

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2011 年 6 月 16 日(16.06.2011)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/071109 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 265/18 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01) C07D 279/08 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2010/072121

(22) 国際出願日: 2010 年 12 月 9 日(09.12.2010)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2009-282193 2009 年 12 月 11 日(11.12.2009) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社(Shionogi & Co. Ltd.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 1 番 8 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 吉田 周平(YOSHIDA, Syuhei) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 加藤 一生(KATO, Issei) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 淵野 光記(FUCHINO, Kouki) [JP/JP]; 〒

5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 郡山 雄二(KOORIYAMA, Yuuji) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 馬場 良泰(BABA, Yoshiyasu) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 谷本 憲彦(TANIMOTO, Norihiko) [JP/JP]; 〒6600813 兵庫県尼崎市杭瀬島 2 丁目 1 番 3 号 塩野義製薬株式会社内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 高山 裕貢, 外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

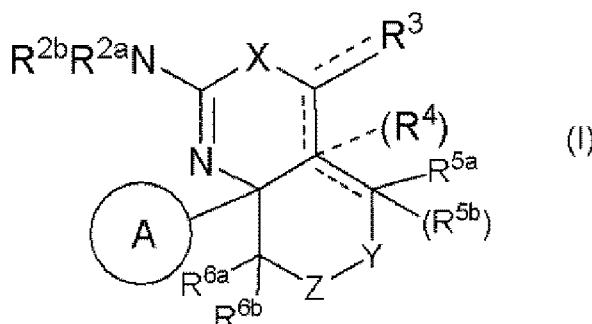
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,

[続葉有]

(54) Title: FUSED HETEROCYCLIC COMPOUND HAVING AMINO GROUP

(54) 発明の名称: アミノ基を有する縮合ヘテロ環化合物



(57) Abstract: Disclosed is a compound or the like which serves as a prophylactic or therapeutic agent for diseases induced by the production, secretion and/or deposition of amyloid β protein. Specifically disclosed is a compound represented by formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a solvate of the compound or salt. (In the formula, R^1 , R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^4 , R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} , R^{6b} , X, Y, Z, ring A and broken line are as defined in the description.)

(57) 要約: アミロイド β タンパク質の産生、分泌および/または沈着により誘発される疾患の治療または予防剤として、例えば以下の化合物等を提供する。式 (I) : (式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、X、Y、Z、環 A および破線は明細書に記載される) で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。



WO 2011/071109 A1



MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,
NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称： アミノ基を有する縮合ヘテロ環化合物

技術分野

- [0001] 本発明は、アミロイド β 産生抑制作用を有し、アミロイド β タンパク質の産生、分泌および／または沈着により誘発される疾患の治療または予防剤として有用な化合物に関する。

背景技術

- [0002] アルツハイマー症患者の脳内には、アミロイド β タンパク質と呼ばれる約40個のアミノ酸からなるペプチドが神経細胞外に蓄積した不溶性の斑点（老人斑）が広範に認められる。この老人斑が神経細胞を死滅させることによりアルツハイマー症が発症すると考えられており、アルツハイマー症治療剤としてアミロイド β タンパク質の分解促進剤、アミロイド β ワクチン等が研究されている。
- [0003] セクレターゼはアミロイド β 前駆体タンパク質（APP）と呼ばれるタンパク質を細胞内で切断しアミロイド β タンパク質を生成させる酵素である。アミロイド β タンパク質のN末端の生成をつかさどる酵素は β セクレターゼ（`beta-site APP-cleaving enzyme 1`、`BACE1`）と呼ばれており、この酵素を阻害することによりアミロイド β タンパク質生成が抑制され、アルツハイマー症治療または予防剤になり得ると考えられる。
- [0004] `BACE1`阻害剤として特許文献1～15等が知られているが、いずれも本発明化合物とは構造が異なる。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：国際公開第2007/049532号パンフレット
特許文献2：国際公開第2008/133274号パンフレット
特許文献3：国際公開第2008/133273号パンフレット

特許文献4：国際公開第2009/091016号パンフレット

特許文献5：国際公開第2006/138264号パンフレット

特許文献6：国際公開第2005/058311号パンフレット

特許文献7：国際公開第2009/131974号パンフレット

特許文献8：国際公開第2009/131975号パンフレット

特許文献9：国際公開第2009/151098号パンフレット

特許文献10：国際公開第2010/038686号パンフレット

特許文献11：国際公開第2010/013794号パンフレット

特許文献12：国際公開第2010/013302号パンフレット

特許文献13：国際公開第2008/073365号パンフレット

特許文献14：国際公開第2008/073370号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

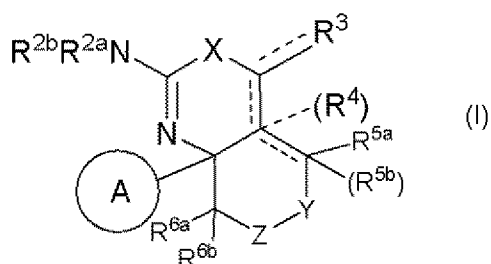
- [0006] アミロイド β 産生抑制作用、特にBACE1阻害作用を有し、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療または予防剤として有用な化合物を提供する。

課題を解決するための手段

- [0007] 本発明は、例えば以下の項目を提供する。

- [0008] (1) 式(I)：

- [0009] [化1]



- [0010] (式中、 $-X-$ は $-O-$ 、 $-S-$ または $-N(R^1)-$ であり、

R^1 は

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは

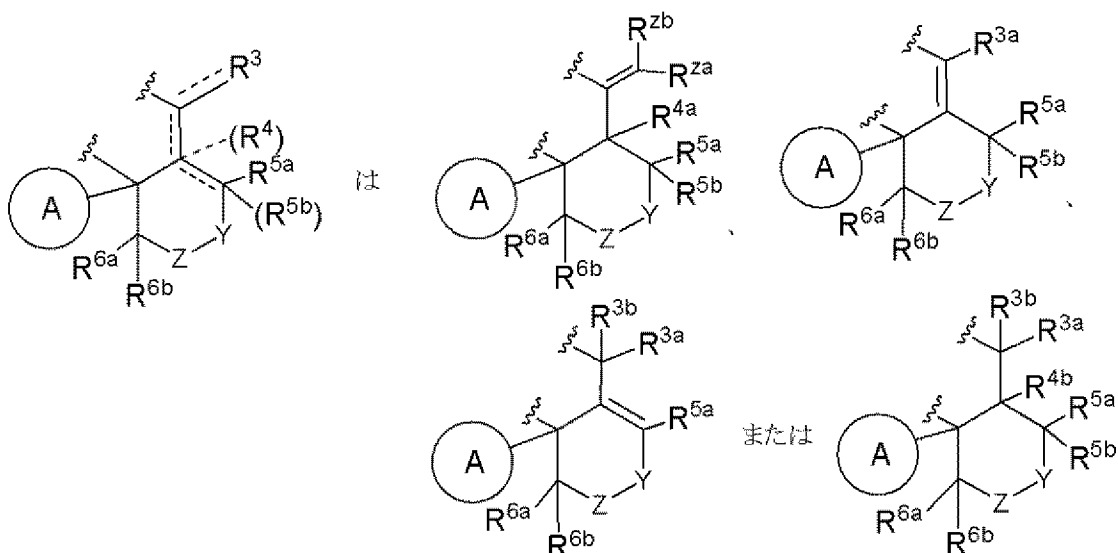
は非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであり、

R^{2a} および R^{2b} は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり、

環 A は置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

[0011]

[化2]



[0012] (式中、

—Y—は単結合、置換もしくは非置換のC 1—C 3アルキレン、置換もしくは非置換のC 2—C 3アルケニレン、—N (R⁷)—、—O—、—S—、—S O—または—S O₂—であり、

—Z—は単結合、置換もしくは非置換のC 1—C 3アルキレン、置換もしくは非置換のC 2—C 3アルケニレン、—N (R⁷) A k—、—O A k—、—S A k—、—S O A k—または—S O₂ A k—であり、

A kは単結合、置換もしくは非置換のC 1—C 3アルキレンまたは置換もしくは非置換のC 2—C 3アルケニレンであり、

ただし、—Y—が—N (R⁷)—、—O—、—S—、—S O—または—S O₂—である場合、A kは単結合ではなく、

R⁷は

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換も

しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであり、

R^{z^a} および R^{z^b} は、各々独立して

水素、ハロゲン、置換基もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは

非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシまたは置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニルであり、または R^{z^a} および R^{z^b} が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく、

R^{3^a} および R^{3^b} は各々独立して

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは

非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであり、または R^{3a} および R^{3b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく、

R^{4a} および R^{4b} は各々独立して

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシまたは置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニルであり、

ただし、 $-X-$ が $-S-$ のとき R^{4b} は水素ではなく、

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} および R^{6b} は各々独立して

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もし

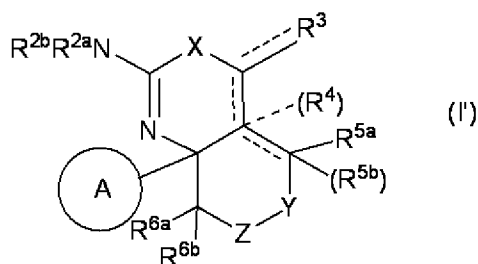
くは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであり、または R^{5a} および R^{5b} が、それらが結合する炭素原子と一緒になって置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成してもよく、 R^{6a} および R^{6b} が、それらが結合する炭素原子と一緒になって置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成してもよい) である)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0013] (1-1) 式 (I') :

[0014]

[化3]



[0015] (式中、 $-X-$ は $-S-$ 、 $-O-$ または $-N(R^1)-$ であり、

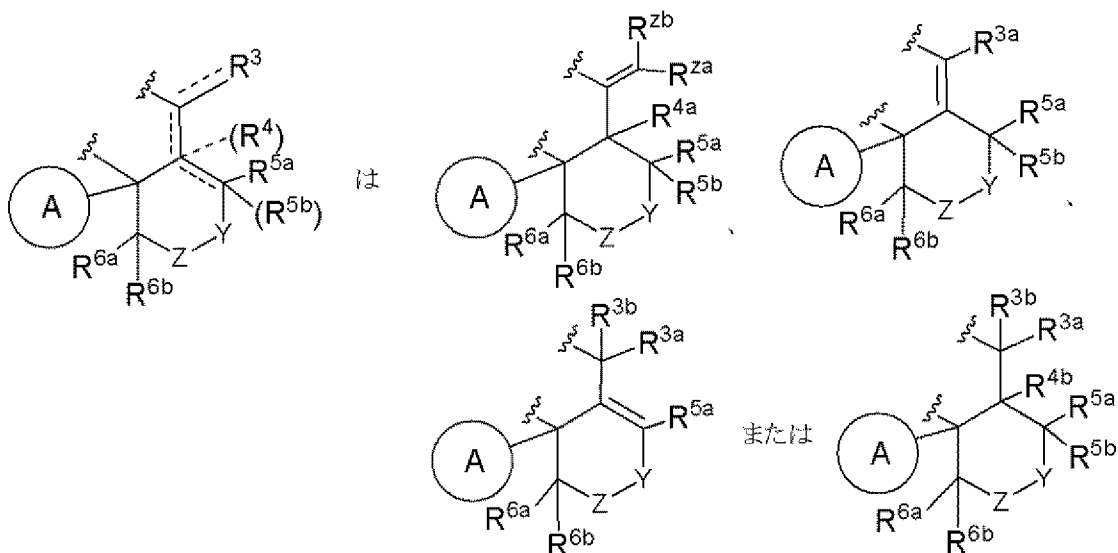
R^1 は

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであり、

R^{2a} および R^{2b} は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換

もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり、
環Aは置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

[0016] [化4]



[0017] (式中、

—Y—は単結合、置換もしくは非置換のC1—C3アルキレン、置換もしくは非置換のC2—C3アルケニレン、—N(R⁷)—、—O—、—S—、—SO—または—SO₂—であり、

—Z—は単結合、置換もしくは非置換のC1—C3アルキレン、置換もしくは非置換のC2—C3アルケニレン、—N(R⁷)Ak—、—OAk—、—SAk—、—SOAk—または—SO₂Ak—であり、

Akは単結合、置換もしくは非置換のC1—C3アルキレンまたは置換もしくは非置換のC2—C3アルケニレンであり、

ただし、—Y—が—N(R⁷)—、—O—、—S—、—SO—または—SO₂—である場合、Akは単結合ではなく、

R⁷は

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非

置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであり、

R^{z^a} および R^{z^b} は、各々独立して水素、ハロゲン、置換基もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非

置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオまたは置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニルであり、または $R^{z,a}$ および $R^{z,b}$ が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成し、

$R^{3,a}$ および $R^{3,b}$ は各々独立して

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであり、または $R^{3,a}$ および $R^{3,b}$ が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環また

は置換もしくは非置換の複素環を形成してもよく、

R^{4a} および R^{4b} は各々独立して

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環式基または置換もしくは非置換の複素環オキシであり、

ただし、 $-X-$ が $-S-$ のとき R^{4b} は水素ではなく、

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} および R^{6b} は各々独立して

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル

、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであり、または

R^{5a} および R^{5b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成してもよく、

R^{6a} および R^{6b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成してもよい)

である)

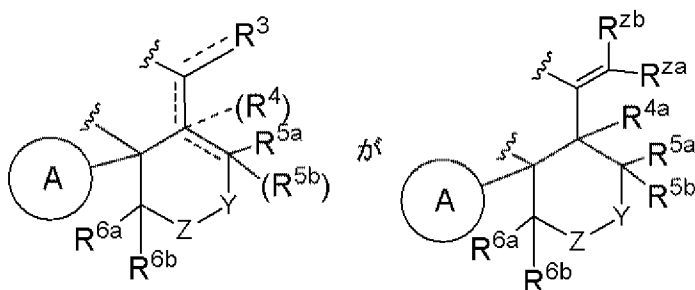
で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物

。

(2) $-X-$ が $-O-$ または $-S-$ である、項目 (1) または (1-1) 記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0018] (3)

[化5]

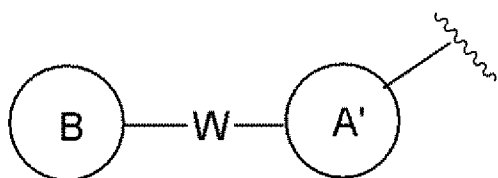


[0019] であり、 R^{za} および R^{zb} が、各々独立して水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキルであり、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} および R^{6b} が各々独立して水素または置換もしくは非置換のアルキルである、項目 (1)、(1-1) または (2) 記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0020] (4) $-Y-$ が置換もしくは非置換のC1-C3アルキレンまたは $-O-$ であり、 $-Z-$ が単結合である、項目(1)、(1-1)、(2)または(3)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0021] (5) 環Aが

[0022] [化6]



[0023] (式中、環A' および環Bは各々独立して置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、
 $-W-$ は単結合、 $-L^1-C(=O)N(R^8)-L^2-$ 、 $-L^1-N(R^8)C(=O)-L^2-$ または $-L^1-N(R^8)-L^2-$ であり、ここで L^1 は環Bに結合し、 L^2 は環A'に結合し、
 L^1 および L^2 は各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアルキニレンであり、
 R^8 は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルである)
 である、項目(1)、(1-1)、(2)～(4)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0024] (6) $-W-$ が $-C(=O)N(R^8)-$ である、項目(5)記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0025] (7) 環A' が置換もしくは非置換のベンゼンであり、環Bが置換もしくは非置換のピリジン、置換もしくは非置換のピリミジンまたは置換もしくは非置換のピラジンである、項目(5)または(6)記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0026] (8) 項目 (1)、(1-1)、(2) ~ (7) のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とすることを特徴とする、医薬組成物。

[0027] (9) 項目 (1)、(1-1)、(2) ~ (7) のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とすることを特徴とする、BACE1 阻害活性を有する医薬組成物。

(10) アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療または予防のための医薬である項目 (8) または (9) 記載の医薬組成物。

(11) アルツハイマー症の治療または予防のための医薬である項目 (8) または (9) 記載の医薬組成物。

(12) 項目 (1)、(1-1)、(2) ~ (7) のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、BACE1 活性を阻害する方法。

(13) BACE1 活性を阻害するために使用する項目 (1)、(1-1)、(2) ~ (7) のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(14) 項目 (1)、(1-1)、(2) ~ (7) のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療または予防方法。

(15) アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療または予防のために使用する項目 (1)、(1-1)、(2) ~ (7) のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

(16) 項目 (1)、(1-1)、(2) ~ (7) のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アルツハイマー症の治療または予防方法。

(17) アルツハイマー症の治療または予防のために使用する、項目(1)、(1-1)、(2)~(7)のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[0028] (18) 項目(1)、(1-1)、(2)~(7)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を製造する方法、システム、装置、キット等。

[0029] (19) 項目(1)、(1-1)、(2)~(7)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬組成物を調製する方法、システム、装置、キット等。

[0030] (20) 項目(1)、(1-1)、(2)~(7)のいずれかに記載の化合物、その製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を使用する方法、システム、装置、キット等。

発明の効果

[0031] 本発明化合物はアミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患(アルツハイマー症等)の治療または予防剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0032] 本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。

[0033] 本明細書中、「アルキル」とは、炭素数1~15、例えば、炭素数1~10、例えば、炭素数1~6、例えば、炭素数1~3の直鎖または分枝状のアルキルを包含し、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、イソヘプチル、*n*-オクチル、イソオクチル、*n*-ノニルおよび*n*-デシル等が挙げられる。

[0034] 「アルコキシ」、「ハロゲノアルキル」、「ヒドロキシアルキル」、「ハロゲノアルコキシ」、「ヒドロキシアルコキシ」、「アルコキシカルボニル

」、「ハロゲノアルコキシカルボニル」、「アルキルアミノ」、「アミノアルキル」、「アルコキシアルコキシ」、「アルコキシアルケニルオキシ」、「アルコキシアルキニル」、「アルコキシアルキニルオキシ」、「アルキルカルバモイル」、「ヒドロキシアルキルカルバモイル」、「アルコキシイミノ」、「アルキルカルボニル」、「アルキルチオ」、「アルキルスルホニル」、「アルキルスルホニルオキシ」、「アルキルスルホニルアミノ」、「アルキルスルホニルアルキルアミノ」、「アルキルスルホニルイミノ」、「アルキルスルフィニルアミノ」、「アルキルスルフィニルアルキルアミノ」、「アルキルスルフィニルイミノ」、「アルキルスルファモイル」、「アルキルスルフィニル」、「炭素環アルキル」、「炭素環アルコキシ」、「炭素環アルコキシカルボニル」、「炭素環アルキルアミノ」、「炭素環アルキルカルバモイル」、「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルキルアルコキシ」、「シクロアルキルアルキルアミノ」、「シクロアルキルアルコキシカルボニル」、「シクロアルキルアルキルカルバモイル」、「アリールアルキル」、「アリールアルコキシ」、「アリールアルキルアミノ」、「アリールアルコキシカルボニル」、「アリールアルキルカルバモイル」、「複素環アルキル」、「複素環アルコキシ」、「複素環アルキルアミノ」、「複素環アルコキシカルボニル」、「複素環アルキルカルバモイル」のアルキル部分も上記「アルキル」と同様である。

[0035] 「置換もしくは非置換のアルキル」は置換基群 α から選択される1以上の基で置換されていてもよい。

[0036] ここで置換基群 α とは、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、アルコキシアルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アミノ、アシルアミノ、アルキルアミノ、イミノ、ヒドロキシイミノ、アルコキシイミノ、アルキルチオ、カルバモイル、アルキルカルバモイル、ヒドロキシアルキルカルバモイル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニルアミノ、アルキルスルホニルアルキルアミノ、アルキルスル

ホニルイミノ、アルキルスルフィニルアミノ、アルキルスルフィニルアルキルアミノ、アルキルスルフィニルイミノ、シアノ、ニトロ、炭素環式基および複素環式基（それぞれの炭素環および複素環はハロゲン、アルキル、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択される 1 以上の基で置換されていてもよい）からなる群である。

[0037] 「置換もしくは非置換のアルコキシ」、「置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル」、「置換もしくは非置換のアルキルチオ」、「置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル」および「置換もしくは非置換のアルキルスルホニル」の置換基としては上記置換基群 α から選択される 1 以上の基が挙げられる。

[0038] 「ハロゲノアルキル」の態様としては、トリフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル等が挙げられる。

[0039] 「ハロゲノアルコキシ」の態様としては、トリフルオロメトキシ、フルオロメトキシ、トリクロロメトキシ等が挙げられる。

[0040] 「アルキリデン」とは、上記「アルキル」の 2 価の基を包含し、例えばメチリデン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン等である。

[0041] 「アルケニル」とは、任意の位置に 1 以上の二重結合を有する炭素数 2 ~ 15、例えば、炭素数 2 ~ 10、例えば、炭素数 2 ~ 6、例えば、炭素数 2 ~ 4 の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等を包含する。

[0042] 「アルケニルオキシ」、「アルケニルオキシカルボニル」、「アルケニルカルボニル」、「アルコキシアルケニルオキシ」、「アルケニルチオ」、「アルケニルアミノ」、「アルケニルスルホニル」および「アルケニルスルフ

ィニル」のアルケニル部分は上記「アルケニル」と同様である。

[0043] 「アルキニル」とは、任意の位置に1以上の三重結合を有する炭素数2～10、例えば、炭素数2～8、例えば、炭素数3～6の直鎖または分枝状のアルキニルを包含する。具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。これらはさらに任意の位置に二重結合を有していてもよい。

[0044] 「アルコキシアルキニル」、「アルキニルオキシ」、「アルキニルオキシカルボニル」、「アルキニルカルボニル」、「アルコキシアルキニルオキシ」、「アルキニルチオ」、「アルキニルスルフィニル」、「アルキニルスルホニル」および「アルキニルアミノ」のアルキニル部分は上記「アルキニル」と同様である。

[0045] 「置換もしくは非置換のアルケニル」、「置換もしくは非置換のアルケニルオキシ」、「置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル」、「置換もしくは非置換のアルケニルチオ」、「置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル」、「置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル」、「置換もしくは非置換のアルキニル」、「置換もしくは非置換のアルキニルオキシ」、「置換もしくは非置換のアルキニルチオ」、「置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル」、「置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル」、「置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル」の置換基としては上記置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。

[0046] 「置換もしくは非置換のアミノ」、「置換もしくは非置換のカルバモイル」、「置換もしくは非置換のチオカルバモイル」および「置換もしくは非置換のスルファモイル」の置換基としては、アルキル、アシル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、炭素環式基および複素環式基等から選択される1～2個の基が挙げられる。

[0047] 「アシル」とは、ホルミル、炭素数1～10のアルキルカルボニル、炭素数2～10のアルケニルカルボニル、炭素数2～10のアルキニルカルボニル、炭素環カルボニルおよび複素環カルボニルを包含する。具体的には、ホ

ルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、ベンゾイル、シクロヘキサンカルボニル、ピリジンカルボニル、フランカルボニル、チオフェンカルボニル、ベンゾチアゾールカルボニル、ピラジンカルボニル、ピペリジンカルボニル、チオモルホリノ等が例示される。

[0048] 「アシルオキシ」、「アシルアミノ」のアシル部分も上記「アシル」と同様である。

[0049] 「置換もしくは非置換のアシル」および「置換もしくは非置換のアシルオキシ」の置換基としては、置換基群 α から選択される1以上の基が挙げられる。また、炭素環カルボニルおよび複素環カルボニルの環部分は、アルキル、置換基群 α 、および置換基群 α から選択される1以上の基により置換されたアルキルから選択される1以上の基により置換されていてもよい。

[0050] 「炭素環式基」としては、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリールおよび非芳香族縮合炭素環式基等包含する。

[0051] 「シクロアルキル」とは炭素数3～10、例えば、炭素数3～8、例えば、炭素数4～8の炭素環式基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニルおよびシクロデシル等を包含する。

[0052] 「シクロアルキルアルキル」、「シクロアルキルオキシ」、「シクロアルキルアルコキシ」、「シクロアルキルチオ」、「シクロアルキルアミノ」、「シクロアルキルアルキルアミノ」、「シクロアルキルスルファモイル」、「シクロアルキルスルホニル」、「シクロアルキルカルバモイル」、「シクロアルキルアルキルカルバモイル」、「シクロアルキルアルコキシカルボニル」および「シクロアルキルオキシカルボニル」のシクロアルキル部分も上記「シクロアルキル」と同様である。

[0053] 「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に1以上の二重結合を有しているものを包含し、具体的にはシクロプロペニル、

シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチニル、シクロオクチニルおよびシクロヘキサジエニル等が挙げられる。

[0054] 「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントリルおよびフェナントリル等を包含し、特にフェニルが挙げられる。

[0055] 「非芳香族縮合炭素環式基」とは、上記「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」および「アリール」から選択される2個以上の環状基が縮合した非芳香族基を包含し、具体的にはインダニル、インデニル、テトラヒドロナフチルおよびフルオレニル等が挙げられる。

[0056] 「非芳香族炭素環」の炭素環部分は上記「シクロアルキル」、「シクロアルケニル」、および「非芳香族縮合炭素環式基」と同様であり、より具体的にはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン等を包含する。

「炭素環」、「炭素環オキシ」、「炭素環アルキル」、「炭素環アルコキシ」、「炭素環アルコキシカルボニル」、「炭素環チオ」、「炭素環アミノ」、「炭素環アルキルアミノ」、「炭素環カルボニル」、「炭素環スルファモイル」、「炭素環スルフィニル」、「炭素環スルホニル」、「炭素環カルバモイル」、「炭素環アルキルカルバモイル」、「炭素環オキシカルボニル」、「炭素環スルホニル」の炭素環部分も「炭素環式基」と同様である。

[0057] 「アリールアルキル」、「アリールオキシ」、「アリールオキシカルボニル」、「アリールアルコキシカルボニル」、「アリールチオ」、「アリールアミノ」、「アリールアルコキシ」、「アリールアルキルアミノ」、「アリールスルホニル」、「アリールスルファモイル」、「アリールカルバモイル」および「アリールアルキルカルバモイル」のアリール部分も上記「アリール」と同様である。

[0058] 「複素環式基」としては、O、SおよびNから任意に選択されるヘテロ原

子を環内に1以上有する複素環式基を包含し、具体的にはピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル等の5～6員のヘテロアリール；

ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、テトラヒドロピリダジニル等の非芳香族複素環式基；

インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、インドリニル、イソインドリニル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プリニル、プテリジニル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、チエノピリジル、チエノピロリル、チエノピラゾリル、チエノピラジニル、フロピロリル、チエノチエニル、イミダゾピリジル、イミダゾピラゾリル、ピラゾロピリジル、ピラゾロピラジニル、チアゾロピリジル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロトリアニル、ピリダゾロピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンズオキサジニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロ

ベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾフリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキソニル、クロマニル、クロメニル、オクタヒドロクロメニル、ジヒドロベンゾジオキシニル、ジヒドロベンゾオキセジニル、ジヒドロベンゾジオキセピニル、ジヒドロチエノジオキシニル、等の2環の縮合複素環式基；カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル、イミダゾキノリル、テトラヒドロカルバゾリル、等の3環の縮合複素環式基等を包含する。例えば、5～6員のヘテロアリールまたは非芳香族複素環式基である。

[0059] 「複素環」、「複素環アルキル」、「複素環オキシ」、「複素環チオ」、「複素環カルボニル」、「複素環アルコキシ」、「複素環アミノ」、「複素環スルファモイル」、「複素環スルホニル」、「複素環スルフィニル」、「複素環カルバモイル」、「複素環オキシカルボニル」、「複素環アルキルアミノ」、「複素環アルコキシカルボニル」および「複素環アルキルカルバモイル」の複素環部分も上記「複素環式基」と同様である。

「非芳香族複素環」の複素環部分は、上記「非芳香族複素環式基」の複素環部分と同様であり、より具体的にはジオキサン、チラン、オキシラン、オキセタン、オキサチオラン、アゼチジン、チアン、チアゾリジン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジン、ヘキサヒドロアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、テトラヒドロピリダジン等を包含する。

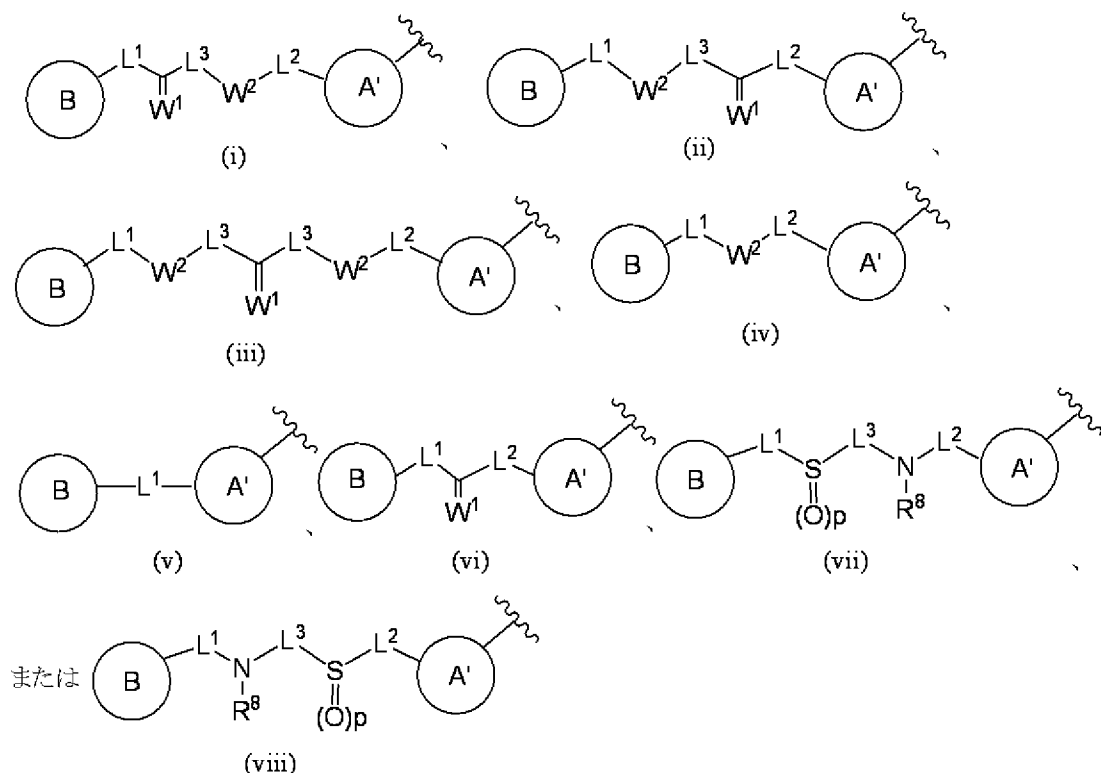
[0060] 上記「複素環式基」の結合手はいずれの環に位置していてもよい。

[0061] 「ヘテロアリール」とは、上記「複素環式基」のうち、芳香族環式基であるものを包含する。

[0062] 本明細書中、環Aは例えば以下の式で示される基が挙げられる。

[0063]

[化7]



[0064] (式中、環A' および環Bは各々独立して置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

L^1 、 L^2 および L^3 が各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアルキニレンであり、

$=W^1$ は $=O$ 、 $=S$ または $=NR^9$ であり、

W^2 は O 、 S または $N(R^8)$ であり、

R^8 は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

R^9 は水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

(i) のとき、 L^1 の構成炭素原子と L^2 の構成炭素原子、または L^1 の構成炭

素原子と W^2 のN原子が、置換もしくは非置換のアルキレンを介して結合して環を形成してもよく、

(i i) のとき、 L^1 の構成炭素原子と L^2 の構成炭素原子、または W^2 のN原子と L^2 の構成炭素原子が、置換もしくは非置換のアルキレンを介して結合して環を形成してもよく、

(i i i) のとき、2個の W^2 のN原子が置換もしくは非置換のアルキレンを介して結合して環を形成してもよく、

(v i) のとき、 L^1 の構成炭素原子と L^2 の構成炭素原子が置換もしくは非置換のアルキレンを介して結合して環を形成してもよく、

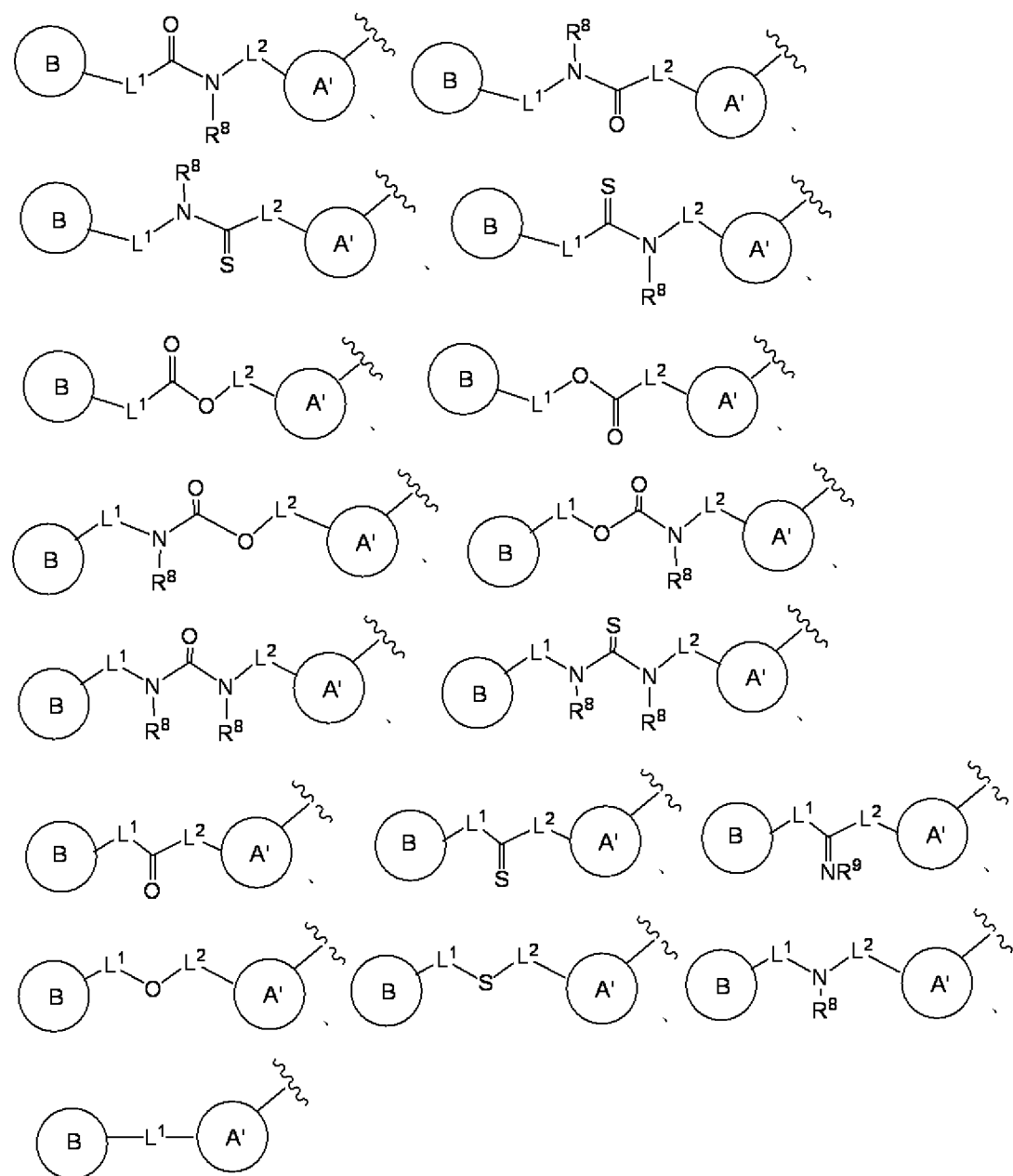
pが1または2であり、

複数の L^3 、複数の W^2 または複数の R^9 が存在する場合には、各々独立して異なってもよい)

より具体的には、

[0065]

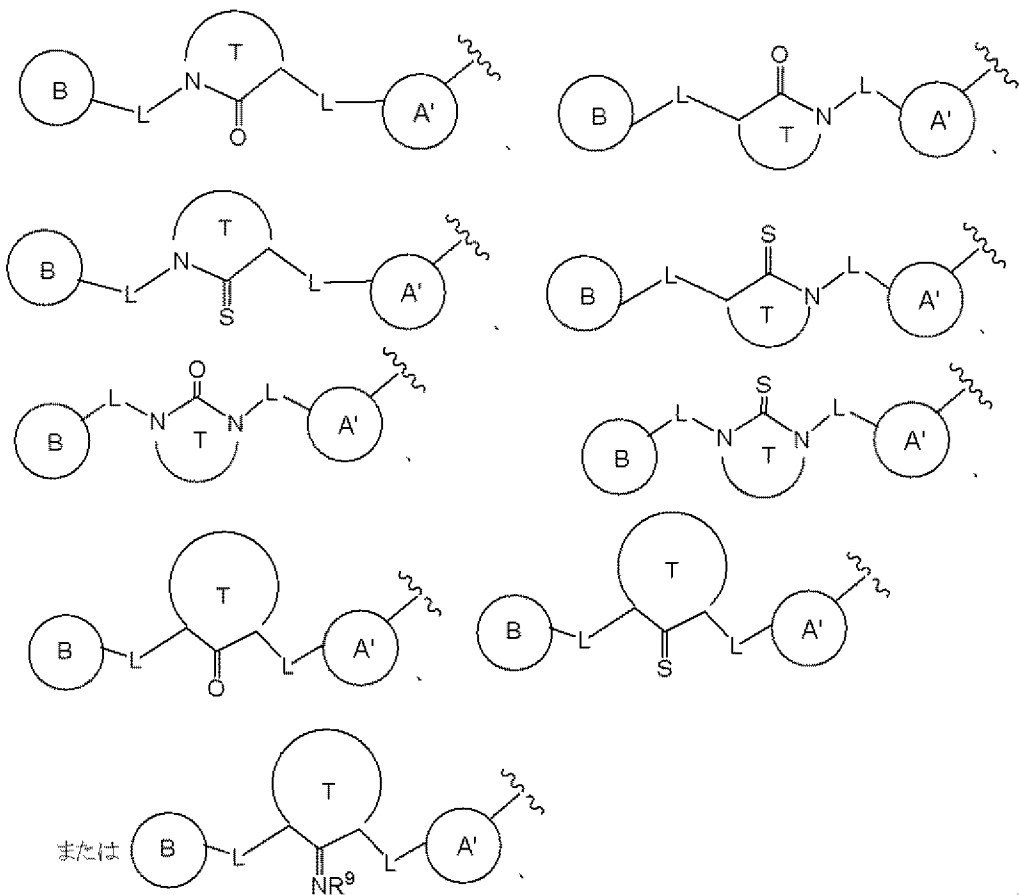
[化8]



[0066] (式中、各記号は前記と同義)

[0067]

[化9]



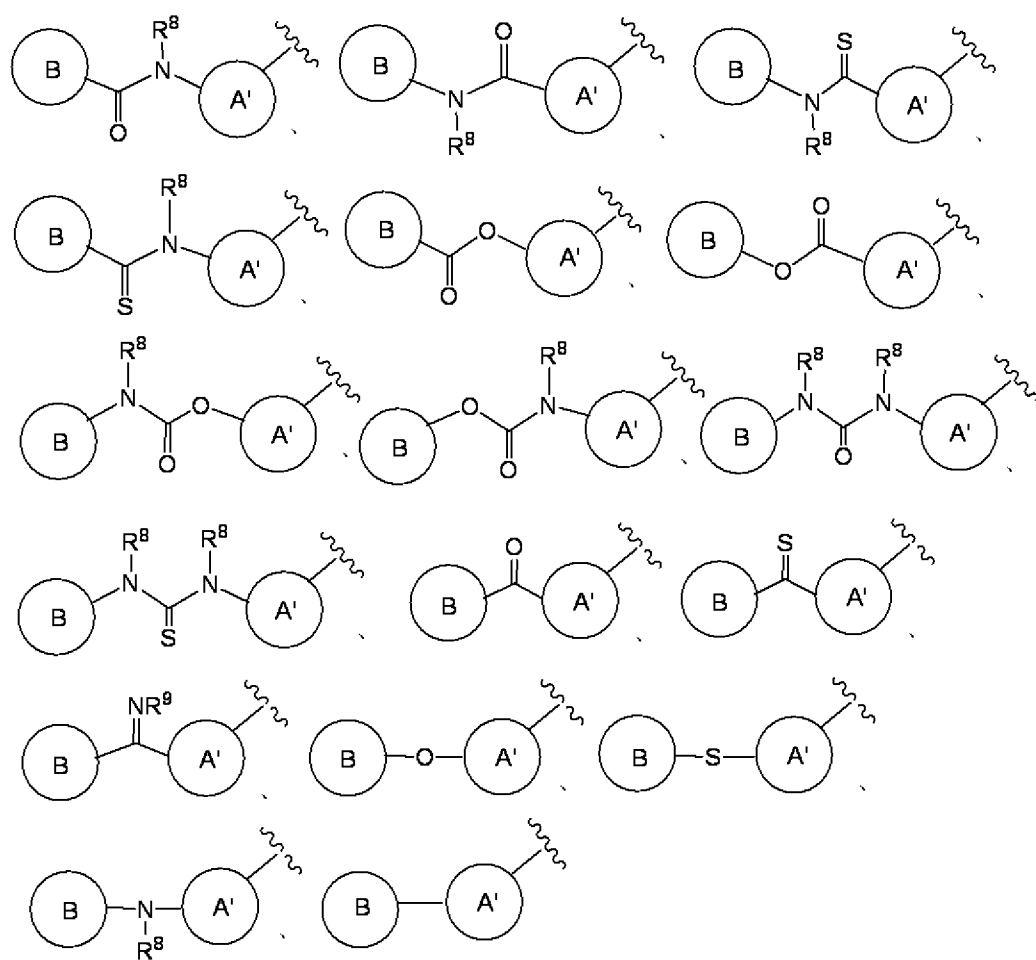
[0068] (式中、Lは各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアルキニレンであり、環Tは置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい炭素環または置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい複素環であり、その他の各記号は前記と同義)

で示される基が挙げられる。

[0069] より具体的には

[0070]

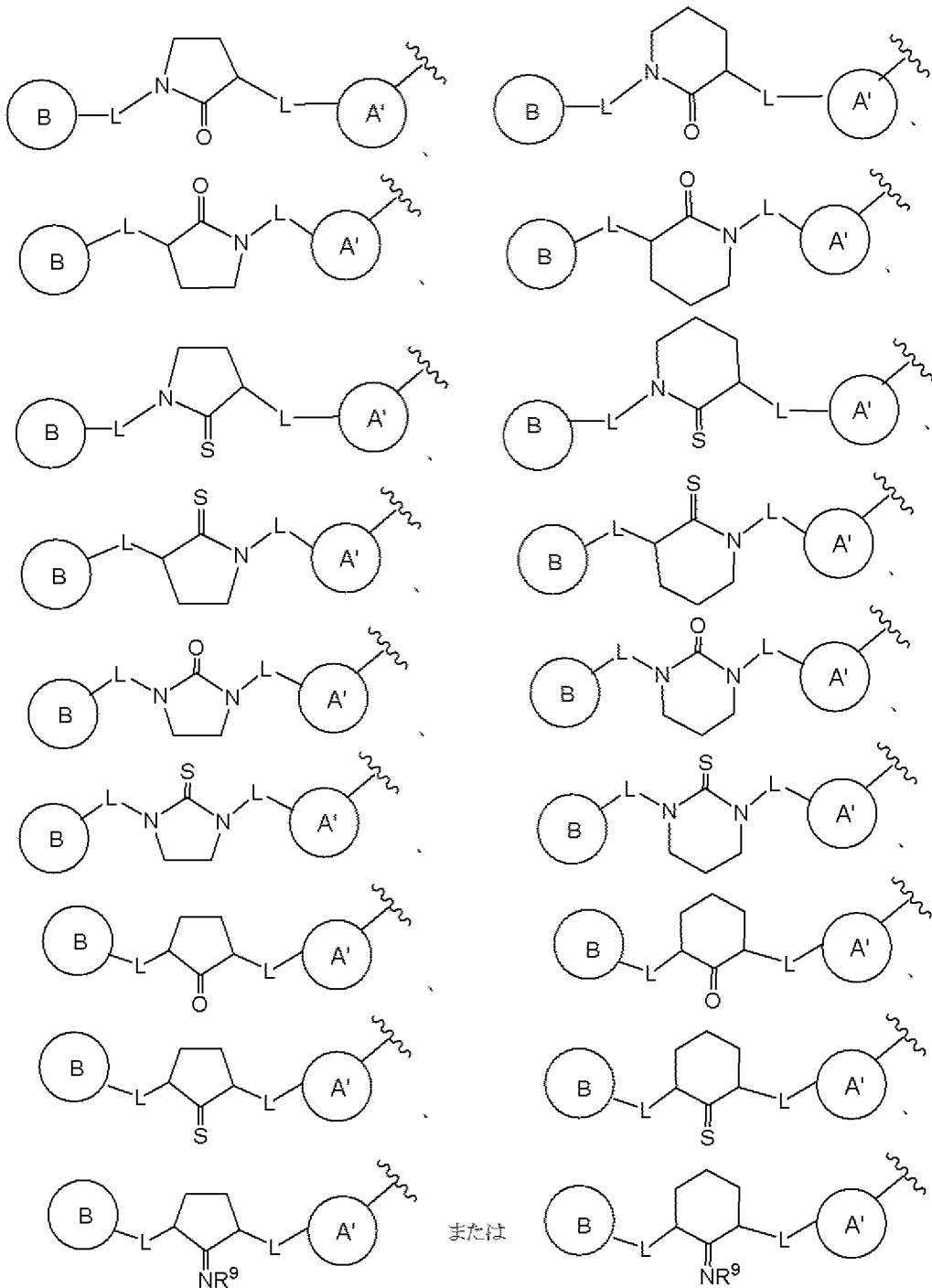
[化10]



[0071] (式中、各記号は前記と同義)

[0072]

[化11]



[0073] (式中、各記号は前記と同義)

で示される基が挙げられる。

[0074] 他の態様として、環A、環A' および環Bにおける「置換もしくは非置換の炭素環」、「置換もしくは非置換の複素環」、「置換もしくは非置換のベンゼン」、ならびに環Bにおける「置換もしくは非置換のピリジン」、「置

換もしくは非置換のピリミジン」および「置換もしくは非置換のピラジン」の置換基としては、

置換基群 α から選択される基（例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、カルボキシ、アルコシカルボニル、カルバモイル、アミノ、シアノ、アルキルアミノおよび／またはアルキルチオ等）、置換基群 α 、ヒドロキシイミノおよびアルコキシイミノからなる群から選択される 1 以上の基で置換されたアルキル（ここで置換基としては例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシおよび／またはアルコシカルボニル等）、もしくは非置換アルキル、

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアミノアルキル（ここで置換基としては例えば、アシル、アルキルおよび／またはアルコキシ等）、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルケニル（ここで置換基としては例えば、アルコシカルボニル、ハロゲンおよび／またはハロゲンアルコシカルボニル等）、もしくは非置換アルケニル、

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキニル（ここで置換基としては例えば、アルコシカルボニル等）、もしくは非置換アルキニル、

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルコキシ（ここで置換基としては例えば、ハロゲン、カルバモイル、アルキルカルバモイルおよび／またはヒドロキシアルキルカルバモイル等）、

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルコシアルコキシ、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルケニルオキシ（ここで置換基としては例えば、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノおよび／またはアルキルアミノ等）、もしくは非置換アルケニルオキシ、

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルコシアルケニルオキシ、

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキニルオキシ（こ

で置換基として例えば、ハロゲンおよび／またはヒドロキシ等）、もしくは非置換アルキニルオキシ、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルコキシアルキニルオキシ、

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキルチオ、もしくは非置換アルキルチオ、

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルケニルチオ、もしくは非置換アルケニルチオ、

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキニルチオ、もしくは非置換アルキニルチオ、

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキルアミノ、

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルケニルアミノ、

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキニルアミノ、

置換基群 α およびアルキリデンから選択される 1 以上の基で置換されたアミノオキシ、もしくは非置換アミノオキシ、

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアシル、

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキルスルホニル、もしくは非置換アルキルスルホニル、

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキルスルフィニル、もしくは非置換アルキルスルフィニル、

置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキルスルファモイル、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される 1 以上の基で置換された炭素環式基（例えばシクロアルキル、アリール等）、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される 1 以上の基で置換された複素環式基、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される 1 以上の基で置換された炭素環アルキル（例えばシクロアルキルアル

キル、アリールアルキル等)、もしくは非置換炭素環アルキル、
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される 1 以上の基で置換された複素環アルキル、もしくは非置換複素環アルキル、
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される 1 以上の基で置換された炭素環オキシ (例えばシクロアルキルオキシ、アリールオキシ等)、もしくは非置換炭素環オキシ (例えばシクロアルキルオキシ、アリールオキシ等)、
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される 1 以上の基で置換された複素環オキシ、もしくは非置換複素環オキシ、
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される 1 以上の基で置換された炭素環アルコキシ (例えばシクロアルキルアルコキシ、アリールアルコキシ等)、もしくは非置換炭素環アルコキシ (例えばシクロアルキルアルコキシ、アリールアルコキシ等)、
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される 1 以上の基で置換されが複素環アルコキシ、もしくは非置換複素環アルコキシ、
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される 1 以上の基で置換された炭素環アルコキシカルボニル (例えばシクロアルキルアルコキシカルボニル、アリールアルコキシカルボニル等)、もしくは非置換炭素環アルコキシカルボニル (例えばシクロアルキルアルコキシカルボニル、アリールアルコキシカルボニル等)、
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される 1 以上の基で置換された複素環アルコキシカルボニル、もしくは非置換複素環アルコキシカルボニル、
置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される 1 以上の基で置換された炭素環チオ (例えばシクロアルキルチオ、ア

リールチオ等)、もしくは非置換炭素環チオ(例えばシクロアルキルチオ、アリールチオ等)、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環チオ、もしくは非置換複素環チオ、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環アミノ(例えばシクロアルキルアミノ、アリールアミノ等)、もしくは非置換炭素環アミノ(例えばシクロアルキルアミノ、アリールアミノ等)、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環アミノ、もしくは非置換複素環アミノ、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環アルキルアミノ(例えばシクロアルキルアルキルアミノ、アリールアルキルアミノ等)、もしくは非置換炭素環アルキルアミノ(例えばシクロアルキルアルキルアミノ、アリールアルキルアミノ等)、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環アルキルアミノ、もしくは非置換複素環アルキルアミノ、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環スルファモイル(例えばシクロアルキルスルファモイル、アリールスルファモイル等)、もしくは非置換炭素環スルファモイル、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環スルファモイル、もしくは非置換複素環スルファモイル、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環スルホニル(例えばシクロアルキルス

ルホニル、アリールスルホニル等)、もしくは非置換炭素環スルホニル(例えばシクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル等)、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環スルホニル、もしくは非置換複素環スルホニル、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環カルバモイル(例えばシクロアルキルカルバモイル、アリールカルバモイル等)、もしくは非置換炭素環カルバモイル(例えばシクロアルキルカルバモイル、アリールカルバモイル等)、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環カルバモイル、もしくは非置換複素環カルバモイル、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環アルキルカルバモイル(例えばシクロアルキルアルキルカルバモイル、アリールアルキルカルバモイル)、もしくは非置換炭素環アルキルカルバモイル(例えばシクロアルキルアルキルカルバモイル、アリールアルキルカルバモイル)、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環アルキルカルバモイル、もしくは非置換複素環アルキルカルバモイル、

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された炭素環オキシカルボニル(例えばシクロアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル等)、もしくは非置換炭素環オキシカルボニル(例えばシクロアルキルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル等)

置換基群 α 、アジド、アルキルおよびハロゲノアルキルからなる群から選択される1以上の基で置換された複素環オキシカルボニル、もしくは非置換複素環オキシカルボニル、

ハロゲンで置換されたアルキレンジオキシ、もしくは非置換アルキレンジオキシ、
オキソおよび
アジド等が挙げられる。これらから選択される 1 以上の基で置換されていてもよい。

[0075] 環 A' および環 B における「置換もしくは非置換の炭素環」、「置換もしくは非置換の複素環」、「置換もしくは非置換のベンゼン」、ならびに環 B における「置換もしくは非置換のピリジン」、「置換もしくは非置換のピリミジン」および「置換もしくは非置換のピラジン」の置換基としては、例えば、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、カルボキシ、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキル、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルケニル、非置換アルケニル、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキニル、非置換アルキニル、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルコキシ、非置換アルコキシ、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルケニルオキシ、非置換アルケニルオキシ、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキニルオキシ、非置換アルキニルオキシ、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアミノ、非置換アミノ、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたカルバモイル、非置換カルバモイル、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキルカルバモイル、非置換アルキルカルバモイル、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルコキシカルボニルおよび非置換アルコキシカルボニル等である。

[0076] 環 A における「置換もしくは非置換の炭素環」、または「置換もしくは非置換の複素環」の、「-W-環 B」以外の置換基としては、例えば、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシまたはシアノである。

[0077] 環 A' における「置換もしくは非置換の炭素環」、「置換もしくは非置換の複素環」、または「置換もしくは非置換のベンゼン」の置換基としては、

例えば、ハロゲンである。

[0078] 環Bにおける「置換もしくは非置換のピリジン」、「置換もしくは非置換のピリミジン」、「置換もしくは非置換のピラジン」の置換基としては、例えば、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシまたはシアノである。

[0079] 上記の環A、環A' および環B以外において「置換もしくは非置換の炭素環式基」、「置換もしくは非置換の複素環式基」、「置換もしくは非置換のアリールアルキル」、「置換もしくは非置換のアリールアルコキシ」、「置換もしくは非置換の炭素環オキシ」、「置換もしくは非置換の炭素環スルホニル」、「置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル」、「置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル」、「置換もしくは非置換の複素環オキシ」、「置換もしくは非置換の複素環チオ」、「置換もしくは非置換の複素環スルホニル」、「置換もしくは非置換の複素環スルフィニル」、「置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル」、「置換もしくは非置換の炭素環」および「置換もしくは非置換の複素環」の置換基としては、置換基群 α から選択される1以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキルおよび置換基群 α からなる群から選択される1以上の基が挙げられる。

[0080] 「アルキレン」とは、炭素数1～10、例えば、炭素数1～6、例えば、炭素数1～3の直鎖状または分枝状の2価の炭素鎖を包含する。具体的にはメチレン、ジメチレン、トリメチレン、テトラメチレン、メチルトリメチレン等である。

[0081] 「アルキレンジオキシ」のアルキレン部分も上記「アルキレン」と同様である。

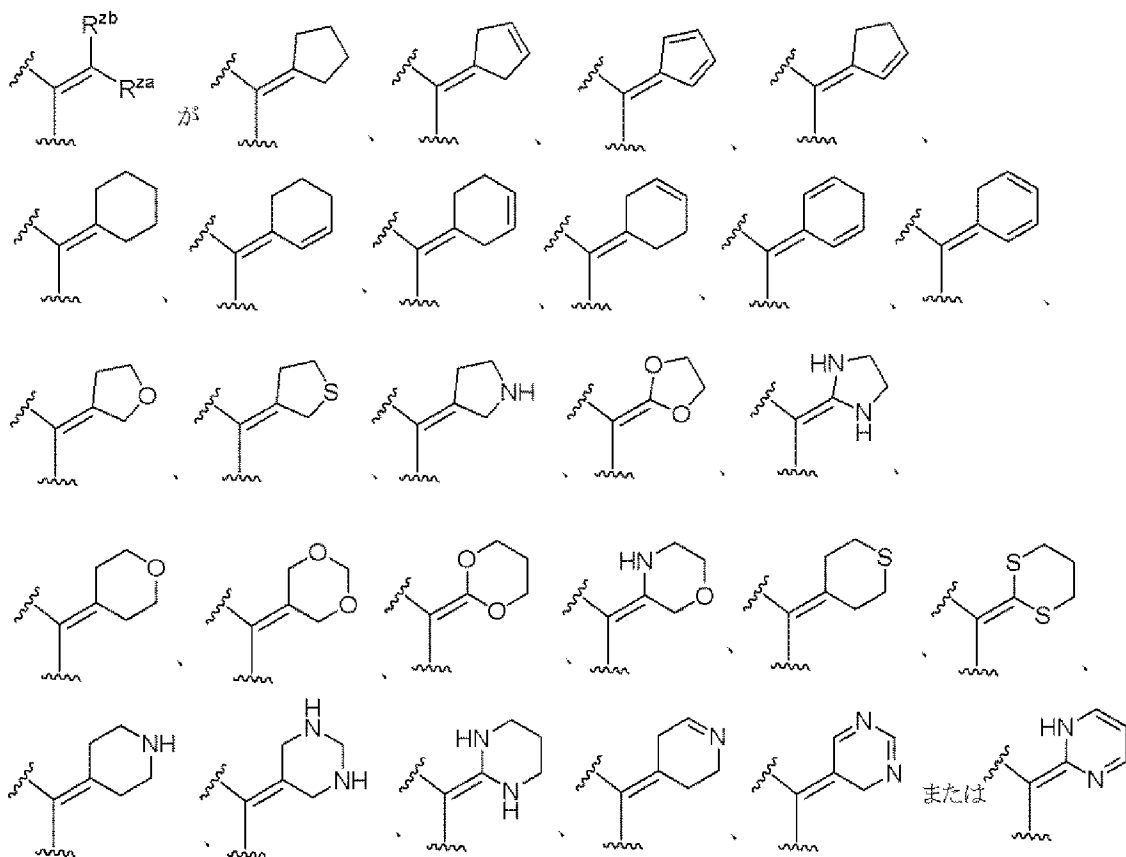
[0082] 「アルケニレン」とは、任意の位置に二重結合を有する直鎖または分枝状の炭素数2～10、例えば、炭素数2～6、例えば、炭素数2～4の2価の炭素鎖を包含する。具体的にはビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ブタジエニレン、メチルプロペニレン、ペンテニレンおよびヘキセニレン等が挙げられる。

[0083] 「アルキニレン」とは、任意の位置に三重結合を有し、さらに二重結合を有していてもよい、直鎖または分枝状の炭素数 2 ～ 10、例えば、炭素数 2 ～ 6、例えば、炭素数 2 ～ 4 の 2 価の炭素鎖を包含する。具体的にはエチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレンおよびヘキシニレン等が挙げられる。

[0084] 「置換もしくは非置換のアルキレン」、「置換もしくは非置換の C 1 - C 3 アルキレン」、「置換もしくは非置換のアルケニレン」、「置換もしくは非置換の C 2 - C 3 アルケニレン」、「置換もしくは非置換のアルキニレン」の置換基としては置換基群 α から選択される置換基が挙げられ、例えば、ハロゲン、ヒドロキシ等である。

[0085] 「 R^{za} および R^{zb} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成」する場合とは、例えば

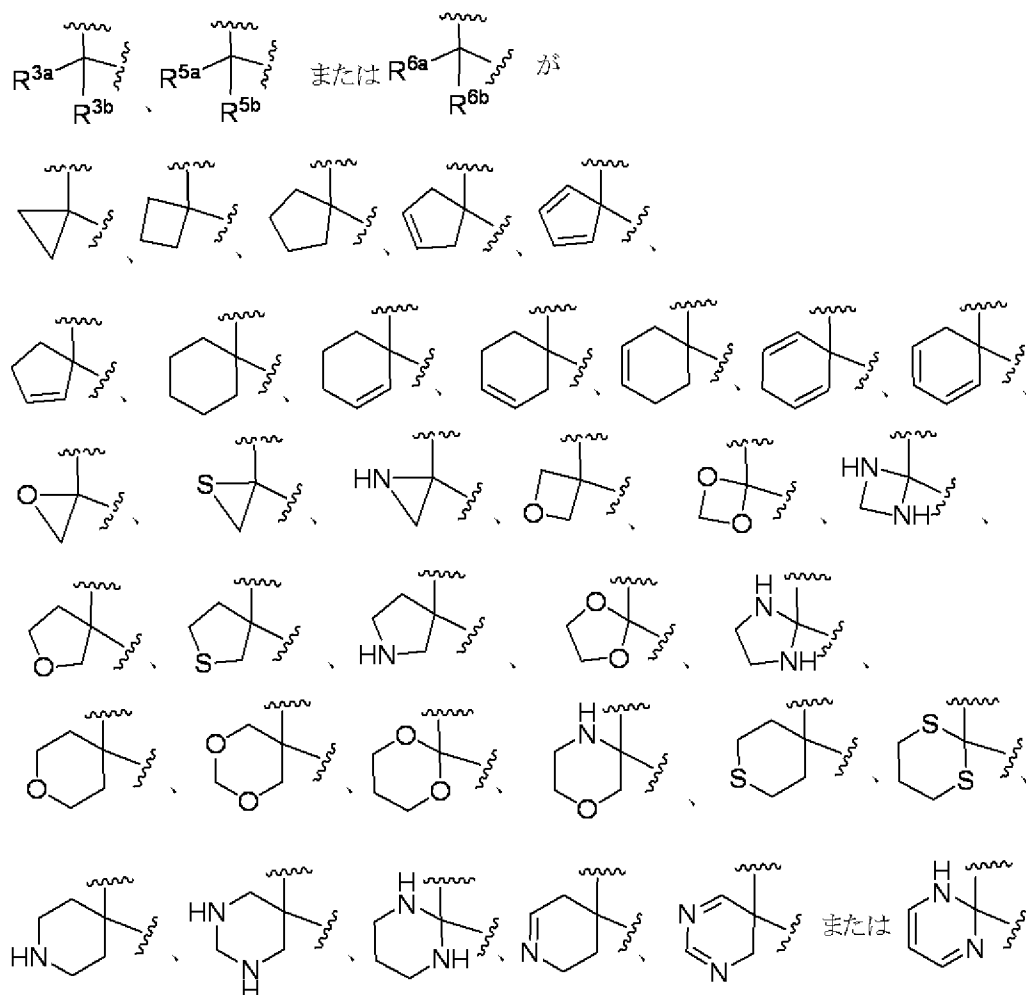
[0086] [化12]



[0087] である場合等を包含する。これらは、置換基群 α から選択される 1 以上の基で置換されたアルキル、非置換アルキルおよび置換基群 α からなる群から選択される 1 以上の基で任意の位置が置換されていてもよい。

[0088] 「 R^{3a} および R^{3b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成」する場合、
 「 R^{5a} および R^{5b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成」する場合および
 「 R^{6a} および R^{6b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成」する場合とは、

[0089] [化13]



[0090] である場合等を包含する。これらは、置換基群 α から選択される 1 以上の基

で置換されたアルキル、非置換アルキルおよび置換基群 α からなる群から選択される 1 以上の基で任意の位置が置換されていてもよい。

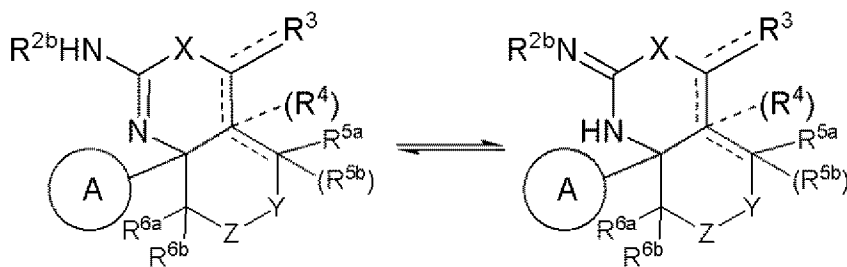
[0091] 本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を包含し、公知の方法により、溶媒和物、水和物に変換され得る。適当な溶媒和物としては、アセトン、2-ブタノール、2-プロパノール、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等との溶媒和物が挙げられる。例えば、非毒性かつ水溶性である、水和物または溶媒和物（例えば、エタノール等）が挙げられる。溶媒和物または水和物を形成する時は、任意の数の溶媒分子または水分子と配位していてもよい。

[0092] 式 (I) で示される化合物は、製薬上許容される塩を包含する。例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウムまたはカリウム等）、アルカリ土類金属（カルシウム等）、マグネシウム、遷移金属（亜鉛、鉄等）、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸（塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸またはヨウ化水素酸等）、および有機酸（酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸またはエタンスルホン酸等）との塩が挙げられる。特に塩酸、リン酸、酒石酸またはメタンスルホン酸等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

[0093] また、式 (I) で示される化合物は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体（ケト-エノール異性体、イミン-エナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体および回転異性体等）やラセミ体を含むものである。例えば R^{2a} が水素である式 (I) で示される化合物は、以下のような互変異性体を包含する。

[0094]

[化14]



[0095] 式 (I-a1) ~ (I-a3)、(I-b1) ~ (I-b6)、(I-c1) および (I-c2) で示される化合物についても同様の互変異性体が含まれる。

[0096] さらに、式 (I) の化合物の一つ以上の水素、炭素または他の原子は、水素、炭素または他の原子の同位体で置換され得る。式 (I) の化合物は、式 (I) の化合物のすべての放射性標識体を包含する。式 (I) の化合物のそのような「放射性標識化」、「放射性標識体」などは、それぞれが本発明に包含され、代謝薬物動態研究ならびに結合アッセイにおける研究および／または診断ツールとして有用である。また、医薬品としても有用である。

[0097] 本発明の式 (I) の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I および ^{36}Cl のように、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。本発明の放射性標識化合物は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式 (I) のトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式 (I) の特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えば Pd/C の存在下、塩基の存在下または非存在下で、式 (I) の化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含する。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書 *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6* (1987年) を参照にできる。 ^{14}C -標識化合物は、 ^{14}C 炭素

を有する原料を用いることによって調製できる。

[0098] 式 (I)、(I-a1) ~ (I-a3)、(I-b1) ~ (I-b6)、
(I-c1) および (I-c2) で示される本発明化合物は、例えば特許文
献 4 に記載の方法に準じて、または下記方法により製造することができる。

[0099] (一般調製法)

式 (I) で示される本発明化合物は下記方法により製造することができる。
なお、下記の工程において、反応の障害となる置換基（例えば、ヒドロキ
シ、メルカプト、アミノ、ホルミル、カルボニル、カルボキシル等）を有す
る場合には、Protective Groups in Organic
Synthesis, Theodora W Greene (John
Wiley & Sons) 等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階で
その保護基を除去してもよい。

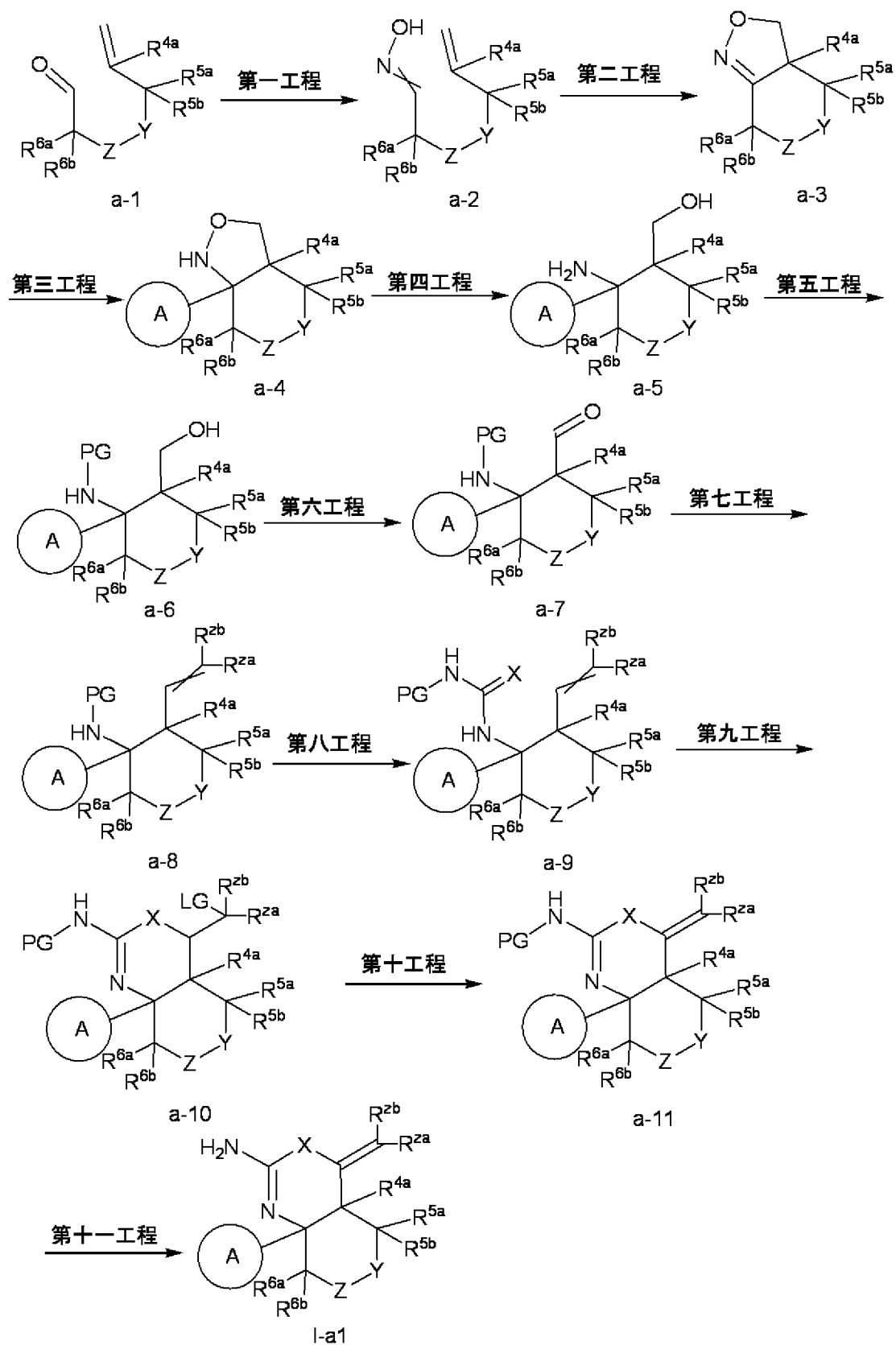
[0100] 以下の式中において交差した結合は、その二重結合がE体、Z体のどちら
か、もしくは混合物でもよいことを意味する。

[0101] 調製法 A-I (X=S)

(I-a1) の合成法

[0102]

[化15]



[0103] (式中、PGはアシル、アルコキシカルボニル、トリアルキルシリル、アルキルスルホニル等のアミノ保護基であり、その他の記号は前記と同義)

化合物(a-1)は、市販品から後述する調製法Dなどにより製造することができる。また、市販品から公知の方法で製造することもでき、更に実施例中の合成例記載の方法を用いて合成することもできる。

[0104] 第一工程

化合物(a-1)とヒドロキシルアミン或いはヒドロキシルアミン塩(例えば、ヒドロキシルアミン塩酸塩やヒドロキシルアミン硫酸塩)を塩基存在下、或いは非存在下で、溶媒に例えばエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン等の有機溶媒、或いは、これらの溶媒と水の混合溶媒中、反応することで化合物(a-2)を得ることができる。使用する塩基としては、例えば、酢酸ナトリウム、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化セシウム、水酸化バリウム、2,6-ルチジン等があげられる。反応時間は、特に限定されないが、通常、5分から30時間であり、好ましくは5分から12時間である。反応温度は、通常、-20℃～溶媒の還流温度であり、好ましくは0℃～溶媒の還流温度である。

[0105] 本工程における反応は、当業者に公知の一般的なカルボニル化合物のオキシム化反応を用いることが出来、例えば、Org. Lett., 9(2007) 5, 753-6、Tetrahedron 54(1998) 22, 5868-82、Tetrahedron: Asymmetry 5(1994) 6, 1018-28等に記載の条件と同様の条件で反応を行ってもよい。

[0106] 第二工程

オキシム化合物(a-2)をN-クロロスクシンイミドやナトリウム ハイポクロライトなどを用いて、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等の溶媒中、氷冷～溶媒の還流温度で、30

分～48時間、好ましくは0.5～24時間反応させることにより、ニトリルオキシドへと変換し、その後、1,3-双極子付加環化反応により化合物(a-3)を得ることが出来る。さらに本反応を例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、或いはそれらの水溶液、およびトリエチルアミン、ピリジン等塩基の共存下に行うことで、副反応の抑制、収率向上等のより好ましい結果を得ることがある。

[0107] 本工程は、化合物(a-2)をニトリルオキシド誘導体へと変換した後、同分子内のオレフィン部位と1,3-双極子付加環化反応により化合物(a-3)を得る工程である。本工程における反応は、1,3-双極子付加環化反応に通常用いられている条件、例えば、Org. Lett., 9(2007) 5, 753-6、Tetrahedron 54(1998) 22, 5868-82、Tetrahedron: Asymmetry 5(1994) 6, 1018-28等の文献に記載の条件と同様の条件で反応を行ってもよい。

[0108] 第三工程

化合物(a-3)を当業者に公知の方法で調製することができるアリールリチウム試薬(複素環を含む)、グリニヤール試薬(Grignard試薬、複素環を含む)、アリール(複素環を含む)マグネシウム試薬等の有機金属試薬と、試薬調製および反応の妨げにならない溶媒中、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン等の有機溶媒、或いはその混合溶媒中反応させることで化合物(a-4)を得ることが出来る。反応時間は、通常、5分～48時間であり、好ましくは5分～12時間である。反応温度は、出発原料、使用する試薬、溶解度等により適宜選択すれば良く、一般的には副生成物の生成を最小限に抑える温度(例えば、-78℃等)に保つことが好ましい。また、添加剤として、例えばテトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルホスホリアミドあるいは三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等のルイス酸を添加することにより収率の向上や反応時間の短縮等に良好な結果を与

えることがある。

[0109] 本工程における反応は、例えば、SYNLETT, 2004, 8, 1408-13、J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 5376-83、Bull. Chem. Soc. Jpn., 1993, 66, 2730-7等に記載の条件と同様の条件を用いても良い。

[0110] 第四工程

化合物(a-4)を亜鉛-酸、水素-金属触媒、ヒドリド還元剤等を用い、それぞれの試薬に応じた反応を妨げない溶媒中、例えばメタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、THF、エーテル、水等を用いてN-O結合の開裂を行うことで、化合物(a-5)を得ることが出来る。

[0111] 酸としては、例えば、酢酸、ギ酸、塩酸等が上げられ、反応に使用する溶媒としては、前述の溶媒から適宜選択するか、前述の酸を溶媒として用いることもできる。反応温度は、通常、-20℃～溶媒の還流温度であり、好ましくは0℃～溶媒の還流温度で、反応時間は、5分～48時間であり、好ましくは5分～24時間である。また、Org. Lett., 7(2005)25, 5741-2、J. Org. Chem., 200, 68, 1207-15等に記載の条件と同様の条件で反応を行ってもよい。

[0112] 金属触媒としては酸化白金等を用いて、例えば、Tetrahedron: Asymmetry, 5(1994)6, 1018-28、Tetrahedron, Vol. 53, No. 16, pp5752-46, 1997等に記載の条件と同様の条件で反応を行うことができる。具体的には、水素雰囲気下、メタノール等の溶媒中、酸化白金を触媒として化合物(a-4)を水素添加することで化合物(a-5)を得ることができる。

[0113] ヒドリド還元剤、例えば水素化リチウムアルミニウム等を用いる反応は、例えば、Bull. Chem. Soc. Jpn., 66, 2730-7(1993)等に記載の条件と同様の条件で反応を行うことができる。具体的には、エーテル等の溶媒中で化合物(a-4)に対し、水素化リチウムアルミニウムを用いて還元することで化合物(a-5)を得ることができる。

[0114] 第五工程

化合物 (a-5) を当業者に公知の官能基保護条件に付すことにより (a-6) を得ることができる。例えば、保護基が *t*-ブトキシカルボニル基 (以下、BOC基) や 9-フルオレニルメトキシカルボニル基 (以下、Fmoc基) の場合、アミン化合物の保護に一般的に用いられる条件 (例えば、T. W. Green and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons等の文献に記載の条件) と同様の条件で化合物を得ることができる。

[0115] 第六工程

化合物 (a-6) を、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン等の溶媒中、2-ヨードキシ安息香酸等の酸化剤を加え、0℃~80℃、好ましくは10℃~40℃で、0.5時間~48時間、好ましくは、1時間~12時間反応させることにより化合物 (a-7) を得ることができる。

[0116] 用いる酸化条件としては、当業者に公知の例えばスワン酸化 (Swern酸化)、コーリー-キム酸化 (Corey-Kim酸化)、モファット酸化 (Moffatt酸化)、ピリジニウムクロクロメート酸化 (PCC酸化)、ピリジニウムジクロメート酸化 (PDC酸化)、デス-マーチン酸化 (Dess-Martin酸化)、SO₃-ピリジン酸化、2, 2, 6, 6-テトラメチルー1-ピペリジニルオキシフリーラジカル酸化 (TEMPO酸化) 等や、"Comprehensive Organic Transformations, Richard C. Larock; VCH" 等に記載の反応条件を用いても良い。

[0117] 第七工程

エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、市販当業者にまたは公知の方法により合成できる R^{3a} R^{3b} CH PPh₃ L 等 (例えば、メチルトリフェニルホスホニウムヨージド等) に、*n*-ブチルリチウム等のアルキル金属試薬などの強塩基を加え、目的物に対応

するウィッティッヒ試薬 (Wittig 試薬) を調製し、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶媒に溶解した化合物 (a-7) を、 -40°C ~ 60°C 、好ましくは -20°C ~ 30°C で加え、0.1時間~24時間、好ましくは、0.3時間~6時間反応させることにより化合物 (a-8) を得ることができる。

[0118] 第八工程

化合物 (a-8) を当業者に公知の脱保護の条件 (例えば、保護基がBOC基やFmoc基の場合、アミン化合物の保護基の脱保護に一般的に用いられる条件、例えばT. W. Green and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition”, John Wiley & Sons等の文献に記載の条件等) を用いて、脱保護し得られたアミンフリー体をジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、市販または公知の方法により調製した保護基を有するイソシアネート、イソチオシアネート (例えば、ベンゾイルイソシアネート、ベンゾイルイソチオシアネート) を加え、 -30°C ~ 50°C 、好ましくは -10°C ~ 25°C で、0.5時間~24時間、好ましくは、0.5時間~12時間反応させることにより化合物 (a-9) を得ることができる。

[0119] 第九工程

化合物 (a-9) をジクロロメタンなどの溶媒中、ヨウ素、臭素、N-ブromosuccinimide (以下、NBS)、N-chlorosuccinimide (以下、NCS) 等のハロゲンウム陽イオン源を加え、 -20°C ~ 40°C 、好ましくは 0°C ~ 20°C で、0.1時間~12時間、好ましくは、0.1時間~6時間反応させることにより化合物 (a-10) を得ることができる。

[0120] 第十工程

化合物 (a-10) をジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンなどの溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン

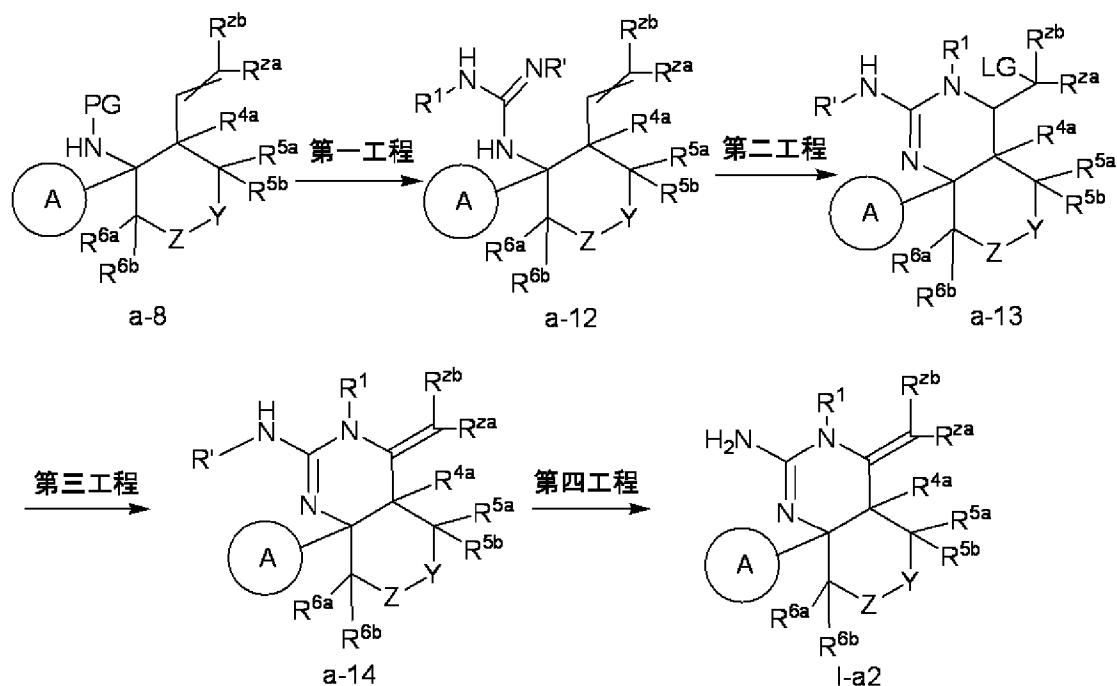
(以下、DBU)等の塩基を加え、 $20^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $40^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ で、0.1時間 $\sim$ 24時間、好ましくは、1時間 $\sim$ 12時間反応させることにより化合物(a-11)を得ることができる。

[0121] 第十一工程

化合物(a-11)を当業者に公知の脱保護の条件に付すことにより、アミノ基の脱保護を行うことができる。例えば、保護基がBOC基やFmoc基の場合、アミン化合物の保護基の脱保護に一般的に用いられる条件(例えば、T. W. Green and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons等の文献に記載の条件)と同様の条件で脱保護を行うことで化合物(I-a1)を調製することができる。

[0122] 調製法A-I I ($X = \text{NR}^1$)

[0123] [化16]



[0124] (式中、 R^1 はアミノ保護基など反応に支障を及ぼさない基であり、 LG はハロゲン、アルキルスルホニルオキシ等の脱離基であり、その他の記号は前記と同義)

第一工程

化合物（a-8）を当業者に公知の脱保護の条件（例えば、保護基がBOC基やFmoc基の場合、アミン化合物の保護基の脱保護に一般的に用いられる条件（例えば、T. W. Green and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition”, John Wiley & Sons等の文献に記載の条件等）を用いて、脱保護し得られたアミンフリー体をアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、3, 5-ジメチルピラゾール-1-カルボキシアミジンまたはN-メチルチオ尿素等と0℃～150℃好ましくは20℃～100℃で0.5時間～120時間好ましくは1時間～24時間反応させることにより化合物（a-12）を得ることができる。

[0125] 第二工程

化合物（a-12）をジクロロメタンなどの溶媒中、ヨウ素、臭素、NBS、NCS等のハロゲニウム陽イオン源を加え、-20℃～40℃、好ましくは0℃～20℃で、0.1時間～12時間、好ましくは、0.1時間～6時間反応させることにより化合物（a-13）を得ることができる。

[0126] 第三工程

化合物（a-13）をジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンなどの溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、DBU等の塩基を加え、20℃～100℃、好ましくは40℃～80℃で、0.1時間～24時間、好ましくは、1時間～12時間反応させることにより化合物（a-14）を得ることができる。

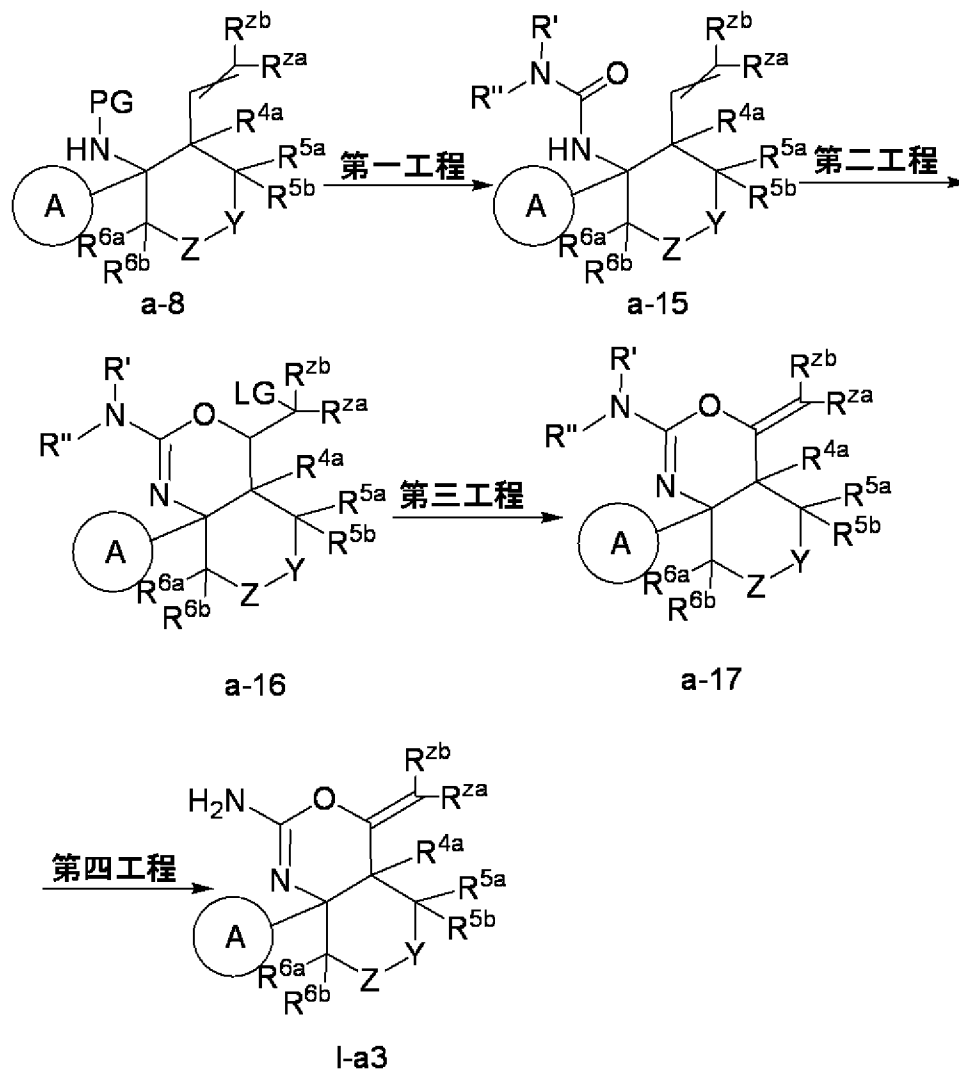
[0127] 第四工程（R'が保護基の場合）

化合物（a-14）を当業者に公知の脱保護の条件に付すことにより、アミノ基の脱保護を行うことが出来る。例えば、保護基がBOC基やFmoc基の場合、アミン化合物の保護基の脱保護に一般的に用いられる条件（例えば、T. W. Green and P. G. M. Wuts, “Protect

ive Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons等の文献に記載の条件)と同様の条件で脱保護を行うことで化合物(I-a2)を調製することができる。

[0128] 調製法A-I I I (X=O)

[0129] [化17]



[0130] (式中、R' およびR'' はアミノ保護基など反応に支障を及ぼさない基であり、その他の記号は前記と同義)

第一工程

化合物(a-8)を当業者に公知の脱保護の条件(例えば、保護基がBoc基やFmoc基の場合、アミン化合物の保護基の脱保護に一般的に用いら

れる条件 [例として、T. W. Green and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons等の文献に記載の条件]) を用いて、脱保護し得られたアミンフリー体をジクロロメタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、市販または公知の方法により調製した保護基を有するイソシアネート（例えば、ベンゾイルイソシアネート）を加え、 $-30^{\circ}\text{C}\sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ で、0.1時間～12時間、好ましくは、0.1時間～3時間反応させることにより化合物（a-15）を得ることができる。

[0131] 第二工程

化合物（a-15）をジクロロメタンなどの溶媒中、ヨウ素、臭素、NBS、NCS等のハロゲニウム陽イオン源を加え、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 20^{\circ}\text{C}$ で、0.1時間～12時間、好ましくは、0.1時間～6時間反応させることにより化合物（a-16）を得ることができる。

[0132] 第三工程

化合物（a-16）をジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンなどの溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、DBU等の塩基を加え、 $20^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $40^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ で、0.1時間～24時間、好ましくは、1時間～12時間反応させることにより化合物（a-17）を得ることができる。

[0133] 第四工程 （R' および／またはR' ' の脱保護が必要な場合）

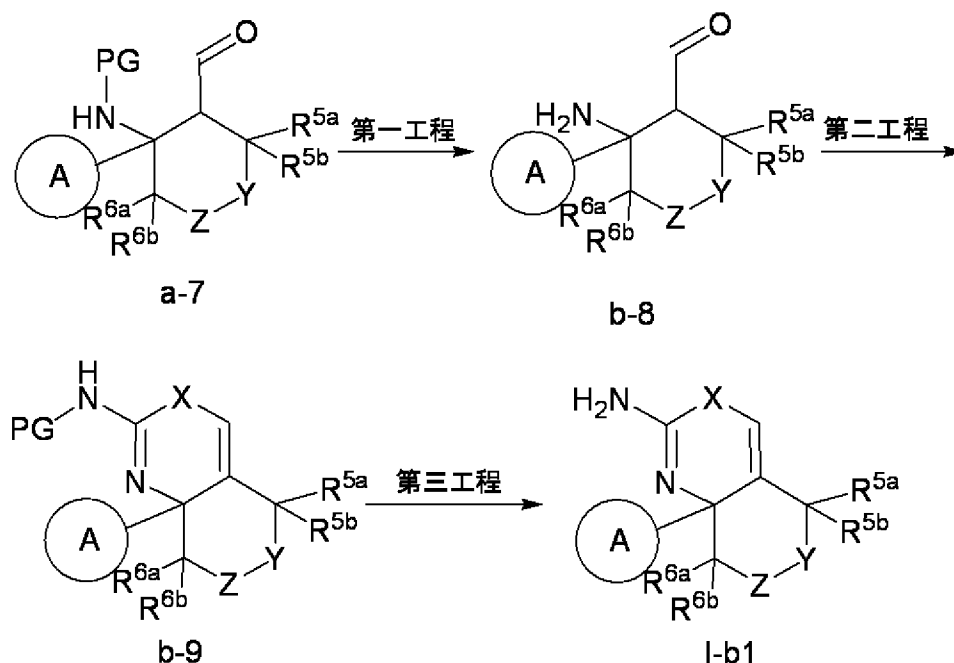
化合物（a-17）を当業者に公知の脱保護の条件に付すことにより、アミノ基の脱保護を行うことが出来る。例えば、保護基がBOC基やFmoc基の場合、アミン化合物の保護基の脱保護に一般的に用いられる条件（例えば、T. W. Green and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons等の文献

に記載の条件)と同様の条件で脱保護を行うことで化合物(I-a3)を調製することができる。

[0134] 調製法B-I

(I-b)の合成法(X=S)

[0135] [化18]



[0136] (式中、各記号は前記と同義)

第一工程

前述の方法により、調製した化合物(a-7)を当業者に公知の脱保護の条件に付すことにより、アミノ基の脱保護を行うことが出来る。例えば、保護基がBOC基やFmoc基の場合、アミン化合物の保護基の脱保護に一般的に用いられる条件(例えば、T. W. Green and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons等の文献に記載の条件)と同様の条件で脱保護を行うことで化合物(b-8)を調製することができる。

[0137] 第二工程

化合物(b-8)をジクロロメタン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、

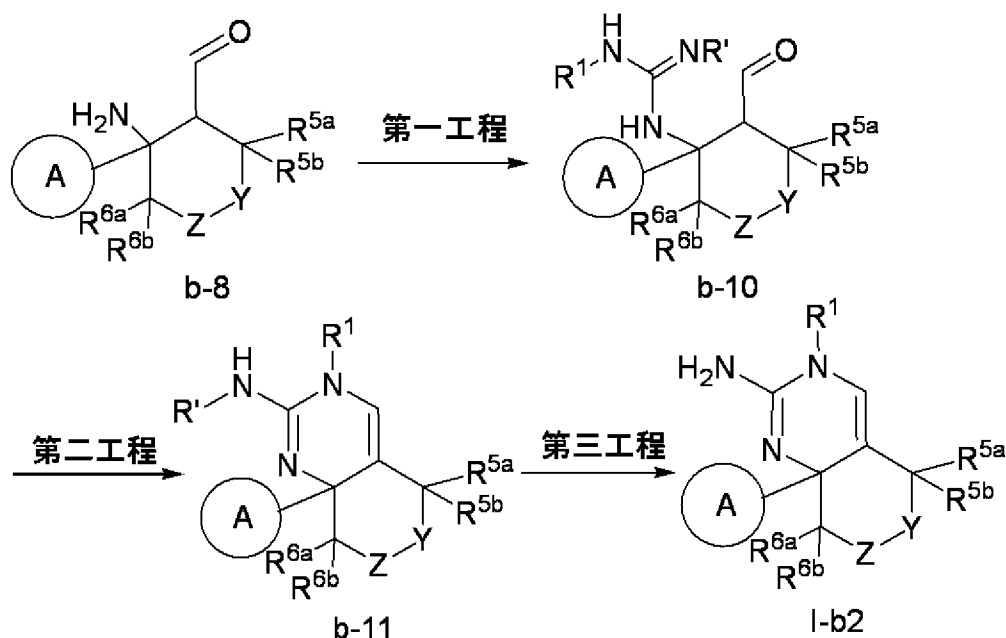
トルエン、アセトン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、市販または公知の方法により調製した保護基を有するイソシアネート（例えば、ベンゾイルイソシアネート）を加え、 $-30^{\circ}\text{C} \sim 70^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ で、0.1時間～12時間、好ましくは、0.1時間～6時間反応させ、続いて、溶媒を留去した後に濃硫酸、濃硝酸等を加え $-30^{\circ}\text{C} \sim 70^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ で、1時間～12時間、好ましくは、1時間～6時間反応させることにより化合物（b-9）を得ることができる。

[0138] 第三工程

必要に応じて、化合物（b-9）を当業者に公知の脱保護の条件に付すことにより、アミノ基の脱保護を行うことができる。例えば、保護基がBOC基やFmoc基の場合、アミン化合物の保護基の脱保護に一般的に用いられる条件（例えば、T. W. Green and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition”, John Wiley & Sons等の文献に記載の条件）と同様の条件で脱保護を行うことで化合物（I-b1）を調製することができる。

[0139] 調製法B-I I（ $X = \text{NR}^1$ ）

[0140] [化19]



[0141] (式中、各記号は前記と同義)

第一工程

化合物 (b-8) をアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、3, 5-ジメチルピラゾール-1-カルボキシアミジンまたはS-メチルチオ尿素等と0℃~150℃好ましくは20℃~100℃で0.5時間~120時間好ましくは1時間~24時間反応させることにより化合物 (b-10) を得ることができる。

[0142] 第二工程

化合物 (b-10) を濃硫酸、濃硝酸等を加え-30℃~70℃、好ましくは-20℃~50℃で、1時間~12時間、好ましくは、1時間~6時間反応させることにより化合物 (b-11) を得ることができる。

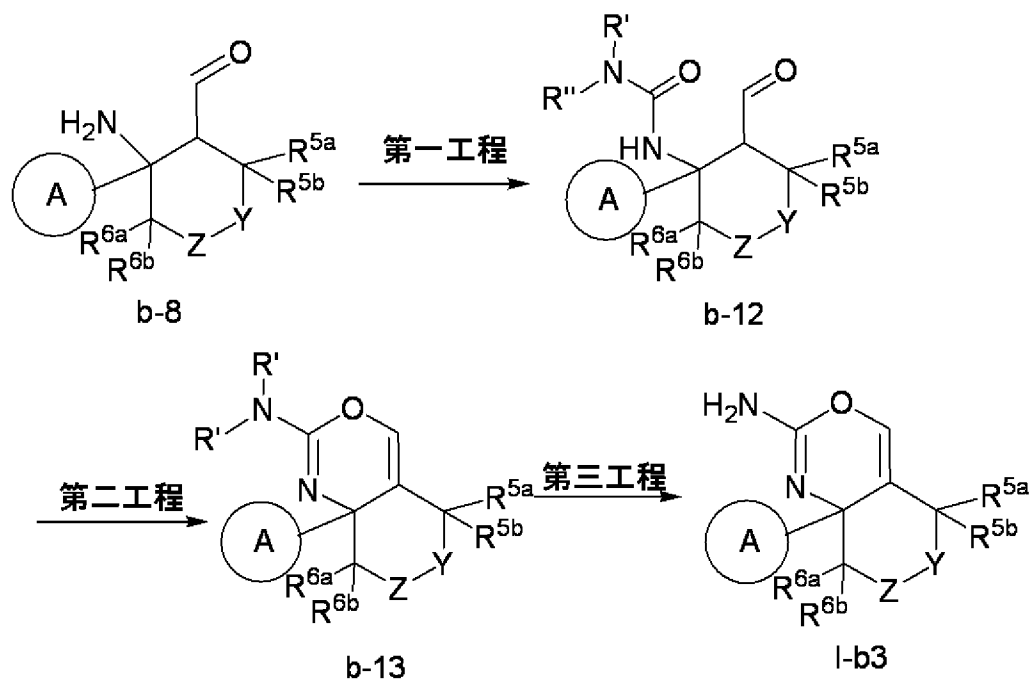
[0143] 第三工程 (R' が保護基の場合)

化合物 (a-14) を当業者に公知の脱保護の条件に付すことにより、アミノ基の脱保護を行うことが出来る。例えば、保護基がBOC基やFmoc基の場合、アミン化合物の保護基の脱保護に一般的に用いられる条件 (例えば、T. W. Green and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons等の文献に記載の条件) と同様の条件で脱保護を行うことで化合物 (I-b2) を調製することができる。

[0144] 調製法B-III (X=O)

[0145]

[化20]



[0146] (式中、各記号は前記と同義)

第一工程

化合物 (b-8) を、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトン等の溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、市販または公知の方法により調製した保護基を有するイソシアネート (例えば、ベンゾイルイソシアネート) を加え、 $-30^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-10^{\circ}\text{C} \sim 25^{\circ}\text{C}$ で、0.1時間～12時間、好ましくは、0.1時間～3時間反応させ、化合物 (b-12) を得ることができる。

[0147] 第二工程

化合物 (b-12) を、濃硫酸、濃硝酸等を加えて、 $0^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 60^{\circ}\text{C}$ で、0.5時間～24時間、好ましくは、1時間～12時間反応させることにより化合物 (b-13) を得ることができる。

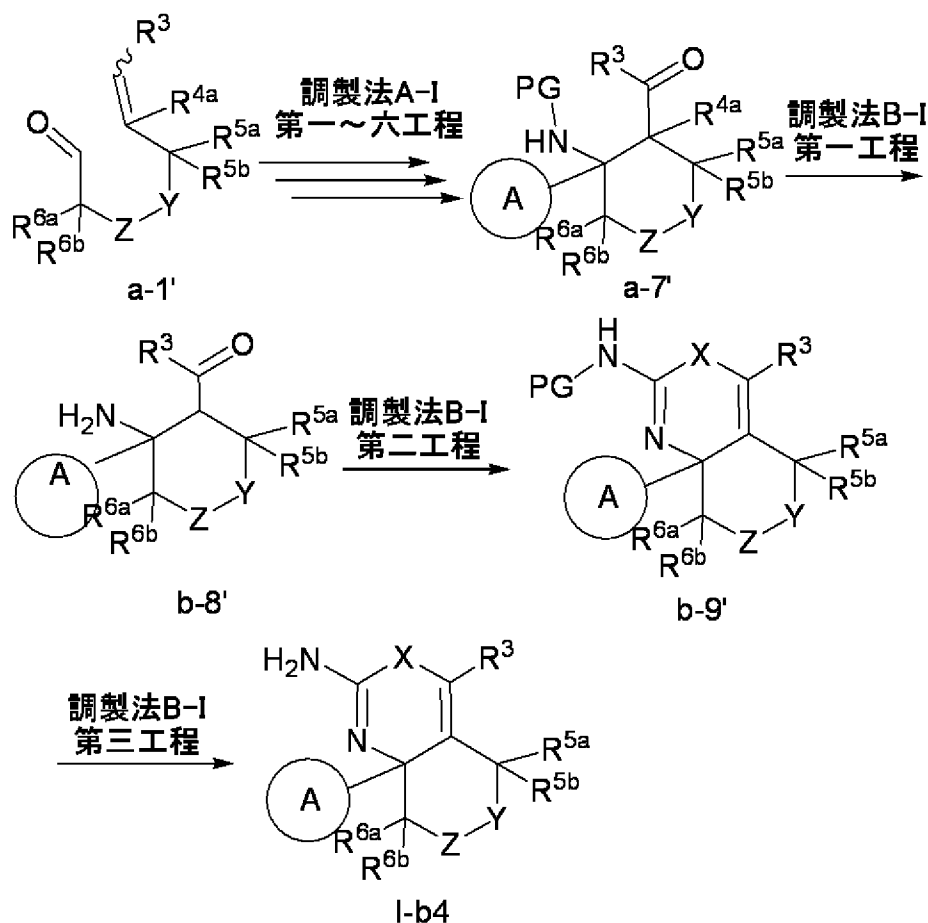
[0148] 第三工程 (脱保護が必要な場合)

化合物 (b-13) を当業者に公知の脱保護の条件に付すことにより、アミノ基の脱保護を行うことが出来る。例えば、保護基がBOC基やFmoc基の場合、アミン化合物の保護基の脱保護に一般的に用いられる条件 (例えば

、T. W. Green and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition”, John Wiley & Sons等の文献に記載の条件)と同様の条件で脱保護を行うことで化合物(I-b3)を調製することができる。

[0149] 調製法B-IV (R³が水素で無い場合)

[0150] [化21]



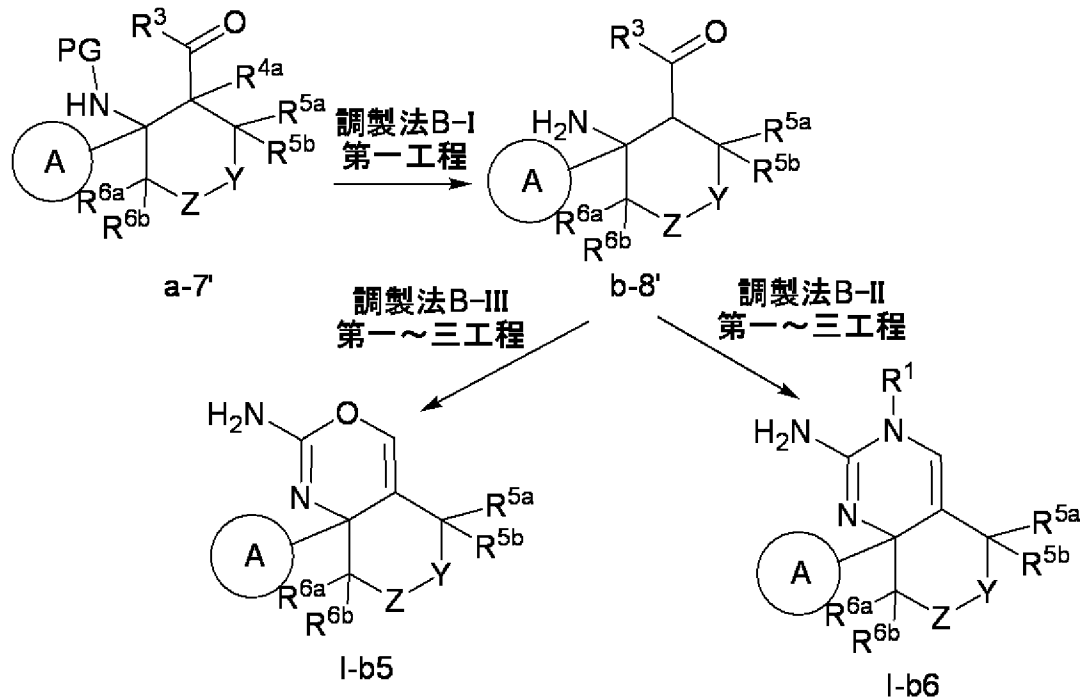
[0151] (式中、各記号は前記と同義)

化合物(a-1')は、市販品から後述する調製法Dと同様に製造することができる。また、市販品から公知の方法で製造することもでき、更に実施例中の合成例記載の方法を用いて合成することもできる。

[0152] 出発物質に(a-1')を用いて、調製法A-Iの第一工程～第六工程を経て得られる(a-7')を調製法B-Iの第一工程～第三工程と同様の条

件に従って誘導することで、化合物 I - b 4 を得ることが出来る。同様に $X = NR^1$ 、 $X = O$ の場合も下記のスキーム従い合成できる。

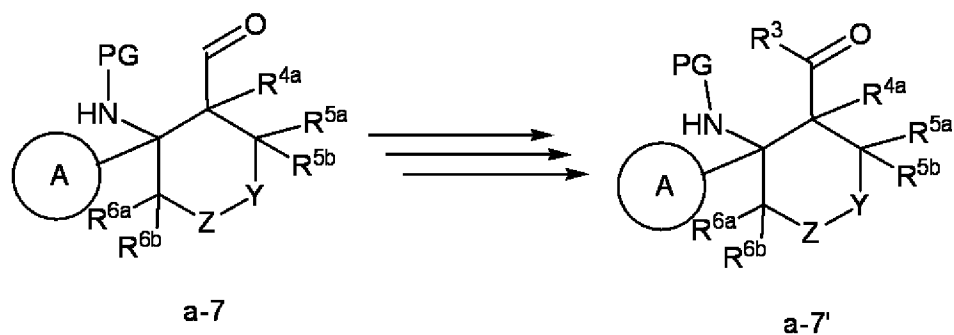
[0153] [化22]



[0154] (式中、各記号は前記と同義)

化合物 (a - 7') の調製 (別法)

[0155] [化23]



[0156] (式中、各記号は前記と同義)

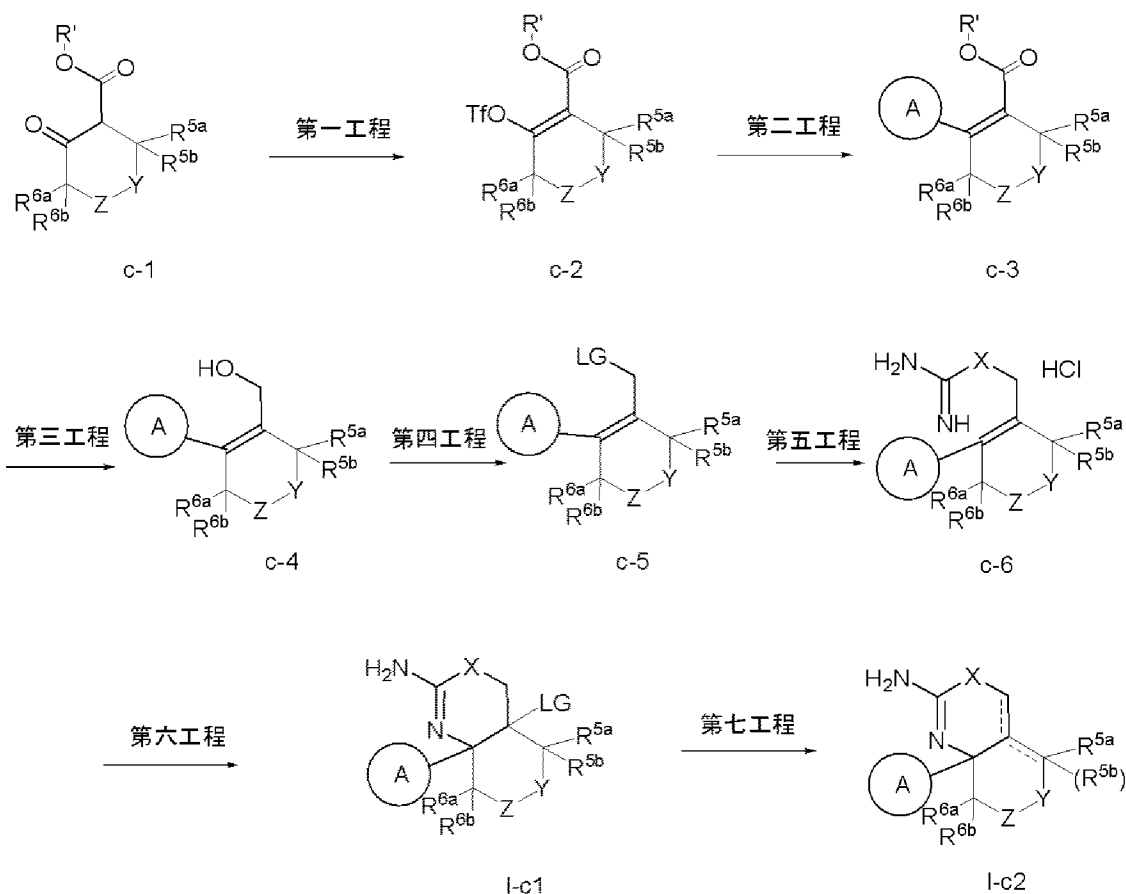
化合物 (a - 7) を当業者に公知である常法に従い、Grignard 試薬と反応させ、得られたアルコールを酸化する事で化合物 (a - 7') を合成することが出来る。または、化合物 (a - 7) を常法に従い、カルボン酸へと酸化し、Weinreb amide を経て、Grignard 試薬と

反応させ、得られたアルコールを酸化する事で化合物（a-7'）を合成することが出来る。または、これら官能基の変換には、“Comprehensive Organic Transformations, Richard C. Larock; VCH”等に記載の反応条件を用いることもできる。

[0157] 調製法 C-I

（I-c1）、（I-c2）の合成法

[0158] [化24]



[0159] （式中、LGはハロゲン、アルキルスルホニルオキシ等の脱離基であり、R'はアルキル、アリールアルキル等であり、Tfはトリフルオロメタンスルホニル基であり、破線はいずれか一方が結合の存在を示し、その他の記号は前記と同義）

化合物（c-1）は、市販品をそのまま用いることもできる。また、市販品から当業者に公知の方法で製造することもできる。更に実施例中の製造例

の記載の方法を用いて製造することもできる。

[0160] 第一工程

化合物(c-1)に塩基、例えば水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン等を作用させた後、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド或いはトリフルオロメタンスルホン酸無水物と反応させ化合物(c-2)を得ることができる。用いる溶媒としては、例えばエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン等を使用し、反応時間としては、通常、5分から24時間であり、好ましくは5分から12時間である。反応温度は、通常、-100℃~40℃であり、より好ましくは-78℃~室温である。

[0161] 本工程における反応は、カルボニル化合物のトリフルオロメタンスルホニル化反応に通常用いられている条件(例えば、J. Org. Chem., 57, 6972-5 (1992)、Tetrahedron, 61, 4128-40 (2005)、Tetrahedron Letters, 40, 8133-6 (1999)等に記載の条件と同様の条件で反応を行ってもよい。

[0162] 第二工程

化合物(c-2)を遷移金属を用いたカップリング反応に付すことにより、化合物(c-3)を得ることが出来る。カップリング反応としては、例えば、鈴木-宮浦反応、ステイル反応等に通常用いられている条件で反応を行うことができる。反応条件としては、例えばChem. Rev., 2007, 107, 133-73、Tetrahedron, 58 (2002), 9633-95等の文献記載の条件を用いればよい。

[0163] 本反応に用いられる有機金属触媒としては特に限定されないが、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド、ビス(ter

t-ブチルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)、[1,3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]ニッケル(II)等を用いることが出来る。有機金属触媒の使用量は、原料に対して触媒量(約0.001~0.1当量)である。有機金属化合物としては特に限定されないが、好ましくは、例えばアリールトリ-n-ブチルスズ等の有機スズ試薬、アリールボロン酸等の有機ホウ素試薬等をあげることができる。有機金属化合物の使用量は、原料に対して当量~過剰量である。溶媒としては、反応を妨げないものであれば良く、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドン、1,4-ジオキサン、プロピオニトリル等を用いることが出来る。反応温度は、通常、氷冷~溶媒の還流温度であり、好ましくは、室温~溶媒の還流温度である。反応時間は、通常、10分~48時間であり、好ましくは30分~24時間である。

[0164] さらに本反応を塩基の共存下、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、或いはそれらの水溶液、およびトリエチルアミン等の塩基の共存下に行うことで、副反応の抑制、収率向上等のより好ましい結果を得ることがある。

[0165] 第三工程

化合物(c-3)をジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンなどの溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどを加えて還元反応に付し、-80℃~0℃、好ましくは-80℃~-20℃で、0.1時間~12時間、好ましくは、0.1時間~3時間反応させることにより化合物(c-4)を得ることができる。

[0166] 第四工程

化合物(c-4)をトルエン、ジクロロメタン等の溶媒の存在下または非存在下に、塩化チオニル、オキシ塩化リン、四臭化炭素-トリフェニルホスフィン、四塩化炭素-トリフェニルホスフィン等のハロゲン化剤と-80℃~50℃、好ましくは-20℃~20℃で0.1時間~24時間、好ましく

は0.5時間～12時間反応させるか、化合物(c-4)にトルエン、ジクロロメタン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基の存在下にメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等のスルホニル化剤を-80℃～50℃、好ましくは-20℃～20℃で0.1時間～24時間、好ましくは0.5時間～12時間反応させることにより化合物(c-5)を得ることができる。

[0167] 第五工程

化合物(c-5)から当業者に公知の方法により、化合物(c-6)を得ることが出来る。具体的には、例えば(c-5)とチオウレア等をエタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等の有機溶媒中で反応させ化合物(c-6)を得ることができる。反応時間は、通常、5分～24時間であり、好ましくは5分～12時間である。反応温度は、通常、0℃～150℃であり、より好ましくは室温～100℃である。

[0168] 第六工程

化合物(c-6)をジクロロメタンなどの溶媒中、ヨウ素、臭素、NBS、NCS等のハロゲンウム陽イオン源を加え、-20℃～40℃、好ましくは0℃～20℃で、0.1時間～12時間、好ましくは、0.1時間～6時間反応させることにより化合物(I-c1)を得ることができる。

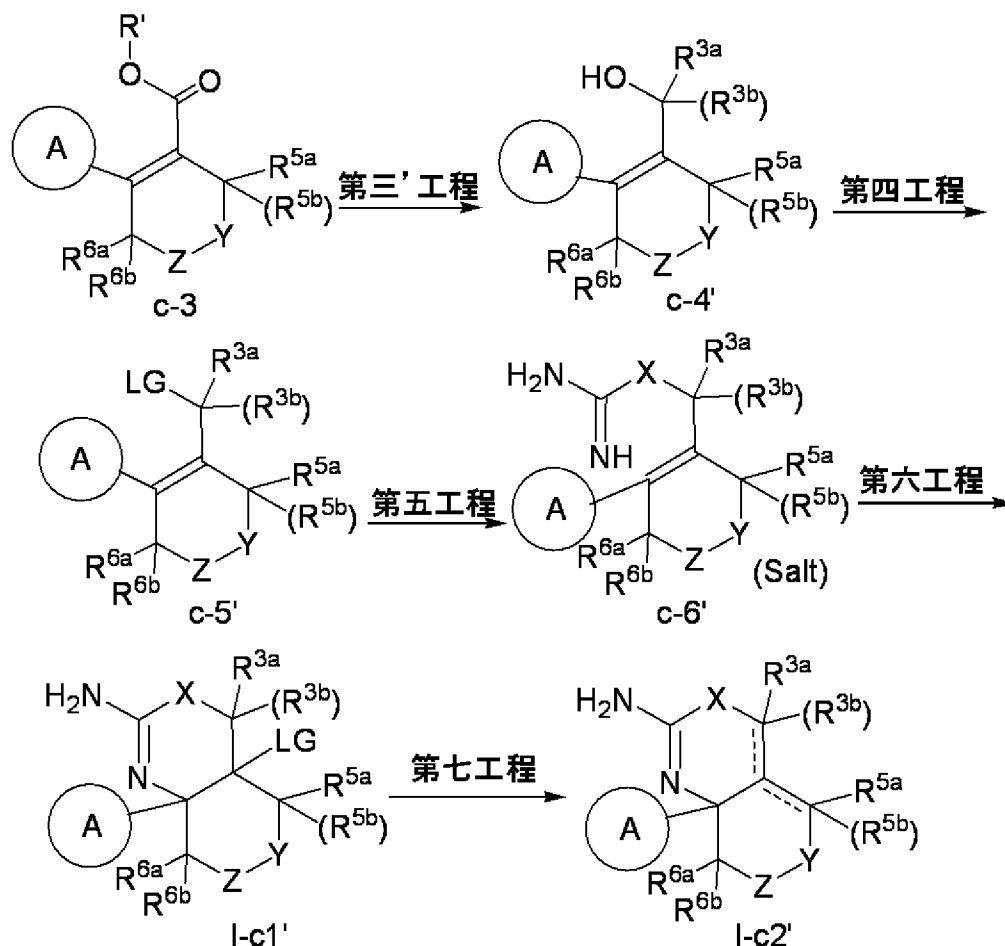
[0169] こうして得られた化合物に、当業者に公知の方法により、目的とする置換基 R^{4b} を導入することができる。

[0170] 第七工程

化合物(I-c1)をジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエンなどの溶媒中、またはそれらの混合溶媒中、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、DBUなどの塩基を加え、20℃～100℃、好ましくは40℃～80℃で、0.1時間～24時間、好ましくは、1時間～12時間反応させることにより化合物(I-c2)を得ることができる。

[0171] 調製法C-I I (R^3 が水素で無い場合)

[0172] [化25]



[0173] (式中、各記号は前記と同義)

第三'工程

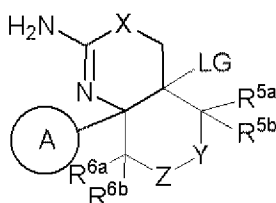
エーテル、テトラヒドロフラン等の溶媒またはエーテル-テトラヒドロフラン等の混合溶媒中、化合物(c-3)に -100°C ~ 50°C 、好ましくは -80°C ~ 30°C にてメチルマグネシウムクロリド、エチルマグネシウムブロミド等の目的とする化合物に対応する置換基を有するグリニヤール試薬を加える、または、化合物(c-3)から加水分解後、Weinreb Amideを経由して、 R^{3a}MgBr 、 R^{3b}MgBr 等の目的とする化合物に対応する置換基を有するグリニヤール試薬を必要に応じて順次作用させて、0.2時間~24時間、好ましくは0.2時間~5時間反応させることにより、化合物(c-4')を得ることができる。

[0174] 以降の工程は調製法C-Iに従い、化合物I-c1'および化合物I-c

2' を合成することが出来る。

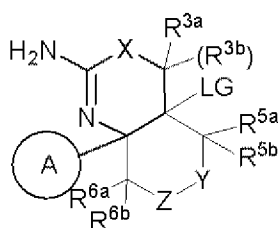
[0175] R⁴の導入

[0176] [化26]

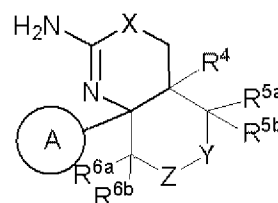


I-c1

または

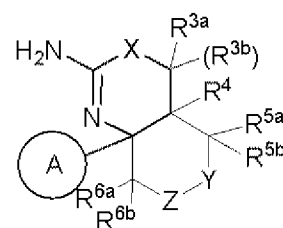


I-c1'



I-c1

または



I-c1'

(式中、各記号は前記と同義)

[0177] 脱離基の変換

化合物 (I-c1) または (I-c1') への R⁴ の導入は当業者に公知の下記文献記載の方法に準じて、反応条件を適切に選択することにより実施できる。

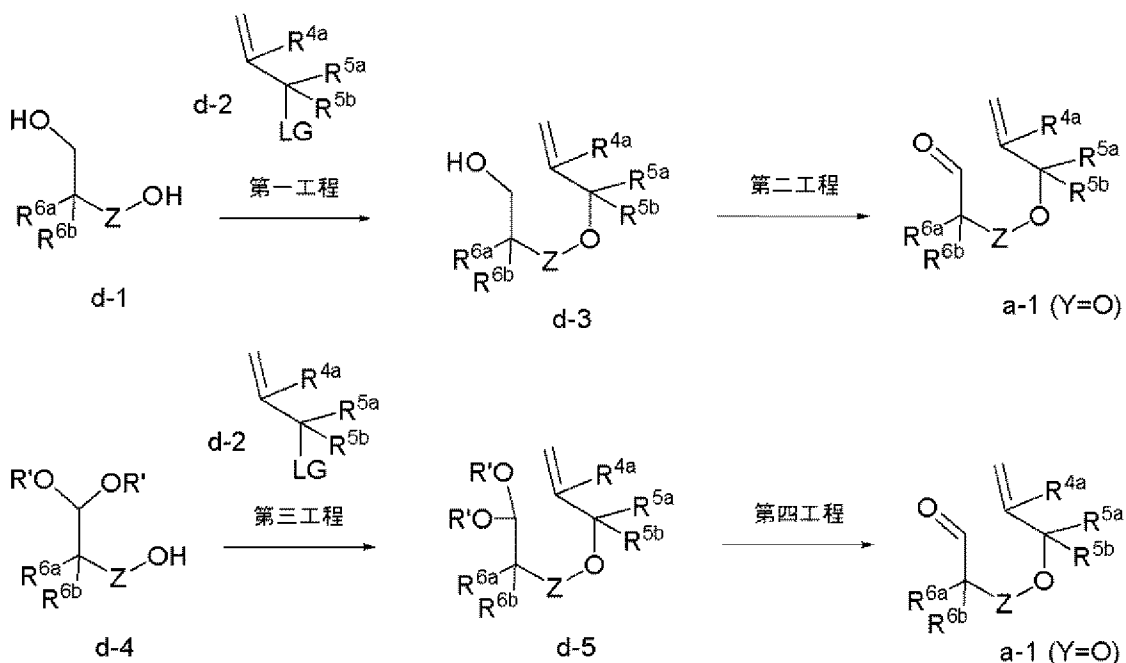
MAHAMMED, K. A. ; MURTHY, P. S. K. ; RAJU, K. M. ; Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem. , 2008, 47 (4), 575-578. , KISS, L. ; MANGELINCKX, S. ; FUELOEP, F. ; DE KIMPE, N. ; Org. Lett. , 2007, 9 (21), 4399-4402. , CAO, Y. -Q. ; WU, G. -Q. ; LI, Y. -B. ; DAI, Z. ; CHEN, B. -H. ; Synth. Commun. , 2006, 36 (22), 3353-3358. , VACHAL, P. ; FLETCHER, J. M. ; HAGMANN, W. K. ; T

etrahedron Lett., 2007, 48 (33), 5761
- 5765. 等。

[0178] 調製法D

(a-1) (Y=O) の調製法

[0179] [化27]



[0180] (式中、各記号は前記と同義)

化合物 (d-1)、(d-2) および (d-4) は、市販品をそのまま用いることができる。また、市販品から当業者に公知の方法で製造することができ、更に実施例中の製造例の記載の方法を用いて製造することもできる。

[0181] 第一工程

化合物 (d-1) の THF、DMF、ジメチルスルホキシド等の溶液中に水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム等の塩基を加え、アルコキシドとした後、化合物 (d-2) と反応することにより化合物 (d-3) を得ることができる。塩基および化合物 (d-2) は化合物 (d-1) に対し、当量～過剰量作用させて反応を行うことができる。反応時間は、通常、5分から90時間であり、好ましくは30分から24時間である。反応温度は、通常、-20℃～80℃である。さらに本反応にテトラブチル

アンモニウムヨード等の塩を加えることで収率向上等のより好ましい結果を得ることがある。

[0182] 本反応は、アルコール化合物のO-アルキル化反応に通常用いられている条件（例えば、*Tetrahedron Lett.*, 46 (2005) 45, 7751-5等に記載の条件）と同様の条件で反応を行ってもよい。

[0183] 第二工程

化合物（d-3）を、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン等の溶媒中、2-ヨードキシ安息香酸等の酸化剤を加え、0℃～80℃、好ましくは10℃～40℃で、0.5時間～48時間、好ましくは、1時間～12時間反応させることにより化合物（a-1；Y=O）を得ることができる。

[0184] 用いる酸化条件としては、例えばスワン酸化（Swern酸化）、コーリー-キム酸化（Corey-Kim酸化）、モファット酸化（Moffatt酸化）、ピリジニウムクロクロメート酸化（PCC酸化）、ピリジニウムジクロメート酸化（PDC酸化）、デスーマーチン酸化（Desse-Martin酸化）、SO₃-ピリジン酸化、2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシフリーラジカル酸化（TEMPO酸化）等を用いても良い。

[0185] 第三工程

前述の化合物（d-3）の調製法と同様に化合物（d-4）から化合物（d-5）を調製できる。

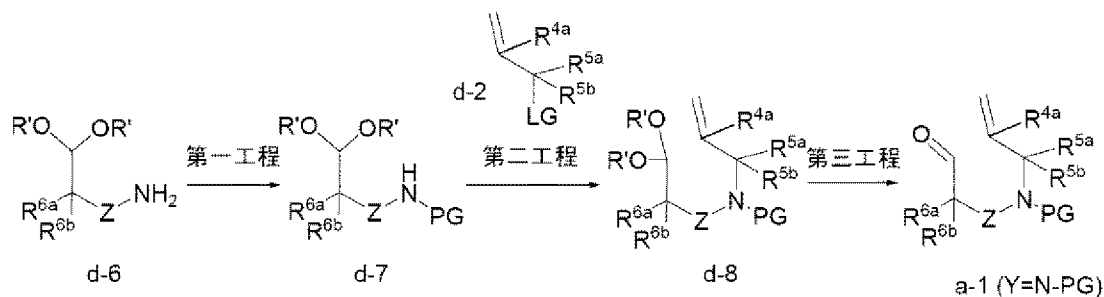
[0186] 第四工程

化合物（d-5）のアセタール基を例えばT. W. Green and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons等の文献記載の条件と同様の条件で脱保護することにより化合物（a-1；Y=O）を得ることが出来る。

[0187] 調製法E

（a-1）（Y=N-PG）の調製法

[0188] [化28]



[0189] (式中、各記号は前記と同義)

化合物(d-6)は、市販品をそのまま用いることができる。また、市販品から当業者に公知の方法で製造することができ、更に実施例中の製造例の記載の方法を用いて製造することもできる。

[0190] 第一工程

化合物(d-6)を当業者に公知の官能基保護条件に付すことにより(d-7)を得ることができる。例えば、保護基がBOC基やFmoc基の場合、アミン化合物の保護に一般的に用いられる条件(例えば、T. W. Green and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons等の文献に記載の条件)と同様の条件で化合物(d-7)を得ることができる。

[0191] 第二工程

化合物(d-7)のトルエン、THF、DMF、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、粉末状の水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、t-ブトキシカリウム等を加え、化合物(d-2)と-20℃~100℃で5分から72時間、好ましくは30分から24時間反応させることにより、化合物(d-8)を得ることができる。塩基および化合物(d-2)は化合物(d-7)に対し当量~過剰量作用させて反応を行うことができる。さらに本反応にテトラブチルアンモニウムヨード等の塩を加えることで収率向上等のより好ましい結果を得ることがある。

[0192] 本反応は、化合物(d-7)のN-アルキル化反応に通常用いられている

条件（例えば、J. Med. Chem., 2007, 50, 5493-508等に記載の条件）と同様の条件で反応を行うことができる。

[0193] 第三工程

化合物（d-8）のPG基を例えばT. W. Green and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons等の文献記載の条件と同様の条件で脱保護することよりYがNHである化合物（a-1）を得ることが出来る。

[0194] こうして得られた化合物を用いて調製法Aの各反応に付し、適切な段階で当業者に公知の方法で置換基R¹を導入することにより、YがN（R¹）である化合物（I-a1）を得ることができる。また、化合物（a-1）を脱保護し、当業者に公知の方法で置換基R¹を導入した後に調製法Aの各反応に付してもよい。

[0195] 上記すべての工程について、実施する工程の順序を適宜変更することができ、各中間体を単離して次の工程に用いてもよい。

[0196] 置換基の変換

化合物（I-a1）～（I-a3）、（I-b1）～（I-b6）、（I-c1）および（I-c2）、およびそれらの環Aが種々の置換基（例えば環B-W等の置換基）で置換されている化合物は、上記方法または公知の方法（例えば特許文献1、特許文献2および特許文献3等に記載の方法）に準じて製造することができる。

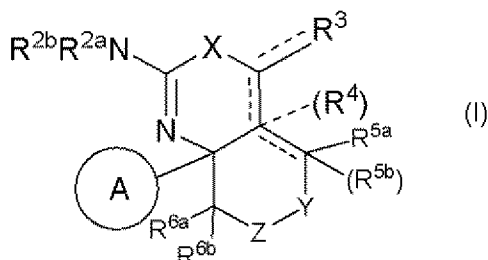
[0197] また、化合物（I）の光学活性体は、光学活性な原料を用いる、適当な段階で不斉合成を行い光学活性な中間体を得る、または各ラセミ体の中間体もしくは最終物を適当な段階で光学分割することにより製造することができる。光学分割の手法としては、光学活性カラムを用いて光学異性体を分離する方法、酵素反応等を利用した速度論的光学分割、キラルな酸、キラルな塩基を用いての塩形成によるジアステレオマーの晶析分割、優先晶出法等がある。

[0198] 本発明の好ましい実施形態を、以下に例示する。各記号は上記記載と同義である。

[0199] (A)

式 (I) :

[0200] [化29]



[0201] において、

—X—は、例えば、—O—、—S—または—N(R¹)—である。

[0202] —X—は、例えば、—O—または—S—である。

[0203] —X—は、例えば、—O—である。

—X—は、例えば、—S—である。

[0204] R¹は、例えば、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキ

シカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルである。

[0205] R^1 は、例えば、水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換の炭素環式基または置換もしくは非置換の複素環式基等である。

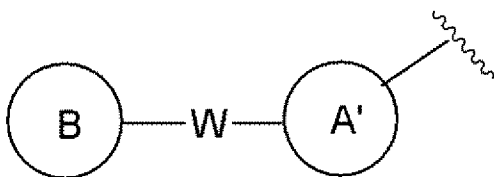
[0206] R^{2a} および R^{2b} は、例えば、各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルである。

[0207] R^{2a} および R^{2b} は、例えば、共に水素である。

[0208] 環Aは、例えば、置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環である。

[0209] 環Aは、例えば、

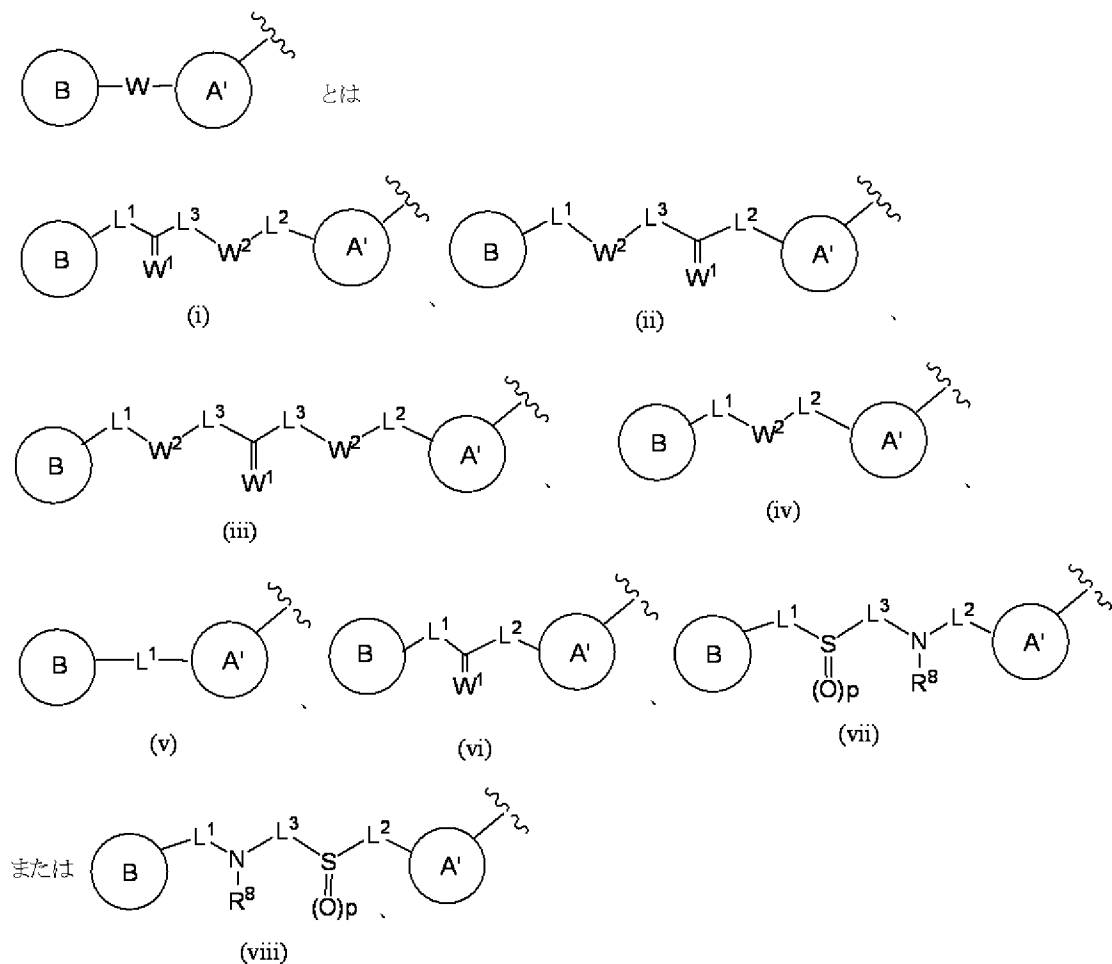
[0210] [化30]



[0211] (式中、

[0212]

[化31]



[0213] であり、

環A' および環Bは各々独立して置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

L¹、L²およびL³が各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアルキニレンであり、

=W¹は=O、=Sまたは=NR⁹であり、

W²はO、SまたはN（R⁸）であり、

R⁸は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

R^9 は水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルであり、

(i) のとき、 L^1 の構成炭素原子と L^2 の構成炭素原子、または L^1 の構成炭素原子と W^2 のN原子が、置換もしくは非置換のアルキレンを介して結合して環を形成してもよく、

(i i) のとき、 L^1 の構成炭素原子と L^2 の構成炭素原子、または W^2 のN原子と L^2 の構成炭素原子が、置換もしくは非置換のアルキレンを介して結合して環を形成してもよく、

(i i i) のとき、2個の W^2 のN原子が置換もしくは非置換のアルキレンを介して結合して環を形成してもよく、

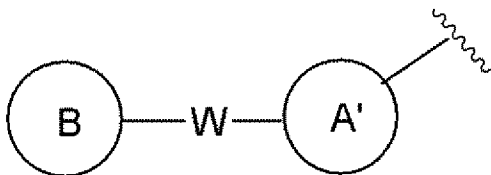
(v i) のとき、 L^1 の構成炭素原子と L^2 の構成炭素原子が置換もしくは非置換のアルキレンを介して結合して環を形成してもよく、

pが1または2であり、

複数の L^3 、複数の W^2 または複数の R^9 が存在する場合には、各々独立して異なってもよい)
が挙げられる。

[0214] 環Aは、例えば、

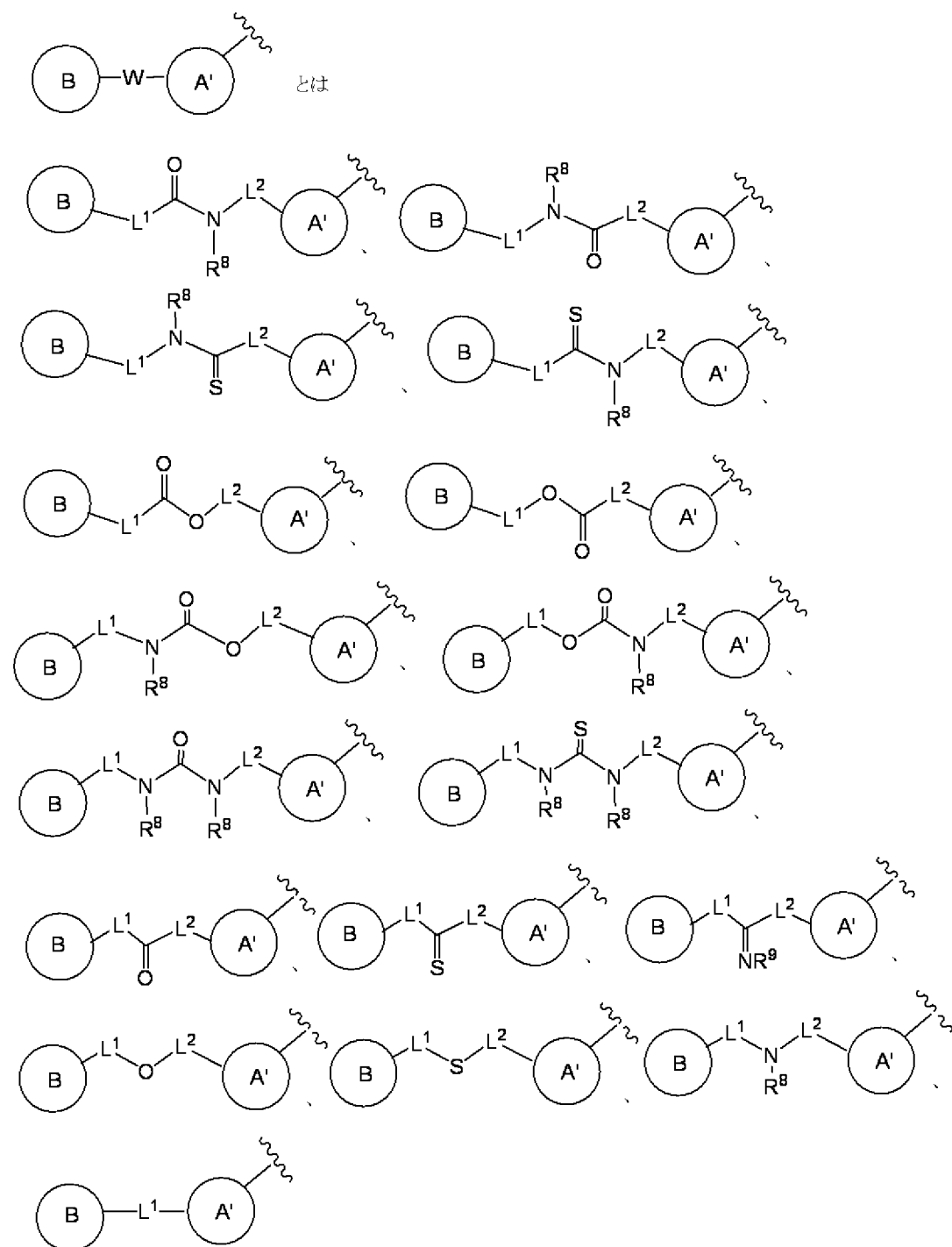
[0215] [化32]



[0216] (式中、

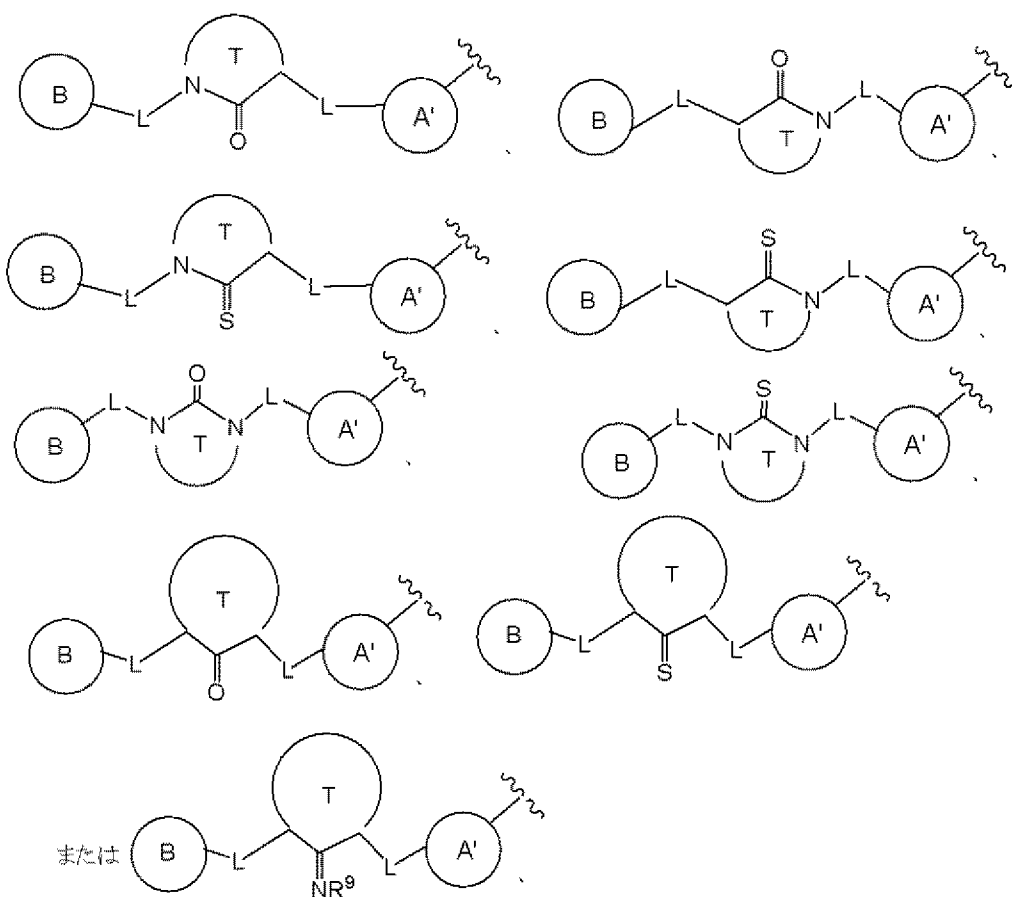
[0217]

[化33]



[0218]

[1434]



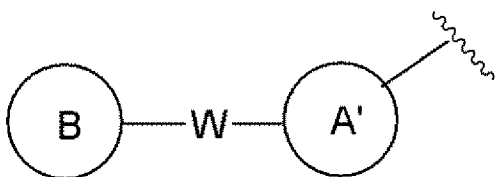
[0219] (式中、Lは各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアルキニレンであり、環Tは置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい炭素環または置換基群 α から選択される基で置換されていてもよい複素環であり、その他の各記号は前記と同義)

である)

である。

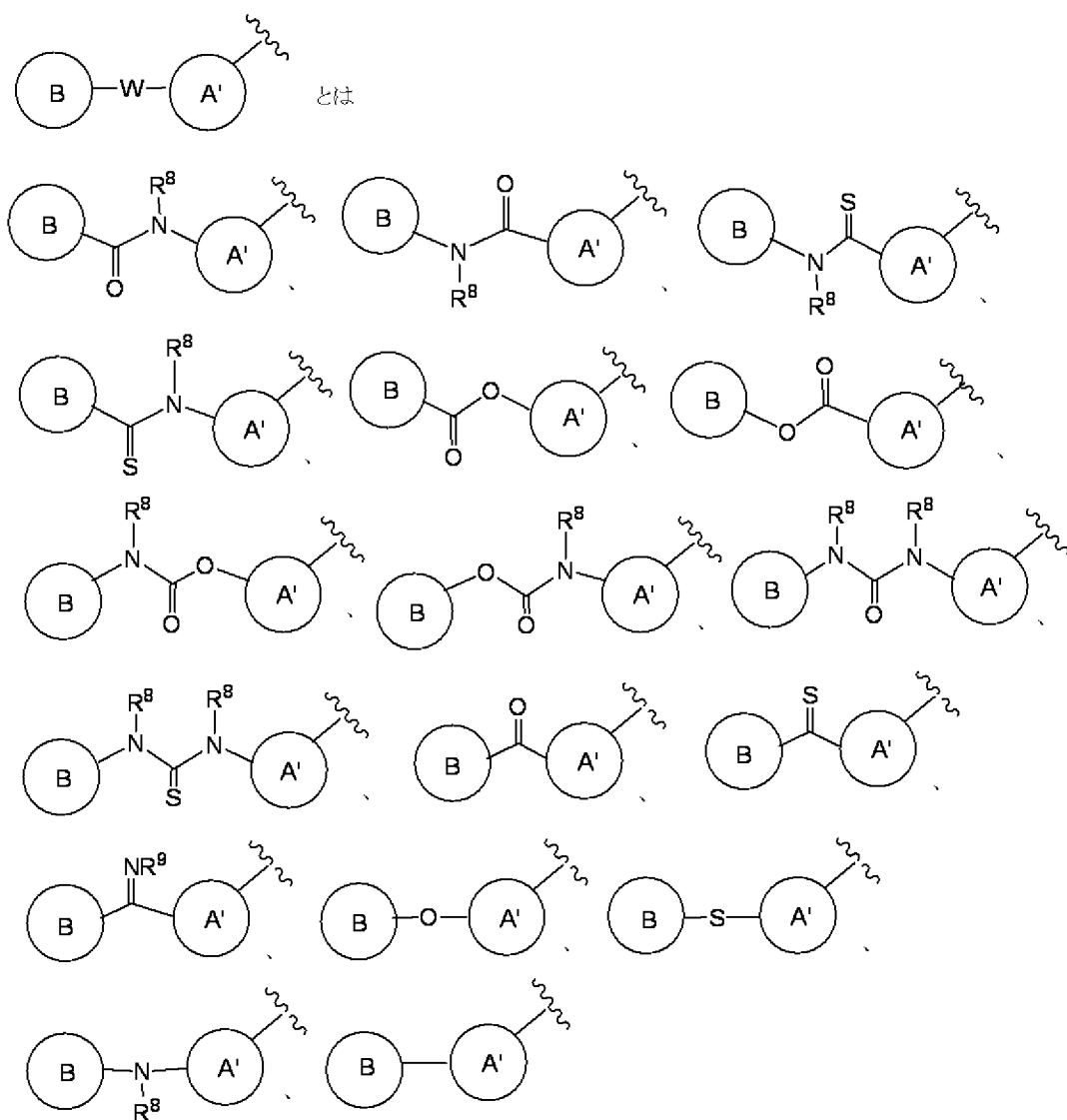
[0220] 環Aは、例えば、

[0221] [化35]



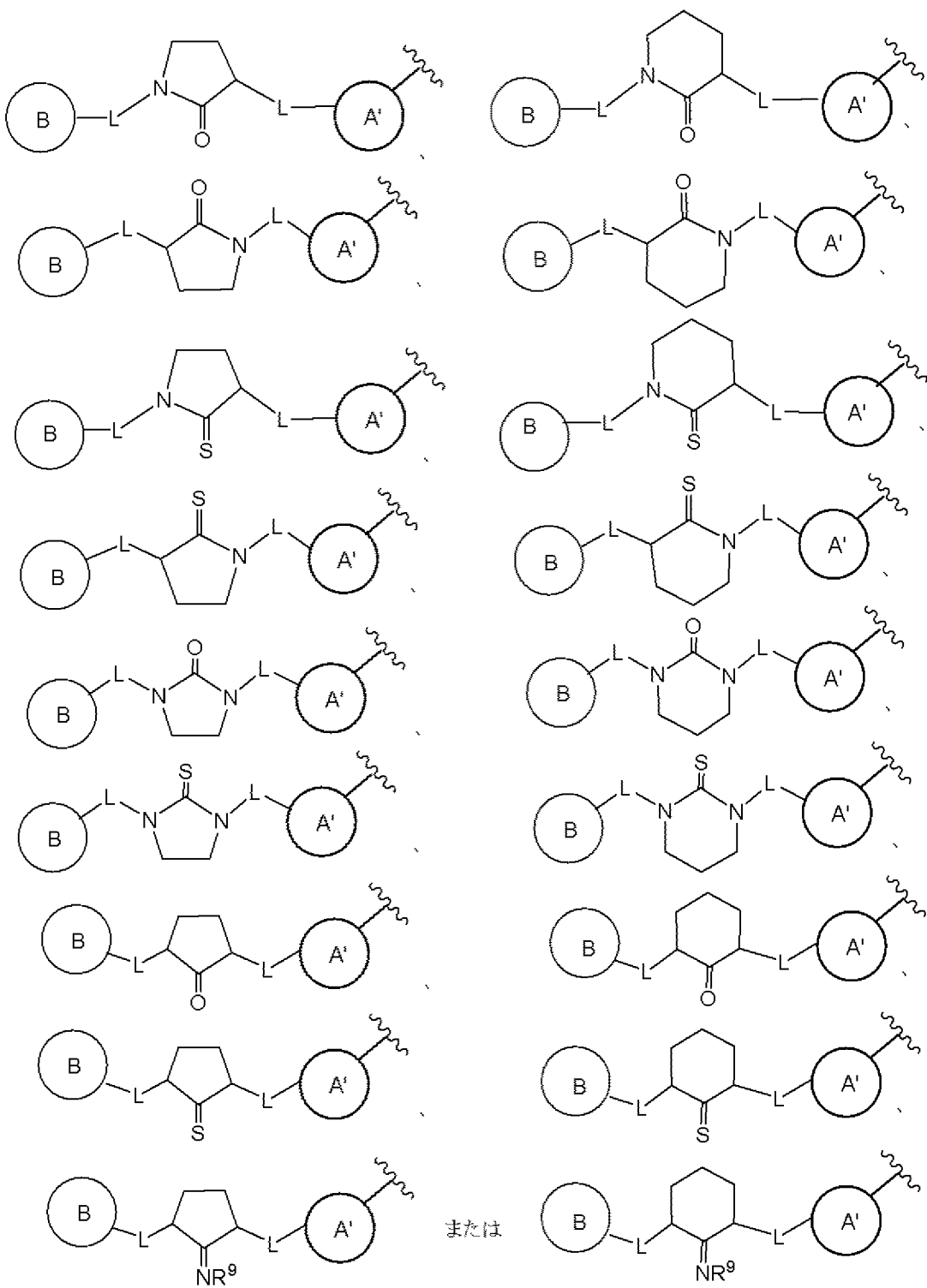
[0222] (式中、

[0223] [化36]



[0224]

[化37]



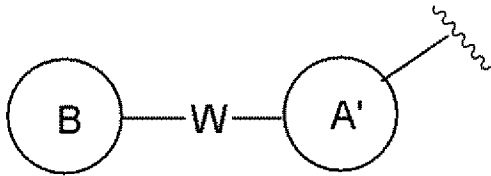
[0225] (各記号は前記と同義)

である)

である。

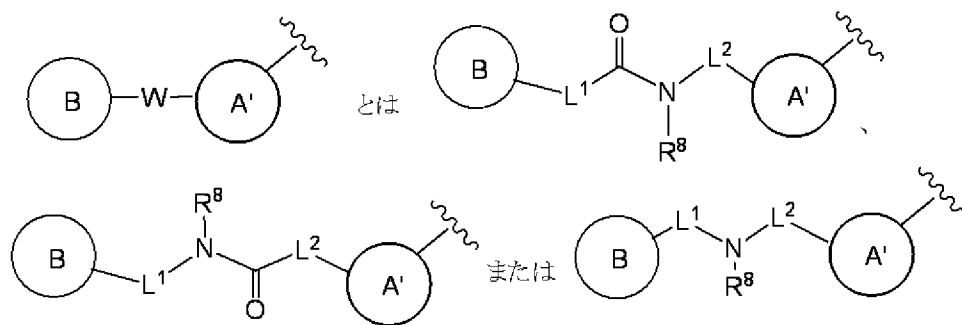
[0226] 環Aは、例えば、

[0227] [化38]



[0228] (式中、

[0229] [化39]



[0230] である)

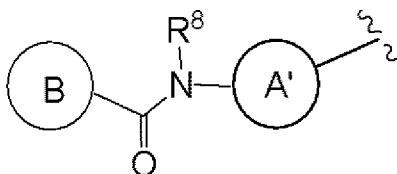
である。

[0231] L^1 および L^2 は、例えば、各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアルキニレンが挙げられ、

R^8 としては、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルである。

[0232] 環Aは、例えば、

[0233] [化40]



[0234] である。

[0235] 環A'は、例えば、置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置

換の複素環である。

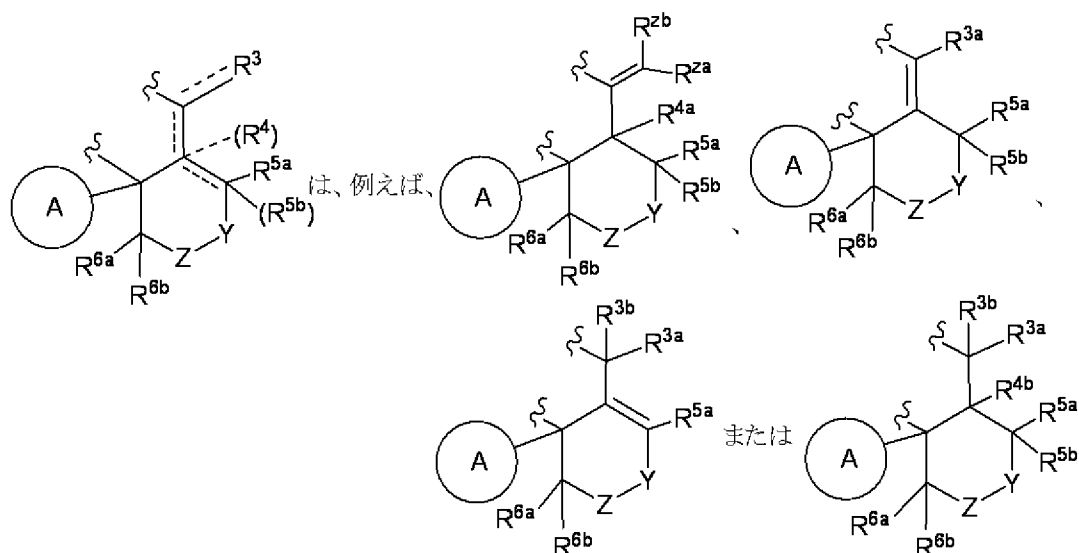
[0236] 環A'は、例えば、置換もしくは非置換のベンゼン（ここで置換基はハロゲン等である）である。

[0237] 環Bは、例えば、置換もしくは非置換のピリジン、置換もしくは非置換のピリミジンまたは置換もしくは非置換のピラジン（置換基は、例えばハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルキニルオキシ、アルキルカルバモイルまたはシアノである）である。

[0238] R⁸は、例えば、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルである。

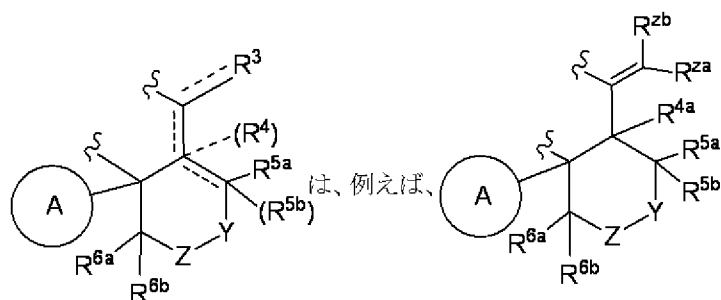
[0239] R⁸は、例えば、水素である。

[0240] [化41]



[0241] である。

[0242] [化42]



[0243] である。

[0244] ここで、 $-Y-$ は、例えば、単結合、置換もしくは非置換の $C1-C3$ アルキレン、置換もしくは非置換の $C2-C3$ アルケニレン、 $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ である。

[0245] $-Y-$ は、例えば、置換もしくは非置換の $C1-C3$ アルキレンまたは $-O-$ である。

[0246] $-Z-$ とは、例えば、単結合、置換もしくは非置換の $C1-C3$ アルキレン、置換もしくは非置換の $C2-C3$ アルケニレン、 $-N(R^7)Ak-$ 、 $-O Ak-$ 、 $-S Ak-$ 、 $-SO Ak-$ 、 $-SO_2 Ak-$ または $-SO_2 Ak-$ である。

[0247] $-Z-$ は、例えば、単結合である。

[0248] Ak は、例えば、単結合、置換もしくは非置換の $C1-C3$ アルキレンまたは置換もしくは非置換の $C2-C3$ アルケニレンである。

[0249] ただし、 $-Y-$ が $-N(R^7)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ である場合、 Ak は単結合ではなく、

$-Z-Y-$ は、例えば、置換もしくは非置換の $C1-C3$ アルキレン、 $-O-$ または $-O-$ （置換もしくは非置換の $C1-C3$ アルキレン）である。

[0250] ここで、 R^7 は、例えば、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホ

ニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルである。

[0251] R^7 は、例えば、水素、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、または置換もしくは非置換のカルバモイルである。

[0252] R^{z^a} および R^{z^b} は、例えば、各々独立して水素、ハロゲン、置換基もしくは非置換のアルキルが挙げられるか、または R^{z^a} および R^{z^b} が、それらが結合する炭素原子と一緒になって置換もしくは非置換の炭素環を形成する。

[0253] R^{z^a} および R^{z^b} は、例えば、各々独立して水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキルである。

[0254] R^{3^a} および R^{3^b} は、例えば、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置

換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルである。

[0255] R^{3a} および R^{3b} は、例えば、共に水素である。

[0256] R^{4a} および R^{4b} は、例えば、各々独立して

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環式基または置換もしくは非置換の複素環オキシである。

[0257] R^{4a} および R^{4b} は、例えば、各々独立して水素または置換もしくは非置換のアルキルである。

[0258] ただし、 $-X-$ が $-S-$ のとき R^{4b} は水素ではない。

[0259] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} および R^{6b} は、例えば、各々独立して

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニ

ルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであるか、または

R^{5a}およびR^{5b}が、それらが結合する炭素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成する場合、

R^{6a}およびR^{6b}が、それらが結合する炭素原子と一緒にになって置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成する場合が挙げられる。

[0260] R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}およびR^{6b}は、例えば、各々独立して

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の

カルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルである。

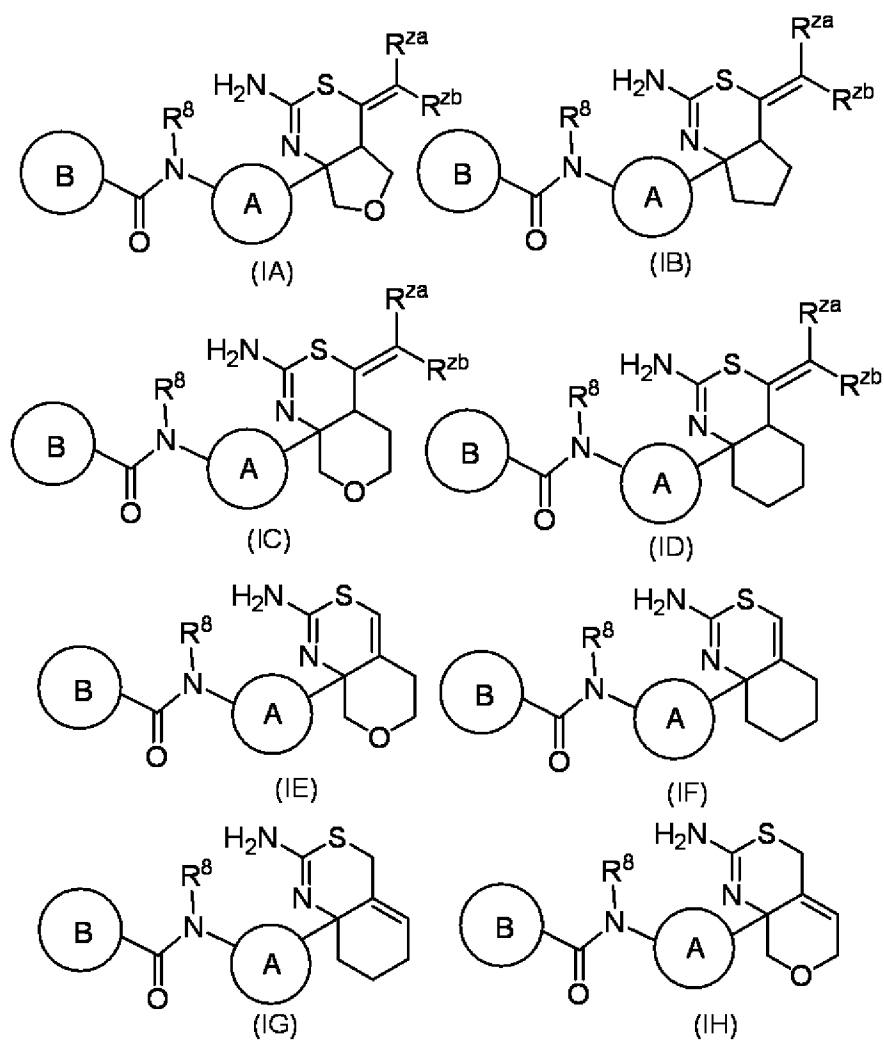
[0261] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} および R^{6b} は、例えば、各々独立して水素または置換もしくは非置換のアルキルである。

[0262] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} および R^{6b} は、例えば、共に水素である。

[0263] 化合物 (I) の具体的態様として、

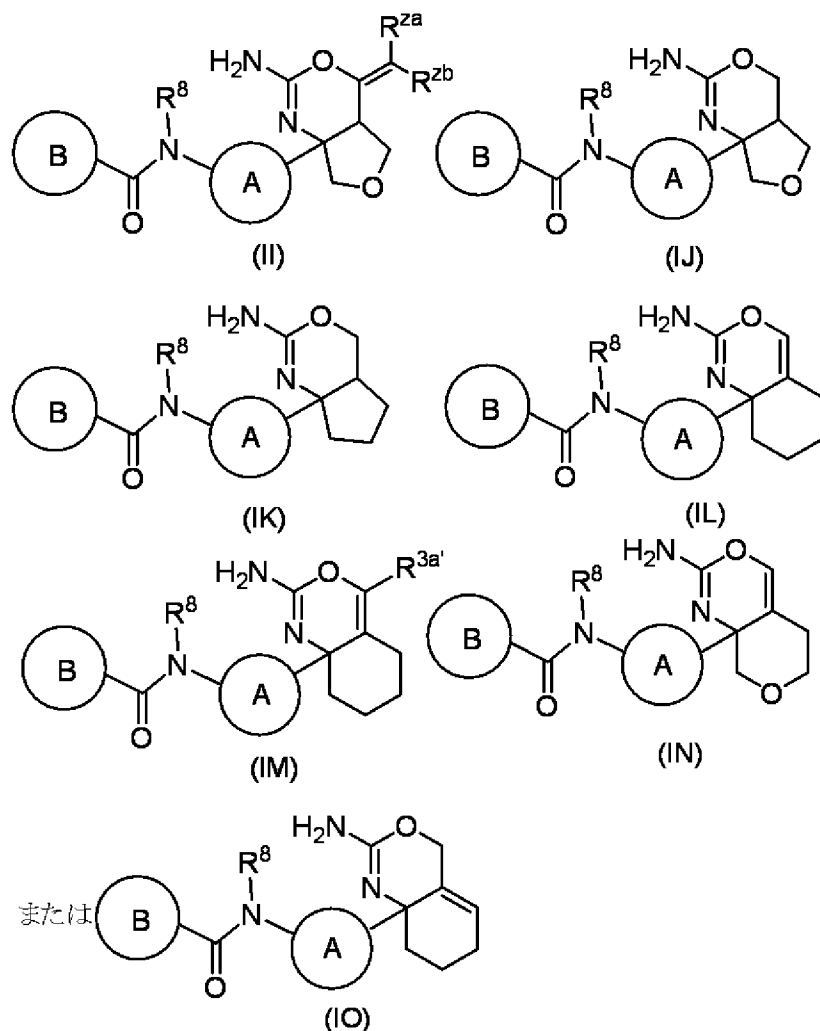
[0264]

[化43]



[0265]

[化44]



[0266] (式中、環A'は置換もしくは非置換の炭素環(置換基は、例えばハロゲンである)であり、

環Bは置換もしくは非置換のピリジン、置換もしくは非置換のピリミジンまたは置換もしくは非置換のピラジン(置換基は、例えばハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲノアルコキシ、アルキニルオキシ、アルキルカルバモイルまたはシアノである)であり、

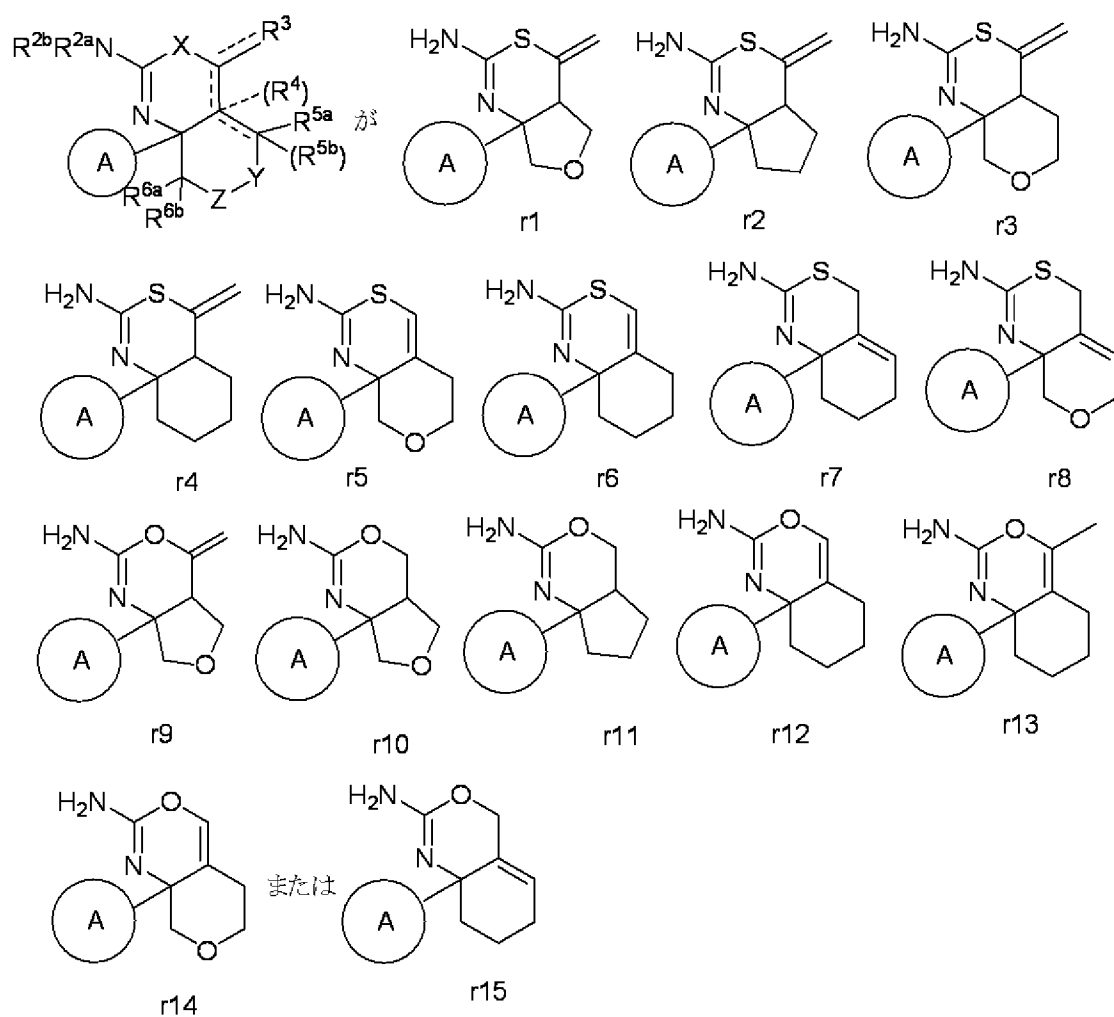
R⁸は水素、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアシルであり(より具体的にはR⁸は水素)、

R^{2a}およびR^{2b}は各々独立して水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキルであり、

$R^{3a'}$ は水素または置換もしくは非置換のアルキルである) が挙げられる。

[0267] また、別の態様として、式 (I) において、

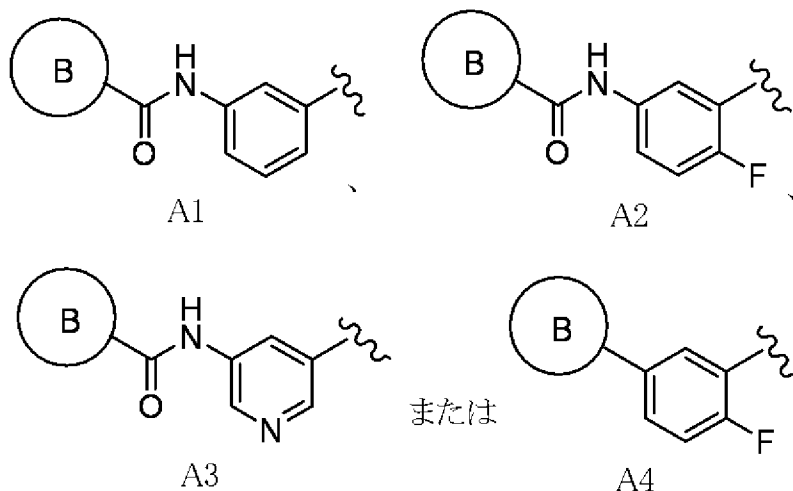
[化45]



である化合物、

[0268] 環 A が

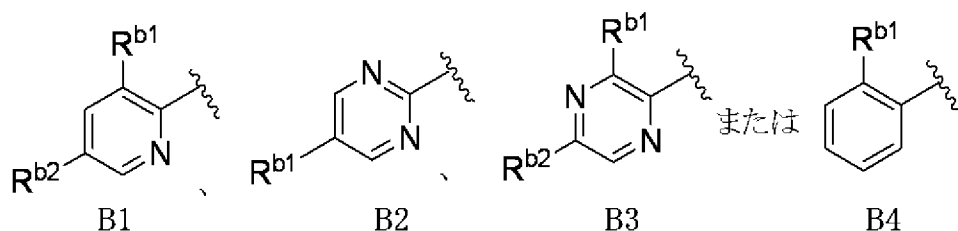
[化46]



である化合物、

環Bが

[化47]



(式中、 R^{b1} および R^{b2} は各々独立して水素、クロロ、フルオロ、メトキシ、ブチニルオキシ、シアノ、アミノまたはカルバモイルである)

である化合物、

環B、 R^{b1} および R^{b2} の組み合わせ (B、 R^{b1} 、 R^{b2}) それぞれ以下の組み合わせである化合物。

- (B 1、水素、水素) (以下、環Bがb 1であるとする)、
- (B 1、水素、クロロ) (以下、環Bがb 2であるとする)、
- (B 1、水素、フルオロ) (以下、環Bがb 3であるとする)、
- (B 1、水素、メトキシ) (以下、環Bがb 4であるとする)、
- (B 1、水素、ブチニルオキシ) (以下、環Bがb 5であるとする)、
- (B 1、水素、シアノ) (以下、環Bがb 6であるとする)、
- (B 1、水素、アミノ) (以下、環Bがb 7であるとする)、

(B 1、水素、カルバモイル) (以下、環Bがb 8であるとする)、
(B 1、クロロ、水素) (以下、環Bがb 9であるとする)、
(B 1、クロロ、クロロ) (以下、環Bがb 10であるとする)、
(B 1、クロロ、フルオロ) (以下、環Bがb 11であるとする)、
(B 1、クロロ、メトキシ) (以下、環Bがb 12であるとする)、
(B 1、クロロ、ブチニルオキシ) (以下、環Bがb 13であるとする)、
(B 1、クロロ、シアノ) (以下、環Bがb 14であるとする)、
(B 1、クロロ、アミノ) (以下、環Bがb 15であるとする)、
(B 1、クロロ、カルバモイル) (以下、環Bがb 16であるとする)、
(B 1、フルオロ、水素) (以下、環Bがb 17であるとする)、
(B 1、フルオロ、クロロ) (以下、環Bがb 18であるとする)、
(B 1、フルオロ、フルオロ) (以下、環Bがb 19であるとする)、
(B 1、フルオロ、メトキシ) (以下、環Bがb 20であるとする)、
(B 1、フルオロ、ブチニルオキシ) (以下、環Bがb 21であるとする)、
(B 1、フルオロ、シアノ) (以下、環Bがb 22であるとする)、
(B 1、フルオロ、アミノ) (以下、環Bがb 23であるとする)、
(B 1、フルオロ、カルバモイル) (以下、環Bがb 24であるとする)、
(B 1、メトキシ、水素) (以下、環Bがb 25であるとする)、
(B 1、メトキシ、クロロ) (以下、環Bがb 26であるとする)、
(B 1、メトキシ、フルオロ) (以下、環Bがb 27であるとする)、
(B 1、メトキシ、メトキシ) (以下、環Bがb 28であるとする)、
(B 1、メトキシ、ブチニルオキシ) (以下、環Bがb 29であるとする)、
(B 1、メトキシ、シアノ) (以下、環Bがb 30であるとする)、
(B 1、メトキシ、アミノ) (以下、環Bがb 31であるとする)、
(B 1、メトキシ、カルバモイル) (以下、環Bがb 32であるとする)、
(B 1、ブチニルオキシ、水素) (以下、環Bがb 33であるとする)、
(B 1、ブチニルオキシ、クロロ) (以下、環Bがb 34であるとする)、
(B 1、ブチニルオキシ、フルオロ) (以下、環Bがb 35であるとする)、

(B 1、ブチニルオキシ、メトキシ) (以下、環Bがb 3 6であるとする)、
(B 1、ブチニルオキシ、シアノ) (以下、環Bがb 3 7であるとする)、
(B 1、ブチニルオキシ、アミノ) (以下、環Bがb 3 8であるとする)、
(B 1、ブチニルオキシ、カルバモイル) (以下、環Bがb 3 9であるとする
)、

(B 1、シアノ、水素) (以下、環Bがb 4 0であるとする)、
(B 1、シアノ、クロロ) (以下、環Bがb 4 1であるとする)、
(B 1、シアノ、フルオロ) (以下、環Bがb 4 2であるとする)、
(B 1、シアノ、メトキシ) (以下、環Bがb 4 3であるとする)、
(B 1、シアノ、ブチニルオキシ) (以下、環Bがb 4 4であるとする)、
(B 1、シアノ、シアノ) (以下、環Bがb 4 5であるとする)、
(B 1、シアノ、アミノ) (以下、環Bがb 4 6であるとする)、
(B 1、シアノ、カルバモイル) (以下、環Bがb 4 7であるとする)、
(B 1、アミノ、水素) (以下、環Bがb 4 8であるとする)、
(B 1、アミノ、クロロ) (以下、環Bがb 4 9であるとする)、
(B 1、アミノ、フルオロ) (以下、環Bがb 5 0であるとする)、
(B 1、アミノ、メトキシ) (以下、環Bがb 5 1であるとする)、
(B 1、アミノ、ブチニルオキシ) (以下、環Bがb 5 2であるとする)、
(B 1、アミノ、シアノ) (以下、環Bがb 5 3であるとする)、
(B 1、カルバモイル、水素) (以下、環Bがb 5 4であるとする)、
(B 1、カルバモイル、クロロ) (以下、環Bがb 5 5であるとする)、
(B 1、カルバモイル、フルオロ) (以下、環Bがb 5 6であるとする)、
(B 1、カルバモイル、メトキシ) (以下、環Bがb 5 7であるとする)、
(B 1、カルバモイル、ブチニルオキシ) (以下、環Bがb 5 8であるとする
)、

(B 1、カルバモイル、シアノ) (以下、環Bがb 5 9であるとする)、

[0269] (B 3、水素、水素) (以下、環Bがb 6 0であるとする)、

(B 3、水素、クロロ) (以下、環Bがb 6 1であるとする)、

(B 3、水素、フルオロ) (以下、環Bがb 6 2であるとする)、
(B 3、水素、メトキシ) (以下、環Bがb 6 3であるとする)、
(B 3、水素、ブチニルオキシ) (以下、環Bがb 6 4であるとする)、
(B 3、水素、シアノ) (以下、環Bがb 6 5であるとする)、
(B 3、水素、アミノ) (以下、環Bがb 6 6であるとする)、
(B 3、水素、カルバモイル) (以下、環Bがb 6 7であるとする)、
(B 3、クロロ、水素) (以下、環Bがb 6 8であるとする)、
(B 3、クロロ、クロロ) (以下、環Bがb 6 9であるとする)、
(B 3、クロロ、フルオロ) (以下、環Bがb 7 0であるとする)、
(B 3、クロロ、メトキシ) (以下、環Bがb 7 1であるとする)、
(B 3、クロロ、ブチニルオキシ) (以下、環Bがb 7 2であるとする)、
(B 3、クロロ、シアノ) (以下、環Bがb 7 3であるとする)、
(B 3、クロロ、アミノ) (以下、環Bがb 7 4であるとする)、
(B 3、クロロ、カルバモイル) (以下、環Bがb 7 5であるとする)、
(B 3、フルオロ、水素) (以下、環Bがb 7 6であるとする)、
(B 3、フルオロ、クロロ) (以下、環Bがb 7 7であるとする)、
(B 3、フルオロ、フルオロ) (以下、環Bがb 7 8であるとする)、
(B 3、フルオロ、メトキシ) (以下、環Bがb 7 9であるとする)、
(B 3、フルオロ、ブチニルオキシ) (以下、環Bがb 8 0であるとする)、
(B 3、フルオロ、シアノ) (以下、環Bがb 8 1であるとする)、
(B 3、フルオロ、アミノ) (以下、環Bがb 8 2であるとする)、
(B 3、フルオロ、カルバモイル) (以下、環Bがb 8 3であるとする)、
(B 3、メトキシ、水素) (以下、環Bがb 8 4であるとする)、
(B 3、メトキシ、クロロ) (以下、環Bがb 8 5であるとする)、
(B 3、メトキシ、フルオロ) (以下、環Bがb 8 6であるとする)、
(B 3、メトキシ、メトキシ) (以下、環Bがb 8 7であるとする)、
(B 3、メトキシ、ブチニルオキシ) (以下、環Bがb 8 8であるとする)、
(B 3、メトキシ、シアノ) (以下、環Bがb 8 9であるとする)、

(B 3、メトキシ、アミノ) (以下、環Bがb 9 0であるとする)、
(B 3、メトキシ、カルバモイル) (以下、環Bがb 9 1であるとする)、
(B 3、ブチニルオキシ、水素) (以下、環Bがb 9 2であるとする)、
(B 3、ブチニルオキシ、クロロ) (以下、環Bがb 9 3であるとする)、
(B 3、ブチニルオキシ、フルオロ) (以下、環Bがb 9 4であるとする)、
(B 3、ブチニルオキシ、メトキシ) (以下、環Bがb 9 5であるとする)、
(B 3、ブチニルオキシ、シアノ) (以下、環Bがb 9 6であるとする)、
(B 3、ブチニルオキシ、アミノ) (以下、環Bがb 9 7であるとする)、
(B 3、ブチニルオキシ、カルバモイル) (以下、環Bがb 9 8であるとする
)、

(B 3、シアノ、水素) (以下、環Bがb 9 9であるとする)、
(B 3、シアノ、クロロ) (以下、環Bがb 1 0 0であるとする)、
(B 3、シアノ、フルオロ) (以下、環Bがb 1 0 1であるとする)、
(B 3、シアノ、メトキシ) (以下、環Bがb 1 0 2であるとする)、
(B 3、シアノ、ブチニルオキシ) (以下、環Bがb 1 0 3であるとする)、
(B 3、シアノ、シアノ) (以下、環Bがb 1 0 4であるとする)、
(B 3、シアノ、アミノ) (以下、環Bがb 1 0 5であるとする)、
(B 3、シアノ、カルバモイル) (以下、環Bがb 1 0 6であるとする)、
(B 3、アミノ、水素) (以下、環Bがb 1 0 7であるとする)、
(B 3、アミノ、クロロ) (以下、環Bがb 1 0 8であるとする)、
(B 3、アミノ、フルオロ) (以下、環Bがb 1 0 9であるとする)、
(B 3、アミノ、メトキシ) (以下、環Bがb 1 1 0であるとする)、
(B 3、アミノ、ブチニルオキシ) (以下、環Bがb 1 1 1であるとする)、
(B 3、アミノ、シアノ) (以下、環Bがb 1 1 2であるとする)、
(B 3、カルバモイル、水素) (以下、環Bがb 1 1 3であるとする)、
(B 3、カルバモイル、クロロ) (以下、環Bがb 1 1 4であるとする)、
(B 3、カルバモイル、フルオロ) (以下、環Bがb 1 1 5であるとする)、
(B 3、カルバモイル、メトキシ) (以下、環Bがb 1 1 6であるとする)、

(B 3、カルバモイル、ブチニルオキシ) (以下、環Bがb 1 1 7であるとする)、

(B 3、カルバモイル、シアノ) (以下、環Bがb 1 1 8であるとする)、

[0270] 環BおよびR^{b1}の組み合わせ (B、R^{b1}) それぞれ以下の組み合わせである化合物。

(B 2、水素) (以下、環Bがb 1 1 9であるとする)、

(B 2、クロロ) (以下、環Bがb 1 2 0であるとする)、

(B 2、フルオロ) (以下、環Bがb 1 2 1であるとする)、

(B 2、メトキシ) (以下、環Bがb 1 2 2であるとする)、

(B 2、ブチニルオキシ) (以下、環Bがb 1 2 3であるとする)、

(B 2、シアノ) (以下、環Bがb 1 2 4であるとする)、

(B 2、アミノ) (以下、環Bがb 1 2 5であるとする)、

(B 2、カルバモイル) (以下、環Bがb 1 2 6であるとする)、

(B 4、水素) (以下、環Bがb 1 2 7であるとする)、

(B 4、クロロ) (以下、環Bがb 1 2 8であるとする)、

(B 4、フルオロ) (以下、環Bがb 1 2 9であるとする)、

(B 4、メトキシ) (以下、環Bがb 1 3 0であるとする)、

(B 4、ブチニルオキシ) (以下、環Bがb 1 3 1であるとする)、

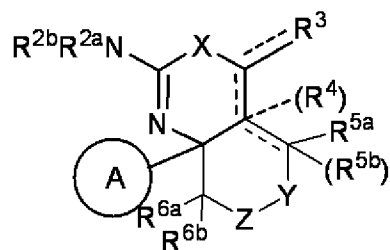
(B 4、シアノ) (以下、環Bがb 1 3 2であるとする)、

(B 4、アミノ) (以下、環Bがb 1 3 3であるとする)、

(B 4、カルバモイル) (以下、環Bがb 1 3 4であるとする)。

[0271] 式 (I) において、

[化48]



、環Aおよび環Bの組み合わせ (r、A、b) が以下のものである化合物。

(r1, A1, b1), (r1, A1, b2), (r1, A1, b3), (r1, A1, b4), (r1, A1, b5), (r1, A1, b6), (r1, A1, b7), (r1, A1, b8), (r1, A1, b9), (r1, A1, b10), (r1, A1, b11), (r1, A1, b12), (r1, A1, b13), (r1, A1, b14), (r1, A1, b15), (r1, A1, b16), (r1, A1, b17), (r1, A1, b18), (r1, A1, b19), (r1, A1, b20), (r1, A1, b21), (r1, A1, b22), (r1, A1, b23), (r1, A1, b24), (r1, A1, b25), (r1, A1, b26), (r1, A1, b27), (r1, A1, b28), (r1, A1, b29), (r1, A1, b30), (r1, A1, b31), (r1, A1, b32), (r1, A1, b33), (r1, A1, b34), (r1, A1, b35), (r1, A1, b36), (r1, A1, b37), (r1, A1, b38), (r1, A1, b39), (r1, A1, b40), (r1, A1, b41), (r1, A1, b42), (r1, A1, b43), (r1, A1, b44), (r1, A1, b45), (r1, A1, b46), (r1, A1, b47), (r1, A1, b48), (r1, A1, b49), (r1, A1, b50), (r1, A1, b51), (r1, A1, b52), (r1, A1, b53), (r1, A1, b54), (r1, A1, b55), (r1, A1, b56), (r1, A1, b57), (r1, A1, b58), (r1, A1, b59), (r1, A1, b60), (r1, A1, b61), (r1, A1, b62), (r1, A1, b63), (r1, A1, b64), (r1, A1, b65), (r1, A1, b66), (r1, A1, b67), (r1, A1, b68), (r1, A1, b69), (r1, A1, b70), (r1, A1, b71), (r1, A1, b72), (r1, A1, b73), (r1, A1, b74), (r1, A1, b75), (r1, A1, b76), (r1, A1, b77), (r1, A1, b78), (r1, A1, b79), (r1, A1, b80), (r1, A1, b81), (r1, A1, b82), (r1, A1, b83), (r1, A1, b84), (r1, A1, b85), (r1, A1, b86), (r1, A1, b87), (r1, A1, b88), (r1, A1, b89), (r1, A1, b90), (r1, A1, b91), (r1, A1, b92), (r1, A1, b93), (r1, A1, b94), (r1, A1, b95), (r1, A1, b96), (r1, A1, b97), (r1, A1, b98), (r1, A1, b99), (r1, A1, b100), (r1, A1, b101), (r1, A1, b102), (r1, A1, b103), (r1, A1, b104), (r1, A1, b105), (r1, A1, b106), (r1, A1, b107), (r1, A1, b108), (r1, A1, b109), (r1, A1, b110), (r1, A1, b111), (r1, A1, b112), (r1, A1, b113), (r1, A1, b114), (r1, A1, b115), (r1, A1, b116), (r1, A1, b117), (r1, A1, b118), (r1, A1, b119), (r1, A1, b120), (r1, A1, b121), (r1, A1, b122), (r1, A1, b123), (r1, A1, b124), (r1, A1, b125), (r1, A1, b126), (r1, A1, b127), (r1, A1, b128), (r1, A1, b129), (r1, A1, b130), (r1, A1, b131), (r1, A1, b132), (r1, A1, b133), (r1, A1, b134), (r1, A2, b1), (r1, A2, b2), (r1, A2, b3), (r1, A2, b4), (r1, A2, b5), (r1, A2, b6), (r1, A2, b7), (r1, A2, b8), (r1, A2, b9), (r1, A2, b10), (r1, A2, b11), (r1, A2, b12), (r1, A2, b13), (r1, A2, b14), (r1, A2, b15), (r1, A2, b16), (r1, A2, b17), (r1, A2, b18), (r1, A2, b19), (r1, A2, b20), (r1, A2, b21), (r1, A2, b22), (r1, A2, b23), (r1, A2, b24), (r1, A2, b25), (r1, A2,

b26), (r1, A2, b27), (r1, A2, b28), (r1, A2, b29), (r1, A2, b30), (r1, A2, b31), (r1, A2, b32), (r1, A2, b33), (r1, A2, b34), (r1, A2, b35), (r1, A2, b36), (r1, A2, b37), (r1, A2, b38), (r1, A2, b39), (r1, A2, b40), (r1, A2, b41), (r1, A2, b42), (r1, A2, b43), (r1, A2, b44), (r1, A2, b45), (r1, A2, b46), (r1, A2, b47), (r1, A2, b48), (r1, A2, b49), (r1, A2, b50), (r1, A2, b51), (r1, A2, b52), (r1, A2, b53), (r1, A2, b54), (r1, A2, b55), (r1, A2, b56), (r1, A2, b57), (r1, A2, b58), (r1, A2, b59), (r1, A2, b60), (r1, A2, b61), (r1, A2, b62), (r1, A2, b63), (r1, A2, b64), (r1, A2, b65), (r1, A2, b66), (r1, A2, b67), (r1, A2, b68), (r1, A2, b69), (r1, A2, b70), (r1, A2, b71), (r1, A2, b72), (r1, A2, b73), (r1, A2, b74), (r1, A2, b75), (r1, A2, b76), (r1, A2, b77), (r1, A2, b78), (r1, A2, b79), (r1, A2, b80), (r1, A2, b81), (r1, A2, b82), (r1, A2, b83), (r1, A2, b84), (r1, A2, b85), (r1, A2, b86), (r1, A2, b87), (r1, A2, b88), (r1, A2, b89), (r1, A2, b90), (r1, A2, b91), (r1, A2, b92), (r1, A2, b93), (r1, A2, b94), (r1, A2, b95), (r1, A2, b96), (r1, A2, b97), (r1, A2, b98), (r1, A2, b99), (r1, A2, b100), (r1, A2, b101), (r1, A2, b102), (r1, A2, b103), (r1, A2, b104), (r1, A2, b105), (r1, A2, b106), (r1, A2, b107), (r1, A2, b108), (r1, A2, b109), (r1, A2, b110), (r1, A2, b111), (r1, A2, b112), (r1, A2, b113), (r1, A2, b114), (r1, A2, b115), (r1, A2, b116), (r1, A2, b117), (r1, A2, b118), (r1, A2, b119), (r1, A2, b120), (r1, A2, b121), (r1, A2, b122), (r1, A2, b123), (r1, A2, b124), (r1, A2, b125), (r1, A2, b126), (r1, A2, b127), (r1, A2, b128), (r1, A2, b129), (r1, A2, b130), (r1, A2, b131), (r1, A2, b132), (r1, A2, b133), (r1, A2, b134), (r1, A3, b1), (r1, A3, b2), (r1, A3, b3), (r1, A3, b4), (r1, A3, b5), (r1, A3, b6), (r1, A3, b7), (r1, A3, b8), (r1, A3, b9), (r1, A3, b10), (r1, A3, b11), (r1, A3, b12), (r1, A3, b13), (r1, A3, b14), (r1, A3, b15), (r1, A3, b16), (r1, A3, b17), (r1, A3, b18), (r1, A3, b19), (r1, A3, b20), (r1, A3, b21), (r1, A3, b22), (r1, A3, b23), (r1, A3, b24), (r1, A3, b25), (r1, A3, b26), (r1, A3, b27), (r1, A3, b28), (r1, A3, b29), (r1, A3, b30), (r1, A3, b31), (r1, A3, b32), (r1, A3, b33), (r1, A3, b34), (r1, A3, b35), (r1, A3, b36), (r1, A3, b37), (r1, A3, b38), (r1, A3, b39), (r1, A3, b40), (r1, A3, b41), (r1, A3, b42), (r1, A3, b43), (r1, A3, b44), (r1, A3, b45), (r1, A3, b46), (r1, A3, b47), (r1, A3, b48), (r1, A3, b49), (r1, A3, b50), (r1, A

3, b51), (r1, A3, b52), (r1, A3, b53), (r1, A3, b54), (r1, A3, b55), (r1, A3, b56), (r1, A3, b57), (r1, A3, b58), (r1, A3, b59), (r1, A3, b60), (r1, A3, b61), (r1, A3, b62), (r1, A3, b63), (r1, A3, b64), (r1, A3, b65), (r1, A3, b66), (r1, A3, b67), (r1, A3, b68), (r1, A3, b69), (r1, A3, b70), (r1, A3, b71), (r1, A3, b72), (r1, A3, b73), (r1, A3, b74), (r1, A3, b75), (r1, A3, b76), (r1, A3, b77), (r1, A3, b78), (r1, A3, b79), (r1, A3, b80), (r1, A3, b81), (r1, A3, b82), (r1, A3, b83), (r1, A3, b84), (r1, A3, b85), (r1, A3, b86), (r1, A3, b87), (r1, A3, b88), (r1, A3, b89), (r1, A3, b90), (r1, A3, b91), (r1, A3, b92), (r1, A3, b93), (r1, A3, b94), (r1, A3, b95), (r1, A3, b96), (r1, A3, b97), (r1, A3, b98), (r1, A3, b99), (r1, A3, b100), (r1, A3, b101), (r1, A3, b102), (r1, A3, b103), (r1, A3, b104), (r1, A3, b105), (r1, A3, b106), (r1, A3, b107), (r1, A3, b108), (r1, A3, b109), (r1, A3, b110), (r1, A3, b111), (r1, A3, b112), (r1, A3, b113), (r1, A3, b114), (r1, A3, b115), (r1, A3, b116), (r1, A3, b117), (r1, A3, b118), (r1, A3, b119), (r1, A3, b120), (r1, A3, b121), (r1, A3, b122), (r1, A3, b123), (r1, A3, b124), (r1, A3, b125), (r1, A3, b126), (r1, A3, b127), (r1, A3, b128), (r1, A3, b129), (r1, A3, b130), (r1, A3, b131), (r1, A3, b132), (r1, A3, b133), (r1, A3, b134), (r1, A4, b1), (r1, A4, b2), (r1, A4, b3), (r1, A4, b4), (r1, A4, b5), (r1, A4, b6), (r1, A4, b7), (r1, A4, b8), (r1, A4, b9), (r1, A4, b10), (r1, A4, b11), (r1, A4, b12), (r1, A4, b13), (r1, A4, b14), (r1, A4, b15), (r1, A4, b16), (r1, A4, b17), (r1, A4, b18), (r1, A4, b19), (r1, A4, b20), (r1, A4, b21), (r1, A4, b22), (r1, A4, b23), (r1, A4, b24), (r1, A4, b25), (r1, A4, b26), (r1, A4, b27), (r1, A4, b28), (r1, A4, b29), (r1, A4, b30), (r1, A4, b31), (r1, A4, b32), (r1, A4, b33), (r1, A4, b34), (r1, A4, b35), (r1, A4, b36), (r1, A4, b37), (r1, A4, b38), (r1, A4, b39), (r1, A4, b40), (r1, A4, b41), (r1, A4, b42), (r1, A4, b43), (r1, A4, b44), (r1, A4, b45), (r1, A4, b46), (r1, A4, b47), (r1, A4, b48), (r1, A4, b49), (r1, A4, b50), (r1, A4, b51), (r1, A4, b52), (r1, A4, b53), (r1, A4, b54), (r1, A4, b55), (r1, A4, b56), (r1, A4, b57), (r1, A4, b58), (r1, A4, b59), (r1, A4, b60), (r1, A4, b61), (r1, A4, b62), (r1, A4, b63), (r1, A4, b64), (r1, A4, b65), (r1, A4, b66), (r1, A4, b67), (r1, A4, b68), (r1, A4, b69), (r1, A4, b70), (r1, A4, b71), (r1, A4, b72), (r1, A4, b73), (r1, A4, b74), (r1, A4, b75), (r1

, A4, b76), (r1, A4, b77), (r1, A4, b78), (r1, A4, b79), (r1, A4, b80), (r1, A4, b81), (r1, A4, b82), (r1, A4, b83), (r1, A4, b84), (r1, A4, b85), (r1, A4, b86), (r1, A4, b87), (r1, A4, b88), (r1, A4, b89), (r1, A4, b90), (r1, A4, b91), (r1, A4, b92), (r1, A4, b93), (r1, A4, b94), (r1, A4, b95), (r1, A4, b96), (r1, A4, b97), (r1, A4, b98), (r1, A4, b99), (r1, A4, b100), (r1, A4, b101), (r1, A4, b102), (r1, A4, b103), (r1, A4, b104), (r1, A4, b105), (r1, A4, b106), (r1, A4, b107), (r1, A4, b108), (r1, A4, b109), (r1, A4, b110), (r1, A4, b111), (r1, A4, b112), (r1, A4, b113), (r1, A4, b114), (r1, A4, b115), (r1, A4, b116), (r1, A4, b117), (r1, A4, b118), (r1, A4, b119), (r1, A4, b120), (r1, A4, b121), (r1, A4, b122), (r1, A4, b123), (r1, A4, b124), (r1, A4, b125), (r1, A4, b126), (r1, A4, b127), (r1, A4, b128), (r1, A4, b129), (r1, A4, b130), (r1, A4, b131), (r1, A4, b132), (r1, A4, b133), (r1, A4, b134),

[0272] (r2, A1, b1), (r2, A1, b2), (r2, A1, b3), (r2, A1, b4), (r2, A1, b5), (r2, A1, b6), (r2, A1, b7), (r2, A1, b8), (r2, A1, b9), (r2, A1, b10), (r2, A1, b11), (r2, A1, b12), (r2, A1, b13), (r2, A1, b14), (r2, A1, b15), (r2, A1, b16), (r2, A1, b17), (r2, A1, b18), (r2, A1, b19), (r2, A1, b20), (r2, A1, b21), (r2, A1, b22), (r2, A1, b23), (r2, A1, b24), (r2, A1, b25), (r2, A1, b26), (r2, A1, b27), (r2, A1, b28), (r2, A1, b29), (r2, A1, b30), (r2, A1, b31), (r2, A1, b32), (r2, A1, b33), (r2, A1, b34), (r2, A1, b35), (r2, A1, b36), (r2, A1, b37), (r2, A1, b38), (r2, A1, b39), (r2, A1, b40), (r2, A1, b41), (r2, A1, b42), (r2, A1, b43), (r2, A1, b44), (r2, A1, b45), (r2, A1, b46), (r2, A1, b47), (r2, A1, b48), (r2, A1, b49), (r2, A1, b50), (r2, A1, b51), (r2, A1, b52), (r2, A1, b53), (r2, A1, b54), (r2, A1, b55), (r2, A1, b56), (r2, A1, b57), (r2, A1, b58), (r2, A1, b59), (r2, A1, b60), (r2, A1, b61), (r2, A1, b62), (r2, A1, b63), (r2, A1, b64), (r2, A1, b65), (r2, A1, b66), (r2, A1, b67), (r2, A1, b68), (r2, A1, b69), (r2, A1, b70), (r2, A1, b71), (r2, A1, b72), (r2, A1, b73), (r2, A1, b74), (r2, A1, b75), (r2, A1, b76), (r2, A1, b77), (r2, A1, b78), (r2, A1, b79), (r2, A1, b80), (r2, A1, b81), (r2, A1, b82), (r2, A1, b83), (r2, A1, b84), (r2, A1, b85), (r2, A1, b86), (r2, A1, b87), (r2, A1, b88), (r2, A1, b89), (r2, A1, b90), (r2, A1, b91), (r2, A1, b92), (r2, A1, b93), (r2, A1, b94), (r2, A1, b95), (r2, A1, b96), (r2, A1, b97), (r2, A1, b98), (r2, A1,

, b99), (r2, A1, b100), (r2, A1, b101), (r2, A1, b102), (r2, A1, b103), (r2, A1, b104), (r2, A1, b105), (r2, A1, b106), (r2, A1, b107), (r2, A1, b108), (r2, A1, b109), (r2, A1, b110), (r2, A1, b111), (r2, A1, b112), (r2, A1, b113), (r2, A1, b114), (r2, A1, b115), (r2, A1, b116), (r2, A1, b117), (r2, A1, b118), (r2, A1, b119), (r2, A1, b120), (r2, A1, b121), (r2, A1, b122), (r2, A1, b123), (r2, A1, b124), (r2, A1, b125), (r2, A1, b126), (r2, A1, b127), (r2, A1, b128), (r2, A1, b129), (r2, A1, b130), (r2, A1, b131), (r2, A1, b132), (r2, A1, b133), (r2, A1, b134), (r2, A2, b1), (r2, A2, b2), (r2, A2, b3), (r2, A2, b4), (r2, A2, b5), (r2, A2, b6), (r2, A2, b7), (r2, A2, b8), (r2, A2, b9), (r2, A2, b10), (r2, A2, b11), (r2, A2, b12), (r2, A2, b13), (r2, A2, b14), (r2, A2, b15), (r2, A2, b16), (r2, A2, b17), (r2, A2, b18), (r2, A2, b19), (r2, A2, b20), (r2, A2, b21), (r2, A2, b22), (r2, A2, b23), (r2, A2, b24), (r2, A2, b25), (r2, A2, b26), (r2, A2, b27), (r2, A2, b28), (r2, A2, b29), (r2, A2, b30), (r2, A2, b31), (r2, A2, b32), (r2, A2, b33), (r2, A2, b34), (r2, A2, b35), (r2, A2, b36), (r2, A2, b37), (r2, A2, b38), (r2, A2, b39), (r2, A2, b40), (r2, A2, b41), (r2, A2, b42), (r2, A2, b43), (r2, A2, b44), (r2, A2, b45), (r2, A2, b46), (r2, A2, b47), (r2, A2, b48), (r2, A2, b49), (r2, A2, b50), (r2, A2, b51), (r2, A2, b52), (r2, A2, b53), (r2, A2, b54), (r2, A2, b55), (r2, A2, b56), (r2, A2, b57), (r2, A2, b58), (r2, A2, b59), (r2, A2, b60), (r2, A2, b61), (r2, A2, b62), (r2, A2, b63), (r2, A2, b64), (r2, A2, b65), (r2, A2, b66), (r2, A2, b67), (r2, A2, b68), (r2, A2, b69), (r2, A2, b70), (r2, A2, b71), (r2, A2, b72), (r2, A2, b73), (r2, A2, b74), (r2, A2, b75), (r2, A2, b76), (r2, A2, b77), (r2, A2, b78), (r2, A2, b79), (r2, A2, b80), (r2, A2, b81), (r2, A2, b82), (r2, A2, b83), (r2, A2, b84), (r2, A2, b85), (r2, A2, b86), (r2, A2, b87), (r2, A2, b88), (r2, A2, b89), (r2, A2, b90), (r2, A2, b91), (r2, A2, b92), (r2, A2, b93), (r2, A2, b94), (r2, A2, b95), (r2, A2, b96), (r2, A2, b97), (r2, A2, b98), (r2, A2, b99), (r2, A2, b100), (r2, A2, b101), (r2, A2, b102), (r2, A2, b103), (r2, A2, b104), (r2, A2, b105), (r2, A2, b106), (r2, A2, b107), (r2, A2, b108), (r2, A2, b109), (r2, A2, b110), (r2, A2, b111), (r2, A2, b112), (r2, A2, b113), (r2, A2, b114), (r2, A2, b115), (r2, A2, b116), (r2, A2, b117), (r2, A2, b118), (r2, A2, b119), (r2, A2, b120), (r2, A2, b121), (r2, A2

, b122), (r2, A2, b123), (r2, A2, b124), (r2, A2, b125), (r2, A2, b126), (r2, A2, b127), (r2, A2, b128), (r2, A2, b129), (r2, A2, b130), (r2, A2, b131), (r2, A2, b132), (r2, A2, b133), (r2, A2, b134), (r2, A3, b1), (r2, A3, b2), (r2, A3, b3), (r2, A3, b4), (r2, A3, b5), (r2, A3, b6), (r2, A3, b7), (r2, A3, b8), (r2, A3, b9), (r2, A3, b10), (r2, A3, b11), (r2, A3, b12), (r2, A3, b13), (r2, A3, b14), (r2, A3, b15), (r2, A3, b16), (r2, A3, b17), (r2, A3, b18), (r2, A3, b19), (r2, A3, b20), (r2, A3, b21), (r2, A3, b22), (r2, A3, b23), (r2, A3, b24), (r2, A3, b25), (r2, A3, b26), (r2, A3, b27), (r2, A3, b28), (r2, A3, b29), (r2, A3, b30), (r2, A3, b31), (r2, A3, b32), (r2, A3, b33), (r2, A3, b34), (r2, A3, b35), (r2, A3, b36), (r2, A3, b37), (r2, A3, b38), (r2, A3, b39), (r2, A3, b40), (r2, A3, b41), (r2, A3, b42), (r2, A3, b43), (r2, A3, b44), (r2, A3, b45), (r2, A3, b46), (r2, A3, b47), (r2, A3, b48), (r2, A3, b49), (r2, A3, b50), (r2, A3, b51), (r2, A3, b52), (r2, A3, b53), (r2, A3, b54), (r2, A3, b55), (r2, A3, b56), (r2, A3, b57), (r2, A3, b58), (r2, A3, b59), (r2, A3, b60), (r2, A3, b61), (r2, A3, b62), (r2, A3, b63), (r2, A3, b64), (r2, A3, b65), (r2, A3, b66), (r2, A3, b67), (r2, A3, b68), (r2, A3, b69), (r2, A3, b70), (r2, A3, b71), (r2, A3, b72), (r2, A3, b73), (r2, A3, b74), (r2, A3, b75), (r2, A3, b76), (r2, A3, b77), (r2, A3, b78), (r2, A3, b79), (r2, A3, b80), (r2, A3, b81), (r2, A3, b82), (r2, A3, b83), (r2, A3, b84), (r2, A3, b85), (r2, A3, b86), (r2, A3, b87), (r2, A3, b88), (r2, A3, b89), (r2, A3, b90), (r2, A3, b91), (r2, A3, b92), (r2, A3, b93), (r2, A3, b94), (r2, A3, b95), (r2, A3, b96), (r2, A3, b97), (r2, A3, b98), (r2, A3, b99), (r2, A3, b100), (r2, A3, b101), (r2, A3, b102), (r2, A3, b103), (r2, A3, b104), (r2, A3, b105), (r2, A3, b106), (r2, A3, b107), (r2, A3, b108), (r2, A3, b109), (r2, A3, b110), (r2, A3, b111), (r2, A3, b112), (r2, A3, b113), (r2, A3, b114), (r2, A3, b115), (r2, A3, b116), (r2, A3, b117), (r2, A3, b118), (r2, A3, b119), (r2, A3, b120), (r2, A3, b121), (r2, A3, b122), (r2, A3, b123), (r2, A3, b124), (r2, A3, b125), (r2, A3, b126), (r2, A3, b127), (r2, A3, b128), (r2, A3, b129), (r2, A3, b130), (r2, A3, b131), (r2, A3, b132), (r2, A3, b133), (r2, A3, b134), (r2, A4, b1), (r2, A4, b2), (r2, A4, b3), (r2, A4, b4), (r2, A4, b5), (r2, A4, b6), (r2, A4, b7), (r2, A4, b8), (r2, A4, b9), (r2, A4, b10), (r2, A4, b11), (r2, A4, b12),

(r2, A4, b13), (r2, A4, b14), (r2, A4, b15), (r2, A4, b16), (r2, A4, b17), (r2, A4, b18), (r2, A4, b19), (r2, A4, b20), (r2, A4, b21), (r2, A4, b22), (r2, A4, b23), (r2, A4, b24), (r2, A4, b25), (r2, A4, b26), (r2, A4, b27), (r2, A4, b28), (r2, A4, b29), (r2, A4, b30), (r2, A4, b31), (r2, A4, b32), (r2, A4, b33), (r2, A4, b34), (r2, A4, b35), (r2, A4, b36), (r2, A4, b37), (r2, A4, b38), (r2, A4, b39), (r2, A4, b40), (r2, A4, b41), (r2, A4, b42), (r2, A4, b43), (r2, A4, b44), (r2, A4, b45), (r2, A4, b46), (r2, A4, b47), (r2, A4, b48), (r2, A4, b49), (r2, A4, b50), (r2, A4, b51), (r2, A4, b52), (r2, A4, b53), (r2, A4, b54), (r2, A4, b55), (r2, A4, b56), (r2, A4, b57), (r2, A4, b58), (r2, A4, b59), (r2, A4, b60), (r2, A4, b61), (r2, A4, b62), (r2, A4, b63), (r2, A4, b64), (r2, A4, b65), (r2, A4, b66), (r2, A4, b67), (r2, A4, b68), (r2, A4, b69), (r2, A4, b70), (r2, A4, b71), (r2, A4, b72), (r2, A4, b73), (r2, A4, b74), (r2, A4, b75), (r2, A4, b76), (r2, A4, b77), (r2, A4, b78), (r2, A4, b79), (r2, A4, b80), (r2, A4, b81), (r2, A4, b82), (r2, A4, b83), (r2, A4, b84), (r2, A4, b85), (r2, A4, b86), (r2, A4, b87), (r2, A4, b88), (r2, A4, b89), (r2, A4, b90), (r2, A4, b91), (r2, A4, b92), (r2, A4, b93), (r2, A4, b94), (r2, A4, b95), (r2, A4, b96), (r2, A4, b97), (r2, A4, b98), (r2, A4, b99), (r2, A4, b100), (r2, A4, b101), (r2, A4, b102), (r2, A4, b103), (r2, A4, b104), (r2, A4, b105), (r2, A4, b106), (r2, A4, b107), (r2, A4, b108), (r2, A4, b109), (r2, A4, b110), (r2, A4, b111), (r2, A4, b112), (r2, A4, b113), (r2, A4, b114), (r2, A4, b115), (r2, A4, b116), (r2, A4, b117), (r2, A4, b118), (r2, A4, b119), (r2, A4, b120), (r2, A4, b121), (r2, A4, b122), (r2, A4, b123), (r2, A4, b124), (r2, A4, b125), (r2, A4, b126), (r2, A4, b127), (r2, A4, b128), (r2, A4, b129), (r2, A4, b130), (r2, A4, b131), (r2, A4, b132), (r2, A4, b133), (r2, A4, b134),

[0273] (r3, A1, b1), (r3, A1, b2), (r3, A1, b3), (r3, A1, b4), (r3, A1, b5), (r3, A1, b6), (r3, A1, b7), (r3, A1, b8), (r3, A1, b9), (r3, A1, b10), (r3, A1, b11), (r3, A1, b12), (r3, A1, b13), (r3, A1, b14), (r3, A1, b15), (r3, A1, b16), (r3, A1, b17), (r3, A1, b18), (r3, A1, b19), (r3, A1, b20), (r3, A1, b21), (r3, A1, b22), (r3, A1, b23), (r3, A1, b24), (r3, A1, b25), (r3, A1, b26), (r3, A1, b27), (r3, A1, b28), (r3, A1, b29), (r3, A1, b30), (r3, A1, b31), (r3, A1, b32), (r3, A1, b33), (r3, A1, b34), (r3, A1, b35), (r3

, A1, b36), (r3, A1, b37), (r3, A1, b38), (r3, A1, b39), (r3, A1, b40), (r3, A1, b41), (r3, A1, b42), (r3, A1, b43), (r3, A1, b44), (r3, A1, b45), (r3, A1, b46), (r3, A1, b47), (r3, A1, b48), (r3, A1, b49), (r3, A1, b50), (r3, A1, b51), (r3, A1, b52), (r3, A1, b53), (r3, A1, b54), (r3, A1, b55), (r3, A1, b56), (r3, A1, b57), (r3, A1, b58), (r3, A1, b59), (r3, A1, b60), (r3, A1, b61), (r3, A1, b62), (r3, A1, b63), (r3, A1, b64), (r3, A1, b65), (r3, A1, b66), (r3, A1, b67), (r3, A1, b68), (r3, A1, b69), (r3, A1, b70), (r3, A1, b71), (r3, A1, b72), (r3, A1, b73), (r3, A1, b74), (r3, A1, b75), (r3, A1, b76), (r3, A1, b77), (r3, A1, b78), (r3, A1, b79), (r3, A1, b80), (r3, A1, b81), (r3, A1, b82), (r3, A1, b83), (r3, A1, b84), (r3, A1, b85), (r3, A1, b86), (r3, A1, b87), (r3, A1, b88), (r3, A1, b89), (r3, A1, b90), (r3, A1, b91), (r3, A1, b92), (r3, A1, b93), (r3, A1, b94), (r3, A1, b95), (r3, A1, b96), (r3, A1, b97), (r3, A1, b98), (r3, A1, b99), (r3, A1, b100), (r3, A1, b101), (r3, A1, b102), (r3, A1, b103), (r3, A1, b104), (r3, A1, b105), (r3, A1, b106), (r3, A1, b107), (r3, A1, b108), (r3, A1, b109), (r3, A1, b110), (r3, A1, b111), (r3, A1, b112), (r3, A1, b113), (r3, A1, b114), (r3, A1, b115), (r3, A1, b116), (r3, A1, b117), (r3, A1, b118), (r3, A1, b119), (r3, A1, b120), (r3, A1, b121), (r3, A1, b122), (r3, A1, b123), (r3, A1, b124), (r3, A1, b125), (r3, A1, b126), (r3, A1, b127), (r3, A1, b128), (r3, A1, b129), (r3, A1, b130), (r3, A1, b131), (r3, A1, b132), (r3, A1, b133), (r3, A1, b134), (r3, A2, b1), (r3, A2, b2), (r3, A2, b3), (r3, A2, b4), (r3, A2, b5), (r3, A2, b6), (r3, A2, b7), (r3, A2, b8), (r3, A2, b9), (r3, A2, b10), (r3, A2, b11), (r3, A2, b12), (r3, A2, b13), (r3, A2, b14), (r3, A2, b15), (r3, A2, b16), (r3, A2, b17), (r3, A2, b18), (r3, A2, b19), (r3, A2, b20), (r3, A2, b21), (r3, A2, b22), (r3, A2, b23), (r3, A2, b24), (r3, A2, b25), (r3, A2, b26), (r3, A2, b27), (r3, A2, b28), (r3, A2, b29), (r3, A2, b30), (r3, A2, b31), (r3, A2, b32), (r3, A2, b33), (r3, A2, b34), (r3, A2, b35), (r3, A2, b36), (r3, A2, b37), (r3, A2, b38), (r3, A2, b39), (r3, A2, b40), (r3, A2, b41), (r3, A2, b42), (r3, A2, b43), (r3, A2, b44), (r3, A2, b45), (r3, A2, b46), (r3, A2, b47), (r3, A2, b48), (r3, A2, b49), (r3, A2, b50), (r3, A2, b51), (r3, A2, b52), (r3, A2, b53), (r3, A2, b54), (r3, A2, b55), (r3, A2, b56), (r3, A2, b57), (r3, A2, b58), (r3, A2, b59), (r3, A2, b60), (

(r3, A2, b61), (r3, A2, b62), (r3, A2, b63), (r3, A2, b64), (r3, A2, b65), (r3, A2, b66), (r3, A2, b67), (r3, A2, b68), (r3, A2, b69), (r3, A2, b70), (r3, A2, b71), (r3, A2, b72), (r3, A2, b73), (r3, A2, b74), (r3, A2, b75), (r3, A2, b76), (r3, A2, b77), (r3, A2, b78), (r3, A2, b79), (r3, A2, b80), (r3, A2, b81), (r3, A2, b82), (r3, A2, b83), (r3, A2, b84), (r3, A2, b85), (r3, A2, b86), (r3, A2, b87), (r3, A2, b88), (r3, A2, b89), (r3, A2, b90), (r3, A2, b91), (r3, A2, b92), (r3, A2, b93), (r3, A2, b94), (r3, A2, b95), (r3, A2, b96), (r3, A2, b97), (r3, A2, b98), (r3, A2, b99), (r3, A2, b100), (r3, A2, b101), (r3, A2, b102), (r3, A2, b103), (r3, A2, b104), (r3, A2, b105), (r3, A2, b106), (r3, A2, b107), (r3, A2, b108), (r3, A2, b109), (r3, A2, b110), (r3, A2, b111), (r3, A2, b112), (r3, A2, b113), (r3, A2, b114), (r3, A2, b115), (r3, A2, b116), (r3, A2, b117), (r3, A2, b118), (r3, A2, b119), (r3, A2, b120), (r3, A2, b121), (r3, A2, b122), (r3, A2, b123), (r3, A2, b124), (r3, A2, b125), (r3, A2, b126), (r3, A2, b127), (r3, A2, b128), (r3, A2, b129), (r3, A2, b130), (r3, A2, b131), (r3, A2, b132), (r3, A2, b133), (r3, A2, b134), (r3, A3, b1), (r3, A3, b2), (r3, A3, b3), (r3, A3, b4), (r3, A3, b5), (r3, A3, b6), (r3, A3, b7), (r3, A3, b8), (r3, A3, b9), (r3, A3, b10), (r3, A3, b11), (r3, A3, b12), (r3, A3, b13), (r3, A3, b14), (r3, A3, b15), (r3, A3, b16), (r3, A3, b17), (r3, A3, b18), (r3, A3, b19), (r3, A3, b20), (r3, A3, b21), (r3, A3, b22), (r3, A3, b23), (r3, A3, b24), (r3, A3, b25), (r3, A3, b26), (r3, A3, b27), (r3, A3, b28), (r3, A3, b29), (r3, A3, b30), (r3, A3, b31), (r3, A3, b32), (r3, A3, b33), (r3, A3, b34), (r3, A3, b35), (r3, A3, b36), (r3, A3, b37), (r3, A3, b38), (r3, A3, b39), (r3, A3, b40), (r3, A3, b41), (r3, A3, b42), (r3, A3, b43), (r3, A3, b44), (r3, A3, b45), (r3, A3, b46), (r3, A3, b47), (r3, A3, b48), (r3, A3, b49), (r3, A3, b50), (r3, A3, b51), (r3, A3, b52), (r3, A3, b53), (r3, A3, b54), (r3, A3, b55), (r3, A3, b56), (r3, A3, b57), (r3, A3, b58), (r3, A3, b59), (r3, A3, b60), (r3, A3, b61), (r3, A3, b62), (r3, A3, b63), (r3, A3, b64), (r3, A3, b65), (r3, A3, b66), (r3, A3, b67), (r3, A3, b68), (r3, A3, b69), (r3, A3, b70), (r3, A3, b71), (r3, A3, b72), (r3, A3, b73), (r3, A3, b74), (r3, A3, b75), (r3, A3, b76), (r3, A3, b77), (r3, A3, b78), (r3, A3, b79), (r3, A3, b80), (r3, A3, b81), (r3, A3, b82), (r3, A3, b83), (r3, A3, b84), (r3, A3, b85)

, (r3, A3, b86), (r3, A3, b87), (r3, A3, b88), (r3, A3, b89), (r3, A3, b90), (r3, A3, b91), (r3, A3, b92), (r3, A3, b93), (r3, A3, b94), (r3, A3, b95), (r3, A3, b96), (r3, A3, b97), (r3, A3, b98), (r3, A3, b99), (r3, A3, b100), (r3, A3, b101), (r3, A3, b102), (r3, A3, b103), (r3, A3, b104), (r3, A3, b105), (r3, A3, b106), (r3, A3, b107), (r3, A3, b108), (r3, A3, b109), (r3, A3, b110), (r3, A3, b111), (r3, A3, b112), (r3, A3, b113), (r3, A3, b114), (r3, A3, b115), (r3, A3, b116), (r3, A3, b117), (r3, A3, b118), (r3, A3, b119), (r3, A3, b120), (r3, A3, b121), (r3, A3, b122), (r3, A3, b123), (r3, A3, b124), (r3, A3, b125), (r3, A3, b126), (r3, A3, b127), (r3, A3, b128), (r3, A3, b129), (r3, A3, b130), (r3, A3, b131), (r3, A3, b132), (r3, A3, b133), (r3, A3, b134), (r3, A4, b1), (r3, A4, b2), (r3, A4, b3), (r3, A4, b4), (r3, A4, b5), (r3, A4, b6), (r3, A4, b7), (r3, A4, b8), (r3, A4, b9), (r3, A4, b10), (r3, A4, b11), (r3, A4, b12), (r3, A4, b13), (r3, A4, b14), (r3, A4, b15), (r3, A4, b16), (r3, A4, b17), (r3, A4, b18), (r3, A4, b19), (r3, A4, b20), (r3, A4, b21), (r3, A4, b22), (r3, A4, b23), (r3, A4, b24), (r3, A4, b25), (r3, A4, b26), (r3, A4, b27), (r3, A4, b28), (r3, A4, b29), (r3, A4, b30), (r3, A4, b31), (r3, A4, b32), (r3, A4, b33), (r3, A4, b34), (r3, A4, b35), (r3, A4, b36), (r3, A4, b37), (r3, A4, b38), (r3, A4, b39), (r3, A4, b40), (r3, A4, b41), (r3, A4, b42), (r3, A4, b43), (r3, A4, b44), (r3, A4, b45), (r3, A4, b46), (r3, A4, b47), (r3, A4, b48), (r3, A4, b49), (r3, A4, b50), (r3, A4, b51), (r3, A4, b52), (r3, A4, b53), (r3, A4, b54), (r3, A4, b55), (r3, A4, b56), (r3, A4, b57), (r3, A4, b58), (r3, A4, b59), (r3, A4, b60), (r3, A4, b61), (r3, A4, b62), (r3, A4, b63), (r3, A4, b64), (r3, A4, b65), (r3, A4, b66), (r3, A4, b67), (r3, A4, b68), (r3, A4, b69), (r3, A4, b70), (r3, A4, b71), (r3, A4, b72), (r3, A4, b73), (r3, A4, b74), (r3, A4, b75), (r3, A4, b76), (r3, A4, b77), (r3, A4, b78), (r3, A4, b79), (r3, A4, b80), (r3, A4, b81), (r3, A4, b82), (r3, A4, b83), (r3, A4, b84), (r3, A4, b85), (r3, A4, b86), (r3, A4, b87), (r3, A4, b88), (r3, A4, b89), (r3, A4, b90), (r3, A4, b91), (r3, A4, b92), (r3, A4, b93), (r3, A4, b94), (r3, A4, b95), (r3, A4, b96), (r3, A4, b97), (r3, A4, b98), (r3, A4, b99), (r3, A4, b100), (r3, A4, b101), (r3, A4, b102), (r3, A4, b103), (r3, A4, b104), (r3, A4, b105), (r3, A4, b106), (r3, A4, b107), (r3, A4, b108), (r3, A4, b109)

, (r3, A4, b110), (r3, A4, b111), (r3, A4, b112), (r3, A4, b113), (r3, A4, b114), (r3, A4, b115), (r3, A4, b116), (r3, A4, b117), (r3, A4, b118), (r3, A4, b119), (r3, A4, b120), (r3, A4, b121), (r3, A4, b122), (r3, A4, b123), (r3, A4, b124), (r3, A4, b125), (r3, A4, b126), (r3, A4, b127), (r3, A4, b128), (r3, A4, b129), (r3, A4, b130), (r3, A4, b131), (r3, A4, b132), (r3, A4, b133), (r3, A4, b134),

[0274] (r4, A1, b1), (r4, A1, b2), (r4, A1, b3), (r4, A1, b4), (r4, A1, b5), (r4, A1, b6), (r4, A1, b7), (r4, A1, b8), (r4, A1, b9), (r4, A1, b10), (r4, A1, b11), (r4, A1, b12), (r4, A1, b13), (r4, A1, b14), (r4, A1, b15), (r4, A1, b16), (r4, A1, b17), (r4, A1, b18), (r4, A1, b19), (r4, A1, b20), (r4, A1, b21), (r4, A1, b22), (r4, A1, b23), (r4, A1, b24), (r4, A1, b25), (r4, A1, b26), (r4, A1, b27), (r4, A1, b28), (r4, A1, b29), (r4, A1, b30), (r4, A1, b31), (r4, A1, b32), (r4, A1, b33), (r4, A1, b34), (r4, A1, b35), (r4, A1, b36), (r4, A1, b37), (r4, A1, b38), (r4, A1, b39), (r4, A1, b40), (r4, A1, b41), (r4, A1, b42), (r4, A1, b43), (r4, A1, b44), (r4, A1, b45), (r4, A1, b46), (r4, A1, b47), (r4, A1, b48), (r4, A1, b49), (r4, A1, b50), (r4, A1, b51), (r4, A1, b52), (r4, A1, b53), (r4, A1, b54), (r4, A1, b55), (r4, A1, b56), (r4, A1, b57), (r4, A1, b58), (r4, A1, b59), (r4, A1, b60), (r4, A1, b61), (r4, A1, b62), (r4, A1, b63), (r4, A1, b64), (r4, A1, b65), (r4, A1, b66), (r4, A1, b67), (r4, A1, b68), (r4, A1, b69), (r4, A1, b70), (r4, A1, b71), (r4, A1, b72), (r4, A1, b73), (r4, A1, b74), (r4, A1, b75), (r4, A1, b76), (r4, A1, b77), (r4, A1, b78), (r4, A1, b79), (r4, A1, b80), (r4, A1, b81), (r4, A1, b82), (r4, A1, b83), (r4, A1, b84), (r4, A1, b85), (r4, A1, b86), (r4, A1, b87), (r4, A1, b88), (r4, A1, b89), (r4, A1, b90), (r4, A1, b91), (r4, A1, b92), (r4, A1, b93), (r4, A1, b94), (r4, A1, b95), (r4, A1, b96), (r4, A1, b97), (r4, A1, b98), (r4, A1, b99), (r4, A1, b100), (r4, A1, b101), (r4, A1, b102), (r4, A1, b103), (r4, A1, b104), (r4, A1, b105), (r4, A1, b106), (r4, A1, b107), (r4, A1, b108), (r4, A1, b109), (r4, A1, b110), (r4, A1, b111), (r4, A1, b112), (r4, A1, b113), (r4, A1, b114), (r4, A1, b115), (r4, A1, b116), (r4, A1, b117), (r4, A1, b118), (r4, A1, b119), (r4, A1, b120), (r4, A1, b121), (r4, A1, b122), (r4, A1, b123), (r4, A1, b124), (r4, A1, b125), (r4, A1, b126), (r4, A1, b127), (r4, A1, b128), (r4, A1, b129), (r4, A1, b130), (r4, A

1, b131), (r4, A1, b132), (r4, A1, b133), (r4, A1, b134), (r4, A2, b1), (r4, A2, b2), (r4, A2, b3), (r4, A2, b4), (r4, A2, b5), (r4, A2, b6), (r4, A2, b7), (r4, A2, b8), (r4, A2, b9), (r4, A2, b10), (r4, A2, b11), (r4, A2, b12), (r4, A2, b13), (r4, A2, b14), (r4, A2, b15), (r4, A2, b16), (r4, A2, b17), (r4, A2, b18), (r4, A2, b19), (r4, A2, b20), (r4, A2, b21), (r4, A2, b22), (r4, A2, b23), (r4, A2, b24), (r4, A2, b25), (r4, A2, b26), (r4, A2, b27), (r4, A2, b28), (r4, A2, b29), (r4, A2, b30), (r4, A2, b31), (r4, A2, b32), (r4, A2, b33), (r4, A2, b34), (r4, A2, b35), (r4, A2, b36), (r4, A2, b37), (r4, A2, b38), (r4, A2, b39), (r4, A2, b40), (r4, A2, b41), (r4, A2, b42), (r4, A2, b43), (r4, A2, b44), (r4, A2, b45), (r4, A2, b46), (r4, A2, b47), (r4, A2, b48), (r4, A2, b49), (r4, A2, b50), (r4, A2, b51), (r4, A2, b52), (r4, A2, b53), (r4, A2, b54), (r4, A2, b55), (r4, A2, b56), (r4, A2, b57), (r4, A2, b58), (r4, A2, b59), (r4, A2, b60), (r4, A2, b61), (r4, A2, b62), (r4, A2, b63), (r4, A2, b64), (r4, A2, b65), (r4, A2, b66), (r4, A2, b67), (r4, A2, b68), (r4, A2, b69), (r4, A2, b70), (r4, A2, b71), (r4, A2, b72), (r4, A2, b73), (r4, A2, b74), (r4, A2, b75), (r4, A2, b76), (r4, A2, b77), (r4, A2, b78), (r4, A2, b79), (r4, A2, b80), (r4, A2, b81), (r4, A2, b82), (r4, A2, b83), (r4, A2, b84), (r4, A2, b85), (r4, A2, b86), (r4, A2, b87), (r4, A2, b88), (r4, A2, b89), (r4, A2, b90), (r4, A2, b91), (r4, A2, b92), (r4, A2, b93), (r4, A2, b94), (r4, A2, b95), (r4, A2, b96), (r4, A2, b97), (r4, A2, b98), (r4, A2, b99), (r4, A2, b100), (r4, A2, b101), (r4, A2, b102), (r4, A2, b103), (r4, A2, b104), (r4, A2, b105), (r4, A2, b106), (r4, A2, b107), (r4, A2, b108), (r4, A2, b109), (r4, A2, b110), (r4, A2, b111), (r4, A2, b112), (r4, A2, b113), (r4, A2, b114), (r4, A2, b115), (r4, A2, b116), (r4, A2, b117), (r4, A2, b118), (r4, A2, b119), (r4, A2, b120), (r4, A2, b121), (r4, A2, b122), (r4, A2, b123), (r4, A2, b124), (r4, A2, b125), (r4, A2, b126), (r4, A2, b127), (r4, A2, b128), (r4, A2, b129), (r4, A2, b130), (r4, A2, b131), (r4, A2, b132), (r4, A2, b133), (r4, A2, b134), (r4, A3, b1), (r4, A3, b2), (r4, A3, b3), (r4, A3, b4), (r4, A3, b5), (r4, A3, b6), (r4, A3, b7), (r4, A3, b8), (r4, A3, b9), (r4, A3, b10), (r4, A3, b11), (r4, A3, b12), (r4, A3, b13), (r4, A3, b14), (r4, A3, b15), (r4, A3, b16), (r4, A3, b17), (r4, A3, b18), (r4, A3, b19), (r4, A3, b20), (r4, A3, b21), (r4, A3, b

22), (r4, A3, b23), (r4, A3, b24), (r4, A3, b25), (r4, A3, b26), (r4, A3, b27), (r4, A3, b28), (r4, A3, b29), (r4, A3, b30), (r4, A3, b31), (r4, A3, b32), (r4, A3, b33), (r4, A3, b34), (r4, A3, b35), (r4, A3, b36), (r4, A3, b37), (r4, A3, b38), (r4, A3, b39), (r4, A3, b40), (r4, A3, b41), (r4, A3, b42), (r4, A3, b43), (r4, A3, b44), (r4, A3, b45), (r4, A3, b46), (r4, A3, b47), (r4, A3, b48), (r4, A3, b49), (r4, A3, b50), (r4, A3, b51), (r4, A3, b52), (r4, A3, b53), (r4, A3, b54), (r4, A3, b55), (r4, A3, b56), (r4, A3, b57), (r4, A3, b58), (r4, A3, b59), (r4, A3, b60), (r4, A3, b61), (r4, A3, b62), (r4, A3, b63), (r4, A3, b64), (r4, A3, b65), (r4, A3, b66), (r4, A3, b67), (r4, A3, b68), (r4, A3, b69), (r4, A3, b70), (r4, A3, b71), (r4, A3, b72), (r4, A3, b73), (r4, A3, b74), (r4, A3, b75), (r4, A3, b76), (r4, A3, b77), (r4, A3, b78), (r4, A3, b79), (r4, A3, b80), (r4, A3, b81), (r4, A3, b82), (r4, A3, b83), (r4, A3, b84), (r4, A3, b85), (r4, A3, b86), (r4, A3, b87), (r4, A3, b88), (r4, A3, b89), (r4, A3, b90), (r4, A3, b91), (r4, A3, b92), (r4, A3, b93), (r4, A3, b94), (r4, A3, b95), (r4, A3, b96), (r4, A3, b97), (r4, A3, b98), (r4, A3, b99), (r4, A3, b100), (r4, A3, b101), (r4, A3, b102), (r4, A3, b103), (r4, A3, b104), (r4, A3, b105), (r4, A3, b106), (r4, A3, b107), (r4, A3, b108), (r4, A3, b109), (r4, A3, b110), (r4, A3, b111), (r4, A3, b112), (r4, A3, b113), (r4, A3, b114), (r4, A3, b115), (r4, A3, b116), (r4, A3, b117), (r4, A3, b118), (r4, A3, b119), (r4, A3, b120), (r4, A3, b121), (r4, A3, b122), (r4, A3, b123), (r4, A3, b124), (r4, A3, b125), (r4, A3, b126), (r4, A3, b127), (r4, A3, b128), (r4, A3, b129), (r4, A3, b130), (r4, A3, b131), (r4, A3, b132), (r4, A3, b133), (r4, A3, b134), (r4, A4, b1), (r4, A4, b2), (r4, A4, b3), (r4, A4, b4), (r4, A4, b5), (r4, A4, b6), (r4, A4, b7), (r4, A4, b8), (r4, A4, b9), (r4, A4, b10), (r4, A4, b11), (r4, A4, b12), (r4, A4, b13), (r4, A4, b14), (r4, A4, b15), (r4, A4, b16), (r4, A4, b17), (r4, A4, b18), (r4, A4, b19), (r4, A4, b20), (r4, A4, b21), (r4, A4, b22), (r4, A4, b23), (r4, A4, b24), (r4, A4, b25), (r4, A4, b26), (r4, A4, b27), (r4, A4, b28), (r4, A4, b29), (r4, A4, b30), (r4, A4, b31), (r4, A4, b32), (r4, A4, b33), (r4, A4, b34), (r4, A4, b35), (r4, A4, b36), (r4, A4, b37), (r4, A4, b38), (r4, A4, b39), (r4, A4, b40), (r4, A4, b41), (r4, A4, b42), (r4, A4, b43), (r4, A4, b44), (r4, A4, b45), (r4, A4, b46), (r4, A4

, b47), (r4, A4, b48), (r4, A4, b49), (r4, A4, b50), (r4, A4, b51), (r4, A4, b52), (r4, A4, b53), (r4, A4, b54), (r4, A4, b55), (r4, A4, b56), (r4, A4, b57), (r4, A4, b58), (r4, A4, b59), (r4, A4, b60), (r4, A4, b61), (r4, A4, b62), (r4, A4, b63), (r4, A4, b64), (r4, A4, b65), (r4, A4, b66), (r4, A4, b67), (r4, A4, b68), (r4, A4, b69), (r4, A4, b70), (r4, A4, b71), (r4, A4, b72), (r4, A4, b73), (r4, A4, b74), (r4, A4, b75), (r4, A4, b76), (r4, A4, b77), (r4, A4, b78), (r4, A4, b79), (r4, A4, b80), (r4, A4, b81), (r4, A4, b82), (r4, A4, b83), (r4, A4, b84), (r4, A4, b85), (r4, A4, b86), (r4, A4, b87), (r4, A4, b88), (r4, A4, b89), (r4, A4, b90), (r4, A4, b91), (r4, A4, b92), (r4, A4, b93), (r4, A4, b94), (r4, A4, b95), (r4, A4, b96), (r4, A4, b97), (r4, A4, b98), (r4, A4, b99), (r4, A4, b100), (r4, A4, b101), (r4, A4, b102), (r4, A4, b103), (r4, A4, b104), (r4, A4, b105), (r4, A4, b106), (r4, A4, b107), (r4, A4, b108), (r4, A4, b109), (r4, A4, b110), (r4, A4, b111), (r4, A4, b112), (r4, A4, b113), (r4, A4, b114), (r4, A4, b115), (r4, A4, b116), (r4, A4, b117), (r4, A4, b118), (r4, A4, b119), (r4, A4, b120), (r4, A4, b121), (r4, A4, b122), (r4, A4, b123), (r4, A4, b124), (r4, A4, b125), (r4, A4, b126), (r4, A4, b127), (r4, A4, b128), (r4, A4, b129), (r4, A4, b130), (r4, A4, b131), (r4, A4, b132), (r4, A4, b133), (r4, A4, b134),

[0275] (r5, A1, b1), (r5, A1, b2), (r5, A1, b3), (r5, A1, b4), (r5, A1, b5), (r5, A1, b6), (r5, A1, b7), (r5, A1, b8), (r5, A1, b9), (r5, A1, b10), (r5, A1, b11), (r5, A1, b12), (r5, A1, b13), (r5, A1, b14), (r5, A1, b15), (r5, A1, b16), (r5, A1, b17), (r5, A1, b18), (r5, A1, b19), (r5, A1, b20), (r5, A1, b21), (r5, A1, b22), (r5, A1, b23), (r5, A1, b24), (r5, A1, b25), (r5, A1, b26), (r5, A1, b27), (r5, A1, b28), (r5, A1, b29), (r5, A1, b30), (r5, A1, b31), (r5, A1, b32), (r5, A1, b33), (r5, A1, b34), (r5, A1, b35), (r5, A1, b36), (r5, A1, b37), (r5, A1, b38), (r5, A1, b39), (r5, A1, b40), (r5, A1, b41), (r5, A1, b42), (r5, A1, b43), (r5, A1, b44), (r5, A1, b45), (r5, A1, b46), (r5, A1, b47), (r5, A1, b48), (r5, A1, b49), (r5, A1, b50), (r5, A1, b51), (r5, A1, b52), (r5, A1, b53), (r5, A1, b54), (r5, A1, b55), (r5, A1, b56), (r5, A1, b57), (r5, A1, b58), (r5, A1, b59), (r5, A1, b60), (r5, A1, b61), (r5, A1, b62), (r5, A1, b63), (r5, A1, b64), (r5, A1, b65), (r5, A1, b66), (r5, A1, b67), (r5, A1, b68), (r5, A1, b69), (r5, A1, b70), (r5, A1, b71), (r5, A1, b72), (r5, A1, b73), (r5, A1, b74), (r5, A1, b75), (r5, A1, b76), (r5, A1, b77), (r5, A1, b78), (r5, A1, b79), (r5, A1, b80), (r5, A1, b81), (r5, A1, b82), (r5, A1, b83), (r5, A1, b84), (r5, A1, b85), (r5, A1, b86), (r5, A1, b87), (r5, A1, b88), (r5, A1, b89), (r5, A1, b90), (r5, A1, b91), (r5, A1, b92), (r5, A1, b93), (r5, A1, b94), (r5, A1, b95), (r5, A1, b96), (r5, A1, b97), (r5, A1, b98), (r5, A1, b99), (r5, A1, b100), (r5, A1, b101), (r5, A1, b102), (r5, A1, b103), (r5, A1, b104), (r5, A1, b105), (r5, A1, b106), (r5, A1, b107), (r5, A1, b108), (r5, A1, b109), (r5, A1, b110), (r5, A1, b111), (r5, A1, b112), (r5, A1, b113), (r5, A1, b114), (r5, A1, b115), (r5, A1, b116), (r5, A1, b117), (r5, A1, b118), (r5, A1, b119), (r5, A1, b120), (r5, A1, b121), (r5, A1, b122), (r5, A1, b123), (r5, A1, b124), (r5, A1, b125), (r5, A1, b126), (r5, A1, b127), (r5, A1, b128), (r5, A1, b129), (r5, A1, b130), (r5, A1, b131), (r5, A1, b132), (r5, A1, b133), (r5, A1, b134),

0), (r5, A1, b71), (r5, A1, b72), (r5, A1, b73), (r5, A1, b74), (r5, A1, b75), (r5, A1, b76), (r5, A1, b77), (r5, A1, b78), (r5, A1, b79), (r5, A1, b80), (r5, A1, b81), (r5, A1, b82), (r5, A1, b83), (r5, A1, b84), (r5, A1, b85), (r5, A1, b86), (r5, A1, b87), (r5, A1, b88), (r5, A1, b89), (r5, A1, b90), (r5, A1, b91), (r5, A1, b92), (r5, A1, b93), (r5, A1, b94), (r5, A1, b95), (r5, A1, b96), (r5, A1, b97), (r5, A1, b98), (r5, A1, b99), (r5, A1, b100), (r5, A1, b101), (r5, A1, b102), (r5, A1, b103), (r5, A1, b104), (r5, A1, b105), (r5, A1, b106), (r5, A1, b107), (r5, A1, b108), (r5, A1, b109), (r5, A1, b110), (r5, A1, b111), (r5, A1, b112), (r5, A1, b113), (r5, A1, b114), (r5, A1, b115), (r5, A1, b116), (r5, A1, b117), (r5, A1, b118), (r5, A1, b119), (r5, A1, b120), (r5, A1, b121), (r5, A1, b122), (r5, A1, b123), (r5, A1, b124), (r5, A1, b125), (r5, A1, b126), (r5, A1, b127), (r5, A1, b128), (r5, A1, b129), (r5, A1, b130), (r5, A1, b131), (r5, A1, b132), (r5, A1, b133), (r5, A1, b134), (r5, A2, b1), (r5, A2, b2), (r5, A2, b3), (r5, A2, b4), (r5, A2, b5), (r5, A2, b6), (r5, A2, b7), (r5, A2, b8), (r5, A2, b9), (r5, A2, b10), (r5, A2, b11), (r5, A2, b12), (r5, A2, b13), (r5, A2, b14), (r5, A2, b15), (r5, A2, b16), (r5, A2, b17), (r5, A2, b18), (r5, A2, b19), (r5, A2, b20), (r5, A2, b21), (r5, A2, b22), (r5, A2, b23), (r5, A2, b24), (r5, A2, b25), (r5, A2, b26), (r5, A2, b27), (r5, A2, b28), (r5, A2, b29), (r5, A2, b30), (r5, A2, b31), (r5, A2, b32), (r5, A2, b33), (r5, A2, b34), (r5, A2, b35), (r5, A2, b36), (r5, A2, b37), (r5, A2, b38), (r5, A2, b39), (r5, A2, b40), (r5, A2, b41), (r5, A2, b42), (r5, A2, b43), (r5, A2, b44), (r5, A2, b45), (r5, A2, b46), (r5, A2, b47), (r5, A2, b48), (r5, A2, b49), (r5, A2, b50), (r5, A2, b51), (r5, A2, b52), (r5, A2, b53), (r5, A2, b54), (r5, A2, b55), (r5, A2, b56), (r5, A2, b57), (r5, A2, b58), (r5, A2, b59), (r5, A2, b60), (r5, A2, b61), (r5, A2, b62), (r5, A2, b63), (r5, A2, b64), (r5, A2, b65), (r5, A2, b66), (r5, A2, b67), (r5, A2, b68), (r5, A2, b69), (r5, A2, b70), (r5, A2, b71), (r5, A2, b72), (r5, A2, b73), (r5, A2, b74), (r5, A2, b75), (r5, A2, b76), (r5, A2, b77), (r5, A2, b78), (r5, A2, b79), (r5, A2, b80), (r5, A2, b81), (r5, A2, b82), (r5, A2, b83), (r5, A2, b84), (r5, A2, b85), (r5, A2, b86), (r5, A2, b87), (r5, A2, b88), (r5, A2, b89), (r5, A2, b90), (r5, A2, b91), (r5, A2, b92), (r5, A2, b93), (r5, A2, b94), (r5, A2,

b95), (r5, A2, b96), (r5, A2, b97), (r5, A2, b98), (r5, A2, b99), (r5, A2, b100), (r5, A2, b101), (r5, A2, b102), (r5, A2, b103), (r5, A2, b104), (r5, A2, b105), (r5, A2, b106), (r5, A2, b107), (r5, A2, b108), (r5, A2, b109), (r5, A2, b110), (r5, A2, b111), (r5, A2, b112), (r5, A2, b113), (r5, A2, b114), (r5, A2, b115), (r5, A2, b116), (r5, A2, b117), (r5, A2, b118), (r5, A2, b119), (r5, A2, b120), (r5, A2, b121), (r5, A2, b122), (r5, A2, b123), (r5, A2, b124), (r5, A2, b125), (r5, A2, b126), (r5, A2, b127), (r5, A2, b128), (r5, A2, b129), (r5, A2, b130), (r5, A2, b131), (r5, A2, b132), (r5, A2, b133), (r5, A2, b134), (r5, A3, b1), (r5, A3, b2), (r5, A3, b3), (r5, A3, b4), (r5, A3, b5), (r5, A3, b6), (r5, A3, b7), (r5, A3, b8), (r5, A3, b9), (r5, A3, b10), (r5, A3, b11), (r5, A3, b12), (r5, A3, b13), (r5, A3, b14), (r5, A3, b15), (r5, A3, b16), (r5, A3, b17), (r5, A3, b18), (r5, A3, b19), (r5, A3, b20), (r5, A3, b21), (r5, A3, b22), (r5, A3, b23), (r5, A3, b24), (r5, A3, b25), (r5, A3, b26), (r5, A3, b27), (r5, A3, b28), (r5, A3, b29), (r5, A3, b30), (r5, A3, b31), (r5, A3, b32), (r5, A3, b33), (r5, A3, b34), (r5, A3, b35), (r5, A3, b36), (r5, A3, b37), (r5, A3, b38), (r5, A3, b39), (r5, A3, b40), (r5, A3, b41), (r5, A3, b42), (r5, A3, b43), (r5, A3, b44), (r5, A3, b45), (r5, A3, b46), (r5, A3, b47), (r5, A3, b48), (r5, A3, b49), (r5, A3, b50), (r5, A3, b51), (r5, A3, b52), (r5, A3, b53), (r5, A3, b54), (r5, A3, b55), (r5, A3, b56), (r5, A3, b57), (r5, A3, b58), (r5, A3, b59), (r5, A3, b60), (r5, A3, b61), (r5, A3, b62), (r5, A3, b63), (r5, A3, b64), (r5, A3, b65), (r5, A3, b66), (r5, A3, b67), (r5, A3, b68), (r5, A3, b69), (r5, A3, b70), (r5, A3, b71), (r5, A3, b72), (r5, A3, b73), (r5, A3, b74), (r5, A3, b75), (r5, A3, b76), (r5, A3, b77), (r5, A3, b78), (r5, A3, b79), (r5, A3, b80), (r5, A3, b81), (r5, A3, b82), (r5, A3, b83), (r5, A3, b84), (r5, A3, b85), (r5, A3, b86), (r5, A3, b87), (r5, A3, b88), (r5, A3, b89), (r5, A3, b90), (r5, A3, b91), (r5, A3, b92), (r5, A3, b93), (r5, A3, b94), (r5, A3, b95), (r5, A3, b96), (r5, A3, b97), (r5, A3, b98), (r5, A3, b99), (r5, A3, b100), (r5, A3, b101), (r5, A3, b102), (r5, A3, b103), (r5, A3, b104), (r5, A3, b105), (r5, A3, b106), (r5, A3, b107), (r5, A3, b108), (r5, A3, b109), (r5, A3, b110), (r5, A3, b111), (r5, A3, b112), (r5, A3, b113), (r5, A3, b114), (r5, A3, b115), (r5, A3, b116), (r5, A3, b117), (r5, A3, b118

, (r5, A3, b119), (r5, A3, b120), (r5, A3, b121), (r5, A3, b122), (r5, A3, b123), (r5, A3, b124), (r5, A3, b125), (r5, A3, b126), (r5, A3, b127), (r5, A3, b128), (r5, A3, b129), (r5, A3, b130), (r5, A3, b131), (r5, A3, b132), (r5, A3, b133), (r5, A3, b134), (r5, A4, b1), (r5, A4, b2), (r5, A4, b3), (r5, A4, b4), (r5, A4, b5), (r5, A4, b6), (r5, A4, b7), (r5, A4, b8), (r5, A4, b9), (r5, A4, b10), (r5, A4, b11), (r5, A4, b12), (r5, A4, b13), (r5, A4, b14), (r5, A4, b15), (r5, A4, b16), (r5, A4, b17), (r5, A4, b18), (r5, A4, b19), (r5, A4, b20), (r5, A4, b21), (r5, A4, b22), (r5, A4, b23), (r5, A4, b24), (r5, A4, b25), (r5, A4, b26), (r5, A4, b27), (r5, A4, b28), (r5, A4, b29), (r5, A4, b30), (r5, A4, b31), (r5, A4, b32), (r5, A4, b33), (r5, A4, b34), (r5, A4, b35), (r5, A4, b36), (r5, A4, b37), (r5, A4, b38), (r5, A4, b39), (r5, A4, b40), (r5, A4, b41), (r5, A4, b42), (r5, A4, b43), (r5, A4, b44), (r5, A4, b45), (r5, A4, b46), (r5, A4, b47), (r5, A4, b48), (r5, A4, b49), (r5, A4, b50), (r5, A4, b51), (r5, A4, b52), (r5, A4, b53), (r5, A4, b54), (r5, A4, b55), (r5, A4, b56), (r5, A4, b57), (r5, A4, b58), (r5, A4, b59), (r5, A4, b60), (r5, A4, b61), (r5, A4, b62), (r5, A4, b63), (r5, A4, b64), (r5, A4, b65), (r5, A4, b66), (r5, A4, b67), (r5, A4, b68), (r5, A4, b69), (r5, A4, b70), (r5, A4, b71), (r5, A4, b72), (r5, A4, b73), (r5, A4, b74), (r5, A4, b75), (r5, A4, b76), (r5, A4, b77), (r5, A4, b78), (r5, A4, b79), (r5, A4, b80), (r5, A4, b81), (r5, A4, b82), (r5, A4, b83), (r5, A4, b84), (r5, A4, b85), (r5, A4, b86), (r5, A4, b87), (r5, A4, b88), (r5, A4, b89), (r5, A4, b90), (r5, A4, b91), (r5, A4, b92), (r5, A4, b93), (r5, A4, b94), (r5, A4, b95), (r5, A4, b96), (r5, A4, b97), (r5, A4, b98), (r5, A4, b99), (r5, A4, b100), (r5, A4, b101), (r5, A4, b102), (r5, A4, b103), (r5, A4, b104), (r5, A4, b105), (r5, A4, b106), (r5, A4, b107), (r5, A4, b108), (r5, A4, b109), (r5, A4, b110), (r5, A4, b111), (r5, A4, b112), (r5, A4, b113), (r5, A4, b114), (r5, A4, b115), (r5, A4, b116), (r5, A4, b117), (r5, A4, b118), (r5, A4, b119), (r5, A4, b120), (r5, A4, b121), (r5, A4, b122), (r5, A4, b123), (r5, A4, b124), (r5, A4, b125), (r5, A4, b126), (r5, A4, b127), (r5, A4, b128), (r5, A4, b129), (r5, A4, b130), (r5, A4, b131), (r5, A4, b132), (r5, A4, b133), (r5, A4, b134),

[0276] (r6, A1, b1), (r6, A1, b2), (r6, A1, b3), (r6, A1, b4), (r6, A1, b5), (r6, A1, b6), (r6

, A1, b7), (r6, A1, b8), (r6, A1, b9), (r6, A1, b10), (r6, A1, b11), (r6, A1, b12), (r6, A1, b13), (r6, A1, b14), (r6, A1, b15), (r6, A1, b16), (r6, A1, b17), (r6, A1, b18), (r6, A1, b19), (r6, A1, b20), (r6, A1, b21), (r6, A1, b22), (r6, A1, b23), (r6, A1, b24), (r6, A1, b25), (r6, A1, b26), (r6, A1, b27), (r6, A1, b28), (r6, A1, b29), (r6, A1, b30), (r6, A1, b31), (r6, A1, b32), (r6, A1, b33), (r6, A1, b34), (r6, A1, b35), (r6, A1, b36), (r6, A1, b37), (r6, A1, b38), (r6, A1, b39), (r6, A1, b40), (r6, A1, b41), (r6, A1, b42), (r6, A1, b43), (r6, A1, b44), (r6, A1, b45), (r6, A1, b46), (r6, A1, b47), (r6, A1, b48), (r6, A1, b49), (r6, A1, b50), (r6, A1, b51), (r6, A1, b52), (r6, A1, b53), (r6, A1, b54), (r6, A1, b55), (r6, A1, b56), (r6, A1, b57), (r6, A1, b58), (r6, A1, b59), (r6, A1, b60), (r6, A1, b61), (r6, A1, b62), (r6, A1, b63), (r6, A1, b64), (r6, A1, b65), (r6, A1, b66), (r6, A1, b67), (r6, A1, b68), (r6, A1, b69), (r6, A1, b70), (r6, A1, b71), (r6, A1, b72), (r6, A1, b73), (r6, A1, b74), (r6, A1, b75), (r6, A1, b76), (r6, A1, b77), (r6, A1, b78), (r6, A1, b79), (r6, A1, b80), (r6, A1, b81), (r6, A1, b82), (r6, A1, b83), (r6, A1, b84), (r6, A1, b85), (r6, A1, b86), (r6, A1, b87), (r6, A1, b88), (r6, A1, b89), (r6, A1, b90), (r6, A1, b91), (r6, A1, b92), (r6, A1, b93), (r6, A1, b94), (r6, A1, b95), (r6, A1, b96), (r6, A1, b97), (r6, A1, b98), (r6, A1, b99), (r6, A1, b100), (r6, A1, b101), (r6, A1, b102), (r6, A1, b103), (r6, A1, b104), (r6, A1, b105), (r6, A1, b106), (r6, A1, b107), (r6, A1, b108), (r6, A1, b109), (r6, A1, b110), (r6, A1, b111), (r6, A1, b112), (r6, A1, b113), (r6, A1, b114), (r6, A1, b115), (r6, A1, b116), (r6, A1, b117), (r6, A1, b118), (r6, A1, b119), (r6, A1, b120), (r6, A1, b121), (r6, A1, b122), (r6, A1, b123), (r6, A1, b124), (r6, A1, b125), (r6, A1, b126), (r6, A1, b127), (r6, A1, b128), (r6, A1, b129), (r6, A1, b130), (r6, A1, b131), (r6, A1, b132), (r6, A1, b133), (r6, A1, b134), (r6, A2, b1), (r6, A2, b2), (r6, A2, b3), (r6, A2, b4), (r6, A2, b5), (r6, A2, b6), (r6, A2, b7), (r6, A2, b8), (r6, A2, b9), (r6, A2, b10), (r6, A2, b11), (r6, A2, b12), (r6, A2, b13), (r6, A2, b14), (r6, A2, b15), (r6, A2, b16), (r6, A2, b17), (r6, A2, b18), (r6, A2, b19), (r6, A2, b20), (r6, A2, b21), (r6, A2, b22), (r6, A2, b23), (r6, A2, b24), (r6, A2, b25), (r6, A2, b26), (r6, A2, b27), (r6, A2, b28), (r6, A2, b29), (r6, A2, b30), (r6, A2, b31), (r6,

A2, b32), (r6, A2, b33), (r6, A2, b34), (r6, A2, b35), (r6, A2, b36), (r6, A2, b37), (r6, A2, b38), (r6, A2, b39), (r6, A2, b40), (r6, A2, b41), (r6, A2, b42), (r6, A2, b43), (r6, A2, b44), (r6, A2, b45), (r6, A2, b46), (r6, A2, b47), (r6, A2, b48), (r6, A2, b49), (r6, A2, b50), (r6, A2, b51), (r6, A2, b52), (r6, A2, b53), (r6, A2, b54), (r6, A2, b55), (r6, A2, b56), (r6, A2, b57), (r6, A2, b58), (r6, A2, b59), (r6, A2, b60), (r6, A2, b61), (r6, A2, b62), (r6, A2, b63), (r6, A2, b64), (r6, A2, b65), (r6, A2, b66), (r6, A2, b67), (r6, A2, b68), (r6, A2, b69), (r6, A2, b70), (r6, A2, b71), (r6, A2, b72), (r6, A2, b73), (r6, A2, b74), (r6, A2, b75), (r6, A2, b76), (r6, A2, b77), (r6, A2, b78), (r6, A2, b79), (r6, A2, b80), (r6, A2, b81), (r6, A2, b82), (r6, A2, b83), (r6, A2, b84), (r6, A2, b85), (r6, A2, b86), (r6, A2, b87), (r6, A2, b88), (r6, A2, b89), (r6, A2, b90), (r6, A2, b91), (r6, A2, b92), (r6, A2, b93), (r6, A2, b94), (r6, A2, b95), (r6, A2, b96), (r6, A2, b97), (r6, A2, b98), (r6, A2, b99), (r6, A2, b100), (r6, A2, b101), (r6, A2, b102), (r6, A2, b103), (r6, A2, b104), (r6, A2, b105), (r6, A2, b106), (r6, A2, b107), (r6, A2, b108), (r6, A2, b109), (r6, A2, b110), (r6, A2, b111), (r6, A2, b112), (r6, A2, b113), (r6, A2, b114), (r6, A2, b115), (r6, A2, b116), (r6, A2, b117), (r6, A2, b118), (r6, A2, b119), (r6, A2, b120), (r6, A2, b121), (r6, A2, b122), (r6, A2, b123), (r6, A2, b124), (r6, A2, b125), (r6, A2, b126), (r6, A2, b127), (r6, A2, b128), (r6, A2, b129), (r6, A2, b130), (r6, A2, b131), (r6, A2, b132), (r6, A2, b133), (r6, A2, b134), (r6, A3, b1), (r6, A3, b2), (r6, A3, b3), (r6, A3, b4), (r6, A3, b5), (r6, A3, b6), (r6, A3, b7), (r6, A3, b8), (r6, A3, b9), (r6, A3, b10), (r6, A3, b11), (r6, A3, b12), (r6, A3, b13), (r6, A3, b14), (r6, A3, b15), (r6, A3, b16), (r6, A3, b17), (r6, A3, b18), (r6, A3, b19), (r6, A3, b20), (r6, A3, b21), (r6, A3, b22), (r6, A3, b23), (r6, A3, b24), (r6, A3, b25), (r6, A3, b26), (r6, A3, b27), (r6, A3, b28), (r6, A3, b29), (r6, A3, b30), (r6, A3, b31), (r6, A3, b32), (r6, A3, b33), (r6, A3, b34), (r6, A3, b35), (r6, A3, b36), (r6, A3, b37), (r6, A3, b38), (r6, A3, b39), (r6, A3, b40), (r6, A3, b41), (r6, A3, b42), (r6, A3, b43), (r6, A3, b44), (r6, A3, b45), (r6, A3, b46), (r6, A3, b47), (r6, A3, b48), (r6, A3, b49), (r6, A3, b50), (r6, A3, b51), (r6, A3, b52), (r6, A3, b53), (r6, A3, b54), (r6, A3, b55), (r6, A3, b56), (r

6, A3, b57), (r6, A3, b58), (r6, A3, b59), (r6, A3, b60), (r6, A3, b61), (r6, A3, b62),
(r6, A3, b63), (r6, A3, b64), (r6, A3, b65), (r6, A3, b66), (r6, A3, b67), (r6, A3, b68),
(r6, A3, b69), (r6, A3, b70), (r6, A3, b71), (r6, A3, b72), (r6, A3, b73), (r6, A3, b74),
(r6, A3, b75), (r6, A3, b76), (r6, A3, b77), (r6, A3, b78), (r6, A3, b79), (r6, A3, b80),
(r6, A3, b81), (r6, A3, b82), (r6, A3, b83), (r6, A3, b84), (r6, A3, b85), (r6, A3, b86),
(r6, A3, b87), (r6, A3, b88), (r6, A3, b89), (r6, A3, b90), (r6, A3, b91), (r6, A3, b92),
(r6, A3, b93), (r6, A3, b94), (r6, A3, b95), (r6, A3, b96), (r6, A3, b97), (r6, A3, b98),
(r6, A3, b99), (r6, A3, b100), (r6, A3, b101), (r6, A3, b102), (r6, A3, b103), (r6, A3, b104),
(r6, A3, b105), (r6, A3, b106), (r6, A3, b107), (r6, A3, b108), (r6, A3, b109), (r6, A3, b110),
(r6, A3, b111), (r6, A3, b112), (r6, A3, b113), (r6, A3, b114), (r6, A3, b115), (r6, A3, b116),
(r6, A3, b117), (r6, A3, b118), (r6, A3, b119), (r6, A3, b120), (r6, A3, b121), (r6, A3, b122),
(r6, A3, b123), (r6, A3, b124), (r6, A3, b125), (r6, A3, b126), (r6, A3, b127), (r6, A3, b128),
(r6, A3, b129), (r6, A3, b130), (r6, A3, b131), (r6, A3, b132), (r6, A3, b133), (r6, A3, b134),
(r6, A4, b1), (r6, A4, b2), (r6, A4, b3), (r6, A4, b4), (r6, A4, b5), (r6, A4, b6), (r6, A4, b7),
(r6, A4, b8), (r6, A4, b9), (r6, A4, b10), (r6, A4, b11), (r6, A4, b12), (r6, A4, b13),
(r6, A4, b14), (r6, A4, b15), (r6, A4, b16), (r6, A4, b17), (r6, A4, b18), (r6, A4, b19),
(r6, A4, b20), (r6, A4, b21), (r6, A4, b22), (r6, A4, b23), (r6, A4, b24), (r6, A4, b25),
(r6, A4, b26), (r6, A4, b27), (r6, A4, b28), (r6, A4, b29), (r6, A4, b30), (r6, A4, b31),
(r6, A4, b32), (r6, A4, b33), (r6, A4, b34), (r6, A4, b35), (r6, A4, b36), (r6, A4, b37),
(r6, A4, b38), (r6, A4, b39), (r6, A4, b40), (r6, A4, b41), (r6, A4, b42), (r6, A4, b43),
(r6, A4, b44), (r6, A4, b45), (r6, A4, b46), (r6, A4, b47), (r6, A4, b48), (r6, A4, b49),
(r6, A4, b50), (r6, A4, b51), (r6, A4, b52), (r6, A4, b53), (r6, A4, b54), (r6, A4, b55),
(r6, A4, b56), (r6, A4, b57), (r6, A4, b58), (r6, A4, b59), (r6, A4, b60), (r6, A4, b61),
(r6, A4, b62), (r6, A4, b63), (r6, A4, b64), (r6, A4, b65), (r6, A4, b66), (r6, A4, b67),
(r6, A4, b68), (r6, A4, b69), (r6, A4, b70), (r6, A4, b71), (r6, A4, b72), (r6, A4, b73),
(r6, A4, b74), (r6, A4, b75), (r6, A4, b76), (r6, A4, b77), (r6, A4, b78), (r6, A4, b79),
(r6, A4, b80), (r6, A4, b81),

(r6, A4, b82), (r6, A4, b83), (r6, A4, b84), (r6, A4, b85), (r6, A4, b86), (r6, A4, b87), (r6, A4, b88), (r6, A4, b89), (r6, A4, b90), (r6, A4, b91), (r6, A4, b92), (r6, A4, b93), (r6, A4, b94), (r6, A4, b95), (r6, A4, b96), (r6, A4, b97), (r6, A4, b98), (r6, A4, b99), (r6, A4, b100), (r6, A4, b101), (r6, A4, b102), (r6, A4, b103), (r6, A4, b104), (r6, A4, b105), (r6, A4, b106), (r6, A4, b107), (r6, A4, b108), (r6, A4, b109), (r6, A4, b110), (r6, A4, b111), (r6, A4, b112), (r6, A4, b113), (r6, A4, b114), (r6, A4, b115), (r6, A4, b116), (r6, A4, b117), (r6, A4, b118), (r6, A4, b119), (r6, A4, b120), (r6, A4, b121), (r6, A4, b122), (r6, A4, b123), (r6, A4, b124), (r6, A4, b125), (r6, A4, b126), (r6, A4, b127), (r6, A4, b128), (r6, A4, b129), (r6, A4, b130), (r6, A4, b131), (r6, A4, b132), (r6, A4, b133), (r6, A4, b134),

[0277] (r7, A1, b1), (r7, A1, b2), (r7, A1, b3), (r7, A1, b4), (r7, A1, b5), (r7, A1, b6), (r7, A1, b7), (r7, A1, b8), (r7, A1, b9), (r7, A1, b10), (r7, A1, b11), (r7, A1, b12), (r7, A1, b13), (r7, A1, b14), (r7, A1, b15), (r7, A1, b16), (r7, A1, b17), (r7, A1, b18), (r7, A1, b19), (r7, A1, b20), (r7, A1, b21), (r7, A1, b22), (r7, A1, b23), (r7, A1, b24), (r7, A1, b25), (r7, A1, b26), (r7, A1, b27), (r7, A1, b28), (r7, A1, b29), (r7, A1, b30), (r7, A1, b31), (r7, A1, b32), (r7, A1, b33), (r7, A1, b34), (r7, A1, b35), (r7, A1, b36), (r7, A1, b37), (r7, A1, b38), (r7, A1, b39), (r7, A1, b40), (r7, A1, b41), (r7, A1, b42), (r7, A1, b43), (r7, A1, b44), (r7, A1, b45), (r7, A1, b46), (r7, A1, b47), (r7, A1, b48), (r7, A1, b49), (r7, A1, b50), (r7, A1, b51), (r7, A1, b52), (r7, A1, b53), (r7, A1, b54), (r7, A1, b55), (r7, A1, b56), (r7, A1, b57), (r7, A1, b58), (r7, A1, b59), (r7, A1, b60), (r7, A1, b61), (r7, A1, b62), (r7, A1, b63), (r7, A1, b64), (r7, A1, b65), (r7, A1, b66), (r7, A1, b67), (r7, A1, b68), (r7, A1, b69), (r7, A1, b70), (r7, A1, b71), (r7, A1, b72), (r7, A1, b73), (r7, A1, b74), (r7, A1, b75), (r7, A1, b76), (r7, A1, b77), (r7, A1, b78), (r7, A1, b79), (r7, A1, b80), (r7, A1, b81), (r7, A1, b82), (r7, A1, b83), (r7, A1, b84), (r7, A1, b85), (r7, A1, b86), (r7, A1, b87), (r7, A1, b88), (r7, A1, b89), (r7, A1, b90), (r7, A1, b91), (r7, A1, b92), (r7, A1, b93), (r7, A1, b94), (r7, A1, b95), (r7, A1, b96), (r7, A1, b97), (r7, A1, b98), (r7, A1, b99), (r7, A1, b100), (r7, A1, b101), (r7, A1, b102), (r7, A1, b103), (r7, A1, b104)

8), (r7, A4, b19), (r7, A4, b20), (r7, A4, b21), (r7, A4, b22), (r7, A4, b23), (r7, A4, b24), (r7, A4, b25), (r7, A4, b26), (r7, A4, b27), (r7, A4, b28), (r7, A4, b29), (r7, A4, b30), (r7, A4, b31), (r7, A4, b32), (r7, A4, b33), (r7, A4, b34), (r7, A4, b35), (r7, A4, b36), (r7, A4, b37), (r7, A4, b38), (r7, A4, b39), (r7, A4, b40), (r7, A4, b41), (r7, A4, b42), (r7, A4, b43), (r7, A4, b44), (r7, A4, b45), (r7, A4, b46), (r7, A4, b47), (r7, A4, b48), (r7, A4, b49), (r7, A4, b50), (r7, A4, b51), (r7, A4, b52), (r7, A4, b53), (r7, A4, b54), (r7, A4, b55), (r7, A4, b56), (r7, A4, b57), (r7, A4, b58), (r7, A4, b59), (r7, A4, b60), (r7, A4, b61), (r7, A4, b62), (r7, A4, b63), (r7, A4, b64), (r7, A4, b65), (r7, A4, b66), (r7, A4, b67), (r7, A4, b68), (r7, A4, b69), (r7, A4, b70), (r7, A4, b71), (r7, A4, b72), (r7, A4, b73), (r7, A4, b74), (r7, A4, b75), (r7, A4, b76), (r7, A4, b77), (r7, A4, b78), (r7, A4, b79), (r7, A4, b80), (r7, A4, b81), (r7, A4, b82), (r7, A4, b83), (r7, A4, b84), (r7, A4, b85), (r7, A4, b86), (r7, A4, b87), (r7, A4, b88), (r7, A4, b89), (r7, A4, b90), (r7, A4, b91), (r7, A4, b92), (r7, A4, b93), (r7, A4, b94), (r7, A4, b95), (r7, A4, b96), (r7, A4, b97), (r7, A4, b98), (r7, A4, b99), (r7, A4, b100), (r7, A4, b101), (r7, A4, b102), (r7, A4, b103), (r7, A4, b104), (r7, A4, b105), (r7, A4, b106), (r7, A4, b107), (r7, A4, b108), (r7, A4, b109), (r7, A4, b110), (r7, A4, b111), (r7, A4, b112), (r7, A4, b113), (r7, A4, b114), (r7, A4, b115), (r7, A4, b116), (r7, A4, b117), (r7, A4, b118), (r7, A4, b119), (r7, A4, b120), (r7, A4, b121), (r7, A4, b122), (r7, A4, b123), (r7, A4, b124), (r7, A4, b125), (r7, A4, b126), (r7, A4, b127), (r7, A4, b128), (r7, A4, b129), (r7, A4, b130), (r7, A4, b131), (r7, A4, b132), (r7, A4, b133), (r7, A4, b134),

[0278] (r8, A1, b1), (r8, A1, b2), (r8, A1, b3), (r8, A1, b4), (r8, A1, b5), (r8, A1, b6), (r8, A1, b7), (r8, A1, b8), (r8, A1, b9), (r8, A1, b10), (r8, A1, b11), (r8, A1, b12), (r8, A1, b13), (r8, A1, b14), (r8, A1, b15), (r8, A1, b16), (r8, A1, b17), (r8, A1, b18), (r8, A1, b19), (r8, A1, b20), (r8, A1, b21), (r8, A1, b22), (r8, A1, b23), (r8, A1, b24), (r8, A1, b25), (r8, A1, b26), (r8, A1, b27), (r8, A1, b28), (r8, A1, b29), (r8, A1, b30), (r8, A1, b31), (r8, A1, b32), (r8, A1, b33), (r8, A1, b34), (r8, A1, b35), (r8, A1, b36), (r8, A1, b37), (r8, A1, b38), (r8, A1, b39), (r8, A1, b40), (r8, A1, b41),

(r8, A1, b42), (r8, A1, b43), (r8, A1, b44), (r8, A1, b45), (r8, A1, b46), (r8, A1, b47), (r8, A1, b48), (r8, A1, b49), (r8, A1, b50), (r8, A1, b51), (r8, A1, b52), (r8, A1, b53), (r8, A1, b54), (r8, A1, b55), (r8, A1, b56), (r8, A1, b57), (r8, A1, b58), (r8, A1, b59), (r8, A1, b60), (r8, A1, b61), (r8, A1, b62), (r8, A1, b63), (r8, A1, b64), (r8, A1, b65), (r8, A1, b66), (r8, A1, b67), (r8, A1, b68), (r8, A1, b69), (r8, A1, b70), (r8, A1, b71), (r8, A1, b72), (r8, A1, b73), (r8, A1, b74), (r8, A1, b75), (r8, A1, b76), (r8, A1, b77), (r8, A1, b78), (r8, A1, b79), (r8, A1, b80), (r8, A1, b81), (r8, A1, b82), (r8, A1, b83), (r8, A1, b84), (r8, A1, b85), (r8, A1, b86), (r8, A1, b87), (r8, A1, b88), (r8, A1, b89), (r8, A1, b90), (r8, A1, b91), (r8, A1, b92), (r8, A1, b93), (r8, A1, b94), (r8, A1, b95), (r8, A1, b96), (r8, A1, b97), (r8, A1, b98), (r8, A1, b99), (r8, A1, b100), (r8, A1, b101), (r8, A1, b102), (r8, A1, b103), (r8, A1, b104), (r8, A1, b105), (r8, A1, b106), (r8, A1, b107), (r8, A1, b108), (r8, A1, b109), (r8, A1, b110), (r8, A1, b111), (r8, A1, b112), (r8, A1, b113), (r8, A1, b114), (r8, A1, b115), (r8, A1, b116), (r8, A1, b117), (r8, A1, b118), (r8, A1, b119), (r8, A1, b120), (r8, A1, b121), (r8, A1, b122), (r8, A1, b123), (r8, A1, b124), (r8, A1, b125), (r8, A1, b126), (r8, A1, b127), (r8, A1, b128), (r8, A1, b129), (r8, A1, b130), (r8, A1, b131), (r8, A1, b132), (r8, A1, b133), (r8, A1, b134), (r8, A2, b1), (r8, A2, b2), (r8, A2, b3), (r8, A2, b4), (r8, A2, b5), (r8, A2, b6), (r8, A2, b7), (r8, A2, b8), (r8, A2, b9), (r8, A2, b10), (r8, A2, b11), (r8, A2, b12), (r8, A2, b13), (r8, A2, b14), (r8, A2, b15), (r8, A2, b16), (r8, A2, b17), (r8, A2, b18), (r8, A2, b19), (r8, A2, b20), (r8, A2, b21), (r8, A2, b22), (r8, A2, b23), (r8, A2, b24), (r8, A2, b25), (r8, A2, b26), (r8, A2, b27), (r8, A2, b28), (r8, A2, b29), (r8, A2, b30), (r8, A2, b31), (r8, A2, b32), (r8, A2, b33), (r8, A2, b34), (r8, A2, b35), (r8, A2, b36), (r8, A2, b37), (r8, A2, b38), (r8, A2, b39), (r8, A2, b40), (r8, A2, b41), (r8, A2, b42), (r8, A2, b43), (r8, A2, b44), (r8, A2, b45), (r8, A2, b46), (r8, A2, b47), (r8, A2, b48), (r8, A2, b49), (r8, A2, b50), (r8, A2, b51), (r8, A2, b52), (r8, A2, b53), (r8, A2, b54), (r8, A2, b55), (r8, A2, b56), (r8, A2, b57), (r8, A2, b58), (r8, A2, b59), (r8, A2, b60), (r8, A2, b61), (r8, A2, b62), (r8, A2, b63), (r8, A2, b64), (r8, A2, b65), (r8, A2, b66)

, (r8, A2, b67), (r8, A2, b68), (r8, A2, b69), (r8, A2, b70), (r8, A2, b71), (r8, A2, b72), (r8, A2, b73), (r8, A2, b74), (r8, A2, b75), (r8, A2, b76), (r8, A2, b77), (r8, A2, b78), (r8, A2, b79), (r8, A2, b80), (r8, A2, b81), (r8, A2, b82), (r8, A2, b83), (r8, A2, b84), (r8, A2, b85), (r8, A2, b86), (r8, A2, b87), (r8, A2, b88), (r8, A2, b89), (r8, A2, b90), (r8, A2, b91), (r8, A2, b92), (r8, A2, b93), (r8, A2, b94), (r8, A2, b95), (r8, A2, b96), (r8, A2, b97), (r8, A2, b98), (r8, A2, b99), (r8, A2, b100), (r8, A2, b101), (r8, A2, b102), (r8, A2, b103), (r8, A2, b104), (r8, A2, b105), (r8, A2, b106), (r8, A2, b107), (r8, A2, b108), (r8, A2, b109), (r8, A2, b110), (r8, A2, b111), (r8, A2, b112), (r8, A2, b113), (r8, A2, b114), (r8, A2, b115), (r8, A2, b116), (r8, A2, b117), (r8, A2, b118), (r8, A2, b119), (r8, A2, b120), (r8, A2, b121), (r8, A2, b122), (r8, A2, b123), (r8, A2, b124), (r8, A2, b125), (r8, A2, b126), (r8, A2, b127), (r8, A2, b128), (r8, A2, b129), (r8, A2, b130), (r8, A2, b131), (r8, A2, b132), (r8, A2, b133), (r8, A2, b134), (r8, A3, b1), (r8, A3, b2), (r8, A3, b3), (r8, A3, b4), (r8, A3, b5), (r8, A3, b6), (r8, A3, b7), (r8, A3, b8), (r8, A3, b9), (r8, A3, b10), (r8, A3, b11), (r8, A3, b12), (r8, A3, b13), (r8, A3, b14), (r8, A3, b15), (r8, A3, b16), (r8, A3, b17), (r8, A3, b18), (r8, A3, b19), (r8, A3, b20), (r8, A3, b21), (r8, A3, b22), (r8, A3, b23), (r8, A3, b24), (r8, A3, b25), (r8, A3, b26), (r8, A3, b27), (r8, A3, b28), (r8, A3, b29), (r8, A3, b30), (r8, A3, b31), (r8, A3, b32), (r8, A3, b33), (r8, A3, b34), (r8, A3, b35), (r8, A3, b36), (r8, A3, b37), (r8, A3, b38), (r8, A3, b39), (r8, A3, b40), (r8, A3, b41), (r8, A3, b42), (r8, A3, b43), (r8, A3, b44), (r8, A3, b45), (r8, A3, b46), (r8, A3, b47), (r8, A3, b48), (r8, A3, b49), (r8, A3, b50), (r8, A3, b51), (r8, A3, b52), (r8, A3, b53), (r8, A3, b54), (r8, A3, b55), (r8, A3, b56), (r8, A3, b57), (r8, A3, b58), (r8, A3, b59), (r8, A3, b60), (r8, A3, b61), (r8, A3, b62), (r8, A3, b63), (r8, A3, b64), (r8, A3, b65), (r8, A3, b66), (r8, A3, b67), (r8, A3, b68), (r8, A3, b69), (r8, A3, b70), (r8, A3, b71), (r8, A3, b72), (r8, A3, b73), (r8, A3, b74), (r8, A3, b75), (r8, A3, b76), (r8, A3, b77), (r8, A3, b78), (r8, A3, b79), (r8, A3, b80), (r8, A3, b81), (r8, A3, b82), (r8, A3, b83), (r8, A3, b84), (r8, A3, b85), (r8, A3, b86), (r8, A3, b87), (r8, A3, b88), (r8, A3, b89), (r8, A3, b90), (r8, A3, b

91), (r8, A3, b92), (r8, A3, b93), (r8, A3, b94), (r8, A3, b95), (r8, A3, b96), (r8, A3, b97), (r8, A3, b98), (r8, A3, b99), (r8, A3, b100), (r8, A3, b101), (r8, A3, b102), (r8, A3, b103), (r8, A3, b104), (r8, A3, b105), (r8, A3, b106), (r8, A3, b107), (r8, A3, b108), (r8, A3, b109), (r8, A3, b110), (r8, A3, b111), (r8, A3, b112), (r8, A3, b113), (r8, A3, b114), (r8, A3, b115), (r8, A3, b116), (r8, A3, b117), (r8, A3, b118), (r8, A3, b119), (r8, A3, b120), (r8, A3, b121), (r8, A3, b122), (r8, A3, b123), (r8, A3, b124), (r8, A3, b125), (r8, A3, b126), (r8, A3, b127), (r8, A3, b128), (r8, A3, b129), (r8, A3, b130), (r8, A3, b131), (r8, A3, b132), (r8, A3, b133), (r8, A3, b134), (r8, A4, b1), (r8, A4, b2), (r8, A4, b3), (r8, A4, b4), (r8, A4, b5), (r8, A4, b6), (r8, A4, b7), (r8, A4, b8), (r8, A4, b9), (r8, A4, b10), (r8, A4, b11), (r8, A4, b12), (r8, A4, b13), (r8, A4, b14), (r8, A4, b15), (r8, A4, b16), (r8, A4, b17), (r8, A4, b18), (r8, A4, b19), (r8, A4, b20), (r8, A4, b21), (r8, A4, b22), (r8, A4, b23), (r8, A4, b24), (r8, A4, b25), (r8, A4, b26), (r8, A4, b27), (r8, A4, b28), (r8, A4, b29), (r8, A4, b30), (r8, A4, b31), (r8, A4, b32), (r8, A4, b33), (r8, A4, b34), (r8, A4, b35), (r8, A4, b36), (r8, A4, b37), (r8, A4, b38), (r8, A4, b39), (r8, A4, b40), (r8, A4, b41), (r8, A4, b42), (r8, A4, b43), (r8, A4, b44), (r8, A4, b45), (r8, A4, b46), (r8, A4, b47), (r8, A4, b48), (r8, A4, b49), (r8, A4, b50), (r8, A4, b51), (r8, A4, b52), (r8, A4, b53), (r8, A4, b54), (r8, A4, b55), (r8, A4, b56), (r8, A4, b57), (r8, A4, b58), (r8, A4, b59), (r8, A4, b60), (r8, A4, b61), (r8, A4, b62), (r8, A4, b63), (r8, A4, b64), (r8, A4, b65), (r8, A4, b66), (r8, A4, b67), (r8, A4, b68), (r8, A4, b69), (r8, A4, b70), (r8, A4, b71), (r8, A4, b72), (r8, A4, b73), (r8, A4, b74), (r8, A4, b75), (r8, A4, b76), (r8, A4, b77), (r8, A4, b78), (r8, A4, b79), (r8, A4, b80), (r8, A4, b81), (r8, A4, b82), (r8, A4, b83), (r8, A4, b84), (r8, A4, b85), (r8, A4, b86), (r8, A4, b87), (r8, A4, b88), (r8, A4, b89), (r8, A4, b90), (r8, A4, b91), (r8, A4, b92), (r8, A4, b93), (r8, A4, b94), (r8, A4, b95), (r8, A4, b96), (r8, A4, b97), (r8, A4, b98), (r8, A4, b99), (r8, A4, b100), (r8, A4, b101), (r8, A4, b102), (r8, A4, b103), (r8, A4, b104), (r8, A4, b105), (r8, A4, b106), (r8, A4, b107), (r8, A4, b108), (r8, A4, b109), (r8, A4, b110), (r8, A4, b111), (r8, A4, b112), (r8, A4, b113), (r8, A4, b114), (r8

, A4, b115), (r8, A4, b116), (r8, A4, b117), (r8, A4, b118), (r8, A4, b119), (r8, A4, b120), (r8, A4, b121), (r8, A4, b122), (r8, A4, b123), (r8, A4, b124), (r8, A4, b125), (r8, A4, b126), (r8, A4, b127), (r8, A4, b128), (r8, A4, b129), (r8, A4, b130), (r8, A4, b131), (r8, A4, b132), (r8, A4, b133), (r8, A4, b134),

[0279] (r9, A1, b1), (r9, A1, b2), (r9, A1, b3), (r9, A1, b4), (r9, A1, b5), (r9, A1, b6), (r9, A1, b7), (r9, A1, b8), (r9, A1, b9), (r9, A1, b10), (r9, A1, b11), (r9, A1, b12), (r9, A1, b13), (r9, A1, b14), (r9, A1, b15), (r9, A1, b16), (r9, A1, b17), (r9, A1, b18), (r9, A1, b19), (r9, A1, b20), (r9, A1, b21), (r9, A1, b22), (r9, A1, b23), (r9, A1, b24), (r9, A1, b25), (r9, A1, b26), (r9, A1, b27), (r9, A1, b28), (r9, A1, b29), (r9, A1, b30), (r9, A1, b31), (r9, A1, b32), (r9, A1, b33), (r9, A1, b34), (r9, A1, b35), (r9, A1, b36), (r9, A1, b37), (r9, A1, b38), (r9, A1, b39), (r9, A1, b40), (r9, A1, b41), (r9, A1, b42), (r9, A1, b43), (r9, A1, b44), (r9, A1, b45), (r9, A1, b46), (r9, A1, b47), (r9, A1, b48), (r9, A1, b49), (r9, A1, b50), (r9, A1, b51), (r9, A1, b52), (r9, A1, b53), (r9, A1, b54), (r9, A1, b55), (r9, A1, b56), (r9, A1, b57), (r9, A1, b58), (r9, A1, b59), (r9, A1, b60), (r9, A1, b61), (r9, A1, b62), (r9, A1, b63), (r9, A1, b64), (r9, A1, b65), (r9, A1, b66), (r9, A1, b67), (r9, A1, b68), (r9, A1, b69), (r9, A1, b70), (r9, A1, b71), (r9, A1, b72), (r9, A1, b73), (r9, A1, b74), (r9, A1, b75), (r9, A1, b76), (r9, A1, b77), (r9, A1, b78), (r9, A1, b79), (r9, A1, b80), (r9, A1, b81), (r9, A1, b82), (r9, A1, b83), (r9, A1, b84), (r9, A1, b85), (r9, A1, b86), (r9, A1, b87), (r9, A1, b88), (r9, A1, b89), (r9, A1, b90), (r9, A1, b91), (r9, A1, b92), (r9, A1, b93), (r9, A1, b94), (r9, A1, b95), (r9, A1, b96), (r9, A1, b97), (r9, A1, b98), (r9, A1, b99), (r9, A1, b100), (r9, A1, b101), (r9, A1, b102), (r9, A1, b103), (r9, A1, b104), (r9, A1, b105), (r9, A1, b106), (r9, A1, b107), (r9, A1, b108), (r9, A1, b109), (r9, A1, b110), (r9, A1, b111), (r9, A1, b112), (r9, A1, b113), (r9, A1, b114), (r9, A1, b115), (r9, A1, b116), (r9, A1, b117), (r9, A1, b118), (r9, A1, b119), (r9, A1, b120), (r9, A1, b121), (r9, A1, b122), (r9, A1, b123), (r9, A1, b124), (r9, A1, b125), (r9, A1, b126), (r9, A1, b127), (r9, A1, b128), (r9, A1, b129), (r9, A1, b130), (r9, A1, b131), (r9, A1, b132), (r9, A1, b133), (r9, A1, b134), (r9, A2, b1), (r9, A2, b2),

(r9, A2, b3), (r9, A2, b4), (r9, A2, b5), (r9, A2, b6), (r9, A2, b7), (r9, A2, b8), (r9, A2, b9), (r9, A2, b10), (r9, A2, b11), (r9, A2, b12), (r9, A2, b13), (r9, A2, b14), (r9, A2, b15), (r9, A2, b16), (r9, A2, b17), (r9, A2, b18), (r9, A2, b19), (r9, A2, b20), (r9, A2, b21), (r9, A2, b22), (r9, A2, b23), (r9, A2, b24), (r9, A2, b25), (r9, A2, b26), (r9, A2, b27), (r9, A2, b28), (r9, A2, b29), (r9, A2, b30), (r9, A2, b31), (r9, A2, b32), (r9, A2, b33), (r9, A2, b34), (r9, A2, b35), (r9, A2, b36), (r9, A2, b37), (r9, A2, b38), (r9, A2, b39), (r9, A2, b40), (r9, A2, b41), (r9, A2, b42), (r9, A2, b43), (r9, A2, b44), (r9, A2, b45), (r9, A2, b46), (r9, A2, b47), (r9, A2, b48), (r9, A2, b49), (r9, A2, b50), (r9, A2, b51), (r9, A2, b52), (r9, A2, b53), (r9, A2, b54), (r9, A2, b55), (r9, A2, b56), (r9, A2, b57), (r9, A2, b58), (r9, A2, b59), (r9, A2, b60), (r9, A2, b61), (r9, A2, b62), (r9, A2, b63), (r9, A2, b64), (r9, A2, b65), (r9, A2, b66), (r9, A2, b67), (r9, A2, b68), (r9, A2, b69), (r9, A2, b70), (r9, A2, b71), (r9, A2, b72), (r9, A2, b73), (r9, A2, b74), (r9, A2, b75), (r9, A2, b76), (r9, A2, b77), (r9, A2, b78), (r9, A2, b79), (r9, A2, b80), (r9, A2, b81), (r9, A2, b82), (r9, A2, b83), (r9, A2, b84), (r9, A2, b85), (r9, A2, b86), (r9, A2, b87), (r9, A2, b88), (r9, A2, b89), (r9, A2, b90), (r9, A2, b91), (r9, A2, b92), (r9, A2, b93), (r9, A2, b94), (r9, A2, b95), (r9, A2, b96), (r9, A2, b97), (r9, A2, b98), (r9, A2, b99), (r9, A2, b100), (r9, A2, b101), (r9, A2, b102), (r9, A2, b103), (r9, A2, b104), (r9, A2, b105), (r9, A2, b106), (r9, A2, b107), (r9, A2, b108), (r9, A2, b109), (r9, A2, b110), (r9, A2, b111), (r9, A2, b112), (r9, A2, b113), (r9, A2, b114), (r9, A2, b115), (r9, A2, b116), (r9, A2, b117), (r9, A2, b118), (r9, A2, b119), (r9, A2, b120), (r9, A2, b121), (r9, A2, b122), (r9, A2, b123), (r9, A2, b124), (r9, A2, b125), (r9, A2, b126), (r9, A2, b127), (r9, A2, b128), (r9, A2, b129), (r9, A2, b130), (r9, A2, b131), (r9, A2, b132), (r9, A2, b133), (r9, A2, b134), (r9, A3, b1), (r9, A3, b2), (r9, A3, b3), (r9, A3, b4), (r9, A3, b5), (r9, A3, b6), (r9, A3, b7), (r9, A3, b8), (r9, A3, b9), (r9, A3, b10), (r9, A3, b11), (r9, A3, b12), (r9, A3, b13), (r9, A3, b14), (r9, A3, b15), (r9, A3, b16), (r9, A3, b17), (r9, A3, b18), (r9, A3, b19), (r9, A3, b20), (r9, A3, b21), (r9, A3, b22), (r9, A3, b23), (r9, A3, b24), (r9, A3, b25), (r9, A3, b26), (r9, A3, b27), (r9, A

3, b28), (r9, A3, b29), (r9, A3, b30), (r9, A3, b31), (r9, A3, b32), (r9, A3, b33), (r9, A3, b34), (r9, A3, b35), (r9, A3, b36), (r9, A3, b37), (r9, A3, b38), (r9, A3, b39), (r9, A3, b40), (r9, A3, b41), (r9, A3, b42), (r9, A3, b43), (r9, A3, b44), (r9, A3, b45), (r9, A3, b46), (r9, A3, b47), (r9, A3, b48), (r9, A3, b49), (r9, A3, b50), (r9, A3, b51), (r9, A3, b52), (r9, A3, b53), (r9, A3, b54), (r9, A3, b55), (r9, A3, b56), (r9, A3, b57), (r9, A3, b58), (r9, A3, b59), (r9, A3, b60), (r9, A3, b61), (r9, A3, b62), (r9, A3, b63), (r9, A3, b64), (r9, A3, b65), (r9, A3, b66), (r9, A3, b67), (r9, A3, b68), (r9, A3, b69), (r9, A3, b70), (r9, A3, b71), (r9, A3, b72), (r9, A3, b73), (r9, A3, b74), (r9, A3, b75), (r9, A3, b76), (r9, A3, b77), (r9, A3, b78), (r9, A3, b79), (r9, A3, b80), (r9, A3, b81), (r9, A3, b82), (r9, A3, b83), (r9, A3, b84), (r9, A3, b85), (r9, A3, b86), (r9, A3, b87), (r9, A3, b88), (r9, A3, b89), (r9, A3, b90), (r9, A3, b91), (r9, A3, b92), (r9, A3, b93), (r9, A3, b94), (r9, A3, b95), (r9, A3, b96), (r9, A3, b97), (r9, A3, b98), (r9, A3, b99), (r9, A3, b100), (r9, A3, b101), (r9, A3, b102), (r9, A3, b103), (r9, A3, b104), (r9, A3, b105), (r9, A3, b106), (r9, A3, b107), (r9, A3, b108), (r9, A3, b109), (r9, A3, b110), (r9, A3, b111), (r9, A3, b112), (r9, A3, b113), (r9, A3, b114), (r9, A3, b115), (r9, A3, b116), (r9, A3, b117), (r9, A3, b118), (r9, A3, b119), (r9, A3, b120), (r9, A3, b121), (r9, A3, b122), (r9, A3, b123), (r9, A3, b124), (r9, A3, b125), (r9, A3, b126), (r9, A3, b127), (r9, A3, b128), (r9, A3, b129), (r9, A3, b130), (r9, A3, b131), (r9, A3, b132), (r9, A3, b133), (r9, A3, b134), (r9, A4, b1), (r9, A4, b2), (r9, A4, b3), (r9, A4, b4), (r9, A4, b5), (r9, A4, b6), (r9, A4, b7), (r9, A4, b8), (r9, A4, b9), (r9, A4, b10), (r9, A4, b11), (r9, A4, b12), (r9, A4, b13), (r9, A4, b14), (r9, A4, b15), (r9, A4, b16), (r9, A4, b17), (r9, A4, b18), (r9, A4, b19), (r9, A4, b20), (r9, A4, b21), (r9, A4, b22), (r9, A4, b23), (r9, A4, b24), (r9, A4, b25), (r9, A4, b26), (r9, A4, b27), (r9, A4, b28), (r9, A4, b29), (r9, A4, b30), (r9, A4, b31), (r9, A4, b32), (r9, A4, b33), (r9, A4, b34), (r9, A4, b35), (r9, A4, b36), (r9, A4, b37), (r9, A4, b38), (r9, A4, b39), (r9, A4, b40), (r9, A4, b41), (r9, A4, b42), (r9, A4, b43), (r9, A4, b44), (r9, A4, b45), (r9, A4, b46), (r9, A4, b47), (r9, A4, b48), (r9, A4, b49), (r9, A4, b50), (r9, A4, b51), (r9, A4, b52), (r9

, A4, b53), (r9, A4, b54), (r9, A4, b55), (r9, A4, b56), (r9, A4, b57), (r9, A4, b58), (r9, A4, b59), (r9, A4, b60), (r9, A4, b61), (r9, A4, b62), (r9, A4, b63), (r9, A4, b64), (r9, A4, b65), (r9, A4, b66), (r9, A4, b67), (r9, A4, b68), (r9, A4, b69), (r9, A4, b70), (r9, A4, b71), (r9, A4, b72), (r9, A4, b73), (r9, A4, b74), (r9, A4, b75), (r9, A4, b76), (r9, A4, b77), (r9, A4, b78), (r9, A4, b79), (r9, A4, b80), (r9, A4, b81), (r9, A4, b82), (r9, A4, b83), (r9, A4, b84), (r9, A4, b85), (r9, A4, b86), (r9, A4, b87), (r9, A4, b88), (r9, A4, b89), (r9, A4, b90), (r9, A4, b91), (r9, A4, b92), (r9, A4, b93), (r9, A4, b94), (r9, A4, b95), (r9, A4, b96), (r9, A4, b97), (r9, A4, b98), (r9, A4, b99), (r9, A4, b100), (r9, A4, b101), (r9, A4, b102), (r9, A4, b103), (r9, A4, b104), (r9, A4, b105), (r9, A4, b106), (r9, A4, b107), (r9, A4, b108), (r9, A4, b109), (r9, A4, b110), (r9, A4, b111), (r9, A4, b112), (r9, A4, b113), (r9, A4, b114), (r9, A4, b115), (r9, A4, b116), (r9, A4, b117), (r9, A4, b118), (r9, A4, b119), (r9, A4, b120), (r9, A4, b121), (r9, A4, b122), (r9, A4, b123), (r9, A4, b124), (r9, A4, b125), (r9, A4, b126), (r9, A4, b127), (r9, A4, b128), (r9, A4, b129), (r9, A4, b130), (r9, A4, b131), (r9, A4, b132), (r9, A4, b133), (r9, A4, b134),

[0280] (r10, A1, b1), (r10, A1, b2), (r10, A1, b3), (r10, A1, b4), (r10, A1, b5), (r10, A1, b6), (r10, A1, b7), (r10, A1, b8), (r10, A1, b9), (r10, A1, b10), (r10, A1, b11), (r10, A1, b12), (r10, A1, b13), (r10, A1, b14), (r10, A1, b15), (r10, A1, b16), (r10, A1, b17), (r10, A1, b18), (r10, A1, b19), (r10, A1, b20), (r10, A1, b21), (r10, A1, b22), (r10, A1, b23), (r10, A1, b24), (r10, A1, b25), (r10, A1, b26), (r10, A1, b27), (r10, A1, b28), (r10, A1, b29), (r10, A1, b30), (r10, A1, b31), (r10, A1, b32), (r10, A1, b33), (r10, A1, b34), (r10, A1, b35), (r10, A1, b36), (r10, A1, b37), (r10, A1, b38), (r10, A1, b39), (r10, A1, b40), (r10, A1, b41), (r10, A1, b42), (r10, A1, b43), (r10, A1, b44), (r10, A1, b45), (r10, A1, b46), (r10, A1, b47), (r10, A1, b48), (r10, A1, b49), (r10, A1, b50), (r10, A1, b51), (r10, A1, b52), (r10, A1, b53), (r10, A1, b54), (r10, A1, b55), (r10, A1, b56), (r10, A1, b57), (r10, A1, b58), (r10, A1, b59), (r10, A1, b60), (r10, A1, b61), (r10, A1, b62), (r10, A1, b63), (r10, A1, b64), (r10, A1, b65), (r10, A1, b66), (r10, A1, b67), (r10, A1, b68), (r10, A1, b69), (r10, A1, b

70), (r10, A1, b71), (r10, A1, b72), (r10, A1, b73), (r10, A1, b74), (r10, A1, b75), (r10, A1, b76), (r10, A1, b77), (r10, A1, b78), (r10, A1, b79), (r10, A1, b80), (r10, A1, b81), (r10, A1, b82), (r10, A1, b83), (r10, A1, b84), (r10, A1, b85), (r10, A1, b86), (r10, A1, b87), (r10, A1, b88), (r10, A1, b89), (r10, A1, b90), (r10, A1, b91), (r10, A1, b92), (r10, A1, b93), (r10, A1, b94), (r10, A1, b95), (r10, A1, b96), (r10, A1, b97), (r10, A1, b98), (r10, A1, b99), (r10, A1, b100), (r10, A1, b101), (r10, A1, b102), (r10, A1, b103), (r10, A1, b104), (r10, A1, b105), (r10, A1, b106), (r10, A1, b107), (r10, A1, b108), (r10, A1, b109), (r10, A1, b110), (r10, A1, b111), (r10, A1, b112), (r10, A1, b113), (r10, A1, b114), (r10, A1, b115), (r10, A1, b116), (r10, A1, b117), (r10, A1, b118), (r10, A1, b119), (r10, A1, b120), (r10, A1, b121), (r10, A1, b122), (r10, A1, b123), (r10, A1, b124), (r10, A1, b125), (r10, A1, b126), (r10, A1, b127), (r10, A1, b128), (r10, A1, b129), (r10, A1, b130), (r10, A1, b131), (r10, A1, b132), (r10, A1, b133), (r10, A1, b134), (r10, A2, b1), (r10, A2, b2), (r10, A2, b3), (r10, A2, b4), (r10, A2, b5), (r10, A2, b6), (r10, A2, b7), (r10, A2, b8), (r10, A2, b9), (r10, A2, b10), (r10, A2, b11), (r10, A2, b12), (r10, A2, b13), (r10, A2, b14), (r10, A2, b15), (r10, A2, b16), (r10, A2, b17), (r10, A2, b18), (r10, A2, b19), (r10, A2, b20), (r10, A2, b21), (r10, A2, b22), (r10, A2, b23), (r10, A2, b24), (r10, A2, b25), (r10, A2, b26), (r10, A2, b27), (r10, A2, b28), (r10, A2, b29), (r10, A2, b30), (r10, A2, b31), (r10, A2, b32), (r10, A2, b33), (r10, A2, b34), (r10, A2, b35), (r10, A2, b36), (r10, A2, b37), (r10, A2, b38), (r10, A2, b39), (r10, A2, b40), (r10, A2, b41), (r10, A2, b42), (r10, A2, b43), (r10, A2, b44), (r10, A2, b45), (r10, A2, b46), (r10, A2, b47), (r10, A2, b48), (r10, A2, b49), (r10, A2, b50), (r10, A2, b51), (r10, A2, b52), (r10, A2, b53), (r10, A2, b54), (r10, A2, b55), (r10, A2, b56), (r10, A2, b57), (r10, A2, b58), (r10, A2, b59), (r10, A2, b60), (r10, A2, b61), (r10, A2, b62), (r10, A2, b63), (r10, A2, b64), (r10, A2, b65), (r10, A2, b66), (r10, A2, b67), (r10, A2, b68), (r10, A2, b69), (r10, A2, b70), (r10, A2, b71), (r10, A2, b72), (r10, A2, b73), (r10, A2, b74), (r10, A2, b75), (r10, A2, b76), (r10, A2, b77), (r10, A2, b78), (r10, A2, b79), (r10, A2, b80), (r10, A2, b81), (r10, A2, b82), (r10

, A2, b83), (r10, A2, b84), (r10, A2, b85), (r10, A2, b86), (r10, A2, b87), (r10, A2, b88), (r10, A2, b89), (r10, A2, b90), (r10, A2, b91), (r10, A2, b92), (r10, A2, b93), (r10, A2, b94), (r10, A2, b95), (r10, A2, b96), (r10, A2, b97), (r10, A2, b98), (r10, A2, b99), (r10, A2, b100), (r10, A2, b101), (r10, A2, b102), (r10, A2, b103), (r10, A2, b104), (r10, A2, b105), (r10, A2, b106), (r10, A2, b107), (r10, A2, b108), (r10, A2, b109), (r10, A2, b110), (r10, A2, b111), (r10, A2, b112), (r10, A2, b113), (r10, A2, b114), (r10, A2, b115), (r10, A2, b116), (r10, A2, b117), (r10, A2, b118), (r10, A2, b119), (r10, A2, b120), (r10, A2, b121), (r10, A2, b122), (r10, A2, b123), (r10, A2, b124), (r10, A2, b125), (r10, A2, b126), (r10, A2, b127), (r10, A2, b128), (r10, A2, b129), (r10, A2, b130), (r10, A2, b131), (r10, A2, b132), (r10, A2, b133), (r10, A2, b134), (r10, A3, b1), (r10, A3, b2), (r10, A3, b3), (r10, A3, b4), (r10, A3, b5), (r10, A3, b6), (r10, A3, b7), (r10, A3, b8), (r10, A3, b9), (r10, A3, b10), (r10, A3, b11), (r10, A3, b12), (r10, A3, b13), (r10, A3, b14), (r10, A3, b15), (r10, A3, b16), (r10, A3, b17), (r10, A3, b18), (r10, A3, b19), (r10, A3, b20), (r10, A3, b21), (r10, A3, b22), (r10, A3, b23), (r10, A3, b24), (r10, A3, b25), (r10, A3, b26), (r10, A3, b27), (r10, A3, b28), (r10, A3, b29), (r10, A3, b30), (r10, A3, b31), (r10, A3, b32), (r10, A3, b33), (r10, A3, b34), (r10, A3, b35), (r10, A3, b36), (r10, A3, b37), (r10, A3, b38), (r10, A3, b39), (r10, A3, b40), (r10, A3, b41), (r10, A3, b42), (r10, A3, b43), (r10, A3, b44), (r10, A3, b45), (r10, A3, b46), (r10, A3, b47), (r10, A3, b48), (r10, A3, b49), (r10, A3, b50), (r10, A3, b51), (r10, A3, b52), (r10, A3, b53), (r10, A3, b54), (r10, A3, b55), (r10, A3, b56), (r10, A3, b57), (r10, A3, b58), (r10, A3, b59), (r10, A3, b60), (r10, A3, b61), (r10, A3, b62), (r10, A3, b63), (r10, A3, b64), (r10, A3, b65), (r10, A3, b66), (r10, A3, b67), (r10, A3, b68), (r10, A3, b69), (r10, A3, b70), (r10, A3, b71), (r10, A3, b72), (r10, A3, b73), (r10, A3, b74), (r10, A3, b75), (r10, A3, b76), (r10, A3, b77), (r10, A3, b78), (r10, A3, b79), (r10, A3, b80), (r10, A3, b81), (r10, A3, b82), (r10, A3, b83), (r10, A3, b84), (r10, A3, b85), (r10, A3, b86), (r10, A3, b87), (r10, A3, b88), (r10, A3, b89), (r10, A3, b90), (r10, A3, b91), (r10, A3, b92), (r10, A3, b93), (r10, A3, b94), (r10, A3, b95)

, (r10, A3, b96), (r10, A3, b97), (r10, A3, b98), (r10, A3, b99), (r10, A3, b100), (r10, A3, b101), (r10, A3, b102), (r10, A3, b103), (r10, A3, b104), (r10, A3, b105), (r10, A3, b106), (r10, A3, b107), (r10, A3, b108), (r10, A3, b109), (r10, A3, b110), (r10, A3, b111), (r10, A3, b112), (r10, A3, b113), (r10, A3, b114), (r10, A3, b115), (r10, A3, b116), (r10, A3, b117), (r10, A3, b118), (r10, A3, b119), (r10, A3, b120), (r10, A3, b121), (r10, A3, b122), (r10, A3, b123), (r10, A3, b124), (r10, A3, b125), (r10, A3, b126), (r10, A3, b127), (r10, A3, b128), (r10, A3, b129), (r10, A3, b130), (r10, A3, b131), (r10, A3, b132), (r10, A3, b133), (r10, A3, b134), (r10, A4, b1), (r10, A4, b2), (r10, A4, b3), (r10, A4, b4), (r10, A4, b5), (r10, A4, b6), (r10, A4, b7), (r10, A4, b8), (r10, A4, b9), (r10, A4, b10), (r10, A4, b11), (r10, A4, b12), (r10, A4, b13), (r10, A4, b14), (r10, A4, b15), (r10, A4, b16), (r10, A4, b17), (r10, A4, b18), (r10, A4, b19), (r10, A4, b20), (r10, A4, b21), (r10, A4, b22), (r10, A4, b23), (r10, A4, b24), (r10, A4, b25), (r10, A4, b26), (r10, A4, b27), (r10, A4, b28), (r10, A4, b29), (r10, A4, b30), (r10, A4, b31), (r10, A4, b32), (r10, A4, b33), (r10, A4, b34), (r10, A4, b35), (r10, A4, b36), (r10, A4, b37), (r10, A4, b38), (r10, A4, b39), (r10, A4, b40), (r10, A4, b41), (r10, A4, b42), (r10, A4, b43), (r10, A4, b44), (r10, A4, b45), (r10, A4, b46), (r10, A4, b47), (r10, A4, b48), (r10, A4, b49), (r10, A4, b50), (r10, A4, b51), (r10, A4, b52), (r10, A4, b53), (r10, A4, b54), (r10, A4, b55), (r10, A4, b56), (r10, A4, b57), (r10, A4, b58), (r10, A4, b59), (r10, A4, b60), (r10, A4, b61), (r10, A4, b62), (r10, A4, b63), (r10, A4, b64), (r10, A4, b65), (r10, A4, b66), (r10, A4, b67), (r10, A4, b68), (r10, A4, b69), (r10, A4, b70), (r10, A4, b71), (r10, A4, b72), (r10, A4, b73), (r10, A4, b74), (r10, A4, b75), (r10, A4, b76), (r10, A4, b77), (r10, A4, b78), (r10, A4, b79), (r10, A4, b80), (r10, A4, b81), (r10, A4, b82), (r10, A4, b83), (r10, A4, b84), (r10, A4, b85), (r10, A4, b86), (r10, A4, b87), (r10, A4, b88), (r10, A4, b89), (r10, A4, b90), (r10, A4, b91), (r10, A4, b92), (r10, A4, b93), (r10, A4, b94), (r10, A4, b95), (r10, A4, b96), (r10, A4, b97), (r10, A4, b98), (r10, A4, b99), (r10, A4, b100), (r10, A4, b101), (r10, A4, b102), (r10, A4, b103), (r10, A4, b104), (r10, A4, b105), (r10, A4, b106), (r10, A4, b107)

, (r10, A4, b108), (r10, A4, b109), (r10, A4, b110), (r10, A4, b111), (r10, A4, b112), (r10, A4, b113), (r10, A4, b114), (r10, A4, b115), (r10, A4, b116), (r10, A4, b117), (r10, A4, b118), (r10, A4, b119), (r10, A4, b120), (r10, A4, b121), (r10, A4, b122), (r10, A4, b123), (r10, A4, b124), (r10, A4, b125), (r10, A4, b126), (r10, A4, b127), (r10, A4, b128), (r10, A4, b129), (r10, A4, b130), (r10, A4, b131), (r10, A4, b132), (r10, A4, b133), (r10, A4, b134),

[0281] (r11, A1, b1), (r11, A1, b2), (r11, A1, b3), (r11, A1, b4), (r11, A1, b5), (r11, A1, b6), (r11, A1, b7), (r11, A1, b8), (r11, A1, b9), (r11, A1, b10), (r11, A1, b11), (r11, A1, b12), (r11, A1, b13), (r11, A1, b14), (r11, A1, b15), (r11, A1, b16), (r11, A1, b17), (r11, A1, b18), (r11, A1, b19), (r11, A1, b20), (r11, A1, b21), (r11, A1, b22), (r11, A1, b23), (r11, A1, b24), (r11, A1, b25), (r11, A1, b26), (r11, A1, b27), (r11, A1, b28), (r11, A1, b29), (r11, A1, b30), (r11, A1, b31), (r11, A1, b32), (r11, A1, b33), (r11, A1, b34), (r11, A1, b35), (r11, A1, b36), (r11, A1, b37), (r11, A1, b38), (r11, A1, b39), (r11, A1, b40), (r11, A1, b41), (r11, A1, b42), (r11, A1, b43), (r11, A1, b44), (r11, A1, b45), (r11, A1, b46), (r11, A1, b47), (r11, A1, b48), (r11, A1, b49), (r11, A1, b50), (r11, A1, b51), (r11, A1, b52), (r11, A1, b53), (r11, A1, b54), (r11, A1, b55), (r11, A1, b56), (r11, A1, b57), (r11, A1, b58), (r11, A1, b59), (r11, A1, b60), (r11, A1, b61), (r11, A1, b62), (r11, A1, b63), (r11, A1, b64), (r11, A1, b65), (r11, A1, b66), (r11, A1, b67), (r11, A1, b68), (r11, A1, b69), (r11, A1, b70), (r11, A1, b71), (r11, A1, b72), (r11, A1, b73), (r11, A1, b74), (r11, A1, b75), (r11, A1, b76), (r11, A1, b77), (r11, A1, b78), (r11, A1, b79), (r11, A1, b80), (r11, A1, b81), (r11, A1, b82), (r11, A1, b83), (r11, A1, b84), (r11, A1, b85), (r11, A1, b86), (r11, A1, b87), (r11, A1, b88), (r11, A1, b89), (r11, A1, b90), (r11, A1, b91), (r11, A1, b92), (r11, A1, b93), (r11, A1, b94), (r11, A1, b95), (r11, A1, b96), (r11, A1, b97), (r11, A1, b98), (r11, A1, b99), (r11, A1, b100), (r11, A1, b101), (r11, A1, b102), (r11, A1, b103), (r11, A1, b104), (r11, A1, b105), (r11, A1, b106), (r11, A1, b107), (r11, A1, b108), (r11, A1, b109), (r11, A1, b110), (r11, A1, b111), (r11, A1, b112), (r11, A1, b113), (r11, A1, b114), (r11, A1, b115), (r11, A1, b116), (r

11, A1, b117), (r11, A1, b118), (r11, A1, b119), (r11, A1, b120), (r11, A1, b121), (r11, A1, b122), (r11, A1, b123), (r11, A1, b124), (r11, A1, b125), (r11, A1, b126), (r11, A1, b127), (r11, A1, b128), (r11, A1, b129), (r11, A1, b130), (r11, A1, b131), (r11, A1, b132), (r11, A1, b133), (r11, A1, b134), (r11, A2, b1), (r11, A2, b2), (r11, A2, b3), (r11, A2, b4), (r11, A2, b5), (r11, A2, b6), (r11, A2, b7), (r11, A2, b8), (r11, A2, b9), (r11, A2, b10), (r11, A2, b11), (r11, A2, b12), (r11, A2, b13), (r11, A2, b14), (r11, A2, b15), (r11, A2, b16), (r11, A2, b17), (r11, A2, b18), (r11, A2, b19), (r11, A2, b20), (r11, A2, b21), (r11, A2, b22), (r11, A2, b23), (r11, A2, b24), (r11, A2, b25), (r11, A2, b26), (r11, A2, b27), (r11, A2, b28), (r11, A2, b29), (r11, A2, b30), (r11, A2, b31), (r11, A2, b32), (r11, A2, b33), (r11, A2, b34), (r11, A2, b35), (r11, A2, b36), (r11, A2, b37), (r11, A2, b38), (r11, A2, b39), (r11, A2, b40), (r11, A2, b41), (r11, A2, b42), (r11, A2, b43), (r11, A2, b44), (r11, A2, b45), (r11, A2, b46), (r11, A2, b47), (r11, A2, b48), (r11, A2, b49), (r11, A2, b50), (r11, A2, b51), (r11, A2, b52), (r11, A2, b53), (r11, A2, b54), (r11, A2, b55), (r11, A2, b56), (r11, A2, b57), (r11, A2, b58), (r11, A2, b59), (r11, A2, b60), (r11, A2, b61), (r11, A2, b62), (r11, A2, b63), (r11, A2, b64), (r11, A2, b65), (r11, A2, b66), (r11, A2, b67), (r11, A2, b68), (r11, A2, b69), (r11, A2, b70), (r11, A2, b71), (r11, A2, b72), (r11, A2, b73), (r11, A2, b74), (r11, A2, b75), (r11, A2, b76), (r11, A2, b77), (r11, A2, b78), (r11, A2, b79), (r11, A2, b80), (r11, A2, b81), (r11, A2, b82), (r11, A2, b83), (r11, A2, b84), (r11, A2, b85), (r11, A2, b86), (r11, A2, b87), (r11, A2, b88), (r11, A2, b89), (r11, A2, b90), (r11, A2, b91), (r11, A2, b92), (r11, A2, b93), (r11, A2, b94), (r11, A2, b95), (r11, A2, b96), (r11, A2, b97), (r11, A2, b98), (r11, A2, b99), (r11, A2, b100), (r11, A2, b101), (r11, A2, b102), (r11, A2, b103), (r11, A2, b104), (r11, A2, b105), (r11, A2, b106), (r11, A2, b107), (r11, A2, b108), (r11, A2, b109), (r11, A2, b110), (r11, A2, b111), (r11, A2, b112), (r11, A2, b113), (r11, A2, b114), (r11, A2, b115), (r11, A2, b116), (r11, A2, b117), (r11, A2, b118), (r11, A2, b119), (r11, A2, b120), (r11, A2, b121), (r11, A2, b122), (r11, A2, b123), (r11, A2, b124), (r11, A2, b125), (r11, A2, b126), (r11, A2, b127), (r11, A2, b128

, (r11, A2, b129), (r11, A2, b130), (r11, A2, b131), (r11, A2, b132), (r11, A2, b133), (r11, A2, b134), (r11, A3, b1), (r11, A3, b2), (r11, A3, b3), (r11, A3, b4), (r11, A3, b5), (r11, A3, b6), (r11, A3, b7), (r11, A3, b8), (r11, A3, b9), (r11, A3, b10), (r11, A3, b11), (r11, A3, b12), (r11, A3, b13), (r11, A3, b14), (r11, A3, b15), (r11, A3, b16), (r11, A3, b17), (r11, A3, b18), (r11, A3, b19), (r11, A3, b20), (r11, A3, b21), (r11, A3, b22), (r11, A3, b23), (r11, A3, b24), (r11, A3, b25), (r11, A3, b26), (r11, A3, b27), (r11, A3, b28), (r11, A3, b29), (r11, A3, b30), (r11, A3, b31), (r11, A3, b32), (r11, A3, b33), (r11, A3, b34), (r11, A3, b35), (r11, A3, b36), (r11, A3, b37), (r11, A3, b38), (r11, A3, b39), (r11, A3, b40), (r11, A3, b41), (r11, A3, b42), (r11, A3, b43), (r11, A3, b44), (r11, A3, b45), (r11, A3, b46), (r11, A3, b47), (r11, A3, b48), (r11, A3, b49), (r11, A3, b50), (r11, A3, b51), (r11, A3, b52), (r11, A3, b53), (r11, A3, b54), (r11, A3, b55), (r11, A3, b56), (r11, A3, b57), (r11, A3, b58), (r11, A3, b59), (r11, A3, b60), (r11, A3, b61), (r11, A3, b62), (r11, A3, b63), (r11, A3, b64), (r11, A3, b65), (r11, A3, b66), (r11, A3, b67), (r11, A3, b68), (r11, A3, b69), (r11, A3, b70), (r11, A3, b71), (r11, A3, b72), (r11, A3, b73), (r11, A3, b74), (r11, A3, b75), (r11, A3, b76), (r11, A3, b77), (r11, A3, b78), (r11, A3, b79), (r11, A3, b80), (r11, A3, b81), (r11, A3, b82), (r11, A3, b83), (r11, A3, b84), (r11, A3, b85), (r11, A3, b86), (r11, A3, b87), (r11, A3, b88), (r11, A3, b89), (r11, A3, b90), (r11, A3, b91), (r11, A3, b92), (r11, A3, b93), (r11, A3, b94), (r11, A3, b95), (r11, A3, b96), (r11, A3, b97), (r11, A3, b98), (r11, A3, b99), (r11, A3, b100), (r11, A3, b101), (r11, A3, b102), (r11, A3, b103), (r11, A3, b104), (r11, A3, b105), (r11, A3, b106), (r11, A3, b107), (r11, A3, b108), (r11, A3, b109), (r11, A3, b110), (r11, A3, b111), (r11, A3, b112), (r11, A3, b113), (r11, A3, b114), (r11, A3, b115), (r11, A3, b116), (r11, A3, b117), (r11, A3, b118), (r11, A3, b119), (r11, A3, b120), (r11, A3, b121), (r11, A3, b122), (r11, A3, b123), (r11, A3, b124), (r11, A3, b125), (r11, A3, b126), (r11, A3, b127), (r11, A3, b128), (r11, A3, b129), (r11, A3, b130), (r11, A3, b131), (r11, A3, b132), (r11, A3, b133), (r11, A3, b134), (r11, A4, b1), (r11, A4, b2), (r11, A4, b3), (r11, A4, b4), (r11, A4, b5), (r11, A4, b6), (r11, A

4, b7), (r11, A4, b8), (r11, A4, b9), (r11, A4, b10), (r11, A4, b11), (r11, A4, b12), (r11, A4, b13), (r11, A4, b14), (r11, A4, b15), (r11, A4, b16), (r11, A4, b17), (r11, A4, b18), (r11, A4, b19), (r11, A4, b20), (r11, A4, b21), (r11, A4, b22), (r11, A4, b23), (r11, A4, b24), (r11, A4, b25), (r11, A4, b26), (r11, A4, b27), (r11, A4, b28), (r11, A4, b29), (r11, A4, b30), (r11, A4, b31), (r11, A4, b32), (r11, A4, b33), (r11, A4, b34), (r11, A4, b35), (r11, A4, b36), (r11, A4, b37), (r11, A4, b38), (r11, A4, b39), (r11, A4, b40), (r11, A4, b41), (r11, A4, b42), (r11, A4, b43), (r11, A4, b44), (r11, A4, b45), (r11, A4, b46), (r11, A4, b47), (r11, A4, b48), (r11, A4, b49), (r11, A4, b50), (r11, A4, b51), (r11, A4, b52), (r11, A4, b53), (r11, A4, b54), (r11, A4, b55), (r11, A4, b56), (r11, A4, b57), (r11, A4, b58), (r11, A4, b59), (r11, A4, b60), (r11, A4, b61), (r11, A4, b62), (r11, A4, b63), (r11, A4, b64), (r11, A4, b65), (r11, A4, b66), (r11, A4, b67), (r11, A4, b68), (r11, A4, b69), (r11, A4, b70), (r11, A4, b71), (r11, A4, b72), (r11, A4, b73), (r11, A4, b74), (r11, A4, b75), (r11, A4, b76), (r11, A4, b77), (r11, A4, b78), (r11, A4, b79), (r11, A4, b80), (r11, A4, b81), (r11, A4, b82), (r11, A4, b83), (r11, A4, b84), (r11, A4, b85), (r11, A4, b86), (r11, A4, b87), (r11, A4, b88), (r11, A4, b89), (r11, A4, b90), (r11, A4, b91), (r11, A4, b92), (r11, A4, b93), (r11, A4, b94), (r11, A4, b95), (r11, A4, b96), (r11, A4, b97), (r11, A4, b98), (r11, A4, b99), (r11, A4, b100), (r11, A4, b101), (r11, A4, b102), (r11, A4, b103), (r11, A4, b104), (r11, A4, b105), (r11, A4, b106), (r11, A4, b107), (r11, A4, b108), (r11, A4, b109), (r11, A4, b110), (r11, A4, b111), (r11, A4, b112), (r11, A4, b113), (r11, A4, b114), (r11, A4, b115), (r11, A4, b116), (r11, A4, b117), (r11, A4, b118), (r11, A4, b119), (r11, A4, b120), (r11, A4, b121), (r11, A4, b122), (r11, A4, b123), (r11, A4, b124), (r11, A4, b125), (r11, A4, b126), (r11, A4, b127), (r11, A4, b128), (r11, A4, b129), (r11, A4, b130), (r11, A4, b131), (r11, A4, b132), (r11, A4, b133), (r11, A4, b134),

[0282] (r12, A1, b1), (r12, A1, b2), (r12, A1, b3), (r12, A1, b4), (r12, A1, b5), (r12, A1, b6), (r12, A1, b7), (r12, A1, b8), (r12, A1, b9), (r12, A1, b10), (r12, A1, b11), (r12, A1, b12), (r12, A1, b13), (r12, A1, b14), (r12, A1, b15), (r12, A1, b16), (r12, A1,

b17), (r12, A1, b18), (r12, A1, b19), (r12, A1, b20), (r12, A1, b21), (r12, A1, b22)
 , (r12, A1, b23), (r12, A1, b24), (r12, A1, b25), (r12, A1, b26), (r12, A1, b27), (r1
 2, A1, b28), (r12, A1, b29), (r12, A1, b30), (r12, A1, b31), (r12, A1, b32), (r12, A1
 , b33), (r12, A1, b34), (r12, A1, b35), (r12, A1, b36), (r12, A1, b37), (r12, A1, b38
), (r12, A1, b39), (r12, A1, b40), (r12, A1, b41), (r12, A1, b42), (r12, A1, b43), (r
 12, A1, b44), (r12, A1, b45), (r12, A1, b46), (r12, A1, b47), (r12, A1, b48), (r12, A
 1, b49), (r12, A1, b50), (r12, A1, b51), (r12, A1, b52), (r12, A1, b53), (r12, A1, b5
 4), (r12, A1, b55), (r12, A1, b56), (r12, A1, b57), (r12, A1, b58), (r12, A1, b59), (
 r12, A1, b60), (r12, A1, b61), (r12, A1, b62), (r12, A1, b63), (r12, A1, b64), (r12,
 A1, b65), (r12, A1, b66), (r12, A1, b67), (r12, A1, b68), (r12, A1, b69), (r12, A1, b
 70), (r12, A1, b71), (r12, A1, b72), (r12, A1, b73), (r12, A1, b74), (r12, A1, b75),
 (r12, A1, b76), (r12, A1, b77), (r12, A1, b78), (r12, A1, b79), (r12, A1, b80), (r12
 , A1, b81), (r12, A1, b82), (r12, A1, b83), (r12, A1, b84), (r12, A1, b85), (r12, A1,
 b86), (r12, A1, b87), (r12, A1, b88), (r12, A1, b89), (r12, A1, b90), (r12, A1, b91)
 , (r12, A1, b92), (r12, A1, b93), (r12, A1, b94), (r12, A1, b95), (r12, A1, b96), (r1
 2, A1, b97), (r12, A1, b98), (r12, A1, b99), (r12, A1, b100), (r12, A1, b101), (r12,
 A1, b102), (r12, A1, b103), (r12, A1, b104), (r12, A1, b105), (r12, A1, b106), (r12
 , A1, b107), (r12, A1, b108), (r12, A1, b109), (r12, A1, b110), (r12, A1, b111), (r1
 2, A1, b112), (r12, A1, b113), (r12, A1, b114), (r12, A1, b115), (r12, A1, b116), (r
 12, A1, b117), (r12, A1, b118), (r12, A1, b119), (r12, A1, b120), (r12, A1, b121), (
 r12, A1, b122), (r12, A1, b123), (r12, A1, b124), (r12, A1, b125), (r12, A1, b126),
 (r12, A1, b127), (r12, A1, b128), (r12, A1, b129), (r12, A1, b130), (r12, A1, b131)
 , (r12, A1, b132), (r12, A1, b133), (r12, A1, b134), (r12, A2, b1), (r12, A2, b2), (r
 12, A2, b3), (r12, A2, b4), (r12, A2, b5), (r12, A2, b6), (r12, A2, b7), (r12, A2, b8)
 , (r12, A2, b9), (r12, A2, b10), (r12, A2, b11), (r12, A2, b12), (r12, A2, b13), (r12
 , A2, b14), (r12, A2, b15), (r12, A2, b16), (r12, A2, b17), (r12, A2, b18), (r12, A2,
 b19), (r12, A2, b20), (r12, A2, b21), (r12, A2, b22), (r12, A2, b23), (r12, A2, b24)
 , (r12, A2, b25), (r12, A2, b26), (r12, A2, b27), (r12, A2, b28), (r12, A2, b29), (r1

2, A2, b30), (r12, A2, b31), (r12, A2, b32), (r12, A2, b33), (r12, A2, b34), (r12, A2, b35), (r12, A2, b36), (r12, A2, b37), (r12, A2, b38), (r12, A2, b39), (r12, A2, b40), (r12, A2, b41), (r12, A2, b42), (r12, A2, b43), (r12, A2, b44), (r12, A2, b45), (r12, A2, b46), (r12, A2, b47), (r12, A2, b48), (r12, A2, b49), (r12, A2, b50), (r12, A2, b51), (r12, A2, b52), (r12, A2, b53), (r12, A2, b54), (r12, A2, b55), (r12, A2, b56), (r12, A2, b57), (r12, A2, b58), (r12, A2, b59), (r12, A2, b60), (r12, A2, b61), (r12, A2, b62), (r12, A2, b63), (r12, A2, b64), (r12, A2, b65), (r12, A2, b66), (r12, A2, b67), (r12, A2, b68), (r12, A2, b69), (r12, A2, b70), (r12, A2, b71), (r12, A2, b72), (r12, A2, b73), (r12, A2, b74), (r12, A2, b75), (r12, A2, b76), (r12, A2, b77), (r12, A2, b78), (r12, A2, b79), (r12, A2, b80), (r12, A2, b81), (r12, A2, b82), (r12, A2, b83), (r12, A2, b84), (r12, A2, b85), (r12, A2, b86), (r12, A2, b87), (r12, A2, b88), (r12, A2, b89), (r12, A2, b90), (r12, A2, b91), (r12, A2, b92), (r12, A2, b93), (r12, A2, b94), (r12, A2, b95), (r12, A2, b96), (r12, A2, b97), (r12, A2, b98), (r12, A2, b99), (r12, A2, b100), (r12, A2, b101), (r12, A2, b102), (r12, A2, b103), (r12, A2, b104), (r12, A2, b105), (r12, A2, b106), (r12, A2, b107), (r12, A2, b108), (r12, A2, b109), (r12, A2, b110), (r12, A2, b111), (r12, A2, b112), (r12, A2, b113), (r12, A2, b114), (r12, A2, b115), (r12, A2, b116), (r12, A2, b117), (r12, A2, b118), (r12, A2, b119), (r12, A2, b120), (r12, A2, b121), (r12, A2, b122), (r12, A2, b123), (r12, A2, b124), (r12, A2, b125), (r12, A2, b126), (r12, A2, b127), (r12, A2, b128), (r12, A2, b129), (r12, A2, b130), (r12, A2, b131), (r12, A2, b132), (r12, A2, b133), (r12, A2, b134), (r12, A3, b1), (r12, A3, b2), (r12, A3, b3), (r12, A3, b4), (r12, A3, b5), (r12, A3, b6), (r12, A3, b7), (r12, A3, b8), (r12, A3, b9), (r12, A3, b10), (r12, A3, b11), (r12, A3, b12), (r12, A3, b13), (r12, A3, b14), (r12, A3, b15), (r12, A3, b16), (r12, A3, b17), (r12, A3, b18), (r12, A3, b19), (r12, A3, b20), (r12, A3, b21), (r12, A3, b22), (r12, A3, b23), (r12, A3, b24), (r12, A3, b25), (r12, A3, b26), (r12, A3, b27), (r12, A3, b28), (r12, A3, b29), (r12, A3, b30), (r12, A3, b31), (r12, A3, b32), (r12, A3, b33), (r12, A3, b34), (r12, A3, b35), (r12, A3, b36), (r12, A3, b37), (r12, A3, b38), (r12, A3, b39), (r12, A3, b40), (r12, A3, b41), (r12, A3, b42)

, (r12, A3, b43), (r12, A3, b44), (r12, A3, b45), (r12, A3, b46), (r12, A3, b47), (r12, A3, b48), (r12, A3, b49), (r12, A3, b50), (r12, A3, b51), (r12, A3, b52), (r12, A3, b53), (r12, A3, b54), (r12, A3, b55), (r12, A3, b56), (r12, A3, b57), (r12, A3, b58), (r12, A3, b59), (r12, A3, b60), (r12, A3, b61), (r12, A3, b62), (r12, A3, b63), (r12, A3, b64), (r12, A3, b65), (r12, A3, b66), (r12, A3, b67), (r12, A3, b68), (r12, A3, b69), (r12, A3, b70), (r12, A3, b71), (r12, A3, b72), (r12, A3, b73), (r12, A3, b74), (r12, A3, b75), (r12, A3, b76), (r12, A3, b77), (r12, A3, b78), (r12, A3, b79), (r12, A3, b80), (r12, A3, b81), (r12, A3, b82), (r12, A3, b83), (r12, A3, b84), (r12, A3, b85), (r12, A3, b86), (r12, A3, b87), (r12, A3, b88), (r12, A3, b89), (r12, A3, b90), (r12, A3, b91), (r12, A3, b92), (r12, A3, b93), (r12, A3, b94), (r12, A3, b95), (r12, A3, b96), (r12, A3, b97), (r12, A3, b98), (r12, A3, b99), (r12, A3, b100), (r12, A3, b101), (r12, A3, b102), (r12, A3, b103), (r12, A3, b104), (r12, A3, b105), (r12, A3, b106), (r12, A3, b107), (r12, A3, b108), (r12, A3, b109), (r12, A3, b110), (r12, A3, b111), (r12, A3, b112), (r12, A3, b113), (r12, A3, b114), (r12, A3, b115), (r12, A3, b116), (r12, A3, b117), (r12, A3, b118), (r12, A3, b119), (r12, A3, b120), (r12, A3, b121), (r12, A3, b122), (r12, A3, b123), (r12, A3, b124), (r12, A3, b125), (r12, A3, b126), (r12, A3, b127), (r12, A3, b128), (r12, A3, b129), (r12, A3, b130), (r12, A3, b131), (r12, A3, b132), (r12, A3, b133), (r12, A3, b134), (r12, A4, b1), (r12, A4, b2), (r12, A4, b3), (r12, A4, b4), (r12, A4, b5), (r12, A4, b6), (r12, A4, b7), (r12, A4, b8), (r12, A4, b9), (r12, A4, b10), (r12, A4, b11), (r12, A4, b12), (r12, A4, b13), (r12, A4, b14), (r12, A4, b15), (r12, A4, b16), (r12, A4, b17), (r12, A4, b18), (r12, A4, b19), (r12, A4, b20), (r12, A4, b21), (r12, A4, b22), (r12, A4, b23), (r12, A4, b24), (r12, A4, b25), (r12, A4, b26), (r12, A4, b27), (r12, A4, b28), (r12, A4, b29), (r12, A4, b30), (r12, A4, b31), (r12, A4, b32), (r12, A4, b33), (r12, A4, b34), (r12, A4, b35), (r12, A4, b36), (r12, A4, b37), (r12, A4, b38), (r12, A4, b39), (r12, A4, b40), (r12, A4, b41), (r12, A4, b42), (r12, A4, b43), (r12, A4, b44), (r12, A4, b45), (r12, A4, b46), (r12, A4, b47), (r12, A4, b48), (r12, A4, b49), (r12, A4, b50), (r12, A4, b51), (r12, A4, b52), (r12, A4, b53), (r12, A4, b54), (r12, A

4, b55), (r12, A4, b56), (r12, A4, b57), (r12, A4, b58), (r12, A4, b59), (r12, A4, b60), (r12, A4, b61), (r12, A4, b62), (r12, A4, b63), (r12, A4, b64), (r12, A4, b65), (r12, A4, b66), (r12, A4, b67), (r12, A4, b68), (r12, A4, b69), (r12, A4, b70), (r12, A4, b71), (r12, A4, b72), (r12, A4, b73), (r12, A4, b74), (r12, A4, b75), (r12, A4, b76), (r12, A4, b77), (r12, A4, b78), (r12, A4, b79), (r12, A4, b80), (r12, A4, b81), (r12, A4, b82), (r12, A4, b83), (r12, A4, b84), (r12, A4, b85), (r12, A4, b86), (r12, A4, b87), (r12, A4, b88), (r12, A4, b89), (r12, A4, b90), (r12, A4, b91), (r12, A4, b92), (r12, A4, b93), (r12, A4, b94), (r12, A4, b95), (r12, A4, b96), (r12, A4, b97), (r12, A4, b98), (r12, A4, b99), (r12, A4, b100), (r12, A4, b101), (r12, A4, b102), (r12, A4, b103), (r12, A4, b104), (r12, A4, b105), (r12, A4, b106), (r12, A4, b107), (r12, A4, b108), (r12, A4, b109), (r12, A4, b110), (r12, A4, b111), (r12, A4, b112), (r12, A4, b113), (r12, A4, b114), (r12, A4, b115), (r12, A4, b116), (r12, A4, b117), (r12, A4, b118), (r12, A4, b119), (r12, A4, b120), (r12, A4, b121), (r12, A4, b122), (r12, A4, b123), (r12, A4, b124), (r12, A4, b125), (r12, A4, b126), (r12, A4, b127), (r12, A4, b128), (r12, A4, b129), (r12, A4, b130), (r12, A4, b131), (r12, A4, b132), (r12, A4, b133), (r12, A4, b134),

[0283] (r13, A1, b1), (r13, A1, b2), (r13, A1, b3), (r13, A1, b4), (r13, A1, b5), (r13, A1, b6), (r13, A1, b7), (r13, A1, b8), (r13, A1, b9), (r13, A1, b10), (r13, A1, b11), (r13, A1, b12), (r13, A1, b13), (r13, A1, b14), (r13, A1, b15), (r13, A1, b16), (r13, A1, b17), (r13, A1, b18), (r13, A1, b19), (r13, A1, b20), (r13, A1, b21), (r13, A1, b22), (r13, A1, b23), (r13, A1, b24), (r13, A1, b25), (r13, A1, b26), (r13, A1, b27), (r13, A1, b28), (r13, A1, b29), (r13, A1, b30), (r13, A1, b31), (r13, A1, b32), (r13, A1, b33), (r13, A1, b34), (r13, A1, b35), (r13, A1, b36), (r13, A1, b37), (r13, A1, b38), (r13, A1, b39), (r13, A1, b40), (r13, A1, b41), (r13, A1, b42), (r13, A1, b43), (r13, A1, b44), (r13, A1, b45), (r13, A1, b46), (r13, A1, b47), (r13, A1, b48), (r13, A1, b49), (r13, A1, b50), (r13, A1, b51), (r13, A1, b52), (r13, A1, b53), (r13, A1, b54), (r13, A1, b55), (r13, A1, b56), (r13, A1, b57), (r13, A1, b58), (r13, A1, b59), (r13, A1, b60), (r13, A1, b61), (r13, A1, b62), (r13, A1, b63), (r13, A1, b64), (r13,

A1, b65), (r13, A1, b66), (r13, A1, b67), (r13, A1, b68), (r13, A1, b69), (r13, A1, b70), (r13, A1, b71), (r13, A1, b72), (r13, A1, b73), (r13, A1, b74), (r13, A1, b75), (r13, A1, b76), (r13, A1, b77), (r13, A1, b78), (r13, A1, b79), (r13, A1, b80), (r13, A1, b81), (r13, A1, b82), (r13, A1, b83), (r13, A1, b84), (r13, A1, b85), (r13, A1, b86), (r13, A1, b87), (r13, A1, b88), (r13, A1, b89), (r13, A1, b90), (r13, A1, b91), (r13, A1, b92), (r13, A1, b93), (r13, A1, b94), (r13, A1, b95), (r13, A1, b96), (r13, A1, b97), (r13, A1, b98), (r13, A1, b99), (r13, A1, b100), (r13, A1, b101), (r13, A1, b102), (r13, A1, b103), (r13, A1, b104), (r13, A1, b105), (r13, A1, b106), (r13, A1, b107), (r13, A1, b108), (r13, A1, b109), (r13, A1, b110), (r13, A1, b111), (r13, A1, b112), (r13, A1, b113), (r13, A1, b114), (r13, A1, b115), (r13, A1, b116), (r13, A1, b117), (r13, A1, b118), (r13, A1, b119), (r13, A1, b120), (r13, A1, b121), (r13, A1, b122), (r13, A1, b123), (r13, A1, b124), (r13, A1, b125), (r13, A1, b126), (r13, A1, b127), (r13, A1, b128), (r13, A1, b129), (r13, A1, b130), (r13, A1, b131), (r13, A1, b132), (r13, A1, b133), (r13, A1, b134), (r13, A2, b1), (r13, A2, b2), (r13, A2, b3), (r13, A2, b4), (r13, A2, b5), (r13, A2, b6), (r13, A2, b7), (r13, A2, b8), (r13, A2, b9), (r13, A2, b10), (r13, A2, b11), (r13, A2, b12), (r13, A2, b13), (r13, A2, b14), (r13, A2, b15), (r13, A2, b16), (r13, A2, b17), (r13, A2, b18), (r13, A2, b19), (r13, A2, b20), (r13, A2, b21), (r13, A2, b22), (r13, A2, b23), (r13, A2, b24), (r13, A2, b25), (r13, A2, b26), (r13, A2, b27), (r13, A2, b28), (r13, A2, b29), (r13, A2, b30), (r13, A2, b31), (r13, A2, b32), (r13, A2, b33), (r13, A2, b34), (r13, A2, b35), (r13, A2, b36), (r13, A2, b37), (r13, A2, b38), (r13, A2, b39), (r13, A2, b40), (r13, A2, b41), (r13, A2, b42), (r13, A2, b43), (r13, A2, b44), (r13, A2, b45), (r13, A2, b46), (r13, A2, b47), (r13, A2, b48), (r13, A2, b49), (r13, A2, b50), (r13, A2, b51), (r13, A2, b52), (r13, A2, b53), (r13, A2, b54), (r13, A2, b55), (r13, A2, b56), (r13, A2, b57), (r13, A2, b58), (r13, A2, b59), (r13, A2, b60), (r13, A2, b61), (r13, A2, b62), (r13, A2, b63), (r13, A2, b64), (r13, A2, b65), (r13, A2, b66), (r13, A2, b67), (r13, A2, b68), (r13, A2, b69), (r13, A2, b70), (r13, A2, b71), (r13, A2, b72), (r13, A2, b73), (r13, A2, b74), (r13, A2, b75), (r13, A2, b76), (r13, A2, b77),

(r13, A2, b78), (r13, A2, b79), (r13, A2, b80), (r13, A2, b81), (r13, A2, b82), (r13, A2, b83), (r13, A2, b84), (r13, A2, b85), (r13, A2, b86), (r13, A2, b87), (r13, A2, b88), (r13, A2, b89), (r13, A2, b90), (r13, A2, b91), (r13, A2, b92), (r13, A2, b93), (r13, A2, b94), (r13, A2, b95), (r13, A2, b96), (r13, A2, b97), (r13, A2, b98), (r13, A2, b99), (r13, A2, b100), (r13, A2, b101), (r13, A2, b102), (r13, A2, b103), (r13, A2, b104), (r13, A2, b105), (r13, A2, b106), (r13, A2, b107), (r13, A2, b108), (r13, A2, b109), (r13, A2, b110), (r13, A2, b111), (r13, A2, b112), (r13, A2, b113), (r13, A2, b114), (r13, A2, b115), (r13, A2, b116), (r13, A2, b117), (r13, A2, b118), (r13, A2, b119), (r13, A2, b120), (r13, A2, b121), (r13, A2, b122), (r13, A2, b123), (r13, A2, b124), (r13, A2, b125), (r13, A2, b126), (r13, A2, b127), (r13, A2, b128), (r13, A2, b129), (r13, A2, b130), (r13, A2, b131), (r13, A2, b132), (r13, A2, b133), (r13, A2, b134), (r13, A3, b1), (r13, A3, b2), (r13, A3, b3), (r13, A3, b4), (r13, A3, b5), (r13, A3, b6), (r13, A3, b7), (r13, A3, b8), (r13, A3, b9), (r13, A3, b10), (r13, A3, b11), (r13, A3, b12), (r13, A3, b13), (r13, A3, b14), (r13, A3, b15), (r13, A3, b16), (r13, A3, b17), (r13, A3, b18), (r13, A3, b19), (r13, A3, b20), (r13, A3, b21), (r13, A3, b22), (r13, A3, b23), (r13, A3, b24), (r13, A3, b25), (r13, A3, b26), (r13, A3, b27), (r13, A3, b28), (r13, A3, b29), (r13, A3, b30), (r13, A3, b31), (r13, A3, b32), (r13, A3, b33), (r13, A3, b34), (r13, A3, b35), (r13, A3, b36), (r13, A3, b37), (r13, A3, b38), (r13, A3, b39), (r13, A3, b40), (r13, A3, b41), (r13, A3, b42), (r13, A3, b43), (r13, A3, b44), (r13, A3, b45), (r13, A3, b46), (r13, A3, b47), (r13, A3, b48), (r13, A3, b49), (r13, A3, b50), (r13, A3, b51), (r13, A3, b52), (r13, A3, b53), (r13, A3, b54), (r13, A3, b55), (r13, A3, b56), (r13, A3, b57), (r13, A3, b58), (r13, A3, b59), (r13, A3, b60), (r13, A3, b61), (r13, A3, b62), (r13, A3, b63), (r13, A3, b64), (r13, A3, b65), (r13, A3, b66), (r13, A3, b67), (r13, A3, b68), (r13, A3, b69), (r13, A3, b70), (r13, A3, b71), (r13, A3, b72), (r13, A3, b73), (r13, A3, b74), (r13, A3, b75), (r13, A3, b76), (r13, A3, b77), (r13, A3, b78), (r13, A3, b79), (r13, A3, b80), (r13, A3, b81), (r13, A3, b82), (r13, A3, b83), (r13, A3, b84), (r13, A3, b85), (r13, A3, b86), (r13, A3, b87), (r13, A3, b88), (r13, A3, b89), (r13, A3,

b90), (r13, A3, b91), (r13, A3, b92), (r13, A3, b93), (r13, A3, b94), (r13, A3, b95), (r13, A3, b96), (r13, A3, b97), (r13, A3, b98), (r13, A3, b99), (r13, A3, b100), (r13, A3, b101), (r13, A3, b102), (r13, A3, b103), (r13, A3, b104), (r13, A3, b105), (r13, A3, b106), (r13, A3, b107), (r13, A3, b108), (r13, A3, b109), (r13, A3, b110), (r13, A3, b111), (r13, A3, b112), (r13, A3, b113), (r13, A3, b114), (r13, A3, b115), (r13, A3, b116), (r13, A3, b117), (r13, A3, b118), (r13, A3, b119), (r13, A3, b120), (r13, A3, b121), (r13, A3, b122), (r13, A3, b123), (r13, A3, b124), (r13, A3, b125), (r13, A3, b126), (r13, A3, b127), (r13, A3, b128), (r13, A3, b129), (r13, A3, b130), (r13, A3, b131), (r13, A3, b132), (r13, A3, b133), (r13, A3, b134), (r13, A4, b1), (r13, A4, b2), (r13, A4, b3), (r13, A4, b4), (r13, A4, b5), (r13, A4, b6), (r13, A4, b7), (r13, A4, b8), (r13, A4, b9), (r13, A4, b10), (r13, A4, b11), (r13, A4, b12), (r13, A4, b13), (r13, A4, b14), (r13, A4, b15), (r13, A4, b16), (r13, A4, b17), (r13, A4, b18), (r13, A4, b19), (r13, A4, b20), (r13, A4, b21), (r13, A4, b22), (r13, A4, b23), (r13, A4, b24), (r13, A4, b25), (r13, A4, b26), (r13, A4, b27), (r13, A4, b28), (r13, A4, b29), (r13, A4, b30), (r13, A4, b31), (r13, A4, b32), (r13, A4, b33), (r13, A4, b34), (r13, A4, b35), (r13, A4, b36), (r13, A4, b37), (r13, A4, b38), (r13, A4, b39), (r13, A4, b40), (r13, A4, b41), (r13, A4, b42), (r13, A4, b43), (r13, A4, b44), (r13, A4, b45), (r13, A4, b46), (r13, A4, b47), (r13, A4, b48), (r13, A4, b49), (r13, A4, b50), (r13, A4, b51), (r13, A4, b52), (r13, A4, b53), (r13, A4, b54), (r13, A4, b55), (r13, A4, b56), (r13, A4, b57), (r13, A4, b58), (r13, A4, b59), (r13, A4, b60), (r13, A4, b61), (r13, A4, b62), (r13, A4, b63), (r13, A4, b64), (r13, A4, b65), (r13, A4, b66), (r13, A4, b67), (r13, A4, b68), (r13, A4, b69), (r13, A4, b70), (r13, A4, b71), (r13, A4, b72), (r13, A4, b73), (r13, A4, b74), (r13, A4, b75), (r13, A4, b76), (r13, A4, b77), (r13, A4, b78), (r13, A4, b79), (r13, A4, b80), (r13, A4, b81), (r13, A4, b82), (r13, A4, b83), (r13, A4, b84), (r13, A4, b85), (r13, A4, b86), (r13, A4, b87), (r13, A4, b88), (r13, A4, b89), (r13, A4, b90), (r13, A4, b91), (r13, A4, b92), (r13, A4, b93), (r13, A4, b94), (r13, A4, b95), (r13, A4, b96), (r13, A4, b97), (r13, A4, b98), (r13, A4, b99), (r13, A4, b100), (r13, A4, b101), (r13, A4, b102),

(r13, A4, b103), (r13, A4, b104), (r13, A4, b105), (r13, A4, b106), (r13, A4, b107),
(r13, A4, b108), (r13, A4, b109), (r13, A4, b110), (r13, A4, b111), (r13, A4, b112),
(r13, A4, b113), (r13, A4, b114), (r13, A4, b115), (r13, A4, b116), (r13, A4, b117),
(r13, A4, b118), (r13, A4, b119), (r13, A4, b120), (r13, A4, b121), (r13, A4, b122),
(r13, A4, b123), (r13, A4, b124), (r13, A4, b125), (r13, A4, b126), (r13, A4, b127),
(r13, A4, b128), (r13, A4, b129), (r13, A4, b130), (r13, A4, b131), (r13, A4, b132),
(r13, A4, b133), (r13, A4, b134),

[0284] (r14, A1, b1), (r14, A1, b2), (r14, A1, b3), (r14, A1, b4), (r14, A1, b5), (r14, A1, b6),
(r14, A1, b7), (r14, A1, b8), (r14, A1, b9), (r14, A1, b10), (r14, A1, b11), (r14, A1, b12),
(r14, A1, b13), (r14, A1, b14), (r14, A1, b15), (r14, A1, b16), (r14, A1, b17), (r14, A1, b18),
(r14, A1, b19), (r14, A1, b20), (r14, A1, b21), (r14, A1, b22), (r14, A1, b23), (r14, A1, b24),
(r14, A1, b25), (r14, A1, b26), (r14, A1, b27), (r14, A1, b28), (r14, A1, b29), (r14, A1, b30),
(r14, A1, b31), (r14, A1, b32), (r14, A1, b33), (r14, A1, b34), (r14, A1, b35), (r14, A1, b36),
(r14, A1, b37), (r14, A1, b38), (r14, A1, b39), (r14, A1, b40), (r14, A1, b41), (r14, A1, b42),
(r14, A1, b43), (r14, A1, b44), (r14, A1, b45), (r14, A1, b46), (r14, A1, b47), (r14, A1, b48),
(r14, A1, b49), (r14, A1, b50), (r14, A1, b51), (r14, A1, b52), (r14, A1, b53), (r14, A1, b54),
(r14, A1, b55), (r14, A1, b56), (r14, A1, b57), (r14, A1, b58), (r14, A1, b59), (r14, A1, b60),
(r14, A1, b61), (r14, A1, b62), (r14, A1, b63), (r14, A1, b64), (r14, A1, b65), (r14, A1, b66),
(r14, A1, b67), (r14, A1, b68), (r14, A1, b69), (r14, A1, b70), (r14, A1, b71), (r14, A1, b72),
(r14, A1, b73), (r14, A1, b74), (r14, A1, b75), (r14, A1, b76), (r14, A1, b77), (r14, A1, b78),
(r14, A1, b79), (r14, A1, b80), (r14, A1, b81), (r14, A1, b82), (r14, A1, b83), (r14, A1, b84),
(r14, A1, b85), (r14, A1, b86), (r14, A1, b87), (r14, A1, b88), (r14, A1, b89), (r14, A1, b90),
(r14, A1, b91), (r14, A1, b92), (r14, A1, b93), (r14, A1, b94), (r14, A1, b95), (r14, A1, b96),
(r14, A1, b97), (r14, A1, b98), (r14, A1, b99), (r14, A1, b100), (r14, A1, b101), (r14, A1, b102),
(r14, A1, b103), (r14, A1, b104), (r14, A1, b105), (r14, A1, b106), (r14, A1, b107), (r14, A1, b108),
(r14, A1, b109), (r14, A1, b110), (r14, A1, b111), (r14, A1, b112), (r14, A1, b113), (r14, A1, b114),
(r14, A1, b115), (r14, A1, b116), (r14, A1, b117), (r14, A1, b118), (r14, A1, b119), (r14, A1, b120),
(r14, A1, b121), (r14, A1, b122), (r14, A1, b123), (r14, A1, b124), (r14, A1, b125), (r14, A1, b126),
(r14, A1, b127), (r14, A1, b128), (r14, A1, b129), (r14, A1, b130), (r14, A1, b131), (r14, A1, b132),
(r14, A1, b133), (r14, A1, b134),

4, A1, b112), (r14, A1, b113), (r14, A1, b114), (r14, A1, b115), (r14, A1, b116), (r14, A1, b117), (r14, A1, b118), (r14, A1, b119), (r14, A1, b120), (r14, A1, b121), (r14, A1, b122), (r14, A1, b123), (r14, A1, b124), (r14, A1, b125), (r14, A1, b126), (r14, A1, b127), (r14, A1, b128), (r14, A1, b129), (r14, A1, b130), (r14, A1, b131), (r14, A1, b132), (r14, A1, b133), (r14, A1, b134), (r14, A2, b1), (r14, A2, b2), (r14, A2, b3), (r14, A2, b4), (r14, A2, b5), (r14, A2, b6), (r14, A2, b7), (r14, A2, b8), (r14, A2, b9), (r14, A2, b10), (r14, A2, b11), (r14, A2, b12), (r14, A2, b13), (r14, A2, b14), (r14, A2, b15), (r14, A2, b16), (r14, A2, b17), (r14, A2, b18), (r14, A2, b19), (r14, A2, b20), (r14, A2, b21), (r14, A2, b22), (r14, A2, b23), (r14, A2, b24), (r14, A2, b25), (r14, A2, b26), (r14, A2, b27), (r14, A2, b28), (r14, A2, b29), (r14, A2, b30), (r14, A2, b31), (r14, A2, b32), (r14, A2, b33), (r14, A2, b34), (r14, A2, b35), (r14, A2, b36), (r14, A2, b37), (r14, A2, b38), (r14, A2, b39), (r14, A2, b40), (r14, A2, b41), (r14, A2, b42), (r14, A2, b43), (r14, A2, b44), (r14, A2, b45), (r14, A2, b46), (r14, A2, b47), (r14, A2, b48), (r14, A2, b49), (r14, A2, b50), (r14, A2, b51), (r14, A2, b52), (r14, A2, b53), (r14, A2, b54), (r14, A2, b55), (r14, A2, b56), (r14, A2, b57), (r14, A2, b58), (r14, A2, b59), (r14, A2, b60), (r14, A2, b61), (r14, A2, b62), (r14, A2, b63), (r14, A2, b64), (r14, A2, b65), (r14, A2, b66), (r14, A2, b67), (r14, A2, b68), (r14, A2, b69), (r14, A2, b70), (r14, A2, b71), (r14, A2, b72), (r14, A2, b73), (r14, A2, b74), (r14, A2, b75), (r14, A2, b76), (r14, A2, b77), (r14, A2, b78), (r14, A2, b79), (r14, A2, b80), (r14, A2, b81), (r14, A2, b82), (r14, A2, b83), (r14, A2, b84), (r14, A2, b85), (r14, A2, b86), (r14, A2, b87), (r14, A2, b88), (r14, A2, b89), (r14, A2, b90), (r14, A2, b91), (r14, A2, b92), (r14, A2, b93), (r14, A2, b94), (r14, A2, b95), (r14, A2, b96), (r14, A2, b97), (r14, A2, b98), (r14, A2, b99), (r14, A2, b100), (r14, A2, b101), (r14, A2, b102), (r14, A2, b103), (r14, A2, b104), (r14, A2, b105), (r14, A2, b106), (r14, A2, b107), (r14, A2, b108), (r14, A2, b109), (r14, A2, b110), (r14, A2, b111), (r14, A2, b112), (r14, A2, b113), (r14, A2, b114), (r14, A2, b115), (r14, A2, b116), (r14, A2, b117), (r14, A2, b118), (r14, A2, b119), (r14, A2, b120), (r14, A2, b121), (r14, A2, b122), (r14, A2, b123)

, (r14, A2, b124), (r14, A2, b125), (r14, A2, b126), (r14, A2, b127), (r14, A2, b128), (r14, A2, b129), (r14, A2, b130), (r14, A2, b131), (r14, A2, b132), (r14, A2, b133), (r14, A2, b134), (r14, A3, b1), (r14, A3, b2), (r14, A3, b3), (r14, A3, b4), (r14, A3, b5), (r14, A3, b6), (r14, A3, b7), (r14, A3, b8), (r14, A3, b9), (r14, A3, b10), (r14, A3, b11), (r14, A3, b12), (r14, A3, b13), (r14, A3, b14), (r14, A3, b15), (r14, A3, b16), (r14, A3, b17), (r14, A3, b18), (r14, A3, b19), (r14, A3, b20), (r14, A3, b21), (r14, A3, b22), (r14, A3, b23), (r14, A3, b24), (r14, A3, b25), (r14, A3, b26), (r14, A3, b27), (r14, A3, b28), (r14, A3, b29), (r14, A3, b30), (r14, A3, b31), (r14, A3, b32), (r14, A3, b33), (r14, A3, b34), (r14, A3, b35), (r14, A3, b36), (r14, A3, b37), (r14, A3, b38), (r14, A3, b39), (r14, A3, b40), (r14, A3, b41), (r14, A3, b42), (r14, A3, b43), (r14, A3, b44), (r14, A3, b45), (r14, A3, b46), (r14, A3, b47), (r14, A3, b48), (r14, A3, b49), (r14, A3, b50), (r14, A3, b51), (r14, A3, b52), (r14, A3, b53), (r14, A3, b54), (r14, A3, b55), (r14, A3, b56), (r14, A3, b57), (r14, A3, b58), (r14, A3, b59), (r14, A3, b60), (r14, A3, b61), (r14, A3, b62), (r14, A3, b63), (r14, A3, b64), (r14, A3, b65), (r14, A3, b66), (r14, A3, b67), (r14, A3, b68), (r14, A3, b69), (r14, A3, b70), (r14, A3, b71), (r14, A3, b72), (r14, A3, b73), (r14, A3, b74), (r14, A3, b75), (r14, A3, b76), (r14, A3, b77), (r14, A3, b78), (r14, A3, b79), (r14, A3, b80), (r14, A3, b81), (r14, A3, b82), (r14, A3, b83), (r14, A3, b84), (r14, A3, b85), (r14, A3, b86), (r14, A3, b87), (r14, A3, b88), (r14, A3, b89), (r14, A3, b90), (r14, A3, b91), (r14, A3, b92), (r14, A3, b93), (r14, A3, b94), (r14, A3, b95), (r14, A3, b96), (r14, A3, b97), (r14, A3, b98), (r14, A3, b99), (r14, A3, b100), (r14, A3, b101), (r14, A3, b102), (r14, A3, b103), (r14, A3, b104), (r14, A3, b105), (r14, A3, b106), (r14, A3, b107), (r14, A3, b108), (r14, A3, b109), (r14, A3, b110), (r14, A3, b111), (r14, A3, b112), (r14, A3, b113), (r14, A3, b114), (r14, A3, b115), (r14, A3, b116), (r14, A3, b117), (r14, A3, b118), (r14, A3, b119), (r14, A3, b120), (r14, A3, b121), (r14, A3, b122), (r14, A3, b123), (r14, A3, b124), (r14, A3, b125), (r14, A3, b126), (r14, A3, b127), (r14, A3, b128), (r14, A3, b129), (r14, A3, b130), (r14, A3, b131), (r14, A3, b132), (r14, A3, b133), (r14, A3, b134), (r14, A4, b

1), (r14, A4, b2), (r14, A4, b3), (r14, A4, b4), (r14, A4, b5), (r14, A4, b6), (r14, A4, b7), (r14, A4, b8), (r14, A4, b9), (r14, A4, b10), (r14, A4, b11), (r14, A4, b12), (r14, A4, b13), (r14, A4, b14), (r14, A4, b15), (r14, A4, b16), (r14, A4, b17), (r14, A4, b18), (r14, A4, b19), (r14, A4, b20), (r14, A4, b21), (r14, A4, b22), (r14, A4, b23), (r14, A4, b24), (r14, A4, b25), (r14, A4, b26), (r14, A4, b27), (r14, A4, b28), (r14, A4, b29), (r14, A4, b30), (r14, A4, b31), (r14, A4, b32), (r14, A4, b33), (r14, A4, b34), (r14, A4, b35), (r14, A4, b36), (r14, A4, b37), (r14, A4, b38), (r14, A4, b39), (r14, A4, b40), (r14, A4, b41), (r14, A4, b42), (r14, A4, b43), (r14, A4, b44), (r14, A4, b45), (r14, A4, b46), (r14, A4, b47), (r14, A4, b48), (r14, A4, b49), (r14, A4, b50), (r14, A4, b51), (r14, A4, b52), (r14, A4, b53), (r14, A4, b54), (r14, A4, b55), (r14, A4, b56), (r14, A4, b57), (r14, A4, b58), (r14, A4, b59), (r14, A4, b60), (r14, A4, b61), (r14, A4, b62), (r14, A4, b63), (r14, A4, b64), (r14, A4, b65), (r14, A4, b66), (r14, A4, b67), (r14, A4, b68), (r14, A4, b69), (r14, A4, b70), (r14, A4, b71), (r14, A4, b72), (r14, A4, b73), (r14, A4, b74), (r14, A4, b75), (r14, A4, b76), (r14, A4, b77), (r14, A4, b78), (r14, A4, b79), (r14, A4, b80), (r14, A4, b81), (r14, A4, b82), (r14, A4, b83), (r14, A4, b84), (r14, A4, b85), (r14, A4, b86), (r14, A4, b87), (r14, A4, b88), (r14, A4, b89), (r14, A4, b90), (r14, A4, b91), (r14, A4, b92), (r14, A4, b93), (r14, A4, b94), (r14, A4, b95), (r14, A4, b96), (r14, A4, b97), (r14, A4, b98), (r14, A4, b99), (r14, A4, b100), (r14, A4, b101), (r14, A4, b102), (r14, A4, b103), (r14, A4, b104), (r14, A4, b105), (r14, A4, b106), (r14, A4, b107), (r14, A4, b108), (r14, A4, b109), (r14, A4, b110), (r14, A4, b111), (r14, A4, b112), (r14, A4, b113), (r14, A4, b114), (r14, A4, b115), (r14, A4, b116), (r14, A4, b117), (r14, A4, b118), (r14, A4, b119), (r14, A4, b120), (r14, A4, b121), (r14, A4, b122), (r14, A4, b123), (r14, A4, b124), (r14, A4, b125), (r14, A4, b126), (r14, A4, b127), (r14, A4, b128), (r14, A4, b129), (r14, A4, b130), (r14, A4, b131), (r14, A4, b132), (r14, A4, b133), (r14, A4, b134),

[0285] (r15, A1, b1), (r15, A1, b2), (r15, A1, b3), (r15, A1, b4), (r15, A1, b5), (r15, A1, b6), (r15, A1, b7), (r15, A1, b8), (r15, A1, b9), (r15, A1, b10), (r15, A1, b11), (r15

, A1, b12), (r15, A1, b13), (r15, A1, b14), (r15, A1, b15), (r15, A1, b16), (r15, A1, b17), (r15, A1, b18), (r15, A1, b19), (r15, A1, b20), (r15, A1, b21), (r15, A1, b22), (r15, A1, b23), (r15, A1, b24), (r15, A1, b25), (r15, A1, b26), (r15, A1, b27), (r15, A1, b28), (r15, A1, b29), (r15, A1, b30), (r15, A1, b31), (r15, A1, b32), (r15, A1, b33), (r15, A1, b34), (r15, A1, b35), (r15, A1, b36), (r15, A1, b37), (r15, A1, b38), (r15, A1, b39), (r15, A1, b40), (r15, A1, b41), (r15, A1, b42), (r15, A1, b43), (r15, A1, b44), (r15, A1, b45), (r15, A1, b46), (r15, A1, b47), (r15, A1, b48), (r15, A1, b49), (r15, A1, b50), (r15, A1, b51), (r15, A1, b52), (r15, A1, b53), (r15, A1, b54), (r15, A1, b55), (r15, A1, b56), (r15, A1, b57), (r15, A1, b58), (r15, A1, b59), (r15, A1, b60), (r15, A1, b61), (r15, A1, b62), (r15, A1, b63), (r15, A1, b64), (r15, A1, b65), (r15, A1, b66), (r15, A1, b67), (r15, A1, b68), (r15, A1, b69), (r15, A1, b70), (r15, A1, b71), (r15, A1, b72), (r15, A1, b73), (r15, A1, b74), (r15, A1, b75), (r15, A1, b76), (r15, A1, b77), (r15, A1, b78), (r15, A1, b79), (r15, A1, b80), (r15, A1, b81), (r15, A1, b82), (r15, A1, b83), (r15, A1, b84), (r15, A1, b85), (r15, A1, b86), (r15, A1, b87), (r15, A1, b88), (r15, A1, b89), (r15, A1, b90), (r15, A1, b91), (r15, A1, b92), (r15, A1, b93), (r15, A1, b94), (r15, A1, b95), (r15, A1, b96), (r15, A1, b97), (r15, A1, b98), (r15, A1, b99), (r15, A1, b100), (r15, A1, b101), (r15, A1, b102), (r15, A1, b103), (r15, A1, b104), (r15, A1, b105), (r15, A1, b106), (r15, A1, b107), (r15, A1, b108), (r15, A1, b109), (r15, A1, b110), (r15, A1, b111), (r15, A1, b112), (r15, A1, b113), (r15, A1, b114), (r15, A1, b115), (r15, A1, b116), (r15, A1, b117), (r15, A1, b118), (r15, A1, b119), (r15, A1, b120), (r15, A1, b121), (r15, A1, b122), (r15, A1, b123), (r15, A1, b124), (r15, A1, b125), (r15, A1, b126), (r15, A1, b127), (r15, A1, b128), (r15, A1, b129), (r15, A1, b130), (r15, A1, b131), (r15, A1, b132), (r15, A1, b133), (r15, A1, b134), (r15, A2, b1), (r15, A2, b2), (r15, A2, b3), (r15, A2, b4), (r15, A2, b5), (r15, A2, b6), (r15, A2, b7), (r15, A2, b8), (r15, A2, b9), (r15, A2, b10), (r15, A2, b11), (r15, A2, b12), (r15, A2, b13), (r15, A2, b14), (r15, A2, b15), (r15, A2, b16), (r15, A2, b17), (r15, A2, b18), (r15, A2, b19), (r15, A2, b20), (r15, A2, b21), (r15, A2, b22), (r15, A2, b23), (r15, A2, b24)

, (r15, A2, b25), (r15, A2, b26), (r15, A2, b27), (r15, A2, b28), (r15, A2, b29), (r15, A2, b30), (r15, A2, b31), (r15, A2, b32), (r15, A2, b33), (r15, A2, b34), (r15, A2, b35), (r15, A2, b36), (r15, A2, b37), (r15, A2, b38), (r15, A2, b39), (r15, A2, b40), (r15, A2, b41), (r15, A2, b42), (r15, A2, b43), (r15, A2, b44), (r15, A2, b45), (r15, A2, b46), (r15, A2, b47), (r15, A2, b48), (r15, A2, b49), (r15, A2, b50), (r15, A2, b51), (r15, A2, b52), (r15, A2, b53), (r15, A2, b54), (r15, A2, b55), (r15, A2, b56), (r15, A2, b57), (r15, A2, b58), (r15, A2, b59), (r15, A2, b60), (r15, A2, b61), (r15, A2, b62), (r15, A2, b63), (r15, A2, b64), (r15, A2, b65), (r15, A2, b66), (r15, A2, b67), (r15, A2, b68), (r15, A2, b69), (r15, A2, b70), (r15, A2, b71), (r15, A2, b72), (r15, A2, b73), (r15, A2, b74), (r15, A2, b75), (r15, A2, b76), (r15, A2, b77), (r15, A2, b78), (r15, A2, b79), (r15, A2, b80), (r15, A2, b81), (r15, A2, b82), (r15, A2, b83), (r15, A2, b84), (r15, A2, b85), (r15, A2, b86), (r15, A2, b87), (r15, A2, b88), (r15, A2, b89), (r15, A2, b90), (r15, A2, b91), (r15, A2, b92), (r15, A2, b93), (r15, A2, b94), (r15, A2, b95), (r15, A2, b96), (r15, A2, b97), (r15, A2, b98), (r15, A2, b99), (r15, A2, b100), (r15, A2, b101), (r15, A2, b102), (r15, A2, b103), (r15, A2, b104), (r15, A2, b105), (r15, A2, b106), (r15, A2, b107), (r15, A2, b108), (r15, A2, b109), (r15, A2, b110), (r15, A2, b111), (r15, A2, b112), (r15, A2, b113), (r15, A2, b114), (r15, A2, b115), (r15, A2, b116), (r15, A2, b117), (r15, A2, b118), (r15, A2, b119), (r15, A2, b120), (r15, A2, b121), (r15, A2, b122), (r15, A2, b123), (r15, A2, b124), (r15, A2, b125), (r15, A2, b126), (r15, A2, b127), (r15, A2, b128), (r15, A2, b129), (r15, A2, b130), (r15, A2, b131), (r15, A2, b132), (r15, A2, b133), (r15, A2, b134), (r15, A3, b1), (r15, A3, b2), (r15, A3, b3), (r15, A3, b4), (r15, A3, b5), (r15, A3, b6), (r15, A3, b7), (r15, A3, b8), (r15, A3, b9), (r15, A3, b10), (r15, A3, b11), (r15, A3, b12), (r15, A3, b13), (r15, A3, b14), (r15, A3, b15), (r15, A3, b16), (r15, A3, b17), (r15, A3, b18), (r15, A3, b19), (r15, A3, b20), (r15, A3, b21), (r15, A3, b22), (r15, A3, b23), (r15, A3, b24), (r15, A3, b25), (r15, A3, b26), (r15, A3, b27), (r15, A3, b28), (r15, A3, b29), (r15, A3, b30), (r15, A3, b31), (r15, A3, b32), (r15, A3, b33), (r15, A3, b34), (r15, A3, b35), (r15, A3, b36), (r15, A3

, b37), (r15, A3, b38), (r15, A3, b39), (r15, A3, b40), (r15, A3, b41), (r15, A3, b42), (r15, A3, b43), (r15, A3, b44), (r15, A3, b45), (r15, A3, b46), (r15, A3, b47), (r15, A3, b48), (r15, A3, b49), (r15, A3, b50), (r15, A3, b51), (r15, A3, b52), (r15, A3, b53), (r15, A3, b54), (r15, A3, b55), (r15, A3, b56), (r15, A3, b57), (r15, A3, b58), (r15, A3, b59), (r15, A3, b60), (r15, A3, b61), (r15, A3, b62), (r15, A3, b63), (r15, A3, b64), (r15, A3, b65), (r15, A3, b66), (r15, A3, b67), (r15, A3, b68), (r15, A3, b69), (r15, A3, b70), (r15, A3, b71), (r15, A3, b72), (r15, A3, b73), (r15, A3, b74), (r15, A3, b75), (r15, A3, b76), (r15, A3, b77), (r15, A3, b78), (r15, A3, b79), (r15, A3, b80), (r15, A3, b81), (r15, A3, b82), (r15, A3, b83), (r15, A3, b84), (r15, A3, b85), (r15, A3, b86), (r15, A3, b87), (r15, A3, b88), (r15, A3, b89), (r15, A3, b90), (r15, A3, b91), (r15, A3, b92), (r15, A3, b93), (r15, A3, b94), (r15, A3, b95), (r15, A3, b96), (r15, A3, b97), (r15, A3, b98), (r15, A3, b99), (r15, A3, b100), (r15, A3, b101), (r15, A3, b102), (r15, A3, b103), (r15, A3, b104), (r15, A3, b105), (r15, A3, b106), (r15, A3, b107), (r15, A3, b108), (r15, A3, b109), (r15, A3, b110), (r15, A3, b111), (r15, A3, b112), (r15, A3, b113), (r15, A3, b114), (r15, A3, b115), (r15, A3, b116), (r15, A3, b117), (r15, A3, b118), (r15, A3, b119), (r15, A3, b120), (r15, A3, b121), (r15, A3, b122), (r15, A3, b123), (r15, A3, b124), (r15, A3, b125), (r15, A3, b126), (r15, A3, b127), (r15, A3, b128), (r15, A3, b129), (r15, A3, b130), (r15, A3, b131), (r15, A3, b132), (r15, A3, b133), (r15, A3, b134), (r15, A4, b1), (r15, A4, b2), (r15, A4, b3), (r15, A4, b4), (r15, A4, b5), (r15, A4, b6), (r15, A4, b7), (r15, A4, b8), (r15, A4, b9), (r15, A4, b10), (r15, A4, b11), (r15, A4, b12), (r15, A4, b13), (r15, A4, b14), (r15, A4, b15), (r15, A4, b16), (r15, A4, b17), (r15, A4, b18), (r15, A4, b19), (r15, A4, b20), (r15, A4, b21), (r15, A4, b22), (r15, A4, b23), (r15, A4, b24), (r15, A4, b25), (r15, A4, b26), (r15, A4, b27), (r15, A4, b28), (r15, A4, b29), (r15, A4, b30), (r15, A4, b31), (r15, A4, b32), (r15, A4, b33), (r15, A4, b34), (r15, A4, b35), (r15, A4, b36), (r15, A4, b37), (r15, A4, b38), (r15, A4, b39), (r15, A4, b40), (r15, A4, b41), (r15, A4, b42), (r15, A4, b43), (r15, A4, b44), (r15, A4, b45), (r15, A4, b46), (r15, A4, b47), (r15, A4, b48), (r15, A4, b49), (r

15, A4, b50), (r15, A4, b51), (r15, A4, b52), (r15, A4, b53), (r15, A4, b54), (r15, A4, b55), (r15, A4, b56), (r15, A4, b57), (r15, A4, b58), (r15, A4, b59), (r15, A4, b60), (r15, A4, b61), (r15, A4, b62), (r15, A4, b63), (r15, A4, b64), (r15, A4, b65), (r15, A4, b66), (r15, A4, b67), (r15, A4, b68), (r15, A4, b69), (r15, A4, b70), (r15, A4, b71), (r15, A4, b72), (r15, A4, b73), (r15, A4, b74), (r15, A4, b75), (r15, A4, b76), (r15, A4, b77), (r15, A4, b78), (r15, A4, b79), (r15, A4, b80), (r15, A4, b81), (r15, A4, b82), (r15, A4, b83), (r15, A4, b84), (r15, A4, b85), (r15, A4, b86), (r15, A4, b87), (r15, A4, b88), (r15, A4, b89), (r15, A4, b90), (r15, A4, b91), (r15, A4, b92), (r15, A4, b93), (r15, A4, b94), (r15, A4, b95), (r15, A4, b96), (r15, A4, b97), (r15, A4, b98), (r15, A4, b99), (r15, A4, b100), (r15, A4, b101), (r15, A4, b102), (r15, A4, b103), (r15, A4, b104), (r15, A4, b105), (r15, A4, b106), (r15, A4, b107), (r15, A4, b108), (r15, A4, b109), (r15, A4, b110), (r15, A4, b111), (r15, A4, b112), (r15, A4, b113), (r15, A4, b114), (r15, A4, b115), (r15, A4, b116), (r15, A4, b117), (r15, A4, b118), (r15, A4, b119), (r15, A4, b120), (r15, A4, b121), (r15, A4, b122), (r15, A4, b123), (r15, A4, b124), (r15, A4, b125), (r15, A4, b126), (r15, A4, b127), (r15, A4, b128), (r15, A4, b129), (r15, A4, b130), (r15, A4, b131), (r15, A4, b132), (r15, A4, b133) または (r15, A4, b134)。

[0286] 本発明化合物は、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患に有用であり、例えばアルツハイマー型認知症（アルツハイマー症、アルツハイマー型老年認知症等）、ダウン症、記憶障害、プリオン病（クロイツフェルト・ヤコブ病等）、軽度認知障害（MCI）、オランダ型遺伝性アミロイド性脳出血、脳アミロイド血管障害、他の変性認知症、血管性変性混合型認知症、パーキンソン病に随伴する認知症、進行性核上麻痺に随伴する認知症、皮質基底核変性症に随伴する認知症、びまん性レビー小体型アルツハイマー病、加齢黄斑変性症、パーキンソン病、アミロイドアンジオパシー等の治療および／または予防、症状改善に対して有効である。

「アルツハイマー症の治療」という場合、MCIの重症化の予防、および家族性アルツハイマー症の発症予防等を包含する。「アルツハイマー症治療用医

薬組成物」という場合、MCIの重症化を予防するための医薬組成物、および家族性アルツハイマー症の発症を予防するための医薬組成物等を包含する。

[0287] 本発明化合物は、BACE 1に対する阻害活性が高い、および／または他の酵素に対する選択性が高いため、副作用が軽減された医薬品となりうる。さらに細胞系でのアミロイド β 産生抑制効果が高い、とりわけ脳内でのアミロイド β 産生抑制効果が高いため、優れた医薬品となりうる。また、適切な立体化学を有する光学活性体とすることで、副作用に対するより安全マージンの広い医薬品となりうる。また、本発明化合物は、代謝安定性が高い、溶解度が高い、経口吸収性が高い、良好なバイオアベイラビリティを示す、良好なクリアランス、脳移行性が高い、半減期が長い、非タンパク結合率が高い、hERGチャネル阻害が低い、CYP阻害が低い、CYP MBI (不可逆的阻害 (Mechanism-based inhibition)) が低いおよび／または Ames 試験が陰性である等の利点も有する。

[0288] 本発明化合物を投与する場合、他の医薬 (例えばアセチルコリンエステラーゼ等の他のアルツハイマー症治療または予防剤等) と併用してもよい。例えば、塩酸ドネペジル、タクリン、ガランタミン、リバスチグミン、ザナペジル、メマンチン、ビンポセチン等の抗認知症薬等との併用が可能である。

[0289] 本発明化合物をヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。

[0290] 投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に経口で投与する場合、通常 $0.1 \mu\text{g} \sim 1 \text{g} / \text{日}$ であり、好ましくは $0.01 \sim 200 \text{mg} / \text{日}$ であり、非経口投与の場合には通常 $1 \mu\text{g} \sim 10 \text{g} / \text{日}$ であり、好ましくは $0.1 \sim 2 \text{g} / \text{日}$ である。

実施例

[0291] 以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本

発明はこれらにより限定されるものではない。

[0292] また、 $^1\text{H-NMR}$ は重クロロホルム (CDCl_3) 溶媒中、テトラメチルシランを内部標準として測定した。 δ 値は ppm で、結合定数 (J) は Hz で表記した。データ中、s は一重線、d は二重線、t は三重線、m は多重線、b r は幅広線、b r s は幅広一重線を意味する。

[0293] 化学式中の破線結合は相対配置を表し、化合物は全てラセミ体である。

[0294] なお、本明細書中において、各略号は以下に示す意味を有する。

Me メチル

Et エチル

Bz ベンゾイル

BOC t-ブトキシカルボニル

Fmoc 9-フルオレニルメトキシカルボニル

Ns ニトロベンゼンスルホニル

THF テトラヒドロフラン

DMF ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド。

TFA トリフルオロアセチル

DBU 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン。

[0295] 本発明の化合物の LC/MS データは、以下の条件で測定し、保持時間および $[\text{M}+\text{H}]^+$ を示した。

[0296] A 法

カラム: Xbridge (登録商標) C18 ($5\mu\text{m}$, i. d. $4.6 \times 50\text{mm}$) (Waters)

流速: 3 mL/分

UV 検出波長: 254 nm

移動相: [A] は 0.1% ギ酸含有水溶液、[B] は 0.1% ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント: 3 分間で 10%–100% 溶媒 [B] のリニアグラジエント

を行い、1分間、100%溶媒[B]を維持した。

[0297] B法

カラム：Gemini-NX (5 μ m, i. d. 4.6 x 50mm) (Phenomenex)

流速：3 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有メタノール溶液

グラジエント：3.5分間で5%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

C法

カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7 μ m i. d. 2.1 x 50mm) (Waters)

流速：1.0 mL/分

UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3.5分間で10%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

D法

カラム：ACQUITY UPLC (登録商標) BEH C18 (1.7 μ m i. d. 2.1 x 50mm) (Waters)

流速：0.9 mL/分

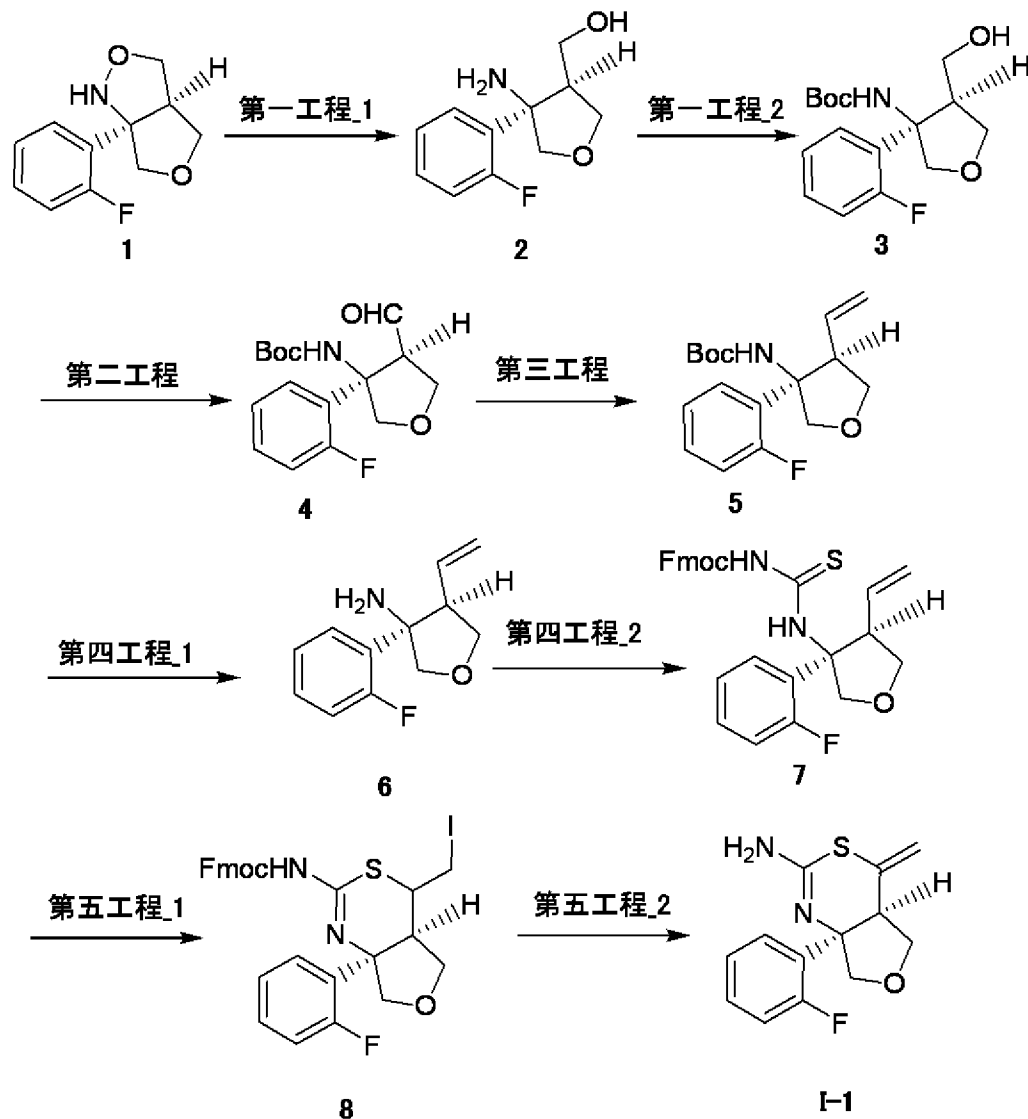
UV検出波長：254 nm

移動相：[A]は0.1%ギ酸含有水溶液、[B]は0.1%ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジエント：3.5分間で10%–100%溶媒[B]のリニアグラジエントを行い、0.5分間、100%溶媒[B]を維持した。

[0298] 実施例 1 化合物 (I-1) の合成

[0299] [化49]



[0300] 第一工程_1, 2

特許文献 4 記載の方法またはそれに準じた方法にて製造することが出来る公知化合物 (1) (3.13 g) と 5% Rh/C (924 mg) のエタノール (40 ml) 混合液を、水素雰囲気下、室温で 22 時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮した。残渣を THF (50 mL) に溶解させ、ジ-tert-ブチルジカルボネート (di-tert-butyl dicarbonate) (3.92 g) を加えた。混合液を 55°C で 15 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精

製し、化合物(3) (4.08 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (s, 9H), 3.27 (m, 1H), 3.55–3.70 (m, 2H), 3.70–3.85 (m, 2H), 3.95–4.15 (m, 2H), 4.20–4.30 (m, 2H), 5.79 (brs, 1H), 7.02 (dd, $J=12.2, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.22–7.31 (m, 1H), 7.80 (m, 1H)。

[0301] 第二工程

化合物(3) (4.06 g)を含む酢酸エチル(50 mL)溶液に、室温で2-ヨードキシ安息香酸(4.38 g)を加えた。反応液を80°Cで4.5時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(4) (3.36 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (s, 9H), 3.78 (m, 1H), 4.10 (t, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 4.29 (dd, $J=9.6, 2.1\text{ Hz}$, 1H), 4.39 (dd, $J=9.0, 7.0\text{ Hz}$, 1H), 5.49 (brs, 1H), 7.08 (ddd, $J=12.2, 8.1, 1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.17 (td, $J=7.6, 1.3\text{ Hz}$, 1H), 7.27–7.35 (m, 1H), 7.50 (td, $J=8.0, 1.7, 1\text{ Hz}$, 1H), 9.86 (d, $J=2.6, 1\text{ Hz}$)。

[0302] 第三工程

窒素雰囲気下、氷冷下、メチルトリフェニルホスホニウムヨード (Methyltriphenylphosphoniumiodide) (3.02 g)を含むTHF (15 mL)溶液に、1.57 Mノルマルブチルリチウムヘキサン溶液 (4.76 mL)を滴下した。同温で、反応液を30分攪拌した。窒素雰囲気下、氷冷下、この反応液に対し、化合物4 (771 mg)のTHF (10 mL)溶液を滴下した。同温で、反応液を30分攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水を加え、室温に昇温させた。反応液に酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄

した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、不溶物を濾別した。ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、化合物(5)(62mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (s, 9H), 3.21 (m, 1H), 3.82 (dd, $J=8.5, 6.7\text{ Hz}$, 1H), 4.06 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 5.20–5.35 (m, 3H), 5.75–5.87 (m, 1H), 7.01–7.14 (m, 2H), 7.11 (td, $J=7.7, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.40 (td, $J=8.1, 1.7\text{ Hz}$, 1H)。

[0303] 第四工程__1, 2

化合物(5)(61mg)を含む塩化メチレン溶液(1mL)に、氷冷下、トリフルオロ酢酸(0.5mL)を加えた。反応液を室温まで昇温させ、40分攪拌した。氷冷下、反応液に飽和重曹水(10mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、不溶物を濾別した。ろ液を減圧下濃縮した。

[0304] 残渣をアセトン(1mL)に溶解させ、氷冷下でFmoc-イソチオシアネート(isothiocyanate)(61mg)を加えた。反応液を室温まで昇温させ、室温下、1.5時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、化合物(7)(95mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.26 (m, 1H), 3.87 (dd, $J=9.0, 5.6\text{ Hz}$, 1H), 4.09 (dd, $J=8.9, 6.5\text{ Hz}$, 1H), 4.28 (t, $J=6.7$, 1H), 4.38 (d, $J=10.7$, 1H), 4.55 (d, $J=6.9$, 2H), 5.31 (d, $J=10.1$, 1H), 5.39 (d, $J=17.1$, 1H), 5.48 (d, $J=10.4$, 1H), 5.96 (m, 1H), 7.09 (ddd, $J=12.$

3, 8. 1, 1. 3 Hz, 1 H), 7. 18 (t d, J=7. 6, 1. 3 Hz, 1 H), 7. 32 (m, 1 H), 7. 38 (t d, J=7. 4, 1. 2 Hz, 1 H), 7. 48–7. 52 (m, 3 H), 7. 60 (d, J=7. 6, 2 H), 7. 83 (d, J=7. 6, 2 H), 7. 95 (b r s, 1 H), 10. 46 (b r s, 1 H)。

[0305] 第五工程__1, 2

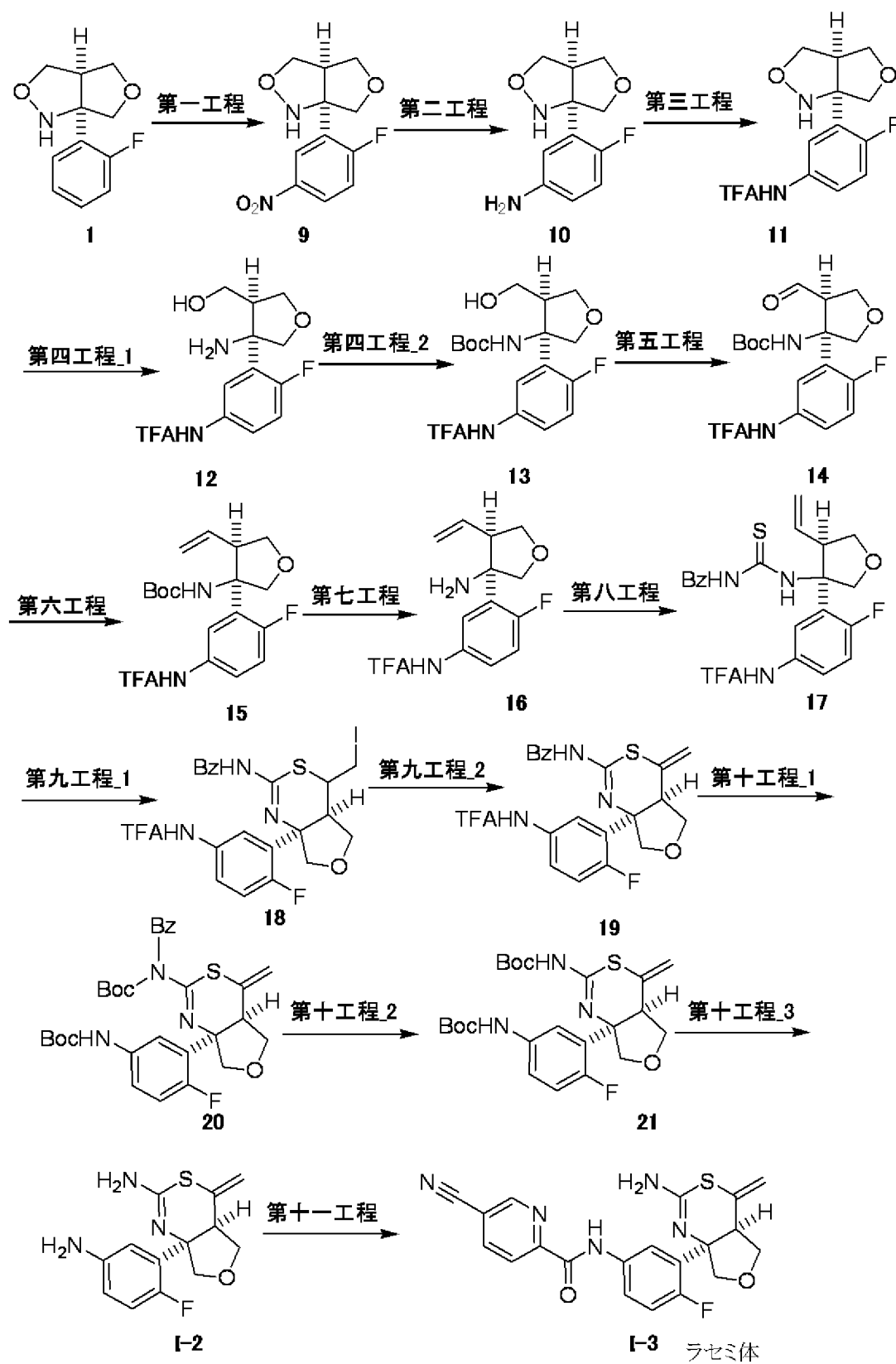
化合物(7)(21mg)を含む塩化メチレン(1mL)溶液に、氷冷下、ヨウ素(22mg)を加えた。反応液を室温まで昇温させ、室温で30分攪拌した。反応液に10%Na₂S₂O₃・5H₂O(1mL)、飽和(sat)NaHCO₃水溶液(2mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、不溶物を濾別した。ろ液を減圧下濃縮した。

[0306] 残渣をTHF(1mL)に溶解させ、氷冷下、DBU(20mg)を加えた。同温で15分攪拌した後、室温まで昇温させ、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、有機層を分配した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させ、不溶物を濾別した。ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、化合物(I-1)(10mg)を得た。

[0307] 実施例2 化合物(I-2)、(I-3)の合成

[0308]

[化50]



[0309] 第一工程

特許文献4記載の方法またはそれに準じた方法にて製造することが出来る公知化合物(1)(550mg)を含む濃硫酸(3.3mL)溶液に、氷冷下にて発煙硝酸(0.12mL)を滴下し、同温で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、化合物(9)(610mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.41 (1H, q, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.55–3.61 (1H, m), 3.87 (2H, ddd, $J=21.0, 10.4, 3.2\text{ Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 4.13–4.19 (1H, m), 4.57 (1H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 5.17 (1H, s), 7.21 (1H, dd, $J=10.3, 8.9\text{ Hz}$), 8.19 (1H, ddd, $J=8.9, 4.3, 3.0\text{ Hz}$), 8.88 (1H, dd, $J=6.7, 3.0\text{ Hz}$)。

[0310] 第二工程

化合物(9)(30mg)を含むエタノール(0.75mL)溶液に、室温で還元鉄(53mg)、飽和塩化アンモニウム水溶液(0.19mL)を加えた。混合液を50℃で1時間攪拌し、室温に冷却した反応液をろ過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、化合物(10)(610mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.39 (1H, dd, $J=14.2, 7.5\text{ Hz}$), 3.43–3.76 (3H, m), 3.79–3.88 (2H, m), 3.95 (1H, d, $J=9.5\text{ Hz}$), 4.10–4.17 (1H, m), 4.51 (1H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 5.06 (1H, s), 6.53 (1H, ddd, $J=8.6, 3.9, 3.1\text{ Hz}$), 6.84 (1H, dd, $J=11.2, 8.6\text{ Hz}$), 7.22 (1H, brs)。

[0311] 第三工程

化合物(10)(490mg)を含むメタノール(5mL)溶液に、室温でトリフルオロ酢酸エチルエステル(652mg)、トリエチルアミン(0.30mL)を加えた。同温で4時間攪拌した後、反応液を水で希釈した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、化合物(11)(610mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.40 (1H, dd, $J=14.4, 7.7\text{ Hz}$), 3.57 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 3.86 (2H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 4.00 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 4.16 (1H, ddd, $J=9.3, 5.8, 2.3\text{ Hz}$), 4.55 (1H, t, $J=8.5\text{ Hz}$), 5.14 (1H, s), 7.11 (1H, dd, $J=10.8, 8.8\text{ Hz}$), 7.78 (1H, dd, $J=6.6, 2.9\text{ Hz}$), 7.89 (1H, ddd, $J=8.8, 4.3, 2.9\text{ Hz}$), 7.95 (1H, s)。

[0312] 第四工程__1, 2

化合物(11)(627mg)を含むエタノール(12mL)溶液に、室温で5%Rh/C(121mg)を加えた。混合液を水素雰囲気下、同温で29時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。

[0313] 化合物(12)を含む残渣を、THF(3mL)に溶解した。この溶液に、室温でジ-tert-ブチルジカルボネート(d-tert-butylidicarbonate)(855mg)を加え、1時間還流した。反応液を室温に冷却し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、化合物(13)(695mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.37 (9H, s), 3.16–3.31 (1H, m), 3.55 (1H, t, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.77 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 3.87–4.11 (3H, m), 4.23 (1H

, d, $J=8.4$ Hz), 5.76 (1H, s), 7.07 (1H, dd, $J=11.3, 8.8$ Hz), 7.68–7.75 (1H, m), 7.85–7.92 (1H, m), 8.57 (1H, s)。

[0314] 第五工程

化合物(13) (690 mg)を含む酢酸エチル (7 mL) 溶液に、室温で2-ヨードキシ安息香酸 (549 mg) を加えた。反応液を80℃で5時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、化合物(14) (386 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (s, 9H), 3.76 (m, 1H), 4.07–4.17 (m, 2H), 4.29 (dd, $J=9.5, 2.1$ Hz, 1H), 4.40 (dd, $J=9.2, 6.9$ Hz, 1H), 5.60 (brs, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.63–7.70 (m, 2H), 8.17 (brs, 1H), 9.85 (d, $J=2.9$, 1H)。

[0315] 第六工程

窒素雰囲気下、氷冷下、メチルトリフェニルホスホニウムヨード (Methyltriphenylphosphoniumiodide) (2.74 g) を含むTHF (10 mL) 溶液に、ノルマルブチルリチウムヘキサン溶液 (2.61 mL、2.6 M) を滴下した。同温で、反応液を30分攪拌した。室温にて1時間攪拌した後、窒素雰囲気下、この反応液に対し、化合物(14) (285 mg) のTHF (1 mL) 溶液を滴下した。同温で30分攪拌した後、反応液を塩化アンモニウムを含む氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、化合物(15) (38 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (9H, s), 3.15–3.22 (1H, m), 3.81 (1H, dd, $J=8.8, 6.1$ Hz), 4.04–4.15 (2H, m), 4.76–4.80 (1H, m), 5.24–

5. 37 (3H, m), 5. 81 (1H, d d d, $J=17. 9, 9. 5, 7. 8$ Hz), 7. 09 (1H, d d, $J=11. 4, 8. 9$ Hz), 7. 45–7. 46 (1H, m), 7. 64–7. 69 (1H, m), 7. 90 (1H, s)。

[0316] 第七工程

化合物 (15) (52 mg) を含む塩化メチレン (2 mL) 溶液に、氷冷下でトリフルオロ酢酸 (0. 2 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和重曹水を加え、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、化合物 (16) (37 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3. 45 (1H, d d, $J=17. 1, 8. 2$ Hz), 3. 93–3. 99 (2H, m), 4. 13–4. 20 (2H, m), 5. 17–5. 29 (2H, m), 5. 76–5. 87 (1H, m), 7. 09 (1H, d d, $J=11. 4, 8. 8$ Hz), 7. 53 (1H, d d d, $J=8. 8, 4. 0, 2. 8$ Hz), 7. 80 (1H, d d, $J=6. 9, 2. 7$ Hz), 7. 84 (1H, s)。

[0317] 第八工程

化合物 (16) (37 mg) を含むアセトン (2 mL) 溶液に、氷冷下でベンゾイルイソチオシアネート (benzoyl isothiocyanate) (22 mg) を加え、室温で150分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、化合物 (17) (56 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3. 26 (1H, d d, $J=14. 7, 6. 3$ Hz), 3. 89 (1H, d d, $J=9. 0, 5. 8$ Hz), 4. 08–4. 15 (1H, m), 4. 36 (1H, d, $J=10. 2$ Hz), 5. 26 (1H, d, $J=10. 2$ Hz), 5. 43 (1H, d, $J=16. 9$ Hz), 5. 54 (1H, d, $J=10. 2$ Hz), 5. 91–6. 03 (1

H, m), 7.11 (1H, dd, $J=11.2, 8.9$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J=6.9, 2.7$ Hz), 7.48–7.53 (2H, m), 7.59–7.65 (1H, m), 7.75–7.85 (3H, m), 7.96 (1H, s), 8.86 (1H, s), 11.48 (1H, s)。

[0318] 第九工程__1, 2

化合物(17) (56 mg)を含む塩化メチレン(2 mL)溶液に、氷冷下、ヨウ素(62 mg)を加えた。反応液を室温まで昇温させ、室温で50分攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。

[0319] 化合物(18)を含む残渣をTHF(2 mL)に溶解させ、氷冷下、DBU(44 mg)を加えた。室温で50分攪拌し、反応液に水と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、化合物(19) (36 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.97 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 4.09 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 4.25 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 4.31–4.32 (2H, m), 5.38 (1H, d, $J=0.8$ Hz), 5.46 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=11.1, 8.8$ Hz), 7.40–7.46 (2H, m), 7.50–7.68 (3H, m), 8.05–8.08 (3H, m)。

[0320] 第十工程__1, 2, 3

化合物(19) (36 mg)を含むTHF(1.5 mL)溶液に、室温でジ-tert-ブチルジカルボネート(d-tert-butyl dicarbonate) (45 mg)、DMAP(11 mg)を加えた。室温で1時間攪拌し、反応液を減圧下、40°Cで濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて粗精製した。

[0321] 得られた化合物 (20) を含む粗精製物 (43 mg) を THF (0.75 mL) に溶解し、メタノール (0.75 mL) と水 (0.45 mL) を加えた。この溶液に、室温で炭酸カリウム (61 mg) を加え、同温で2時間攪拌した。反応液を45℃に昇温して150分間攪拌した後、室温に冷却した。反応液に炭酸カリウム (61 mg) を加え、同温で1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。

[0322] 得られた化合物 (21) を含む残渣 (35 mg) を塩化メチレン (1.5 mL) に溶解した。氷冷下でトリフルオロ酢酸 (0.15 mL) を加え、室温で150分間攪拌した。氷冷下、反応液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) と水を加えた。水層をクロロホルム-メタノール (9:1) 溶液で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、化合物 (I-2) (18 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.52 (2H, s), 3.74–3.89 (2H, m), 4.08 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 4.14 (1H, dd, $J=8.1, 3.3\text{ Hz}$), 4.37 (1H, dd, $J=8.1, 1.1\text{ Hz}$), 5.16 (1H, s), 5.28 (1H, s), 6.51 (1H, ddd, $J=8.7, 3.6, 3.0\text{ Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=6.6, 3.0\text{ Hz}$), 6.83 (1H, dd, $J=11.7, 8.7\text{ Hz}$)。

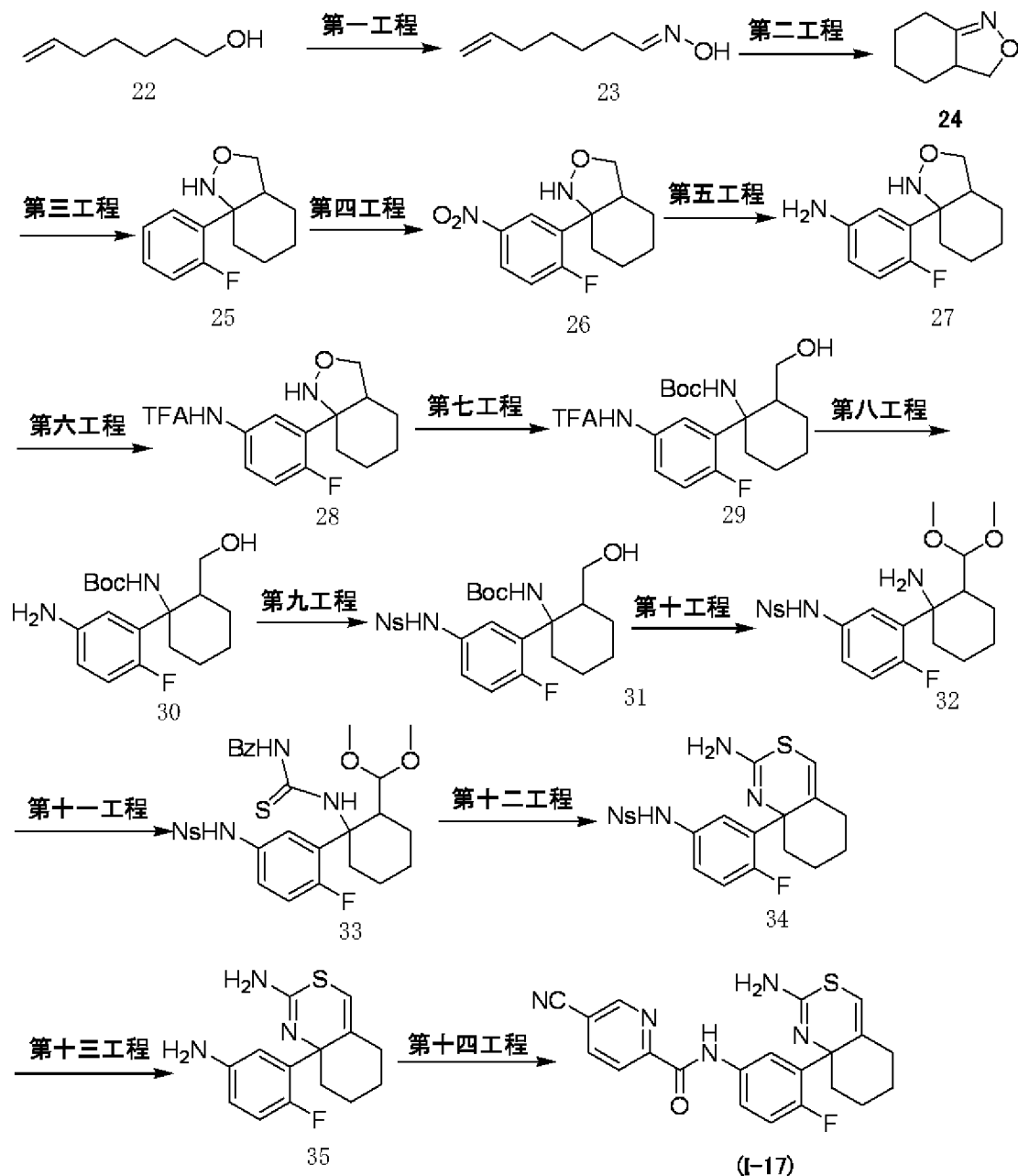
[0323] 第十一工程

化合物 (I-2) (18 mg) を含むメタノール (0.75 mL) 溶液に、2M塩酸 (0.032 mL) を加え、室温で10分間攪拌した。この溶液に、氷冷下、5-シアノピコリン酸水和物 (5-cyanopicolinic acid hydrate) (11 mg) と1-エチル-3-(3-ジメ

チルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (13 mg) を加えた。同温で 10 分間攪拌した後、室温に昇温して 50 分間攪拌した。この反応液に、氷冷下、5-シアノピコリン酸水和物 (5-cyanopicolinic acid hydrate) (11 mg) と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (13 mg) を加えた。室温に昇温して 50 分間攪拌した。この反応液に、氷冷下、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.032 mL)、50%炭酸カリウム水溶液を加えた。水と酢酸エチルを加えて有機層を分液した。有機層を飽和塩化ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥させた。不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。ジエチルエーテルを加え、析出した固体を濾過した。得られた個体をジエチルエーテル、酢酸エチルで洗浄し、化合物 (I-3) (13 mg) を得た。

[0324] 実施例 3 化合物 (I-17) の合成

[化51]



第一工程

化合物(22) (1.50 g)を酢酸エチル(15 ml)に溶解し、室温にて2-ヨードキシ安息香酸(4.78 g)を加え、3時間還流撹拌した。反応液を室温に戻して濾過した後、室温にて減圧濃縮した。残渣を50%エタノール水溶液(40 ml)に溶解し、室温にてヒドロキシルアミン塩酸塩(1.37 g)、酢酸ナトリウム(1.94 g)を加えて90分間撹拌した。溶媒を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えて水、食

塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去し、化合物(23) (1.27 g)を得た。

MS ; m/z 128 [M⁺+H]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.40–1.55 (4H, m), 2.04–2.12 (2H, m), 2.17–2.24 (1H, m), 2.35–2.42 (1H, m), 4.92–5.04 (2H, m), 5.72–5.86 (1H, m), 6.71 and 7.41 (1H, each t, J = 5.5 Hz and J = 6.1 Hz), 7.19 and 7.52 (1H, each br s).

第二工程

化合物(23) (1.26 g)を塩化メチレン(44 ml)に溶解し、室温にて5%次亜塩素酸ナトリウム水溶液(14.7 ml)を加え、同温で30分間攪拌した。分配した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(24) (1.07 g)を得た。

MS ; m/z 126 [M⁺+H]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26–1.50 (3H, m), 1.81–1.92 (1H, m), 1.94–2.19 (3H, m), 2.76–2.82 (1H, m), 3.11–3.18 (1H, m), 3.77 (1H, dd, J = 10.2, 8.0 Hz), 4.49 (1H, dd, J = 10.2, 8.0 Hz).

[0325] 第三工程

窒素雰囲気下、-70°Cで、2-ブロモフルオロベンゼン(2.98 g)を含むトルエン／テトラヒドロフラン(36 ml／9 ml)溶液に、ノルマルブチルリチウムヘキサン溶液(1.65 mol/L, 10.3 ml)を滴下した。同温で30分間攪拌した後、ボロントリフルオリド ジエチルエーテルコンプレックス(1.08 ml)を滴下し、さらに25分間攪拌した。同温で、化合物(24) (1.07 g)のトルエン(54 ml)溶液を滴下し、さらに75分間攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで粗精製し、ジエチルエーテル-ヘキサン溶液にて固体を析出させ、化合物(25) (1.17 g)を得た。

MS ; m/z 222 [M⁺+H]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31–1.60 (3H, m), 1.63–1.91 (4H, m), 2.19–2.29 (1H, m), 2.87–2.94 (1H, m), 3.55 (1H, br s), 3.66 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.96 (1H, s), 7.01 (1H, ddd, J = 12.3, 8.0, 1.3 Hz), 7.12 (1H, td, J = 7.5, 1.3 Hz), 7.19–7.26 (1H, m), 7.83 (1H, t, J = 7.8 Hz).

第四工程

化合物(25) (1.17 g)を濃硫酸(7 ml)に溶解し、氷温下で発煙硝酸(0.24 ml)を滴下し、同温でさらに1時間攪拌した。炭酸ナトリウム水溶液を加えてクエンチングした後、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル–ジエチルエーテル–ヘキサン溶液にて固体を析出させ、これを濾過することで化合物(26) (1.29 g)を得た。

MS ; m/z 267 [M⁺+H]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.31–1.59 (3H, m), 1.70–1.96 (4H, m), 2.11–2.22 (1H, m), 2.85–2.92 (1H, m), 3.51 (1H, dd, J = 7.0, 5.6 Hz), 3.68 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.00 (1H, s), 7.16 (1H, dd, J = 10.8, 8.9 Hz), 8.14 (1H, ddd, J = 8.9, 4.1, 3.0 Hz), 8.81 (1H, dd, J = 6.9, 3.0 Hz).

[0326] 第五工程

化合物(26) (1.29 g)をエタノール(32 ml)に溶解し、室温にて鉄(2.15 g)、塩化アンモニウム水溶液(8 mol/L, 7.84 ml)を加え、45°Cで2時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をジエチルエーテル–ヘキサン溶液にて固体を析出させ、これを濾過することで化合物(27) (989 mg)を得た。

MS ; m/z 237 [M⁺+H]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24–1.53 (3H, m), 1.67–1.90 (4H, m), 2.21 (1H, td, J = 13.8, 4.9 Hz), 2.84–2.91 (1H, m), 3.56–3.66 (4H, m), 5.93 (1H, br s), 6.50 (1H, ddd, J = 8.4, 3.4, 3.0 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 11.7, 8

. 4 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 6.8, 3.0 Hz).

第六工程

化合物(27) (1.08 g)をメタノール(10 ml)に溶解し、室温にてトリフルオロ酢酸エチル(1.14 ml)、トリエチルアミン(0.63 ml)を加え、同温で4時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物(28) (1.41 g)を得た。

MS ; m/z 333 [M⁺+H]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.30–1.56 (3H, m), 1.73–1.94 (4H, m), 2.21 (1H, td, J = 13.9, 4.8 Hz), 2.85–2.93 (1H, m), 3.52 (1H, t, J = 6.1 Hz), 3.67 (1H, d, J = 7.0 Hz), 5.99 (1H, s), 7.07 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 6.9, 2.9 Hz), 7.90–7.95 (2H, m).

[0327] 第七工程

化合物(28) (1.41 g)をエタノール(14 ml)に溶解し、室温にて5%ロジウム／炭素を加え、水素雰囲気下、同温で23時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、得られた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解し、室温で二炭酸ジ-tert-ブチル(1.97 ml)を加え、70°Cで14時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物(29) (1.23 g)を得た。

MS ; m/z 435 [M⁺+H]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35–1.64 (13H, m), 1.83–2.02 (3H, m), 2.14–2.19 (1H, m), 2.79–2.89 (1H, m), 3.42–3.54 (2H, m), 6.34 (1H, br s), 7.03 (1H, dd, J = 12.0, 8.8 Hz), 7.44–7.47 (1H, m), 7.54–7.60 (1H, m), 8.04 (1H, br s).

第八工程

化合物(29) (1.23 g)をテトラヒドロフラン／メタノール／水(6 ml／8 ml／8 ml)溶液に溶解し、室温で炭酸カリウム(938 mg)を加え、50°Cで5時間半攪拌し

た。反応液に酢酸エチルおよび水を加えて有機層を分配後、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物(30) (791 mg)を得た。

MS ; m/z 339 [M⁺+H]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36–2.13 (19H, m), 2.90 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.43–3.53 (2H, m), 6.35 (1H, br s), 6.50 (1H, dt, J = 8.5, 3.0 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 6.8, 3.0 Hz), 6.78 (1H, dd, J = 12.4, 8.5 Hz).

[0328] 第九工程

化合物(30) (789 mg)をテトラヒドロフラン/水(12 ml/2.4 ml)溶液に溶解し、氷温で2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(1.03 g)、トリエチルアミン(0.97 ml)を加え、室温で4時間半攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加えて有機層を分配後、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を塩化メチレンにて固体を析出させ、これを濾過することにより、化合物(31) (1.02 g)を得た。

MS ; m/z 524 [M⁺+H]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.23–1.55 (13H, m), 1.84–2.06 (4H, m), 2.80 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.18–3.24 (1H, m), 3.39 (1H, td, J = 7.4, 3.7 Hz), 6.27 (1H, br s), 6.89 (1H, dd, J = 11.9, 8.5 Hz), 7.05 (1H, dt, J = 8.5, 3.0 Hz), 7.17 (1H, s), 7.28 (1H, dd, J = 7.0, 2.7 Hz), 7.58 (1H, td, J = 7.7, 1.2 Hz), 7.67 (1H, td, J = 7.7, 1.2 Hz), 7.83 (2H, t, J = 7.8 Hz).

第十工程

化合物(31) (1.02 g)を酢酸エチル(10 ml)に溶解し、室温にて2-ヨードキシ安息香酸(761 mg)を加え、6時間還流攪拌した。反応液を室温に戻してろ過した後、室温にて減圧濃縮した。得られた残渣に、室温で2 mol/L塩酸メタノール溶液(9.70 ml)を加え、同温で2時間攪拌し、さらに一晩静置した。反応液に

炭酸ナトリウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分配した後、食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物(32) (875 mg)を得た。

MS ; m/z 468 [M⁺+H]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.27–1.41 (2H, m), 1.49–1.64 (3H, m), 1.70–1.85 (2H, m), 2.03–2.13 (1H, m), 2.47 (1H, dt, J = 12.0, 3.2 Hz), 3.05 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.62 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 11.9, 8.6 Hz), 7.12 (1H, ddd, J = 8.6, 3.9, 2.9 Hz), 7.57 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.65–7.72 (2H, m), 7.84 (2H, ddd, J = 11.7, 7.9, 1.2 Hz).

[0329] 第十一工程

化合物(32) (872 g)をアセトン(8.7 ml)に溶解し、氷温にてベンゾイルイソチオシアナート(342 mg)を加え、室温で50分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで粗精製し、ジエチルエーテル–ヘキサン溶液で固体を析出させた。これを濾過することにより、化合物(33) (1.06 g)を得た。

MS ; m/z 629 [M⁺ - H]

第十二工程

化合物(33) (500 mg)を室温で濃硫酸(6.34 ml)に溶解し、同温で15時間半攪拌した。氷温にて炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を分配し、食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物(34) (170 mg)を得た。

MS ; m/z 463 [M⁺+H]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.19–1.48 (2H, m), 1.61–1.69 (2H, m), 1.81–1.90 (1H, m), 2.06–2.18 (1H, m), 2.32–2.39 (1H, m), 2.56–2.64 (1H, m), 6.04 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.89–6.98 (1H, m), 7.01–7.08 (2H, m), 7.55 (1H, td, J = 7.7, 1.3 Hz), 7.65–7.75 (2H, m), 7.83 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz)

).

[0330] 第十三工程

化合物(34) (365 mg) をN,N-ジメチルアセトアミドに溶解し、室温でトリエチルアミン(1.09 ml)、4-クロロベンゼンチオール(571 mg)を加え、60°Cで2時間攪拌した。1 mol/L塩酸水溶液を加えて酸性溶液にした後、酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸ナトリウム水溶液を加えて塩基性にした後、クロロホルム-メタノール(9:1)溶液で抽出し、分配した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物(35) (146 mg)を得た。

MS ; m/z 278 [M⁺+H]

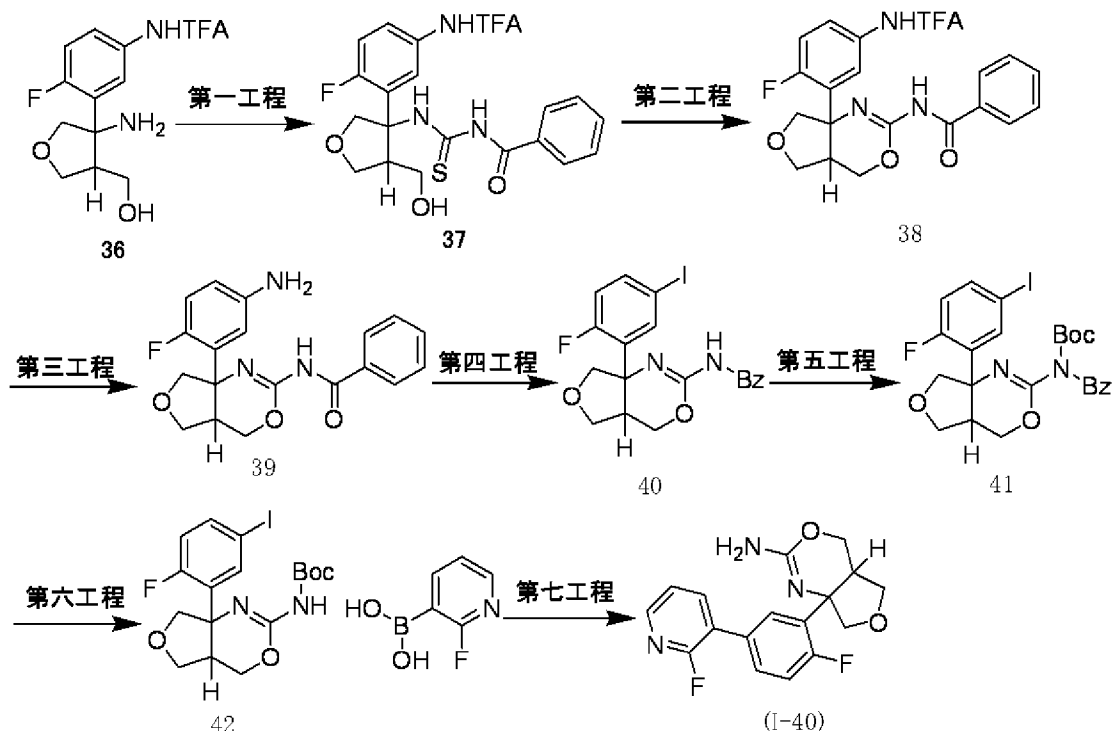
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37-1.61 (2H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 1.87-1.96 (1H, m), 2.27-2.42 (2H, m), 2.71-2.78 (1H, m), 3.52 (2H, br s), 6.00 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.52 (1H, ddd, J = 8.5, 3.3, 2.9 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 6.6, 2.9 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 11.9, 8.5 Hz).

第十四工程

化合物(35) (42 mg) をメタノール(1 ml)に溶解し、室温で塩酸水溶液(2 mol/l, 76 μl)を加え、同温で10分間攪拌した。氷温にて5-メトキシピラジン-2-カルボン酸(27.7 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(31.9 mg)を加え、室温で50分間攪拌した。氷温下にて水酸化ナトリウム水溶液(2 mol/L, 76 μl)、50%炭酸カリウム水溶液を加えて塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。抽出液を濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで粗精製した後、ジエチルエーテルにて固体を析出させ、これを濾過することで化合物(I-17) (34 mg)を得た。

[0331] 実施例4 化合物(I-40)の合成

[化52]



第一工程

化合物(36) (4.03g) をアセトン(30ml) に溶解し、氷浴中で攪拌しながらベンゾイルイソチアシアネート(1.85ml) を加え、室温に昇温後3時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をクロマトグラフィーで粗製し、化合物(37) (6.07g) を得た。

MS ; m/z 486 [M⁺+H]

第二工程

化合物(37) (6.07g) をジクロロメタン(60ml) に溶解し、氷浴中で攪拌しながらメタクロロ過安息香酸(7.09g) を少しずつ加え、室温に昇温後3時間攪拌した。その後、飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和重曹水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製、化合物(38) (3.61g) を得た。

MS ; m/z 452 [M⁺+H]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.91–4.27 (7H, m), 7.12 (1H, t, J = 10.0 Hz), 7.33 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.44 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 5.2 Hz)

z), 7.95 (2H, s), 8.06 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 10.04 (1H, s).

第三工程

化合物(38) (2.6g)をテトラヒドロフラン(10ml)メタノール(10ml)水(10ml)に溶解し、室温にて炭酸カリウム(2.37g)を加え、40℃にて23時間攪拌した。その後、水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水および食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒留去することにより、化合物(39) (1.77g)を得た。

MS ; m/z 356 [M^+H]

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.86-4.17 (5H, m), 4.32 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 11.1$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.75 (1H, s), 6.98 (1H, t, $J = 10.4$ Hz), 7.45 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 8.09 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 11.46 (1H, s).

第四工程

化合物(39) (1.77g)を濃塩酸(17ml)に溶解し、氷浴中で攪拌しながら亜硝酸ナトリウム(687mg)の水溶液(7.5ml)をゆっくり滴下し、室温に昇温後室温で1時間攪拌した。この反応液を別のフラスコでヨウ化カリウム(4.1g)を水(10ml)に溶解させたものに、氷浴中にて少しずつ加え、室温に昇温後2時間攪拌した。その後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を10%チオ硫酸ナトリウムおよび食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣をクロマトグラフィーで精製し、化合物(40) (1.28g)を得た。

MS ; m/z 465 [M^+H]

^1H -NMR (CDCl₃) δ : 3.25 (1H, s), 4.08-4.14 (3H, m), 4.23-4.32 (3H, m), 6.92 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 7.39-7.50 (3H, m), 7.69 (1H, s), 7.80 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 8.21 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 11.81 (1H, s).

第五工程

化合物(40) (1.28g)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.89ml)とジメチルアミノピリジン(402mg)を加え室温で5時間攪拌した

。その後水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去することにより、化合物(41) (1.74g)を粗製物として得た。

MS ; m/z 567 [M⁺+H]

第六工程

化合物(41) (1.55g)をテトラヒドロフラン(5ml)、メタノール(5ml)、水(1ml)に溶解し、炭酸カリウム(1.14g)を加え室温で17時間攪拌した。その後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水および食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣を酢酸エチルにて固体を析出させ、化合物(42) (972mg)を得た。

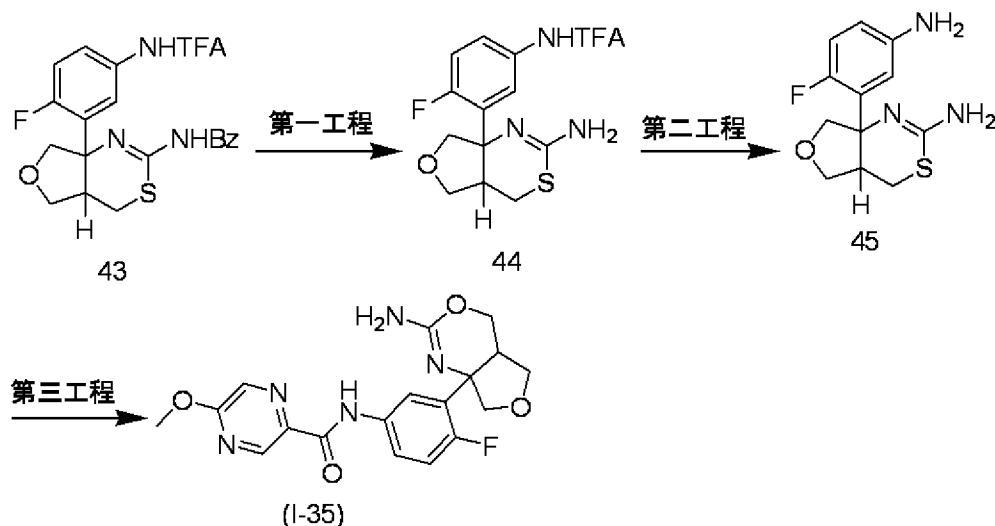
MS ; m/z 463 [M⁺+H]

第七工程

化合物(42) (80mg)とアリールボロン酸(1.5等量)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(14mg)をジメチルホルムアミド(0.5ml)に溶解し、2 mol/L炭酸ナトリウム水溶液(260ml)を加え、窒素雰囲気下100℃で6時間攪拌した。その後、水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を水および食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留居した。得られた残渣を逆層クロマトグラフィーにて精製し、化合物(I-40) (27mg)を得た。

[0332] 実施例5 化合物(I-35)の合成

[化53]



第一工程

化合物(43) (1.80g) を濃硫酸(1ml) に溶解し、60℃にて1時間半攪拌した。反応液を氷水にあげ2mol/L水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水および食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下で溶媒を留去することにより、化合物(44) (1.39g) 得た。

MS ; m/z 364 [M⁺+H]

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.26 (1H, t, J = 7.2 Hz), 3.01–3.07 (2H, m), 3.79 (1H, dd, J = 2.3, 8.2 Hz), 4.10–4.15 (2H, m), 4.41 (1H, dd, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 11.7, 9.0 Hz), 7.44–7.48 (1H, m), 7.74–7.77 (1H, m).

第二工程

化合物(44) (1.39g) をメタノール(15ml), テトラヒドロフラン(5ml), 水(5ml) に溶解し、炭酸カリウム(1.57g) 加え40℃で17時間攪拌した。その後飽和重曹水を加え、クロロホルム–メタノール(9:1) 溶液で抽出した後、有機層を食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去することにより、化合物(45) (923g) を得た。

MS ; m/z 268 [M⁺+H]

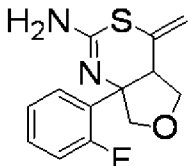
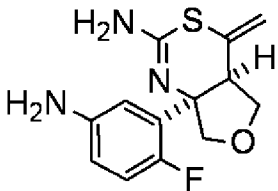
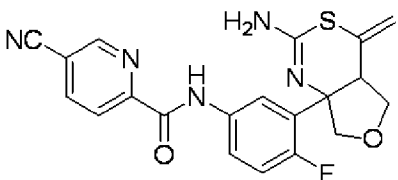
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.79 (1H, dd, J = 14.2, 6.0 Hz), 3.04–3.11 (2H, m), 3.59 (2H, s), 3.77 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 4.10 (2H, dt, J = 17.0, 6.8 Hz), 4.44 (1H, dd, J = 8.4, 1.4 Hz), 6.50–6.55 (1H, m), 6.75–6.87 (2H, m).

第三工程

化合物(45) (50mg) をメタノール(1ml) に溶解し、2mol/L塩酸(0.099ml) 加え、室温で15分攪拌した。その後、カルボン酸(34mg) とWSCD塩酸塩を加え、同温下で1時間半攪拌した。その後、10%重曹水を加え析出した固体をろ取し、水で洗浄した後、加熱乾燥することにより、化合物(1-35) (34mg) を得た。

[0333] 上記と同様にして以下の化合物を合成する。表中、RTは保持時間(分)を表す。

[0334] [表1-1]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 測定法
I-1		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.76 (m, 1H), 3.86 (dd, J = 9.6, 7.8 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 8.2, 3.6 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 7.00-7.11 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.33 (td, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H).	265	1.13	B
I-2		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.52 (2H, s), 3.74-3.89 (2H, m), 4.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 4.14 (1H, dd, J = 8.1, 3.3 Hz), 4.37 (1H, dd, J = 8.1, 1.1 Hz), 5.16 (1H, s), 5.28 (1H, s), 6.51 (1H, ddd, J = 8.7, 3.6, 3.0 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 6.6, 3.0 Hz), 6.83 (1H, dd, J = 11.7, 8.7 Hz).			
I-3		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.86 (2H, td, J = 17.0, 8.9 Hz), 4.12 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.18 (1H, dd, J = 8.0, 3.3 Hz), 4.40 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz), 4.56 (2H, br s), 5.20 (1H, s), 5.33 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J = 11.5, 8.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 6.9, 2.7 Hz), 7.83 (1H, ddd, J = 8.8, 4.0, 2.8 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 8.41 (1H, dd, J = 8.2, 0.8 Hz), 8.88 (1H, dd, J = 2.0, 0.9 Hz), 9.79 (1H, s).	410	1.06	A

[0335]

[表1-2]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
I-4		I-10	
I-5		I-11	
I-6		I-12	
I-7		I-13	
I-8		I-14	
I-9		I-15	

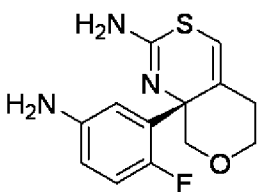
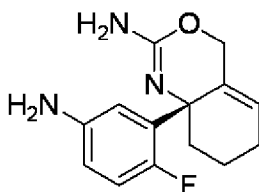
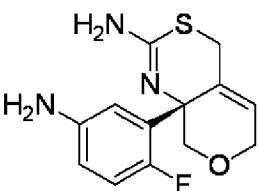
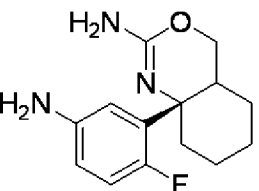
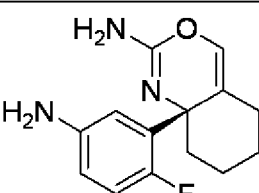
[0336]

[表1-3]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
I-16		I-22	
I-17		I-23	
I-18		I-24	
I-19		I-25	
I-20		I-26	
I-21		I-27	

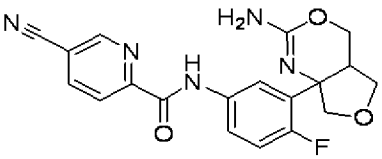
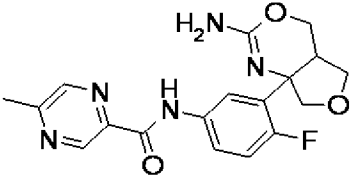
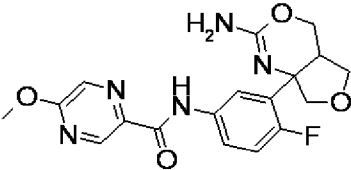
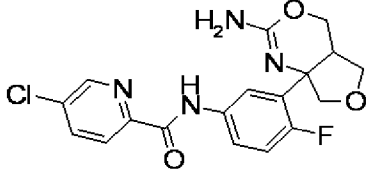
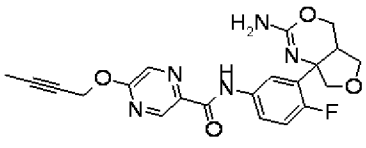
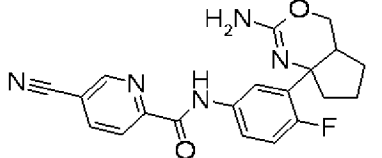
[0337]

[表1-4]

化合物 番号	構造式	化合物 番号	構造式
I-28		I-31	
I-29		I-32	
I-30			

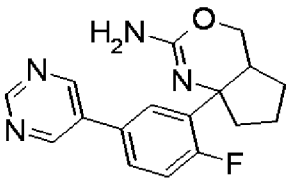
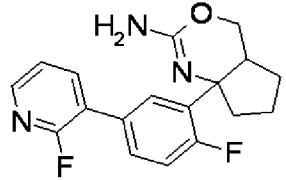
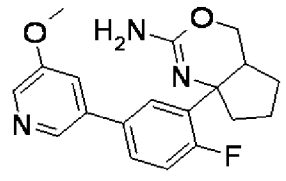
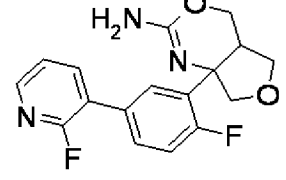
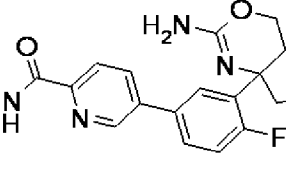
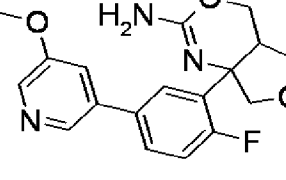
[0338]

[表1-5]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 測定法
I-33		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 3.21 (1H, dd, J = 5.2, 2.0 Hz), 3.88-4.25 (5H, m), 4.35-4.60 (2H, m), 7.38 (1H, t, J = 10.3 Hz), 8.08-8.20 (2H, m), 8.35 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.65 (1H, dt, J = 8.2, 2.1 Hz), 9.26 (1H, s), 11.04 (1H, s).	382	1.36	B
I-34		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.85 (2H, s), 2.69 (3H, s), 3.07 (1H, s), 3.78 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.95-4.05 (4H, m), 4.22-4.32 (3H, m), 7.09 (1H, t, J = 9.6 Hz), 7.75 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.01 (1H, s), 8.43 (1H, s), 9.35 (1H, s), 9.68 (1H, s).	372	0.84	C
I-35		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.88 (1H, s), 3.66 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.79-3.87 (2H, m), 4.02-4.06 (6H, m), 5.53 (2H, s), 7.15 (1H, t, J = 10.4 Hz), 7.79 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 6.0 Hz), 8.40 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.52 (1H, s).	388	0.91	A
I-36		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.88 (1H, s), 3.66 (1H, d, J = 6.0 Hz), 3.79-3.88 (2H, m), 4.00-4.06 (3H, m), 5.56 (2H, s), 7.15 (1H, t, J = 10.4 Hz), 7.82 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.17 (2H, dd, J = 8.4, 14.0 Hz), 8.77 (1H, s), 10.68 (1H, s).	391	1.05	A
I-37		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.85 (3H, s), 2.88 (1H, s), 3.66 (1H, d, J = 5.8 Hz), 3.79-3.88 (2H, m), 3.99-4.08 (3H, m), 5.08 (2H, s), 5.53 (2H, s), 7.15 (1H, t, J = 10.2 Hz), 7.78 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.43 (1H, s), 8.88 (1H, s), 10.54 (1H, s).	426	1.16	A
I-38		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.70 (5H, s), 1.94-1.99 (1H, m), 2.31 (1H, s), 3.69 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 5.40 (2H, s), 7.13 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.59 (1H, d, J = 7.2 Hz), 9.20 (1H, s), 10.79 (1H, s).	380	1.1	A

[0339]

[表1-6]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 測定法
I-39		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.72-1.88 (5H, m), 2.05 (1H, br s), 2.32-2.39 (1H, m), 2.73 (1H, s), 3.91 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.06 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.36 (1H, t, J = 10.4 Hz), 7.75 (1H, s), 7.87 (1H, d, J = 6.8 Hz), 9.07 (2H, s), 9.19 (1H, s).	313	0.84	D
I-40		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.69-1.79 (2H, m), 1.91 (1H, s), 2.14 (2H, br s), 2.99 (1H, s), 4.27 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.41 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.41-7.51 (2H, m), 7.68 (2H, s), 8.28-8.20 (2H, m).	330	1.12	D
I-41		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.72 (4H, s), 1.98 (1H, d, J = 7.6 Hz), 2.33 (1H, d, J = 7.6 Hz), 2.59 (1H, s), 3.70 (1H, d, J = 10.8 Hz), 3.90 (4H, s), 5.58 (2H, s), 7.26 (1H, t, J = 10.0 Hz), 7.50 (1H, s), 7.63 (1H, br s), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.28 (1H, s), 8.38 (1H, s).	342	0.9	D
I-42		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.96 (1H, s), 3.67 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.84 (2H, d, J = 9.2 Hz), 4.01 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.11 (2H, s), 5.70 (2H, s), 7.33 (1H, t, J = 10.2 Hz), 7.48 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.07 (1H, t, J = 8.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 4.4 Hz).	332	0.82	A
I-43		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.85 (3H, d, J = 3.6 Hz), 2.97 (1H, s), 3.66 (1H, d, J = 6.8 Hz), 3.86 (2H, d, J = 10.4 Hz), 4.00 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.10 (2H, s), 5.67 (2H, s), 7.34 (1H, t, J = 9.6 Hz), 7.74 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.10 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.79 (1H, s), 8.85 (1H, s).	371	0.76	A
I-44		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.97 (1H, s), 3.67 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.82-3.91 (5H, m), 4.00 (1H, d, J = 11.2 Hz), 4.10 (2H, s), 5.69 (2H, s), 7.31 (1H, t, J = 10.0 Hz), 7.53 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.30 (1H, s), 8.41 (1H, s).	344	0.59	A

[0340]

[表1-7]

化合物 番号	構造式	NMR(溶媒:シフト値昇順)	MS [M+1]	LC/MS RT	LC/MS 測定法
I-45		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.97 (1H, s), 3.67 (1H, d, J = 6.4 Hz), 3.82-3.90 (2H, m), 4.00 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.09 (2H, d, J = 6.4 Hz), 5.66 (2H, s), 7.33 (1H, t, J = 10.0 Hz), 7.71 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.16 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.79 (1H, s).	348	0.96	A
I-46		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.70 (4H, s), 1.96 (1H, s), 2.30 (1H, s), 3.70 (1H, d, J = 10.0 Hz), 3.89 (1H, d, J = 10.8 Hz), 5.45 (2H, s), 7.11 (1H, t, J = 10.0 Hz), 7.48 (1H, t, J = 73.0 Hz), 7.76 (1H, s), 7.92 (2H, dd, J = 22.2, 7.8 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.61 (1H, s), 10.57 (1H, s).	441	1.93	D
I-47		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.40-1.61 (2H, m), 1.71-1.80 (2H, br m), 1.91-2.00 (1H, m), 2.33-2.51 (2H, m), 2.75-2.83 (1H, m), 6.14 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 11.4, 9.6 Hz), 7.65 (2H, dd, J = 6.3, 2.9 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 8.42 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.89 (1H, d, J = 1.4 Hz), 9.78 (1H, s).	408	1.3	D

[0341] 本発明化合物の効果を以下の試験例により確認する。

[0342] (試験例 1 : BACE 1 阻害作用の測定)

96穴ハーフエリアプレート(黒色プレート; コースター社製)の各ウェルに48.5μlの基質ペプチド(ビオチン-XSEVNLD AEF RHD SGC-Eu: X=ε-アミノ-n-カプロン酸、Eu=ユーロピウムクリプテート)溶液を入れ、0.5μlの被検化合物(N, N'-ジメチルホルムアルデヒド溶液)および1μlの組み替えヒトBACE1(R&D systems社製)をそれぞれ添加した後30℃にて3時間反応させた。基質ペプチドはビオチン-XSEVNLD AEF RHD SGC(ペプチド研究所製)にクリプテート TBPCOOH mono SMP(CIS bio international社製)を反応させることにより合成した。基質ペプチドの最終濃度は18 nmol/L、組み替えヒトBACE1の最終濃度は7.4 nmol/Lとし、反応バッファーには酢酸ナトリウム緩衝液(50 mmol/L 酢酸ナトリウム pH 5.0、0.008%

Triton X-100)を用いる。反応終了後、リン酸緩衝液(150 mmol/L K_2HPO_4 - KH_2PO_4 pH 7.0、0.008 % Triton X-100、0.8 mol/L KF)に溶解した8.0 $\mu g/ml$ のストレプトアビジン-XL665(CIS bio international社製)を各ウェルに50 μl ずつ添加し、30°Cにて1時間静置する。その後、蛍光強度(励起波長 320 nm、測定波長 620 nmおよび665 nm)をワラック1420マルチラベルカウンター(Perkin Elmer life sciences社製)を用いて測定する。酵素活性は各測定波長のカウント率(10000 $\times$ カウント 665/カウント 620)から求め、酵素活性を50%阻害する用量(IC_{50})を算出した。

結果

化合物 I-3 : 0.029 μM

化合物 I-37 : 0.027 μM

その他、化合物 I-33、35、36、38等は IC_{50} が1 μM 以下であった。

[0343] (試験例2:細胞における β アミロイド($A\beta$)産生抑制作用の測定)

ヒト野生型 βAPP を過剰発現させた神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞(SH/ APP_{wt})を 8×10^5 セル/mLに調整し、1ウェルあたり150 μl ずつ96ウェル培養プレート(Falcon社製)に蒔き、37°C、5%炭酸ガスインキュベータ内で2時間培養した。その後、被検化合物(DMSO:ジメチルスルホキシド溶液)を2 μl /50 μl 培地となるようにあらかじめ添加・懸濁した溶液を細胞液に添加した。すなわち、最終DMSO濃度が1%、細胞培養液は200 μl となった。被検化合物添加から24時間インキュベートした後、培養上清を100 μl ずつ回収し、その中に含まれる $A\beta$ 量を測定した。

[0344] $A\beta$ 量の測定方法は、384ウェルハーフエリアプレート(黒色プレート; コースター社製)に、均一系時間分解蛍光(HTRF)測定試薬(Amy

loid β 40 ペプチド; IBA Molecular Holding, S. A.) を 10 μ l と、培養上清 10 μ l を入れて混ぜ合わせ、遮光して 4°C 一晩静置した。その後、蛍光強度（励起波長 337 nm、測定波長 620 nm および 665 nm）をワラック 1420 マルチラベルカウンター（Perkin Elmer life sciences 社製）を用いて測定した。A β 量は各測定波長のカウント率（10000 $\times$ カウント 665 / カウント 620）から求め、A β 産生を 50% 阻害する用量（IC₅₀）を少なくとも異なる 6 用量から算出した。

結果

化合物 I-37 : 0.001 μ M

その他、化合物 I-3、33~36、38~46 は IC₅₀ が 1 μ M 以下であった。

[0345] （試験例 3 : ラット脳内 β アミロイド減少作用）

被験化合物を 0.5% メチルセルロースに懸濁させ、最終濃度 2 mg/mL となるように調製し、雄性 Crj : SD ラット（7~9 週齢）に対し、10 mg/kg となるように経口投与する。基剤対照群は 0.5% メチルセルロースのみを投与し、各群 3~8 匹で投与試験を実施する。投与 3 時間後に脳を摘出し、大脳半球を単離し、重量を測定した後、速やかに液体窒素中にて凍結させ、抽出日まで -80°C にて保存する。凍結した大脳半球を氷冷下テフロン（登録商標）製ホモゲナイザーに移し、重量の 5 倍容量の抽出バッファー（1% CHAPS（[3-[(3-クロルアミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホネート]）、20 mmol/L Tris-HCl（pH 8.0）、150 mmol/L NaCl、Complete（Roche 社製）プロテアーゼ阻害剤含有）を加え、上下動を繰り返し 2 分間ホモゲナイズし可溶化する。懸濁液を遠心用のチューブに移し、3 時間以上氷上にて放置し、その後、100,000 $\times$ g、4°C、20 分遠心する。遠心後、上清を β アミロイド 40 測定用の ELISA プレート（和光純薬工業製：製品番号 294-62501）に移す。ELISA 測定は添

付の説明書に従い行う。減少作用は各試験の基剤対照群の脳内 β アミロイド 40に対する割合として算出する。

[0346] (試験例4：CYP3A4蛍光MBI試験)

CYP3A4蛍光MBI試験は、代謝反応による化合物のCYP3A4阻害の増強を調べる試験であり、酵素に大腸菌発現CYP3A4を用いて、7-ベンジルオキシトリフルオロメチルクマリン(7-BFC)がCYP3A4酵素により脱ベンジル化し、蛍光を発する代謝物7-ハイドロキシトリフルオロメチルクマリン(HFC)を生成する反応を指標として行った。

[0347] 反応条件は以下のとおり：基質、5.6 $\mu\text{mol/L}$ 7-BFC；プレ反応時間、0または30分；反応時間、15分；反応温度、25°C（室温）；CYP3A4含量（大腸菌発現酵素）、プレ反応時62.5 pmol/mL 、反応時6.25 pmol/mL （10倍希釈時）；被検薬物濃度、0.625、1.25、2.5、5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ （6点）。

[0348] 96穴プレートにプレ反応液としてK-Pi緩衝液（pH7.4）中に酵素、被検薬物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の96穴プレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるNADPHを添加して指標とする反応を開始し（プレ反応無）、所定の時間反応後、アセトニトリル/0.5 mol/L Tris（トリスヒドロキシアミノメタン）=4/1を加えることによって反応を停止させた。また残りのプレ反応液にもNADPHを添加しプレ反応を開始し（プレ反応有）、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質とK-Pi緩衝液で1/10希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始した。所定の時間反応後、アセトニトリル/0.5 mol/L Tris（トリスヒドロキシアミノメタン）=4/1を加えることによって反応を停止する。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である7-HFCの蛍光値を測定する（ $E_x = 420 \text{ nm}$ 、 $E_m = 535 \text{ nm}$ ）。

[0349] 薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール（100%）とし、被検薬物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活

性(%)を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定により IC_{50} を算出する。 IC_{50} 値の差が $5 \mu M$ 以上の場合を(+)とし、 $3 \mu M$ 以下の場合を(-)とした。

結果

化合物 I-44 : (-)

[0350] (試験例5: CYP阻害試験)

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要CYP5分子種(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4)の典型的基質代謝反応として7-エトキシレゾルフィンのO-脱エチル化(CYP1A2)、トルブタミドのメチルー水酸化(CYP2C9)、メフェニトインの4'-水酸化(CYP2C19)、デキストロメトルフアンのO脱メチル化(CYP2D6)、テルフェナジンの水酸化(CYP3A4)を指標とし、それぞれの代謝物生成量が被検化合物によって阻害される程度を評価した。

[0351] 反応条件は以下のとおり: 基質、 $0.5 \mu mol/L$ エトキシレゾルフィン(CYP1A2)、 $100 \mu mol/L$ トルブタミド(CYP2C9)、 $50 \mu mol/L$ S-メフェニトイン(CYP2C19)、 $5 \mu mol/L$ デキストロメトルフアン(CYP2D6)、 $1 \mu mol/L$ テルフェナジン(CYP3A4); 反応時間、15分; 反応温度、 $37^{\circ}C$; 酵素、プールドヒト肝ミクロソーム $0.2 mg$ タンパク質/mL; 被検薬物濃度、1、5、10、 $20 \mu mol/L$ (4点)。

[0352] 96穴プレートに反応溶液として、 $50 mmol/L$ HEPES緩衝液中に各5種の基質、ヒト肝ミクロソーム、被検薬物を上記組成で加え、補酵素であるNADPHを添加して、指標とする代謝反応を開始し、 $37^{\circ}C$ 、15分間反応した後、メタノール/アセトニトリル=1/1(v/v)溶液を添加することで反応を停止させた。3000rpm、15分間の遠心操作後、遠心上清中のレゾルフィン(CYP1A2代謝物)を蛍光マルチラベルカウンタで、トルブタミド水酸化体(CYP2C9代謝物)、メフェニトイン4'-水酸化体(CYP2C19代謝物)、デキストロルフアン(CYP2D

6代謝物)、テルフェナジンアルコール体(CYP3A4代謝物)をLC/MS/MSで定量した。

- [0353] 薬物を溶解した溶媒であるDMSOのみを反応系に添加したものをコントロール(100%)とし、被検薬物溶液を加えたそれぞれの濃度での残存活性(%)を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC₅₀を算出した。

結果

化合物I-33: IC₅₀>20(5種)

- [0354] (試験例6: FAT試験)

凍結保存しているネズミチフス菌(*Salmonella typhimurium* TA98株、TA100株)20 μ Lを10 mL液体栄養培地(2.5% Oxoid nutrient broth No. 2)に接種し37°Cにて10 時間、振盪前培養する。TA98株は9mLの菌液を遠心(2000 $\times$ g、10 分間)して培養液を除去し、9mLのMicro F緩衝液(K₂HPO₄: 3.5 g/L、KH₂PO₄: 1 g/L、(NH₄)₂SO₄: 1 g/L、クエン酸三ナトリウム二水和物: 0.25 g/L、MgSO₄·7H₂O: 0.1 g/L)に菌を懸濁し、110 mLのExposure培地(ビオチン: 8 μ g/mL、ヒスチジン: 0.2 μ g/mL、グルコース: 8 mg/mLを含むMicro F緩衝液)に添加し、TA100株は3.16 mL菌液に対しExposure培地120mLに添加し試験菌液を調製する。被験物質DMSO溶液(最高用量50mg/mLから2倍公比で8段階希釈)、陰性対照としてDMSO、陽性対照として非代謝活性化条件ではTA98株に対しては50 μ g/mLの4-ニトロキノリン-1-オキシドDMSO溶液、TA100株に対しては0.25 μ g/mLの2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド DMSO溶液、代謝活性化条件ではTA98株に対して40 μ g/mLの2-アミノアントラセンDMSO溶液、TA100株に対しては20 μ g/mLの2-ア

ミノアントラセンDMSO溶液それぞれ12 μ Lと試験菌液588 μ L（代謝活性化条件では試験菌液498 μ LとS9 mix 90 μ Lの混合液）を混和し、37℃にて90分間、振盪培養する。被験物質を暴露した菌液460 μ Lを、Indicator培地（ビオチン：8 μ g/mL、ヒスチジン：0.2 μ g/mL、グルコース：8 mg/mL、ブロモクレゾールパープル：37.5 μ g/mLを含むMicroF緩衝液）2300 μ Lに混和し50 μ Lずつマイクロプレート48ウェル／用量に分注し、37℃にて3日間、静置培養する。アミノ酸（ヒスチジン）合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、pH変化により紫色から黄色に変色するため、1用量あたり48ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価する。変異原性が陰性のものを（－）、陽性のものを（＋）として示す。

[0355] （試験例7：溶解性試験）

被験化合物の10mM DMSO溶液の2倍希釈系列（12 points）を媒体（JP-I, JP-II）に添加（2%）し、4時間後の濁度（晶析情報）から、溶解性を3段階評価（High；>40 μ M, Medium；3～40 μ M, Low；<3 μ M）する。

[0356] （試験例8：代謝安定性試験）

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、対象化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、肝で代謝される程度を評価した。

[0357] ヒト肝ミクロソーム0.5mg タンパク質/mLを含む0.2 mLの緩衝液（50mmol/L tris-HCl pH7.4、150mmol/L 塩化カリウム、10 mmol/L 塩化マグネシウム）中で、1mmol/L NADPH存在下で37℃、0分あるいは30分間反応させた（酸化的反応）。反応後、メタノール／アセトニトリル＝1／1（v／v）溶液の100 μ Lに反応液50 μ Lを添加、混合し、3000rpmで15分間遠心そた。その遠心上清中の試験化合物をLC/MS/MSにて定量

し、反応後の試験化合物の残存量を0分反応時の化合物量を100%として計算した。

結果

化合物 I-42 : 94.7%

[0358] (試験例9 : hERG試験)

心電図QT間隔延長のリスク評価を目的として、human ether-a-go-go related gene (hERG) チャンネルを発現させたHEK293細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流K⁺電流 (I_{Kr}) への作用を検討した。

[0359] 全自動パッチクランプシステム (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.) を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を-80mVの膜電位に保持した後、+40mVの脱分極刺激を2秒間、さらに-50mVの再分極刺激を2秒間与えた際に誘発されるI_{Kr}を記録した。発生する電流が安定した後、被検物質を目的の濃度で溶解させた細胞外液 (NaCl : 135 mmol/L、KCl : 5.4 mmol/L、NaH₂PO₄ : 0.3 mmol/L、CaCl₂ · 2H₂O : 1.8 mmol/L、MgCl₂ · 6H₂O : 1 mmol/L、グルコース : 10 mmol/L、HEPES (4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸) : 10 mmol/L、pH=7.4) を室温条件下で、10分間細胞に適用させた。得られたI_{Kr}から、解析ソフト (DataXpress ver. 1, Molecular Devices Corporation) を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測した。さらに、被検物質適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群 (0.1% ジメチルスルホキシド溶液) と比較して、被検物質のI_{Kr}への影響を評価した。

結果

化合物 I - 39 : 19.3%

[0360] (試験例 10 : 粉末溶解度試験)

適当な容器に検体を適量入れ、JP-1 液 (塩化ナトリウム 2.0 g、塩酸 7.0 mL に水を加えて 1000 mL とする)、JP-2 液 (pH 6.8 のリン酸塩緩衝液 500 mL に水 500 mL を加える)、20 mmol/L TCA (タウロコール酸ナトリウム) / JP-2 液 (TCA 1.08 g に水を加え 100 mL とした) を 200 μ L ずつ添加する。試験液添加後に溶解した場合には、適宜原末を追加する。密閉し 37°C で 1 時間振とうする。濾過し、各濾液 100 μ L にメタノール 100 μ L を添加して 2 倍希釈を行う。希釈倍率は、必要に応じて変更する。気泡および析出物がないかを確認し、密閉して振とうする。絶対検量線法により HPLC を用いて定量を行う。

[0361] (試験例 11 : BA 試験)

経口吸収性の検討実験材料と方法

(1) 使用動物 : ラットまたはマウスを使用する。

(2) 飼育条件 : ラットまたはマウスは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させる。

(3) 投与量、群分けの設定 : 経口投与、静脈内投与を所定の投与量により投与する。以下のように群を設定する (化合物ごとに投与量は変更有)。

経口投与 1 ~ 30 mg / kg (n = 2 ~ 3)

静脈内投与 0.5 ~ 10 mg / kg (n = 2 ~ 3)

(4) 投与液の調製 : 経口投与は溶液または懸濁液として投与する。静脈内投与は可溶化して投与する。

(5) 投与方法 : 経口投与は、経口ゾンデにより強制的に胃内に投与する。静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与する。

(6) 評価項目 : 経時的に採血し、血漿中薬物濃度を LC / MS / MS を用いて測定する。

(7) 統計解析 : 血漿中濃度推移について、非線形最小二乗法プログラム W

inNonlin（登録商標）を用いて血漿中濃度 - 時間曲線下面積（AUC）を算出し、経口投与群と静脈内投与群のAUCからバイオアベイラビリティ（BA）を算出する。

（試験例 12：脳移行性試験）

ラットに0.5mg/mL/kgの用量で静脈内投与し、30分後にイソフルラン麻酔下で下大動脈より全採血により放血死させる。

その後、脳を摘出し、蒸留水で20～25%のホモジネートを調製する。

一方、得られた血液は遠心処理後、血漿にする。その後、脳サンプルにはコントロール血漿を、血漿サンプルにはコントロール脳を1：1で添加し、それぞれのサンプルをLC/MS/MSを用いて測定する。得られた測定時のエリア比（脳/血漿）を脳K_p値とする。

[0362] 製剤例 1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

[0363]	成分	式（I）で示される化合物	10 mg
		乳糖	700 mg
		コーンスターチ	274 mg
		HPC-L	16 mg
			1000 mg

式（I）で示される化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末にHPC-L（低粘度ヒドロキシプロピルセルロース）水溶液を添加し、練合、造粒（押し出し造粒 孔径0.5～1mm）、乾燥工程する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい（12/60メッシュ）で櫛過し顆粒剤を得る。

[0364] 製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

[0365]	成分	式（I）で示される化合物	15 mg
		乳糖	90 mg

コーンスターチ	42 mg
H P C - L	3 mg
	150 mg

式（I）で示される化合物、乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末にH P C - L溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その150mgを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。

[0366] 製剤例3

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

[0367] 成分	式（I）で示される化合物	10 mg
	乳糖	90 mg
	微結晶セルロース	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	ステアリン酸マグネシウム	5 mg
		150 mg

式（I）で示される化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na（カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩）を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150mgの錠剤を得る。

[0368] 製剤例4

以下の成分を加温混合後、滅菌して注射剤とする。

[0369] 成分	式（I）で示される化合物	3 mg
	非イオン界面活性剤	15 mg
	注射用精製水	1 ml

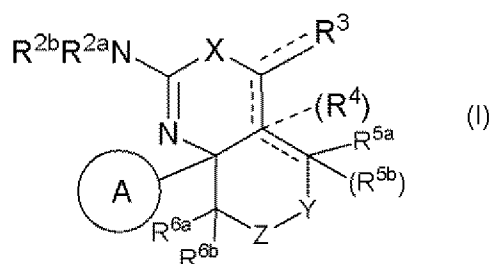
産業上の利用可能性

[0370] 本発明化合物は、アミロイド β タンパク質の産生、分泌および／または沈着により誘発される疾患の治療または予防剤として有用な医薬となり得る。

請求の範囲

[請求項1] 式 (I) :

[化1]

(式中、-X-は-O-、-S-または-N(R¹)-であり、R¹は

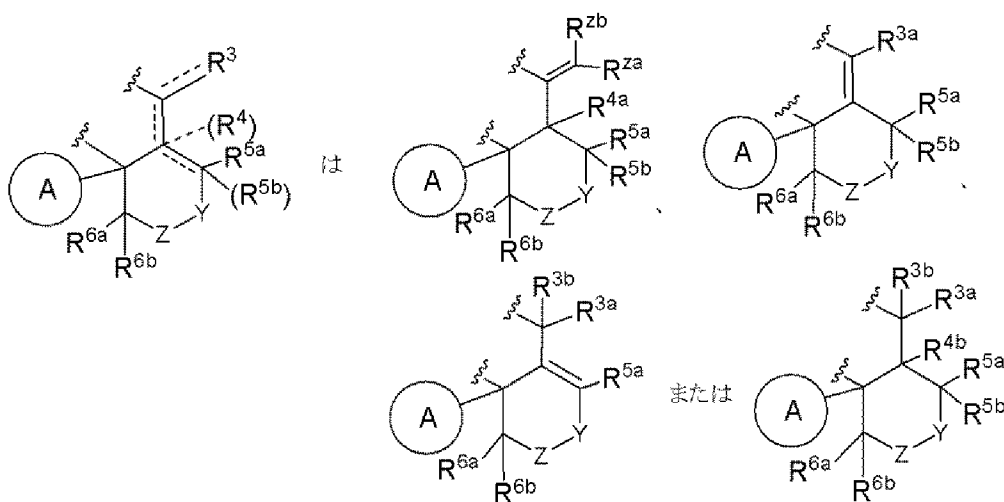
水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の

炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであり、

R^{2a} および R^{2b} は各々独立して水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニルまたは置換もしくは非置換のカルバモイルであり、

環Aは置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

[化2]



(式中、

—Y—は単結合、置換もしくは非置換のC1—C3アルキレン、置換もしくは非置換のC2—C3アルケニレン、—N(R⁷)—、—O—、—S—、—SO—または—SO₂—であり、

—Z—は単結合、置換もしくは非置換のC1—C3アルキレン、置換もしくは非置換のC2—C3アルケニレン、—N(R⁷)Ak—、—O—Ak—、—SAk—、—SOAk—または—SO₂Ak—であり、

Akは単結合、置換もしくは非置換のC1—C3アルキレンまたは置

換もしくは非置換のC₂－C₃アルケニレンであり、

ただし、－Y－が－N(R⁷)－、－O－、－S－、－SO－または－SO₂－である場合、Akは単結合ではなく、

R⁷は

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであり、

R^{z^a} および R^{z^b} は、各々独立して

水素、ハロゲン、置換基もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシまたは置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニルであるか、または R^{z^a} および R^{z^b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく、

R^{3^a} および R^{3^b} は各々独立して

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もし

くは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであり、または R^{3a} および R^{3b} が、それらが結合する炭素原子と一緒になって置換もしくは非置換の非芳香族炭素環または置換もしくは非置換の非芳香族複素環を形成してもよく、

R^{4a} および R^{4b} は各々独立して

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換

のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換もしくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシまたは置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニルであり、ただし、 $-X-$ が $-S-$ のとき R^{4b} は水素ではなく、

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{6a} および R^{6b} は各々独立して

水素、ハロゲン、ヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニル、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキニルオキシ、置換もしくは非置換のアルキルチオ、置換もしくは非置換のアルケニルチオ、置換もしくは非置換のアルキニルチオ、置換もしくは非置換のアシル、置換もしくは非置換のアシルオキシ、シアノ、ニトロ、カルボキシ、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルケニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルキニルオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアミノ、置換もしくは非置換のカルバモイル、置換もしくは非置換のチオカルバモイル、置換もしくは非置換のスルファモイル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルフィニル、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアルケニルスルホニル、置換もしくは非置換のアルキニルスルホニル、置換もしくは非置換の炭素環式基、置換も

しくは非置換の炭素環オキシ、置換もしくは非置換の炭素環チオ、置換もしくは非置換の炭素環アルキル、置換もしくは非置換の炭素環アルコキシ、置換もしくは非置換の炭素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の炭素環スルフィニル、置換もしくは非置換の炭素環スルホニル、置換もしくは非置換の複素環式基、置換もしくは非置換の複素環オキシ、置換もしくは非置換の複素環チオ、置換もしくは非置換の複素環アルキル、置換もしくは非置換の複素環アルコキシ、置換もしくは非置換の複素環オキシカルボニル、置換もしくは非置換の複素環スルフィニルまたは置換もしくは非置換の複素環スルホニルであり、または

R^{5a} および R^{5b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成してもよく、

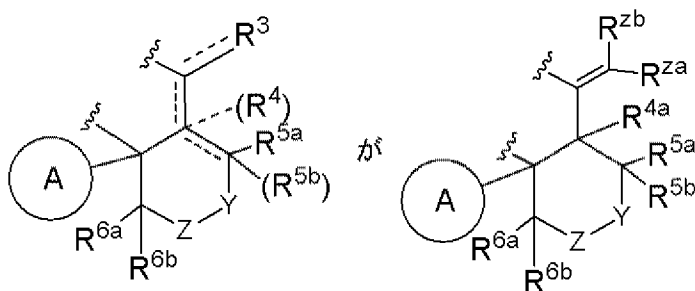
R^{6a} および R^{6b} が、それらが結合する炭素原子と一緒に置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環を形成してもよい)

である)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項2] $-X-$ が $-O-$ または $-S-$ である、請求項1記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項3] [化3]

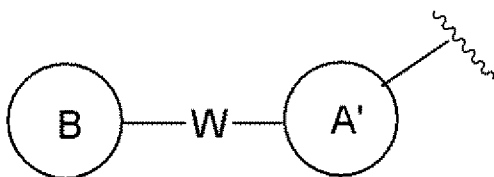


であり、 $R^{z a}$ および $R^{z b}$ が、各々独立して水素、ハロゲンまたは置換もしくは非置換のアルキルであり、 $R^{4 a}$ 、 $R^{5 a}$ 、 $R^{5 b}$ 、 $R^{6 a}$ および $R^{6 b}$ が各々独立して水素または置換もしくは非置換のアルキルである、請求項1または2記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項4] $-Y-$ が置換もしくは非置換のC1-C3アルキレンまたは-O-であり、 $-Z-$ が単結合である、請求項1～3のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項5] 環Aが

[化4]



(式中、環A' および環Bは各々独立して置換もしくは非置換の炭素環または置換もしくは非置換の複素環であり、

$-W-$ は単結合、 $-L^1-C(=O)N(R^8)-L^2-$ 、 $-L^1-N(R^8)C(=O)-L^2-$ または $-L^1-N(R^8)-L^2-$ であり、 L^1 および L^2 は各々独立して単結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアルキニレンであり、

R^8 は水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアルキニルまたは置換もしくは非置換のアシルである)

である、請求項1～4のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項6] $-W-$ が $-C(=O)N(R^8)-$ である、請求項5記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項7] 環A' が置換もしくは非置換のベンゼンであり、環Bが置換もしくは

は非置換のピリジン、置換もしくは非置換のピリミジンまたは置換もしくは非置換のピラジンである、請求項 5 または 6 記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項 8] 請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とすることを特徴とする、医薬組成物。

[請求項 9] 請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分とすることを特徴とする、BACE 1 阻害活性を有する医薬組成物。

[請求項 10] アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療または予防のための医薬である請求項 8 または 9 記載の医薬組成物。

[請求項 11] アルツハイマー症の治療または予防のための医薬である請求項 8 または 9 記載の医薬組成物。

[請求項 12] 請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、BACE 1 活性を阻害する方法。

[請求項 13] BACE 1 活性を阻害するために使用する請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項 14] 請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物、もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療または予防方法。

[請求項 15] アミロイド β タンパク質の産生、分泌または沈着により誘発される疾患の治療または予防のために使用する請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

- [請求項16] 請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、アルツハイマー症の治療または予防方法。
- [請求項17] アルツハイマー症の治療または予防のために使用する、請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/072121

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D265/18(2006.01)i, A61K31/5365(2006.01)i, A61K31/5415(2006.01)i,
 A61K31/542(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
 C07D279/08(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i, C07D498/04(2006.01)i,
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D265/18, A61K31/5365, A61K31/5415, A61K31/542, A61P25/28, A61P43/00,
 C07D279/08, C07D417/12, C07D498/04, C07D513/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2008-543849 A (Schering Corp.), 04 December 2008 (04.12.2008), entire text; particularly, claims; paragraph [0006] & JP 2008-201784 A & EP 1896478 A2 & WO 2006/138264 A2 & CA 2609582 A & KR 10-2008-0029965 A & CN 101228163 A & AR 54617 A & NO 20080187 A & SG 162790 A	1, 5, 8-11, 13, 15, 17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 17 February, 2011 (17.02.11)

Date of mailing of the international search report
 08 March, 2011 (08.03.11)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/072121

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2009/091016 A1 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.), 23 July 2009 (23.07.2009), entire text & US 2009/0209755 A1 & EP 2233474 A1 & AU 2009205072 A & CA 2711655 A & PE 14382009 A & AR 70194 A & KR 10-2010-0103702 A	1-11, 13, 15, 17
E, X	WO 2011/009898 A1 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.), 27 January 2011 (27.01.2011), entire text; particularly, examples 1 to 14; preparation examples 25-(11) to 25-(14), 26-(9) to 26-(12), 30-(7) to 30-(12) (Family: none)	1, 2, 4-11, 13, 15, 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/072121

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D513/04(2006.01) i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/072121

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12, 14, 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 12, 14 and 16 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Rule 39.1 (iv), to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D265/18(2006.01)i, A61K31/5365(2006.01)i, A61K31/5415(2006.01)i, A61K31/542(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D279/08(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i, C07D498/04(2006.01)i, C07D513/04(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D265/18, A61K31/5365, A61K31/5415, A61K31/542, A61P25/28, A61P43/00, C07D279/08, C07D417/12, C07D498/04, C07D513/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 1 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 1 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 1 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2008-543849 A (シェーリング コーポレイション) 2008.12.04, 全文、特に、特許請求の範囲、段落[0006] & JP 2008-201784 A & EP 1896478 A2 & WO 2006/138264 A2 & CA 2609582 A & KR 10-2008-0029965 A & CN 101228163 A & AR 54617 A & NO 20080187 A & SG 162790 A	1, 5, 8-11, 13, 15, 17

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 7 . 0 2 . 2 0 1 1

国際調査報告の発送日

0 8 . 0 3 . 2 0 1 1

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

新留 素子

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

2 9 3 9

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2009/091016 A1 (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメ ント株式会社) 2009.07.23, 全文 & US 2009/0209755 A1 & EP 2233474 A1 & AU 2009205072 A & CA 2711655 A & PE 14382009 A & AR 70194 A & KR 10-2010-0103702 A	1-11, 13, 15, 17
E, X	WO 2011/009898 A1 (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD) 2011.01.27, 全文、特に、Example 1～14, Preparation Example 25-(11)～25-(14), 26-(9)～26-(12), 30-(7)～30-(12) (ファミリーなし)	1, 2, 4-11, 13, 15, 17

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 1 2, 1 4, 1 6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 1 2, 1 4, 1 6 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。