用所述药物治疗的患者给予治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物和 / 或酯。

[3632] 本申请在另一个实施方案中提供了改善被细胞色素 P450 单加氧酶代谢的药物的药代动力学的方法,包括对使用所述药物治疗的患者给予治疗有效量组合,该组合包括所述的药物和本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物和 / 或酯。

[3633] 本申请在另一个实施方案中提供了改善被细胞色素 P450 单加氧酶 3A 代谢的药物的药代动力学的方法,包括对使用所述药物治疗的患者给予治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物和 / 或酯。

[3634] 本申请在另一个实施方案中提供了增加被细胞色素 P450 单加氧酶代谢的药物的血浆水平的方法,包括对使用所述药物治疗的患者给予治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物和 / 或酯。

[3635] 本申请在另一个实施方案中提供了增加被细胞色素 P450 单加氧酶代谢的药物的血浆水平的方法,包括对使用所述药物治疗的患者给予治疗有效量的组合,该组合包括所述的药物和本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物和 / 或酯。

[3636] 本申请在另一个实施方案中提供了增加被细胞色素 P450 单加氧酶 3A 代谢的药物的血浆水平的方法,包括对使用所述药物治疗的患者给予治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物和 / 或酯。

[3637] 本申请在另一个实施方案中提供了改善被细胞色素 P450 单加氧酶代谢的药物的药代动力学的方法,包括对使用所述药物治疗的患者给予治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物和 / 或酯,并且其中以有效抑制细胞色素 P450 单加氧酶的用量给予本发明的化合物。

[3638] 本申请在另一个实施方案中提供了抑制患者细胞色素 P450 单加氧酶的方法,包括对有此需要的患者给予有效抑制细胞色素 P450 单加氧酶的用量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物和 / 或酯。

[3639] 本申请在另一个实施方案中提供了抑制患者细胞色素 P450 单加氧酶 3A 的方法,包括对有此需要的患者给予有效抑制细胞色素 P450 单加氧酶 3A 的用量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物和 / 或酯。

[3640] 本申请在另一个实施方案中提供了抑制细胞色素 P450 单加氧酶的方法,包括使细胞色素 P450 单加氧酶接触有效抑制细胞色素 P450 单加氧酶的用量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物和 / 或酯。

[3641] 本申请在另一个实施方案中提供了抑制细胞色素 P450 单加氧酶 3A 的方法,包括使细胞色素 P450 单加氧酶 3A 接触有效抑制细胞色素 P450 单加氧酶 3A 的用量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物和 / 或酯。

[3642] 本申请在另一个实施方案中提供了治疗 HIV 感染的方法,包括对有此需要的患者给予治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物和 / 或酯与治疗有效量的一种或多种额外的治疗剂的组合,所述的一种或多种额外的治疗剂选自抑制 HIV 蛋白

酶的化合物,逆转录酶的 HIV 非核苷抑制剂,逆转录酶的 HIV 核苷抑制剂,逆转录酶的 HIV 核苷酸抑制剂, HIV 整合酶抑制剂和 CCR5 抑制剂。

[3643] 本申请在另一个实施方案中提供了治疗 HIV 感染的方法,包括对有此需要的患者给予治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物和 / 或酯与治疗有效量的一种或多种额外的治疗剂的组合,所述的一种或多种额外的治疗剂选自氨普那韦,阿扎那韦,呋山那韦,茆地那韦,洛匹那韦,利托那韦,奈非那韦,沙奎那韦,替拉那韦,贝卡那韦,地瑞那韦, TMC-126, TMC-114, 莫折那韦 (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, R00334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684 和 GW640385X, DG17, PPL-100, DG35, AG1859, 卡普韦林, 乙米韦林, 地拉韦定, 依法韦仑, 奈韦拉平, 右旋胡桐素 A, 依曲韦林, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150 和 TMC-120, TMC-278 (利匹韦林), 依法韦仑, BILR355BS, VRX840773, UK-453061, RDEA806, 齐多夫定, 恩曲他滨, 去羟肌苷, 司他夫定, 扎西他滨, 拉米夫定, 阿巴卡韦, 氨多索韦, 艾夫他宾, 阿洛夫定, MIV-210, racivir (±-FTC), D-d4FC, 恩曲他滨, 叠氮脒, 福齐夫定替酯, 阿立他滨 (AVX754), 氨多索韦 (amdoxovir), KP-1461, 磷夫定酯 (以前称为 HDP99.0003), 富马酸替诺福韦酯, 阿德福韦二匹伏酯, 姜黄素, 姜黄素衍生物, 菊苣酸, 菊苣酸衍生物, 3,5-二咖啡酰奎宁酸, 3,5-二咖啡酰奎宁酸衍生物, 金精三羧酸, 金精三羧酸衍生物, 咖啡酸苯乙酯, 咖啡酸苯乙酯衍生物, 酪氨酸磷酸化抑制剂 (tyrphostin), 酪氨酸磷酸化抑制剂 (tyrphostin) 衍生物, 槲皮素, 槲皮素衍生物, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812, L-870810, MK-0518 (雷特格韦), elvitegravir BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048 和 BA011, 恩夫韦地, 西夫韦肽, FB006M 和 TRI-1144, AMD-070, 进入抑制剂, SP01A, BMS-488043, BlockAide/CR, G6PD 和 NADH-氧化酶抑制剂, immunitin, 阿拉韦罗, 维立韦罗, 马拉韦罗, 马拉韦罗, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer), CCR5mAb004, BAS-100, SPI-452, REP9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (bevirimat), 聚肌胞, HRG214, Cytolin, VGX-410, KD-247, AMZ0026, CYT99007A-221HIV, DEBIO-025, BAY50-4798, MDX010 (伊匹木单抗), PBS119, ALG889 和 PA-1050040 (PA-040)。

[3644] 本申请在另一个实施方案中提供了治疗 HCV 感染的方法,包括对有此需要的患者给予治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐,溶剂化物和 / 或酯与治疗有效量的一种或多种额外的治疗剂的组合,所述的一种或多种额外的治疗剂选自聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2b, 聚乙二醇化的 rIFN- $\alpha$  2a, rIFN- $\alpha$  2b, rIFN- $\alpha$  2a, 共有 IFN $\alpha$  (干复津) (consensus IFN alfa (infergen)),  $\beta$ -干扰素, reafteron, intermax  $\alpha$ , r-IFN- $\beta$ , (infergen+actimmune) 干复津 + 干扰素  $\gamma$ -1b, IFN- $\omega$  与 DUROS, locteron,  $\alpha$ -干扰素白蛋白 (albuferon), 利比, 口服干扰素  $\alpha$ , IFN $\alpha$ -2bXL, AVI-005, PEG-干复津和聚乙二醇化的 IFN- $\beta$ , rebetol, copegus, viramidine (taribavirin), NM-283, 伐洛他滨, R1626, PSI-6130 (R1656), HCV-796, BILB1941, XTL-2125, MK-0608, NM-107, R7128 (R4048), VCH-759, PF-868554, GSK625433, SCH-503034 (SCH-7), VX-950 (替拉瑞韦), BILN-2065, BMS-605339, ITMN-191, MX-3253 (西戈斯韦), UT-231B, IDN-6556, ME3738, LB-84451, MitoQ, 苯并咪唑衍生物, 苯并-1,2,4-噻二嗪衍生物, 苯丙氨酸衍生物, A-831, A-689, 日达仙, 硝唑尼特 (alinea), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), KRN-7000, civacir, GI-5005, ANA-975, XTL-6865, ANA971, NOV-205,

巴维昔单抗 (tarvacin), EHC-18, NIM811, DEBIO-025, VGX-410C, EMZ-702, AVI4065, 巴维昔单抗 (Bavituximab), 奥谷法奈和 VX-497 (美泊地布)。

[3645] 本申请在另一个实施方案中提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐, 溶剂化物和 / 或酯在制备抑制患者细胞色素 P450 单加氧酶的药剂中的应用。

[3646] 本申请在另一个实施方案中提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐, 溶剂化物和 / 或酯在制备治疗 HIV 感染的药剂中的应用。

[3647] 本申请在另一个实施方案中提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐, 溶剂化物和 / 或酯在制备增加细胞色素 P450 单加氧酶代谢的药物的血浆水平的药剂中的应用。

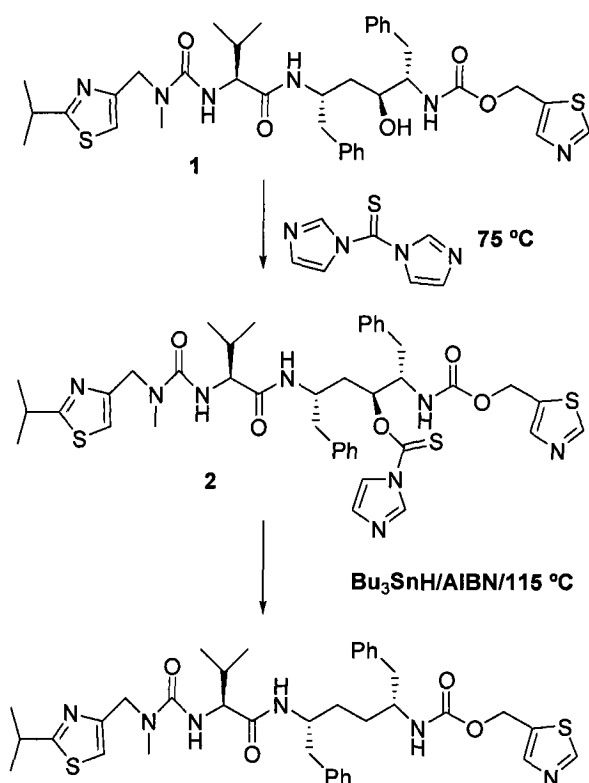
[3648] 本申请在另一个实施方案中提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐, 溶剂化物和 / 或酯在制备改善细胞色素 P450 单加氧酶代谢的药物的药代动力学的药剂中的应用。

## 实施例

### [3649] 实施例 A 的制备

#### [3650] 方案 1

[3651]



### [3652] 实施例 A

#### [3653] 化合物 2

[3654] 向化合物 1 (利托那韦) (1.8g, 2.5mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (15mL) 中的溶液中加入 1,1'-硫代羰基二咪唑 (890mg, 5.0mmol)。将该混合物在 75°C 下加热 6 小时并且冷却至 25°C。在减压下蒸发而得到白色固体。通过快速柱色谱法纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: EtOAc) 而得到化合物 2 (1.6g)。m/z: 831.1 (M+H)<sup>+</sup>。

### [3655] 实施例 A

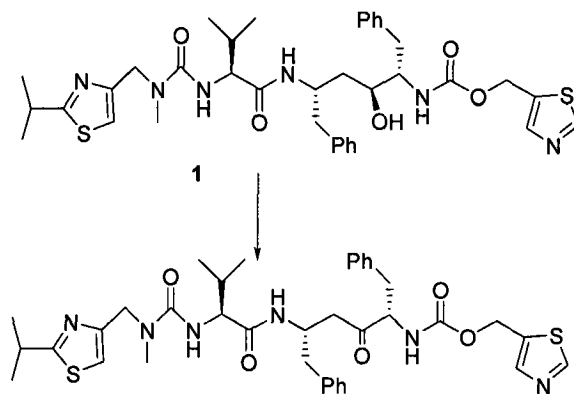


[3656] 在 30 分钟内向氢化三丁基锡 (0.78mL, 2.9mmol) 在甲苯 (130mL) 中的回流溶液中加入化合物 2 (1.6g, 1.9mmol) 和 2,2'-偶氮二异丁腈 (31mg, 0.19mmol) 在甲苯 (30mL) 中的溶液。将该混合物在 115℃ 下加热 6 小时并且冷却至 25℃。在减压下除去甲苯。通过快速柱色谱法纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 己烷/EtOAc = 1/10) 而得到实施例 A (560mg)。m/z : 705.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.26-7.05 (10H, m), 6.98 (1H, s), 6.28 (1H, m), 6.03 (1H, m), 5.27 (1H, m), 5.23 (2H, s), 4.45-4.22 (2H, m), 4.17 (1H, m), 3.98 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.25 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.67 (4H, m), 2.36 (1H, m), 1.6-1.2 (10H, m), 0.85 (6H, m)。

[3657] 实施例 B 的制备

[3658] 方案 2

[3659]



[3660] 实施例 B

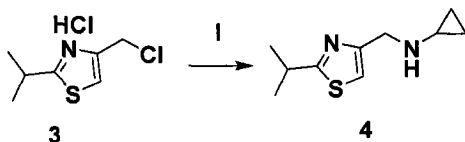
[3661] 实施例 B

[3662] 向化合物 1 (利托那韦) (98mg, 0.136mmol) 在二氯甲烷 (4mL) 中的溶液中加入戴斯-马丁氧化剂 (Dess-Martin periodinane) (61mg, 0.143mmol)。将该混合物在室温下搅拌 6 小时。然后使该混合物分配在二氯甲烷与盐水之间, 分离二氯甲烷层, 干燥并且蒸发干。使用 **CombiFlash®** 纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 40-80% EtOAc/ 己烷梯度) 而得到实施例 B, 为白色固体。通过与 MeOH/ 己烷一起研磨进一步纯化实施例 B 而得到 83mg 白色固体。m/z : 719 (M+H)<sup>+</sup>。

[3663] 实施例 C 的制备

[3664] 方案 3

[3665]



[3666] I. 环丙胺, MeCN, 室温

[3667] 化合物 3

[3668] 按照 J. Med. Chem. 1998, 41, 602 的操作制备化合物 3, 为了所有 目的而将该文献完整地引入本文作为参考。

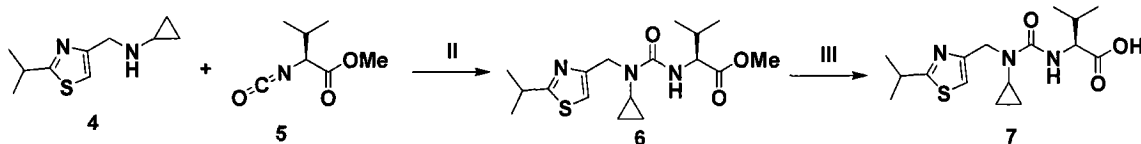
[3669] 化合物 4

[3670] 在室温下给烧瓶中添加环丙胺 (8.2mL, 117.8mmol)。在 5 分钟内滴加化合物 3 (1g,

4. 71mmol) 在 MeCN (8. 5mL) 中的溶液以便产生澄清黄色溶液, 使其在室温下稳定过夜。在真空中除去挥发性物质并且通过硅胶色谱法纯化所得残余物 (梯度洗脱, 0-50% EtOAc/ 己烷) 而得到 0. 65g (70%) 4, 为黄色液体 (LC/MSm/z 197 (M+H)<sup>+</sup>; 218 (M+Na)<sup>+</sup>)。

[3671] 方案 4

[3672]



[3673] II. rt, DCM ;III. 1M LiOH, THF/H<sub>2</sub>O

[3674] 化合物 5

[3675] 化合物 5 购自 Aldrich 或可选择地按照 *J. Org. Chem.* 1994, 59, 1937 的操作制备, 为了所有目的而将该文献完整地引入本文作为参考。

[3676] 化合物 6

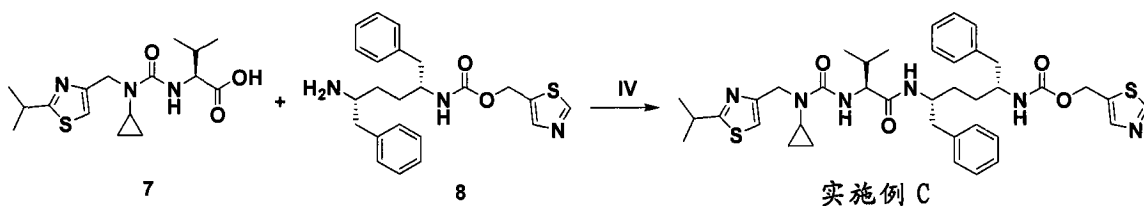
[3677] 向室温下化合物 4 在 DCM(3mL) 中的溶液中加入 5 (0. 1mL, 0. 695mmol)。使所得澄清溶液在室温下稳定 2h。在真空中除去溶剂并且使用硅胶色谱法直接对残余物进行色谱(梯度洗脱, 0-50% EtOAc/ 己烷) 而得到 0. 218g (89% ) 6 (LC/MSm/z354 (M+H)<sup>+</sup>; 729 (2M+Na)<sup>+</sup>), 为无色玻璃状物。

[3678] 化合物 7

[3679] 在室温下将化合物 6 溶于 THF (5mL) 并且加入 LiOH (在 H<sub>2</sub>O 中 1M)。然后将所得反应混合物剧烈搅拌 1.5h。用 1M HCl 将该反应混合物酸化至 pH 为 3 (使用 pH 试纸监测)。然后用 EtOAc 将酸化的反应混合物萃取几次。用盐水洗涤合并的有机相,用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并且在真空中浓缩至得到 0.20g (定量产量) 7 (LC/MSm/z340 (M+H)<sup>+</sup>), 为无色薄膜状物。不经进一步纯化使用该物质。

[3680] 方案 5

[3681]



[3682] IV. EDC, HOBT, DIPEA, THF

[3683] 实施例 C

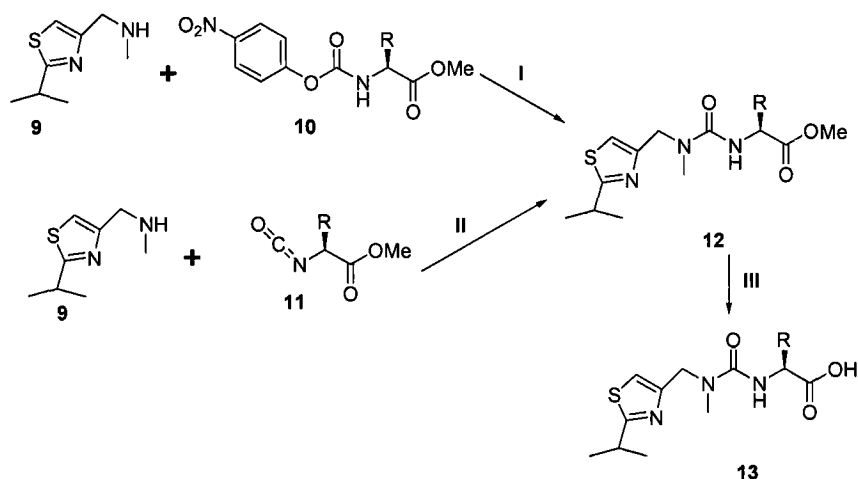
[3684] 在室温下用 THF(2mL) 稀释化合物 7(0.034g,0.100mmol) 和 8(0.034g,0.083mmol)。向所得溶液中加入,N,N-二异丙基乙胺 (0.022mL,0.125mmol),EDC(0.018mL,0.099mmol) 和 HOBt(0.013g,0.099mmol)。然后使该溶液在室温下稳定过夜。在真空中除去溶剂并且将残余物溶于 MeCN(0.5mL) 且通过 Acrodisc LC13PVDF 滤膜 (0.45 μm),此后通过制备型 HPLC 纯化而得到 0.043g(71%) 实施例 C,为松散白色固体 (<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79(s,1H) ;7.82(s,1H) ;7.27-7.02(m,10H) ;6.81(s,1H) ;5.97(brd,J = 8.7Hz,1H) ;5.76(brd,J = 7.2Hz,1H) ;5.21(dt,J = 7.5,12.6Hz,2H) ;5.02,brd,J = 8.4Hz,1H) ;4.58(s,2H) ;4.16(m,1H) ;3.99(br t,J = 6.6Hz,1H) ;3.79(m,1H) ;3.27(五重峰,J =

6.6Hz, 1H) ; 2.85-2.50 (m, 3H) ; 2.23 (m, 1H) ; 1.82 (br s, 2H) ; 1.60-1.22 (m, 4H) ; 1.36 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 6H) ; 0.91 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 3H) ; 0.90-0.7 (m, 4H) ; 0.80 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 3H) ; LC/MSm/z 731 ( $M^+$ )。

[3685] 实施例 D-I 的制备

[3686] 方案 6

[3687]



[3688] a : R = H

[3689] b : R = CH<sub>3</sub>

[3690] I. Et<sub>3</sub>N/DMAP/THF/65°C ; II. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/25°C ; III. a. NaOH/ 二噁烷 , /H<sub>2</sub>O ; b. HCl c : R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

[3691] d : R = CH<sub>2</sub>OBn

[3692] e : R = CH(O-t-Bu)CH<sub>3</sub>

[3693] f : R = CH(OH)CH<sub>3</sub>

[3694] 化合物 9

[3695] 按照 J. Med. Chem. 1998, 41, 602 的操作制备化合物 9。

[3696] 化合物 10

[3697] 按照 J. Med. Chem. 1998, 41, 602 的操作制备化合物 10 的结构。

[3698] 化合物 11

[3699] 化合物 11 的结构购自 Aldrich 或按照 J. Org. Chem. 1994, 59, 1937 的操作制备。

[3700] 化合物 12

[3701] 方法 1 : 向化合物 9 (0.8mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液中加入化合物 10 的氨基甲酸酯 (0.6mmol), 随后加入 DMAP (16mg) 和三乙胺 (0.25mL)。将所得混合物在 70°C 下加热 2 小时并且用 EtOAc 稀释。分离有机相并且依次用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液, 水和盐水洗涤, 然后在减压下浓缩。通过快速柱色谱法纯化残余物 (硅胶, 1/1-1/3 己烷 /EtOAc 梯度) 而得到化合物 12 的结构。

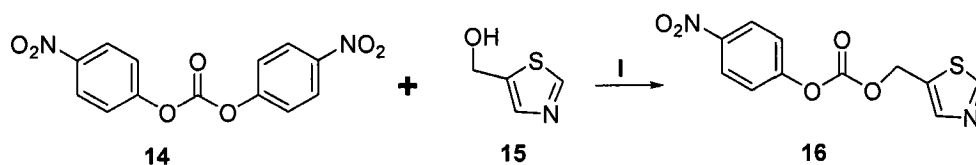
[3702] 方法 2 : 向化合物 9 (2.4mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 中的溶液中加入化合物 11 的异氰酸酯 (2mmol)。将所得混合物搅拌 4 小时并且浓缩。通过快速柱色谱法纯化残余物 (硅胶, 己烷 /EtOAc 1/1-1/3) 而得到化合物 12 的结构。

[3703] 化合物 13

[3704] 向化合物 12 的结构 (1.8mmol) 在二噁烷 (8mL) 和水 (8mL) 中的溶液中加入氢氧化钠 (3.6mmol)。将所得反应混合物搅拌 1 小时并且用在二噁烷中的 HCl (3.6mmol) 酸化。用 EtOAc 萃取该反应混合物并且用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥有机相。浓缩干燥的有机相而得到化合物 13 的结构。

[3705] 方案 7

[3706]



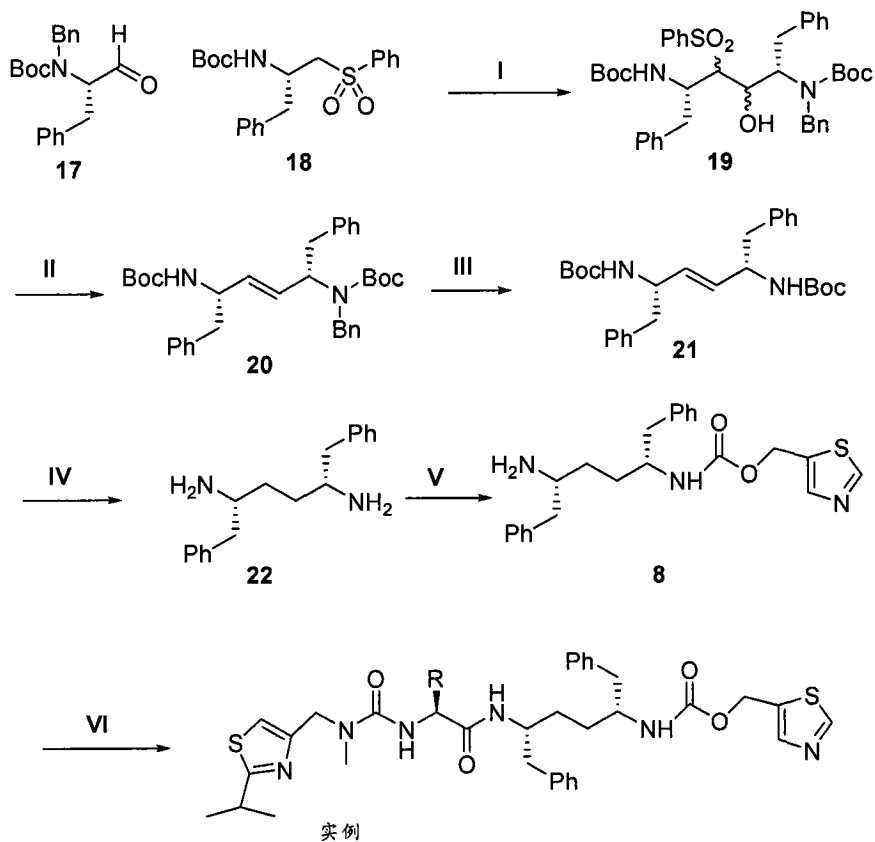
[3707] I.  $\text{Et}_3\text{N}/\text{DCM}$

[3708] 化合物 16

[3709] 向化合物 15 (购自 Molekula) (17mmol) 在 DCM (40mL) 中的溶液中加入化合物 14 (19mmol), 随后加入三乙胺 (26mmol)。将所得反应混合物搅拌 12 小时并且在减压下浓缩。用 EtOAc 稀释该反应混合物并且依次用水溶液  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 水和盐水洗涤。在减压下除去溶剂。通过快速柱色谱法纯化残余物 (硅胶, 洗脱剂: 己烷/EtOAc = 1/1) 而得到化合物 16 (4.7g)。

[3710] 方案 8

[3711]



[3712] D : R = H

[3713] E : R =  $\text{CH}_3$

[3714] F : R =  $\text{CH}_2\text{CH}_3$

[3715] G:R=CH<sub>2</sub>OBn

[3716] H:R = CH(O-t-Bu)CH<sub>3</sub>

[3717] I:R = CH(OH)CH<sub>3</sub>

[3718] I. a. n-BuLi/-78°C; b. i-Bu<sub>2</sub>Al(OMe); II. a. Ac<sub>2</sub>O/ 吡啶; b. Na-Hg/MeOH/THF; III. Na/NH<sub>3</sub>/-33°C; IV. a. H<sub>2</sub>/10% Pd/C; b. TFA/DCM; V. 16/Et<sub>3</sub>N; VI. 结构 13/EDC/HOBT 的酸

[3719] 化合物 17

[3720] 按照 Tetrahedron1997, 53, 4769 的操作制备化合物 17, 为了所有目的而将该文献完整地引入本文作为参考。

[3721] 化合物 18

[3722] 按照 J. Org. Chem. 1987, 52, 3759 的操作制备化合物 18, 为了所有目的而将该文献完整地引入本文作为参考。

[3723] 化合物 19

[3724] 在回流状态下加热化合物 18 (7.4 mmol) 在 THF (200 mL) 中的混悬液, 直到获得澄清溶液。将该溶液冷却至 -78°C 并且滴加正-丁基锂 (14.8 mmol) 而得到碘 18 的二价离子溶液。

[3725] 向在 0°C 下 DIBAL-H 的溶液 (7.8 mmol) 中加入 MeOH (7.8 mmol) 在 THF (5 mL) 中的溶液。将该混合物搅拌 5 分钟并且冷却至 -78°C。将化合物 17 (6.6 mmol) 在 THF (5 mL) 中的溶液加入到上述 DIBAL-H/MeOH 溶液中并且将所得反应混合物再搅拌 5 分钟。将所得醛复合物的溶液转移至碘 18 的二价阴离子溶液中。将所得混合物在 -78°C 下搅拌 30 分钟, 用 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液淬灭并且温至 25°C。然后用 EtOAc 萃取该混合物并且浓缩而得到化合物 19, 为非对映体混合物。(m/z 737.3 (M+Na)<sup>+</sup>。

[3726] 实施例 20

[3727] 向化合物 19 在 DCM (20 mL) 中的溶液中加入 Ac<sub>2</sub>O (1.5 mL), 随后加入吡啶 (3 mL)。将所得混合物搅拌 12 小时并且浓缩。将浓缩物溶于 MeOH (30 mL) 并且冷却至 0°C。将 NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (4.9 g) 加入到该溶液中, 随后加入新近制备的 Na-Hg (6%, 6 g)。将所得混合物温至 25°C 并且搅拌 12 小时。然后加入水 (50 mL) 并且过滤和浓缩该混合物。用 EtOAc 稀释浓缩物并且用盐水洗涤。浓缩有机相。通过快速柱色谱法纯化 (硅胶, 洗脱剂: 己烷/EtOAc = 10/1) 而得到化合物 20 (1.4 g)。

[3728] 化合物 21

[3729] 向在 -33°C 下的液氨 (25 mL) 中加入化合物 20 (1.4 g) 在 THF (2.5 mL) 中的溶液。缓慢加入钠, 直到溶液蓝色持续为止。将所得混合物搅拌 1 小时。然后缓慢加入固体 NH<sub>4</sub>Cl (6 g), 将该混合物温至 25°C 并且蒸发氨。用 EtOAc 稀释该混合物并且用水和盐水依次洗涤。在减压下除去溶剂。通过快速柱色谱法纯化所得残余物 (硅胶, 洗脱剂: 己烷/EtOAc = 5/1) 而得到化合物 21 (1.15 g)。

[3730] 化合物 22

[3731] 将化合物 21 (1.15 g) 和 10% Pd/C (160 mg) 在 MeOH (20 mL) 中的混合物氢化 12 小时。加入 CELITE 并且将所得混合物搅拌 5 分钟。然后过滤该混合物并且浓缩而得到中间体 (1 g)。将该中间体 (700 mg) 溶于 DCM (20 mL) 和 TFA (4 mL) 并且将所得混合物搅拌 4 小时, 然后在减压下浓缩。用 EtOAc 稀释浓缩的混合物并且依次用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液, 水和盐水

洗涤。浓缩洗涤的 EtOAc 混合物而得到化合物 22 (420mg)。

[3732] 化合物 8

[3733] 向化合物 22 (1.57mmol) 在 CH<sub>3</sub>CN (16mL) 中的溶液中加入化合物 16 (1.57mmol)，随后加入二异丙基乙胺 (3.14mmol)。将所得混合物搅拌 12 小时。然后用 EtOAc 稀释该混合物并且依次与饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液，水和盐水洗涤。通过反相 HPLC 纯化 (Phenomenex **Synergi**® Comb-HTS 柱，洗脱剂：在水中 25 % -100 % CH<sub>3</sub>CN) 纯化而得到化合物 8 (460mg)。

[3734] 实施例 D

[3735] 向化合物 13a (R = H ; 0.08mmol) 和化合物 8 (0.06mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液中加入 HOBt (15mg)，EDC (26mg) 和二异丙基乙胺 (0.25mL)。将该混合物搅拌 12 小时并且浓缩。通过反相 HPLC 纯化 (Phenomenex **Synergi**® Comb-HTS 柱，洗脱剂：在水中 25 % -100 % CH<sub>3</sub>CN) 而得到实施例 D (27mg)。m/z 663.1 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.25-7.04 (10H, m), 6.98 (1H, s), 6.25 (1H, m), 5.25 (3H, m), 4.40 (2H, s), 4.12 (1H, m), 3.8 (3H, m), 3.22 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.70 (4H, m), 1.60 (4H, m), 1.26 (6H, d, J = 7Hz)。

[3736] 实施例 E

[3737] 按照实施例 D 的操作制备实施例 E (30mg)，但使用化合物 13b 而不是化合物 13a。m/z 677.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[3738] 实施例 F

[3739] 按照实施例 D 的操作制备化合物 F (40mg)，但使用化合物 13c 而不是化合物 13a。m/z 691.2 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.80 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.25-7.06 (10H, m), 6.98 (1H, s), 6.35 (1H, m), 6.23 (1H, m), 5.24 (2H, s), 5.12 (1H, m), 4.34 (2H, s), 4.10 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.23 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.68 (4H, m), 1.90 (2H, m), 1.7-1.4 (4H, m), 1.36 (6H, d, J = 7.0Hz), 0.90 (3H, t, J = 7.3Hz)。

[3740] 实施例 G

[3741] 按照实施例 D 的操作制备实施例 G (84mg)，但使用化合物 13d 而不是化合物 13a。m/z 783.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[3742] 实施例 H

[3743] 按照实施例 D 的操作制备实施例 H (90mg)，但使用化合物 13e 而不是化合物 13a。m/z 763.2 (M+H)<sup>+</sup>。

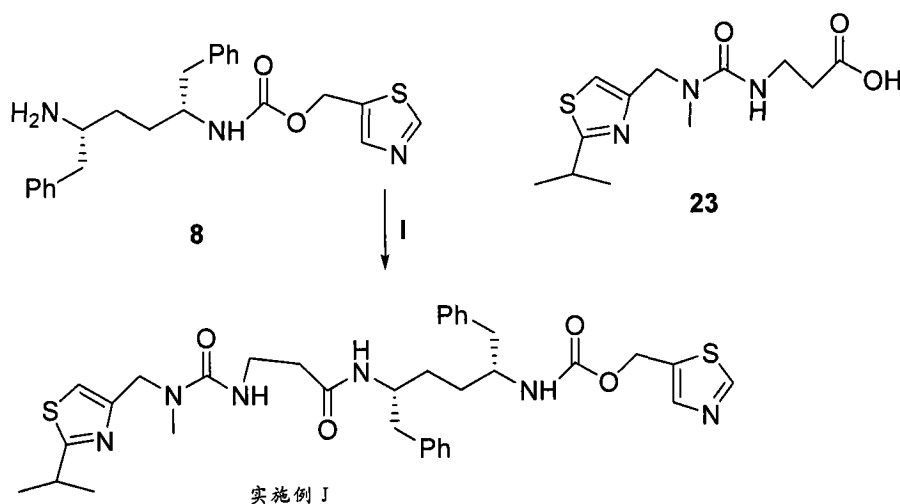
[3744] 实施例 I

[3745] 将实施例 H (24mg) 溶于 TFA (2mL) 并且将该混合物搅拌 12 小时，然后浓缩，通过反相 HPLC 纯化 (Phenomenex **Synergi**® Comb-HTS 柱，洗脱剂：在水中 25 % -100 % CH<sub>3</sub>CN) 而得到实施例 I (14mg)。m/z 707.2 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.26-7.04 (10H, m), 7.0 (1H, s), 5.25 (2H, s), 4.86 (1H, m), 4.56 (1H, m), 4.37 (2H, m), 4.13 (1H, m), 4.06 (1H, m), 3.86 (1H, m), 3.32 (1H, m), 2.99 (3H, s), 2.8-2.6 (4H, m), 1.6-1.4 (4H, m), 1.37 (6H, m), 1.15 (3H, m)。

[3746] 实施例 J 的制备

[3747] 方案 9

[3748]



[3749] I. EDC/HOBt

[3750] 实施例 J

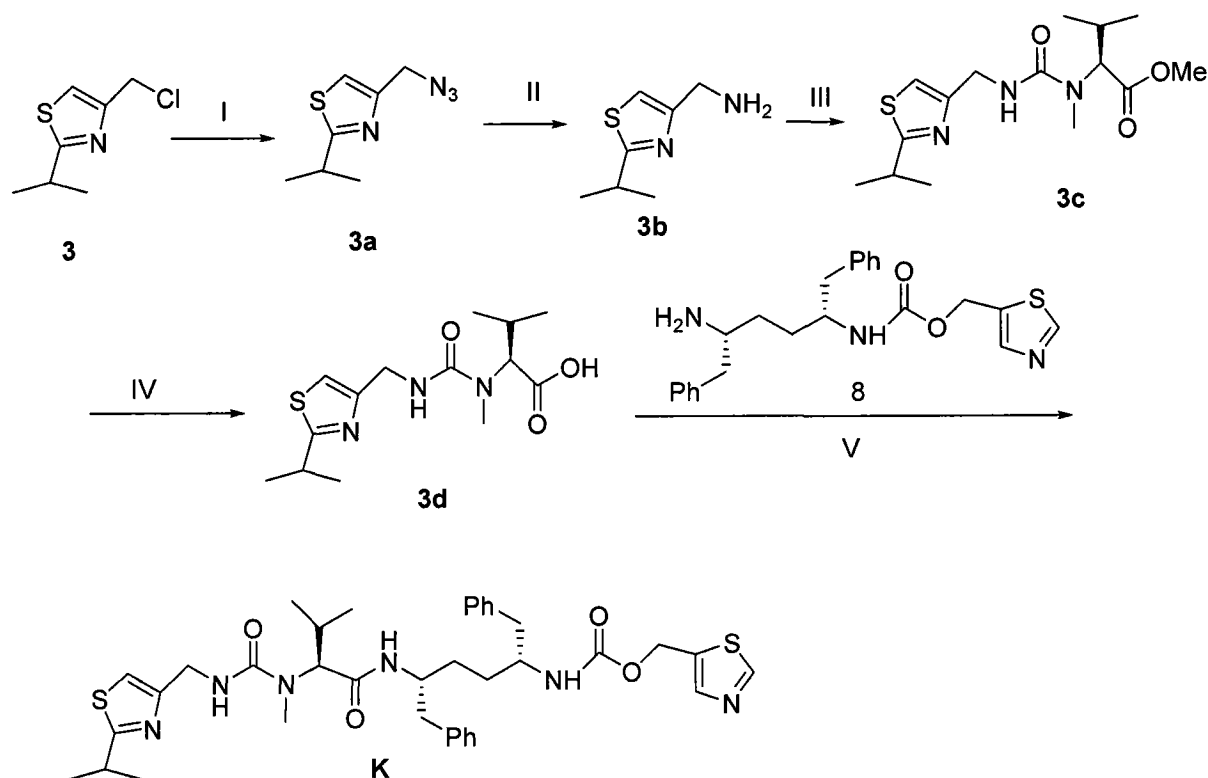
[3751] 按照化合物 13 的操作制备化合物 23, 但使用 3- 异氰酸丙酸甲酯而不是化合物 11。

[3752] 按照实施例 D 的操作制备实施例 J (37mg), 但使用化合物 23 而不是化合物 13a。m/z 677. 2 (M+H)<sup>+</sup>。

[3753] 实施例 K 的制备

[3754] 方案 10

[3755]



[3756] 1. NaN<sub>3</sub>/DMF ; II. PPh<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O ; III. a. Cl<sub>3</sub>COCOOCCl<sub>3</sub> ; b. HCl-NH<sub>2</sub>CHiPrCO<sub>2</sub>Et ; IV. a. NaOH ; b. HCl ; V. EDC/HOBt/ 化合物 8

[3757] 实施例 K

[3758] 化合物 3a

[3759] 按照文献 *Synthesis* 823, 1976 的操作制备化合物 5a, 为了所有目的而将该文献完整地引入本文作为参考。

[3760] 化合物 3b

[3761] 向化合物 3a (700mg, 3.9mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液中加入水 (69  $\mu$ L, 3.9mmol), 随后加入三苯膦 (1.06g, 4.0mmol)。将该混合物搅拌 12 小时。除去溶剂并且干燥该混合物而得到化合物 3b, 将其不经进一步纯化用于下一步。

[3762] 化合物 3c

[3763] 在 30 分钟期限内向在 0°C 下三光气 (110mg, 0.37mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL) 中的溶液中加入化合物 3b (1mmol) 和  $i\text{PrNEt}_2$  (0.38mL, 2.2mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5mL) 中的溶液。将该混合物搅拌 30 分钟并且加入氨基 N-甲基亮氨酸甲酯 HCl 盐 (182mg, 1mmol) 和  $i\text{PrNEt}_2$  (0.34mL, 2.2mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL) 中的溶液。将该混合物搅拌 12 小时并且用 EtOAc 稀释。用饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2x), 水 (2x) 和盐水洗涤该溶液并且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。浓缩并且使用硅胶快速柱进行纯化而得到化合物 3c (300mg)。

[3764] 化合物 3d

[3765] 按照化合物 13 的操作制备化合物 3d, 但使用化合物 3c 而不是化合物 12。

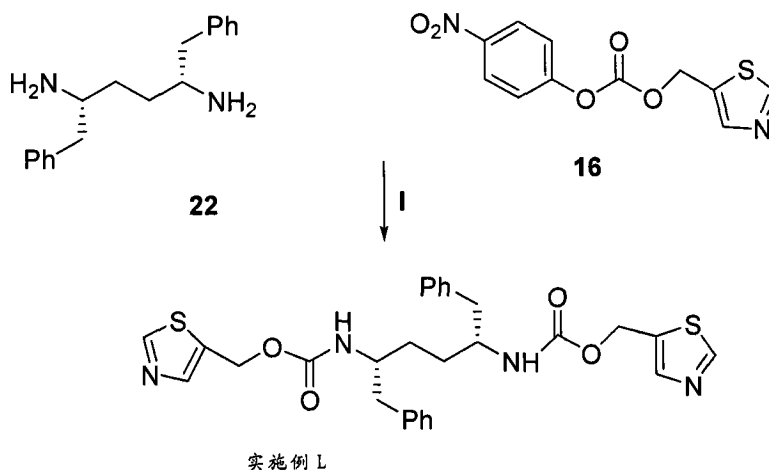
[3766] 实施例 K

[3767] 按照实施例 D 的操作制备实施例 K (7mg), 但使用化合物 3d 而不是化合物 13a。m/z 705.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.8 (1H, m), 7.86 (1H, s), 7.26–6.8 (11H, m), 6.10 (1H, m), 5.5–5.10 (4H, m), 4.46 (2H, m), 4.2–3.75 (3H, m), 3.25 (1H, m), 2.82/2.4 (3H), 2.8–2.5 (4H, m), 2.17 (1H, m), 1.7–1.2 (10H, m), 0.8 (6H, m)。

[3768] 实施例 L 的制备

[3769] 方案 11

[3770]



[3771] I.  $\text{Et}_3\text{N}$

[3772] 实施例 L

[3773] 向化合物 22 (1.57mmol) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (16mL) 中的溶液中加入化合物 16 (3.14mmol), 随后加入三乙胺 (4.71mmol)。将所得混合物搅拌 12 小时。用 EtOAc 稀释该反应混合物并且依次用饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液, 水和盐水洗涤。在减压下除去溶剂。通过快速柱色谱法纯化

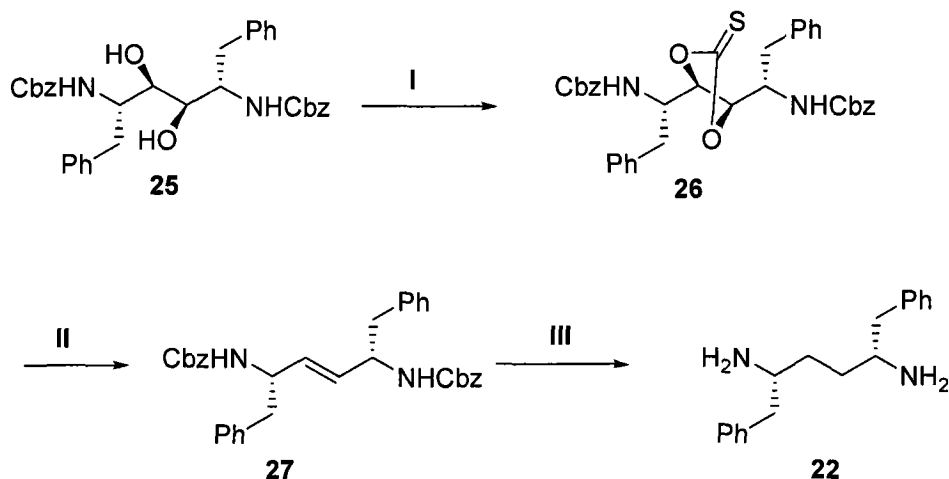


残余物（硅胶，洗脱剂：己烷/EtOAc = 1/1）而得到实施例 L(460mg)。m/z551.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (2H, s), 7.85 (2H, s), 7.26-7.0 (10H, m), 5.24 (4H, s), 4.50 (2H, m), 3.87 (2H, m), 2.73 (4H, m), 1.4-1.2 (4H, m)。

[3774] 可选择的化合物 22 的制备

[3775] 方案 12

[3776]



[3777] I. TCDI/THF/65°C ;II. P(OEt)<sub>3</sub>/160°C ;III. 10% Pd/C/i-PrOH/EtOAc

[3778] 化合物 25

[3779] 按照 J. Org. Chem. 1996, 61, 444 中所述的操作制备化合物 25 (将该文献完整地引入本文作为参考), 但使用 L- 异构体而不是 D- 异构体制备。

[3780] 化合物 26

[3781] 将化合物 25 (7.4g) 和 1,1'-硫代羰基二咪唑 (4.5g) 在 THF (260mL) 中的混合物在 65°C 下加热 54 小时。在减压下从混合物中除去溶剂。通过快速柱色谱法纯化 (硅胶, 己烷/EtOAc = 1/1) 而得到化合物 26 (7.33g)。

[3782] 化合物 27

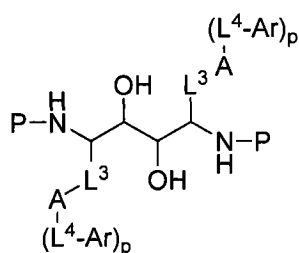
[3783] 将化合物 26 (7.3g) 和三乙基亚磷酸酯 (100mL) 的混合物在 160°C 下加热 4 小时。在减压下除去过量试剂。通过快速柱色谱法纯化 (硅胶, 己烷/EtOAc = 3/1) 而得到化合物 27 (5g)。

[3784] 化合物 22

[3785] 在有 10% Pd/C (75mg) 存在下将化合物 27 (250mg) 在 i-PrOH/EtOAc (5mL/5mL) 中的混合物氢化 14 小时。向该混合物中加入 CELITE 并且将该混合物搅拌 5 分钟。过滤并且蒸发溶剂而得到化合物 22 (116mg)。

[3786] 本领域技术人员公认方案 12 中概括的操作可以用于制备各种与化合物 22 类似的 1,4- 取代的 1,4- 二胺类。例如, 可以制备与化合物 25 类似的胺-被保护的 2,3- 二羟基-1,4- 二胺:

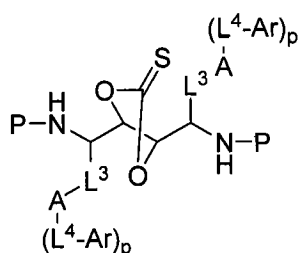
[3787]



[3788] 化合物 25 的类似物

[3789] 其中  $L^3$ , A, Ar 和 P 如本文所定义并且保护基“P”为描述在 Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene 和 Peter G.M. Wuts (John Wiley&Sons, Inc., New York, 1999, ISBN0-471-16019-9) 中的任意胺保护基, 为了所有目的而将该文献完整地引入本文作为参考。然后可以按照方案 12 中概括的方法将化合物 25 的类似物转化成化合物 26 的类似物:

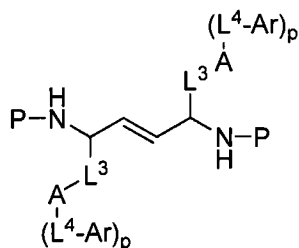
[3790]



[3791] 化合物 26 的类似物;

[3792] 化合物 27 的类似物;

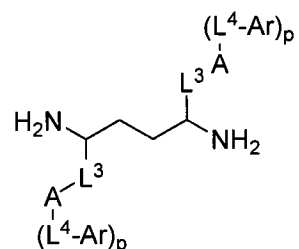
[3793]



[3794] 化合物 27 的类似物;和

[3795] 化合物 22 的类似物:

[3796]

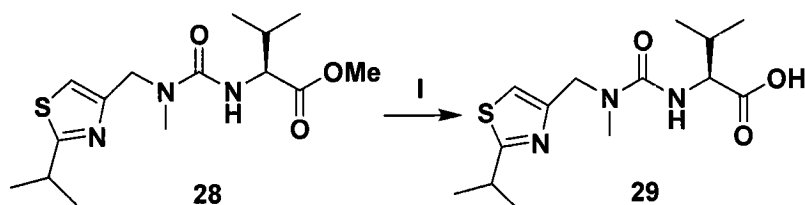


[3797] 化合物 22 的类似物。

[3798] 实施例 M 和 N 的制备

[3799] 方案 13

[3800]



[3801] I. a. LiOH, THF/H<sub>2</sub>O, 25°C ; b. HCl

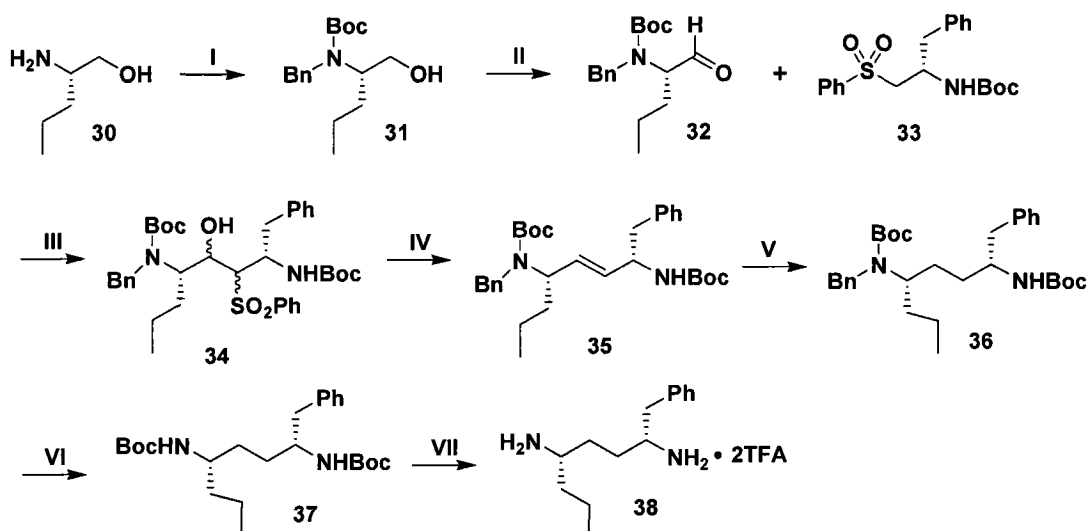
[3802] 化合物 29

[3803] 按照与用于制备化合物 6 类似的操作（描述在方案 4 中）制备化合物 28, 但使用化合物 9 而不是化合物 4。

[3804] 向在室温下化合物 28 (0.757g, 2.31mmol) 在 THF (9mL) 中的溶液中加入新近制备的 1M LiOH (4.6mL, 4.6mmol)。在 1.5h 后, 加入 1M HCl (7mL, 7mmol) 并且使用 EtOAc (5×15mL) 充分萃取该反应混合物。用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥合并的有机层并且在真空中除去挥发性物质而得到 0.677g (93%) 化合物 29, 为无色玻璃状固体 (LC/MSm/z 314.0 (M+H)<sup>+</sup>), 将其不经进一步纯化用于随后的操作。

[3805] 方案 14

[3806]



[3807] I. a. PhCHO, MeOH ; b. NaBH<sub>4</sub> ; c. Boc<sub>2</sub>O, THF/H<sub>2</sub>O. II. Pyr · SO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, DMSO 0°C . III. n-BuLi, MeOAl (i-Bu)<sub>2</sub>, THF, -78°C . IV. a. Ac<sub>2</sub>O, pyr, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, b. 6% Na/Hg. Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, MeOH. V. H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH. VI. Na/NH<sub>3</sub>, THF, -35°C . VII. 20% TFA/DCM.

[3808] 化合物 30

[3809] 化合物 30 购自 Aldrich Chemical Co. 并且不经进一步纯化使用。

[3810] 化合物 31

[3811] 向化合物 30 (8.25g, 80mmol) 在 MeOH (50mL) 中的溶液中加入苯甲醛 (8.1mL, 80mmol) 并且将所得溶液在室温下搅拌。2h 后, 将该反应混合物冷却至 0°C 并且分部分加入 NaBH<sub>4</sub> (3.33g, 88mmol)。在 2h 内使该反应混合物温至室温后, 加入冰醋酸 (2mL)。在真空中浓缩所得粘性溶液。加入 EtOAc 和 H<sub>2</sub>O (每个 50mL) 并且用 EtOAc 萃取水相。用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 盐水洗涤有机相并且在真空中浓缩。在室温下将所得物质溶于 THF (25mL) 和 H<sub>2</sub>O (25mL) 并且加入 Boc<sub>2</sub>O (15.1g, 69.2mmol) 以便产生不透明的混悬液, 将其在室温下剧烈搅拌 2h。在

真空中除去 THF 并且用 EtOAc 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层并且用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥且在真空中浓缩。使用  $\text{SiO}_2$  (3/1Hex/EtOAc) 进行色谱而得到 18.5g (79%) 化合物 31, 为无色油状物 (LC/MSm/z: 293.9 (M+H)<sup>+</sup>)。

#### [3812] 化合物 32

[3813] 用 DMSO (65mL) 稀释化合物 31 (5.95g, 20.3mmol) 和  $\text{Et}_3\text{N}$  (9.9mL, 71mmol) 并且使其在室温下放置 30min, 此后冷却至 0℃。一次加入吡啶· $\text{SO}_3$  并且将该反应混合物维持在 5℃ 下以防止冷冻。45min 后, 将该反应混合物倾入冰水并且用 EtOAc 萃取。用饱和  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  洗涤合并的有机层并且用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥, 此后在真空中浓缩 (浴温 25℃) 而得到 4.39g (74%) 化合物 32, 为澄清黄色油状物, 将其不经进一步纯化使用。<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  (主要旋转异构体) 9.36 (brs, 1H); 5.01 (d, J = 15Hz, 1H); 4.12 (d, J = 15Hz, 1H); 3.45 (m, 1H); 2.04–1.88 (m, 1H); 1.80–1.58 (m, 1H); 1.54–1.20 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 0.91 (t, J = 7.2Hz, 3H)。(次要旋转异构体) 9.46 (br s, 1H); 4.71 (d, J = 15Hz, 1H); 4.20 (d, J = 15Hz, 1H); 3.78 (m, 1H); 2.04–1.88 (m, 1H); 1.80–1.58 (m, 1H); 1.54–1.20 (m, 2H); 1.47 (s, 9H); 0.91 (t, J = 7.2Hz, 3H)

#### [3814] 化合物 34

[3815] 在回流状态下加热化合物 33 (6.23g, 16.6mmol) 在 THF (500mL) 中的混悬液, 直到获得均匀溶液为止。将该溶液冷却至 -78℃ 并且导入 1.6Mn-BuLi (19.7mL, 31.5mmol) 而产生澄清黄色溶液。同时通过用 THF (8mL) 稀释 DIBAL-H (在己烷中 1M, 18.1mL, 18.1mmol) 并且在添加 MeOH (0.73mL, 18.1mmol) 前冷却至 0℃ 制备 DIBAL-OMe。使该溶液放置, 同时用 THF (15mL) 稀释化合物 32 (4.39g, 15.1mmol) 并且冷却至 -78℃。用套管将 DIBAL-OMe 溶液导入化合物 32 的溶液并且放置 5min, 此后将套管插入硫的二价阴离子溶液。使所得澄清黄色溶液在 -78℃ 下放置 1h。通过在 -78℃ 下添加饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100mL) 使反应淬灭并且温至室温。加入水, 直到沉淀的固体溶解并且各层分离。在真空中浓缩 THF 层, 同时用 EtOAc 萃取水层。用盐水洗涤重新合并的有机层并且用固体 NaOH 处理所得乳浊液, 直到产生均匀双层为止。用 EtOAc 萃取水层并且用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的有机层。在真空中浓缩而得到 9.57g (95%) 化合物 34, 为非晶形白色固体 (LC/MSm/z: 689.3 (M+Na)<sup>+</sup>), 将其不经进一步纯化用于随后的操作。

#### [3816] 化合物 35

[3817] 将粗的化合物 34 悬浮于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (65mL) 中, 随后添加吡啶 (6.7mL, 83mmol) 和乙醇 (3.5mL, 36.5mmol)。使所得溶液在室温下放置过夜。加入 MeOH (6mL) 并且在 10min 后, 将该反应体系倾入盐水。添加水产生双层, 分离它们并且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  反复萃取水相。用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥合并的有机层并且在真空中浓缩而得到 8.95g (88%) 白色固体, 将其即刻溶于 MeOH (100mL)。加入  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (11.4g, 80.3mmol) 并且将所得淤浆冷却至 0℃, 此后分部分添加 Na-Hg (6%, 14.5g, 37.8mmol)。在室温下放置过夜后, 加入  $\text{H}_2\text{O}$  (30mL) 并且通过硅藻土垫过滤该反应体系。在真空中除去 MeOH 并且用 EtOAc 萃取含水残余物。用盐水洗涤合并的有机层, 用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥并且在真空浓缩而得到黄色油状物, 将其在  $\text{SiO}_2$  上通过色谱法 (0–15% EtOAc/己烷) 纯化而得到 2.14g (34%) 化合物 35, 为无色油状物 (LC/MSm/z: 531.2 (M+Na)<sup>+</sup>)。

#### [3818] 化合物 36

[3819] 用 MeOH(7.5mL) 稀释化合物 35(1.73g, 3.4mmol) 并且加入 10% Pd/C(0.36g, 0.34mmol)。用 H<sub>2</sub> 气囊取代气体并且将该反应混合物在室温下放置。2h 后, 将该反应混合物通过硅藻土垫过滤, 用 MeOH 将滤液洗涤几次并且在真空中浓缩合并的有机层而得到 1.45g(83%) 化合物 36, 为无色油状物 (LC/MSm/z :533.2 (M+Na)<sup>+</sup>), 将其不经进一步纯化用于随后的操作。

#### [3820] 化合物 37

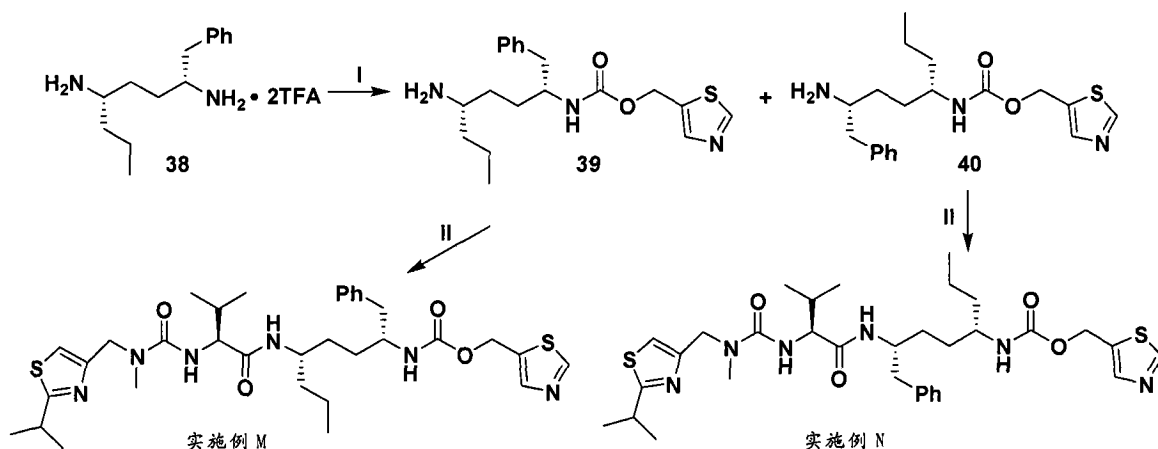
[3821] 用 THF(3mL) 稀释化合物 36(0.528g, 1.03mmol) 并且在 -35℃ 下加入到液氨 (约 20mL) 中。加入小片 Na, 直到蓝色持续为止。1.5h 后, 分部分加入固体 NH<sub>4</sub>Cl, 直到破坏剩余的 Na 为止并且使氨在环境温度下脱离。加入水和 EtOAc (各 20mL) 用 EtOAc 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并且在真空中浓缩而得到 0.395g(91%) 化合物 37, 为非晶形白色固体, 将其不经进一步纯化用于随后的操作 (LC/MSm/z :421.1 (M+H)<sup>+</sup>; 443.2 (M+Na)<sup>+</sup>)。

#### [3822] 化合物 38

[3823] 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3.2mL) 稀释化合物 37(0.362g, 0.861mmol)。加入三氟乙酸 (0.8mL) 并且将澄清溶液放置过夜。在真空中浓缩后, 将残余物与甲苯一起共沸几次以便除去残留的 TFA。收集 0.382g(99%) 化合物 38 的双-三氟乙酸盐, 为无色油状物, 将其不经进一步纯化使用 (LC/MSm/z :221.1 (M+H)<sup>+</sup>)。

#### [3824] 方案 15

[3825]



[3826] I. 碳酸盐 16, DIPEA, MeCN; II. acid 29, EDC, HOBT, DIPEA, THF

#### [3827] 化合物 39 和 40

[3828] 用 MeCN(10mL) 稀释化合物 38(0.382g, 0.852mmol) 并且加入 N, N-二异丙基乙胺 (0.60mL, 3.41mmol), 随后加入化合物 16 在 MeCN(1.5mL) 中的溶液。将澄清的黄色溶液在室温下放置 4h 并且在真空中除去挥发性物质。将残余物溶于 3/1CHCl<sub>3</sub>/IPA(v/v, 13mL) 并且用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3mL) 处理。用 H<sub>2</sub>O(3mL) 稀释所得混悬液并且用 3/1CHCl<sub>3</sub>/IPA 充分萃取水相。用 3/2(w/w) 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/ 无水 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 的混合物干燥合并的有机层并且在真空中浓缩。进行 SiO<sub>2</sub> 色谱 (0-20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 而得到 0.043g(14%) 化合物 39, 为无色薄膜状物 (LC/MSm/z :362.1 (M+H)<sup>+</sup>) ; 和 0.105g(34%) 化合物 40, 为无色薄膜状物 (LC/MSm/z : 362.1 (M+H)<sup>+</sup>)。

#### [3829] 实施例 M

[3830] 给烧瓶添加作为 0.2M 在 THF (0.8mL, 0.160mmol) 中的溶液的化合物 39 (0.048g, 0.133mmol) 和化合物 29。加入 THF (1mL), 随后加入 DIPEA (0.026mL, 0.145mmol), HOBT (0.022g, 0.160mmol) 且最终加入 EDC (0.028mL, 0.160mmol)。将澄清的无色溶液放置过夜。在真空中除去挥发性物质并且对残余物进行  $\text{SiO}_2$  色谱 (0-20% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )。在真空中浓缩含所需化合物的级分并且进行制备型 LC/MS 纯化而得到 0.018g (20%) 实施例 M, 为无色薄膜状物, LC/MSm/z : 657.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.95 (s, 1H); 7.88 (brs, 1H); 7.27-7.04 (m, 5H); 7.04 (s, 1H); 6.60-6.20 (m, 2H); 5.22 (m, 2H); 5.12 (d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 1H); 4.50 (m, 2H); 4.01 (brs, 1H); 3.83 (m, 2H); 3.38 (m, 1H); 3.10-2.94 (m, 3H); 2.74 (m, 2H); 2.23 (m, 1H); 1.64-1.15 (m, 8H); 1.40 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 6H); 0.96 (m, 6H); 0.83 (t,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 3H)。

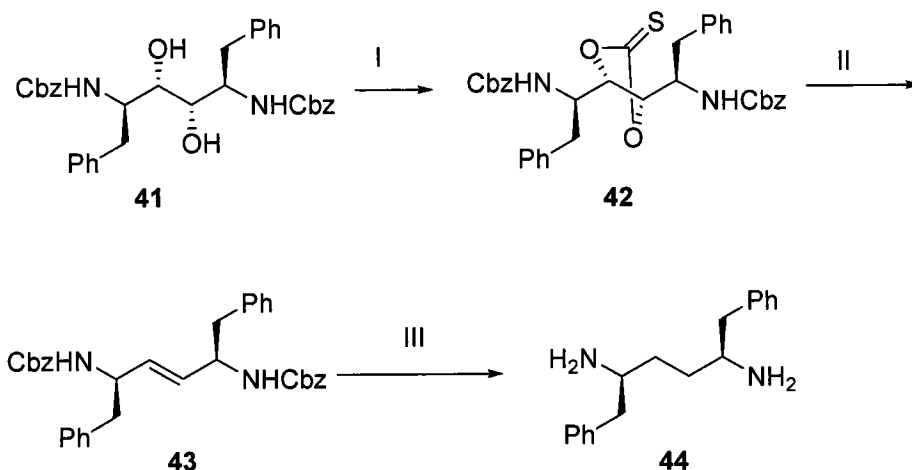
### [3831] 实施例 N

[3832] 使用与制备实施例 M 类似的操作, 使用如下试剂制备实施例 N: 化合物 40 (0.055g, 0.152mmol); 化合物 29 (0.92mL 的 0.2M THF 溶液, 0.183mmol); THF (1mL); DIPEA (0.040mL, 0.228mmol); HOBT (0.025g, 0.182mmol); EDC (0.032mL, 0.182mmol)。分离 0.087g (87%) 实施例 N, 为无色薄膜状物 (LC/MSm/z : 657.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ );  $^1\text{H-NMR}$   $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)  $\delta$  8.84 (s, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.27-7.04 (m, 5H); 7.04 (s, 1H); 6.28 (br s, 1H); 6.12 (br s, 1H); 5.25 (m, 2H); 5.11 (d,  $J = 9.0\text{Hz}$ , 1H); 4.62-4.32 (m, 2H); 4.19 (m, 1H); 4.01 (br s, 1H); 3.53 (m, 1H); 3.10-2.90 (m, 3H); 2.72 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H); 2.29 (m, 1H); 1.65-1.18 (m, 8H); 1.39 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 6H); 1.00-0.78 (m, 9H)。

### [3833] 实施例 O 和 P 的制备

#### [3834] 方案 16

[3835]



[3836] I. TCDI/THF/65°C; II.  $\text{P}(\text{OEt})_3/160^\circ\text{C}$ ; III.  $\text{H}_2$ , 10% Pd/C.

### [3837] 化合物 41

[3838] 按照 J. Org. Chem. 1996, 61, 444-450 中所述的操作制备化合物 41。

### [3839] 化合物 42

[3840] 将化合物 41 (1.73g, 3mmol) 和 1,1'-硫代羰基二咪唑 (1.14g, 6.1mmol) 在 THF (60mL) 中的混合物在 65°C 下加热 72 小时。在减压下除去溶剂。用 EtOAc 稀释该混合物并且依次用 1N HCl, 水和盐水洗涤且用  $\text{MgSO}_4$  干燥。通过快速柱色谱法纯化 (硅胶, 己烷

/EtOAc = 1/1) 而得到化合物 42 (980mg)。m/z :611.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[3841] 化合物 43

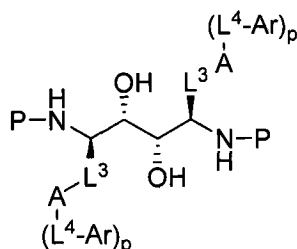
[3842] 将化合物 42 (980mg) 和亚磷酸三乙酯 (10mL) 的混合物在 160°C 下加热 14 小时。在减压下除去过量试剂。从己烷 (11mL) 和 EtOAc (3.6mL) 的混合物中重结晶而得到化合物 57 (580mg)。m/z :557.3 (M+Na)<sup>+</sup>。

[3843] 化合物 44

[3844] 在有存在 10% Pd/C (200mg) 下化合物 43 (580mg) 在 i-PrOH/EtOAc (12mL/12mL) 中的混合物在高压 (100psi) 下氢化 24 小时。加入硅藻土并且将该混合物搅拌 5 分钟。过滤并且蒸发而得到化合物 44 (285mg)。m/z :269.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[3845] 本领域技术人员公认方案 16 中概括的操作可以用于制备与化合物 44 类似的各种 1,4- 取代的 1,4- 二胺类。例如,可以制备与化合物 41 类似的胺 - 被保护的 2,3- 二羟基 -1,4- 二胺:

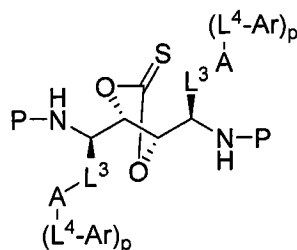
[3846]



[3847] 化合物 41 的类似物

[3848] 其中 L<sup>3</sup>, A, Ar 和 P 如本文所定义并且保护基“P”为描述在 Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999, ISBN0-471-16019-9) 中的任意胺保护基。然后可以按照方案 16 中概括的方法将化合物 41 的类似物转化成化合物 42 的类似物:

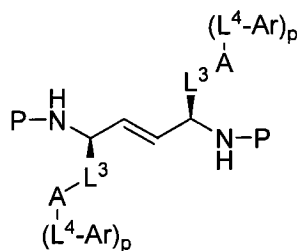
[3849]



[3850] 化合物 42 的类似物;

[3851] 化合物 43 的类似物;

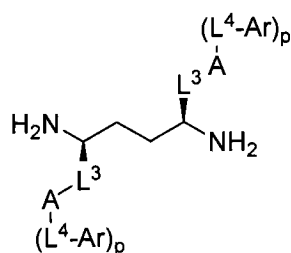
[3852]



[3853] 化合物 43 的类似物;和

[3854] 化合物 44 的类似物：

[3855]

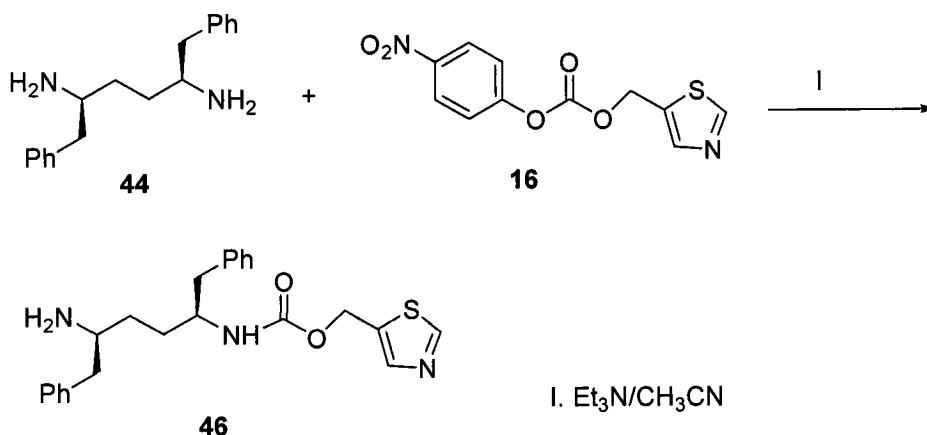


[3856] 化合物 44 的类似物。

[3857] 还公认可以通过选择具有在手性中心上具有合适的立体化学构型的化合物 41 的类似物制备非所示的那些的立体化学构型（即对映体或非对映体）。

[3858] 方案 17

[3859]

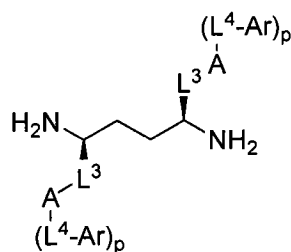


[3860] 化合物 46

[3861] 向在 0℃ 下化合物 45 (950mg, 3.5mmol) 在 CH<sub>3</sub>CN (36mL) 中的溶液中加入化合物 16 (892mg, 3.2mmol), 随后加入二异丙基乙胺 (1.2mL, 7mmol)。将该混合物在 25℃ 下搅拌 12 小时。用 EtOAc 稀释该混合物并且依次用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 水和盐水洗涤。通过快速柱色谱法纯化 (硅胶, 100% EtOAc-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 4/1) 而得到化合物 46 (770mg)。m/z : 410.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[3862] 本领域技术人员公认方案 17 中概括的操作可以用于制备与化合物 46 类似的各种化合物。例如, 可以如上所述制备与化合物 44 类似的 1,4-二胺类：

[3863]

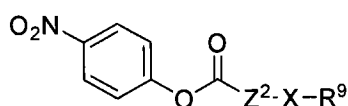


[3864] 化合物 44 的类似物。

[3865] 可以使化合物 44 的类似物与化合物 16 的类似物反应：

[3866]

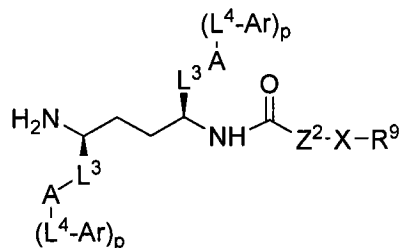




[3867] 化合物 16 的类似物，

[3868] (其中  $Z^2$ , X 和  $R^9$  如本文所定义) 而形成化合物 46 的类似物；

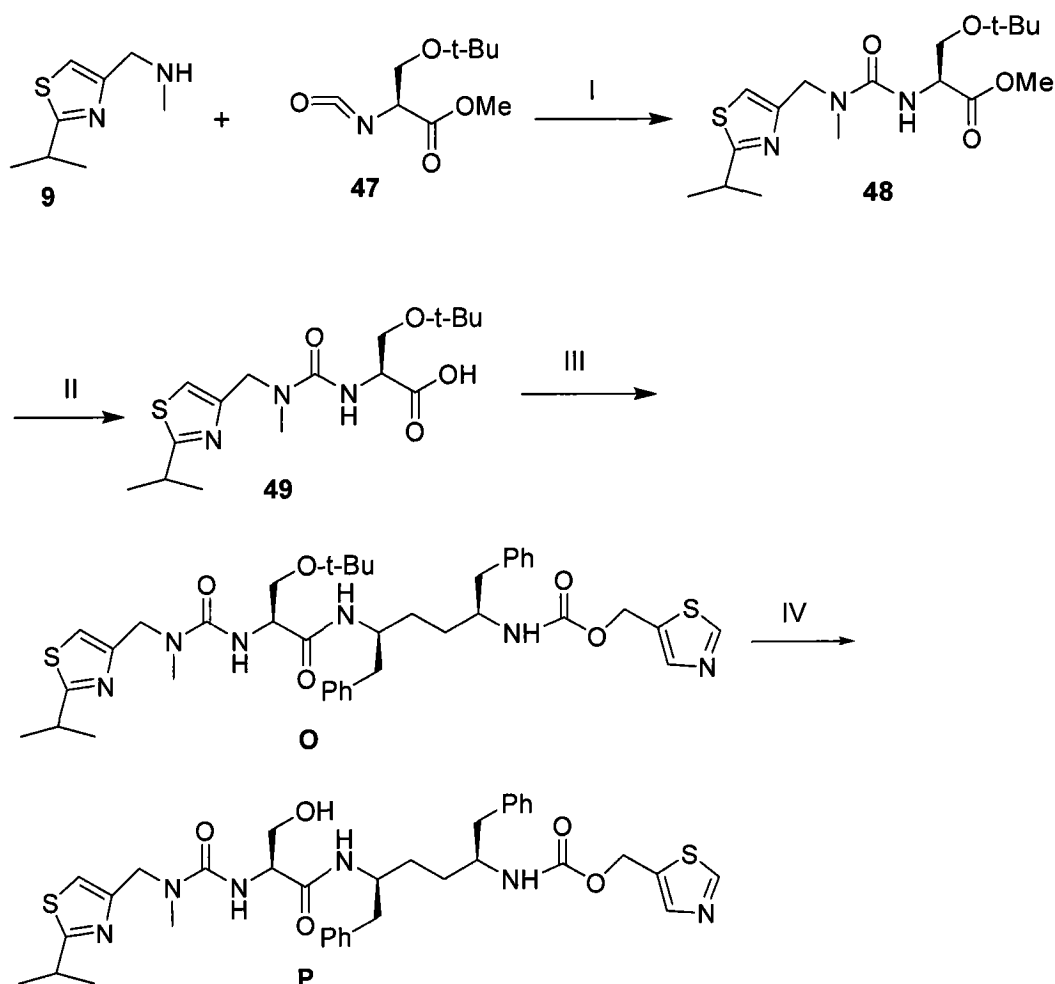
[3869]



[3870] 还公认可以通过选择具有在手性中心上具有合适的立体化学构型的化合物 44 的类似物制备非所示的那些的立体化学构型 (即对映体或非对映体)。

[3871] 方案 18

[3872]



[3873] I.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/25^\circ\text{C}$  ; II. a.  $\text{NaOH}/\text{二噁烷}, / \text{H}_2\text{O}$  ; b.  $\text{HCl}$  ; III. 胺 46/ EDC/HOBt ;

IV. a.  $\text{TFA}$  ; b.  $\text{NaOH}$

[3874] 化合物 47

[3875] 化合物 47 商购自 TCI。

[3876] 化合物 48

[3877] 向化合物 9 (500mg, 3mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3mL) 中的溶液中加入化合物 47 (500mg, 2.5mmol)。将该混合物搅拌 14 小时。通过快速柱色谱法纯化 (己烷/EtOAc = 1/1.5) 而得到化合物 48 (242mg)。m/z :372.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[3878] 化合物 49

[3879] 向化合物 48 (240mg, 0.65mmol) 在二噁烷 (4mL) 和水 (4mL) 中的溶液中加入氢氧化钠 (40mg, 1mmol)。将该混合物搅拌 1 小时并且用在二噁烷中的 4NHCl (0.25mL, 1mmol) 酸化。用 EtOAc 萃取该混合物并且用  $\text{MgSO}_4$  干燥有机相。浓缩而得到化合物 49 (200mg)。m/z :356.2 (M-H)<sup>+</sup>。

[3880] 实施例 O

[3881] 向相应的酸 49 (30mg, 0.08mmol) 和化合物 46 (22mg, 0.05mmol) 在 THF (1mL) 中的溶液中加入 HOBt (15mg, 0.11mmol), EDC (20  $\mu\text{L}$ , 0.11mmol) 和二异丙基乙胺 (0.2mL)。将该混合物搅拌 12 小时并且浓缩。通过快速柱色谱法纯化 (己烷/EtOAc = 1/5-0/100) 而得到实施例 O (17mg)。m/z :749.3 (M+H)<sup>+</sup>。

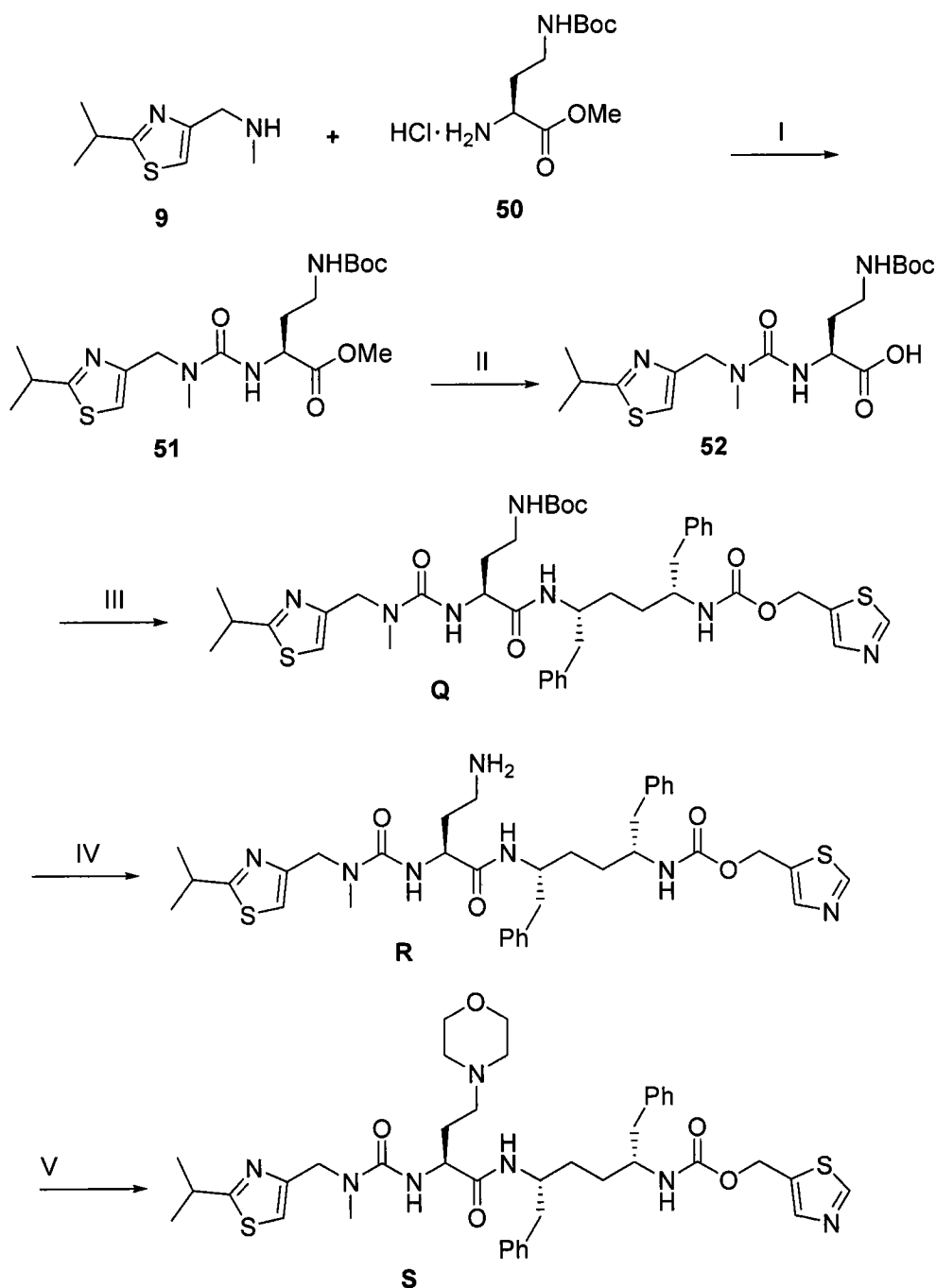
[3882] 实施例 P

[3883] 向实施例 O (17mg) 中加入 TFA (2mL)。将该混合物搅拌 3 小时并且浓缩。用 THF (2mL) 稀释该混合物并且加入 1.0N NaOH 溶液, 直到 pH11。将该混合物搅拌 10 分钟并且用 EtOAc 萃取。用水和盐水洗涤有机相。通过快速柱色谱法纯化 (EtOAc) 而得到实施例 P (12mg)。<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.76 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.25-6.9 (11H, m), 6.51 (1H, 宽峰), 5.42 (1H, m), 5.18 (2H, m), 4.42 (2H, m), 4.22 (1H, m), 4.10 (1H, m), 3.95 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.23 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.9-2.5 (4H, m), 1.6-1.2 (10H, m); m/z :693.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[3884] 实施例 Q, R 和 S 的制备

[3885] 方案 19

[3886]



[3887] I. CDI, DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; II. LiOH, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; III. Cmpd. 8, DIPEA, EDC, HOBT, THF; IV. a. HCl/二噁烷; b.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ; V.  $(\text{BrCH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ , DMF

[3888] 化合物 50

[3889] 化合物 50 商购自 Chem Impex International 并且不经进一步纯化使用。

[3890] 化合物 51

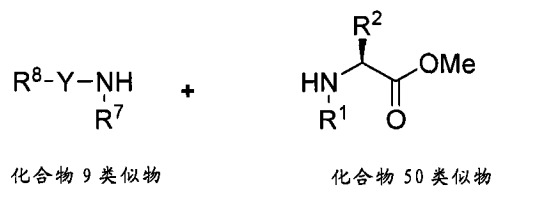
[3891] 将化合物 50 (7.0g, 26.0mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (330mL) 并且加入 1,1-羰基二咪唑 (4.22g, 26.0mmol), 随后加入  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (19mL, 104mmol)。将该溶液在  $25^\circ\text{C}$  下搅拌 12 小时。将化合物 9 (4.44g, 26.0mmol) 溶于 20mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  并且加入到该反应混合物中。将该溶液在  $25^\circ\text{C}$  下搅拌 7 小时。在真空中除去溶剂并且用乙酸乙酯稀释残余物且用水和盐水洗涤。干燥有机层 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 过滤并且蒸发。通过 **Combiflash®** 纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 66-100% EtOAc/ 己烷梯度) 而得到化合物 51 (7.34g)。m/z: 429.0 (M+H)<sup>+</sup>。

## [3892] 化合物 52

[3893] 将化合物 51 (7.34g, 17.13mmol) 溶于 THF (90mL) 并且加入 1M LiOH 水溶液 (35mL)。将该混合物在 25℃ 下搅拌 0.5 小时。用 1M HCl (51mL) 使反应淬灭并且将该混合物调整至 pH2。用乙酸乙酯萃取该混合物。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层, 过滤并且蒸发至得到化合物 52 (7.00g)。将回收的化合物 52 不经进一步纯化用于下一步。m/z : 415.0 (M+H)<sup>+</sup>。

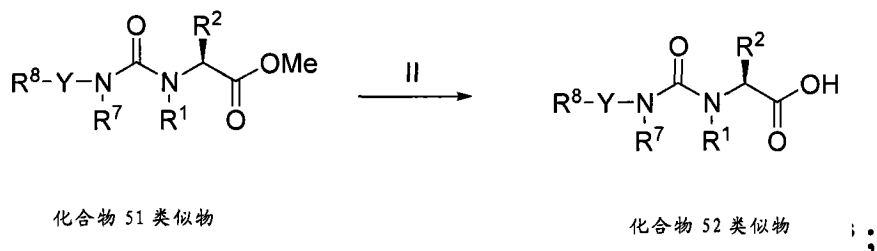
[3894] 本领域技术人员公认方案 19 中概括的操作可以用于制备与化合物 51 和 52 类似的各种化合物。例如, 可以使与化合物 9 类似的胺类与和化合物 50 类似的合适的氨基酯反应:

[3895]



[3896] 从而形成与化合物 51 类似的化合物, 使其进一步反应而形成与化合物 52 类似的化合物:

[3897]



[3898] 其中 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> 和 Y 如本文所定义。

[3899] 还公认可以通过选择在手性中心上具有合适的立体化学构型的化合物 50 的类似物制备非所示的那些的立体化学构型 (即对映体或非对映体)。

## [3900] 实施例 Q

[3901] 将化合物 52 (2.57g, 6.21mmol) 溶于 THF (67mL)。加入化合物 8 (2.10g, 5.13mmol), 随后加入 HOBt (1.04g, 7.70mmol), i-Pr<sub>2</sub>NEt (3.67mL, 20.52mmol) 和 EDC (1.82mL, 10.26mmol)。将该混合物在 25℃ 下搅拌 12 小时。在减压下除去溶剂。用乙酸乙酯稀释残余物并且依次用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液, 水和盐水洗涤。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机相, 过滤并且蒸发。通过快速柱色谱法纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 5% iPrOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 而得到实施例 Q (3.02g)。m/z : 806.2 (M+H)<sup>+</sup>。

## [3902] 实施例 R

[3903] 将实施例 Q (3.02g, 3.74mmol) 悬浮于 4.0N HCl/二噁烷溶液 (30mL) 中并且在 25℃ 下搅拌 3 小时。在减压下除去溶剂并且将 Et<sub>2</sub>O 倾入该反应混合物。将所得混悬液剧烈搅拌 1.5 小时。使固体沉降并且倾析醚层。用 Et<sub>2</sub>O 反复洗涤沉淀两次以上。在真空中干燥产物而得到白色固体 (3.18g, 定量产量)。在搅拌下向上述固体 (3.18g) 中加入饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液, 直到固体消失。用乙酸乙酯萃取该水溶液。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机相, 过滤并且蒸发而得到实施例 R, 为黄色泡沫 (2.44g, 81%)。将回收的实施例 R 不经进一步纯化用于下一步。

$m/z$ : 706.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[3904] 实施例 S

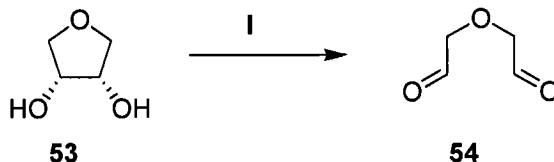
[3905] 方法 I:

[3906] 将实施例 R (1.00g, 1.42mmol) 溶于 DMF (20mL) 并且滴加溴乙醚 (196  $\mu$ L, 1.56mmol), 随后滴加 NaHCO<sub>3</sub> (0.239g, 2.84mmol)。将该反应混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。将该溶液加热至 65°C 并且搅拌 12 小时。在减压下除去溶剂。用 EtOAc 稀释残余物并且依次用水和盐水洗涤。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机相, 过滤并且蒸发。通过反相 HPLC 纯化 (Phenomenex **Synergi**® Comb-HTS 柱, 洗脱剂: 5-95 % CH<sub>3</sub>CN/ 水) 而得到化合物 70 (580mg, 53%)。  
<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.98 (s, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.75 (m, 1H); 7.40-7.00 (m, 11H), 6.55 (br s, 1H); 5.58 (m, 1H); 5.28, 5.19 (d<sub>AB</sub>, J = 14Hz, 2H); 4.70-4.37 (m, 3H); 3.99 (m, 5H); 3.76 (br s, 1H); 3.65-3.30 (m, 3H); 2.97 (m, 5H); 2.90-2.60 (m, 6H); 2.28 (br s, 1H); 1.91 (br s, 1H); 1.60-1.30 (m, 10H)。  $m/z$ : 776.2 (M+H)<sup>+</sup>

[3907] 方法 II:

[3908] 方案 20

[3909]



[3910] I. NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O

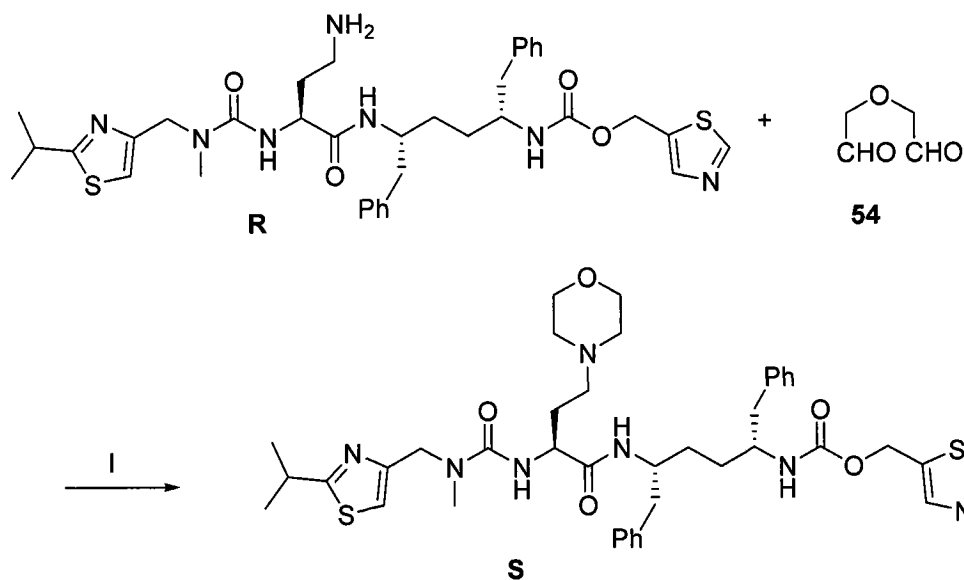
[3911] 化合物 54

[3912] 按照 J. Med. Chem. 1993, 36, 1384 中所述的操作制备化合物 54 (为了所有目的而将该文献完整地引入本文作为参考)。

[3913] 向在 0°C 下化合物 53 (0.550g, 5.28mmol) (Sigma-Aldrich) 在 H<sub>2</sub>O (8.8mL) 中的溶液中加入 NaIO<sub>4</sub> (1.016g, 4.75mmol)。将该混合物缓慢温至 25°C 并且搅拌 12 小时。向该反应混合物中加入固体 NaHCO<sub>3</sub>, 直到 pH7。加入 CHCl<sub>3</sub> (16mL) 并且将该混合物搅拌 5 分钟。过滤该混合物并且用 CHCl<sub>3</sub> (6mL) 洗涤固体。将合并的 H<sub>2</sub>O/CHCl<sub>3</sub> 溶液不经进一步纯化直接用于下一步。

[3914] 方案 21

[3915]



[3916] I.  $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$

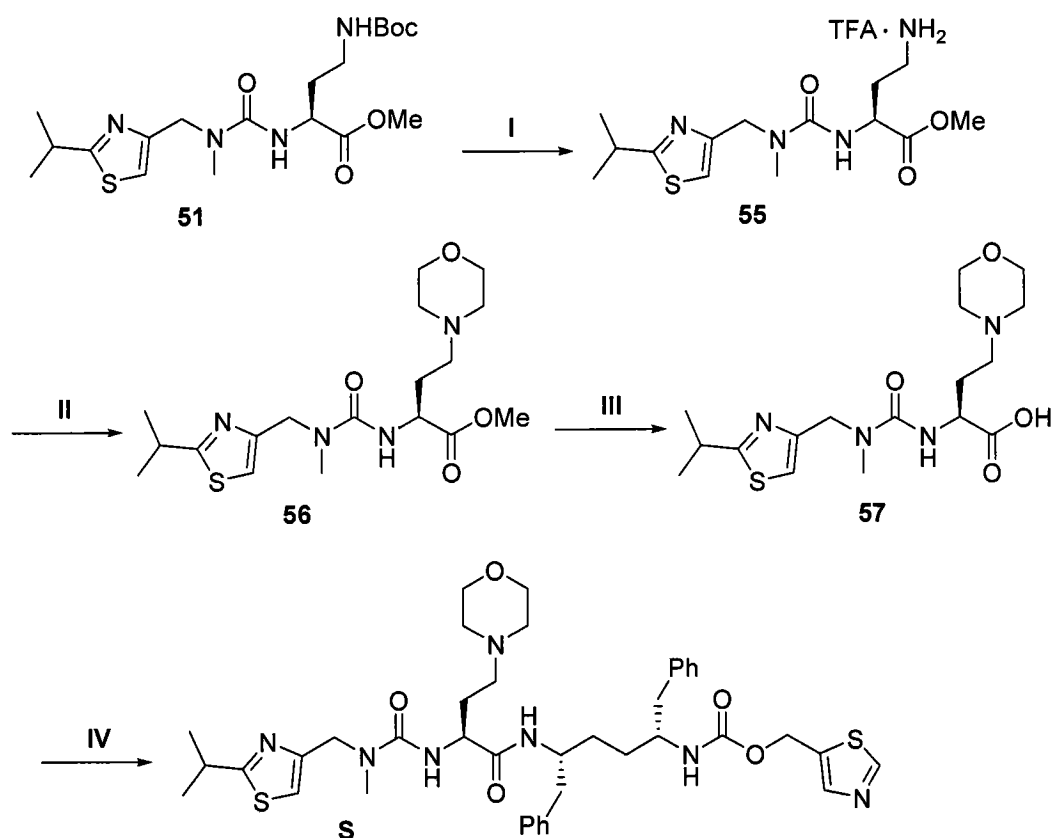
[3917] 实施例 S

[3918] 向实施例 R (70mg, 0.1mmol) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5mL) 中的溶液中加入在水 (5mL) 中的氰基硼氢化钠 (50mg)。向上述混合物中加入二醛化合物 54 (0.6mmol) 在  $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$  (4mL/1mL) 中的溶液。将该混合物搅拌 12 小时并且用饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液碱化。用 EtOAc 萃取该混合物并且用水和盐水洗涤有机相且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。通过反相 HPLC 纯化 (Phenomenex **Synergi®** Comb-HTS 柱) 而得到实施例 S (57mg)。

[3919] 方法 III

[3920] 方案 22

[3921]



[3922] I. TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; II. (化合物 54,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ ; III.  $\text{LiOH}$ ,  $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ; IV. 胺化合物 8, DIPEA, EDC, HOBT, THF

[3923] 化合物 55

[3924] 将化合物 51 (0.28g, 0.66mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4mL) 并且滴加 TFA (1mL)。将该反应体系在  $25^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时。在减压下除去溶剂而得到化合物 55 (0.39g)。m/z : 329.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[3925] 化合物 56

[3926] 向化合物 55 (0.39g, 0.89mmol) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (45mL) 中的溶液中加入  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0.45g, 7.12mmol) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (45mL)。加入化合物 54 (0.55g, 5.34mmol) 在  $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$  (40mL) 中的溶液。将该混合物在  $25^\circ\text{C}$  下搅拌 12 小时。用饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液碱化该反应混合物并且依次用乙酸乙酯和二氯甲烷萃取。依次用  $\text{H}_2\text{O}$  和盐水洗涤合并的有机层, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并且蒸发。通过 **Combiflash®** 纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 0-10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  梯度) 而得到化合物 56 (0.17g)。m/z : 399.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[3927] 化合物 57

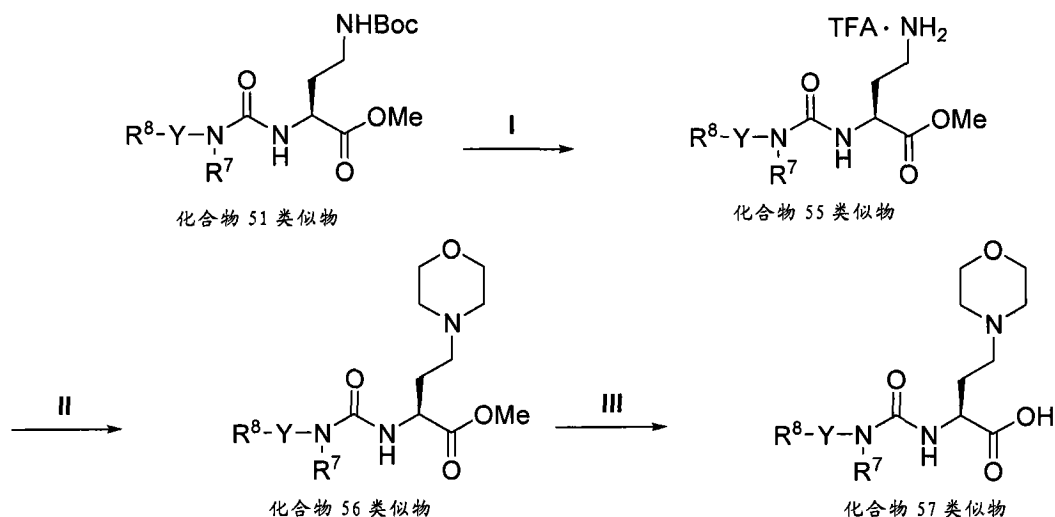
[3928] 将化合物 56 (377mg, 0.95mmol) 溶于 THF (4mL) 并且加入 1M  $\text{LiOH}$  水溶液 (1.90mL)。将该混合物在  $25^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时。用 1M  $\text{HCl}$  中和该反应体系。在减压下除去 THF 并且冻干该水溶液而得到化合物 57 (365mg)。将该物质不经进一步纯化直接用于下一步。m/z : 385.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[3929] 实施例 S

[3930] 按照与实施例 Q 相同的操作制备实施例 S (185mg, 57%), 但使用化合物 57 (160mg, 0.42mmol) 而不是化合物 52。质量 m/z : 776.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[3931] 本领域技术人员公认方案 22 中概括的操作可以用于制备与化合物 55-57 类似的各种化合物:

[3932]

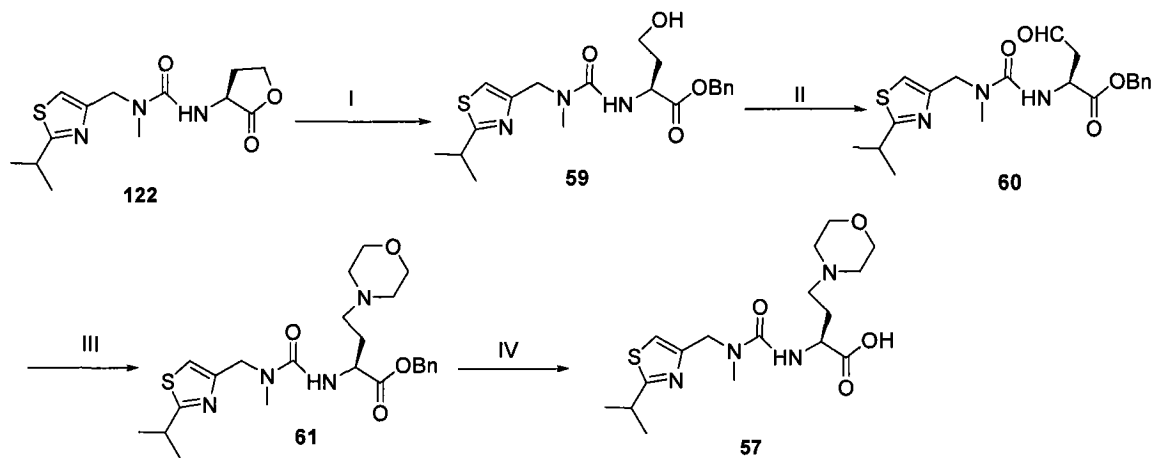
[3933] I. TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; II. Ex. R,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ ; III. LiOH, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ [3934] 其中  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  和 Y 如本文所定义。

[3935] 还公认可以通过选择具有在手性中心上具有合适的立体化学构型的化合物 51 的类似物制备非所示的那些的立体化学构型 (即对映体或非对映体)。

[3936] 方法 IV

[3937] 方案 23

[3938]

[3939] I. a. NaOH/ $\text{H}_2\text{O}$ ; b. BnBr; II.  $\text{SO}_3$ /吡啶; III. 吗啉/ $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ ; IV. a. NaOH; b. HCl

[3940] 化合物 59

[3941] 向在  $0^\circ\text{C}$  下化合物 122 (33g, 112mmol) (参见方案 69) 在乙醇 (366mL) 中的溶液中加入氢氧化钠 (4.7g, 117mmol) 在水 (62mL) 中的溶液。将该化合物在  $25^\circ\text{C}$  下搅拌 1 小时并且在减压下除去溶剂。将该混合物与乙醇 (3x400mL) 共蒸发并且在  $60^\circ\text{C}$  下和高度真空中干燥 2 小时而得到白色固体。向上述在 DMF 中的溶液 (180mL) 中加入苄基溴 (16.2mL, 136mmol)。将该混合物在黑暗中搅拌 16 小时并且用水 (300mL) 淬灭。用 EtOAc (4x300mL) 萃取该混合物。用水 (5x) 和盐水洗涤合并的有机相并且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。浓缩而得到化合物 59 (48g), 将其不经进一步纯化用于下一步。

[3942] 化合物 60



[3943] 将化合物 59 (33g, 74mmol) 在 DMSO (225mL) 和 Et<sub>3</sub>N (36mL) 中的混合物搅拌 30 分钟。将该混合物冷却至 0-10°C, 加入 SO<sub>3</sub>-吡啶 (45g) 并且持续搅拌 60 分钟。加入冰 (300g) 并且将该混合物搅拌 30 分钟。加入 EtOAc (300mL) 并且加入饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 直到 pH 为 9 ~ 10。从水相中分离有机相并且用 EtOAc (2x300mL) 萃取水相。用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2x), 水 (3x) 和盐水洗涤合并的有机相。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥该混合物并且浓缩而得到化合物 60 (32g), 将其不经进一步纯化直接用于下一步。

#### [3944] 化合物 61

[3945] 向化合物 60 (32g) 在 CH<sub>3</sub>CN (325mL) 中的溶液中加入吗啉 (12.9mL, 148mmol), 其中在反应容器周围使用水浴, 随后加入 HOAc (8.9mL, 148mmol) 和 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (47g, 222mmol)。将该混合物搅拌 12 小时。在减压下除去 CH<sub>3</sub>CN 并且用 EtOAc (300mL) 稀释该混合物。加入饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 直到 pH 为 9 ~ 10。从水相中分离有机相并且用 EtOAc (2x300mL) 萃取水相。用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2x), 水 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤合并的有机相。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥该混合物。浓缩所得残余物并且通过硅胶柱色谱法纯化 (EtOAc-DCM/iPrOH = 10/1) 而得到化合物 61 (30g)。

#### [3946] 化合物 57

[3947] 向在 0°C 下化合物 61 (26.5g, 56mmol) 在乙醇 (160mL) 中的溶液中加入氢氧化钠 (2.5g, 62mmol) 在水 (30mL) 中的溶液。将该混合物在 25°C 下搅拌 1 小时并且在减压下除去溶剂。用水 (200mL) 稀释该混合物并且用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6x100mL) 洗涤。用 12N HCl (5.2mL) 酸化水相并且在减压下干燥而得到化合物 57 (22g)。

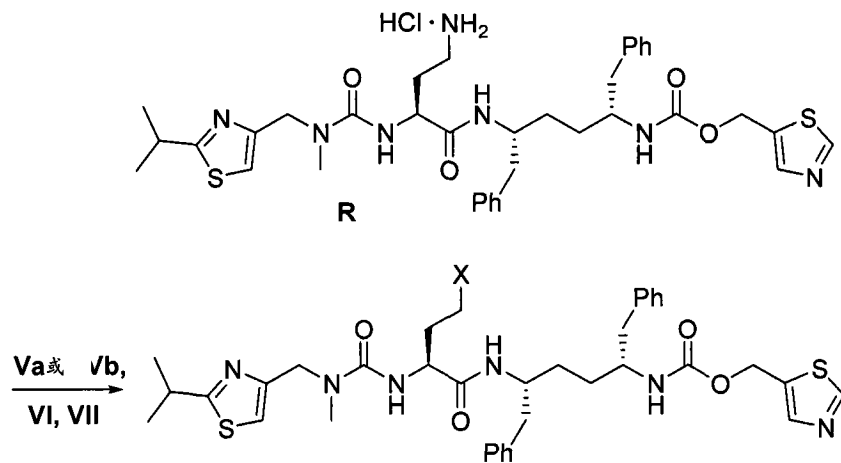
#### [3948] 实施例 S

[3949] 使用上述方法 III 中所述的操作将化合物 57 转化成实施例 S。

#### [3950] 化合物 T 和 U 的制备

[3951] 方案 24

[3952]



[3953]

化合物:

[3954] Va. CH<sub>3</sub>COCl, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Vb.

[3955]

Ex. T : X = NHAc

[3956] CH<sub>3</sub>COOH, DIPEA, EDC, HOBT, THF; VI.

[3957]

Ex. U : X = NHMs

[3958] MsCl, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>;

**[3959] 实施例 T****[3960] 方法 I**

**[3961]** 将实施例 R 的盐酸盐 (100mg, 0.13mmol) 悬浮于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL) 中并且通过添加  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (69  $\mu\text{L}$ ) 溶解。滴加乙酰氯 (11  $\mu\text{L}$ ) 并且将该混合物在 25°C 下搅拌 4 小时。在真空中除去溶剂。通过快速柱色谱法纯化残余物 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 8%  $i\text{PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而得到实施例 T (39mg, 40%)。  $m/z$ : 748.2 (M+H)<sup>+</sup>。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.85 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.73 (s, 1H); 7.40–7.00 (m, 13H); 6.45 (br s, 1H); 5.70 (m, 1H); 5.32, 5.22 ( $d_{AB}$ ,  $J = 13\text{Hz}$ , 2H); 4.51 (s, 2H); 4.20–3.90 (m, 4H); 3.78 (m, 1H); 3.38 (m, 2H); 3.20–2.50 (m, 8H); 1.95 (s, 4H); 1.82 (m, 2H); 1.41 (m, 6H)。

**[3962] 方法 II**

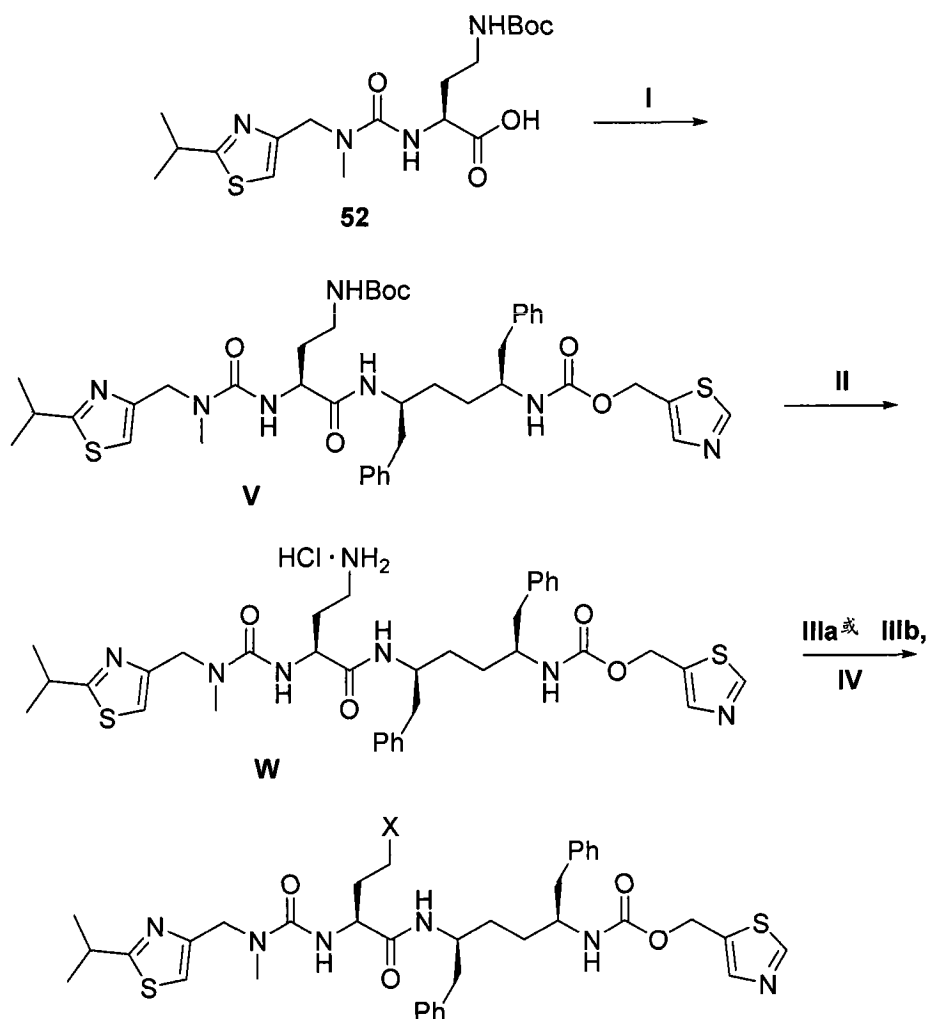
**[3963]** 将饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液加入到实施例 R 的盐酸盐 (3.18g, 3.46mmol) 中, 同时搅拌至固体消失。用乙酸乙酯萃取该水溶液。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机相, 过滤并且蒸发至得到实施例 R, 为黄色泡沫 (2.44g, 81%)。将该物质不经进一步纯化用于下一步。  $m/z$ : 706.1 (M+H)<sup>+</sup>。

**[3964]** 将实施例 R (300mg, 0.43mmol) 溶于 THF (5.5mL)。加入乙酸 (37  $\mu\text{L}$ , 0.64mmol), 随后加入  $\text{HOBt}$  (85mg, 0.64mmol),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (304  $\mu\text{L}$ , 1.70mmol) 和  $\text{EDC}$  (151  $\mu\text{L}$ , 0.85mmol)。将该反应混合物在 25°C 下搅拌 12 小时。在减压下除去溶剂。用  $\text{EtOAc}$  稀释残余物并且依次用饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液, 水和盐水洗涤。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机相, 过滤并且蒸发。通过 Combiflash® 纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而得到实施例 T (249mg, 77%)。  $m/z$ : 748.2 (M+H)<sup>+</sup>。

**[3965] 实施例 U**

**[3966]** 将实施例 R (100mg, 0.13mmol) 悬浮于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2mL) 中并且通过添加  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (69  $\mu\text{L}$ ) 溶解。滴加甲磺酰氯 (12  $\mu\text{L}$ ) 并且将该混合物在 25°C 下搅拌 4 小时。在真空中除去溶剂。通过快速柱色谱法纯化残余物 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 8%  $i\text{PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而得到实施例 U (55mg, 54%)。  $m/z$ : 784.2 (M+H)<sup>+</sup>。  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.90 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.40–7.00 (m, 12H); 6.54 (br s, 1H); 6.19 (br s, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.53 (s, 2H); 4.38 (m, 1H); 4.12 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 2.99 (s, 3H); 2.90 (m, 3H); 2.73 (m, 6H); 2.00 (m, 1H); 1.79 (m, 1H); 1.60–1.18 (m, 10H)。

**[3967] 实施例 V, W, X 和 Y 的制备****[3968] 方案 25****[3969]**



[3970] I. 化合物 46 : , DIPEA, EDC, HOBT, THF ; 化合物 : II. HCl/ 二噁烷 ; IIIa.  $\text{CH}_3\text{COCl}$ , DIPEA, Ex. X : X =  $\text{NHAcCH}_2\text{Cl}_2$  ; IIIb.  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , DIPEA, EDC, Ex. Y : X =  $\text{NHMsHOBt}$ , THF ; IV.  $\text{MsCl}$ , DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

#### [3971] 实施例 V

[3972] 按照与制备实施例 Q 相同的操作制备实施例 V (692mg), 但使用化合物 46 而不是化合物 8。  $m/z$  : 806. 2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

#### [3973] 实施例 W

[3974] 按照例如 R 相同的操作制备实施例 W (770mg, 定量产量), 但使用实施例 V 而不是实施例 Q。  $m/z$  : 706. 2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9. 86 (s, 1H) ; 8. 23 (s, 1H) ; 7. 66 (s, 1H) ; 7. 40–7. 00 (m, 10H) ; 5. 29, 5. 17 ( $d_{\text{AB}}$ ,  $J = 13\text{Hz}$ , 2H) ; 4. 80–4. 60 (m, 2H) ; 4. 18 (s, 2H) ; 4. 26 (m, 2H) ; 3. 67 (br s, 1H) ; 3. 55 (m, 2H) ; 3. 03 (m, 3H) ; 2. 90–2. 60 (m, 8H) ; 2. 53 (s, 2H) ; 2. 00–1. 80 (m, 2H) ; 1. 85–1. 30 (m, 10H)。

#### [3975] 实施例 X

#### [3976] 方法 I

[3977] 按照实施例 T 方法 I 的操作制备实施例 X (107mg, 55%), 但使用实施例 W 而不是实施例 R。  $m/z$  : 748. 2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8. 80 (s, 1H) ; 7. 85 (s, 1H) ; 7. 40 (m, 1H) ; 7. 38–7. 00 (m, 10H) ; 6. 94 (s, 1H) ; 6. 30 (m, 2H) ; 5. 75 (m, 1H) ; 5. 30, 5. 23 ( $d_{\text{AB}}$ ,  $J = 13\text{Hz}$ , 2H) ; 4. 54, 4. 46 ( $d_{\text{AB}}$ ,  $J = 8\text{Hz}$ , 2H) ; 4. 20–3. 90 (m, 2H) ; 3. 74 (brs, 1H) ; 3. 46 (brs, 1H) ; 3. 28 (m,

1H) ;2. 98(s, 3H) ;2. 83(m, 3H) ;2. 72(m, 1H) ;2. 62(m, 1H) ;2. 05-1. 20(m, 15H)。

[3978] 方法 II

[3979] 按照实施例 T 方法 II 的操作制备实施例 X(205mg, 65%), 但使用实施例 W 而不是实施例 R。m/z :748. 2(M+H)<sup>+</sup>,

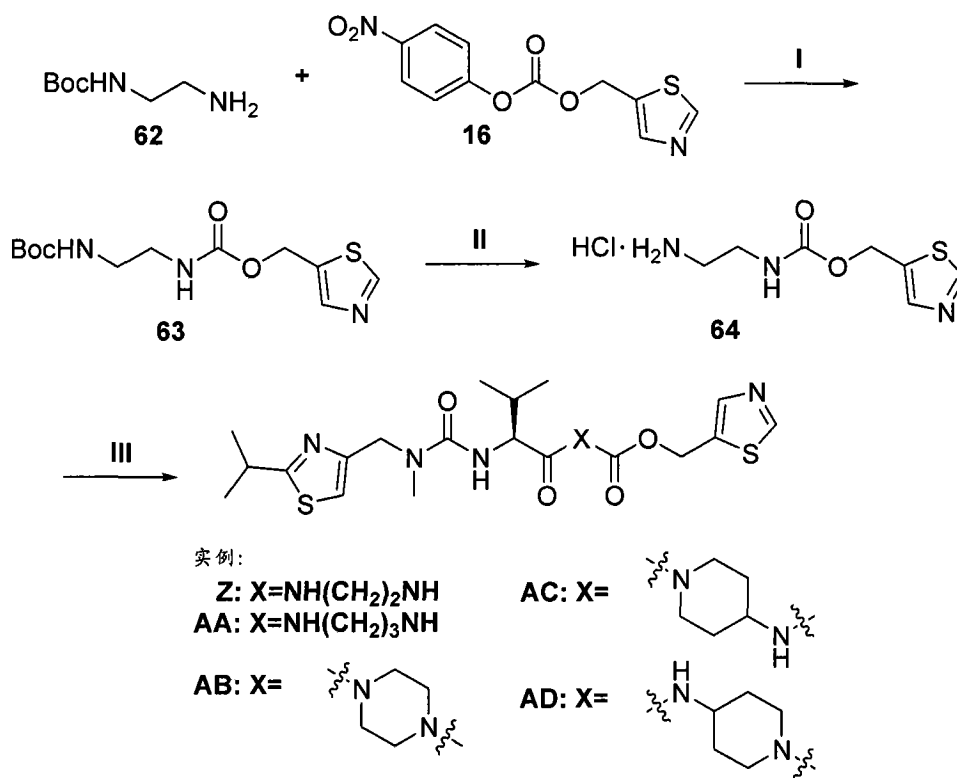
[3980] 实施例 Y

[3981] 按照实施例 U 相同的操作制备实施例 Y(106mg, 50%), 但使用实施例 W 而不是实施例 R。m/z :784. 2(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR(CDC1<sub>3</sub>) δ 8. 81(s, 1H) ;7. 85(s, 1H) ;7. 40-7. 05(m, 10H), 6. 98(s, 1H) ;6. 22(brs, 1H) ;5. 78(s, 1H) ;5. 25(m, 4H) ;4. 29(m, 2H) ;4. 33(brs, 1H) ;4. 12(brs, 1H) ;3. 77(brs, 1H) ;3. 10(brs, 1H) ;2. 98(s, 3H) ;2. 90(s, 3H) ;2. 73(m, 6H) ;2. 00-1. 20(m, 12H)。

[3982] 实施例 Z-AD 的制备

[3983] 方案 26

[3984]



[3985] I. DIPEA, CH<sub>3</sub>CN ;II. HCl/ 二噁烷, EtOAc ;III. 酸 29 , DIPEA, EDC, HOBT, THF

[3986] 化合物 62

[3987] 2-氨基乙基氨基甲酸叔-丁酯 (62) 商购自 Aldrich 并且不经进一步纯化使用。

[3988] 化合物 63

[3989] 向化合物 62(2. 0mmol) 在 CH<sub>3</sub>CN(15mL) 中的溶液中加入化合物 16(1. 82mmol), 随后添加 N, N-二异丙基乙胺 (0. 61mL)。将该混合物在 25℃下搅拌 12 小时。在真空中除去溶剂并且用乙酸乙酯稀释残余物且依次用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液, 水和盐水洗涤。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层, 过滤并且蒸发。通过 **Combiflash®** 纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 25-100% EtOAc/ 己烷梯度) 而得到化合物 63。m/z :301. 9(M+H)<sup>+</sup>。

[3990] 化合物 64

[3991] 向化合物 63 (1.05mmol) 在 EtOAc (3mL) 中的溶液中加入 4N HCl/二噁烷溶液 (1.1mL)。将该混合物在 25℃ 下搅拌 12 小时。在减压下除去溶剂并且获得化合物 64, 为白色粉末。将该物质不经进一步纯化用于下一步。m/z :216.0 (M+H)<sup>+</sup>。

#### [3992] 实施例 Z

[3993] 将化合物 64 (70mg, 0.29mmol) 溶于 THF (2.2mL)。向反应烧瓶中加入作为 1.0M 在 THF 中的溶液的化合物 29 (91mg, 0.29mmol), 随后加入 HOBt (59mg, 0.44mmol), N, N-二异丙基乙胺 (207 μL, 1.16mmol) 和 EDC (103 μL, 0.58mmol)。将该反应体系在 25℃ 下搅拌 12 小时并且在减压下浓缩。用 EtOAc 稀释残余物并且依次用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液, 水和盐水洗涤。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层, 过滤并且蒸发。通过 **Combiflash®** 纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 梯度) 而得到实施例 Z (54mg, 38%)。m/z :497.1 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 6.99 (s, 1H); 6.80 (br s, 1H); 6.22 (br s, 1H); 5.87 (br s, 1H); 5.25 (s, 2H); 4.43 (s, 2H); 3.97 (m, 1H); 3.34 (m, 4H); 2.95 (s, 3H); 2.22 (m, 2H); 1.38 (d, J = 7Hz, 6H); 0.97 (d, J = 7Hz, 6H)。

#### [3994] 实施例 AA

[3995] 按照实施例 Z 步骤 I-III 的操作 (方案 20) 制备实施例 AA, 但使用 3-氨基丙基氨基甲酸叔丁酯而不是 2-氨基乙基氨基甲酸叔丁酯 (化合物 62)。在 **Combiflash®** 纯化后, 获得 38mg (34%) 实施例 AA。m/z :511.1 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 6.96 (s, 2H); 6.17 (br s, 1H); 5.80 (m, 1H); 5.26 (m, 2H); 4.44 (s, 2H); 4.09 (m, 1H); 3.40-3.10 (m, 5H); 2.97 (s, 3H); 2.20 (m, 1H); 1.60 (m, 2H); 1.36 (d, J = 7Hz, 6H); 0.96 (d, J = 7Hz, 6H)。

#### [3996] 实施例 AB

[3997] 按照实施例 Z 步骤 I-III 的操作 (方案 20) 制备实施例 AB, 但使用 1-哌嗪甲酸叔丁酯而不是 2-氨基乙基氨基甲酸叔丁酯 (化合物 62)。在 **Combiflash®** 纯化后, 获得 64mg (45%) 实施例 AB。m/z :523.1 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 6.96 (s, 1H); 5.93 (br s, 1H); 5.35 (s, 2H); 4.62 (m, 1H); 4.50 (m, 2H); 3.80-3.40 (m, 8H); 3.34 (m, 1H); 3.00 (s, 3H); 1.97 (m, 1H); 1.40 (d, J = 7Hz, 6H); 0.96, 0.93 (d, J = 7Hz, 6H)。

#### [3998] 实施例 AC

[3999] 按照实施例 Z 步骤 I-III 的操作 (方案 20) 制备实施例 AC, 但使用 4-氨基-1-哌嗪甲酸叔丁酯而不是 2-氨基乙基氨基甲酸叔丁酯 (化合物 62)。在 **Combiflash®** 纯化后, 获得 60mg (44%) 实施例 AC。m/z :537.1 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 6.97 (s, 1H); 5.82 (br s, 1H); 5.30 (m, 3H); 4.80-4.40 (m, 5H); 4.03 (m, 1H); 3.72 (br s, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.18 (m, 1H); 3.01 (s, 3H); 2.79 (m, 1H); 2.20-1.90 (m, 4H); 1.40 (d, J = 7Hz, 6H); 0.97, 0.90 (d, J = 7Hz, 6H)。

#### [4000] 实施例 AD

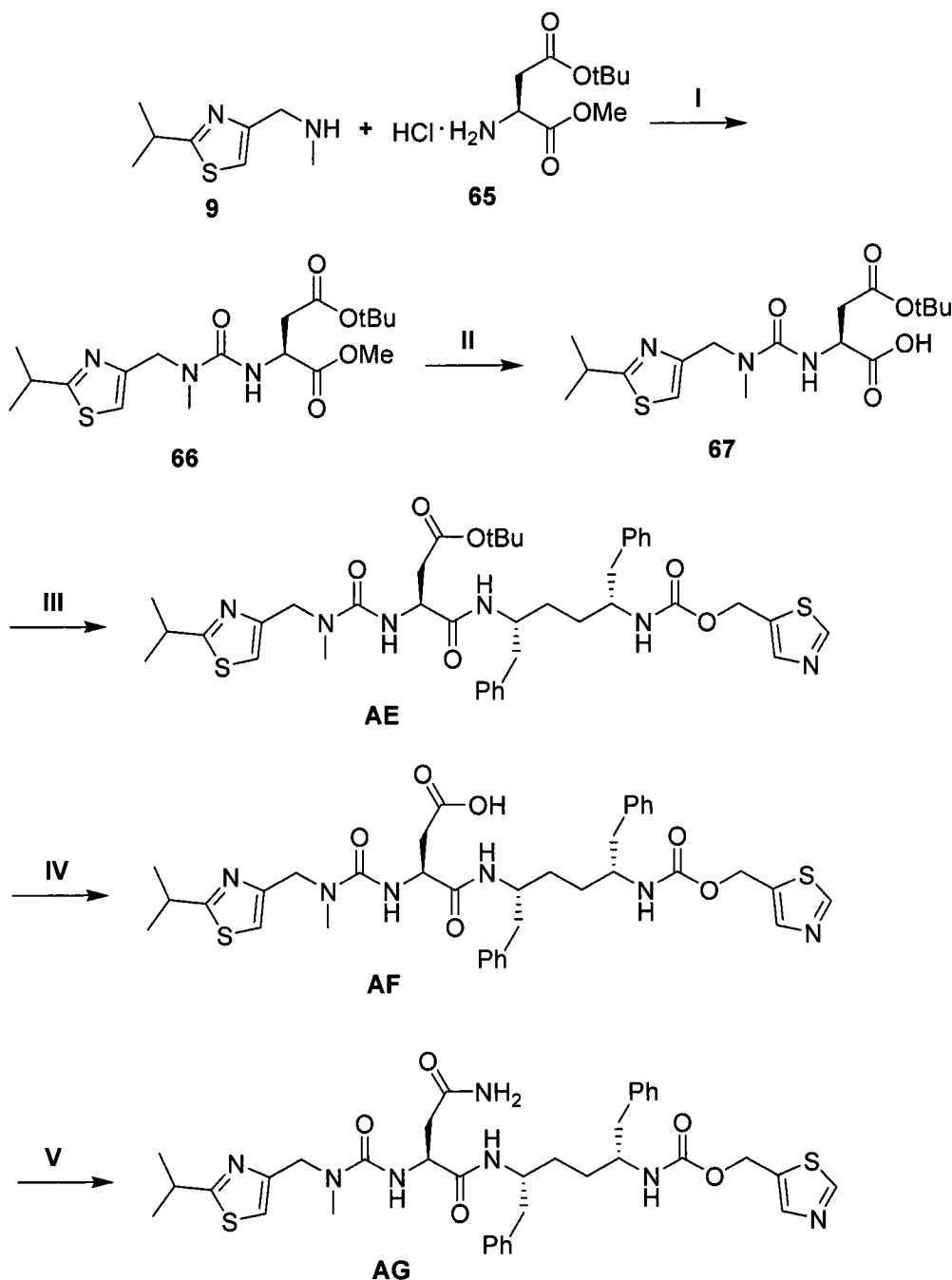
[4001] 按照实施例 Z 步骤 I-III 的操作制备实施例 AD, 但使用 4-哌啶基氨基甲酸叔丁酯而不是 2-氨基乙基氨基甲酸叔丁酯 (化合物 62)。在 **Combiflash®** 纯化后, 获得 49mg (36%) 实施例 AD。m/z :537.1 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82 (s, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.01 (s, 1H); 6.33 (br s, 1H); 6.11 (br s, 1H); 5.32 (s, 2H); 4.47 (s, 2H); 4.20-3.80 (m, 4H); 3.35 (m, 1H); 3.10-2.80 (m, 6H); 2.21 (m, 2H); 1.90 (m, 2H); 1.40 (d, J = 7Hz, 6H);

0.97 (d,  $J = 7\text{Hz}$ , 6H)。

[4002] 实施例 AE-AG 的制备

[4003] 方案 27

[4004]



[4005] I. CDI, DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; II. NaOH, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; III. 化合物 8, DIPEA, EDC, HOBT, THF; IV. 净 TFA; V.  $(\text{Boc})_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 吡啶, 二噁烷, DMF

[4006] 化合物 65

[4007] 化合物 65 商购自 Chem Impex International 并且不经进一步纯化使用。

[4008] 化合物 66

[4009] 将化合物 65 (956mg, 4.0mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (45mL) 并且加入 1,1-羰基二咪唑 (648mg, 4.0mmol), 随后加入  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (2.8mL, 16mmol)。将该溶液在  $25^\circ\text{C}$  下搅拌 12 小时。

将化合物 9 (679mg, 4.0mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL) 并且加入到该反应体系中。将该混合物搅拌 5 小时。然后在减压下除去溶剂。用乙酸乙酯稀释残余物并且通过硅藻土过滤。然后在真空中除去乙酸乙酯。通过快速柱色谱法纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: EtOAc) 而得到化合物 66 (841mg)。m/z : 400.0 (M+H)<sup>+</sup>。

#### [4010] 化合物 67

[4011] 将化合物 66 (841mg, 2.11mmol) 溶于 THF (9mL) 并且加入 2N NaOH 水溶液。将该溶液在 25℃ 下搅拌 2 小时。用 1N HCl 将该反应体系调整至 pH2。用乙酸乙酯萃取该混合物, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并且蒸发。将化合物 67 (772mg) 不经进一步纯化直接用于下一步。m/z : 386.0 (M+H)<sup>+</sup>。

#### [4012] 实施例 AE

[4013] 将化合物 67 (569mg, 1.48mmol) 溶于 THF (17mL)。加入化合物 8 (970mg, 2.37mmol), 随后加入 HOBt (300mg, 2.22mmol),  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (1.06mL, 5.92mmol) 和 EDC (0.52mL, 2.96mmol)。将该混合物在 25℃ 下搅拌 36 小时。在减压下除去溶剂。用乙酸乙酯稀释所得残余物并且依次用饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液, 水和盐水洗涤。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机相, 过滤并且蒸发。通过快速柱色谱法纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 8%  $i\text{PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而得到实施例 AE (3.02g)。m/z : 777.2 (M+H)<sup>+</sup>。

#### [4014] 实施例 AF

[4015] 将实施例 AE (100mg, 0.13mmol) 溶于净 TFA (3mL)。将该混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时。在减压下除去溶剂。通过反相 HPLC 纯化 (Phenomenex **Synergi**® Comb-HTS 柱, 洗脱剂: 5-95%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  梯度) 而得到实施例 AF (20mg, 21%)。m/z : 721.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.92 (s, 1H) ; 7.91 (s, 1H) ; 7.40-7.00 (m, 11H) ; 6.41 (br s, 1H) ; 6.12 (br s, 1H) ; 5.40-5.00 (m, 3H) ; 4.70-4.50 (m, 3H) ; 4.05 (br s, 1H) ; 3.81 (br s, 1H) ; 3.51 (br s, 1H) ; 2.97 (s, 3H) ; 2.90-2.60 (m, 6H) ; 1.41 (d, J = 7Hz, 10H)。

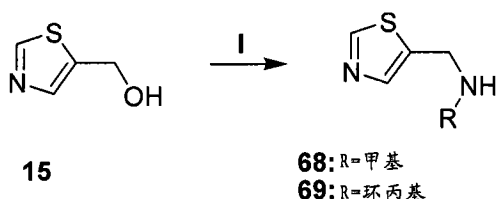
#### [4016] 实施例 AG

[4017] 将实施例 AF (70mg, 0.10mmol) 溶于二噁烷 (0.5mL)。加入 DMF (83  $\mu\text{L}$ ), 吡啶 (25  $\mu\text{L}$ , 0.29mmol), 二碳酸二叔丁酯 (27mg, 0.13mmol) 和碳酸氢铵 (15mg, 0.19mmol)。将该混合物在 25℃ 下搅拌 48 小时, 然后用乙酸乙酯稀释并且依次用水和盐水洗涤。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机相, 过滤并且蒸发通过反相 HPLC 纯化 (Phenomenex **Synergi**® Comb-HTS 柱, 洗脱剂: 5-95%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  梯度) 而得到实施例 AG (35mg, 50%)。<sup>1</sup>HNMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80 (s, 1H) ; 7.84 (s, 1H) ; 7.40-7.00 (m, 10H) ; 7.08 (s, 1H) ; 6.83 (m, 1H) ; 6.65 (m, 1H) ; 5.40-5.10 (m, 4H) ; 4.60-4.40 (m, 3H) ; 4.06 (m, 1H) ; 3.79 (m, 1H) ; 3.36 (m, 1H) ; 2.97 (s, 3H) ; 2.90-2.60 (m, 6H) ; 2.45 (m, 1H) ; 1.70-1.20 (m, 10H)。

#### [4018] 化合物 68 和 69 的制备

##### [4019] 方案 28

##### [4020]



[4021] I. a. MsCl, TEA, CH<sub>3</sub>CN ;b. MeNH<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O ;c. 环丙基胺

[4022] 化合物 15

[4023] 化合物 15 商购自 Molekula 并且不经进一步纯化使用。

[4024] 化合物 68

[4025] 将化合物 15 (6.81g, 59.1mmol) 溶于 CH<sub>3</sub>CN (340mL) 并且加入甲磺酰氯 (7.03mL, 65.1mmol), 随后加入三乙胺 (9.03mL, 65.1mmol)。在将该混合物搅拌 20min 后, 将 40% wt. 甲胺 / 水 (516mL) 加入到该反应混合物中。将该溶液在 25℃ 下搅拌 12 小时。在减压下除去溶剂并且使残余物分配在饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液与 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 之间。分离有机相, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并且蒸发。通过快速色谱法纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 梯度) 而得到化合物 68 (5.07g)。m/z : 128.9 (M+H)<sup>+</sup>。

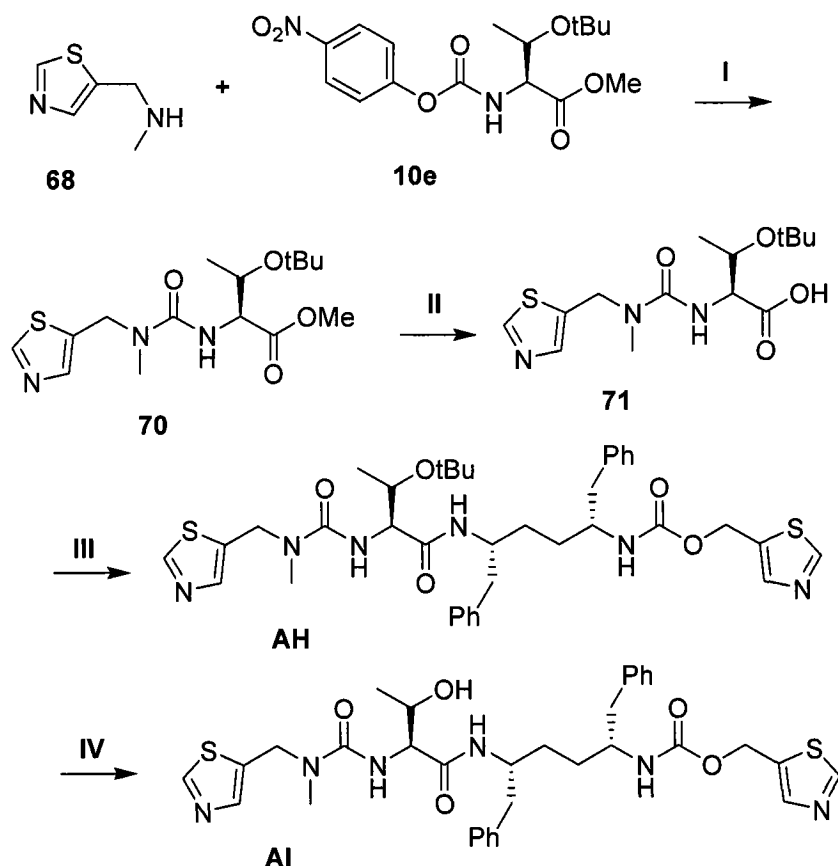
[4026] 化合物 69

[4027] 将化合物 15 (10.0g, 80mmol) 溶于 CH<sub>3</sub>CN (500mL) 并且加入甲磺酰氯 (7.0mL, 88mmol), 随后加入三乙胺 (12.3mL, 88mmol)。在将该混合物搅拌 2h 后, 将在 CH<sub>3</sub>CN (500mL) 中的环丙基胺 (140mL, 2000mmol) 加入到该反应混合物中。将该溶液在 25℃ 下搅拌 36 小时。在减压下除去溶剂并且使淤浆分配在饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液与 3 : 1 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : i-PrOH) 之间。分离有机相, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并且蒸发。将化合物 69 (12.81g) 不经进一步纯化用于下一步。m/z : 155.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[4028] 实施例 AH 和 AI 的制备

[4029] 方案 29

[4030]



[4031] I. DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ;II. LiOH, THF/H<sub>2</sub>O ;III. ( 化合物 8, HOBT, EDC, DIPEA, THF ;



IV. a. 净 TFA ;b. NaOH, THF, H<sub>2</sub>O

[4032] 化合物 70

[4033] 将化合物 68 (1.00g, 7.80mmol) 溶于 THF (25mL) 并且加入化合物 10e (2.51g, 7.09mmol), 随后加入 N,N-二甲氨基吡啶 (200mg, 1.63mmol) 和三乙胺 (4.34mL, 31.2mmol)。将该化合物在 60℃ 下搅拌 6 小时。在减压下除去溶剂。用乙酸乙酯稀释残余物并且依次用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液, H<sub>2</sub>O 和盐水洗涤。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层, 过滤并且蒸发。通过 **Combiflash®** 纯化所得残余物 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 20-100% EtOAc/ 己烷梯度) 而得到化合物 70 (2.14g)。m/z : 343.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[4034] 化合物 71

[4035] 将化合物 70 (2.14g, 6.23mmol) 溶于 THF (25mL) 并且加入 1M LiOH 水溶液 (12.5mL)。将该混合物在 25℃ 下搅拌 2 小时。用 1M HCl (15mL) 使反应淬灭并且将该混合物调整至 pH2。用乙酸乙酯萃取该混合物。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层, 过滤并且蒸发而得到化合物 71 (1.96g)。将该物质不经进一步纯化用于下一步。m/z : 330.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[4036] 实施例 AH

[4037] 将化合物 71 (43mg, 0.13mmol) 溶于 THF (1.5mL)。加入化合物 8 (50mg, 0.12mmol), 随后加入 HOBt (24mg, 0.18mmol), iPr<sub>2</sub>NEt (86 μL, 0.48mmol) 和 EDC (42 μL, 0.24mmol)。将该混合物在 25℃ 下搅拌 12 小时。在减压下除去溶剂并且用乙酸乙酯稀释所得残余物并且依次用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液, 水和盐水洗涤。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机相, 过滤并且蒸发。通过快速柱色谱法纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 1-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 梯度) 而得到实施例 AH (66mg)。m/z : 721.2 (M+H)<sup>+</sup>。

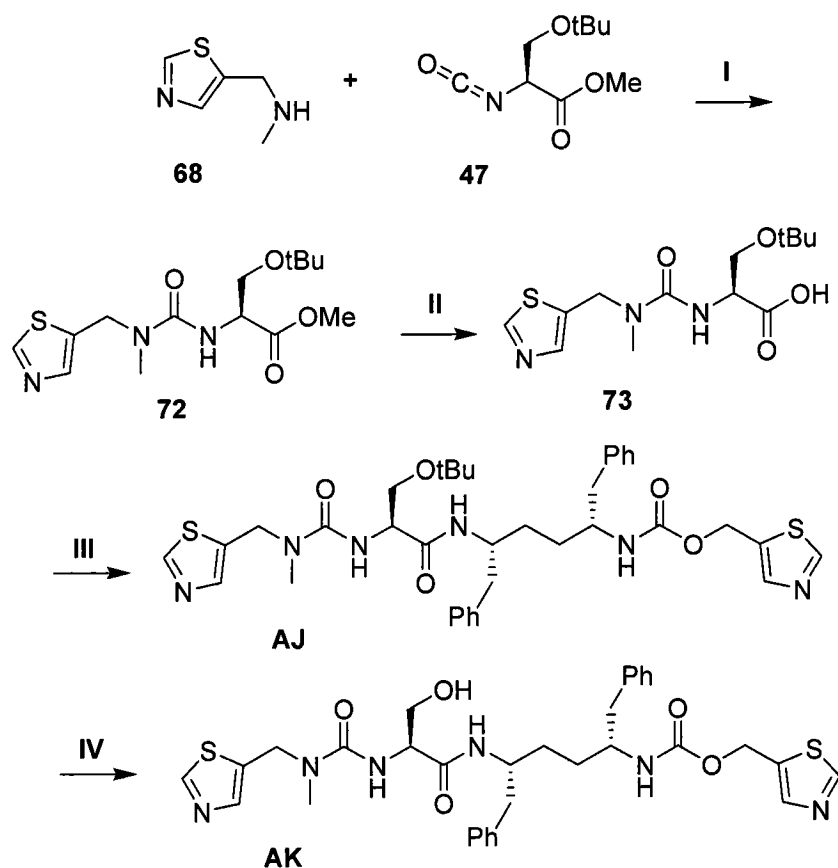
[4038] 化合物 AI

[4039] 将实施例 AH (66mg, 0.09mmol) 溶于 TFA 并且在 25℃ 下搅拌 3 小时。在减压下除去溶剂并且用 THF (3mL) 稀释残余物且加入 2N NaOH 水溶液至 pH12。将该混合物搅拌 20min 并且用 EtOAc 萃取。依次用水和盐水洗涤有机层, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并且蒸发。通过快速色谱法纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 0-20% i-PrOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 梯度) 而得到实施例 AI (71mg, 97%)。m/z : 665.2 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.84 (s, 1H) ; 8.80 (s, 1H) ; 7.85 (s, 1H) ; 7.79 (s, 1H) ; 7.40-7.00 (m, 10H) ; 6.69 (m, 1H) ; 5.34 (m, 1H) ; 5.24 (s, 2H) ; 4.86 (m, 2H) ; 4.73, 4.59 (d<sub>AB</sub>, J = 16Hz, 2H) ; 4.30 (s, 1H) ; 4.15 (m, 2H) ; 3.86 (br s, 1H) ; 2.88 (s, 3H) ; 2.85-2.60 (m, 4H) ; 2.01 (s, 1H) ; 1.58 (s, 2H) ; 1.44 (s, 2H) ; 1.09 (d, J = 6Hz, 3H)。

[4040] 实施例 AJ 和 AK 的制备

[4041] 方案 30

[4042]



[4043] I. DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ; II. LiOH, THF/ $\text{H}_2\text{O}$  ; III. 化合物 8, HOBT, EDC, DIPEA, THF ; IV. a. 净 TFA ; b. NaOH, THF,  $\text{H}_2\text{O}$

[4044] 化合物 47

[4045] 化合物 47 商购自 TCI America 并且不经进一步纯化使用。

[4046] 化合物 72

[4047] 按照化合物 48 的操作 (方法 II) 制备化合物 72, 但使用化合物 68 而不是化合物 9。

[4048] 化合物 73

[4049] 按照化合物 49 的操作制备化合物 73, 但使用化合物 72 而不是化合物 48。

[4050] 实施例 AJ

[4051] 按照用于制备实施例 AH 相同的操作制备实施例 AJ (70mg), 但使用化合物 73 (41mg, 0.13mmol) 而不是化合物 71。m/z : 707.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

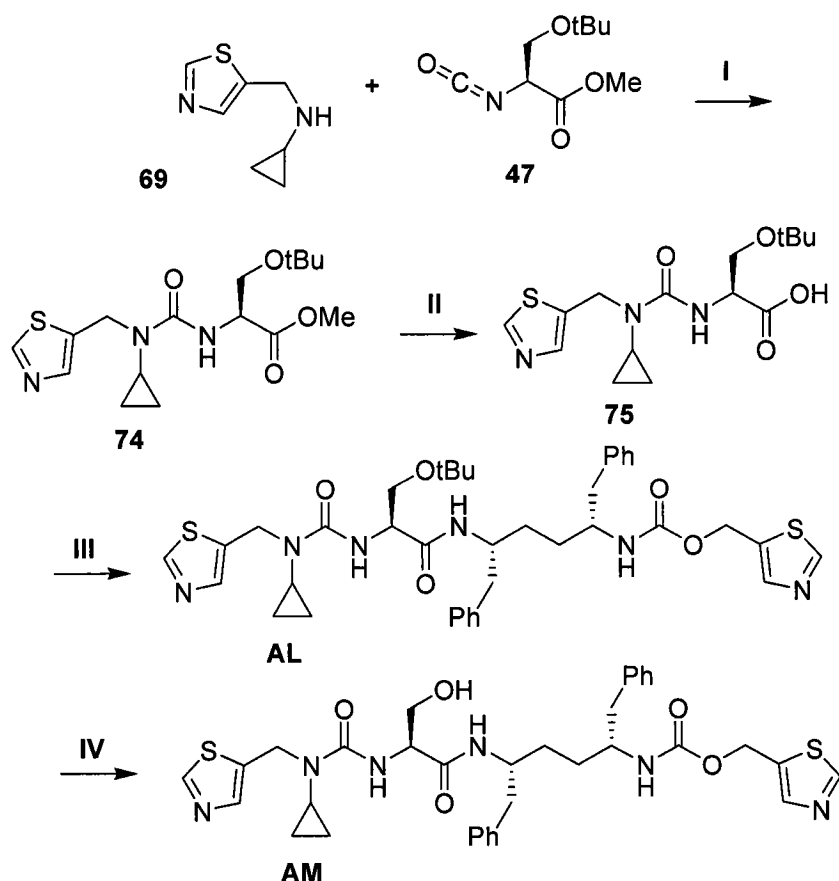
[4052] 实施例 AK

[4053] 按照用于制备实施例 AI 相同的操作制备实施例 AK (43mg, 67%), 但使用实施例 AJ (70g, 0.10mmol) 而不是实施例 AH。m/z : 651.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.83 (s, 2H) ; 7.84 (s, 1H) ; 7.79 (s, 1H) ; 7.40–7.00 (m, 10H) ; 6.65 (br s, 1H) ; 5.47 (br s, 1H) ; 5.24 (s, 2H) ; 4.90 (m, 1H) ; 4.82–4.50 (m, 2H) ; 4.30–4.00 (m, 3H) ; 3.84 (br s, 1H) ; 3.49 (m, 1H) ; 2.87 (s, 3H) ; 2.75 (br s, 5H) ; 1.60–1.20 (m, 4H)。

[4054] 实施例 AL 和 AM 的制备

[4055] 方案 31

[4056]



[4057] I. DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; II. LiOH, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; III. 化合物 8, HOBt, EDC, DIPEA, THF; IV. a. 净 TFA; b. NaOH, THF,  $\text{H}_2\text{O}$

[4058] 化合物 74

[4059] 将化合物 69 (1.56g, 10.1mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10mL)。加入在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20mL) 中的化合物 47 (1.7g, 8.5mmol), 随后加入  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (3.02mL, 16.9mmol)。将该反应体系在  $25^\circ\text{C}$  下搅拌 12 小时。在减压下除去溶剂。用乙酸乙酯稀释残余物并且依次用水和盐水洗涤, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并且蒸发。通过 **Combiflash®** 纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 50–100% EtOAc/己烷梯度) 而得到化合物 74 (2.92g)。 $m/z$ : 356.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[4060] 化合物 75

[4061] 将化合物 74 (0.97mmol) 溶于 THF (3mL) 并且用新近制备的 1MLiOH (2mmol) 处理且剧烈搅拌 1h。用 1M HCl (2.5mmol) 使反应淬灭并且用 EtOAc (3×15mL) 萃取。用盐水 (25mL) 洗涤合并的有机相, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并且在真空中浓缩而得到 0.331g (定量) 的化合物 75, 为无色薄膜状物 ( $m/z$ : 342.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>)。

[4062] 实施例 AL

[4063] 按照用于制备实施例 AH 相同的操作制备实施例 AL (2.20g), 但使用化合物 75 (2.00g, 4.88mmol) 而不是化合物 71。 $m/z$ : 733.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

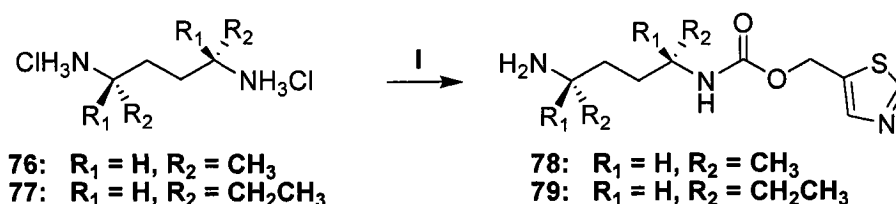
[4064] 实施例 AM

[4065] 按照用于制备实施例 AI 相同的操作制备实施例 AM (1.88g, 92%), 但使用实施例 AL (2.20g, 3.01mmol) 而不是实施例 AH。 $m/z$ : 677.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.79 (s, 1H); 8.72 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.40–7.00 (m, 10H); 6.59 (m, 1H); 6.31 (m, 1H); 5.23 (s, 2H); 5.00 (m, 1H); 4.72, 4.60 ( $d_{AB}$ ,  $J = 15\text{Hz}$ , 2H); 4.18 (s, 2H); 4.03 (m, 1H);

3.84 (br s, 1H) ; 3.48 (m, 1H) ; 2.85–2.60 (m, 4H) ; 2.37 (br s, 2H) ; 1.58 (s, 2H) ; 1.41 (s, 2H) ; 0.93 (m, 2H) ; 0.76 (m, 2H)。

[4066] 方案 32

[4067]



[4068] I. 化合物 16, DIPEA, MeCN

[4069] 化合物 76

[4070] 使用与用于制备化合物 22(方案 12 中所述)类似的操作制备化合物 76 ( $m/z$  117.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 的二胺), 但使用 CBZ-L-丙氨酸 (CBZ-L-alininol) 而不是 CBZ-L-苯丙氨酸 (CBZ-L-phenylalininol) 且使用添加的 1M HCl 进行步骤 III。

[4071] 化合物 77

[4072] 使用与用于制备化合物 76 类似的操作制备化合物 77 ( $m/z$  145.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup> 的二胺), 但使用 (S)-(+)-2-CBZ-氨基-1-丁醇而不是 CBZ-L-丙氨酸。

[4073] 化合物 78

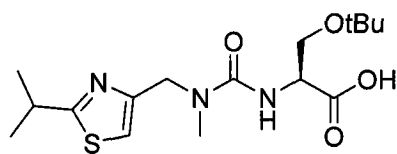
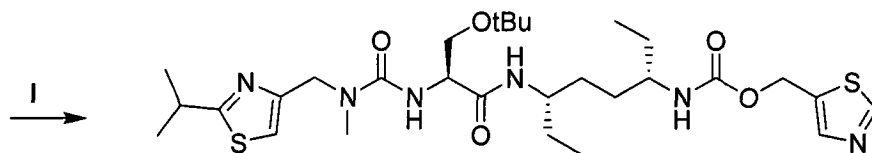
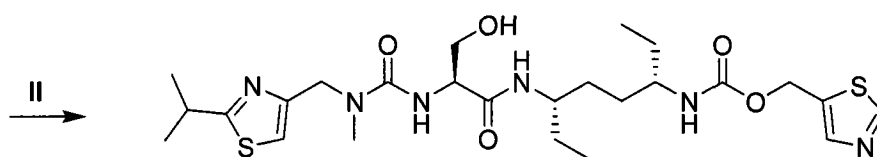
[4074] 将化合物 76 (7.93 mmol) 加入到冷却至 0°C 的 NaOH (16.7 mmol) 在 H<sub>2</sub>O (5 mL) 中的溶液中并且用 MeCN (40 mL) 稀释。加入 DIPEA (2.1 mL, 11.9 mmol)。将化合物 16 (7.9 mmol) 溶于 MeCN (40 mL) 并且通过加液漏斗在 1 h 内滴加到反应溶液中。将所得溶液温至室温下过夜。在真空中除去溶剂并且将残余物溶于 3/1 (CHCl<sub>3</sub>/IPA (50 mL))。用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mL) 洗涤所得溶液并且加入水, 直到水层均匀。用 3/1 (CHCl<sub>3</sub>/IPA (3X25 mL)) 萃取水层。用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mL), 水 (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤合并的有机层并且用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中除去溶剂并且通过 SiO<sub>2</sub> 柱色谱法纯化残余物 (100% EtOAc, 然后 0–20% MeOH/DCM) 而得到 0.63 g (31%) 78, 为黄白色固体。 ( $m/z$  258.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>)。

[4075] 化合物 79

[4076] 按照化合物 78 的操作制备化合物 79 ( $m/z$  286.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>), 但使用化合物 77 而不是化合物 76。

[4077] 方案 33

[4078]

**49****AN****AO**

[4079] I. ( 化合物 79, HOBT, EDC, DIPEA, THF ; II. a. 净 TFA ; b. NaOH, THF, H<sub>2</sub>O

[4080] 实施例 AN

[4081] 按照用于制备实施例 AH 相同的操作制备实施例 AN(68mg), 但使用化合物 49(68mg, 0.19mmol) 而不是化合物 71 且使用化合物 79(50mg, 0.18mmol) 而不是化合物 8。  
m/z :625.2 (M+H)<sup>+</sup>。

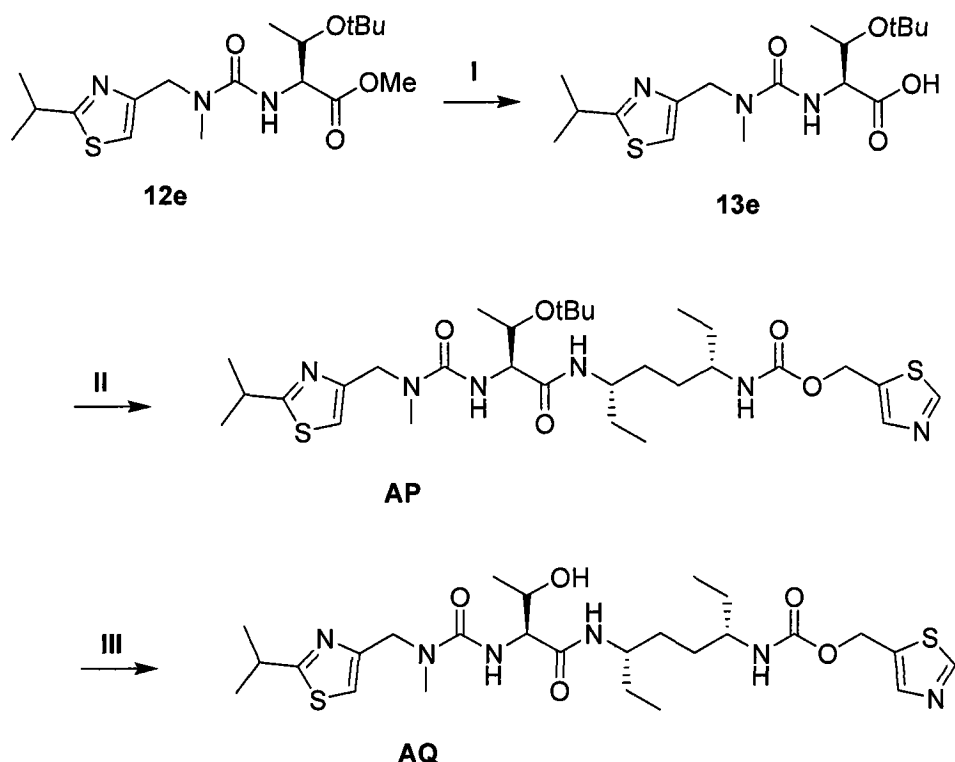
[4082] 实施例 AO

[4083] 按照用于制备实施例 AI 相同的操作制备实施例 AO(66mg, 76%), 但使用实施例 AN(43mg, 0.13mmol) 而不是实施例 AH。m/z :569.2 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.85(s, 1H) ; 7.89(s, 1H) ; 7.08(s, 1H) ; 6.81(m, 1H) ; 5.29(s, 2H) ; 4.87(m, 1H) ; 4.63, 4.48(d<sub>AB</sub>, J = 16Hz, 2H) ; 4.31(m, 1H) ; 4.11(m, 1H) ; 3.76(m, 2H) ; 3.44(m, 2H) ; 3.02(m, 4H) ; 1.60-1.20(m, 14H) ; 1.00-0.70(m, 6H)。

[4084] 实施例 AP 和 AQ 的制备

[4085] 方案 34

[4086]



[4087] I. LiOH, THF/H<sub>2</sub>O ;II. ( 化合物 79, HOBT, EDC, DIPEA, THF ;III. a. 净 TFA ;b. NaOH, THF, H<sub>2</sub>O

[4088] 化合物 13e

[4089] 按照用于制备化合物 71 相同的操作制备化合物 13e(1.39g), 但使用化合物 12e(1.53g, 3.97mmol) 而不是化合物 70m/z :372.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[4090] 实施例 AP

[4091] 按照用于制备实施例 AH 相同的操作制备实施例 AP(87mg), 但使用化合物 13e(71mg, 0.19mmol) 而不是化合物 71 且使用化合物 79(50mg, 0.18mmol) 而不是化合物 8。m/z :639.2 (M+H)<sup>+</sup>。

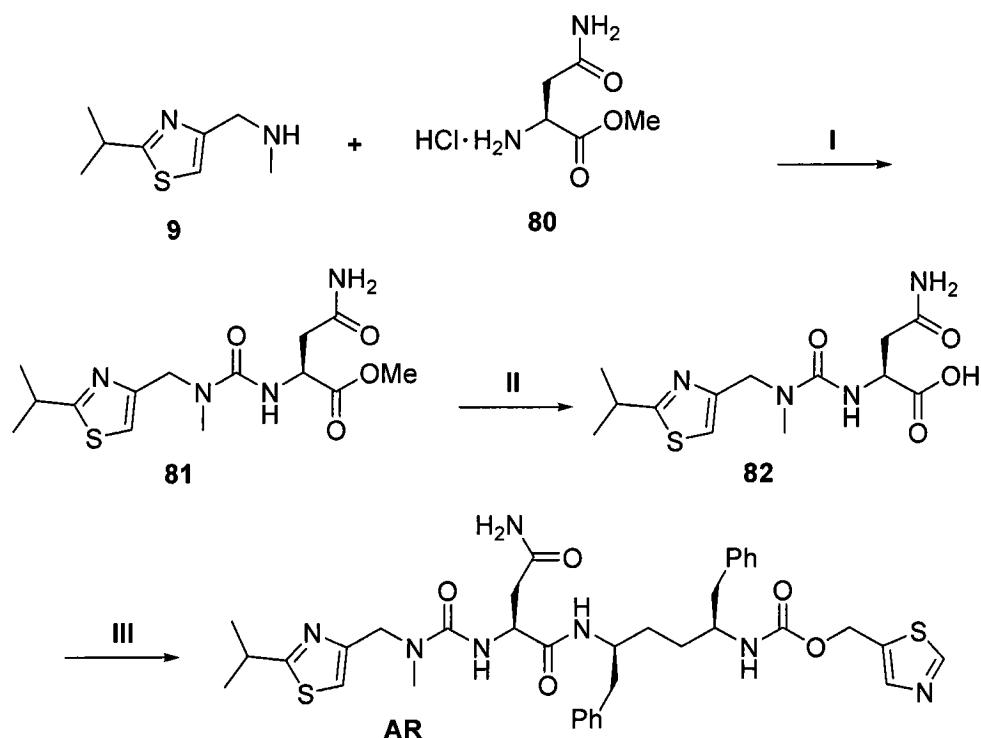
[4092] 化合物 AQ

[4093] 按照用于制备实施例 AI 相同的操作制备实施例 AQ(61mg, 76%), 但使用实施例 AP(87mg, 0.14mmol) 而不是实施例 AH。m/z :583.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81(s, 1H) ;7.87(s, 1H) ;7.01(s, 1H) ;6.87(m, 1H) ;6.52(s, 1H) ;5.28(m, 2H) ;4.47(m, 1H) ;4.59, 4.43(d<sub>AB</sub>, J = 16Hz, 2H) ;4.45(m, 1H) ;4.17(br s, 1H) ;3.75(br s, 1H) ;3.52(br s, 1H) ;3.35(br s, 1H) ;3.01(m, 3H) ;2.07(br s, 1H) ;1.60-1.10(m, 17H) ;1.00-0.70(m, 6H)。

[4094] 实施例 AR 的制备

[4095] 方案 35

[4096]



[4097] I. CDI, DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; II. LiOH, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; III. 化合物 46, DIPEA, EDC, HOBT, THF

[4098] 化合物 80

[4099] 化合物 80 商购自 Chem Impex International 并且不经进一步纯化使用。

[4100] 化合物 81

[4101] 将化合物 80 (2.0g, 11.0mmol) 溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (170mL) 并且加入 1,1-羰基二咪唑 (1.78g, 11.0mmol), 随后加入  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (7.83mL, 43.8mmol)。将该溶液在  $25^\circ\text{C}$  下搅拌 12 小时。将化合物 9 (1.86g, 11.0mmol) 溶于 20mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  并且加入到该反应混合物中。将该溶液在  $25^\circ\text{C}$  下搅拌 12 小时。在真空中除去溶剂并且用乙酸乙酯稀释残余物且用水和盐水洗涤。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机层, 过滤并且蒸发。通过 **Combiflash®** 纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 66-100% EtOAc/ 己烷梯度) 而得到化合物 81 (0.252mg)。 $m/z$ : 343.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[4102] 化合物 82

[4103] 将化合物 82 (0.252g, 0.74mmol) 溶于 THF (4mL) 并且加入 1M LiOH 水溶液 (1.48mL)。将该混合物在  $25^\circ\text{C}$  下搅拌 3 小时。用 1M HCl (2mL) 使反应淬灭并且将该混合物调整至 pH2。用乙酸乙酯萃取该混合物。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机层, 过滤并且蒸发至得到化合物 82 (0.18g)。将该物质不经进一步纯化用于下一步。 $m/z$ : 329.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[4104] 实施例 AR

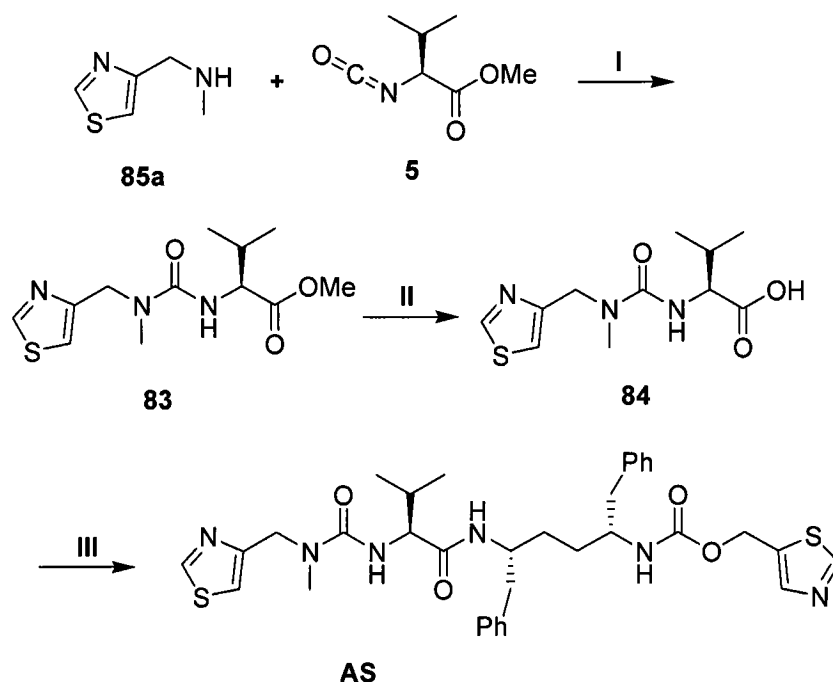
[4105] 将化合物 82 (182mg, 0.55mmol) 溶于 THF (7.15mL)。加入化合物 46 (225mg, 0.55mmol), 随后加入 HOBT (112mg, 0.83mmol),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (393  $\mu\text{L}$ , 2.20mmol) 和 EDC (194  $\mu\text{L}$ , 1.10mmol)。将该混合物在  $25^\circ\text{C}$  下搅拌 12 小时。在减压下除去溶剂。用乙酸乙酯稀释残余物并且依次用饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液, 水和盐水洗涤。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机相, 过滤并且蒸发。通过快速柱色谱法纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 5-10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  梯度) 而得到实施例 AR (208mg, 53%)。 $m/z$ : 720.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.40-7.00 (m, 10H); 6.97 (s, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.65 (br s, 1H); 5.99 (m, 1H); 5.40-5.10 (m, 4H); 4.52 (m, 3H); 4.06 (m, 1H); 3.79 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 2.97 (s, 3H); 2.90-2.60 (m, 5H);

2.50–2.40 (br s, 1H) ; 1.80–1.20 (m, 10H)。

[4106] 实施例 AS 的制备

[4107] 方案 36

[4108]



[4109] I. DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ; II. LiOH, THF/ $\text{H}_2\text{O}$  ; III. ( 化合物 8, HOBT, EDC, DIPEA, THF

[4110] 化合物 85a

[4111] 按照与化合物 4 相同的操作制备化合物 85a, 但使用 4- 氯甲基噻唑 ( 购自 TCI America) 而不是化合物 3 并且使用甲胺而不是异丙胺。

[4112] 化合物 83

[4113] 向在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9mL) 中的化合物 85a (0.40g, 3.12mmol) 中加入 N, N- 二异丙基乙胺 (1.04mL, 5.85mmol), 随后加入化合物 5 (280  $\mu\text{L}$ , 1.95mmol)。将该反应混合物在 25°C 下搅拌 3.5 小时。在减压下除去溶剂。通过 **Combiflash®** 纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 90–100% EtOAc/ 己烷梯度) 而得到化合物 83 (0.51g)。m/z : 286.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[4114] 化合物 84

[4115] 将化合物 83 (0.51g, 1.77mmol) 溶于 THF (10mL) 并且加入 1M LiOH 水溶液 (3.54mL)。将该混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。用 1M HCl (4.8mL) 使反应淬灭并且将该混合物调整至 pH2。用乙酸乙酯萃取该混合物。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机层, 过滤并且蒸发而得到化合物 84 (0.430g)。将该物质不经进一步纯化在下一步使用。m/z : 272.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[4116] 实施例 AS

[4117] 将化合物 84 (150mg, 0.55mmol) 溶于 THF (7.15mL)。加入化合物 8 (225mg, 0.55mmol), 随后加入 HOBT (112mg, 0.83mmol),  $\text{iPr}_2\text{NEt}$  (393  $\mu\text{L}$ , 2.20mmol) 和 EDC (198  $\mu\text{L}$ , 1.11mmol)。将该混合物在 25°C 下搅拌 12 小时。在减压下除去溶剂。用乙酸乙酯稀释残余物并且依次用饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  水溶液, 水和盐水洗涤。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机相, 过滤并且蒸发。通过快速柱色谱法纯化 (固定相: 硅胶; 洗脱剂: 7% i-PrOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而得到实施例 AS (219mg, 60 % )。m/z : 663.1 (M+H)<sup>+</sup>。  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.87 (s, 1H) ; 8.76 (s, 1H) ; 7.84 (s, 1H) ;

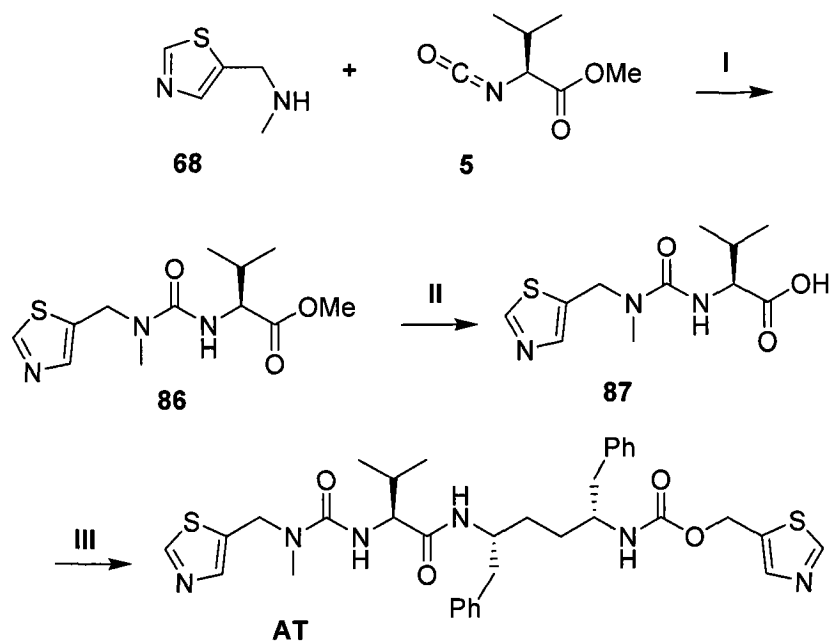


7.40–7.00 (m, 10H) ; 6.22 (br s, 1H) ; 5.73 (br s, 1H) ; 5.22 (m, 2H) ; 4.50 (m, 2H) ; 4.16 (br s, 1H) ; 4.05 (br s, 1H) ; 3.75 (m, 1H) ; 2.93 (s, 3H) ; 2.90–2.60 (m, 5H) ; 2.90 (m, 1H) ; 2.31 (m, 1H) ; 1.60–1.30 (m, 4H) ; 1.00–0.80 (m, 6H)。

[4118] 实施例 AT 的制备

[4119] 方案 37

[4120]



[4121] I. DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ; II. LiOH, THF/ $\text{H}_2\text{O}$  ; III. 化合物 8, HOBT, EDC, DIPEA, THF

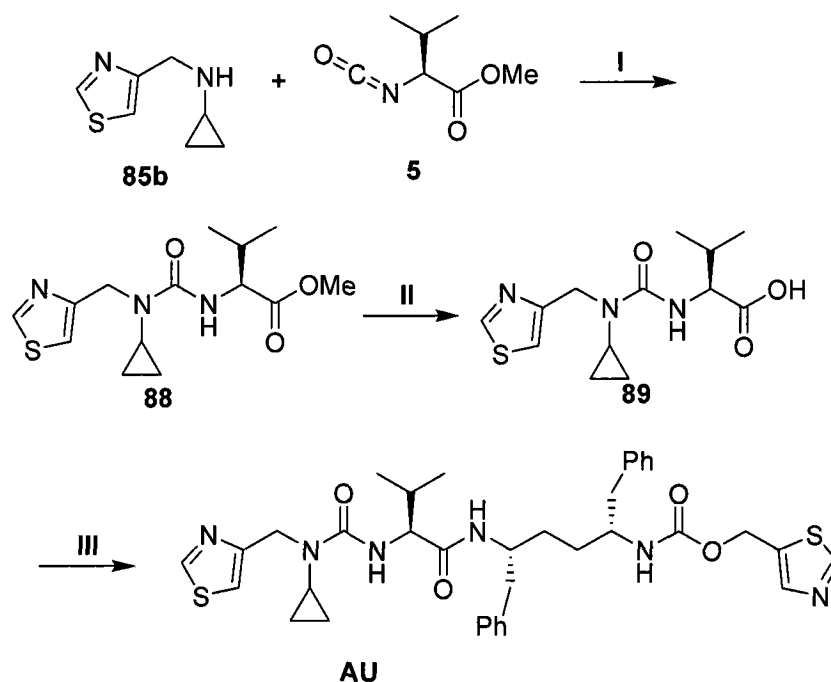
[4122] 化合物 87

[4123] 按照用于由化合物 6 制备化合物 7 相同的操作由化合物 86 制备化合物 87 (386mg), 但使用化合物 68 而不是化合物 4。  $m/z$  286.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[4124] 实施例 AU 的制备

[4125] 方案 38

[4126]



[4127] I. DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; II. LiOH, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; III. 化合物 8, HOBT, EDC, DIPEA, THF

[4128] 化合物 85b

[4129] 按照与化合物 4 相同的操作制备化合物 85b, 但使用 4-氯甲基噻唑 (获自 TCI America) 而不是化合物 3。

[4130] 化合物 88

[4131] 按照用于制备化合物 83 相同的操作制备化合物 88 (341mg), 但使用化合物 85b (300mg, 1.95mmol) 而不是化合物 85a。m/z : 312.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[4132] 化合物 89

[4133] 按照与 84 相同的操作制备化合物 89 (341mg), 但使用化合物 88 (293mg, 0.99mmol) 而不是化合物 83。m/z : 298.0 (M+H)<sup>+</sup>。

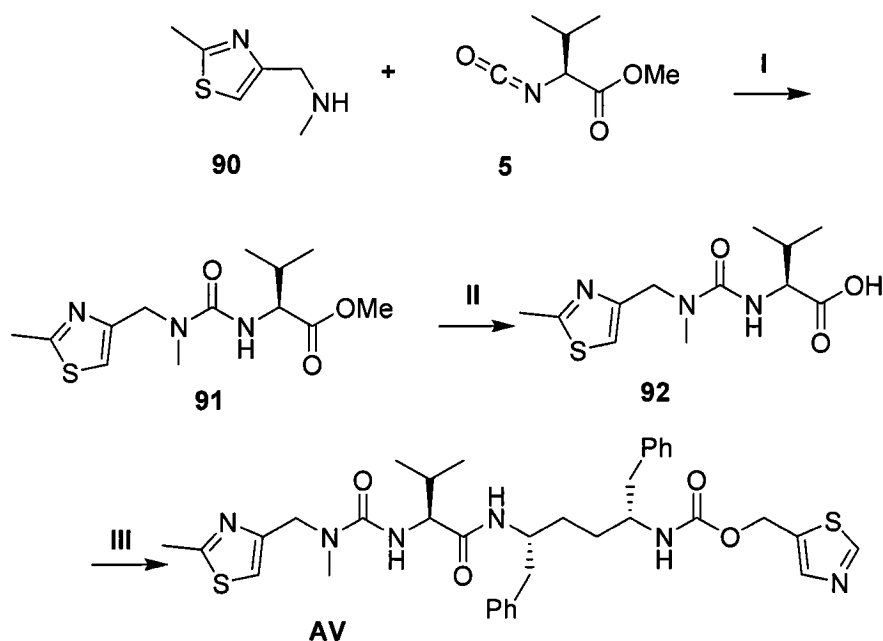
[4134] 实施例 AU

[4135] 按照用于制备实施例 AS 相同的操作制备实施例 AU (226mg, 64%), 但使用化合物 89 (150mg, 0.51mmol) 而不是化合物 84。m/z : 689.1 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>HNMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.87 (s, 1H); 8.74 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.40–7.00 (m, 10H); 6.21 (m, 1H); 5.73 (m, 1H); 5.29 (m, 1H); 5.17 (m, 2H); 4.88 (d, J = 16Hz, 1H); 4.47 (d, J = 16Hz, 1H); 4.18 (m, 1H); 3.75 (br s, 1H); 2.90–2.60 (m, 6H); 2.51 (br s, 1H); 2.31 (m, 1H); 1.60–1.30 (m, 4H); 1.00–0.80 (m, 10H)。

[4136] 实施例 AV 的制备

[4137] 方案 39

[4138]



[4139] I. DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; II. LiOH, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; III. 化合物 8, HOBT, EDC, DIPEA, THF

[4140] 化合物 90

[4141] 按照用于制备化合物 4 的操作制备化合物 90 (190mg), 但使用 4-(氯甲基)-2-甲基噻唑而不是化合物 3。m/z 141.1 (M-H)

[4142] 化合物 91

[4143] 按照用于制备化合物 6 相同的操作制备化合物 91 (400mg), 但使用化合物 90 而不是化合物 4。m/z 300.0 (M+H)<sup>+</sup>

[4144] 化合物 92

[4145] 按照用于制备化合物 7 相同的操作制备化合物 92 (188mg), 但使用化合物 91 而不是化合物 6。m/z 284.0 (M-H)<sup>-</sup>

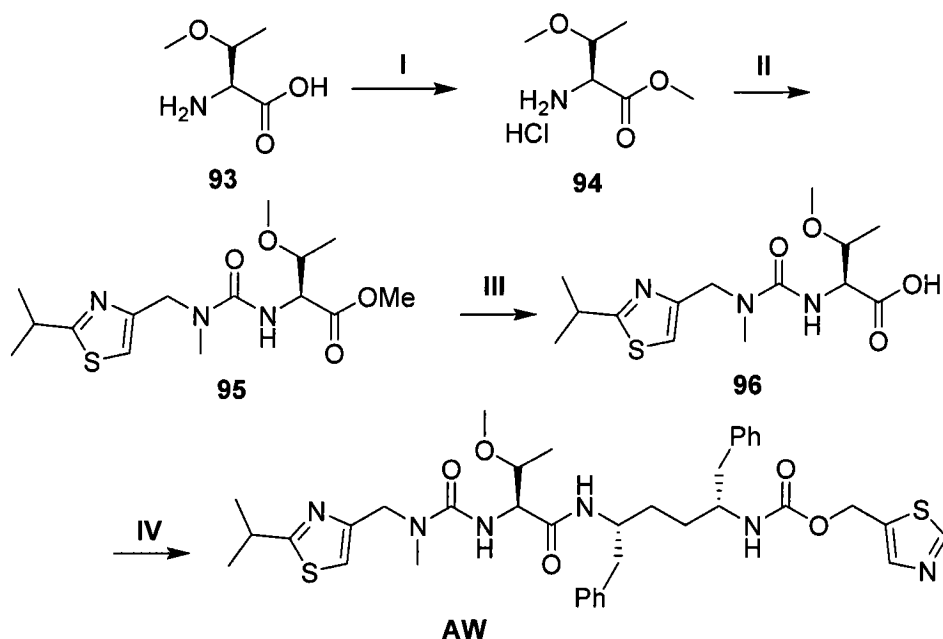
[4146] 实施例 AV

[4147] 按照用于制备实施例 C 的操作制备实施例 AV (107mg), 但使用化合物 92 而不是化合物 7。<sup>1</sup>HNMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.76 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.27-7.07 (m, 10H), 6.93 (s, 1H), 6.25 (m, 2H), 5.39 (m, 1H), 5.19 (m, 2H), 4.37-4.32 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.81 (br s, 1H), 2.83 (m, 4H), 2.65 (br s, 7H), 2.28-2.22 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 4H), 0.82 (m, 6H); m/z 677.2 (M+H)<sup>+</sup>

[4148] 实施例 AW 的制备

[4149] 方案 40

[4150]



[4151] I.  $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$ ; II. DIPEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; III. LiOH, THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; IV. 化合物 8, HOBT, EDC, IPEA, THF

[4152] 化合物 93

[4153] 化合物 93 商购自 TCI 并且不经进一步纯化使用。

[4154] 化合物 94

[4155] 向化合物 93 (500mg, 3.76mmol) 在甲醇 (20mL) 中的溶液中滴加亚硫酰氯 (0.5mL, 6.6mmol)。将该混合物在  $60^\circ\text{C}$  下搅拌 20 分钟并且在真空中浓缩而得到化合物 94。

[4156] 化合物 95

[4157] 向搅拌的化合物 94 (3.7mmol) 和二异丙基乙胺 (1.4mL, 8.3mmol) 在二氯甲烷 (50mL) 中的溶液中加入 CDI (609mg, 3.7mmol)。将该混合物搅拌 12 小时。加入化合物 9 并且将该混合物再搅拌 12 小时。浓缩并且通过快速柱色谱法纯化 (0-100% :EtOAc/ 己烷) 而得到化合物 95 (100mg)。m/z 344.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[4158] 化合物 96

[4159] 按照用于制备化合物 7 相同的操作制备化合物 96 (39mg), 但使用化合物 95 而不是化合物 6。m/z 328.3 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup>

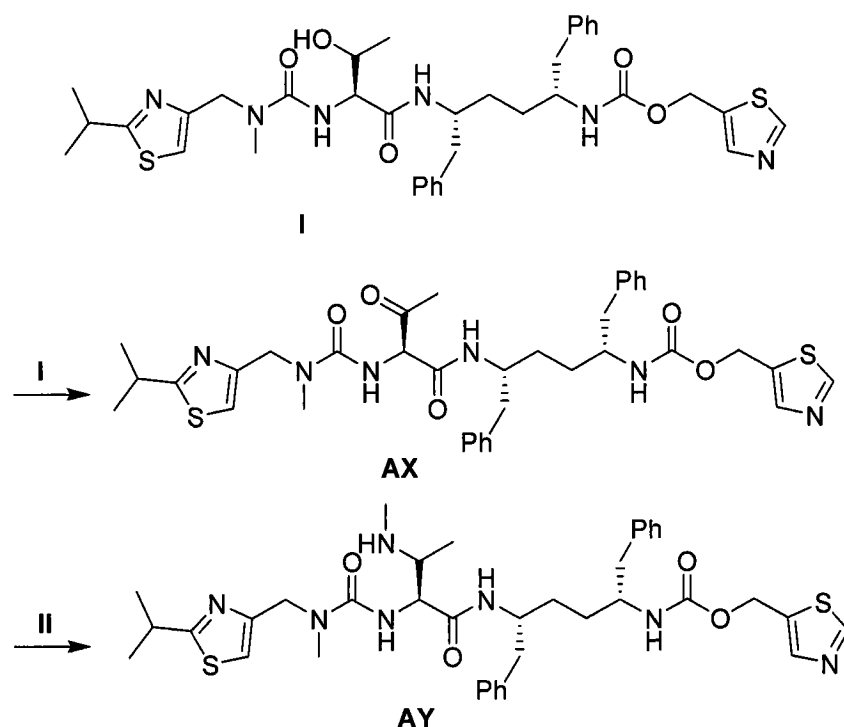
[4160] 实施例 AW

[4161] 按照实施例 C 的操作制备实施例 AW (107mg), 但使用化合物 96 而不是化合物 7。<sup>1</sup>HNMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.79 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.27-7.09 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.22 (s, 3H), 4.45 (m, 2H), 4.35-4.0 (m, 3H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.8-2.6 (m, 4H), 2.0-1.4 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 1.05 (m, 4H); m/z 721.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[4162] 实施例 AX 和 AY 的制备

[4163] 方案 41

[4164]



[4165] I. DMSO, Et<sub>3</sub>N, SO<sub>3</sub> 吡啶 ; II. NaBH(OAc)<sub>3</sub>, AcOH, 甲胺 /MeOH

[4166] 实施例 AX

[4167] 向实施例 I (650mg, 1.00mmol) 在 DMSO (3.5mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.5mL)。将该混合物搅拌 30 分钟。在 5°C 向该混合物中加入吡啶 SO<sub>3</sub>, 然后搅拌 60 分钟。将该混合物倾倒在冰水上, 然后搅拌 30 分钟。用 EtOAc 稀释该混合物并且用水, 饱和 NaHCO<sub>3</sub> 和盐水洗涤。浓缩而得到实施例 AX。m/z 705.2 (M+H)<sup>+</sup>

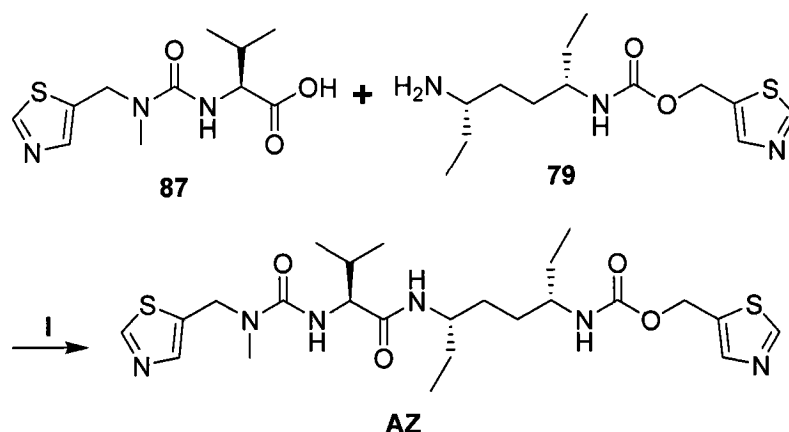
[4168] 实施例 AY

[4169] 向实施例 AX (70mg, 0.099mmol) 和甲胺 (1.5mL, 2M) 在 MeOH (1.5mL) 中的搅拌溶液中加入 AcOH (119mg, 1.99mmol)。将该混合物搅拌 2 小时。加入 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (94mg) 并且将该混合物搅拌 2 小时。浓缩并且通过制备型 HPLC 纯化而得到实施例 AY (30mg)。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.27-7.09 (m, 10H), 6.95 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.35-4.0 (m, 4H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.8-2.6 (m, 4H), 2.0-1.4 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 1.05 (m, 4H) ; m/z 720.3 (M+H)<sup>+</sup>

[4170] 实施例 AZ 的制备

[4171] 方案 42

[4172]



[4173] I. HOBt, EDC, DIPEA, THF

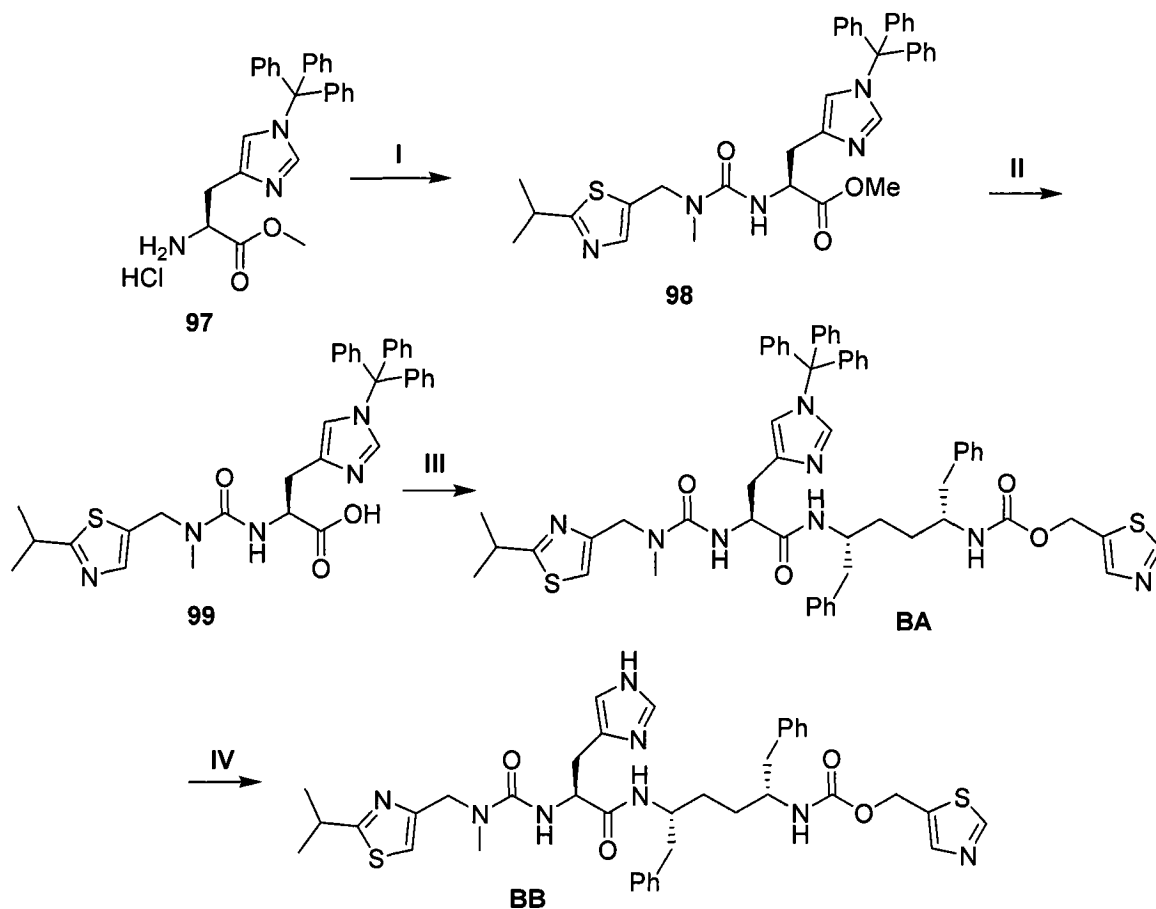
[4174] 实施例 AZ

[4175] 按照实施例 C 的操作制备化合物 AZ (61mg), 但使用化合物 87 而不是化合物 7 和化合物 79 而不是化合物 8。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77(s, 1H), 8.72(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.71(s, 1H), 6.23(d, 1H), 5.28-5.24(m, 2H), 4.85(d, 1H), 4.71-4.57(m, 2H), 4.08-4.03(m, 1H), 3.78(br s, 1H), 3.51(br s, 1H), 2.87(s, 3H), 2.33(br s, 1H), 2.13-2.06(m, 1H), 1.49-1.33(m, 8H), 0.93-0.80(m, 12H); m/z 539.2 (M+H)<sup>+</sup>

[4176] 实施例 BA 和 BB 的制备

[4177] 方案 43

[4178]



[4179] I. a. CDI/iPr<sub>2</sub>NEt; b. 化合物 9; II. a. NaOH/THF/H<sub>2</sub>O; b. HCl; III. 化合物 8; /EDC/

HOBt, IPEA, THF ;IV. Et<sub>3</sub>SiH, TFA

[4180] 化合物 97

[4181] 化合物 97 商购自 TCI 并且作为普遍接受的使用。

[4182] 化合物 98

[4183] 向化合物 97 (1g, 2.2mmol) 和二异丙基乙胺 (1.6mL, 8.9mmol) 在二氯甲烷 (26mL) 中的搅拌溶液中加入 CDI (362mg, 2.2mmol)。将该混合物搅拌 12 小时。加入化合物 9 并且将该混合物再搅拌 12 小时。浓缩并且通过快速柱色谱法纯化 (0-8%:MeOH/DCM) 而得到化合物 98 (1.2g)。m/z 608.1 (M+H)<sup>+</sup>

[4184] 化合物 99

[4185] 按照用于制备化合物 67 相同的操作制备化合物 99 (1.2g), 但使用化合物 98 而不是化合物 66。m/z 592.2 (M-H)<sup>-</sup>

[4186] 实施例 BA

[4187] 按照用于制备实施例 C 的操作制备实施例 BA (111mg), 但使用化合物 99 而不是化合物 7。m/z 986.1 (M+H)<sup>+</sup>

[4188] 实施例 BB

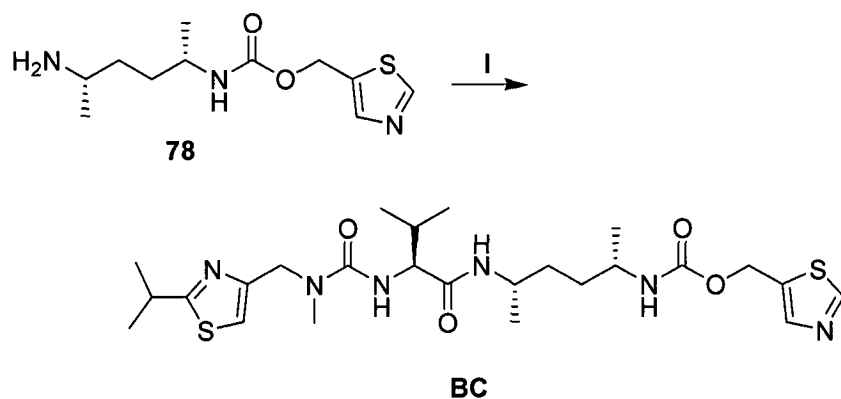
[4189] 向实施例 BA (111mg, 0.113mmol) 和 TFA (1.4mL) 的搅拌溶液中加入 Et<sub>3</sub>SiH (0.1mL)。将该混合物搅拌 60 分钟, 然后浓缩并且使用 EtOAc 和饱和 NaHCO<sub>3</sub> 分配, 随后用 EtOAc (2X) 萃取并且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。浓缩并且通过快速柱色谱法纯化 (0-15%:MeOH/DCM) 而得到实施例 BB (50mg)。

[4190] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.22-7.12 (m, 9H), 6.99-6.96 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.71 (m, 2H), 5.51 (br s, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.39-4.35 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.09-2.76 (m, 6H), 3.65-2.58 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 8H); m/z 743.2 (M+H)<sup>+</sup>

[4191] 实施例 BC 的制备

[4192] 方案 44

[4193]



[4194] I. HOBt, EDC, DIPEA, THF, 化合物 29

[4195] 实施例 BC

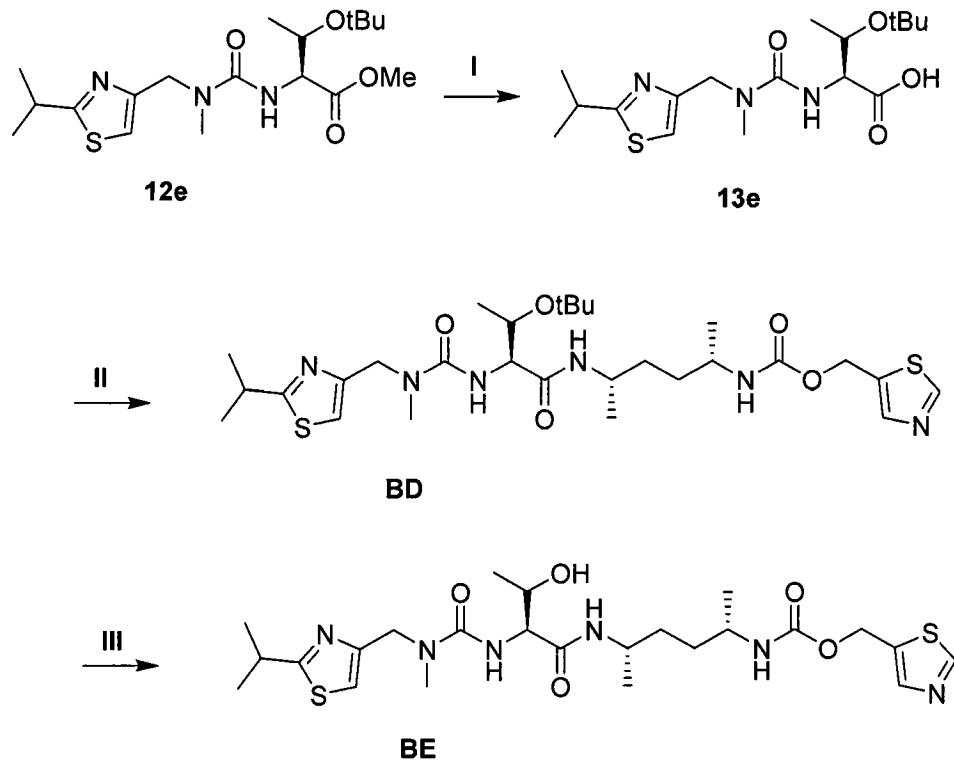
[4196] 按照用于制备实施例 C 的操作制备实施例 BC (95mg), 但使用化合物 29 而不是化合物 7 和化合物 78 而不是化合物 8。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.26-5.21 (m, 3H), 4.47-4.30 (m, 2H), 4.11-4.00 (m, 1H), 3.91 (br

s, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.39-1.24 (m, 10H), 1.09-1.01 (m, 6H), 0.94-0.86 (m, 6H);  $m/z$  553.1 (M+H)<sup>+</sup>

[4197] 实施例 BD 和 BE 的制备

[4198] 方案 45

[4199]



[4200] I. LiOH, THF/H<sub>2</sub>O; II. 化合物 78, HOBT, EDC, DIPEA, THF; III. a. 净 TFA; b. NaOH, THF, H<sub>2</sub>O

[4201] 实施例 BD

[4202] 按照用于制备实施例 C 的操作制备实施例 BD (148mg), 但使用化合物 13e 而不是化合物 7 和化合物 78 而不是胺 8。  $m/z$  611.1 (M+H)<sup>+</sup>

[4203] 实施例 BE

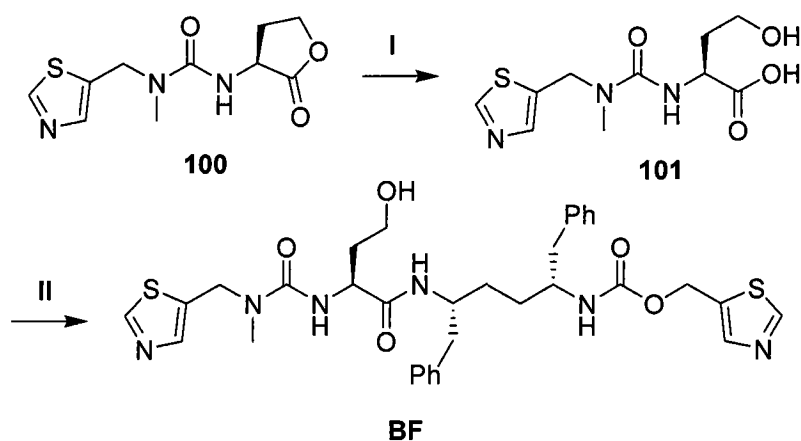
[4204] 将实施例 BD (148mg, 0.242mmol) 溶于 TFA (3mL) 并且在 25℃ 下搅拌 3 小时。在减压下除去溶剂并且用 THF (3mL) 稀释残余物且加入 2N NaOH 水溶液至 pH10。将该混合物搅拌 20min 并且用 EtOAc 萃取。依次用水和盐水洗涤有机层, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并且蒸发。通过快速色谱法纯化 (0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 而得到实施例 BE (109mg)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.97-6.94 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.32 (br s, 1H), 5.26-5.22 (m, 2H), 5.12 (d, 1H), 4.51-4.39 (m, 3H), 4.25-4.22 (m, 2H), 3.87 (br s, 1H), 3.62 (br s, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.41-1.31 (m, 10H), 1.13-1.00 (m, 9H)。  $m/z$  : 555.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[4205] 实施例 BF 的制备

[4206] 方案 46

[4207]





[4208] I. LiOH, THF/H<sub>2</sub>O; II. 化合物 8, HOBT, EDC, DIPEA, THF

[4209] 化合物 100

[4210] 使用制备化合物 122 相同的方法制备化合物 100, 但使用化合物 9 而不使用化合物 68 (参考方案 70)。

[4211] 化合物 101

[4212] 将化合物 100 (108mg, 0.423mmol) 溶于 THF (2mL), 然后加入 847  $\mu$ l 1M LiOH/H<sub>2</sub>O。在搅拌过夜后, 加入 843  $\mu$ l 1N HCl。浓缩而得到化合物 101。

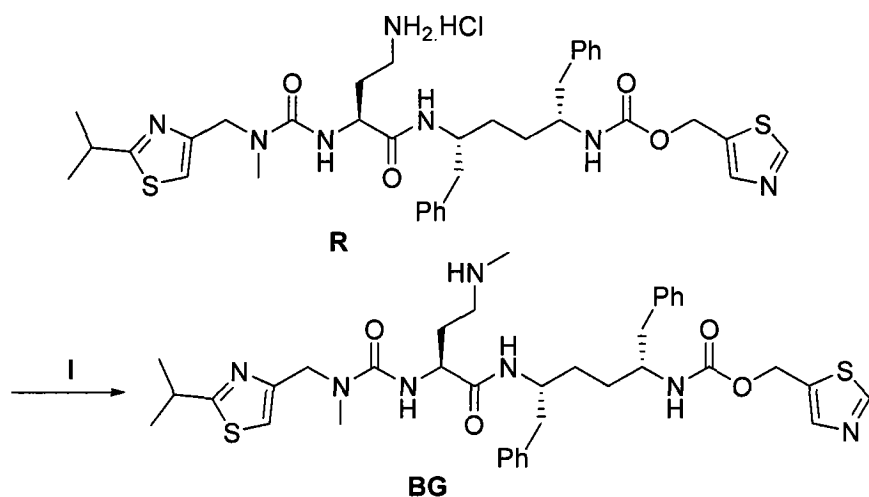
[4213] 实施例 BF

[4214] 按照用于制备实施例 C 的操作制备实施例 BF (24mg), 但使用化合物 101 而不是化合物 7。<sup>1</sup>HNMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.77(s, 1H), 8.73(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.27-7.10(m, 10H), 6.55-6.52(d, 1H), 5.84(d, 1H), 5.21-5.19(m, 3H), 4.77-4.53(m, 2H), 4.39(br s, 1H), 4.11-3.99(m, 2H), 3.81(br s, 1H), 3.58(m, 2H), 2.86(s, 3H), 2.81-1.72(m, 5H), 2.04(m, 1H), 1.85(m, 1H), 1.66-1.37(m, 6H); m/z 665.2 (M+H)<sup>+</sup>

[4215] 实施例 BG 的制备

[4216] 方案 47

[4217]



[4218] I. 乙基三氟乙酸酯, MeI, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF

[4219] 实施例 BG

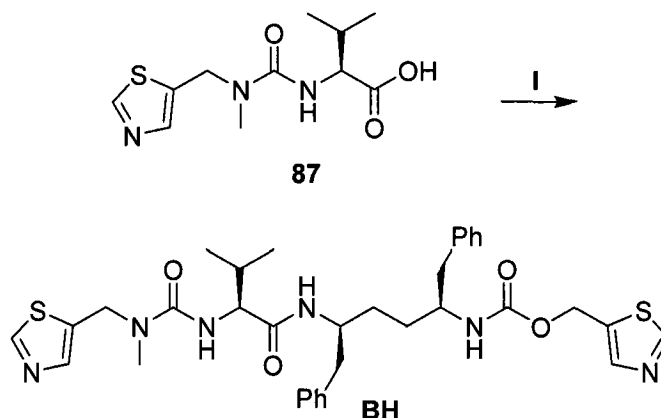
[4220] 将实施例 R (102mg, 0.137mmol) 溶于 THF (2mL), 然后加入 2mL 乙基三氟乙酸酯。然后加入 1.3eq MeI 和过量的 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。在搅拌 1 天后, 使用 EtOAc 和饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 分配该混合

物,用 EtOAc (2X) 萃取并且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。通过快速色谱法纯化 (0-20% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 而得到实施例 BG (6.5mg)。 $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.94 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.30-7.10 (m, 10H), 5.29, 5.17 (d2H), 4.72 (s, 3H), 4.29 (m, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.82-2.70 (m, 4H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (m, 2H), 1.70-1.40 (m, 10H)。m/z : 720.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[4221] 实施例 BH 的制备

[4222] 方案 48

[4223]



[4224] I. 胺 59, HOBT, EDC, DIPEA, THF

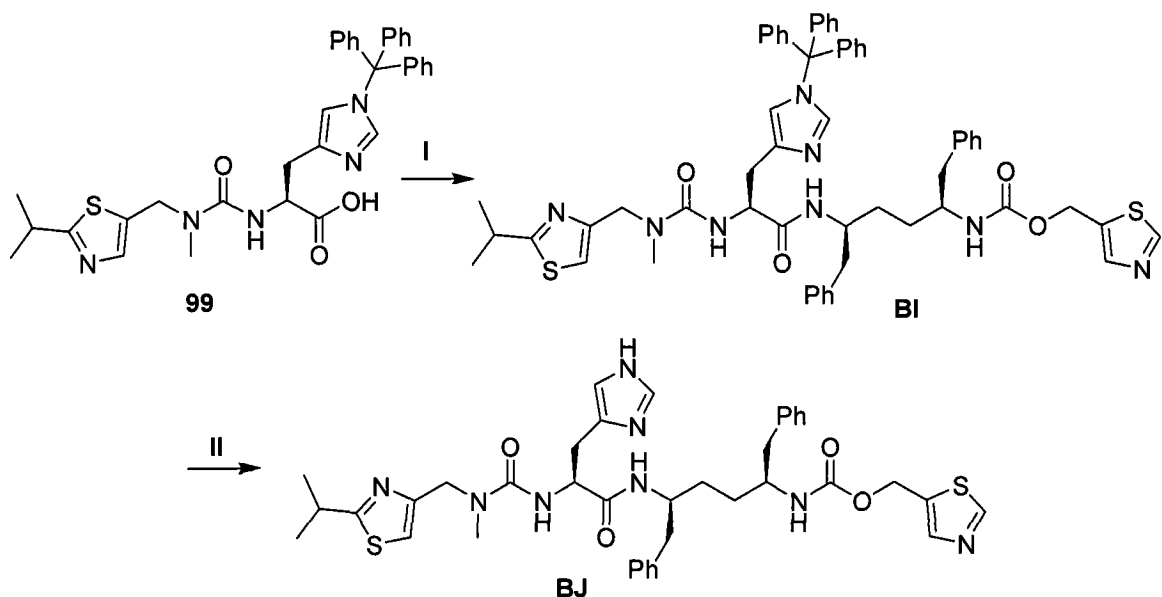
[4225] 实施例 BH

[4226] 按照用于制备实施例 C 的操作制备实施例 BH (78mg), 但使用化合物 87 而不是化合物 7 和化合物 46 而不是化合物 8。 $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.73 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.18-7.09 (m, 10H), 6.26 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.22-5.18 (m, 4H), 4.71-4.65 (d, 1H), 4.46-4.40 (d, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.14 (br s, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.76-2.52 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 6H) m/z 663.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

[4227] 实施例 BI 和 BJ 的制备

[4228] 方案 49

[4229]



[4230] I. 化合物 46 ; /EDC/HOBt, IPEA, THF ; II. Et<sub>3</sub>SiH, TFA

[4231] 实施例 BI

[4232] 按照用于制备实施例 C 的操作制备实施例 BI (1.78g), 但使用化合物 99 而不是化合物 7 和化合物 46 而不是化合物 8。m/z 986.1 (M+H)<sup>+</sup>

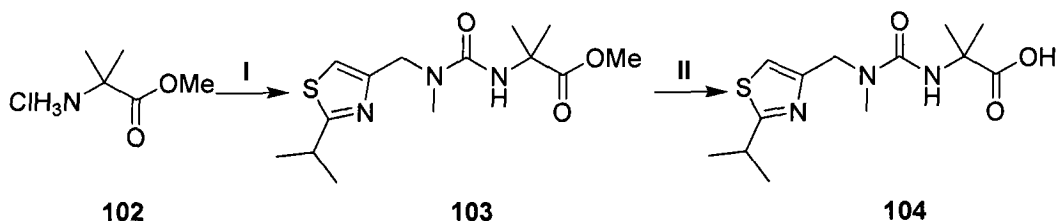
[4233] 实施例 BJ

[4234] 按照用于制备实施例 BB 的操作制备实施例 BJ(728mg),但使用实施例 BI 而不是实施例 BA。<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ 8.75(s,1H),7.79(s,1H),7.42(s,1H),7.22-7.12(m,9H),6.99-6.96(m,2H),6.86(s,1H),6.71(m,2H),5.51(br s,1H),5.17(m,2H),4.57-4.52(m,1H),4.39-4.35(m,2H),4.07(m,1H),3.74(brs 1H),3.28-3.19(m,1H, ),3.09-2.76(m,6H),3.65-2.58(m,3H),1.49(m,2H),1.36-1.20(m,8H);m/z 743.2(M+H)<sup>+</sup>

[4235] 化合物 104-115 的制备

[4236] 方案 50

[4237]



[4238] I. a. CDI, DIPEA, MeCN ;b. 化合物 9 , MeCN. II. 1M LiOH, THF.

[4239] 化合物 102

[4240] 化合物 102 商购自 Aldrich Chemical Co. 并且不经进一步纯化使用。

[4241] 化合物 103

[4242] 将化合物 102 (5.5mmol) 悬浮于 MeCN (55mL) 中并且加入 DIPEA (8.25mmol)。用 MeCN (20mL) 稀释羰基二咪唑 (5.5mmol) 并且在 45min 内将该溶液缓慢加入反应混合物中。将所得混合物放置过夜。用 MeCN (10mL) 稀释化合物 9 (5.5mmol) 并且用 DIPEA (8.25mmol) 处理, 此后加入到反应混合物中, 然后放置过夜。在真空中除去挥发性物质并且将残余物溶于 EtOAc (50mL) 且用 1M HCl (50mL) 洗涤。分离各层并且用 EtOAc (3×50mL) 萃取水层。用

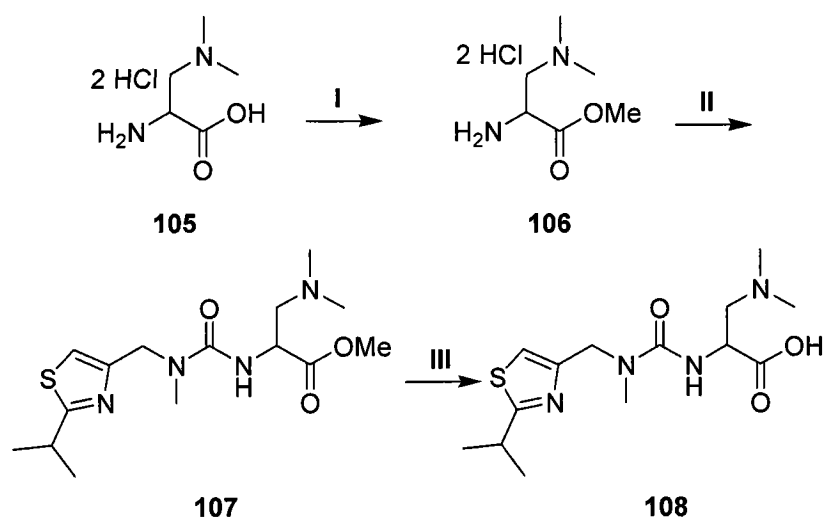
饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  洗涤合并的有机层,直到洗涤液的  $\text{pH} \sim \text{pH}8$ 。在盐水洗涤 (30mL) 后用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥。在真空中浓缩后,用  $\text{SiO}_2$  (0-65%  $\text{EtOAc}$ /己烷) 纯化残余物而得到 0.340g (20%) 化合物 103,为非晶形白色固体 ( $m/z$  314.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>)。

[4243] 化合物 104

[4244] 用 THF (5mL) 稀释化合物 103 (1.1mmol) 并且用新近制备的 1MLiOH (2.2mmol) 处理。将该两相反应体系剧烈搅拌 2h,此后用 1M HCl (3mmol) 淬灭。用  $\text{EtOAc}$  ( $5 \times 15\text{mL}$ ) 萃取该反应体系并且用盐水 (30mL) 洗涤合并的有机层,用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并且浓缩至得到 0.282g (86%) 化合物 104,为非晶形白色粉末,将其不经进一步纯化使用。<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz): 7.06 (s, 1H); 4.37 (s, 1H); 3.28 (p,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 1H); 3.00 (s, 3H); 1.62 (s, 6H); 1.39 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 6H)。

[4245] 方案 51

[4246]



[4247] I. HCl, MeOH; II. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. 化合物 9, MeCN. III. 1M LiOH, THF.

[4248] 化合物 105

[4249] 化合物 105 商购自 Aldrich Chemical Co. 并且不经进一步纯化使用。

[4250] 化合物 106

[4251] 用 MeOH (100mL) 稀释外消旋化合物 105 (12.2mmol)。加入 HCl/二噁烷溶液 (4M, 25mmol) 并且将该溶液回流过夜。在真空中除去挥发性物质而得到 2.60g (97%) 化合物 106,为外消旋混合物。将该泡沫状白色固体不经进一步纯化使用 ( $m/z$  147.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>)。

[4252] 化合物 107

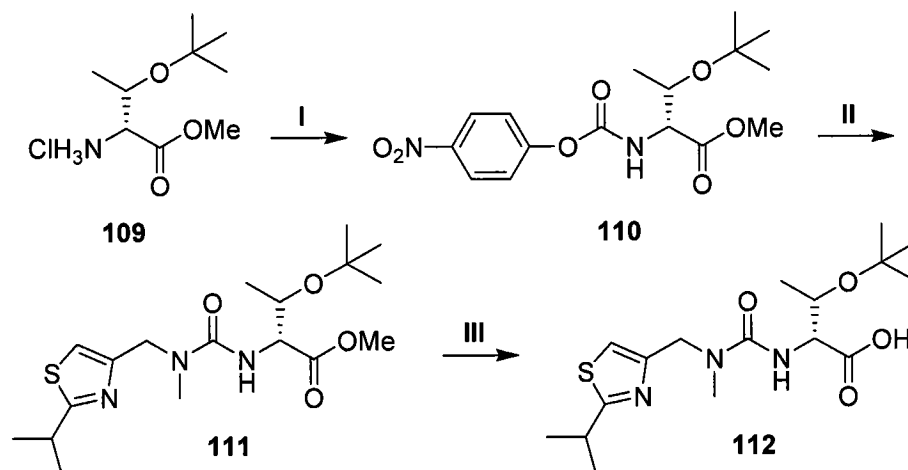
[4253] 用 MeCN (65mL) 稀释化合物 106 (5mmol) 并且用 DIPEA (25mmol) 处理。将所得溶液通过加液漏斗缓慢加入到 CDI (5mmol) 在 MeCN (30mL) 中的溶液中并且放置过夜。向该反应溶液中加入化合物 9 (5mmol) 和 DIPEA (3mmol),将其放置过夜。在真空中除去挥发性物质并且将残余物溶于  $\text{EtOAc}$  和饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (各 30mL)。用  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 25\text{mL}$ ) 萃取水层并且用盐水 (50mL) 洗涤合并的有机层且用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥。在真空中浓缩后,通过  $\text{SiO}_2$  柱色谱法 (0-10% MeOH/DCM) 纯化而得到 0.36g (21%) 外消旋化合物 107,为黄色油状物 ( $m/z$  343.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>)。

[4254] 化合物 108

[4255] 将化合物 107 (1.05mmol) 溶于 THF (5mL) 并且用新近制备的 1MLiOH 溶液 (2.1mmol) 处理。将该溶液剧烈搅拌 2h 并且用 1MHC1 (2.1mmol) 淬灭。在真空中除去挥发性物质并且将所得油状物与甲苯一起共沸,直到获得定量产率的外消旋化合物 108,为非晶形白色固体,将其不经进一步纯化使用 ( $m/z$  329.1 (M+H)<sup>+</sup>)。

[4256] 方案 52

[4257]



[4258] I.  $p\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{O}(\text{CO})\text{Cl}$ , NMM, DCM, 0°C to rt; II. 化合物 9,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP, THF, 70°C; III. 1M LiOH, THF

[4259] 化合物 109

[4260] 化合物 109 商购自 Bachem 并且作为普遍接受的使用。

[4261] 化合物 110

[4262] 用 DCM (5mL) 稀释化合物 109 (4.1mmol) 并且用 N-甲基吗啉 (8.2mmol) 处理。在 0°C 下将该溶液缓慢加入到氯甲酸 4-硝基苯酯 (4.1mmol) 的 DCM (5mL) 溶液中。然后将该反应体系温至室温下过夜。在真空中除去挥发性物质并且将残余物溶于 EtOAc 和饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 。用 EtOAc (3X10mL) 萃取水层并且用盐水 (30mL) 洗涤合并的有机层,此后用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在真空中浓缩后,通过  $\text{SiO}_2$  柱色谱法纯化 (0-25% EtOAc/己烷) 而得到 0.75g (51%) 化合物 110,为非晶形白色固体 ( $m/z$  354.8 (M+H)<sup>+</sup>)。

[4263] 化合物 111

[4264] 用 THF (3.5mL) 稀释化合物 110 (1.1mmol)。用 THF (3mL) 稀释化合物 9 (1.4mmol), 用  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.8mmol) 处理并且转至反应溶液中。加入 DMAP (0.11mmol) 并且将该反应体系加热至 70°C 下保持 2h。在冷却至室温后,加入 EtOAc (10mL) 和饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 。用 EtOAc (3X10mL) 萃取水相并且用饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  和盐水 (各 15mL) 洗涤合并的有机相。在用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥后,在真空中除去挥发性物质并且通过  $\text{SiO}_2$  柱色谱法 (0-50% EA/己烷) 纯化而得到 0.346g (82%) 化合物 111 ( $m/z$  386.0 (M+H)<sup>+</sup>)。

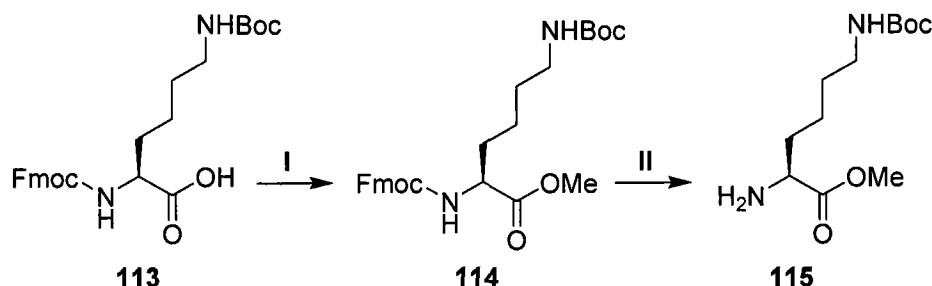
[4265] 化合物 112

[4266] 将化合物 111 (0.88mmol) 溶于 THF (4mL) 并且用新近制备的 1MLiOH (1.8mmol) 处理。将该反应混合物剧烈搅拌 1.5h 并且用 1MHC1 (2.5mmol) 淬灭。用 EtOAc (3X10mL) 萃取该反应混合物并且用盐水 (30mL) 洗涤合并的有机层且用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在真空中浓缩而得到 0.300g (92%) 化合物 112,为无色薄膜状物,将其不经进一步纯化使用 ( $m/z$  386.0 (M+H)<sup>+</sup>)。

$m/z 372.0 (M+H)^+$ 。

[4267] 方案 53

[4268]



[4269] I. TMSCHN<sub>2</sub>, THF/MeOH; II. 哌啶, DMF

[4270] 化合物 113

[4271] 化合物 113 商购自 Chem-Impex 并且不经进一步纯化使用。

[4272] 化合物 114

[4273] 用 THF (15mL) 稀释化合物 113 (3.2mmol)。缓慢加入 TMSCHN<sub>2</sub> (3.2mmol), 随后加入 MeOH (5mL)。该溶液快速变无色并且观察到浓重气体排出。在放置过夜后, 在真空中除去挥发性物质并且通过 SiO<sub>2</sub> 柱色谱法纯化残余物 (0-50% EtOAc/ 己烷) 而得到 0.805g (52%) 化合物 114 ( $m/z 505.2 (M+Na)^+$ )。

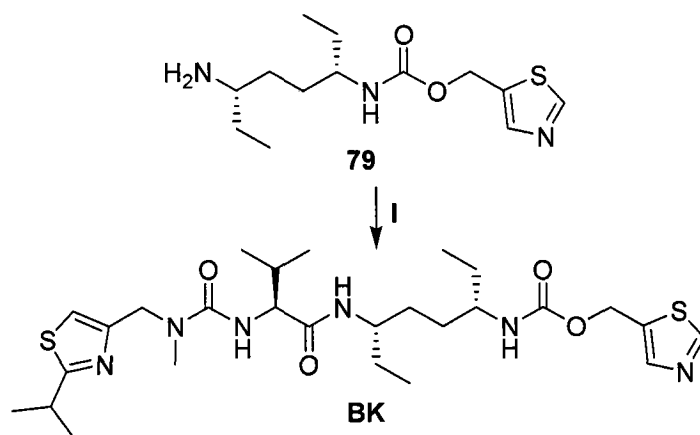
[4274] 化合物 115

[4275] 用 DMF (4mL) 稀释化合物 114 (1.7mmol) 并且加入哌啶 (1mL)。30min 后, 在真空中除去挥发性物质并且通过 SiO<sub>2</sub> 柱色谱法 (0-5% MeOH/DCM) 纯化残余物而得到 0.414 (94%) 化合物 115, 为非晶形白色固体 ( $m/z 261.0 (M+H)^+$ )。

[4276] 实施例 BK 的制备

[4277] 方案 54

[4278]



[4279] I. 化合物 29/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

[4280] 化合物 BK

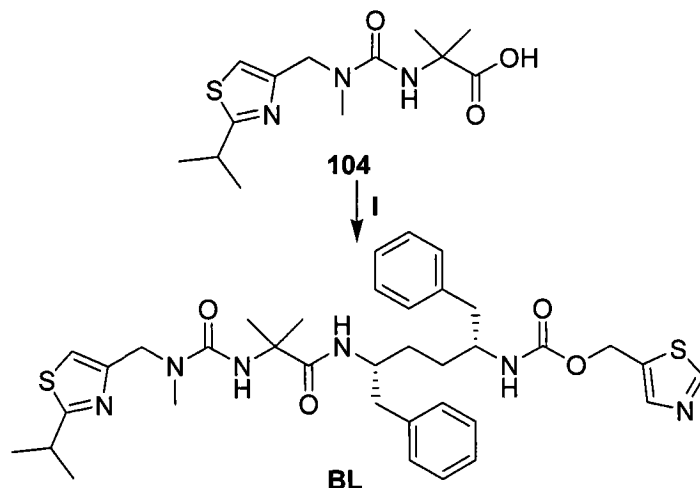
[4281] 在 THF (7mL) 中合并化合物 79 (0.70mmol) 和化合物 29 (0.91mmol)。在室温下连续加入 HOBt (0.91mmol), DIPEA (1.05mmol) 和 EDC (0.91mmol) 并且将该反应体系放置过夜。在真空中除去挥发性物质并且将残余物溶于 3/1 (CHCl<sub>3</sub>/IPA) 和饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (各 15mL)。用 3/1 (CHCl<sub>3</sub>/IPA) (3X10mL) 萃取水层并且用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 水和盐水 (各 15mL) 洗涤合并的有机

层。在用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥后,在真空中除去挥发性物质并且通过  $\text{SiO}_2$  柱色谱法纯化残余物 (0-10% MeOH/DCM) 而得到 8.5mg (2%) 化合物 BK  $m/z$  581.2 (M+H)<sup>+</sup>;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz): 8.91 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.15 (s, 1H); 6.52-6.0 (brm, 2H); 5.26 (s, 2H); 5.18 (br d, J = 8.1Hz, 1H); 4.55 (s, 2H); 4.06 (br s, 1H); 3.79 (br s, 1H); 3.48 (m, 2H); 3.09 (s, 3H, 次要旋转异构体); 3.01 (s, 3H, 主要旋转异构体); 2.34 (m, 1H); 1.60-1.30 (m, 8H); 1.42 (d, J = 6.9Hz, 6H); 0.98 (t, J = 7.2Hz, 6H); 0.86 (m, 6H)。

[4282] 实施例 BL 的制备

[4283] 方案 55

[4284]



[4285] I. 化合物 8 ;/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

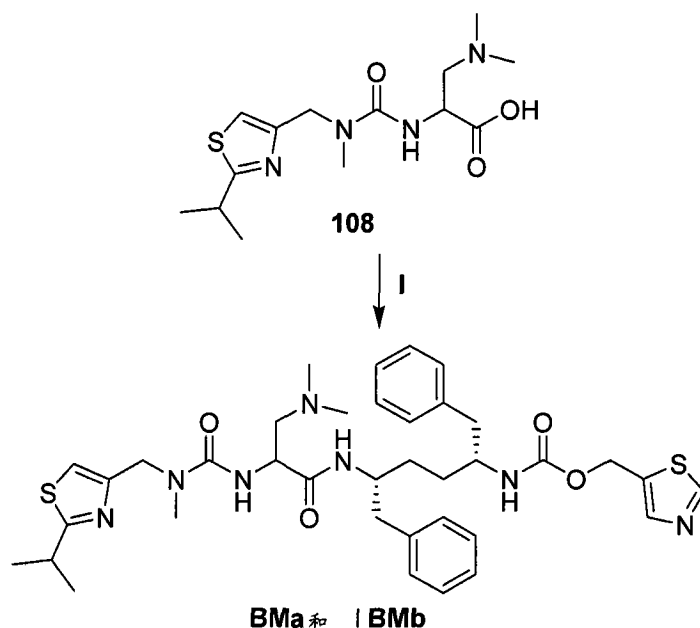
[4286] 实施例 BL

[4287] 按照与实施例 BK 类似的方式,使用化合物 104 (0.26mmol) 和化合物 8 (0.29mmol) 制备实施例 BL, 得到 0.087g (64%) 实施例 BL, 为非晶形白色固体,  $m/z$  691.3 (M+H)<sup>+</sup>;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz): 8.82 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.30-7.10 (m, 11H); 7.06 (s, 1H); 6.54 (d, J = 9.6Hz, 1H); 5.89 (d, J = 8.4Hz, 1H); 5.22 (s, 1H); 5.07 (m, 1H); 4.45 (ABd, J = 16.5Hz, 1H); 4.37 (AB d, J = 15.6Hz, 1H); 4.07 (m, 1H); 3.68 (m, 1H); 3.40 (m, 1H); 3.06 (s, 3H, 次要旋转异构体); 2.89 (s, 3H, 主要旋转异构体); 2.90-2.54 (m, 4H); 1.60-1.25 (m, 16H)。

[4288] 实施例 BMa 和 BMb 的制备

[4289] 方案 56

[4290]



[4291] I. 化合物 8 ；/EDC/HOBt/DIPEA/THF.

[4292] 实施例 BMa 和 BMb

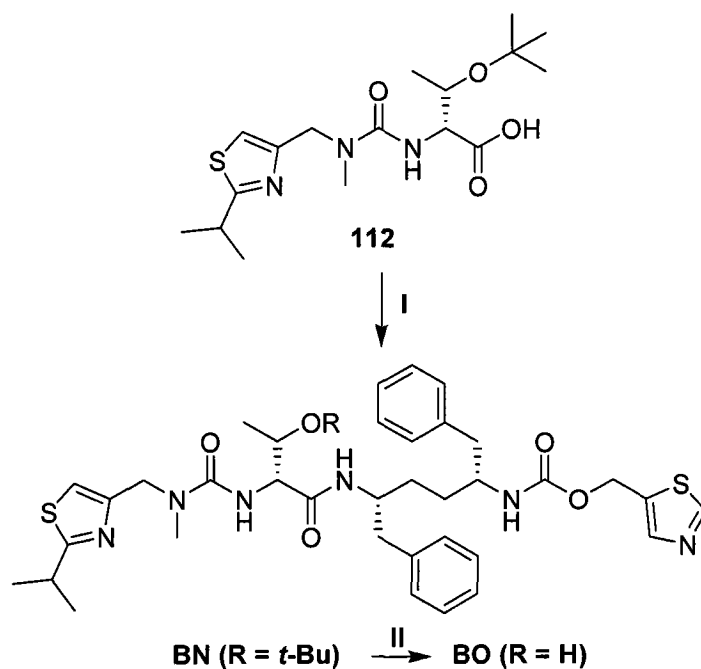
[4293] 按照与实施例 BK 类似的方式,使用外消旋化合物 108(0.36mmol) 和化合物 8(0.28mmol) 制备实施例 BMa 和 BMb。通过制备型 HPLC 分离对映体产物 (Chiralcel OD-H(250X4.6mm, 70 : 30 庚烷 /IPA, 30min) 而得到 0.008g(4%) 对映体 BMa(HPLC  $R_T$  = 11.71min) $m/z$ 720.3(M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) :8.73(s, 1H) ;7.78(s, 1H) ;7.41(br s, 1H) ;7.30-7.00(m, 11H) ;6.94(s, 1H) ;5.40(br s, 1H) ;5.18(br s, 2H) ;4.56(ABd, J = 15Hz, 1H) ;4.48(ABd, J = 16Hz, 1H) ;4.39(br s, 1H) ;4.05(br s, 1H) ;3.73(br s, 1H) ;3.25(s, 3H, 次要旋转异构体) ;3.23(m, 1H) ;2.98(s, 3H, 主要旋转异构体) ;2.82-2.30(m, 10H) ;1.60-1.20(m, 6H) ;1.32(d, J = 7Hz, 6H) ;和 0.010g(5%) 对映体 BMb(HPLC  $R_T$  = 15.41min)。(m/z720.3(M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) :8.78(s, 1H) ;7.83(s, 1H) ;7.38(brd, J = 8Hz, 1H) ;7.30-7.7.05(m, 11H) ;7.02(s, 1H) ;5.52(d, J = 9Hz, 1H) ;5.25(ABd, J = 13Hz, 1H) ;5.21(ABd, J = 13Hz, 1H) ;4.85-4.62(m, 2H) ;4.44(d, J = 16Hz, 1H) ;3.99(br s, 1H) ;3.78(br s, 1H) ;3.37(br s, 3H, 次要旋转异构体) ;3.26(m, 1H) ;3.07(s, 3H, 主要旋转异构体) ;2.77(s, 6H) ;2.86-2.60(m, 4H) ;1.6-1.3(m, 6H) ;1.35(d, J = 7Hz, 6H)。

[4294] 实施例 BN 和 BO 的制备

[4295] 方案 57

[4296]





[4297] I. 化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF ;II. TFA, 1M NaOH.

[4298] 实施例 BN

[4299] 按照与实施例 BK 类似的方式,使用化合物 112 (0.78mmol) 和化合物 8 (0.60mmol) 制备实施例 BN,得到 0.227g (50%) 化合物 BN,为无色薄膜状物。(m/z763.3(M+H)<sup>+</sup>)。

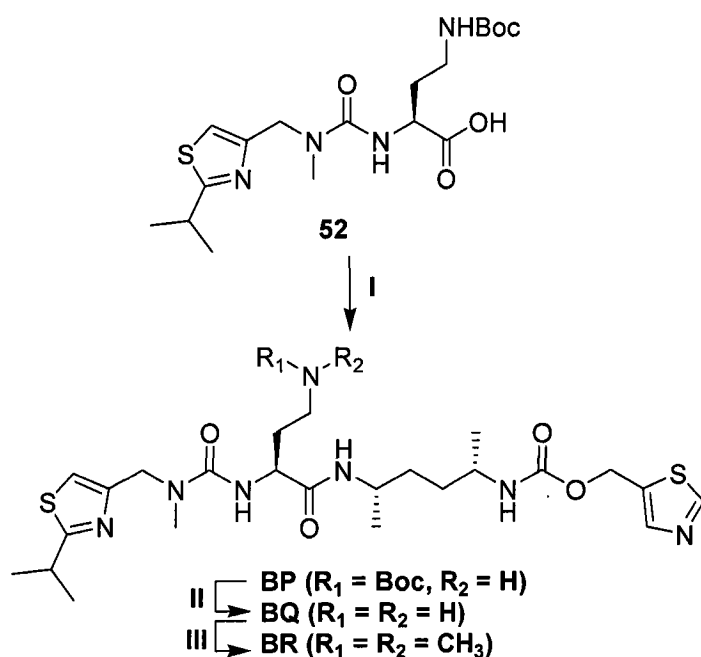
[4300] 实施例 BO

[4301] 按照与实施例 AM 类似的方式,使用实施例 BN (0.29mmol) 制备实施例 BO,得到 0.149g (72%) 实施例 BO,为非晶形白色固体。(m/z707.3(M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : 8.82(s, 1H) ;7.84(s, 1H) ;7.26-7.03(m, 11H) ;6.99(s, 1H) ;6.69(d, J = 9.6, 1H) ;6.42(br s, 1H) ;5.47(br d, J = 8.7Hz, 1H) ;5.27(ABd, J = 13Hz, 1H) ;5.22(ABd, J = 13Hz, 1H) ;4.55(ABd, J = 16Hz, 1H) ;4.43(ABd, J = 16Hz, 1H) ;4.18(m, 1H) ;4.00(m, 2H) ;3.72(br s, 1H) ;2.25(m, 1H) ;2.99(s, 3H) ;2.84-2.60(m, 3H) ;2.54-2.42(m, 1H) ;1.64-1.12(m, 4H) ;1.37(d, J = 7Hz, 6H) ;1.11(d, J = 6Hz, 3H)。

[4302] 实施例 BP-BR 的制备

[4303] 方案 58

[4304]



[4305] I. 化合物 78 ;/EDC/HOBt/DIPEA/THF ;II. 4MHC1/ 二噁烷 ;III. HCHO, NaHB(OAc)<sub>3</sub>, MeOH

#### [4306] 实施例 BP

[4307] 按照与实施例 BK 类似的方式,使用化合物 52 (0.22mmol) 和化合物 78 (0.20mmol) 制备实施例 BP,得到 0.091g (71%) 实施例 BP,为无色薄膜状物 ( $m/z$ 654.2 (M+H)<sup>+</sup>)。

#### [4308] 实施例 BQ

[4309] 用在二噁烷中的 4M/HCl (2mL) 处理实施例 BP (0.14mmol) 而在 5min 内得到白色沉淀。除去溶剂并且将固体溶于 MeOH。在真空中浓缩而得到 0.083g (99%) 实施例 BQ 的 HCl 盐,为无色薄膜状物 ( $m/z$ 554.1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz): 10.03 (s, 1H); 8.41 (s, 1H); 7.81 (s, 1H); 5.48 (s, 2H, 次要旋转异构体); 5.35 (s, 2H, 主要旋转异构体); 4.74 (s, 2H); 4.34 (br s, 1H); 3.90 (br s, 1H); 3.78-3.54 (m, 2H); 3.20-2.98 (m, 5H); 2.20 (br s, 1H); 2.07 (br s, 1H); 1.60-1.4 (m, 10H); 1.12 (m, 6H)。

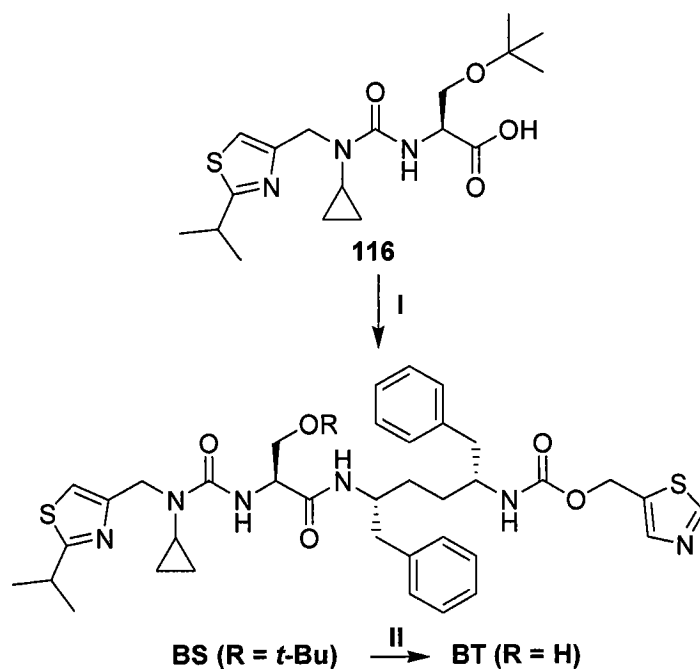
#### [4310] 实施例 BR

[4311] 将实施例 BQ (0.11mmol) 溶于 MeOH (1.5mL)。加入甲醛 (在 H<sub>2</sub>O 中 37%, 13.4mmol) 并且放置 10min。加入 NaHB(OAc)<sub>3</sub> (0.324mmol) 并且将该反应混合物在室温下放置过夜。再加入更多甲醛 (13.4mmol) 和 NaHB(OAc)<sub>3</sub> (0.324mmol) 并且在室温下再放置 6h。在真空中除去溶剂 并且通过制备型 HPLC 分离产物而得到 0.058g (77%) 实施例 BR 的 TFA 盐,为非晶形固体。 $m/z$ 582.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300MHz): 9.07 (s, 1H); 7.91 (s, 1H); 7.25 (s, 1H); 5.47 (s, 2H, 次要旋转异构体); 5.28 (s, 2H, 主要旋转异构体); 4.59 (ABd, J = 16Hz, 1H); 4.53 (ABd, J = 16Hz, 1H); 4.31 (dd, J = 9.2, 5Hz, 1H); 3.88 (m, 1H); 3.59 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.20 (m, 2H); 2.98 (s, 3H); 2.89 (br s, 6H); 2.23 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 1.44 (m, 4H); 1.37 (d, J = 7Hz, 6H); 1.10 (m, 6H)。

#### [4312] 实施例 BS 和 BT 的制备

#### [4313] 方案 59

#### [4314]



[4315] I. 化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF ;II. TFA, 1M NaOH.

[4316] 化合物 116

[4317] 按照与实施例 75 类似的方式,使用化合物 4(0.76mmol) 和化合物 47(0.64mmol) 制备化合物 116,得到 0.218g(90%) 化合物 116,为泡沫状白色固体 ( $m/z$ 384.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>)。

[4318] 实施例 BS

[4319] 按照与实施例 BK 类似的方式,使用化合物 116(0.28mmol) 和化合物 8(0.25mmol) 制备实施例 BS,得到 0.139g(72%) 实施例 BS,为无色薄膜状物 ( $m/z$ 775.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>)。

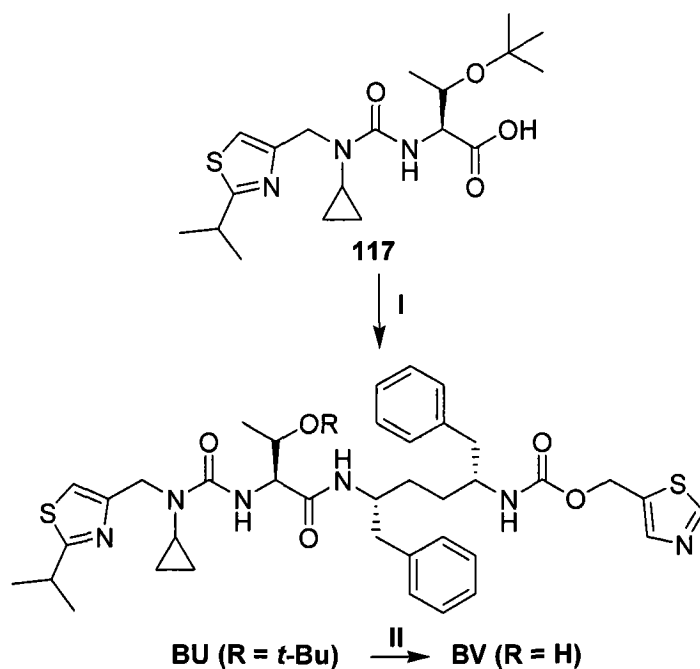
[4320] 实施例 BT

[4321] 按照与实施例 AM 类似的方式,使用实施例 BS(0.18mmol) 制备实施例 BT,得到 0.080g(62%) 实施例 BT,为非晶形白色固体。 $m/z$ 719.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 8.79(s, 1H); 7.82(s, 1H); 7.27-7.0(m, 10H); 6.98-6.82(m, 1H); 6.85(s, 1H); 6.44(br s, 1H); 5.30(s, 2H, 次要旋转异构体); 5.22(s, 2H, 主要旋转异构体); 5.04(br s, 1H); 4.62(ABd,  $J = 15\text{Hz}$ , 1H); 4.54(ABd,  $J = 15\text{Hz}$ , 1H); 4.27(br s, 1H); 4.11(br s, 1H); 3.97(brd,  $J = 10\text{Hz}$ , 1H); 3.82, br s, 1H; 3.57(br s, 1H); 3.40-3.10(m, 2H); 2.80-2.60(m, 4H); 2.55(m, 1H); 1.54(m, 2H); 1.46-1.30(m, 2H); 1.35(d,  $J = 7\text{Hz}$ , 6H); 0.94-0.72(m, 4H)。

[4322] 实施例 BU 和 BV 的制备

[4323] 方案 60

[4324]



[4325] I. 化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA/THF ;II. TFA, 1M NaOH.

[4326] 化合物 117

[4327] 按照与化合物 13d 类似的方式制备化合物 117, 但将化合物 4 (1.5mmol) 和化合物 10d 的 L- 对映体 (1.15mmol) 用于最终产生 0.328g (88%) 化合物 190, 为泡沫状白色固体 ( $m/z$  398.1 (M+H)<sup>+</sup>)。

[4328] 实施例 BU

[4329] 按照与实施例 AL 类似的方式, 使用化合物 117 (0.33mmol) 和化合物 8 (0.30mmol) 制备实施例 BU, 得到 0.196g (84%) 实施例 BU, 为非晶形白色固体 ( $m/z$  789.3 (M+H)<sup>+</sup>)。

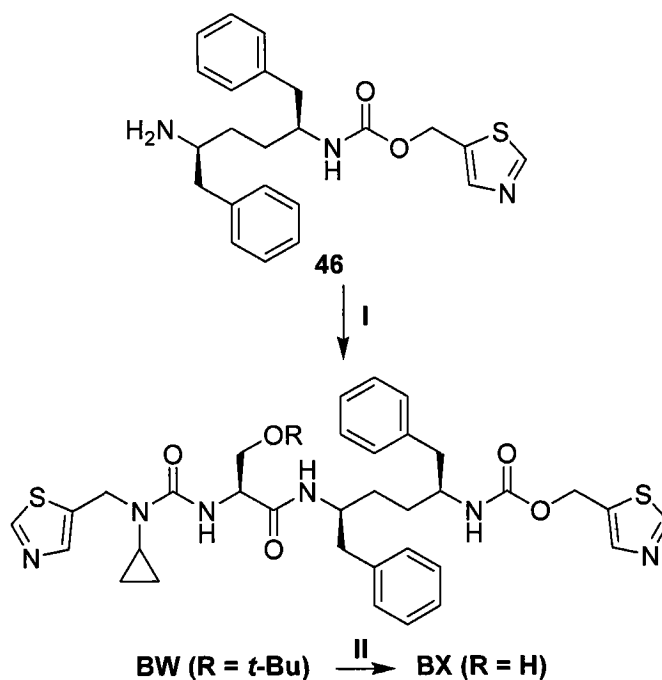
[4330] 实施例 BV

[4331] 按照与实施例 AM 类似的方式, 使用实施例 BU (0.29mmol) 制备实施例 BV, 得到 0.140g (77%) 实施例 BV, 为非晶形白色固体。  $m/z$  733.3 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : 8.80 (s, 1H) ; 7.84 (s, 1H) ; 7.27-7.10 (m, 10H) ; 6.70-6.10 (m, 1H) ; 6.86 (s, 1H) ; 6.20 (br d, J = 7Hz, 1H) ; 5.24 (s, 2H) ; 4.81 (brd, J = 7Hz, 1H) ; 4.82 (s, 2H) ; 4.34 (brd, J = 7Hz, 1H) ; 4.16 (br s, 1H) ; 4.07 (brd, J = 6Hz, 1H) ; 3.86 (br s, 1H) ; 3.38 (br s, 1H) ; 2.69 (m, 6H) ; 1.62-1.50 (m, 2H) ; 1.50-1.34 (m, 2H) ; 1.38 (m, 6H) ; 1.13 (d, J = 6Hz, 3H) ; 0.98-0.76 (m, 4H)。

[4332] 实施例 BW 和 BX 的制备

[4333] 方案 61

[4334]



[4335] I (化合物 75 ; /EDC/HOBt/DIPEA/THF ; II. TFA, 1MNaOH.

[4336] 实施例 BW

[4337] 按照与实施例 BK 类似的方式, 使用化合物 75 (0.27mmol) 和化合物 46 (0.24mmol) 制备实施例 BW, 得到 0.154g (86%) 实施例 BW, 为非晶形白色固体 ( $m/z$  733.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>).

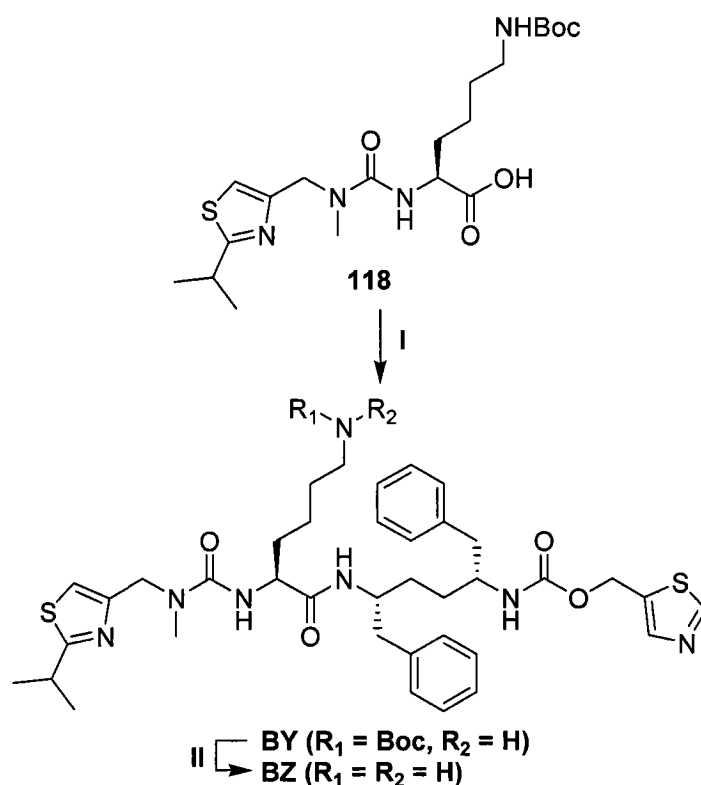
[4338] 实施例 BX

[4339] 按照与实施例 AM 类似的方式, 使用实施例 BW (0.21mmol) 制备实施例 BX, 得到 0.091g (98%) 实施例 BX 的 TFA 盐, 为非晶形白色固体。  $m/z$  677.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 8.83 (s, 1H); 8.77 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.27–7.00 (m, 10H); 6.62 (d, J = 9Hz, 1H); 6.44 (d, J = 6Hz, 1H); 5.35 (d, J = 10Hz, 1H); 5.24 (s, 2H); 4.69 (ABd, J = 15Hz, 1H); 4.62 (ABd, J = 16Hz, 1H); 4.14 (brm, 2H); 3.96–3.78 (m, 2H); 3.51 (dd, J = 11, 4.5Hz, 1H); 3.38 (brs, 1H); 2.82–2.58 (m, 4H); 2.41 (m, 1H); 1.70–1.24 (m, 4H); 1.20–0.88 (m, 2H); 0.88–0.54 (m, 2H)。

[4340] 实施例 BY 和 BZ 的制备

[4341] 方案 62

[4342]



[4343] I. (化合物 8) /EDC/HOBt/DIPEA/THF ; II. 4M HCl/ 二噁烷,

[4344] 化合物 118

[4345] 按照与化合物 104 类似的方式制备化合物 118, 但使用化合物 115 (0.40mmol) 而不是化合物 102, 使其与化合物 9 (0.48mmol) 反应而最终生成 0.075g (89%) 化合物 118, 为泡沫状白色固体 ( $m/z$  443.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>)。

[4346] 实施例 BY

[4347] 按照与实施例 BM 类似的方式, 使用化合物 118 (0.17mmol) 和化合物 8 (0.15mmol) 制备实施例 BY, 得到 0.079g (62%) 实施例 BY, 为非晶形白色固体 ( $m/z$  834.3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>)。

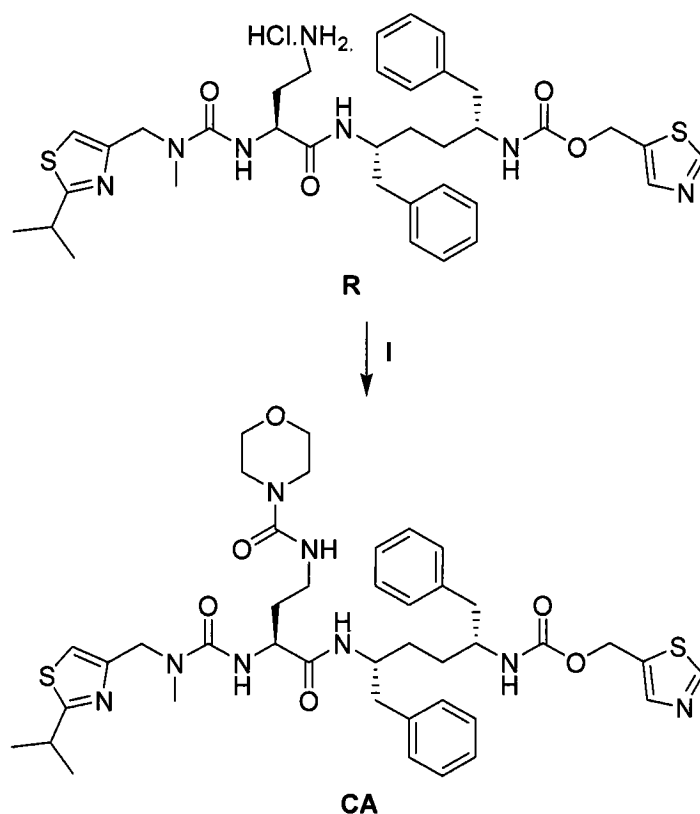
[4348] 实施例 BZ

[4349] 按照与实施例 BQ 类似的方式, 使用实施例 BY (0.095mmol) 制备实施例 BZ, 得到 0.082g (99%) 实施例 BZ 的 HCl 盐, 为非晶形白色固体  $m/z$  734.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): 8.08 (s, 1H); 7.86 (brm, 3H); 7.58 (d, J = 9Hz, 1H); 7.25-7.00 (m, 11H); 6.32 (brs, 1H); 5.16 (s, 2H); 4.99 (brm, 4H); 4.48 (ABd, J = 15Hz, 1H); 4.43 (ABd, J = 15Hz, 1H); 4.02 (m, 1H); 3.89 (m, 1H); 3.63 (m, 1H); 3.22 (hep, J = 7Hz, 1H); 2.87 (s, 3H); 2.76-2.56 (m, 4H); 1.58-1.15 (m, 10H); 1.29 (d, J = 7Hz, 6H)。

[4350] 实施例 CA 的制备

[4351] 方案 63

[4352]



[4353] I. 4-吗啉甲酰氯, DIPEA, DCM.

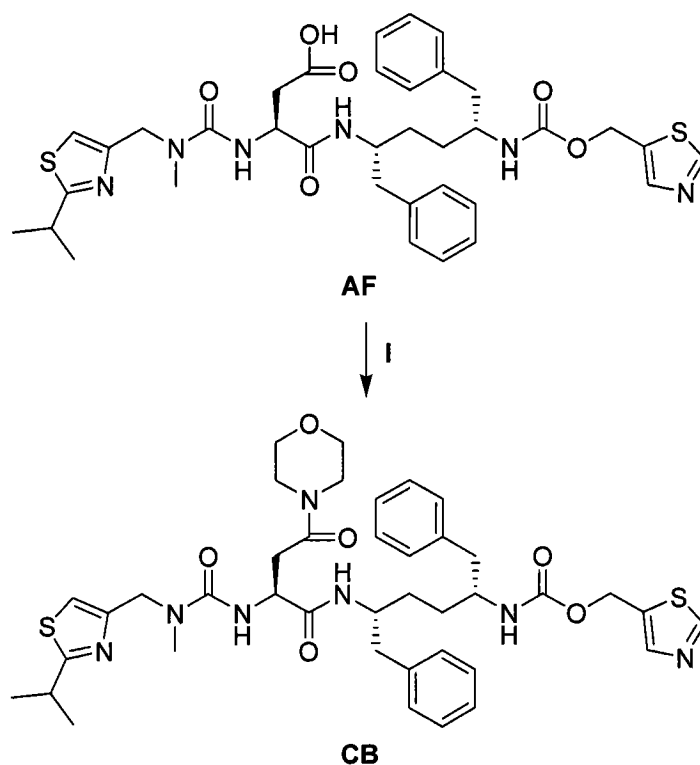
[4354] 实施例 CA

[4355] 用 DCM(1mL) 稀释实施例 R(0.11mmol) 并且用 4-吗啉甲酰氯 (0.13mmol) 和 DIPEA(0.16mmol) 处理。2h 后, 在真空中除去挥发性物质并且通过 SiO<sub>2</sub> 柱色谱法纯化残余物 (0-20 % MeOH/DCM) 而得到 0.068g(76 %) 实施例 CA, 为非晶形白色固体 m/z 819.1 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 8.82(s, 1H); 7.85(s, 1H); 7.27-7.07(m, 12H); 6.94(s, 1H); 6.26(brs, 1H); 5.73(d, J = 8Hz, 1H); 5.28(ABd, J = 13Hz, 1H); 5.22(ABd, J = 13Hz, 1H); 4.50(ABd, J = 16Hz, 1H); 4.44(ABd, J = 16Hz, 1H); 4.17(m, 1H); 3.98(b r s, 1H); 3.76(brs, 1H); 3.68(brs, 1H); 3.60(m, 4H); 3.40(m, 2H); 3.32(m, 4H); 2.97(s, 3H); 2.87(dd, J = 13, 5Hz, 2H); 2.73, (m, 2H); 2.57(m, 2H); 1.79(m, 2H); 1.60-1.20(m, 6H); 1.37(d, J = 7Hz, 6H)。

[4356] 化合物 CB 的制备

[4357] 方案 64

[4358]



[4359] I. 吗啉, EDC, HOBT, THF.

[4360] 实施例 CB

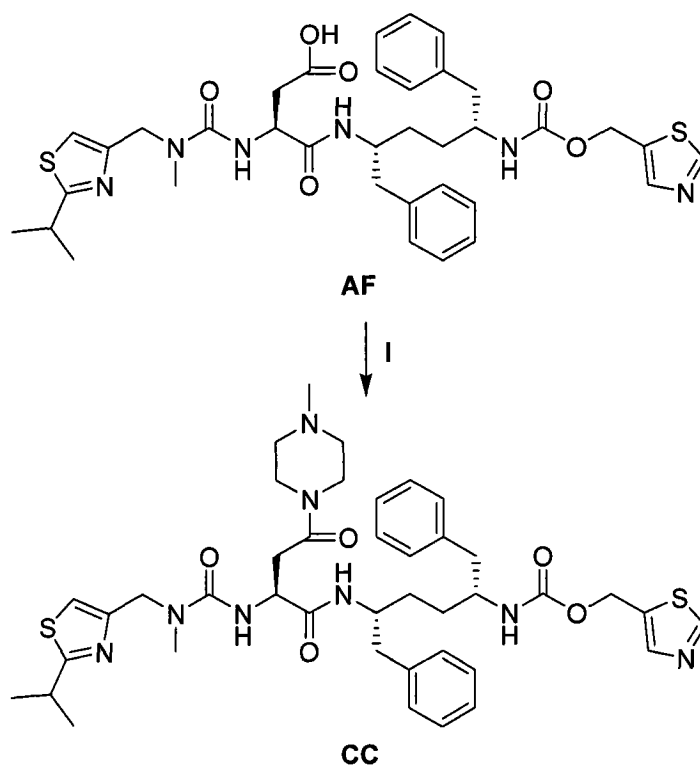
[4361] 用 THF (1mL) 稀释实施例 AF (0.15mmol) 并且用吗啉 (0.61mmol), HOBT (0.18mmol) 且最终用 EDC (0.18mmol) 处理。将该反应混合物放置过夜。然后用 EtOAc 和饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  稀释该反应混合物。用 EtOAc 萃取水层并且用盐水洗涤合并的有机层, 用无水  $\text{MgSO}_4$  干燥并且在真空中浓缩。通过制备型 HPLC 纯化所得残余物而得到 0.024g (20%) 实施例 CB, 为非晶形白色固体。/z790.4 (M+H)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 8.81 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.27-7.10 (m, 10H); 6.96 (s, 1H); 6.78 (d, J = 8Hz, 1H); 6.67 (s, 1H); 5.36 (d, J = 9Hz, 1H); 5.27 (ABd, J = 13Hz, 1H); 5.20 (ABd, J = 13Hz, 1H); 4.59 (s, 1H); 4.51 (s, 2H); 4.02 (m, 1H); 3.80-3.30 (m, 10H); 2.98 (s, 3H); 2.90-2.45 (m, 6H); 1.52 (m, 2H); 1.39 (d, J = 7Hz, 6H); 1.32 (m, 2H)。

[4362] 化合物 CC 的制备

[4363] 方案 65

[4364]





[4365] I. N- 甲基哌嗪, EDC, HOBT, DIPEA, THF.

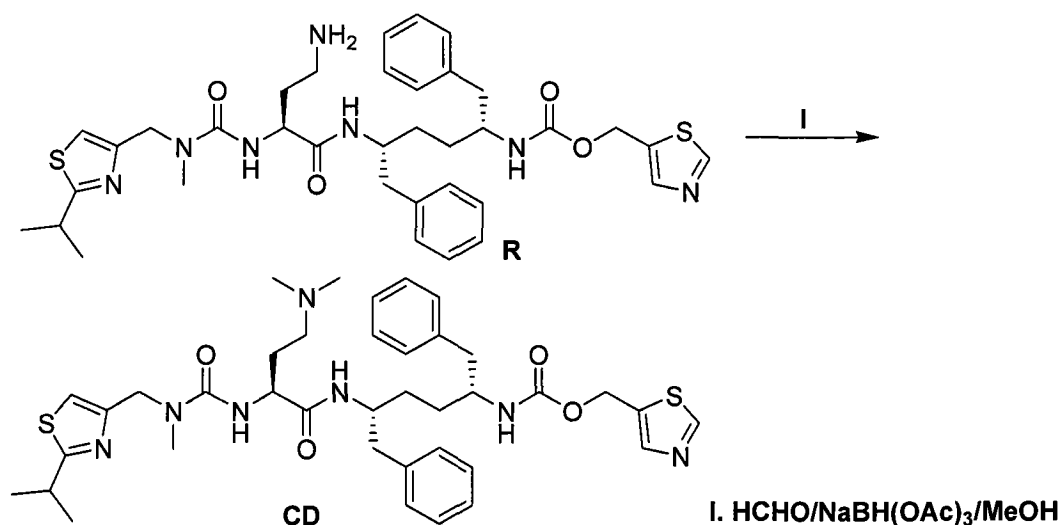
[4366] 实施例 CC

[4367] 按照与实施例 CB 类似的方式制备实施例 CC, 但使用 N- 甲基哌嗪 (0.16mmol) 与化合物 AF (0.10mmol) 反应而不是吗啉并且加入 DIPEA (0.19mmol) 产生 0.009g (11%) 实施例 CC, 为非晶形白色固体  $m/z$  803.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : 8.80 (s, 1H) ; 7.84 (s, 1H) ; 7.27-7.10 (m, 11H) ; 6.91 (s, 1H) ; 6.78 (m, 2H) ; 5.27 (ABd, J = 13Hz, 1H) ; 5.21 (ABd, J = 13Hz, 1H) ; 4.59 (m, 1H) ; 4.49 (ABd, J = 16Hz, 1H) ; 4.44 (ABd, J = 16Hz, 1H) ; 4.01 (m, 1H) ; 3.90-3.40 (m, 4H) ; 3.27 (hep, J = 7Hz, 1H) ; 3.10-2.90 (m, 1H) ; 2.97 (s, 3H) ; 2.90-2.30 (m, 11H) ; 1.60-1.25 (m, 6H) ; 1.37 (d, J = 7Hz, 6H) 。

[4368] 实施例 CD 的制备

[4369] 方案 66

[4370]



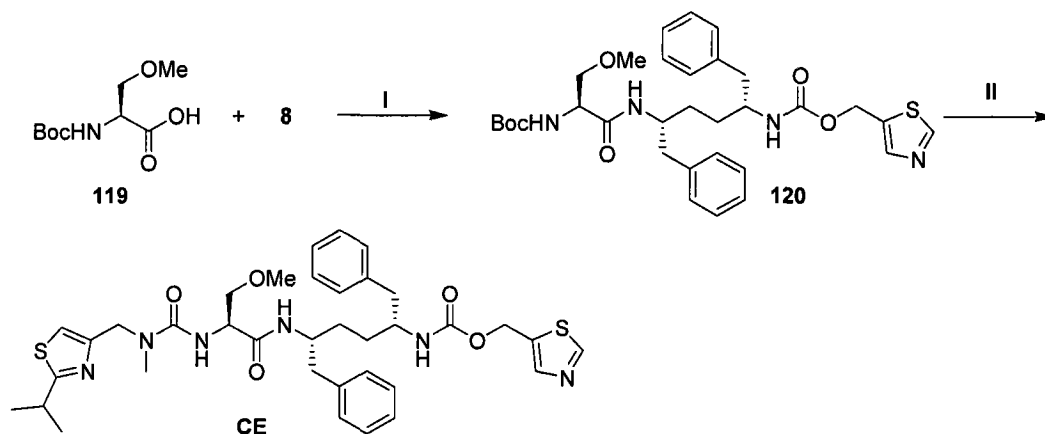
## [4371] 实施例 CD

[4372] 向实施例 R (30.5mg, 0.043mmol) 在甲醇 (1.5mL) 中的溶液中加入甲醛 (1mL, 在 H<sub>2</sub>O 中 37%)。在搅拌 10 分钟后, 加入 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (49mg, 0.23mmol) 并且将所得混合物搅拌 10h。使用 LC/MS 监测反应。当 LC/MS 显示不存在原料实施例 R, 将该反应混合物蒸发至干并且通过棉絮塞过滤。然后通过 CombiFlash 纯化粗产物 (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 而得到 29.7mg 实施例 CD。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500MHz): 8.78 (s, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.12-7.22 (m, 10H); 6.85 (s, 1H); 5.83 (d, 1H, J = 8.5Hz); 5.23 (d<sub>AB</sub>, 2H, J = 13.1Hz); 4.49 (d<sub>AB</sub>, 2H, J = 16.5Hz); 4.29 (m, 1H); 4.15 (m, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.30 (m, 1H); 2.93 (s, 3H); 2.87 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 5.5Hz, J<sub>2</sub> = 13.5Hz); 2.72 (m, 2H); 2.66 (dd, J<sub>1</sub> = 7.3Hz, J<sub>2</sub> = 13.3Hz); 2.47 (brs, 1H); 2.36 (brs, 1H); 2.23 (s, 6H); 1.91 (m, 2H); 1.56 (m, 2H); 1.40 (m, 2H); 1.40 (d, 6H, J = 6.8Hz)。m/z 734 (M+H)<sup>+</sup>; 756 (M+Na)<sup>+</sup>;

## [4373] 实施例 CE 的制备

## [4374] 方案 67

[4375]



[4376] I. EDC, HOBT, iPr<sub>2</sub>NEt, THF II. a. HCl; / 二噁烷, CDI, iPr<sub>2</sub>NEt, 化合物 9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

## [4377] 化合物 119

[4378] 化合物 119 商购自 Aldrich 并且作为普遍可接受的使用。

## [4379] 化合物 120

[4380] 将化合物 119 (200mg, 0.91mmol), 化合物 8 (373.7mg, 0.91mmol), EDC (212mg, 1.37mmol), HOBT (160.3mg, 1.19mmol) 和 iPr<sub>2</sub>NEt (794.7 μL, 4.56mmol) 在 THF 中的混合物在室温下搅拌 10h。然后将该混合物蒸发至小体积并且通过 CombiFlash 纯化 (用 1-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 洗脱)。收集含靶化合物的级分并且通过 CombiFlash 再纯化 (40-100% EtOAc/己烷) 而得到 449mg 化合物 120, 为油状物。(m/z 611.0 (M+H)<sup>+</sup>)。

## [4381] 实施例 CE

[4382] 用 HCl/二噁烷 (3mL) 处理化合物 120 (449mg, 0.74mmol)。将所得混合物蒸发至干并且冻干至得到 373.6mg 白色固体。

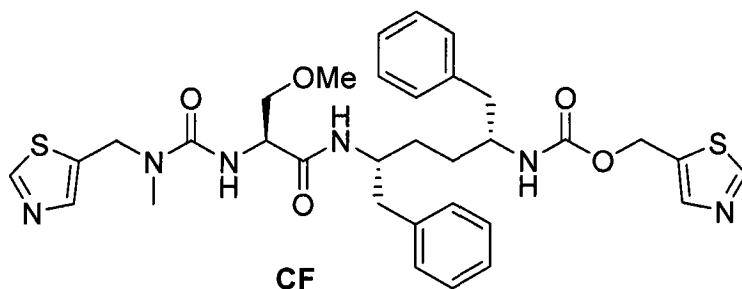
[4383] 向上述白色化合物 (52.5mg, 0.096mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 中的溶液中加入化合物 9 (19.8mg, 0.096mmol), CDI (15.6mg, 0.096mmol), 随后加入 iPr<sub>2</sub>NEt (33.4 μL, 0.192mmol)。将该混合物搅拌 20h, 此后将其蒸发至干。向该混合物中加入 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 然后通过棉絮塞过滤。将滤液蒸发至干并且用 CombiFlash 纯化。收集含实施例 CE 的级分并且使用 TLC 再纯化而

得到 15.1mg 实施例 CE。 $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :8.79(s, 1H) ;7.82(s, 1H) ;7.09-7.27(m, 10H) ;6.94(s, 1H) ;6.25(d, 2H,  $J = 8.7\text{Hz}$ ) ;5.23(s, 2H) ;5.17(brs, 1H) ;4.43( $d_{\text{AB}}$ , 2H,  $J = 16.5\text{Hz}$ ) ; 4.29(m, 1H) ;4.13(m, 1H) , 3.76(m, 2H) ;3.48(m, 1H) ;3.29(s, 3H) ;3.25(m, 1H) , 2.94(s, 3H) , 2.65-2.82(m, 4H) , 1.75(m, 2H) , 1.54(m, 2H) , 1.39(d, 5H,  $J = 6.9\text{Hz}$ ) 。  $m/z$  707 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ;729 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ 。

[4384] 实施例 CF 的制备

[4385] 方案 68

[4386]



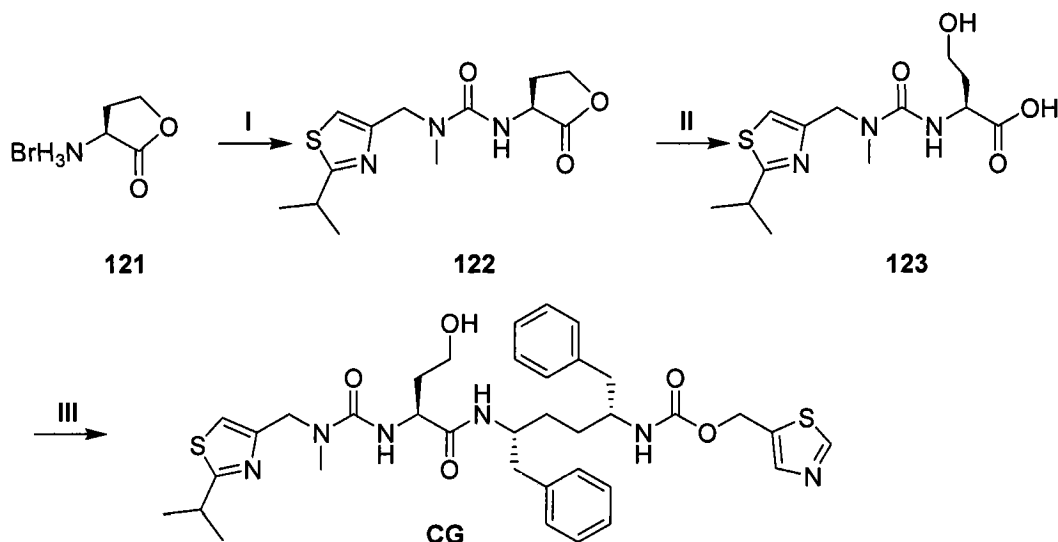
[4387] 实施例 CF

[4388] 使用与实施例 CE 相同的方法制备实施例 CF, 但使用化合物 68 替代化合物 9。 $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :8.79(s, 1H) ;8.74(s, 1H) , 7.81(s, 1H) , 7.73(s, 1H) ;7.12-7.27(m, 10H) ;6.15(d, 1H,  $J = 8.7\text{Hz}$ ) , 5.39(d, 1H,  $J = 6.8\text{Hz}$ ) ;5.21(s, 2H) , 5.06(d,  $J = 9.1\text{Hz}$ , 1H) ;4.64( $d_{\text{AB}}$ , 2H,  $J = 15.5\text{Hz}$ ) ;4.28(m, 1H) ;4.134(m, 1H) , 3.79(m, 1H) , 3.70(m, 1H) ;3.34(m, 1H) ;3.28(s, 3H) ;2.87(s, 3H) ;2.72(m, 4H) ;1.57(m, 2H) ;1.50(m, 2H) 。 ( $m/z$  665.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  ;687.3 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ 。

[4389] 化合物 CG 的制备

[4390] 方案 69

[4391]



[4392] I. a. CDI, DIPEA, MeCN; b. 化合物 9, MeCN. II. 1M LiOH, THF. III. EDCI, HOBT, iPr<sub>2</sub>NEt, 化合物 8

[4393] 化合物 121

[4394] 化合物 121 商购自 Aldrich 并且作为普遍接受的使用。

**[4395] 化合物 122**

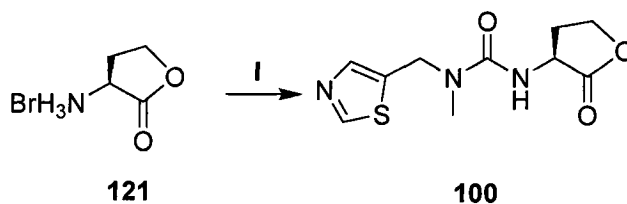
[4396] 向化合物 121 (2.05g, 11.3mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40mL) 中的混悬液中加入  $\text{iPr}_2\text{NEt}$  (5.87mL, 33.9mmol), 随后加入 CDI (1.86g, 11.3mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 6h, 然后加入化合物 9 (2.33g, 11.3mmol)。将所得混合物再搅拌 10h, 此后将其蒸发至干。将该混合物再溶于  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  并且通过过滤除去固体。将滤液蒸发至干并且通过 CombiFlash 纯化 (用 20-80% EtOAc/ 己烷洗脱) 而得到 3.2g 化合物 207, 为淡黄色油状物。m/z 298.0 (M+H)<sup>+</sup>。

**[4397] 化合物 123**

[4398] 向化合物 122 (3.2g, 10.8mmol) 在 THF (100mL) 中的溶液中加入新近制备的 1M LiOH (10.8mmol)。将两相反应体系在室温下剧烈搅拌 16h, 此后用 1M HCl 淬灭。将该混合物的 pH 调整至 2.5-3 且然后蒸发至小体积。使该混合物分配在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  与盐水 (50mL) 之间, 分离水层并且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取两次。用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥合并的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  层并且浓缩而得到 3.37g 化合物 123, 为淡黄色油状物, 将其不经进一步纯化使用。m/z 316.0 (M+H)<sup>+</sup>, 338 (M+Na)<sup>+</sup>;

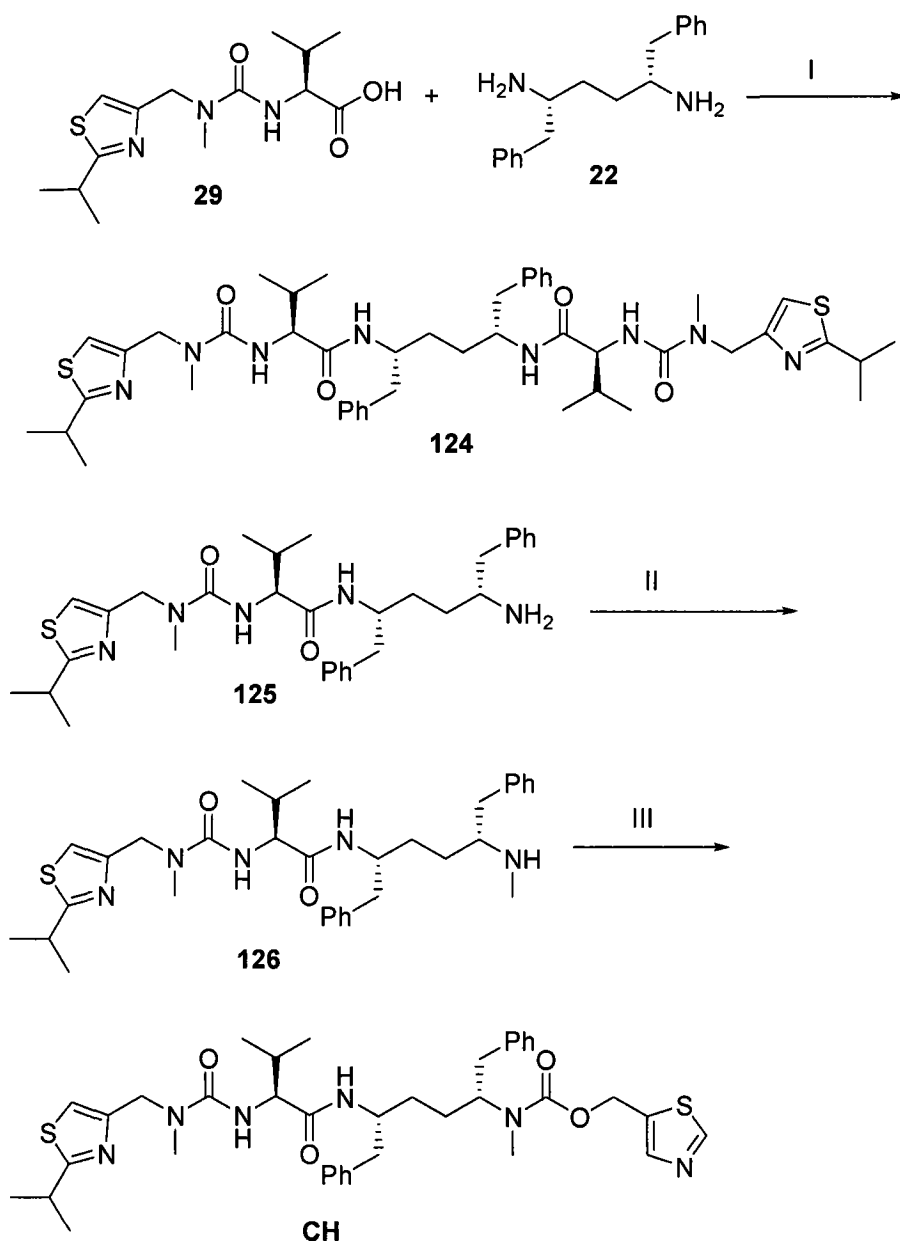
**[4399] 实施例 CG**

[4400] 按照实施例 C 相同的操作制备实施例 CG, 但使用化合物 123 而不是化合物 7。<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500MHz): 8.80 (s, 1H); 7.83 (s, 1H), 7.11-7.26 (m, 10H), 6.96 (s, 1H); 7.12-7.27 (m, 10H); 6.52 (brs, 1H), 6.40 (brs, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.20 (m, 1H), 4.44 (d<sub>AB</sub>, 2H, J = 15.5Hz), 4.39 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.28 (sep, 1H, J = 7.0Hz); 2.94 (s, 3H), 2.79 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 6.1Hz, J<sub>2</sub> = 13.4Hz); 2.71 (m, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.38 (d, 6H, J = 7.0Hz) 1.37 (m, 1H)。(:)<sup>+</sup>; m/z 707.3 (M+H)<sup>+</sup>, 729.2 (M+Na)<sup>+</sup>。

**[4401] 化合物 100 的制备****[4402] 方案 70****[4403]****[4404]** I. a. CDI, DIPEA, MeCN;

[4405] 使用用于制备化合物 122 相同的方法制备化合物 100, 但使用化合物 9 替代化合物 68。

**[4406] 实施例 CH 的制备****[4407] 方案 71****[4408]**



[4409] I. EDCI/HOBt/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ /THF ;II.  $\text{HCHO}/\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{HOAc}/\text{CH}_3\text{CN}$  ;III. 化合物 16<sub>1</sub>/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}/\text{CH}_3\text{CN}$

[4410] 化合物 124 和 125

[4411] 向化合物 29 (135mg, 0.43mmol) 和化合物 22 (116mg, 0.43mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液中加入 HOBt (70mg, 0.52mmol), EDC (94  $\mu\text{L}$ , 0.52mmol) 和二异丙基乙胺 (150  $\mu\text{L}$ , 0.83mmol)。将该混合物搅拌 12 小时并且浓缩。通过反相 HPLC 纯化而得到化合物 124 (70mg) 和化合物 125 (120mg)。化合物 124:  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  7.2-7.1 (10H, m), 7.0 (2H, s), 6.45 (2H, m), 6.15 (2H, m), 4.45 (4H, s), 4.1 (2H, m), 3.96 (2H, m), 3.3 (2H, m), 2.98 (6H, s), 2.7 (4H, m), 2.1 (2H, m), 1.6-1.3 (16H, m), 0.90 (12H, m)。m/z 859.3 (M+H)<sup>+</sup>; 化合物 125 :m/z 564.3 (M+H)<sup>+</sup>

[4412] 化合物 126

[4413] 向化合物 125 (120mg, 0.21mmol) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1mL) 中的溶液中加入 37% 甲醛溶液 (17  $\mu\text{L}$ , 0.23mmol), 随后加入 HOAc (24  $\mu\text{L}$ , 0.42mmol)。将该混合物搅拌 2 小时并且加入

NaBH(OAc)<sub>3</sub> (140mg, 0.63mmol)。将该混合物再搅拌 2 小时并且用 EtOAc 稀释。用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液, 水和盐水洗涤有机相并且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。浓缩而得到化合物 126, 将其不经进一步纯化使用。m/z 578.3 (M+H)<sup>+</sup>

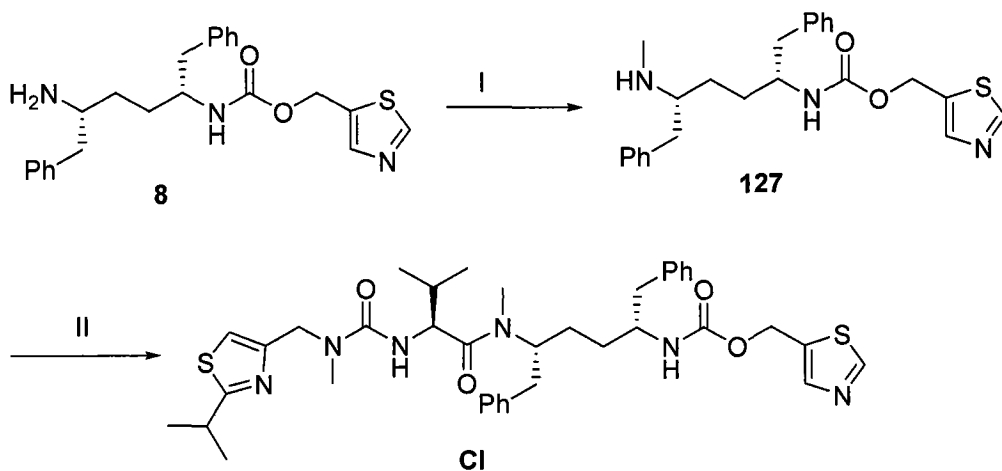
## [4414] 实施例 CH

[4415] 按照用于制备实施例 L 的操作制备实施例 CH(26mg),但使用化合物 126 而不是化合物 22。<sup>1</sup>H-NMR(CDC13)  $\delta$  8.91 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.2-7.0 (11H, m), 6.4 (1H, m), 6.2 (1H, m), 5.23-5.05 (2H, m), 4.44 (2H, s), 4.44 (1H, m), 4.2 (1H, m), 3.95 (1H, m), 3.32 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.8-2.5 (7H, m), 2.15 (1H, m), 1.7-1.2 (10H, m), 0.88 (6H, m)。m/z 719.3 (M+H)<sup>+</sup>

### [4416] 实施例 CI 的制备

[4417] 方案 72

[4418]



[4419] I.  $\text{HCHO}/\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{HOAc}/\text{CH}_3\text{CN}$ ; II. 化合物 29, /EDCI/HOBt/ $\text{iPr}_2\text{NEt}/\text{THF}$

## [4420] 化合物 127

[4421] 按照用于制备化合物 126 的操作制备化合物 127 (110mg), 但使用化合物 8 而不是化合物 125。m/z 424.4 (M+H)<sup>+</sup>

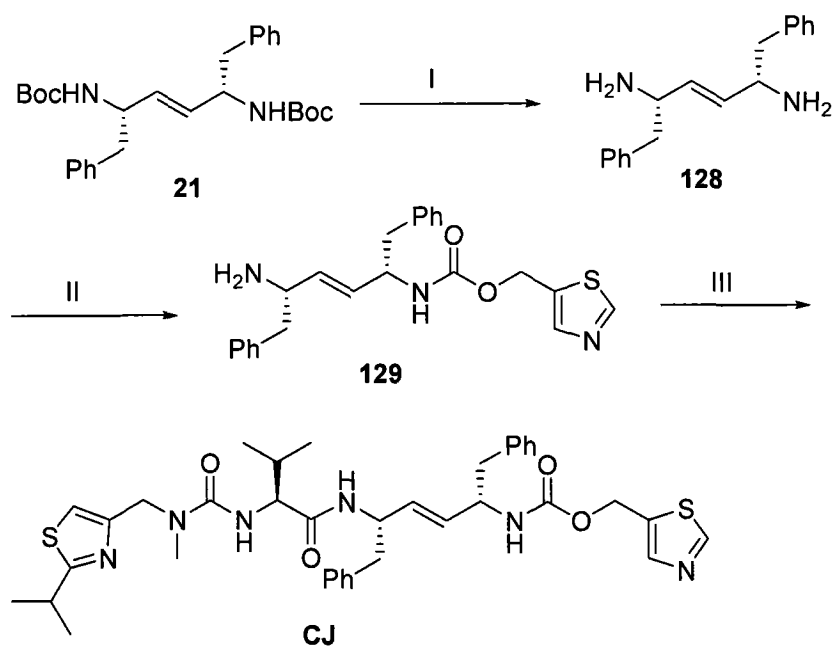
## [4422] 实施例 CI

[4423] 按照用于制备实施例 C 的操作制备实施例 CI (7mg), 但使用化合物 127 和 29 而不是化合物 8 和 7。<sup>1</sup>H-NMR(CDC13) δ 9.0(1H, s), 8.92(1H, s), 7.4-7.0(11H, m), 5.25(2H, m), 4.6-4.0(5H, m), 3.4(1H, m), 3.1-2.6(10H, m), 1.9(1H, m), 1.8(10H, m), 0.9(6H, m) ;m/z 719.2 (M+H)<sup>+</sup>

[4424] 化合物 C.I 的制备

[4425] 方案 73

[4426]



[4427] I. a. TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; II. 化合物 16 ; /iPr<sub>2</sub>NEt/CH<sub>3</sub>CN; III. 化合物 29 ; /EDCI/HOBt/iPr<sub>2</sub>NEt/THF

[4428] 化合物 128

[4429] 向化合物 21 (100mg) 在二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中加入 TFA (1mL)。将该混合物搅拌 3 小时并且蒸发过量的试剂。用 EtOAc 稀释油状物且然后用饱和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液 (2x), 水 (2x) 和盐水洗涤并且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。浓缩而得到化合物 128 (46mg)。m/z 267.1 (M+H)<sup>+</sup>

[4430] 化合物 129

[4431] 按照化合物 8 的操作制备化合物 129 (44mg), 但使用化合物 128 而不是化合物 22。m/z 408.10 (M+H)<sup>+</sup>

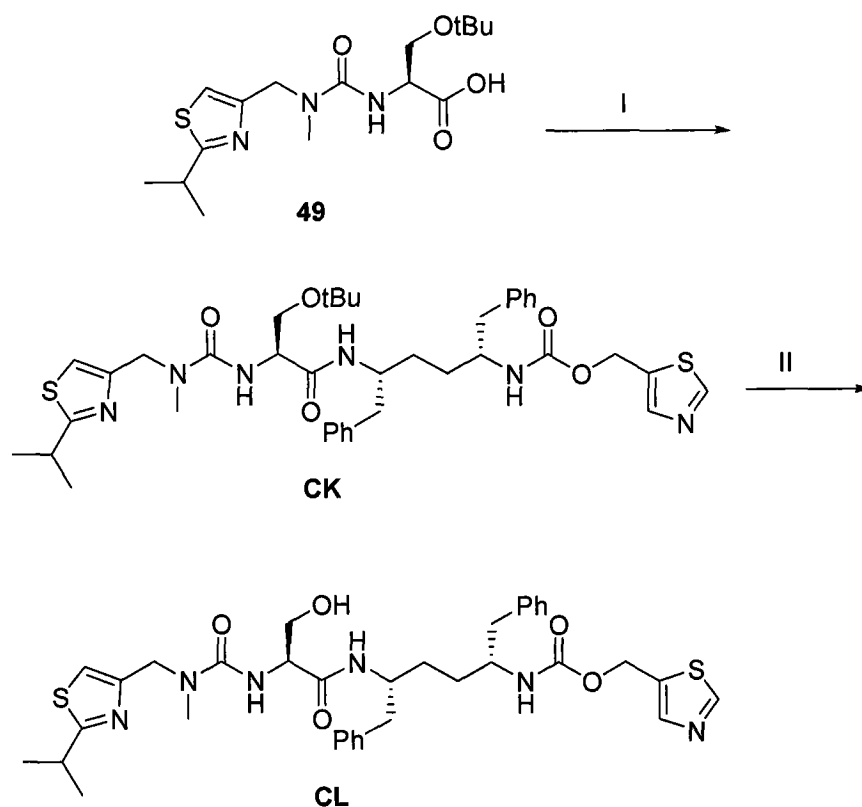
[4432] 实施例 CJ

[4433] 按照实施例 C 的操作制备实施例 CJ (55mg), 但使用化合物 129 和 29 而不是化合物 8 和 7。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.2-7.0 (11H, m), 6.4 (1H, m), 6.12 (1H, m), 5.44 (2H, m), 5.26 (2H, s), 4.85 (1H, m), 4.70 (1H, m), 4.4 (3H, m), 4.06 (1H, m), 3.25 (1H, m), 2.98 (3H, s), 2.78 (4H, m), 2.21 (1H, m), 1.38 (6H, m), 0.88 (6H, m); m/z 703.2 (M+H)<sup>+</sup>

[4434] 化合物 CK 和 CL 的制备

[4435] 方案 74

[4436]



[4437] I. 化合物 8 ; /EDC/HOBt ; II. a. TFA ; b. NaOH/THF

[4438] 实施例 CK

[4439] 按照用于制备实施例 C 的操作制备实施例 CK (88mg), 但使用化合物 49 而不是化合物 7。m/z 749. 2 (M+H)<sup>+</sup>

[4440] 实施例 CL

[4441] 将实施例 CK (85mg) 和 TFA (5mL) 的混合物搅拌 3 小时。蒸发过量的 TFA 并且在高度真空中干燥该混合物。将该混合物溶于 THF (5mL) 并且加入 1.0N 氢氧化钠, 直到 pH 为 11。将该溶液搅拌 10 分钟并且用 EtOAc 萃取。用水, 盐水洗涤有机相并且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。

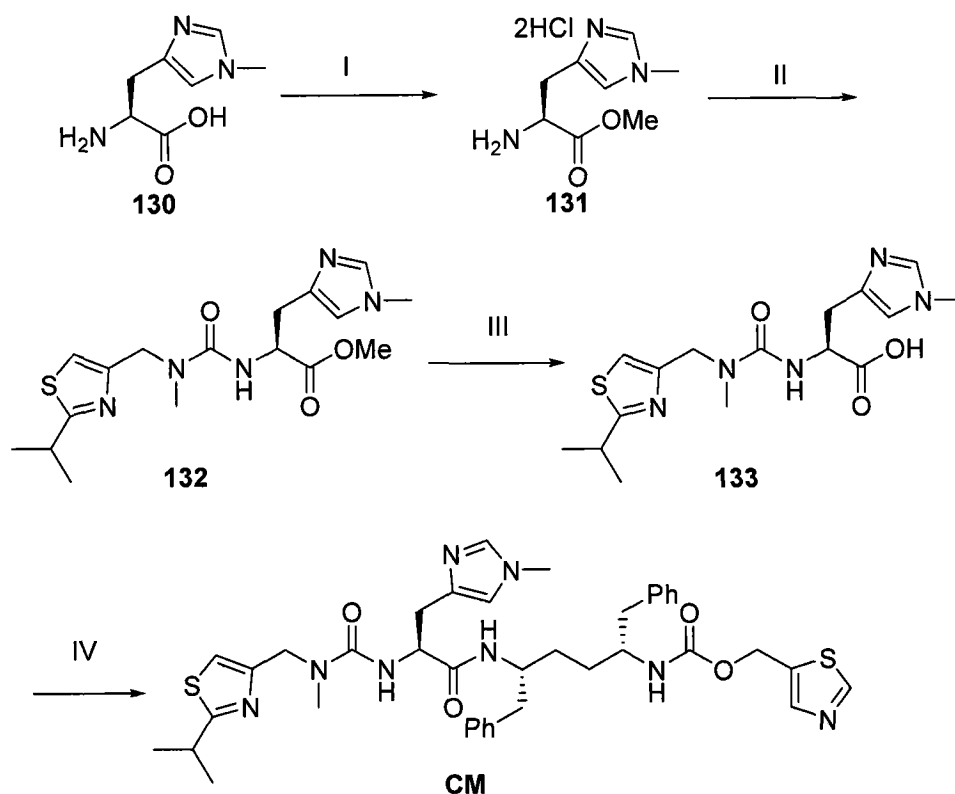
[4442] 浓缩并且通过快速柱色谱法纯化 (EtOAc) 而得到实施例 CL (66mg)。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.30-6.96 (11H, m), 5.22 (2H, s), 4.90 (1H, m), 4.45 (1H, m), 4.35-4.0 (4H, m), 3.8 (1H, m), 3.6 (1H, m), 3.21 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.8-2.6 (4H, m), 2.0-1.4 (4H, m), 1.25 (6H, m)。m/z 693. 2 (M+H)<sup>+</sup>。

[4443] 实施例 CM 的制备

[4444] 方案 75

[4445]





[4446] I.  $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$ ; II. a. CDI/ $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ; b. 化合物 9; III. a.  $\text{NaOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ; b.  $\text{HCl}$ ; IV. 化合物 8; /EDC/HOBt;

[4447] 化合物 130

[4448] 化合物 130 商购自 (TCI) 并且作为普遍接受的使用。

[4449] 化合物 131

[4450] 向在  $0^\circ\text{C}$  下化合物 130 (510mg, 3mmol) 在甲醇 (12mL) 中的溶液中滴加亚硫酰氯 (0.5mL, 6.6mmol)。将该混合物在  $0^\circ\text{C}$  下搅拌 30 分钟并且使其达到回流 3 小时。浓缩而得到化合物 131, 为白色固体。

[4451] 化合物 132

[4452] 向化合物 131 (3mmol) 和二异丙基乙胺 (2mL, 12mmol) 在二氯甲烷 (35mL) 中的搅拌溶液中加入 CDI (486mg, 3mmol)。将该混合物搅拌 12 小时。加入化合物 9 并且将该混合物再搅拌 12 小时。浓缩并且通过快速柱色谱法纯化 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrOH} = 10/1$ ) 而得到化合物 132 (414mg)。  $m/z$  380.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[4453] 化合物 133

[4454] 按照用于制备化合物 67 的操作制备化合物 133, 但使用化合物 132 而不是化合物 66。  $m/z$  364.0 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup>

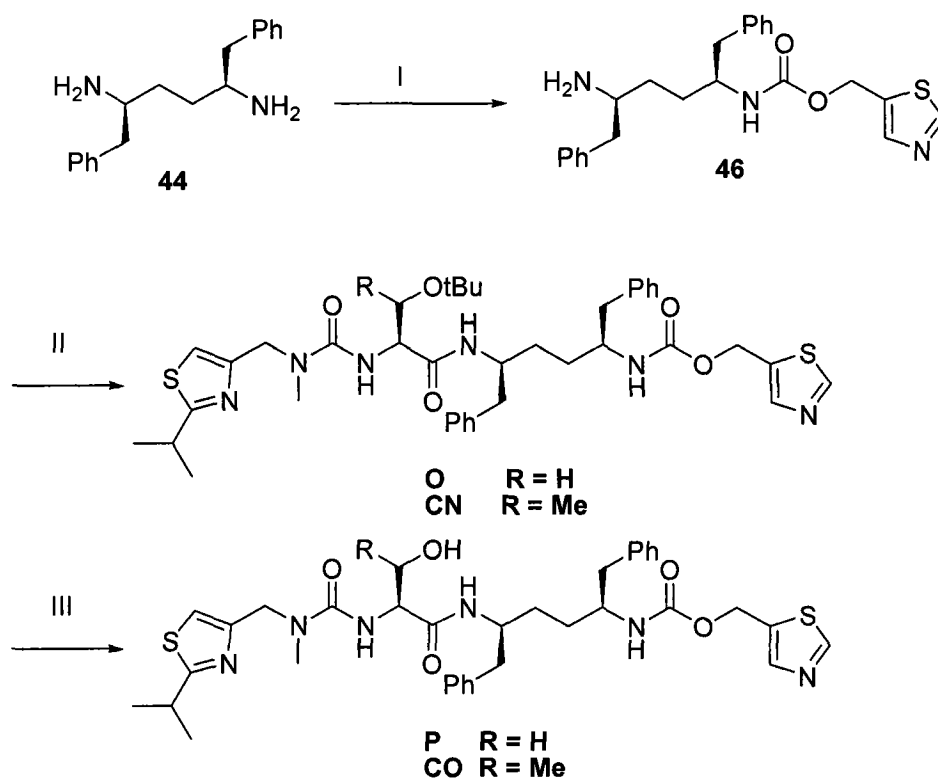
[4455] 实施例 CM

[4456] 按照实施例 C 的操作制备实施例 CM (600mg), 但使用化合物 133 而不是化合物 7。  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.18 (1H, s), 8.35 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.6 (1H, m), 7.3–7.0 (11H, m), 5.22 (2H, m), 4.70 (1H, m), 4.50 (2H, m), 4.05 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.80 (2H, m), 3.55 (1H, m), 3.10 (1H, m), 2.90 (3H, s), 2.70 (4H, m), 1.45 (10H, m);  $m/z$  757.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

[4457] 实施例 O, P, CN 和 CO 的制备

[4458] 方案 76

[4459]



[4460] I. 化合物 16 ; /iPr<sub>2</sub>NEt ; II. 化合物 13d 或 49 , /EDC/HOBt ; III. a. TFA ; b. NaOH/THF

[4461] 实施例 O

[4462] 按照实施例 C 的操作制备实施例 O (17mg), 但使用化合物 46 和 49 而不是化合物 8 和 7。m/z 749.3 (M+H)<sup>+</sup>

[4463] 实施例 CN

[4464] 按照用于制备实施例 C 的操作制备实施例 CN (22mg), 但使用化合物 46 和 13e 而不是化合物 8 和 7。m/z 763.2 (M+H)<sup>+</sup>

[4465] 实施例 P

[4466] 按照用于制备实施例 CL 的操作制备实施例 P (12mg), 但使用实施例 O 而不是实施例 CK。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.25-6.9 (11H, m), 6.51 (1H, 宽峰), 5.42 (1H, m), 5.18 (2H, m), 4.42 (2H, m), 4.22 (1H, m), 4.10 (1H, m), 3.95 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.23 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.9-2.5 (4H, m), 1.6-1.2 (10H, m) ; m/z : 693.2 (M+H)<sup>+</sup>。

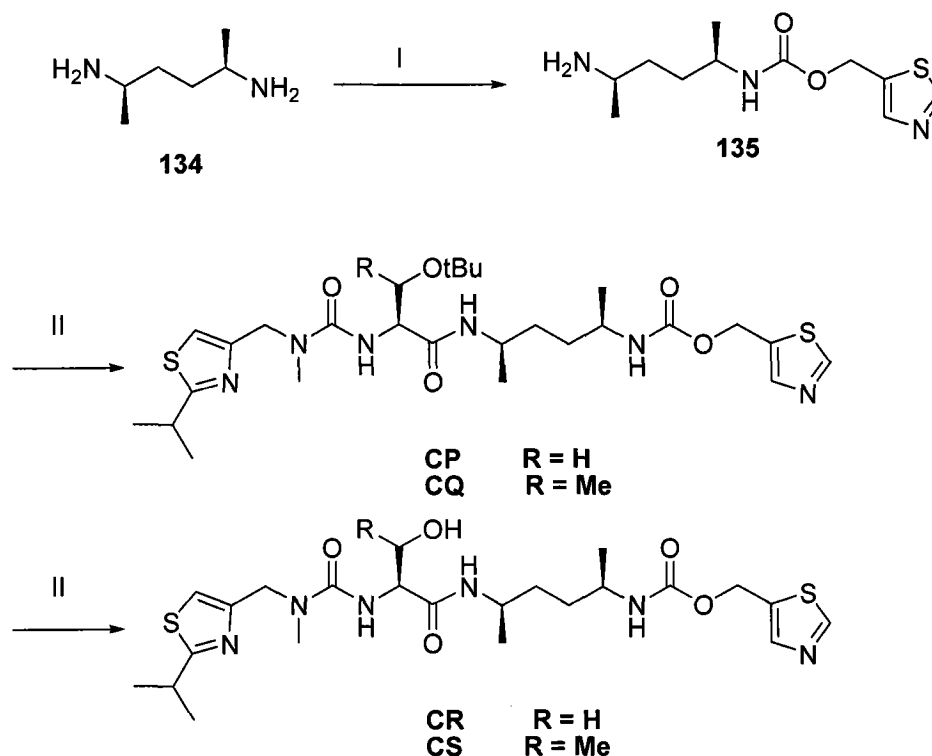
[4467] 化合物 CO

[4468] 按照用于制备实施例 CL 的操作制备实施例 CO (13mg), 但使用实施例 CN 而不是化合物 CK。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.85 (1H, m), 7.88 (1H, m), 7.3-7.0 (11H, m), 6.55 (1H, m), 6.24 (1H, m), 5.45 (1H, m), 5.23 (2H, m), 4.6 (2H, m), 4.2 (1H, m), 4.0 (2H, m), 3.7 (1H, m), 3.5 (1H, m), 3.02 (3H, s), 2.70 (4H, m), 1.6-1.0 (13H, m) ; m/z : 707.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[4469] 实施例 CP-CS 的制备

[4470] 方案 77

[4471]



[4472] I. 化合物 16 3 /iPr<sub>2</sub>NEt ;II 化合物 13d 或 49 ) /EDC/HOBt ;III. a. TFA ;b. NaOH/THF

[4473] 化合物 134

[4474] 使用对化合物 76 所述的操作制备化合物 134,但使用 CBZ-D- 丙氨酸而不是 CBZ-L- 丙氨酸。

[4475] 化合物 135

[4476] 按照用于制备化合物 8 的操作制备化合物 135,但使用化合物 134 而不是化合物 22。

[4477] 实施例 CP

[4478] 按照用于制备实施例 C 的操作制备实施例 CP(12mg),但使用化合物 135 和 49 而不是化合物 8 和 7。m/z 597.2(M+H)<sup>+</sup>。

[4479] 实施例 CQ

[4480] 按照用于制备实施例 C 的操作制备实施例 CQ(11mg),但使用化合物 135 和 13d 而不是化合物 8 和 7。m/z611.2(M+H)<sup>+</sup>。

[4481] 实施例 CR

[4482] 按照用于制备实施例 P 的操作制备实施例 CR(7mg),但使用实施例 CP 而不是实施例 0。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82(1H, s),7.88(1H, s),7.02(1H, s),6.92(1H, m),5.28(2H, s),5.10(1H, m),4.5(2H, m),4.15(2H, m),3.88(1H, m),3.8-3.5(2H, m),3.35(1H, m),3.0(3H, s),1.5-1.0(16H, m) ;m/z :541.1(M+H)<sup>+</sup>。

[4483] 实施例 CS

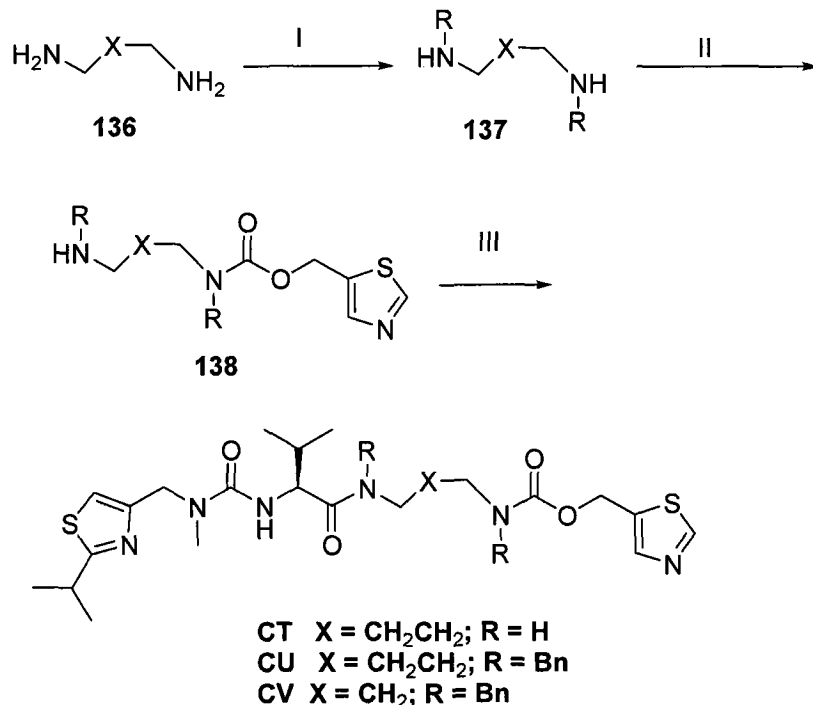
[4484] 按照用于制备实施例 C0的操作制备实施例 CS(8mg),但使用实施例 CQ 而不是实施例 CN。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.83(1H, s),7.88(1H, s),6.98(1H, s),6.81(1H, m),6.58(1H, m),

5.28 (2H, s), 5.18 (1H, m), 4.4-4.3 (2H, m), 4.03 (1H, m), 3.85 (1H, m), 3.58 (2H, m), 3.3 (1H, m), 2.99 (3H, s), 1.5-0.98 (19H, m);  $m/z$ : 555.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[4485] 实施例 CT-CV 的制备

[4486] 方案 78

[4487]



[4488] I. PhCHO/NaBH<sub>4</sub>; II. 化合物 16 /iPr<sub>2</sub>NEt; II. 化合物 13d /EDC/HOBt;

[4489] 化合物 136

[4490] 化合物 136a-c 为商购的 (Sigma-Aldrich)。

[4491] 化合物 137

[4492] 向化合物 136 (20mmol) 在甲醇 (25mL) 中的溶液中滴加苯甲醛 (40mmol)。将该混合物搅拌 2 小时并且冷却至 0℃。分部分加入硼氢化钠 (44mmol)。将该混合物温至 25℃ 并且搅拌 2 小时。加入乙酸 (10mL) 并且将该混合物搅拌 10 分钟。除去甲醇并且使用 EtOAc 和 3N NaOH 溶液分配该混合物。分离有机层并且用 EtOAc (2x) 萃取水相。用水, 盐水洗涤合并的有机层并且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。浓缩而得到化合物 137。

[4493] 化合物 138

[4494] 按照用于制备化合物 8 的操作制备化合物 138, 但使用化合物 137 而不是化合物 22。

[4495] 实施例 CT

[4496] 按照用于制备实施例 C 的操作制备实施例 CT (70mg), 但使用化合物 29 和 138a 而不是化合物 13a 和 8。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (1H, s), 7.86 (1H, s), 6.97 (1H, s), 6.49 (1H, m), 6.15 (1H, m), 5.28 (2H, s), 5.20 (1H, m), 4.44 (2H, m), 4.05 (1H, m), 3.25 (5H, m), 3.0 (3H, s), 2.24 (1H, m), 1.8-1.45 (4H, m), 1.38 (6H, m), 0.97 (6H, m);  $m/z$ : 525.2 (M+H)<sup>+</sup>.

[4497] 实施例 CU

[4498] 按照用于制备实施例 C 的操作制备实施例 CU (140mg), 但使用化合物 29 和 138b

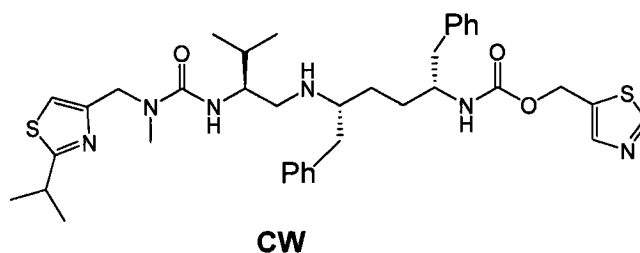
而不是化合物 13a 和 8。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (1H, s), 7.85 (1H, m), 7.4–7.05 (10H, m), 6.93 (1H, s), 5.90 (1H, m), 5.35 (2H, s), 4.9–4.6 (2H, m), 4.6–4.4 (4H, m), 4.2 (1H, m), 3.4–3.05 (5H, m), 3.0 (3H, s), 2.0 (1H, m), 1.8–1.3 (10H, m), 0.90 (6H, m);  $m/z$ : 705.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

[4499] 实施例 CV

[4500] 按照用于制备实施例 C 的操作制备实施例 CV (145mg), 但使用化合物 29 和 138c 而不是化合物 13a 和 8。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.76 (1H, m), 7.86 (1H, m), 7.4–7.02 (10H, m), 6.97 (1H, m), 5.75 (1H, m), 5.38 (2H, m), 4.95–4.3 (6H, m), 4.15 (1H, m), 3.4–3.0 (5H, m), 3.0 (3H, s), 2.2–1.6 (3H, m), 1.4 (6H, m), 0.88 (6H, m);  $m/z$ : 691.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ 。

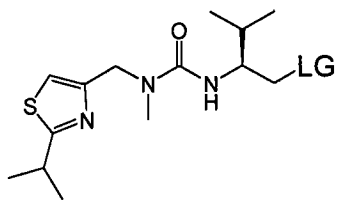
[4501] 实施例 CW 的制备

[4502]



[4503] 可以例如通过使化合物 8 与具有如下结构的化合物反应制备实施例 CW:

[4504]

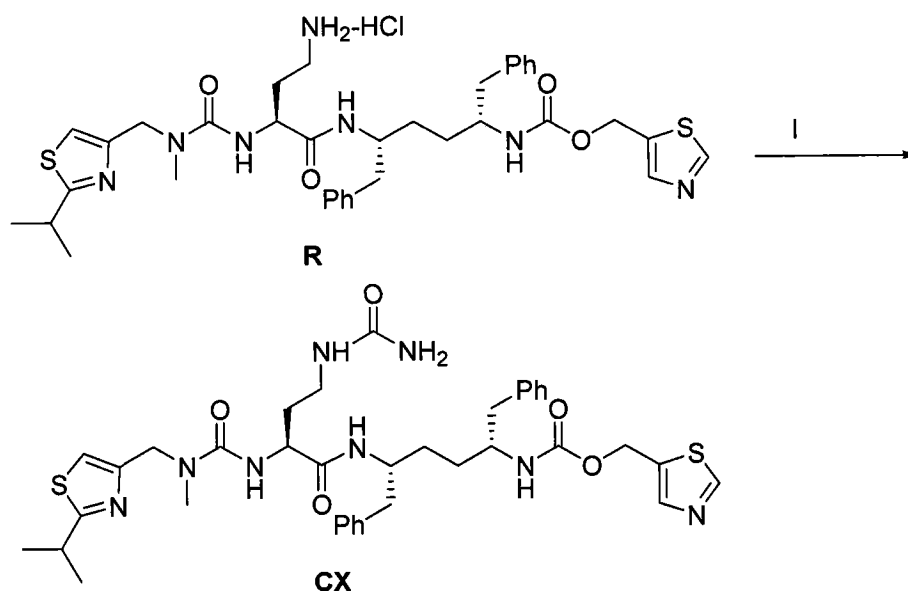


[4505] 其中“LG”为离去基, 诸如卤素。这类化合物可以通过使用公知方法, 诸如 Hunsdieker 反应或 Kochi 反应或类似方法使相应羧酸或酯 (例如化合物 28 或 29) 的一-碳降解制备。

[4506] 实施例 CX 的制备

[4507] 方案 79

[4508]



[4509] I. a. TMSNCO/*i*Pr<sub>2</sub>NEt/THF ;b. MeOH

[4510] 实施例 R

[4511] 根据描述在 WO 2008/010921A2( 为所有的目的,其全部以参照的 方式并入本文) 或者如上所述的操作,合成实施例 R( 盐酸盐)。

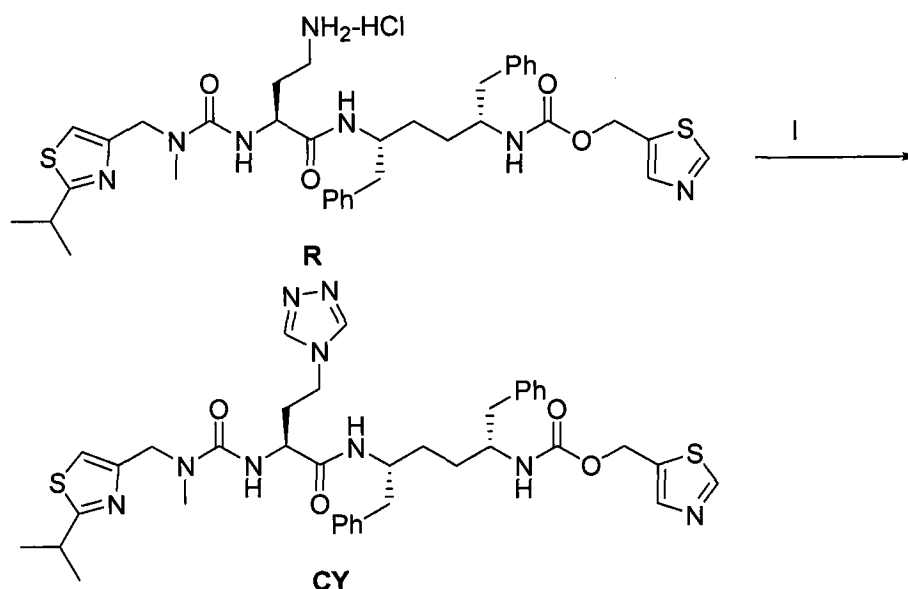
[4512] 实施例 CX

[4513] 向实施例 R( 盐酸盐) (150mg, 0.2mmol) 在 THF(2mL) 的悬浮液中加入二异丙基乙基胺 (70  $\mu$ l, 0.4mmol)。搅拌混合物直到获得澄清的溶液。向该溶液中逐滴加入三甲基硅烷基异氰酸酯 (30  $\mu$ l, 0.22mmol) 并且搅拌混合物 12 小时。除去溶剂和混合物用 5mL MeOH 共蒸发 2 次。用制备性薄层色谱法 (制备性 TLC) 纯化得到实施例 CX(86mg)。m/z :749.2 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.99(s, 1H) ;7.83(s, 1H) ;7.72(m, 1H) ;7.30-7.00(m, 11H) ;5.22(s, 2H) ;4.54(s, 2H) ;4.19(s, 1H) ;4.07(m, 1H) ;3.75(m, 1H) ;3.28(m, 1H) ;3.30-2.90(m, 2H) ;2.97(s, 3H) ;2.71(m, 4H) ;1.79(m, 2H) ;1.50(m, 4H) ;1.38(d, 6H, J = 7Hz)。

[4514] 实施例 CY 的制备

[4515] 方案 80

[4516]



[4517] I. 二甲酰肼 / 吡啶 / Et<sub>3</sub>N/TMSCl/100°C

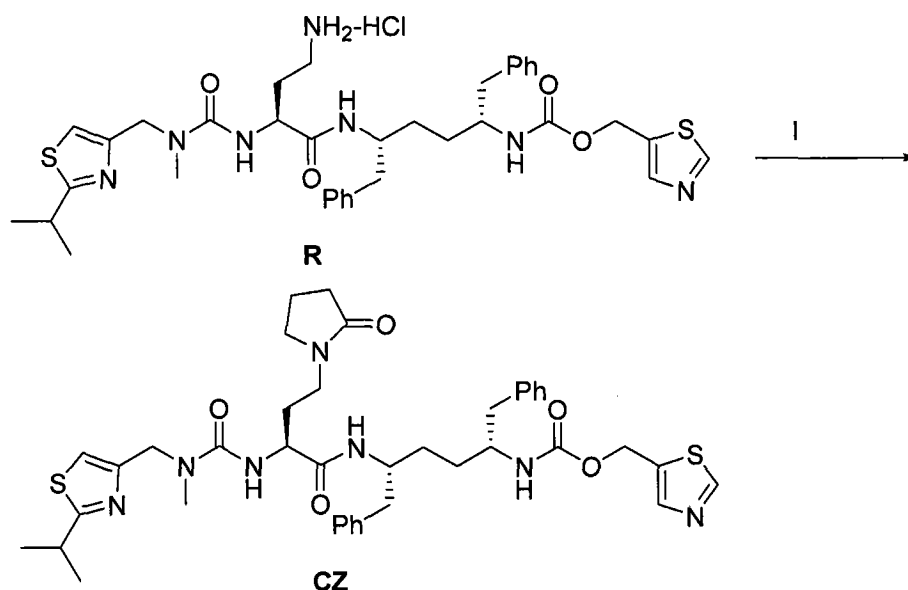
[4518] 实施例 CY

[4519] 向实施例 R ( 盐酸盐 ) (269mg, 0.36mmol) 在吡啶 (3mL) 的溶液 中加入二甲酰肼 (95mg, 1.1mmol), 然后加入氯化三甲基硅烷 (2.7mL) 和三乙胺 (0.34mL)。将混合物在 100°C 加热 14 小时, 并且除去溶剂。混合物用水淬灭用 EtOAc 提取三次。有机层在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥并且浓缩得到白色固体。用 HPLC 和制备性 TLC (5% MeOH 于二氯甲烷中) 纯化, 得到实施例 CY (5mg)。m/z : 758.3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.98 (s, 1H) ; 8.50 (s, 2H) ; 7.83 (s, 1H) ; 7.30-7.00 (m, 11H) ; 5.21 (s, 2H) ; 4.54 (m, 2H) ; 4.11 (m, 4H) ; 3.76 (m, 1H) ; 3.28 (m, 1H) ; 2.95 (s, 3H) ; 2.69 (m, 4H) ; 2.04 (m, 2H) ; 1.70-1.20 (m, 10H)。

[4520] 实施例 CZ 的制备

[4521] 方案 81

[4522]



[4523] I. 4- 溴丁酸甲酯 / NaHCO<sub>3</sub>/DMF/60°C

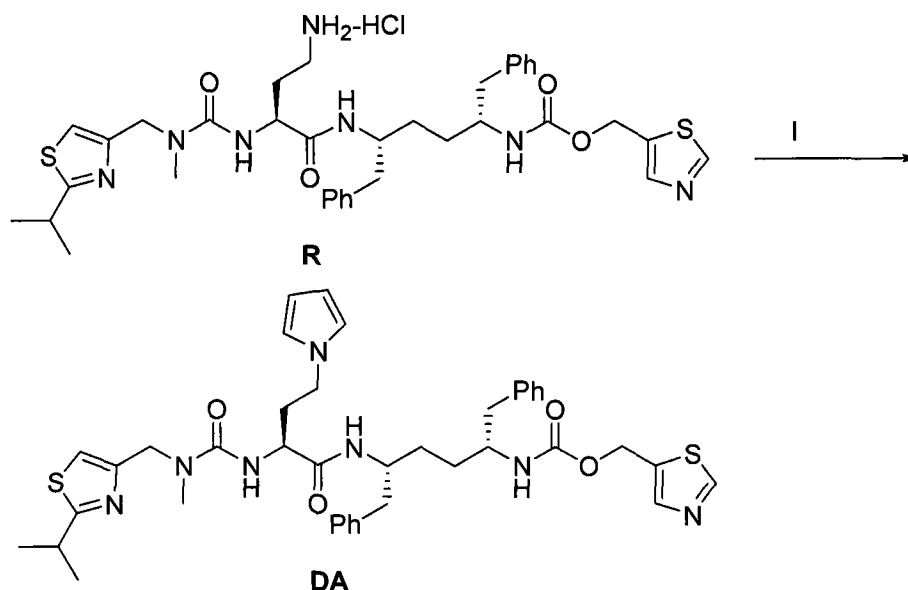
[4524] 实施例 CZ

[4525] 向实施例 R( 盐酸盐 ) (200mg, 0.27mmol) 和碳酸氢钠 (92mg, 1.1mmol) 在 DMF (2mL) 的悬浮液中加入 4- 溴化丁酸甲酯 (74  $\mu$ l, 0.54mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液。混合物在 65℃ 加热 20 小时并且在减压下除去溶剂。混合物用水淬灭用 EtOAc 提取。有机层用水洗涤三次, 用碳酸钠溶液洗涤两次, 并且用盐水洗涤一次, 并且在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。浓缩后用 HPLC 纯化, 获得实施例 CZ, 作为白色固体 (23mg)。m/z : 774.3 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.99 (s, 1H) ; 7.84 (s, 1H) ; 7.30–7.00 (m, 11H) ; 5.22 (s, 2H) ; 4.55 (m, 2H) ; 4.09 (m, 2H) ; 3.90–3.60 (m, 1H) ; 3.55–3.10 (m, 5H) ; 2.98 (s, 3H) ; 2.71 (m, 4H) ; 2.37 (m, 2H) ; 2.04 (m, 2H) ; 1.81 (m, 2H) ; 1.70–1.20 (m, 10H)。

[4526] 实施例 DA 的制备

[4527] 方案 82

[4528]



[4529] I. 2,5- 二甲氧基 THF /NaOAc/HOAc/125C

[4530] 实施例 DA

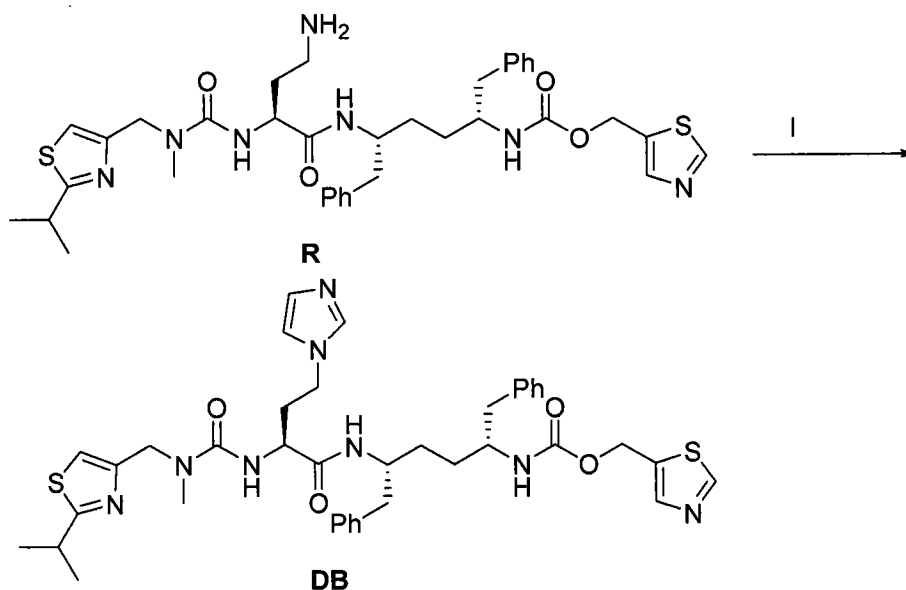
[4531] 向实施例 R( 盐酸盐 ) (250mg, 0.34mmol) 在醋酸 (0.73mL) 的悬浮液中加入醋酸钠 (153mg, 1.9mmol), 然后加入 2,5- 二甲氧基 THF (44  $\mu$ l, 0.34mmol)。混合物在 125℃ 加热 90 分钟, 并且在减压下除去溶剂。残余物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭并且用 EtOAc 提取。有机层顺序用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液、水和盐水洗涤, 并且在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。浓缩并且用 HPLC 纯化得到白色固体, 其进一步通过制备性 TLC 纯化得到实施例 DA (25mg)。m/z : 756.3 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.96 (s, 1H) ; 7.82 (s, 1H) ; 7.30–7.00 (m, 11H) ; 6.62 (s, 2H) ; 6.02 (s, 2H) ; 5.20 (s, 2H) ; 4.51 (s, 2H) ; 4.20–3.95 (m, 2H) ; 3.88 (m, 2H) ; 3.75 (m, 1H) ; 3.26 (m, 1H) ; 2.93 (s, 3H) ; 2.70 (m, 4H) ; 2.01 (m, 2H) ; 1.70–1.20 (m, 10H)。

[4532] 实施例 DB 的制备

[4533] 方案 83

[4534]





[4535] I.  $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}/\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}/$  甲醛 / 乙二醛 /  $n\text{-PrOH}/80^\circ\text{C}$

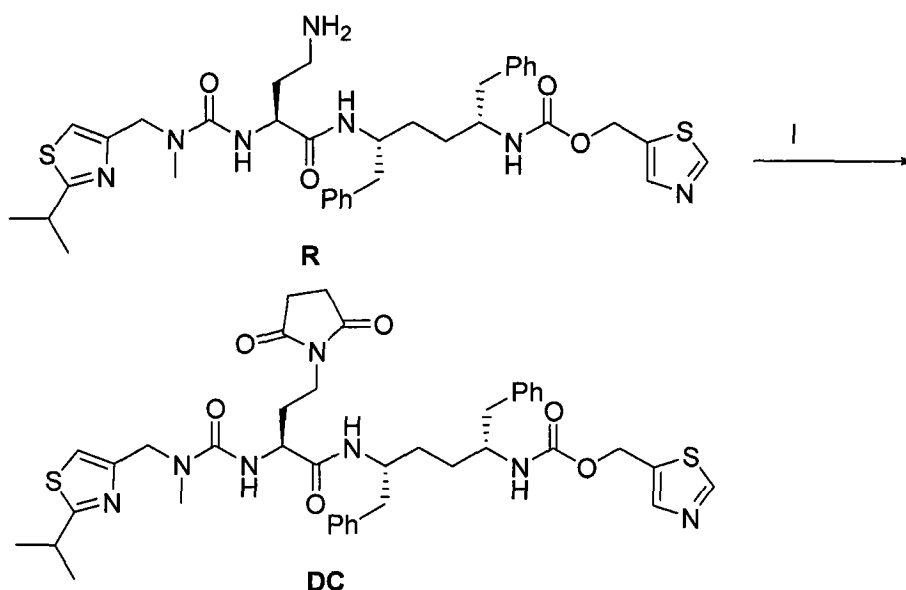
[4536] 实施例 DB

[4537] 向在丙醇 (1.9mL) 中的实施例 R (220mg, 0.34mmol) 加入氨水 (39mg, 0.34mmol, 28-30%)。搅拌混合物 5 分钟。向上述混合物中逐滴加入乙二醛 (53mg, 0.37mmol, 40% wt) 和甲醛 (30mg, 0.37mmol, 37% wt) 在丙醇 (3.7mL) 中的溶液。混合物在  $80^\circ\text{C}$  加热 5 小时。在减压下除去溶剂, 并且残余物用 EtOAc 稀释。有机层用水和盐水洗涤, 并且在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥。浓缩有机层和用 HPLC 纯化获得实施例 DB, 作为白色粉末 (101mg)。 $m/z$ : 757.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.97 (s, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.30-7.00 (m, 12H); 6.96 (s, 1H); 5.20 (s, 2H); 4.53 (m, 2H); 4.20-3.90 (m, 4H); 3.76 (m, 1H); 3.28 (m, 1H); 2.95 (s, 3H); 2.70 (m, 4H); 2.02 (m, 2H); 1.70-1.20 (m, 10H)。

[4538] 实施例 DC 的制备

[4539] 方案 84

[4540]



[4541] I. a. 琥珀酐 /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b.  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{NaOAc}$

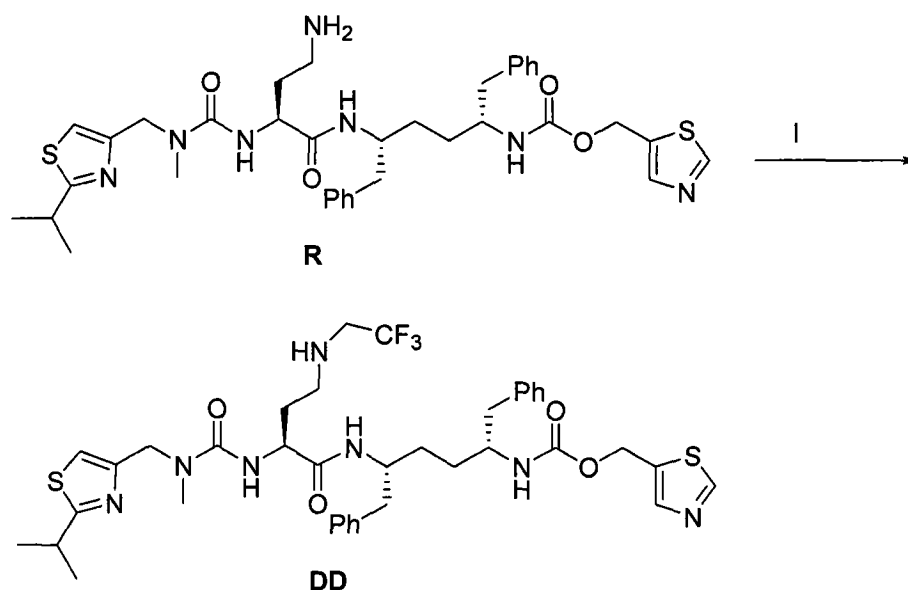
## [4542] 实施例 DC

[4543] 实施例 R(220mg, 0.34mmol) 在二氯甲烷 (1.5mL) 的溶液中加入琥珀酸酐 (41mg, 0.41mmol)。混合物在 45℃ 加热 12 小时, 除去溶剂并且在高真空下干燥白色固体。向该固体中加入醋酸钠 (10mg, 0.12mmol), 然后加入醋酸酐 (1.5mL)。混合物在 85℃ 加热 1 小时, 并且在减压下除去溶剂。残余物用 EtOAc 稀释, 且顺序用水、饱和 NaHCO<sub>3</sub>、水和盐水洗涤, 并且在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。浓缩得到实施例 DC (190mg)。m/z : 788.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.99 (s, 1H) ; 7.84 (s, 1H) ; 7.30-7.00 (m, 11H) ; 5.22 (s, 2H) ; 4.70-4.40 (m, 2H) ; 4.20-3.90 (m, 2H) ; 3.75 (m, 1H) ; 3.54 (m, 1H) ; 3.42 (m, 1H) ; 3.28 (m, 1H) ; 2.98 (s, 3H) ; 2.67 (m, 8H) ; 2.00 (m, 1H) ; 1.81 (m, 1H) ; 1.70-1.20 (m, 10H)。

## [4544] 实施例 DD 的制备

## [4545] 方案 85

[4546]

[4547] I. CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>/NaHCO<sub>3</sub>/DMF

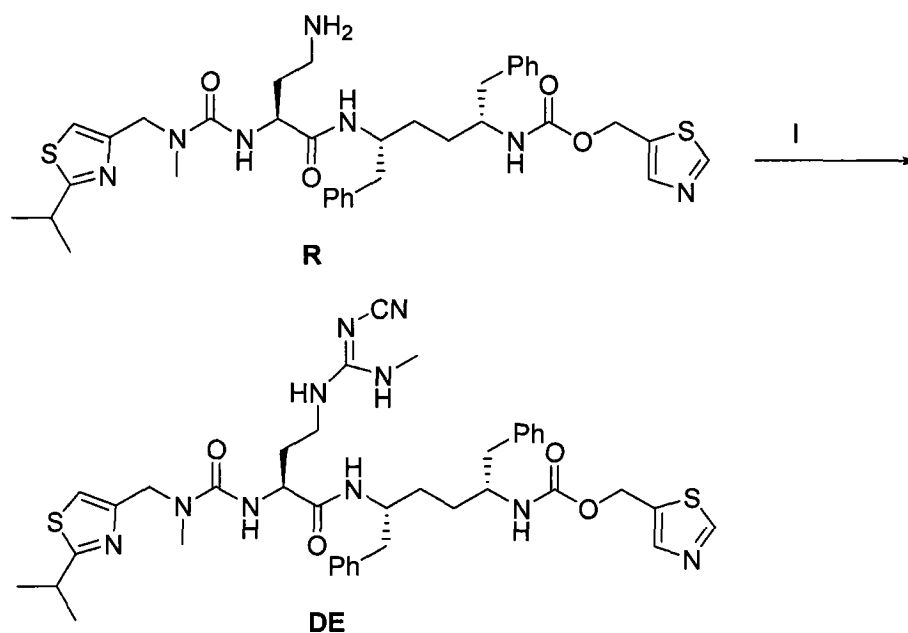
## [4548] 实施例 DD

[4549] 向实施例 R (220mg, 0.34mmol) 在 DMF (3mL) 中的溶液加入碳酸钠 (100mg), 然后加入 2,2,2-三氟乙基三氯甲烷磺酸盐 (112 μl, 0.68mmol)。搅拌混合物 3 天并且在减压下除去溶剂。残余物用 EtOAc 稀释。有机层顺序用饱和碳酸钠溶液洗涤两次, 用水洗涤一次, 和盐水洗涤一次, 并且在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。浓缩和通过快速柱色谱法纯化 (9% MeOH, 在二氯甲烷中) 得到实施例 DD (109mg)。m/z : 788.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.98 (s, 1H) ; 7.82 (s, 1H) ; 7.62 (d, 1H, J = 9Hz) ; 7.30-7.00 (m, 11H) ; 6.85 (d, 1H, J = 9Hz) ; 5.20 (m, 2H) ; 4.54 (s, 2H) ; 4.23 (m, 1H) ; 4.11 (m, 1H) ; 3.77 (m, 1H) ; 3.31 (m, 2H) ; 3.12 (q, 2H, J = 10Hz) ; 2.95 (m, 3H) ; 3.80-2.50 (m, 6H) ; 1.77 (m, 2H) ; 1.70-1.20 (m, 10H)。<sup>19</sup>F NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ -73.28 (t, 1H, J = 10Hz)。

## [4550] 实施例 DE 的制备

## [4551] 方案 86

[4552]



[4553] I. a.  $(\text{MeS})_2\text{C} = \text{NCN}/\text{EtOH}$ ; b.  $\text{MeNH}_2/\text{EtOH}$

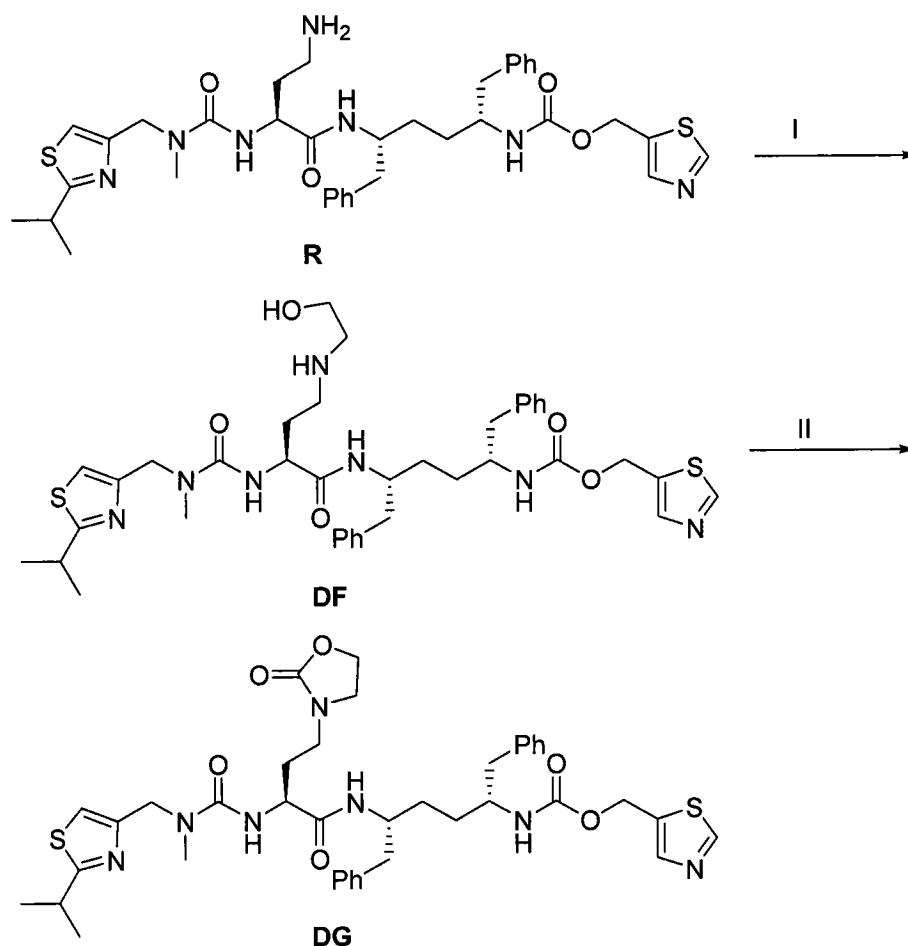
[4554] 实施例 DE

[4555] 向二甲基 N- 氰基二硫代亚氨基碳酸酯 (50mg, 0.34mmol) 在乙醇 (0.5mL) 中的澄清溶液中缓慢加入实施例 R (220mg, 0.34mmol) 在乙醇中 (2.5mL) 的溶液。搅拌混合物 12 小时。向上述混合物中加入甲基胺在 EtOH (1.6mL, 33% wt) 中的溶液。搅拌混合物 6 小时, 和在减压下除去溶剂。通过 HPLC 纯化得到实施例 DE (92mg)。m/z : 787.3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.98 (s, 1H) ; 7.83 (s, 1H) ; 7.30–7.00 (m, 11H) ; 5.21 (s, 2H) ; 4.51 (s, 2H) ; 4.18 (m, 1H) ; 4.09 (m, 1H) ; 3.77 (m, 1H) ; 3.28 (m, 2H) ; 3.16 (m, 1H) ; 2.97 (s, 3H) ; 2.80 (s, 3H) ; 2.715 (m, 4H) ; 1.84 (m, 1H) ; 1.70 (m, 1H) ; 1.65–1.20 (m, 10H)。

[4556] 实施例 DF–DG 的制备

[4557] 方案 87

[4558]



[4559] I.  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{DMF}/70^\circ\text{C}$  ; II.  $\text{CDI}/\text{DMAP}/\text{THF}/70^\circ\text{C}$

[4560] 实施例 DF

[4561] 实施例 R (220mg, 0.34mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液加入碳酸钠 (72mg, 0.68mmol), 然后加入 2- 溴乙醇在 DMF (0.4mL) 中的溶液 (24  $\mu\text{l}$ , 0.34mmol)。混合物在  $70^\circ\text{C}$  加热 12 小时, 在高真空下浓缩得到实施例 DF。m/z :750.2

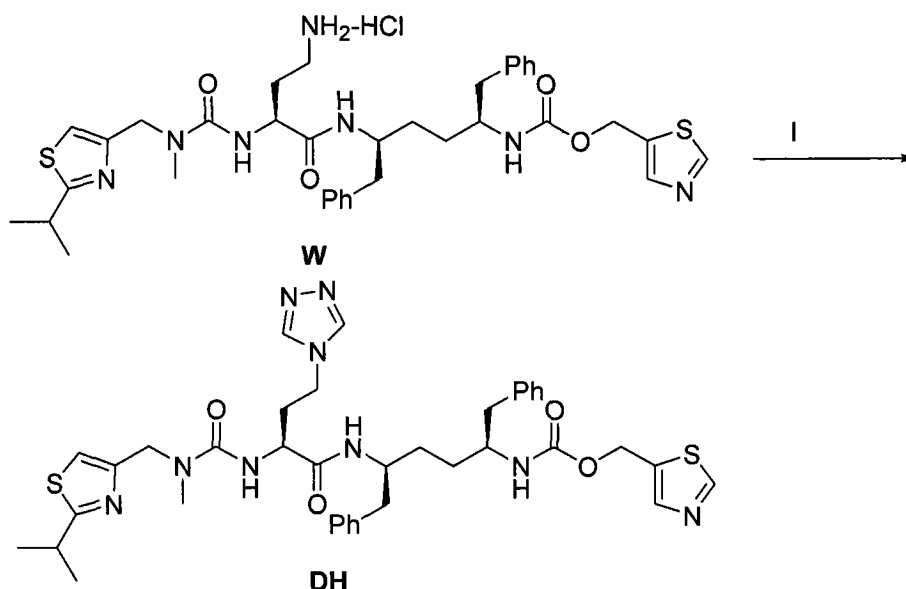
[4562] 实施例 DG

[4563] 实施例 DF (0.34mmol) 在 THF (3.4mL) 中的悬浮液加入羰基二咪唑 (CDI) (83mg, 0.51mmol), 然后加入 DMAP (4mg)。混合物在  $70^\circ\text{C}$  加热 3 小时, 并且除去溶剂。残余物用 EtOAc 稀释, 且用水和盐水洗涤, 并且在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥。浓缩和用制备性 TLC 纯化得到实施例 DG (83mg)。m/z :776.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.98 (s, 1H) ; 7.83 (s, 1H) ; 7.67 (m, 1H) ; 7.30-7.00 (m, 11H) ; 6.87 (m, 1H) ; 6.49 (m, 1H) ; 5.21 (s, 2H) ; 4.70-4.40 (m, 2H) ; 4.34 (t, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ ) ; 4.18 (m, 1H) ; 4.06 (m, 1H) ; 3.76 (m, 1H) ; 3.60 (t, 2H,  $J = 8\text{Hz}$ ) ; 3.24 (m, 3H) ; 2.97 (s, 3H) ; 2.71 (m, 4H) ; 1.86 (m, 2H) ; 1.70-1.20 (m, 10H)。

[4564] 实施例 DH 的制备

[4565] 方案 88

[4566]



[4567] I. 二甲酰肼 / 吡啶 / Et<sub>3</sub>N/TMSC/100C

[4568] 实施例 W

[4569] 实施例 W 根据描述在 W02008/010921A2 中和如上所述的方案 25 中的操作合成。

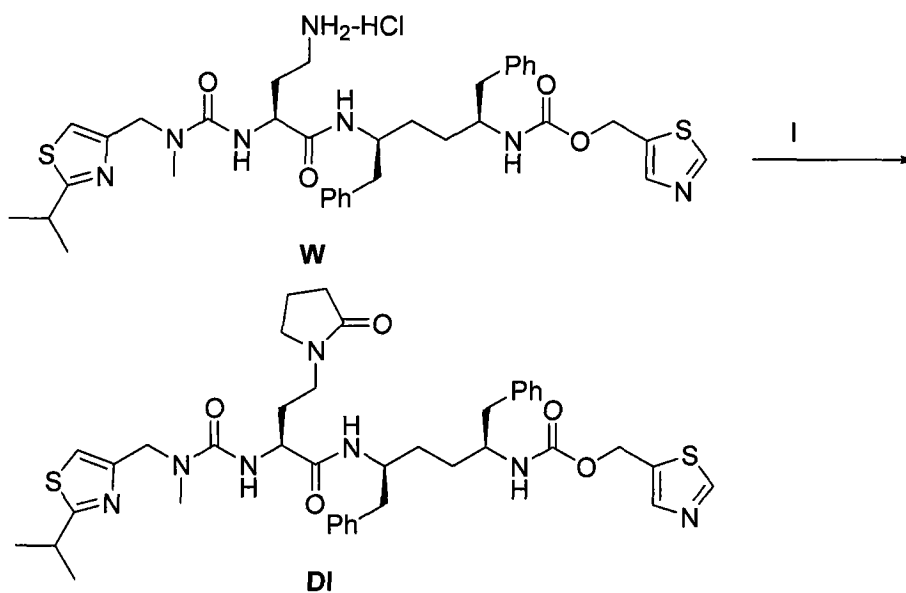
[4570] 实施例 DH

[4571] 根据用于制备实施例 CY 的操作制备实施例 DH(100mg), 除了使用实施例 W 代替实施例 R。 <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.97(s, 1H), 8.40(s, 2H), 7.81(s, 1H), 7.15(m, 10H), 5.20(s, 2H), 4.54(m, 2H), 4.20(m, 1H), 4.07(m, 1H), 3.87(m, 3H), 3.24(m, 1H), 2.95(s, 3H), 2.85(m, 1H), 2.60(m, 3H), 1.81(m, 2H), 1.60-1.43(m, 4H), 1.33(d, J = 7.2Hz, 6H)。 质谱 (m/e) : (M+H)<sup>+</sup>758.2, (M-H)<sup>-</sup>755.9。

[4572] 实施例 DI 的制备

[4573] 方案 89

[4574]



[4575] I. 4-溴丁酸甲酯 / NaHCO<sub>3</sub>/DMF/60C

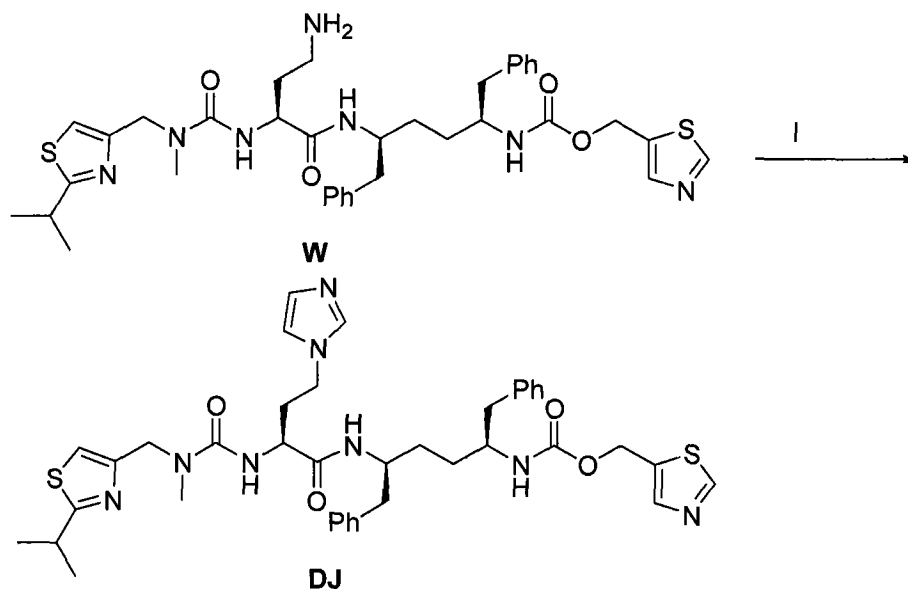
[4576] 实施例 DI

[4577] 实施例 DI (28mg) 根据用于制备实施例 CZ 的操作来制备,除了使用化合物 W (160mg) 代替实施例 R。m/z :774.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.97 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.24-7.02 (11H, m), 5.20 (2H, s), 4.54 (2H, m), 4.18 (1H, m), 4.0 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.20 (4H, m), 3.01 (1H, m), 2.99 (3H, s), 2.8-2.5 (4H, m), 2.38 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.62-1.40 (6H, m), 1.31 (6H, m)。

[4578] 实施例 DJ 的制备

[4579] 方案 90

[4580]



[4581] I. NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O / 甲醛 / 乙二醇 / n-PrOH / 80°C

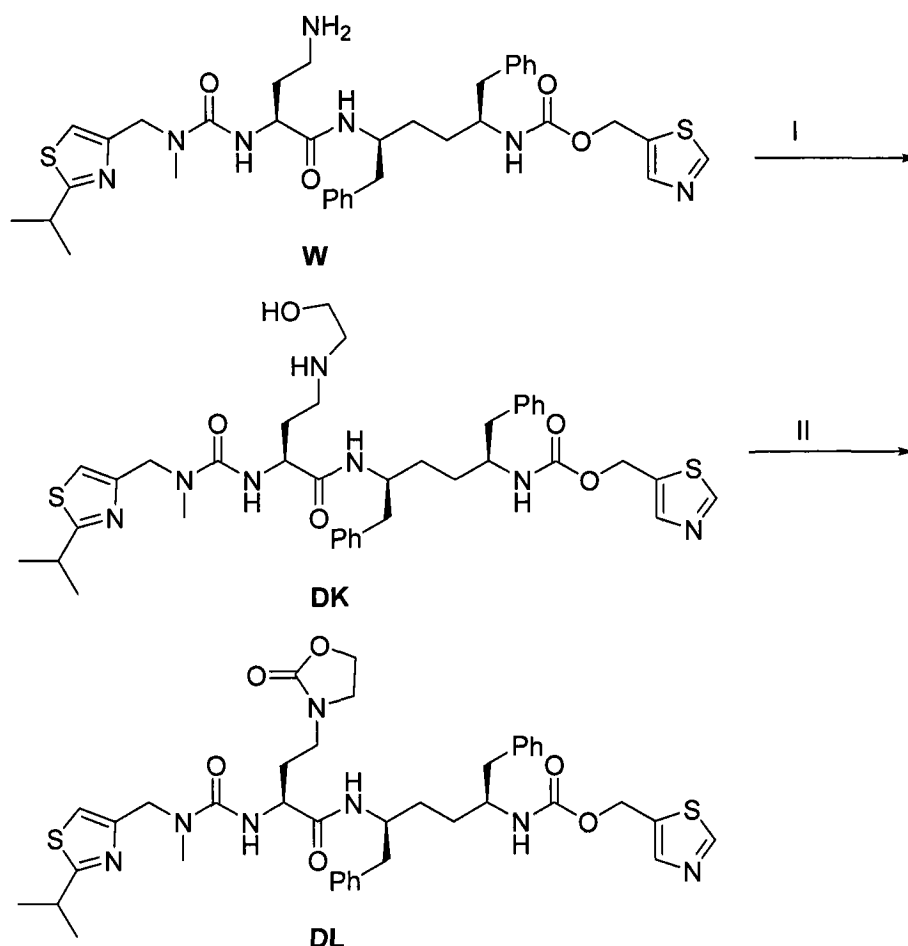
[4582] 实施例 DJ

[4583] 根据用于制备实施例 DB 的操作制备实施例 DJ (44mg),除了使用实施例 W (160mg) 代替实施例 R。m/z :757.3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.97 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.25-7.04 (11H, m), 6.99-6.96 (2H, m), 5.20 (2H, s), 4.52 (2H, m), 4.20 (1H, m), 4.03 (1H, m), 3.78 (3H, m), 3.22 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.9-2.4 (4H, m), 1.8 (2H, m), 1.7-1.4 (4H, m), 1.31 (6H, m)。

[4584] 实施例 DK-DL 的制备

[4585] 方案 91

[4586]



[4587] I.  $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}/\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{DMF}/70^\circ\text{C}$  ; II.  $\text{CDI}/\text{DMAP}/\text{THF}/70^\circ\text{C}$

[4588] 实施例 DK

[4589] 根据用于制备实施例 DF 的操作制备实施例 DK,除了使用实施例 W(160mg) 代替实施例 R。

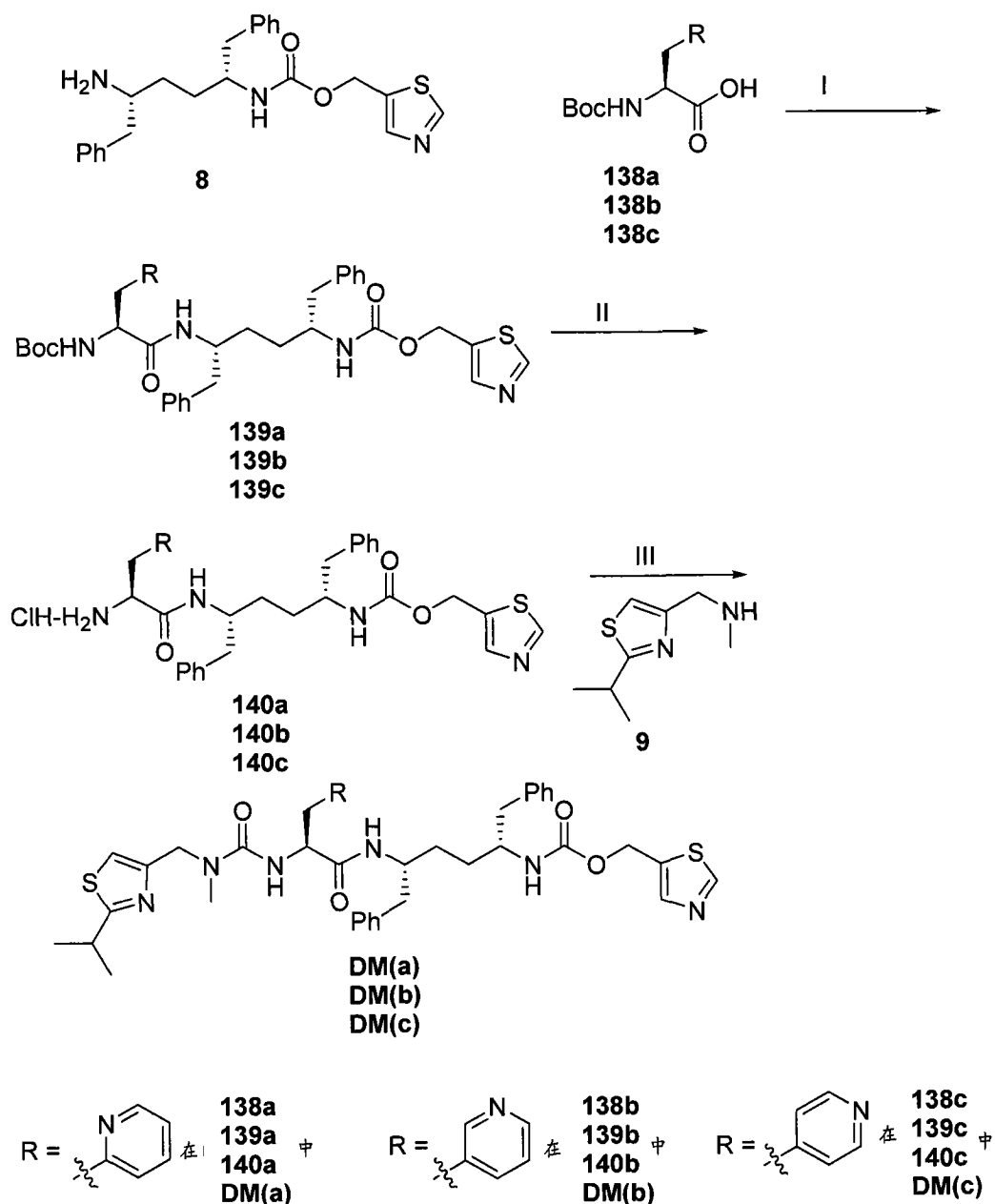
[4590] 实施例 DL

[4591] 根据用于制备实施例 DG 的操作制备实施例 DL(28mg),除了使用实施例 DK 代替实施例 DF。 $m/z: 776.2 (\text{M}+\text{H})^+$ 。  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.97(1H, s), 7.81(1H, s), 7.25-7.05(11H, m), 5.20(2H, s), 4.55(2H, m), 4.31(2H, m), 4.2-4.0(2H, m), 3.75(1H, m), 3.44(2H, m), 3.3-3.0(3H, m), 2.98(3H, s), 2.8-2.4(4H, m), 1.7-1.4(6H, m), 1.32(6H, m)。

[4592] 实施例 DM(a-c) 的制备

[4593] 方案 92

[4594]



[4595] I. EDC/HOBt/DIPEA/THF ;II. HCl/ 二 噁 烷 ;III. a. CDI/DIPEA ;b. compd 9/  
DIPEAcompd =化合物

[4596] 化合物 8

[4597] 化合物 8 根据描述在 W02008/010921A2 中和如上所述的操作合成。

[4598] 化合物 138a/138b/138c

[4599] 从 Aldrich 获得化合物 138a, 138b, 和 138c。

[4600] 化合物 139a

[4601] 酸 138a (266mg, 1.0mmol) 和胺 8 (409mg, 1.0mmol) 在 THF (10mL) 中的溶液中加入 HOBt (203mg, 1.5mmol), EDC (294  $\mu$  l, 2.0mmol), 和二异丙基乙基胺 (0.835mL, 4.0mmol)。搅拌混合物 12 小时, 并除去溶剂。残余物用 EtOAc 稀释。有机相用饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液洗涤三次, 用水洗涤两次, 用盐水洗涤一次, 并且在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥。浓缩和通过快速柱色谱法纯化 (0% -10% MeOH, 在二氯甲烷中) 得到化合物 139a (509mg)。m/z :658.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[4602] 化合物 139b



[4603] 化合物 139b (543mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备,除了用化合物 138b 代替化合物 138a。m/z :658. 1 (M+H)<sup>+</sup>。

[4604] 化合物 139c

[4605] 化合物 139c (587mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备,除了用化合物 138c 代替化合物 138a。m/z :658. 2 (M+H)<sup>+</sup>。

[4606] 化合物 140a

[4607] 向化合物 139a (500mg) 中加入 10mL HCl/ 二噁烷溶液 (4N, 40mmol)。搅拌混合物 1 小时,和除去溶剂。残余物用二乙醚稀释,并搅拌 1 小时。将该二乙醚层倾析。固体用二乙醚 (2x) 洗涤并在真空下干燥。所得化合物 140a 是褐色的粉末 (520mg)。m/z :558. 3 (M+H)<sup>+</sup>。

[4608] 化合物 140b

[4609] 化合物 140b (476mg) 根据用于制备化合物 140a 的操作来制备,除了用化合物 139b 代替化合物 139a。m/z :558. 2 (M+H)<sup>+</sup>。

[4610] 化合物 140c

[4611] 化合物 140c (536mg) 根据用于制备化合物 140a 的操作来制备,除了用化合物 139c 代替化合物 139a。m/z :558. 3 (M+H)<sup>+</sup>。

[4612] 化合物 9

[4613] 化合物 9 根据描述在 W02008/010921A2 中的操作合成。

[4614] 实施例 DM(a)

[4615] 向化合物 140a (520mg, 0. 75mmol) 和二异丙基乙基胺 (0. 52mL, 3. 0 mmol) 在二氯甲烷中 (6mL) 的搅拌溶液加入 CDI (122mg, 0. 75mmol)。搅拌混合物 12 小时。向该混合物加入化合物 9 (128mg, 0. 75mmol) 在二氯甲烷中 (2mL) 的溶液,并搅拌混合物另外的 5 小时。除去溶剂,且残余物用 EtOAc 稀释。有机层用水洗涤两次和用盐水洗涤一次,并且在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。浓缩并且用 HPLC 纯化得到实施例 DM(a) (270mg)。m/z :754. 3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ 8. 97 (s, 1H) ;8. 41 (m, 1H) ;7. 82 (s, 1H) ;7. 70 (m, 2H) ;7. 30-7. 00 (m, 11H) ;6. 99 (s, 1H) ;5. 21 (s, 2H) ;4. 56 (m, 1H) ;4. 48 (s, 2H) ;4. 02 (m, 1H) ;3. 72 (m, 1H) ;3. 28 (m, 1H) ;3. 15-2. 90 (m, 2H) ;2. 93 (s, 3H) ;2. 68 (m, 4H) ;1. 60-1. 30 (m, 10H)。

[4616] 实施例 DM(b)

[4617] 根据用于制备实施例 DM(a) 的操作制备实施例 DM(b) (36mg),除了使用化合物 140b 代替化合物 140a。m/z :754. 3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ 8. 97 (s, 1H) ;8. 38 (m, 2H) ;7. 83 (s, 1H) ;7. 68 (m, 1H) ;7. 33 (m, 1H) ;7. 30-7. 00 (m, 10H) ;6. 96 (s, 1H) ;5. 21 (s, 2H) ;4. 45 (m, 3H) ;4. 01 (m, 1H) ;3. 72 (m, 1H) ;3. 28 (m, 1H) ;3. 15-2. 90 (m, 2H) ;2. 90 (s, 3H) ;2. 68 (m, 4H) ;1. 60-1. 30 (m, 10H)。

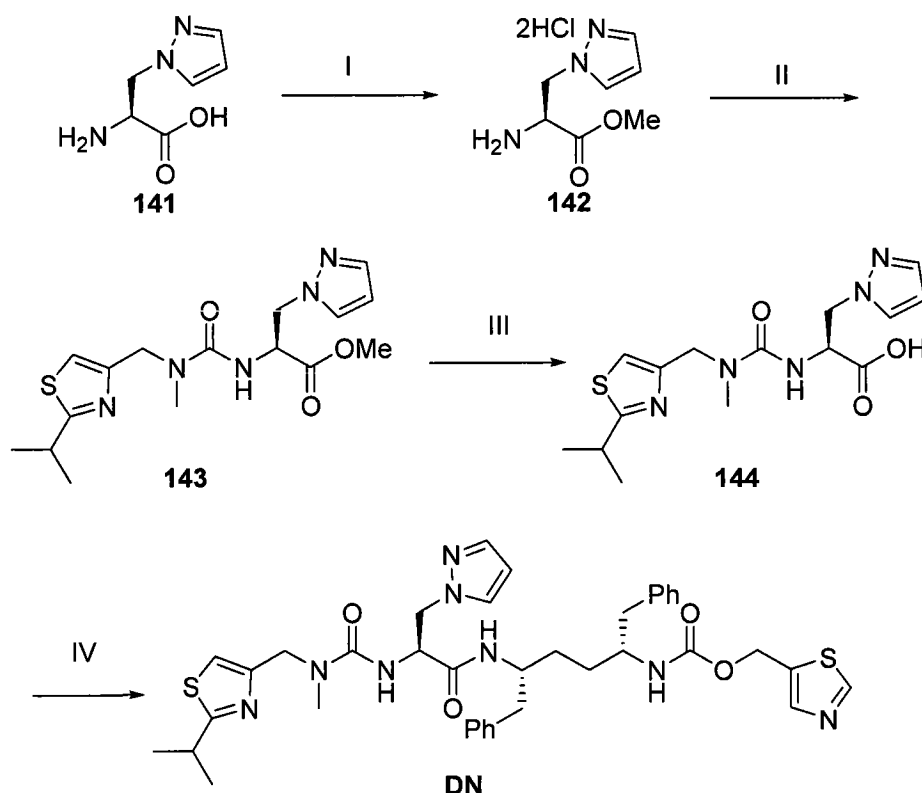
[4618] 实施例 DM(c)

[4619] 根据用于制备实施例 DM(a) 的操作制备实施例 DM(c) (283mg),除了使用化合物 140c 代替化合物 140a。m/z :754. 3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ 8. 97 (s, 1H) ;8. 39 (d, 2H, J = 6Hz) ;7. 82 (s, 1H) ;7. 27 (d, 2H, J = 6Hz) ;7. 30-7. 00 (m, 10H) ;6. 94 (s, 1H) ;5. 21 (s, 2H) ;4. 53 (m, 1H) ;4. 45 (s, 2H) ;4. 03 (m, 1H) ;3. 74 (m, 1H) ;3. 32 (m, 1H) ;3. 10-2. 90 (m, 2H) ;2. 90 (s, 3H) ;2. 72 (m, 4H) ;1. 60-1. 30 (m, 10H)。

[4620] 实施例 DN 的制备

[4621] 方案 93

[4622]



[4623] I.  $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$ ; II. a.  $\text{CDI}/i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ; b. compd 9; III. a.  $\text{NaOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ ; b.  $\text{HCl}$ ; IV. compd 8/ $\text{EDC}/\text{HOBt}$ ;

[4624] compd = 化合物

[4625] 化合物 141

[4626] 从 TCI 获得化合物 141。

[4627] 化合物 142

[4628] 在  $0^\circ\text{C}$  向化合物 141 (1.0g, 6.4mmol) 在甲醇 (20mL) 的溶液中逐滴加入硫酰氯 (1.0mL, 14.2mmol)。在  $0^\circ\text{C}$  搅拌混合物 30 分钟并且回流 3 小时。浓缩得到化合物 142, 为白色固体。

[4629] 化合物 143

[4630] 化合物 143 (1.68g) 根据用于制备实施例 DM(a) 的操作来制备, 除了用化合物 142 代替化合物 140a。m/z : 366.0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[4631] 化合物 144

[4632] 在  $0^\circ\text{C}$  向化合物 143 (1.68g, 4.8mmol) 在  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (20mL/20mL) 的溶液加入氢氧化钠 (229mg, 5.74mmol)。搅拌混合物 1 小时并在减压下除去溶剂。加入在二噁烷中的盐酸 (1.5mL, 4N, 6mmol), 并蒸发混合物和在减压下干燥。得到白色固体的化合物 144 (1.8g)。

[4633] 实施例 DN

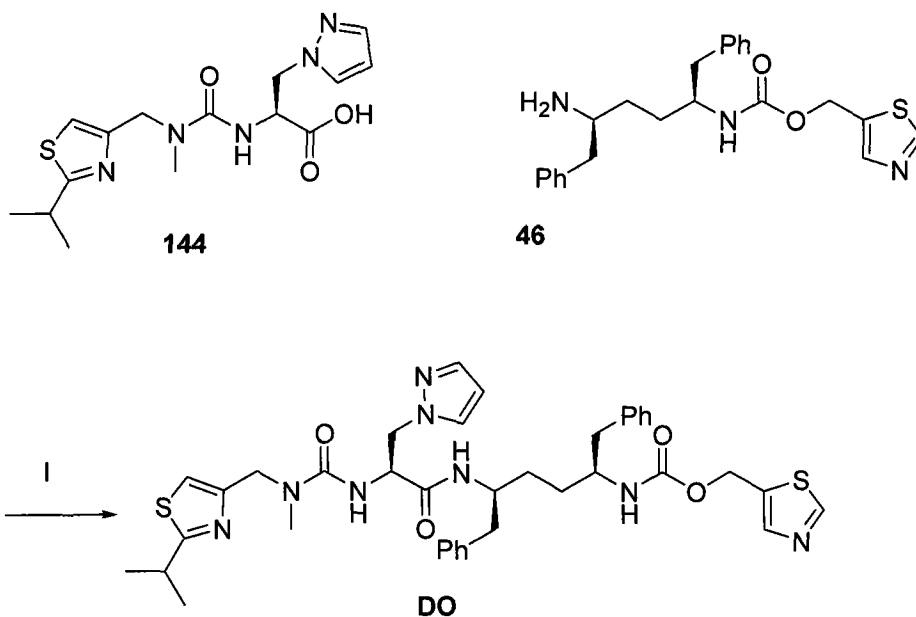
[4634] 实施例 DN (260mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备, 除了用化合物 144 代替化合物 138a。m/z : 743.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.78 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.3–7.0 (10H, m), 6.95 (2H, m), 6.7 (1H, br), 6.2 (1H, m), 5.3 (1H, m), 5.2 (2H, m), 4.5–4.2 (5H, m), 4.1 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.22 (1H, m), 2.96 (3H, s), 2.8–2.5 (4H, m),

1.5-1.2 (10H, m)。

[4635] 实施例 DO 的制备

[4636] 方案 94

[4637]



[4638] I. EDC/HOBt ;

[4639] 化合物 46

[4640] 化合物 46 根据描述在 W02008/010921A2 中的操作合成。

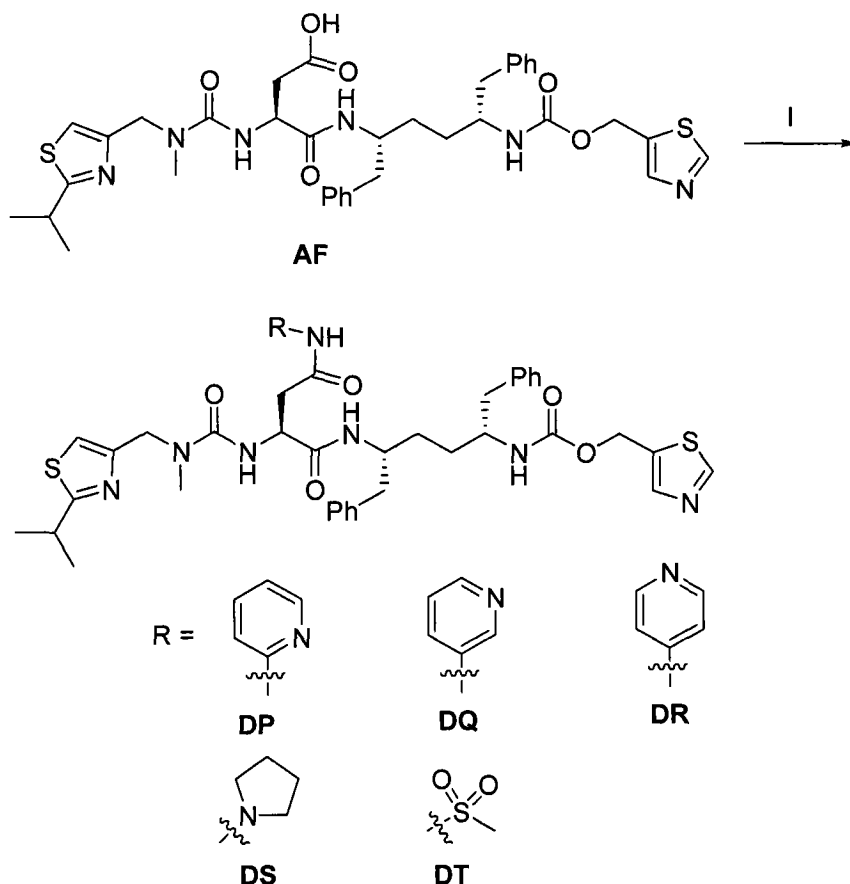
[4641] 实施例 DO

[4642] 实施例 DO (215mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备,除了用化合物 144 和 46 代替化合物 8 和 138a。  $m/z$ : 743.2 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.97 (s, 1H) ; 7.82 (s, 1H) ; 7.45 (s, 1H) ; 7.30-7.00 (m, 13H) ; 6.19 (s, 1H) ; 5.20 (s, 2H) ; 4.60-4.40 (m, 2H) ; 4.21 (m, 2H) ; 4.09 (m, 1H) ; 3.25 (m, 1H) ; 2.93 (s, 3H) ; 2.90-2.50 (m, 5H) ; 1.70-1.20 (m, 10H)。

[4643] 实施例 DP-DT 的制备

[4644] 方案 95

[4645]



[4646] I.  $\text{RNH}_2/\text{EDC}/\text{HOBt}$  ;

[4647] 实施例 AF

[4648] 实施例 AF 根据描述在 W02008/010921A2 和上述的方案 27 中的操作合成。

[4649] 实施例 DP

[4650] 根据用于制备化合物 139a 的操作制备实施例 DP (23mg), 除了使用实施例 AF 和 2-氨基吡啶代替化合物 8 和 138a。  $m/z$  : 797.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.45 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.31 (1H, m), 8.04 (1H, m), 7.85 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.55 (1H, m); 7.2-7.0 (13H, m), 6.54 (1H, m), 5.12 (2H, s), 4.52 (1H, m), 4.43 (2H, s), 3.93 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.85 (3H, s), 2.8-2.4 (6H, m), 1.36 (4H, m), 1.25 (6H, m)。

[4651] 实施例 DQ

[4652] 根据用于制备化合物 139a 的操作制备实施例 DQ (32mg), 除了使用实施例 AF 和 3-氨基吡啶代替化合物 8 和 138a。  $m/z$  : 797.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.39 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.36 (1H, m), 8.18 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.54 (2H, m), 7.2-7.0 (12H, m), 6.60 (1H, m), 5.14 (2H, s), 4.55 (1H, m), 4.45 (2H, s), 4.0-3.5 (2H, m), 3.19 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.8-2.4 (6H, m), 1.37 (4H, m), 1.26 (6H, m)。

[4653] 实施例 DR

[4654] 实施例 DR (30mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备, 除了使用实施例 AF 和 4-氨基吡啶代替化合物 8 和 138a。  $m/z$  : 797.3 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11.24 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.61 (2H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 7.96 (2H, d,  $J = 6.3\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, s), 7.58 (1H, m), 7.2-7.0 (12H, m), 6.65 (1H, m), 5.14 (2H, s), 4.6 (1H, m), 4.46 (2H, s), 3.9 (1H, m), 3.4 (1H, m), 3.20 (1H, m), 2.87 (3H, s), 2.7-2.4 (6H, m), 1.37 (4H, m), 1.25 (6H, m)。

## [4655] 实施例 DS

[4656] 根据用于化合物 139a 的操作制备实施例 DS (50mg), 除了使用实施例 AF 和 1-氨基吡咯烷代替化合物 8 和 138a。m/z : 789.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.06 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.26 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.55 (1H, m), 7.35 (1H, m), 7.2-7.0 (10H, m); 6.40 (1H, m), 5.15 (2H, s), 4.55-4.30 (3H, m), 3.85 (1H, m), 3.63 (1H, m), 3.4-3.1 (5H, m), 2.86 (3H, s), 2.8-2.4 (6H, m), 1.66 (4H, m), 1.4-1.2 (10H, m)。

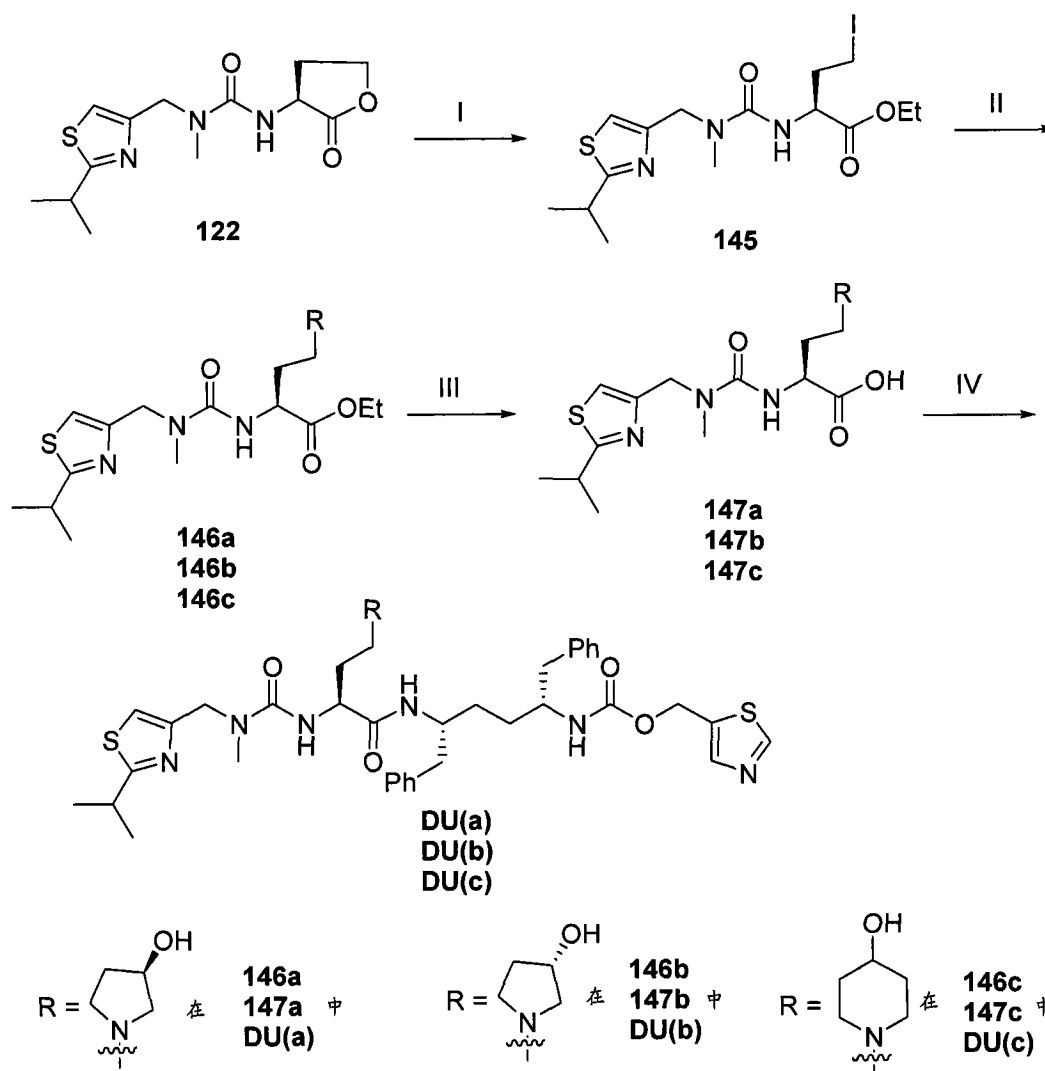
## [4657] 实施例 DT

[4658] 根据用于制备化合物 139a 的操作制备实施例 DT (50mg), 除了使用实施例 AF 和甲磺酰胺代替化合物 8 和 138a。m/z : 798.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11.65 (1H, s), 9.10 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.50 (1H, m), 7.2-7.0 (12H, m), 6.6 (1H, m), 5.15 (2H, s), 4.5-4.4 (3H, m), 4.0-3.4 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.15 (3H, s), 2.85 (3H, s), 2.7-2.4 (6H, m), 1.4-1.2 (10H, m)。

## [4659] 实施例 DU(a-c) 的制备

## [4660] 方案 96

[4661]



[4662] I. TMSI/EtOH/DCM; II. 氨基醇 /DCM; III. a. NaOH/THF/H<sub>2</sub>O; b. HCl; IV. compd 8/EDC/HOBt/DIPEA/DMF

[4663] compd = 化合物

[4664] 化合物 122

[4665] 化合物 122 根据描述在 W02008/010921A2 中以及如上所述的方案 69 中的操作合成。

[4666] 化合物 145

[4667] 向化合物 122 (1.0g, 4mmol) 在二氯甲烷中 (5mL) 的溶液中加入乙醇 (1.5mL, 25.6mmol), 然后加入碘化三甲基硅烷 (2mL, 14.3mmol)。搅拌混合物 6 小时并将混合物直接用于下一步。m/z :453.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[4668] 化合物 146a

[4669] 向化合物 145 (1mmol) 在二氯甲烷中的溶液 (2mL) 加入 (R)-3-羟基吡咯烷 (435mg, 5mmol) 在二氯甲烷中的溶液 (1mL)。搅拌混合物 12 小时和在减压下除去溶剂。通过快速柱色谱法纯化 (0-20% MeOH, 在二氯甲烷中) 得到化合物 146a (230mg)。m/z : 413.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[4670] 化合物 146b

[4671] 化合物 146b (200mg) 根据用于制备化合物 146a 的操作来制备, 除了用化合物 (S)-3-羟基吡咯烷代替化合物 (R)-3-羟基吡咯烷。m/z :413.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[4672] 化合物 146c

[4673] 化合物 146c (380mg) 根据用于制备化合物 146a 的操作来制备, 除了用化合物 4-羟基哌啶代替化合物 (R)-3-羟基吡咯烷。m/z :427.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[4674] 化合物 147a

[4675] 化合物 147a (250mg) 根据用于制备化合物 144 的操作来制备, 除了用化合物 146a 代替化合物 143。

[4676] 化合物 147b

[4677] 化合物 147b (210mg) 根据用于制备化合物 144 的操作来制备, 除了用化合物 146b 代替化合物 143。

[4678] 化合物 147c

[4679] 化合物 147c (400mg) 根据用于制备化合物 144 的操作来制备, 除了用化合物 146c 代替化合物 143。

[4680] 实施例 DU(a)

[4681] 实施例 DU(a) (250mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备, 除了用化合物 147a 代替化合物 138a。m/z :776.3 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ 8.97 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.25-7.05 (11H, m), 5.19 (2H, m), 4.54 (2H, m), 4.25 (1H, m), 4.2-4.1 (2H, m), 3.75 (1H, m), 3.22 (1H, m), 2.94 (3H, s), 2.8-2.7 (6H, m), 2.5-2.3 (4H, m), 2.1-1.8 (2H, m), 1.7-1.4 (6H, m), 1.37 (6H, m)。

[4682] 实施例 DU(b)

[4683] 实施例 DU(b) (253mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备, 除了用化合物 147b 代替化合物 138a。m/z :776.3 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ 8.97 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.22-7.05 (11H, m), 5.18 (2H, m), 4.5 (2H, m), 4.25 (1H, m), 4.2-4.1 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.25 (1H, m), 2.95 (3H, s), 2.8-2.6 (6H, m), 2.6-2.3 (4H, m), 2.1-1.8 (2H, m), 1.8-1.4 (6H, m), 1.37 (6H, m)。

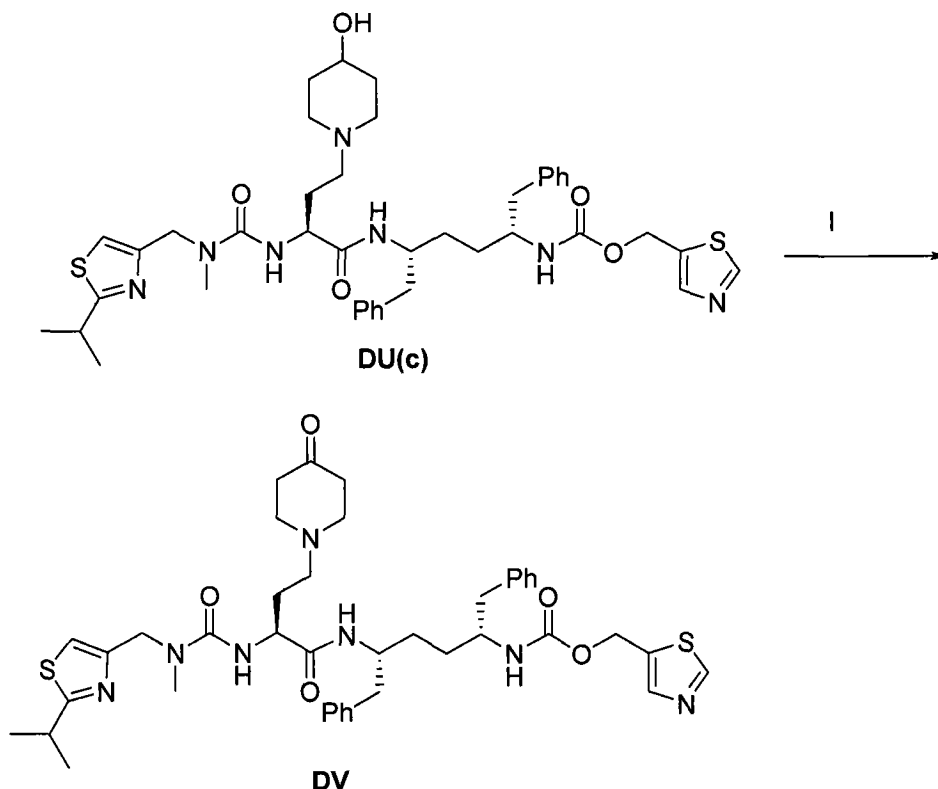
## [4684] 实施例 DU(c)

[4685] 实施例 DU(c) (450mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备,除了用化合物 147c 代替化合物 138a。 $m/z$ :790.3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.97 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.25-7.05 (11H, m), 5.20 (2H, m), 4.54 (2H, m), 4.2-4.0 (2H, m), 3.75 (1H, m), 3.58 (1H, m), 3.25 (1H, m), 2.97 (3H, s), 2.8-2.6 (6H, m), 2.25 (2H, m), 2.08 (2H, m), 1.9-1.6 (4H, m), 1.6-1.4 (6H, m), 1.38 (6H, m)。

## [4686] 实施例 DV 的制备

[4687] 方案 97

[4688]

[4689] I. SO<sub>3</sub>- 吡啶 /Et<sub>3</sub>N/DMSO

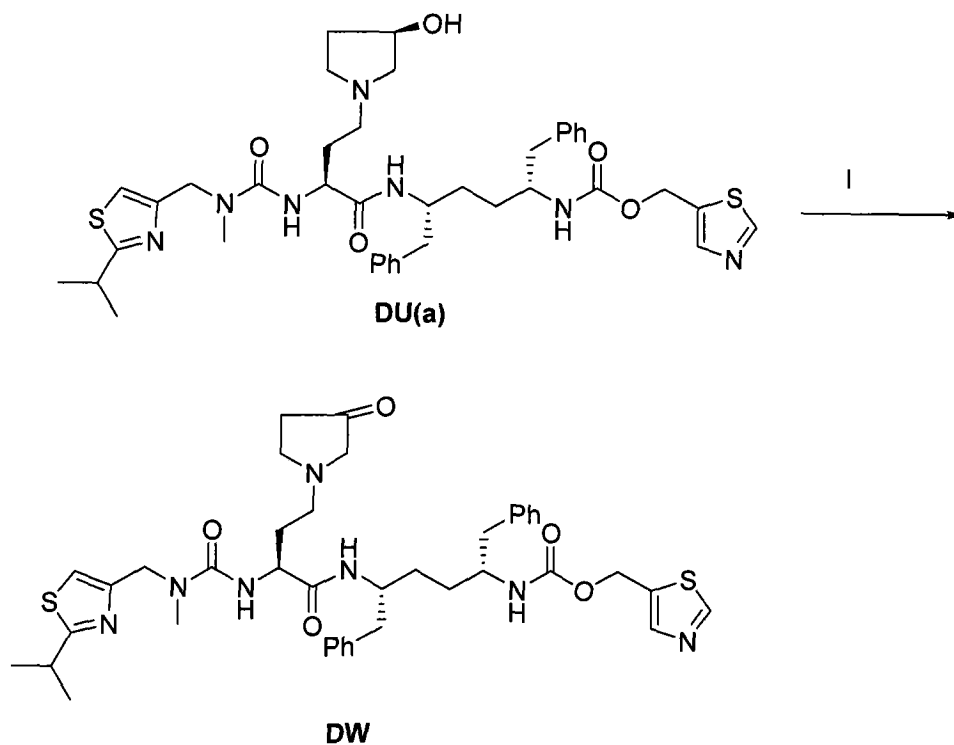
## [4690] 实施例 DV

[4691] 将实施例 DU(c) (230mg, 0.29mmol) 和三乙胺 (0.14mL) 在 DMSO (1mL) 的混合物在 25℃ 搅拌 30 分钟, 然后冷却到 5-10℃。将三氧化硫吡啶配合物 (0.17g) 加入上述反应混合物中, 在 5-10℃ 搅拌混合物 1 小时。混合物倾倒入冰水中, 搅拌 20 分钟, 用 EtOAc 提取。有机相用水洗涤两次, 用饱和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液洗涤两次, 用水洗涤两次, 和用盐水洗涤一次, 并且在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。浓缩和通过快速柱色谱法纯化 (0-20% MeOH, 在二氯甲烷中) 得到实施例 DV (67mg)。 $m/z$ :788.3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.78 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.3-7.1 (10H, m), 6.90 (1H, s), 6.5 (1H, br), 5.35 (1H, m), 5.22 (2H, s), 4.4-4.0 (4H, m), 3.78 (1H, m), 3.23 (1H, m), 2.93 (3H, s), 2.8-2.5 (8H, m), 2.4-2.2 (6H, m), 2.0-1.4 (6H, m), 1.32 (6H, m)。

## [4692] 实施例 DW 的制备

[4693] 方案 98

[4694]



[4695] I. SO<sub>3</sub>-吡啶, /Et<sub>3</sub>N/DMSO

[4696] 实施例 DW

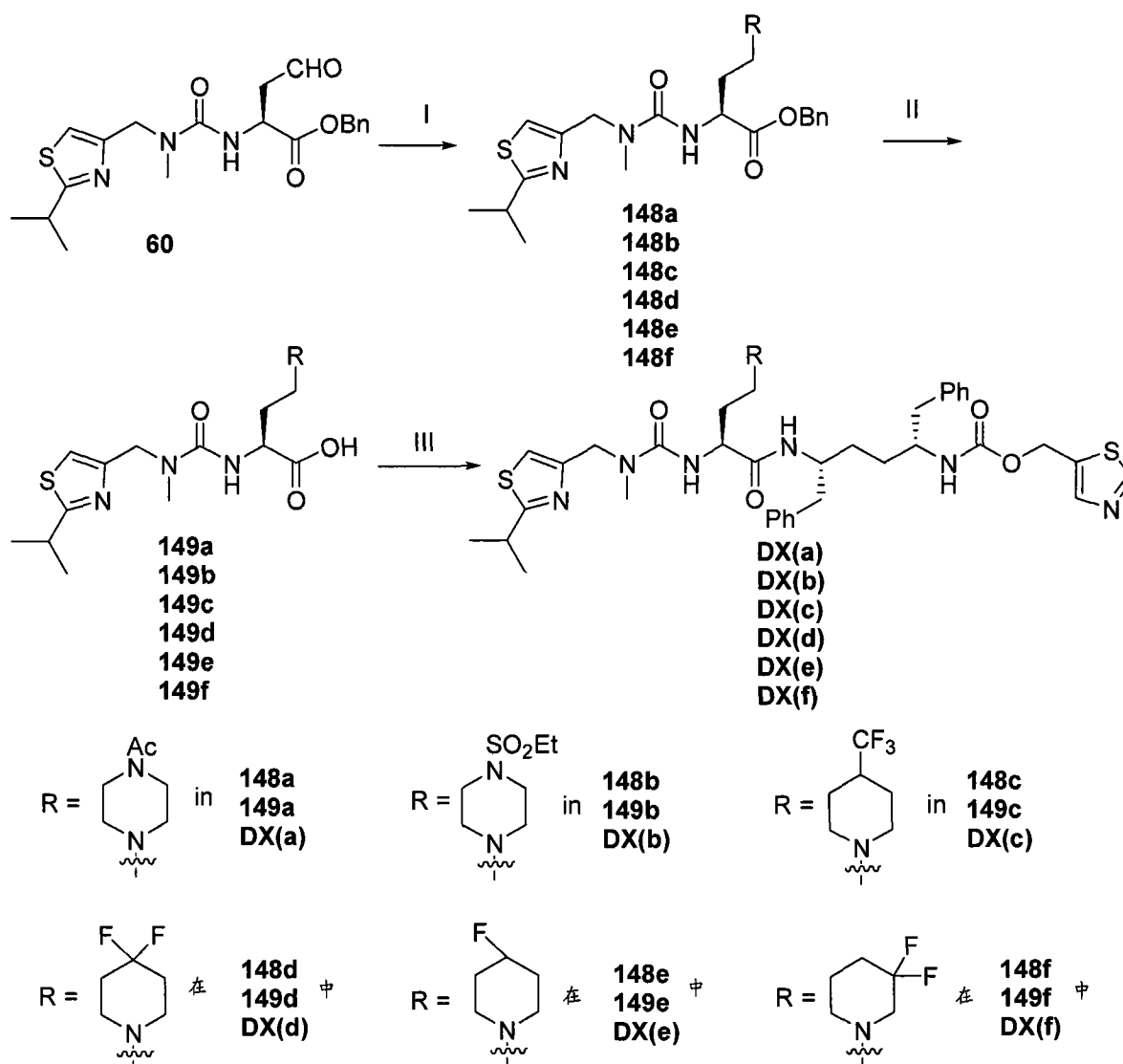
[4697] 实施例 DW(78mg) 根据用于制备实施例 DV 的操作来制备,除了使用实施例 DU(a) 代替实施例 DU(c)。m/z :774.3(M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78(1H, s), 7.82(1H, s), 7.3-7.0(10H, m), 6.89(1H, s), 6.55(1H, br), 5.40(1H, m), 5.21(2H, s), 4.5-4.2(3H, m), 4.15(1H, m), 3.78(1H, m), 3.23(1H, m), 3.1-2.9(4H, m), 2.9(3H, s), 2.8-2.5(6H, m), 2.40(2H, m), 1.90(2H, m), 1.55(2H, m), 1.38(8H, m)。

[4698] 实施例 DX(a-f) 的制备

[4699] 方案 99

[4700]





[4701] I. 胺： $\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{AcOH}/\text{CH}_3\text{CN}$ ；II. a.  $\text{NaOH}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ ；b.  $\text{HCl}$ ；III. (化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA)

[4702] 化合物 60

[4703] 化合物 60 根据描述在 W02008/010921A2 和如上述的方案 23 中的操作合成。

[4704] 化合物 148a

[4705] 向化合物 60 (800mg, 2mmol) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (8mL) 的溶液加入 1-乙酰基哌嗪 (512mg, 4mmol) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  中的溶液 (1mL)，然后加入  $\text{HOAc}$  (240 $\mu\text{L}$ , 4mmol) 和  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (1.33g, 6mmol)。搅拌混合物 12 小时并用  $\text{EtOAc}$  稀释。有机相用饱和  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶液、水和盐水洗涤，并且在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥。浓缩和通过快速柱色谱法纯化 (0–12%  $i\text{PrOH}$ , 在二氯甲烷中) 得到化合物 148a (250mg)。 $m/z$ : 516.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[4706] 化合物 148b

[4707] 化合物 148b (530mg) 根据用于制备化合物 148a 的操作来制备，除了用 1-乙基磺酰基哌嗪代替 1-乙酰基哌嗪。 $m/z$ : 566.1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[4708] 化合物 148c

[4709] 化合物 148c (384mg) 根据用于制备化合物 148a 的操作来制备，除了用 4-三氟甲基哌嗪代替 1-乙酰基哌嗪。 $m/z$ : 541.2 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>。

[4710] 化合物 148d

[4711] 化合物 148d(342mg) 根据用于制备化合物 148a 的操作来制备,除了用 4,4- 二氟哌嗪代替 1- 乙酰基哌嗪。 $m/z$ :509.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[4712] 化合物 148e

[4713] 化合物 148e(320mg) 根据用于制备化合物 148a 的操作来制备,除了用 4- 氟哌嗪代替 1- 乙酰基哌嗪。 $m/z$ :491.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[4714] 化合物 148f

[4715] 化合物 148f(389mg) 根据用于制备化合物 148a 的操作来制备,除了用 3,3- 二氟哌嗪代替 1- 乙酰基哌嗪。 $m/z$ :509.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[4716] 实施例 149a

[4717] 向化合物 148a(250mg,0.48mmol) 在乙醇中(3mL) 的溶液加入 1.0N 氢氧化钠溶液(0.53mL,0.53mmol)。搅拌混合物 1 小时并在减压下除去溶剂。加入在二噁烷(0.13mL,0.52mmol) 中的 4.0N 盐酸,并蒸发混合物。用 DMF(2x100mL) 共蒸发得到化合物 149a,其不进行进一步纯化用于下一步骤。

[4718] 实施例 149b

[4719] 化合物 149b 根据用于制备化合物 149a 的操作来制备,除了用化合物 148b 代替化合物 148a。

[4720] 实施例 149c

[4721] 化合物 149c 根据用于制备化合物 149a 的操作来制备,除了用化合物 148c 代替化合物 148a。

[4722] 实施例 149d

[4723] 化合物 149d 根据用于制备化合物 149a 的操作来制备,除了用化合物 148d 代替化合物 148a。

[4724] 实施例 149e

[4725] 化合物 149e 根据用于制备化合物 149a 的操作来制备,除了用化合物 148e 代替化合物 148a。

[4726] 实施例 149f

[4727] 化合物 149f 根据用于制备化合物 149a 的操作来制备,除了用化合物 148f 代替化合物 148a。

[4728] 实施例 DX(a)

[4729] 实施例 DX(a)(90mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备,除了用化合物 149a 代替化合物 138a。 $m/z$ :817.3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  8.78(1H, s),7.81(1H, s),7.3-7.0(10H, m),6.90(1H, s),6.40(1H, m),5.40(1H, m),5.22(2H, s),4.6-4.3(2H, m),4.3-4.1(2H, m),3.78(1H, m),3.5-3.2(5H, m),2.92(3H, s),2.9-2.6(4H, m),2.4-2.2(6H, m),2.07(3H, s),1.9(2H, m),1.6-1.3(10H, m)。

[4730] 实施例 DX(b)

[4731] 实施例 DX(b)(150mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备,除了用化合物 149b 代替化合物 138a。 $m/z$ :867.3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>)  $\delta$  8.78(1H, s),7.81(1H, s),7.3-7.0(10H, m),6.92(1H, s),6.4(1H, br),5.35(1H, br),5.2(2H, s),4.6-4.0(4H, m),

3.78 (1H, m), 3.3-3.1 (5H, m), 2.92 (5H, m), 2.8-2.6 (4H, m), 2.5-2.2 (6H, m), 1.90 (2H, m), 1.6-1.3 (13H, m)。

[4732] 实施例 DX(c)

[4733] 实施例 DX(c) (427mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备,除了用化合物 149c 代替化合物 138a。m/z :842.2 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ 8.77 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.3-7.0 (10H, m), 6.88 (1H, s), 6.40 (1H, br), 5.50 (1H, br), 5.20 (2H, m), 4.7-4.3 (2H, m), 4.18 (2H, m), 3.75 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.05-2.8 (4H, m), 2.8-2.6 (4H, m), 2.25 (2H, m), 2.0-1.65 (6H, m), 1.6-1.2 (14H, m)。

[4734] 实施例 DX(d)

[4735] 实施例 DX(d) (390mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备,除了用化合物 149d 代替化合物 138a。m/z :810.2 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ 8.78 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.4-7.0 (10H, m), 6.89 (1H, s), 6.40 (1H, br), 5.40 (1H, br), 5.22 (2H, m), 4.6-4.3 (2H, m), 4.22 (2H, m), 3.78 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.0-2.6 (7H, m), 2.5-2.2 (6H, m), 2.0-1.7 (6H, m), 1.6-1.2 (10H, m)。

[4736] 实施例 DX(e)

[4737] 实施例 DX(e) (160mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备,除了用化合物 149e 代替化合物 138a。m/z :792.3 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ 8.77 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.3-7.0 (10H, m), 6.87 (1H, s), 6.45 (1H, br), 5.55 (1H, br), 5.20 (2H, m), 4.9-4.3 (3H, m), 4.3-4.1 (2H, m), 3.75 (1H, m), 3.25 (1H, m), 3.1-2.8 (5H, m), 2.8-2.6 (4H, m), 2.6-2.1 (6H, m), 2.0-1.4 (8H, m), 1.37 (6H, m)。

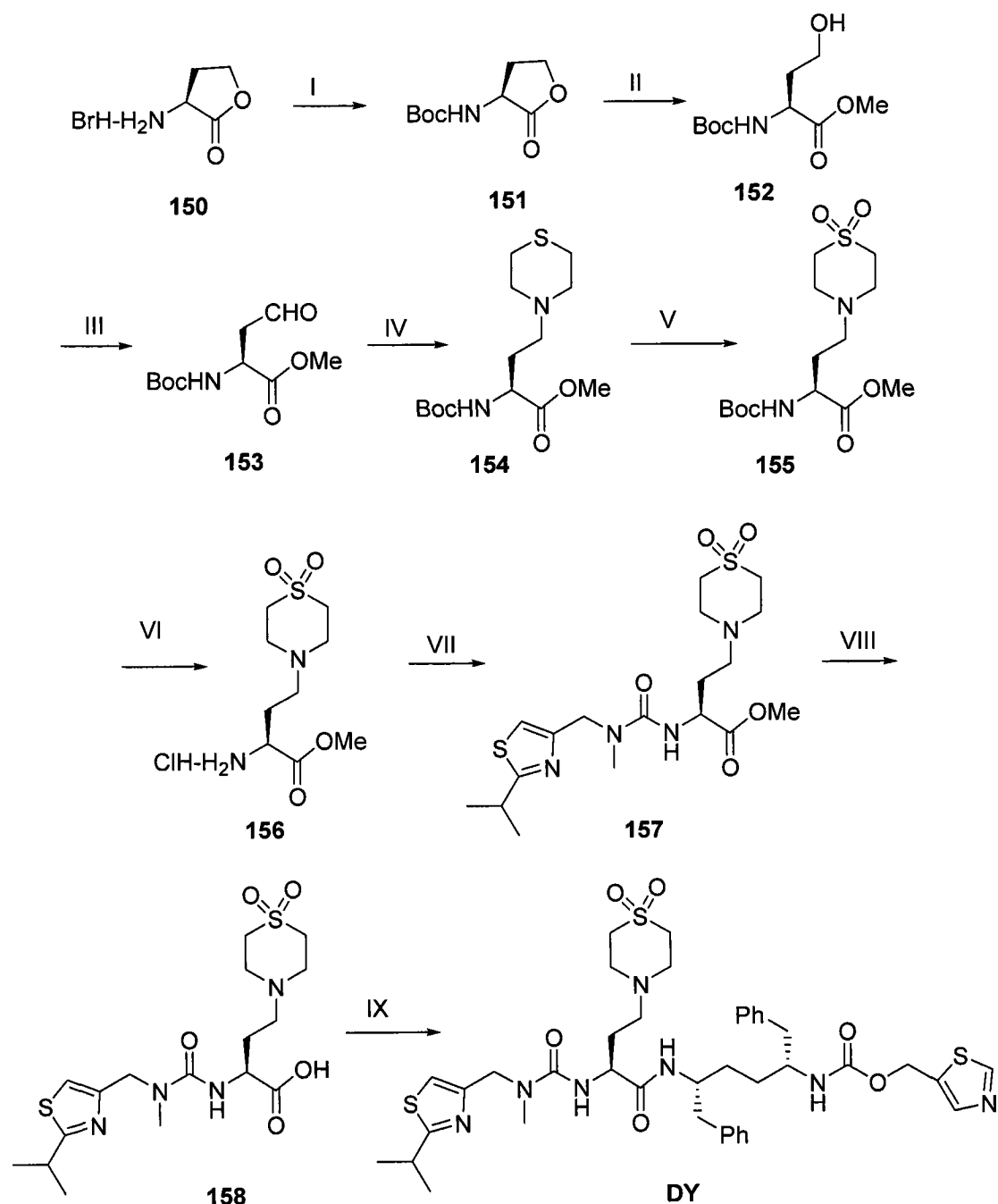
[4738] 实施例 DX(f)

[4739] 实施例 DX(f) (480mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备,除了用化合物 149f 代替化合物 138a。m/z :810.2 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ 8.77 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.3-7.0 (10H, m), 6.93 (1H, br), 6.84 (1H, s), 6.40 (1H, br), 5.50 (1H, br), 5.20 (2H, m), 4.5-4.3 (2H, m), 4.3-4.1 (2H, m), 3.75 (1H, m), 3.24 (1H, m), 3.05-2.8 (5H, m), 2.8-2.6 (4H, m), 2.5-2.2 (6H, m), 2.0-1.75 (4H, m), 1.7-1.37 (10H, m)。

[4740] 实施例 DY 的制备

[4741] 方案 100

[4742]



[4743] 1.  $\text{Boc}_2\text{O}/\text{THF}$  ; II.  $\text{NaOMe}/\text{MeOH}$  ; III.  $\text{SO}_3^-$  吡啶 /  $\text{DMSO}/\text{Et}_3\text{N}$  ; IV. 硫代吗啉 /  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3/\text{HOAc}$  ; V. 4-甲基吗啉 N-氧化物 /  $\text{OsO}_4$  ; VI.  $\text{HCl}$  ; VII. a.  $\text{CDI}$  ; b. **cmpd 9** ; VIII. a.  $\text{NaOH}$  ; b.  $\text{HCl}$  ; IX.  $\text{EDC}/\text{HOBT}/\text{cmpd 8}$

[4744] **cmpd** = 化合物

[4745] 化合物 150

[4746] 化合物 150 从 Aldrich 获得。

[4747] 化合物 151

[4748] 向化合物 150 (25g, 137mmol) 在 THF (400mL) 中的悬浮液加入 三乙胺 (21mL, 151mmol), 然后加入  $\text{Boc}_2\text{O}$  (31.5g, 144mmol)。搅拌混合物 48 小时, 且除去溶剂。残余物用 EtOAc 稀释, 和用饱和碳酸钠溶液洗涤两次, 用水洗涤一次, 用盐水洗涤一次, 并且在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥。浓缩得到化合物 151 (25g)。

[4749] 化合物 152

[4750] 在 0℃ 化合物 151 (2.0g, 10mmol) 在 MeOH (20mL) 的溶液中加入 4.4N 甲醇钠在甲醇 (0.46mL, 2mmol) 中的溶液。搅拌混合物 45 分钟, 和用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液淬灭。蒸发掉溶剂, 且残余物用 EtOAc 稀释。有机相用饱和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  溶液、水和盐水洗涤, 并且在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥。浓缩得到化合物 152 (2.6g)。

[4751] 化合物 153

[4752] 化合物 153 (1.9g) 根据用于制备实施例 DV 的操作来制备, 除了用化合物 152 代替实施例 DU(c)。

[4753] 化合物 154

[4754] 化合物 154 (1.65g) 根据用于制备化合物 148a 的操作来制备, 除了用化合物 153 和 4- 硫代吗啉代替化合物 60 和 1- 乙酰基哌嗪。

[4755] 化合物 155

[4756] 向化合物 154 (1.55g, 4.86mmol) 在丙酮 / 水 (270mL/70mL) 的溶液加入 4- 甲基吗啉 N- 氧化物 (1.25g, 10mmol), 然后加入  $\text{OsO}_4/\text{tBuOH}$  溶液 (6.8mL, 2.5%)。搅拌混合物 12 小时和在减压下除去溶剂。通过快速柱色谱法纯化 (60–100% EtOAc, 在己烷中) 得到化合物 155 (1.44g)。

[4757] 化合物 156

[4758] 化合物 156 根据用于制备化合物 140a 的操作来制备, 除了用化合物 155 代替化合物 139a。

[4759] 化合物 157

[4760] 化合物 157 (660mg) 根据用于制备实施例 DM(a) 的操作来制备, 除了用化合物 156 代替化合物 140a。m/z : 447.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[4761] 化合物 158

[4762] 化合物 158 根据用于制备化合物 144 的操作来制备, 除了用化合物 157 代替化合物 143。m/z : 433.1 (M+H)<sup>+</sup>。

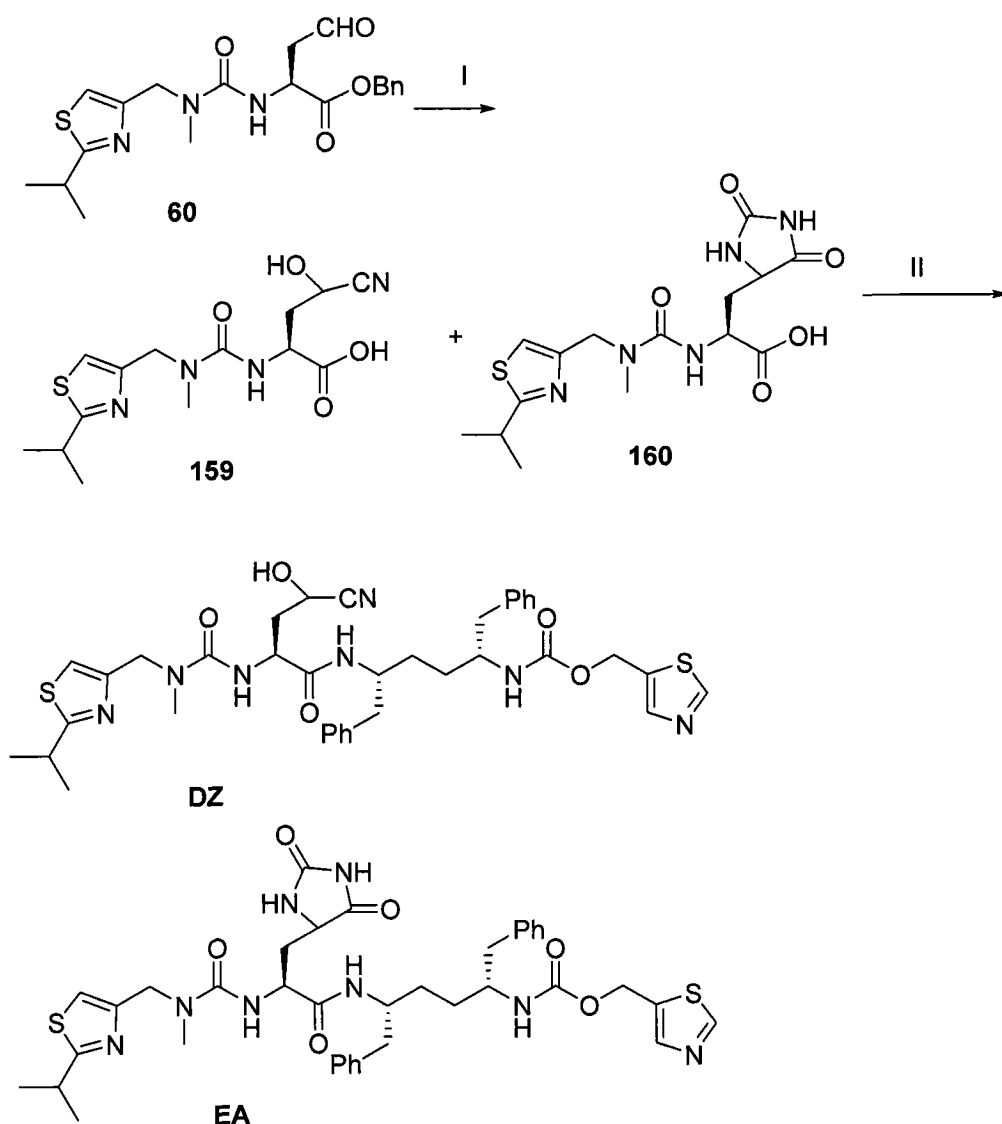
[4763] 实施例 DY

[4764] 实施例 DY (350mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备, 除了用化合物 158 代替化合物 138a。m/z : 824.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.2–7.0 (10H, m), 6.96 (1H, s), 6.71 (1H, br), 6.4 (1H, br), 5.21 (2H, m), 5.15 (1H, br), 4.5–4.1 (4H, m), 3.80 (1H, m), 3.22 (1H, m), 3.0–2.8 (11H, m), 2.8–2.6 (4H, m), 2.47 (2H, m), 2.0–1.7 (2H, m), 1.6–1.3 (10H, m)。

[4765] 实施例 DZ-EA 的制备

[4766] 方案 101

[4767]



[4768] I. NaCN/(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/EtOH/H<sub>2</sub>O/90°C ;II. EDC/HOBt/cmpd 8

[4769] cmpd = 化合物

[4770] 化合物 159/160

[4771] 向化合物 60 (1.6mmol) 在 EtOH/H<sub>2</sub>O (1.6mL/1.6mL) 的溶液加入碳酸铵 (600mg, 6.4mmol), 然后加入氰化钠 (158mg)。混合物在 90°C 加热 16 小时并且冷却到 25°C。加入 1N 盐酸直到 pH = 3-4。残余物用 EtOAc 稀释, 和用水和盐水洗涤。有机相在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥和浓缩, 得到化合物 159 和 160, 其不经过进一步纯化用于下一个步骤。

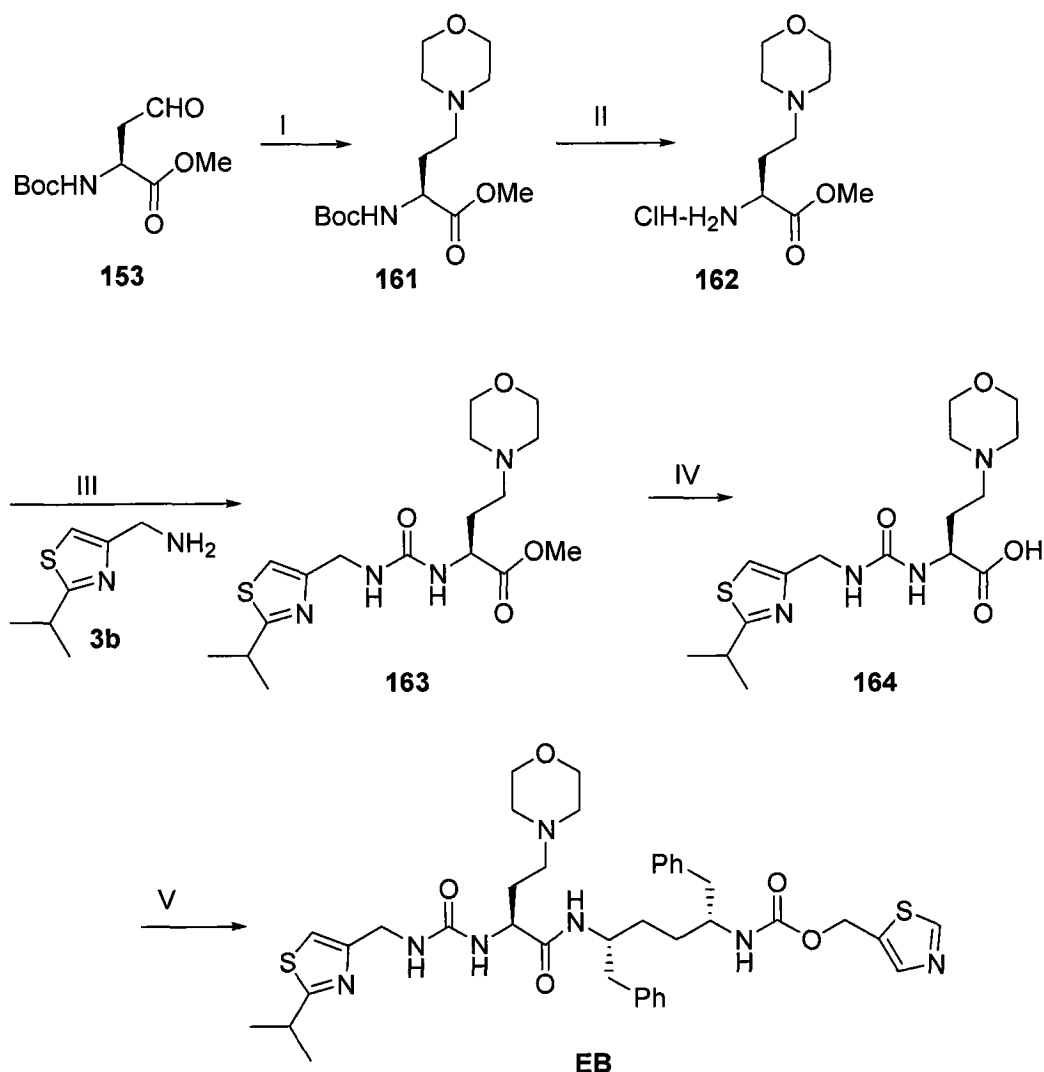
[4772] 实施例 DZ/EA

[4773] 根据用于制备化合物 139a 的操作制备实施例 DZ (80mg) 和 EA (60mg), 除了用化合物 159 和 160 代替化合物 138a。实施例 DZ :m/z :732.3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.3-7.0 (10H, m), 6.95 (1H, m), 6.8 (1H, br), 6.40 (1H, br), 5.8 (1H, br), 5.20 (2H, m), 4.40 (2H, m), 4.2-3.8 (3H, m), 3.78 (1H, m), 3.23 (1H, m), 2.95 (3H, m), 2.8-2.3 (6H, m), 1.6-1.3 (10H, m)。实施例 EA :m/z :775.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (1H, s), 8.02 (1H, br), 7.9 (1H, s), 7.85 (1H, br), 7.3-7.0 (11H, m), 6.3 (1H, br), 5.4-5.1 (3H, m), 4.6-4.3 (2H, m), 4.2-3.8 (2H, m), 3.8-3.4 (1H, m), 3.3 (1H, m), 3.1-2.9 (3H, m), 2.8-2.4 (4H, m), 2.15 (2H, m), 1.7-1.2 (10H, m)。

[4774] 实施例 EB 的制备

[4775] 方案 102

[4776]



[4777] I. 吗啉 /NaBH(OAc)<sub>3</sub>/HOAc ;II. HCl ;III. a. CDI ;b. 化合物 3b ;IV. a. NaOH ;  
b. HCl ;V. EDC/HOBt/ 化合物 8

[4778] 化合物 161

[4779] 化合物 161(11g) 根据用于制备化合物 148a 的操作来制备,除了用化合物 153 和吗啉代替化合物 60 和 1-乙酰基哌嗪。 $m/z$ :303.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[4780] 化合物 162

[4781] 化合物 162(10.4g) 根据用于制备化合物 140a 的操作来制备,除了用化合物 161 代替化合物 139a。 $m/z$ :203.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[4782] 实施例 3b

[4783] 化合物 3b 根据描述在 W02008/010921A2 和如上述方案 10 中的操作合成。

[4784] 实施例 163

[4785] 化合物 163(540mg) 根据用于制备实施例 DM(a) 的操作来制备,除了用化合物 162 和 36 代替化合物 140a 和 9。 $m/z$ :385.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[4786] 实施例 164

[4787] 化合物 164 (780mg) 根据用于制备化合物 144 的操作来制备,除了用化合物 163 代替化合物 143。 $m/z$ :371.0 (M+H)<sup>+</sup>。

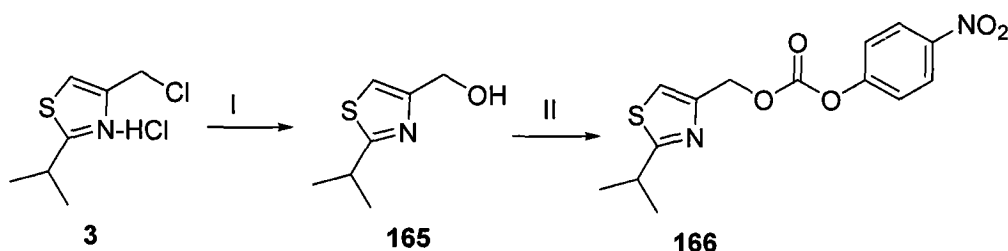
[4788] 实施例 EB

[4789] 实施例 EB (210mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备,除了用化合物 164 代替化合物 138a。 $m/z$ :762.2 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9.06 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.7 (1H, br), 7.2-7.0 (12H, m), 6.55 (1H, br), 6.20 (1H, br), 5.18 (2H, s), 4.23 (2H, m), 4.15-3.8 (2H, m), 3.65 (1H, m), 3.55 (4H, m), 3.2 (1H, m), 2.7-2.4 (6H, m), 2.3-2.0 (6H, m), 1.5-1.2 (10H, m)。

[4790] 化合物 166 的制备

[4791] 方案 103

[4792]



[4793] I. NaOH/H<sub>2</sub>O ;II. 双 (4- 硝基苯基 ) 碳酸酯 /Et<sub>3</sub>N

[4794] 化合物 3

[4795] 化合物 3 根据描述在 W02008/010921A2 中的操作合成。

[4796] 化合物 165

[4797] 向化合物 3 (2.65g, 12.5mmol) 在水 (10mL) 的悬浮液加入氢氧化钠 (1.5g, 38mmol)。混合物在 90℃ 加热 12 小时且冷却到 25℃。反应混合物用 EtOAc 提取。有机层用盐水洗涤且在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。通过快速柱色谱法纯化 (50% EtOAc, 在己烷中) 得到化合物 165 (810mg)。

[4798] 化合物 166

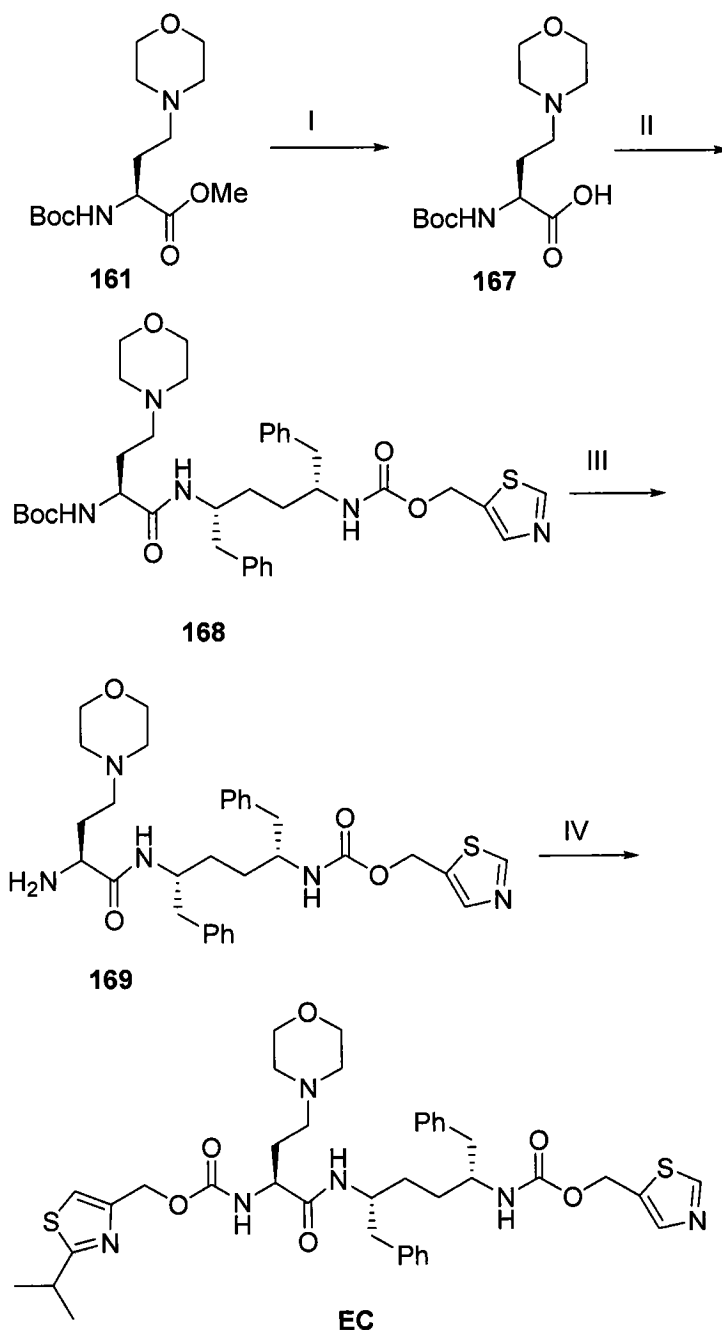
[4799] 向化合物 165 (810mg, 5.2mmol) 在 DCM (12mL) 的溶液中加入双 (4- 硝基苯基 ) 碳酸酯 (1.73g, 5.7mmol), 然后加入三乙胺 (1.1mL, 7.8mmol)。搅拌混合物 14 小时, 且除去溶剂。残余物用 EtOAc 稀释, 且用饱和碳酸钠洗涤两次, 然后用水, 然后是盐水洗涤, 且在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。浓缩和通过快速柱色谱法纯化 (20% EtOAc, 在己烷中) 得到化合物 166 (1.4g)。

[4800] 实施例 EC 的制备

[4801] 方案 104

[4802]





[4803] I. a. NaOH ;b. HCl ;V. EDC/HOBt/ 化合物 8 ;III. a. HCl ;b. NaOH ;IV. 化合物 166/  
iPr<sub>2</sub>NEt

[4804] 化合物 167

[4805] 化合物 167 根据用于制备化合物 144 的操作来制备,除了用化合物 161 代替化合物 143。

[4806] 化合物 168

[4807] 化合物 168 (1.2g) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备,除了用化合物 167 代替化合物 138a。m/z :680.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[4808] 化合物 169

[4809] 向化合物 168 (1.2g, 1.8mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液加入 4N 盐酸 (4.4mL, 17.6mmol)。搅拌混合物 6 小时,并除去溶剂。残余物用 2N 氢氧化钠溶液 (pH = 11) 碱化,

且用 EtOAc 提取。有机层用盐水洗涤和在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。浓缩得到化合物 169 (1.0g)。

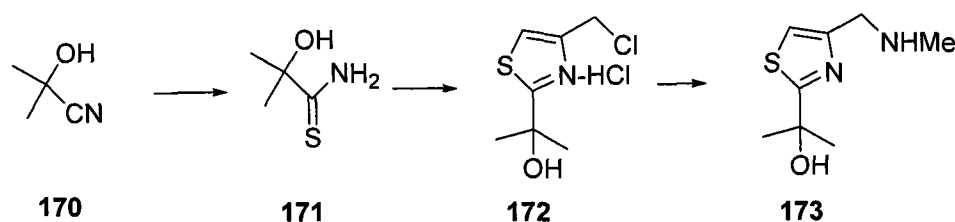
[4810] 实施例 EC

[4811] 向化合物 169 (116mg, 0.2mmol) 在  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2mL) 的溶液加入化合物 166 (71mg, 0.22mmol), 然后加入三乙胺 (71  $\mu\text{L}$ , 0.4mmol)。搅拌混合物 48 小时, 和用 EtOAc 稀释。有机层用饱和碳酸钠溶液、水和盐水洗涤, 在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。通过快速柱色谱法纯化 (0-15% iPrOH, 在 DCM 中) 得到化合物 1073 (130mg)。m/z : 763.3 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.75 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.67 (1H, br), 7.3-7.0 (11H, m), 6.22 (1H, m), 5.24 (2H, s), 5.16 (2H, s), 5.10 (1H, br), 4.28-4.10 (2H, m), 3.8 (1H, m), 3.6 (4H, m), 3.32 (1H, m), 2.9-2.6 (4H, m), 2.4-2.1 (6H, m), 1.8 (2H, m), 1.6 (2H, m), 1.4 (8H, m)。

[4812] 化合物 173 的制备

[4813] 方案 105

[4814]



[4815] 化合物 170

[4816] 从 Aldrich 获得化合物 170。

[4817] 化合物 171

[4818] 将硫化氢气体通过化合物 170 (1.8mL, 20mmol) 在吡啶 (100mL) 和三乙胺的溶液中 (4.4mL) 5 小时。该溶液用氮气吹扫 10 分钟, 并除去溶剂。该残余物用 10mL 乙醇共蒸发三次。通过快速柱色谱法纯化 (10% iPrOH, 在 DCM 中) 得到化合物 171 (2.0g)。

[4819] 化合物 172

[4820] 向化合物 171 (2g, 17mmol) 在丙酮 (30mL) 中的溶液加入 1,3-二氯丙酮 (2.1g, 17mmol), 然后加入  $\text{MgSO}_4$  (2.0g, 17mmol)。回流混合物 12 小时并冷却到 25°C。过滤混合物。浓缩得到化合物 172。m/z : 191.9 (M+H)<sup>+</sup>。

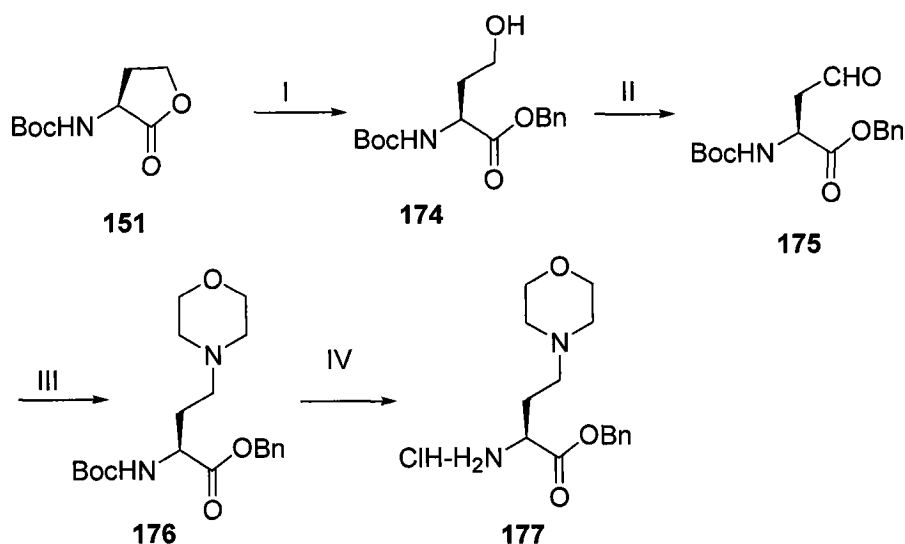
[4821] 化合物 173

[4822] 向 40% 甲基胺在水 (36mL) 的溶液中加入化合物 172 (17mmol) 在水 (10mL) 中的溶液。搅拌混合物 1 小时, 且在减压下浓缩。通过快速柱色谱法纯化 (10% MeOH, 在 DCM 中) 得到化合物 173。m/z : 187.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[4823] 化合物 177 的制备

[4824] 方案 106

[4825]



[4826] I. a. NaOH/EtOH/H<sub>2</sub>O ; b. BnBr/DMF ; II. SO<sub>3</sub> · 吡啶 ; III. 吗啉 . . . /NaBH(Oac)<sub>3</sub>/HOAc ; IV. HCl

[4827] 化合物 174

[4828] 向化合物 151 (10.5g, 50mmol) 在乙醇 (160mL) 中的溶液加入氢氧化钠溶液 (2.1g, 52.5mmol, 30mL)。搅拌混合物 1 小时, 且在减压下除去溶剂。残余物与 200mL 乙醇共蒸三次。白色的固体在 60℃ 在高真空下干燥 2 小时。向该固体加入 DMF (80mL), 然后加入苄基溴 (7.3mL, 61mmol)。在黑暗中搅拌混合物 12 小时并用 EtOAc 稀释。有机相用水洗涤五次, 然后用盐水洗涤一次, 然后在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥, 浓缩得到化合物 174 (15g)。

[4829] 化合物 175

[4830] 化合物 175 根据用于制备实施例 DV 的操作来制备, 除了用化合物 174 代替实施例 DU(c)。

[4831] 化合物 176

[4832] 化合物 176 根据用于制备化合物 148a 的操作来制备, 除了用化合物 175 和吗啉代替化合物 60 和 1-乙酰基哌嗪。

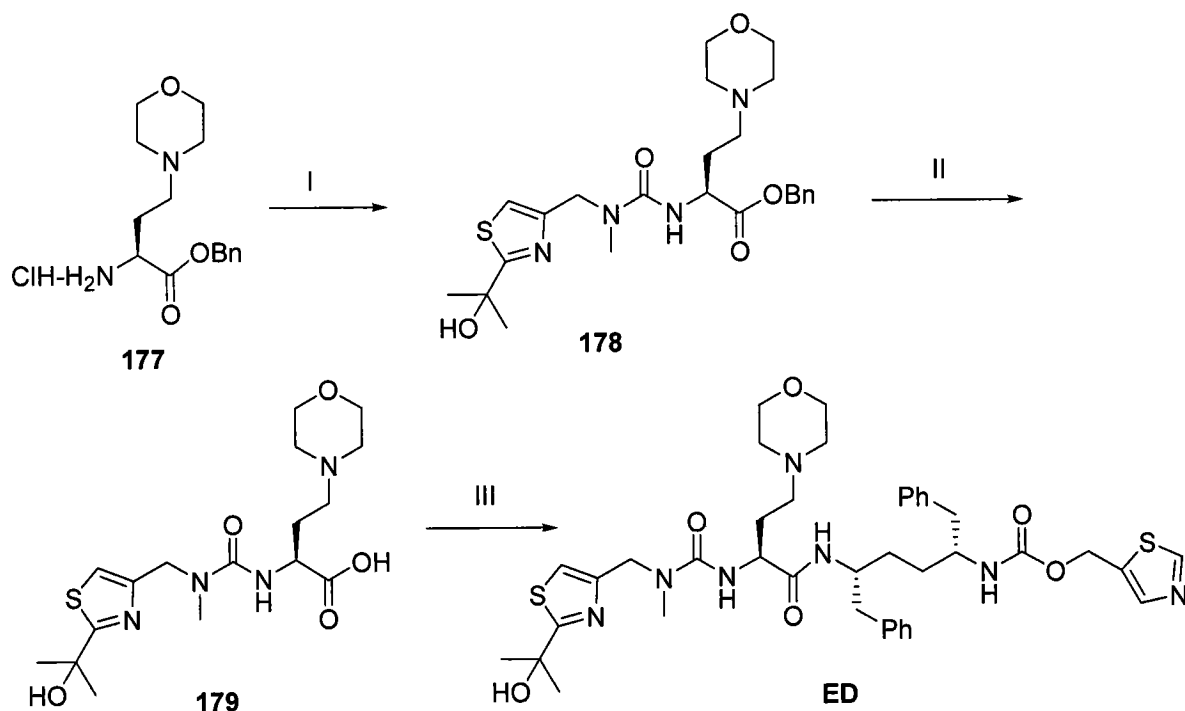
[4833] 化合物 177

[4834] 化合物 177 (3.4g) 根据用于制备实施例 140a 的操作来制备, 除了用化合物 176 代替化合物 139a。m/z : 279.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[4835] 实施例 ED 的制备

[4836] 方案 107

[4837]



[4838] I. a. CDI/DIPEA ;b. 化合物 173 ;II. a. NaOH ;b. HCl ;III. 化合物 8/EDC/HOBt

[4839] 化合物 178

[4840] 化合物 178 (300mg) 根据用于制备实施例 DM(a) 的操作来制备,除了用化合物 173 和 177 代替化合物 140a 和 9。m/z :491.3 (M+H)<sup>+</sup>。

[4841] 化合物 179

[4842] 化合物 179 根据用于制备化合物 149a 的操作来制备,除了用化合物 178 代替化合物 148a。

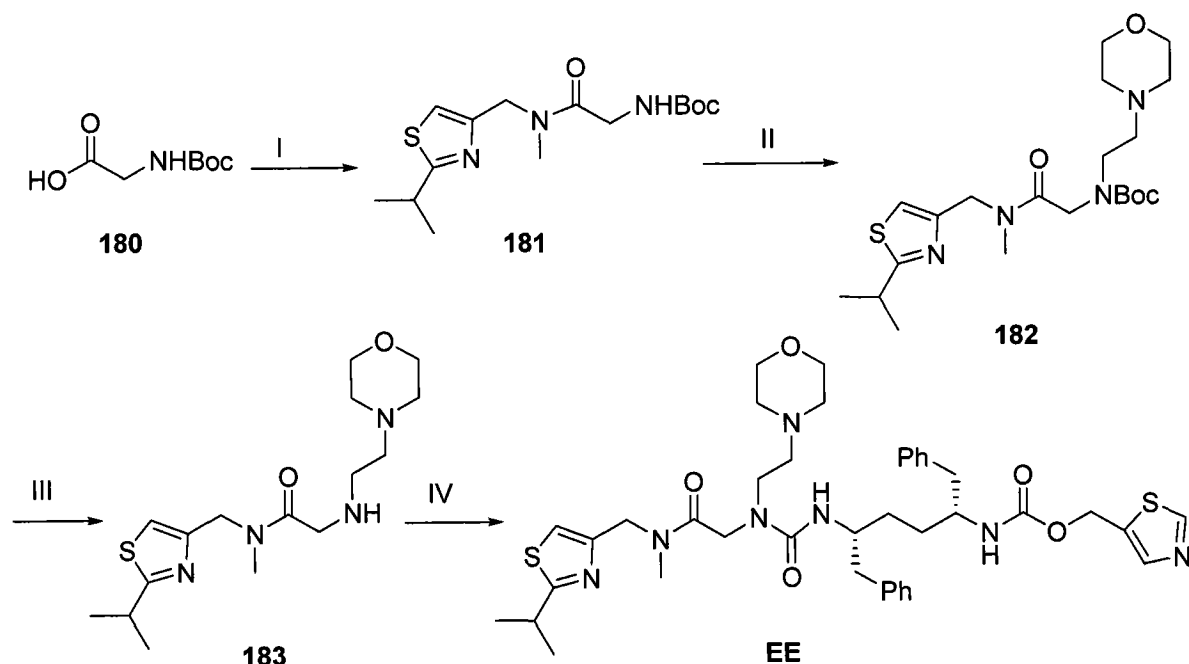
[4843] 实施例 ED

[4844] 实施例 ED (370mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备,除了用化合物 179 代替化合物 138a。m/z :792.3 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.98 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.20-7.08 (11H, m), 5.20 (2H, m), 4.55 (2H, m), 4.3-4.0 (4H, m), 3.75 (3H, m), 3.4 (2H, m), 3.2-3.0 (4H, m), 2.99 (3H, s), 2.70 (4H, m), 2.1-1.8 (2H, m), 1.7-1.4 (10H, m)。

[4845] 实施例 EE 的制备

[4846] 方案 108

[4847]



[4848] I. 化合物 9/EDC/HOBt ;II. a. NaH/DMF ;b. 2-吗啉乙基溴 ;III. a. TFA/DCM ; b. NaOH ;IV. a. 三光气 ;/DIPEA ;b. 化合物 8/DIPEA

[4849] 化合物 180

[4850] 从 Aldrich 获得化合物 180。

[4851] 化合物 181

[4852] 化合物 181 (1.6g) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备,除了用化合物 180 和 9 代替化合物 8 和 138a。m/z :327.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[4853] 化合物 182

[4854] 向氰化钠 (52mg, 60%, 1.3mmol) 在 DMF (4mL) 中的悬浮液中加入化合物 181 (327mg, 1mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液。搅拌混合物 90 分钟,并逐滴加入 2-吗啉乙基溴 (212mg, 1.1mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液。搅拌混合物 12 小时,和用水淬灭。水相用 EtOAc 提取三次。合并的有机相用水洗涤五次,和用盐水洗涤一次,并且在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。浓缩干燥的有机相并用快速柱色谱法 (0-10% MeOH, 在 DCM 中) 纯化得到化合物 182 (267mg)。m/z :441.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[4855] 化合物 183

[4856] 化合物 183 (175mg) 根据用于制备化合物 169 的操作来制备,除了用化合物 182 代替化合物 168。m/z :341.2 (M+H)<sup>+</sup>。

[4857] 实施例 EE

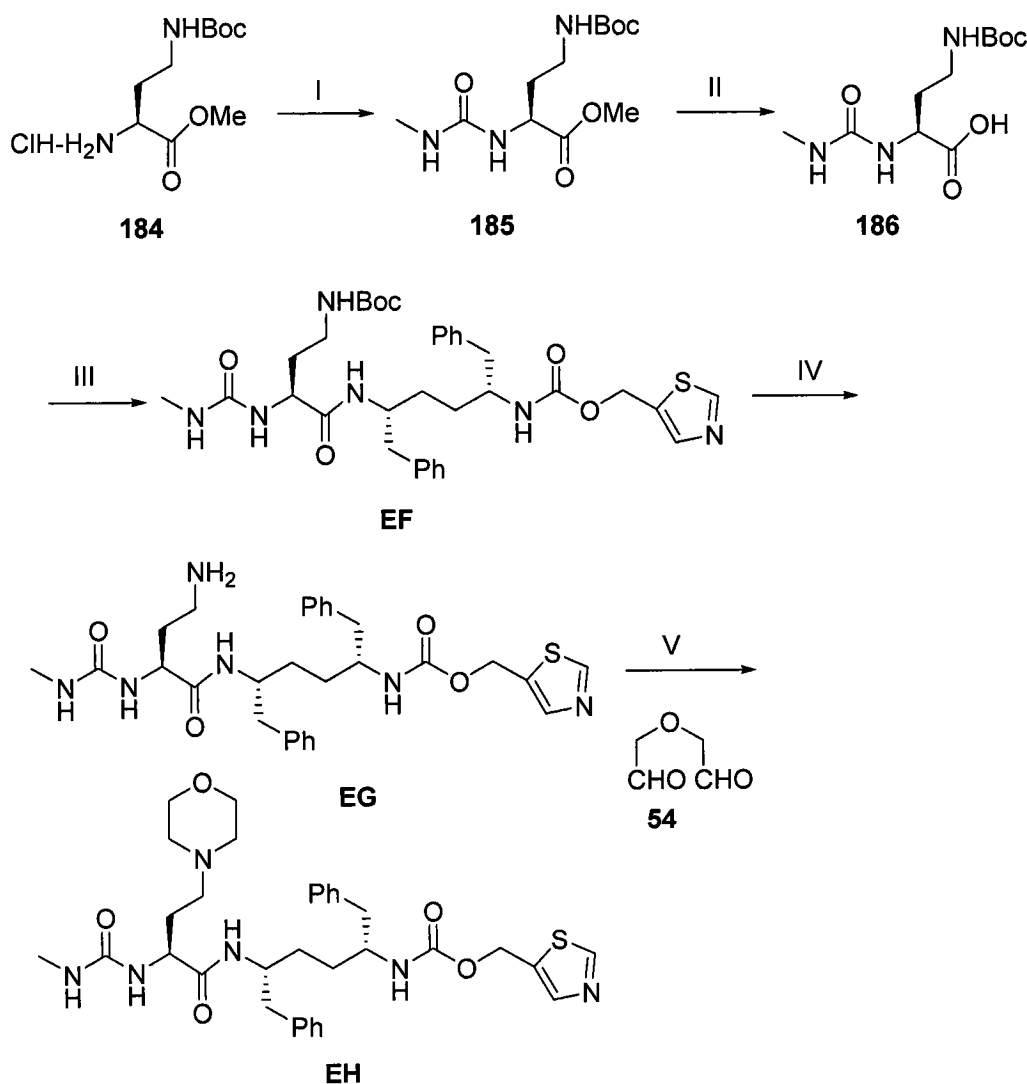
[4858] 向三光气 (56mg, 0.19mmol) 在 DCM (1mL) 中的溶液在 0℃ 加入化合物 8 (210mg, 0.51mmol) 和 DIPEA (194 μl) 在 DCM (1.8mL) 中的溶液。搅拌混合物 30 分钟,且加入化合物 183 (175mg, 0.51mmol) 和 DIPEA (194 μl) 在 DCM (1mL) 中的溶液。混合物温热到 25℃ 和搅拌 12 小时。用 EtOAc 稀释混合物,并用饱和碳酸钠洗涤两次,用水洗涤一次,用盐水洗涤一次,且在 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 上干燥。干燥的有机相被浓缩和通过快速柱色谱法 (15% iPrOH 在 DCM 中) 纯化得到实施例 EE (150mg)。m/z :776.3 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8.97 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.25-7.05 (11H, m), 5.21 (2H, s), 4.6 (2H, m), 4.3-4.1 (2H, m), 3.95 (1H, m), 3.75 (1H, s),

3.47 (4H, m), 3.3 (5H, m), 3.06/2.94 (3H, s), 2.7 (4H, m), 2.30 (4H, m), 1.6–1.2 (10H, m)。

[4859] 实施例 EF-EH 的制备

[4860] 方案 109

[4861]



[4862] 1. a. CDI/DIPEA ; b. MeNH<sub>2</sub> ; IIa. NaOH/THF/H<sub>2</sub>O ; b. HCl ; III. 化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA ; IV. a. TFA/DCM ; b. NaOH ; V. NaBH(OAc)<sub>3</sub>/HOAc

[4863] 化合物 184

[4864] 化合物 184 从 Aldrich 获得。

[4865] 化合物 185

[4866] 化合物 185 (291mg) 根据用于制备实施例 DM(a) 的操作来制备,除了用化合物 184 和甲基胺代替化合物 140a 和 9。m/z :289.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[4867] 化合物 186

[4868] 化合物 186 根据用于制备化合物 144 的操作来制备,除了用化合物 185 代替化合物 143。m/z :275.9 (M+H)<sup>+</sup>。

[4869] 实施例 EF

[4870] 实施例 EF (102mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作来制备,除了用化合物 186 代替化合物 138a。m/z :667.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[4871] 实施例 EG

[4872] 实施例 EG (144mg) 根据用于制备化合物 169 的操作来制备,除了使用实施例 EF 代替化合物 168m/z :567. 2 (M+H)<sup>+</sup>。

[4873] 化合物 54

[4874] 化合物 54 根据描述在 W02008/010921A2 中的操作合成。

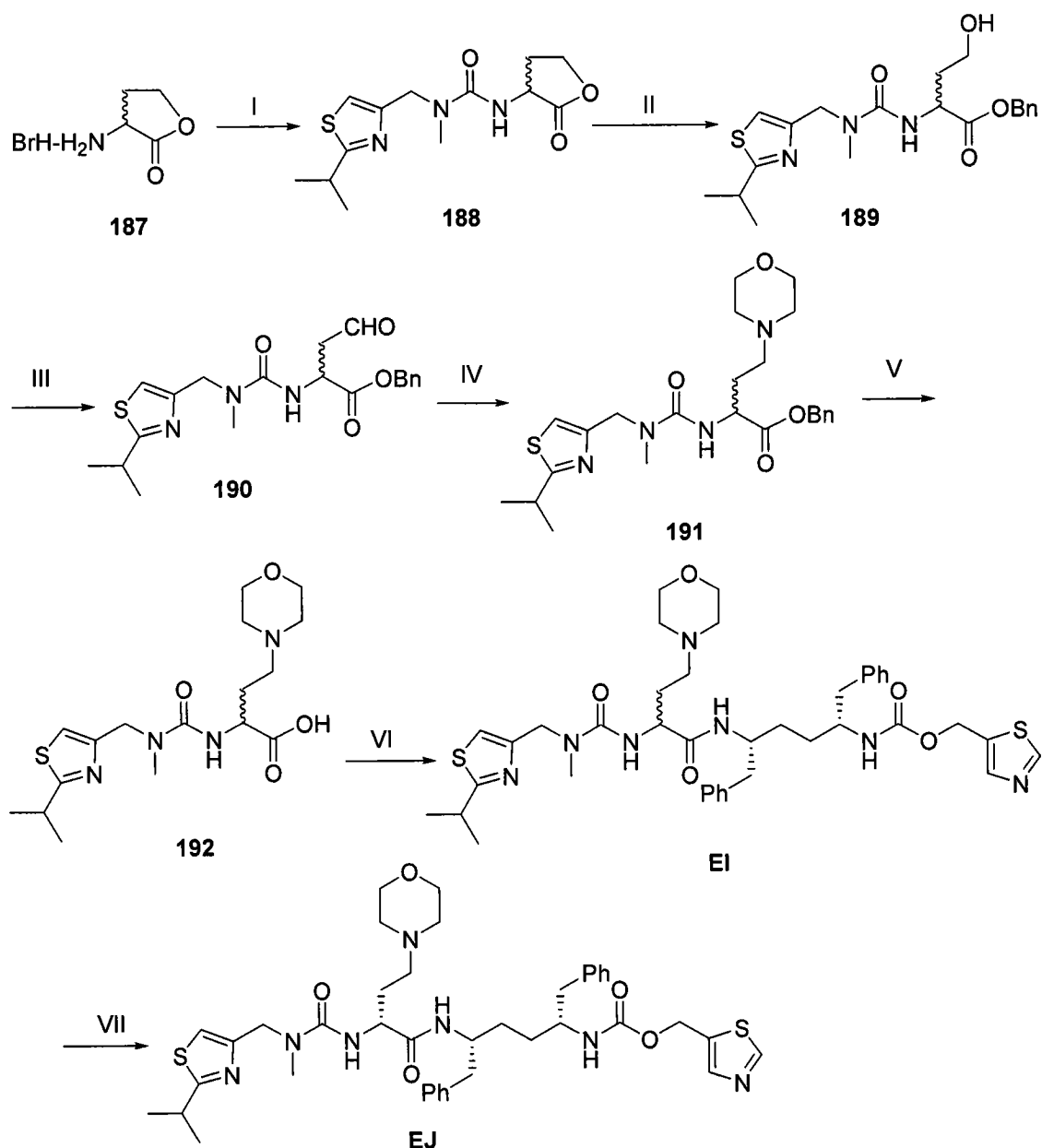
[4875] 实施例 EH

[4876] 实施例 EH (25mg) 根据用于制备化合物 148a 的操作来制备,除了使用实施例 EG 和化合物 54 代替化合物 60 和 1- 乙酰基哌嗪。m/z :637. 3 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 9. 00 (br s, 1H) ;7. 94 (br s, 1H) ;7. 72 (br s, 1H) ;7. 40-7. 00 (m, 10H) ;5. 49 (m, 1H) ;5. 25 (s, 2H) ;4. 47 (m, 1H) ;4. 30 (m, 1H) ;4. 02 (br s, 1H) ;3. 65 (m, 2H) ;3. 41 (m, 2H) ;2. 76 (m, 9H) ;2. 25-1. 70 (m, 4H) ;1. 70-1. 40 (m, 6H) 。

[4877] 实施例 EI-EJ 的制备

[4878] 方案 110

[4879]



[4880] I. a. CDI/DIPEA ;b. 化合物 9 ;II. a. NaOH/EtOH ;b. BnBr/DMF ;III. S03- 吡啶 ; / Et<sub>3</sub>N ;IV. 吗啉 . ; /NaBH(OAc)<sub>3</sub>/AcOH/CH<sub>3</sub>CN ;V. a. NaOH/EtOH/H<sub>2</sub>O ;b. HCl ;IV. 化合物 8/EDC/HOBt/DIPEA ;VII. 手性柱分离

[4881] 化合物 187

[4882] 从 Aldrich 获得化合物 187。

[4883] 化合物 188

[4884] 化合物 188 (897mg) 根据用于制备实施例 DM(a) 的操作来制备,除了用化合物 187 代替化合物 140a。m/z :298.0 (M+H)<sup>+</sup>。

[4885] 化合物 189

[4886] 化合物 189 (1.24g) 根据用于制备化合物 174 的操作来制备,除了用化合物 188 代替化合物 151。m/z :406.1 (M+H)<sup>+</sup>。

[4887] 化合物 190

[4888] 化合物 190 (712mg) 根据用于制备实施例 DV 的操作来制备,除了用化合物 189 代



替实施例 DU(c)。m/z :40. 4. 0 (M+H)<sup>+</sup>。

[4889] 化合物 191

[4890] 化合物 191 (384mg) 根据用于制备化合物 148a 的操作来制备,除了用化合物 190 和吗啉代替化合物 60 和 1-乙酰基哌嗪。m/z :475. 1 (M+H)<sup>+</sup>。

[4891] 化合物 192

[4892] 化合物 192 (900mg) 根据用于制备化合物 149a 的操作来制备,除了用化合物 191 代替化合物 148a。m/z :385. 0 (M+H)<sup>+</sup>。

[4893] 实施例 EI

[4894] 实施例 EI (151mg) 根据用于制备化合物 139a 的操作,除了用化合物 192 代替化合物 138a。m/z :776. 2 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ 8. 97 (1H, s), 7. 82 (1H, s), 7. 3-7. 1 (11H, m), 5. 2 (2H, s), 4. 5 (2H, m), 4. 18 (2H, m), 3. 78 (1H, m), 3. 59 (4H, m), 3. 23 (1H, m), 2. 97 (3H, s), 2. 8-2. 5 (4H, m), 2. 5-2. 1 (6H, m), 1. 9-1. 6 (2H, m), 1. 6-1. 3 (10H, m)。

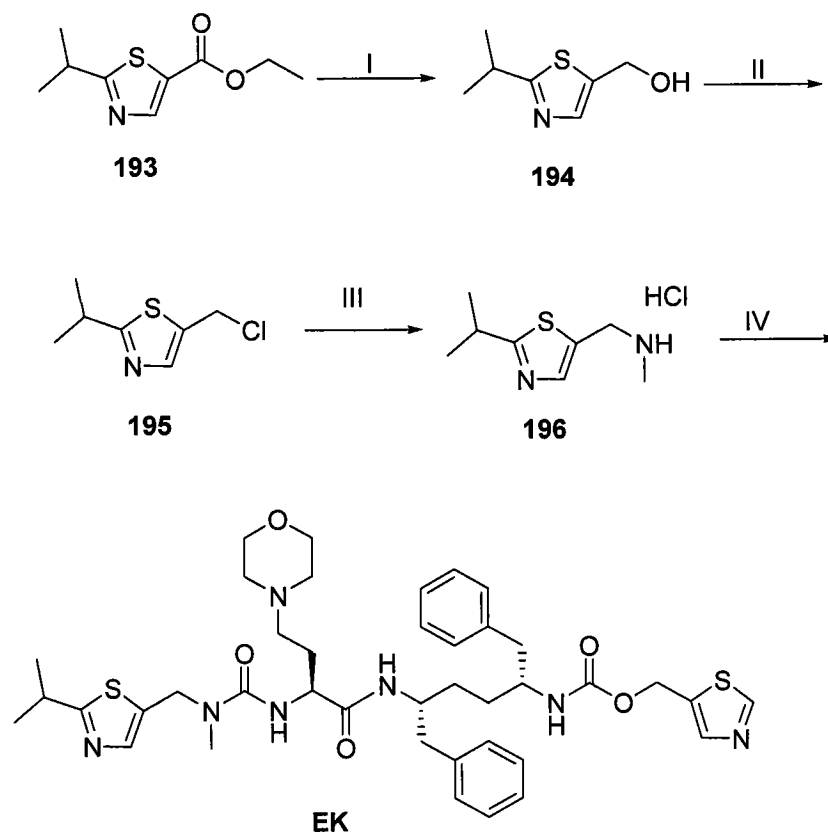
[4895] 实施例 EJ

[4896] 用 HPLC (手性 cel OD-H 柱, Chiral Technologies Inc 制造, 庚烷/iPrOH = 70/30) 纯化实施例 EI 得到实施例 EJ。m/z :776. 2 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 98 (s, 1H); 7. 90 (s, 1H); 7. 75 (m, 1H); 7. 40-7. 00 (m, 15H); 6. 55 (br s, 1H); 5. 92 (br s, 1H); 7. 75 (d, 1H); 5. 28, 5. 19 (d<sub>AB</sub>, J = 14Hz, 2H); 4. 70-4. 37 (m, 3H); 3. 99 (m, 5H); 3. 76 (br s, 1H); 3. 65-3. 30 (m, 3H); 2. 97 (m, 5H); 2. 90-2. 60 (m, 7H); 2. 28 (br s, 2H); 1. 91 (br s, 2H); 1. 6-1. 3 (m, 12H)。

[4897] 实施例 EK 的制备

[4898] 方案 111

[4899]



[4900] I. LiAlH<sub>4</sub>, THF; II. PCI<sub>5</sub>, 甲苯; III. MeNH<sub>2</sub> 于 MeOH 中; IV. a. CDI/DIPEA; b. 化合物

169

[4901] 化合物 193

[4902] 根据 J. Med. Chem. , 41 (4) , 1998, 602-617 (以全文参照的方式并入本文用于所有的目的) 的操作合成化合物 193。

[4903] 化合物 194

[4904] 化合物 193 (1.4g, 7mmol) 溶于无水 THF (7mL) 并且将其经历 1 小时逐滴加入到 1M 在 THF 中的  $\text{LiAlH}_4$  溶液, 在  $0^\circ\text{C}$  在氮气下搅拌。然后使反应混合物温热到室温并且搅拌 1 小时, 在该时间段 HPLC 显示反应完成。将反应混合物在冰浴中冷却且缓慢加入甲醇。然后加入酒石酸钾钠水溶液。用乙酸乙酯提取有机溶液然后在无水硫酸钠上干燥且在减压下浓缩得到化合物 194 (1g, 91%), 其不用进一步纯化用于下一步反应。

[4905] 化合物 195

[4906] 化合物 194 (1g, 6.37mmol) 溶于无水甲苯 (6mL)。向所得到的溶液加入  $\text{PCl}_5$  (1.3g, 6.37mmol)。在搅拌反应混合物 1 小时后, 完成反应。将固体碳酸氢钠加入反应混合物, 其然后用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 然后用饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥并在减压下浓缩得到化合物 195 (0.91g, 81%)。

[4907] 化合物 196

[4908] 化合物 195 (0.91g, 5.2mmol) 溶于 2M 在甲醇 (15mL) 中的甲基胺。反应混合物搅拌 15 小时, 然后在减压下浓缩。所得的油溶于稀释的 HCl 水溶液得到具有 pH 2 的溶液。然后将该溶液用乙酸乙酯洗涤。水层在减压下浓缩。残余物通过制备性 HPLC 纯化得到化合物 196 (0.6g, 56%)。

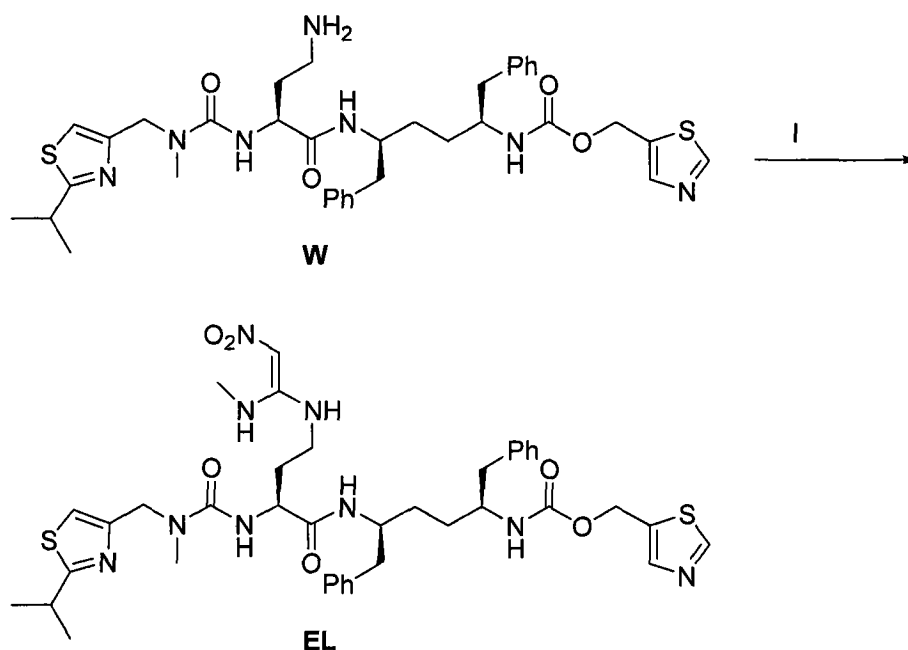
[4909] 实施例 EK

[4910] 实施例 EK (14mg) 根据用于制备实施例 DM(a) 的操作来制备, 除了用化合物 169 和 196 代替化合物 140a 和 9。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.98 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.19 (m, 10H), 5.21 (m, 2H), 4.68 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.64 (m, 4H), 3.25 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.73 (m, 4H), 2.23-2.40 (m, 6H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.36 (d,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 6H)。质谱 (m/e) :  $(\text{M}+\text{H})^+ 776.3$ ,  $(\text{M}-\text{H})^- 773.9$

[4911] 实施例 EL 的制备

[4912] 方案 112

[4913]



[4914] I. a. 1,1-双(甲硫基)-2-硝基乙烯/DMF;b. MeNH<sub>2</sub>/MeOH

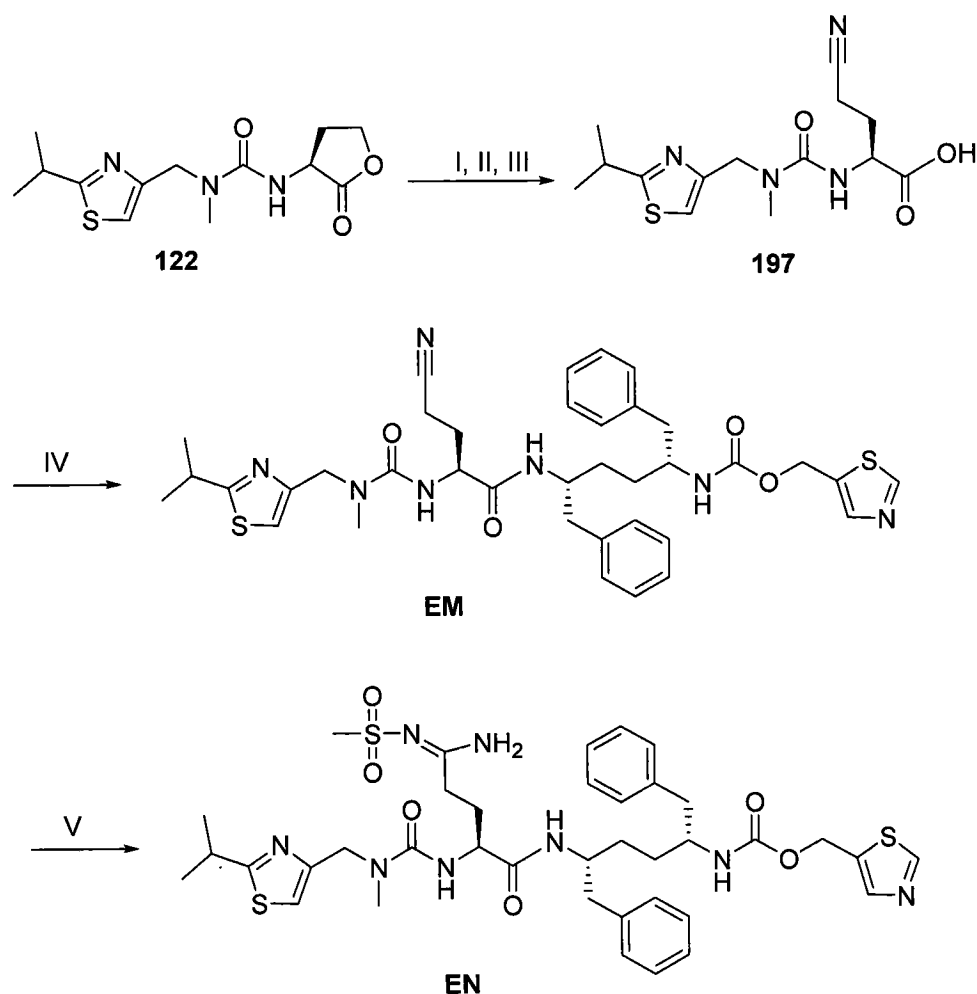
[4915] 实施例 EL

[4916] 实施例 W (71mg, 0.1mmol) 和 1,1-双(甲硫基)-2-硝基乙烯 (17mg, 0.1mmol) 溶于无水 DMF (2mL)。所得到的混合物在室温搅拌 90 分钟, 然后在 40℃ 搅拌另外 16 小时。加入另外 10% 的 1,1-双(甲硫基)-2-硝基乙烯且在 60℃ 搅拌混合物 8 小时。加入于甲醇中 (1.2mL, 2.4mmol) 的 2M 甲基胺溶液且在室温搅拌混合物 3 小时。混合物用乙酸乙酯稀释和用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥且在减压下浓缩。所获得的粗产物用快速硅胶柱色谱 (3-10% MeOH, 在 DCM 中) 纯化。用 C<sub>18</sub>-反相制备性 HPLC 最终纯化而得到实施例 EL (55mg, 68%)。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 8.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.16 (m, 10H), 6.66 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.54 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.00-2.80 (m, 9H), 2.63 (m, 3H), 1.60-1.43 (m, 6H), 1.33 (d, J = 7.2Hz, 6H)。质谱 (m/e): (M+H)<sup>+</sup>806.3, (M-H)<sup>-</sup>804.1。

[4917] 实施例 EM-EN 的制备

[4918] 方案 113

[4919]



[4920] I. TMS-I/EtOH ;II. KCN/DMSO ;III. NaOH/H<sub>2</sub>O/EtOH ;IV. EDC, /HOBt/TEA/THF ;  
V. a. HCl/MeOH ;b. H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

[4921] 化合物 197

[4922] 将化合物 122(460mg, 1.5mmol) 溶于无水 DCM。向所得的溶液加入 EtOH(540 μL, 9.28mmol), 然后逐滴加入 TMS-I(663 μL, 4.6mmol)。在室温搅拌混合物 2 小时。加入另外的 TMS-I(200 μL) 且搅拌混合物 1 小时。反应混合物在减压下浓缩。残余物溶于 EtOH 且在减压下浓缩。残余物再溶解在 EtOH 的另外的部分中。所得的油溶于无水 DMSO(5mL)。加入 KCN, 并在室温搅拌所得混合物 16 小时。混合物用乙酸乙酯稀释和按顺序用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥且在减压下浓缩。残余物用快速硅胶柱色谱(EtOAc)纯化。产物(260mg, 0.74mmol)溶于 EtOH 和在冰浴中搅拌。NaOH(33mg, 0.82mmol)溶于水并分部分地加入到 EtOH 溶液中。反应混合物用 10%柠檬酸酸化到 pH 2-3 和用 EtOAc 提取。有机层在无水硫酸钠上干燥且在减压下浓缩。所得化合物 197(228mg, 47%) 不经过进一步纯化用于下一个步骤。

[4923] 实施例 EM

[4924] 化合物 197(228mg, 0.7mmol) 溶于无水 THF(5mL)。将 EDC(202mg, 1.05mmol) 和 HOBt(162mg, 1.05mmol) 加入到该溶液中, 所得的混合物搅拌 30 分钟。将化合物 8(214mg, 0.7mmol) 与无水 DMF(3mL) 和 TEA(294 μL, 2.11mmol) 一起加入到反应混合物中。搅拌混合物 90 分钟, 然后用 EtOAc 稀释且按照顺序用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗

涤。有机层在无水硫酸钠上干燥且在减压下浓缩。残余物用快速硅胶柱色谱 (0-10% MeOH, 在 DCM 中) 纯化。最终的纯化用  $C_{18}$ - 反相制备性 HPLC 得到实施例 EM (291mg, 58%)。 $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ) :  $\delta$  8.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.17 (m, 10H), 5.22 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.72 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.52 (m, 4H), 1.38 (d,  $J = 7.2$ Hz, 6H)。质谱 (m/e) : (M+H) $^+$ 716.2, (M-H) $^-$ 713.9。

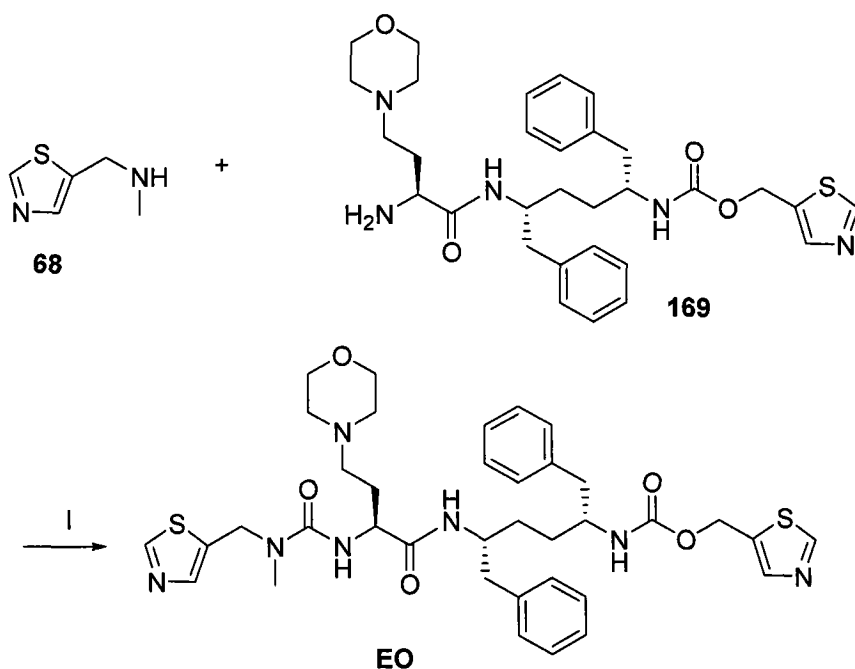
[4925] 实施例 EN

[4926] 实施例 EM (120mg, 0.168mmol) 溶于无水 MeOH (5mL) 并在减压下浓缩。该过程用新鲜份的 MeOH 重复 2 次。残余物溶于 MeOH (5mL) 并且在氮气的冰浴下搅拌。将 HCl 气体鼓泡到 MeOH 溶液 5-10 分钟直到成为饱和溶液。密封反应容器且反应混合物在 0°C 搅拌 8 小时。然后将反应混合物在室温下减压浓缩。残余物溶于 EtOAc 且用 10% 碳酸钠水溶液洗涤 2 次, 然后用饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥且在减压下浓缩。残余物溶于 2- 甲氧基乙醇 (5mL)。将磺酰胺 (161mg, 1.68mmol) 加入该溶液, 其在 80°C 搅拌 8 小时然后在室温搅拌 16 小时。反应混合物在减压下浓缩。残余物溶于 EtOAc 且用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 然后用饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥且在减压下浓缩。残余物质用快速硅胶柱色谱法 (0-10% MeOH, 在 DCM 中) 纯化。最终的纯化用  $C_{18}$ - 反相制备性 HPLC, 得到实施例 EN (16mg, 12%)。 $^1H$  NMR ( $CD_3OD$ ) :  $\delta$  8.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.16 (m, 10H), 6.82 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.53 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.68 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.45 (m, 4H), 1.35 (d,  $J = 7.2$ Hz, 6H)。质谱 (m/e) : (M+H) $^+$ 812.1, (M-H) $^-$ 810.0。

[4927] 实施例 EO 的制备

[4928] 方案 114

[4929]



[4930] I. a. compd 169/CDI/DIPEA ; b. compd 68

[4931] compd = 化合物

[4932] 化合物 68

[4933] 化合物 68 根据描述在 W02008/010921A2 中的操作合成。

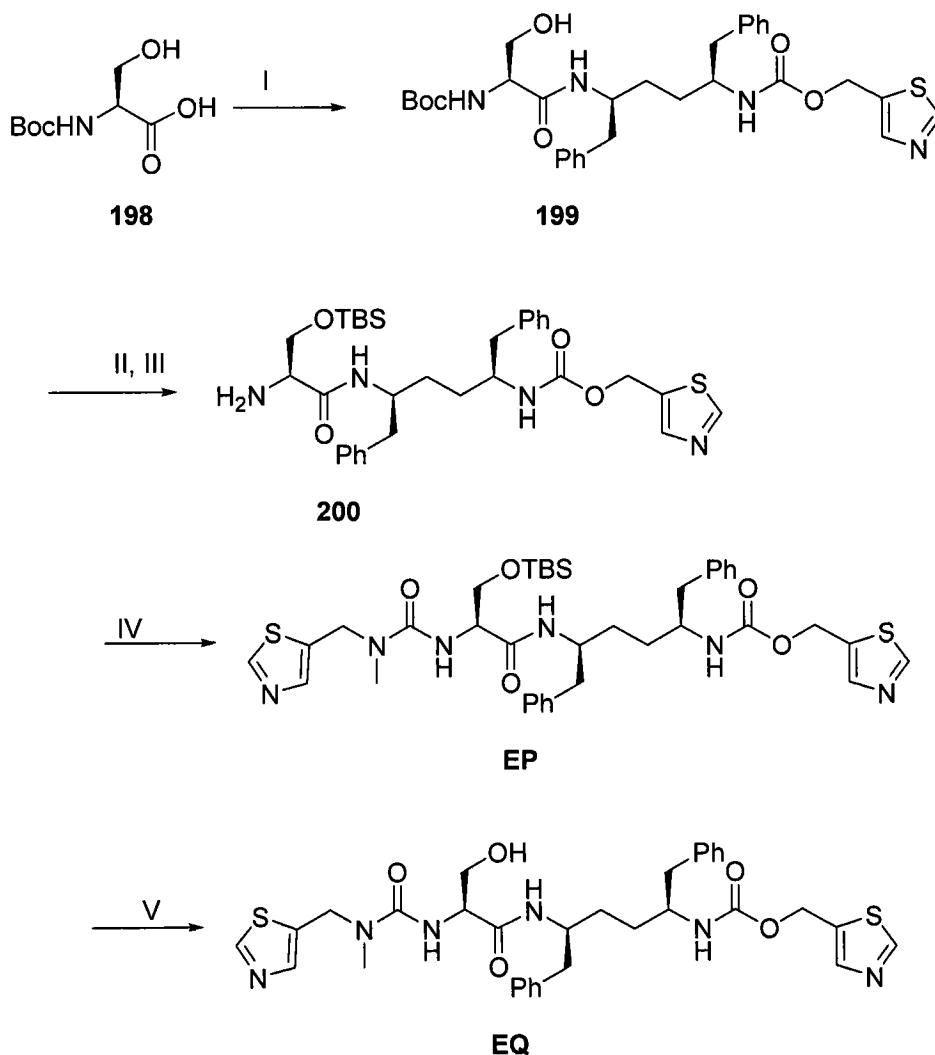
[4934] 实施例 E0

[4935] 实施例 E0 (39mg) 根据用于制备实施例 DM(a) 的操作来制备,除了用化合物 68 和 169 代替化合物 140a 和 9。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.98(s, 1H), 8.93(s, 1H), 7.82(s, 2H), 7.19(m, 10H), 5.21(s, 2H), 4.60(m, 2H), 4.20(m, 1H), 4.10(m, 1H), 3.77(m, 1H), 3.64(m, 4H), 2.93(s, 3H), 2.74(m, 4H), 2.38-2.28(m, 6H), 1.84-1.70(m, 2H), 1.50(m, 4H)。质谱 (m/e) : (M+H)<sup>+</sup>734.3, (M-H)<sup>-</sup>731.9

[4936] 实施例 EP-EQ 的制备

[4937] 方案 115

[4938]



[4939] I. 化合物 46/EDC/HOBt/DIPEA ;II. HCl/ 二噁烷 ;III. TBSCl/ 吡啶 ;IV. a. CDI/DIPEA ;b. 化合物 68 ;V. HCl/ 二噁烷 ;

[4940] 化合物 198

[4941] 从 Aldrich 获得化合物 198。

[4942] 化合物 199

[4943] 在无水 DMF (5mL) 中, 化合物 198 (205mg, 1mmol) 与化合物 46 (446mg, 1mmol) 和 HOBt (230mg, 1.5mmol) 混合。然后加入 EDC (230mg, 1.2mmol)。所得到的混合物搅拌 30 分

钟。加入 DIPEA (348  $\mu$  L, 2mmol)。搅拌混合物 2 小时,然后用 EtOAc 稀释,随后顺序地用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥且在减压下浓缩。粗产物用快速硅胶柱色谱法 (0–100% EtOAc 在 DCM) 纯化,得到化合物 199 (345mg, 58%)。

#### [4944] 化合物 200

[4945] 化合物 199 (345mg, 0.58mmol) 溶于少量的 MeOH 中。加入 4N HCl 在二噁烷 (5mL) 的溶液。所得到的混合物搅拌 1 小时和在减压下浓缩。残余物溶于 EtOAc 中并且顺序地用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥并且在减压下浓缩。残余物溶于无水 DCM (10mL)。加入吡啶 (163  $\mu$  L, 2mmol) 和叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物 (166mg, 1.1mmol)。所得到的混合物搅拌 15 小时。加入更多的吡啶 (163  $\mu$  L) 和 TBS-Cl (60mg)。所得到的混合物搅拌另外的 24 小时。减压下浓缩混合物。残余物溶于 EtOAc, 并且顺序用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液溶液洗涤。有机层在无水硫酸钠上干燥,在减压下浓缩。粗产物用快速硅胶柱色谱法 (0–5% MeOH, 在 DCM 中) 纯化得到化合物 200 (248mg, 69%)。

#### [4946] 实施例 EP

[4947] 根据用于制备实施例 DM(a) 的操作制备实施例 EP,除了使用化合物 200 和 68 代替化合物 140a 和 9。

#### [4948] 实施例 EQ

[4949] 向实施例 EP 加入于二噁烷 (4mL) 中的 4N HCl。搅拌混合物 1 小时并且蒸发掉溶剂。残余物用 EtOAc 稀释,和顺序用饱和碳酸钠水溶液、水和盐水洗涤。有机层在  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  上干燥,然后浓缩。残余物用快速柱色谱法 (10% iPrOH, 在 DCM 中) 纯化得到实施例 EQ (35mg)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  8.97 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.19 (m, 10H), 6.92 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.73 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.56 (d,  $J$  = 5.4Hz, 2H), 3.31 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.67 (m, 4H), 1.45 (m, 4H)。质谱 ( $m/e$ ) : ( $M+H$ ) $^+$ 651.2, ( $M-H$ ) $^-$ 648.8。

#### [4950] 人肝细胞色素 P450 的 $\text{IC}_{50}$ 测定

##### [4951] 材料和一般方法

[4952] 采集的 ( $n \geq 15$  个供体) 人肝微粒体部分获自 BD-Gentest (Woburn, MA), 其还提供了羟基-特非那定, 4'-羟基双氯芬酸和 NADPH 再生系统。利托那韦由商购 **Norvir**<sup>®</sup> 口服溶液 (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) 制备。其它试剂来自 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) 并且包括特非那定, 非索非那定, BRL15572, 双氯芬酸和甲芬那酸。

[4953] 使用作为制造商描述使用的 NADPH 再生系统按照一式两份在 pH7.4 的 50mM 磷酸钾缓冲液中进行孵育。预先测定最终微粒体蛋白质浓度在活性的线性范围内并且在孵育过程中产生小于 20% 的底物消耗。所用的最终底物浓度等于在相同条件下测定的活性的表观  $K_m$  值。将抑制剂溶于 DMSO 并且来自底物和抑制剂媒介物的 DMSO 终浓度为 1% (v/v)。在 37°C 下通过振摇进行孵育并且通过添加底物启动。然后在 0, 7 和 15 分钟时取出等分部分。通过用包含内标的乙腈, 甲酸, 水 (94.8% / 0.2% / 5%, v/v/v) 混合物处理使样品淬灭。通过以 3000rpm 离心 10min 除去沉淀的蛋白质且然后对上清液进行 LC-MS 分析。

[4954] LC-MS 系统由 Waters Acquity UPLC 与二元溶剂控制器和冷却 (8°C) 样品收集仪和样品控制器组成, 它与以电喷射离子化模式操作的 Micromass QuattroPremier 串联质谱

仪衔接。柱为 Waters AcquityUPLC BEH  $C_{18}$  2.1x50mm, 1.7  $\mu$ m 孔径。流动相由乙腈, 甲酸和水的混合物组成, 流动相 A 的组成为 1% /0.2% /98.8% (v/v/v) 且流动相 B 的组成为 94.8% /0.2% /5% (v/v/v)。注射体积为 5  $\mu$ L 且流速为 0.8mL/min。通过参比在与孵育相同条件下使用可靠分析物生成的标准曲线确定代谢物浓度。

[4955] 通过使用 GraphPad Prism4.0 软件和 S 形模型进行非线性回归计算  $IC_{50}$  值 (将 CYP3A 活性降低 50% 的抑制剂浓度)。

#### [4956] CYP3A 抑制测定

[4957] 使用特非那定氧化酶评价作为人肝 CYP3A 亚族的 P450 细胞色素 (特别是 CYP3A4) 抑制剂的化合物的效能, 即一种充分表征的 Ling, K.-H. J. 等在 Drug Metab. Dispos. 23, 631-636, (1995) 和 Jurima-Romet, 等在 Drug Metab. Dispos. 22, 849-857, (1994) 中所述的 CYP 3A- 选择性活性。微粒体蛋白和特非那定底物的终浓度分别为 0.25mg/mL 和 3  $\mu$ M。通过用 7 个体积的含 0.1  $\mu$ M BRL 15572 作为内标的淬灭溶液处理终止代谢反应。再加入 8 个体积的水, 此后离心并且取出上清液的等分部分用于 LC-MS 分析。

[4958] 就 LC-MS 分析而言, 通过下列步骤进行色谱洗脱: 以 20% B 开始的一系列线性梯度并且保持 0.1 分钟, 然后在 1.5 内增加至 80% B, 保持 0.4min 且然后恢复到起始条件 0.05min。该系统需要再平衡至少 0.25 分钟, 此后进行接下来的注射。以正离子模式操作质谱仪并且监测下列前体 ( $[M+H]^+$ ) / 产物离子对并且用 MassLynx4.0 (SP4, 525) 软件定量: 羟基-特非那定 488.7/452.4, 非索非那定 502.7/466.4 和 BRL15572 407.5/209.1。根据羟基-特非那定和羧基-特非那定 (非索非那定) 代谢物的总和确定特非那定氧化酶活性。

#### [4959] CYP2C9 抑制测定

[4960] 使用双氯芬酸 4'-羟化酶评价人肝 CYP2C9 抑制剂的化合物的效能, 即一种如 Leeman, T. 等在 Life Sci. 52, 29-34, (1992) 中所述的该酶的特异性活性。微粒体蛋白和双氯芬酸底物的终浓度分别为 0.08mg/mL 和 4  $\mu$ M。通过用 3 个体积的含 1  $\mu$ M 甲芬那酸作为内标的淬灭溶液处理终止代谢反应。再离心后, 加入 4 个体积的水。然后取出上清液的等分部分用于 LC-MS 分析。

[4961] 就 LC-MS 分析而言, 通过下列步骤进行色谱洗脱: 以 20% B 开始的一系列线性梯度并且保持 0.3 分钟, 然后在 1.2 分钟内增加 99% B, 保持 0.5 分钟且然后恢复到起始条件 0.25min。该系统需再平衡至少 0.25 分钟, 此后进行接下来的注射。以负离子模式操作质谱仪并且监测下列前体 ( $[M-H]^-$ ) / 产物离子对并且定量: 4'-羟基-双氯芬酸 312.4/294.2 且甲芬那酸 242.4/224.2。

#### [4962] 用于 HIV 蛋白酶抑制剂表征的生物学试验

##### [4963] HIV-1 蛋白酶测定法 ( $K_i$ )

[4964] 本测定法基于用 HIV-1 蛋白酶在最初如 M. V. Toth 和 G. R. Marshall, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990) (为了所有目的而将该文献完整地引入本文作为参考) 所述的确定的反应缓冲液中对合成的六肽底物裂解进行荧光检测。

[4965] 本测定法使用 (2-氨基苯甲酰基)Thr-Ile-Nle-(对-硝基)Phe-Gln-Arg 作为底物和在大肠杆菌 (*E. Coli*) 中表达的重组 HIV-1 蛋白酶作为酶。两种试剂均由 Bachem California, Inc. (Torrance, CA ; Cat. no. H-2992) 提供。用于该反应的缓冲液为 100mM 乙酸铵, pH5.3, 1M 氯化钠, 1mM 乙二胺四乙酸, 1mM 二硫苏糖醇和 10% 二甲基亚砷。



[4966] 为了测定抑制常数  $K_i$ , 制备含相同量酶 (1-2.5nM) 和在反应缓冲液中不同浓度下测试的抑制剂的一系列溶液。随后将这些溶液转入白色 96-孔平板 (各 190  $\mu$ l) 并且在 37°C 下预孵育 15min。使底物以 800  $\mu$ M 的浓度在 100% 二甲基亚砷中增溶并且将 10  $\mu$ l 800  $\mu$ M 底物加入到各孔中以便达到 40  $\mu$ M 的最终底物浓度。在 37°C 下使用 Gemini96-孔平板荧光计 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 在  $\lambda$  (Ex) = 330nm 和  $\lambda$  (Em) = 420nm 测定实时反应动力学。测定与不同抑制剂浓度反应的初速度并且通过使用 EnzFitter 程序 (Biosoft, Cambridge, U.K.), 按照 Ermoloeff J., Lin X. 和 Tang J., Biochemistry 36, 12364 (1997) 所述用于紧密结合竞争性抑制的算法计算  $K_i$  值 (以皮摩尔浓度单位计)。

[4967] HIV-1 蛋白酶测定法 (IC<sub>50</sub>)

[4968] 就上述  $K_i$  测定而言, IC<sub>50</sub> 测定法基于使用 HIV-1 蛋白酶在最初如 M. V. Toth 和 G. R. Marshall, Int. J. Peptide Protein Res. 36, 544 (1990) 所述的确定的反应缓冲液中对合成的六肽底物裂解进行荧光检测。

[4969] 本测定法使用 (2-氨基苯甲酰基) Thr-Ile-Nle-(对-硝基) Phe-Gln-Arg 作为底物和在大肠杆菌中表达的重组 HIV-1 蛋白酶作为酶。两种试剂均由 Bachem California, Inc. (Torrance, CA; Cat. nos. 分别为 H-2992 和 H-9040) 提供。用于该反应的缓冲液为 100mM 乙酸铵, pH5.5, 1M 氯化钠, 1mM 乙二胺四乙酸, 1mM 二硫苏糖醇和 10% 二甲基亚砷。

[4970] 为了测定 IC<sub>50</sub> 值, 将 170  $\mu$ l 反应缓冲液转入白色 96-孔微量滴定板的各孔。制备一系列测试抑制剂在 DMSO 中的 3-倍稀释液并且将 10  $\mu$ l 所得稀释液转入微量滴定板的各孔。将 10  $\mu$ l 在反应缓冲液中 20-50nM 酶储备溶液加入到 96-孔平板的各孔中以便提供 1-2.5nM 的最终酶浓度。然后将平板在 37°C 下预孵育 10 分钟。使底物以 400  $\mu$ M 的浓度在 100% 二甲亚砷中增溶并且将 10  $\mu$ l 400  $\mu$ M 底物加入到各孔中以便达到 20  $\mu$ M 的最终底物浓度。使用 Gemini96-孔平板荧光计 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 在  $\lambda$  (Ex) = 330nm 和  $\lambda$  (Em) = 420nm 测定实时反应动力学。测定与不同抑制剂浓度反应的初速度并且通过使用 GraphPad Prism™ 软件拟合非线性回归曲线计算 IC<sub>50</sub> 值 (以纳摩尔浓度单位计)。

[4971] 抗-HIV-1 细胞培养物测定 (EC<sub>50</sub>)

[4972] 本测定法基于在有或没有测试抑制剂存在下通过对病毒感染细胞的存活率进行比色检测对 HIV-1-关联的致细胞病变效应进行定量。使用代谢底物 2,3-双(2-甲氧基-4-硝基-5-磺基苯基)-2H-四唑-5-甲酰苯胺 (XTT) 测定 HIV-1-诱导的细胞死亡, 所述的代谢底物 2,3-双(2-甲氧基-4-硝基-5-磺基苯基)-2H-四唑-5-甲酰苯胺 (XTT) 仅由完整细胞转化成具有如 Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH 和 Boyd MR, J. Natl. Cancer Inst. 81, 577 (1989) (为了所有目的而将该文献完整地引入本文作为参考) 所述特异性吸收特征的产物。

[4973] 在 37°C 下用野生型 HIV-1 株 IIIB (Advanced Biotechnologies, Columbia, MD), 使用相当于等于 0.01 的感染复数的病毒接种物将维持在补充了 5% 胎牛血清和抗生素的 RPMI-1640 培养基中的 MT2 细胞 (NIH AIDS 试剂程序, Cat#237) 感染 3 小时。使在培养基中的感染细胞分布入 96-孔平板 (以 100  $\mu$ l/孔的 20,000 个细胞) 并且在 37°C 和一组含 5-倍测试抑制剂的系列稀释液的溶液 (100  $\mu$ l/孔) 存在下孵育 5 天。还使未处理的感染的细胞和未处理的模拟感染的对照组细胞分布入 96-孔平板并且在相同条件下孵育。

[4974] 为了测定所测试抑制剂的抗病毒活性,在 55℃ 下在水浴中使在磷酸缓冲盐水 pH7.4 中 2mg/mL 浓度的底物 XTT 溶液 (6mL/ 测定平板) 加热 5min,此后每 6mL XTT 溶液加入 50  $\mu$ l N- 甲基二甲基苯基吡唑酮鎓 (n-methylphen azonium methasulfate) (5  $\mu$ g/mL)。在从测定平板的各孔中取出 100  $\mu$ l 培养基后,将 100  $\mu$ l XTT 底物溶液加入到各孔中。将细胞和 XTT 溶液在 37℃ 下和 CO<sub>2</sub> 孵育箱中孵育 45-60min。为了使病毒失活,向各孔中加入 20  $\mu$ l 2% TritonX-100。根据在 450nm 处的吸收度,以分光光度法对如通过产生的 XTT 代谢物量确定的存活率进行定量 (其中扣除在 650nm 处的背景吸收度)。将来自本测定的数据表示为相对于未处理对照组的百分比吸收度并且将 50% 有效浓度 (EC<sub>50</sub>) 计算为使感染的化合物处理的细胞中 XTT 代谢物产生百分比增加至未感染的无化合物细胞产生的 50% 的化合物浓度。

[4975] 在 40% 人血清或人血清蛋白存在下的抗 -HIV-1 细胞培养物测定 (EC<sub>50</sub>)

[4976] 本测定法基本上与上述抗 -HIV-1 细胞培养物测定法相同,但在有或没有生理浓度的 40% 人血清 (Type AB Male Cambrex 14-498E) 或人血清蛋白 (人  $\alpha$ - 酸糖蛋白, SigmaG-9885; 人血清白蛋白, Sigma A1653, 96-99%) 存在下进行感染。如上所述测定 HIV-1- 诱导的细胞死亡,但将在 96- 孔平板中分布的感染细胞在 80% 人血清 (2X 浓度) 或 2mg/mL 人  $\alpha$ - 酸糖蛋白 +70mg/mL HSA (2X 浓度) 而非培养基中孵育。

[4977] 细胞毒性细胞培养物测定 (CC<sub>50</sub>)

[4978] 本测定法基于使用如 Weislow OS, Kiser R, Fine DL, Bader J, Shoemaker RH 和 Boyd MR, *J. Nat l. Cancer Ins t.* 81, 577 (1989) 所述的代谢底物 2,3- 双 (2- 甲氧基 -4- 硝基 -5- 磺基苯基) -2H- 四唑 -5- 甲酰苯胺 (XTT) 对测试化合物进行的细胞毒性效应评价。本测定法基本上与上述测定法相同 (抗 -HIV-1 细胞培养物测定法),但不感染细胞。如上所述测定化合物诱导的细胞死亡 (或生长减少)。

[4979] 将维持在补充了 5% 胎牛血清和抗生素的 RPMI-1640 培养基的 MT-2 细胞分布在 96- 孔平板 (100  $\mu$ l/ 孔中的 20,000 个细胞) 中并且在 37℃ 和有或没有 5- 倍测试抑制剂系列稀释液 (100  $\mu$ l/ 孔) 存在下孵育 5 天。对照组包括未处理的感染细胞和被 1  $\mu$ M P4405 (鬼臼毒素, SigmaCat#P4405) 保护的感染细胞。

[4980] 为了测定细胞毒性,在 55℃ 下和黑暗中的水浴中使在磷酸缓冲盐水 pH7.4 中 2mg/mL 浓度的 XTT 溶液 (6mL/ 测定平板) 加热 5min,此后每 6mL XTT 溶液加入 50  $\mu$ l N- 甲基二甲基苯基吡唑酮鎓 (5  $\mu$ g/mL)。在从测定平板的各孔中取出 100  $\mu$ l 培养基后,将 100  $\mu$ l XTT 底物溶液加入到各孔中。将细胞和 XTT 溶液在 37℃ 下和 CO<sub>2</sub> 孵育箱中孵育 45-60min。为了使病毒失活,向各孔中加入 20  $\mu$ l 2% Triton X-100。根据在 450nm 处的吸收度,以分光光度法对如通过产生的 XTT 代谢物量确定的存活率进行定量 (其中扣除在 650nm 处的背景吸收度)。将来自本测定的数据表示为相对于未处理对照组的百分比吸收度并且将 50% 细胞毒性浓度 (EC<sub>50</sub>) 计算为使化合物处理细胞中的细胞生长百分比增加至由未感染的无化合物的细胞提供的细胞生长的 50% 的化合物浓度。

[4981] 基于有代表性的实施例 A-EQ 的实验数据证实本发明式 (IV) 的化合物可以具有由 IC<sub>50</sub> 约 100nM- 约 4700nM 表示的范围的 CYP4503A4 抑制活性和由 IC<sub>50</sub> 约 100nM- 约 10,000nM 表示的范围的 CYP4502C9 抑制活性。

[4982] 基于有代表性的实施例 A-EQ 的实验数据证实本发明式 (IV) 的化合物可以具有由

HIV  $EC_{50}$  约 140nM- 大于约 30000nM 表示的范围的蛋白酶抑制活性。

[4983] 基于有代表性的实施例 P, S 和 T 的实验数据具有由  $IC_{50}$  约 80-150nM 表示的范围的 CYP450 3A4 抑制活性, 由  $IC_{50}$  约 1000-10,000nM 表示的范围的 CYP450 2C9 抑制活性和由 HIV  $EC_{50}$  大于约 30,000nM 表示的范围的蛋白酶抑制活性。