



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0029656
(43) 공개일자 2017년03월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 403/12 (2013.01)
A61K 31/18 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7006399(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년02월13일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2016-7025089
원출원일자(국제) 2015년02월13일
- (85) 번역문제출일자 2017년03월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2015/053047
- (87) 국제공개번호 WO 2015/121397
국제공개일자 2015년08월20일
- (30) 우선권주장
14155137.4 2014년02월14일
유럽특허청(EPO)(EP)

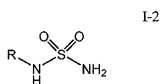
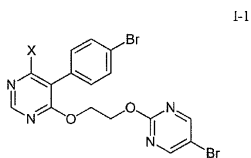
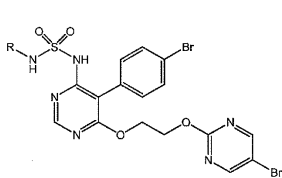
- (71) 출원인
액테리온 파마슈티칼 리미티드
스위스 올슈빌 4123, 게버베스트라세 16
- (72) 발명자
아벨레 슈테판
스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라세 16 액테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오
퀴네 자끄-알렉시
스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라세 16 액테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오
선델홀츠 이판
스위스 체하-4123 알슈빌 게베르베슈트라세 16 액테리온 파마슈티칼 리미티드 씨/오
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 피리미딘 술폰아미드 유도체의 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 화학식 I 의 화합물 또는 그 염의 제조 방법 (식 중, R 은 H, (C₁-C₆)알킬 또는 벤질임) 으로서, 상기 방법은 화학식 I-1 의 화합물 (식 중, X 는 Br, Cl 또는 F 임) 또는 그 염을, 화학식 I-2 의 화합물 (식 중 R 은 H, (C₁-C₆)알킬 또는 벤질임) 또는 그의 염과, 염기의 존재 하에서 X 가 Br 또는 Cl 인 경우, 테트라-*n*-부틸 암모늄 플루오라이드 히드레이트 또는 세슘 플루오라이드의 존재 하에서 반응시키는 것을 포함한다. 본 발명은 추가로 화학식 I-1 의 화합물 및 그 용도에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

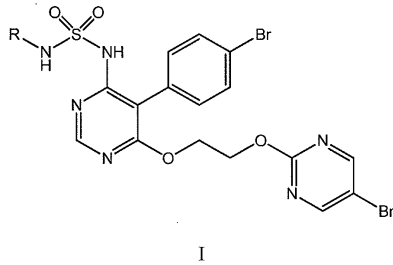
C07D 401/12 (2013.01)

명세서

청구범위

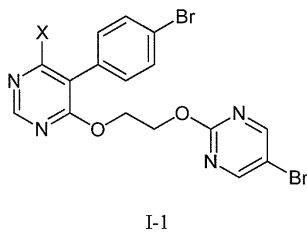
청구항 1

화학식 I 의 화합물, 또는 그의 염의 제조 방법으로서:



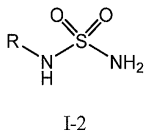
[식 중, R 은 n-프로필임]

상기 방법은 화학식 I-1 의 화합물:



[식 중, X 는 브롬, 염소 또는 불소임]

을, 화학식 I-2 의 화합물, 또는 상기 화학식 I-2 의 화합물의 염:



[식 중, R 은 n-프로필임]

과 반응시키는 것을 포함하고, 이때 상기 반응은 극성 비(非)양성자성 유기 용매, 또는 비양성자성 유기 용매들의 극성 혼합물 중 염기의 존재 하에서 행해지고, X 가 브롬 또는 염소인 경우, 테트라-n-부틸 암모늄 플루오라이드 히드레이트 또는 세슘 플루오라이드의 존재 하에서 행해지는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 염기는 NaOH, KOH, 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 트리에틸아민, 칼륨 tert-부틸레이트, Na₂CO₃ K₂CO₃ 및 Cs₂CO₃ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 염기는 K₂CO₃ 인 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 극성 비양성자성 유기 용매 또는 비양성자성 유기 용매들의 극성 혼합물은 디메틸설폭시드를 포함하는 방법.

청구항 5

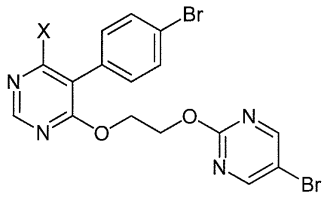
제 4 항에 있어서, 용매로서 디메틸설폭시드를 이용하여 수행되는 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, X 는 염소이고, 화학식 I-1 의 화합물의 화학식 I-2 의 화합물과의 반응은 테트라-*m*-부틸 암모늄 플루오라이드 히드레이트의 존재 하, 용매로서 디메틸설폭시드를 이용하여 수행되는 방법.

청구항 7

제 1 항에서 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물, 또는 그의 염의 제조 방법에 있어서의, 화학식 I-1 의 화합물, 또는 그의 염의 용도:

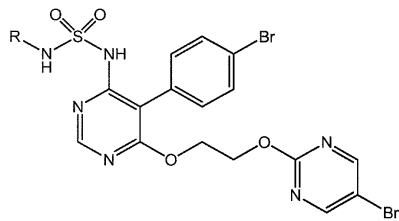


I-1

[식 중, X 는 브롬, 염소 또는 불소임].

청구항 8

화학식 I 의 화합물, 또는 그의 염의 제조 방법으로서,



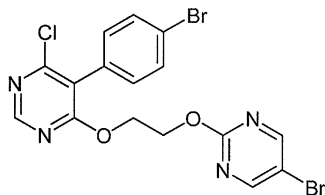
I

[식 중, R 은 n-프로필임]

상기 방법은 화학식 I-1 의 화합물의 반응을 포함하고,

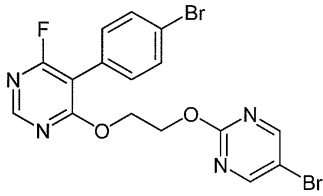
하기 단계를 포함하는 방법:

a) 화학식 I-1_{Cl} 의 화합물, 또는 그의 염:



I-1_{Cl}

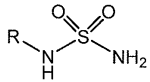
의, 테트라 *m*-부틸 암모늄 플루오라이드 히드레이트 또는 세슘 플루오라이드와의, 극성 비양성자성 유기 용매 또는 비양성자성 유기 용매들의 극성 혼합물 중 염기의 존재 하에서의 반응으로, 화학식 I-1_F 의 화합물을 수득하는 단계:



I-1F

및

b) 단계 a) 에서 수득된 화학식 I-1F 의 화합물의, 화학식 I-2 의 화합물, 또는 그의 염:



I-2

[식 중, R 은 n-프로필임]

과의, 극성 비양성자성 유기 용매 또는 비양성자성 유기 용매들의 극성 혼합물 중의 염기의 존재 하에서의 반응으로, 상기 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염을 수득하는 단계.

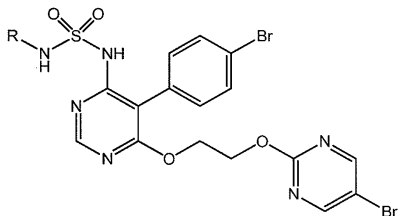
청구항 9

제 8 항에 있어서, 단계 a) 는 화학식 I-1C1 의 화합물의 세슘 플루오라이드와의 반응에 의해 행해지는 방법.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 하기 화학식 I 의 피리미딘 술폰아미드 유도체의 제조 방법에 관한 것이다:



I

[0002]

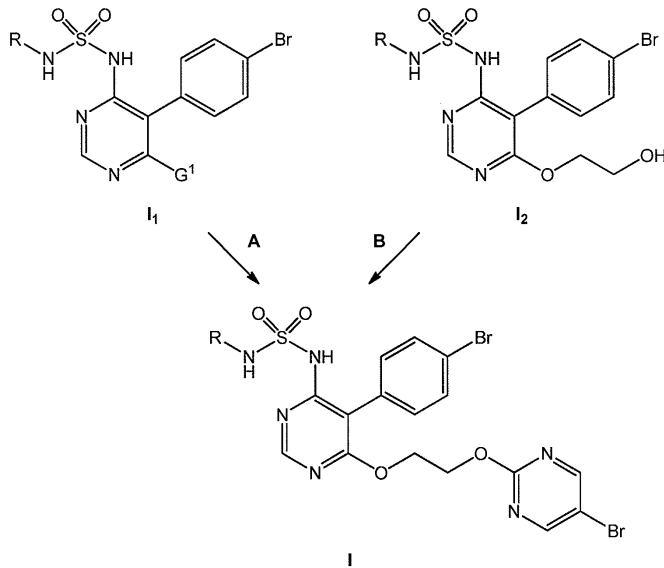
[0003]

[식 중, R 은 H, (C₁-C₆)알킬 또는 벤질을 나타냄].

배경기술

[0004]

화학식 I 의 화합물은 WO 02/053557 에 처음 개시된 바 있는 엔도텔린 수용체 안타고니스트이다. 이들 화합물 중, 마시텐탄 (macitentan; R 이 n-프로필인 화학식 I 의 화합물의 화학명: N-[5-(4-브로모페닐)-6-[2-[(5-브로모-2-피리미디닐)옥시]에톡시]-4-피리미디닐]-N'-프로필술폰아미드 또는 N-[5-(4-브로모페닐)-6-{2-[(5-브로모피리미딘-2-일)옥시]에톡시}피리미딘-4-일]-N'-프로필술폰아미드) 는 특히 폐동맥 고혈압의 치료를 위해 미 식품 의약국 및 유럽 연합에서 승인된 엔도텔린 수용체 안타고니스트이다. WO 02/053557 에 기재되어 있는 가능한 제조 경로 중 하나의 마지막 단계, 소위 "가능성 (Possibility) A" 및 "가능성 B" 는, 이하 반응식 A1 에 제시된 바와 같이 요약될 수 있다.



[0005]

[0006] **반응식 A1**

[0007] 반응식 A1 에서, G^1 은 반응성 잔기, 바람직하게는 클로로 원자를 나타낸다.

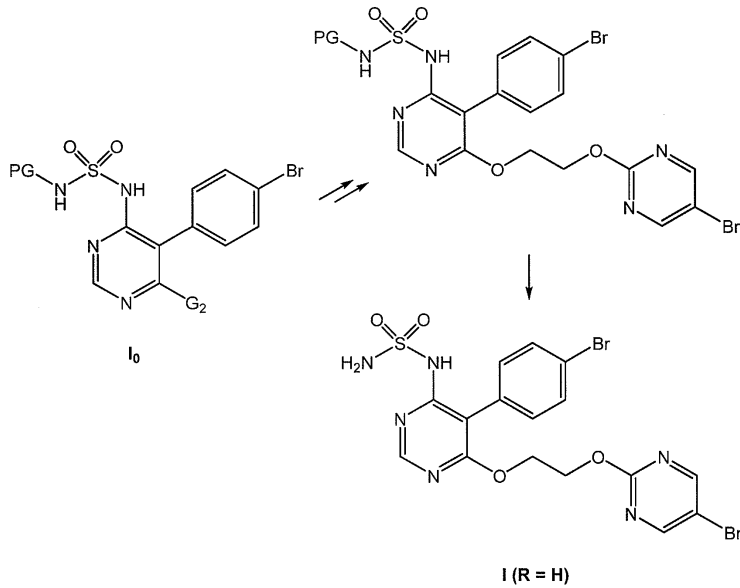
[0008] WO 02/053557 의 "가능성 B" 에 따른 마시텐탄의 제조는 또한 [Bolli et al., J. Med. Chem. (2012), 55, 7849-7861] 에 기재되어 있다. 따라서:

[0009] · KOtBu 를 디메톡시에탄 중의 과량의 에틸렌 글리콜의 용액에 첨가하고, 화학식 I₁ 의 화합물 (이때, G^1 은 Cl 임 (상기 반응식 A1 참조)) 을 그에 첨가하고; 100℃ 에서 70 시간 동안 가열, 추출 및 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제를 포함하는 워크-업 후에, 식 I₂ 의 화합물을 86% 수율로 수득하였고;

[0010] · 화학식 I₂ 의 화합물을 THF 중의 NaH 의 현탁물에 첨가하고, 혼합물을 교반하고, DMF 로 희석한 후, 5-브로모-2-클로로피리미딘을 첨가하고; 60℃ 에서 가열, 및 추출 및 결정화 단계를 포함하는 워크-업 후에, 마시텐탄을 88% 수율로 수득하였다.

[0011] 상기 기재된 마시텐탄의 제조 방법은 WO 02/053557 의 "가능성 B" 에 상응하는 단계를 수행하기 전에 수많은 정제 단계를 화학식 I₂ 의 화합물로부터 에틸렌 글리콜을 비롯해 불순물의 제거를 위해 실시하지 않는다면 충분한 순도로 마시텐탄을 제조하는데 있어서 적절하지 않다. 이러한 점에서, 에틸렌 글리콜은 사실상 유해하고, 높은 비등점으로 인해 증류에 의해 제거하기가 다소 곤란한 것으로 언급되어 진다.

[0012] 게다가, R 이 H 인 화학식 I 의 화합물이 WO 2009/024906 에 개시되어 있다. WO 2009/024906 에 기재된 가능한 제조 경로의 마지막 단계는 이하 반응식 A2 에 나타낸 바와 같이 요약될 수 있다.



[0013]

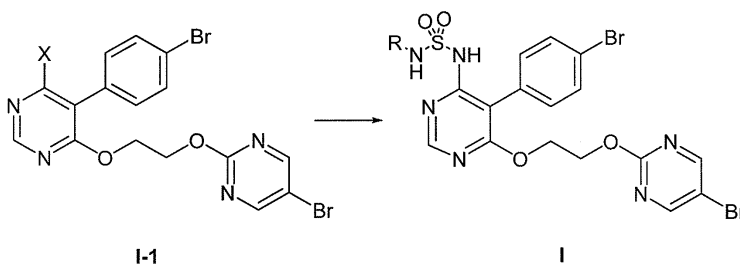
[0014] **반응식 A2**

[0015] 반응식 A2 에서, G₂ 는 할로겐 원자 (바람직하게 염소 원자) 와 같은 반응성 기를 나타내고, PG 는 보호기, 예컨대 벤질기 또는 4-메톡시- 또는 2,4-디메톡시벤질기를 나타낸다.

[0016] WO 2009/024906 (반응식 A2) 에 개시된 경로에 따르면, 화학식 I₀ 의 화합물은 염기의 존재 하, 추가적인 용매의 존재 또는 부재 하, 및 바람직하게는 승온에서 에틸렌 글리콜과 반응될 수 있다. 생성된 중간체는 이어서 5-브로모-2-클로로피리미딘 또는 등가의 반응성 독립체 (entity) 와, 강 염기의 존재 하, 용매, 예컨대 THF, DMF, 디옥산 등 또는 그 혼합물 중에서 반응될 수 있다. 이어서, 보호기 PG 는 표준 방법에 의해 제거되어 R 이 H 인 화학식 I 의 화합물이 수득될 수 있다.

[0017] 또한 PG = Fmoc 또는 PG = Boc 로 시도될 수 있는 WO 2009/024906 에 개시된 제조 경로는 이의 최근 단계들 중 하나에서 에틸렌 글리콜을 이용하는 단점을 다시 갖는다.

[0018] 최종 단계 중 하나에서 에틸렌 글리콜을 이용하는 제조 경로가 공지된 단점을 갖지만, 그럼에도 불구하고 당업자는 합리적인 성공 기대를 부여하는 임의의 진실된 대안 경로를 알지 못했을 것이다. 특히 당업자는 화학식 I-1 의 화합물의 피리미딘 고리 시스템이 전자 작용에 의해 불활성화되어 친핵성 방향족 치환을 예상밖으로 일으키므로 하기의 반응식 0 에 나타낸 반응 (식 중, X 는 할로겐 원자, 예컨대 불소, 브롬, 또는 염소를 나타내고, R 은 수소 또는 알킬을 나타냄) 이 진행될 가능성은 없을 것으로 예상했을 것이다.



[0019]

[0020] **반응식 0**

[0021] 이와 관련하여, 예를 들어 문헌 [March's Advanced Organic Chemistry handbook (chapter "Aromatic Substitution, Nucleophilic and Organometallic" in March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structures, Sixth Edition (2007), 864-867) 의 "Reactivity" 섹션 참조] 이 참조될 수 있다.

그에 따라, 당업자는 화학식 I-1 의 화합물이 그의 알콕시 측쇄로 인해 친핵성 방향족 치환에 대해 불활성화된다는 점을 알았으며, 나아가 당업자는 동시에 술폰아미드 또는 n-프로필아미노술폰아미드가 열악한 친핵체라는 점도 알았다 (메소메리 효과로, 황과의 N-론 쌍의 비편재화 (delocalization) 가 도모됨).

[0022] 친핵성 방향족 치환 반응의 예상되는 실패에 의해, 본 발명자들은 그에 따라 화학식 I-1 의 화합물 (식 중, X

는 염소임)의 표준 플루오르화제, 예컨대 KF 또는 NaF와의 반응이 충분한 순도 및 수율을 동반하는 플루오르화 중간체를 생성하지 않는다는 점을 관찰할 수 있었다. 게다가, 화학식 I-1의 화합물(식 중, X는 염소임)의 술폰아미드와의 반응은 70°C에서 DMSO 중 일어나지 않음이 관찰되었다. 이러한 발견은 화학식 I-1의 화합물이 친핵성 방향족 치환에 적합하지 않음을, 특히 친핵성 방향족 치환에 이용되도록 의도된 친핵체가 열악한 친핵체, 예컨대 술폰아미드인 경우에 적합하지 않음을 확인시킨다.

[0023] 이제, 놀랍게도, 피리미딘 중심 상 친핵성 치환에 의해 마지막 단계에서 술폰아미드 관능기가 도입되어지는 화학식 I의 화합물에 대한 대안적인 경로가 그럼에도 불구하고 가능하다는 점이 발견되었다. 그러나, 피리미딘 중심 상 친핵성 치환을 통한 술폰아미드 관능기의 도입은 발명자에 의해 발견되고 이하에 기술된 특정 반응 조건을 이용할 때 만족스러운 방식으로 유일하게 가능하였다.

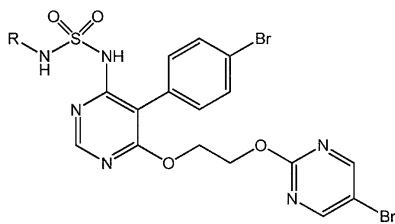
발명의 내용

[0024] 따라서, 상기 대안의 경로는 고순도를 갖는 플루오르화 중간체를 수득하는 것을 요구했으며, 이 결과는 플루오르화제 테트라-n-부틸 암모늄 플루오라이드 히드레이트 또는 세슘 플루오라이드를 이용하여 오로지 적절히 달성될 수 있었다.

[0025] 이러한 대안의 경로의 유의미한 장점은, 마지막 단계에서 이미 6 위치에서 관능화된 측쇄(즉, 2-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-에톡시 측쇄)를 갖는 피리미딘 유도체의 이용을 허용해, 제조 공정의 마지막 단계에서, (일부 지점에서, 2-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-에톡시 측쇄를 수득하는데 요구되는; 예를 들어 WO 02/053557 또는 문헌 [Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861] 참조) 과량의 에틸렌 글리콜의 이용을 막는다. 나아가, 이러한 경로는 화학식 I의 임의의 화합물(식 중, R은 H, (C₁-C₆)알킬 또는 벤질을 나타냄)을 단일의 단계로 제조하기 위한 단일의 중간체를 이용하는 것을 허용한다.

[0026] 본 발명의 각종 구현예를 이하 제시한다:

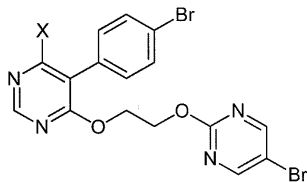
[0027] 1) 본 발명은 먼저 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 염의 제조 방법에 관한 것으로서:



I

[0028] [식 중, R은 H, (C₁-C₆)알킬 또는 벤질임]

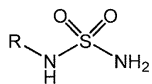
[0030] 상기 방법은 화학식 I-1의 화합물:



I-1

[0032] [식 중, X는 브롬, 염소 또는 불소(특히, 염소 또는 불소)임]

[0033] 의, 화학식 I-2의 화합물, 또는 화학식 I-2의 화합물의 염:

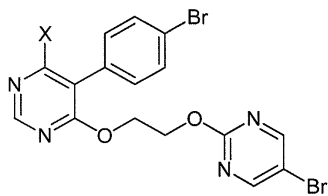


I-2

[0034]

- [0035] [식 중, R 은 H, (C₁-C₆)알킬 또는 벤질임],
- [0036] 과의 반응을 포함하고, 상기 반응은 극성 비(非)양성자성 유기 용매 또는 비양성자성 유기 용매들의 극성 혼합물 중 염기의 존재 하, X 가 브롬 또는 염소인 경우, 테트라-*n*-부틸 암모늄 플루오라이드 히드레이트 또는 세슘 플루오라이드의 존재 하에서 행해진다.
- [0037] 2) 바람직하게, 구현예 1) 에 따른 방법에서 사용된 염기는 NaOH, KOH, 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 트리에틸아민, 칼륨 *tert*-부틸레이트, Na₂CO₃, K₂CO₃ 및 Cs₂CO₃ 로 이루어진 군으로부터 (및 특히 NaOH, KOH, 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 트리에틸아민, 칼륨 *tert*-부틸레이트, Na₂CO₃ 및 K₂CO₃ 로 이루어진 군으로부터) 선택될 것이다.
- [0038] 3) 특히, 구현예 1) 에 따른 방법에 사용된 염기는 K₂CO₃ 일 것이다.
- [0039] 4) 바람직하게, 구현예 1) 내지 3) 중 하나에 따른 방법에 있어서 화학식 I-1 의 화합물의 화학식 I-2 의 화합물과의 반응은 20 내지 140℃ 의 온도에서 행해질 것이다.
- [0040] 5) 더욱 바람직하게, 구현예 1) 내지 3) 중 하나에 따른 방법에 있어서 화학식 I-1 의 화합물의 화학식 I-2 의 화합물과의 반응은 60 내지 80℃ 의 온도에서 행해질 것이다.
- [0041] 6) 바람직하게 또한, 구현예 1) 내지 5) 중 하나에 따른 방법에 있어서 화학식 I-1 의 화합물의 화학식 I-2 의 화합물과의 반응은 0.9 내지 4 당량 (특히 0.9 내지 1.5 당량) 의 화학식 I-2 의 화합물이 화학식 I-1 의 화합물 당량 당 이용되도록 하는 것일 것이다.
- [0042] 7) 더욱 바람직하게, 구현예 1) 내지 5) 중 하나에 따른 방법에 있어서 화학식 I-1 의 화합물의 화학식 I-2 의 화합물과의 반응은 1 내지 3 당량 (예를 들어 1 내지 1.5 당량, 특히 1 내지 1.2 당량) 의 화학식 I-2 의 화합물이 화학식 I-1 의 화합물 당량 당 이용되도록 하는 것일 것이다.
- [0043] 8) 나아가, 구현예 1) 내지 7) 중 하나에 따른 방법에 있어서 화학식 I-1 의 화합물 (식 중, X 는 염소임) 의 화학식 I-2 의 화합물과의 반응은 바람직하게 1.1 내지 10 당량의 테트라-*n*-부틸 암모늄 플루오라이드 히드레이트 또는 세슘 플루오라이드가 화학식 I-1 의 화합물의 당량 당 이용되도록 하는 것일 것이다.
- [0044] 9) 특히, 구현예 1) 내지 7) 중 하나에 따른 방법에 있어서 화학식 I-2 의 화합물과의 화학식 I-1 의 화합물 (식 중, X 는 염소임) 의 반응은 2 내지 4 당량의 테트라-*n*-부틸 암모늄 플루오라이드 히드레이트 또는 세슘 플루오라이드가 화학식 I-1 의 화합물 당량 당 이용되도록 하는 것일 것이다.
- [0045] 10) 바람직하게 또한, 구현예 1) 내지 9) 중 하나에 따른 방법에 있어서 화학식 I-1 의 화합물의 화학식 I-2 의 화합물과의 반응은 1.5 내지 10 당량 (특히 1.5 내지 5 당량) 의 염기가 화학식 I-1 의 화합물의 당량 당 이용되도록 하는 것일 것이다.
- [0046] 11) 더욱 바람직하게, 구현예 1) 내지 9) 중 하나에 따른 방법에 있어서 화학식 I-1 의 화합물의 화학식 I-2 의 화합물과의 반응은 2 내지 7 당량 (특히 2 내지 4 당량) 의 K₂CO₃ 가 화학식 I-1 의 화합물의 당량 당 이용되도록 하는 것일 것이다.
- [0047] 12) 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 구현예 1) 내지 11) 중 하나에 따른 방법에 있어서 화학식 I-1 의 화합물의 화학식 I-2 의 화합물과의 반응은 극성 비양성자성 유기 용매 또는 비양성자성 유기 용매들의 극성 혼합물이 MeCN, 클로로벤젠, *i*PrOAc, THF, NMP, 디옥산, DMAC, DME, DMF, DMSO, 술폴란 및 두 용매의 혼합물 (여기서 이들 두 용매 중 첫번째 것은 톨루엔 및 DCM 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 두 용매 중 두번째 것은 MeCN, 클로로벤젠, *i*PrOAc, THF, NMP, 디옥산, DMAC, DME, DMF, DMSO, 술폴란, 및 톨루엔, DCM 및 MeCN, 클로로벤젠, *i*PrOAc, THF, NMP, 디옥산, DMAC, DME, DMF, DMSO 및 술폴란으로 이루어진 군으로부터 선택된 제 3 의 용매의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택됨) 로 이루어진 군으로부터 선택되도록 하는 것일 것이다.
- [0048] 13) 바람직하게, 구현예 12) 에 따른 방법에 있어서 화학식 I-1 의 화합물의 화학식 I-2 의 화합물과의 반응이 극성 비양성자성 유기 용매 또는 비양성자성 유기 용매들의 극성 혼합물이 디메틸술폰시드를 포함하도록 하는 것일 것이다.
- [0049] 14) 더욱 바람직하게, 구현예 12) 에 따른 방법에 있어서, 화학식 I-1 의 화합물의 화학식 I-2 의 화합물과의 반응은 용매로서 디메틸술폰시드를 이용하여 행해질 것이다.

- [0050] 15) 바람직하게, 화학식 I-1 의 화합물은 식 중 X 가 브롬 또는 크롬인 것인 경우, 구현예 1) 내지 14) 의 방법이 테트라-*n*-부틸 암모늄 플루오라이드 히드레이트의 존재 하에서 행해질 것이다.
- [0051] 16) 추가 바람직한 구현예에서, 구현예 1) 내지 15) 의 방법은 X 가 염소이고 화학식 I-1 의 화합물의 화학식 I-2 의 화합물과의 반응이 테트라-*n*-부틸 암모늄 플루오라이드 히드레이트의 존재 하에서 및 용매로서 디메틸설폭시드를 이용함으로써 행해지도록 하는 것일 것이다.
- [0052] 17) 대안적으로, 화학식 I-1 의 화합물은 식 중 X 가 브롬 또는 염소인 것인 경우, 구현예 1) 내지 14) 의 방법이 바람직하게 세슘 플루오라이드의 존재 하에서 행해질 것이다.
- [0053] 18) 바람직하게, 구현예 16) 의 방법은 1.1 내지 4 당량 (및 특히 1.1 내지 1.5 당량 또는 1.1 내지 1.3 당량) 의 세슘 플루오라이드가 화학식 I-1 의 화합물 당량 당 이용되도록 하는 것일 것이다.
- [0054] 19) 특히, 구현예 16) 의 방법은 2.5 내지 3.5 당량의 세슘 플루오라이드가 화학식 I-1 의 화합물의 당량 당 이용되도록 하는 것일 것이다.
- [0055] 20) 구현예 1) 내지 19) 의 방법의 한 변형에 따르면, 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염이 R 이 H 이도록 하는 것일 것이다.
- [0056] 21) 구현예 1) 내지 19) 의 방법의 또 다른 변형에 따르면, 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염이 R 이 (C₁-C₆)알킬이도록 하는 것일 것이다.
- [0057] 22) 바람직하게, 구현예 21) 에 따른 방법에 있어서, 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염이 R 이 *n*-프로필이도록 하는 것일 것이다.
- [0058] 23) 구현예 1) 내지 19) 의 방법의 또 다른 변형에 따르면, 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염이 R 이 벤질이도록 하는 것일 것이다.
- [0059] 24) 본 발명은 또한 화학식 I 의 피리미딘 슬파미드 유도체의 제조에 있어서 유용한 새로운 합성 중간체, 즉 화학식 I-1 의 화합물 및 그 화합물의 염에 관한 것이다:

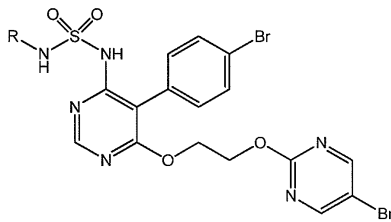


I-1

- [0060] (식 중, X 는 브롬, 염소 또는 불소임).
- [0061] 25) 구현예 24) 의 한 변형에 따르면, 화학식 I-1 의 화합물 또는 그 염이 X 가 염소가 되도록 하는 것일 것이다.
- [0062] 26) 구현예 24) 의 기타 변형에 따르면, 화학식 I-1 의 화합물 또는 그의 염이 X 가 불소가 되도록 하는 것일 것이다.
- [0063] 27) 본 발명은 추가로 구현예 1) 에 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염의 제조 방법에 있어서 구현예 24) 내지 26) 중 하나에 따른 화학식 I-1 의 화합물 또는 그의 염의 용도에 관한 것이다.
- [0064] 28) 구현예 27) 의 한 변형에 따르면, 구현예 27) 의 용도에서 화학식 I-1 의 화합물 또는 그의 염은 X 가 염소가 되도록 하는 것일 것이다.
- [0065] 29) 구현예 27) 의 기타 변형에 따르면, 구현예 27) 의 용도에서 화학식 I-1 의 화합물 또는 그의 염이 X 가 불소가 되도록 하는 것일 것이다.
- [0066] 30) 구현예 27) 내지 29) 의 용도의 하나의 중요한 변형에 따르면, 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염이 R 이 H 가 되도록 하는 것일 것이다.

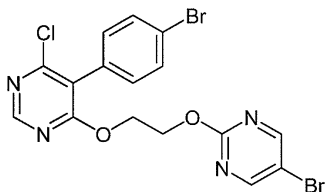
- [0068] 31) 구현예 27) 내지 29) 의 용도의 또 다른 중요한 변형에 따르면, 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염이 R 이 (C₁-C₆)알킬이 되도록 하는 것일 것이다.
- [0069] 32) 바람직하게, 구현예 31) 에 따른 용도에 있어서, 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염은 R 이 *n*-프로필이 되도록 하는 것일 것이다.
- [0070] 33) 구현예 27) 내지 29) 의 용도의 또 다른 중요한 변형에 따르면, 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염이 R 이 벤질이 되도록 하는 것일 것이다.
- [0071] 34) 본 발명은 나아가 구현예 26) 에 정의된 바와 같은 화학식 I-1 의 화합물 또는 그의 염의 제조 방법에 있어서 구현예 25) 에 따른 화학식 I-1 의 화합물 또는 그의 염의 용도에 관한 것이다.
- [0072] 35) 바람직하게, 구현예 34) 에 따른 용도는 구현예 26) 에 정의된 바와 같은 화학식 I-1 의 화합물의 제조 방법이 구현예 25) 에 따른 화학식 I-1 의 화합물 또는 그의 염의 테트라-*n*-부틸 암모늄 플루오라이드 히드레이트와의 반응을 포함하도록 하는 것일 것이다.
- [0073] 36) 구현예 35) 에 따른 용도의 한 변형에 따르면, 구현예 25) 에 따른 화학식 I-1 의 화합물 또는 그의 염의 테트라-*n*-부틸 암모늄 플루오라이드 히드레이트와의 반응이 염기의 존재 하에서 행해질 것이다.
- [0074] 37) 바람직하게, 구현예 36) 에 따른 용도는 염기가 NaOH, KOH, 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 트리에틸아민, 칼륨 *tert*-부틸레이트, Na₂CO₃, K₂CO₃ 및 Cs₂CO₃ 로 이루어진 군으로부터 선택되도록 (특히, 염기가 NaOH, KOH, 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 트리에틸아민, 칼륨 *tert*-부틸레이트, Na₂CO₃ 및 K₂CO₃ 로 이루어진 군으로부터 선택되도록) 하는 것일 것이다.
- [0075] 38) 더욱 바람직하게, 구현예 36) 에 따른 용도는 염기가 K₂CO₃ 이 되도록 하는 것일 것이다.
- [0076] 39) 구현예 35) 에 따른 용도의 또 다른 변형에 따르면, 구현예 25) 에 따른 화학식 I-1 의 화합물 또는 그의 염의 테트라-*n*-부틸 암모늄 플루오라이드 히드레이트와의 반응이 염기의 부재 하에서 행해질 것이다.
- [0077] 40) 본 발명은 나아가 구현예 34) 내지 39) 중 하나에서 정의된 바와 같은 용도에 관한 것으로서, 이때 그에 따라 수득된 화학식 I-1 의 화합물은 이후 구현예 1) 에 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물의 제조에 사용된다.
- [0078] 41) 바람직하게, 구현예 40) 의 용도는 구현예 1) 에 정의된 바와 같은 화학식 I 의 화합물의 제조가 그에 따라 수득된 화학식 I-1 의 화합물 또는 그의 염의 구현예 2) 에 정의된 바와 같은 화학식 I-2 의 화합물 또는 그의 염과의 극성 비양성자성 유기 용매 또는 비양성자성 유기 용매들의 극성 혼합물 중 염기의 존재 하에서의 반응에 의해 행해지도록 하는 것일 것이다.
- [0079] 42) 바람직하게, 구현예 41) 에 따른 방법에서 사용된 염기는 NaOH, KOH, 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 트리에틸아민, 칼륨 *tert*-부틸레이트, Cs₂CO₃, Na₂CO₃ 및 K₂CO₃ 로 이루어진 군으로부터 선택될 것이다.
- [0080] 43) 특히, 구현예 41) 에 따른 방법에서 사용된 염기는 K₂CO₃ 일 것이다.
- [0081] 44) 구현예 41) 내지 43) 의 용도의 바람직한 구현예에 따르면, 화학식 I-1 의 화합물의 화학식 I-2 의 화합물과의 반응은, 극성 비양성자성 유기 용매 또는 비양성자성 유기 용매들의 극성 혼합물이 MeCN, 클로로벤젠, *i*PrOAc, THF, NMP, 디옥산, DMAC, DME, DMF, DMSO, 술포란 및 두 용매들의 혼합물로 이루어진 군 (이때 상기 두 용매들 중 첫번째 것은 톨루엔 및 DCM 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 두 용매 중 두번째 것은 MeCN, 클로로벤젠, *i*PrOAc, THF, NMP, 디옥산, DMAC, DME, DMF, DMSO, 술포란, 및 톨루엔, DCM, 및 MeCN, 클로로벤젠, *i*PrOAc, THF, NMP, 디옥산, DMAC, DME, DMF, DMSO 및 술포란으로 이루어진 군으로부터 선택된 제 3 의 용매의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택됨) 으로부터 선택되는 것일 것이다.
- [0082] 45) 바람직하게, 구현예 44) 에 따른 용도에 있어서 화학식 I-1 의 화합물의 화학식 I-2 의 화합물의 반응은 극성 비양성자성 유기 용매 또는 비양성자성 유기 용매들의 극성 혼합물이 디메틸술포시드를 포함하도록 하는 것일 것이다.
- [0083] 46) 더욱 바람직하게, 구현예 44) 에 따른 용도에 있어서 화학식 I-1 의 화합물의 화학식 I-2 의 화합물과의 반응이 용매로서 디메틸술포시드를 이용하여 행해질 것이다.

- [0084] 47) 대안의 바람직한 구현예로서, 구현예 34) 에 따른 용도는 구현예 26) 에 정의된 바와 같은 화학식 I-1 의 화합물의 제조 방법이 구현예 25) 에 따른 화학식 I-1 의 화합물 또는 그의 염의 세습 플루오라이드와의 염기의 존재 하에서의 반응을 포함하도록 하는 것일 것이다.
- [0085] 48) 바람직하게, 구현예 47) 에 따른 용도는 염기가 NaOH, KOH, 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 트리 에틸아민, 칼륨 *tert*-부틸레이트, Na₂CO₃, K₂CO₃ 및 Cs₂CO₃ 로 이루어진 군으로부터 선택되도록 하는 것일 것이다.
- [0086] 49) 더욱 바람직하게, 구현예 47) 에 따른 용도는 염기는 염기가 K₂CO₃ 이 되도록 할 것이다.
- [0087] 50) 구현예 47) 내지 49) 의 용도의 바람직한 구현예에 따르면, 화학식 I-1 의 화합물의 화학식 I-2 의 화합물 과의 반응은 극성 비양성자성 유기 용매 또는 비양성자성 유기 용매들의 극성 혼합물이 MeCN, 클로로벤젠, iPrOAc, THF, NMP, 디옥산, DMAC, DME, DMF, DMSO, 술폴란 및 두 용매들의 혼합물 (이때 이들 두 용매 중 첫번째 것은 톨루엔 및 DCM 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 두 용매 중 두번째 것은 MeCN, 클로로벤젠, iPrOAc, THF, NMP, 디옥산, DMAC, DME, DMF, DMSO, 술폴란, 및 톨루엔, DCM 및 MeCN, 클로로벤젠, iPrOAc, THF, NMP, 디옥산, DMAC, DME, DMF, DMSO 및 술폴란으로 이루어진 군으로부터 선택된 제 3 의 용매의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택됨) 로 이루어진 군으로부터 선택되도록 하는 것일 것이다.
- [0088] 51) 바람직하게, 구현예 50) 에 따른 용도에 있어서 화학식 I-1 의 화합물의 화학식 I-2 의 화합물과의 반응은 극성 비양성자성 유기 용매 또는 비양성자성 유기 용매들의 극성 혼합물이 디메틸술폰을 포함하도록 하는 것일 것이다.
- [0089] 52) 더욱 바람직하게, 구현예 50) 에 따른 용도에 있어서 화학식 I-1 의 화합물의 화학식 I-2 의 화합물과의 반응은 용매로서 디메틸술폰을 이용하여 수행될 것이다.
- [0090] 53) 본 발명은 나아가 화학식 I 의 화합물의 제조 방법 또는 그의 염의 제조 방법에 관한 것으로서:



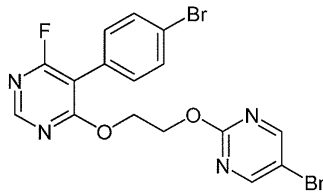
I

- [0091]
- [0092] (식 중, R 은 H, (C₁-C₆)알킬 또는 벤질임),
- [0093] 상기 방법은 화학식 I-1 의 화합물의 반응을 포함하고, 상기 방법은 하기의 단계를 포함한다:
- [0094] a) 화학식 I-1_{Cl} 의 화합물, 또는 그의 염:



I-1_{Cl}

- [0095]
- [0096] 을, 테트라 *n*-부틸 암모늄 플루오라이드 히드레이트 또는 세습 플루오라이드와 극성 비양성자성 유기 용매 또는 비양성자성 유기 용매들의 극성 혼합물 중 염기의 존재 하에서 반응시켜 화학식 I-1_F 의 화합물을 수득하는 단계:



I-1f

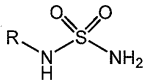
[0097]

[0098]

[0099]

및

b) 단계 a) 에서 수득된 화학식 I-1f 의 화합물을 하기 화학식 I-2 의 화합물 또는 그의 염과



I-2

[0100]

[0101]

(식 중, R 은 H, (C₁-C₆)알킬 또는 벤질임)

[0102]

극성 비양성자성 유기 용매 또는 비양성자성 유기 용매들의 극성 혼합물 중 염기의 존재 하에서 반응시켜 상기 화학식 I 의 화합물 또는 그의 염을 수득하는 단계.

[0103]

54) 바람직하게, 구현예 53) 의 제조 방법의 단계 a) 는 화학식 I-1c₁ 의 화합물을 세슘 플루오라이드와 반응시켜 수행될 것이다.

[0104]

55) 바람직하게, 구현예 53) 또는 54) 의 제조 방법의 단계 a) 에서 이용된 염기는 NaOH, KOH, 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 트리에틸아민, 칼륨 *tert*-부틸레이트, Na₂CO₃, K₂CO₃ 및 Cs₂CO₃ 로 이루어진 군으로부터 선택될 것이다.

[0105]

56) 더욱 바람직하게, 구현예 53) 또는 54) 의 제조 방법의 단계 a) 에서 사용된 염기는 K₂CO₃ 일 것이다.

[0106]

57) 바람직하게, 구현예 53) 내지 56) 중 하나의 제조 방법의 단계 b) 에서 사용된 염기는 NaOH, KOH, 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 트리에틸아민, 칼륨 *tert*-부틸레이트, Na₂CO₃, K₂CO₃ 및 Cs₂CO₃ 로 이루어진 군으로부터 선택될 것이다.

[0107]

58) 더욱 바람직하게, 구현예 53) 내지 56) 중 하나의 제조 방법의 단계 b) 에서 사용된 염기는 K₂CO₃ 일 것이다.

[0108]

59) 특히, K₂CO₃ 는 구현예 53) 또는 54) 의 제조 방법의 단계 a) 와 b) 둘 다에서 염기로서 이용될 것이다.

[0109]

60) 구현예 53) 내지 59) 중 하나에 따른 방법의 바람직한 구현예에 따르면, 단계 a) 및 b) 에서 사용된 극성 비양성자성 유기 용매 또는 비양성자성 유기 용매들의 극성 혼합물 각각은 독립적으로 MeCN, 클로로벤젠, *i*PrOAc, THF, NMP, 디옥산, DMAC, DME, DMF, DMSO, 술폴란 및 두 용매들의 혼합물 (이때 이들 두 용매 중 첫번째 것은 톨루엔 및 DCM 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 두 용매 중 두번째 것은 MeCN, 클로로벤젠, *i*PrOAc, THF, NMP, 디옥산, DMAC, DME, DMF, DMSO, 술폴란, 및 톨루엔, DCM 및 MeCN, 클로로벤젠, *i*PrOAc, THF, NMP, 디옥산, DMAC, DME, DMF, DMSO 및 술폴란으로 이루어진 군으로부터 선택된 제 3 의 용매의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택됨) 로 이루어진 군으로부터 선택될 것이다.

[0110]

61) 바람직하게, 구현예 60) 에 따른 방법은 단계 a) 및 단계 b) 에서 사용된 극성 비양성자성 유기 용매 또는 비양성자성 유기 용매의 극성 혼합물 각각이 디메틸술폴시드를 포함하도록 하는 것일 것이다.

[0111]

62) 더욱 바람직하게, 구현예 60) 에 따른 방법의 단계 a) 및 단계 b) 는 각각 용매로서 디메틸술폴시드를 이용하여 수행될 것이다.

[0112]

63) 특히, 구현예 53) 에 따른 방법은 하기와 같은 것일 것이다:

[0113]

- 제조 방법의 단계 a) 는 화학식 I-1c₁ 의 화합물을 세슘 플루오라이드와 반응시켜 수행될 것이고,

- [0114] - 디메틸술폰은 단계 a) 및 b) 양자 모두에서 용매로서 이용될 것이다.
- [0115] 64) 바람직하게, 구현예 63) 의 제조 방법의 단계 a) 및 b) 각각에서, 염기는 독립적으로 NaOH, KOH, 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔, 트리에틸아민, 칼륨 *tert*-부틸레이트, Na₂CO₃, K₂CO₃ 및 Cs₂CO₃ 로 이루어진 군으로부터 선택될 것이다.
- [0116] 65) 더욱 바람직하게, 염기는 구현예 63) 또는 64) 의 제조 방법의 단계 a) 에서 Cs₂CO₃ 일 것이다.
- [0117] 66) 본 발명의 한 바람직한 변형에 따르면, 구현예 53) 내지 65) 중 하나에 따른 제조 방법은 R 이 *n*-프로필이 되도록 하는 것일 것이다.
- [0118] 67) 본 방법의 또 다른 바람직한 변형에 따르면, 구현예 53) 내지 65) 중 하나에 따른 제조 방법은 R 이 H 이 되도록 하는 것일 것이다.
- [0119] 본 방법은 그에 따라 특히 구현예 1), 24), 27), 34) 및 53) 중 하나에서 정의된 바와 같은 제조 방법, 화합물, 및 용도, 또는 구현예 2) 내지 23), 25) 및 26), 28) 내지 33), 35) 내지 39) 및 54) 내지 67) 중 어느 하나에 따른 특징에 의한 이들 각각의 종속의 고려 하에서 추가로 한정되는 상기 제조 방법, 화합물 및 용도에 관한 것이다. 특히, 상기 개시된 바와 같은 상이한 구현예의 종속을 기반으로, 하기 제조 방법, 화합물 및 용도 구현예가 가능하고, 의도되며, 하기에 개별적인 형태로 구체적으로 개시된다:

1, 2+1, 3+1, 4+1, 4+2+1, 4+3+1, 5+1, 5+2+1, 5+3+1, 6+1, 6+3+1, 6+5+1, 6+5+2+1, 6+5+3+1, 7+1, 7+3+1, 7+5+1, 7+5+2+1, 7+5+3+1, 8+1, 8+3+1, 8+5+1, 8+5+2+1, 8+5+3+1, 8+7+1, 8+7+3+1, 8+7+5+1, 8+7+5+2+1, 8+7+5+3+1, 9+1, 9+3+1, 9+5+1, 9+5+2+1, 9+5+3+1, 9+7+1, 9+7+3+1, 9+7+5+1, 9+7+5+2+1, 9+7+5+3+1, 10+1, 10+3+1, 10+5+1, 10+5+2+1, 10+5+3+1, 10+7+1, 10+7+3+1, 10+7+5+1, 10+7+5+2+1, 10+7+5+3+1, 10+9+1, 10+9+3+1, 10+9+5+1, 10+9+5+2+1, 10+9+5+3+1, 10+9+7+1, 10+9+7+3+1, 10+9+7+5+1, 10+9+7+5+2+1, 10+9+7+5+3+1, 11+1, 11+3+1, 11+5+1, 11+5+2+1, 11+5+3+1, 11+7+1, 11+7+3+1, 11+7+5+1, 11+7+5+2+1, 11+7+5+3+1, 11+9+1, 11+9+3+1, 11+9+5+1, 11+9+5+2+1, 11+9+5+3+1, 11+9+7+1, 11+9+7+3+1, 11+9+7+5+1, 11+9+7+5+2+1, 11+9+7+5+3+1, 12+1, 12+3+1, 12+5+1, 12+5+2+1, 12+5+3+1, 12+7+1, 12+7+3+1, 12+7+5+1, 12+7+5+2+1, 12+7+5+3+1, 12+9+1, 12+9+3+1, 12+9+5+1, 12+9+5+2+1, 12+9+5+3+1, 12+9+7+1, 12+9+7+3+1, 12+9+7+5+1, 12+9+7+5+2+1, 12+9+7+5+3+1, 12+11+1, 12+11+3+1, 12+11+5+1, 12+11+5+2+1, 12+11+5+3+1, 12+11+7+1, 12+11+7+3+1, 12+11+7+5+1, 12+11+7+5+2+1, 12+11+7+5+3+1, 12+11+9+1, 12+11+9+3+1, 12+11+9+5+1, 12+11+9+5+2+1, 12+11+9+5+3+1, 12+11+9+7+1, 12+11+9+7+3+1, 12+11+9+7+5+1, 12+11+9+7+5+2+1, 12+11+9+7+5+3+1, 13+1, 13+3+1, 13+5+1, 13+5+2+1, 13+5+3+1, 13+7+1, 13+7+3+1, 13+7+5+1, 13+7+5+2+1, 13+7+5+3+1, 13+9+1, 13+9+3+1, 13+9+5+1, 13+9+5+2+1, 13+9+5+3+1, 13+11+1, 13+11+3+1, 13+11+5+1, 13+11+5+2+1, 13+11+5+3+1, 13+11+7+1, 13+11+7+3+1, 13+11+7+5+1, 13+11+7+5+2+1, 13+11+7+5+3+1, 13+11+9+1, 13+11+9+3+1, 13+11+9+5+1, 13+11+9+5+2+1, 13+11+9+5+3+1, 13+11+9+7+1, 13+11+9+7+3+1, 13+11+9+7+5+1, 13+11+9+7+5+2+1, 13+11+9+7+5+3+1, 14+1, 14+3+1, 14+5+1, 14+5+2+1, 14+5+3+1, 14+7+1, 14+7+3+1, 14+7+5+1, 14+7+5+2+1, 14+7+5+3+1, 14+9+1, 14+9+3+1, 14+9+5+1, 14+9+5+2+1, 14+9+5+3+1, 14+11+1, 14+11+3+1, 14+11+5+1, 14+11+5+2+1, 14+11+5+3+1, 14+11+7+1, 14+11+7+3+1, 14+11+7+5+1, 14+11+7+5+2+1, 14+11+7+5+3+1, 14+11+9+1, 14+11+9+3+1, 14+11+9+5+1, 14+11+9+5+2+1, 14+11+9+5+3+1, 14+11+9+7+1, 14+11+9+7+3+1, 14+11+9+7+5+1, 14+11+9+7+5+2+1, 14+11+9+7+5+3+1, 15+1, 15+3+1, 15+5+1, 15+5+2+1, 15+5+3+1, 15+7+1, 15+7+3+1, 15+7+5+1, 15+7+5+2+1, 15+7+5+3+1, 15+9+1, 15+9+3+1, 15+9+5+1, 15+9+5+2+1, 15+9+5+3+1, 15+11+1, 15+11+3+1, 15+11+5+1, 15+11+5+2+1, 15+11+5+3+1, 15+11+7+1, 15+11+7+3+1, 15+11+7+5+1, 15+11+7+5+2+1, 15+11+7+5+3+1, 15+11+9+1, 15+11+9+3+1, 15+11+9+5+1, 15+11+9+5+2+1,

[0120]

15+11+9+5+3+1, 15+11+9+7+1, 15+11+9+7+3+1, 15+11+9+7+5+1, 15+11+9+7+5+2+1,
 15+11+9+7+5+3+1, 15+14+12+1, 15+14+12+3+1, 15+14+12+5+1, 15+14+12+5+2+1, 15+14+12+5+3+1,
 15+14+12+7+1, 15+14+12+7+3+1, 15+14+12+7+5+1, 15+14+12+7+5+2+1, 15+14+12+7+5+3+1,
 15+14+12+9+1, 15+14+12+9+3+1, 15+14+12+9+5+1, 15+14+12+9+5+2+1, 15+14+12+9+5+3+1,
 15+14+12+9+7+1, 15+14+12+9+7+3+1, 15+14+12+9+7+5+1, 15+14+12+9+7+5+2+1,
 15+14+12+9+7+5+3+1, 15+14+12+11+1, 15+14+12+11+3+1, 15+14+12+11+5+1, 15+14+12+11+5+2+1,
 15+14+12+11+5+3+1, 15+14+12+11+7+1, 15+14+12+11+7+3+1, 15+14+12+11+7+5+1,
 15+14+12+11+7+5+2+1, 15+14+12+11+7+5+3+1, 15+14+12+11+9+1, 15+14+12+11+9+3+1,
 15+14+12+11+9+5+1, 15+14+12+11+9+5+2+1, 15+14+12+11+9+5+3+1, 15+14+12+11+9+7+1,
 15+14+12+11+9+7+3+1, 15+14+12+11+9+7+5+1, 15+14+12+11+9+7+5+2+1, 15+14+12+11+9+7+5+3+1,
 16+1, 16+3+1, 16+5+1, 16+5+2+1, 16+5+3+1, 16+7+1, 16+7+3+1, 16+7+5+1, 16+7+5+2+1, 16+7+5+3+1,
 16+9+1, 16+9+3+1, 16+9+5+1, 16+9+5+2+1, 16+9+5+3+1, 16+9+7+1, 16+9+7+3+1, 16+9+7+5+1,
 16+9+7+5+2+1, 16+9+7+5+3+1, 16+11+1, 16+11+3+1, 16+11+5+1, 16+11+5+2+1, 16+11+5+3+1,
 16+11+7+1, 16+11+7+3+1, 16+11+7+5+1, 16+11+7+5+2+1, 16+11+7+5+3+1, 16+11+9+1, 16+11+9+3+1,
 16+11+9+5+1, 16+11+9+5+2+1, 16+11+9+5+3+1, 16+11+9+7+1, 16+11+9+7+3+1, 16+11+9+7+5+1,
 16+11+9+7+5+2+1, 16+11+9+7+5+3+1, 16+14+12+1, 16+14+12+3+1, 16+14+12+5+1, 16+14+12+5+2+1,
 16+14+12+5+3+1, 16+14+12+7+1, 16+14+12+7+3+1, 16+14+12+7+5+1, 16+14+12+7+5+2+1,
 16+14+12+7+5+3+1, 16+14+12+9+1, 16+14+12+9+3+1, 16+14+12+9+5+1, 16+14+12+9+5+2+1,
 16+14+12+9+5+3+1, 16+14+12+9+7+1, 16+14+12+9+7+3+1, 16+14+12+9+7+5+1,
 16+14+12+9+7+5+2+1, 16+14+12+9+7+5+3+1, 16+14+12+11+1, 16+14+12+11+3+1, 16+14+12+11+5+1,
 16+14+12+11+5+2+1, 16+14+12+11+5+3+1, 16+14+12+11+7+1, 16+14+12+11+7+3+1,
 16+14+12+11+7+5+1, 16+14+12+11+7+5+2+1, 16+14+12+11+7+5+3+1, 16+14+12+11+9+1,
 16+14+12+11+9+3+1, 16+14+12+11+9+5+1, 16+14+12+11+9+5+2+1, 16+14+12+11+9+5+3+1,
 16+14+12+11+9+7+1, 16+14+12+11+9+7+3+1, 16+14+12+11+9+7+5+1, 16+14+12+11+9+7+5+2+1,
 16+14+12+11+9+7+5+3+1, 16+15+1, 16+15+3+1, 16+15+5+1, 16+15+5+2+1, 16+15+5+3+1, 16+15+7+1,
 16+15+7+3+1, 16+15+7+5+1, 16+15+7+5+2+1, 16+15+7+5+3+1, 16+15+9+1, 16+15+9+3+1,
 16+15+9+5+1, 16+15+9+5+2+1, 16+15+9+5+3+1, 16+15+9+7+1, 16+15+9+7+3+1, 16+15+9+7+5+1,
 16+15+9+7+5+2+1, 16+15+9+7+5+3+1, 16+15+11+1, 16+15+11+3+1, 16+15+11+5+1, 16+15+11+5+2+1,
 16+15+11+5+3+1, 16+15+11+7+1, 16+15+11+7+3+1, 16+15+11+7+5+1, 16+15+11+7+5+2+1,
 16+15+11+7+5+3+1, 16+15+11+9+1, 16+15+11+9+3+1, 16+15+11+9+5+1, 16+15+11+9+5+2+1,
 16+15+11+9+5+3+1, 16+15+11+9+7+1, 16+15+11+9+7+3+1, 16+15+11+9+7+5+1,
 16+15+11+9+7+5+2+1, 16+15+11+9+7+5+3+1, 16+15+14+12+1, 16+15+14+12+3+1, 16+15+14+12+5+1,
 16+15+14+12+5+2+1, 16+15+14+12+5+3+1, 16+15+14+12+7+1, 16+15+14+12+7+3+1,
 16+15+14+12+7+5+1, 16+15+14+12+7+5+2+1, 16+15+14+12+7+5+3+1, 16+15+14+12+9+1,
 16+15+14+12+9+3+1, 16+15+14+12+9+5+1, 16+15+14+12+9+5+2+1, 16+15+14+12+9+5+3+1,
 16+15+14+12+9+7+1, 16+15+14+12+9+7+3+1, 16+15+14+12+9+7+5+1, 16+15+14+12+9+7+5+2+1,
 16+15+14+12+9+7+5+3+1, 16+15+14+12+11+1, 16+15+14+12+11+3+1, 16+15+14+12+11+5+1,
 16+15+14+12+11+5+2+1, 16+15+14+12+11+5+3+1, 16+15+14+12+11+7+1, 16+15+14+12+11+7+3+1,
 16+15+14+12+11+7+5+1, 16+15+14+12+11+7+5+2+1, 16+15+14+12+11+7+5+3+1,
 16+15+14+12+11+9+1, 16+15+14+12+11+9+3+1, 16+15+14+12+11+9+5+1, 16+15+14+12+11+9+5+2+1,

[0121]

$16+15+14+12+11+9+5+3+1,$ $16+15+14+12+11+9+7+1,$ $16+15+14+12+11+9+7+3+1,$
 $16+15+14+12+11+9+7+5+1,$ $16+15+14+12+11+9+7+5+2+1,$ $16+15+14+12+11+9+7+5+3+1,$ $17+1,$
 $17+3+1,$ $17+5+1,$ $17+5+2+1,$ $17+5+3+1,$ $17+7+1,$ $17+7+3+1,$ $17+7+5+1,$ $17+7+5+2+1,$ $17+7+5+3+1,$
 $17+9+1,$ $17+9+3+1,$ $17+9+5+1,$ $17+9+5+2+1,$ $17+9+5+3+1,$ $17+9+7+1,$ $17+9+7+3+1,$ $17+9+7+5+1,$
 $17+9+7+5+2+1,$ $17+9+7+5+3+1,$ $17+11+1,$ $17+11+3+1,$ $17+11+5+1,$ $17+11+5+2+1,$ $17+11+5+3+1,$
 $17+11+7+1,$ $17+11+7+3+1,$ $17+11+7+5+1,$ $17+11+7+5+2+1,$ $17+11+7+5+3+1,$ $17+11+9+1,$ $17+11+9+3+1,$
 $17+11+9+5+1,$ $17+11+9+5+2+1,$ $17+11+9+5+3+1,$ $17+11+9+7+1,$ $17+11+9+7+3+1,$ $17+11+9+7+5+1,$
 $17+11+9+7+5+2+1,$ $17+11+9+7+5+3+1,$ $17+14+12+1,$ $17+14+12+3+1,$ $17+14+12+5+1,$ $17+14+12+5+2+1,$
 $17+14+12+5+3+1,$ $17+14+12+7+1,$ $17+14+12+7+3+1,$ $17+14+12+7+5+1,$ $17+14+12+7+5+2+1,$
 $17+14+12+7+5+3+1,$ $17+14+12+9+1,$ $17+14+12+9+3+1,$ $17+14+12+9+5+1,$ $17+14+12+9+5+2+1,$
 $17+14+12+9+5+3+1,$ $17+14+12+9+7+1,$ $17+14+12+9+7+3+1,$ $17+14+12+9+7+5+1,$
 $17+14+12+9+7+5+2+1,$ $17+14+12+9+7+5+3+1,$ $17+14+12+11+1,$ $17+14+12+11+3+1,$ $17+14+12+11+5+1,$
 $17+14+12+11+5+2+1,$ $17+14+12+11+5+3+1,$ $17+14+12+11+7+1,$ $17+14+12+11+7+3+1,$
 $17+14+12+11+7+5+1,$ $17+14+12+11+7+5+2+1,$ $17+14+12+11+7+5+3+1,$ $17+14+12+11+9+1,$
 $17+14+12+11+9+3+1,$ $17+14+12+11+9+5+1,$ $17+14+12+11+9+5+2+1,$ $17+14+12+11+9+5+3+1,$
 $17+14+12+11+9+7+1,$ $17+14+12+11+9+7+3+1,$ $17+14+12+11+9+7+5+1,$ $17+14+12+11+9+7+5+2+1,$
 $17+14+12+11+9+7+5+3+1,$ $18+16+1,$ $18+16+3+1,$ $18+16+5+1,$ $18+16+5+2+1,$ $18+16+5+3+1,$ $18+16+7+1,$
 $18+16+7+3+1,$ $18+16+7+5+1,$ $18+16+7+5+2+1,$ $18+16+7+5+3+1,$ $18+16+9+1,$ $18+16+9+3+1,$
 $18+16+9+5+1,$ $18+16+9+5+2+1,$ $18+16+9+5+3+1,$ $18+16+9+7+1,$ $18+16+9+7+3+1,$ $18+16+9+7+5+1,$
 $18+16+9+7+5+2+1,$ $18+16+9+7+5+3+1,$ $18+16+11+1,$ $18+16+11+3+1,$ $18+16+11+5+1,$ $18+16+11+5+2+1,$
 $18+16+11+5+3+1,$ $18+16+11+7+1,$ $18+16+11+7+3+1,$ $18+16+11+7+5+1,$ $18+16+11+7+5+2+1,$
 $18+16+11+7+5+3+1,$ $18+16+11+9+1,$ $18+16+11+9+3+1,$ $18+16+11+9+5+1,$ $18+16+11+9+5+2+1,$
 $18+16+11+9+5+3+1,$ $18+16+11+9+7+1,$ $18+16+11+9+7+3+1,$ $18+16+11+9+7+5+1,$
 $18+16+11+9+7+5+2+1,$ $18+16+11+9+7+5+3+1,$ $18+16+14+12+1,$ $18+16+14+12+3+1,$ $18+16+14+12+5+1,$
 $18+16+14+12+5+2+1,$ $18+16+14+12+5+3+1,$ $18+16+14+12+7+1,$ $18+16+14+12+7+3+1,$
 $18+16+14+12+7+5+1,$ $18+16+14+12+7+5+2+1,$ $18+16+14+12+7+5+3+1,$ $18+16+14+12+9+1,$
 $18+16+14+12+9+3+1,$ $18+16+14+12+9+5+1,$ $18+16+14+12+9+5+2+1,$ $18+16+14+12+9+5+3+1,$
 $18+16+14+12+9+7+1,$ $18+16+14+12+9+7+3+1,$ $18+16+14+12+9+7+5+1,$ $18+16+14+12+9+7+5+2+1,$
 $18+16+14+12+9+7+5+3+1,$ $18+16+14+12+11+1,$ $18+16+14+12+11+3+1,$ $18+16+14+12+11+5+1,$
 $18+16+14+12+11+5+2+1,$ $18+16+14+12+11+5+3+1,$ $18+16+14+12+11+7+1,$ $18+16+14+12+11+7+3+1,$
 $18+16+14+12+11+7+5+1,$ $18+16+14+12+11+7+5+2+1,$ $18+16+14+12+11+7+5+3+1,$
 $18+16+14+12+11+9+1,$ $18+16+14+12+11+9+3+1,$ $18+16+14+12+11+9+5+1,$ $18+16+14+12+11+9+5+2+1,$
 $18+16+14+12+11+9+5+3+1,$ $18+16+14+12+11+9+7+1,$ $18+16+14+12+11+9+7+3+1,$
 $18+16+14+12+11+9+7+5+1,$ $18+16+14+12+11+9+7+5+2+1,$ $18+16+14+12+11+9+7+5+3+1,$ $18+16+15+1,$
 $18+16+15+3+1,$ $18+16+15+5+1,$ $18+16+15+5+2+1,$ $18+16+15+5+3+1,$ $18+16+15+7+1,$ $18+16+15+7+3+1,$
 $18+16+15+7+5+1,$ $18+16+15+7+5+2+1,$ $18+16+15+7+5+3+1,$ $18+16+15+9+1,$ $18+16+15+9+3+1,$
 $18+16+15+9+5+1,$ $18+16+15+9+5+2+1,$ $18+16+15+9+5+3+1,$ $18+16+15+9+7+1,$ $18+16+15+9+7+3+1,$
 $18+16+15+9+7+5+1,$ $18+16+15+9+7+5+2+1,$ $18+16+15+9+7+5+3+1,$ $18+16+15+11+1,$
 $18+16+15+11+3+1,$ $18+16+15+11+5+1,$ $18+16+15+11+5+2+1,$ $18+16+15+11+5+3+1,$ $18+16+15+11+7+1,$
 $18+16+15+11+7+3+1,$ $18+16+15+11+7+5+1,$ $18+16+15+11+7+5+2+1,$ $18+16+15+11+7+5+3+1,$

[0122]

18+16+15+11+9+1, 18+16+15+11+9+3+1, 18+16+15+11+9+5+1, 18+16+15+11+9+5+2+1,
 18+16+15+11+9+5+3+1, 18+16+15+11+9+7+1, 18+16+15+11+9+7+3+1, 18+16+15+11+9+7+5+1,
 18+16+15+11+9+7+5+2+1, 18+16+15+11+9+7+5+3+1, 18+16+15+14+12+1, 18+16+15+14+12+3+1,
 18+16+15+14+12+5+1, 18+16+15+14+12+5+2+1, 18+16+15+14+12+5+3+1, 18+16+15+14+12+7+1,
 18+16+15+14+12+7+3+1, 18+16+15+14+12+7+5+1, 18+16+15+14+12+7+5+2+1,
 18+16+15+14+12+7+5+3+1, 18+16+15+14+12+9+1, 18+16+15+14+12+9+3+1, 18+16+15+14+12+9+5+1,
 18+16+15+14+12+9+5+2+1, 18+16+15+14+12+9+5+3+1, 18+16+15+14+12+9+7+1,
 18+16+15+14+12+9+7+3+1, 18+16+15+14+12+9+7+5+1, 18+16+15+14+12+9+7+5+2+1,
 18+16+15+14+12+9+7+5+3+1, 18+16+15+14+12+11+1, 18+16+15+14+12+11+3+1,
 18+16+15+14+12+11+5+1, 18+16+15+14+12+11+5+2+1, 18+16+15+14+12+11+5+3+1,
 18+16+15+14+12+11+7+1, 18+16+15+14+12+11+7+3+1, 18+16+15+14+12+11+7+5+1,
 18+16+15+14+12+11+7+5+2+1, 18+16+15+14+12+11+7+5+3+1, 18+16+15+14+12+11+9+1,
 18+16+15+14+12+11+9+3+1, 18+16+15+14+12+11+9+5+1, 18+16+15+14+12+11+9+5+2+1,
 18+16+15+14+12+11+9+5+3+1, 18+16+15+14+12+11+9+7+1, 18+16+15+14+12+11+9+7+3+1,
 18+16+15+14+12+11+9+7+5+1, 18+16+15+14+12+11+9+7+5+2+1, 18+16+15+14+12+11+9+7+5+3+1,
 19+16+1, 19+16+3+1, 19+16+5+1, 19+16+5+2+1, 19+16+5+3+1, 19+16+7+1, 19+16+7+3+1,
 19+16+7+5+1, 19+16+7+5+2+1, 19+16+7+5+3+1, 19+16+9+1, 19+16+9+3+1, 19+16+9+5+1,
 19+16+9+5+2+1, 19+16+9+5+3+1, 19+16+9+7+1, 19+16+9+7+3+1, 19+16+9+7+5+1, 19+16+9+7+5+2+1,
 19+16+9+7+5+3+1, 19+16+11+1, 19+16+11+3+1, 19+16+11+5+1, 19+16+11+5+2+1, 19+16+11+5+3+1,
 19+16+11+7+1, 19+16+11+7+3+1, 19+16+11+7+5+1, 19+16+11+7+5+2+1, 19+16+11+7+5+3+1,
 19+16+11+9+1, 19+16+11+9+3+1, 19+16+11+9+5+1, 19+16+11+9+5+2+1, 19+16+11+9+5+3+1,
 19+16+11+9+7+1, 19+16+11+9+7+3+1, 19+16+11+9+7+5+1, 19+16+11+9+7+5+2+1,
 19+16+11+9+7+5+3+1, 19+16+14+12+1, 19+16+14+12+3+1, 19+16+14+12+5+1, 19+16+14+12+5+2+1,
 19+16+14+12+5+3+1, 19+16+14+12+7+1, 19+16+14+12+7+3+1, 19+16+14+12+7+5+1,
 19+16+14+12+7+5+2+1, 19+16+14+12+7+5+3+1, 19+16+14+12+9+1, 19+16+14+12+9+3+1,
 19+16+14+12+9+5+1, 19+16+14+12+9+5+2+1, 19+16+14+12+9+5+3+1, 19+16+14+12+9+7+1,
 19+16+14+12+9+7+3+1, 19+16+14+12+9+7+5+1, 19+16+14+12+9+7+5+2+1, 19+16+14+12+9+7+5+3+1,
 19+16+14+12+11+1, 19+16+14+12+11+3+1, 19+16+14+12+11+5+1, 19+16+14+12+11+5+2+1,
 19+16+14+12+11+5+3+1, 19+16+14+12+11+7+1, 19+16+14+12+11+7+3+1, 19+16+14+12+11+7+5+1,
 19+16+14+12+11+7+5+2+1, 19+16+14+12+11+7+5+3+1, 19+16+14+12+11+9+1,
 19+16+14+12+11+9+3+1, 19+16+14+12+11+9+5+1, 19+16+14+12+11+9+5+2+1,
 19+16+14+12+11+9+5+3+1, 19+16+14+12+11+9+7+1, 19+16+14+12+11+9+7+3+1,
 19+16+14+12+11+9+7+5+1, 19+16+14+12+11+9+7+5+2+1, 19+16+14+12+11+9+7+5+3+1, 19+16+15+1,
 19+16+15+3+1, 19+16+15+5+1, 19+16+15+5+2+1, 19+16+15+5+3+1, 19+16+15+7+1, 19+16+15+7+3+1,
 19+16+15+7+5+1, 19+16+15+7+5+2+1, 19+16+15+7+5+3+1, 19+16+15+9+1, 19+16+15+9+3+1,
 19+16+15+9+5+1, 19+16+15+9+5+2+1, 19+16+15+9+5+3+1, 19+16+15+9+7+1, 19+16+15+9+7+3+1,
 19+16+15+9+7+5+1, 19+16+15+9+7+5+2+1, 19+16+15+9+7+5+3+1, 19+16+15+11+1,
 19+16+15+11+3+1, 19+16+15+11+5+1, 19+16+15+11+5+2+1, 19+16+15+11+5+3+1, 19+16+15+11+7+1,
 19+16+15+11+7+3+1, 19+16+15+11+7+5+1, 19+16+15+11+7+5+2+1, 19+16+15+11+7+5+3+1,
 19+16+15+11+9+1, 19+16+15+11+9+3+1, 19+16+15+11+9+5+1, 19+16+15+11+9+5+2+1,

[0123]

19+16+15+11+9+5+3+1, 19+16+15+11+9+7+1, 19+16+15+11+9+7+3+1, 19+16+15+11+9+7+5+1,
 19+16+15+11+9+7+5+2+1, 19+16+15+11+9+7+5+3+1, 19+16+15+14+12+1, 19+16+15+14+12+3+1,
 19+16+15+14+12+5+1, 19+16+15+14+12+5+2+1, 19+16+15+14+12+5+3+1, 19+16+15+14+12+7+1,
 19+16+15+14+12+7+3+1, 19+16+15+14+12+7+5+1, 19+16+15+14+12+7+5+2+1,
 19+16+15+14+12+7+5+3+1, 19+16+15+14+12+9+1, 19+16+15+14+12+9+3+1, 19+16+15+14+12+9+5+1,
 19+16+15+14+12+9+5+2+1, 19+16+15+14+12+9+5+3+1, 19+16+15+14+12+9+7+1,
 19+16+15+14+12+9+7+3+1, 19+16+15+14+12+9+7+5+1, 19+16+15+14+12+9+7+5+2+1,
 19+16+15+14+12+9+7+5+3+1, 19+16+15+14+12+11+1, 19+16+15+14+12+11+3+1,
 19+16+15+14+12+11+5+1, 19+16+15+14+12+11+5+2+1, 19+16+15+14+12+11+5+3+1,
 19+16+15+14+12+11+7+1, 19+16+15+14+12+11+7+3+1, 19+16+15+14+12+11+7+5+1,
 19+16+15+14+12+11+7+5+2+1, 19+16+15+14+12+11+7+5+3+1, 19+16+15+14+12+11+9+1,
 19+16+15+14+12+11+9+3+1, 19+16+15+14+12+11+9+5+1, 19+16+15+14+12+11+9+5+2+1,
 19+16+15+14+12+11+9+5+3+1, 19+16+15+14+12+11+9+7+1, 19+16+15+14+12+11+9+7+3+1,
 19+16+15+14+12+11+9+7+5+1, 19+16+15+14+12+11+9+7+5+2+1, 19+16+15+14+12+11+9+7+5+3+1,
 20+1, 20+3+1, 20+5+1, 20+5+2+1, 20+5+3+1, 20+7+1, 20+7+3+1, 20+7+5+1, 20+7+5+2+1, 20+7+5+3+1,
 20+9+1, 20+9+3+1, 20+9+5+1, 20+9+5+2+1, 20+9+5+3+1, 20+9+7+1, 20+9+7+3+1, 20+9+7+5+1,
 20+9+7+5+2+1, 20+9+7+5+3+1, 20+11+1, 20+11+3+1, 20+11+5+1, 20+11+5+2+1, 20+11+5+3+1,
 20+11+7+1, 20+11+7+3+1, 20+11+7+5+1, 20+11+7+5+2+1, 20+11+7+5+3+1, 20+11+9+1, 20+11+9+3+1,
 20+11+9+5+1, 20+11+9+5+2+1, 20+11+9+5+3+1, 20+11+9+7+1, 20+11+9+7+3+1, 20+11+9+7+5+1,
 20+11+9+7+5+2+1, 20+11+9+7+5+3+1, 20+14+12+1, 20+14+12+3+1, 20+14+12+5+1, 20+14+12+5+2+1,
 20+14+12+5+3+1, 20+14+12+7+1, 20+14+12+7+3+1, 20+14+12+7+5+1, 20+14+12+7+5+2+1,
 20+14+12+7+5+3+1, 20+14+12+9+1, 20+14+12+9+3+1, 20+14+12+9+5+1, 20+14+12+9+5+2+1,
 20+14+12+9+5+3+1, 20+14+12+9+7+1, 20+14+12+9+7+3+1, 20+14+12+9+7+5+1,
 20+14+12+9+7+5+2+1, 20+14+12+9+7+5+3+1, 20+14+12+11+1, 20+14+12+11+3+1, 20+14+12+11+5+1,
 20+14+12+11+5+2+1, 20+14+12+11+5+3+1, 20+14+12+11+7+1, 20+14+12+11+7+3+1,
 20+14+12+11+7+5+1, 20+14+12+11+7+5+2+1, 20+14+12+11+7+5+3+1, 20+14+12+11+9+1,
 20+14+12+11+9+3+1, 20+14+12+11+9+5+1, 20+14+12+11+9+5+2+1, 20+14+12+11+9+5+3+1,
 20+14+12+11+9+7+1, 20+14+12+11+9+7+3+1, 20+14+12+11+9+7+5+1, 20+14+12+11+9+7+5+2+1,
 20+14+12+11+9+7+5+3+1, 20+15+1, 20+15+3+1, 20+15+5+1, 20+15+5+2+1, 20+15+5+3+1, 20+15+7+1,
 20+15+7+3+1, 20+15+7+5+1, 20+15+7+5+2+1, 20+15+7+5+3+1, 20+15+9+1, 20+15+9+3+1,
 20+15+9+5+1, 20+15+9+5+2+1, 20+15+9+5+3+1, 20+15+9+7+1, 20+15+9+7+3+1, 20+15+9+7+5+1,
 20+15+9+7+5+2+1, 20+15+9+7+5+3+1, 20+15+11+1, 20+15+11+3+1, 20+15+11+5+1, 20+15+11+5+2+1,
 20+15+11+5+3+1, 20+15+11+7+1, 20+15+11+7+3+1, 20+15+11+7+5+1, 20+15+11+7+5+2+1,
 20+15+11+7+5+3+1, 20+15+11+9+1, 20+15+11+9+3+1, 20+15+11+9+5+1, 20+15+11+9+5+2+1,
 20+15+11+9+5+3+1, 20+15+11+9+7+1, 20+15+11+9+7+3+1, 20+15+11+9+7+5+1,
 20+15+11+9+7+5+2+1, 20+15+11+9+7+5+3+1, 20+15+14+12+1, 20+15+14+12+3+1, 20+15+14+12+5+1,
 20+15+14+12+5+2+1, 20+15+14+12+5+3+1, 20+15+14+12+7+1, 20+15+14+12+7+3+1,
 20+15+14+12+7+5+1, 20+15+14+12+7+5+2+1, 20+15+14+12+7+5+3+1, 20+15+14+12+9+1,
 20+15+14+12+9+3+1, 20+15+14+12+9+5+1, 20+15+14+12+9+5+2+1, 20+15+14+12+9+5+3+1,
 20+15+14+12+9+7+1, 20+15+14+12+9+7+3+1, 20+15+14+12+9+7+5+1, 20+15+14+12+9+7+5+2+1,

[0124]

20+15+14+12+9+7+5+3+1, 20+15+14+12+11+1, 20+15+14+12+11+3+1, 20+15+14+12+11+5+1,
 20+15+14+12+11+5+2+1, 20+15+14+12+11+5+3+1, 20+15+14+12+11+7+1, 20+15+14+12+11+7+3+1,
 20+15+14+12+11+7+5+1, 20+15+14+12+11+7+5+2+1, 20+15+14+12+11+7+5+3+1,
 20+15+14+12+11+9+1, 20+15+14+12+11+9+3+1, 20+15+14+12+11+9+5+1, 20+15+14+12+11+9+5+2+1,
 20+15+14+12+11+9+5+3+1, 20+15+14+12+11+9+7+1, 20+15+14+12+11+9+7+3+1,
 20+15+14+12+11+9+7+5+1, 20+15+14+12+11+9+7+5+2+1, 20+15+14+12+11+9+7+5+3+1, 20+16+1,
 20+16+3+1, 20+16+5+1, 20+16+5+2+1, 20+16+5+3+1, 20+16+7+1, 20+16+7+3+1, 20+16+7+5+1,
 20+16+7+5+2+1, 20+16+7+5+3+1, 20+16+9+1, 20+16+9+3+1, 20+16+9+5+1, 20+16+9+5+2+1,
 20+16+9+5+3+1, 20+16+9+7+1, 20+16+9+7+3+1, 20+16+9+7+5+1, 20+16+9+7+5+2+1,
 20+16+9+7+5+3+1, 20+16+11+1, 20+16+11+3+1, 20+16+11+5+1, 20+16+11+5+2+1, 20+16+11+5+3+1,
 20+16+11+7+1, 20+16+11+7+3+1, 20+16+11+7+5+1, 20+16+11+7+5+2+1, 20+16+11+7+5+3+1,
 20+16+11+9+1, 20+16+11+9+3+1, 20+16+11+9+5+1, 20+16+11+9+5+2+1, 20+16+11+9+5+3+1,
 20+16+11+9+7+1, 20+16+11+9+7+3+1, 20+16+11+9+7+5+1, 20+16+11+9+7+5+2+1, 20+16+11+9+7+5+3+1,
 20+16+11+9+7+5+3+1, 20+16+14+12+1, 20+16+14+12+3+1, 20+16+14+12+5+1, 20+16+14+12+5+2+1,
 20+16+14+12+5+3+1, 20+16+14+12+7+1, 20+16+14+12+7+3+1, 20+16+14+12+7+5+1,
 20+16+14+12+7+5+2+1, 20+16+14+12+7+5+3+1, 20+16+14+12+9+1, 20+16+14+12+9+3+1,
 20+16+14+12+9+5+1, 20+16+14+12+9+5+2+1, 20+16+14+12+9+5+3+1, 20+16+14+12+9+7+1,
 20+16+14+12+9+7+3+1, 20+16+14+12+9+7+5+1, 20+16+14+12+9+7+5+2+1, 20+16+14+12+9+7+5+3+1,
 20+16+14+12+11+1, 20+16+14+12+11+3+1, 20+16+14+12+11+5+1, 20+16+14+12+11+5+2+1,
 20+16+14+12+11+5+3+1, 20+16+14+12+11+7+1, 20+16+14+12+11+7+3+1, 20+16+14+12+11+7+5+1,
 20+16+14+12+11+7+5+2+1, 20+16+14+12+11+7+5+3+1, 20+16+14+12+11+9+1,
 20+16+14+12+11+9+3+1, 20+16+14+12+11+9+5+1, 20+16+14+12+11+9+5+2+1,
 20+16+14+12+11+9+5+3+1, 20+16+14+12+11+9+7+1, 20+16+14+12+11+9+7+3+1,
 20+16+14+12+11+9+7+5+1, 20+16+14+12+11+9+7+5+2+1, 20+16+14+12+11+9+7+5+3+1, 20+16+15+1,
 20+16+15+3+1, 20+16+15+5+1, 20+16+15+5+2+1, 20+16+15+5+3+1, 20+16+15+7+1, 20+16+15+7+3+1,
 20+16+15+7+5+1, 20+16+15+7+5+2+1, 20+16+15+7+5+3+1, 20+16+15+9+1, 20+16+15+9+3+1,
 20+16+15+9+5+1, 20+16+15+9+5+2+1, 20+16+15+9+5+3+1, 20+16+15+9+7+1, 20+16+15+9+7+3+1,
 20+16+15+9+7+5+1, 20+16+15+9+7+5+2+1, 20+16+15+9+7+5+3+1, 20+16+15+11+1,
 20+16+15+11+3+1, 20+16+15+11+5+1, 20+16+15+11+5+2+1, 20+16+15+11+5+3+1, 20+16+15+11+7+1,
 20+16+15+11+7+3+1, 20+16+15+11+7+5+1, 20+16+15+11+7+5+2+1, 20+16+15+11+7+5+3+1,
 20+16+15+11+9+1, 20+16+15+11+9+3+1, 20+16+15+11+9+5+1, 20+16+15+11+9+5+2+1,
 20+16+15+11+9+5+3+1, 20+16+15+11+9+7+1, 20+16+15+11+9+7+3+1, 20+16+15+11+9+7+5+1,
 20+16+15+11+9+7+5+2+1, 20+16+15+11+9+7+5+3+1, 20+16+15+14+12+1, 20+16+15+14+12+3+1,
 20+16+15+14+12+5+1, 20+16+15+14+12+5+2+1, 20+16+15+14+12+5+3+1, 20+16+15+14+12+7+1,
 20+16+15+14+12+7+3+1, 20+16+15+14+12+7+5+1, 20+16+15+14+12+7+5+2+1,
 20+16+15+14+12+7+5+3+1, 20+16+15+14+12+9+1, 20+16+15+14+12+9+3+1, 20+16+15+14+12+9+5+1,
 20+16+15+14+12+9+5+2+1, 20+16+15+14+12+9+5+3+1, 20+16+15+14+12+9+7+1,
 20+16+15+14+12+9+7+3+1, 20+16+15+14+12+9+7+5+1, 20+16+15+14+12+9+7+5+2+1,
 20+16+15+14+12+9+7+5+3+1, 20+16+15+14+12+11+1, 20+16+15+14+12+11+3+1,
 20+16+15+14+12+11+5+1, 20+16+15+14+12+11+5+2+1, 20+16+15+14+12+11+5+3+1,

[0125]

20+16+15+14+12+11+7+1, 20+16+15+14+12+11+7+3+1, 20+16+15+14+12+11+7+5+1,
 20+16+15+14+12+11+7+5+2+1, 20+16+15+14+12+11+7+5+3+1, 20+16+15+14+12+11+9+1,
 20+16+15+14+12+11+9+3+1, 20+16+15+14+12+11+9+5+1, 20+16+15+14+12+11+9+5+2+1,
 20+16+15+14+12+11+9+5+3+1, 20+16+15+14+12+11+9+7+1, 20+16+15+14+12+11+9+7+3+1,
 20+16+15+14+12+11+9+7+5+1, 20+16+15+14+12+11+9+7+5+2+1, 20+16+15+14+12+11+9+7+5+3+1,
 20+19+16+1, 20+19+16+3+1, 20+19+16+5+1, 20+19+16+5+2+1, 20+19+16+5+3+1, 20+19+16+7+1,
 20+19+16+7+3+1, 20+19+16+7+5+1, 20+19+16+7+5+2+1, 20+19+16+7+5+3+1, 20+19+16+9+1,
 20+19+16+9+3+1, 20+19+16+9+5+1, 20+19+16+9+5+2+1, 20+19+16+9+5+3+1, 20+19+16+9+7+1,
 20+19+16+9+7+3+1, 20+19+16+9+7+5+1, 20+19+16+9+7+5+2+1, 20+19+16+9+7+5+3+1,
 20+19+16+11+1, 20+19+16+11+3+1, 20+19+16+11+5+1, 20+19+16+11+5+2+1, 20+19+16+11+5+3+1,
 20+19+16+11+7+1, 20+19+16+11+7+3+1, 20+19+16+11+7+5+1, 20+19+16+11+7+5+2+1,
 20+19+16+11+7+5+3+1, 20+19+16+11+9+1, 20+19+16+11+9+3+1, 20+19+16+11+9+5+1,
 20+19+16+11+9+5+2+1, 20+19+16+11+9+5+3+1, 20+19+16+11+9+7+1, 20+19+16+11+9+7+3+1,
 20+19+16+11+9+7+5+1, 20+19+16+11+9+7+5+2+1, 20+19+16+11+9+7+5+3+1, 20+19+16+14+12+1,
 20+19+16+14+12+3+1, 20+19+16+14+12+5+1, 20+19+16+14+12+5+2+1, 20+19+16+14+12+5+3+1,
 20+19+16+14+12+7+1, 20+19+16+14+12+7+3+1, 20+19+16+14+12+7+5+1, 20+19+16+14+12+7+5+2+1,
 20+19+16+14+12+7+5+3+1, 20+19+16+14+12+9+1, 20+19+16+14+12+9+3+1, 20+19+16+14+12+9+5+1,
 20+19+16+14+12+9+5+2+1, 20+19+16+14+12+9+5+3+1, 20+19+16+14+12+9+7+1,
 20+19+16+14+12+9+7+3+1, 20+19+16+14+12+9+7+5+1, 20+19+16+14+12+9+7+5+2+1,
 20+19+16+14+12+9+7+5+3+1, 20+19+16+14+12+11+1, 20+19+16+14+12+11+3+1,
 20+19+16+14+12+11+5+1, 20+19+16+14+12+11+5+2+1, 20+19+16+14+12+11+5+3+1,
 20+19+16+14+12+11+7+1, 20+19+16+14+12+11+7+3+1, 20+19+16+14+12+11+7+5+1,
 20+19+16+14+12+11+7+5+2+1, 20+19+16+14+12+11+7+5+3+1, 20+19+16+14+12+11+9+1,
 20+19+16+14+12+11+9+3+1, 20+19+16+14+12+11+9+5+1, 20+19+16+14+12+11+9+5+2+1,
 20+19+16+14+12+11+9+5+3+1, 20+19+16+14+12+11+9+7+1, 20+19+16+14+12+11+9+7+3+1,
 20+19+16+14+12+11+9+7+5+1, 20+19+16+14+12+11+9+7+5+2+1, 20+19+16+14+12+11+9+7+5+3+1,
 20+19+16+15+1, 20+19+16+15+3+1, 20+19+16+15+5+1, 20+19+16+15+5+2+1, 20+19+16+15+5+3+1,
 20+19+16+15+7+1, 20+19+16+15+7+3+1, 20+19+16+15+7+5+1, 20+19+16+15+7+5+2+1,
 20+19+16+15+7+5+3+1, 20+19+16+15+9+1, 20+19+16+15+9+3+1, 20+19+16+15+9+5+1,
 20+19+16+15+9+5+2+1, 20+19+16+15+9+5+3+1, 20+19+16+15+9+7+1, 20+19+16+15+9+7+3+1,
 20+19+16+15+9+7+5+1, 20+19+16+15+9+7+5+2+1, 20+19+16+15+9+7+5+3+1, 20+19+16+15+11+1,
 20+19+16+15+11+3+1, 20+19+16+15+11+5+1, 20+19+16+15+11+5+2+1, 20+19+16+15+11+5+3+1,
 20+19+16+15+11+7+1, 20+19+16+15+11+7+3+1, 20+19+16+15+11+7+5+1, 20+19+16+15+11+7+5+2+1,
 20+19+16+15+11+7+5+3+1, 20+19+16+15+11+9+1, 20+19+16+15+11+9+3+1, 20+19+16+15+11+9+5+1,
 20+19+16+15+11+9+5+2+1, 20+19+16+15+11+9+5+3+1, 20+19+16+15+11+9+7+1,
 20+19+16+15+11+9+7+3+1, 20+19+16+15+11+9+7+5+1, 20+19+16+15+11+9+7+5+2+1,
 20+19+16+15+11+9+7+5+3+1, 20+19+16+15+14+12+1, 20+19+16+15+14+12+3+1,
 20+19+16+15+14+12+5+1, 20+19+16+15+14+12+5+2+1, 20+19+16+15+14+12+5+3+1,
 20+19+16+15+14+12+7+1, 20+19+16+15+14+12+7+3+1, 20+19+16+15+14+12+7+5+1,
 20+19+16+15+14+12+7+5+2+1, 20+19+16+15+14+12+7+5+3+1, 20+19+16+15+14+12+9+1,

[0126]

20+19+16+15+14+12+9+3+1, 20+19+16+15+14+12+9+5+1, 20+19+16+15+14+12+9+5+2+1,
 20+19+16+15+14+12+9+5+3+1, 20+19+16+15+14+12+9+7+1, 20+19+16+15+14+12+9+7+3+1,
 20+19+16+15+14+12+9+7+5+1, 20+19+16+15+14+12+9+7+5+2+1, 20+19+16+15+14+12+9+7+5+3+1,
 20+19+16+15+14+12+11+1, 20+19+16+15+14+12+11+3+1, 20+19+16+15+14+12+11+5+1,
 20+19+16+15+14+12+11+5+2+1, 20+19+16+15+14+12+11+5+3+1, 20+19+16+15+14+12+11+7+1,
 20+19+16+15+14+12+11+7+3+1, 20+19+16+15+14+12+11+7+5+1, 20+19+16+15+14+12+11+7+5+2+1,
 20+19+16+15+14+12+11+7+5+3+1, 20+19+16+15+14+12+11+9+1, 20+19+16+15+14+12+11+9+3+1,
 20+19+16+15+14+12+11+9+5+1, 20+19+16+15+14+12+11+9+5+2+1,
 20+19+16+15+14+12+11+9+5+3+1, 20+19+16+15+14+12+11+9+7+1,
 20+19+16+15+14+12+11+9+7+3+1, 20+19+16+15+14+12+11+9+7+5+1,
 20+19+16+15+14+12+11+9+7+5+2+1, 20+19+16+15+14+12+11+9+7+5+3+1, 21+1, 21+3+1, 21+5+1,
 21+5+2+1, 21+5+3+1, 21+7+1, 21+7+3+1, 21+7+5+1, 21+7+5+2+1, 21+7+5+3+1, 21+9+1, 21+9+3+1,
 21+9+5+1, 21+9+5+2+1, 21+9+5+3+1, 21+9+7+1, 21+9+7+3+1, 21+9+7+5+1, 21+9+7+5+2+1,
 21+9+7+5+3+1, 21+11+1, 21+11+3+1, 21+11+5+1, 21+11+5+2+1, 21+11+5+3+1, 21+11+7+1,
 21+11+7+3+1, 21+11+7+5+1, 21+11+7+5+2+1, 21+11+7+5+3+1, 21+11+9+1, 21+11+9+3+1,
 21+11+9+5+1, 21+11+9+5+2+1, 21+11+9+5+3+1, 21+11+9+7+1, 21+11+9+7+3+1, 21+11+9+7+5+1,
 21+11+9+7+5+2+1, 21+11+9+7+5+3+1, 21+14+12+1, 21+14+12+3+1, 21+14+12+5+1, 21+14+12+5+2+1,
 21+14+12+5+3+1, 21+14+12+7+1, 21+14+12+7+3+1, 21+14+12+7+5+1, 21+14+12+7+5+2+1,
 21+14+12+7+5+3+1, 21+14+12+9+1, 21+14+12+9+3+1, 21+14+12+9+5+1, 21+14+12+9+5+2+1,
 21+14+12+9+5+3+1, 21+14+12+9+7+1, 21+14+12+9+7+3+1, 21+14+12+9+7+5+1,
 21+14+12+9+7+5+2+1, 21+14+12+9+7+5+3+1, 21+14+12+11+1, 21+14+12+11+3+1, 21+14+12+11+5+1,
 21+14+12+11+5+2+1, 21+14+12+11+5+3+1, 21+14+12+11+7+1, 21+14+12+11+7+3+1,
 21+14+12+11+7+5+1, 21+14+12+11+7+5+2+1, 21+14+12+11+7+5+3+1, 21+14+12+11+9+1,
 21+14+12+11+9+3+1, 21+14+12+11+9+5+1, 21+14+12+11+9+5+2+1, 21+14+12+11+9+5+3+1,
 21+14+12+11+9+7+1, 21+14+12+11+9+7+3+1, 21+14+12+11+9+7+5+1, 21+14+12+11+9+7+5+2+1,
 21+14+12+11+9+7+5+3+1, 21+15+1, 21+15+3+1, 21+15+5+1, 21+15+5+2+1, 21+15+5+3+1, 21+15+7+1,
 21+15+7+3+1, 21+15+7+5+1, 21+15+7+5+2+1, 21+15+7+5+3+1, 21+15+9+1, 21+15+9+3+1,
 21+15+9+5+1, 21+15+9+5+2+1, 21+15+9+5+3+1, 21+15+9+7+1, 21+15+9+7+3+1, 21+15+9+7+5+1,
 21+15+9+7+5+2+1, 21+15+9+7+5+3+1, 21+15+11+1, 21+15+11+3+1, 21+15+11+5+1, 21+15+11+5+2+1,
 21+15+11+5+3+1, 21+15+11+7+1, 21+15+11+7+3+1, 21+15+11+7+5+1, 21+15+11+7+5+2+1,
 21+15+11+7+5+3+1, 21+15+11+9+1, 21+15+11+9+3+1, 21+15+11+9+5+1, 21+15+11+9+5+2+1,
 21+15+11+9+5+3+1, 21+15+11+9+7+1, 21+15+11+9+7+3+1, 21+15+11+9+7+5+1,
 21+15+11+9+7+5+2+1, 21+15+11+9+7+5+3+1, 21+15+14+12+1, 21+15+14+12+3+1, 21+15+14+12+5+1,
 21+15+14+12+5+2+1, 21+15+14+12+5+3+1, 21+15+14+12+7+1, 21+15+14+12+7+3+1,
 21+15+14+12+7+5+1, 21+15+14+12+7+5+2+1, 21+15+14+12+7+5+3+1, 21+15+14+12+9+1,
 21+15+14+12+9+3+1, 21+15+14+12+9+5+1, 21+15+14+12+9+5+2+1, 21+15+14+12+9+5+3+1,
 21+15+14+12+9+7+1, 21+15+14+12+9+7+3+1, 21+15+14+12+9+7+5+1, 21+15+14+12+9+7+5+2+1,
 21+15+14+12+9+7+5+3+1, 21+15+14+12+11+1, 21+15+14+12+11+3+1, 21+15+14+12+11+5+1,
 21+15+14+12+11+5+2+1, 21+15+14+12+11+5+3+1, 21+15+14+12+11+7+1, 21+15+14+12+11+7+3+1,
 21+15+14+12+11+7+5+1, 21+15+14+12+11+7+5+2+1, 21+15+14+12+11+7+5+3+1,

[0127]

21+16+15+14+12+11+9+5+3+1, 21+16+15+14+12+11+9+7+1, 21+16+15+14+12+11+9+7+3+1,
 21+16+15+14+12+11+9+7+5+1, 21+16+15+14+12+11+9+7+5+2+1, 21+16+15+14+12+11+9+7+5+3+1,
 21+19+16+1, 21+19+16+3+1, 21+19+16+5+1, 21+19+16+5+2+1, 21+19+16+5+3+1, 21+19+16+7+1,
 21+19+16+7+3+1, 21+19+16+7+5+1, 21+19+16+7+5+2+1, 21+19+16+7+5+3+1, 21+19+16+9+1,
 21+19+16+9+3+1, 21+19+16+9+5+1, 21+19+16+9+5+2+1, 21+19+16+9+5+3+1, 21+19+16+9+7+1,
 21+19+16+9+7+3+1, 21+19+16+9+7+5+1, 21+19+16+9+7+5+2+1, 21+19+16+9+7+5+3+1,
 21+19+16+11+1, 21+19+16+11+3+1, 21+19+16+11+5+1, 21+19+16+11+5+2+1, 21+19+16+11+5+3+1,
 21+19+16+11+7+1, 21+19+16+11+7+3+1, 21+19+16+11+7+5+1, 21+19+16+11+7+5+2+1,
 21+19+16+11+7+5+3+1, 21+19+16+11+9+1, 21+19+16+11+9+3+1, 21+19+16+11+9+5+1,
 21+19+16+11+9+5+2+1, 21+19+16+11+9+5+3+1, 21+19+16+11+9+7+1, 21+19+16+11+9+7+3+1,
 21+19+16+11+9+7+5+1, 21+19+16+11+9+7+5+2+1, 21+19+16+11+9+7+5+3+1, 21+19+16+14+12+1,
 21+19+16+14+12+3+1, 21+19+16+14+12+5+1, 21+19+16+14+12+5+2+1, 21+19+16+14+12+5+3+1,
 21+19+16+14+12+7+1, 21+19+16+14+12+7+3+1, 21+19+16+14+12+7+5+1, 21+19+16+14+12+7+5+2+1,
 21+19+16+14+12+7+5+3+1, 21+19+16+14+12+9+1, 21+19+16+14+12+9+3+1, 21+19+16+14+12+9+5+1,
 21+19+16+14+12+9+5+2+1, 21+19+16+14+12+9+5+3+1, 21+19+16+14+12+9+7+1,
 21+19+16+14+12+9+7+3+1, 21+19+16+14+12+9+7+5+1, 21+19+16+14+12+9+7+5+2+1,
 21+19+16+14+12+9+7+5+3+1, 21+19+16+14+12+11+1, 21+19+16+14+12+11+3+1,
 21+19+16+14+12+11+5+1, 21+19+16+14+12+11+5+2+1, 21+19+16+14+12+11+5+3+1,
 21+19+16+14+12+11+7+1, 21+19+16+14+12+11+7+3+1, 21+19+16+14+12+11+7+5+1,
 21+19+16+14+12+11+7+5+2+1, 21+19+16+14+12+11+7+5+3+1, 21+19+16+14+12+11+9+1,
 21+19+16+14+12+11+9+3+1, 21+19+16+14+12+11+9+5+1, 21+19+16+14+12+11+9+5+2+1,
 21+19+16+14+12+11+9+5+3+1, 21+19+16+14+12+11+9+7+1, 21+19+16+14+12+11+9+7+3+1,
 21+19+16+14+12+11+9+7+5+1, 21+19+16+14+12+11+9+7+5+2+1, 21+19+16+14+12+11+9+7+5+3+1,
 21+19+16+15+1, 21+19+16+15+3+1, 21+19+16+15+5+1, 21+19+16+15+5+2+1, 21+19+16+15+5+3+1,
 21+19+16+15+7+1, 21+19+16+15+7+3+1, 21+19+16+15+7+5+1, 21+19+16+15+7+5+2+1,
 21+19+16+15+7+5+3+1, 21+19+16+15+9+1, 21+19+16+15+9+3+1, 21+19+16+15+9+5+1,
 21+19+16+15+9+5+2+1, 21+19+16+15+9+5+3+1, 21+19+16+15+9+7+1, 21+19+16+15+9+7+3+1,
 21+19+16+15+9+7+5+1, 21+19+16+15+9+7+5+2+1, 21+19+16+15+9+7+5+3+1, 21+19+16+15+11+1,
 21+19+16+15+11+3+1, 21+19+16+15+11+5+1, 21+19+16+15+11+5+2+1, 21+19+16+15+11+5+3+1,
 21+19+16+15+11+7+1, 21+19+16+15+11+7+3+1, 21+19+16+15+11+7+5+1, 21+19+16+15+11+7+5+2+1,
 21+19+16+15+11+7+5+3+1, 21+19+16+15+11+9+1, 21+19+16+15+11+9+3+1, 21+19+16+15+11+9+5+1,
 21+19+16+15+11+9+5+2+1, 21+19+16+15+11+9+5+3+1, 21+19+16+15+11+9+7+1,
 21+19+16+15+11+9+7+3+1, 21+19+16+15+11+9+7+5+1, 21+19+16+15+11+9+7+5+2+1,
 21+19+16+15+11+9+7+5+3+1, 21+19+16+15+14+12+1, 21+19+16+15+14+12+3+1,
 21+19+16+15+14+12+5+1, 21+19+16+15+14+12+5+2+1, 21+19+16+15+14+12+5+3+1,
 21+19+16+15+14+12+7+1, 21+19+16+15+14+12+7+3+1, 21+19+16+15+14+12+7+5+1,
 21+19+16+15+14+12+7+5+2+1, 21+19+16+15+14+12+7+5+3+1, 21+19+16+15+14+12+9+1,
 21+19+16+15+14+12+9+3+1, 21+19+16+15+14+12+9+5+1, 21+19+16+15+14+12+9+5+2+1,
 21+19+16+15+14+12+9+5+3+1, 21+19+16+15+14+12+9+7+1, 21+19+16+15+14+12+9+7+3+1,
 21+19+16+15+14+12+9+7+5+1, 21+19+16+15+14+12+9+7+5+2+1, 21+19+16+15+14+12+9+7+5+3+1,

[0129]

21+19+16+15+14+12+11+1, 21+19+16+15+14+12+11+3+1, 21+19+16+15+14+12+11+5+1,
 21+19+16+15+14+12+11+5+2+1, 21+19+16+15+14+12+11+5+3+1, 21+19+16+15+14+12+11+7+1,
 21+19+16+15+14+12+11+7+3+1, 21+19+16+15+14+12+11+7+5+1, 21+19+16+15+14+12+11+7+5+2+1,
 21+19+16+15+14+12+11+7+5+3+1, 21+19+16+15+14+12+11+9+1, 21+19+16+15+14+12+11+9+3+1,
 21+19+16+15+14+12+11+9+5+1, 21+19+16+15+14+12+11+9+5+2+1,
 21+19+16+15+14+12+11+9+5+3+1, 21+19+16+15+14+12+11+9+7+1,
 21+19+16+15+14+12+11+9+7+3+1, 21+19+16+15+14+12+11+9+7+5+1,
 21+19+16+15+14+12+11+9+7+5+2+1, 21+19+16+15+14+12+11+9+7+5+3+1, 22+21+1, 22+21+3+1,
 22+21+5+1, 22+21+5+2+1, 22+21+5+3+1, 22+21+7+1, 22+21+7+3+1, 22+21+7+5+1, 22+21+7+5+2+1,
 22+21+7+5+3+1, 22+21+9+1, 22+21+9+3+1, 22+21+9+5+1, 22+21+9+5+2+1, 22+21+9+5+3+1,
 22+21+9+7+1, 22+21+9+7+3+1, 22+21+9+7+5+1, 22+21+9+7+5+2+1, 22+21+9+7+5+3+1, 22+21+11+1,
 22+21+11+3+1, 22+21+11+5+1, 22+21+11+5+2+1, 22+21+11+5+3+1, 22+21+11+7+1, 22+21+11+7+3+1,
 22+21+11+7+5+1, 22+21+11+7+5+2+1, 22+21+11+7+5+3+1, 22+21+11+9+1, 22+21+11+9+3+1,
 22+21+11+9+5+1, 22+21+11+9+5+2+1, 22+21+11+9+5+3+1, 22+21+11+9+7+1, 22+21+11+9+7+3+1,
 22+21+11+9+7+5+1, 22+21+11+9+7+5+2+1, 22+21+11+9+7+5+3+1, 22+21+14+12+1,
 22+21+14+12+3+1, 22+21+14+12+5+1, 22+21+14+12+5+2+1, 22+21+14+12+5+3+1, 22+21+14+12+7+1,
 22+21+14+12+7+3+1, 22+21+14+12+7+5+1, 22+21+14+12+7+5+2+1, 22+21+14+12+7+5+3+1,
 22+21+14+12+9+1, 22+21+14+12+9+3+1, 22+21+14+12+9+5+1, 22+21+14+12+9+5+2+1,
 22+21+14+12+9+5+3+1, 22+21+14+12+9+7+1, 22+21+14+12+9+7+3+1, 22+21+14+12+9+7+5+1,
 22+21+14+12+9+7+5+2+1, 22+21+14+12+9+7+5+3+1, 22+21+14+12+11+1, 22+21+14+12+11+3+1,
 22+21+14+12+11+5+1, 22+21+14+12+11+5+2+1, 22+21+14+12+11+5+3+1, 22+21+14+12+11+7+1,
 22+21+14+12+11+7+3+1, 22+21+14+12+11+7+5+1, 22+21+14+12+11+7+5+2+1,
 22+21+14+12+11+7+5+3+1, 22+21+14+12+11+9+1, 22+21+14+12+11+9+3+1, 22+21+14+12+11+9+5+1,
 22+21+14+12+11+9+5+2+1, 22+21+14+12+11+9+5+3+1, 22+21+14+12+11+9+7+1,
 22+21+14+12+11+9+7+3+1, 22+21+14+12+11+9+7+5+1, 22+21+14+12+11+9+7+5+2+1,
 22+21+14+12+11+9+7+5+3+1, 22+21+15+1, 22+21+15+3+1, 22+21+15+5+1, 22+21+15+5+2+1,
 22+21+15+5+3+1, 22+21+15+7+1, 22+21+15+7+3+1, 22+21+15+7+5+1, 22+21+15+7+5+2+1,
 22+21+15+7+5+3+1, 22+21+15+9+1, 22+21+15+9+3+1, 22+21+15+9+5+1, 22+21+15+9+5+2+1,
 22+21+15+9+5+3+1, 22+21+15+9+7+1, 22+21+15+9+7+3+1, 22+21+15+9+7+5+1,
 22+21+15+9+7+5+2+1, 22+21+15+9+7+5+3+1, 22+21+15+11+1, 22+21+15+11+3+1, 22+21+15+11+5+1,
 22+21+15+11+5+2+1, 22+21+15+11+5+3+1, 22+21+15+11+7+1, 22+21+15+11+7+3+1,
 22+21+15+11+7+5+1, 22+21+15+11+7+5+2+1, 22+21+15+11+7+5+3+1, 22+21+15+11+9+1,
 22+21+15+11+9+3+1, 22+21+15+11+9+5+1, 22+21+15+11+9+5+2+1, 22+21+15+11+9+5+3+1,
 22+21+15+11+9+7+1, 22+21+15+11+9+7+3+1, 22+21+15+11+9+7+5+1, 22+21+15+11+9+7+5+2+1,
 22+21+15+11+9+7+5+3+1, 22+21+15+14+12+1, 22+21+15+14+12+3+1, 22+21+15+14+12+5+1,
 22+21+15+14+12+5+2+1, 22+21+15+14+12+5+3+1, 22+21+15+14+12+7+1, 22+21+15+14+12+7+3+1,
 22+21+15+14+12+7+5+1, 22+21+15+14+12+7+5+2+1, 22+21+15+14+12+7+5+3+1,
 22+21+15+14+12+9+1, 22+21+15+14+12+9+3+1, 22+21+15+14+12+9+5+1, 22+21+15+14+12+9+5+2+1,
 22+21+15+14+12+9+5+3+1, 22+21+15+14+12+9+7+1, 22+21+15+14+12+9+7+3+1,
 22+21+15+14+12+9+7+5+1, 22+21+15+14+12+9+7+5+2+1, 22+21+15+14+12+9+7+5+3+1,

[0130]

22+21+15+14+12+11+1, 22+21+15+14+12+11+3+1, 22+21+15+14+12+11+5+1,
 22+21+15+14+12+11+5+2+1, 22+21+15+14+12+11+5+3+1, 22+21+15+14+12+11+7+1,
 22+21+15+14+12+11+7+3+1, 22+21+15+14+12+11+7+5+1, 22+21+15+14+12+11+7+5+2+1,
 22+21+15+14+12+11+7+5+3+1, 22+21+15+14+12+11+9+1, 22+21+15+14+12+11+9+3+1,
 22+21+15+14+12+11+9+5+1, 22+21+15+14+12+11+9+5+2+1, 22+21+15+14+12+11+9+5+3+1,
 22+21+15+14+12+11+9+7+1, 22+21+15+14+12+11+9+7+3+1, 22+21+15+14+12+11+9+7+5+1,
 22+21+15+14+12+11+9+7+5+2+1, 22+21+15+14+12+11+9+7+5+3+1, 22+21+16+1, 22+21+16+3+1,
 22+21+16+5+1, 22+21+16+5+2+1, 22+21+16+5+3+1, 22+21+16+7+1, 22+21+16+7+3+1,
 22+21+16+7+5+1, 22+21+16+7+5+2+1, 22+21+16+7+5+3+1, 22+21+16+9+1, 22+21+16+9+3+1,
 22+21+16+9+5+1, 22+21+16+9+5+2+1, 22+21+16+9+5+3+1, 22+21+16+9+7+1, 22+21+16+9+7+3+1,
 22+21+16+9+7+5+1, 22+21+16+9+7+5+2+1, 22+21+16+9+7+5+3+1, 22+21+16+11+1,
 22+21+16+11+3+1, 22+21+16+11+5+1, 22+21+16+11+5+2+1, 22+21+16+11+5+3+1, 22+21+16+11+7+1,
 22+21+16+11+7+3+1, 22+21+16+11+7+5+1, 22+21+16+11+7+5+2+1, 22+21+16+11+7+5+3+1,
 22+21+16+11+9+1, 22+21+16+11+9+3+1, 22+21+16+11+9+5+1, 22+21+16+11+9+5+2+1,
 22+21+16+11+9+5+3+1, 22+21+16+11+9+7+1, 22+21+16+11+9+7+3+1, 22+21+16+11+9+7+5+1,
 22+21+16+11+9+7+5+2+1, 22+21+16+11+9+7+5+3+1, 22+21+16+14+12+1, 22+21+16+14+12+3+1,
 22+21+16+14+12+5+1, 22+21+16+14+12+5+2+1, 22+21+16+14+12+5+3+1, 22+21+16+14+12+7+1,
 22+21+16+14+12+7+3+1, 22+21+16+14+12+7+5+1, 22+21+16+14+12+7+5+2+1,
 22+21+16+14+12+7+5+3+1, 22+21+16+14+12+9+1, 22+21+16+14+12+9+3+1, 22+21+16+14+12+9+5+1,
 22+21+16+14+12+9+5+2+1, 22+21+16+14+12+9+5+3+1, 22+21+16+14+12+9+7+1,
 22+21+16+14+12+9+7+3+1, 22+21+16+14+12+9+7+5+1, 22+21+16+14+12+9+7+5+2+1,
 22+21+16+14+12+9+7+5+3+1, 22+21+16+14+12+11+1, 22+21+16+14+12+11+3+1,
 22+21+16+14+12+11+5+1, 22+21+16+14+12+11+5+2+1, 22+21+16+14+12+11+5+3+1,
 22+21+16+14+12+11+7+1, 22+21+16+14+12+11+7+3+1, 22+21+16+14+12+11+7+5+1,
 22+21+16+14+12+11+7+5+2+1, 22+21+16+14+12+11+7+5+3+1, 22+21+16+14+12+11+9+1,
 22+21+16+14+12+11+9+3+1, 22+21+16+14+12+11+9+5+1, 22+21+16+14+12+11+9+5+2+1,
 22+21+16+14+12+11+9+5+3+1, 22+21+16+14+12+11+9+7+1, 22+21+16+14+12+11+9+7+3+1,
 22+21+16+14+12+11+9+7+5+1, 22+21+16+14+12+11+9+7+5+2+1, 22+21+16+14+12+11+9+7+5+3+1,
 22+21+16+15+1, 22+21+16+15+3+1, 22+21+16+15+5+1, 22+21+16+15+5+2+1, 22+21+16+15+5+3+1,
 22+21+16+15+7+1, 22+21+16+15+7+3+1, 22+21+16+15+7+5+1, 22+21+16+15+7+5+2+1,
 22+21+16+15+7+5+3+1, 22+21+16+15+9+1, 22+21+16+15+9+3+1, 22+21+16+15+9+5+1,
 22+21+16+15+9+5+2+1, 22+21+16+15+9+5+3+1, 22+21+16+15+9+7+1, 22+21+16+15+9+7+3+1,
 22+21+16+15+9+7+5+1, 22+21+16+15+9+7+5+2+1, 22+21+16+15+9+7+5+3+1, 22+21+16+15+11+1,
 22+21+16+15+11+3+1, 22+21+16+15+11+5+1, 22+21+16+15+11+5+2+1, 22+21+16+15+11+5+3+1,
 22+21+16+15+11+7+1, 22+21+16+15+11+7+3+1, 22+21+16+15+11+7+5+1, 22+21+16+15+11+7+5+2+1,
 22+21+16+15+11+7+5+3+1, 22+21+16+15+11+9+1, 22+21+16+15+11+9+3+1, 22+21+16+15+11+9+5+1,
 22+21+16+15+11+9+5+2+1, 22+21+16+15+11+9+5+3+1, 22+21+16+15+11+9+7+1,
 22+21+16+15+11+9+7+3+1, 22+21+16+15+11+9+7+5+1, 22+21+16+15+11+9+7+5+2+1,
 22+21+16+15+11+9+7+5+3+1, 22+21+16+15+14+12+1, 22+21+16+15+14+12+3+1,
 22+21+16+15+14+12+5+1, 22+21+16+15+14+12+5+2+1, 22+21+16+15+14+12+5+3+1,

[0131]

22+21+16+15+14+12+7+1, 22+21+16+15+14+12+7+3+1, 22+21+16+15+14+12+7+5+1,
 22+21+16+15+14+12+7+5+2+1, 22+21+16+15+14+12+7+5+3+1, 22+21+16+15+14+12+9+1,
 22+21+16+15+14+12+9+3+1, 22+21+16+15+14+12+9+5+1, 22+21+16+15+14+12+9+5+2+1,
 22+21+16+15+14+12+9+5+3+1, 22+21+16+15+14+12+9+7+1, 22+21+16+15+14+12+9+7+3+1,
 22+21+16+15+14+12+9+7+5+1, 22+21+16+15+14+12+9+7+5+2+1, 22+21+16+15+14+12+9+7+5+3+1,
 22+21+16+15+14+12+11+1, 22+21+16+15+14+12+11+3+1, 22+21+16+15+14+12+11+5+1,
 22+21+16+15+14+12+11+5+2+1, 22+21+16+15+14+12+11+5+3+1, 22+21+16+15+14+12+11+7+1,
 22+21+16+15+14+12+11+7+3+1, 22+21+16+15+14+12+11+7+5+1, 22+21+16+15+14+12+11+7+5+2+1,
 22+21+16+15+14+12+11+7+5+3+1, 22+21+16+15+14+12+11+9+1, 22+21+16+15+14+12+11+9+3+1,
 22+21+16+15+14+12+11+9+5+1, 22+21+16+15+14+12+11+9+5+2+1,
 22+21+16+15+14+12+11+9+7+3+1, 22+21+16+15+14+12+11+9+7+5+1,
 22+21+16+15+14+12+11+9+7+5+2+1, 22+21+16+15+14+12+11+9+7+5+3+1, 22+21+19+16+1,
 22+21+19+16+3+1, 22+21+19+16+5+1, 22+21+19+16+5+2+1, 22+21+19+16+5+3+1, 22+21+19+16+7+1,
 22+21+19+16+7+3+1, 22+21+19+16+7+5+1, 22+21+19+16+7+5+2+1, 22+21+19+16+7+5+3+1,
 22+21+19+16+9+1, 22+21+19+16+9+3+1, 22+21+19+16+9+5+1, 22+21+19+16+9+5+2+1,
 22+21+19+16+9+5+3+1, 22+21+19+16+9+7+1, 22+21+19+16+9+7+3+1, 22+21+19+16+9+7+5+1,
 22+21+19+16+9+7+5+2+1, 22+21+19+16+9+7+5+3+1, 22+21+19+16+11+1, 22+21+19+16+11+3+1,
 22+21+19+16+11+5+1, 22+21+19+16+11+5+2+1, 22+21+19+16+11+5+3+1, 22+21+19+16+11+7+1,
 22+21+19+16+11+7+3+1, 22+21+19+16+11+7+5+1, 22+21+19+16+11+7+5+2+1,
 22+21+19+16+11+7+5+3+1, 22+21+19+16+11+9+1, 22+21+19+16+11+9+3+1, 22+21+19+16+11+9+5+1,
 22+21+19+16+11+9+5+2+1, 22+21+19+16+11+9+5+3+1, 22+21+19+16+11+9+7+1,
 22+21+19+16+11+9+7+3+1, 22+21+19+16+11+9+7+5+1, 22+21+19+16+11+9+7+5+2+1,
 22+21+19+16+11+9+7+5+3+1, 22+21+19+16+14+12+1, 22+21+19+16+14+12+3+1,
 22+21+19+16+14+12+5+1, 22+21+19+16+14+12+5+2+1, 22+21+19+16+14+12+5+3+1,
 22+21+19+16+14+12+7+1, 22+21+19+16+14+12+7+3+1, 22+21+19+16+14+12+7+5+1,
 22+21+19+16+14+12+7+5+2+1, 22+21+19+16+14+12+7+5+3+1, 22+21+19+16+14+12+9+1,
 22+21+19+16+14+12+9+3+1, 22+21+19+16+14+12+9+5+1, 22+21+19+16+14+12+9+5+2+1,
 22+21+19+16+14+12+9+5+3+1, 22+21+19+16+14+12+9+7+1, 22+21+19+16+14+12+9+7+3+1,
 22+21+19+16+14+12+9+7+5+1, 22+21+19+16+14+12+9+7+5+2+1, 22+21+19+16+14+12+9+7+5+3+1,
 22+21+19+16+14+12+11+1, 22+21+19+16+14+12+11+3+1, 22+21+19+16+14+12+11+5+1,
 22+21+19+16+14+12+11+5+2+1, 22+21+19+16+14+12+11+5+3+1, 22+21+19+16+14+12+11+7+1,
 22+21+19+16+14+12+11+7+3+1, 22+21+19+16+14+12+11+7+5+1, 22+21+19+16+14+12+11+7+5+2+1,
 22+21+19+16+14+12+11+7+5+3+1, 22+21+19+16+14+12+11+9+1, 22+21+19+16+14+12+11+9+3+1,
 22+21+19+16+14+12+11+9+5+1, 22+21+19+16+14+12+11+9+5+2+1,
 22+21+19+16+14+12+11+9+5+3+1, 22+21+19+16+14+12+11+9+7+1,
 22+21+19+16+14+12+11+9+7+3+1, 22+21+19+16+14+12+11+9+7+5+1,
 22+21+19+16+14+12+11+9+7+5+2+1, 22+21+19+16+14+12+11+9+7+5+3+1, 22+21+19+16+15+1,
 22+21+19+16+15+3+1, 22+21+19+16+15+5+1, 22+21+19+16+15+5+2+1, 22+21+19+16+15+5+3+1,
 22+21+19+16+15+7+1, 22+21+19+16+15+7+3+1, 22+21+19+16+15+7+5+1, 22+21+19+16+15+7+5+2+1,

[0132]

22+21+19+16+15+7+5+3+1, 22+21+19+16+15+9+1, 22+21+19+16+15+9+3+1, 22+21+19+16+15+9+5+1,
 22+21+19+16+15+9+5+2+1, 22+21+19+16+15+9+5+3+1, 22+21+19+16+15+9+7+1,
 22+21+19+16+15+9+7+3+1, 22+21+19+16+15+9+7+5+1, 22+21+19+16+15+9+7+5+2+1,
 22+21+19+16+15+9+7+5+3+1, 22+21+19+16+15+11+1, 22+21+19+16+15+11+3+1,
 22+21+19+16+15+11+5+1, 22+21+19+16+15+11+5+2+1, 22+21+19+16+15+11+5+3+1,
 22+21+19+16+15+11+7+1, 22+21+19+16+15+11+7+3+1, 22+21+19+16+15+11+7+5+1,
 22+21+19+16+15+11+7+5+2+1, 22+21+19+16+15+11+7+5+3+1, 22+21+19+16+15+11+9+1,
 22+21+19+16+15+11+9+3+1, 22+21+19+16+15+11+9+5+1, 22+21+19+16+15+11+9+5+2+1,
 22+21+19+16+15+11+9+5+3+1, 22+21+19+16+15+11+9+7+1, 22+21+19+16+15+11+9+7+3+1,
 22+21+19+16+15+11+9+7+5+1, 22+21+19+16+15+11+9+7+5+2+1, 22+21+19+16+15+11+9+7+5+3+1,
 22+21+19+16+15+14+12+1, 22+21+19+16+15+14+12+3+1, 22+21+19+16+15+14+12+5+1,
 22+21+19+16+15+14+12+5+2+1, 22+21+19+16+15+14+12+5+3+1, 22+21+19+16+15+14+12+7+1,
 22+21+19+16+15+14+12+7+3+1, 22+21+19+16+15+14+12+7+5+1, 22+21+19+16+15+14+12+7+5+2+1,
 22+21+19+16+15+14+12+7+5+3+1, 22+21+19+16+15+14+12+9+1, 22+21+19+16+15+14+12+9+3+1,
 22+21+19+16+15+14+12+9+5+1, 22+21+19+16+15+14+12+9+5+2+1,
 22+21+19+16+15+14+12+9+5+3+1, 22+21+19+16+15+14+12+9+7+1,
 22+21+19+16+15+14+12+9+7+3+1, 22+21+19+16+15+14+12+9+7+5+1,
 22+21+19+16+15+14+12+9+7+5+2+1, 22+21+19+16+15+14+12+9+7+5+3+1,
 22+21+19+16+15+14+12+11+1, 22+21+19+16+15+14+12+11+3+1, 22+21+19+16+15+14+12+11+5+1,
 22+21+19+16+15+14+12+11+5+2+1, 22+21+19+16+15+14+12+11+5+3+1,
 22+21+19+16+15+14+12+11+7+1, 22+21+19+16+15+14+12+11+7+3+1,
 22+21+19+16+15+14+12+11+7+5+1, 22+21+19+16+15+14+12+11+7+5+2+1,
 22+21+19+16+15+14+12+11+7+5+3+1, 22+21+19+16+15+14+12+11+9+1,
 22+21+19+16+15+14+12+11+9+3+1, 22+21+19+16+15+14+12+11+9+5+1,
 22+21+19+16+15+14+12+11+9+5+2+1, 22+21+19+16+15+14+12+11+9+5+3+1,
 22+21+19+16+15+14+12+11+9+7+1, 22+21+19+16+15+14+12+11+9+7+3+1,
 22+21+19+16+15+14+12+11+9+7+5+1, 22+21+19+16+15+14+12+11+9+7+5+2+1,
 22+21+19+16+15+14+12+11+9+7+5+3+1, 23+1, 23+3+1, 23+5+1, 23+5+2+1, 23+5+3+1, 23+7+1,
 23+7+3+1, 23+7+5+1, 23+7+5+2+1, 23+7+5+3+1, 23+9+1, 23+9+3+1, 23+9+5+1, 23+9+5+2+1,
 23+9+5+3+1, 23+9+7+1, 23+9+7+3+1, 23+9+7+5+1, 23+9+7+5+2+1, 23+9+7+5+3+1, 23+11+1,
 23+11+3+1, 23+11+5+1, 23+11+5+2+1, 23+11+5+3+1, 23+11+7+1, 23+11+7+3+1, 23+11+7+5+1,
 23+11+7+5+2+1, 23+11+7+5+3+1, 23+11+9+1, 23+11+9+3+1, 23+11+9+5+1, 23+11+9+5+2+1,
 23+11+9+5+3+1, 23+11+9+7+1, 23+11+9+7+3+1, 23+11+9+7+5+1, 23+11+9+7+5+2+1,
 23+11+9+7+5+3+1, 23+14+12+1, 23+14+12+3+1, 23+14+12+5+1, 23+14+12+5+2+1, 23+14+12+5+3+1,
 23+14+12+7+1, 23+14+12+7+3+1, 23+14+12+7+5+1, 23+14+12+7+5+2+1, 23+14+12+7+5+3+1,
 23+14+12+9+1, 23+14+12+9+3+1, 23+14+12+9+5+1, 23+14+12+9+5+2+1, 23+14+12+9+5+3+1,
 23+14+12+9+7+1, 23+14+12+9+7+3+1, 23+14+12+9+7+5+1, 23+14+12+9+7+5+2+1,
 23+14+12+9+7+5+3+1, 23+14+12+11+1, 23+14+12+11+3+1, 23+14+12+11+5+1, 23+14+12+11+5+2+1,
 23+14+12+11+5+3+1, 23+14+12+11+7+1, 23+14+12+11+7+3+1, 23+14+12+11+7+5+1,
 23+14+12+11+7+5+2+1, 23+14+12+11+7+5+3+1, 23+14+12+11+9+1, 23+14+12+11+9+3+1,

[0133]

23+14+12+11+9+5+1, 23+14+12+11+9+5+2+1, 23+14+12+11+9+5+3+1, 23+14+12+11+9+7+1,
 23+14+12+11+9+7+3+1, 23+14+12+11+9+7+5+1, 23+14+12+11+9+7+5+2+1, 23+14+12+11+9+7+5+3+1,
 23+15+1, 23+15+3+1, 23+15+5+1, 23+15+5+2+1, 23+15+5+3+1, 23+15+7+1, 23+15+7+3+1,
 23+15+7+5+1, 23+15+7+5+2+1, 23+15+7+5+3+1, 23+15+9+1, 23+15+9+3+1, 23+15+9+5+1,
 23+15+9+5+2+1, 23+15+9+5+3+1, 23+15+9+7+1, 23+15+9+7+3+1, 23+15+9+7+5+1, 23+15+9+7+5+2+1,
 23+15+9+7+5+3+1, 23+15+11+1, 23+15+11+3+1, 23+15+11+5+1, 23+15+11+5+2+1, 23+15+11+5+3+1,
 23+15+11+7+1, 23+15+11+7+3+1, 23+15+11+7+5+1, 23+15+11+7+5+2+1, 23+15+11+7+5+3+1,
 23+15+11+9+1, 23+15+11+9+3+1, 23+15+11+9+5+1, 23+15+11+9+5+2+1, 23+15+11+9+5+3+1,
 23+15+11+9+7+1, 23+15+11+9+7+3+1, 23+15+11+9+7+5+1, 23+15+11+9+7+5+2+1,
 23+15+11+9+7+5+3+1, 23+15+14+12+1, 23+15+14+12+3+1, 23+15+14+12+5+1, 23+15+14+12+5+2+1,
 23+15+14+12+5+3+1, 23+15+14+12+7+1, 23+15+14+12+7+3+1, 23+15+14+12+7+5+1,
 23+15+14+12+7+5+2+1, 23+15+14+12+7+5+3+1, 23+15+14+12+9+1, 23+15+14+12+9+3+1,
 23+15+14+12+9+5+1, 23+15+14+12+9+5+2+1, 23+15+14+12+9+5+3+1, 23+15+14+12+9+7+1,
 23+15+14+12+9+7+3+1, 23+15+14+12+9+7+5+1, 23+15+14+12+9+7+5+2+1, 23+15+14+12+9+7+5+3+1,
 23+15+14+12+11+1, 23+15+14+12+11+3+1, 23+15+14+12+11+5+1, 23+15+14+12+11+5+2+1,
 23+15+14+12+11+5+3+1, 23+15+14+12+11+7+1, 23+15+14+12+11+7+3+1, 23+15+14+12+11+7+5+1,
 23+15+14+12+11+7+5+2+1, 23+15+14+12+11+7+5+3+1, 23+15+14+12+11+9+1,
 23+15+14+12+11+9+3+1, 23+15+14+12+11+9+5+1, 23+15+14+12+11+9+5+2+1,
 23+15+14+12+11+9+5+3+1, 23+15+14+12+11+9+7+1, 23+15+14+12+11+9+7+3+1,
 23+15+14+12+11+9+7+5+1, 23+15+14+12+11+9+7+5+2+1, 23+15+14+12+11+9+7+5+3+1, 24, 25+24,
 26+24, 27+24, 27+25+24, 27+26+24, 28+27+24, 28+27+25+24, 28+27+26+24, 29+27+24, 29+27+25+24,
 29+27+26+24, 30+27+24, 30+27+25+24, 30+27+26+24, 30+28+27+24, 30+28+27+25+24,
 30+28+27+26+24, 30+29+27+24, 30+29+27+25+24, 30+29+27+26+24, 31+27+24, 31+27+25+24,
 31+27+26+24, 31+28+27+24, 31+28+27+25+24, 31+28+27+26+24, 31+29+27+24, 31+29+27+25+24,
 31+29+27+26+24, 32+31+27+24, 32+31+27+25+24, 32+31+27+26+24, 32+31+28+27+24,
 32+31+28+27+25+24, 32+31+28+27+26+24, 32+31+29+27+24, 32+31+29+27+25+24,
 32+31+29+27+26+24, 33+27+24, 33+27+25+24, 33+27+26+24, 33+28+27+24, 33+28+27+25+24,
 33+28+27+26+24, 33+29+27+24, 33+29+27+25+24, 33+29+27+26+24, 34, 35+34, 36+35+34,
 37+36+35+34, 38+36+35+34, 39+35+34, 40+34, 40+35+34, 40+36+35+34, 40+37+36+35+34,
 40+38+36+35+34, 40+39+35+34, 41+40+34, 41+40+35+34, 41+40+36+35+34, 41+40+37+36+35+34,
 41+40+38+36+35+34, 41+40+39+35+34, 42+41+40+34, 42+41+40+35+34, 42+41+40+36+35+34,
 42+41+40+37+36+35+34, 42+41+40+38+36+35+34, 42+41+40+39+35+34, 43+41+40+34,
 43+41+40+35+34, 43+41+40+36+35+34, 43+41+40+37+36+35+34, 43+41+40+38+36+35+34,
 43+41+40+39+35+34, 44+41+40+34, 44+41+40+35+34, 44+41+40+36+35+34, 44+41+40+37+36+35+34,
 44+41+40+38+36+35+34, 44+41+40+39+35+34, 44+42+41+40+34, 44+42+41+40+35+34,
 44+42+41+40+36+35+34, 44+42+41+40+37+36+35+34, 44+42+41+40+38+36+35+34,
 44+42+41+40+39+35+34, 44+43+41+40+34, 44+43+41+40+35+34, 44+43+41+40+36+35+34,
 44+43+41+40+37+36+35+34, 44+43+41+40+38+36+35+34, 44+43+41+40+39+35+34, 45+44+41+40+34,
 45+44+41+40+35+34, 45+44+41+40+36+35+34, 45+44+41+40+37+36+35+34,
 45+44+41+40+38+36+35+34, 45+44+41+40+39+35+34, 45+44+42+41+40+34, 45+44+42+41+40+35+34,

[0134]

45+44+42+41+40+36+35+34, 45+44+42+41+40+37+36+35+34, 45+44+42+41+40+38+36+35+34,
 45+44+42+41+40+39+35+34, 45+44+43+41+40+34, 45+44+43+41+40+35+34,
 45+44+43+41+40+36+35+34, 45+44+43+41+40+37+36+35+34, 45+44+43+41+40+38+36+35+34,
 45+44+43+41+40+39+35+34, 46+44+41+40+34, 46+44+41+40+35+34, 46+44+41+40+36+35+34,
 46+44+41+40+37+36+35+34, 46+44+41+40+38+36+35+34, 46+44+41+40+39+35+34,
 46+44+42+41+40+34, 46+44+42+41+40+35+34, 46+44+42+41+40+36+35+34,
 46+44+42+41+40+37+36+35+34, 46+44+42+41+40+38+36+35+34, 46+44+42+41+40+39+35+34,
 46+44+43+41+40+34, 46+44+43+41+40+35+34, 46+44+43+41+40+36+35+34,
 46+44+43+41+40+37+36+35+34, 46+44+43+41+40+38+36+35+34, 46+44+43+41+40+39+35+34, 47+34,
 48+47+34, 49+47+34, 50+47+34, 50+48+47+34, 50+49+47+34, 51+50+47+34, 51+50+48+47+34,
 51+50+49+47+34, 52+50+47+34, 52+50+48+47+34, 52+50+49+47+34, 53, 54+53, 55+53, 55+54+53,
 56+53, 56+54+53, 57+53, 57+54+53, 57+55+53, 57+55+54+53, 57+56+53, 57+56+54+53, 58+53,
 58+54+53, 58+55+53, 58+55+54+53, 58+56+53, 58+56+54+53, 59+53, 59+54+53, 60+53, 60+54+53,
 60+55+53, 60+55+54+53, 60+56+53, 60+56+54+53, 60+57+53, 60+57+54+53, 60+57+55+53,
 60+57+55+54+53, 60+57+56+53, 60+57+56+54+53, 60+58+53, 60+58+54+53, 60+58+55+53,
 60+58+55+54+53, 60+58+56+53, 60+58+56+54+53, 60+59+53, 60+59+54+53, 61+60+53, 61+60+54+53,
 61+60+55+53, 61+60+55+54+53, 61+60+56+53, 61+60+56+54+53, 61+60+57+53, 61+60+57+54+53,
 61+60+57+55+53, 61+60+57+55+54+53, 61+60+57+56+53, 61+60+57+56+54+53, 61+60+58+53,
 61+60+58+54+53, 61+60+58+55+53, 61+60+58+55+54+53, 61+60+58+56+53, 61+60+58+56+54+53,
 61+60+59+53, 61+60+59+54+53, 62+60+53, 62+60+54+53, 62+60+55+53, 62+60+55+54+53,
 62+60+56+53, 62+60+56+54+53, 62+60+57+53, 62+60+57+54+53, 62+60+57+55+53,
 62+60+57+55+54+53, 62+60+57+56+53, 62+60+57+56+54+53, 62+60+58+53, 62+60+58+54+53,
 62+60+58+55+53, 62+60+58+55+54+53, 62+60+58+56+53, 62+60+58+56+54+53, 62+60+59+53,
 62+60+59+54+53, 63+53, 64+63+53, 65+63+53, 65+64+63+53, 66+53, 66+54+53, 66+56+53,
 66+56+54+53, 66+58+53, 66+58+54+53, 66+58+55+53, 66+58+55+54+53, 66+58+56+53,
 66+58+56+54+53, 66+59+53, 66+59+54+53, 66+60+53, 66+60+54+53, 66+60+55+53, 66+60+55+54+53,
 66+60+56+53, 66+60+56+54+53, 66+60+57+53, 66+60+57+54+53, 66+60+57+55+53,
 66+60+57+55+54+53, 66+60+57+56+53, 66+60+57+56+54+53, 66+60+58+53, 66+60+58+54+53,
 66+60+58+55+53, 66+60+58+55+54+53, 66+60+58+56+53, 66+60+58+56+54+53, 66+60+59+53,
 66+60+59+54+53, 66+62+60+53, 66+62+60+54+53, 66+62+60+55+53, 66+62+60+55+54+53,
 66+62+60+56+53, 66+62+60+56+54+53, 66+62+60+57+53, 66+62+60+57+54+53, 66+62+60+57+55+53,
 66+62+60+57+55+54+53, 66+62+60+57+56+53, 66+62+60+57+56+54+53, 66+62+60+58+53,
 66+62+60+58+54+53, 66+62+60+58+55+53, 66+62+60+58+55+54+53, 66+62+60+58+56+53,
 66+62+60+58+56+54+53, 66+62+60+59+53, 66+62+60+59+54+53, 66+63+53, 66+65+63+53,
 66+65+64+63+53, 67+53, 67+54+53, 67+56+53, 67+56+54+53, 67+58+53, 67+58+54+53, 67+58+55+53,
 67+58+55+54+53, 67+58+56+53, 67+58+56+54+53, 67+59+53, 67+59+54+53, 67+60+53, 67+60+54+53,
 67+60+55+53, 67+60+55+54+53, 67+60+56+53, 67+60+56+54+53, 67+60+57+53, 67+60+57+54+53,
 67+60+57+55+53, 67+60+57+55+54+53, 67+60+57+56+53, 67+60+57+56+54+53, 67+60+58+53,
 67+60+58+54+53, 67+60+58+55+53, 67+60+58+55+54+53, 67+60+58+56+53, 67+60+58+56+54+53,
 67+60+59+53, 67+60+59+54+53, 67+62+60+53, 67+62+60+54+53, 67+62+60+55+53,

[0135]

67+62+60+55+54+53, 67+62+60+56+53, 67+62+60+56+54+53, 67+62+60+57+53, 67+62+60+57+54+53,
 67+62+60+57+55+53, 67+62+60+57+55+54+53, 67+62+60+57+56+53, 67+62+60+57+56+54+53,
 67+62+60+58+53, 67+62+60+58+54+53, 67+62+60+58+55+53, 67+62+60+58+55+54+53,
 67+62+60+58+56+53, 67+62+60+58+56+54+53, 67+62+60+59+53, 67+62+60+59+54+53, 67+63+53,
 67+65+63+53 및 67+65+64+63+53.

[0136]

[0137]

상기 목록에서, 숫자는 상기 제시된 이들의 번호에 따른 구현예를 의미하고, 여기서 "+" 는 또 다른 구현예로부터의 종속을 의미한다. 상이한 개별적인 구현예에는 콤마 (,) 로 구분된다. 다시 말해서, 예를 들어, "5+2+1" 는 구현예 1) 에 종속되는, 구현예 2) 에 종속되는 구현예 5) 를 의미하고, 즉, 구현예 "5+2+1" 는 구현예 2) 및 5) 의 특징에 의해 추가로 한정되는 구현예 1) 에 해당한다. 마찬가지로, "9+7+3+1" 는 구현예 1) 에 종속되는, 구현예 7) 및 3) 에 준용하여 종속되는, 구현예 9) 를 의미하고, 즉, 구현예 "9+7+3+1" 는 구현예 7) 및 9) 의 특징에 의해 추가로 한정되는, 구현예 3) 의 특징에 의해 추가로 한정되는, 구현예 1) 에 해당한다.

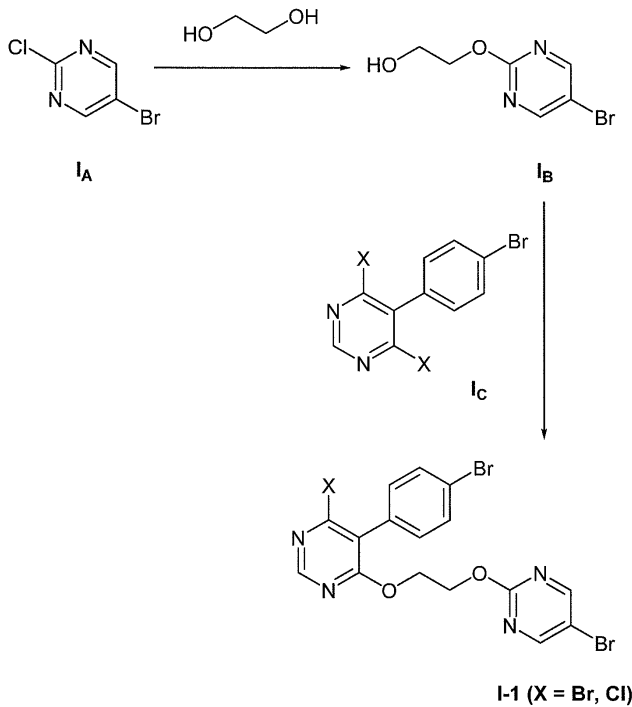
[0138]

출발 화합물, 즉 구현예 1) 에 정의된 바와 같은 화학식 I-1 및 I-2 의 화합물의 제조 방법은, 하기 "출발 물질의 제조" 섹션에 기재되어 있으며, 구현예 1) 에 정의된 바와 같은 화학식 I-1 의 화합물 및 화학식 I-2 의 화합물로부터 화학식 I 의 화합물의 수득 방법은 하기 "화학식 I-1 의 화합물의 용도" 섹션에 기재되어 있다.

[0139]

출발 물질의 제조

[0140] 화학식 I-1 의 화합물은 이하 반응식 1 에 요약된 대로 제조될 수 있다:



[0141]

[0142] **반응식 1**

[0143] 5-브로모-2-클로로피리미딘 (화합물 I_A) 을, 염기 (예, tBuOK 또는 DBU) 의 존재 하 에틸렌 글리콜과 반응시켜, 2-((5-브로모피리미딘-2-일)옥시)에탄올 (화합물 I_B) 을 획득할 수 있다. 화합물 I_B 의 또 다른 획득 방법은 5-브로모-2-클로로피리미딘과 2-(*tert*-부톡시)에탄올과의 반응을 염기, 예컨대 tBuOK 의 존재 하에서 수행한 다음 *tert*-부틸 보호기를 진한 수성 HCl 을 이용하거나 또는 포름산 후 수성 NaOH 를 이용함으로써 제거하는 것일 것이다; 또한 화합물 I_B 의 추가의 획득 방법은 문헌 [Kokatla and Lakshman, *Org. Lett.* (2010), **12**, 4478-4481] 에 기술된 바와 같이 진행될 것이다. 화합물 I_B 을 극성 비양성자성 용매 중, 염기의 존재 하에서 5-(4-브로모페닐)-4,6-디클로로피리미딘 또는 5-(4-브로모페닐)-4,6-디브로모피리미딘 (화학식 I_C 의 화합물로, 식 중 X 는 Br 또는 Cl 임) 과 반응시켜 화학식 I-1 의 화합물 (식 중, X 는 Br 또는 Cl 임) 을 획득할 수 있다. 화학식 I-1 의 화합물 (식 중, X 는 F 임) 을 획득하기 위해, 화학식 I-1 의 화합물 (식 중, X 는 Br 또는 Cl 임) 을, 염기의 존재 또는 부재 하에서 극성 비양성자성 용매 중 TBAF 히드레이트와 반응시킬 수 있다. 화학식 I_C 의 화합물 (식 중, X 는 Br 또는 Cl 임) 의 화합물을, 문헌 [Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861] 에 기재된 것 또는 WO 2010/091824 에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

[0144] 화학식 I-2 의 화합물은 시판 중이거나 (R 이 H 인 경우) 또는 화학식 I-2 의 화합물 (식 중, R 은 n-프로필임) 을 획득하기 위한 문헌 [Bolli et al., [*J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861] 에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다. (R 은 (C₁-C₆)알킬 또는 벤질인 경우).

[0145] **화학식 I-1 의 화합물의 용도**

[0146] 화학식 I-1 의 화합물 (식 중, X 는 Br 또는 Cl 임) 을, 특히 화학식 I 의 화합물 (예를 들어 상기 구현예 1) 참조) 를 직접 획득하는데 사용할 수 있거나, 또는 (염기의 존재 또는 부재 하 TBAF 와의 반응에 의해) 화학식 I-1 의 화합물 (식 중, X 는 F 임) 을 획득하는데 이용할 수 있다. 화학식 I-1 의 화합물 (식 중, X 는 F 임) 을, 화학식 I 의 화합물을 획득하는데 특히 이용할 수 있다 (예를 들어 상기 구현예 1) 참조).

[0147] **본원에서 사용된 약어 및 용어**

[0148] 약어:

- [0149] 하기 약어는 명세서 및 실시예 전반에 걸쳐 사용된다:
- [0150] Ac 아세틸
- [0151] approx. 약
- [0152] aq. 수성
- [0153] BOP 1*H*-벤조트리아졸-1-일옥시-트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트
- [0154] DAD 다이오드 어레이 검출
- [0155] DBU 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔
- [0156] DCM 디클로로메탄
- [0157] DMAC 디메틸아세트아미드
- [0158] DME 1,2-디메톡시에탄
- [0159] DMF 디메틸포름아미드
- [0160] DMSO 디메틸설폭사이드
- [0161] EA 에틸 아세테이트
- [0162] eq. 당량(들)
- [0163] Fmoc 9-플루오렌닐메톡시카르보닐
- [0164] GC 기체 크로마토그래피
- [0165] Hept 헵탄
- [0166] iPrOH 이소프로판올
- [0167] iPrOAc 이소프로필 아세테이트
- [0168] IT 내부 온도
- [0169] LC-MS 액체 크로마토그래피 - 질량 분광법
- [0170] MeCN 아세토니트릴
- [0171] MS 질량 분광법
- [0172] NMP *N*-메틸-2-피롤리돈
- [0173] org. 유기
- [0174] RT 실온
- [0175] % a/a 면적비로 측정된 백분율 (%)
- [0176] TBAF 테트라-*n*-부틸암모늄 플루오라이드
- [0177] TFA 트리플루오로아세트산
- [0178] THF 테트라히드로푸란
- [0179] t_R 체류 시간
- [0180] 본원에서 사용된 특정한 용어의 정의:
- [0181] 하기 단락은 본 발명에 따른 화합물에 대한 각종 화학적 부분 뿐 아니라 본원에서 사용된 기타 특정한 용어의 정의를 제공하고, 이는 명백하게 설정된 정의가 보다 넓거나 보다 좁은 정의를 제공하지 않는 한, 명세서 및 청구항 전반에 걸쳐 동일하게 적용되는 것으로 의도된다:
- [0182] ◆ 용어 "알킬"은 1 내지 6 개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄형 또는 분지형 알킬기를 지칭한다. 용어 "(C₁-

C_x알킬" (x 는 정수임) 은 1 내지 x 개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄형 또는 분지형 알킬기를 지칭한다. 예를 들어, (C₁-C₆)알킬기는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬기의 대표예는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, n-부틸, iso-부틸, sec-부틸 및 tert-부틸을 포함한다.

- [0183] ◆ 용어 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 바람직하게 불소 또는 염소를 지칭한다.
- [0184] ◆ 표현 "극성 비양성자성 용매"는 1.5 Debye 이상의 전기 쌍극자 모멘트를 갖고 산성 수소를 갖지 않는 용매를 지칭한다. 극성 비양성자성 용매의 대표예는 MeCN, 클로로벤젠, EA, iPrOAc, THF, NMP, 디옥산, DMAC, DME, DMF, DMSO 또는 술폴란을 포함한다.
- [0185] ◆ 표현 "비양성자성 용매의 극성 혼합물"은 산성 수소를 갖지 않는 용매들의 혼합물을 지칭하고, 이때 상기 혼합물은 전기 쌍극자 모멘트가 1.5 Debye 이상이다. 비양성자성 용매들의 혼합물의 대표예는 이에 제한되는 것은 아니나 하기를 포함한다: 두 용매들의 혼합물, 이때 이들 용매 중 첫번째 것은 톨루엔 및 DCM 으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 이들 용매들 중 두번째 것은 MeCN, 클로로벤젠, EA, iPrOAc, THF, NMP, 디옥산, DMAC, DME, DMF, DMSO 및 술폴란; 또는 톨루엔, DCM 과 MeCN, 클로로벤젠, EA, iPrOAc, THF, NMP, 디옥산, DMAC, DME, DMF, DMSO 및 술폴란으로 이루어진 군으로부터 선택된 용매의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0186] ◆ 본원에서 이용되는 바와 같은 표현 "실온"은 20 내지 30℃ 의 온도, 바람직하게 25℃ 를 지칭한다.
- [0187] ◆ 온도에 관하여 사용되지 않는 한, 수치 "X" 앞에 놓인 용어 "약" 또는 "대략" 은, 본 출원에서 X - (X 의 10%) 내지 X + (X 의 10%) 의 간격, 및 바람직하게는 X - (X 의 5%) 내지 X + (X 의 5%) 의 간격을 의미한다. 온도의 특정한 경우, 온도 "Y" 앞에 놓인 용어 "약" 은, 본 출원에서 온도 (Y - 10℃) 내지 (Y + 10℃) 의 간격, 및 바람직하게는 (Y - 5℃) 내지 (Y + 5℃) 의 간격을 의미한다.
- [0188] 본 발명의 특정 구현예가 하기 실시예에 기재되며, 이는 본 발명을 보다 상세하게 예시하기 위한 것으로, 이의 범위를 한정하려고 하는 것이 아니다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0189] **실시예**
- [0190] 제시되는 모든 온도는 외부 온도이며, ℃ 로 표시하였다. 화합물은 ¹H-NMR (400 MHz) 또는 ¹³C-NMR (100 MHz) (Bruker; 화학적 이동 δ 는 사용되는 용매에 비례하여 ppm 으로 표시됨; 다중도: s = 단일항, d = 이중항, t = 삼중항, p = 오중항, hex = 육중항, hept = 칠중항, m = 다중항, br = 넓은 (broad), 커플링 상수는 Hz 로 표시됨); GC-MS; LC-MS (HP 1100 Binary Pump 및 DAD 가 장착된 Finnigan Navigator) 로 특징화하였다.
- [0191] **LC-MS 방법 1 의 매개변수:**
- [0192] 주입 부피: 2 μl
- [0193] 컬럼: Kinetex C18, 2.6 μm, 2.1 x 50 mm
- [0194] 컬럼 유량: 1 mL/분
- [0195] 용리액: 용리액 A: 물 + 0.08% TFA
- [0196] 용리액 B: MeCN + 0.012% TFA
- [0197] 구배: 2.0 분 95% B
- [0198] 2.8 분 95% B
- [0199] 3.0 분 5% B
- [0200] 온도: 40℃
- [0201] 검출기 파장: 210 nm

[0202] LC-MS 방법 2 의 매개변수:

[0203] 주입 부피: 0.40 μ l

[0204] 컬럼: Hypersil Gold, 1.7 μ m, 3.0 x 50 mm

[0205] 컬럼 유량: 1.2 mL/분

[0206] 용리액: 용리액 A: 물 + 0.04% TFA

[0207] 용리액 B: MeCN

[0208] 구배: 0.0 분 2% B

[0209] 4.5 분 90% B

[0210] 5.7 분 90% B

[0211] 6.0 분 2% B

[0212] 온도: 40°C

[0213] 검출기 파장: 210 nm

[0214] LC-MS 방법 3 의 매개변수:

장비	HPLC 시스템, Acquity UPLC Waters , 데이터 획득 시스템 구비(즉, Empower)			
정지상	Waters Acquity UPLC BEH C18 (Part No. 186002350)			
컬럼	50 mm x 2.1 mm, 1.7 μ m			
컬럼온도	20°C			
온도 자동샘플러	5°C			
검출 파장	260 nm, 분해 (resolution) 1.2 nm			
이동상	구배 모드 이동상 A: H2O/ACN/TFA (95/5/0,1%v/v) 이동상 B: ACN/H2O/TFA (95/5/0,1%v/v)			
압력 (정보를 위해)	ca. 580 bar			
구배 조성	시간 (min)	%A	%B	유속 (mL/min)
	0	90	10	0.6
	5	40	60	0.6
	7	0	100	0.6
	7.5	0	100	0.6
	7.6	90	10	0.6
	9	90	10	0.6
주입 부피	1 μ L			
실시 시간	9 min			
크로마토그래피 시간	9 min			

[0215]

[0216] 실시예 1: 5-(4-브로모페닐)-4-(2-((5-브로모피리미딘-2-일)옥시)에톡시)-6-클로로피리미딘:

[0217] 변형 I:

[0218] 5-(4-브로모페닐)-4,6-디클로로피리미딘 (26.7 g; 88.0 mmol) 및 2-((5-브로모피리미딘-2-일)옥시)에탄올 (20 g; 91.3 mmol; 1.04 eq.; 문헌 [Kokatla and Lakshman, *Org. Lett.* (2010), **12**, 4478-4481] 에 기재된 바와 같이 제조) 를, 톨루엔 (266 mL) 중 현탁했다. KOtBu (11.3 g, 101 mmol, 1.15 eq.) 를 10-20°C 에서 분할 첨가하였다. 생성 혼합물 (백색의 현탁물 내지 오렌지색 혼합물) 을, 20-25°C 에서 교반했다. 1.5 시간 후, 40% aq. 시트르산 (100 mL) 을, pH 가 약 2-3 이 될 때까지 첨가하였다. 층들을 분리시켰다. 유기상을 3 회 물 (100 mL) 로 세정하고 건조될 때까지 농축시켜 미정제 표제 화합물을 오렌지색 오일 (46 g) 로서 수득했다. MeOH (65 mL) 를 첨가하고, 황색 침전물을 형성했다. 더 많은 MeOH (160 mL) 을 첨가하고, 생성 현탁물을 환류 하 30 분 동안 슬러리화했다 (slurried). 이것을 20-25°C 로 냉각

시켰다. 이것을 여과해 내고, MeOH 로 린스하고, 진공 하 건조시켜 표제 화합물을 백색 분말로서 수득했다 (36.3 g; 85% 수율).

- [0219] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.54 (s, 1H); 8.50 (s, 2H); 7.55-7.51 (m, 2H); 7.22-7.18 (m, 2H); 4.78-4.74 (m, 2H); 4.66-4.64 (m, 2H).
- [0220] $[\text{M}+1]^+$ = 485 및 487.
- [0221] LC-MS (방법 1): t_R = 1.97 min; 96.5% a/a,
- [0222] 변형 II:
- [0223] 5-(4-브로모페닐)-4,6-디클로로피리미딘 (100 g; 329 mmol) 및 2-((5-브로모피리미딘-2-일)옥시)에탄올 (72.1 g; 329 mmol; 1 eq.; 문헌 [Kokatla and Lakshman, *Org. Lett.* (2010), **12**, 4478-4481] 에 기재된 대로 제조) 을, 톨루엔 (1 L) 중 현탁했다. 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔 (73.6 mL; 493 mmol; 1.5 eq.) 을, 20-40°C 에서 적가했다. 생성 혼합물을 80-85°C 에서 5 시간 동안 교반했다. 이것을 20-25°C 로 냉각되게 하였다. 물 (1 L) 을 첨가했다. 층들을 분리했다. 유기상을 시트르산 (1 L) 의 10% 수성 용액으로 세정했다. 층들을 분리하고, 수성상을 톨루엔 (500 mL) 으로 역추출하였다. 조합된 유기 추출물을 물로 세정했다. 톨루엔을 진공 하 50-55°C 에서 iPrOH 로 교환했다. 생성 혼합물을 50-55°C 에서 2 시간 동안 교반했다. 이것을 20-25°C 로 2 시간에 걸쳐 냉각시키고, 여과해내고 iPrOH 로 린스해 표제 화합물을 백색 분말로서 수득했다 (136 g; 85% 수율).
- [0224] 생성물은 변형 I 의 생성물에 대해 수득된 것과 동등한 NMR 데이터를 가졌다.
- [0225] 실시예 2: 5-(4-브로모페닐)-4-(2-((5-브로모피리미딘-2-일)옥시)에톡시)-6-플루오로피리미딘:
- [0226] 변형 I:
- [0227] 실시예 1 의 화합물 (20.0 g; 41.1 mmol; 1.0 eq.) 및 세슘 플루오라이드 (7.5 g; 49.3 mmol; 1.2 eq.) 를, DMSO (200 mL) 중 현탁했다. 이것을 70-75°C 로 4 시간에 걸쳐 가열했다. 갈색 반응 혼합물을 20-25°C 로 냉각했다. 이것을 EA (140 mL) 로 희석하고, 물 (140 mL), 10% aq. 시트르산 용액 (140 mL) 및 염수 (140 mL) 로 세정했다. 이것을 건조될 때까지 농축시켜 표제 화합물을 미정제 황색 고체로서 수득했다. 이 물질을 iPrOH (40 mL) 중 현탁하고, 환류 하 10 분 동안 가열했다. THF (5 mL) 을 첨가하고, 생성 혼합물을 환류 하 10 분 동안 가열해 맑은 용액을 수득했다. 이것을 IT = 43°C 에서 시딩하면서 단독으로 20-25°C 로 냉각되게 하였다. 이것을 여과해내고, iPrOH (5 mL) 로 린스하고, 진공 하 건조시켜 표제 생성물을 황색 고체로서 수득하였다 (17.9 g, 93% 수율).
- [0228] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.52 (s, 2H); 8.47 (d, J = 1.9 Hz, 1H); 7.55-7.51 (m, 2H); 7.36-7.33 (m, 2H); 4.84-4.82 (m, 2H), 4.72-4.70 (m, 2H).
- [0229] $[\text{M}+1]^+$ = 471 및 473.
- [0230] LC-MS (방법 1): t_R = 1.92 min; 100% a/a,
- [0231] 변형 II:
- [0232] 실시예 1 의 화합물 (5.0 g; 10.3 mmol; 1.0 eq.) 및 TBAF·3H₂O (5.4 g; 17.0 mmol; 1.7 eq.) 을, DMSO (50 mL) 중 현탁했다. 혼합물을 20-25°C 에서 6 시간 동안 교반했다. EA 를 첨가한 후 (50 mL), 포화 수성 CaCl₂ (10 mL) 용액을 첨가했다. 층들을 분리하고, 유기 상을 3 회 염수 (매 회 50 mL) 로 세정한 다음, 물로 (25 mL) 1 회 세정했다. 유기 상을 감압 하 건조될 때까지 농축했다. 잔류물을 iPrOH (10 mL) 및 THF (1.25 mL) 로부터 재결정화하여 표제 생성물을 백색 분말로서 수득했다 (3.2 g, 66% 수율).
- [0233] 생성물은 변형 I 의 생성물에 대해 수득된 것과 동등한 NMR 데이터를 가졌다.
- [0234] LC-MS (방법 1): t_R = 1.92 min; 88% a/a.
- [0235] 변형 III:

- [0236] 반응기를 실시예 1 의 화합물 (600 g; 1.23 mol; 1.0 eq.), 세슘 플루오라이드 (562 g; 3.69 mol; 3.0 eq.), DMSO (3 L) 및 톨루엔 (1.2 L) 으로 충전했다. 톨루엔을 증류해내고, 잔류 혼합물을 70 °C 에서 2 시간 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, EA (2.4 L) 및 물 (2.4 L) 을 첨가했다. 층들을 분리하고, 유기층을 연속해서 7.5% w/v CaCl₂ 용액 (2.4 L), 염수 (2.4 L) 및 물 (3 L) 로 세정했다. 용매를 iPrOH (2.4 L) 로 교환하고, THF (150 mL) 를 첨가하고, 슬러리를 환류 가열했다. 생성 용액을 천천히 실온까지 냉각시켰다. 여과, iPrOH (0.6 L) 로의 세정 및 건조로, 표제 화합물을 황백색의 고체로서 수득했다 (526 g, 91% 수율).
- [0237] LC-MS (방법 3): t_R = 5.27 min; 99.3% 순도.
- [0238] 실시예 3: {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-에톡시]-피리미딘-4-일}-술폰아미드의 제조:
- [0239] 변형 I:
- [0240] 실시예 1 의 화합물 (25 g; 51.4 mmol), 술폰아미드 (5.4 g; 56.5 mmol; 1.1 eq.), TBAF·3H₂O (48.6 g, 154 mmol, 3 eq.) 및 탄산칼륨 (21.3 g, 154 mmol, 3 eq.) 을, DMSO (250 mL) 중 20-25°C 에서 현탁했다. 혼합물을 1 시간 동안 70-75°C 로 가열했다. 이 시점에서, LC-MS 는 완전 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 10-15°C 로 냉각시켰다. 물 (200 mL) 및 DCM (350 mL) 을 첨가했다 (주의: 발열). 층들을 분리하고 유기상을 2 회 물 (200 mL) 로 세정했다. 이것을 20% 수성 시트르산 (200 mL) 및 물 (200 mL; pH 약 3-4) 로 세정했다. 유기상을 건조될 때까지 농축해 미정제 표제 화합물을 오렌지색 오일로서 수득했다. 이 물질을 DCM 으로 Isolute (30 g) 상 흡착했다. 상기 잔류물을 실리카 겔 (300 g) 상 용매로서 EA 를 이용해 (600 mL) 정제해 백색 포말 (foam) (26 g) 을 수득했다. 후자를 EA (50 mL) 중 용해하고, 환류 가열했다. 자발적 결정화가 관찰되었다. 이것을 환류 하 10 분간 가열했다. 더 많은 EA (50 mL) 를 첨가했다. 이것을 20-25°C 까지 냉각되게 하고, 여과하고, EA 로 린스하고, 진공 하 건조시켜 표제 화합물을 백색 분말로서 수득했다 (12.6 g; 45% 수율).
- [0241] 생성물은 문헌 [Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861] 과 연관된 지지 정보에서 보고된 것과 동등한 NMR 데이터를 가진다.
- [0242] 변형 II:
- [0243] 실시예 1 의 화합물 (10 g; 20.6 mmol), 술폰아미드 (2.2 g; 56.5 mmol; 1.1 eq.), TBAF·3H₂O (16.2 g, 51.4 mmol, 2.5 eq.) 및 탄산칼륨 (7.1 g; 51.4 mmol; 2.5 eq.) 을, DMSO (50 mL) 중 20-25°C 에서 현탁했다. 혼합물을 1 시간 동안 70-75°C 로 가열했다. 이 시점에서, LC-MS 는 완전 전환을 지시하였다. 반응 혼합물을 10-15°C 까지 냉각시켰다. 물 (100 mL) 및 DCM (100 mL) 을 첨가했다 (주의: 발열). 층들을 분리하고, 유기상을 염수 (pH = 11 로; 100 mL) 로, 40% aq. 시트르산 (pH = 3; 100 mL) 로, 2 회 염수 (100 mL) 및 최종적으로 물 (50 mL) 로 세정했다. 혼합물을 약 50 mL 의 잔류 부피까지 농축했다. 이것을 20-25°C 에서 시딩했다. 결정화를 20-25°C 에서 서서히 행했다. 이것을 4°C 로 냉각시키고 1 시간 동안 교반했다. 이것을 여과해내고, 냉 DCM (10 mL) 로 세정하고, 진공 하 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다 (7.1 g, 63% 수율).
- [0244] 생성물은 문헌 [Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861] 관련 지지 정보에 보고된 것과 동등한 NMR 데이터를 가졌다.
- [0245] 변형 III:
- [0246] 실시예 1 의 화합물 (100 g; 206 mmol), 술폰아미드 (21.7 g; 226 mmol; 1.1 eq.), TBAF·3H₂O (162 g; 514 mmol; 2.5 eq.) 및 탄산칼륨 (71 g; 514 mmol; 2.5 eq.) 을, DMSO (500 mL) 중 20-25°C 에서 현탁했다. 혼합물을 70-75°C 로 2 시간 동안 가열했다. 이 시점에서, LC-MS 는 완전 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 10-15°C 까지 냉각시켰다. 물 (1 L) 및 EA (1 L) 를 첨가했다 (주의: 발열). 층들을 분리하고, 유기상을 염수 (1 L) 로 세정했다. 이것을 포화 CaCl₂ 용액 (1 L) 다음 40% aq. 시트르산 (1 L)으로, 3 회 염수 (1 L) 로 및 최종적으로 물 (0.5 L) 로 세정했다. 혼합물을 RT 에서 시딩하고, 0 °C 로 15 시간에 걸쳐 냉각되게 하였다. 이것을 여과해내고, 냉 EA (100 mL) 로 세정하고, 진공 하 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다 (52 g; 46% 수율).

- [0247] 생성물은 문헌 [Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861] 연관 지지 정보에서 보고된 것과 동등한 NMR 데이터를 가졌다.
- [0248] LC-MS (방법 2): $t_R = 2.80$ min; 98.5% a/a.
- [0249] 변형 IV:
- [0250] 실시예 2 의 화합물 (2 g; 4.25 mmol), 술파미드 (0.45 g; 4.68 mmol; 1.1 eq.) 및 탄산칼륨 (1.5 g; 10.6 mmol; 2.5 eq.) 을 DMSO (10 mL) 중 현탁했다. 이것을 70 °C 로 15 시간 동안 가열했다. 혼합물을 20-25°C 까지 냉각시켰다. 시트르산의 40% 수성 용액을 적가한 다음 (20 mL), DCM (20 mL) 로 적가했다. 층들을 분리하고, 유기상을 염수 (20 mL) 및 물 (10 mL) 로 세정했다. 조합된 유기층을 잔류 부피 약 20 mL 까지 감압 하 농축했다. 이것을 0-5°C 까지 냉각시키고, 냉 DCM (5 mL) 로 세정하고, 여과하고, 감압 하 (40°C, 10 mbar) 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다 (1.51 g, 65% 수율).
- [0251] 생성물은 문헌 [Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861] 관련 지지 정보에 보고된 것과 동등한 NMR 데이터를 가졌다.
- [0252] LC-MS (방법 1): $t_R = 1.59$ min; 99.0% a/a.
- [0253] 변형 V:
- [0254] 실시예 2 의 화합물 (2 g; 4.25 mmol), 술파미드 (0.58 g; 6.0 mmol; 1.4 eq.) 세슘 플루오라이드 (1.6 g; 10.4 mmol; 1.5 eq.) 및 탄산칼륨 (1.8 g; 12.7 mmol; 3 eq.) 을, DMSO (10 mL) 중 20-25°C 에서 현탁했다. 혼합물을 15 시간 동안 70-75°C 까지 가열하였다. 이 시점에서, LC-MS (방법 1) 는 완전 전환을 지시하였다. 반응 혼합물을 10-15°C 로 냉각시키고, DCM (20 mL) 및 30% 수성 시트르산 용액 (20 mL) 을 첨가했다. 층들을 분리하고, 유기상을 건조될 때까지 농축하기 전 30% 수성 시트르산으로 2 회 세정했다. 잔류물을 DCM (10 mL) 중 녹이고, 30 분간 슬러리화하고, 여과해내어 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다 (400 mg; 17% 수율).
- [0255] 생성물은 문헌 [Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861] 관련 지지 정보에 보고된 것과 동등한 NMR 데이터를 가졌다.
- [0256] LC-MS (방법 1): $t_R = 1.57$ min; 98.4% a/a.
- [0257] 변형 VI:
- [0258] 실시예 2 의 화합물 (100 g; 0.213 mol; 1.0 eq.), 술파미드 (40.9 g; 0.425 mol; 2.0 eq.), K_2CO_3 (147 g) 및 DMSO (500 mL) 의 혼합물을 70 °C 로 3 시간 동안 가열했다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 EA/iPrOAc 1:1 (300 mL) 로 세정했다. 용액을 차콜로 처리하고, EA/iPrOAc 1:1 (300 mL) 로 린스한 후, 1M aq. NaOAc 용액 (500 mL) 을 첨가했다. 수성 상을 EtOAc/iPrOAc 1:1 (500 mL) 로 세정했다. 1M H_2SO_4 (200 mL) 를 천천히 첨가하여, 미정제 생성물을 결정화하고, 이를 2 회 물 (2 x 1 L) 로 세정했다. 미정제 물질을 물 (1 L) 중 실온에서 3 시간 슬러리화하였다. 여과 및 물 (1 L) 로의 세정 후, 물질을 건조시켜 표제 화합물을 황백색 고체로서 수득하였다 (75 g, 65% 수율).
- [0259] 생성물은 문헌 [Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861] 관련 지지 정보에 보고된 것과 동등한 NMR 데이터를 가졌다.
- [0260] LC-MS (방법 3): $t_R = 3.77$ min; 99.5% 순도.
- [0261] 변형 VII:
- [0262] 실시예 1 의 화합물 (10.00 g; 20.6 mmol; 1.0 eq.), 세슘 플루오라이드 (9.378 g; 61.7 mmol; 3.0 eq.) 및 DMSO (25 mL) 의 혼합물을 70 °C 에서 2.5 시간 동안 교반했다. 탄산칼륨 (14.2 g; 103 mmol; 5.0 eq.) 및 술파미드 (3.95 g; 41.1 mmol; 2.0 eq.) 를 첨가하고, 가열을 추가 3 시간 동안 지속했다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 EA/iPrOAc 1:1 (50 mL) 로 세정했다. 조합된 여과물을 1M H_2SO_4 (10 mL) 로 산성화하여, 흐릿한 용액을 수득하였다. 물 (50 mL) 을 첨가하여 현탁물을 형성시켰다. 고체를 여과하고, 물 (2 x 100 mL) 로 2 회 세정하고, 건조시켜 표제 화합물을 백색 분말로서

수득했다 (8.6 g; 77% 수율).

[0263] 생성물은 문헌 [Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861] 관련 지지 정보에 보고된 것과 동등한 NMR 데이터를 가졌다.

[0264] **실시예 4: 프로필-술폰산 {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-에톡시]-피리미딘-4-일}-아미드 (마시텐탄)의 제조:**

[0265] 변형 I:

[0266] 실시예 1의 화합물 (10 g; 20.6 mmol), 프로필술폰아미드 (3.1 g; 22.6 mmol; 1.1 eq.; [Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861]에 기재된 대로 제조), TBAF·3H₂O (19.5 g; 61.7 mmol; 3 eq.) 및 탄산칼륨 (8.5 g; 61.7 mmol; 3 eq.)을, DMSO (100 mL) 중 현탁했다. 혼합물을 100°C로 1시간 동안 가열한 다음 20-25°C로 냉각시켰다. 물 (100 mL) 및 DCM (100 mL)을 첨가했다. 유기층을 3회 물 (매회 100 mL), 20% aq. 시트르산 (100 mL) 및 물 (100 mL)로 세정한 후 건조될 때까지 감압 하 농축했다. 잔류물을 EA (15 mL) 중 현탁하고, 환류 하 가열하였다. Hept (30 mL)을 첨가했다. 혼합물을 단독으로 20-25°C로 냉각되게 하였다. 침전물을 여과해내고, Hept (10 mL)로 린스하였다. 그에 따라 수집한 베이지색 고체 (11.0 g)를 EA (30 mL) 및 Hept (25 mL)로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다 (6.4 g; 53% 수율).

[0267] 생성물은 문헌 [Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861]에 보고된 것과 동등한 MS 및 NMR 데이터를 가졌다.

[0268] LC-MS (방법 1): t_R = 1.89 min; 100% a/a.

[0269] 변형 II:

[0270] 실시예 2의 화합물 (2 g; 4.25 mmol), 프로필술폰아미드 (735 mg; 5.32 mmol; 1.2 eq.; 문헌 [Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861]에 기재된 대로 제조), 세슘 플루오라이드 (2.0 g; 12.8 mmol; 3 eq.) 및 탄산칼륨 (1.7 g; 12.8 mmol; 3 eq.)을, DMSO (20 mL) 중 20-25°C에서 현탁했다. 혼합물을 15시간 동안 70-75°C로 가열했다. 물 (20 mL) 및 DCM (20 mL)을 첨가했다. 층들을 분리하고, 유기상을 30% aq. 시트르산 (20 mL)으로 세정한 후 건조될 때 까지 농축하였다. 잔류물을 톨루엔으로부터 재결정화하여 표제 화합물을 백색 분말로서 수득했다 (600 mg; 24% 수율).

[0271] 생성물은 문헌 [Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861]에 보고된 것과 동등한 MS 및 NMR 을 가졌다.

[0272] LC-MS (방법 1): t_R = 1.83 min; 96.7% a/a.

[0273] **실시예 5: 벤질-술폰산 {5-(4-브로모-페닐)-6-[2-(5-브로모-피리미딘-2-일옥시)-에톡시]-피리미딘-4-일}-아미드의 제조:**

[0274] 실시예 2의 화합물 (14 g; 28.7 mmol), 벤질술폰아미드 칼륨 염 (7.09 g; 31.6 mmol; 1.1 eq.; 문헌 [Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012) **55**, 7849-7861]에 기재된 대로 제조), TBAF·3H₂O (27.2 g; 86.2 mmol; 3 eq.) 및 탄산칼륨 (15.9 g; 115 mmol; 4 eq.)을, DMSO (140 mL) 중 20-25°C에서 현탁했다. 혼합물을 100-105°C로 1시간 동안 가열했다. 이 지점에서, LC-MS (방법 1)는 완전한 전환을 지시하였다. 반응 혼합물을 10-15°C로 냉각했다. 물 (140 mL) 및 DCM (140 mL)을 첨가했다. 층들을 분리하고, 유기층을 2회 물 (140 mL), 10% aq. 시트르산 (140 mL) 및 물 (140 mL)로 세정했다. 이것을 감압 하 농축했다. 오일 잔류물을 실리카 겔 상 플래시 (flash) 크로마토그래피 (용리액: Hept / EA) 로써 정제하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다 (4.75 g, 26% 수율).

[0275] 생성물은 문헌 [Bolli et al., *J. Med. Chem.* (2012), **55**, 7849-7861]에 보고된 것과 동등한 NMR 데이터를 가졌다.

[0276] [M+1]⁺ = 635 및 637.

[0277] LC-MS (방법 1): t_R = 1.94 min; 81.0% a/a.